

Streszczenie

Keratynocyty stanowią naturalną barierę oddzielającą środowisko zewnętrzne od wnętrza organizmu, chroniąc głębiej położone tkanki przed urazami oraz zapobiegając inwazji drobnoustrojów chorobotwórczych. Ze względu na nieustanny kontakt z mikroorganizmami komensalnymi, keratynocyty wykształciły mechanizmy pozwalające na tolerowanie ich obecności bez wywoływania nadmiernej odpowiedzi zapalnej. Badania ostatnich lat dowiodły, że aktywność białka MCPIP-1 (ang. *monocyte chemoattractant protein-induced protein-1*) można zakwalifikować do takich mechanizmów. Wysoka konstytutywna ekspresja MCPIP-1 cechuje bowiem wiele rodzajów komórek nabłonkowych zapobiegając nadmiernej indukcji zapalenia. Ukierunkowany, antyzapalny mechanizm działania MCPIP-1 jest efektem aktywności endorybonukleazowej tego białka, skierowanej przeciwko transkryptom cytokin prozapalnych, w tym: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p40. Ponadto, MCPIP-1 działając jako deubikwitynaza hamuje transdukcję sygnału związanego z czynnikiem transkrypcyjnym NF- κ B. Dotychczasowe badania nad rolą MCPIP-1 koncentrowały się na biologii keratynocytów skórnych i nie stanowiły zainteresowania naukowców w kontekście biologii tkanek przyzębia. Niniejsza rozprawa doktorska została zatem poświęcona tej tematyce.

Pierwsza część pracy zakładała identyfikację roli MCPIP-1 w rozwoju zapalenia przyzębia wywołanego przez drobnoustroje chorobotwórcze. Jednym z wiodących patogenów zaangażowanych w rozwój zapalenia przyzębia, potocznie nazywanego paradontozą, jest Gram-ujemna bakteria *Porphyromonas gingivalis*. Gatunek ten wytwarza szereg czynników zjadliwości, które modyfikują odpowiedź obronną gospodarza, a za kluczowe uważa się proteazy cysteinowe nazywane gingipainami. W prezentowanej rozprawie udowodniono, że enzymy te są odpowiedzialne za wydajną degradację MCPIP-1 w keratynocytach dziąsłowych, co obserwowane jest w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* w mysim modelu chronicznego zapalenia przyzębia wywołanego infekcją *P. gingivalis*. Efektem tego zjawiska jest intensyfikacja odpowiedzi zapalnej prowadząca do wystąpienia ubytków kości wyrostka zębodołowego. Pogłębiona analiza molekularnych podstaw tych obserwacji wykazała, że jest ona związana z nadmierną, niekontrolowaną odpowiedzią keratynocytów dziąsłowych wybiórczo na lipopolisacharyd (LPS). Uzyskane wyniki wskazują na kompleksowe i skoordynowane działanie czynników zjadliwości *P. gingivalis*. LPS aktywuje receptor TLR4 stymulując ekspresję cytokin prozapalnych, a degradacja MCPIP-1 katalizowana przez gingipainy

A Gerschl

zapewnia stabilność transkryptów tych zapalnych mediatorów. Co istotne, wykazano, że inne patogeny przyzębia, takie jak *Tannerella forsythia* i *Prevotella intermedia* również prowadzą do proteolizy białka MCPIP-1. Podsumowując, odkryty proces można zakwalifikować jako jeden z nowo odkrytych mechanizmów zjadliwości bakterii, określanych w literaturze anglojęzycznej jako „*inflammophilic pathogens*”, czyli takich, które czerpią korzyści z toczącego się zapalenia, będąc jednocześnie niewrażliwymi na mechanizmy odpowiedzi odpornościowej gospodarza.

W drugim etapie badań analizowano rolę MCPIP-1 w procesie utrzymania homeostazy tkanek przyzębia w stanie fizjologicznym, bez udziału bakterii patogennych. W tym celu wykorzystano szczep myszy transgenicznym pozbawionym ekspresji genu *Zc3h12a* (kodującego białko MCPIP-1) selektywnie w keratynocytach. U osobników tych, stosując mikrotomografię komputerową zdiagnozowano masywny ubytek kości wyrostka zębodołowego. Dogłębna analiza poczynionych obserwacji wykazała, że jest to efekt nadmiernej ekspresji czynników chemotaktycznych i cytokin produkowanych przez keratynocyty dziąsłowe, co prowadzi do rozwoju aseptycznego zapalenia neutrofilowego obejmującego tkanki przyzębia. Wykazano, że jedną z kluczowych cząsteczek zaangażowanych w ten proces jest IL-36 α , której aktywność może być zintensyfikowana dzięki działaniu proteaz produkowanych przez napływające neutrofile. W rezultacie efektem obserwowanego zapalenia jest selektywny spadek liczby i aktywności osteoblastów, komórek odpowiedzialnych za odbudowę kości, skutkujący postępującym ubytkiem kości wyrostka zębodołowego. Co ciekawe, proces ten jest nasilony przez mechaniczne podrażnienie tkanki nabłonkowej.

Podsumowując, otrzymane wyniki po raz pierwszy w kompleksowy sposób określają rolę białka MCPIP-1 w utrzymaniu prawidłowej fizjologii tkanki nabłonkowej jamy ustnej, jak i w procesie rozwoju septycznego zapalenia przyzębia. Ponadto zaprezentowane wyniki uzupełniają koncepcję osteoimmunologii wskazując, że komórki nabłonkowe odgrywają kluczową rolę w przebudowie kości przyzębia poprzez kształtowanie odpowiedzi odpornościowej błony śluzowej jamy ustnej.

