

Wirusy układu oddechowego mogą infekować nabłonek górnych i dolnych dróg oddechowych i powodować łagodne infekcje, a także poważne, zagrażające życiu zapalenia płuc i ciężkie ostre zespoły oddechowe (SARS). Są główną przyczyną zaostrzeń astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Wirusy oddechowe, takie jak HRV (*Picornaviridae*), HCoV (*Coronaviridae*) i RSV (*Paramyxoviridae*) są jednoniciowymi wirusami RNA indukującymi wrodzoną i adaptacyjną odpowiedź immunologiczną. Zaobserwowaliśmy i opublikowaliśmy, że HRV16 może *in vitro* infekować śródbłonek naczyń płucnych i wywoływać odpowiedź przeciwwirusową i zapalną. We wstępnych badaniach potwierdziliśmy zakażenie śródbłonka płuc ludzkim niskopatogennym koronawirusem HCoV229E.

W projekcie stawiamy hipotezę, że śródbłonek naczyń płucnych może być zainfekowany wirusami układu oddechowego podczas infekcji wirusowych dróg oddechowych. Będąc źródłem mediatorów przeciwwirusowych i zapalnych, może aktywnie uczestniczyć w tworzeniu odporności przeciwwirusowej. Przewlekły stan zapalny występujący w immunopatologii astmy i POChP mogą determinować zdolność śródbłonka naczyń płucnych do generowania odporności przeciwwirusowej wobec wirusów oddechowych. Głównym celem projektu jest potwierdzenie tej hipotezy. Drugim celem jest ocena, czy przewlekłe niedotlenienie dróg oddechowych może wpływać na odporność przeciwwirusową śródbłonka naczyniowego płuc.

Dlaczego śródbłonek naczyniowy może brać udział w odpowiedzi przeciwwirusowej? Ponieważ posiada receptory wejścia wirusów układu oddechowego (HRV, HCoV, RSV), posiada receptory rozpoznawania wzorców (TLR, RLR, NLR) zdolne do wykrywania wirusowego RNA; generuje mechanizmy odpowiedzialne za zależną od IFN odporność przeciwwirusową, jest silnym źródłem cytokin i mediatorów zapalnych i może oddziaływać z komórkami tkanek gospodarza i komórkami odpornościowymi; wreszcie może profesjonalnie prezentować antygen limfocytom Th, kształtując w ten sposób odporność nabytą.

Badanie zostanie przeprowadzone na tkankach płuc i śródbłonku naczyniowym wyizolowanym z tkanek płuc uzyskanych od pacjentów podczas torakoskopii lub operacji chirurgicznej na płucach z powodów diagnostycznych/lecniczych. Do badania będą włączone osoby z astmą alergiczną, POChP i pacjenci bez przewlekłych zapalnych chorób dróg oddechowych. W układach eksperymentalnych zostaną przeanalizowane kwestie obejmujące: podatność śródbłonka naczyń płucnych na wirusy układu oddechowego, takie jak HRV16, HCoV229E i RSV oraz jego potencjał do generowania odpowiedzi przeciwwirusowej i zapalnej. Dodatkowo podobny układ eksperymentów zostanie wykonany w warunkach hipoksji odzwierciedlających przewlekłe niedotlenienie, które może wystąpić u pacjentów z astmą i POChP.

Jaki jest potencjalny wpływ projektu na badania i wiedzę? Może zmienić zrozumienie wpływu wirusów oddechowych na generowanie odpowiedzi przeciwwirusowej podczas infekcji wirusowych dróg oddechowych. Może przededefiniować wiedzę na temat różnic w odporności przeciwwirusowej w przewlekłym stanie zapalnym z uwzględnieniem śródbłonka naczyniowego. Dzięki zrozumieniu udziału śródbłonka w immunopatologii przewlekłego zapalenia może nastąpić rozwój skoncentrowanego na śródbłonku naczyniowym podejścia zapobiegawczego w przewlekłych chorobach zapalnych dróg oddechowych. Projekt umożliwi opracowanie nowatorskiego podejścia do leczenia wirusowych infekcji dróg oddechowych w oparciu o terapie skoncentrowane na śródbłonku naczyniowym u osób zdrowych, chorych na astmę i POChP.