

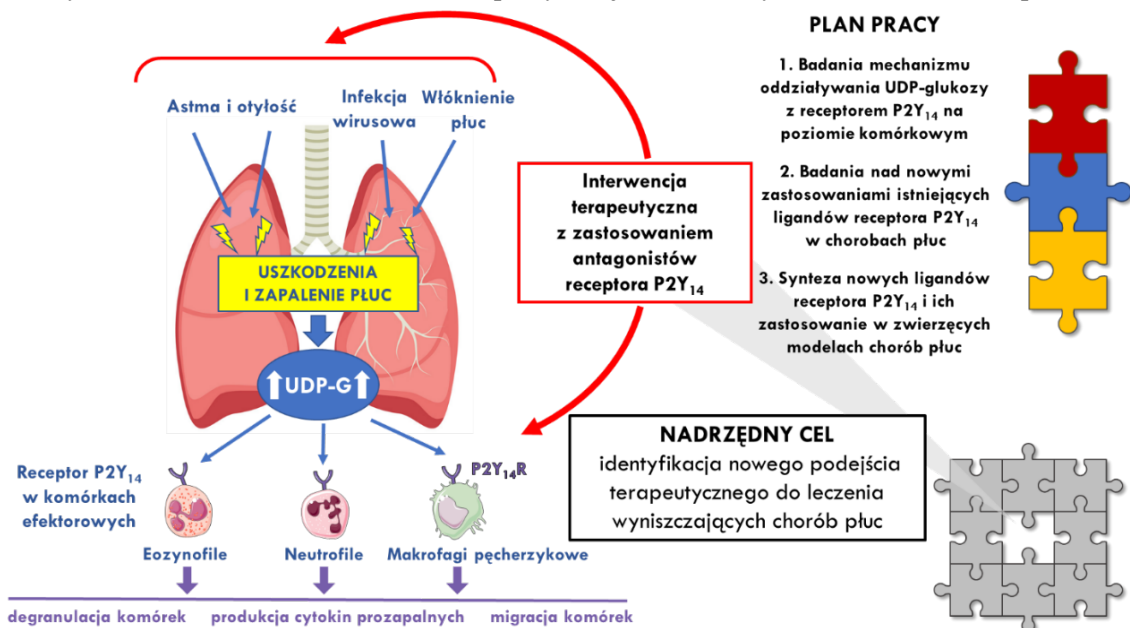
## Oddziaływanie UDP-glukozy z receptorem P2Y<sub>14</sub> jako punkt uchwytu w poszukiwaniu nowatorskich terapii chorób płuc o podłożu zapalnym

**Choroby płuc to jedne z najczęstszych schorzeń na świecie.** Jednostki takie jak astma czy idiopatyczne włóknienie płuc są wynikiem toczących się procesów zapalnych. Astma to przewlekła choroba oskrzeli, w której drogi oddechowe nadmiernie reagują na czynniki zewnętrzne, takie jak dym, zanieczyszczenie powietrza i alergeny. Oskrzela stają się węższe z powodu postępującego stanu zapalnego w tkance wyściełającej drogi oddechowe, co skutkuje objawami duszności oraz trudności w oddychaniu. Włóknienie płuc to kolejna przewlekła choroba dróg oddechowych. Jest związana z bliznowaceniem lub zgrubieniem płuc, co wpływa negatywnie na wymianę tlenu. Etiopatologia tego schorzenia jest wciąż niedokładnie poznana. Włóknienie płuc może powodować suchy kaszel, a także zmęczenie, niewyjaśnioną utratę wagi i bóle mięśniowo-szkieletowe.

W ostatnim czasie infekcje wirusowe znalazły się w kręgu zainteresowania całego społeczeństwa z powodu pandemii COVID-19, wywołanej przez nowego koronawirusa wykrytego po raz pierwszy pod koniec 2019 roku. Choroba ta, podobnie jak inne infekcje wirusowe, może powodować niebezpieczne powikłania, takie jak zapalenie płuc, a w najcięższych przypadkach prowadzić do zespołu ostrej niewydolności oddechowej.

**Dostępne terapie chorób płuc mogą być skuteczne w leczeniu objawowym, ale nie usuwają przyczyny.** Często stosowanymi lekami pierwszego rzutu są kortykosteroidy, których używanie wiąże się z wieloma skutkami ubocznymi, w tym kandydozą, zaćmą i osteoporozą. **Biorąc pod uwagę, że ponad 35 milionów ludzi w Stanach Zjednoczonych żyje z przewlekłą chorobą płuc, a całkowity koszt leczenia szacuje się na około 154 miliardy dolarów rocznie, istnieje silne zapotrzebowanie na innowacyjne i skuteczne terapie, które mogą spowolnić postęp chorób płuc o podłożu zapalnym.**

Projekt ma na celu udowodnić słuszność założenia o możliwości zastosowania antagonistów receptora purynergicznego P2Y<sub>14</sub> (P2Y<sub>14</sub>R) w terapiach wybranych chorób płuc, związanych ze zwiększonym uwalnianiem endogennego mediatora prozapalnego i agonisty P2Y<sub>14</sub>R – urydynodifosforanu glukozy (UDP-G). Ten stosunkowo słabo poznany cel biologiczny charakteryzuje się dominującą ekspresją w komórkach układu immunologicznego, co sugeruje, że P2Y<sub>14</sub>R i jego ligandy, odgrywają kluczową rolę w przebiegu procesów zapalnych. Nadrzędnym celem projektu jest **zapropozowanie nowych interwencji terapeutycznych w chorobach płuc**, które działałyby samodzielnie lub pomogłyby zmniejszyć dawkowanie aktualnie stosowanych leków, w tym glikokortykosteroidów i leków biologicznych. Projekt składa się z trzech głównych, komplementarnych obszarów badawczych (**Rysunek 1**). Rozpoczyna się szczegółowymi badaniami mechanizmu oddziaływania UDP-G z receptorem P2Y<sub>14</sub> na poziomie komórkowym, a następnie koncentruje się na ocenie możliwości zastosowania istniejących antagonistów P2Y<sub>14</sub>R w chorobach płuc: **astmie ze współistniejącą otyłością, infekcjach wirusowych i idiopatycznym włóknieniu płuc**. Ostatecznie, projekt ma na celu opracowanie nowych ligandów P2Y<sub>14</sub>R o ulepszonych właściwościach lekopodobnych oraz ocenę ich skuteczności terapeutycznej w zwierzęcych modelach chorób płuc.



**Rysunek 1.** Główne założenia proponowanego projektu, plan pracy oraz nadrzędny cel planowanych badań.

W wyniku proponowanych badań zweryfikujemy potencjał receptora P2Y<sub>14</sub> jako celu terapeutycznego w schorzeniach płuc o podłożu zapalnym oraz dostarczymy nowych, ulepszonych narzędzi farmakologicznych, których zastosowanie może zaowocować zidentyfikowaniem zupełnie nowego podejścia terapeutycznego do leczenia wyniszczających chorób dróg oddechowych.