

Rom S et al: Glycogen Synthase Kinase 3 β Inhibition Prevents Monocyte Migration across Brain Endothelial Cells via Rac1-GTPase Suppression and Down-Regulation of Active Integrin Conformation. The American Journal of Pathology 2012, 181:1414-1425

Inhibering av glykogensyntaskinas-3 beta i monocyter försämrar deras interaktion med blod-hjärnbarriärens endotelceller

Frågeställning

Studien undersöker om inhibering av glykogensyntaskinas-3 beta (GSK-3 β) i monocyter kan försämra deras förmåga att interagera med blod-hjärnbarriären genom att fästa till och migrera över dess endotelceller.

Bakgrund

Det är välkänt att interaktioner mellan leukocyter och endotelet är essentiella för inflammationsprocesser. Genom migration av leukocyter över endotelet kan en inflammation uppstå. Flera komponenter används för att en cell ska migrera, det vill säga kunna förflytta sig. Två av dessa som nämns i studien är integriner och en del av cytoskelettet som heter lamellipodium. Integriner är proteiner på cellytan som medierar cellens vidhäftning. Lamellipodium är den del av cytoskelettet som är närmast plasmamembranet och används för att cellen ska kunna sträcka sig själv framåt. Båda dessa komponenter är nödvändiga för kemotaxis och migration genom vävnad. Möjligheten för integriner att genomgå aktiv konformationsförändring och för lamellipodium att bildas har därför visat sig vara avgörande för aktivering av leukocyter, och därmed inflammationsprocessen.

G-proteinet Rac1 behandlas i artikeln och man vet sedan innan att det kan reglera leukocyters rörelse. Eftersom leukocyters rörelse är relevant i studien undersöktes detta protein ytterligare.

Artikelförfattarna har tidigare själva visat att inhibering av glykogensyntas-3 beta i endotelceller i hjärnans mikrokärl resulterade i försämrad interaktion med monocyter. Funktionen hos GSK-3 β är sedan tidigare känt. Det är ett proteinkinase med fosforylerande aktivitet på aminosyror som serin och treonin. GSK-3 β ingår i signaltransduktionsvägar med nedströms mål som till exempel transkriptionsfaktorer och regulatorer av metabolism.

Metoder

Vetenskapliga metoder som användes innefattar spektroskopi, flödescytometri (mer specifikt fluorescence-activated cell sorter (FACS)), G-LISA, electric cell-substrate impedance sensing (ECIS), Western blot och konfokalmikroskopi. Statistiska metoder som användes innefattar Dunnetts test och statistisk signifikans.

Resultat

Sammanfattningsvis visade studien att inhibering av GSK-3 β i monocyter på olika sätt hämmar inflammationsprocessen. Man upptäckte att GSK-3 β inhibering minskade mängden aktivt Rac1, dämpade aktivering av integriner på monocyter och minskade bildning av lamellipodium. Inhibering av GSK-3 β i monocyter försämrade både deras vidhäftning till och migration över blod-hjärnbarriärens endotelceller. Minskad interaktion mellan monocyter och endotelet visade sig skydda mot läckage i blod-hjärnbarriären.

Slutsats

Inhibering av GSK-3 β i monocyter minskar deras interaktion med endotelet i blod-hjärnbarriären. Detta beror på att inhibering av GSK-3 β leder till minskad mängd aktivt Rac1, som är ett nedströms element i signaltransduktionsvägen. Detta leder bland annat till att antalet integriner i aktiv konformation minskar och bildning av lamellipodium hämmas. Detta bidrar i sin tur till försämrad förmåga för monocyter utföra kemotaxis och migrera över

endotelet. Eftersom färre monocyter kunde migrera över blod-hjärnbarriären kunde dess permeabilitet upprätthållas bättre och därav minskade läckage.

Eftersom migration av monocyter över blod-hjärnbarriären är betydelsefullt för neuroinflammation, som i sin tur är associerat med hjärnskada, betyder det att inhibering av GSK-3 β via Rac1 kan minska denna inflammation. Studien påvisar därmed en möjlig behandling för sjukdomar relaterade till neuroinflammation, exempelvis multipel skleros.

Relaterade ämnesområden

Artikelns innehåll är relaterat till flera ämnesområden inom kursen "Molekyl till vävnad". Huvudsakligen är studien relaterad till cellsignalering, cytoskelettet och immunologi.