

Streszczenie

MCPIP1 (ang. *monocyte chemoattractant protein induced protein 1*), zwany także Regnazą 1 jest cząsteczką o dowiedzionej roli antyzapalnej, za którą odpowiada aktywność RNazowa i deubikwitynazowa tego białka. Molekularnym celem aktywności RNazowej MCPIP1 są transkrypty m.in. licznych cytokin prozapalnych, natomiast aktywność deubikwitynazowa Regnazy 1 została opisana względem białek TRAF (ang. *tumor necrosis factor receptor associated factor*). Rola białka MCPIP1 w regulacji zapalenia, w tym indukowanego LPS (ang. *lipopolysaccharide*), została szczegółowo zbadana, natomiast jego udział w tolerancji na endotoksynę bakteryjną nie był dotychczas przedmiotem badań. Tolerancja na LPS jest zjawiskiem, które charakteryzuje się obniżoną wrażliwością komórek na powtarzającą się ekspozycję na endotoksynę bakteryjną. Proces ten odgrywa znaczącą rolę m.in. w szoku septycznym, w którym po początkowej fazie gwałtownej odpowiedzi na wniknięcie patogenu indukowana jest faza niewrażliwości na LPS. W toku badań prowadzonych w niniejszej pracy wykazano, że poziom białka MCPIP1 rośnie w tolerancji na LPS. Jest to efektem syntezy *de novo* MCPIP1 indukowanej białkiem MCP-1 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1*) oraz zwiększonej stabilizacji MCPIP1 spowodowanej spadkiem aktywności parakasazy MALT-1 (ang. *mucosa-associated lymphoid tissue 1*), która katalizuje proteolizę MCPIP1. Obniżenie ekspresji białka MCPIP1 w makrofagach ogranicza rozwój tolerancji na LPS w warunkach *in vitro*. Wyniki te znalazły odzwierciedlenie *in vivo* w modelu myszy transgenicznym z selektywnym obniżeniem ekspresji MCPIP1 w makrofagach i neutrofilach, co wskazuje na istotną funkcję MCPIP1 w kształtowaniu procesu obniżonej wrażliwości na LPS, ale także potwierdza dominującą rolę fagocytów w badanym zjawisku. Mechanizm działania MCPIP1 w tolerancji na LPS polega na obniżeniu aktywacji kinaz MAP (MAPK, ang. *mitogen-activated protein kinases*) i idącym w ślad za tym zahamowaniem aktywacji NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). Wyniki te przemawiają za kluczową rolą deubikwitynazowej aktywności MCPIP1 względem białek TRAF w opisywanym procesie. Dodatkowo udowodniono, że aktywność RNazowa MCPIP1 nie jest kluczowa w regulacji tolerancji na LPS. Wyniki tej części badań poszerzają naszą wiedzę na temat biologicznego znaczenia białka MCPIP1 w fagocytach i stanowią istotny wkład w poznanie molekularnych mechanizmów tolerancji na LPS.

MCPIP1 jest opisany jako negatywny regulator nie tylko szlaków transdukcji sygnału od receptorów TLRs (TLRs, ang. *Toll like receptors*), ale też od receptorów rozpoznających

mediatory zapalenia, w tym cytokiny. Niewiele jednak wiadomo na temat zaangażowania MCPIP1 w regulację szlaku JAK1/2-STAT1, uruchamianego m.in. po rozpoznaniu interferonu typu II, co stało się podstawą do prowadzenia badań opisanych w niniejszej dysertacji. W toku badań prowadzonych z wykorzystaniem komórek ze zmodyfikowanym poziomem MCPIP1 wywodzących się z linii mieloidalnej wykazano istotną rolę tego białka w kontroli badanego szlaku sygnałowego. Dowiedziono, że w warunkach konstytutywnych, przy braku IFN- γ MCPIP1 promuje degradację transkryptu STAT1 (ang. *signal transducer and activator of transcription 1*), jednocześnie ograniczając ekspresję genów ISGs (ang. *interferon stimulated genes*), co potwierdza antyzapalny charakter tego białka. Z kolei w obecności IFN- γ MCPIP1 promuje fosforylację białka STAT1 oraz indukcję genów ISGs. Wyjaśnieniem tej obserwacji jest warunkowane MCPIP1 obniżenie poziomu białka SOCS1 (ang. *suppressor of cytokine signaling 1*), które hamuje fosforylację STAT1. Mechanizm kontroli SOCS1 przez MCPIP1 polega na równoległym procesie degradacji transkryptu białka SOCS1 z jednoczesnym ograniczeniem ekspresji IL-6, która stymuluje ten negatywny regulator. Odkrycie roli MCPIP1 w kontroli szlaku IFN- γ jest ważnym przyczynkiem do dalszych badań na poziomie systemowym. Ponadto wskazuje, że MCPIP1 jest istotnym regulatorem szlaku JAK1/2-STAT1, a efekt jego działania jest zależny od poziomu IFN- γ obecnego w mikrośrodowisku.

Podsumowując, badania zaprezentowane w niniejszej pracy uzupełniają naszą wiedzę na temat biologii białka MCPIP1 i odkrywają jego nową rolę w kontroli szlaków transdukcji sygnału. Ponadto dowodzą, jak istotną funkcję pełni to białko w komórkach fagocytujących, co znajduje odzwierciedlenie w systemowej reakcji organizmu. Wskazują także, że MCPIP1 może w odmienny sposób regulować tą reakcję w warunkach homeostazy oraz w trakcie zapalenia związanego z akumulacją mediatorów zapalnych.