

 Zawartość zarchiwizowana w dniu 2023-04-12

Projekt SPARk rzuca światło na proces różnicowania płci u zarodźca sierpowego

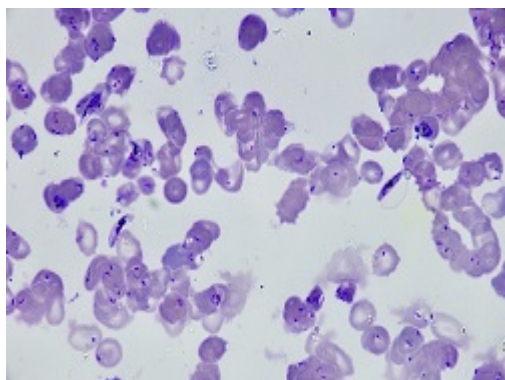
Spośród pięciu istniejących gatunków malarii, zarodziec sierpowy (*Plasmodium falciparum*) jest najbardziej szkodliwy. Dokładniejsze poznanie jego cyklu życiowego pozwoliłoby na opracowanie skuteczniejszych metod leczenia – i taki był też cel projektu SPARk.



BADANIA
PODSTAWOWE



ZDROWIE



© Toxinmaster, Shutterstock

Zarodziec sierpowy odpowiada za ponad 75% przypadków malarii w Afryce, a ponadto wywołuje najbardziej śmiertelną odmianę tej choroby. Jednak to, co szczególnie intryguje naukowców, to jego złożony cykl życiowy: W ciągu 14 dni od ukąszenia przez samicę komara z rodzaju *Anopheles* pasożyty wątroby różnicują się i rozmnażają płciowo, w wyniku czego powstają dziesiątki tysięcy merozoitów, które wydostają się z hepatocytów i atakują czerwone krwinki.

Część tych merozoitów dzieli się na schizonty, natomiast inne rozwijają się w płciowe formy męskich i żeńskich gametocytów, które są przyswajane przez samice *Anopheles* podczas spożywania krwi. Jednak choć proces ten jest dobrze znany, wciąż niedostatecznie rozumiemy mechanizmy przekształcania się pasożytów w wyspecjalizowane stadia zdolne do rozwoju płciowego.

Badając gametocytogenezę na Harvard School of Public Health, dr Kathrin Buchholz dokonała przełomowego odkrycia szlaków, które są regulowane w górę na początku procesu różnicowania płci. Badaczka ustaliła, że cztery geny powiązane z różnymi aspektami posttranskrypcyjnej regulacji genów są wysoce regulowane w górę, i postanowiła dokładniej zbadać ten aspekt biologii gametocytów dzięki środkom

otrzymanym na realizację projektu SPARk (Adding Pieces to the Puzzle of Sexual Differentiation In *P. falciparum*: A Systematic Analysis of RNA Processing).

Projekt zbliża się do końca, a dr Kathrin Buchholz zgodziła się opowiedzieć o zastosowanym przez siebie podejściu oraz o tym, w jaki sposób jej badanie może przyczynić się do poprawy stanu zdrowia mieszkańców krajów występowania malarii.

Dlaczego zbadanie transformacji pasożytów w gametocyty jest tak ważne?

Większość aktualnie stosowanych leków przeciwmalarycznych działa przeciwko pasożytom w stadium odpowiadającym za objawy i skutki śmiertelne choroby – czyli pasożytom rozmnażającym się bezpłciowo. Jednak za ukończenie cyklu życiowego w przenoszących chorobę komarach odpowiadają gametocyty. Aby móc walczyć z malarią w skali globalnej, konieczne jest wykorzystanie strategii interwencyjnych przeciwko gametocytom, ponieważ to one powodują rozprzestrzenianie się choroby. Mamy nadzieję, że dzięki temu projektowi uda nam się stworzyć podstawy do opracowania nowych strategii interwencyjnych blokujących przenoszenie malarii.

Które konkretnie luki w wiedzy chcieliście wypełnić i dlaczego?

Różnym stadiom gametocytów towarzyszą określone wzorce ekspresji genów swoistej dla stadium płciowego. W ostatnich latach udało nam się dokładniej zrozumieć rozwój płciowy i biologię gametocytów. Szczególnie chodzi tu o poznanie mechanizmów molekularnych prowadzących do różnicowania płciowego.

W naszej wiedzy wciąż jednak są poważne luki. Nie wiemy na przykład dokładnie, w jaki sposób bodźce zewnętrzne wpływają na różnicowanie płci u zarodźca, nie znamy też procesów molekularnych, zachodzących już po różnicowaniu, ale na wczesnym etapie płciowego cyklu życiowego Plasmodium. Dzięki projektowi SPARk chciałam bardziej szczegółowo poznać te wczesne procesy.

W jaki sposób przebiegały badania?

Aby zdobyć więcej informacji na temat wpływu genów wybranych w projekcie na różnicowanie płci u zarodźca, wykorzystałam metodę knock down.

Tak zwany system destabilizacji domeny (destabilising domain, DD) umożliwia regulację poziomów białek. Białka regulowane przy pomocy DD powinny szybko ulegać degradacji pod nieobecność ligandu i stabilizować się, gdy jest on obecny. Wygenerowaliśmy transgeniczne linie pasożytów, które dodają tę domenę do interesujących mnie genów.

Ważną zaletą tego systemu jest to, że stwarza on solidne podstawy dla przyszłych

interwencji farmakologicznych. Tego rodzaju metoda umożliwia wybranie genów o podstawowym fenotypie przy 70-80% zmniejszeniu poziomu białek (poziom ten będzie różny dla poszczególnych genów). Poziomy ten można także osiągnąć potem przy pomocy interwencji farmakologicznej.

Jakie są Pani zdaniem najważniejsze osiągnięcia projektu?

Celem projektu SPARk było zbadanie funkcji czterech genów w rozwoju płciowym. Wszystkie geny posiadały przewidywane funkcje w zakresie kontrolowania ekspresji genetycznej. W tej chwili wydaje się, że dwa z tych czterech genów mają ważny fenotyp, odznaczający się ogólnie zmniejszoną liczbą gametocytów. Ponieważ jednak metody genetyki wstecznej u *Plasmodium* są czasochłonne i podatne na problemy techniczne, obecnie staramy się zweryfikować te ustalenia.

Jakiego rodzaju nowe metody leczenia mogą powstać dzięki projektowi?

Istnieje jeden atestowany lek, zalecany przez WHO w leczeniu malarii jako środek gametobójczy: prymachina. Ma on jednakże pewne działania niepożądane i nie można go stosować u wszystkich pacjentów.

Konieczne jest zatem pilne opracowanie leku skierowanego przeciwko gametocytom zarodźca sierpowego. Gdybyśmy byli w stanie opisać geny o potwierdzonym znaczeniu dla rozwoju gametocytów zarodźca, pozwoliłoby to na przejście do opracowania nowych inhibitorów. Wówczas możliwe byłoby rekombinowane ekspresjonowanie rekombinowanego białka tego sprawdzonego genu, stworzenie wysokowydajnego testu oraz przesiewowe badanie inhibitorów. Idealnie by było, gdyby w ten sposób otrzymać inhibitor działający wyłącznie na potwierdzony cel.

Co jeszcze, oprócz potencjalnych metod leczenia, powinno być efektem projektu?

Projekt może potencjalnie doprowadzić do wyłonienia sprawdzonych celów do racjonalnego opracowywania leków, ale oprócz tego zależy nam na lepszym zrozumieniu mechanizmów rozwoju płciowego u pasożytów malarii. Dokładniej mówiąc, mamy nadzieję, że uda nam się opisać nieznane wcześniej mechanizmy odpowiedzialne za kierowanie skomplikowanymi przełącznikami genetycznymi u pasożytów zarodźca oraz modulację odpowiedzi komórkowej na sygnały rozwojowe.

Czy planujecie kontynuację badań?

Tak, kolejnym krokiem będzie opracowanie strategii racjonalnego opracowywania leków, obejmującej pracę z rekombinowanymi białkami i badania przesiewowe inhibitorów. Będziemy też próbować lepiej zrozumieć znaczenie tych genów na poziomie molekularnym. Ponadto, projekt umożliwił stworzenie wymaganych

metodologii, a mnie udało się objąć badaniami kolejne geny (np. enzymy metaboliczne).

Kraje

Niemcy

Powiązane projekty



PROJEKT

Adding Pieces to the Puzzle of Sexual Differentiation In *P. falciparum*: A Systematic Analysis of RNA Processing

SPARk

20 Lipca 2023

Ten artykuł pojawia się w...



Ostatnia aktualizacja: 28 Marca 2018

Permalink: <https://cordis.europa.eu/article/id/123090-spark-project-sheds-light-on-sexual-differentiation-process-in-p-falciparum/pl>

