

Tytuł projektu: Ograniczenie śmiertelności w przebiegu COVID-19 poprzez poszukiwanie mechanizmów i metod terapii zespołu burzy cytokinowej

Kierownik projektu: Prof. dr hab. n. med. Marcin Mycko

Jednostka badawcza: Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Głównym celem niniejszego projektu jest odkrycie mechanizmów zespołu burzy cytokinowej (CSS) oraz opracowanie i przetestowanie metod terapeutycznego zapobiegania lub leczenia tego stanu. COVID-19 jest skutkiem infekcji koronawirusem typu 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV-2). Objawy kliniczne COVID-19 u większości pacjentów mają charakter łagodny lub umiarkowanie ciężki, ale u około 20% chorych dochodzi do rozwoju ciężkiego zapalenia płuc. Około 3% pacjentów rozwija się najbardziej niebezpieczną formę COVID-19, która łączy rozwój zespół ostrej niewydolności oddechowej, wstrząsu septycznego i niewydolności wielonarządowej. Objawy te są związane z zespołem burzy cytokinowej (cytokine storm syndrome, CSS). Rozwój CSS w przebiegu COVID-19 ma bardzo złe rokowanie i jest główną przyczyną zgonów wynikających z zakażenia SARS-CoV-2. Dlatego pilnie potrzebne jest wyjaśnienie mechanizmów prowadzących do rozwoju CSS podczas COVID-19 i odkrycie metod na przeciwdziałanie tej nadmiernej aktywacji układu odpornościowego, aby zmniejszyć śmiertelność SARS-CoV-2. W tym celu użyjemy modelu CSS opartego na stymulacji *in vitro* komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) za pomocą superagonistycznego przeciwciała monoklonalnego anty-CD28, TGN1412. Ten model jest wynikiem nieudanego badania klinicznego, gdy podanie TGN1412 doprowadziło do CSS u wszystkich uczestników tej próby. W ten sposób odkryto, iż stymulacja TGN1412 prowadzi do rozwoju zmian układu odpornościowego przypominających te, które zachodzą w przebiegu CSS. W celu ułatwienia zrozumienia mechanizmów CSS oraz szybkiego i skutecznego przeszukiwania potencjalnych metod interwencji terapeutycznej w tym zespole, postanowiliśmy zastosować ten właśnie model *in vitro*, z wykorzystaniem PBMC i stymulacji ich za pomocą TGN1412. W celu szczegółowego przestudiowania mechanizmów naszego modelu CSS zastosujemy metody wysokoprzepustowego sekwencjonowania transkryptomu pojedynczej komórki. Nasza grupa, dzięki wcześniejszym badaniom nad mechanizmami rozwoju stwardnienia rozsianego, zdobyła duże doświadczenie w analizie populacji proautoreaktywnych komórek układu odpornościowego. Wykorzystamy naszą wiedzę, aby odkryć mechanizmy kontrolujące rozwój CSS, a także zidentyfikować główne ścieżki, które mogą być wykorzystane dla interwencji terapeutycznej w tym zespole. Co więcej chcielibyśmy zastosować model stymulacji TGN1412 jako sposób na testowanie już dostępnych metod immunomodulacji oraz poszukiwania nowych sposobów dla skutecznego przeciwdziałania rozwojowi CSS. Uważamy, że nasz model badań przesiewowych CSS przyczyni się do przyspieszenia przeprowadzania skutecznych badań terapeutycznych u pacjentów z COVID-19.

Schemat badania: Stymulacja TGN1412 jako model badania mechanizmów zespołu burzy cytokinowej w COVID-19, a także jako platforma do opracowywania i testowania mechanizmów przeciwdziałania nadaktywności immunologicznej.

