

Parodontoza czyli chroniczne zapalenie przyzębia, jest najcięższą formą chorób zapalnych dziąsła. W parodontozie stanem zapalnym objęte są nie tylko miękkie tkanki dziąsła, ale również tkanki zwane przyzębiem, które utrzymują ząb w zębodole, łącznie z kością wokół korzeni zębów (kości wyrostka zębodołowego). Przewlekłe zapalenie prowadzi do degradacji wiązań unieruchamiających ząb w zębodole i rozpuszczenia (resorpcji) kości wyrostka zębodołowego, co klinicznie objawia się obniżeniem linii dziąseł, powstaniem głębokich kieszonek między dziąsłem a zębem, rozchwianiem zęba i w konsekwencji jego utratą. Parodontoza występuje u ponad 50% osób powyżej 40 roku życia a w formie ciężkiej dotyka około 10% społeczeństwa. Oprócz tego, że parodontoza może prowadzić do całkowitej utraty zębów, to jeszcze w dodatku może być przyczyną lub powodować zaostrzenie przebiegu takich ciężkich chorób jak: zwapnienie naczyń krwionośnych (arterioskleroza), cukrzyca, przewlekłe choroby płuc, choroba Alzheimera, niektóre nowotwory i reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) popularnie zwane artretyzmem. Pomimo różnicy w przyczynach rozwoju parodontozy, którą wywołują chorobotwórcze bakterie zamieszkujące płytkę nazębną poniżej linii dziąseł i RZS, która jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez przeciwciała rozpoznające zmodyfikowane białka w stawach, obydwie choroby mają wiele wspólnych cech. W obydwóch przypadkach przewlekłe zapalenie prowadzi do uszkodzenia tkanki kostnej i obydwie choroby są powiązane z sobą epidemiologicznie (u ludzi z parodontozą częściej występuje RZS niż u osób ze zdrowym przyzębiem i *vice versa*) oraz klinicznie (u chorych na RZS stwierdza się więcej przypadków zaawansowanej parodontozy a skuteczne leczenie jednej choroby poprawia przebieg drugiej). Obserwowane powiązanie między parodontozą a RZS może wynikać z podobieństw w przebiegu obydwóch chorób (przewlekły stan zapalny), podobnych mechanizmów powodujące uszkodzenie tkanek miękkich i kości oraz wspólnych genetycznych i środowiskowych (palenie tytoniu) czynników ryzyka. Ostatnio coraz więcej doniesień wskazuje jednak na powiązanie przyczynowo-skutkowe między parodontozą a RZS. U podatnych genetycznie osób rozwój RZS rozpoczyna się w momencie, kiedy układ immunologiczny pomyli się i rozpozna zmodyfikowane białka, w których jeden z aminokwasów (arginina) został enzymatycznie zmieniony na cytrulinę, jako obce i rozpocznie produkcję przeciwciał reagujących z cytrulinowymi białkami (tzw. ACPAs, ang. *Antibodies to Citrullinated Protein Antigens*). U ludzi cytrulinacja białek jest katalizowana w warunkach fizjologicznych i w stanach zapalnych przez enzymy zwane deiminazy peptydyloargininy (PADy). ACPAs pojawiają się w krwi nawet 10 lat przed klinicznymi objawami RZS i ich wykrywanie ma ogromne znaczenia diagnostyczne, ponieważ ACPAs wykrywa się tylko i wyłącznie w powiązaniu z RZS. Pomimo intensywnych badań nadal nie jest do końca wiadome, gdzie i jak dochodzi do pomyłki i przełamania tolerancji immunologicznej na cytrulinowane białka. Obecnie zakłada się, że do inicjacji produkcji ACPAs dochodzi na błonach śluzowych objętych chronicznym stanem zapalnym, takich jak na przykład płuca u palaczy tytoniu, zapalne zaburzenia w układzie pokarmowym, czy też w tkance dziąseł u osób z rozwijającą się parodontozą. Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że za przyczynowo-skutkowe powiązanie parodontozy z RZS odpowiedzialna jest bakteria *Porphyromonas gingivalis*, która jest najważniejszym patogenem odpowiedzialnym za rozwój parodontozy. Wśród licznych czynników produkowanych przez *P. gingivalis* i zaburzających lokalne antybakteryjne działanie układu obronnego jest unikatowy dla tej bakterii enzym (PPAD) zamieniający argininę w cytrulinę w białkach, czyli podobnie jak ludzkie PADy generujący cytrulinowane białka. W ten sposób *P. gingivalis* może się przyczyniać do rozwoju RZS, co zostało potwierdzone na modelach zwierzęcych RZS. Dodatkowo nasze badania wskazały, że cytrulinowane białka stymulują fibroblasty dziąsłowe do syntezy i sekrecji prostaglandyny E2 (PGE<sub>2</sub>), czynnika prozapalnego odpowiedzialnego za resorpcję kości zarówno w parodontozie jak i w RZS. Dodatkowo, odkryliśmy w szczepach klinicznych *P. gingivalis* występowanie dwóch form PPAD, jednej normalnej typowej dla szczepów laboratoryjnych i drugiej superaktywnej. Bazując na tych wynikach w tym projekcie planujemy zrealizować następujące cele badawcze: *(i)* badania wpływu cytrulinowanych białek *P. gingivalis* jako całości (tzw. *citrullinome*), jak i poszczególnych modyfikowanych białek na produkcję PGE<sub>2</sub> przez fibroblasty dziąsłowe i torebek stawowych od zdrowych i chorych dawców; *(ii)* udowodnienie mechanizmu przełamania tolerancji immunologicznej przez PPAD działający jako białko nośnikowe dla cytrulinowanych peptydów (haptenów), które w ten sposób są prezentowane komórkom immunologicznym powodując produkcję przeciwciał do peptydów, które w normalnych warunkach nie są immunogenne; *(iii)* analizę występowania szczepów *P. gingivalis* produkujących superaktywny PPAD w kontekście korelacji między ich występowaniem a nasileniem parodontozy i w powiązaniu z RZS. Wyniki tych badań rzucą nowe światło na mechanizmy uszkodzenia aparatu przyzębia i przełamania immunotolerancji zależne od cytrulinacji białek, co pozwoli w przyszłości opracować nowe, bardziej skuteczne metody leczenia i zapobiegania parodontozie oraz RZS.