

Rola enzymów modyfikujących histony w epigenetyce i patogenezie paradontozy.

Kierownik projektu: dr Aleksander M. Grabiec

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 lub parodontozą) należy do najpowszechniejszych chorób o charakterze przewlekłego stanu zapalnego. Schorzenie to jest inicjowane i napędzane przez grupę bakterii beztlenowych, takich jak *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* i *Filifactor alocis*, które kolonizują jamę ustną i namnażają 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 wciąż niewiele wiadomo na temat mechanizmów, za pomocą których te mikroorganizmy wpływają na procesy zachodzące w komórkach gospodarza w celu uniknięcia odpowiedzi immunologicznej przy jednoczesnym podtrzymaniu przewlekłego stanu zapalnego. Jednym z takich mechanizmów jest regulacja epigenetyczna. Mechanizmy epigenetyczne definiuje się jako zmiany w strukturze DNA i związanych z nim białek (przede wszystkim histonów), które powodują uruchamianie lub wyciszenie ekspresji genów bez zmian w sekwencji DNA. Zmiany poziomu ekspresji określonych białek w wyniku działania mechanizmów epigenetycznych mogą mieć znaczący wpływ na poziom aktywacji i odpowiedź komórki na infekcję bakteryjną. Spośród mechanizmów epigenetycznych modyfikacje białek histonowych odgrywają istotną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Co więcej, patologiczne zmiany we wzorcach tych modyfikacji zaobserwowano w wielu przewlekłych chorobach o charakterze stanu zapalnego. Ponieważ leki regulujące procesy epigenetyczne są już z powodzeniem stosowane w terapii niektórych schorzeń, konieczne jest dokładne przeanalizowanie patologicznych zmian w epigenetycznych modyfikacjach histonów wywołanych przez bakterie powodujące PZP oraz określenie, czy te zmiany lub ich konsekwencje mogą stanowić potencjalny cel terapii mających na celu wyciszenie stanu zapalnego lub ułatwienie eliminacji patogenów z tkanek przyzębia.

Celem niniejszego projektu jest scharakteryzowanie patologicznych zmian w działaniu enzymów modyfikujących histony u pacjentów z PZP, zidentyfikowanie mechanizmów wywołujących te zmiany, oraz ocenienie czy te zaburzenia mogą stanowić potencjalny cel nowoczesnych terapii. Nasz strategia eksperymentalna opiera się na połączeniu analizy wycinków tkanek pobranych od pacjentów z PZP i zdrowych dawców oraz doświadczeń *in vitro* na hodowlach pierwotnych ludzkich fibroblastów dziąsła oraz makrofagów zainfekowanych patogenami jamy ustnej, stanowiących model interakcji bakterii z tkankami gospodarza. Wyniki tych badań będą stanowiły istotny krok w kierunku zrozumienia roli procesów epigenetycznych w komórkach odgrywających istotną rolę w patogenezie PZP, tym samym pogłębiając naszą wiedzę na temat molekularnego podłoża paradontozy. Uzyskane w ten sposób dane dostarczą również kluczowych informacji na temat możliwości zastosowania leków epigenetycznych nakierowanych na enzymy modyfikujące histony w PZP.

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, zaś utrata zębów w jego wyniku traktowana jest jako nieunikniony element procesu starzenia. Jednakże oprócz konsekwencji utraty zębów, z którymi muszą mierzyć się pacjenci, PZP jest silnie związane z występowaniem innych chorób o charakterze chronicznego stanu zapalnego, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, miażdżycy i choroba Alzheimera. W związku z tym PZP 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 znaczenie mechanizmów epigenetycznych w patogenezie PZP, 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.**