

## **Wpływ IL-17 na produkcję VEGF przez komórki mezotelium otrzewnowego w kontekście dializoterapii otrzewnowej**

Dializa to sposób usuwania z organizmu toksycznych produktów przemiany materii w przypadku, gdy przestają działać nerki pacjenta. W odróżnieniu od tzw. „sztucznej nerki”, dializa otrzewnowa (PD) nie wymaga specjalnej aparatury i bezpośredniego kontaktu z krwią pacjenta, ale wykorzystuje błonę otrzewną w jego brzuchu jako wewnętrzne urządzenie „filtracyjne”. W tym celu, przez specjalny cewnik wprowadza się jałowy płyn dializacyjny do jamy brzusznej. Płyn opłukuje bardzo bogatą sieć naczyń krwionośnych w otrzewnej i nasycza się stopniowo produktami przemiany materii, przenikającymi z krwi. Wtedy „zanieczyszczony” płyn jest usuwany i zastępowany nową i „czystą” porcją. Główną zaletą dializy otrzewnowej jest to, że usuwa ona szkodliwe produkty metabolizmu w sposób ciągły, przypominający działanie nerek. Ponadto, metoda ta jest łatwa do stosowania w warunkach domowych i umożliwi pacjentom normalną aktywność życiową. Jednak, mimo że dializa otrzewnowa jest najwygodniejszą metodą dializy w warunkach domowych, korzysta z niej zaledwie około 10% wszystkich pacjentów wymagających dializoterapii. Wpływa na to m.in. przekonanie, że otrzewna może działać jako wydajne urządzenie „filtracyjne” tylko przez jakiś czas. Rzeczywiście, z przyczyn nie do końca zrozumiałych, u niektórych pacjentów otrzewna szybko zawodzi i przestaje skutecznie oczyszczać organizm. To niekorzystne zjawisko jest zwykle poprzedzone patologiczną angiogenezą, czyli procesem tworzenia się zbyt gęstej sieci nowych (i często nieprawidłowych) naczyń krwionośnych. Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za angiogenezę jest tzw. Czynniki Wzrostu Śródbłonka Naczyniowego (VEGF). Jego głównym źródłem w otrzewnej są komórki mezotelialne, które pokrywają błonę otrzewną cienką warstwą ochronną. Jednak nie wiadomo dokładnie, co sprawia, że u niektórych pacjentów komórki te zaczynają produkować nadmierne ilości VEGF. Ostatnio okazało się, że niektóre infekcje, które zdarzają się u chorych poddanych dializoterapii oraz przewlekła ekspozycja otrzewnej na płyny dializacyjne może powodować gromadzenie się w otrzewnej komórek Th17 i  $\gamma\delta$  T, będących rzadkimi odmianami limfocytów. Komórki te produkują związek zwany interleukiną-17 (IL-17), który ma znaczący wpływ na zachowanie się komórek mezotelialnych. Przeprowadzone przez nas wstępne eksperymenty dają podstawy do przypuszczenia, że IL-17 jest czynnikiem silnie pobudzającym komórki mezotelialne do produkcji VEGF.

W związku z tym, proponujemy szczegółowe scharakteryzowanie molekularnych podstaw tego zjawiska przy użyciu komórek mezotelium otrzewnej hodowanych w warunkach laboratoryjnych. W szczególności chodzi o zidentyfikowanie mechanizmu aktywacji genu dla VEGF przez IL-17 oraz stwierdzenie, czy tak wyprodukowany VEGF wykazuje aktywność biologiczną i stymuluje tworzenie nowych naczyń krwionośnych. Ponadto planujemy zbadanie, jak duża jest produkcja VEGF przez komórki mezotelialne inkubowane w obecności płynu dializacyjnego zdrenowanego od pacjentów w różnych fazach terapii i zawierającego różne ilości IL-17. Wreszcie, będziemy chcieli stwierdzić, czy wybiórcze „wyciszenie” zidentyfikowanego szlaku molekularnego doprowadzi do zmniejszenia produkcji VEGF i zahamowania niekorzystnej angiogenezy wywołanej przez płyn dializacyjny.

Konieczność tego typu badania jest podyktowana faktem, że VEGF jest genem regulowanym w bardzo złożony sposób, który jest ściśle zależny od kontekstu środowiskowego. Oznacza to, że ten sam bodziec może różnie zmieniać ekspresję VEGF w różnych komórkach, albo w zdrowiu i chorobie. Również odwrotnie – taka sama zmiana ekspresji genu VEGF może zachodzić na drodze różnych mechanizmów lub wymagać odmiennej kombinacji czynników stymulujących. Dlatego tak istotne jest badanie VEGF w komórkach pochodzących z konkretnego organu, a nie proste przenoszenie wniosków z obserwacji poczynionych w innych tkankach. Uważamy, że niniejszy projekt może dać wyniki, które pozwolą zrozumieć przyczyny zaburzenia funkcji otrzewnej u chorych wymagających dializoterapii, a także zidentyfikować procesy lub cząsteczki, mogące być celem interwencji terapeutycznych zapewniających trwałość i żywotność błony otrzewnej.