

Streszczenie rozprawy doktorskiej zatytułowanej: *Hyperthermia and Immune Response: exploring the immunoregulatory potential of fever-range temperatures*, autorstwa mgr inż. Henryka Mikołaja Kozłowskiego

Prozdrowotne efekty gorączki były obserwowane przez lekarzy od wieków, co stało się podstawą do opracowania metod sztucznego podnoszenia temperatury ciała. Chociaż współczesna medycyna z powodzeniem stosuje hipertermię z zakresu gorączki (FRH), nadal mechanizm jej działania nie jest do końca znany.

W moich badaniach wykorzystałem modele *in vivo* i *in vitro*, aby ocenić wpływ FRH na układ immunologiczny. Opracowałem, nowy, szybki i bezpieczny model indukowania hipertermii u szczurów, celem określenia wpływu FRH na profil hematologiczny oraz ekspresję cząsteczek regulatorowych takich jak cytokiny czy miRNA. Zaobserwowałem, że FRH znacząco modyfikuje pulę krążących we krwi obwodowej limfocytów i granulocytów. Zmiany w tych populacjach leukocytów były powiązane ze zmianą ekspresji cząsteczek regulatorowych takich jak czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) czy czynnik hamujący makrofagi (MIF-1 α). Ponadto, stwierdziłem, że hipertermia wpływa na maszynę miRNA, co prowadzi do zmiany ekspresji miRNA-155 w surowicy szczurów poddanych zabiegowi hipertermii.

Powszechnie wiadomo, że makrofagi są komórkami wrażliwymi na zmiany temperatury, dlatego zdecydowałem się, na analizę ich fenotypu w odpowiedzi na hipertermię. Moje badania *in vitro*, wykazały, że hipertermia indukuje ekspresję markerów specyficznych dla fenotypu M2, tj. CD163 i arginazy-1 (Arg-1). Ponadto, hipertermia hamowała ekspresję markerów polaryzacji makrofagów w fenotyp M1 CD80 i indukowanej syntetazy tlenku azotu (iNOS). Co ciekawe, FRH indukowała ekspresję markerów stanu zapalnego takich jak interleukiny IL-1 β , IL-6, reaktywne formy tlenu (ROS), cyklooksygenaza-2 (COX-2) czy receptor Toll-like-4 (TLR-4). Wyniki te wskazują, że FRH indukuje polaryzację makrofagów w kierunku fenotypu M2b, który posiada zarówno właściwości pro- jak i przeciwzapalne i stanowi ważną pulę regulatorowych makrofagów.

Ścieżka sygnalizacyjna TLR-4 jest kluczowa dla rozwoju stanu zapalnego, dlatego zbadałem wpływ FRH na odpowiedź makrofagów traktowanych immunomodulatorami zależnymi od szlaku TLR-4 tj. lipopolisacharydem (LPS) i ekstraktem z jemioli (ME). Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziłem, że FRH zabezpiecza komórki przed indukowaną ekstraktem z jemioli śmiercią komórek, poprawiając ich żywotność i aktywując jądrowy czynnik transkrypcyjny NF- κ B, co w konsekwencji prowadziło do rozwoju odpowiedzi

prozapalnej. Ponadto, wykazałem, że FRH jest zdolna indukować polaryzację makrofagów w regulatorowy fenotyp M2b, nawet w obecności silnego induktora fenotypu M1 jakim jest LPS. Jednakże, polaryzacja makrofagów w fenotyp M2b okazała się niezależna od szlaku TLR-4.

Podsumowując, wyniki moich badań wskazują, że działanie hipertermii jest złożone i wieloaspektowe, wykraczające poza dotychczas opisane efekty wynikające z aktywacji szlaku TLR-4. FRH działa na poziomie genów, białek, pojedynczych komórek jak i na poziomie całego organizmu prowadząc do zmian w populacji leukocytów, ekspresji cytokin i miRNA. Uzyskane przeze mnie wyniki, sugerują, że makrofagi odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi na wzrost temperatury i przyjmując regulatorowy fenotyp M2b, są zdolne do jednoczesnej odpowiedzi o charakterze pro- i przeciwzapalnym. Na podstawie uzyskanych wyników można przypuszczać, że wzrost temperatury ciała związany z gorączką, może być istotnym czynnikiem prowadzącym do zmiany fenotypu makrofagów, a w konsekwencji do stopniowego wyciszenia stanu zapalnego.

Koźłowski Jhenyfr