

ALTERNATÍV SEJTHALÁL ÚTVONALAK SZEREPE AZ IMMUNRENDSZER SZABÁLYOZÁSÁBAN

A sejtosztódás és sejthalál folyamatok egyensúlya elsődleges fontosságú a szövet fejlődés, az immun homeosztázis, a gyulladási folyamatok, degeneratív betegségek és tumorok kialakulásának szabályozásában.

Az utolsó néhány évben több az apoptózistól független sejthalál útvonalat is leírtak, köztük a nekrozis egy típusát, a nekroptózist, mely szabályozott program szerint okozza a sejtek pusztulását. A sejthalál intenzitása mellett a sejthalál immunológia kimenete is nagy fontossággal bír. Az apoptotikus útvonalak különféle tumorokban gyakran sérültek. Ez a tumor növekedés elősegítésén túl, a tumorokat rezisztensé teheti a jelenleg alkalmazott terápiákkal szemben is. Az apoptózis inaktiválódása ésszerűvé teszi a nem apoptotikus sejthalál útvonalak használatát, mint célzott terápiás beavatkozást.

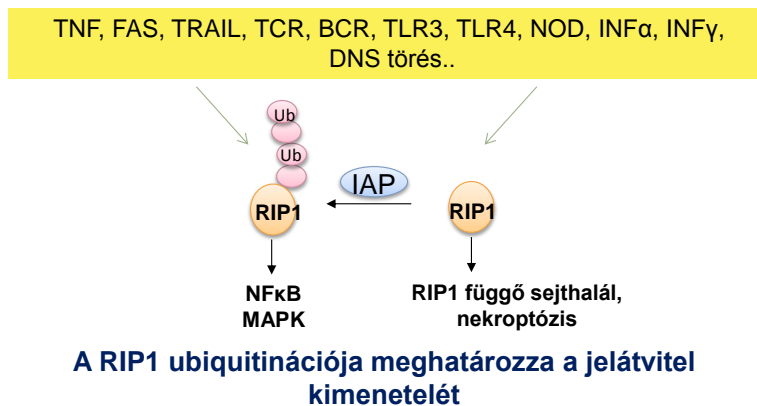
Nemcsak a sejthalál folyamatok intenzitásának, hanem immunológiai kimenetének pontos szabályozása is alapvető. A sejthalál útvonalak immunológiai kimenetének (tolerogén, inflammatorikus, immunogén) befolyásolása jelentős klinikai haszonnal járhat a gyulladási folyamatok szövet destrukciójának csökkentésében, a tumorok immunrendszer általi felismerésének fokozásában, a neurodegeneratív betegségek vagy a tumorok kezelésében.

A laboratóriumi munka során tanulmányozni kívánjuk:

I. A nekroptózis molekuláris hátterét

A nekroptózis egy indukálható sejthalál forma, amely a gyulladási folyamatok mellett az adaptív immunrendszer aktivációját is előidézi. A nekroptózist szabályozott jelpályákon keresztül történik, molekuláris lépéseiben kulcsfontosságúak a Receptor Interacting Protein 1 (RIP1), RIP3 és a Mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL) molekulák. Jelenleg a nekroptózist az apoptózis tartalék mechanizmusaként tartják számon. Ismereteink szerint az apoptotikus folyamatokban aktiválódó kaspáz-8 hasítja a nekroptózis jelátvitelének molekuláit, ezáltal megakadályozza a nekroptózis kialakulását.

- Tisztázni kívánjuk a nekroptózis jelátvitelének egyes lépéseit, valamint az apoptózis és a nekroptózis egymásra hatását.



II. Az apoptózis inhibitor proteinek szerepe az immunválasz szabályozásában

Az Apoptózis Inhibitor Proteinek (IAPs) régóta ismert szerepe, hogy a kaszpázokhoz kapcsolódva inaktiválják azokat, így gátolják az apoptotikus sejthalált. Emellett a természetes immunválasz különböző lépéseit is szabályozzák. Mint ubiquitin ligáz molekulák a RIP1 ubiquitinálásával modulálják a MAPK and NF- κ B transzkripciós faktorok aktivációját különböző receptorok stimulációját követően, mint például a TNF receptor család tagjai vagy a mintázat felismerő receptorok. A RIP1 kináz a fenti aktivációs folyamatok mellett a RIP1 függő alternatív sejthalál útvonalak szabályozója is. A RIP1 ubiquitinált formája elősegíti a sejt aktivációt és egyúttal gátolja a sejthalál kialakulását. A RIP1 deubiquitinált formája azonban a sejthalálszignálokat generál. A RIP1 ubiquitinálódása IAP függő folyamat, a IAP-ek degradációja így egyrészt csökkenti a gyulladás különböző lépéseit, másrészt a RIP1-függő sejthalál útvonalak aktivációját eredményezi.

- Tanulmányozzuk, hogy az immunválasz különböző reakciói hogyan befolyásolják az IAP-ek sejten belüli expresszióját, aktivitását.