

„Badanie oddziaływań ludzkiej cystatyny C z przeciwciałami jako metoda skutecznej walki z dziedziczną amyloidową angiopatią mózgową typu islandzkiego”

Kierownik projektu: Mgr Izabela Sylwia Behrendt

Streszczenie:

Amyloidozy stanowią grupę chorób, w których ważną rolę odgrywa nieprawidłowe fałdowanie peptydów lub białek pozakomórkowych. Poznanie mechanizmów prowadzących do powstawania toksycznych agregatów peptydów/białek jest niezwykle istotne dla diagnostyki, zapobiegania i zwalczania wszystkich amyloidoz. Stąd też nasze zainteresowanie chorobami amyloidogennym (neurodegeneracyjnymi) i podjęcie próby poszukiwania nowej drogi terapeutycznej tych chorób na przykładzie białka cystatyny C (hCC – human cystatin C) i jego mutantu L68Q. Białko hCC L68Q odpowiedzialne jest za powstawanie choroby dziedzicznej amyloidowej angiopatii mózgowej (HCHWH-I) wywołującej krwotoki do mózgu już u osób w młodym wieku. Wszelkie próby poszukiwań okazały się jak dotąd bezskuteczne. Grubb i współpracownicy dowiedli, iż niewielki dodatek przeciwciał skierowanych przeciwko ludzkiej cystatinie C stabilizuje jej monomeryczną postać blokując w ten sposób dimeryzację białka. Wykorzystując ten fakt, cel niniejszego projektu upatrujemy w znalezieniu naturalnych ligandów hamujących agregację cystatyny C, jakimi są specyficzne przeciwciała. Zamierzamy zaszczerpić organizm królika fragmentami peptydowymi cystatyny C, wyizolować wyprodukowane przeciwciała z surowicy zwierzęcia i zbadać ich powinowactwo do cząsteczki cystatyny C. Docelowe będzie także wyznaczenie epitopu dla tych przeciwciał, co umożliwi w przyszłości selektywne projektowanie specyficznych inhibitorów dimeryzacji. Jednym z zamierzeń projektu jest także przeprowadzenie eksperymentu badającego wpływ otrzymanych przeciwciał na proces dimeryzacji i/lub oligomeryzacji cystatyny C. Źródła literaturowe donoszą również, że przeciwciała skutecznie hamują dimeryzację patologicznego mutantu cystatyny C – L68Q. W niniejszym projekcie zamierzamy podjąć się otrzymania tego toksycznego mutantu i przeprowadzić badania nad oddziaływaniem z pozyskanymi przeciwciałami. Wyznaczone cele zaproponowanego projektu naukowego stanowią ważny element w walce z chorobą HCHWH-I, a wyniki badań przyczynią się do pozyskania potencjalnego leku ratującego życie osób obciążonych tą chorobą. Problem braku skutecznego medykamentu hamującego rozwój choroby HCHWH-I wynika z poziomu podstawowego badań nad cystatyną C i jej skłonnością do oligomeryzacji. W oparciu o jednostkowe badania wciąż podejmowane są próby poszukiwania inhibitorów dimeryzacji tego białka, niestety bezskutecznie. Z niezbadanych dotąd przyczyn cystatyna C obecna jest również w obszarach mózgu chorobowo zmienionych w wyniku choroby Alzheimera. Niestety choroba ta dotyka już znaczący i ciągle rosnący odsetek populacji ludzkiej. Dopiero niedawno pojawiły się przełomowe wyniki badań na temat immunoterapii tej choroby. Nowe ścieżki rozwoju metodologii i kontynuacja przeprowadzonych już badań dają szansę na pozyskanie skutecznych metod leczenia chorób amyloidowych. Uważamy, że projekt niniejszy wyraźnie wpłynie na postęp cywilizacyjny, gdyż podejmujemy w nim ważny i nagły problem chorób amyloidogennych posiadających status chorób cywilizacyjnych XXI wieku. Wynikami naszych badań chcemy wnieść istotny wkład w światową wiedzę o tych chorobach. Zaplanowany przez Nas projekt daje nadzieję na odkrycie ligandów skutecznie wywołujących odpowiedź immunologiczną na skutek której powstaną przeciwciała przeciwko cystatinie C i jej toksycznej odmianie L68Q u ludzi z amyloidową angiopatią mózgową. Szacujemy, iż uzyskane wyniki pozwolą ocenić czy zastosowanie fragmentów ludzkiej cystatyny C wywoła odpowiedź immunologiczną w trakcie której powstaną przeciwciała skierowane przeciwko hCC. Powodzenie badań projektu oferuje społeczeństwu, zwłaszcza temu dotkniętemu schorzeniami neurodegeneracyjnymi, innowacyjne metody leczenia oparte na immunoterapii, których elementy pozyskiwane są w sposób naturalny za pomocą szczegółowo opracowanych, bezpiecznych metod. Dzięki przeprowadzeniu badań zaproponowanych w niniejszym projekcie przyczynimy się do postępu rozwoju cywilizacyjnego poprzez poszerzenie puli potencjalnych inhibitorów progresji chorób amyloidowych (głównie HCHWH-I). Realizacja założeń projektu dostarczy cennych informacji na temat wykorzystania przeciwciał jako środków terapeutycznych w immunoterapii.