

Streszczenie rozprawy doktorskiej
wykonanej w Zakładzie Biochemii Ogólnej pod opieką dr hab. Jolanty Jury.

Łukasz Skalniak

Tytuł oryginalny: **MCPIP1 contributes to MG-132 toxicity by the inhibition of constitutive NF- κ B.**

Tłumaczenie: **Udział MCPIP1 w toksyczności inhibitora MG-132 poprzez zahamowanie konstytutywnej aktywności NF- κ B.**

MCPIP1, białko indukowane przez czynnik MCP-1 (ang. Monocyte Chemotactic Protein-1 Induced Protein), jest jednym z białek zaangażowanych w negatywną regulację stanu zapalnego. Dzięki obecności dwufunkcyjnej domeny enzymatycznej białko MCPIP1 posiada dwie, niezależne aktywności enzymatyczne: jest rybonukleazą, odpowiedzialną za degradację transkryptów kodujących cytokiny prozapalne, takie jak IL-6 oraz IL-1 β , oraz deubikwitynazą, prowadzącą do zahamowania aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. W niektórych typach komórek stwierdzono także proapoptotyczne własności białka MCPIP1.

Farmakologiczna inhibicja proteasomu jest uznaną i stosowaną strategią w przeciwnowotworowej terapii szpiczaka mnogiego (ang. multiple myeloma). W niniejszej pracy doktorskiej wykazano, że ekspresja białka MCPIP1 ulega silnemu wzrostowi w obecności inhibitora proteasomu MG-132. MG-132, podobnie jak stosowany klinicznie Bortezomib, posiada silne własności toksyczne. W przedstawionych w rozprawie doświadczeniach dawka 1 μ M MG-132 skutkuje spadkiem żywotności komórek linii HeLa do 50 %, jak wykazano w teście MTT. Podobnie, wymuszona ekspresja białka MCPIP1 w komórkach linii HeLa prowadzi do silnego spadku przeżywalności tych komórek. Zmniejszenie poziomu ekspresji białka MCPIP1 z wykorzystaniem technologii siRNA wywołuje z kolei wzrost odporności komórek linii HeLa na toksyczne działanie MG-132, co wykazano w testach na aktywność metaboliczną (test na metabolizm MTT oraz poziom ATP) oraz śmiertelność komórek (podwójne barwienie: Hoechst oraz jodek propidyny).

Prawdopodobnym wytłumaczeniem obserwowanego udziału białka MCPIP1 w toksyczności MG-132 jest jego hamujący wpływ na NF- κ B, czynnika transkrypcyjnego, którego stała aktywność została opisana jako istotny czynnik warunkujący zwiększoną żywotność wielu typów nowotworów. Negatywny efekt MCPIP1 na aktywność NF- κ B, obserwowany po stymulacji komórek czynnikami prozapalnymi, udokumentowany został w kilku artykułach naukowych. W niniejszej pracy doktorskiej wykazano, że MCPIP1 hamuje także konstytutywną ekspresję zależną od NF- κ B. Ponieważ zahamowanie aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B jest jednym z postulowanych mechanizmów toksyczności wywołanej przez inhibitory proteasomu, obserwowany udział białka MCPIP1 w tej toksyczności najprawdopodobniej wynika z jego negatywnego wpływu na aktywność NF- κ B. Zarówno opublikowane dotychczas jak i przedstawione w rozprawie obserwacje wskazują na możliwość wykorzystania toksycznych oraz immunosupresyjnych własności MCPIP1 w terapii przeciwnowotworowej.