

STRESZCZENIE

Monocyty odgrywają istotną rolę w odpowiedzi gospodarza na pojawiające się patogeny bakteryjne. W warunkach fizjologicznych, po zwalczeniu zagrożenia, aktywowane monocyty podlegają procesowi apoptozy. W warunkach nieprawidłowych, kiedy endotoksyny bakteryjne nie zostaną w pełni unieszkodliwione lub gdy sieć mechanizmów przeciwzapalnych nie działa skutecznie, okres życia aktywowanych monocytów wydłuża się, a ostra reakcja zapalna przybiera postać przewlekłą. Biorąc pod uwagę zachodzące modyfikacje w fenotypie i funkcjonalności monocytów niezwykle prawdopodobnym wydaje się, że w komórkach tych dochodzi do inicjacji zjawiska przedwczesnego starzenia. Co więcej, zjawisko to może również negatywnie wpływać na interakcje monocytów z komórkami nienależącymi do układu odpornościowego. Jednocześnie badania dotyczące przeciwstarzeniowych oraz przeciwzapalnych właściwości białka klotho sugerują, iż może ono pełnić kluczową rolę w tych procesach.

W trakcie badań zrealizowanych w ramach niniejszej pracy doktorskiej wykazano, że lipopolisacharyd bakterii *E. coli* zależnie od zastosowanej dawki aktywuje w monocytach różne szlaki regulacyjne, w tym przedwczesne starzenie komórkowe, różnicowanie do makrofagów i apoptotyczną śmierć komórkową. Tym samym potwierdzono możliwość inicjacji immunosenescencji monocytów, jak również określono dokładny mechanizm tego procesu: zachwianie równowagi redoks i wapniowo-cynkowej prowadzi do zaburzeń fenotypu sekrecyjnego komórek, uszkodzeń DNA oraz permanentnego bloku cyklu komórkowego. Co więcej, monocyty, które podlegają procesowi przedwczesnego starzenia tracą swe właściwości kluczowe dla mediowania przez nie procesów zarówno swoistej jak i nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. Kolejno wykazano, że wywołanie ekspresji sekrecyjnej i membranowej formy białka klotho w komórkach monocytarnych zabezpiecza je przed przedwczesnym starzeniem indukowanym lipopolisacharydem. Potwierdzono także, że inkubacja aktywowanych i przedwcześnie starzejących się monocytów z komórkami epitelialnymi prowadzi do zmian cytotoksycznych i genotoksycznych w komórkach epitelialnych, a w konsekwencji kierowane są one na szlak apoptozy lub przedwczesnego starzenia. Również i w tym przypadku, wywołanie nadekspresji klotho zabezpiecza komórki epitelialne przed niekorzystnymi zmianami powodowanymi przez zmienione monocyty.