

Vloga CIPKeBiP-a v projektu: Sodelujoča organizacija
Naslov projekta: **Vloga cisteinskih katepsinov pri z vnetji povezanih boleznih**
Kordinatorator: **Prof.dr. Boris Turk**
ARRS šifra: J1-6739 (D)

Osnovni podatki o financiranju
Trajanje projekta: 1.7.2014 – 30.6.2017

Sestava CIPKeBiP projektne skupine

Priimek in ime	ARRS šifra	Raziskovalno področje	vloga
Dr. Boris Turk	07561	biokemija in molekularna biologija	raziskovalec
Dr. Eva Žerovnik	03368	biokemija in molekularna biologija	raziskovalka
Dr. Dušan Turk	04988	biokemija in molekularna biologija	raziskovalec

Vsebinski opis projekta

Vnetje je kompleksen biološki odgovor organizma na vdor patogenov, novotvorbe ali fizične poškodbe tkiva, ki vključuje različne celice imunskega odziva in druge celice ter zunajcelične komponente. Medtem ko je vnetje na začetku koristno, ker opozori organizem na poškodbo ali pojav bolezni, pa kronično vnetje lahko vodi do številnih boleznih, med katere sodijo tudi različne oblike raka in ateroskleroza. Poleg tega je lahko vnetje tudi posledica okvarjene komunikacije med imunskim sistemom organizma različnimi organi, kar lahko vodi do avtoimunskih boleznih, kot so revmatoidni artritis, psoriaza in diabetes tipa 1. Zmožnost opazovanja zgodnjih faz vnetja in odziva orgaanizma na terapijo in eventuelno ponovitev teh boleznih, znanih tudi pod imenom z vnetji povezane bolezni, je zato ključnega pomena za uspešno zdravljenje in izbiro učinkovite terapije. Med faktorji, ki so običajno zelo povišani pri the boleznih in zato predstavljajo velik diagnostični in/ali terapevtski potencial, so proteaze. Vendar popolno razumevanje vloge posameznih proteaz še vedno predstavlja velik izziv za uspešne terapevtske aplikacije. Cisteinske katepsine, še posebej katepsina B in S, so pogosto povezovali z z vnetji povezanimi boleznimi, vključno z rakom, revmatoidnim artritisom in ateroskleroza. Tako je bilo ugotovljeno, da je njihovo genetsko utišanje ali inhibicija z malimi molekulami pogosto upočasnilo ali celo preprečilo razvoj bolezni. Kljub temu še vedno ni znano, ali je to posledica zmanjšanja vnetja ali pa njihove širše vloge v razvoju in napredovanju bolezni.

Da bi odgovorili na ta vprašanja, predlagamo, da bomo razvili nova selektivna makromolekularna orodja za katepsina B in S, ki bodo temeljila na tehnologiji načrtovanja proteinov z načrtovanimi ankirinskimi ponovitvami (DARPi), ki je dobro razvita za neproteazne tarče, ter na ogrodju stefina A, endogenega inhibitorja katepsinov s tesno vezavo, ki ni bil še nikoli preverjen v tovrstnih aplikacije in jih okarakterizirali. Nadalje bomo uporabili in vivo vizualizacijo za ovrednotenje teh novih makromolekularnih sond kot orodij za spremljanje poteka bolezni in oceno učinkovitosti protivnetnih terapevtikov, vključno s tistimi v razvoju. Poleg tega bomo ovrednotili vlogo katepsinov B in S pri več živalskih modelih bolezni, ki smo jih že vzpostavili v naši skupini. To bo bistveno povečalo naše razumevanje bolezni na molekularnem nivoju in naše zmožnosti za hitro ovrednotenje novih terapij, kar bo pomembno vplivalo tudi na razvoj personalizirane medicine. Izbrane makromolekularne sonde bomo tudi optimizirali, da bi ovrednotili njihov potencial v klinični diagnostiki in obenem preverili tudi teranostični potencial inhibitornih sond.