

A humán opportunistákórokozó *Candida parapsilosis* által kiváltott immunválasz in vivo vizsgálata

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója:

Az invazív *Candida* fertőzés komoly egészségügyi problémát jelent napjainkban, amely különösen a legyengült immunrendszerű betegeket veszélyeztet, és akár 40 %-os mortalitással is járhat. Noha az invazív candidiasis leggyakoribb okozója a *C. albicans*, az ún. nem-*albicans* fajok előfordulási gyakorisága az utóbbi évtizedekben folyamatosan nő. Az egyik legfontosabb faj a *C. albicans* mellett a *C. parapsilosis*, amely az újszülött kori *Candida* fertőzések mintegy 33 %-áért felelős. Azonban míg a *C. albicans* a gombás fertőzések kutatásának egyik leggyakrabban alkalmazott modellorganizmusa, a *C. parapsilosis* által okozott fertőzések immunológiai hátteréről viszonylag keveset tudunk. Csoportunk és mások eredményei alapján tudjuk, hogy jelentős különbségek figyelhetők meg a *C. albicans* és a *C. parapsilosis* fertőzés során lejátszódó immunválaszban, amely részben a két faj eltérő biológiai jellemzőivel magyarázható.

A génmódosított egerek alkalmazása igen elterjedt az immunológiai kutatások során. Az immunválaszban szerepet játszó gének, illetve fehérjék szerepéről ugyan nyerhetünk információt in vitro kísérletek segítségével is, a szisztémás fertőzés során játszott funkció tisztázása azonban csak in vivo, állatokat felhasználó kísérletes modellben lehetséges. A szakirodalomban számos publikáció található, amelyekben az általunk is tervezett állatkísérletes modellt használják az immunrendszer különböző molekuláinak (pl. mintázatfelismerő receptorok, citokinek, sejtfelszíni fehérjék stb.) tanulmányozására a *Candida* fertőzések során. A humán patogén gombákkal történt fertőzést követően egerekben a szisztémás candidiasis patomechanizmusa nagyon jól tanulmányozható, és a különböző szövetek/szervek feldolgozásával egyszerre sok információ nyerhető.

Jelenlegi célkitűzésünk a patogén felismerő receptorok szerepének vizsgálata a *C. parapsilosis* immunológiai felismerésében és a gyulladási folyamatok mechanizmusának tanulmányozása a gombafertőzés során. Kísérleteinket a

szakirodalom részletes tanulmányozását követően terveztük meg.

Megbizonyosodtunk róla, hogy a tervezett projekteket még nem végezték el, így kísérleteink eredményei mindenképpen újszerűek lesznek és a kutatásunk során nyert adatok hozzájárulhatnak a jövőben az eredményesebb antifungális terápiák kidolgozásához.

A kísérleti rendszerünket jól bevált in vivo candidiasis modellek alapján terveztük meg. A felhasználni kívánt állatok számát irodalmi adatok alapján állapítottuk meg. Mivel *C. albicans* esetében már számos kísérletet végeztek génmódosított egerek segítségével, az ideális elemszám megbízhatóan megállapítható. A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism 6 softwerrel, one-way ANOVA teszttel végezzük. A kísérleteink során 310 db \pm 10 % , 8-12 hetes, hím vad típusú C57BL/6J egereket használunk. A génmódosított egerek esetében a génmódosítás nem mutat ártalmas fenotípust, így a kutatásunk során 8-12 hetes, hím, a mutációra homozigóta Dectin-1^{-/-} (B6.129S6-Clec7atm1Gdb/J, The Jackson Laboratory, 160 db \pm 10 %), Il1r^{-/-} (B6.129S7-Il1r1tm1Imx/J The Jackson Laboratory, 150 db \pm 10 %) és Nlrp3^{-/-} (B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/J The Jackson Laboratory, 150 db \pm 10%) egereket használunk.

A kísérletek során – a 40/2013. (II.14.) Korm. rendelet III. fejezetének 9-10. §-ának megfelelően - mindvégig törekszünk a szükségtelen fájdalom, szenvedés, tartós nélkülözés, illetve maradandó károsodás elkerülésére. Fokozott figyelmet fordítunk arra, hogy az állatokat ne tegyük ki tartós szenvedésnek, illetve hosszan tartó fájdalomnak. A kísérleti végpontokat körültekintően határoztuk meg, és törekszünk pontos betartásukra.