

## Rola odpowiedzi interferonowej w drogach oddechowych i jej wpływ na aktywację układu immunologicznego w przebiegu zespołu antysyntetazowego

Wyróżniono ponad 6 tysięcy różnych chorób rzadkich - takich, które dotyczą mniej niż 1 osobę na 2000. W Polsce na rzadkie schorzenia łącznie cierpi nawet 2,3-3 miliony osób, co stanowi około 7% populacji. Jedną z chorób rzadkich jest zespół antysyntetazowy, zaliczany do grupy idiopatycznych mioPATII zapalnych (IIM). W przebiegu zespołu antysyntetazowego występują charakterystyczne objawy kliniczne takie jak osłabienie i dolegliwości bólowe mięśni, zapalenie stawów, choroba śródmiąższowa płuc, objaw Raynauda oraz zmiany skórne o charakterze łuszczenia i pogrubienia skóry na dłoniach (tzw. objaw rąk mechanika). Choroba zwykle ma postępujący przebieg i może prowadzić do pogorszenia jakości życia, a nawet niepełnosprawności. Markerem immunologicznym zespołu antysyntetazowego jest obecność specyficznych autooprzeciwciał, tzw. przeciwciał antysyntetazowych. Chociaż wiemy o tej chorobie coraz więcej, przyczyny rozwoju zespołu antysyntetazowego wciąż nie są znane. Wiadomo, że w przebiegu tego zespołu dochodzi do zaburzenia układu odpornościowego a komórki układu odpornościowego, które w warunkach prawidłowych chronią organizm przed infekcjami, zaczynają atakować własne tkanki. Wiele badań wskazuje, że proces autoimmunizacji w zespole antysyntetazowym zaczyna się w obrębie dróg oddechowych. Górne drogi oddechowe stanowią pierwszą linię frontu w kontakcie organizmu ze światem zewnętrznym. Każdego dnia są narażone na kontakt z bakteriami i wirusami, alergenami czy zanieczyszczeniami środowiska, a w obrębie dróg oddechowych zachodzi nieustannie szereg procesów broniących nas przed szkodliwymi czynnikami. Obserwacje epidemiologiczne wykazały, że pacjenci przed rozwinięciem IIM częściej przechodzili infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych. Co ciekawe, obserwuje się sezonowość zachorowań na zespół antysyntetazowy ze szczytem przypadającym na marzec-kwiecień, co sugeruje możliwy związek choroby z narażeniem na sezonowo występujące patogeny. Ponadto obserwacje wskazują, że przed rozwojem zespołu antysyntetazowego pacjenci często są narażeni na szkodliwe wziewne zanieczyszczenia środowiskowe jak np. pyły, co uprawdopodobnia związek choroby z uszkodzeniem nabłonka dróg oddechowych. Interferony to białka, wytwarzane przez komórki naszego organizmu, mające na celu wzmocnienie ochrony przeciwwirusowej oraz regulację funkcjonowania układu odpornościowego.

W projekcie ocenimy odpowiedź układu odpornościowego w nabłonku dróg oddechowych pacjentów z zespołem antysyntetazowym, wywołaną aktywacją receptorów rozpoznających wirusy. Sprawdzimy czy wydzielanie interferonów w odpowiedzi na aktywację tych receptorów jest podobne do obserwowanego u zdrowych ochotników, czy może raczej nadmierne lub zaburzone. Porównamy populacje oraz aktywność komórek układu odpornościowego obecnych we krwi pacjentów z zespołem antysyntetazowym i zdrowych ochotników. Ocenimy także w jaki sposób infekcja tocząca się w drogach oddechowych wpływa na funkcjonowanie komórek układu odpornościowego obecnych we krwi.

Od uczestników badania pobierzemy komórki błony śluzowej nosa, z których następnie poprowadzimy hodowlę komórek nabłonkowych. W eksperymentach *in vitro* ocenimy odpowiedź immunologiczną na aktywację receptorów RIG-I/MDA5 oraz TLR9 rozpoznających wirusy. Z krwi obwodowej wyizolujemy komórki układu odpornościowego, ocenimy je pod kątem aktywności a następnie będziemy stymulować je interferonami oraz nadsączem z hodowli komórek nabłonkowych nosa, oceniając jak stymulacja wpływa na funkcjonowanie tych komórek i wydzielanie przez nie substancji, niezbędnych w obronie organizmu. W projekcie wykorzystamy najnowocześniejsze technologie, w tym reakcję łańcuchową polimerazy (PCR) oraz cytometrię przepływową.

Mamy nadzieję, że wyniki naszego badania przybliżą środowisko naukowe immunologów i lekarzy reumatologów do zrozumienia procesów prowadzących do rozwoju zespołu antysyntetazowego. Liczymy, że umożliwią przełom w zrozumieniu idiopatycznych mioPATII zapalnych i zespołu antysyntetazowego i otworzą możliwości skuteczniejszego leczenia tej choroby.