

Choroby cywilizacyjne, takie jak rak, cukrzyca lub infekcje bakteryjne są jedną z głównych przyczyn śmiertelności ludzi niezależnie od wieku i pochodzenia. Doskonałe metody leczenia nadal nie zostały znalezione. Wiele nadziei pokłada się w badaniach dotyczących pochodzenia choroby, w której zwykle biorą udział dziesiątki lub setki makrocząsteczek biologicznych zwanych enzymami. Z tego punktu widzenia jedną z najważniejszych grup enzymów są proteazy, których podwyższony lub obniżony poziom pozwala na szybką diagnostykę kliniczną przy użyciu specyficznych markerów, a także daje szansę na racjonalne szybkie badania nad odkryciem leków w oparciu o aktywność proteazy. Doskonałym powodem do badań nad proteazami są dostępne na rynku leki przeciwnowotworowe, przeciwcukrzycowe i antywirusowe HIV, które opierają się na hamowaniu aktywności proteaz. Niestety, leki te można stosować tylko w odniesieniu do ograniczonej liczby chorób i wiele innych proteaz (u ludzi do tej pory opisano około 650 proteaz) biorących udział w różnych zaburzeniach u ludzi i innych organizmach żywych wymagają dalszych badań.

Proteazy są kluczowymi graczami w rozwoju stanów zapalnych, które są procesem biologicznym, który dostarcza komórki obronne do chorych tkanek. Ta odpowiedź ochronna objawia się zwykle szybką rekrutacją leukocytów i innych komórek krwi z układu krążenia do miejsca uszkodzenia lub zakażenia. Do tej pory wykazano, że wiele białek i małych cząsteczek uczestniczy w tym procesie, a proteazy i cytokiny należą do kluczowych graczy w rozwoju stanów zapalnych. Ostatnie badania pokazują, że proteazy działają w sieci, która obejmuje aktywność wielu różnych enzymów proteolitycznych w tym samym czasie. Biorąc pod uwagę fakt, że coraz więcej proteaz jest aktywnie zaangażowanych w stan zapalny, istnieje pilna potrzeba opracowania nowych narzędzi chemicznych, które dzięki aktywności enzymów mogą być wykorzystane do dokładnego monitorowania sieci proteolitycznej stanu zapalnego. W celu wykrycia aktywnej formy proteazy należy zastosować narzędzia chemiczne nazywane markerami chemicznymi (z ang. activity-based probe). Niestety obecnie nie ma dostępnej technologii, która pozwala na monitorowanie aktywności wielu enzymów proteolitycznych w formie aktywnej. Taka wizualizacja wykracza poza możliwości mikroskopii konfokalnej, która pozwala na niezawodne wykrywanie równoległe do czterech markerów. W projekcie proponujemy całkowicie nowe podejście, w którym będziemy używać stabilnych izotopów lantanowców jako znaczników wykrywających w markerach, a do ich wizualizacji będziemy stosować najnowocześniejszą technologię, zwaną cytometrią masową. Ze względu na minimalne nakładanie się sygnałów izotopów metali, obecnie technologia ta umożliwi równoległe monitorowanie ponad 40 różnych parametrów. Ostatecznym celem projektu będzie zaprojektowanie i synteza markerów znakowanych izotopowo i ich zastosowanie do równoległej analizy aktywności ośmiu proteaz zaangażowanych w procesy zapalne, cel niemożliwy do osiągnięcia do tej pory przy użyciu innych obecnie znanych technologii.