

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Przyczyny miażdżycy, a zwłaszcza czynniki indukujące jej wczesny etap (przewlekły stan zapalny naczyń), nie są dokładnie poznane. „Hipoteza infekcji” mówi że czynniki bakteryjne i wirusowe, zwykle łączone z infekcjami, mogą także (dostając się do krwiobiegu) przyczyniać się do rozwoju miażdżycy, jednak ta korelacja nie jest jednoznacznie wyjaśniona. Zauważono że osoby z tzw. zespołem nieszczelnego jelita (w którym flora jelitowa uzyskuje dostęp do krwiobiegu poprzez rozszczelnienie wyściółki jelit) a także z chorobami przyzębia (u których bakterie płytki nazębnej przedostają się do krwi przez uszkodzone dziąsła) częściej zapadają na choroby układu krążenia o podłożu miażdżycowym.

Komórki śródbłonna naczyń krwionośnych, pomimo że nie należą do grupy komórek odpornościowych, są wyposażone w podstawowe mechanizmy pozwalające im na rozpoznanie czynników patogennych i wysłanie sygnału dla komórek wyspecjalizowanych w zwalczaniu zagrożenia. Ich znaczenie w kontekście procesów zapalnych jest słabo zbadane. Nasza hipoteza zakłada że niewielkie pęcherzyki produkowane przez bakterie, niosące ze sobą lipopolisacharyd, mogą wnikać do wnętrza komórek śródbłonna naczyń powodując aktywację procesu zapalnego i wydzielanie pęcherzyków zewnątrzkomórkowych o właściwościach immunomodulujących.

W leukocytach, proces zapalny rozpoczyna się wraz z aktywacją receptorów wewnątrzkomórkowych NLR (ang. NOD-like receptors), które multimeryzują, wraz z innymi cząsteczkami tworząc enzymatyczne kompleksy zwane inflamasomami. Inflamasomy są odpowiedzialne za katalizowanie obróbki cytokin zapalnych (IL-1 β i IL-18) - białek które po wydzieleniu przekazują sygnał aktywując inne komórki. Istnieją różne inflamasomy, podlegające ścisłej regulacji molekularnej, jednak procesy w nią zaangażowane pozostają słabo zbadane. Najlepiej zbadanym inflamasomem jest NLRP3. Ostatnie badania odkryły nowy mechanizm aktywacji inflamasomu NLRP3, zależny od innych wewnątrzkomórkowych enzymów - kaspazy-4/5. Ten „niekanoniczny inflamasom” okazał się odgrywać kluczową rolę w regulacji odpowiedzi zapalnej w infekcjach bakteriami wewnątrzkomórkowymi, reagując na dostający się do wnętrza komórki lipopolisacharyd (LPS) np. przez pochłanianie pęcherzyków bakteryjnych. Kaspazy-4/5 mają również zasadnicze znaczenie w rozwoju prozapalnej śmierci komórki (pyroptozy), jednak dopiero teraz zaczynamy rozumieć implikacje jakie niosą ze sobą te odkrycia.

Nasze badania wstępne wskazują że komórki śródbłonna reagują na bakteryjne pęcherzyki wydzielając IL-18, na drodze zależnej od kaspazy-4. Dodatkowo, towarzyszy temu zwiększone wydzielanie pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, które niosą ze sobą informację biologiczną w postaci białek. Podejrzewamy że pęcherzyki których wydzielanie indukowane jest wewnątrzkomórkowym LPS z komórek śródbłonna mogą aktywować odpowiedź zapalną w makrofagach na wczesnym etapie zmian miażdżycowych, poprzez przesył pęcherzyków.

W badaniach chcemy zastosować spektrometrię mas i bioinformatykę do dogłębnej, kontekstowej analizy białek pęcherzykowych z komórek śródbłonna w odpowiedzi na transfekcję LPS i pęcherzyki bakteryjne. Analiza zmian w sekrecji białek podczas rozwoju procesu zapalnego i poddanie ich bioinformatycznym analizom pozwoli na określenie biologicznych procesów zaangażowanych w wydzielanie białek i sygnałowanie w niekanonicznej odpowiedzi zapalnej. Proponowane badania pomogą opisać nowy mechanizm indukcji odpowiedzi zapalnej w komórkach śródbłonna naczyń, jaka może towarzyszyć wczesnym etapom rozwoju stanu zapalnego w miażdżycy. Analiza przesyłu sygnału może zaowocować zidentyfikowaniem nowych celów molekularnych dla terapii przeciwzapalnej w rozwoju miażdżycy. Pokazanie że bakteryjne pęcherzyki (krążące w krwiobiegu pacjentów z porowatością jelit czy periodontopatią) mogą aktywować kaspazy-4 i zależną od niej sekrecję pęcherzyków i IL-18 w drodze pyroptozy byłoby przełomem w rozumieniu patogenezы procesu zapalnego śródbłonna. Opisanie funkcjonowania kaspazy-4 w komórkach nieleukocytarnych znacznie poszerzyłoby wiedzę na temat funkcjonowania wrodzonej odporności, stanowiąc odpowiednik „niekanonicznego inflamasomu” w komórkach śródbłonna. Analiza czynników pęcherzykowych wydzielanych przez komórki śródbłonna naczyń pomoże zrozumieć procesy zaangażowane w rozwój wczesnych zmian miażdżycowych.

Nasze badania mogą wyjaśnić obserwowaną zależność pomiędzy dysbiozą jelitową, endotoksemią i paradontozą a procesem zapalnym śródbłonna naczyń, co może skutkować zwiększonym ryzykiem miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. Mogą one także przyczynić się do rozwoju nowych terapii przeciwmiażdżycowych.