

Streszczenie

W tym projekcie będziemy badać kluczowe białko skóry, zwane profilagryną, wytwarzane przez komórki tworzące najwyższą warstwę skóry, czyli naskórek. Komórki te, zwane keratynocytami naskórka, wytwarzają profilagrynę i przechowują ją w ziarnistościach, dopóki nie będzie potrzebna. Powodem, dla którego komórki to robią, jest to, że filagryna, która jest uwalniana z profilagryny przez enzymy, jest cytotoksyczna, co oznacza, że powoduje śmierć komórki. Śmierć keratynocytów jest konieczna w górnej warstwie naskórka, ponieważ w ten sposób powstaje część która ulega regularnemu złuszczeniu, czyli warstwa rogową. Jednak przedwczesna śmierć komórek jest niepożądana, ponieważ skutkowałaby wieloma problemami z barierą skórną, powodując jej bardzo poważną nieszczelność.

Oprócz bezpiecznego magazynowania profilagryny w ziarnistościach, keratynocyty posiadają dodatkowe mechanizmy, które wykorzystują do kontroli poziomu profilagryny w swoim cytozolu, na przykład mogą aktywnie ją rozkładać lub usuwać jej nadmiar. Oznacza to jednak, że poziom białka spadłby, co nie jest dobre dla funkcji barierowej, więc te mechanizmy są stosowane, jeśli istnieje niebezpieczeństwo nadmiernej kumulacji profilagryny.

W naszym zespole my badamy te mechanizmy w kontekście atopowego zapalenia skóry (AZS), bardzo częstej choroby skóry związanej z alergią i astmą. Chorzy na AZS mają problem z dysfunkcyjną, „nieszczelną” barierą skórną, wynikającą z małej ilości profilagryny i filagryny w ich skórze. W naszych poprzednich badaniach mogliśmy zaobserwować większe usuwanie białka u pacjentów z AZS, co naszym zdaniem może przyczynić się do osłabienia funkcji bariery skórnej, co daje objawy u tych pacjentów. Teraz chcemy sprawdzić, czy pacjenci mają problem z zatrzymaniem białka w swoich keratynocytach.

Za pomocą nagrodzonej Nagrodą Nobla technologii, tzw. CRISPR, będziemy modyfikować profilagrynę i obserwować ziarnistości przechowujące profilagrynę, co będziemy robić zarówno w komórkach hodowanych w szalce, jak i komórkach, które hodujemy w modelu 3D przypominającym naskórek. Zmierzymy, ile profilagryny może uciec ze zmodyfikowanych komórek, aby określić wymagania, jakie musi spełnić komórka, aby aktywować swoje zdolności magazynowania. Następnie połączymy to również z mutacjami w genie profilagryny, aby zaobserwować, czy pacjenci z AD mogą tworzyć ziarnistości i czy można sztucznie wymusić ten proces.