



Pradėtas vykdyti naujas Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas mokslininkų grupių projektas „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“

Virginija Kalinauskaitė, Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Efektyvaus astmos gydymo svarba neabejoja ja sergantys asmenys, ekonomine nauda – darbdaviai, socialine – visuomenės atstovai. Šia liga serga ištis daug žmonių – beveik 300 mln. planetos gyventojų, o kai kuriose pasaulio šalyse sergamumas siekia net iki 18 proc. populiacijos (PSO duomenimis). Europos plaučių fondo (angl. *European Lung Foundation*) ir Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) duomenimis, astma, būdama viena dažniausių kvėpavimo takų ligų, pagal tiesiogines ir netiesiogines metines išlaidas užima antrą vietą – 72,2 mlrd. eurų. Pagrindinis astma sergančių asmenų gydymo tikslas – gera astmos kontrolė. Naujų, dar neatrastų astmos patogenezės aspektų išsiaiškinimas gali turėti didelės naudos optimizuojant esamą ar kuriant naują astmos gydymo koncepciją. Pastaruoju metu ši sritis intensyviai tyrinėjama mokslininkų. Aktyvūs astmos patogenezės tyrimai vykdomi ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje.

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kurios patogenezei būdinga ne tik išnykstanti bronchų obstrukcija ir bronchų hiperreaktyvumas, padidėjęs aktyvių uždegimo ląstelių bei uždegimo mediatorių kiekis, bet ir bronchų struktūriniai pokyčiai. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės, išskirdamos uždegimo mediatorius chemokinus, aktyviai dalyvauja kvėpavimo takų uždegimo procesuose. Nustatyta, kad sergant astma vyksta šių rau-

menų ląstelių proliferacija bei tarpląstelinės medžiagos baltymų gamyba. Kvėpavimo takų struktūriniai pokyčiai atsiranda padidėjus taurinių ląstelių kiekiui, formuojantis poepitelinei fibrozei, padidėjus kolageno nusėdimui kvėpavimo takų sienelėje, hipertrofuoiant kvėpavimo takų lygiesiems raumenims ir formuojantis naujoms kraujagyslėms. Struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai gali būti negrįžtami, paprastai pasireiškia klinikiniais simptomais ir blogina ligos eigą, todėl labai svarbu suprasti ir surasti, kokie yra pagrindiniai šiuos pokyčius sukeltantys veiksniai. Manoma, kad eozinofilai, pagrindinės uždegimo ląstelės (ypač sergant alergine astma), skatina bronchų lygiųjų raumenų remodeliavimąsi. Pirmą kartą eozinofilų įtaką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms tyrė Halwani su kolegomis (2013) ir nustatė, kad, sergant astma, bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją netiesiogiai per išskiriamus leukotrienus sukelia eozinofilai, nors galimas ir tiesioginis eozinofilų poveikis ląstelėms per adheziją. Formuojantis poepitelinei fibrozei, svarbų vaidmenį atlieka beta transformuojantis augimo faktorius (TGF-β), kuris skatina tarpląstelinės medžiagos baltymų raišką. Eozinofilų gaminami citokinai keičia Th2 limfocitų atsaką, dėl to makrofagai pradeda gaminti TGF-β1, kuris stimuliuoja tarpląstelinės medžiagos gamybą (Fanta ir kt., 1999; Holgate, 2001). TGF-β yra susijęs su Wingless baltymo/integracijos-1 (WNT) signaliniu keliu ir dalyvauja kaupiantis tarpląstelinei medžiagai. Nepaisant,

kad bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse vyksta gausybės WNT ligandų raiška, galimai svarbiausias iš jų yra nekanoninis WNT-5A. Įdomu, kad astma sergančių ligonių bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse nustatoma WNT-5A raiška yra du kartus didesnė nei ja nesergančių. Sharma su kolegomis (2010) patvirtino, kad genų polimorfizmas WNT signaliniame kelyje yra susijęs su sutrikusia vaikų, sergančių astma, plaučių funkcija. Kumawat su kolegomis (2013) pirmą kartą nustatė nekanoninių WNT signalinę reikšmę bronchų lygiųjų raumenų ląstelių TGF- β sukeltai tarpląstelinės medžiagos raiškai. Tai leidžia daryti prielaidą, kad WNT-5A gali būti svarbus bronchų struktūros pokyčiams išsivystyti. Tačiau neaišku, ar WNT-5A sekrecijai daro įtaką eozinofilai. Masi ir kolegos (2002) savo tyrime nustatė proliferacinį eozinofilų lizatų, išskirtų iš sveikų asmenų, poveikį bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms.

Nepaisant plačiai pripažįstamos eozinofilų reikšmės astmos patogenezėje, jų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliavimuisi nėra gerai ištirta. Siekdama geriau suprasti astmos patogenezės eozinofilinį mechanizmą, LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos mokslininkų grupė (prof. K. Malakauskas (projekto vadovas), prof. R. Sakalauskas, dokt. D. Hoppenot, dokt. S. Lavinskienė, j.m.d. V. Kalinauskaitė), bendradarbiaudama su Groningeno universiteto Molekulinės farmakologijos departamento profesoriumi R. Gosensu, nuo 2014 metų kovo mėnesio pradėjo vykdyti Lietuvos mokslo tarybos finansuojamą mokslininkų grupių projektą „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“ (finansavimo sutarties Nr. MIP-010/2014, projekto biudžetas – 290,1 tūkst. Lt). R. Gosensas yra vienas žymiausių pasaulyje bronchų lygiųjų raumenų remodeliavimosi įvairiuose astmos modeliuose tyrėjų. Jis pirmasis atskleidė WNT signalinių baltymų reikšmę bronchų lygiųjų raumenų remodeliavimosi procesams sergant astma. Deja, duomenų apie eozinofilų įtaką WNT signalinių baltymų gamybai kol kas nėra. Taigi šiuo Lietuvos mokslo tarybos finansuojamu projektu siekiama įvertinti eozinofilų poveikį bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms nustatant TGF- β ir WNT-5A gamybą sergant astma; įvertinant eozinofilų integrinų įtaką bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijai ir alergeno poveikį eozinofilų integrinų sąveikai su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis bei WNT-5A baltymo gamybai. Tyrimo tikslams įgyvendinti bus naudojamos žmonių eozinofilų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kombinuotos kultūros. Tokie moksliniai tyrimai tik

pavieniai (*Meakins-Christie* laboratorija, *McGill* universitetas, Kanada), nes dauguma mokslinių laboratorijų taiko gyvūnų astmos modelius arba kitų ląstelių kombinuotas kultūras. Manoma, kad, nustačius astmos patogenezėje dalyvaujančių eozinofilų įtaką bronchų lygiųjų raumenų remodeliavimuisi, bus reikšmingai prisidėta prie patogenezinio astmos gydymo kūrimo ir taikymo.

Tai jau ne pirmas mokslinis astmos patogenezės projektas Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje. Dauguma projekto pareiškėjų nuo 2005 m. aktyviai dirba tyrinėdami vietinio ir sisteminio uždegimo žymenis bei jų reikšmę sergant astma, pritaikė bei įdiegė uždegimo procese dalyvaujančių ląstelių (neutrofilų, limfocitų, eozinofilų) išskyrimo iš kraujo, indukuotų skreplių metodikas. LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje sėkmingai atlikti ar dabar vykdomi šie astmos projektai: nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektas „Uždegimo ląstelių fenotipo ir funkcijų ypatumai alerginių kvėpavimo ligų eigos prognozavimui“ (2010–2011); Lietuvos, Latvijos ir Kinijos (Taivano) programos projektas „Proteosominių genų alelių, kaip bronchų astmos rizikos veiksnių, tyrimas Latvijos, Lietuvos ir Taivano populiacijose“ (2011–2013); nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektas „Th9 limfocitų raiškos ir eozinofilų aktyvumo reikšmė alerginių kvėpavimo ligų eigos prognozavimui“ (2012–2014).

LAUNCHED A NEW PROJECT "EOSINOPHIL INDUCED AIRWAY SMOOTH MUSCLE REMODELLING IN ASTHMA" FUNDED BY RESEARCH COUNCIL OF LITHUANIA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: asthma, eosinophils, airway smooth muscle, WNT-5A, remodelling.

Summary. Asthma is a common chronic inflammatory disease of the airways characterized by variable and recurring symptoms, reversible airflow obstruction and bronchospasm. Structural changes reported in the airways of asthmatics include epithelial fragility, goblet cell hyperplasia, angiogenesis, increased extracellular matrix protein secretion, increased airway smooth muscle mass, wall thickening. Airway smooth muscle (ASM) cells and eosinophils actively participate in airway remodelling. Despite the widely recognized importance of eosinophils in the pathogenesis of asthma and their influence on bronchial smooth muscle remodeling is not well understood. The research group from Department of Pulmonology and Immunology, Lithuanian University of Health Sciences in collaboration with the Department of Molecular Pharmacology, University of Groningen since March 2014 launched by Research Council of Lithuania funded researcher team's project "Eosinophil induced airway smooth muscle remodelling in asthma" (financing contract no. MIP-010/2014) in order to carry out detailed studies of airway remodeling.