

Streszczenie popularnonaukowe

Układ odpornościowy zapewnia ochronę przeciw patogennym bakteriom, jednak odpowiedź immunologiczna musi być precyzyjnie kontrolowana w celu uniknięcia uszkodzenia organów gospodarza oraz umożliwienia procesów regeneracji tkanek. Niekontrolowana odpowiedź immunologiczna, która nie ulega szybkiemu wyciszeniu po eliminacji patogenów, może prowadzić do rozwoju chorób związanych z chronicznym stanem zapalnym. Wiele z tych chorób znacząco wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów i stanowi istotne wyzwanie dla współczesnej medycyny.

Przewlekłe zapalenie przyzębia (PZP, zwane powszechnie paradontozą) należy do najpowszechniejszych chorób o charakterze przewlekłego stanu zapalnego. Schorzenie to jest inicjowane i napędzane przez grupę bakterii beztlenowych, przede wszystkim przez *Porphyromonas gingivalis*, które kolonizują jamę ustną inamnażają się na powierzchni zębów, poniżej linii dziąseł, wywołując przewlekły stan zapalny. Jeśli nie jest on odpowiednio leczony, może trwać latami, ostatecznie prowadząc do zniszczenia tkanek przyzębia i utraty zębów. Obecnie przyjmuje się, że destrukcja tkanek przyzębia jest wynikiem nieskutecznej odpowiedzi immunologicznej gospodarza skierowanej przeciwko patogennym bakteriom kolonizującym jamę ustną.

W ostatnich latach nasza wiedza na temat mikroorganizmów wywołujących paradontozę i ich roli w patogenezie chorób przyzębia została znacząco poszerzona. Mimo to mechanizmy, za pomocą których te bakterie wpływają na procesy zachodzące w komórkach gospodarza w celu uniknięcia odpowiedzi immunologicznej przy jednoczesnym podtrzymaniu przewlekłego stanu zapalnego wciąż pozostają tylko częściowo zbadane. Dotychczas dogłębnie scharakteryzowano wpływ *P. gingivalis* na komórki nabłonkowe dziąsła (keratynocyty), stanowiące pierwszą linię obrony przed bakteriami jamy ustnej. Badanie te pokazały, że *P. gingivalis* upośledza aktywację zapalną keratynocytów, ułatwiając tym samym kolonizację i rozprzestrzenianie się patogennej flory bakteryjnej. Co ciekawe, fibroblasty dziąsła, które stanowią najliczniejszy typ komórek obecnych w częściach przyzębia bardziej odległych od kieszonki dziąsłowej, są najsłabiej przebadaną populacją komórek pod względem tych mechanizmów. Jest to istotna luka w naszej wiedzy na temat patogenyzy paradontozy, szczególnie w kontekście niedawnych odkryć dotyczących istotnych funkcji fibroblastów w odpowiedzi immunologicznej i ich związku z innymi schorzeniami o charakterze stanu zapalnego. Z kolei nasze wstępne wyniki wskazują na to, że w przeciwieństwie do keratynocytów, oddziaływanie fibroblastów dziąsła z *P. gingivalis* prowadzi do zwiększenia ich wrażliwości na aktywację zapalną. Na tej podstawie stawiamy hipotezę, że *P. gingivalis* promuje patogenną aktywację fibroblastów w głębszych rejonach tkanki dziąsła. To z kolei prowadzi do nadmiernej i nieograniczonej produkcji mediatorów stanu zapalnego, które powodują niszczenie tkanki, podtrzymując tym samym stan zapalny o przewlekłym charakterze.

Celem niniejszego projektu jest scharakteryzowanie, w jaki sposób *P. gingivalis* i inne patogeny jamy ustnej oddziałują ze środowiskiem zapalnym tkanki w celu amplifikacji patologicznej aktywacji zapalnej fibroblastów dziąsła, zidentyfikowanie mechanizmów leżących u podstaw tych interakcji i ocenie czy mogą one stanowić potencjalny cel innowacyjnych terapii. Wykorzystamy w tym celu nowoczesne technologie, w tym sekwencjonowanie RNA i trójwymiarowy model tkanki dziąsła, w połączeniu funkcjonalnymi i mechanistycznymi badaniami pierwotnych komórek izolowanych z tkanki dziąsła od zdrowych dawców i pacjentów z paradontozą. Pozwoli nam to na stworzenie pełnego modelu interakcji fibroblastów dziąsła z patogenami jamy ustnej w warunkach stanu zapalnego, co znacząco poszerzy naszą wiedzę na temat komórkowych mechanizmów związanych z patogenyzą paradontozy. Uzyskane w ten sposób dane dostarczą również informacji na temat potencjału terapeutycznego związków obniżających nadmierną aktywację zapalną fibroblastów w paradontozie.

Szacuje się, że blisko 30% dorosłej populacji cierpi na choroby przyzębia, zaś u 10% ostra forma choroby prowadzi do utraty zębów. Niestety pomimo powszechnego występowania społeczne znaczenie tego schorzenia często jest ignorowane. Jednakże oprócz konsekwencji utraty zębów, z którymi muszą mierzyć się pacjenci, paradontoza jest silnie związana z występowaniem innych chorób o charakterze chronicznego stanu zapalnego, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, miażdżyca i przewlekła obturacyjna choroba płuc. W związku z tym paradontoza ma znaczący wpływ na zdrowie publiczne i lepsze zrozumienie przyczyn powstawania i utrzymywania się chronicznego stanu zapalnego przyzębia jest niezbędne do stworzenia nowych strategii umożliwiających zapobieganie mu lub skuteczną terapię. **Badania przeprowadzone w ramach tego projektu, charakteryzujące funkcje fibroblastów dziąsła i ich interakcji z patogenami jamy ustnej w podtrzymywaniu przewlekłego stanu zapalnego, nie tylko pogłębią naszą wiedzę na temat tej choroby, ale również mogą pozwolić na identyfikację nowych celów terapeutycznych, w przyszłości stanowiących podstawę dla testowania nowych klas leków w terapii schorzeń przyzębia.**