

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Według światowej Organizacji Zdrowia (WHO) najnowsze analizy i prognozy statystyczne monitorują ce choroby o najwyższym odsetku zachorowalności i śmiertelności. Ilość osób, które umrą w wyniku chorób sercowo-naczyniowych wzrośnie do 23,3 miliona w 2030 roku.

Miażdżycę, jako jedną z najczęściej występujących chorób układu sercowo-naczyniowego jest przewlekłym procesem zapalnym aorty i tętnic średniej wielkości. W jej przebiegu wyróżniamy dysfunkcję śródbłonnka, stan zapalny naczyń, nagromadzenie lipidów, cholesterolu, wapnia oraz odpadów komórkowych w przestrzeni pomiędzy śródbłonkiem i warstwą mięśniową tętnicy. Skutkuje to powstaniem zmian miażdżycowych tj. płytki miażdżycowej, ostrym lub przewlekłym zwężeniem światła naczyń, zaburzonym rytmem przepływu krwi oraz ograniczonym dopływem tlenu do różnych narządów organizmu. Nowoczesne strategie leczenia doprowadziły do zredukowania liczby zgonów z powodu chorób, będących następstwem rozwijającej się miażdżycy oraz poprawiły jakość pacjentów. Pomimo to, arterioskleroza wciąż pozostaje powszechnym problemem zdrowotnym i jest zaliczana do chorób cywilizacyjnych XXI wieku. Oznacza to konieczność poszukiwania nowych celów terapeutycznych, które pomogłyby w diagnozowaniu i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Rola stanu zapalnego w miażdżycy

Stan zapalny będący odpowiedzią organizmu na zranienia i czynniki patogenne powodujące infekcje, przyczynia się do patofizjologii miażdżycy. W trakcie inicjacji i progresji arteriosklerozy dochodzi do rekrutacji leukocytów z krwi obwodowej w miejsce uszkodzonego śródbłonnka naczyniowego. Proces ten wymaga udziału wielu czynników stanu zapalnego, modulowanych przez komórki związane z wrodzoną i nabytą odpornością. Identyfikacja czynników wywołujących zapalenie i szczegółowe poznanie pro-zapalnych szlaków przekazywania sygnałów ma na celu doprowadzenie do rozwoju nowych strategii przewidywania podatności organizmu na choroby, doboru i monitorowania terapii. W przyszłości nowe podejście oparte na monitorowaniu specyficznych markerów miażdżycowych przyczyni się do zapobiegania i leczenia miażdżycy.

Główne narzędzia organizmu do walki z różnymi wyzwaniami immunologicznymi to cytokiny i czynniki wzrostu. Służą one źródłem sygnałów, które aktywują w komórkach układu odpornościowego białka, będące mediatorami specyficznej odpowiedzi organizmu w postaci transkrypcji genów docelowych w jądrze komórkowym. Szczególnie istotne są rodziny wzajemnie oddziałujących białek: STAT (ang. signal transducers and activators of transcription, przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji, 7 białek) oraz IRF (ang. interferon regulatory factors, czynniki regulujące interferony, 9 białek). Te homologiczne i wielodomenowe białka uczestniczą w regulacji fundamentalnych procesów komórkowych, m.in. wzrost, rozwój, różnicowanie i apoptoza komórek, odpowiedź immunologiczna i stan zapalny. Oprócz cytokin i czynników wzrostu ich aktywatorami mogą być onkogeny lub obecność patogenów.

Anormalna aktywacja STAT- i IRF-zależnych szlaków sygnalizacyjnych występuje w wielu jednostkach chorobowych, spośród których można wymienić: choroby autoimmunologiczne, choroby układu sercowo-naczyniowego, astmę i alergię, oraz rozwój i progresję nowotworów. Inhibicja białek STAT i IRF bierze udział w rozwoju i progresji chorób układu sercowo-naczyniowego (STAT1, 2, 3; IRF1 oraz 8) może być cenna z punktu widzenia leczenia tych schorzeń.

Białka STAT

STAT-y są aktywowane przez sygnały pochodzące od interferonów (IFN), interleukin (IL) i czynników wzrostu, np. EGF czy PDGF. Onkoproteiny ABL i Src również są aktywatorami STAT. Rodzina STAT składa się z siedmiu białek: STAT1-4, 5A, 5B i 6. Strukturalnie zbudowane są one z pięciu domen: N-końcowa, „coiled-coil”, wiążąca DNA, SH2 i C-końcowa domena transaktywacyjna. Aktywacja STAT indukowana jest przez fosforylację kluczowej reszty tyrozynowej w transaktywacyjnej domenie STAT. Prowadzi to do kaskady zdarzeń sygnalizacyjnych włączając dimeryzację STAT-STAT poprzez wzajemne oddziaływanie typu domena SH2 - pTyr, migrację dimerów do jądra komórkowego, przyłączenie DNA i indukowanie transkrypcji genów docelowych w jądrze komórkowym. Białka STAT uczestniczą w regulacji fundamentalnych procesów komórkowych, m.in. wzrost, rozwój, różnicowanie i apoptoza komórek, odpowiedź immunologiczna i stan zapalny.

Białka IRF

IRF-y są modulatorami mechanizmów obronnych organizmu przed patogenami włączając odporność wrodzoną i nabytą. Czynniki transkrypcyjne IRF to rodzina dziesięciu homologicznych białek (IRF1-9) o strukturze wielodomenowej. Każde IRF posiada konserwatywną, N-końcową domenę wiążącą DNA (DBD). Każda IRF-DBD ma formę „helisa-zwrot-helisa” i rozpoznaje sekwencje DNA, którą jest konsensusowa sekwencja wiązania IRF (IBCS). C-końcowe regiony IRF-ów, z wyjątkiem IRF1 i IRF2, posiadają domeny asocjacyjne IRF (IAD), odpowiedzialne za oddziaływanie z innymi IRF-ami (homodimeryzacja), a także z innymi białkami np. STAT1 i STAT2. IRF-y są związane przede wszystkim z odpowiedzią wrodzoną układu odpornościowego zależną od receptorów rozpoznających wzorce (ang. pattern recognition receptors, PRR). Uczestniczą również w rozwoju komórek układu odpornościowego, kontrolują rozwój i przeżywalność komórek, a także procesy onkogenezy.

Prowadzone badania podstawowe oraz ich znaczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego to powszechne zagrożenie dla życia z naszym trybem życia. Dlatego te ogromne znaczenie ma pogłębienie wiedzy na temat specyficznie aktywności STAT-ów i IRF-ów oraz ich selektywnej inhibicji bez wywierania wpływu na pozostałe białka. Powinno się wkładać więcej zaangażowania w podejście holistyczne, łączące doświadczenia eksperymentalne z poznawaniem biofizykochemicznej natury badanego mechanizmu będącego procesem z wykorzystaniem narzędzi, jakie oferuje bioinformatyka czy chemia teoretyczna. Zaproponowane przez nas badania porównawcze mają charakter nowatorski. Połączona analiza strukturalno-funkcjonalna STAT-ów i IRF-ów na poziomie inhibicji: *in silico* wykorzystując opracowane modele 3D, *in vitro* w komórkach śródbłonnka i monocytach oraz *in vivo* w modelu eksperymentalnym miażdżycy wniesie nowe informacje w istniejący stan wiedzy o stanie zapalnym w chorobach sercowo-naczyniowych. Badanie inhibicji białek STAT pozwoli na ulepszenie istniejących oraz opracowanie nowych mechanizmów manipulacji ich aktywności. Podobnie w przypadku rodziny białek IRF zbadanie mechanizmu ich działania wyznaczy nowy, do

tej pory niebadany, kierunek wpływania na anormalnie aktywność szlaków prozapalnych. Na podstawie wirtualnych porównawczych badań przesiewowych znajdziemy nowe inhibitory dla potencjalnych celów terapeutycznych w chorobach układu sercowo-naczyniowego – STAT1, 2 i 3 oraz IRF1 i 8, przeznaczonych do testowania w modelach komórkowych *in vitro* oraz *in vivo*, które opracowali my w Zakładzie Genetyki Molekularnej Człowieka, na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, we współpracy z krajowymi i międzynarodowymi partnerami naukowymi.