

W ekscytującym przełomie naukowym, nasza grupa odkryła, że kwasy nukleinowe (DNA i RNA) mogą aktywować enzym zwany deiminazą peptydyloargininową 4 (PAD4) w sposób, który może zmienić nasze rozumienie chorób zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS).

Celem projektu jest dogłębne zbadanie, jak działa ta aktywacja i co oznacza dla leczenia tych schorzeń. PAD4 odgrywa kluczową rolę w procesie zwanym NETozą, w którym białe krwinki (neutrofile) uwalniają DNA, aby wychwycić i zabić bakterie. Proces ten polega na modyfikowaniu przez PAD4 białek w jądrze komórkowym, co prowadzi do uwolnienia DNA. Chociaż jest to istotne dla zwalczania infekcji, nadmierna NEToza może przyczyniać się do przewlekłych chorób zapalnych, takich jak RZS. W schorzeniu tym aktywność PAD4 jest związana z tworzeniem się cząsteczek, które układ odpornościowy mylnie atakuje, powodując uszkodzenie stawów.

Do aktywności PAD4 potrzebuje wysokich stężeń wapnia, znacznie wyższych niż typowo występujące w komórkach, aby działać. To rodzi pytanie: jak PAD4 jest aktywowany w normalnych warunkach? Nasze wcześniejsze badania wykazały, że cząsteczki podobne do tych występujących w organizmie, takie jak heparyna, mogą aktywować PAD4 przy niższych stężeniach wapnia. Prezentowany projekt zbada, czy DNA i RNA mogą działać w podobny sposób.

Nasz zespół zbada, jak różne rodzaje i długości DNA i RNA wpływają na aktywność PAD4. Wstępne wyniki są obiecujące, wskazując, że dłuższe i specyficzne struktury DNA są szczególnie skuteczne. Badacze użyją zaawansowanych technik, aby zmierzyć, jak silnie PAD4 wiąże się z tymi kwasami nukleinowymi i jak ta interakcja zmienia strukturę i funkcję PAD4.

Aby zaobserwować, jak te odkrycia odnoszą się do żywych komórek, zespół użyje inżynierii genetycznej, aby stworzyć linie komórkowe produkujące PAD4, który może lub nie może wiązać DNA. Te zmodyfikowane komórki pomogą odkryć rzeczywiste implikacje aktywacji PAD4 przez DNA. Na przykład, będą badać, jak te komórki reagują na stan zapalny i jak zmienia się ich zachowanie, gdy PAD4 nie może wchodzić w interakcje z DNA.

Szczególnie ekscytującym elementem projektu jest rozwijanie krótkich sekwencji DNA (aptamerów), które mogą albo zwiększać, albo hamować aktywność PAD4. Te aptamery mogą stać się podstawą nowych terapii, regulując aktywność PAD4 do zwalczania chorób takich jak RZS bez skutków ubocznych obecnych terapii.

Zrozumienie, jak kwasy nukleinowe aktywują PAD4, może otworzyć drogę do nowych terapii chorób zapalnych. Może także ujawnić nowe role PAD4 w regulacji genów i innych procesach komórkowych, poszerzając naszą wiedzę o biologii komórki i chorobach.

Projekt łączy multidyscyplinarny zespół ekspertów w dziedzinie biochemii, biologii komórki i biologii strukturalnej. Użyją najnowocześniejszego sprzętu i technik, aby rozwikłać skomplikowane interakcje między PAD4 a kwasami nukleinowymi.

Nasze badania mają potencjał do rewolucjonizowania naszego rozumienia chorób zapalnych, poprzez opisanie podstawowych mechanizmów aktywacji PAD4. Reprezentują one oparty na badaniach podstawowych, znaczący krok w kierunku rozwijania bardziej skutecznych i precyzyjnych terapii, poprawiających życie osób cierpiących na takie schorzenia jak reumatoidalne zapalenie stawów.