



ISTRAŽIVANJE ULOGE OPTINEURINA U NEUROINFLAMACIJI I CITOPROTEKCIJI*

O PROJEKTU:

Vrsta potpore: Inicijalna potpora

Datum potpisivanja Ugovora sa Sveučilištem u Rijeci: 12. 03. 2014.

Broj potpore: 13.11.1.2.08

Voditeljica projekta: Doc. dr. sc. Ivana Munitić

SADRŽAJ PROJEKTA:

Mutacije u ubikvitin-vežućem proteinu optineurinu nedavno su pronađene u amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi (ALS), fatalnoj neurodegenerativnoj bolesti nerazjašnjene patogeneze. Za razliku od većine drugih proteina koji uzrokuju ALS kada uslijed mutacije zadobiju prionski karakter te citotoksična svojstva, za optineurin se misli da ima zaštitnu ulogu zato što njegove mutacije nađene u ALS-u dovode do gubitka funkcije proteina. In vitro studije su pokazale da optineurin regulira različite stanične procese uključujući prijenos upalnih signala unutar stanice, promet vezikula i autofagiju. Uloga optineurina u neurodegeneraciji je nepoznata. Štoviše, ALS nije isključivo bolest motornih neurona. Poremećaj glija stanica, uključujući mikrogliju, te perifernih makrofaga se očituje ranije od simptoma bolesti i osnova je razvoja neuroinflamacije. Potonja je glavna odrednica progresije bolesti i smrtnog ishoda. Glavni cilj ovog istraživanja je razjasniti točnu ulogu optineurina u neuroinflamaciji te u direktnoj i/ili indirektnoj neuroprotekciji. Uloga optineurina biti će se ispitana u: (1) pojedinačnim kulturama neurona, mikroglije i makrofaga, (2) kulturama i organotipičnim rezovima kralježnice, te (3) u mišjem modelu. U tu smo svrhu kreirali novi genetski mišji model insuficijencije optineurina (analogan mutacijama optineurina u ALS-u), koji se razlikuje od trenutno dostupnih transgeničnih modela ekspresije toksičnih proteina po tome što omogućava analizu citoprotektivnih svojstava.



VODITELJ ISTRAŽIVAČKOG TIMA:

Doc. dr. sc. Ivana Munitić

* **DODATNA FINANCIJSKA POTPORA: Uspostavni projekt Hrvatske Zaklade za Znanost**

(HRZZ): Elucidating the Role of Optineurin in Neuroprotection

<http://www.optineurin-neuroimmunology.uniri.hr>

Kolaboratori: doc. Dr. Hrvoje Jakovac, doc. Dr. Kristina Grabušić, Dr. Jonathan D. Ashwell

Publikacije

2013 Munitić I*, Giardino Torchia ML, Meena NP, Zhu G, Li CC, Ashwell, JD*.

*Optineurin Insufficiency Impairs IRF3 but not NF- κ B Activation in Immune Cells. **Journal of Immunology**, 191(12): 6231-40*

*** Corresponding authors.**

2013 Kuka M*, Munitić I*, Giardino Torchia ML, Ashwell JD. *CD70 is downregulated by interaction with CD27. **Journal of Immunology**, 191(5): 2282-9.*

***These authors contributed equally to this manuscript.**

2013 Munitić I, Kuka M, Allam A, Scoville JP, Ashwell JD. *CD70-deficiency impairs effector CD8 T cell generation and viral clearance but is dispensable for the recall response to LCMV. **Journal of Immunology**, 190(3): 1169-79.*

2012 Kuka M, Munitić I, Ashwell JD. *Identification and characterization of polyclonal $\alpha\alpha$ -T cells with dendritic cell properties. **Nature Communications**, 2012: 3: 1223.*

2010 Munitić I, Evaristo C, Sung HC, Rocha B. *Transcriptional regulation during CD8 T-cell immune responses. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, 684:11-27.*



- 2010 Decaluwe H, Taillardet M, Corcuff E, Munitic I, Law HK, Rocha B, Riviere Y, Di Santo JP. *Gamma(c) deficiency precludes CD8+ T cell memory despite formation of potent T cell effectors. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 107(20): 9311-6.*
- 2009 Munitic I*, Decaluwe H, Evaristo C, Lemos S, Wlodarczyk M, Worth A, Le Bon A, Selin LK, Riviere Y, Di Santo JP, Borrow P, Rocha B*. *Epitope specificity and relative clonal abundance do not affect CD8 differentiation patterns during lymphocytic choriomeningitis virus infection. **Journal of Virology**, 83(22): 11795-807.*
- * Corresponding authors.**
- 2009 Allam A, Conze DB, Giardino Torchia ML, Munitic I, Yagita H, Sowell RT, Marzo AL, Ashwell JD. *The CD8+ memory T-cell state of readiness is actively maintained and reversible. **Blood**, 114(10): 2121-30.*
- 2007 Peixoto A, Evaristo C, Munitic I, Monteiro M, Charbit A, Rocha B. Veiga-Fernandes H. *CD8 single-cell gene co-expression reveals three different effector types present at distinct phases of the immune response. **Journal Experimental Medicine**, 204, 1193-205.*
- 2005 Munitic I, Ryan PE and Ashwell, JD. *T cells in G1 provide a memory-like response to secondary stimulation. **Journal of Immunology**, 174, 4010-8.*
- 2004 Munitic I, Williams JA, Yang Y, Dong B, Lucas PJ, El Kassar N, Gress RE, and Ashwell JD. *Dynamic regulation of IL-7 receptor expression is required for normal thymopoiesis. **Blood**, 104, 4165-72.*
- 2002 Oro U*, Munitic I*, Chacko G, Karpova T, McNally J, Ashwell JD. *Regulation of constitutive T cell receptor internalization by the ζ chain. **Journal of Immunology**, 169(11): 6269-78.*
- *contributed equally.**