

Ghrelin jest 28-aminokwasowym peptydem, odpowiedzialnym za stymulację apetytu. Poziom ghreliny w serum wzrasta przed posiłkiem i stopniowo odpada w ciągu godziny po spożyciu, co interpretowane jest jako sygnał „jedz” u ssaków. Poziom ghreliny w serum jest przede wszystkim utrzymywany przez nabłonek żołądka, jednak produkcja ghreliny została opisana w nabłonku jamy ustnej, gdzie lokalnie peptyd ogranicza rozwój reakcji zapalnej. Ghrelin oddziałuje ze sprzężonym z białkiem G receptorem GSHR1a. Wśród jej efektów systemowych opisano regulację ilości przyjmowanego pokarmu, wpływ na uwalnianie insuliny oraz na depozycję tkanki tłuszczowej. Ponadto, w nabłonku jamy ustnej, ghrelin posiada aktywność ograniczającą rozwój reakcji zapalnej przez hamowanie produkcji IL-8 w odpowiedzi na stymulację komórek TNF α lub bakteryjnym LPS.

Paradontoza jest najbardziej rozpowszechnioną chorobą o podłożu zapalnym w krajach rozwiniętych. Ostatnie doniesienia wskazują, że prawie 50% Amerykanów (w wieku powyżej 30 lat) jest dotkniętych paradontozą, a prawie 10% całej amerykańskiej populacji cierpi z powodu zaawansowanej postaci choroby. Podobnie, występowanie nadwagi i otyłości w USA jest bardzo częste, gdzie, zgodnie z ostatnimi doniesieniami, 35% dorosłych (w wieku powyżej 20 lat) jest opisywane jako otyłe, zdefiniowane przez BMI>30. Co zdumiewające, największa częstość występowania paradontozy i otyłości pokrywają się w tych samych grupach populacji (mężczyźni pochodzenia hiszpańskiego i afrykańskiego). Podobnie w Europie występowanie nadwagi lub otyłości jest szacowane na ok. 55% populacji (zdefiniowane jako BMI>25). Brak jest danych dotyczących występowania paradontozy w Europie, jednak informacje z USA jednoznacznie wskazują, że najważniejszym czynnikiem determinującym częstość występowania paradontozy jest status socjoekonomiczny (2-krotny wzrost pomiędzy skrajnymi grupami) a nie pochodzenie etniczne. Pozwala to szacować, że w grupie najuboższych/słabo wykształconych obywateli europejskich, częstość występowania paradontozy będzie podobna jak w USA, a więc wynosić ok. 50-60% w tej grupie.

Porphyromonas gingivalis jest ludzkim patogenem, zaliczany do tzw. „czerwonego kompleksu” (ang. „red complex”), który jest odpowiedzialny za wywołanie paradontozy. Bakteria ta jest znana z produkcji wielu czynników wirulencji, pośród których gingipainy – proteiny cysteinowe o strukturze podobnej do kaspaz pozostają główną bronią w jej arsenale. Gingipainy są produktami trzech genów – *rgpA*, *rgpB* oraz *kgp*. Dwa pierwsze kodują argininospecyficzne proteazy z niemal identyczną domeną katalityczną, a różniące się w dodatkowych domenach adhezyjnych (*rgpA*) – gingipainy R: A (RgpA/HRgpA) oraz B (RgpB). Ostatni z kolei, koduje lizynospecyficzny enzym, gingipainę K (Kgp) o strukturze domen adhezyjnych podobnej do RgpA. Łącznie gingipainy odpowiadają za ok. 80% całkowitej i 99% „trypsynopodobnej” zewnątrzkomórkowej aktywności proteolitycznej *P. gingivalis*. Co ciekawe, obróbka ghreliny i uwolnienie formy dojrzałej wymaga hydrolizy po zasadowych resztach aminokwasowych, aktywności bardzo charakterystycznej dla gingipain. Produkcja więc ghreliny, modulowana przez bakterie lokalnie w celu ograniczenia reakcji immunologicznej, może wywołać zaburzenia systemowych poziomów hormonu, co, w konsekwencji chronicznej infekcji, jaką jest paradontoza, prowadzić może do zwiększenia apetytu i rozwoju otyłości.

W ostatnich latach zarówno otyłość jak i występowanie paradontozy stały się istotnymi problemami cywilizacyjnymi, które pochłaniają ogromne środki na ochronę zdrowia i znacząco wpływają na poziom życia pacjentów. Choć rozwój obydwu tych chorób warunkowany jest wieloma aspektami, związanymi z podłożem genetycznym, dietą i stylem życia, dotychczas ich korelacja koncentrowała się na analizie podobnych czynników ryzyka, a nie na faktycznej identyfikacji mechanizmu.

Podsumowując, proponowany projekt pozwoli opisać potencjalne powiązanie pomiędzy paradontozą a otyłością, co prowadzić będzie do propozycji nowych strategii terapeutycznych (np. wczesna interwencja dentystyczna, połączona z kontrolą populacji bakteryjnej pacjenta). Ponadto, ze względu na analizę posttranslacyjnej obróbki ghreliny i jej modyfikacji przez enzymy związane ze stanem zapalnym, projekt pozwoli poszerzyć wiedzę podstawową na temat regulacji, obróbki i roli ghreliny w kontekście reakcji zapalnej.