

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Według ocen Światowej Organizacji Zdrowia około 1/3 populacji ludzi jest zakażona prątkami gruźlicy *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*). Są to zakażenia utajone (latentne), które u około 10% osób rozwijają się w aktywną gruźlicę. Każdego roku na chorobę ta zapada około 10 milionów osób, a umiera 2 miliony. Stan epidemiologiczny gruźlicy na świecie pogarsza występowanie ko-infekcji *M.tb* i pandemii wirusa HIV, a także wzrastająca częstość izolowania od chorych prątków opornych na dwa podstawowe leki przeciwprątkowe, izoniazyd i rifampicynę (MDR – Multi Drug Resistant) oraz ekstremalnie opornych (XDR) z opornością na dodatkowy/dodatki leki przeciwgruźlicze. Częstość gruźlicy lekoopornej to już około 500.000 przypadków rocznie. Leczenie gruźlicy MDR i XDR jest niezwykle kosztowne, długotrwałe i często niemożliwe. W ten sposób mimo prawie stuletniego profilaktycznego szczepienia ludzi przeciwgruźliczą szczepionką BCG gruźlica wpisuje się na listę chorób nieuleczalnych.

Pomimo intensywnych badań, wzajemne interakcje pomiędzy mykobakteriami i organizmem człowieka zachodzące na poziomie molekularnym, komórkowym i tkankowym pozostają wciąż słabo zrozumiałe. Celem prezentowanego projektu jest zbadanie molekularnych i funkcjonalnych podstaw udziału interleukiny 18 (IL-18), cytokiny o silnych właściwościach prozapalnych, w inicjowanych przez *M.tb* procesach odpornościowych, zarówno tych, które chronią przed infekcją *M.tb*, jak i w tych będących źródłem obserwowanych w gruźlicy reakcji patologicznych. Obecny projekt ma zweryfikować hipotezę, że IL-18 wraz z białkiem wiążącym tę cytokinę - IL-18BP (IL-18 binding protein) to ważne ogniwa odpowiedzi odpornościowej na mykobakterie, mogące korelować ze statusem latentnego lub aktywnego zakażenia *M.tb*. Cytokina ta, należąca do rodziny IL-1, wykazuje zdolność silnego pobudzania produkcji IFN-gamma przez limfocyty T oraz komórki NK, przez co zwiększa aktywność prątkobójczą makrofagów i prowadzi do zabicia rozwijających się wewnątrzkomórkowo bakterii. Badania planowane w konstruowanych grupach badawczych: osób z aktywną gruźlicą płuc, osób z utajonym zakażeniem *M.tb* oraz zdrowych ochotników nie zakażonych *M.tb*, obejmujące określenie polimorfizmu regionu promotorowego genu kodującego IL-18, poziomu ekspresji tego genu, a także ocenę stężenia tej cytokiny w surowicy oraz w stymulowanych specyficznymi antygenami *M.tb* hodowlach pełnej krwi, pozwolą na wieloparametrową analizę udziału IL-18 w indukowanych przez prątki gruźlicy mechanizmach odpornościowych. Poprzez wzbogacenie analizy o równoczesne badanie zarówno IL-18, jak i IL-18BP, które hamuje aktywność IL-18, a także ekspresji kodujących je genów, nasze badania będą pierwszymi, w których badany będzie udział wolnej IL-18 w odpornościowych i patologicznych reakcjach wzbudzanych przez te patogeny. Uwzględniając rolę receptora wiążącego IL-18 (IL-18R) w inicjowaniu kaskady przekazywania sygnału wzbudzanego przez IL-18 w projekcie planowana jest również ocena ekspresji genu kodującego ten receptor. Uzyskane dane zostaną poddane wszechstronnej analizie nakierowanej na lepsze zrozumienie znaczenia IL-18 w odporności protekcyjnej w gruźlicy oraz odzwierciedlenie statusu odpornościowego ludzi zakażonych latentnie *M.tb*, co mogłoby być pomocne w przewidywaniu progresji zakażenia w aktywną TB. Kompleksowa analiza zależności pomiędzy IL-18, IFN-gamma, IL-18BP w połączeniu z określeniem ekspresji genów kodujących IL-18, IL-18BP i IL-18R oraz oceną polimorfizmu genu IL-18, którego zmienności przypisuje się zróżnicowanie podatności osobniczej na zakażenie *M.tb*, z pewnością rzuci nowe światło na mechanizmy czyniące system odpornościowy zdolnym do niszczenia prątków gruźlicy oraz pozwoli dostrzec nowe zależności, które mogą być przydatne w projektowaniu nowych szczepionek i immunoterapii wspomagającej leczenie gruźlicy