

Zakażenia układu moczowego (ZUM) stanowią jedną z najczęstszych chorób infekcyjnych u ludzi. Szacuje się, że ponad 10% kobiet na całym świecie, przynajmniej raz w ciągu roku, cierpi na ZUM. Koszt antybiotykoterapii ZUM, w samych Stanach Zjednoczonych wynosi ok. 8 miliardów dolarów rocznie – pokrywając cenę 15% wszystkich antybiotyków zapisywanych w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej. Za ponad 80% zakażeń układu moczowego odpowiedzialna jest *Escherichia coli*. Udowodniono, że stale rośnie liczba patogenów opornych na konwencjonalną antybiotykoterapię. Istotnym jest również, iż fluorochinolony, jedna z grup leków powszechnie stosowanych w terapii ZUM, cechuje znaczna toksyczność – jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie terapii tymi związkami są zapalenia tkanki łącznej, skutkujące trwałym uszkodzeniem tkanki chrzęstnej i ścięgien.

Celem projektu jest poznanie mechanizmu warunkującego działanie protekcyjne peptydu LL-37 i jego syntetycznych analogów (ceragenin) w stosunku do błony śluzowej dróg moczowych, co determinuje jej oporność na zakażenia bakteryjne. Dokładniejsze zrozumienie mechanizmów zaangażowanych w naturalną odpowiedź immunologiczną związaną z ZUM, może umożliwić stworzenie nowych metod leczenia tych zakażeń.

Błona śluzowa układu moczowego, tworzy pierwszą linię obrony przed inwazją chorobotwórczych patogenów. Możliwe jest to dzięki stałej obecności komórek układu immunologicznego, cytokin oraz peptydów przeciwbakteryjnych (PPB) w tym ludzkiej katelicyny LL-37. Poziom LL-37 w komórkach i tkankach jest różny i często wzrasta podczas zakażenia bakteryjnego *E. coli* w układzie moczowym. Aktywność biologiczna peptydu LL-37 obejmuje działanie przeciwdrobnoustrojowe, przeciwnowotworowe oraz immunomodulujące. Proces stymulacji systemu immunologicznego (immunomodulacja) przez peptyd LL-37 mający na celu regulowanie odpowiedzi odpornościowej organizmu na infekcje, obejmuje zdolność do pobudzania chemotaksji (przemieszczania się komórek do miejsc objętych infekcją) w stosunku do komórek układu odpornościowego, po aktywacji specyficznego receptora błonowego fMLP (N-formyl Met-Leu-Pro). Do szerokiego spektrum immunomodulującego zalicza się również inaktywację pro-zapalnego działania produktów uwalnianych z komórek patogenów jak i zwiększanie oporności błon śluzowych (indukcja zmian elastyczności komórek nabłonków) pod wpływem peptydu LL-37. Zastosowanie w niniejszym projekcie analogów kationowych peptydów przeciwbakteryjnych – ceragenin (CSA), może stworzyć nowe możliwości w prewencji zakażeń ZUM. Cerageniny mają dodatni ładunek powierzchniowy, dzięki czemu oddziałują elektrostatycznie z negatywnie naładowaną powierzchnią mikroorganizmów, w efekcie powodując ich śmierć. W projekcie planuje się ocenę wpływu peptydu LL-37 na aktywację receptorów błonowych, w procesie zmiany cytoszkieletu komórek nabłonkowych dróg moczowych przy użyciu mikroskopu sił atomowych (AFM). Ocenie poddana również będzie zdolność peptydu LL-37 do hamowania wnikania (internalizacji) komórek bakterii (*E. coli*) do hodowanych komórek nabłonka dróg moczowych. Oceniony zostanie jednocześnie wpływ peptydu LL-37 na przepuszczalność błony komórek nabłonkowych układu moczowego. Planuje się również ocenę działania immunomodulującego peptydu LL-37 w zakażeniach układu moczowego oraz działania przeciwbakteryjnego.

Motywacją zaplanowanych badań podstawowych jest fakt, iż do tej pory nie poznano mechanizmu działania peptydu LL-37 oraz jego analogów (ceragenin) na oporność błony śluzowej dróg moczowych w zakażeniach. Co więcej, nie podjęto próby oceny potencjału terapeutycznego LL-37 i jego syntetycznych analogów zarówno w warunkach *in vitro* jak i *in vivo* w tych zakażeniach. Zakłada się, że wyniki zaplanowanych badań umożliwią rozwój nowych metod terapii ZUM.