

Układ immunologiczny dba o bezpieczeństwo naszego organizmu, chroniąc nas przed infekcjami bakteryjnymi, grzybiczymi i wirusowymi. Gdy infekcja się rozpoczyna natychmiast uruchamiane są mechanizmy obronne związane z aktywacją leukocytów, które są dodatkowo wspomagane gorączką. Tak duże zaangażowanie układu immunologicznego ze względu na wysokie koszty energetyczne musi być ograniczone czasowo. Jeśli w krótkim czasie organizm nie poradzi sobie z czynnikiem infekcyjnym, przyjmuje inną linię obrony - włączony zostaje program polegający na tolerancji takiego czynnika. Zjawisko to najlepiej zostało poznane w badaniach nad endotoksyną bakteryjną, która początkowo wzbudza silną reakcję układu immunologicznego, a następnie zaczyna przez niego być tolerowana. W konsekwencji dawka dotąd pobudzająca leukocyty i wywołująca gorączkę przestaje działać. Nie wiadomo dokładnie jak długo stan taki (zwany tolerancją endotoksynową) pozostaje w organizmie i przede wszystkim nie wiadomo jakie niesie on za sobą konsekwencje.

Wielokrotnie wykazano, że układ immunologiczny oprócz zwalczania infekcji zaangażowany jest w walkę z chorobą nowotworową. Od wielu lat badacze podkreślali fakt, że pacjenci onkologiczni charakteryzują się wyraźnie obniżoną tendencją do gorączkowania podczas infekcji już kilka lat przed diagnozą. Rzeczywiście zjawisko to zostało przez nas potwierdzone w badaniach ankietowych pacjentów onkologicznych. W związku z tym, że podczas tolerancji endotoksynowej dochodzi do osłabienia reaktywności układu immunologicznego, czemu towarzyszy osłabienie reakcji gorączkowej przypuszczamy, że tolerancja endotoksynowa będzie przyczyniała się do progresji choroby nowotworowej. Z tego powodu uważamy, że należy przeciwdziałać wzrostowi poziomu endotoksyny w ciele. Celem projektu jest: **ustalenie czy tolerancja endotoksynowa sprzyja rozwojowi choroby nowotworowej**. Spodziewamy się, że wystąpienie tolerancji endotoksynowej będzie stymulowało wzrost raka. Co więcej, ponieważ istnieją badania wskazujące, że niektóre probiotyki mogą obniżyć poziom endotoksyny w organizmie, zamierzamy sprawdzić czy ich stosowanie wpłynie na tolerancję endotoksynową.

Badania prowadzone będą in vitro z wykorzystaniem linii komórkowych (kultury 2D i 3D) oraz in vivo na mysim modelu raka i tolerancji endotoksynowej. Stosowane będą metody takie jak cytometria przepływowa, biotelemetryczny pomiar temperatury ciała, testy biochemiczne i immunoenzymatyczne; analizy ekspresji genów oraz metody oceniające reaktywność komórek immunologicznych. Wiedza uzyskana w ramach niniejszego projektu pozwoli udzielić odpowiedzi na pytanie, czy wystąpienie w organizmie stanu, w którym układ immunologiczny toleruje czynnik infekcyjny może przyczyniać się do rozwoju choroby nowotworowej. Co więcej, zrozumienie interakcji między bakteriami probiotycznymi i tolerancją endotoksynową pozwoli na dopisanie immunosupresji indukowanej endotoksyną do listy zastosowań probiotyków. Chociaż badania prowadzone będą na modelu tolerancji endotoksynowej, która może wystąpić podczas infekcji bakteriami gram ujemnymi lub na skutek zespołu nieszczelnego jelita, nie można wykluczyć, że analogiczne efekty będą obserwowane podczas długotrwałego narażenia na czynniki pochodzące od innych patogenów. Przypuszczamy, że uzyskane wyniki przyczynią się do wskazania nowej strategii immunoterapii nowotworów.