

Streszczenie

Zapalenie przyzębia, powszechnie zwane paradontozą jest schorzeniem, na które cierpi ponad 30% populacji krajów rozwiniętych. Jest to choroba o podłożu bakteryjnym, w rozwoju której dominujące znaczenie odgrywają lokalne zaburzenia funkcjonowania mechanizmów obronnych układu immunologicznego. To właśnie te zmiany przyczyniają się do intensyfikacji procesu uszkodzenia tkanek okołozębowych, resorpcji kości i ubytku zębów. Na chwilę obecną, za najbardziej skuteczną klinicznie uważa się profilaktykę tego schorzenia, zaś w przypadku zdiagnozowania tej choroby pozostaje leczenie objawowe polegające na mechanicznym usuwaniu z kieszonek dziąsłowych złogów biofilmu bakteryjnego. Ponieważ postuluje się rolę paradontozy w etiologii innych, systemowych schorzeń organizmu człowieka, jak miażdżyca, zapalenie stawów, czy choroby neurodegradacyjne, stąd aktualnym celem badań jest stworzenie skuteczniejszych od obecnie istniejących narzędzi klinicznych. W związku z faktem intensywnego zaangażowania mechanizmów obronnych organizmu w rozwój tego schorzenia zaprojektowanie nowych terapii wymaga znajomości pełnego obrazu zmian patofizjologicznych w przyzębiu i mechanizmów molekularnych zawiadujących tymi procesami. Ponieważ prawidłowa regulacja procesu stanu zapalnego jest kluczowa w procesie eliminacji patogenów i przywróceniu homeostazy tkanki, stąd uznano, że interesującym zagadnieniem badawczym jest ocena modyfikacji negatywnych regulatorów stanu zapalnego wywołana patogenami przyzębia. Regulatory te są coraz częstszym obiektem zainteresowań, w których upatruje się możliwości rozwoju nowych terapii chorób zapalnych. Choć badania molekularnych podstaw paradontozy są bardzo intensywnie prowadzone, to rola tych białek nie została dotychczas opisana. Celem niniejszego projektu jest więc ocena wybranego, negatywnego regulatora stanu zapalnego MCPIP-1 na rozwój zapalenia przyzębia. MCPIP-1, zwany także Regnazą-1 jest białkiem cytoplazmatycznym, które stanowi globalny negatywny regulator przekazu sygnału komórkowego od wszystkich znanych receptorów TLR i szeregu cytokin prozapalnych. MCPIP-1 wykazuje wydajne działanie antyzapalne wykazując aktywność deubikwitynazy i RNAzy względem transkryptów mediatorów stanu zapalnego o istotnej roli w rozwoju paradontozy, w tym IL-8, IL-6 i IL-17. Białko MCPIP-1 zostało zidentyfikowane w większości tkanek, a poziom jego ekspresji w komórkach dominujących w tkance przyzębia jest bardzo wysoki. Nasze badania będą miały na celu zweryfikowanie dwóch hipotez. Pierwszej, postulującej, że zmiana prawidłowego funkcjonowania MCPIP-1 jest skutkiem infekcji bakteryjnej, co przyczynia się do pogłębienia lokalnych zmian zapalnych oraz drugiej, zakładającej, że poziom ekspresji MCPIP-1 determinuje podatność na rozwój tego schorzenia. W naszych badaniach pragniemy dokonać obserwacji bazujących na materiale klinicznym, ocenić rolę MCPIP-1 w zwierzęcym modelu zapaleniu przyzębia oraz wykorzystując modele *in vitro* zidentyfikować molekularne mechanizmy rozwoju paradontozy, w których rolę odgrywa MCPIP-1. Choć udział MCPIP-1 w rozwoju kilku schorzeń został już dowiedziony, jednakże nadal niewiele jest danych opisujących funkcję tego białka w chorobach o etiologii bakteryjnej. Nasze badania identyfikujące po raz pierwszy rolę tego białka w paradontozie nie tylko poszerzą naszą wiedzę na temat mechanizmów działania MCPIP-1 w schorzeniach bakteryjnych, ale także przyczynią się do pełnego poznania procesów deregulacji zmian układu immunologicznego leżących u podstaw etiologii paradontozy.