

## **Immunsejtek poli(ADP-ribóz) polimeráz aktivációjának szerepe gyulladásos bélbetegségben**

Vezető kutató: Dr. Horváth Eszter Mária, PhD, egyetemi docens

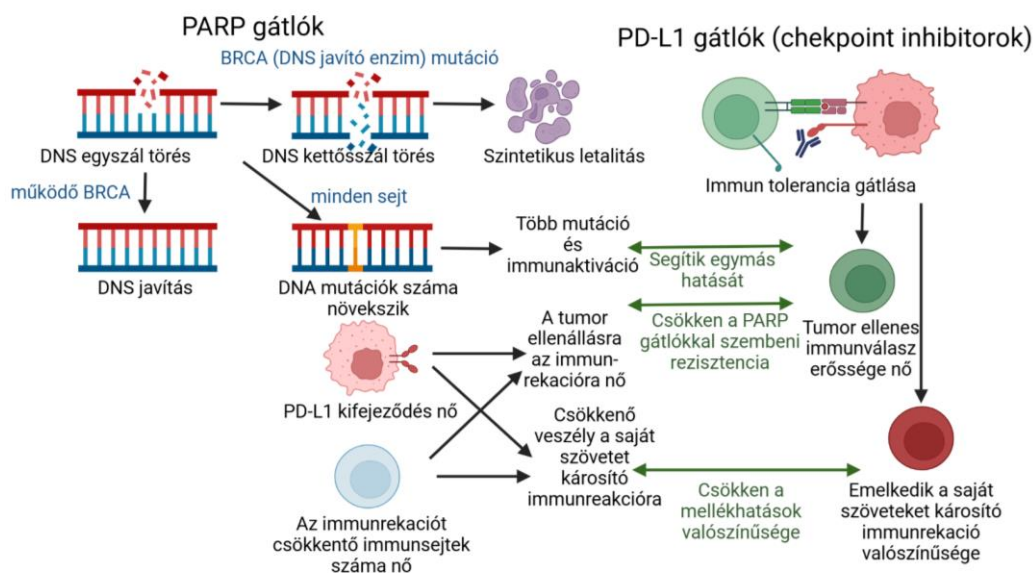
Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatásával (NKFI-FK 129206)

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) krónikus gyulladásos rendellenességek; a két fő altípusuk a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa, a becsült előfordulása pedig 0,3%. Az esetek mintegy 15-30% -a gyermekkorban kezdődik, ami egy életen át kezelésre szorul, és gyakran súlyos komplikációk kísérik. Az e területen folytatott intenzív kutatások ellenére a betegség etiológiája még nem teljesen tisztázott, és a betegségre nincs általános, mindenki számára alkalmazható kezelés. A gyulladásos bélbetegségek patomechanizmusának vizsgálata fontos a betegség korai szakaszának megértéséhez

Az IBD egy multifaktoriális betegség, melyet oxidatív szöveti sérülés kísér. Az oxidatív károsodás egy enzim, a poli (ADP-ribóz) polimeráz-1 (PARP-1) aktiválódásához vezethet. A PARP1 enzim egyik feladata a DNS károsodások érzékelése, és működésével hozzájárul azok javításához, azonban jelentősebb aktivációjakor tovább súlyosbíthatja a gyulladásos folyamatot. Korábbi állatkísérletes vizsgálatok azt mutatták, hogy mind a PARP-1, mind a PARP-2 hiányának védő hatása lehet a gyulladásos bélbetegségben. Ezzel szemben Crohn betegségben szenvedő páciensek szövetmintáiban, illetve immunsejtjeiben alacsonyabb PARP-1 aktivitást mértek. A közelmúltban végzett vizsgálatok azt is jelezték, hogy a Crohn-betegség patogenezisében kóros immunsejt-válasz, például kóros T-limfocita-válasz is szerepet játszik. A PARP-1 és a PARP-2 szintén szerepet játszik a T-sejt-válasz szabályozásában. Célunk a PARP-1 és PARP-2 sejtspecifikus szerepének vizsgálata a gyulladásos bélbetegségek patogenezisében. A PARP enzimet (részben PARP-1 specifikus) gátló gyógyszerek már jelenleg is klinikai használatban vannak bizonyos rákos megbetegedések, például petefészek és prosztata rák kezelésében. Mindezek fényében felmerül a PARP gátlók esetleges alkalmazása IBD kezelésében. A PARP-1 vagy T-sejt specifikus PARP-2 deficiens egértörzsek, illetve a PARP-1 / T-sejt specifikus PARP-2 kettős KO egerek segíthetnek a két enzim szerepének tisztázásában.

Eredményeink arra utalnak, hogy a poli(ADP-ribóz) polimerázok (PARP) T-limfocita funkciót moduláló hatása fontos szerepet játszik a gyulladásos bélbetegség (IBD) patogenezisében. A PARP-2 T-sejt-specifikus genetikai downregulációja védő hatásúnak bizonyult alacsony dózisu lipopoliszachariddal (baktériumok sejtfalában található, nem fertőző anyag, mely jellegzetes immunválaszt indukál) kiváltott vastagbélgyulladással szemben, amit a szövettani gyulladásos pontszám, a gyulladást fokozó mediátorok (pro-inflammatorikus citokinek) és az oxidatív stressz mérsékelt növekedése, valamint a regulátor T-sejtek (a gyulladást csökkentő szabályozó immunsejtek) nagyobb száma mutatott. A PARP2 T-sejt-specifikus downregulációja azonban tradicionális PARP1 knockout egerekben - amelyek bizonyítottan rezisztensek a kísérletes vastagbélgyulladással szemben - spontán krónikus vastagbélgyulladás kialakulásához vezetett, amelyet fokozott szövettani gyulladásos pontszám, oxidatív stressz és megváltozott sejthalál profil jellemzett. Bár a PARP-gátlók a gyulladásos bélbetegség korábbi rágcslómodelljeiben igen hatékonyak voltak, eredményeink alapján további pre-klinikai vizsgálatokra volna szükség a PARP gátlás hatásának megfelelő értékeléséhez IBD-ben.

A PARP-gátlóknak a T-sejtek működésére gyakorolt hatása szintén hozzájárulhat a szolid tumorok, például a petefészekrák PARP-gátló rezisztenciájához. A gyógyszerrezisztencia leküzdésére a T-sejtekre ellentétes hatást kifejtő immune checkpoint inhibitorok együttes adása vetődött fel.



A korábban a tudományos irodalomban megjelent korai klinikai vizsgálati adatok összesítő elemzése alapján (meta-analízis) azonban a kombinációs terápia nem növeli jelentősen a PARP-gátlók hatékonyságát, így további randomizált kettős vak klinikai vizsgálatok lennének szükségesek a kombinációs kezelés hatékonyságának tisztázására.

### A pályázat témájában eddig megjelent publikációk

1. E.M. Horváth , M. Bencsics , B. Bányai , H. Ke, F. Dantzer, N. Hanini, R. Benkő: **Role of PARP2 expression of Tcells in the inflammatory response of big intestines**, FEBS 2021 advanced course on Cellular Stress and ADP-ribosylation, poster presentation, 2021
2. Bencsics Máté, Benkő Rita, Bányai Bálint, Haoran Ke, Horváth Eszter Mária: **Poli(ADP-ribóz) polimerázok vizsgálata a vastag bél gyulladásos folyamatainak állatkísérletes modelljében**, Magyar Élettani Társaság Vándorgyűlése, oral presentation, 2022
3. Máté Bencsics, Rita Benkő, Bálint Bányai, Haoran Ke, Eszter Mária Horváth: **Role of poly(ADP-ribose) polymerases in the inflammatory response of large intestine in animal experimental model**, Semmelweis Egyetem, PhD Tudományos napok, oral presentation, 2022
4. Bencsics Máté, Bányai Bálint, Ke Haoran, Csépanyi-Kömi Roland, Sasvári Péter, Dantzer Françoise, Hanini Najat, Benkő Rita, Horváth Eszter M.: **PARP2 downregulation in T cells ameliorates lipopolysaccharide-induced inflammation of the large intestine**, FRONTIERS IN IMMUNOLOGY 14: 1135410, 2023 \*

**A pályázat témájához tágabban kapcsolódó publikációk, melyekben a pályázat feltüntetésre került**

5. Bányai B., Répás C., Miklós Z., Johnsen J., Horváth E.M., Benko R.: ***Delta 9-tetrahydrocannabinol conserves cardiovascular functions in a rat model of endotoxemia: Involvement of endothelial molecular mechanisms and oxidative/nitrosative stress***, PLOS ONE 18: (6) 0287168, 2023 \*
6. Bányai Bálint, Vass Zsolt, Kiss Stella, Balogh Anikó, Brandhuber Dóra, Karvaly Gellért, Kovács Krisztián, Nádasy György L., Hunyady László, Dörnyei Gabriella, Horváth Eszter Mária, Szekeres Mária: ***Role of CB1 cannabinoid receptors in vascular responses and vascular remodeling of the aorta in female mice***, INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 24: (22) 16429, 2023 \*
7. Gerszi Dóra, Orosz Gergő, Török Marianna, Szalay Balázs, Karvaly Gellért, Orosz László, Hetthéssy Judit, Vásárhelyi Barna, Török Olga, Horváth Eszter M, Várbíró Szabolcs: ***Risk estimation of gestational diabetes mellitus in the first trimester***, JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 2023:, 2023 \*
8. Greff Dorina, Juhász Anna E., Váncsa Szilárd, Váradi Alex, Sipos Zoltán, Szinte Julia, Park Sunjune, Hegyi Péter, Nyirády Péter, Ács Nándor, Várbíró Szabolcs, Horváth Eszter M.: ***Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials***, REPRODUCTIVE BIOLOGY AND ENDOCRINOLOGY 21: (1) 10, 2023 \*
9. Greff Dorina, Váncsa Szilárd, Váradi Alex, Szinte Julia, Park Sunjune, Hegyi Péter, Nyirády Péter, Ács Nándor, Horváth Eszter Mária, Várbíró Szabolcs: ***Myo-inositols Prevent Gestational Diabetes Mellitus and Related Complications : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials***, NUTRIENTS 15: (19) 4224, 2023 \*
10. Süli Anita, Magyar Péter, Vezér Márton, Bányai Bálint, Szekeres Mária, Sipos Miklós, Mátrai Máté, Hetthéssy Judit Réka, Dörnyei Gabriella, Ács Nándor, Horváth Eszter Mária, Nádasy György L., Várbíró Szabolcs, Török Marianna: ***Effects of Gender and Vitamin D on Vascular Reactivity of the Carotid Artery on a Testosterone-Induced PCOS Model***, INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 24: (23) 16577, 2023 \*
11. Vezér M, Jóscai A, Bányai B, Ács N, Keszthelyi M, Soltész-Katona E, Szekeres M, Oláh A, Radovits T, Merkely B, Horváth EM, Nádasy GL, Török M, Várbíró S.: ***Impact of Sex and Exercise on Femoral Artery Function: More Favorable Adaptation in Male Rats***, LIFE-BASEL 13: (3) 778, 2023 \*