

Programozott sejthalál formák és kulcsfehérjéinek kapcsolata, fókuszban a ferroptózis és az autofágia

Dr. Szarka András



Ferroptózis
Autofágia



Dr. Kapuy Orsolya



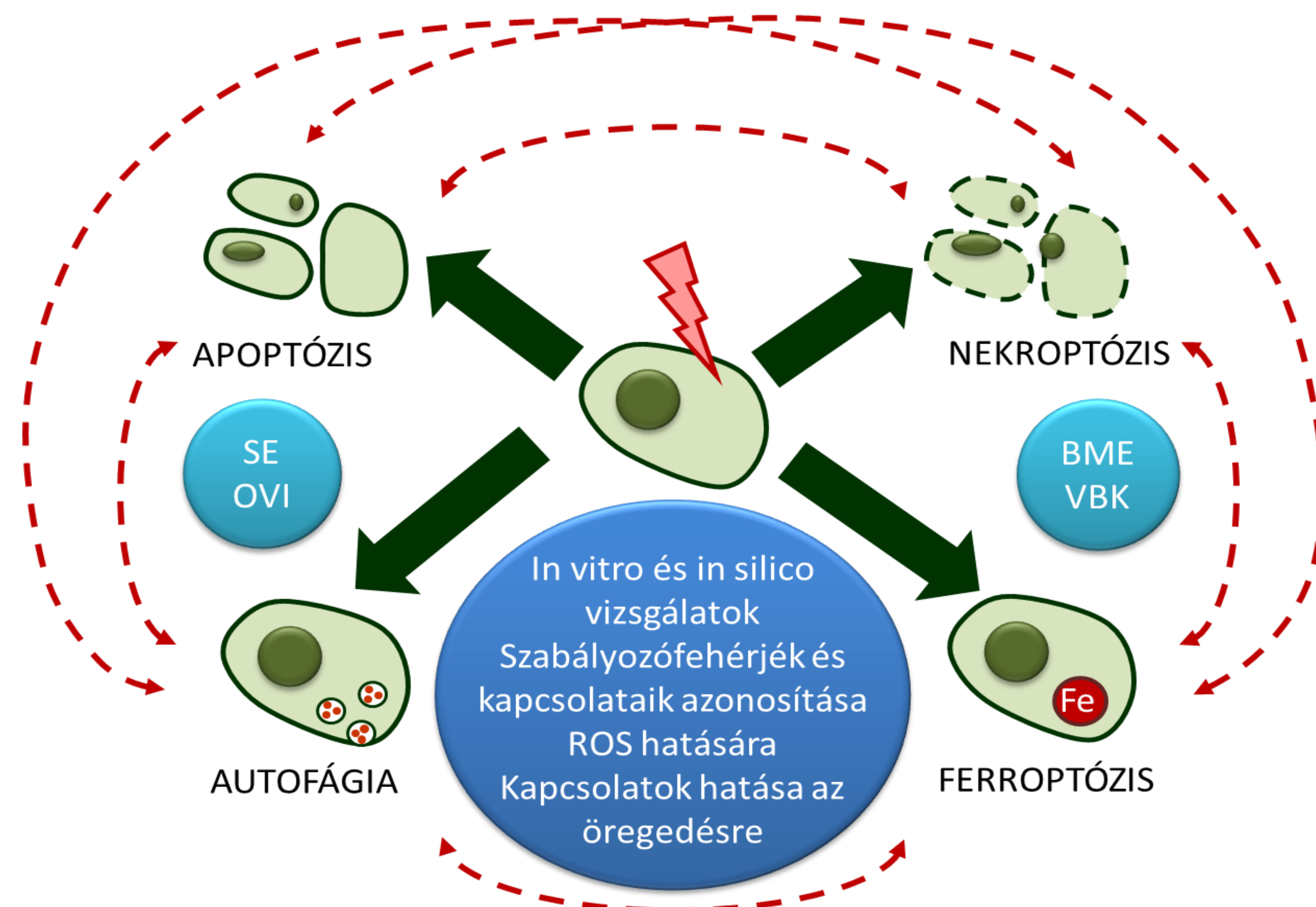
A Szinergia IV.
nyertes pályázatának
bemutatása



A kutatás célja:

1. a ROS indukálta programozott sejthalál típusok időbeliségének, és az ezekben szerepet játszó kulcsfehérjék egymásra hatására vizsgálata
2. a ferroptózis szabályozásának és kapcsolatának vizsgálata az egyéb sejthalál mechanizmusokkal (autofágia, apoptózis, nekroptózis)

A vizsgált sejthalál típusok



Tervezett kísérletek és módszerek

- ferroptózis kiváltása RAS onkogén vonalakon (HepG2) erasztinnel, illetve primer hepatocitákon acetaminofennel és erasztinnel
- a sejtek életképességének folyamatosan nyomon követése
- fehérjeminták ellenőrzése autofágia (LC3II, p62, ULK-555P), apoptózis (pro-Caspase3, hasított PARP) és nekroptózis markerekre (RIP1,3, JNK)
- GSH szint mérése
- kombinált kezelések végrehajtása: ferroptózis kiváltása RAS onkogén vonalakon (HepG2) erasztinnel, illetve primer hepatocitákon acetaminofennel és erasztinnel + ferroptózis gátlószerekkel (ferrostatin-1, NAC, E-vitamin+C-vitamin), nekroptózis gátlószerekkel (necrostatin-1), autofágia induktorokkal (rapamycin, EGCG, rezveratrol) és autofágia gátlószerekkel (3-metiladenin, Wortmannin)
- életképesség vizsgálata, fehérjeminták ellenőrzése sejthalál markerekre, GSH szint mérése
- egyszerű matematikai modell készítése
- a közös kutatás további irányának jóslása

A kutatómunka kapcsolódási pontjai a MedinProt fókuszpontokhoz:

1. Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladáso és daganatos megbetegedésekben
2. Szabályozó fehérjék szerepe az öregedési folyamat(ok)ban

Autofágia nemcsak a tumor-szupresszióban játszhat kulcsszerepet, de ugyancsak indukálhatja a tumorsejtek növekedését azáltal, hogy hipoxiás környezetben tápanyagokat tud biztosítani a sejt számára.

A ferroptózist, illetve a ferroptózist kiváltó erasztint és RSL3-at (RSL: RAS-selective lethal) egy RAS mutáns tumor sejtek szelektív letalitását célzó vizsgálat során fedték fel. Aközelmúltban kiderült, hogy a p53 képes ROS indukálta oxidatív stressz esetén mind az apoptózist, mind a ferroptózis folyamatát iniciálni.

A ferroptózis az autofágiához hasonlóan egyféle tumor-szupresszornak tekinthető, sőt, az sem kizárt, hogy a két folyamat együttesen vagy egymást követően aktiválódik, mintegy gátolva az apoptózist és a nekroptózist.

A kutatás jelentősége:

mind az autofágia, mind a ferroptózis indukálódása közvetlenül kapcsolható a lipid peroxidációhoz és az ehhez köthető öregedési folyamatok során előforduló betegségek kialakulásához (pl. gyulladáso, tumoros folyamatok Alzheimer-kór)