

Makrofagi s to komórki układu odporno ciowego, pełni ce kluczow rol w obronie organizmu przed patogenami, a tak e bior ce udział w gojeniu ran oraz utrzymywaniu homeostazy tkanek. Charakteryzuje je zdolno do fagocytozy mikroorganizmów oraz innych uszkodzonych komórek organizmu. Makrofagi wyst puj we wszystkich tkankach organizmu co umo liwia ich błyskawiczn mobilizacj w sytuacji potencjalnego zagro enia. Makrofagi mog wydziela szereg czynników, które pomagaj zwalczaj patogeny oraz wpływaj na aktywno innych komórek układu odporno ciowego. Z drugiej strony, nadaktywno makrofagów mo e prowadzi do takich zaburze jak choroby autoimmunologiczne, zwłóknienia tkanek, otyło czy cukrzyca. Coraz wi cej bada wskazuje tak e, e makrofagi obecne w guzach nowotworowych stymuluj rozwój nowotworu poprzez homowanie układu odporno ciowego oraz pobudzanie proliferacji komórek nowotworowych.

Makrofagi s fenotypowo wysoce plastycznymi komórkami, które zmieniaj swoj fizjologi pod wpływem otaczaj cego je rodowiska. Dzi ki temu odpowied immunologiczna jest dostosowywana do konkretnego zagro enia. Wymaga to jednak precyzyjnie skoordynowanej regulacji ekspresji genów, co jest mo liwe dzi ki zaangażowaniu i kooperacji wielu cie ek przekazywania sygnałów oraz czynników transkrypcyjnych. Infekcja bakteryjna wywołuje tak zwan klasyczn aktywacj makrofagów. Tak aktywowane makrofagi charakteryzuj si wydzieleniem bardzo du ej ilo ci ró norodnych czynników, które ułatwiaj zabicie wnikaj cych do organizmu bakterii. Proces ten wymaga znacznego zwi kszenia biosyntezy białek, co jest zale ne od indukcji w komórkach makrofagów wielu elementów takich jak rybosomy i transferowy RNA (tRNA).

tRNA jest syntetyzowany przez polimeraz III RNA (Pol III), wysoce konserwowany ewolucyjnie enzym wyst puj cy we wszystkich dotychczas przebadanych organizmach eukariotycznych. Oprócz tRNA, Pol III jest tak e odpowiedzialna za syntez innych małych RNA, kluczowych dla wzrostu i proliferacji komórek. Zaburzenia aktywno ci Pol III mog mie zwi zek z chorobami układu kr enia i nowotworzeniem. Interesuj ce jest to, e komórki nowotworowe bardzo cz sto wykazuj podwy szony poziom produktów Pol III. Nasze wyniki potwierdzone przez innych naukowców wiadczy tak e o tym, e Pol III mo e by zaangażowana w odpowied immunologiczn . Wykazali my, e w warunkach na laduj cych infekcj bakteryjn (a tak e klasyczn aktywacj ), makrofagi zwi ksza aktywno Pol III i produkuj wi cej tRNA. Co wa ne, zwi kszenie ilo ci tRNA jest niezb dne dla wła ciwego funkcjonowania makrofagów. Jednak precyzyjne mechanizmy aktywacji enzymu Pol III w makrofagach nie zostały dot d dobrze poznane. Dlatego celem tego projektu jest poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za regulacj aktywno ci Pol III w makrofagach. Wyniki uzyskane w ramach realizacji projektu pomog poszeszy nasz wiedz nie tylko o biologii makrofagów, ale tak e o roli Pol III w tych fascynuj cych komórkach. Zdobyta wiedza mo e w przyszło ci posłu y do stworzenia nowych terapii w leczeniu chorób autoimmunologicznych, sepsy czy zespołu aktywacji makrofagów.