

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Charakterystyka strukturalna i funkcjonalna immunologicznych punktów kontrolnych

Układ odpornościowy sprawuje nieustanny przegląd naszego organizmu w poszukiwaniu i dążeniu do eliminacji zagrożeń. Podstawowa rola rozróżniania „swojego” od „obcego” jest realizowana na drodze szeregu stosunkowo dobrze poznanych mechanizmów. Układ odpornościowy stanowi jednak potężną broń, która niewłaściwie wykorzystana, łatwo może obrócić się przeciw własnemu organizmowi, jak w przypadku chorób autoimmunologicznych. Dlatego niezbędna jest ścisła, wielostopniowa kontrola aktywacji mechanizmów obronnych. Jednym z elementów tego dozoru są immunologiczne punkty kontrolne. Zapewniają one dodatkowe sygnały, stymulujące lub wyciszające, dla komórek które najczęściej rozpoznały już sygnały pierwszorzędowe. Niniejszy projekt skupia się na analizie punktów kontrolnych układu immunologicznego. Ta linia weryfikacji, która w adekwatnych przypadkach wzmacnia i ukierunkowuje odpowiedź, zapobiega nadmiernej nieadekwatnej aktywacji oraz wspomaga wyciszenie odpowiedzi po eliminacji niebezpieczeństwa, jest obecnie wciąż stosunkowo słabo poznana. **Celem projektu jest zrozumienie mechanistycznych i strukturalnych podstaw funkcjonowania wybranych immunologicznych punktów kontrolnych.** Punkty kontrolne stanowią układy białkowych receptorów i ligandów eksponowanych na powierzchni komórek układu odpornościowego ale także innych komórek wchodzących w interakcje z powyższymi. Na poznanie zasad funkcjonowania układów białkowych na poziomie atomowym pozwała krystalografia rentgenowska. W projekcie metoda ta posłuży do zobrazowania oddziaływań w obrębie wybranych punktów kontrolnych układu immunologicznego. Obecnie nie wiadomo jak „wyglądają” owe oddziaływania, a więc w jaki sposób układają się atomy budujące te cząsteczki oraz jak rozpoznają się one wzajemnie. Jest fascynujące jak receptor i ligand potrafią odnaleźć się i bezbłędnie rozpoznać wśród setek innych białek i na to właśnie pytanie odpowiedzą proponowane badania.

Poza chęcią naukowego poznania, badania immunologicznych punktów kontrolnych niosą ze sobą znaczący potencjał terapeutyczny. Wiadomo obecnie, że komórki nowotworowe potrafią ukrywać się przed układem odporności poprzez eksponowanie ligandów dla receptorów (punktów kontrolnych) wyciszających funkcje immunologiczne. Terapeutyczne blokowanie tych oddziaływań reaktywuje komórki układu odpornościowego które niszczą nowotwór. Terapie takie są z powodzeniem rozwijane i stosowane w klinice w ostatniej dekadzie. Podobna rola szeregu dalszych punktów kontrolnych została wykazana w układach doświadczalnych i prowadzone są pierwsze próby zastosowania klinicznego tych odkryć. Badania planowane w projekcie przyczynią się pośrednio do rozwoju aspektu terapeutycznego poprzez zapewnienie podstaw dla opartego na strukturze projektowania niskocząsteczkowych inhibitorów. Prace te nie są bezpośrednio planowane w projekcie, stanowią jednak szeroką perspektywę prowadzonych badań.

Drugą istotną gałęzią badań planowanych w projekcie jest poznanie mechanizmu przekazu sygnału w obrębie wybranego receptora immunologicznego punktu kontrolnego. Stawiamy sobie tutaj pytania na które nie odpowiada krystalografia rentgenowska, a więc jak wiązanie ligandu w miejscu odległym od zewnętrznej powierzchni komórki indukuje zmiany po wewnętrznej stronie błony komórkowej które następnie są przekazywane dalej w postaci kaskady sygnałowej. Nie istnieją obecnie metody bezpośredniego badania takich dynamicznych zjawisk z rozdzielczością atomową, jednak na podstawie odpowiednio zaplanowanych doświadczeń pośrednich umiemy tworzyć wiarygodne modele takich procesów. Korzystając z układów reporterowych umożliwiających śledzenie przekazu sygnału w interesującej ścieżce oraz przy pomocy modyfikacji powierzchni receptora oraz ligandu a także na drodze różnorodnych innych modyfikacji znanych w inżynierii białka będziemy dążyć do stworzenia spójnego modelu mechanistycznego przekazu sygnału w obrębie cząsteczki receptora. Badania te, choć skomplikowane, dadzą pionierski wgląd w analizowane zagadnienie, a ich wyniki mają szansę na trwałe wpisać się w kanon wiedzy o mechanizmach przekazywania sygnału.

Podsumowując, **badania planowane w projekcie pozwolą na uzyskanie informacji strukturalnej dotyczącej oddziaływania receptorów i ligandów immunologicznych punktów kontrolnych oraz dadzą wgląd w dynamiczne aspekty przekazu sygnału w obrębie receptora.** Poza fascynującym, wiodącym aspektem poznawczym, w szerokiej perspektywie prace te mają szansę przyczynić się do postępu w terapii nowotworów i chorób autoimmunologicznych.