

Az oligodendrocita notch szignalizáció ligand dependens hatásának molekuláris háttere a Sclerosis multiplexben

A Sclerosis Multiplex (SM) folyamán a neuronok mielin hüvelyének degradációja a tünetek fő forrása. A betegség során fellépő gyulladást követő remielinizációt oligodendrociták végzik, melyek differenciációját a notch útvonal szabja meg (Emery, 2010). Azonban a különböző kémiai szerkezetű ligandok eltérő fiziológiás változást idéznek elő, ennek az összefüggésnek a molekuláris hátterét szeretnénk megismerni. Elsősorban a notch receptor három SM-ben szerepet játszó ligandjára, a Jagged-1, Delta-1 és a Kontaktin-1-re fogunk összpontosítani, ugyanis ezek permisszíven vagy obstruktívan befolyásolják a remielinizáció folyamatát (Juryńczyk, Selmaj, 2010).

A tárgyalt ligandumok szerkezetileg jelentősen különbözőek, ennek ellenére képesek kötődni a 36 EGFR (epidermal growth factor-like repeats) domént tartalmazó notch receptor extracelluláris részéhez. Míg a Jagged1 hatására az oligodendrociták maturációja gátolt, addig a Delta1, illetve Kontaktin1 elősegíti azt. Az útvonal sok szinten szabályozott: transzkripciósan, poszttranszlációsan (glikoziláció, ubiquitinizáció), valamint ligand endocitózisa és proteolízise által. (D'Souza et al., 2010)

Habár a betegség lefolyásáról és a tünetekről sokat tudunk, a diagnosztika is megbízható pontossággal működik, ugyanez nem mondható el a betegség okáról, csak hipotézisek léteznek a kialakító tényezőkről. A betegségre jelenleg nem létezik gyógymód, mindössze a tünetek enyhítésére, illetve a progresszió lassítására vannak terápiák. Világszinten 2,5 millió ember érintett ebben a viszonylag ritka betegségben, az éves kezelés költsége pedig körülbelül 16 millió forintba rúg betegenként. Ezen betegek főként a 20-50 éves korosztályba esnek, állapotuk romlásával pedig a munkaképesség drasztikusan csökken. (https://hu.wikipedia.org/wiki/Sclerosis_multiplex)

Rengeteg a felmerülő kérdés a szignalizációs útvonallal, ligandumok kötődésével kapcsolatban, így ennek hátterét felderítve újabb terápiás célpontok fedezhetőek fel.

(D'Souza et al., 2010) Brendan D'Souza, Laurence Meloty-Kapella, and Gerry Weinmaster: Canonical and Non-Canonical Notch Ligands, 2010, Current Topics in Developmental Biology, Volume 92
(Juryńczyk, Selmaj, 2010) Maciej Juryńczyk, Krzysztof Selmaj: Notch: A new player in MS mechanisms, 2010, Journal of Neuroimmunology 218 3–11
(Emery, 2010) Ben Emery: Regulation of Oligodendrocyte Differentiation and Myelination, 2010, Science 330, 779-784