

Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą autoimmunologiczną o szerokim spektrum manifestacji klinicznych. Proces patologiczny leżący u podstawy tej choroby jest spowodowany nieprawidłowym rozpoznaniem auto-antygenów, rozregulowaniem odpowiedzi immunologicznej i chronicznym zapaleniem. Kompleksy immunologiczne i autoreaktywne komórki mogą gromadzić się w różnych tkankach i narządach chorego. Przyjmuje się, że nadreaktywne komórki układu immunologicznego oraz zmieniona ekspresja i reaktywność punktów kontroli immunologicznej są kluczowymi zjawiskami w patogenezie toczenia. Badania z wykorzystaniem molekuł celujących w punkty kontroli immunologicznej w terapii nowotworów wykazały, że próby znoszenia hamowania tych punktów skutkowały nadmierną aktywnością immunologiczną przypominającą zjawiska z autoagresji. Wraz z rozwojem badań nad punktami kontroli immunologicznej w autoimmunologii, rozwinął się nowy kierunek badań skupiony na modulowaniu odpowiedzi immunologicznej poprzez celowanie w szlaki sygnalizacyjne tych punktów kontrolnych.

Głównym celem prezentowanego projektu jest projektowanie i synteza nowych peptydów/peptydomimetyków wiążących się do kompleksu BTLA-HVEM oraz oszacowanie w warunkach *in vitro* ich właściwości immunomodulacyjnych na materiale pochodzącym od osób zdrowych oraz pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym.

Plan projektu przewiduje dwa główne etapy: chemiczny i biologiczny. Pierwszy z nich obejmie projektowanie oraz syntezę nowych związków celujących w interakcję kompleksu białek BTLA-HVEM tworzących punkt kontroli immunologicznej. Ponadto zbadana zostanie stabilność enzymatyczna nowych związków w osoczu. Ocenimy również zdolność wiązania ligandów kompleksu BTLA-HVEM. Drugi etap przewiduje złożone badania biologiczne mające na celu ocenę właściwości immunomodulacyjnych badanych związków w dwóch układach: u osób zdrowych i pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym. Planujemy wykonać cytometryczne analizy fenotypu, aktywacji oraz proliferacji komórek immunologicznych eksponowanych na badane związki. Ocenimy również ich profil ekspresji genów oraz zdolność do syntezy cytokin, chemokin i czynników wzrostowych. Finalną oceną właściwości immunomodulacyjnych badanych związków będzie ocena interakcji międzykomórkowych w materiale pochodzącym od pacjentów z toczeniem.

Proponowana w niniejszym projekcie ocena właściwości immunomodulacyjnych peptydów/peptydomimetyków celujących w punkt kontroli immunologicznej pozwoli na lepsze poznanie patogenezы toczenia oraz może być krokiem w kierunku stworzenia nowych schematów terapeutycznych.