

Poszukiwanie substratów dla deiminazy peptydyloargininowej 4 (PAD4) wśród białek układu dopełniacza oraz poznanie wpływu cytrulinacji na ich biologiczną aktywność.

Obecność stanu zapalnego jest naturalną konsekwencją zarówno dla niewielkich urazów/podrażnień jak i poważnych chorób. Jego rozwój jest wynikiem aktywacji mechanizmów obronnych organizmu gospodarza. W procesie tym znaczącą rolę odgrywa układ dopełniacza/komplementu. Układ ten jest częścią nieswoistej odpowiedzi odpornościowej, którego aktywacja zachodzi głównie, choć nie tylko, w odpowiedzi na pojawienie się patogennych mikroorganizmów. Rola układu dopełniacza nie sprowadza się wyłącznie do obrony organizmu przed infekcjami. Równie ważny jest jego udział w znakowaniu apoptotycznych i nekrotycznych komórek oraz ich fragmentów w celu skutecznego ich usuwania przez fagocyty układu odpornościowego, zapobiegając tym samym rozwojowi reakcji autoimmunologicznej. Niezwykle ważny jest też ogromny potencjał immunomodulacyjny komplementu odpowiedzialny za regulację stanu zapalnego. Poprawne funkcjonowanie układu dopełniacza jest niezbędne dla zachowania homeostazy organizmu i jakiegokolwiek zaburzenie w jego działaniu (zarówno nadmierna jak i niedostateczna jego aktywacja) może wpływać na rozwój bardziej poważnych stanów chorobowych. Niewłaściwe działanie układu dopełniacza zostało opisane w patogenezie chorób takich jak m.in. reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy czy różne rodzaje nowotworów.

Drugim charakterystycznym wydarzeniem w rozwoju stanu zapalnego jest infiltracja tkanek przez komórki fagocytarne układu immunologicznego. Neutrofile czy makrofagi mogą być źródłem aktywności deiminacyjnej, w związku z uwalnianiem z umierających lub tworzących zewnątrzkomórkowe pułapki neutrofilowe (NETs) komórek, fizjologicznie występującego wyłącznie wewnątrzkomórkowo, enzymu deiminazy peptydyloargininowej 4 (PAD4). Potranslacyjna modyfikacja reszt argininy do cytruliny wewnątrz łańcuchów peptydowych katalizowana przez PAD4 (cytrulinacja/deiminacja) może potencjalnie dotknąć każde znajdujące się w pobliżu enzymu białko, u którego w konsekwencji może dojść do zmian w strukturze, funkcji oraz zaburzenia interakcji z potencjalnymi naturalnymi partnerami. Dotychczas w badaniach *in vitro* i *in vivo* opisano szereg istotnych substratów dla PAD4 m.in. białka strukturalne (kolagen, fibryna, filagryna), czynniki transkrypcyjne, peptyd antybakteryjny i immunomodulacyjny LL-37, niektóre chemokiny czy inhibitory proteaz z rodziny serpin. Modyfikacja z udziałem PAD4, oprócz wpływu na aktywność biologiczną cytrulinowanych białek, powoduje również powstawanie neoepitopów, które mogą być rozpoznawane przez komórki układu odpornościowego jako obce, włączając tym samym mechanizmy powstawania odpowiedzi autoimmunologicznej, tak jak ma to miejsce na przykład w rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów.

Ze względu na występowanie w tym samym obszarze stanu zapalnego zarówno białek układu dopełniacza jak i enzymu PAD4 oraz stwierdzony istotny udział tych dwóch komponentów w patologii tych samych jednostek chorobowych, zasadnym wydaje się zbadanie potencjału deiminazy do modyfikacji białek układu komplementu i określenia wpływu cytrulinacji na biologiczną aktywność poszczególnych komponentów układu dopełniacza. Realizacja tego projektu poszerzy wiedzę na temat udziału białek układu dopełniacza oraz enzymu PAD4 w regulacji stanu zapalnego oraz rozwoju chorób, nie tylko z perspektywy bezpośredniego wpływu cytrulinacji na bakteriobójcze i immunomodulacyjne właściwości układu dopełniacza, ale również ze strony możliwego rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej przeciwko deiminowanym elementom układu dopełniacza. Nasze badania pozwolą na lepsze zrozumienie patologicznych mechanizmów obserwowanych w wielu chorobach charakteryzujących się obecnością często przewlekłego stanu zapalnego czy chorobach autoimmunologicznych i w dalszej perspektywie mogą pomóc w zaproponowaniu nowych strategii terapeutycznych.