MEDinPROT fókuszpont:

**„Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladásos és daganatos megbetegedésekben”**

Kutatási téma címe:

**„Kalmodulin és az ér-reaktivitásban fontos eNOS és MLCK enzimek kölcsönhatásának szabályozása szfingolipid mediátorokkal”**

A gazdaságilag fejlett országokban és a fejlődő világban egyaránt súlyos népegészségügyi problémát jelentő szív-érrendszeri elváltozások jelentős részére, közülük különös tekintettel az érelmeszesedésre és a 2-es típusú cukorbetegség érrendszeri szövődményeire, az elmúlt évtized kutatási eredményei alapján mint gyulladásos folyamatok által iniciált és súlyosbított betegségekre tekinthetünk. Ugyanezen időszak élettani és kórélettani kutatásainak eredményeként a szfingolipid mediátorokat ma már a gyulladásos és immun-folyamatok legfontosabb szabályozó molekulái között tartjuk számon. Közülük a szfingozin-1-foszfát (S1P) elsősorban G-fehérjékhez kapcsolt sejtfelszíni receptorain keresztül fejti ki hatásait, míg a szfingozin, a ceramid és a ceramid-1-foszfát döntően a sejteken belüli jelátviteli fehérjékkel kölcsönhatásba lépve befolyásolja a sejtfunkciókat. A pályázó MTA-TTK munkacsoport által végzett *in vitro* előkísérletek eredményei szerint a szfingozin gátolja az erek tónusának és permeabilitásának szabályozásában kiemelt jelentőségű endotheliális nitrogén-monoxid szintetáz (eNOS) enzim aktivitását, mégpedig azáltal, hogy a kalmodulinhoz (CaM) kötődve gátolja a két fehérje interakcióját, ami az eNOS aktiválódásának alapfeltétele. Az eNOS enzim által termelt nitrogén monoxid (NO) jelátvivő molekula fiziológiás körülmények között vazorelaxáns, valamint gyulladást és thrombus-képződést csökkentő hatású, ezzel szemben bizonyos patológiás körülmények között a túltermelődése gyuladás-keltő, illetve -fokozó hatású. Feltételezzük, hogy a szfingozin és más szfingolipid mediátorok gyulladásos folyamatokban kiváltott érhatásainak egy része a Ca2+-CaM által szabályozott enzimek aktivitásának közvetlen befolyásolásával jön létre. Ezen enzimek közül az eNOS és az érsimaizom kontrakcióját vezérlő miozin könnyűlánc kináz (MLCK) működésének szfingolipidek (szfingozin, szfinganin, C2-ceramid és C16-ceramid) által történő szabályozásának molekuláris mechanizmusait vizsgáljuk a MedInProt projekt keretében. Terveink szerint a kutatócsoportok tematikai és metodikai szinergizmusa segítségével a CaM szfingozin-általi *in vitro* felismert gátló hatásának *in vivo* relevanciáját megismerjük, feltárjuk az élettanilag jelentős rokon szfingolipid vegyületek hatását az értónus szabályozásában, és az így azonosított újabb aktív molekulák hatásmechanizmusát tisztázzuk *in vitro* és *in vivo* kísérletekben.

