

STRESZCZENIE POPULARNO-NAUKOWE PROJEKTU

Rzęski to niewielkie wypustki obecne na powierzchni komórek. Dwa główne typy rzęsek to rzęski pierwotne i rzęski ruchome. Mimo, iż te grupy rzęsek różnią się liczbą i lokalizacją w ludzkim ciele, zarówno rzęski pierwotne, jak i rzęski ruchome posiadają podobną, wysoce zakonserwowaną strukturę, mają także wiele wspólnych białek. Obydwa typy rzęsek są również ważne dla prawidłowego funkcjonowania komórek i organów, o czym świadczy duża grupa chorób genetycznych związanych z defektami rzęsek, zwanych ciliopatiami. Genetyczne defekty rzęsek ruchomych powodują pierwotną dyskinezę rzęsek (PCD), chorobę objawiającą się nawracającymi infekcjami górnych i dolnych dróg oddechowych, niepłodnością męską i odwróconą symetrią narządów ciała. Wady genetyczne rzęsek pierwotnych mogą objawiać się między innymi poprzez otyłość, upośledzenie struktury mózgu lub szkieletu, cysty nerek, upośledzenie umysłowe lub barwnikowe zwyrodnienie siatkówki.

Nasze laboratorium od wielu lat prowadzi długoterminowe badania genetyczne i molekularne podstaw PCD, jedynej genetycznej choroby związanej z upośledzeniem rzęsek ruchomych. Niedawno zidentyfikowaliśmy kilku pacjentów z PCD z mutacjami w związanym z rzęskami białku OFD1. Białko OFD1 jest związane z tworzeniem rzęsek pierwotnych, a jego mutacje wiążą się zwykle m.in. z poważnymi objawami neurologicznymi. Mutacje, które odkryliśmy u naszych pacjentów, powodowały wyraźne objawy upośledzenia rzęsek ruchomych, jednak bez poważnych objawów neurologicznych typowych dla mutacji tego białka. Badanie rzęsek oddechowych pacjentów wykazało upośledzenie struktury rzęsek ruchomych, co jest zgodne z wcześniejszymi sugestiami na temat roli białka OFD1 w tworzeniu rzęsek ruchomych.

Odkryte przez nas mutacje powodowały skrócenie samego końca białka OFD1 (koniec C), chcielibyśmy zatem dokładnie zbadać, jak skrócenie białka OFD1 wpływa na tworzenie rzęsek oraz inne procesy komórkowe, w które zaangażowane jest białko OFD1. Ponieważ takie objawy mogą być spowodowane brakiem interakcji OFD1 z odpowiednimi partnerami białkowymi, chcielibyśmy także zbadać sieć interakcji mutantów białka OFD1. Będziemy badać linie komórek nabłonka zdolne do tworzenia rzęsek pierwotnych lub ruchomych, posiadające odpowiednie mutacje OFD1 zidentyfikowane u naszych pacjentów. Planujemy także wykorzystać model ryby (danio pręgowane), aby sprawdzić wpływ zidentyfikowanych partnerów białkowych OFD1 specyficznych dla rzęsek ruchomych na ich tworzenie oraz rozwój zarodka.

Pomimo długiej listy partnerów białkowych OFD1 wygenerowanej przez najnowsze wysokoprzepustowe badania proteomiczne, wciąż nie mamy wystarczającej wiedzy na temat interakcji białka OFD1 podczas biogenezy rzęsek; nie znamy także rejonów białka OFD1, do których ci partnerzy białkowi się wiążą. W związku z tym, ciągle nie można określić, brak jakich wiązań białko-OFD1 powoduje upośledzenie funkcjonowania rzęsek ruchomych, obserwowane u pacjentów z PCD zidentyfikowanych przez nasze laboratorium. Nie wiemy także, jak różne mutacje białka OFD1 wpływają na wiązanie partnerów białkowych OFD1 zaangażowanych w różne procesy komórkowe. Znajomość wpływu skrócenia białka OFD1 na konkretne interakcje białkowe mogłaby pozwolić na identyfikację rejonów OFD1 związanych ze zwiększonym ryzykiem występowania konkretnych objawów chorobowych. Dla pacjentów posiadających mutacje w tych rejonach OFD1 (grupy ryzyka), częstsze, celowane badania konkretnych tkanek/organów mogłyby pozwolić na wcześniejsze wykrycie zmian oraz wcześniejsze wdrożenie leczenia. Ponadto, znajomość interakcji zaburzonych w przypadku pacjentów z PCD może doprowadzić do stworzenia potencjalnych terapii dla pacjentów, zmniejszających objawy oddechowe pacjentów. To zmniejszyłoby obciążenie pacjentów chorobą, prowadząc do lepszej opieki zdrowotnej i wyższej jakości życia pacjentów z mutacjami OFD1.