

Popularnonaukowe streszczenie projektu „7,8-dipodstawione pochodne teofiliny będące silnymi inhibitorami wybranych izoenzymów PDE, jako nowe związki o potencjale ograniczającym przebudowę drzewa oskrzelowego w astmie - badania w modelach *in vitro* i *in vivo*”

Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą zapalną dolnych dróg oddechowych. W ostatnich latach notuje się szczególnie wysoką zapadalność na tą chorobę w krajach wysoko uprzemysłowionych i rozwijających się. Astma oskrzelowa dotyka osoby w różnym wieku, jednak wśród dzieci jest najczęściej występującą chorobą przewlekłą. Astma towarzyszy choremu przez całe życie, powodując uciążliwe objawy, a w skrajnych przypadkach niekontrolowana lub źle leczona, może prowadzić do śmierci chorego. Główne objawy astmy to uciążliwy kaszel, ból w klatce piersiowej, świszczący oddech i duszność. Za rozwój tej choroby odpowiedzialny jest przede wszystkim przewlekły stan zapalny toczący się w drogach oddechowych. W trakcie przebiegu choroby oskrzela osoby chorej są naciekane przez liczne komórki układu odpornościowego oraz poddawane działaniu rozmaitych cytokin i czynników wzrostu przez nie uwalnianych. Związki te mają niekorzystny wpływ na strukturę całego drzewa oskrzelowego. Przedłużająca się ekspozycja na nie prowadzi do nieodwracalnych zmian w strukturze oskrzeli, określanych mianem remodelingu oskrzeli. Skutkiem takiej przebudowy jest przede wszystkim zwężenie się światła dróg oddechowych, co w konsekwencji prowadzi do ograniczenia ilości powietrza przez nie przepływającego. O ile współczesna farmakoterapia astmy oskrzelowej radzi sobie z przewlekłym stanem zapalnym, o tyle remodeling wciąż pozostaje poważnym problemem w leczeniu tej choroby.

Jednym z leków posiadających właściwości przeciwzapalne i rozkurczowe jest teofilina, jednak stosowanie tego leku w astmie oskrzelowej, ze względu na efekty uboczne ma obecnie marginalne znaczenie. Warto podkreślić, że teofilina jest inhibitorem enzymów z grupy fosfodiesteraz, mających szczególne znaczenie w nasilaniu reakcji zapalnych. W ostatnim czasie właśnie w tej grupie związków poszukuje się nowych potencjalnych leków przeciw astmatycznym. W naszym zespole zostały zsyntetyzowane nowe 7,8-dipodstawione pochodne teofiliny, związki szczególne posiadające aktywność przeciwzapalną ale przede wszystkim zdolne do jednoczesnego hamowania aktywności kilku izoenzymów fosfodiesteraz. Wstępne wyniki badań nad ich aktywnością przeciwzwłóknieniową są niezwykle obiecujące i skłaniają do podjęcia dalszej ewaluacji ich aktywności.

Remodeling dróg oddechowych jest procesem wieloetapowym. Wiadomo, że znaczącą rolę ogra w nim zwiększona proliferacja komórek mięśni gładkich i fibroblastów oskrzelowych, przekształcanie się fibroblastów oskrzelowych w miofibroblasty, zwiększone wydzielanie białek macierzy pozakomórkowej, a także nieodwracalne zmiany w nabłonku. Dlatego też w trakcie realizacji projektu wykonane zostaną eksperymenty wykorzystujące modele *in vitro* komórek nabłonka, mięśni gładkich oraz fibroblasty. Zbadany zostanie wpływ 7,8-dipodstawionych teofiliny na procesy związane z ekspresją genów określających fenotyp zwłóknieniowy, poziom wewnątrzkomórkowych białek będących markerami procesu włóknienia, a także wydzielanie przez komórki różnych składników zewnątrzkomórkowej macierzy łącznotkankowej. Badania zostaną wykonane na licznych liniach komórkowych poddanych działaniu wybranych cytokin i czynników wzrostu obecnych w drzewie oskrzelowym osoby chorej na astmę oskrzelową. W celu jeszcze dokładniejszego poznania właściwości anty astmatycznych 7,8-dipodstawionych pochodnych teofiliny dla dwóch najaktywniejszych związków związki zostaną wykonane doświadczenia w mysim modelu astmy oskrzelowej. Pozwoli to na rzeczywiste określenie potencjału przeciwzwłóknieniowego badanych związków, u myszy u których doświadczalnie wywołana zostanie astma oskrzelowa.

Uzyskane wyniki badań pozwolą odpowiedzieć na pytanie, czy w grupie badanych 7,8-dipodstawionych pochodnych teofiliny występują związki o potencjale sprzyjającym hamowaniu procesu przebudowy drzewa oskrzelowego, a także jaki jest mechanizm ich działania w poszczególnych typach komórek, zaangażowanych w remodeling. Niewątpliwie uzyskane wyniki poszerzą aktualny stan wiedzy dotyczący procesów przebudowy drzewa oskrzelowego w astmie oskrzelowej, a także otworzą nową perspektywę w poszukiwaniu wielowymiarowo działającego leku, skutecznego w leczeniu tej dotykającej coraz więcej ludzi na całym świecie choroby.