

## **Długotrwała terapia aspiryną jako predyktor zmniejszonej podatności na zakażenie SARS-CoV-2 w zaostrzonej chorobie układu oddechowego wywołanej aspiryną**

Choroba układu oddechowego z zaostrzeniem aspiryny (AERD) charakteryzuje się obecnością astmy, przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok z polipowatością nosa (CRwNP) oraz ostrymi reakcjami oddechowymi wywołanymi przez aspirynę i inne inhibitory cyklooksytgenazy-1. Desensytyzacja na aspirynę, a następnie codzienne stosowanie aspiryny jest skutecznym sposobem leczenia zaostrzonej aspiryną choroby układu oddechowego (AERD). U pacjentów leczonych aspiryną z AERD zaobserwowano, że nie chorują na koronawirusa z grupy 2 (SARS-CoV-2) ani nie rozwijają choroby (COVID19). Istnieje pilna potrzeba zrozumienia patogenezы SARS-CoV-2, który powoduje chorobę COVID-19. Białko SARS-CoV-2 spike (S) wiąże enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2) i wspólnie z proteazami gospodarza, głównie przez błonową proteazę serynową 2 (TMPRSS2), wspomaga wejście do komórek. ACE2 i TMPRSS2 ulegają ko-ekspresji w nabłonku dróg oddechowych i komórek płwociny, podczas gdy CD147 (BSG) i CD26 (DPP4) ulegają ekspresji zarówno w komórkach nabłonka, jak i komórkach odpornościowych. W kilku badaniach na ludziach stwierdzono podwyższenie poziomu ekspresji genu dla interferonu (ISG) w komórkach wykazujących ekspresję ACE2. Zaobserwowano również podwyższenie poziomu ACE2 w komórkach oskrzeli traktowanych interferonem typu I lub II. Naszym celem jest ustalenie, czy leczenie aspiryną, która hamuje enzym cyklooksytgenazę-1, może służyć jako predyktor zmniejszonej podatności na zakażenie SARS-CoV-2 i chorobę COVID-19 w AERD. Podejmujemy również próbę oceny cech genetycznych, które mogą przewidywać lub osłabiać zakażenie SARS-CoV-2 podczas leczenia dużymi dawkami aspiryny. Zamierzamy ocenić ekspresję genów dla interferonów, znanych receptorów SARS-CoV-2 i innych transkryptomów 96 genów w płwocinie i komórkach nosa, a także ocenić związek między tą ekspresją a długotrwałą terapią aspiryną w dużych dawkach u pacjentów z AERD. Postawiliśmy hipotezę, że długoterminowa terapia aspiryną w dużych dawkach prowadzi do obniżenia ekspresji receptora ACE2 i genu stymulowanego interferonem (ISG) w płwocinie i komórkach nosa u pacjentów z AERD. Takie skutki były wcześniej opisane w przypadku kortykosteroidów wziewnych w astmie. Spekulujemy, że aspiryna powoduje jeszcze niższą ekspresję ACE2, TMPRSS2, CD147 (BSG) i CD26 (DPP4) w komórkach płwociny i nosa. Ponadto założyliśmy, że aspiryna może wpływać na ekspresję interferonów  $\alpha 1$  (IFNA1),  $\beta 1$  (IFNB1),  $\gamma$  (IFNG), a także  $\lambda 1$  i  $\lambda 2$  (IFNL1 i IFNL2). Nasze wstępne badania wykazały różnice w ekspresji genów interferonów w komórkach płwociny między zdrowymi (n = 13) a pacjentami z AERD (n = 26).