

DRIES VAN ELST

**MECHANISMS OF ASTHMA ENDOTYPE ASSOCIATED
WITH THE METABOLIC SYNDROME – THE EFFECTS OF
HORMONE STIMULATION ON THE BRONCHIAL SMOOTH
MUSCLE CELLS**

or

**BADANIA MECHANIZMÓW ENDOTYPU ASTMY
ZWIĄZNEGO Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM – WPŁYW
HORMONÓW NA FUNKCJE KOMÓREK MIĘŚNI
GŁADKICH OSKRZELI**

Rozprawa doktorska

Abstrakt

Wstęp: Astma to przewlekła choroba zapalna układu oddechowego o podłożu immunologicznym. Zróżnicowana patofizjologia i symptomatologia schorzenia doprowadziła do wyróżnienia kilku fenotypów astmy. Jednym z nich jest astma związana z otyłością. Fenotyp ten charakteryzuje się infiltracją dróg oddechowych przez neutrofile, częstymi zaostrzeniami choroby oraz gorszą odpowiedzią na terapię z wykorzystaniem wziewnych glikokortykosteroidów. Dokładne mechanizmy immunologiczne propagujące stan zapalny w astmie związanej z otyłością nie są jeszcze poznane.

Cele: Celem niniejszej pracy było ustalenie wpływu leptyny oraz insuliny na regulację odpowiedzi immunologicznej w astmie, ze szczególnym naciskiem na działanie tych hormonów na komórki mięśniowe gładkie oskrzeli (ang. *human bronchial smooth muscle cells (HBSMCs)*). Mięśniówka gładka dróg oddechowych odgrywa kluczową rolę w nagłych zaostrzeniach astmy, jak również definiuje najistotniejsze odległe powikłanie choroby, tj. przebudowę dróg oddechowych.

Materiały i metody: HBSMCs w warunkach hodowli komórkowej *in vitro* zostały poddane stymulacji leptyną oraz insuliną w stężeniach odpowiadających fizjologicznym oraz powyżej fizjologicznych, odpowiadających stężeniu tych hormonów we krwi osób otyłych. Następnie HBSMCs zostały poddane stymulacji leptyną oraz insuliną w połączeniu z interleukiną 4 (IL-4) oraz interferonem gamma (IFN- γ). Efekty stymulacji na poziom ekspresji genów dla receptorów immunologicznych oraz produkcji mediatorów stanu zapalnego został oceniony odpowiednio za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją oraz cytometrii przepływową.

Wyniki badań: Stymulacja HBSMCs zarówno leptyną jak i insuliną doprowadziła do zmniejszenia ekspresji genów dla receptora histaminy 1, receptora IL-13 oraz receptora glukokortykoidowego NRC31. Ekspozycja HBSMCs na rosnące stężenie insuliny spowodowała stopniowy wzrost ekspresji genu dla czynnika wzrostu fibroblastów. Stymulacja leptyną oraz insuliną zredukowała produkcję IL-6 oraz IL-8 przez HBSMCs. Stymulacja IL-4 oraz IFN- γ doprowadziła do zwiększenia produkcji IL-6 oraz zmniejszenia produkcji IL-8 przez HBSMCs, niezależnie od jednoczesnej stymulacji leptyną i insuliną.

Wnioski: Stymulacja komórek mięśni gładkich oskrzeli leptyną oraz insuliną powoduje zmiany w ekspresji genów dla receptorów immunologicznych oraz produkcji mediatorów stanu zapalnego. W fizjologicznych stężeniach leptyna i insulina wykazują działanie przeciwzapalne poprzez zmniejszenie produkcji cytokin prozapalnych; w stężeniach suprafizjologicznych efekt ten zanika.