

A GLUKOKORTIKOID HORMON ELTÉRŐ APOPTOTIKUS MECHANIZMUSOKAT INDIT EL EGYES T SEJT ALCSOPORTOKBAN

Berki Timea, Balázs Noémi, Boldizsár Ferenc, Németh Péter

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, Pécs

Korábbi eredményeink szerint nagy dózisú glukokortikoid hormon kezelés hatására a CD4+/CD8+ DP timociták elpusztultak az intrinszik apoptotikus útvonal aktivációjával, míg a regulatórikus T sejtek (Treg) rezisztensnek bizonyultak. Célunk a dexamethasone (DX) kezelés apoptózis-indukáló hatásának vizsgálata volt egér T limfocita alcsoportokon.

Kísérleteinkhez 4-6 hetes Balb/c egerek tímuszából és lépéből MACS és Bio-Rad Sorter segítségével izoláltunk CD4+ T és CD4+CD25^{high}+ Treg sejteket, illetve DP timocitákat, majd 4 óráig *in vitro* 10⁻⁶M DX, CD3/CD28 (TcR stimulálás) és kombinált kezelést alkalmaztunk. A sejtek lizátumából 21 apoptózis-asszociált molekula expresszióját protein-array segítségével vizsgáltuk. A caspase-8,-9, és -3 aktivációját áramlási citométer segítségével mértük.

A kezeletlen lép Treg sejtekben magasabb apoptotikus fehérje szintet mértünk, mint CD4+ T sejtekben. DX-kezelés hatására emelkedett, míg TcR stimulációra csökkent az apoptotikus fehérjék expressziója, kivéve a Bcl-2 mely DX hatásra a CD4+ T sejtekben csökkent Treg sejtekben emelkedett, míg TcR aktiváció ellentétes hatású volt. Az éretlen DP timocitákban DX hatására csökkent, míg a TcR stimuláció fokozta az apoptotikus fehérjék szintjét, kivéve a caspase-3, amely emelkedett DX-kezelés hatására. 4 óráig DX-kezelés a DP sejtekben okozott legerőteljesebb caspase-8,9 és 3 aktivációt, míg a lépsejtekben ez alacsonyabb volt (CD4>CD8>Treg). A TcR stimuláció a DP sejtekben nem, de a perifériás T sejtekben gátolta a DX apoptotikus hatását.

Eredményeink alapján a Treg sejtek relatív apoptózis-rezisztenciája mögött a GC-kezelés hatására fokozódó anti-apoptotikus hatású Bcl-2 expresszió áll. Ezzel ellentétben a CD4+ T sejtek kevésbé védettek az apoptotikus stimulussal szemben a Bcl-2 downregulációja miatt. A DP timocitákban fokozódó caspase-3 és -9 aktiváció, illetve az alacsony Bcl-2 expresszió alátámasztja az intrinszik apoptotikus útvonal aktivációját.

Rövidítések:

DX (Dexamethasone), CD (cluster of differentiation), Treg (regulatórikus T sejt), TcR (T sejt receptor), DP (double positive, CD4+/CD8+ kettős pozitív timocita), Bcl-2 (B-cell lymphoma 2, anti-apoptotikus fehérje)