

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Astma jest najczęstszą przewlekłą chorobą dróg oddechowych z nawracającymi zaostrzeniami symptomów i następującymi po nich cyklami remodelingu tkance płuc. Zmiany strukturalne zachodzące w tkance płuc prowadzą do progresywnego pogorszenia funkcji płuc. Uważa się, że przewlekłe zapalenie w astmie jest wynikiem niekontrolowanej reakcji immunologicznej w odpowiedzi na nieszkodliwe czynniki środowiskowe. Skutkuje to aktywacją efektorowych komórek układu immunologicznego w tym limfocytów T, komórek tucznych, eozynofili, bazofili, makrofagów, a także komórek nabłonka dróg oddechowych jak i komórek mięśni gładkich. Spośród wymienionych, limfocyty T odgrywają kluczową rolę w regulacji zarówno wrodzonej jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Przez wiele lat uważano, że u osób chorych na astmę, zapalenie dróg oddechowych jest napędzane głównie przez limfocyty pomocnicze T typu 2 (Th2) oraz cytokiny przez nie wydzielane. Obecnie coraz więcej badań wskazuje, że nie tylko limfocyty Th2 są zaangażowane w zapalenie w astmie, ale również limfocyty pomocnicze Th17 (Th17). Ponadto, badania wykazały migrację limfocytów T regulatorowych (Treg) do płuc w celu hamowania zapalenia. Jednak dane dotyczące funkcji komórek Treg w astmie u ludzi są w znacznym stopniu niekompletne i dość niespójne.

Nasze wcześniejsze badania wykazały zmniejszony odsetek limfocytów Treg oraz zmianę w ekspresji czynników transkrypcyjnych FOXP3 i Helios u pacjentów z astmą podczas zaostrzenia symptomów choroby w porównaniu do grypy kontrolnej i pacjentów ze stabilną astmą. W grupie kontrolnej i pacjentów ze stabilną astmą, większość limfocytów Treg cechowała się fenotypem FOXP3+Helios+. Odsetek limfocytów Treg o fenotypie FOXP3+Helios+ pozytywnie korelował z FEV1%. Ponadto, wykazano silną korelację pomiędzy ekspresją FOXP3 i Helios. Podczas zaostrzeń zaobserwowano znaczny przyrost limfocytów Treg o fenotypie FOXP3+Helios- oraz FOXP3-Helios-, a ich odsetki negatywnie korelowały z FEV1%. Na podstawie tych danych można przypuszczać, że stabilność limfocytów Treg jest uwarunkowana oddziaływaniem pomiędzy FOXP3 a innymi czynnikami transkrypcyjnymi.

Celem przedstawionego projektu jest zbadanie zmian w stabilności fenotypowej limfocytów Treg u osób z astmą. Wysunięto hipotezę, że limfocyty Treg u astmatyków różnią się profilem ekspresji czynników transkrypcyjnych biorących udział w utrzymaniu stabilnego ich fenotypu regulatorowych. Tak zmienione limfocyty Treg są podatne na działanie cytokin produkowanych przez nabłonek dróg oddechowych w odpowiedzi na czynniki, takie jak alergen, wirusy i zanieczyszczenia powietrza, co powoduje u osób wrażliwych (astmatyków) konwersję FOXP3+ limfocytów Treg do exTreg. W rezultacie exTreg nabywają cech konwencjonalnych limfocytów T, tracą zdolność do hamowania zapalenia w drogach oddechowych przyczyniając się w ten sposób do zaostrzenia symptomów choroby.

W pierwszym etapie badań zostanie wykonana analiza transkryptomu limfocytów Treg za pomocą sekwencjonowania nowej generacji. Celem tej części badania jest zidentyfikowanie czynników transkrypcyjnych, które mogą przyczyniać się do utraty stabilności regulatorowego fenotypu limfocytów Treg. W drugim etapie badania, w celu udowodnienia hipotezy, że limfocyty Treg u chorych na astmę są podatne na zmiany fenotypu, limfocyty Treg będą eksponowane na działanie cytokin produkowanych przez aktywowane komórki nabłonka dróg oddechowych. W trzecim etapie badania, w grupie kontrolnej zostanie oceniona rola wybranych czynników transkrypcyjnych w różnicowaniu i stabilizacji regulatorowego fenotypu limfocytów Treg. Celem trzeciego etapu badania jest wykazanie, że brak wybranych czynników transkrypcyjnych, sprzyja nabywaniu cech limfocytów efektorowych przez limfocyty Treg. W ostatnim etapie projektu, limfocyty Treg będą hodowane wraz z komórkami nabłonka oskrzeli w obecności przeciwciał neutralizujących cytokiny. Ten etap badania pozwoli odpowiedzieć na pytanie czy zablokowanie działania cytokin produkowanych przez nabłonek dróg oddechowych zahamuje konwersję limfocytów Treg do exTreg.

Wyniki uzyskane w projekcie przyczynią się do poszerzenia wiedzy na temat roli limfocytów Treg w patologii układu odpornościowego. Informacje naukowe opracowane w trakcie badania, przyczynią się do rozwoju nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych astmy. Dodatkowo, pozwolą na lepsze zrozumienie innych schorzeń o podłożu immunologicznym, w tym chorób autoimmunologicznych.