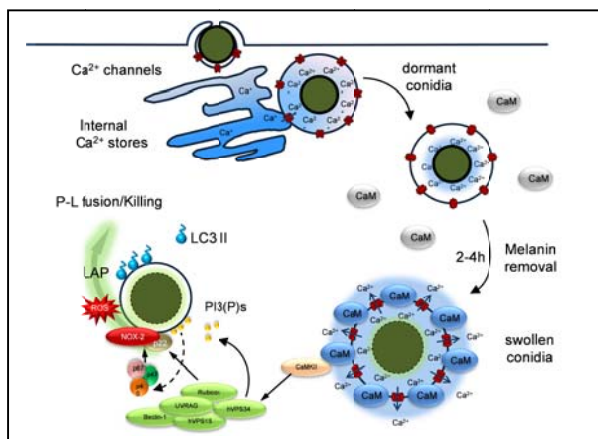


Ηράκλειο 31/5/2018

## ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥ

### Ερευνητές του IMBB-ITE ανακαλύπτουν νέο ανοσολογικό μηχανισμό δράσης της μελανίνης με σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των λοιμώξεων από μύκητες



Οι μελανίνες είναι ευρύτατα διαδεδομένες στη φύση χρωστικές με πολύπλοκη και ετερογενή χημική δομή. Οι μοναδικές βιολογικές λειτουργίες αυτών των χρωστικών δεν είναι καλά κατανοητές, και φαίνεται να απορρέουν από τις κοινές φυσικοχημικές τους ιδιότητες. Η μελανίνη του κυτταρικού τοιχώματος των μυκήτων αποτελεί σημαντικό μολυσματικό παράγοντα που εμποδίζει τη θανάτωση τους από τα φαγοκύτταρα, μέσω της αναστολής μιας ειδικής μορφής αυτοφαγίας που ονομάζεται LAP (LC3 associated phagocytosis). Η LAP, συνδέει δύο αρχέγονες κυτταρικές λειτουργίες, τη φαγοκυττάρωση και την αυτοφαγία, για την εξασφάλιση της φυσιολογικής

αποδόμησης εξωκυττάρων σωματιδίων, κυρίως παθογόνων μικροοργανισμών και αποπτωτικών κυττάρων, μετά την εγκόλπωση τους από τα φαγοκύτταρα. Ωστόσο, η ενεργοποίηση της LAP ρυθμίζεται από διαφορετικά σηματοδοτικά μόρια σε σχέση με την κλασική αυτοφαγία, τα οποία δεν έχουν επαρκώς χαρακτηριστεί. Επιπλέον ο μοριακός μηχανισμός αναστολής της LAP από τη μελανίνη είναι εντελώς άγνωστος.

Η ερευνήτρια του IMBB Ειρήνη Κυρμιζή, μαζί με τον επικεφαλής της ερευνητικής ομάδας στο IMBB-ITE Γιώργο Χαμηλό και συνεργάτες από ερευνητικά κέντρα του Εξωτερικού, ανακάλυψαν ένα νέο μοριακό μονοπάτι σηματοδότησης μέσω ασβεστίου ( $\text{Ca}^{2+}$ ) το οποίο αναστέλλεται εκλεκτικά από τη μελανίνη, ως τον κεντρικό ρυθμιστή της LAP. Οι ερευνητές πραγματοποίησαν πειράματα ανοσολογίας σε φυσιολογικά ανθρώπινα φαγοκύτταρα μετά από μόλυνση τους με γενετικά τροποποιημένα στελέχη μυκήτων του είδους *Aspergillus fumigatus* με ή χωρίς την παρουσία μελανίνης στο κυτταρικό τοίχωμα. Με τη χρήση τεχνικών μοριακής βιολογίας, αναλυτικής χημείας και συνθεσιακής μικροσκοπίας με απεικόνιση σηματοδότησης μέσω  $\text{Ca}^{2+}$  σε πραγματικό χρόνο (high speed live  $\text{Ca}^{2+}$  imaging), οι ερευνητές απέδειξαν ότι η σηματοδότηση από  $\text{Ca}^{2+}$  προερχόμενο από το ενδοπλασματικό δίκτυο μέσω της σύζευξης του με τη μεμβράνη του φαγοσώματος, οδηγεί στην απελευθέρωση  $\text{Ca}^{2+}$  από το εσωτερικό του φαγοσώματος και επάγει την στρατολόγηση της ρυθμιζόμενης από  $\text{Ca}^{2+}$  πρωτεΐνης calmodulin, η οποία ενεργοποιεί τη LAP. Επιπλέον, γενετικές μελέτες σε ασθενείς με λοιμώξεις από *Aspergillus fumigatus* το απέδειξαν σημαντικό ρόλο του σηματοδοτικού μονοπατιού  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin στην προστασία από λοίμωξη. Στη συνέχεια, οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι η μελανίνη του κυτταρικού τοιχώματος του μύκητα λειτουργεί ως χηλικός παράγοντας που δεσμεύει ιόντα ασβεστίου ( $\text{Ca}^{2+}$ ) εμποδίζοντας την απελευθέρωση τους από το φαγώσωμα, γεγονός που αναστέλλει την στρατολόγηση της calmodulin και την επακόλουθη ενεργοποίηση της LAP.

Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει ένα νέο ανοσολογικό μηχανισμό δράση όλων των χρωστικών μελανίνης, οφειλόμενο στην κοινή τους ιδιότητα να δρουν ως παράγοντες δέσμευσης ιόντων ασβεστίου ( $Ca^{2+}$ ), οδηγώντας στην αναστολή του σηματοδοτικού μονοπατιού  $Ca^{2+}$  που ρυθμίζει τη LAP. Επιπλέον, η έρευνα αυτή συμβάλλει καθοριστικά στην κατανόηση των μηχανισμών παθογένεσης των μυκητιακών λοιμώξεων του ανθρώπου, και ανοίγει το δρόμο για μελλοντικές θεραπείες με στόχο τη βελτίωση της άμυνας έναντι των μυκήτων μέσω ενεργοποίησης της LAP. Επειδή τόσο η μελανίνη όσο και η LAP ρυθμίζουν σημαντικές βιολογικές λειτουργίες στον άνθρωπο, τα αποτελέσματα της μελέτης έχουν ευρύτερο ενδιαφέρον για την κατανόηση της παθογένεσης άλλων ασθενειών πέραν των λοιμώξεων.

#### **Βιβλιογραφική Αναφορά:**

Kyrmizi I, Ferreira H, Carvalho A, Landero Figueroa JA, Zampas P, Cunha C, Akoumianaki T, Deepe, Jr GS, Samonis G, Lacerda JF, Campos Jr AC, Kontoyiannis DP, Mihalopoulos N, Valsecchi I, Beauvais A, Brakhage AA, Neves NM, Latge JP, Chamilos G. Calcium sequestration by fungal melanin inhibits calcium-calmodulin signalling to prevent LC3-associated phagocytosis (LAP). *Nat Microbiol*. 2018 doi: 10.1038/s41564-018-0167-x

#### **Για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνήστε με τον:**

Δρ. Γιώργο Χαμηλό, Αναπληρωτή Καθηγητή, Πανεπιστημίου Κρήτης και  
Συνεργαζόμενο Ερευνητή στο IMBB-ITE  
Email: [hamilos@imbb.forth.gr](mailto:hamilos@imbb.forth.gr)  
Τηλ: +30-2810394684

Σχετικοί σύνδεσμοι:

<http://www.cmmp.med.uoc.gr/>

<https://www.nature.com/nmicrobiol>

Συνεστιακή μικροσκοπία σηματοδότησης  $\text{Ca}^{2+}$  (live  $\text{Ca}^{2+}$  imaging) σε ανθρώπινα μονοκύτταρα μετά από μόλυνση με σπόρια γενετικά τροποποιημένων στελεχών μύκητα παρουσία μελανίνης (πάνω σειρά) ή μετά από γενετική απαλοιφή της μελανίνης (κάτω σειρά)

