

OPUS 19 - STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Kierownik projektu: dr Michał P. Wandel

Wnioskodawca: Instytut Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk (IBB PAN)

Tytuł projektu: Indukowane interferonem czynniki odporności przeciwbakteryjnej w cytozolu komórki gospodarza

Inflamasomy i indukcja interferonów (IFN) są jednymi z głównych mechanizmów wrodzonego układu odpornościowego przeznaczonymi do walki z patogenami przez co wspomagają przetrwanie organizmu. IFN-y to grupy białek wytwarzanych i uwalnianych przez komórki ciała w odpowiedzi na obecność infekcji. IFN aktywuje szereg genów i wzmacnia mechanizmy obrony przed różnymi patogenami wewnątrzkomórkowymi. Lipopolisacharyd (LPS) jest składnikiem błony zewnętrznej bakterii Gram-negatywnych, który stymuluje silną odpowiedź immunologiczną. LPS wewnątrz ludzkiej komórki aktywuje enzym proteolityczny kaspazę-4, która aktywuje białko tworzące pory membranowe gasderminę-D co skutkuje śmiercią komórkową, znaną jako pyroptoza.

Śmierć zainfekowanych komórek poprzez pyroptozę w reakcji na wykrycie LPS-u w membranie bakterii cytoplazmatycznych jest napędzana poprzez utworzenie platformy sygnałowej (inflamasomu) na powierzchni bakterii. Indukowana IFN-em rodzina GTP-az wiążących guanozynę (ang. guanylate-binding proteins, GBPs) skupia się na powierzchni bakterii dokonujących inwazji do cytozolu aby utworzyć platforma sygnałowa, która rekrutuje i aktywuje kaspazę-4. Napędzany GBP szlak sygnałowy jest konieczny, poprzez kaspazę-4, do aktywacji gasderminy-D oraz prozapalnej cytokiny interleukiny-18, która to ulega sekrecji aby ostrzec komórki odpornościowe o obecności infekcji w organizmie. Jednakże, pomimo niedawnych odkryć, szczegóły molekularne przeciwbakteryjnych mechanizmów odporności indukowanej IFN-em w cytozolu ludzkich komórek są wciąż mało poznane. Dodatkowo, inne, nieznanne dotychczas czynniki obrony przeciwbakteryjnej mogą chronić cytozol gospodarza przed inwazją patogenu.

Celem tego projektu jest identyfikacja i analiza nowych, kluczowych, indukowanych IFN-em czynników obrony przeciwbakteryjnej odporności wrodzonej. Stosując nowoczesne wysokoprzepustowe metody przesiewowe zidentyfikujemy nowe czynniki gospodarza odpowiedzialne za pyroptozę podczas inwazji bakteryjnej do cytozolu oraz zidentyfikujemy nowe białka efektorowe znanych przeciwbakteryjnych czynników restrykcyjnych. Co więcej, ustalimy specyficzny mechanizm działania nowo zidentyfikowanych czynników odpornościowych. Ponadto, zbadamy rolę enzymów katalizujących modyfikacje post-translacyjne białek uczestniczących w formowaniu platformy sygnałowej GBP-CASP4.

Identyfikacja czynników restrykcyjnych gospodarza pozwoli na opracowanie nowych strategii terapeutycznych przeciwko bakteriom patogennym, w tym trudnych do leczenia infekcji szczepami wieloopornymi, aby chronić np. przed szokiem septycznym, jednej z głównych przyczyn śmierci. Sepsa powstaje na skutek nadmiernej odpowiedzi immunologicznej na obecność związanych z infekcją toksyn, w tym LPS-u. Identyfikacja nowych elementów inflamasomu GBP-CASP4 może dostarczyć użytecznych celów dla inhibitorów farmakologicznych redukujących odpowiedź immunologiczną i chroniących przed szokiem septycznym. Co więcej, ponieważ IFN pełni kluczową rolę w rozwoju systemicznej odpowiedzi autoimmunologicznej, zrozumienie mechanizmów molekularnych inicjujących procesy prozapalne może doprowadzić do wynalezienia lepszych terapii chorób zapalnych.