

TISKOVÁ ZPRÁVA

Praha 25. února 2022

Akademie věd ČR
Národní 1009/3, 110 00 Praha 1
www.avcr.cz

VĚDCI ODHALILI, JAK PROTEIN PLEKTIN OVLIVŇUJE STABILITU TKÁNÍ PŘI NEMOCI MOTÝLÍCH KŘÍDEL

Nemoc motýlích křídel (bulózní epidermolýza) postihuje přibližně jedno z 50 000 narozených dětí. Dědičné onemocnění pojivové tkáně se projevuje tvorbou puchýřů po celém povrchu těla, postihuje ale také sliznice, trávicí, dýchací a vylučovací ústrojí. Mezinárodní výzkumný tým vedený Martinem Gregorem z Ústavu molekulární genetiky AV ČR popsal ve studii publikované časopisem *Journal of Cell Biology* mechanismus, kterým plektin, jeden z proteinů spojených s touto nemocí, kontroluje mechanické vlastnosti tkání.

S rozvojem technologií umožňujících detailní analýzu lidského genomu bylo zjištěno, že onemocnění způsobují mutace ve třiadvaceti různých genech, které kontrolují architekturu a mechanickou odolnost pokožky a sliznic. Motýlí děti, jak bývají pacienti kvůli křehkosti své kůže nazýváni, trpí velmi bolestivými příznaky a těžká forma nemoci vede k úmrtí v časném věku.

V současné době se tato vzácná choroba nedá léčit standardními postupy, ale je důležité co nejlépe porozumět mechanismům rozvoje jednotlivých příznaků tohoto velmi komplexního onemocnění, což by v budoucnu mohlo vést k terapii.

Mechanická stabilita tkání lidského těla závisí na schopnosti jednotlivých buněk vytvářet pevná spojení (tzv. mezibuněčné spoje) s okolními buňkami. Pro správné fungování mezibuněčných spojů je rozhodující jejich propojení s cytoskeletem, dynamickou trojrozměrnou opěrnou sítí, jež vyplňuje celou buňku.

Magdalena Přečková z týmu Martina Gregora z Ústavu molekulární genetiky AV ČR spolu se zahraničními spolupracovníky z německých a rakouských univerzit nedávno popsala, že protein plektin hraje zásadní roli v organizaci cytoskeletu a mezibuněčných spojů v buňkách epitelů.

Vazebné proteiny jsou odpovědné za vznik epiteliálních bariér

Protein plektin patří do rodiny vazebných proteinů plakinů a je schopný vzájemně propojovat všechny tři typy vláknitých struktur, tzv. filament, která vytvářejí cytoskelet: aktinová mikrofilamenta, keratinová filamenta a mikrotubuly. Vzniklou síť pak plektin ukotvuje právě na buněčné spoje, které jsou lokalizovány na buněčné membráně.

Kontakt pro média: **Martina Spěváčková**
Divize vnějších vztahů SSČ AV ČR
press@avcr.cz
+420 733 697 112

Martin Jakubec
Ústav molekulární genetiky AV ČR
jakubec@img.cas.cz
+420 721 142 524

Mutace v genu, který kóduje protein plectin, ovlivňují jak cytoskeletální architekturu, tak i vlastnosti buněčných spojů. Například jednotlivé buňky kůže nebo střevní sliznice se při mechanickém zatížení rozestupují a umožňují různým patogenům (např. bakteriím) proniknout do tkáně a vyvolat zánět (viz schéma).

„Naše předchozí studium transgenních myších modelů prokázalo, že plectinové mutace ovlivňují schopnost buněk vytvářet funkční buněčné spoje například v epitelech střevní sliznice nebo jaterních žlučovodů. Neschopnost formovat mechanicky odolnou tzv „epiteliální bariéru“ vedla u těchto myší k rozvoji závažných patologií, jako je zánětlivé onemocnění střev (ulcerózní kolitida) nebo cholestatáza, porucha vylučování žluči z jater,“ vysvětlil Martin Gregor.

Nový objev jeho skupiny ukázal, že plectin organizuje aktinová a keratinová filamenta v blízkosti mezibuněčných spojů do husté sítě, která je schopná zesílit mezibuněčné spojení v odpovědi na mechanické zatížení tkáně. Díky tomu nedochází i při značném mechanickém stresu k rozestoupení epiteliálních buněk a následnému rozvoji zánětlivého onemocnění.

Když každý dotek bolí

Lidské tělo je v průběhu života vystaveno značné mechanické zátěži. Pacienti trpící nemocí motýlích křídel mají výjimečně citlivou pokožku a sliznice. Dokonce i mírný tlak či tření vede k jejich poškození, při kterém vznikají puchýře a špatně se hojící rány. Někteří nemocní proto nemohou dokonce přijímat ani pevnou stravu. O podporu lidí s tímto onemocněním se v České republice stará patientské sdružení DEBRA ČR (<https://debra-cz.org/>).

V současné době neexistuje žádný účinný způsob léčby bulózní epidermolýzy. Lékaři se zaměřují pouze na symptomatickou léčbu příznaků tohoto onemocnění. Prakticky jedinou nadějí pro pacienty je genová terapie, založená na „opravě“ mutovaných genů přímo v buňkách pacienta. V současné době jsou klinicky testovány nové postupy genové terapie od šesti farmaceutických společností.

Více informací:

Martin Gregor

tel.: +420 241 063 461, +420 773 796 057

e-mail: martin.gregor@img.cas.cz

Magdalena Přechová

tel.: +420 241 063 461

e-mail: magdalena.prechova@img.cas.cz

Odkaz na publikaci:

Prechova M., Adamova Z., Schweizer A. L., Maninova M., Bauer A., Kah D., Meier-Menches S. M., Wiche G., Fabry B., Gregor M.: **Plectin-mediated cytoskeletal crosstalk controls cell tension and cohesion in epithelial sheets.** Journal of Cell Biology 2022 <https://doi.org/10.1083/jcb.202105146>

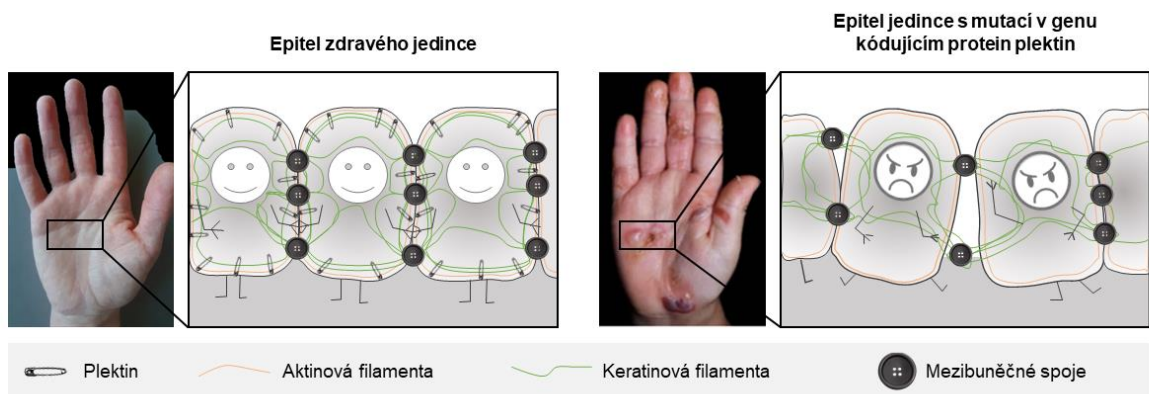
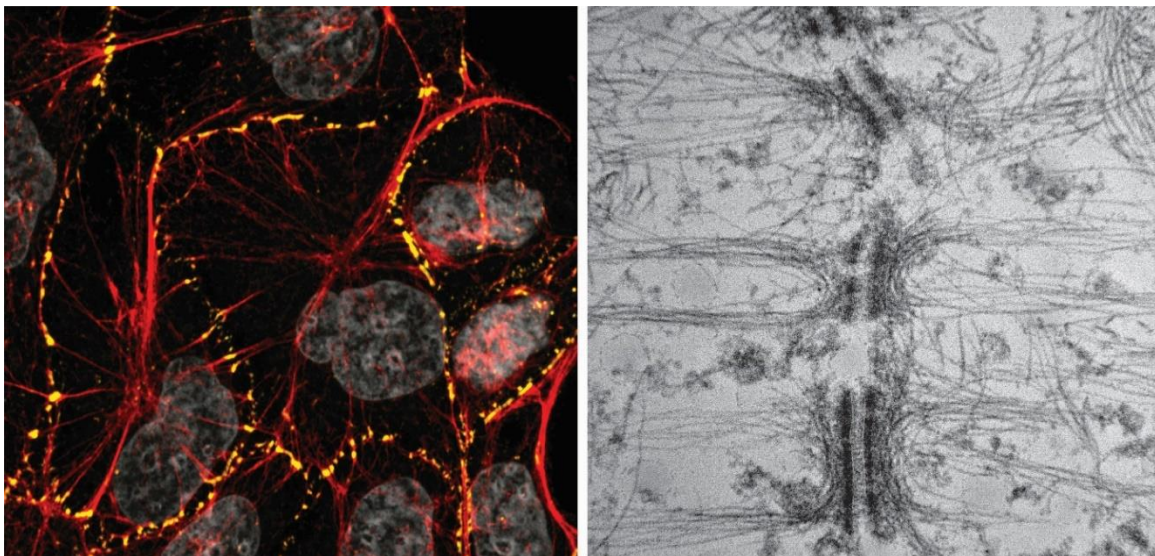


Schéma organizace cytoskeletální sítě a mezibuněčných spojů v epitelálních buňkách zdravého jedince, kde protein plektin propojuje aktinová a keratinová vlákna (vlevo), a jedince trpícího bulózní epidermolýzou s mutací v genu, který protein plektin kóduje (vpravo).



Defektní organizace keratinových filament (červená barva) a desmozomů (žlutá barva) v epitelálních buňkách s inaktivovaným genem kódujícím vazebný protein plektin (vlevo). Nefunkční desmozomy a keratinovými filamenti zobrazené pomocí transmisní elektronové mikroskopie (vpravo).