

Ekspresja i funkcje regulatorów białek G (RGS) w warunkach fizjologicznych i patofizjologicznych w przewodzie pokarmowym.

Receptory sprzężone z białkiem G (GPCR) uczestniczą w wielu procesach biologicznych takich jak proliferacja, ruchliwości oraz pobudliwość komórek. Szlaki sygnałowe GPCR mają szczególne znaczenie dla farmacji, ponieważ szacuje się, że stanowią one ok. 25% wszystkich celów farmakologicznych, które można poddać działaniu leków. Co ważne, nawet subtelne zachwianie równowagi w sygnalizacji GPCR często prowadzi do poważnych konsekwencji, takich jak wytworzenie tolerancji lub brak odpowiedzi na lek. Chociaż odkryto wiele typów GPCR, a ich rola w fizjologii i patofizjologii została dobrze scharakteryzowana, skomplikowana dynamika regulacyjna szlaków zależnych od białek G i jej wpływ na patofizjologię oraz działanie z leków nie zostały poznane. Poczyniono kilka ważnych kroków w zrozumieniu regulacyjnej sygnalizacji GPCR w centralnym układzie nerwowym, jednak jak dotąd niewiele uwagi poświęcono działaniu tych mechanizmów w przewodzie pokarmowym.

Kluczową rodziną regulatorów szlaków sygnałowych GPCR są białka regulatorowe białek G (*ang. regulator of G protein signaling* RGS). Białka RGS stanowią dużą rodzinę, które przyspieszają inaktywację białka G ułatwiając hydrolizę GTP. W ten sposób pełnią kontrolę nad sygnałami przekazywanymi przez GPCR. Wiele białek RGS jest powiązanych z chorobami człowieka. Działając jako centralny punkt kontrolny w kaskadach sygnałowych GPCR, białka RGS są bardzo obiecującymi celami farmakologicznymi. Celem tego projektu jest wyjaśnienie funkcji i mechanizmów działania białek RGS w fizjologii i patofizjologii przewodu pokarmowego.

W przewodzie pokarmowym występują receptory należące do rodziny GPCR, takie jak receptory opioidowe, serotoninowe i kanabinoidowe, które są celami dla leków o działaniu przeciwbiegunkowym i przeciwbólowym. Agoniści i antagoniści tych receptorów służą do terapii schorzeń, takich jak zespół jelita drażliwego, pooperacyjna niedrożność jelit, przewlekłe zaparcia i biegunka. Niewiele wiadomo o tym, jak działanie tych leków jest modulowane przez białka RGS. W ramach tego projektu zbadamy ekspresję i funkcje białek RGS w przewodzie pokarmowym, a przy użyciu mysich modeli genetycznych ocenimy, jak określone białka RGS wpływają na działanie leków dostępnych na rynku, a także związków, które nie przeszły oceny w badaniach klinicznych ze względu na ich niską skuteczność lub bezpieczeństwo. Spodziewamy się odkryć nowe cele farmakologiczne, które można zablokować lub wzmocnić, aby ukierunkować efekt leków zależnych od GPCR. Hamowanie określonego białka RGS może pozwolić na zastosowanie niższych dawek agonistów lub szerszego zakresu terapeutycznego lub złagodzić stany patologiczne, które wynikają bezpośrednio ze złego funkcjonowania białka RGS.