



TESI DOCTORAL

LA VIA JAK/STAT COM A MEDIADORA DE RESPOSTES A L'ESTRÈS OXIDATIU, LA INFLAMACIÓ I LA IMMUNITAT INNATA EN ASTRÒCITS

ROSER GORINA MENDIZ

DECEMBRE 2007

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

1. La via JAK/STAT s'activa com a resposta a l'estrès oxidatiu i a citocines. La via Jak2/Stat participa en la transducció de senyals proinflamatories, mentre que Stat3 intervé principalment en la transducció de senyals antiinflamatories.
2. La via Jak2/Stat1 participa en la mort cel·lular induïda per citoquines proinflamatories i peròxid d'hidrogen.
3. El peròxid d'hidrogen activa selectivament la via Jak2/Stat1 de manera independent de la generació de ROS. Aquests resultats demostren especificitat en la senyalització induïda per l'estrès oxidatiu.
4. L'inhibidor de Jak2, AG490, té propietats antioxidants potents que són independents de l'inhibició de la quinasa Jak2 i que no havien estat identificades prèviament.
5. La microglia modula el fenotip dels astròcits en cultiu, tal com demostra l'expressió diferencial de receptors de membrana i la resposta a estímuls extracel·lulars de tipus proinflamatori.
6. Stat1 és un marcador d'activació de la resposta immune innata en astròcits.
7. Els astròcits són especialment sensibles a desenvolupar respostes immunes innates pel tractament amb siRNAs. Els siRNA indueixen l'activació de la immunitat innata mitjançant TLR3 i aquesta activació comporta un augment de l'expressió de molècules proinflamatories com Stat1, IL-6, IP-10, IP-9, iNOS, COX-2 i VCAM-1.
8. La modificació química dels siRNAs, per O-metilació de determinats residus en la cadena sense del siRNA, impedeix l'inducció de la resposta immune innata en astròcits.
9. Les citocines actuen com a moduladors de les respostes inflamatories i immunes associades a la isquèmia cerebral, i la via JAK/STAT és una de les principals vies de senyalització implicada en aquestes respostes.