

W retikulum endoplazmatyczne (ER) ludzkich komórek to organellum niezbędne dla syntezy, zwijania i modyfikacji potranslacyjnych białek błonowych i wydzielniczych. ER jest także miejscem syntezy lipidów. Rozregulowanie homeostazy ER (określane jako stres ER) może nastąpić na wiele sposobów i skutkuje aktywacją wielofunkcyjnego szlaku sygnałowego, zwanego odpowiedzią na niezwinięte białka (UPR), który reguluje ekspresję genów komórki. UPR służy przede wszystkim jako komórkowy mechanizm adaptacyjny, który łagodzi stres ER i przywraca homeostazę tego organellum poprzez . Jednakże, gdy stres utrzymuje się lub gdy mechanizmy adaptacji i naprawy są nieskuteczne, szlak ten prowadzi to do śmierci komórki.

Deregulacja UPR przyczynia się do patomechanizmu wielu chorób u ludzi, w tym niedrobnokomórkowego raka płuca, szczególnie w komórkach nabłonkowych, które najczęściej cierpią na stresory środowiskowe. Dlatego niezwykle ważne jest zrozumienie mechanizmów decydujących o losie komórki podczas UPR w celu opracowania nowych interwencji w leczeniu tych zaburzeń. Chociaż poczyniono znaczne postępy w kierunku zrozumienia szlaków komórkowych leżących u podstaw UPR, mechanizmy determinujące losy komórek pozostają słabo poznane. Większość znanych obecnie dostępnych informacji obejmuje stosowanie modeli wykorzystujących wysokie / niefizjologiczne stężenia stresorów chemicznych. W projekcie wskazujemy jednak, że kluczową dla zrozumienia tego procesu jest bardziej fizjologicznie adekwatna analiza zmian w ekspresji genów podczas UPR. Nasze wyniki wstępne pokazują, że modele wykorzystujące niskie dawki stresorów ER pozwalają na wyraźniejsze rozgraniczenie etapu decyzyjnego dotyczącego losu komórek UPR, a tym samym zapewniają bardziej fizjologicznie istotny wgląd w mechanizm UPR. . Mimo że, dotychczas intensywnie badano sygnalizację UPR, konsekwencje przebycia przez komórki stresu ER i ich wpływ na dalsze decyzje dotyczące losów komórek pozostają niejasne. Ponadto, komórki in vivo są często narażone na fale czynników wywołujących stres, takich jak palenie lub smog, a zatem uzyskiwanie informacji o tym, jak przeżycie stresu ER wpływa na kolejne odpowiedzi na stres i dalsze losy komórek, zapewnia ważny wgląd w rozwój raka i patologii płuc.

Nasza hipoteza zakłada , że pomimo niektóre mRNA i miRNA mają wyraźne funkcje adaptacyjne lub apoptotyczne podczas UPR, wynik decyzji o losie komórki wynika ze złożonych zmian dynamicznych w ich wzajemnej sieci oddziaływań. Ponadto, pomimo przywrócenia homeostazy ER, niektóre aspekty szlaków sygnałowych związanych z UPR pozostają aktywne i nadal wpływają na homeostazę komórek i jej odpowiedzi na stres. Utrzymanie zmiany w poziomach specyficznych adaptacyjnych mRNA może zapewnić komórkom ochronę przed następną falą stresu, podobnie jak opisano w przypadku niedokrwiennego wstępnego kondycjonowania serca. Innymi słowy, łagodny stres warunkuje komórki do przetrwania kolejnego silniejszego stresu.

Niniejszy wniosek koncentruje się na zastosowaniu modeli „łagodnego stresu” w celu zidentyfikowania dynamicznych i specyficznych zmian w sieciach oddziaływań mRNA i miRNA oraz zdefiniowania mechanizmów, za pomocą których te „dynamiczne” zmiany kontrolują decyzję dotyczącą losu komórki związaną z UPR. Następnie zajmiemy się konsekwencjami przetrwania stresu ER, aby określić jego wpływ na wstępne dalszy los komórek.

Ustalenie, czy po wstępnej odpowiedzi na stres w komórkach nabłonka dróg oddechowych zachodzi kondycjonowanie, czy nie. Jeśli istnieje wstępne kondycjonowanie, jak sugerują nasze wstępne dane to zrozumienie przebiegu tego wstępnego tego zjawiska (kiedy to nastąpi i jak długo to trwa?) byłoby niezwykle cenne w promowaniu żywotności komórek (wystawione na dym tytoniowy komórki nabłonkowe dróg oddechowych, POChP) lub promowania śmierci komórek (komórki raka płuc) poprzez manipulowanie sieciami miRNA / mRNA.