

### ***Astma – nierozwiązywalny problem współczesnej medycyny***

Astma oskrzelowa jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób przewlekłych - choruje na nią ok. 300 mln ludzi, a wskaźnik zachorowalności nieustannie wzrasta. Niestety, jest leczona tylko objawowo, co odbywa się głównie poprzez zastosowanie leków (sympatykomimetyków) i leków celujących w łagodzenie stanu zapalnego, wpływając w znikomym stopniu na zahamowanie przebudowy ściany drzewa oskrzelowego i zmiany strukturalne powstające w przebiegu choroby.

### ***Transformacja fibroblastów w miofibroblasty – przyjaciel, czy wróg?***

W procesach toczących się w oskrzelach, podczas rozwoju astmy, swój udział ma całe spektrum komórek: od komórek układu odpornościowego, przez komórki nabłonka (epitelium), komórki mięśni gładkich, po tworzące zrąb tkanki – fibroblasty. W zdrowym organizmie fibroblasty, czyli komórki tkanki łącznej, wytwarzają składniki macierzy zewnątrzkomórkowej, która, w postaci pozakomórkowej sieci białkowej, stanowi rusztowanie dla nich samych oraz dla innych komórek w tkance. Tak też jest w zdrowych oskrzelach. Jednak w wyniku przedłużającego się stanu zapalnego toczącego się w drogach oddechowych i czynników wydzielanych przez komórki podczas przebiegu astmy dochodzi do transformacji fibroblastów w miofibroblasty. Fibroblasty, które niegdyś produkowały odpowiednie ilości białek macierzy zewnątrzkomórkowej, produkują ich dużo więcej. Syntetyzowana jest także izoforma  $\alpha$  aktyny mięśni gładkich – białka charakterystycznego dla mięśni gładkich, które w fibroblastach nie powinno występować. Cechy te wspomagają naturalne procesy naprawcze w organizmie np. gojenie ran w skórze. Jednak w oskrzelach długotrwały proces zapalny prowadzi do wielu zmian patologicznych w budowie ściany oskrzeli zwanych remodelingiem. Jednym z jego elementów jest postępujące zwłóknienie tkanki pod warstwą nabłonka. Nadmierne odkładanie białek powoduje pogrubienie i usztywnienie ściany oskrzeli, a wyposażenie fibroblastów w białka kurczliwe – ich skurcz. Wiąże się to z utratą funkcjonalności drzewa oskrzelowego nasilając obturację, czyli upośledzenie przepływu powietrza spowodowane zmniejszeniem światła oskrzeli.

### ***Czy astmę można wyleczyć?***

Z pomocą w badaniach nad mechanizmami przejść fenotypowych przychodzą opracowane przez naukowców modele hodowli komórek *in vitro* od pacjentów z astmą i osób zdrowych. Dają one możliwość badania mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za w/w procesy. Za ich regulację w astmie odpowiedzialne są głównie wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacji związane z ścieżką sygnalizacyjną transformującego czynnika wzrostu typu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), którego wydzielanie podczas zapalenia w przebiegu astmy jest zwiększone. Badania wstępne potwierdzają, że szlak sygnalizacji powodujący zmiany pro-fibrotyczne jest szczególnie nasilony w astmie. Jednocześnie szlak działający anty-fibrotycznie jest uszkodzony. Dowiedziono doświadczalnie, że balans pomiędzy wspomnianymi szlakami można modulować na poziomie molekularnym w kierunku zarówno nasilenia jak i osłabiania zmian fibrotycznych.

W skład tkanki ściany oskrzeli wchodzi jednak wiele rodzajów komórek, a uważa się powszechnie, że zmiany patologiczne w procesie remodelingu zaczynają się od warstwy oskrzeli mającej kontakt ze środowiskiem, czyli od nabłonka. Ciągłe jednak nie zbadano wzajemnych interakcji pomiędzy komórkami w tkance oskrzeli, w której toczy się zapalenie. Poznanie modeli *in vitro* służących do badań wzajemnego oddziaływania pomiędzy komórkami nabłonkowymi i fibroblastami podczas stażu w uniwersytecie w Maastricht pozwoli na rozszerzenie prowadzonych badań o aspekty interakcji międzykomórkowych. Zbadany zostanie między innymi wpływ nabłonek oskrzelowych od astmatyków na proces transformacji fibroblastów w miofibroblasty w astmie, a także jego między- i wewnątrzkomórkowa regulacja na poziomie molekularnym w poszczególnych typach komórek.

Zrozumienie mechanizmów molekularnych transformacji fenotypowych fibroblastów w miofibroblasty, może dać podstawy do poszukiwania skutecznych strategii terapeutycznych astmy. Wyniki doświadczeń prowadzonych w ramach tego innowacyjnego projektu realizowanego przez autora mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie w badaniach nad substancjami skutecznie likwidującymi zmiany fibrotyczne w oskrzelach.