

Astma oskrzelowa polega na powtarzającym się gwałtownym zwężeniu światła oskrzeli, które występuje nagle, pod wpływem różnych bodźców środowiskowych, co może niekiedy stanowić zagrożenie dla życia chorego. Chociaż astma jest to prawdopodobnie najczęstszy przewlekły choroba zapalna w dziecięctwie, jej przyczyny nie są do końca poznane. Stanowi zapalnemu towarzysz w jej przebiegu procesy nazywane przebudowaniem oskrzeli (remodeling), która grubieje i staje się bardziej kurczliwa. Proces ten jest bardzo złożony i uczestniczą w nim różne komórki oraz czynniki przez niego wydzielane. Chociaż postuluje się, że główną przyczyną astmy jest podrażnienie nabłonka na uszkodzenia lub nieprawidłowości w jego regeneracji, to wiele badań wskazuje, że ważną rolę w przebudowaniu oskrzeli w astmie odgrywają fibroblasty oskrzelowe (komórki tkanki łącznej). Komórki te w oskrzelach osób chorych występują w większej liczbie, bliżej nabłonka i produkują więcej białek pozakomórkowego macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) niż fibroblasty u osób niechorujących na astmę. Wykazano, że fibroblasty w standardowych warunkach hodowli *in vitro* (poza organizmem), po dodaniu do hodowli profibrotycznego (powodującego zwłóknienia) czynnika, np. transformującego czynnika wzrostowego typu beta 1 (TGF- β_1), przekształcają się w bardziej aktywne miofibroblasty. Miofibroblasty to komórki, które łączą w sobie cechy fibroblastów (czyli zdolne do ruchu i wydzielania składników ECM) oraz komórek mięśni gładkich (czyli posiadają zdolność kurczenia się). To właśnie zdolność "przejścia" fibroblastów w miofibroblasty może mieć kluczowe znaczenie w przebudowaniu oskrzeli u chorych na astmę.

W prowadzonych w ostatnich latach badaniach naszego zespołu wykazaliśmy, że ludzkie fibroblasty oskrzelowe pochodzące od astmatyków wykazują szereg odmiennych cech w porównaniu do fibroblastów wyizolowanych od osób niechorujących na astmę, a przede wszystkim komórki te znacznie łatwiej „zmieniają się” w miofibroblasty pod wpływem TGF- β_1 . Mechanizm tego zjawiska jest zupełnie nieznan.

Celem planowanych badań będzie sprawdzenie w hodowli *in vitro* jakich są przyczyny zwiększonej podatności fibroblastów od astmatyków w „przejściu” w miofibroblasty. Dodatkowo, chcemy zbadać, jaką rolę odgrywa w tym procesie wewnętrzna regulacja przekazu sygnału od TGF- β_1 . Ten obecny w środowisku zewnątrzkomórkowym czynnik wzrostu łączy się z receptorami obecnymi w błonie komórkowej fibroblastów i aktywuje te komórki, poprzez kaskadę wewnętrznych „przełączników molekularnych” (białek z rodziny Smad), które ten sygnał wzmacniają i przenoszą do jądra komórkowego, gdzie aktywuje on ekspresję pewnych genów profibrotycznych.

Proces zamiany jednych komórek w drugie będziemy badać w układzie modelowym hodowli poza organizmem. Planujemy pobrać i namnożyć fibroblasty od ludzi chorych na astmę i porównać je z fibroblastami od ludzi zdrowych. Komórki te będą hodowane w naczyniach hodowlanych na plastiku (hodowle dwuwymiarowe) oraz w układzie hodowli trójwymiarowej – bardziej przypominającym warunki w żywym organizmie, a także razem z nabłonkiem oskrzelowym, aby zobaczyć, jak te dwa typy komórek oddziałują na siebie. Mamy nadzieję, że przez porównanie komórek pobranych od ludzi zdrowych z tymi pobranymi od chorych uda nam się odkryć, gdzie tkwi tajemnicza przyczyna pogrubienia oskrzeli w astmie. Liczymy, że nasze badania pozwolą w przyszłości na odkrycie nowych leków i wprowadzenie nowych terapii, powstrzymujących zmiany w budowie oskrzeli osób cierpiących na astmę.