POLSKA AKADEMIA NAUK
INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
LABORATORIUM BIAŁEK SYGNAŁOWYCH

EWA KOWALCZYK

Rola białka adaptorowego Mal/TIRAP w szlaku sygnałowym zależnym od receptora TLR7

(rozprawa doktorska)

Promotor:
dr hab. inż. Jakub Siednienko, prof. PAN

WROCŁAW 2016

STRESZCZENIE

Receptory Toll – podobne należą do rodziny receptorów rozpoznających wzorce molekularne związane z patogenami. W warunkach zaburzonej homeostazy mogą wiązać cząsteczki pochodzenia endogennego przyczyniając się w ten sposób do nadmiernej aktywacji układu odpornościowego i rozwoju chorób wynikających z autoagresji. Mechanizmy molekularne uruchamiane na skutek aktywacji receptora charakteryzują się wysokim stopniem złożoności. Receptor TLR7 rozpoznaje jednoniciowe RNA wirusów grypy, HIV czy Sendai oraz drobnocząsteczkowe pochodne imidazochinolin. Po związaniu liganda receptor ten aktywuje kaskady sygnałowe prowadzące do indukcji ekspresji genów efektorowych, kodujących m.in. interferony typu I, cytokiny i chemokiny prozapalne, których wydzielanie ma na celu usunięcie czynnika patogennego z organizmu.

Kaskada sygnałowa aktywowana przez receptor TLR7 zależna jest od białka adaptorowego MyD88 i skutkuje aktywacją czynników transkrypcyjnych z rodziny NF-κB, IRF i AP-1. Udział białka adaptorowego Mal w tym szlaku sygnałowym pozostawał dyskusyjnym. Badania opublikowane w ostatnich latach wskazują jednak, że białko to kolokalizuje ze strukturami endosomalnymi w makrofagach. Wyniki zamieszczone w niniejszej rozprawie potwierdzają, że białko adaptorowe Mal jest nieodłącznym elementem kaskady sygnałowej aktywowanej przez receptor TLR7. Warunkuje ono indukcję ekspresji interferonu β, jednak nie wpływa na poziom indukcji TNF po związaniu liganda R848 przez receptor TLR7. Ponadto pokazano, że białko adaptorowe Mal jest niezbędne do aktywacji kinaz białkowych ERK1/2 i czynnika transkrypcyjnego IRF7. Dodatkowo na skutek związania liganda przez receptor TLR7 dochodzi do aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF-κB, czego efektem jest indukcja ekspresji genu *Irf7*, jednak jest to proces niezależny od białka Mal.

Wrodzona odpowiedź odpornościowa jest związana z procesem autofagii, który polega na sekwestracji fragmentów cytoplazmy strukturą zbudowaną z podwójnej błony i kierowaniu wydzielonego fragmentu do degradacji. Proces ten ma bardzo duże znaczenie w przypadku chorób wywoływanych przez patogeny wewnątrzkomórkowe, do których należą m. in. wirusy. Wykazano, że zależna od receptora TLR7 aktywacja kinazy PI3K powiązanej z procesem autofagii jest niezbędna do fosforylacji kinaz białkowych ERK1/2 w badanym szlaku sygnałowym.

Szlaki sygnałowe aktywowane przez receptory Toll – podobne są złożone i krzyżują się z wieloma innymi procesami mającymi miejsce w komórce, co komplikuje dokładną analizę kaskady sygnałowej zależnej od receptorów TLR i identyfikację wszystkich jej elementów. Mimo

to badania nad wrodzoną odpowiedzią odpornościową cały czas zyskują na popularności, gdyż elementy tej odpowiedzi, do których należą m.in. receptory Toll – podobne, stanowią potencjalny cel terapii skierowanych przeciwko infekcjom wywoływanym przez drobnoustroje oraz chorobom wynikającym z autoagresji.