

Analiza struktury i identyfikacja matryc degradowanych przez Regnaz -1.

Białko MCPIP1 zostało opisane w 2006 roku jako czynnik transkrypcyjny, odpowiedzialny za kontrolę ekspresji genów kodujących białka zaangażowane w proces programowanej śmierci komórki - apoptozy. Dalsze badania wykazały, że funkcja tego białka jest inna. W tym samym roku dwie niezależne pracujące grupy badawcze: grupa kierowana przez prof. Jolantę Jurę z Wydziału Biochemii Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz grupa japońska kierowana przez prof. A. Akira, opublikowały wyniki swoich badań pokazujące, że MCPIP1 jest RNAz kontrolującym czas półtrwania transkryptów kodujących białka zaangażowane w regulację stanu zapalnego.

Procesy zapalne są odpowiedzią komórek na uszkodzenia tkanek wywołane różnymi czynnikami: mechanicznymi, chemicznymi, fizycznymi czy biologicznymi (jak np. patogeny). Stan zapalny jest procesem lokalnym rozwijającym się w miejscu zadziałania bodźca, natomiast ostry stan zapalny jest systemową odpowiedzią organizmu na stan zapalny. Ostre procesy zapalne trwają od kilku dni do kilku tygodni i są dla organizmu zbawienne, ponieważ w efekcie dochodzi do uwolnienia w nich mediatorów stanu zapalnego, które mają za zadanie przywrócić homeostaz organizmu. Na skutek różnych czynników może jednak dojść do rozregulowania fazy kojącej stanu zapalnego i zamiast jego zakończenia, dochodzi w organizmie do chronicznego stanu zapalnego, który w efekcie może prowadzić do rozwoju chorób takich jak: choroby neurodegeneracyjne, choroby układu krążenia, choroby autoimmunologiczne czy nawet nowotwory.

Procesy zapalne kontrolowane są na wielu poziomach. Jednym z nich jest regulacja czasu półtrwania transkryptów kodujących mediatory stanu zapalnego. Między innymi, białko MCPIP1 jest odpowiedzialne za degradację matryc kodujących te mediatory. Ponadto, MCPIP1 negatywnie reguluje czynnik transkrypcyjny NFκB, jeden z najważniejszych czynników regulujących stan zapalny. Ponieważ z dotychczasowych badań wynika, że MCPIP1 jest białkiem antyzapalnym, jego znaczenie w terminacji procesów zapalnych jest bardzo istotne. Zmiany ilości tego białka lub jego aktywności mogą przyczynić się do bardzo groźnych powikłań immunologicznych i prowadzić do wielu chorób o podłożu zapalnym.

Ponieważ nadal nie jest dokładnie znany mechanizm działania tego białka celem projektu jest sprawdzenie jego właściwości biofizycznych, sposobu w jaki dochodzi do interakcji z matrycami RNA kodującymi mediatory różnicowania wybranych typów komórek (adipocytów i keratynocytów). Zamierzamy również otrzymać kryształ tego białka i na podstawie szczegółowych pomiarów scharakteryzować jego strukturę. Dotychczas takie badania nie były wykonywane, a są one niezbędne w dalszych pracach badawczych i aplikacyjnych, mających na celu poszukiwanie modulatorów ekspresji tego białka, co będzie miało znaczenie w leczeniu wielu chorób o podłożu zapalnym, między innymi chorób autoimmunologicznych, a także nowotworów. Nasze ostatnie badania dotyczące etiologii raka jasnokomórkowego nerki wykazały, że MCPIP1 jest bardzo ważnym czynnikiem regulującym proliferację komórek nowotworowych oraz aktywację procesów apoptotycznych.

Badania będą prowadzone przez trzech doświadczonego naukowców i dwóch doktorantów, którzy w ramach tego projektu przygotują swoje prace doktorskie. Za badania molekularne, polegające na identyfikacji matryc wiązanych przez MCPIP1, odpowiedzialna będzie prof. Jolanta Jura. Za analizy biofizyczne odpowiedzialny będzie dr Andrzej Górecki. Badania krystalograficzne będą wykonywane pod okiem dr Grzegorza Dubina. Powołanie do tego projektu zespołu złożonego z ekspertów różnych specjalności warunkuje zakończenie projektu sukcesem. Uzyskane wyniki badań będą opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych, a jednocześnie nie zostaną wykorzystane w dalszych planach, związanych z poszukiwaniem modulatorów ekspresji tego białka, które zostaną wykorzystane w leczeniu chorób o podłożu zapalnym.