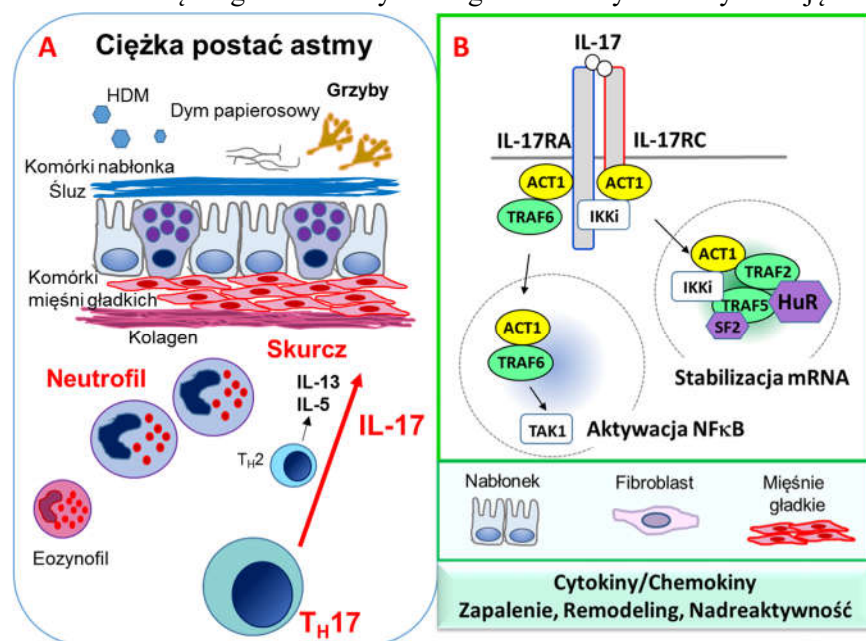


Astma jest przewlekłą chorobą dróg oddechowych, która dotyka około 300 milionów ludzi na świecie. Astmę charakteryzuje przewlekłe zapalenie, skurcz mięśni gładkich, nadreaktywność oskrzeli, zwężenie dróg oddechowych (obturacja) oraz nadmierna produkcja śluzu. Zmiany te są wynikiem kompleksowych oddziaływań pomiędzy komórkami układu odpornościowego, uwalnianymi przez nie mediatorami zapalenia oraz komórkami nabłonka i mięśni gładkich. Patogeneza astmy związana jest z nadwrażliwością na alergeny i w przeważającej części przypadków mamy do czynienia z astmą  $T_H2$ -zależną, charakteryzującą się naciekiem eozynofilów, wrażliwą na leczenie kortykosteroidami. W ostatnich latach wyodrębniono jednak grupę pacjentów z ciężką postacią astmy steroidoopornej, u których stwierdzono wysokie stężenie interleukiny-17 (IL-17) i neutrofilów w płucach. IL-17 produkowana jest głównie przez populację limfocytów  $T_H17$ , które w głównej mierze odpowiedzialne są za napływ neutrofilów do miejsc zapalenia (**Ryc. 1A**). Podczas gdy IL-17 jest krytyczna dla obrony organizmu przed patogenami zewnątrzkomórkowymi, jej nadmierna produkcja łączona jest z wieloma chorobami autoimmunologicznymi.

Molekularny mechanizm przekazu sygnału od receptora IL-17 nie został do tej pory całkowicie poznany. Badania prowadzone w naszym laboratorium oraz przez inne grupy pokazały, że stymulacja IL-17 prowadzi do relatywnie słabej aktywacji NF- $\kappa$ B i transkrypcji zaś główną funkcją tej cytokiny jest post-transkrypcyjna regulacja genów poprzez stabilizację informacyjnego RNA (ang. messenger, mRNA). Regulacja czasu półtrwania transkryptów jest jednym z najważniejszych mechanizmów regulacji ekspresji genów, mRNA wielu genów prozapalnych charakteryzuje wyjątkowo krótki czas półtrwania uniemożliwiający efektywną translację do białek. W trakcie naszych badań, mających na celu poznanie ścieżki przekazu sygnału z receptora IL-17, zidentyfikowaliśmy kilka czynników niezbędnych dla stabilizacji mRNA. Pokazaliśmy, że po stymulacji IL-17, białko adaptorowe Act1 jest fosforylowane przez kinazę IKKi i tworzy kompleks z TRAF2/TRAF5 pośredniczący w stabilizacji mRNA. Co więcej nasze najnowsze badania pokazały, że białko wiążące RNA – HuR, odgrywa krytyczną rolę w przekazie sygnału z receptora IL-17. HuR bezpośrednio wiąże się z mRNA i współzawodnicząc z białkami degradującymi RNA prowadzi do jego stabilizacji, a co za tym idzie, zwiększenia wydajności transkrypcji i translacji. Pokazaliśmy, że stymulacja IL-17 prowadzi do Act1-zależnej ubikwitynacji białka HuR, co umożliwia jego wiązanie do mRNA (**Ryc. 1B**). Usunięcie białka (nokaut warunkowy) HuR w komórkach epitelialnych płuc prowadziło do zmniejszania indukowanej IL-17 produkcji prozapalnych cytokin i chemokin oraz do zredukowanego nacieku neutrofilów. Nasze wyniki po raz pierwszy pokazały nie tylko, że HuR pełni ważną rolę w przekazie sygnału od IL-17, ale także sugerują, że HuR może pełnić ważną rolę w przebiegu ciężkiej, powiązanej z IL-17 odmiany astmy.

Opierając się na uzyskanych przeze mnie wynikach proponuję zbadać rolę białka HuR w odpowiedzi komórek nabłonka i mięśni gładkich dolnych dróg oddechowych na stymulację IL-17 oraz potwierdzić rolę białka HuR w

warunkach fizjologicznych z wykorzystaniem mysiego modelu ciężkiej postaci astmy, wywołanej grzybem *Aspergillus fumigatus*. Proponowane przez mnie badania po raz pierwszy pozwolą na zbadanie roli białka HuR w komórkach nabłonka i mięśni gładkich dolnych dróg oddechowych w kontekście powiązanej z IL-17, ciężkiej postaci astmy oraz będą miały istotne znaczenie dla rozwoju nowych terapii.



**Ryc.1. A.** Limfocyty  $T_H17$  i uwalniana przez nie IL-17 pełnią ważną rolę w ciężkiej, zależnej od neutrofilów astmie. IL-17 wpływa na wiele procesów w patogenezie astmy, włączając odpowiedź zapalną komórek nabłonka, nagromadzenie kolagenu, hiperplazja i skurcz komórek mięśni gładkich. **B.** Białko adaptorowe receptora IL-17 – Act1 oddziałuje z TRAF6 oraz kompleksem IKKi/HuR/TRAF2/5 i indukuje transkrypcyjną i post-transkrypcyjną kontrolę genów.