

Projekt dotyczy badania funkcji komórek tucznych w wywoływaniu i utrzymywaniu stanów zapalnych. Komórki tuczne są komórkami krwi, które nie krążą w krwioobiegu, ale rezydują w różnych tkankach, gdzie pełni funkcje komórek odpornościowych chroniących organizm przed zakażeniami. Podobną funkcję ochronną pełni limfocyty pomocnicze typu 17, czyli komórki Th17, które w przeciwieństwie do komórek tucznych krążą w naczyniach limfatycznych i krwionośnych.

Gdy układ odpornościowy rozpoznaje sygnały zagrożenia w jakimś miejscu naszego organizmu i dochodzi tam do stanu zapalnego, gromadzą się tam zarówno komórki tuczne jak i komórki Th17. Przykładami sytuacji, w której w miejscu zapalenia pojawia się wiele komórek tucznych i Th17 są stawy osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (tzw. RZS). Pojawienie się tych komórek ma istotne znaczenie dla rozwoju choroby ponieważ komórki te produkują i wydzielają do otaczających je tkanek mediatory stanu zapalnego, czyli substancje wywołujące w otoczeniu tkankowym liczne zmiany. Jeżeli stan zapalny utrzymuje się zbyt długo zmiany wywołane przez mediatory stanu zapalnego prowadzą do objawów chorobowych, takich jak zmiany morfologiczne chrząstki i kości obserwowane w RZS. Jednym z ważnych mediatorów stanu zapalnego jest wydzielana przez komórki Th17 interleukina 17 (IL-17).

Chociaż tlen jest nam niezbędny do życia to stężenie tlenu w atmosferze ziemskiej jest toksycznie wysokie dla większości komórek w naszym organizmie. Wewnątrz ludzkiego ciała, gdzie komórki te mają optymalne warunki egzystencji stężenie tlenu jest znacznie niższe niż atmosferyczne 21% i wynosi od 5% do 7%. Co ciekawe w różnych tkankach stężenie tlenu jest różne, a w tkankach objętych zapaleniem stężenie tlenu jest wyjątkowo niskie i czasami spada do zera. Wiąskowo bada nad komórkami układu odpornościowego, takimi jak limfocyty i komórki tuczne prowadzono w laboratoriach w warunkach normalnej atmosfery tlenowej. Przeniesienie komórek do atmosfery o obniżonym stężeniu tlenu na laboratoryjne warunki spotykane w tkankach, w tym w tkankach objętych zapaleniem powoduje, że jedne z genów zostają włączone a inne wyłączone i komórki zmieniają swój fenotyp, a zatem zmienia się ich funkcja.

Z naszych dotychczasowych badań i z literatury naukowej wiemy, że komórki tuczne pod wpływem hipoksji wykazują cechy sprzyjające wywoływaniu stanu zapalnego. Wiemy też, że hodowane *in vitro* ludzkie komórki tuczne adherują do dodanych do naczynia hodowlanego komórek Th17, a w otoczeniu takich adherujących do siebie komórek tucznych i limfocytów Th17 pojawiają się duże ilości IL-17 i innych mediatorów stanu zapalnego. Jednak dotychczas nie obserwowaliśmy ten proces w warunkach standardowych, czyli w normalnej atmosferze tlenowej. W badaniach, które przeprowadzimy w ramach tego projektu komórki tuczne będą kontaktowały się z komórkami Th17 w warunkach obniżonego stężenia tlenu (hipoksji) na laboratoryjnych warunkach w tkankach objętych zapaleniem. Korzystając z tego modelu dowiemy się, jakie geny i czynniki są niezbędne do adhezji komórek tucznych i limfocytów Th17. Jak proces międzykomórkowej adhezji stymuluje produkcję mediatorów stanu zapalnego? Czy oddziaływujące ze sobą w warunkach hipoksji komórki tuczne i limfocyty Th17 produkują te same mediatory stanu zapalnego jak w warunkach standardowych. Wreszcie znajdziemy czynniki biologiczne i farmakologiczne hamujące adhezję komórek tucznych do limfocytów Th17 i sprawdzimy czy zahamowanie tego procesu powoduje zmniejszenie produkcji mediatorów stanu zapalnego. Nasze badania pozwolą odkryć nowy fragment molekularnego mechanizmu powstawania chronicznego stanu zapalnego, którego utrzymywanie się w organizmie jest przyczyną wielu poważnych chorób.