

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)

Antybiotyki o szerokim spektrum działania są w bardzo dużej ilości stosowane we współczesnej medycynie i weterynarii. Doprowadziło to do powstania antybiotykoopornych szczepów bakterii. Naukowcy na całym świecie poszukują więc alternatywnych metod leczenia, a zwłaszcza takich które byłyby przyjazne dla organizmu człowieka, zwierząt i środowiska naturalnego. Tutaj nanomateriały otwierają nowe możliwości. Badania ostatnich lat wskazują, że tlenek grafenu posiada antymikrobiologiczne właściwości. Podczas porównania antybakteryjnej aktywności tego nanomateriału, okazało się, że jest on wydajniejszy niż antybiotyk wzorcowy – kanamycyna. Ponadto wydaje się, że tlenek grafenu nie powinien indukować nabywania oporności przez bakterie, gdyż jest zbudowany głównie z atomów węgla z domieszką tlenu, a więc pierwiastków przyjaznych organizmom żywym. Powierzchnia grafenu jest otoczona chmurą elektronów, co predysponuje go do łatwego tworzenia trwałych wiązań z wieloma, różnymi substancjami jednocześnie, w tym biomolekułami. Właściwość ta sprawia, że tlenek grafenu jest doskonałą platformą dla nanoimmunostymulującego biokompleksu.

Immunoterapia wykorzystuje immunomodulatory do modyfikowania czynności układu odpornościowego, np. immunostymulatory pobudzają i ukierunkowują odpowiedź układu odpornościowego. Przewagą immunostymulatorów nad dostępnymi lekami jest mniejsza ilość efektów ubocznych obserwowanych u pacjentów, a także mniejsze prawdopodobieństwo powstania opornych szczepów bakteryjnych. Odpowiedź układu immunologicznego na niepeptydowe antygeny patogenów wewnątrzkomórkowych trwa zaledwie 2-3 minuty, czyli jest dużo szybsza i efektywniejsza niż odpowiedzi na antygeny peptydowe. (E)-4-hydroxy-3-metylo-but-2-enylo pirofosforan (HMBPP) jest niepeptydowym fosfoantigenem produkowanym przez niektóre bakteryjne patogeny wewnątrzkomórkowe, które są pozbawione klasycznego szlaku izoprenoidowego. Jest to produkt pośredni, z którego ostatecznie jest syntetyzowany pirofosforan izopentylu (IPP). Naukowcy udowodnili, że HMBPP ponad 1000-krotnie efektywniej aktywuje odpowiedź limfocytów T, aniżeli IPP, jest więc idealnym antygenem bakteryjnym, który specyficznym i szybko może pobudzić odpowiedź układu immunologicznego do zwalczania infekcji.

Wydaje się więc, że tlenek grafenu posiada ogromny potencjał jako platforma kompleksu nanoimmunostymulacyjnego, może przenosić i prezentować fosfoantigen bakteryjny komórkom układu odpornościowego, przyspieszając ich dojrzewanie, aktywację i proliferację

Celem naukowym poniższego projektu jest określenie wpływu nanoimmunostymulacyjnego biokompleksu na aktywację odpowiedzi wybranych komórek układu immunologicznego prowadzonych na pierwotnych liniach komórkowych wyizolowanych z ludzkiej krwi obwodowej. Platformę nanoimmunostymulacyjnego biokompleksu stanowić będzie dwuwymiarowa struktura węglowa – tlenek grafenu. Do tej platformy zostanie przyłączony specyficzny, niepeptydowy, fosfoantigen bakteryjny - HMBPP, który wraz z interleukiną-2 będzie stymulował układ immunologiczny do zwalczania infekcji bakteryjnych. Ponadto kompleks zostanie wzbogacony dodatkowym źródłem energii dla komórek układu odpornościowego - L-glutaminą. Proponowany nanoimmunostymulacyjny biokompleks mógłby być w przyszłości wykorzystany jako alternatywna metoda immunoterapii czynnej w leczeniu infekcji wewnątrzkomórkowymi patogenami bakteryjnymi w stosunku do powszechnie stosowanej antybiotykoterapii. Wszystkie badania zostaną przeprowadzone na 4 liniach komórkowych leukocytów w badaniach *in vitro*: komórkach białaczki T limfoblastycznej (Jurkat), pierwotnej linii komórkowej limfocytów T CD4+, pierwotnej linii komórkowej monocytów CD14+ i pierwotnej linii komórkowej jednojądrzastych komórek krwi obwodowej. W celu zweryfikowania hipotezy badawczej projekt podzielono na 3 doświadczenia. Doświadczenie 1 będzie polegać na otrzymaniu i określeniu właściwości fizykochemicznych nanoimmunostymulacyjnych biokompleksów. Wyniki doświadczenia 2 pozwolą na określenie biokompatybilności proponowanych biokompleksów (badanie ich wpływu na morfologię, ultrastrukturę, stopień proliferacji, żywotność i śmiertelność wybranych linii komórkowych). Projekt zostanie zakończony doświadczeniem 3 polegającym na określeniu wpływu nanoimmunostymulatorów na profil wydzielniczy badanych linii komórkowych na poziomie białka i mRNA.

Wyniki tego projektu będą pierwszym na świecie doniesieniem na temat zastosowania nanopłatków tlenku grafenu jako platformy w kompleksie immunostymulacyjnym z fosfoantigenem jako alternatywnej metody leczenia zakażeń wewnątrzkomórkowymi patogenami bakteryjnymi. Przeprowadzone badania pozwolą na nabycie wiedzy na temat wpływu proponowanego kompleksu immunostymulacyjnego na pobudzanie proliferacji i aktywację monocytów CD14+, limfocytów CD4+, a także jednojądrzastych komórek krwi obwodowej. Scharakteryzowanie profilu wydzielniczego poszczególnych subpopulacji komórek układu immunologicznego pod wpływem ekspozycji na badany nanoimmunostymulator jest niezbędne do jego ewentualnego zastosowania w leczeniu infekcji bakteryjnych wewnątrzkomórkowych. Pozytywne wyniki projektu mogą ułatwić zastosowanie nanobiotechnologii w immunoterapii antybakteryjnej.