

Pleiotropowe efekty nowoczesnych terapii biologicznych astmy ciężkiej w zakresie regulacji poziomu alarmin (IL-25, IL-33, TSLP), wolnego receptora ST2 oraz remodelingu oskrzeli

Astma jest jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych układu oddechowego. Powstaje głównie w mechanizmie alergicznym w reakcji na bodźce zewnętrzne takie jak alergeny wziewne (pyłki drzew, traw, sierść zwierząt, roztocza), może się także rozwijać na podłożu innym niż alergiczne. Objawy astmy obejmują duszność, kaszel, świsty oddechowe, uczucie ucisku w klatce piersiowej i wiele innych.

W patogenezie astmy kluczową rolę odgrywają reakcje ze strony układu immunologicznego. Komórki tego układu, pod wpływem bodźców zewnętrznych lub wewnętrznych wydzielają szereg cząsteczek sygnałowych (cytokin), które są odpowiedzialne za rozwój procesu zapalnego w oskrzelach, co leży u podłoża patogenezy astmy. Wśród wielu takich cytokin, za szczególnie istotne i intensywnie badane uznaje się tzw. alarminy, czyli cząsteczki wyzwalane m.in. przez komórki nabłonka dróg oddechowych pod wpływem bodźca zewnętrznego i prowadzące do dalszego rozwoju zapalenia w oskrzelach. Skutkuje to przewlekłym zapaleniem, które doprowadza do objawów astmy ze strony oskrzeli. Wśród konsekwencji tego zjawiska możemy wyróżnić proces remodelingu oskrzeli, czyli stopniowej przebudowy składu i struktury dróg oddechowych. Długotrwałymi konsekwencjami tego zjawiska jest utrwalone ograniczenie funkcji płuc i ograniczona odpowiedź na leki.

W leczeniu astmy dominującą rolę odgrywają leki wziewne – rozszerzające oskrzela (β_2 -mimetyki) i zmniejszające lokalny proces zapalny (glikokortykosterydy). Najciężej chorzy mogą obecnie korzystać z nowoczesnych metod leczenia astmy ciężkiej, jakimi są leki biologiczne – przeciwciała monoklonalne blokujące kluczowe cytokiny patogenezy astmy. W dotychczasowej literaturze znajdziemy jedynie nieliczne i niekompletne badania w zakresie oceny wpływu leczenia biologicznego astmy ciężkiej omalizumabem, mepolizumabem bądź benralizumabem na poziom kluczowych cytokin zapalnych, jakimi są alarminy, a także ich wpływu na remodeling oskrzeli.

Niniejszy projekt stanowi próbę odpowiedzi na pytanie, czy nowoczesne leki biologiczne stosowane w astmie ciężkiej (omalizumab, mepolizumab i benralizumab), oprócz swojego dotychczas udowodnionego wpływu na przebieg choroby, posiadają inne (pleiotropowe) efekty w zakresie modulacji stężeń alarmin (IL-25, IL-33 i TSLP) i wolnego receptora IL-33 - sST2 oraz remodelingu oskrzeli.

Celem odpowiedzi na pytanie badawcze poddamy 6-miesięcznej obserwacji 45 chorych poddanych leczeniu omalizumabem, mepolizumabem lub benralizumabem. Ocenie poddamy stężenie alarmin i receptora sST2 we krwi i popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych oraz histologiczną budowę ściany oskrzeli (w biopsji przezoskrzelowej) i immunоекспресја alarmin w komórkach nabłonka oskrzeli przed rozpoczęciem leczenia biologicznego astmy ciężkiej oraz po 6 miesiącach leczenia biologicznego.

Projekt pozwoli ocenić, czy obecnie stosowane w leczeniu astmy ciężkiej leki biologiczne istotnie wpływają na kluczowe w rozwoju przewlekłego procesu zapalnego oskrzeli cytokiny (alarminy). Poznamy także odpowiedź na pytanie, czy leki te istotnie zmniejszają remodeling oskrzeli, czyli proces długotrwałej i utrwalonej przebudowy ścian oskrzeli. Dowiemy się także, czy poziom remodelingu oskrzeli koreluje z poziomem ważnych cytokin zapalnych, jakimi są alarminy. Pozwoli to uzupełnić lukę w wiedzy na temat dodatkowych działań tych nowoczesnych leków i ocenić skuteczność ich stosowania w zakresie modulacji długotrwałych następstw astmy (czyli remodelingu oskrzeli).