

Astma oskrzelowa jest dziś jedną z najpoważniejszych chorób cywilizacyjnych na świecie. W Polsce choruje na nią ok. 4 mln dorosłych i dzieci a liczba chorych stale rośnie.

Astma jest chorobą przewlekłą, która może utrudnić lub uniemożliwić normalne funkcjonowanie. Powoduje stan zapalny (opuchnięcie) dróg oddechowych i ich zwężenie, utrudniające oddychanie. Może wywoływać kaszel, uczucie ściskania w klatce piersiowej i świszczący oddech.

Zaostrzenia astmy oskrzelowej charakteryzują się narastającą dusznością, kaszlem, świszczącym oddechem lub uczuciem ściskania w klatce piersiowej. Jedną z najczęstszych przyczyn zaostrzeń astmy, które mogą być stanem zagrożenia życia, są infekcje dróg oddechowych. Wykazano, że 85–95% zaostrzeń astmy u dzieci i 60% u dorosłych spowodowane jest infekcjami wirusowymi, najczęściej rinowirusami.

Podczas przeziębienia (wywołanego przez zakażenie rinowirusem) wirus zwykle występuje w górnych drogach oddechowych i głęboko w płucach. W odpowiedzi, nasz organizm uruchamia odpowiedź immunologiczną, dzięki czemu następuje blokowanie rozprzestrzeniania się zakażenia w głąb oskrzeli. Jeśli jednak taki „stan alarmowy” (pobudzenie) trwa zbyt długo (przewlekłe), działa niekorzystnie i prowadzi do trwałego przebudowania układu oddechowego. Wówczas leczenie sterydami i lekami rozszerzającymi oskrzela jest niezwykle trudne, ponieważ zmiany w drogach oddechowych powodują brak reakcji na leki a tym samym pogorszenie jakości życia osoby chorej.

Dlatego głównym celem niniejszego projektu jest próba identyfikacji celu lub celów dla potencjalnych leków przeciwdziałających lub hamujących proces przebudowy dróg oddechowych. Celem przeprowadzanych doświadczeń będzie analiza wpływu zakażenia ludzkim rinowirusem (typu 16 i 2 - HRV16 i 2) na rozwój i regulację przebudowy na modelu linii komórkowych. Przeanalizowane zostaną związki bezpośrednio lub pośrednio związane z tym procesem:

- TGF- $\beta$ , MMP-9, ADAM33, YKL-40, (związki związane z powstawaniem i utrzymaniem procesu przebudowy dróg oddechowych)
- RXFP1 (receptor dla relaksyny)
- kolagen I (białko, które odkładając się pogrubia ścianki oskrzeli).
- $\alpha$ -SMA (znacznik przemiany komórek – fibroblastów w miofibroblasty (mające zdolność kurczenia)
- syntaza LTC4 (znacznik stanu zapalnego)

Dodatkowo oceniony zostanie wpływ wybranych czynników:

- relaksyny (hormon posiadający zdolność do stymulowania rozkładu kolagenu, którego nadmierna ilość wytwarzana jest w procesie przebudowy w drogach oddechowych)
- kurkuminy - substancji, która według wielu badań ma właściwości przeciwzapalne i wzmacniające działanie układu odpornościowego
- ciglitazonu – związku pobudzającego receptor PPAR- $\gamma$  – czynnika transkrypcyjnego, zaangażowanego m.in. w przebieg procesów zapalnych i odpowiedź immunologiczną

na ekspresję powyższych genów i stężenie ich produktów białkowych. Zbadana zostanie także ekspresja wymienionych genów w komórkach z płynu oskrzelowo-pęcherzykowego osób chorych na astmę oskrzelową w porównaniu do osób niechorujących na astmę.

Ponieważ przebudowa dróg oddechowych ma poważne konsekwencje dla funkcjonowania chorych na astmę oskrzelową, badanie tego procesu wydaje się konieczne dla ułatwienia chorym normalnego życia i ograniczenia objawów choroby. Badania prowadzone w tym obszarze zagadnień dotyczących przebudowy dróg oddechowych pozwolą na poszerzenie stanu wiedzy i lepsze zrozumienie jego mechanizmów; mogą także doprowadzić w przyszłości do powstania nowej grupy leków zmieniających ekspresję, aktywność oraz/lub transport czynników odpowiedzialnych za proces przebudowy. W dostępnym piśmiennictwie brak doniesień o lekach, które mogłyby hamować proces przebudowy drzewa oskrzelowego.

Projekt pozwoli dokładnie zrozumieć ścieżki przemian wywołujące i podtrzymujące proces przebudowy oskrzeli oraz ustalić potencjalne szlaki sygnałowe związane z jego regulacją, a tym samym wypełni istotną lukę w obecnym stanie wiedzy.