

Wrodzony układ odpornościowy jest pierwszą linią obrony przed patogenami. Niektóre receptory błonowe i cytoplazmatyczne obecne w każdej komórce są wyspecjalizowane w rozpoznawaniu wzorców molekularnych związanych z patogenem, takich jak wirusowe kwasy nukleinowe lub składniki ściany komórkowej bakterii. Ich zwiążanie z tymi receptorami aktywuje szlaki sygnałowe, które prowadzą do zapoczątkowania wrodzonych odpowiedzi immunologicznych, zmian we wzorach transkrypcji, produkcji sygnałów alarmowych - cytokin i interferonów. Interferony typu I włączają transkrypcję genów stymulowanych interferonem, w tym białek z rodziny IFIT (ang. *Interferon-induced proteins with tetratricopeptide repeats*) i różnych innych białek-efektorów, które neutralizują zagrożenie. Białka z rodziny IFIT są kluczowymi białkami przeciwwirusowymi kręgowców. Znane są z tego, że wiążą wirusowe RNA i zapobiegają produkcji obcych białek. Zasadniczo nie są one produkowane w komórkach w warunkach podstawowych, lecz po stymulacji wywołującej odpowiedź immunologiczną są bardzo silnie wyrażane we wszystkich zainfekowanych komórkach, osiągając miliony kopii białka na komórkę. Istnieją jednak komórki układu odpornościowego, makrofagi i limfocyty, w których na stałe utrzymuje się pewien podstawowy poziom ekspresji przynajmniej niektórych białek z rodziny IFIT. Uważamy, że w komórkach układu immunologicznego, które jako pierwsze docierają w miejsce inwazji drobnoustrojów, białka IFIT, które są w nich na stałe obecne, biorą udział w regulacji pro- i przeciwzapalnych czynników komórkowych i utrzymują te komórki w stałej gotowości do uruchomienia mechanizmów obronnych organizmu.

Celem naszego projektu jest poznanie roli białek IFIT wyrażanych w makrofach w warunkach podstawowych i niezależnie od stymulacji immunologicznej. Jesteśmy w szczególności zainteresowani poznaniem udziału białek IFIT w regulacji pro- i przeciwzapalnych cytokin, utrzymaniu stanu gotowości immunologicznej, szybkiej odpowiedzi komórkowej, a po ustąpieniu zagrożenia, ich roli w wyciszeniu reakcji zapalnych i powrocie komórki do stanu podstawowego, sprzed infekcji. Poprzez doświadczenia z szerokiego zakresu biologii molekularnej i komórkowej, biochemii i biologii strukturalnej planujemy zbadać zaangażowanie białek z rodziny IFIT (przede wszystkim białka IFIT2) w metabolizm RNA czynników odpowiedzi immunologicznej oraz ich wpływ na szereg istotnych procesów komórkowych takich jak biosynteza białek, transport RNA czy degradacja RNA. Chcemy również zaprojektować związek będący narzędziem molekularnym działającym w oparciu o technologię celowanej degradacji białka IFIT2, który mógłby stać się lekiem o potencjalnym działaniu przeciwzapalnym i przeciwwirusowym. Przeciwdziałanie nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych może mieć zastosowanie w zapobieganiu tzw. burzy cytokinowej, która przykładowo jest odpowiedzialna za ostre uszkodzenie płuc będące przyczyną ciężkiego przebiegu COVID-19 i niewydolności płuc u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2.

Uzyskane wyniki poszerzą naszą wiedzę o rozpoznawaniu molekularnym i mechanizmach oddziaływania białek z RNA w odpowiedzi immunologicznej. Zamierzamy odkryć nowe, dotychczas nieznane funkcje białek IFIT i opisać nowe mechanizmy regulacji ekspresji genów. Wierzimy, że uzyskane wyniki pomogą lepiej zrozumieć podstawy odpowiedzi immunologicznej w komórkach odpowiedzialnych za pierwszy kontakt z patogenem. W dalszej perspektywie uzyskane wyniki mogą być również pomocne w poznaniu przyczyn autoagresji związanej z chorobami autoimmunologicznymi, w immunoterapii nowotworów czy rozwoju szczepionek opartych o mRNA, a także leczeniu lub prewencji niepożądanych ostrych stanów zapalnych związanych z nadprodukcją cytokin.