

Włóknienie płuc jest coraz częstszą patologią w starzejącej się populacji światowej. Niestety, jest to zaburzenie źle rokujące: obecnie nie jest znany żaden skuteczny sposób jego leczenia a czas przeżycia jest dramatycznie niski (3-5 lat). Włóknienie definiowane jest jako nadmierna produkcja tkanki łącznej włóknistej w obrębie innej tkanki. W warunkach fizjologicznych (naprawa tkankowa, regeneracja) depozycja tkanki łącznej wzmacnia strukturę organu zapewniając jego prawidłowe funkcjonowanie. Z drugiej jednak strony, niekontrolowany, wzmożony proces włóknienia może prowadzić do utraty funkcji organu. W przypadku płuc konsekwencją włóknienia jest wyłączenie patologicznie zmienionej tkanki płucnej z wymiany gazowej, co prowadzi do niedotlenienia organizmu a w konsekwencji do zgonu. Spośród wielu chorób układu oddechowego w przebiegu których dochodzi do włóknienia płuc AZPP (alergiczne zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych) jest jedną z niewielu o znanej etiologii. Przyczyną AZPP jest powtarzające się narażenie na pył organiczny (cząsteczki pochodzenia roślinnego, zwierzęcego lub mikrobiologicznego). Na świecie miliony rolników oraz pracowników wielu innych gałęzi przemysłu jest zawodowo narażonych na pył organiczny. W konsekwencji AZPP jest jedną z najczęstszych przyczyn włóknienia płuc na świecie. Istnieje wiele odmian AZPP (płuco rolnika, płuco hodowcy ptaków, płuco młócającego, gorączka słodowa, korkowica, choroba drwali i wiele innych), które mają podobny przebieg kliniczny, ale są wywoływane przez różne składniki pyłów organicznych takie jak termofilne promieniowce, grzyby, bakterii gram-ujemnych, białka ptaków. Niezależnie od czynnika wywołującego AZPP powtarzające się uszkodzenia nabłonka układu oddechowego wywołane przewlekłą ekspozycją na pył organiczny prowadzą do zaburzeń naprawy tkankowej charakteryzującej się mobilizacją fibroblastów i ich różnicowaniem do miofibroblastów (komórki o cechach fibroblastów oraz komórek mięśni gładkich). Również komórki nabłonka oddechowego uczestniczą w tym procesie, określanym mianem transformacji epitelialno-mezenchymalnej (EMT), przybierając wydłużony kształt i uzyskując możliwość wytwarzania znacznych ilości substancji zewnątrzkomórkowych. Ostatnie badania wykazały, że w przypadku włóknienia płuc EMT oraz stan zapalny wzajemnie się napędzają aż do punktu w którym proces włóknienia nie może być już hamowany w drodze wyciszenia reakcji zapalnych. Ponieważ u podstaw włóknienia płuc leżą zaburzenia naprawy uszkodzonego nabłonka płuc zakładamy, że usprawnienie procesu regeneracji poprzez podanie naturalnego stymulatora tego procesu katelicydyny (peptyd antybakteryjny, kluczowy komponent odporności wrodzonej) zapobiegnie lub spowolni rozwój choroby lub być może odwróci patologiczne zmiany.

Celem projektu jest określenie możliwości wykorzystania podawanej wziewnie katelicydyny w prewencji i leczeniu włóknienia płuc. By osiągnąć ten cel zostanie zbadany wpływ podawanej wziewnie katelicydyny na tkankę płuc w warunkach fizjologicznych i patologicznych jak również zostanie określony molekularny mechanizm jej działania w mysim modelu AZPP.

Badania zostaną przeprowadzone w rozpoznawalnym na świecie mysim modelu AZPP, stworzonym przez nasz zespół, w którym włóknienie płuc jest indukowane przez powtarzające się inhalacje myszy szczepu C57BL/6J (predysponowane do włóknienia) ekstraktem zawierającym bakterie *Pantoea agglomerans* (składnik pyłu organicznego powszechnie występujący w przyrodzie zwłaszcza na powierzchni roślin; jeden z ważniejszych czynników etiologicznych AZPP). Badane czynniki (katelicydyna, *P. agglomerans*, PBS) zostaną wprowadzone do dróg oddechowych myszy w formie aerozolu za pomocą systemu do inhalacji. Grupy badane zostały tak dobrane by możliwym było uzyskanie odpowiedzi na następujące pytania: Jaki jest wpływ inhalacji z katelicydyną/ *P. agglomerans*/ PBS (rozpuszczalnik dla katelicydyny i ekstraktu *P. agglomerans*) na tkankę płuc? Czy włóknienie płuc wywołane ekspozycją myszy na *P. agglomerans* utrzyma się po zaprzestaniu inhalacji? Czy inhalacje katelicydyną zapobiegną włóknieniu płuc indukowanemu ekspozycją myszy na *P. agglomerans*? Jaki jest wpływ inhalacji PBS na włóknienie płuc wywołane ekspozycją myszy na *P. agglomerans*? Czy inhalacje katelicydyną są zdolne zredukować lub odwrócić proces włóknienia płuc wywołany u myszy ekspozycją na *P. agglomerans*? Odpowiedzi na powyższe pytania dostarczą wyniki analizy parametrów oddechowych zwierząt będących w eksperymencie oraz wyniki badań tkanki płuc pobranych od zwierząt. Próbkę tkanki płuc zostaną poddane następującym analizom: • badanie histopatologiczne pod kątem oznak stanu zapalnego oraz włóknienia; • pomiar markerów włóknienia; • analiza subpopulacji komórek płuc zaangażowanych w rozwój i utrzymanie włóknienia oraz uczestniczących w naprawie uszkodzeń wywołanych pyłem organicznym; • pomiar stężenia cytokin uczestniczących w procesach włóknienia i naprawie tkankowej; • analiza ekspresji genów markerów tranzykcji epitelialno-mezenchymalnej.