

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Proces zapalny odgrywa zasadniczą rolę w ludzkim układzie odpornościowym. Zapalenie występuje gdy homeostaza tkanek organizmu zachwiana jest obecnością infekcji, mechanicznym uszkodzeniem tkanek, a także chorobami autoimmunologicznymi. Celem rozwoju stanu zapalnego jest zaalarmowanie i koordynacja układu odpornościowego do zwalczania zagrożenia. Niekontrolowany rozwój procesów zapalnych jest niebezpieczny (może przerodzić się w przewlekły stan zapalny, leżący u podstaw takich chorób jak artretyzm czy choroba Alzheimera). Dlatego reakcja zapalna podlega w organizmie człowieka ścisłej kontroli. Komórkami odpowiedzialnymi za rozwój zapalenia są przede wszystkim komórki fagocytarne – makrofagi i komórki dendrytyczne, należące do białych ciałek krwi. Badanie procesów zapalnych na poziomie molekularnym w tych komórkach pozwala na lepsze zrozumienie ich znaczenia i funkcjonowania, co może przyczynić się do rozwoju nowych terapii zarówno w ostrych jak i przewlekłych chorobach zapalnych.

Proces zapalny rozpoczyna się wraz z aktywacją receptorów wewnątrzkomórkowych NLR (ang. NOD-like receptors), które multimeryzują, wraz z innymi cząsteczkami tworząc enzymatyczne kompleksy zwane inflamasomami. Inflamasomy są odpowiedzialne za katalizowanie obróbki cytokin zapalnych – białek które po wydzieleniu przekazują sygnał aktywując inne komórki. Istnieją różne inflamasomy, podlegające ścisłej regulacji molekularnej, jednak procesy w nią zaangażowane pozostają słabo zbadane. Najlepiej zbadanym inflamasomem jest NLRP3.

NLRP3 aktywowany jest „kanonicznie” wieloma sygnałami związanymi z niebezpieczeństwem i patogenami. Ostatnie badania odkryły nowy mechanizm aktywacji inflamasomu NLRP3, zależny od innych wewnątrzkomórkowych enzymów - kaspaz-4/5. Ten „niekanoniczny inflamasom” okazał się odgrywać kluczową rolę w regulacji odpowiedzi zapalnej w infekcjach bakteriami wewnątrzkomórkowymi. Kaspazy-4/5 mają również zasadnicze znaczenie w rozwoju prozapalnej śmierci komórki (pyroptozy), jednak dopiero teraz zaczynamy rozumieć implikacje jakie niosą ze sobą te odkrycia.

Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (ang. “extracellular vesicles”) to bardzo małe (poniżej 1 mikrona) struktury błonowe wydzielane ze wszystkich żywych komórek. Niosą one ze sobą wiele istotnych cząstek, w tym setki białek, pozwalając na komunikację między komórkami. W ludzkim organizmie różne tkanki i komórki wydzielają różne pęcherzyki, co w konsekwencji pozwala na przesyłanie informacji międzykomórkowej wieloma drogami i w efekcie stanowi o utrzymaniu homeostazy. Przesyłanie pęcherzyków stanowi także istotny aspekt wrodzonej odporności, gdzie komórki układu odpornościowego użytkują je do sprawnej i efektywnej koordynacji odpowiedzi immunologicznej poprzez transport cząsteczek biologicznych, w tym białek. Również w procesie zapalnym, przesyłanie pęcherzyków odgrywa istotną, choć niezbadaną dobrze rolę.

W niniejszym projekcie chcemy zbadać szczegółowy skład białkowy pęcherzyków wydzielanych przez ludzkie komórki dendrytyczne (najważniejsze komórki prezentujące antygen) i makrofagi (odpowiedzialne za zapalenie w tkankach) zmieniający się pod wpływem kanonicznej i niekanonicznej aktywacji inflamasomu. Skład białkowy zostanie określony metodą spektrometrii mas – zaawansowanej techniki pozwalającej na identyfikację i pomiar ilościowy tysięcy białek w biologicznej próbce. Analiza zmian składu białkowego pęcherzyków podczas rozwoju procesu zapalnego pozwoli na lepsze zrozumienie regulacji pęcherzykowego wydzielania poszczególnych białek i ich potencjału sygnałowego. W szczególności liczymy na odnalezienie immunogennych białek mogących decydować o właściwościach wydzielanych pęcherzyków. Bioinformatyczna analiza kontekstowa zidentyfikowanych białek pozwoli na określenie biologicznych procesów zaangażowanych w selekcję białek do pęcherzyków. Pozwoli ona także na zrozumienie szlaków sygnałowych prowadzących do wydzielania pęcherzyków, oraz przewidzenie ich biologicznych właściwości. Zidentyfikowanie nowych sygnałów wewnątrzkomórkowych regulujących działanie NLRP3 i zależnych od inflamasomu może w przyszłości umożliwić rozwój celowanych terapii przeciwzapalnych. Użycie pęcherzyków z komórek zapalnych do aktywacji zdrowych komórek pozwoli lepiej zrozumieć ich znaczenie w komunikacji międzykomórkowej we wrodzonej odporności.