

A ZAP-70 kináz részleges hiányának vizsgálata rheumatoid arthritis egér modellben

Kugyelka Réka, Kohl Zoltán, Heeseung Sohn, Németh Péter, Berki Tímea, Boldizsár Ferenc PTE, KK, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, Pécs

A rekombináns humán G1 (rhG1) domén indukált arthritis (GIA) egér modell sok tekintetben hasonlít a humán rheumatoid arthritishez (RA) főbb klinikai tüneteit és immunológiai paramétereit tekintve. Az autoimmun arthritis BALB/c egerekben humán proteoglikán aggregátum rekombináns G1 doménjével történő immunizálással váltható ki. Ismert, hogy a T-sejtek fontos szerepet töltenek be az arthritis indukciójában; aktivációjuk szabályozásában a T-sejt receptor jelátvitel egyik különösen fontos molekulája a ZAP-70 tirozin kináz is szerepet játszik.

Munkánk során azt vizsgáltuk, hogy a ZAP-70 részleges hiánya milyen hatással van az autoimmun arthritis kialakulására a GIA modellben.

Vad típusú BALB/c (WT) és ZAP-70 heterozigóta knockout (ZAP-70^{+/-}) egereket párhuzamosan háromhetente immunizáltunk rhG1-el, összesen három alkalommal. A betegség klinikai tüneteit egy 4-es pontrendszer segítségével értékeltük, a gyulladást *in vivo* lumineszcens képalkotó vizsgálattal jeleztük, a végtagfunkció mérésére pedig kapaszkodási tesztet végeztünk. A T sejt közvetített immunválasz jellemzésére *in vitro* lépsejt kultúrákban proliferációs tesztet végeztünk és citokin termelést mértünk.

A részleges ZAP-70 hiány érdekes módon nem gátolta a GIA kialakulását, sőt várakozásainkkal ellentétben a pontrendszer és a kapaszkodási idők alapján ZAP-70^{+/-} egerekben WT egerekhez képest kissé súlyosabb arthritis alakult ki. Egyértelmű összefüggést találtunk a pontszám és a funkcionális teszt eredményei között, valamint megfigyeltük, hogy a fizikai teljesítményben jelentkező változások (pl. csökkent kapaszkodási idő) megelőzték az ízületi gyulladás megjelenését. A lumineszcens képalkotó vizsgálatok szintén megnövekedett gyulladási aktivitást mutattak ki a ZAP-70^{+/-} egerek érintett végtagjaiban a WT állatokéhoz képest. A ZAP-70^{+/-} egerek *in vitro* tesztekben csökkent T sejt proliferációt és IL-4,-6 termelést mutattak, szignifikáns IL-17, IFN γ és TNF α termeléssel.

Előzetes várakozásainkkal ellentétben a T-sejt jelátvitelben kiemelkedő fontosságú ZAP-70 molekula részleges hiánya nem csökkentette az autoimmun arthritis súlyosságát GIA egérmodellben. Ebben feltételezhetően a megváltozott T sejt aktiváció, differenciáció és apoptózis játszhat szerepet.

Munkánkat az OTKA-K101493. sz pályázata támogatta.
Boldizsár Ferenc MTA, Bolyai János Kutatói Ösztöndíjban részesül.