

Choroby śródmiąższowe płuc (ILD, z ang. *interstitial lung diseases*) to niejednorodna grupa około 200 nieinfekcyjnych i nienowotworowych jednostek chorobowych, w większości o nieznanym etiologii. Zachodzące w ich przebiegu zmiany obejmują przede wszystkim miąższ płucny, powodując zaburzenia wentylacji układu oddechowego o typie restrykcji oraz upośledzenie wymiany gazowej. W bardzo wielu przypadkach postępujące zmiany prowadzą do procesów włóknienia, które mogą też stanowić istotę schorzenia, jak na przykład w idiopatycznym włóknieniu płuc (IPF, z ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*). Najbardziej prawdopodobną przyczyną IPF są nieprawidłowo przebiegające procesy naprawy uszkodzonego nabłonka oddechowego pęcherzyków płucnych. Pod wpływem czynników wzrostu (TGF-beta, PDGF) w przestrzeni śródmiąższowej gromadzą się fibroblasty i miofibroblasty, prowadząc do włóknienia płuc i trwałego inwalidztwa oddechowego, a także przyczyniając się do przedwczesnych zgonów – średnia przeżycia chorego z IPF to 3 lata.

Podstawowym problemem w leczeniu chorób śródmiąższowych płuc jest brak efektywnej metody diagnostycznej. Obecnie rozpoznawanie stawiane jest przez konsylium złożone z pulmonologa, radiologa i patomorfologa na podstawie obrazu radiologicznego, histopatologicznego i danych klinicznych z wywiadu. Ponieważ jednak obraz ten w wielu jednostkach chorobowychILD jest podobny, rozpoznawanie jest obciążone dużą niepewnością a podejmowana terapia często nie jest skuteczna.

Jednym z głównych wyzwań stojących przed specjalistami zajmującymi sięILD jest opracowanie kompleksowej metody diagnostycznej, która pozwoliłaby w sposób jednoznaczny określić, z którą jednostką chorobową mamy do czynienia, umożliwiając szybkie wdrożenie właściwej terapii i poprawienie rokowań.

Dane literaturowe wykazują różnice w organizacji cytoszkieletu oraz różną kurczliwość fibroblastów w różnych chorobach śródmiąższowych płuc, np. w IPF i w niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniu płuc (NSIP, z ang. *nonspecific interstitial pneumonia*), co sugeruje, że także ich właściwości mechaniczne powinny być różne. Prowadzone badania wskazują też, że wzrost sztywności tkanki płucnej, obserwowany w chorobach śródmiąższowych płuc może być decydującym czynnikiem, który prowadzi do jej włóknienia a różnicowanie miofibroblastów można wymusić zmieniając elastyczność podłoża. Wydaje się zatem, że elastyczność może być parametrem, pozwalającym na jednoznaczne rozróżnienie fibroblastów pochodzących z IPF od tych z NSIP.

Głównym celem badań prowadzonych w ramach niniejszego projektu jest analiza chemicznych i mechanicznych właściwości fibroblastów z IPF i NSIP na podłożach elastomerowych (polidimetylosiloksan, PDMS) o różnej elastyczności, także imitujących trójwymiarową, porowatą strukturę tkanki płucnej oraz określenie zestawu parametrów fizykochemicznych, pozwalających na jednoznaczne rozróżnienie fibroblastów pochodzących z różnych jednostek chorobowych. Aby dogłębniej zrozumieć skomplikowane mechanizmy prowadzące do włóknienia w przypadku IPF i NSIP, wykorzystane zostaną także podłoża elastomerowe modyfikowane chemicznie za pomocą organosilanów lub białek macierzy zewnątrzkomórkowej. Wyniki prowadzonych eksperymentów będą stanowiły źródło informacji o właściwościach fibroblastów pochodzących z różnych jednostek chorobowychILD oraz o ich oddziaływaniu z otoczeniem o różnej elastyczności. Pozwoli to na lepsze zrozumienie mechanizmów komórkowych, które prowadzą do procesu włóknienia płuc. Określenie zestawu parametrów pozwalających na jednoznaczne rozróżnienie fibroblastów z IPF i NSIP może stanowić podstawę nowej metody diagnostycznej, która pozwoli na szybkie i jednoznaczne diagnozowanie pacjentów z chorobami śródmiąższowymi płuc, zwiększając ich szansę na wyleczenie i jednocześnie obniżając koszty terapii.