

Mitochondria to struktury komórkowe, których główną funkcją jest produkcja energii podczas oddychania komórkowego w procesie tzw. fosforylacji oksydacyjnej odbywającej się z udziałem łańcucha oddechowego zlokalizowanego w wewnętrznej błonie mitochondriów. Mitochondria zbudowane są z około 1500 różnych białek, a informacja o sekwencji przeważającej większości z nich zapisana jest w materiale genetycznym znajdującym się w jądrze komórki, a tylko 13 białek kodowanych jest przez materiał genetyczny znajdujący się w mitochondrium (mtDNA). Dokładne analizy przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że w mtDNA zapisana jest również informacja o szeregu krótkich peptydów o istotnych właściwościach cytoprotekcyjnych. Najlepiej opisanym peptydem mitochondrialnym jest humanina, której wpływ na poprawę funkcji mitochondrialnych i obniżenie produkcji reaktywnych form tlenu wykazano w wielu modelach komórkowych. Mutacje w genach kodujących białka mitochondrialne prowadzą do rozwoju chorób mitochondrialnych, których objawy dotyczą przede wszystkim tych tkanek, które mają wysokie zapotrzebowanie na energię, a więc układu nerwowego czy mięśni. Dotychczas nie opracowano skutecznej i bezpiecznej metody leczenia chorób genetycznych.

Proteasom to złożony kompleks białkowy odpowiedzialny za selektywną degradację większości białek w komórce, regulującym szereg procesów niezbędnych do zachowania równowagi wewnątrzkomórkowej. Białka mitochondrialne, których synteza odbywa się w cytoplazmie komórki muszą zostać aktywnie przetransportowane do mitochondrium, a badania naszej grupy wykazały, że proteasom pełni istotną rolę w kontroli białek transportowanych do mitochondrium, przez co współodpowiada za prawidłową funkcję tych istotnych organelli komórkowych. Substancje chemiczne mające zdolność do zahamowania aktywności proteasomu, zwane inhibitorami, poprzez potwierdzoną wieloma badaniami skuteczność w aktywacji śmierci komórkowej znalazły zastosowanie w terapii onkologicznej. Najnowsze badania naszej grupy wskazują, że inhibicja proteasomu może stanowić innowacyjną i skuteczną metodę leczenia chorób mitochondrialnych. Analizy przeprowadzone na liniach komórkowych wyprowadzonych od pacjenta z encefalopatią mitochondrialną wykazały, że zastosowanie inhibitorów proteasomu skutkowało zahamowaniem degradacji zmutowanego białka mitochondrialnego i jego zwiększonym transportem z cytoplazmy do mitochondriów oraz poprawą aktywności łańcucha oddechowego. Jednakże, pomimo udowodnionej skuteczności inhibitorów proteasomu w terapii nowotworowej, związki te wywołują u pacjentów szereg efektów ubocznych, w tym najczęściej dysfunkcje układu krążenia i zaburzenia neurologiczne, których przyczyny nie są określone, jednak toksyczny wpływ terapii na funkcjonowanie mitochondriów wskazuje się jako jedną z nich, dlatego zanim inhibitory proteasomu znajdą zastosowanie w leczeniu chorób mitochondrialnych, musimy dokładnie poznać wpływ hamowania aktywności proteasomu na funkcjonowanie mitochondriów.

W przedstawionym projekcie planujemy wykonanie trzech głównych zadań badawczych. W pierwszych dwóch skupimy się na analizie wpływu różnych inhibitorów proteasomu na metabolizm mitochondriów i homeostazę białek mitochondrialnych w różnych ludzkich modelach komórkowych zawierających „zdrowe” mitochondria jak również w komórkach z mutacjami w genach kodujących białka mitochondrialne, w tym także liniach wyprowadzonych od pacjentów z chorobami mitochondrialnymi. Chcemy sprawdzić, czy zahamowanie proteasomu przyczynia się do zaburzenia funkcjonowania mitochondriów. Ponadto będziemy porównywać zmiany w metabolizmie mitochondrialnym w wyniku zahamowania proteasomu pomiędzy liniami zawierającymi w pełni funkcjonalne i dysfunkcyjne mitochondria. W ostatnim zadaniu będziemy chcieli ocenić, czy dwa kodowane mitochondrialnie peptydy - humanina i jej bardziej aktywny biologicznie analog humanina G, będą w stanie zahamować toksyczny wpływ inhibitorów proteasomu na mitochondria.

Wyniki planowanych badań dostarczą nowej wiedzy, na temat wpływu zahamowania proteasomu na fizjologię mitochondriów i cytotoksyczności inhibitorów proteasomu. Co ciekawe, dobrymi kandydatami umożliwiającymi poprawę funkcji mitochondriów w komórkach, w których proteasom został zahamowany, są peptydy mitochondrialne. Dlatego, wiedza ta może być podstawą do zaprojektowania odpowiedniej terapii zwiększającej efektywność leczenia zarówno nowotworów jak i chorób mitochondrialnych przy jednoczesnym zminimalizowaniu jej skutków ubocznych.