

WPLYW BIAŁKA ADAPTOROWEGO MAL NA ODPOWIEDŹ ANTYWIRUSOWĄ ZALEŻNĄ OD RECEPTORA TOLL-PODOBNEGO 9

Receptory Toll-podobne (TLR) są ważną grupą białek zaangażowanych do uruchomienia mechanizmów nieswoistej odpowiedzi odpornościowej. Wiążąc struktury zwane wzorcami molekularnymi związanymi z patogenami (PAMP), aktywują szlaki sygnałowe prowadzące do indukcji ekspresji, m.in. cytokin prozapalnych i interferonów. TLR są receptorami zakotwiczonymi w błonie komórkowej lub w membranach endosomów. Receptory występujące w endosomach odpowiadają głównie za rozpoznawanie kwasów nukleinowych patogenów internalizowanych na drodze fagocytozy lub endocytozy. Należy do nich m.in. TLR9 wiążący fragmenty bakteryjnego i wirusowego DNA bogate w niemetylowane dinukleotydy cytozyno-guaninowe (CpG). Prawidłowe rozpoznanie liganda uzależnione jest od złożonego procesu dojrzewania receptora i prowadzi do rekrutacji kompleksu białek zwanego Myddosome. Do niedawna sugerowano, że Myddosome rekrutowany jest do TLR9 dzięki bezpośredniemu oddziaływaniu domen TIR receptora i białka MyD88, wykluczając udział białek adaptorowych w tym procesie. Błonowe receptory z rodziny TLR, m.in. TLR2 i TLR4, kotwiczące Myddosome angażują do przekazania sygnału białko adaptorowe Mal, którego udział w kaskadach zależnych od endosomalnych TLR był wykluczany m.in. ze względu na preferencyjne wiązanie $PI(4,5)P_2$ obecnego w przewodzie w błonie komórkowej.

Przekazanie sygnału od Myddosome'u na dalsze białka szlaku zależnego od TLR9 pozwala na aktywację czynników transkrypcyjnych, a mianowicie NF- κ B, AP-1 oraz czynników z rodziny IRF zapoczątkowujących ekspresję genów kodujących repertuar cytokin prozapalnych, takich jak TNF α czy IL-6, a także interferonów typu I.

Celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu białka Mal na regulację szlaku sygnałowego inicjowanego przez endosomalny receptor TLR9.

Wyniki badań pozwoliły na identyfikację mechanizmu regulacji szlaku sygnałowego endosomalnego receptora TLR9 przez białko Mal, które do tej pory łączone było głównie z receptorami zakotwiczonymi w błonie komórkowej. W pierwszym etapie ustalono, że aktywacja TLR9 zarówno przez wirus HSV-1, jak i syntetyczne CpG prowadzi do ekspresji *IFNB1* i *TNF* na drodze zależnej od Mal. Obserwacje sugerują, że białko to bierze udział w regulacji fosforylacji kinaz z rodziny MAP, a mianowicie ERK1/2. Obecność białka Mal wpływa na regulację niekanonicznej kaskady sygnałowej NF- κ B aktywując translokację cytoplazmatyczno-jądrową heterodimeru c-Rel/p50, co manifestuje się obniżoną ekspresją genów kodujących IFN β i TNF α w komórkach z nokautem genu dla Mal. Ponadto zidentyfikowano nową interakcję białka Mal z białkiem Atg16L1, zaangażowanym w proces autofagii.

Z uwagi na udział receptora TLR9 w wielu procesach chorobowych m.in. w przebiegu zapalenia mózgu związanego z infekcją wirusem HSV-1, ale także w przebiegu chorób wynikających z autoagresji, takich jak toczeń rumieniowaty układowy i łuszczyca, ważnym wydaje się poznanie nowych mechanizmów regulacji wrodzonej odpowiedzi odpornościowej, w tym odpowiedzi zależnej od TLR9, co umożliwi rozwój nowych terapii antywirusowych.