

Tytuł projektu: „**Ocena roli inflamasomu w patogenezie COVID-19 - opracowanie platformy badawczej *in vitro***”.

Kierownik: dr n. med. Tomasz Skirecki

Wirus SARS-CoV-2 jest nowym koronawirusem wywołującym u ludzi zapalenie płuc prowadzące nawet w 20% przypadków do ostrej niewydolności oddechowej, wymagającej intensywnego leczenia. Choroba wywołana przez nowego koronawirusa została nazwana COVID-19 i stała się priorytetowym problemem opieki zdrowotnej na całym świecie. Do tej pory nie opracowano skutecznego leczenia przyczynowego, które zmniejszałoby śmiertelność lub łagodziłoby objawy choroby. Nasza hipoteza zakłada, że ciężki przebieg choroby, związany z uszkodzeniem płuc i zaburzeniami krzepnięcia krwi spowodowany jest przez nadmierną aktywację jednego ze szlaków wewnątrzkomórkowych, tzw. inflamasomu. Formowanie kompleksu inflamasomu stanowi wczesny i silny mechanizm odpowiedzi komórek organizmu na infekcję. W wyniku jego aktywacji, dochodzi do wydzielania silnie działających mediatorów zapalnych, takich jak IL-1, IL-18 oraz do uszkodzenia i śmierci zakażonej komórki. Nieprawidłowa aktywacja inflamasomu jest związana ciężkim przebiegiem niektórych chorób wirusowych, np. grypy. Wirus SARS-CoV-2 może zakażać komórki nabłonkowe, śródbłonkowe w płucach i prawdopodobnie makrofagi (które dodatkowo mogą być aktywowane przez mediatory produkowane przez zakażone komórki nabłonkowe i śródbłonkowe).

Celem projektu jest zbadanie czy nadmierna aktywacja inflamasomu w komórkach płuc przez białka wirusa SARS-CoV-2 odgrywa istotną rolę w patogenezie COVID-19. Nasza hipoteza zakłada, że aktywacja inflamasomu powoduje śmierć komórek w płucach i rozwój reakcji zapalnej prowadzącej do ostrej niewydolności oddechowej. Aby zweryfikować tę hipotezę opracowana zostanie platforma umożliwiającą wysokoprzepustowe badanie aktywacji inflamasomu przez wybrane białka wirusowe. Optymalizacja tego modelu pozwoli także na szybkie badanie potencjalnych leków hamujących ten proces.

Białka wirusa SARS-CoV-2, będą dostarczane do ludzkich komórek płuc (nabłonkowych i śródbłonkowych) za pomocą technik biologii molekularnej. Aktywacja kompleksu inflamasomu i śmierć komórek będą badane w czasie rzeczywistym dzięki zastosowaniu technik obrazowania z wykorzystaniem fluorescencji i luminescencji. Badania te przeprowadzone zostaną zarówno w liniach komórkowych jak i komórkach wyizolowanych od ludzi. Ponieważ makrofagi są ważnymi komórkami sterującymi odpowiedzią odpornościową w płucach, zostanie zbadane jaki wpływ na te komórki mają substancje wydzielane przez komórki śródbłonkowe i nabłonkowe z aktywowanym inflasomem. Zbadana zostanie także skuteczność substancji hamujących białka inflamasomu, będących zarejestrowanymi lekami.

Zaplanowane badania umożliwią dogłębne zbadanie wczesnych etapów odpowiedzi w komórkach płuc na zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Nowatorskie podejście, polegające na zastosowaniu metod biologii molekularnej do naśladowania aspektów zakażenia wirusem w połączeniu z wysokoprzepustowymi metodami badania aktywacji inflamasomu tworzy unikalne możliwości zbadania oddziaływań pomiędzy białkami wirusa, komórkami organizmu i interakcjami pomiędzy tymi komórkami. Wyniki przedstawionego projektu mogą znacząco zwiększyć wiedzę na temat patogenyzy zakażenia SARS-CoV-2. Ponadto, przetestowane zostaną substancje o wysokim potencjale do szybkiego wdrożenia do testów przedklinicznych i klinicznych. Wyniki naszych badań o charakterze podstawowym będą mogły być również odniesione do badań klinicznych prowadzonych przez naszych współpracowników z European Group on Immunology of Sepsis.