

Az ARHGAP25 szerepe gyulladásal járó betegségek patomechanizmusában

Összefoglaló

Vezető kutató: Dr. Csépanyi-Kömi Roland, PhD, egyetemi docens

A projekt a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatásával készült.
(NKFI-FK 128376)

Bevezetés

A gyulladásos betegségek – mint például az ízületi gyulladás vagy az allergiás bőrbetegségek – világszerte milliókat érintenek, és gyakran hosszú távú kezelést igényelnek. Ezekben az állapotokban az immunrendszer túlzott választ ad, amely végső soron a saját szövetek károsodását is okozhatja. Kutatásunk középpontjában az ARHGAP25 nevű fehérje állt, amelyről feltételeztük, hogy kulcsszerepet játszhat az immunsejtek működésének szabályozásában. Célunk az volt, hogy jobban megértsük, milyen hatással van ez a fehérje a gyulladásos folyamatokra, és hogy ennek ismeretében új lehetőségeket tárjunk fel a gyulladásos betegségek kezelésében.

A kutatás célkitűzései

- Az ARHGAP25 szerepének feltárása az ízületi gyulladás és a kontakt allergiás bőrgyulladás kialakulásában.
- Az immunsejtek – különösen a falósejtek – működésének vizsgálata ARHGAP25 hiányában.
- Az ARHGAP25 molekuláris kölcsönhatásainak és szabályozási mechanizmusainak feltérképezése.

Legfontosabb kutatási eredmények

Az autoantitestek által kiváltott ízületi gyulladás (arthritis) modelljében azt tapasztaltuk, hogy az ARHGAP25 hiánya jelentősen csökkenti a gyulladásos tüneteket. Az ilyen egerek ízületeiben kevesebb immunsejt halmozódott fel, és az ízületi funkcióik is jobban megmaradtak. A fájdalomérzet is enyhébb volt azoknál az állatoknál, amelyekből ez a fehérje hiányzott.

A kutatás során kimutattuk, hogy az ARHGAP25 nemcsak a vérsejtekben, hanem más sejtípusokban is kifejeződik – például az ízületi szövetekhez tartozó sejtekben is. A

fehérjénk hiánya részben ezen sejtekben, részben az immunsejtekben befolyásolja a gyulladásos jelzőmolekulák felszabadulását, mely végeredményben csökkent gyulladásához, és kisebb mértékű szövetkárosodáshoz vezet.

Az allergiás bőrgyulladás modellben (TNCB-indukált kontakt dermatitisz) szintén enyhébb gyulladás alakult ki, ha az egerek nem rendelkeztek ARHGAP25 fehérjével. Ez arra utal, hogy a fehérje más immunsejtek, például a T-sejtek működését is befolyásolja.

Vizsgálataink szerint az ARHGAP25 a sejtvezérlés szerkezetének szabályozásán keresztül hatással van az immunsejtek mozgására és működésére. Ezen hatását a gyulladást szabályozó NF- κ B jelátviteli útvonal egyik szabályozójaként fejt ki.

A fehérje molekuláris partnereinek feltérképezésére szolgáló vizsgálatok során több mint 30 olyan fehérjét azonosítottunk, amelyek az ARHGAP25-tel együttműködve szabályozhatják a sejt működést – köztük szerepeltek kis GTPázok (pl. RAC2, RHOG), jelátviteli fehérjék és szabályozó enzimek is.

Társadalmi hasznosulás és jövőbeli lehetőségek

Bár kutatásunk alapkutatásnak számít, eredményeink hozzájárulhatnak a gyulladásos betegségek – például a reumás ízületi gyulladás vagy az ekcéma – pontosabb megértéséhez. Az ARHGAP25 működésének feltérképezése új célpontot jelenthet a jövőbeni, személyre szabott gyógyszeres kezelések fejlesztésében. Mivel a fehérje több szinten is befolyásolja az immunválaszt, hosszú távon szerepet kaphat a gyulladás csillapítására irányuló terápiás megközelítésekben.

A pályázat témájába eddig megjelent tudományos közlemények:

1. [A novel BRET-Based GAP assay reveals phosphorylation-dependent regulation of the RAC-specific GTPase activating protein ARHGAP25.](#)
Wisniewski É, Czárán D, Kovács F, Bahurek E, Németh A, Sasvári P, Szanda G, Pettkó-Szandtner A, Klement E, Ligeti E, **Csépányi-Kömi R.** *FASEB J.* 2022 Nov;36(11):e22584. doi: 10.1096/fj.202200689R.
2. [Lacking ARHGAP25 mitigates the symptoms of autoantibody-induced arthritis in mice.](#)
Czárán D, Sasvári P, Horváth ÁI, Ella K, Sűdy ÁR, Borbély É, Rusznák K, Czéh B, Mócsai A, Helyes Z, **Csépányi-Kömi R.** *Front Immunol.* 2023 May 10;14:1182278. doi: 10.3389/fimmu.2023.1182278. eCollection 2023.
3. [Neutrophil-specific interactome of ARHGAP25 reveals novel partners and regulatory insights.](#)
Sasvári P, Pettkó-Szandtner A, Wisniewski É, **Csépányi-Kömi R.** *Sci Rep.* 2024 Aug 29;14(1):20106. doi: 10.1038/s41598-024-71002-4.

4. [ARHGAP25: a novel player in the Pathomechanism of allergic contact hypersensitivity.](#)
Czárán D, Sasvári P, Lőrincz K, Ella K, Gellén V, **Csépányi-Kömi R.**Front Immunol. 2025 Feb 26;16:1509713. doi: 10.3389/fimmu.2025.1509713. eCollection 2025.

További, a pályázathoz közvetlenül nem kapcsolódó közlemények, melyekben a pályázat feltüntetésre került:

1. [Hyperbaric Oxygen Therapy Dampens Inflammatory Cytokine Production and Does Not Worsen the Cardiac Function and Oxidative State of Diabetic Rats.](#)
Benkő R, Miklós Z, Ágoston VA, Ihonvien K, Répás C, Csépányi-Kömi R, Kerék M, Béres NJ, Horváth EM.Antioxidants (Basel). 2019 Nov 30;8(12):607. doi: 10.3390/antiox8120607.
2. [PARP2 downregulation in T cells ameliorates lipopolysaccharide-induced inflammation of the large intestine.](#)
Bencsics M, Bányai B, Ke H, Csépányi-Kömi R, Sasvári P, Dantzer F, Hanini N, Benkő R, Horváth EM.Front Immunol. 2023 Jun 30;14:1135410. doi: 10.3389/fimmu.2023.1135410. eCollection 2023.
3. [Mathematical modeling of transdermal delivery of topical drug formulations in a dynamic microfluidic diffusion chamber in health and disease.](#)
Szederkényi G, Kocsis D, Vághy MA, Czárán D, Sasvári P, Lengyel M, Naszlady MB, Kreis F, Antal I, Csépányi-Kömi R, Erdő F.PLoS One. 2024 Apr 11;19(4):e0299501. doi: 10.1371/journal.pone.0299501. eCollection 2024.
4. [Long COVID syndrome in children: neutrophilic granulocyte dysfunction and its correlation with disease severity.](#)
Kovács F, Posvai T, Zsáry E, Kolonics F, Garai R, Herczeg V, Czárán D, Takács J, Szabó AJ, Krivácsy P, Csépányi-Kömi R.Pediatr Res. 2024 Nov 27. doi: 10.1038/s41390-024-03731-1. Online ahead of print.