

Regulowana śmierć komórki jest kluczowym procesem, na drodze którego groźne lub niefunkcjonalne komórki są usuwane z organizmu by zapewnić jego prawidłowe funkcjonowanie. Do tej pory najlepiej zbadanym tego typu procesem jest apoptoza. Polega ona na samobójczej śmierci komórki, która będąc wynikiem aktywacji enzymów proteolitycznych z grupy kaspaz, jest procesem immunologicznie cichym i nie powoduje reakcji zapalnej. Przeciwnieństwem apoptozy jest pyroptoza. Proces ten następuje w wyniku zakażenia komórki materiałem wirusowym, bakteryjnym czy w wyniku działania mikrocząstek jak aluminium, czy krzemionka. Reakcją komórki na te czynniki jest zazwyczaj pęknięcie membrany komórkowej i wydostanie się materiału komórki na zewnątrz, co powoduje reakcję zapalną. Wymienione czynniki jak wirusy, czy bakterie uruchamiają reakcję obronną organizmu, lub jak w przypadku działania mikrocząstek prowadzi do rozwoju wielu chorób, w tym chorób cywilizacyjnych. W związku z tym konieczne wydaje się poznanie dokładnych mechanizmów molekularnych leżących w podstaw tego procesu.

Przez długi okres czasu pyroptoza była postrzegana jako spontaniczna, niekontrolowana reakcja komórki na zewnętrzne bodźce. Z biegiem czasu odkryto jednak, że proces ten jest kontrolowany przez tzw. kaspazy zapalne (-1, -4 i -5 u ludzi; oraz -1 i -11 u myszy), które są aktywowane przez specyficzne bodźce. Co więcej, enzymy te aktywują cytokiny prozapalne, które są wysyłane na zewnątrz komórki by walczyć z infekcją. Jednak dopiero po ponad 20 latach badań nad tym procesem, odkryto mechanizm „wysyłania” tych cytokin na zewnątrz komórki – jest za to odpowiedzialna gasdermina D, białko które tworzy pory w membranie, przez które materiał komórkowy wysyłany jest na zewnątrz. Odkrycie to znacząco przyspieszyło badania nad pyroptozą, jednak wiele z jej kluczowych parametrów pozostaje nieznaną. Jednym z głównych pytań jest udział innych enzymów proteolitycznych w tym procesie. Mowa tu o kalpainach i katepsynach. Obecne badania na temat ich roli są nierzadko sprzeczne, co prowadzi do błędnych wniosków.

Nadrzędnym celem tego projektu jest określenie roli kalpain i cysteinowych katepsyn w pyroptozie: przede wszystkim ich roli w aktywacji lub dezaktywacji kaspaz oraz ich zdolność do oddziaływania z gasderminą D, białkiem które jest kluczowym sensorem w pyroptozie. Pokazanie, że katepsyny lub kalpainsy potrafią aktywować gasderminę D miałyby ogromny wpływ na lepsze zrozumienie tego procesu. Unikalną cechą tego projektu jest wykorzystanie selektywnych, małocząsteczkowych substratów fluorogenicznych wykazujących cechy emisji fluorescencji indukowanej agregacją (ang. *AIE – aggregation induced emission*) do mierzenia aktywności poszczególnych enzymów w komórce w czasie rzeczywistym. Substraty te pozwolą pokazać, które enzymy są aktywowane w pierwszej kolejności i jak wpływają one na aktywacje pozostałych enzymów. Informacja ta pozwoli określić dokładny mechanizm pyroptozy w odpowiedzi na różne bodźce zewnętrzne, co jest ogromnie ważne w projektowaniu nowych terapii dla chorób o podłożu zapalnym.