

Otyłość jest głównym czynnikiem ryzyka astmy, jednakże przyczyny wywołanego otyłością stanu zapalnego i rozwoju astmy nie są znane. Otyłość prowadzi do obwodowego stanu zapalnego o niskim nasileniu, który wpływa na inne narządy i tkanki. Nadmiar tkanki tłuszczowej wiąże się z cięższym przebiegiem astmy, częstszymi zaostrzeniami i gorszą odpowiedzią na leki przeciwzapalne. Badania wykazały, że nadmiar tkanki tłuszczowej zwiększa produkcję adipokin prozapalnych, które mogą nasilać zapalenie w drogach oddechowych. Jednak ponieważ nie wszyscy pacjenci z otyłością chorują na astmę, w projekcie założono, że istnieje inny mechanizm łączący stan zapalny tkanki tłuszczowej ze stanem zapalnym w płucach. Jedną z możliwości komunikacji między odległymi tkankami są pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (eksosomy) wydzielane przez prawie wszystkie typy komórek pod wpływem bodźców zapalnych lub stresu. Wcześniejsze badania wykazały, że tkanka tłuszczowa wytwarza 80% cząsteczek regulatorowych (miRNA) pochodzenia eksosomalnego, wydaje się zatem istotna w regulacji stanu zapalnego organizmu.

Hipoteza badawcza zakłada, że zmiany w stanie zapalnym astmy pod wpływem tzw. diety zachodniej (duża zawartość tłuszczu i węglowodanów) są wywołane poprzez krążące cząsteczki miRNA, które komunikują tkankę tłuszczową z drogami oddechowymi za pomocą eksosomów. Poza szeroko przebadaną rolę adipokin w regulacji stanu zapalnego, przyczyna zmiany fenotypu zapalnego w astmie u otyłych osób nie została poznana.

W pierwszym etapie wykorzystany będzie model zwierzęcy astmy i otyłości i określone zostaną zmiany w puli cząsteczek miRNA pod wpływem diety oraz ich związek z wykładnikami stanu zapalnego w drogach oddechowych u zwierząt z wywołaną astmą. Następnie, zamierzamy określić pulę miRNA w krwi dzieci otyłych chorujących na astmę i porównać ją do dzieci chorych na astmę o prawidłowej wadze i dzieci otyłych bez astmy. Umożliwi to wybór miRNA do eksperymentów funkcjonalnych w hodowlach komórek tkanki tłuszczowej i komórek nabłonka dróg oddechowych. Do tych komórek podawane będą analogi miRNA upakowane do eksosomów znakowanych fluorescencyjnie wywołując ich nadekspresję w komórkach docelowych by określić geny docelowe dla badanych miRNA. Geny te będą weryfikowane za pomocą systemu lucyferazowego i określenia ekspresji badanych białek. Następnie, badany będzie efekt wyciszenia wybranych miRNA metodą CRISPR-Cas9 u zwierząt doświadczalnych z wywołaną astmą, by sprawdzić potencjalny efekt przeciwzapalny konstruktów na drogi oddechowe.

Innowacyjny aspekt projektu stanowi zastosowanie celowanego wyciszenia miRNA ograniczonego do tkanki tłuszczowej i analiza efektu tego wyciszenia na stan zapalny dróg oddechowych. Może to w przyszłości pomóc w opracowaniu nowych leków przeciwzapalnych opartych o modyfikację miRNA. Identyfikacja predyktorów molekularnych astmy związanej z otyłością poprawi diagnostykę oraz przewidywanie odpowiedzi na terapię przeciwzapalną astmy. Wyniki projektu mogą być również wykorzystane do opracowania nowych leków ukierunkowanych na astmę związaną z otyłością u pacjentów, u których obecnie dostępne leki są nieskuteczne.

Ponadto, dostarczanie syntetycznych cząsteczek miRNA do organizmu może być w przyszłości obiecującą formą terapii związaną z chorobami zapalnymi. Biorąc pod epidemiczny wzrost częstości występowania otyłości w populacji, wyniki tego projektu mogą być przydatne do badań nad terapią ukierunkowaną na tkankę tłuszczową w chorobach związanych z otyłością takich jak insulinooporność, cukrzyca typu 2 czy zespół metaboliczny.