

A poli(ADP-ribóz) polimeráz-1 gátlás okozta mitokondriális változások UVB irradáció után

Témavezető: Prof. Dr. Remenyik Éva

Intézet: Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék

A poli(ADP-ribóz) polimeráz enzimes család tagjai szervezetünk minden sejtjében megtalálhatóak, és több az élethez nélkülözhetetlen celluláris folyamat szabályozói. A család legkarakterizáltabb tagja a PARP-1, mely számos, többek között metabolikus és egyben patológiás folyamat regulátora is. Ma már számos PARP gátlót alkalmaznak sikerrel daganatos betegségek kezelésében, a PARP-1 szerepe az UVB-indukált celluláris folyamatok szabályozásában azonban kevésbé ismert.

Munkacsoportunk HaCaT és HPV-immortalizált keratinocitákon vizsgálta a PARP-1 gátlás (Veliparib kezelés) sejthalálra, mitokondriális funkcióra, metabolikus folyamatokra gyakorolt hatását eltérő dózisu (20 és 40 mJ/cm²) UVB irradáció után.

Eredményeink azt mutatják, hogy a PARP-1 gátlása a NER és BER útvonalak gátlása, valamint sejt-ciklus blokk indukálása révén fokozta az UVB-indukált sejthalált. Az UVB dózistól függően eltérő mértékben a mitokondriumok fragmentációját okozta, melyben a PARP-1 szerepét igazoltuk. Emellett számos mitokondriális paraméterre (mtDNS replikáció, mitokondriumok száma, területe, tömege, kapcsoltsága) pozitív hatással volt a PARP-1 gátlása. A Veliparib kezelés befolyásolta a mitokondriális membránpotenciált, az intracelluláris ROS és H₂O₂ termelést. A glikolízis valamint az oxidatív foszforiláció eltérő mértékben és UV dózistól függően járult hozzá a sejt teljes ATP készletének emelkedéséhez, valamint a PARP-1 gátlása a celluláris NAD szint megőrzése révén több mitokondriális szabályozó fehérje RNS szintű upregulációját indukálta.

A kapott adatok rávilágítanak, hogy a sejtek akut stresszre adott adaptációs válaszában elindításában kiemelt szerepe van a mitokondriumoknak, a megfelelő metabolikus változások létrejöttének, melyek az UVB és a PARP-1 fehérje által aktívan szabályozott folyamatok.

Munkánkat támogatta: NKFIH K108308, C129074, OTKA K120206, GINOP 2.3.2-15-00005, Momentum program of the Hungarian Academy of Sciences.