

## Zárójelentés

### „Az apoptózis és a fagocitózis összefonódása”

című OTKA pályázat keretében 2004-2008 között végzett kutatómunka eredményeiről

#### A kísérletek munkahipotézise a következő volt

A thymuszban folyamatosan zajlik apoptózis, amely azonban alig detektálható, mert az elhaló sejteket a környező makrofágok hatékonyan felveszik. *In vivo*, apoptózis szignálok oltására a thymusz akár 60%-nyi tömegét is elveszti 24 órán belül, ami arra utal, hogy a fagocitózis mértéke képes követni az extrém módon megnövekedett apoptózis sebességet is. Azt gondoljuk, hogy az apoptózis és a fagocitózis kommunikálhat oly módon is, hogy az apoptózist kiváltó szignálok, vagy az elhaló sejtekből felszabaduló vegyületek pl. adenozin, ATP fokozzák a fagocitózis hatékonyságát. Az elsőre már ismert példa, hogy a glükokortikoidok mind a thymocita apoptózis, mind a fagocitózis fokozói. De általánosan még senki nem vizsgálta ezt a kérdést. Másrészt, szöveti transzglutamináz (transzglutamináz 2, TG2) hiányos egereken korábban végzett kísérleteink alapján úgy gondoljuk, hogy az apoptotikus és a fagocita sejt közötti kommunikációs útvonalakon a TG2 is szerepet játszik, ezért a TG2 hiányos sejtek eltéréseinek feltárása, segíthet feltárni a normális párbeszédi útvonalakat.

## Eredmények

### 1. A transzglutamináz 2 szerepe az apoptózis programban

#### 1.1. Timociták

Korábbi vizsgálataink kimutatták, hogy a TG2 megjelenése része az *in vivo* apopto-fagocitózis programnak (1). TG2 hiányos egerekben a timociták *in vivo* elhalása lassabbnak bizonyult (2), de nem tudtuk eldönteni, hogy ez a TG2 függő TGF  $\beta$  aktiválás elmaradása, vagy a TG2 timocitákon belüli apoptózis elősegítő szerepe miatt van-e, mivel a TG2 *in vitro* nem indukálódik a timocitákban, ezért a TG2 hiányos sejtek *in vitro* apoptózisa nem tér el a vad típusú sejtektől.

#### 1.2. Vörösvértestek

Ezért egy olyan sejt sajátos elhalási programját kezdtük el vizsgálni, amelyek egész életük során folyamatosan kifejezik a TG2-t. A vörösvértestek életük során számos stressz szituációnak vannak kitéve. Átlagosan percenként egyszer áthaladnak a tüdőn, ahol oxidatív stressznek vannak kitéve. Óránként többször is áthaladnak a vese velőállományán, ahol

viszont az ozmotikus stressz hatásaival néznek szembe. A vörösvértest integritás elvesztése patológiás következményekkel járhat, a szétesés következtében felszabaduló hemoglobin átfiltrálódhat a vese glomerulusain, kicsapódhat a tubulusokban és veseelzáródást okozhat. Hogy a vörösvértestek ezt elkerüljék bennük stressz hatásokra egy kaszpáz független sejtelhalási program indul el, amelyben a kalcium függő proteáz, a kalpain is szerepet játszik.

Kísérleteinkben kimutattuk, hogy a TG2 fehérjekötő aktivitását felhasználva fokozza a vörösvértestek elhalását. Azonosítottuk, hogy egyik szubsztrátja a kalpain kis regulatórikus alegysége, amely a kalpainnal összekötődve a hasítandó fehérjék hatékonyabb lebontásához vezet. Nem tudtuk megtalálni, milyen target fehérjén keresztül, de a TG2 jelenléte fokozta a foszfatidilszerin megjelenését is az elhaló sejt membránjában. Mivel ez a lipid elősegíti az elhalt sejtek makrofágok általi eltakarítását, bizonyítottuk, hogy a TG2 fokozza a potenciálisan veszélyes vörösvértestek hatékony eltakarítását. Nem találtunk azonban különbséget a TG2 hiányos vörösvértestek *in vivo* élettartamában, ami arra utal, hogy a TG2 nem az elhalás elindításában, csak az elhaló sejt elhalásának és eltakarításának gyorsításában vesz részt (3).

### **1.3. Májsejtek**

Miközben a timociták *in vivo* sejtelhalási programját vizsgáltuk, megfigyeltük, hogy szubletális dózisu antiFas antitestek oltására a TG2 hiányos egerek érzékenyebbek, és 24 órán belül elpusztulnak. Mivel ismert volt, hogy az antiFas antitestek oltására a legérzékenyebben válaszoló szerv a máj, vizsgáltuk a TG2 szerepét a májsejtek túlélésének szabályozásában. Bizonyítottuk, hogy ebben a vonatkozásban a TG2 mint az alfa1B adrenerg receptor G fehérjéje vesz részt, és ez a jelátviteli útvonal a májsejtek alap bcl-xL anti-apoptotikus fehérje szintjét szabályozza. A noradrenalin a májsejtek pusztulásakor, a májsejt regenerálódási program részeként jelenik meg, és többek között szerepet játszik abban, hogy a Fas receptor indította sejtelhalási jelátviteli utat blokkolja, és a májregenerálódás során megjelenő Fas ligand sejtostódást fokozó szerepét segítse elő (4).

### **1.4. Szívizomsejtek**

Az alfa1B adrenerg receptor és a hozzákapcsolódó TG2 mint G fehérje nemcsak a májsejtekben, de a szívizomsejtekben is kifejeződik és működik. Mivel ischemia reperfüziós szívizom károsodás során a Fas ligand is megjelenik, kíváncsiak voltunk, betölthet-e ez a jelátviteli út hasonló szerepet a szívizomsejtekben is. TG2 hiányos szívizomsejtek fokozottan érzékenyek voltak az ischemia reperfüziós károsodással szemben, de ezt nem az alfa1B

adrenerg receptor jelátvitel hiánya okozta. E sejtekben a TG2 kimutatható a mitokondriumokban, és hiánya a mitokondriumokban az ATP szintézis zavarát, az ATP szintézis csökkent működését eredményezte. A defektus okát pontosan nem tudjuk, de ismert, hogy a TG2 hiányos egerek maturity onset diabetes of young (MODY) fenotípust mutatnak. Erre a fenotípusra az jellemző, hogy a glükóz indukálta inzulin termelés zavart szenved a pancreas  $\beta$ sejtek ATP termelésének zavara miatt. Ez a megfigyelés arra utal, hogy a szívsejteken kívül a pancreas sejtekben is szükséges lehet a mitochontriális TG2 a megfelelő ATP termeléshez (5).

A májsejteken és szívizomsejteken nyert adatok arra utalnak, hogy a TG2 multifunkcionális fehérje sejtfüggően és apoptotikus szignál függően, pro- és anti-apoptotikus szerepet is betölthet. Gondolatainkat egy review közleményben foglaltuk össze (6).

## **2. A transzglutamináz 2 szerepe az elhalt sejtek eltakarításában**

### **2.1. A TG2 a makrofágok felszínén, guanin nukleotid kötött állapotban fokozza a fagocitózist**

Korábbi vizsgálataink kimutatták, hogy a TG2 hiánya *in vivo* elsősorban nem apoptózis, hanem fagocitózis fenotípust eredményez, az apoptotikus sejtek eltakarításának a zavarával és SLE szerű autoimmunitás kialakulásával (2). Nem tudtuk azonban, milyen szereppel bír a TG2 a makrofágok fagocitózisában. E kutatási periódus eredménye, hogy elsőként mutattuk be azt, hogy makrofágokban az apoptotikus sejtek felvétele nem véletlenszerűen történik, hanem egy vagy két fagocita kapu nyílik meg. A fagocita kaput az odasereglett fagocita receptorok, és a Rac akkumulációja jellemzi. A TG2 hiány nem befolyásolja a képződő kapuk számát, de TG2 nélkül az integrin  $\beta$ 3 receptorok nem gyűlnek az apoptotikus sejt köré, kevesebb makrofág képes kaput nyitni, a kapu körül kevesebb Rac halmozódik fel, és a kapu lassabban veszi fel az apoptotikus sejteket.

A TG2 számos biológiai funkcióval rendelkező multifunkcionális fehérje. Hogy választ kapjunk, melyik funkciója szükséges a fagocitózishoz, biológiai funkcióit befolyásoló mutáns formáit adenovírusba klónoztuk és adenovírusokkal fertőzött TG2 hiányos primér makrofágokban vizsgáltuk a fagocitózis funkció helyreállítását. Adataink arra utalnak, a TG2 a sejt felszínén, guanin nukleotid kötött formában fokozza a fagocitózist, s ehhez a keresztköti aktivitása nem szükséges. A TG2 a sejt felszínén integrin  $\beta$ 3 koreceptorként működik, de a fenotípusa nem egyértelműen integrin  $\beta$ 3 null fenotípus, az integrin  $\beta$ 3 kifejeződése emelkedett, s ezért egyes integrin jelátviteli utak fokozottabban aktiváltak. Emellett az aktin polimerizációjában nagy zavar figyelhető meg, aminek molekuláris mechanizmusát még nem

értjük. A TG2 integrin funkciót segítően az extracelluláris matrixhoz való kötődésben úgy működik közre, hogy mind az integrin  $\beta$ -hoz, mind annak ligandjához, a fibronectinhez kötődik. Adataink azt mutatják, hogy az apoptotikus sejtekhez történő kötődésben az integrin  $\beta$ 3 fagocitózis ligandjához, az MFG-E8-hoz is kötődik (7).

## **2.2. TG2, fagocitózis, makrofág sejtípus**

Bár a TG2 jelenléte bizonyos makrofág típusokban fokozza a fagocitózist, úgy tűnik, az egyes makrofág típusok eltérő fagocita receptor csoportokat használhatnak az apoptotikus sejtek eltávolítására. Így bár TG2 kell pl. a tímuszban, a Kupffer sejtek vagy a peritoneális makrofágok számára, előkísérleteink azt mutatják, hogy nem szükséges a csontvelőből differenciáltatott makrofágok fagocitózisához. E sejtekben IL-4 adása nem, interferon  $\gamma$  vagy transz reténsav (ATRA) fokozza a TG2 kifejeződését, de csak ATRA fokozza a fagocitózist. Az ATRA hatás viszont TG2 független, mert TG2 null makrofágban is működik. Glükokortikoidok adása is fokozza a fagocitózist, de e sejtekben glükokortikoidok hatására csökken a TG2 kifejeződése. Adataink arra utalnak, hogy a TG2 igény és a fagocitózis szétkapcsolható lehet egyes makrofág típusokban, vagy kezelések hatására (még nem közölt adatok).

## **2.3. TG2 és az apoptotikus sejtek gyulladáscsökkentő hatása**

Ismert, hogy még testidegen mikroorganizmusok fagocitózisa gyulladási citokinek termelődésével jár együtt, az apoptotikus sejtek eltakarítását, annak ellenére, hogy használnak a mikroorganizmusok fagocitózisában résztvevő receptorokat is, nem kíséri gyulladás. Az apoptotikus sejtek esetében a gyulladási citokinek termelődése nem egyszerűen elmarad, hanem egy aktív gyulladáscsökkentő folyamat eredménye. Így apoptotikus sejtek gátolják pl. a bakteriális eredetű lipopoliszachariddal (LPS) kiváltott gyulladási citokin termelést is. A gyulladás gátlásában foszfatidilszerint érzékelő receptorok játszanak szerepet és aktív TGF  $\beta$  termelődése is hozzájárulhat.

TG2 hiányos egerekben az apoptózist gyulladási sejtek megjelenése kíséri *in vivo* (2), ezért felmerült, hogy a gyulladási citokinek termelődése zavart lehet. Mauro Piacentini és munkacsoportja, megelőzőtt bennünket azzal, hogy kimutatta, bizonyos gyulladási citokinek termelődése fokozott TG2 hiányos egerekben az *in vivo* apoptózis során. Saját kísérleteinkben kimutattuk viszont, hogy a TG2 hiányos makrofágok általában hajlamosabbak a fokozott gyulladási citokin termelésre. Ennek oka valószínűleg az, hogy TG2 hiányos makrofágokban

a fokozott integrin  $\beta 3$  kifejeződés fokozott src aktivitást tart fenn (ennek bizonyítása folyamatban van), amely az NF $\kappa$ B aktiválódást gátló inhibitorikus I $\kappa$ B-t foszforilálja. Ennek következtében TG2 hiányos makrofágokban alapállapotban is nagyobb mennyiségű NF $\kappa$ B alegységek mutathatók ki a sejtmagban, ami magyarázza a fokozott NF $\kappa$ B függő gyulladási citokin termelő képességüket (közlemény írása hamarosan).

Irodalmi adatokból ismert, hogy a makrofágok által termelt látens TGF $\beta$  aktiválásához TG2 szükséges. Apoptotikus sejtekkel találkozott makrofágok TGF $\beta$ t bocsátanak ki, s valóban a TG2 hiányos makrofágok nem termelnek aktív TGF $\beta$ -t. Az apoptotikus sejtek gyulladásgátló hatásában azonban nem láttunk különbséget, ami arra utal, hogy nem a TGF $\beta$  a meghatározó szolubilis jelátvivő. Ugyanakkor kezdeti vizsgálataink arra mutatnak, hogy apoptotikus sejteket fagocitáló makrofágok termelnek olyan szolubilis mediátort(okat), amely(ek) az apoptotikus sejteket nem látott makrofágokban is csökkentik az LPS indukálta gyulladási citokin termelődést. Ez(ek)re a TG2 hiányos makrofágok a TNF alfa termelés gátlásának vonatkozásában kevésbé képesek reagálni. E jelenség további vizsgálata folyamatban van.

#### **2.4. TG2 szerepe az apopto-fagocitózis programban és a szöveti integritás biztosításában**

Mostani és korábbi adataink alapján úgy gondoljuk, hogy a TG2 egy olyan multifunkcionális fehérje, amely számos ponton beleszól a sejtek apoptózis és fagocitózis programjába, és ezek mindegyike azt a célt szolgálja, hogy az elhalást ne kíséresse gyulladás vagy szöveti roncsolódás. Az elhaló sejtekben segíti a döntési folyamatot, s a potenciálisan veszélyes sejt elhalását gyorsítja, a makrofágok számára „find me” szignált készít, az apoptotikus sejt fehérjéinek keresztbe kötésével gátolja a káros sejttartalom kijutását, ugyanakkor fokozza a fagocitózist elősegítő foszfatidilszerin megjelenését. A makrofág oldalon hozzájárul a hatékony fagocitózishoz és a gyulladás csökkentéséhez. Ezeket a megfigyeléseinket egy review közleményünkben foglaltuk össze (8).

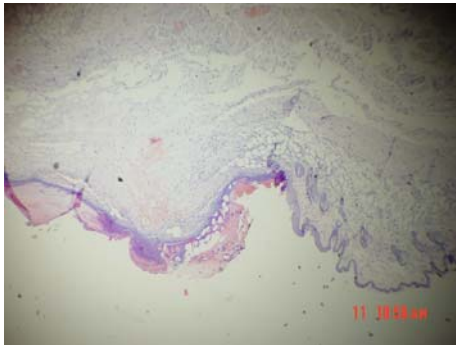
#### **2.5. TG2, makrofágok, sebgyógyulás**

Általában elfogadott, hogy makrofágok fagocitózisa, fibroblasztok mozgása és a makrofágok által termelt TGF $\beta$  mind hozzájárulnak a sebgyógyulási folyamathoz. Mivel ezek mindegyikéhez hozzájárul a TG2, feltételezhető volt, hogy a TG2 hiánya sebgyógyulási zavart okoz TG2 hiányos egerekben. Felépítettünk minden technikát (csontvelő transzplantáció, adenovírus transzfer), hogy TG2 hiányos egerek sebgyógyulását és benne a

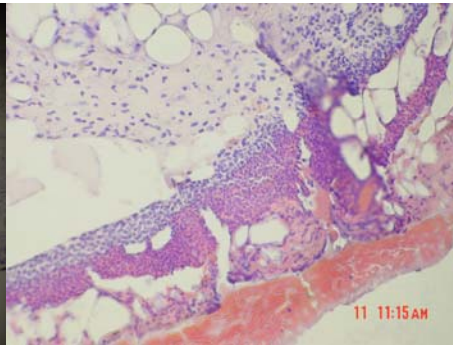
makrofágok TG2 függő szerepét tanulmányozni tudjuk, nagy meglepetésünkre azonban, nem tudtunk megfogható morfológiai változásokat találni a TG2 hiányos egerek sebgyógyulásában. Adataink egybevágóak azzal a 2007-es megfigyeléssel, hogy még a makrofág hiányos egerek sebgyógyulása sem zavart.



Sebgyógyulási modell.



Vad típusú egér 2. nap



TG2 null egér 2.nap

### 3. Az apoptózist gyorsító szignálok hatnak-e a fagocitózis mértékére?

Korábbi vizsgálatainkban megfigyeltük, hogy egyes apoptózist indító szignálok, pl. glükokortikoid hormon *in vivo* oltása, a timociták 80%-ának apoptózisát eredményezi 2 napon belül, amelyeket egy hatékony fagocitózis rendszer távolít el. Kérdésünk az, hogy hogyan adaptálódik a fagocita rendszer az apoptózis ilyen mértékű megnövekedéséhez. Ismert volt, hogy a glükokortikoidok fokozzák a makrofágok apoptótikus sejteket felvevő képességét. Ezért vizsgáltuk, más szignálokra is igaz-e ez.

#### 3.1. Adenozin

Az adenozin az adenin nukleotidok lebontásának végterméke. Amikor a makrofágok apoptótikus sejteket bontanak le adenozint is kibocsátanak. Feltételezhetően minél több sejt

pusztul és vevődik fel, annál több adenosin szabadul fel az elhaló sejtek környezetében. Adenosin receptorral mind a timociták, mind a makrofágok rendelkeznek.

### **3.1.1. Az adenosin apoptózist kiváltó hatása**

Kísérleteinkben kimutattuk, hogy az adenosin sejthalál jelet közvetít a nem szelektált éretlen CD4CD8 dupla pozitív timociták számára. A hatás az adenosin A2A receptorokon keresztül érvényesül, és az adenilát cikláz aktivációja, és a Nur77 transzkripciós faktor illetve általa szabályozott sejthalál gének, valamint a Bim proapoptotikus fehérje megjelenése jellemzi. Különböző sejthalál fehérjékben hiányos knock out egerek analízise azt mondhatjuk, hogy a sejthalál indukciója a sejthalál receptoroktól független, a Nur77 és Bim fehérje jelenlététől függ, és Bcl-2 túltermelése gátolja. Adataink azt mutatják, hogy az adenosin részben a negatív szelekcióban leírt sejthalál útvonalat használja (9).

### **3.1.2. Az adenosin fagocitózist szabályozó hatása**

Az apoptotikus sejtek felvétele során makrofágokban mind az adenosin A2A, mind az adenosin 3 receptor kifejeződése fokozódik. Minden eddigi kísérletünk, amelyet adenosin A2A receptor hiányos egereken végeztünk, negatív eredménnyel zárult a fagocitózis szabályozásának vonatkozásában. Ezért a továbbiakban adenosin receptor 3 knock out egereket fogunk szerezni, és azokon fogjuk vizsgálni az adenosin esetleges fagocitózist szabályozó hatását.

### **3.1.3. Az adenosin szerepe az apoptotikus sejtek gyulladásgátló hatásának közvetítésében**

Az adenosinról ismert, hogy az adenosin A2A receptorokon keresztül gátolni képes makrofágok LPS indukálta gyulladási citokin termelődését, bár a gátlás mechanizmusa nem ismert. Ezért vizsgáltuk e receptor szerepét az apoptotikus sejtek gyulladásgátló hatásának közvetítésében is. Gyulladási citokin arrayt alkalmazva megállapítottuk, hogy apoptotikus sejtek jelenlétében az A2A receptor hiányos makrofágok több MIP-2 neutrofil migrációt segítő faktort termelnek. Ez *in vivo* apoptózis során fokozhatja a gyulladási hajlamot. LPS stimulált A2A adenosin receptor hiányos makrofágok gyulladási citokin termelődését csökkentették az apoptotikus sejtek, de a KO makrofágok sokkal több gyulladási citokint termeltek, ami arra utal, hogy az A2A receptor negatív feed back szerepet tölthet be az LPS válasz regulációjában. Apoptotikus sejtet fagocitáló makrofágok fagocitózis függő módon adenosint bocsátottak ki, amely az A2A receptoron keresztül hatékonyan gátolta az

apoptótikus sejtet nem látott vad típusú makrofágok LPS indukálta IL-6 termelődését, de a TNF alfaét nem. Az LPS az NFκB transzkripció faktor indukációján keresztül fokozza a gyulladási citokinek kifejeződését. Az adenzin nem befolyásolta az LPS indukálta IκB degradációt illetve az NFκB magi transzlokációját, ami arra utal, hogy az adenzin jelátvitel specifikusan az IL-6 promóter NFκB válaszerékenységet befolyásolhatja. Ennek vizsgálata folyamatban van.

### **3.2. Retinoidok**

A retinoidok az A vitamin származékai. Korábbi vizsgálataink kimutatták, hogy szabályozhatják a tímuszban zajló szelekciós folyamatokat. Emellett a fagocitózisban szerepet játszó TG2 fehérjének legismertebb induktorai. Ezért vizsgáljuk a retinoidok lehetséges apoptózist és fagocitózist harmonizáló szerepét.

#### **3.2.1. A retinoidok timocita apoptózist kiváltó mechanizmusa**

Korábbi vizsgálatainkban beszámoltunk arról, hogy a retinoidok az RAR $\gamma$  receptor aktivációján keresztül apoptózist indukálnak az éretlen CD4CD8 dupla pozitív timociták egy csoportjában és a hatás transzkripció indukción keresztül valósul meg (10). Hogy meghatározzuk a sejthalálban szerepet játszó géneket, sejthalál indukciót követően Affymetrix analízist végeztünk a retinoid kezelés hatására megjelenő mRNS-ek azonosítására. Megállapítottuk, hogy az indukált gének közül ott található a Nur77 transzkripció faktor és néhány ismert Nur77 által szabályozott sejthalál gén is (FasL, TRAIL, NDG1-). Nur77 hiányos egér timocitáit vizsgálva megállapítottuk, hogy a Nur77 meghatározó szerepet játszik a retinoid indukálta apoptózisban, ezért Nur77 nélküli timocitákon is Affymetrix analízist végeztünk és további két a retinoid indukálta sejthalálban résztvevő Nur77 függő gént azonosítottunk (bid, psychozin receptor). A Nur77 függő gének szerepét jelenleg e fehérjék hatását antagonizáló transzgenikus egrekben teszteljük.

#### **3.2.2. A retinoidok fokozzák a glükokortikoidok által kiváltott timocita sejtelhalást is**

Korábbi vizsgálatainkban kimutattuk, hogy a retinoidok fokozzák a glükokortikoidok által kiváltott sejtelhalást is. Ennek mediálásában az RAR $\alpha$ /RXR receptor vesz részt. Hatása nem közvetlen transzkripcionálisan érvényesül, hanem úgy, hogy ligand kötését követően a glükokortikoid receptorhoz kötődik és annak transzkripció aktivitását fokozza (közlemény beküldve, 11).



### **3.2.3. A retinoidok fokozzák a csontvelői eredetű makrofágok fagocitózis képességét**

Retinoidokat adva csontvelői eredetű monociták makrofágokká történő differenciálása során azt találtuk, hogy a makrofágok fagocitózis képessége 2, 3 szorosára fokozódik. Jelenleg vizsgáljuk, mely fagocitózis receptorok expressziója változik meg retinoidok hatására, majd fagocitózis receptorban KO egereket használva próbáljuk bizonyítani ezek meghatározó szerepét. Párhuzamosan tervezzük humán monocita eredetű makrofágok retinoid indukálhatóságának vizsgálatát is.

### **3.2.4. Retinoidok termelődnek a tímikus epitheliális sejtekben és termelődésük mértéke korrelál a tímusz fejlődésével**

A retinoidok csak akkor vehetnek ténylegesen részt a tímikus apoptózis, makrofág differenciáció és fagocitáló képesség szabályozásában, ha jelen vannak a tímuszban. Kimutattuk, hogy a tímuszban génregulációt szabályozó mennyiségben található retinoidok, valamint a szintézisükhöz szükséges enzimek is, amelyek expressziója a kérgi epitheliális sejtekben dominál. HPLC analízisünk viszont azt mutatja, hogy ezek nem a klasszikusan ismert transz- vagy 9-cisz retinsav molekulák, hanem azok valamilyen további származéka (12). Ezen új biológiailag aktív retinoidok azonosítása, biológiai hatásának tesztelése folyamatban van.

### **3.2.5. A retinoidok hozzájárulhatnak a TG2 *in vivo* indukciójához apoptótikus timocitákban**

Korábbi vizsgálataink kimutatták, hogy a TG2 indukálódik a timociták különféle szignálokkal kiváltott *in vivo* apoptózisa során. Ha ezekkel a szignálokkal azonban *in vitro* indukálunk timocita apoptózist, a TG2 nem indukálódik (1). Ebből arra a következtetésre jutottunk, hogy valamilyen, a tímusz szöveti környezetben található anyagok szükségesek *in vivo* a TG2 indukciójához. Korábbi vizsgálataink alapján posztuláltuk, hogy az egyik ilyen vegyület lehet az apoptótikus sejteket fagocitáló makrofágok által szekretált TGF  $\beta$  (2). Azonban *in vitro* a TGF $\beta$  adása magában vagy az apoptótikus szignállal együtt nem volt elegendő a TG2 *in vitro* indukciójához. A retinoidok tímuszbeli megjelenése miatt viszont tesztelni kezdtük a retinoidok lehetséges szerepét is, és valóban a retinoidok TGF $\beta$ -val és az apoptótikus szignállal együtt hatékony TG2 induktornak bizonyultak. Jelenleg teszteljük az *in vivo* retinoid szintézis gátlásával a retinoidok *in vivo* szerepét a TG2 indukciójában.

## Hivatkozások

1. E. Szegezdi, Z.Szondy, L.Nagy, Z. Nemes, B. Friis, PJA Davies, L. Fesus (2000) Apoptosis linked in vivo regulation of the tissue transglutaminase gene promoter. *Cell Death Differ.* 7:1225-1233.
2. Szondy Z; Sarang Z; Molnár P; Németh T; Piacentini M; Mastroberardino PG; Falasca; Aeschlimann; Szegezdi E; Lakos G; Kovács J; Rajnavölgyi E; Birckbichler J; Melino G; Fésüs L. (2003) TGASE2-/- mice reveal a phagocytosis-associated crosstalk between macrophages and apoptotic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:7812-7.
3. Sarang Z, Mádi A, Koy C, Varga S, Glocker MO, Ucker DS, Kuchay S, Chishti A, Melino G, Fésüs L, Szondy Z. 2007. Tissue transglutaminase (TG2) facilitates phosphatidylserine exposure and calpain activity in calcium-induced death of erythrocytes. *Cell Death Differ.* 14: 1842-1844. IF: 8.254
4. Sarang Z, Molnár P, Németh T, Kardon T, Cotecchia S, Melino G, Fésüs L and Szondy Z (2005) Tissue transglutaminase acting as G protein protects hepatocytes against Fas-mediated death. *Hepatology* 42(3):578-87. IF: 10.416
5. Szondy Z, Mastroberardino PG, Váradi J, Farrace MG, Nagy N, Bak I, Viti I, Wieckowski MR, Melino G, Rizzuto R, Tósaki A, Fesus L, Piacentini M. 2006. Tissue transglutaminase (TG2) protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by regulating ATP synthesis. *Cell Death Differ.* 13:1827-1829. IF: 8.254
6. Fesus L; Szondy Z. (2005) Transglutaminase 2 in the balance of cell death and survival. *FEBS Lett* 579(15):3297-302. IF:3.415
7. Tóth B, Garabuczi E, Sarang Z, Vereb G, Vámosi G, Aeschlimann D, Blaskó B, BécsiB, Erdődi F, Lacy-Hulbert A, Zhang A, Falasca L, Balajthy Z, Birge R, Melino G, Fésüs L, Szondy Z. (2009) Transglutaminase 2 is needed for the formation of an efficient phagocyte portal in macrophages engulfing apoptotic cells. *J. Immunol.* (in press) IF: 6.702
8. Sarang Z, Tóth B, Balajthy Z, Köröskényi K, Garabuczi E, Fésüs L, Szondy Z. (2008) Some lessons from the tissue transglutaminase knockout mouse. *Amino Acids.* Jun 27. [Epub ahead of print] IF:2.78
9. Kiss I, Oskolás H, Tóth R, Bouillet P, Tóth K, Fülöp A, Scholtz B, Ledent CA, Fésüs L, Szondy Z. (2006) Adenosine A<sub>2A</sub> receptor-mediated cell death of mouse thymocytes

involves Adenylate cyclase, Bim and is negatively regulated by Nur77. Eur. J.Immunol. 36:1559-71. IF:4.772

10. Z.Szondy, U.Reichert, J.M. Bernardon, S. Michel, R.Tóth, P. Ancian and L.Fésüs (1996) Induction of apoptosis by retinoids and RAR gamma selective compounds in mouse thymocytes through a novel apoptosis pathway. Mol. Pharmacol. 51. 972-982
11. Tóth K, Scholtz B, Fésüs L, Szondy Z. (2009) Ligation of RAR $\alpha$  enhances glucocorticoid-induced apoptosis of T cells by facilitating glucocorticoid receptor mediated transcription.(közlésre beküldve)
12. Kiss I, Rühl R, Szegezdi E, Fritzsche B, Tóth B, Pongrácz J, Perlmann T, Fésüs L, Szondy Z (2008) Retinoid receptor-activating ligands are produced within the mouse thymus during postnatal development. Eur. J. Immunol. 38(1):147-55. IF: 4.662