

Abstrakt

Signalizace přes receptory leukocytů je nedílnou součástí homeostáze imunitního systému a naprosto kritická pro imunitní odpověď. Iniciaci signálu a jeho šíření musí být správně kontrolováno aby se aktivace imunitního systému nezvrhla v patologickou. Důležitou úlohu v zahájení signalizace a její regulaci hrají adaptorové proteiny. Tyto adaptory se podílejí na pozitivní nebo negativní kontrole, případně mají duální funkci. Jejich funkce je určena aktivitou enzymů, které na sebe váží. V předkládané práci jsme se zabývali dvěma adaptorovými proteiny, PSTPIP2 a LST1/A, a jejich funkcí v signalizaci leukocytů. Oba adaptory na sebe váží několik enzymů s inhibiční funkcí což poukazuje na jejich úlohu v negativní regulaci signalizace. Rozšířili jsme současné znalosti o vzniku a vývoji zánětlivého onemocnění označovaného jako chronická multifokální osteomyelitida, které se rozvíjí u myši v důsledku deficiencie v expresi adaptoru PSTPIP2, tím, že jsme popsali interakce tohoto adaptoru s kinázou Csk a fosfatázou SHIP1. Konkrétně jsme ukázali, že absence PSTPIP2 vede ke zvýšené aktivitě signálních drah a zvýšenému štěpení IL-1 β v neutrofilech v odpovědi na celou řadu stimulací, a že vazba SHIP1 přispívá k potlačování zánětu zprostředkovanému adaptorem PSTPIP2. Biochemická analýza druhého adaptorového proteinu, LST1/A, odhalila jako interakční partnery fosfatázy SHP-1 a SHP-2, které určují inhibiční úlohu tohoto adaptoru v signalizaci myeloidních buněk. Specifický receptor, který by byl LST1/A adaptorem regulován ještě nebyl objeven. Na závěr jsme se zabývali v obecnější rovině efektem membránově cílené exprese kinázy Csk v lymfoidních buňkách. Tato strategie společně s použitím farmakologických inhibitorů kináz rodiny Src nám pomohla přispět k odpovědi na dlouho přetrvávající otázku relativní důležitosti kináz rodiny Src a kinázy Syk v iniciaci B buněčné receptorové signalizace, kde naše data podporují model nezastupitelné úlohy kináz rodiny Src v iniciaci B receptorové signalizace, která nemůže být kompenzována aktivitou kinázy Syk.