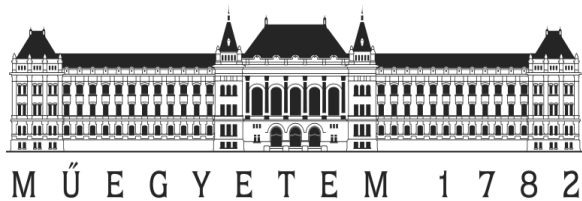


Programozott sejthalál formák és kulcsfehérjéinek kapcsolata - fókuszban a ferroptózis és az autofágia

Dr. Szarka András

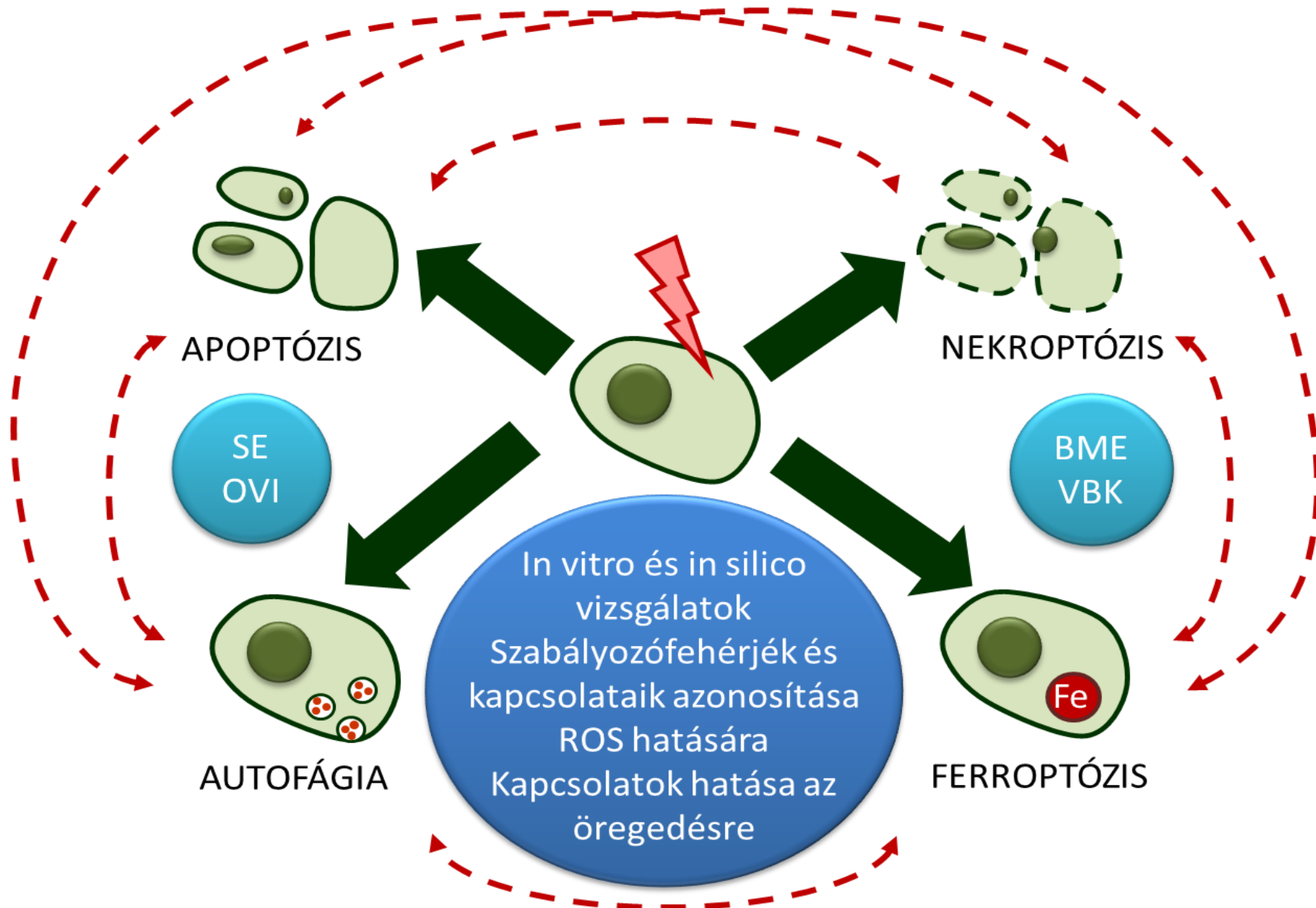


Dr. Kapuy Orsolya



**V. MedInProt Konferencia
2016. November 19.**

Bevezetés



Bevezetés

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 fedezték fel. A közelmúltban kiderült, hogy a p53 képes ROS indukálta oxidatív stressz esetén mind az apoptózist, mind a ferroptózist 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.

Célkitűzések

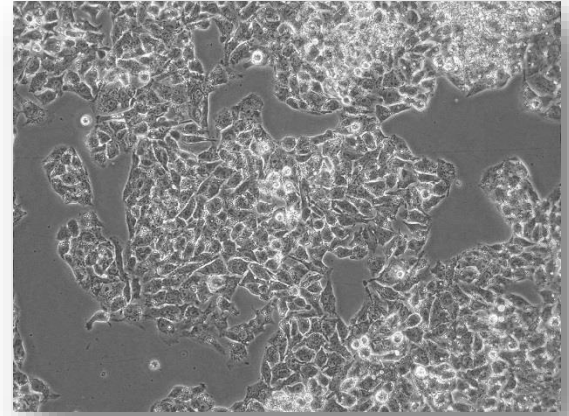
1. a ROS indukálta programozott sejthalál típusok időbeliségének, és az ezekben szerepet játszó kulcsfehérjék egymásra hatására vizsgálata
2. a ferroptózis szabályozásának és kapcsolatának vizsgálata az egyéb sejthalál mechanizmusokkal (autofágia, apoptózis, nekroptózis)

Kapcsolódási pontok MedInProt fókuszpontokhoz

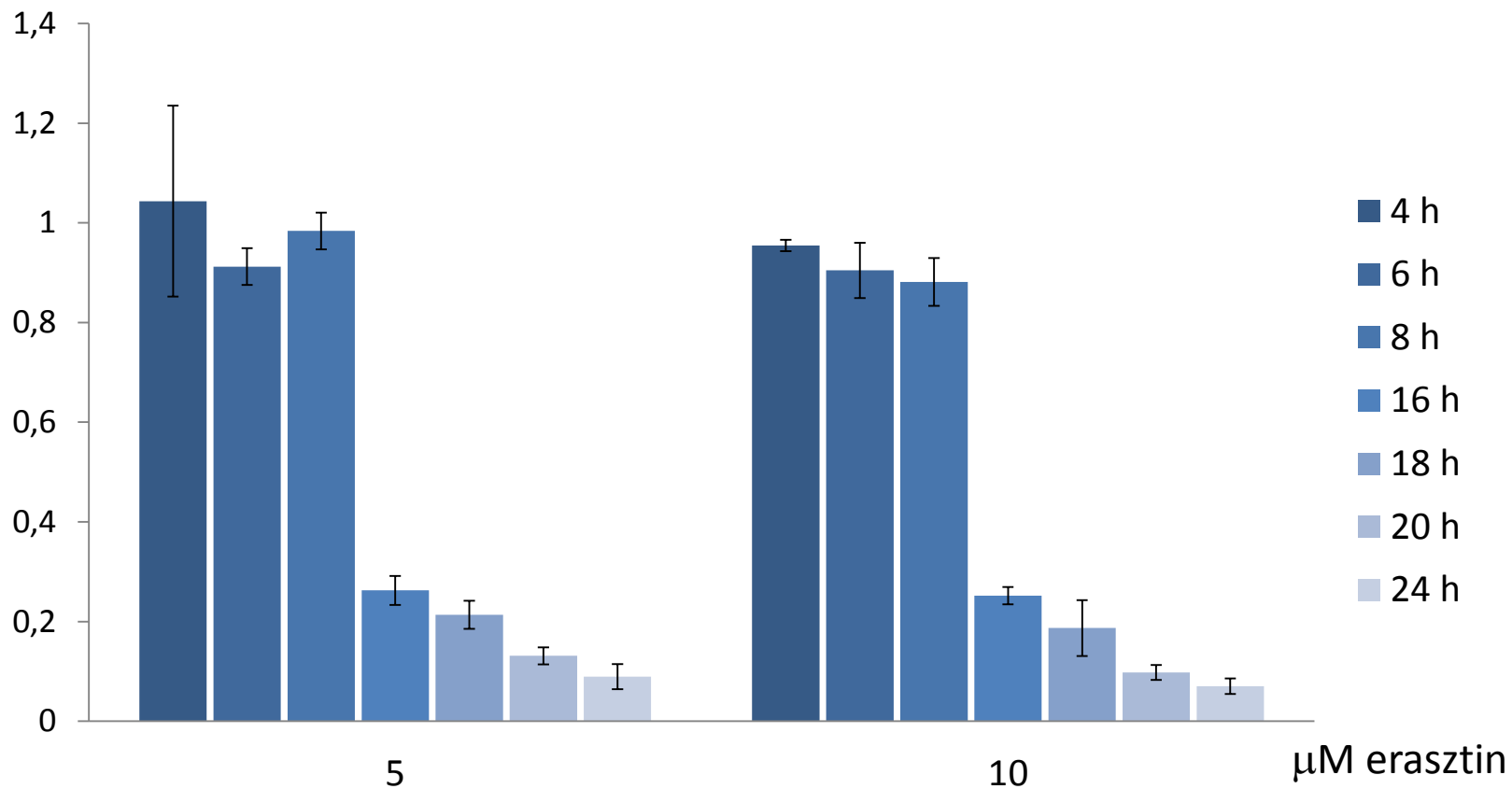
1. Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladásos és daganatos megbetegedésekben
2. Szabályozó fehérjék szerepe az öregedési folyamat(ok)ban

Kísérleti módszerek

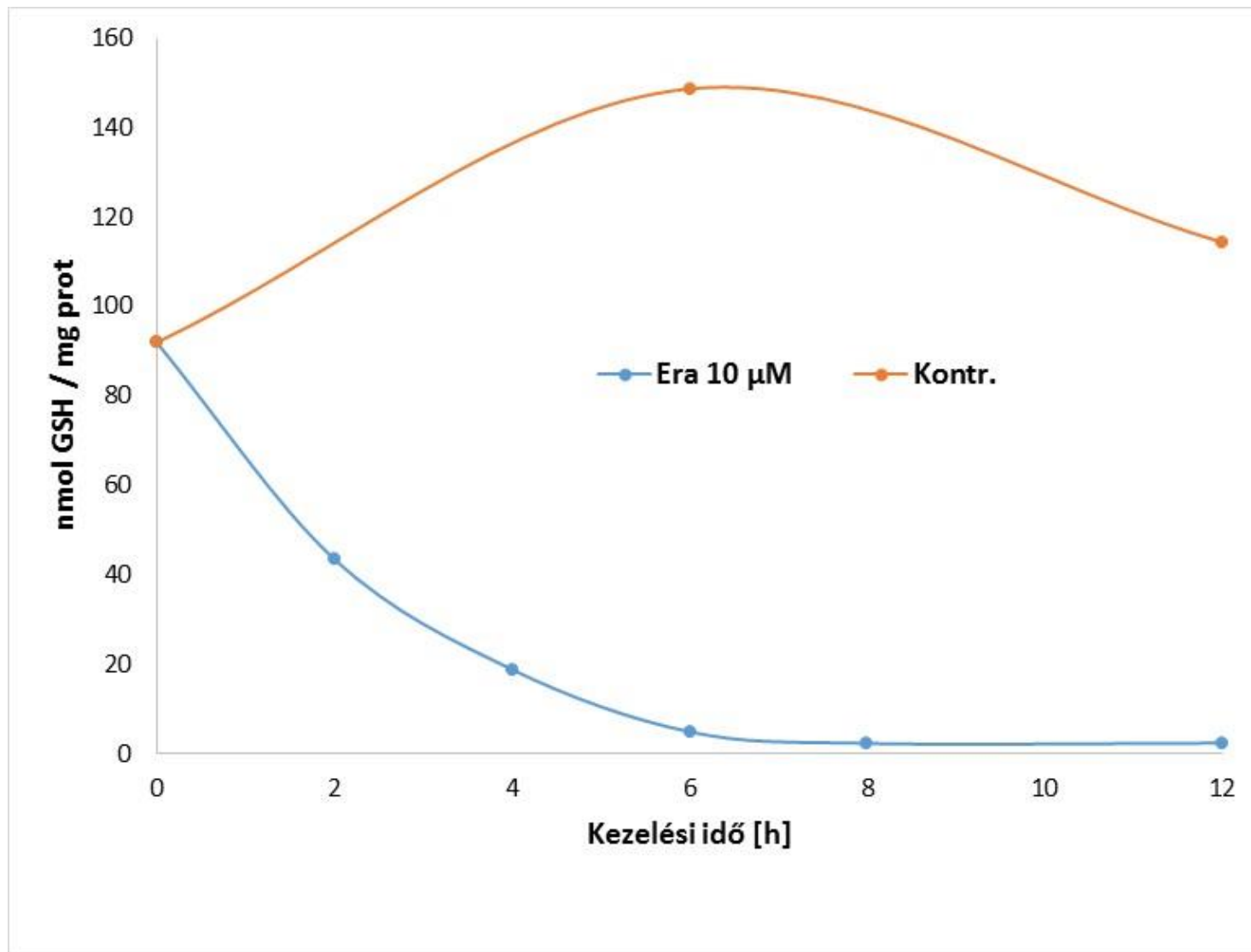
- ferroptózis kiváltása RAS onkogén vonalakon (HepG2) erasztinnel, illetve primer hepatocitákon acetaminofennel és erasztinnel
- a sejtek életképességének folyamatosan nyomon követése CellTiterBlue reagenssel
- fehérjeminták ellenőrzése autofágia (LC3II, p62, ULK-555P), apoptózis (pro-Caspase3, hasított PARP) és nekroptózis markerekre (RIP1,3, JNK)
- GSH szint mérése



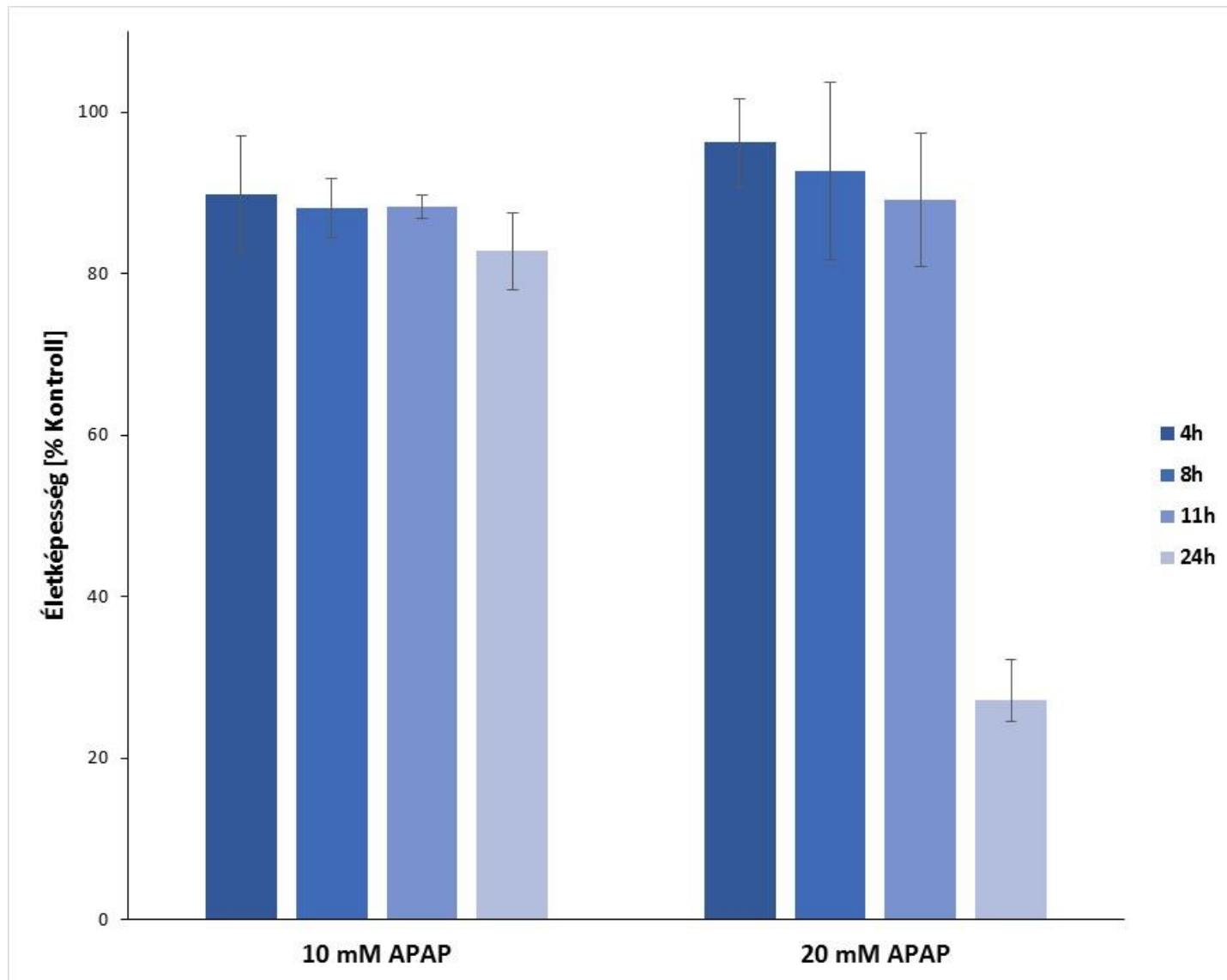
Életképességi vizsgálat – erasztin kezelési koncentráció beállítása



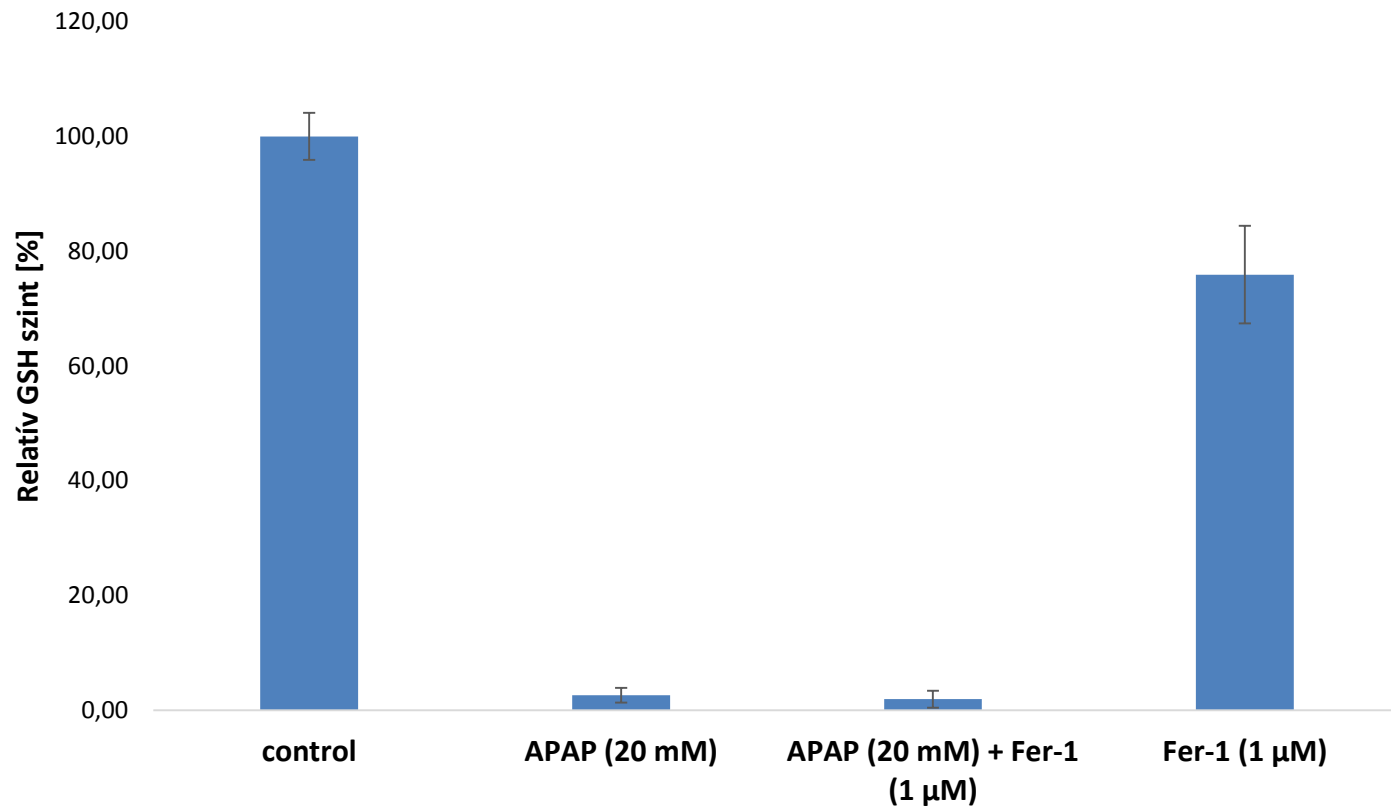
HepG2 sejtek GSH szintjének változása erasztin kezelés hatására



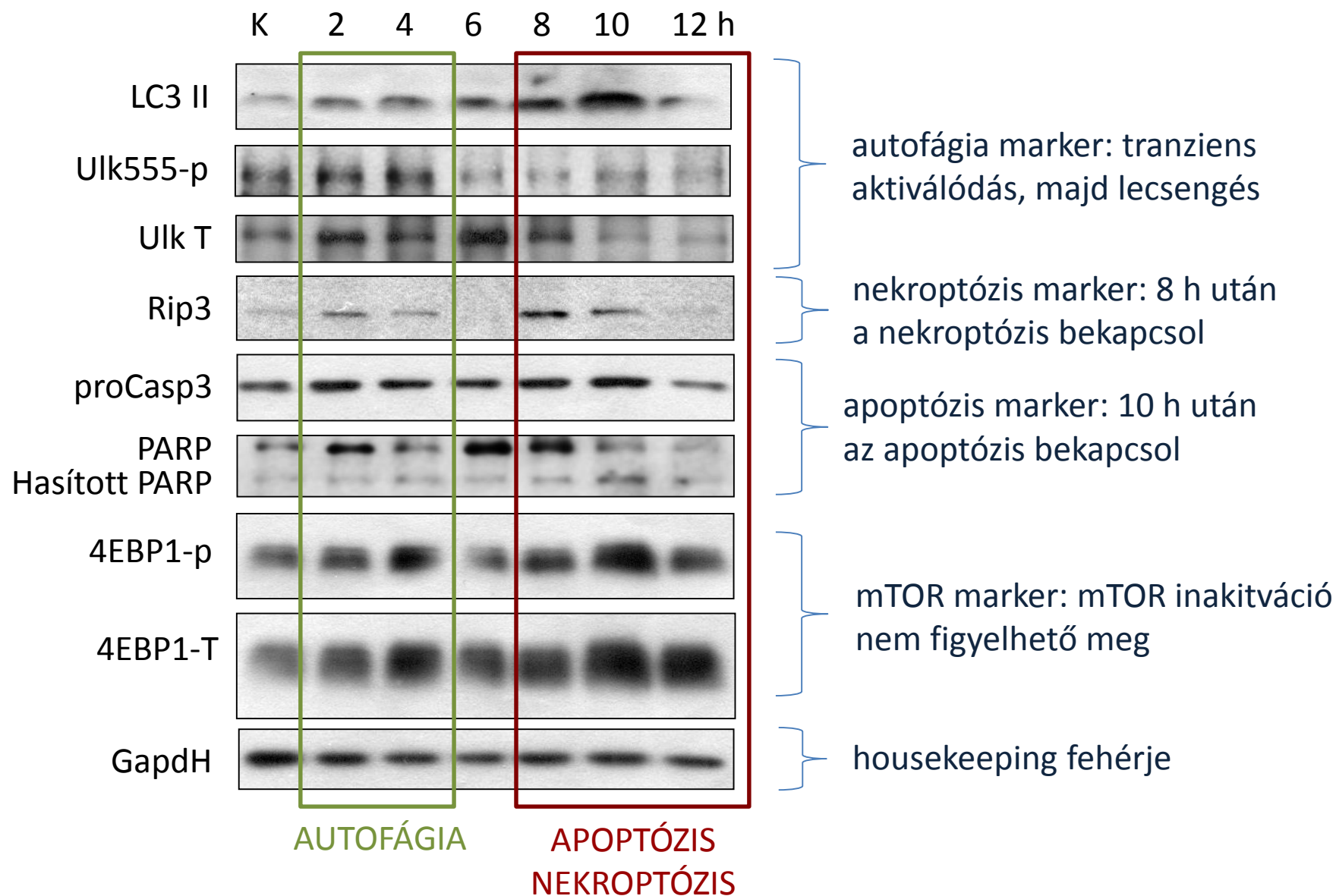
Életképességi vizsgálat – primer hepatociták APAP kezelése



APAP és Ferrostatin-1 kezelés hatása primer hepatociták GSH szintjére



Kulcsfehérjék szintjének nyomon követése HepG2 sejtekben



További tervek

1. Kombinált kezeléseket végrehajtása, melynek során ferroptózist váltunk ki RAS onkogén vonalakon (HepG2) erasztinnel, illetve primer hepatocitákon acetaminofennel és erasztinnel. A sejtek kezelését emellett következő ferroptózis gátlószerekkel (ferrostatin-1, NAC, E-vitamin+C-vitamin), nekroptózis gátlószerekkel (necrostatin-1), autofágia induktorokkal (rapamycin, EGCG, rezveratrol) és autofágia gátlószerekkel (3-metiladenin, Wortmannin) egészítjük ki.
2. Egy egyszerű matematikai modell is készül, amely jól leírja a szabályozási hálózat dinamikai viselkedését ferroptózis esetén, és meg tudja jósolni a közös kutatás további irányát/irányait.

A megvalósításban résztvevő kutatók

Holczér Mariann SE OVI

Lőrincz Tamás BME ABÉT

Nagy Ábel BME ABÉT

Jemnitz Katalin MTA TTK

Veres Zsuzsa MTA TTK

Köszönjük szépen a Támogatást és a
Figyelmet!

