

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną o podłożu genetycznym, charakteryzującą się częstymi nawrotami. Choroba ta charakteryzuje się swędzącą, zaczerwienioną skórą pokrytą srebrzystą łuską, powstałą w wyniku nadmiernego rogowacenia naskórka. Ciągły stan zapalny skóry łuszcycowej spowodowany jest nadmiernym napływem komórek układu odpornościowego, wśród których dominującymi komórkami są neutrofile.

Neutrofile stanowią najliczniejszą grupę białych krwinek. Komórki te jako pierwsze przybywają do zainfekowanych tkanek, gdzie, poza odpowiedzią immunologiczną, przyczyniają się do gojenia i regeneracji. W obronie przed patogenami neutrofile wykorzystują różne mechanizmy, takie jak: fagocytoza, wytwarzanie reaktywnych form tlenu, wyrzut genomowego DNA w postaci neutrofilowych sieci zewnątrzkomórkowych oraz uwalnianie cytotoksycznej zawartości ziarnistości. Aktywność prozapalna neutrofilów, tak potrzebna w ochronie organizmu, w przebiegu łuszczycy powoduje zaostrzenie objawów. Dlatego w aktualnym projekcie zbadamy możliwość modulacji aktywności neutrofilów przez acylotransferazę diacyloglicerolu 1 (DGAT1).

DGAT1 jest enzymem, który może regulować aktywność komórek na wielu poziomach. Jego podstawową funkcją jest synteza triacylogliceroli (TG), stanowiących główną formę substancji zapasowej magazynowanej w komórkach ssaków. Spoczynkowe neutrofile gromadzą TG, które mogą być wykorzystane do syntezy lipidów błon komórkowych (niezbędnej podczas fagocytozy) lub dostarczania energii koniecznej podczas odpowiedzi immunologicznej. Istnieje ścisła korelacja pomiędzy metabolizmem komórkowym a odpowiedzią immunologiczną i sugeruje się, że zmiany lipidowe neutrofilów mogą modyfikować fizjologię tych komórek, w tym również mechanizmy obronne.

DGAT1 bierze również udział w magazynowaniu kwasu retinowego (RA). RA, aktywny metabolit witaminy A, jest cząsteczką sygnałową, która może bezpośrednio modulować ekspresję genów w komórkach docelowych i wpływać na szeroki zakres procesów fizjologicznych, w tym na odpowiedź immunologiczną. RA reguluje dojrzewanie i różnicowanie neutrofilów. Ponadto, terapeutyczne podawanie RA wykazuje działanie przeciwzapalne w chorobach dermatologicznych, takich jak łuszczyca.

Ponieważ DGAT1 reguluje homeostazę lipidów i retinoidów, celem tego projektu będzie poznanie roli DGAT1 w regulacji funkcji neutrofilów w łuszczycy. W obecnym projekcie postawiliśmy hipotezę, że DGAT1 poprzez kontrolowanie magazynowania lipidów i redukcję dostępności kwasu retinowego zwiększa aktywność prozapalną neutrofilów w łuszczycy. Zatem niedobór lub zahamowanie aktywności DGAT1 może prowadzić do złagodzenia objawów łuszcycowych.

W aktualnym projekcie planujemy zbadanie wpływu DGAT1 na rozwój stanu zapalnego skóry w mysim modelu łuszczycy. Badania nad tym zagadnieniem będą prowadzone etapami i będą obejmowały przede wszystkim analizę: rozwoju łuszczycy (w tym zmian w morfologii i fizjologii skóry oraz nacieki komórek układu odpornościowego), akumulacji lipidów i metabolizmu neutrofilów oraz ścieżki sygnałowej kwasu retinowego w neutrofilach. Badania będą prowadzone na myszach typu dzikiego oraz myszach z deficytem genetycznym DGAT1.

Zakładamy, że DGAT1 może odgrywać istotną rolę w regulowaniu funkcji neutrofilów podczas odpowiedzi immunologicznej, a hamowanie aktywności DGAT1 zmniejszy aktywność przeciwzapalną neutrofilów, co z kolei może prowadzić do zmniejszenia objawów łuszcycowych. Rezultaty proponowanego projektu pogłębią wiedzę na temat aktywności neutrofilów w warunkach fizjologicznych i patologicznych. Przyczynią się również do lepszego zrozumienia regulacji procesów zapalnych w łuszczycy, a w przyszłości przyczynią się do skuteczniejszego leczenia łuszczycy (z wykorzystaniem inhibitorów DGAT1).