

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Badania epidemiologiczne przedstawiają, że nawet 40% społeczeństwa w krajach rozwiniętych cierpi na różne postacie zapalenia przyzębia, w tym 50% przypadków stanowi paradontoza. Dowiedziono, że za indukcję i rozwój choroby odpowiedzialne są bakterie silnie wpływające na deregulację mechanizmów obrony immunologicznej. Przewlekły stan zapalny obserwowany u osób chorych na paradontozę prowadzi do poważnych, nieodwracalnych uszkodzeń tkanek okołożębowych, co w konsekwencji wiąże się z utratą zębów. W biofilmie bakteryjnym identyfikowanym podczas paradontozy wykryto ponad 500 gatunków bakterii, jednakże uważa się, że to *Porphyromonas gingivalis* jest dominującym drobnoustrojem odpowiedzialnym za rozwój chronicznej postaci tej choroby. Jego głównymi czynnikami wirulencji są zewnątrzwydzielnicze enzymy proteolityczne zwane gingipainami. Wiele badań w tym klinicznych, koncentrujących się na właściwościach proteolitycznych tych enzymów, udowodniło ich zaangażowanie w takie procesy jak degradacja peptydów antybakteryjnych, przeciwciał, komponentów układu dopełniacza, czy takich mediatorów stanu zapalnego, jak cytokiny. Gingipainy, oprócz lokalnego działania w kieszonkach dziąsłowych, transportowane są przez pęcherzyki zewnątrzwydzielnicze uwalniane z powierzchni bakterii w dalsze rejony tkanki objętej stanem chorobowym. Zwiększa to tym samym ich zasięg i rozległość stanu zapalnego. Jednym z objawów toczącego się zapalenia jest wysięk o charakterze surowicznym lub ropnym, wypełniającym kieszonki dziąsłowe. Należy nadmienić, że aż 10% składu ludzkiego osocza to inhibitory proteaz, a niektóre z nich w tym antytrombina III, może zahamować aktywność enzymatyczną gingipain. W związku z powyższym, nie można wykluczyć obecności nieaktywnych form gingipain w tkankach objętych stanem chorobowym.

Najnowsze wyniki naszych badań dowiodły, że gingipainy pozbawione swojej aktywności katalitycznej zdolne są do indukcji odpowiedzi immunologicznej w postaci produkcji mediatorów stanu zapalnego. W naszym projekcie postulujemy zatem, że **nieaktywna proteaza** wzmacnia rozwój stanu zapalnego na innej drodze niż aktywna forma tego enzymu, będąc rozpoznawana przez **nieznany receptor powierzchniowy na komórkach gospodarza**. Jedynie pojedyncze opublikowane prace zasygnalizowały podobny fenomen, nie wyjaśniając jednak molekularnych podstaw tego zjawiska. Odkrycie prozapalnego działania nieaktywnych gingipain może się okazać istotne klinicznie. Nabiera ono jednakże dodatkowego znaczenia istotnego dla badań podstawowych w kontekście pojawiających się doniesień wskazujących na istnienie **białek bakteryjnych o charakterze proteaz, które pełnią dodatkowe funkcje niezależne od ich aktywności katalitycznej, tzw. „moonlighting proteins”- białek wielofunkcyjnych**.

Z powyższych względów celem badań proponowanych w niniejszym projekcie jest **kompleksowa ocena mechanizmu prozapalnego działania nieaktywnych gingipain**. W toku naszych badań pragniemy **zidentyfikować receptor**, który rozpoznaje katalitycznie nieaktywną gingipainę na powierzchni komórek nabłonkowych i profesjonalnych fagocytów, a następnie **ocenić dalszy, wewnątrzkomórkowy szlak przekazu sygnału** prowadzący do zaobserwowanej indukcji mediatorów stanu zapalnego.

Udowodnienie prezentowanych w tym wniosku hipotez badawczych, pozwoli na **lepsze zrozumienie mechanizmów wirulencji bakterii *P. gingivalis* i weryfikację dotychczasowej wiedzy na temat funkcji gingipain w procesie modulacji odpowiedzi zapalnej**. Dodatkowo, prowadzone przez nas doświadczenia w zakresie badań podstawowych, **umożliwią udoskonalenie obecnie proponowanej terapii zakładającej wykorzystanie inhibitorów aktywności katalitycznej gingipain**. Badania te otworzą także dyskusję nad **zakwalifikowaniem gingipain do grupy tzw. „moonlighting proteins”- białek wielofunkcyjnych**, co może skłonić do poszukiwania kolejnych białek bakteryjnych wykazujących podobne właściwości.