

Neutrofile to komórki krwi, których główną funkcją jest obrona organizmu przeciw patogenom. W tym celu, komórki te są zaopatrzone w czynniki bakteriobójcze, które są upakowane w granulki. Granulki te zawierają przede wszystkim enzymy proteolityczne takie jak elastaza, proteinaza 3, a także katepsyna G. Komórki te, w celu eliminacji przeciwnika, wykorzystują trzy główne taktyki. Pierwszą jest degranulacja, czyli wydzielenie czynników bakteriobójczych na zewnątrz komórki, drugą jest fagocytoza, czyli wchłonięcie i wewnątrzkomórkowa destrukcja patogenu, natomiast trzecią taktyką jest netoza. Netoza to proces, w którym neutrofil wydziela DNA z jądra komórki tworząc pułapkę w formie sieci. Zadaniem tej pułapki jest unieruchomienie patogenów.

Granzym A to jeden z enzymów proteolitycznych znajdujących się w granulach neutrofilii. Dotychczas jego rola, aktywność, a także dokładna lokalizacja w tych komórkach nie są znane. Powodem tego jest małe stężenie tego enzymu w neutrofilach oraz ograniczenia technologiczne.

Neutrofile to niezwykle krótko żyjące białe krwinki krążące we krwi obwodowej człowieka. Komórki te są terminalne, co oznacza, że giną kilka godzin po wytworzeniu z mielocytów. Aby spełniać swoje fizjologiczne funkcje, neutrofile łatwo ulegają aktywacji, co z kolei stanowi bardzo duże wyzwanie podczas badań laboratoryjnych. Co więcej, wyizolowane neutrofile przeżywają przeciętnie około ośmiu godzin, dlatego niektóre eksperymenty nie mogą być na nich wykonane. Najlepszą metodą do badań enzymów jest zastosowanie technik inżynierii genetycznej i wytworzenie komórek pozbawionych badanego białka. W przypadku neutrofilii można tego dokonać jedynie na ich progenitorach (przodkach), które znajdują się w szpiku kostnym, jednak kwestie etyczne i bolesne pobieranie próbek są najważniejszymi czynnikami ograniczającymi tego typu badania. Inną metodą pozwalającą na modyfikację genetyczną jest wykorzystanie mysich modeli do badań proteaz, jednak typu badania są bardzo kosztowne i wymagają specjalnego zaplecza. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, badania nad neutrofilowymi enzymami są problematyczne, a wraz z niską ekspresją Granzymu A w tych komórkach, stanowią duże wyzwanie i dlatego niewielu naukowców podejmuje się tego tematu.

W naszym projekcie proponujemy nowy model do badań nad Granzymem A z zastosowaniem neutrofil wytworzonych z komórek typu iPS. Z komórek tych można wytworzyć niemalże wszystkie komórki w tym neutrofile. Model ten pozwoli nam na wykonanie genetycznie modyfikowanych neutrofilii bez konieczności pobierania szpiku kostnego i pozwoli na dokładne badanie Granzymu A. Uważamy, że zastosowanie tej strategii pozwoli nam na badania funkcjonalności tego enzymu w neutrofilach i na wskazanie ich roli w ochronie organizmu przeciwko patogenom.