

Regulacja zależnej od HSF1 swoistej odpowiedzi na stres proteotoksyczny prowadzącej do śmierci komórkowej.

Nagromadzenie uszkodzonych białek (np. z powodu stresu komórkowego, takiego jak szok cieplny) prowadzi do aktywacji czynnika transkrypcyjnego HSF1. Generalnie, HSF1 aktywowany stresem indukuje ekspresję genów kodujących białka szoku cieplnego (HSP), które są molekularnymi białkami opiekuńczymi zapobiegającymi śmierci komórki. Jednak aktywowany HSF1 może również indukować śmierć komórek wrażliwych na ciepło, do których zaliczają się męskie komórki rozrodcze, pewne neurony, przedowulacyjne oocyty i niektóre etapy rozwoju embrionalnego, a także limfocyty T i niektóre typy komórek nowotworowych. Odkryliśmy, że w komórkach wrażliwych na ciepło aktywowany HSF1 może zwiększać ekspresję proapoptotycznego genu *Pmaip1* (*Noxa*). To indukuje śmierć komórek i jest głównym mechanizmem eliminacji komórek wywołanym stresem.

W obecnym projekcie chcemy wyjaśnić specyficzne tkankowo mechanizmy aktywacji *Pmaip1* przez HSF1. W szczególności poszukamy odpowiedzi na pytanie: jakie są mechanizmy zróżnicowanej aktywności HSF1 i dlaczego wiąże się on z sekwencjami regulatorowymi *Pmaip1* i aktywuje transkrypcję *Pmaip1* tylko w komórkach wrażliwych na ciepło? Planujemy przetestować hipotezę, że zdolność do indukcji ekspresji *Pmaip1* w komórkach wrażliwych na ciepło zależy od modyfikacji i partnerów białkowych HSF1 oraz dostępności chromatyny dla kompleksów zawierających HSF1. Dlatego planujemy poszukiwanie modyfikacji i partnerów wiążących HSF1, a także różnic w dostępności chromatyny dla HSF1 w komórkach wrażliwych na ciepło i odpornych, które determinują jego specyficzną aktywność tkankową. Ponadto będziemy szukać hipotetycznych genów, które mogłyby być regulowane przez HSF1 w komórkach wrażliwych na ciepło w sposób podobny do *Pmaip1* i sprawdzać uniwersalność mechanizmów regulujących aktywację HSF1 w różnych komórkach.

Wyjaśnienie mechanizmów prowadzących do śmierci komórki pod wpływem stresu komórkowego ma duże znaczenie ogólne. Upośledzenie spermatogenezy związane z podwyższoną temperaturą obserwuje się w kilku zaburzeniach (np. wnetrostwa) lub w wyniku zawodowej ekspozycji na ciepło. Ponadto hipertermia może również powodować dysfunkcje neurologiczne i poznawcze, śmierć embrionów, opóźnienie wzrostu i wady rozwojowe, podczas gdy śmierć limfocytów T wywołana szokiem cieplnym jest związana z niedoborem odporności. Ponadto, ze względu na wspomagające działanie HSF1 w nowotworach i upośledzoną aktywność w starzejących się komórkach, HSF1 jest uważany za potencjalny cel leczenia nowotworów i zaburzeń związanych z agregacją białek (w tym choroby Alzheimera, choroby Parkinsona i chorób prionowych). Jednak biorąc pod uwagę odkrycie alternatywnej sygnalizacji HSF1 prowadzącej do śmierci komórki, hamowanie aktywności HSF1 może mieć przeciwne konsekwencje w komórkach różniących się wrażliwością na stres (i może nie być odpowiednie w niektórych typach komórek docelowych).

Nasz wniosek dotyczy podstawowych mechanizmów regulacji transkrypcji, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów, które powodują specyficzne dla komórki/tkanki działanie czynnika transkrypcyjnego. Spodziewamy się odkryć mechanizmy odpowiedzialne za różne programy transkrypcyjne zależne od HSF1 w komórkach wrażliwych na stres i odpornych na stres. Zidentyfikowane zostaną nowe markery do monitorowania trybu aktywacji/aktywności HSF1 sprzyjającego śmierci, które można będzie wykorzystać do przewidywania odpowiedzi komórek na terapię ukierunkowane na HSF1. Poza tym, zostaną wykryte nowe geny regulowane przez HSF1 w sposób podobny jak *Pmaip1*.