

## Magyar–német (TKA–DAAD) kutatócsere projekt

### Záró beszámoló

#### A projekt adatai:

*Nyilvántartási szám:* 73163 (iktatószám: DAAD–88–2/2015)

*Projektcím:* Fehérje–fehérje és fehérje–DNS kölcsönhatások vizsgálata élő sejtekben: az egyedi molekula mikroszkópiától a genomikai módszerekig

*Magyar projektvezető neve:* Dr. Vámosi György

*Magyar intézmény neve:* Debreceni Egyetem, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

*Német projektvezető neve:* Dr. Tóth Katalin

*Német intézmény neve:* Deutsches Krebsforschungszentrum, Biophysics of Macromolecules, Heidelberg

*Támogatási időszak:* 2016–2017

---

#### A. A projektidőszakban elvégzett munka összefoglalása

A projekt során az alábbi területeken értünk el közös eredményeket:

1. Az MHC I expresszió hatásának vizsgálata az interleukin–2 és –15 receptorok klaszterizációjára és mobilitására
2. Az IL–2 és –15 receptor alegységeinek összeszerelődése a sejten belül
3. Magreceptorok dimerizációjának és kromatinkötődésének vizsgálata
4. EGFP oligomerek mint természetes fluoreszcencia és hidrodinamikai sztenderdek vizsgálata
5. A heidelbergi speciális fénysík megvilágítású SPIM–mikroszkóp továbbfejlesztése SPIM–FCCS–FRET alkalmazásra

A közös munkából eddig három közös közleményt jelentettünk meg, bemutattuk őket számos poszteren és előadáson hazai és nemzetközi konferenciákon, valamint részét képezik egy sikeresen megvédett és több készülő doktori munkának.

2016–ban Debrecenben közösen rendeztük meg a European Light Microscopy Initiative (ELMI) 16. kongresszusát, melyen 300 résztvevő volt jelen. A konferencián a

fénymikroszkópia legújabb módszereit, műszerfejlesztéseit és alkalmazásait mutatták be. A kongresszus növelte a magyar fénymikroszkópia nemzetközi láthatóságát.

### **B. A közös projekt eredményei**

#### **Az MHC I expresszió hatásának vizsgálata az interleukin-2 és -15 receptorok ko-klaszterizációjára és mobilitására**

A membránfehérjékből felépülő sejtfelszíni struktúrák változatos térbeli és időbeli szerkezettel rendelkeznek, több hierarchikus szinten szerveződnek. Német partnereinkkel és az IL-15-öt felfedező Dr. T. A. Waldmann kutatócsoportjával (NIH, Bethesda) együttműködve az IL-2/15 receptorok szerkezetét és funkcióját vizsgáltuk humán T sejteken. Az immunfolyamatokban fontos szereppel rendelkező interleukin-2 és -15 citokin receptorok és az MHC I és II molekulák közös klaszterekben fejeződnek ki T sejtek membránjában. Kíváncsiak voltunk arra, hogy a legmagasabb expressziójú komponens, az MHC I hogyan befolyásolja a klaszter elemeinek aggregációját és dinamikáját. Ezért az MHC I expresszióját siRNS-sel csendesítettük. Fluoreszcencia korrelációs spektroszkópiai (FCS) mérések segítségével megállapítottuk, hogy mind az MHC I molekulák, mind a velük asszociált IL-2 és -15 receptorok mobilitása nőtt a géncsendesítés hatására. Molekuláris fényességek analízisével kimutattuk, hogy a kisméretű MHC I komplexekben a homoaggregáció mértéke csökkent az expressziós szint csökkentésével. Szuperfeloldású (STED mikroszkópos) képek analízisével kimutattuk, hogy az MHC I molekulák klasztermérete csökkent az MHC I expressziós szintjének csökkenésével, míg az IL-2R $\alpha$  és IL-15R $\alpha$  alegységek klasztermérete nem változott. Az MHC I és az IL-2R $\alpha$ /IL-15R $\alpha$  stabil kölcsönhatása következtében a géncsendesítés után megmaradó MHC I molekulák az IL-2R $\alpha$ /IL-15R $\alpha$  alegységek mellett maradtak. A receptorok lipid tutajokban való akkumulációjára nem volt hatással a géncsendesítés. Eredményeink rávilágítanak a sejtmembrán intrinszc heterogenitására, ami kulcsfontosságú a receptorműködés szempontjából.

Eredményeinket közleményben jelentettük meg (Mocsár G, Volkó J, Rönnlund D, Widengren J, Nagy P, Szöllősi J, Tóth K, Goldman CK, Damjanovich S, Waldmann TA, Bodnár A, Vámosi G: MHC I Expression Regulates Co-clustering and Mobility of Interleukin-2 and -15 Receptors in T Cells. *Biophys J* 111 (1), 100–112, 2016, IF: 3.972). A cikket a *Biophysical Journal* „New and Notable“ szekciójában is kiemelték (Jacobson and Liu, *Biophys J* 111 (1), 1–2, 2016). Ezek az eredmények képezik Mocsár Gábor 2017-ben summa cum laude minősítéssel megvédett PhD disszertációjának alapját is (IL-2 és -15 receptorok kölcsönhatásainak vizsgálata humán T limfóma sejteken, Debreceni Egyetem).

#### **Az IL-2 és -15 receptor alegységeinek összeszerelődése a sejten belül**

Korábban munkacsoportunk kimutatta, hogy 3-3 alegységből álló IL-2 és -15 receptor alegységei a plazma membránban már ligand nélkül is előre összeszerelt állapotban vannak. Nem volt ismert, hogy az összeszerelődés már a trafficking során megtörténik-e. Német partnereinkkel közösen FRET mikroszkópiával kimutattuk, hogy az összeszerelődés

már az ER-ben és a Golgi-ban elkezdődik, de teljes mértékben csak a plazma membránban fejeződik be. Ehhez a kutatáshoz EGFP-vel vagy mCherry-vel jelölt IL-2R és IL-15R alegységeket fejeztünk ki, és asszociációjukat a FRET hatásfok mérésével követtük nyomon. A kérdéses sejtorganellumokat, az ER-t és a Golgi-t kék fluoreszcens fehérjével (TagBFP-vel) jelölt ER- és Golgi marker fehérjékkel azonosítottuk. A mérésekhez optimalizáltuk a receptorok intracelluláris doménjeinek hosszúságát, hogy a fluoreszcens jelzők FRET-hatótávolságon belülre kerülhessenek. Eredményeink megmagyarázhatják, hogy az IL-2 receptorra irányuló, blokkoló antitesteken alapuló sejterápiák miért hatástalanok olyan leukémiás sejteken, melyek IL-2-t is termelnek. Eredményeinket nemzetközi konferenciákon posztereken mutattuk be. Azokból közlemény és Volkó Julianna PhD disszertációja készül.

### **Magreceptorok dimerizációjának és kromatinkötődésének vizsgálata**

A heidelbergi kutatócsoporttal és Prof. Nagy László munkacsoportjaival (DE ÁOK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet) kollaborációban több éve foglalkozunk a magreceptorok egyedi sejt szintű biofizikai, illetve genomi szintű vizsgálatával. Förster rezonancia energia transzfer (FRET) mérésekkel kimutattuk, hogy az RXR az RAR-rel és a PPAR $\gamma$ -val ligandum nélkül is dimereket alkot, és a dimerizáció agonisták hatására csak kismértékben erősödik. SPIM-FCCS segítségével a kölcsönhatást a FRET kísérletben alkalmazottnál alacsonyabb, az endogénhez közelebbi receptor koncentrációk esetén is vizsgálhatjuk. SPIM-FCCS mérésekkel kimutattuk, hogy a teljes hosszúságú RAR és RXR még az alkalmazott kisebb koncentrációk esetén is együtt diffundál ligand nélkül is, és jelentős mértékben kötődik a kromatinhoz. Ezzel szemben a DNS-kötő doménnel nem rendelkező mutánsok dimerizációja csak ligandkötés hatására történik meg. Ebből arra következtethetünk, hogy a dimerizációt mind a ligandkötés, mind a DNS-hez történő kötődés elősegíti. Az utóbbi hatás feltehetően annak köszönhető, hogy a genomban két receptor megkötésére alkalmas kötőhely ismétlődések, ún. direct, inverted, stb. repeat-ek fordulnak elő, melyek molekuláris közelségbe hozzák a receptorokat.

A magreceptorok mobilitásának, DNS-kötésének és dimerizációjának korrelált vizsgálata az általunk kifejlesztett, SPIM-FRET-FCCS méréssel vált elérhetővé. A módszert beállítottuk és elvégeztük az első méréseket az RAR-RXR dimerek vizsgálatára. Az eredmények kiértékelése folyamatban van.

Az RXR-rel kapcsolatban kérdéses volt, hogy az homodimerként is működhet-e. FRET és SPIM-FCCS segítségével kimutattuk az RXR homodimerizációját és kodiffúzióját. Kíváncsiak voltunk arra, hogy az RXR dimerek milyen géneket szabályozhatnak, ezért ReChIP-seq technikával azonosítani próbáltuk a homodimerek genomi kötőhelyeit. Az immunprecipitáció során EGFP és FLAG tag-eket alkalmaztunk; sajnos a FLAG-tag specificitása nem volt elegendő a kötőhelyek azonosítására. Ezért a hordozóhoz kovalensen kötődő Halo-tag-gel ellátott RXR-t kódoló plazmidot terveztünk, melytől nagyobb sepcificitást várunk.

Az RAR fontos szerepet tölt be az immunválaszban, a differenciálódásban és az apoptózisban, a PPAR $\gamma$  pedig a lipid-anyagcserében. A fenti eredmények hozzásegítenek a receptor aktiváció kezdeti molekuláris lépéseinek és dinamikájának jobb megértéséhez. Eredményeinkből Rehó Bálint és Lina Fadel PhD disszertációját megalapozó közlemények vannak előkészületben.

### **Fluoreszcens fehérjék sötét állapotainak meghatározása, fotofizikai jellemzése**

A fluoreszcens fehérjék (EGFP, mCherry, stb.) a fehérjék nyomon követésének legfontosabb eszközei élő sejt vizsgálatokban és biofizikai mérésekben. A megjelölt fehérjék pontos mennyiségi meghatározását, illetve a velük végzett kvantitatív mérések pontos kiértékelését akadályozza a fluoreszcens fehérjék különböző élettartamokkal rendelkező sötét állapotainak jelenléte. A környezeti és mérési paraméterek is befolyásolják ezen sötét állapotok mennyiségét és így megnehezítik az eredmények értelmezését. A fluoreszcens fehérjével jelzett molekulák kölcsönhatásainak vizsgálatát tovább bonyolítja, hogy a komplexben jelenlevő FP-k különböző mértékben lehetnek aktív, vagy sötét állapotban. A sötét állapotok jellemzésére létrehoztunk 1–4 monomerből összeállított EGFP komplexeket és szisztematikusan megvizsgáltuk fluoreszcens és hidrodinamikai tulajdonságaikat a tipikus mérési körülmények között. Fluoreszcens detektálású analitikus ultracentrifugációval és fluoreszcens korrelációs spektroszkópia segítségével két független módon meghatároztuk az oligomerek diffúziós állandóját, s ebből a lehetséges térbeli elrendeződésüket. Megállapítottuk, hogy maga az oligomerizáció nem befolyásolja lényegesen a monomerek fotofizikáját. A mikroszkópos vizsgálatokban viszont a megvilágító fényerősség különböző tendenciával befolyásolja a látszólagos koncentrációt, molekuláris fényességet és a diffúziós állandót. Ez utóbbi a molekuláris asszociációk jellemzője. Német partnereinkkel kidolgoztunk egy eljárást a fluoreszcens fehérjék sötét állapotban lévő hányadának meghatározására, és jellemeztük az EGFP sötét állapotainak mennyiségét különféle pH értékek mellett. Ez a módszer a sötét állapotokra még érzékenyebb vörös fluoreszcens fehérjék esetében is alkalmazható lesz. Eredményeink közlemény formájában is megjelentek (Vámosi G, Mücke N, Müller G, Krieger JW, Curth U, Langowski J, Tóth K: EGFP oligomers as natural fluorescence and hydrodynamic standards. *Scientific Reports* 6, 33022, 2016, IF: 5.228.)

### **SPIM-FRET-FCCS mikroszkópia kidolgozása**

A német csoport korábban kifejlesztette a SPIM-FCCS mikroszkópot, amellyel fluoreszcens molekulák mobilitását és együttmozgását lehet térképezni, illetve a szabadon diffundáló és kötött (pl. kromatinhoz) komponensek mennyiségét meghatározni. A magyar csoportban régóta alkalmazott FRET a molekuláris közelség mérésére alkalmazott módszer, mellyel 2–10 nm közelségben lévő molekulák asszociációja, konformációja határozható meg. A FRET hatásfokot 3 csatornában mért fluoreszcencia intenzitásokból számítjuk ki (donor, transzfer, akceptor). A SPIM-FCCS 0,5 ms időbeli felbontással felvett képsorozatokból, a pixelenkénti intenzitások ingadozásából számítja ki a zöld és vörös színnel jelölt molekulák koncentrációját, asszociált hányadát, mobilitását és komobilitását.

Utóbbi adatokból a monomerek és dimerek kötöttségi (pl. DNS-en) állapota is meghatározható. Korábban a kétféle kísérletet külön mérésekben, eltérő körülmények között végeztük el, így nem lehetett közvetlen korrelációt vonni a fehérje-fehérje asszociációk és a mobilitás között. Kidolgoztuk e két módszer összekapcsolását, mellyel így egyszerre tudunk távolság- és mobilitás információkat nyerni, pl. egy fehérjekomplex asszociációját/konformációját és kötődési állapotát meghatározni. A módszer működését magreceptorokon végzett kísérletekkel igazoltuk. Kidolgoztunk egy olyan kiértékelési módszert, mellyel a SPIM-FCCS mérés során gyűjtött intenzitásokból a FRET hatásfok pixelenkénti értéke is kiszámítható.

A mérések során a sejtek mozgása és a festékek kiégése is problémákat okozhat. A sejtek mozgásából adódó artefaktumokat (melyek a diffúziós mozgáshoz hozzáadódnak) pl. a sejtek gélbe ágyazásával tudjuk elérni. A mintarögzítés új módszerével nemcsak kitapadó, hanem úszó sejtek vizsgálata is lehetővé vált. A gélbe ágyazás lehetővé teszi, hogy ne csak kitapadó, hanem úszó sejteket is vizsgáljunk. Alternatív módszer a fedőlemez bevonása poly-L-lizinnel, ami a sejtek adhézióját erősíti. A mérési körülmények változtatásával sikerült a módszer megbízhatóságát tovább növelni és a fellépő műtermékeket jobban kiszűrni. A festékek kiégését a mintamozgatás automatizálásával tudjuk csökkenteni, ami a beállítási idő rövidíti. A módszerrel pl. a magreceptorok dimerizációját és DNS-kötődését kezdtük el korreláltan vizsgálni, illetve az IL-2 és IL-15 receptor alegységek asszociációját és komobilitását vizsgáltuk az ER-ben és a Golgi-ban. A módszer természetesen más hasonló kölcsönható rendszerek vizsgálatában is értékes eszköz lehet. A kezdeti eredményeket elsőként előadás formájában mutattuk be.

## **C. Az együttműködés további szempontjai:**

### **1. *Mennyiben alapulnak a projekt elért eredményei a német–magyar együttműködésen?***

A megjelent közös közlemények és a folyamatban lévő munkák is a német–magyar együttműködés eredményei. Az MHC I knockdown hatására bekövetkező membránfehérje mobilitás mérések részben a heidelbergi DKFZ-ben készültek, míg a FRET mérések a Debreceni Egyetemen. A magreceptorok vizsgálatában a FRET mérések Debrecenben, míg a SPIM–FCCS mérések és a kiértékelő program Heidelbergben készültek. Az EGFP oligomerek vizsgálatát a heidelbergi csoport kezdte szedimentációs és fluoreszcencia spektroszkópiás mérésekkel, míg a magyar projektvezető FCS mérések végzésével, elemzésével és a fotofizikai modell kidolgozásával járult hozzá a projekthez. Az interleukin–2 és –15 receptorok összeszerelődésének vizsgálatát a résztvevő magyar predok és TDK-s hallgatók a heidelbergi intézetben és a Debreceni Egyetemen végzik. A fluoreszcens receptorokat termelő plazmidok létrehozásában jelentős segítséget nyújtott a heidelbergi intézet. A projekt második éve alatt mindkét intézetből újabb doktorandus diákok kapcsolódhattak be a közös munkába.

### **2. *Hogyan befolyásolta a támogatás a projekt előmenetelét?***

A támogatás tette lehetővé a diákok és kutatók rendszeres személyes konzultációját, valamint a partnerlaboratóriumban végzett kísérleteket. Szintén hozzájárult a partner laborokban használt eljárások jobb megismeréséhez, mind a sejtbiológiai, mind a speciális mikroszkópiai kísérletek területén.

### **3. *Hogyan csatlakozott a második évi munka az első év eredményeihez?***

A második év során folytattuk az interleukin–2 és –15 receptorok összeszerelődésének vizsgálatát. Az első év tapasztalata alapján optimalizáltuk a fluoreszcensen jelzett molekulaszervezeteket és így jobb jel/zaj viszonyt értünk el. A kísérletek jelenleg (2017 decemberében) még folynak, az eredmények kiértékelése folyamatban van, azok publikációja illetve doktori munka részeként való megjelenése 2018-ra várható.

Szintén folytattuk a magreceptorok dimerizációjának vizsgálatát, amihez új plazmid konstruktokat készítettünk el. Folyamatban van a magreceptorok dimerizációjának vizsgálatára tervezett transzlokációs assay alkalmazása.

### **4. *Milyen szempontból volt jelentős a projekt a fiatal kutatók tapasztalatszerzése, szakmai fejlődése szempontjából?***

A projekt során több fiatal magyar kutató, (Volkó Julianna, Lina Fadel, Rehó Bálint, Kenesei Ádám és Mocsár Gábor) végzett FRET és SPIM–FCCS kísérleteket Heidelbergben. Tanulmányútjuk során Volkó Julianna és Rehó Bálint angol nyelven beszámolót is tartottak eredményeikről a Német Rákkutató Központban. A német féltől Fereydoon Taheri és Madhura De PhD hallgatók Debrecenben megismerkedtek az áramlási citometriás és konfokális mikroszkópiás FRET mérési módszerrel. Mindketten tartottak előadást is eredményeikből a debreceni PhD hallgatók konferenciáján. Fereydoon Taheri és a második év alatt a munkába bekapcsolódó Lukas Lau fizikus hasznos segítséget nyújtottak a Heidelbergben közösen végzett SPIM–FCCS mérések lebonyolításában és kiértékelésében.

**5. Sorolja fel azokat a hazai vagy külföldi tudományos közleményeket és publikációkat, amelyek az együttműködés eredményeként jelentek meg!**

**Tudományos publikációk:**

1. Mocsár G, Volkó J, Rönnlund D, Widengren J, Nagy P, Szöllősi J, Tóth K, Goldman CK, Damjanovich S, Waldmann TA, Bodnár A, Vámosi G: MHC I Expression Regulates Co-clustering and Mobility of Interleukin-2 and -15 Receptors in T Cells. *Biophys J* 111 (1), 100-112, 2016, IF: 3.972.
2. Vámosi G, Mücke N, Müller G, Krieger JW, Curth U, Langowski J, Tóth K: EGFP oligomers as natural fluorescence and hydrodynamic standards. *Scientific Reports* 6, 33022, 2016, IF: 5.228.
3. Hetey S, Boros-Oláh B, Kuik-Rózsa T, Li Q, Karányi Z, Szabó Z, Roszik J, Szalóki N, Vámosi G, Tóth K, Székvölgyi L: Biophysical characterization of histone H3.3 K27M point mutation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Aug 26;490(3):868-875. IF: 2.466

**Konferencia előadások**

1. Szalóki N: Evidence for homodimerization of the c-Fos transcription factor in live cells revealed by FRET, SPIM-FCCS and MD-modeling. 16th International ELMI Meeting, 27-27 May 2016, Debrecen
2. Jörg Langowski: What determines random motion in cells? Chromatin dynamics studied by fluorescence correlation light sheet microscopy. 16th International ELMI Meeting, 27-27 May 2016, Debrecen
3. Rehá Bálint: Investigations of interactions between nuclear receptors using flow cytometry. ISMCK, Kassa, 2016
4. Bálint Rehá, György Vámosi, Brázda Péter: Investigation interactions between RAR and RXR nuclear receptors using modern biophysical methods. WIMC, Varsó, 2016
5. Rehá Bálint: Nuclear receptors and their interactions described by modern biophysical methods. 1st Interdisciplinary Conference, Debrecen, 2016
6. Rehá Bálint: Magreceptorok viselkedésének vizsgálata élő sejtekben. SÁKÁSZ Kerekasztal, Debrecen, 2016
7. Rehá Bálint: Dimerization and diffusion parameters of RAR and RXR nuclear receptors: a combined biophysical study. SAMED, Sarajevo, 2017
8. Kenesei Ádám: Membránreceptor-összeszerelődés vizsgálata az ER-ben és a Golgiban; Orvos- és Egészségtudományi TDK konferencia; Debrecen, 2017 február
9. Fereydoon Taheri: INTRACELLULAR DIFFUSION STUDIED BY LIGHT SHEET FLUORESCENCE MICROSCOPY (LSFM); Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola szimpóziuma, 2016, Debrecen
10. Madhura De: SINGLE MOLECULE FRET STUDIES OF THE CHROMATOSOME; Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola szimpóziuma, 2017, Debrecen
11. Vámosi György: Protein-protein interactions in the membrane and the nucleus. Symposium in memoriam Jörg Langowski, DKFZ, Heidelberg, 2017
12. Tóth Katalin: Single molecule FRET. Studying protein-protein interactions by fluorescence methods, PhD kurzus, Debrecen, 2017.
13. Rehá Bálint: Simultaneous measurement of dimerization and DNA binding of nuclear receptors in live cells. Seminar series „Structural and functional genomics”, DKFZ, Heidelberg, 2017.

**Posztterek**

1. Ádám Kenesei, Julianna Volkó, Péter Várnai, Felix Bestvater, Jörg Langowski, Thomas A. Waldmann, Katalin Tóth, György Vámosi: Assembly of Interleukin Receptor Subunits. 16th ELMI Conference, 24-27 May 2016, Debrecen, Hungary
2. G. Mocsár, J. Volkó, D. Rönnlund, J. Widengren, P. Nagy, J. Szöllősi, K. Tóth, C. K. Goldman, S. Damjanovich, T. A. Waldmann, A. Bodnár, Gy. Vámosi: MHC I expression regulates co-clustering and mobility of interleukin-2 and -15 receptors in T cells. 16th ELMI meeting, 24-27 May 2016, Debrecen, Hungary
3. Rehá Bálint, Brázda Péter, Nagy László, Vámosi György Investigation of interactions between nuclear receptors using modern biophysical methods 16th ELMI meeting, Debrecen, 2016
4. Rehá Bálint: Investigation of interactions between nuclear receptors using flow cytometry. HMAA Konferencia, Balatonfüred, 2016
5. G. Mocsár, J. Volkó, K. Tóth, T. A. Waldmann, S. Wieser, G. Schütz, S. Damjanovich, A. Bodnár, Gy. Vámosi: Protein clusters in intact membranes and blebs of T lymphoma cells. 17th ELMI meeting 23-26 May 2017, Dubrovnik, Croatia

**Disszertációk, pályamunkák:**

Mocsár Gábor 2017-ben nyújtotta be és védte meg summa cum laude minősítéssel doktori munkáját a Debreceni Egyetemen, amelynek eredményességéhez nagymértékben hozzájárultak rendszeres tanulmányútjai a két csoport között régóta fennálló, DAAD támogatta együttműködésnek. A doktori értekezés címe: „IL-2 és -15 receptorok kölcsönhatásainak vizsgálata humán T limfóma sejteken” A program további résztvevői közül a közeli jövőben Volkó Julianna doktori disszertációja van soron.

**Diplomamunka:**

Kovács Dávid: Magreceptorok ligandkötési affinitásának vizsgálata FRET szenzorral, Debreceni Egyetem, 2017.

**TDK pályamunkák:**

Kenesei Ádám: Membránreceptor-összeszerelődés vizsgálata az ER-ben és a Golgiban.

Rehó Bálint: Magreceptorok és ligandkötő mutánsaik mobilitásának és kölcsönhatásainak vizsgálata fluoreszcencia korrelációs spektroszkópiával. Ezzel a pályamunkával 2016-ban 1. helyezést ért el a DE ÁOK TDK konferenciáján, 2017-ben különdíjat nyert az OTDK konferencián.

Rehó Bálint Új Nemzeti Kiválóság Ösztöndíjat nyert 2016-ban.

**6. Milyen akadályokat vagy problémákat érzékelt a projekt végrehajtása során?**

Szervezési vagy adminisztratív jellegű problémánk nem volt.

**7. Mi a legjelentősebb szakmai eredmény, amit kiemelne a projektegyüttműködés kapcsán?**

Igazoltuk, hogy az interleukin-2 és -15 receptorok összeszerelődnek már az endoplazmás retikulumban még a sejtmembránba való kijutás előtt, így elképzelhető az IL-2-t termelő T sejtekben már a sejtfelszíni receptor expressziót megelőzően lejátszódhat a jelátvitel. Ennek jelentősége lehet az IL-2 receptort célzó terápiák hatástalanságában egyes T sejt leukémiáknál.

**8. Van-e olyan javaslat, amivel módosítaná a pályázati felhívás és végrehajtás szempontjait a jövőre nézve?**

Mivel a közös munka nyelve a résztvevő diákok nemzetközisége miatt alapvetően angol, javaslom, hogy a pályázat és a jelentések is ezen a nyelven készüljenek el. A pályázatok előkészítését nagyban megkönnyítené, ha a német és magyar pályázatok szerkezete is azonos lenne.

Kelt Debrecen, 2017 december 4.

Dr. Vámosi György  
tudományos főmunkatárs