

## Streszczenie

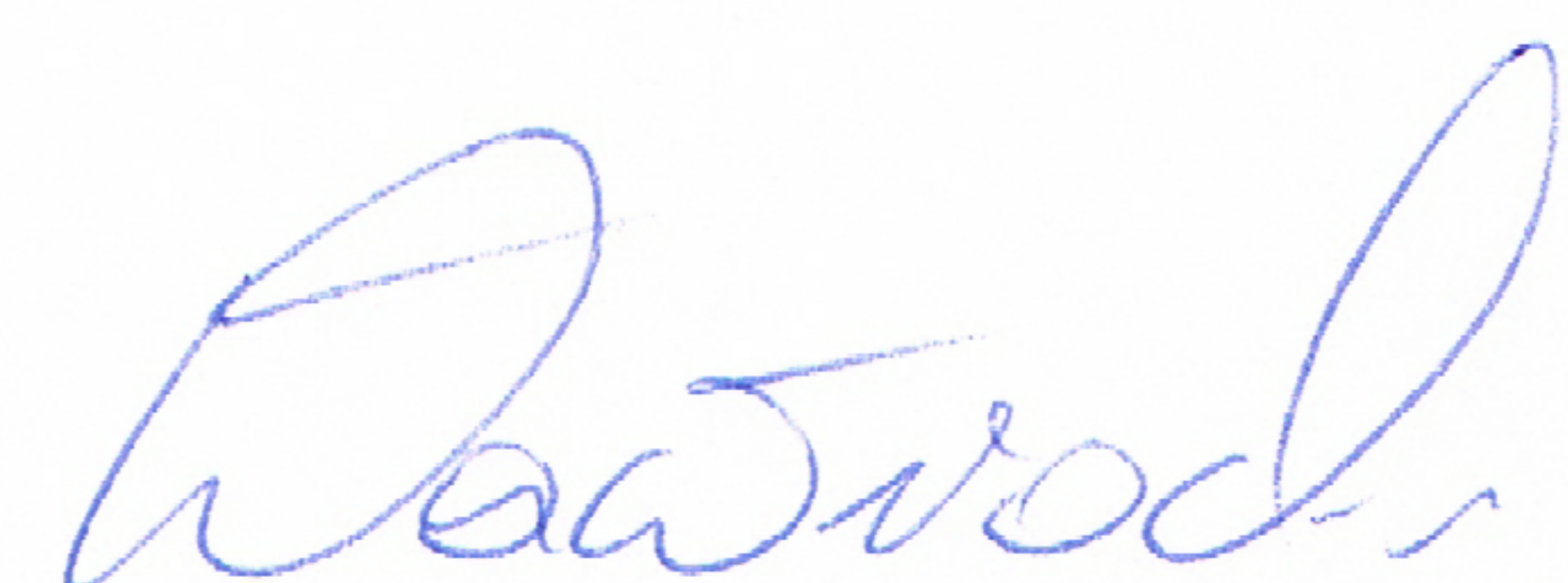
Gruźlica (TB), wywoływana przez prątki *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*), od lat pozostaje światowym problemem zdrowotnym, uznawanym za chorobę zakaźną o jednej z najwyższej śmiertelności, pomimo prowadzonych na szeroką skalę profilaktycznych szczepień przeciwgruźliczych. Według najnowszych danych Światowej Organizacji Zdrowia 1/4 światowej populacji jest zakażona *M.tb*. Zakażenie to może mieć bezobjawową postać utajoną (latentną), które jednak u co najmniej 10% zakażonych osób rozwija się w aktywną postać choroby. Epidemiologiczne znaczenie gruźlicy uzasadnia konieczność podejmowania wysiłków zmierzających do opracowania nowych mierzalnych wskaźników rozwijanej odporności protekcyjnej, mogących przyspieszyć oraz udoskonalić diagnozowanie aktywnej i utajonej gruźlicy. Nadzieją na realizację powyższych wyzwań są badania nakierowane na lepsze wyjaśnienie mechanizmów odpornościowych chroniących przed infekcją *M.tb*, jak i wywoływanych przez sam patogen procesów patologicznych.

Za kluczowy element w odpowiedzi odpornościowej na mykobakterie uważa się aktywność grasiczo-zależnych limfocytów T pomocniczych Th (T helper) o fenotypie Th1, które rozpoznają antygeny prątków wydzielając IFN- $\gamma$  (*interferon-gamma*), uznawany za główną cytokinę kontrolującą rozwój *M.tb*. Do ważnych cytokin nasilających wytwarzanie IFN- $\gamma$  należy interleukina-18 (IL-18), należąca do rodziny IL-1. Celem rozprawy doktorskiej było zweryfikowanie hipotezy, że IL-18 wraz z rozpoznającym ją receptorem (IL-18R) i wiążącym białkiem IL-18BP (*IL-18 binding protein*), a także cytokiny współdziałające z IL-18, IL-37 i IFN- $\gamma$ , to ważne ogniwa odpowiedzi odpornościowej na mykobakterie, mogące korelować ze statusem latentnego lub aktywnego zakażenia *M.tb*. Duże znaczenie IL-18 w rozwoju odporności przeciwgruźliczej uzasadnia podjęcie w prezentowanej rozprawie doktorskiej badań będących próbą rozszerzenia wiedzy o molekularnych i funkcjonalnych wyznacznikach udziału tej cytokiny w inicjowanych przez *M.tb* procesach odpornościowych i zweryfikowaniu sugestii o potencjalnej wartości oznaczania IL-18 i białek funkcjonalnego kompleksu tej cytokiny (IL-18BP, IL-37, IFN- $\gamma$ ) w diagnozowaniu gruźlicy aktywnej i latentnej.

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, iż wzrost ekspresji mRNA IL-18, zmniejszona ekspresja mRNA IL-18R i brak wzrostu ekspresji mRNA IFN- $\gamma$  mogą być nowym zestawem wskaźników charakteryzujących stan równowagi między odpowiedzią odpornościową gospodarza a metabolicznym uspieniem *M.tb* w trakcie utajonego bezobjawowego zakażenia. Jednocześnie stwierdzono, iż nadprodukcja IL-18,



nie zrównoważona przez IL-18BP, w aktywnej gruźlicy płuc, może wskazywać na potencjalną rolę IL-18 w patomechanizmie tej choroby. Natomiast ilościowa analiza surowiczych białek kompleksu IL-18/IL-18BP/IL-37 poszerzona o ocenę poziomu chemokiny IP-10, potencjalnie może mieć zastosowanie w diagnostyce aktywnego lub utajonego zakażenia *M.tb* i różnicowaniu nieprątkowego zapalenia płuc.





## Summary

Tuberculosis (TB), caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*), has been a global health problem for years, considered to be an infectious disease with one of the highest mortality rates, despite the large-scale prophylactic vaccination against tuberculosis. According to the World Health Organization's latest data, 1/4 of the world's population is infected with *M.tb*. This infection may be asymptomatic (latent), but at least 10% of infected people develop the active disease. The epidemiological significance of TB justifies the necessity to create new measurable indicators of developed protective immunity, which may accelerate and improve the diagnosis of active and latent tuberculosis. The hope for meeting the above challenges is research to understand better the immune mechanisms that protect against *M.tb* infection and pathological processes caused by the pathogen itself.

Thymic-dependent T helper lymphocytes with a Th1 phenotype activity recognize mycobacterial antigens and secrete IFN- $\gamma$  (interferon-gamma), which is considered the main cytokine controlling the development of *M.tb* infection, is regarded as a crucial element in the immune response to mycobacteria. An important cytokine enhancing IFN- $\gamma$  production is interleukin-18 (IL-18), a member of the IL-1 family. The doctoral dissertation aimed to verify the hypothesis that IL-18 and the protein binding this cytokine IL-18BP and cytokines interacting with IL-18, IL-37, and IFN- $\gamma$  are essential links in the immune response to mycobacteria that may correlate with the status of latent or active *M.tb* infection. The high importance of IL-18 in the development of anti-TB immunity justifies the undertaking of research in the presented doctoral dissertation in an attempt to broaden the knowledge about the molecular and functional determinants of the participation of this cytokine in immune processes initiated by *M.tb* and to verify the suggestions about the potential value of determining IL-18 and proteins of the functional complex of this cytokine (IL-18BP, IL-37, IFN- $\gamma$ ) in the diagnosis of active tuberculosis and latent.

The results of the conducted studies have shown that the increase in IL-18 mRNA expression, decreased IL-18R mRNA expression, and the lack of increase in IFN- $\gamma$  mRNA expression may be a new set of indicators characterizing the state of equilibrium between the host's immune response and metabolically inactive *M.tb* during latent infection. At the same time, it was found that the overproduction of IL-18, not balanced by IL-18BP, in active pulmonary tuberculosis, may indicate a potential role of IL-18 in the pathomechanism of this disease. On the other hand, the quantitative analysis of the serum proteins of the IL-18 / IL-18BP / IL-37 complex, extended to the assessment of the chemokine IP-10 level, could



potentially be used in the diagnosis of active or latent *M.tb* infection and the differentiation of non-tuberculous pneumonia.

Waqar