

Streszczenie

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP; ang. chronic rhinosinusitis) to choroba dotykająca ok. 5-12% społeczeństwa. PZZP występuje w dwóch podstawowych typach: z polipami (PZZPzP) oraz bez polipów (PZZPbP). Objawia się poprzez występowanie jednocześnie co najmniej dwóch objawów spośród takich jak: niedrożność / przekrwienie/ zablokowanie nosa lub/ i ściekanie wydzieliny po przedniej lub/ i tylnej ścianie gardła lub/ i ból/ ucisk twarzy lub/ i upośledzenie/ utrata węchu przez czas co najmniej 12 tygodni. Choroba ta wiąże się z przewlekłym stanem zapalnym oraz przebudową nabłonka oddechowego wyściełającego jamy nosa i zatoki przynosowe. Czynnikiem sprzyjającymi i zaostrzającymi chorobę są infekcje: bakteryjne, wirusowe, grzybicze, zanieczyszczenia powietrza, jak również choroby współtowarzyszące takie jak: alergia, mukowiscydoza, wady anatomiczne, czy stany immunosupresyjne. Pomimo tego, iż PZZP pojawia się dość powszechnie w społeczeństwie i znacząco obniża jakość życia, to molekularne podłoże choroby pozostaje nadal słabo wyjaśnione, a głębsze poznanie etiopatogenezy może pomóc w identyfikacji nowych biomarkerów choroby oraz stworzeniu skuteczniejszych metod diagnostycznych i terapeutycznych.

Kluczowymi aspektami w patogenezie PZZP są: zmieniona aktywność układu odpornościowego oraz pojawiające się zmiany strukturalno-funkcjonalne nabłonka oddechowego, które prowadzą do niedrożności ujścia zatok przynosowych i w konsekwencji symptomów choroby. W pracy poglądowej pt. *„Immunological Aspects of Chronic Rhinosinusitis”* dokonano przeglądu literatury dotyczącej modyfikacji funkcji poszczególnych populacji komórek układu odpornościowego, a także zaburzeń jakie pojawiają się w obrębie błony śluzowej wyściełającej jamy nosa i zatok przynosowych.

W związku z tym, że najnowsze doniesienia naukowe wskazują na istotną rolę małych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, tzw. egzosomów w patogenezie wielu chorób, celem kolejnej pracy poglądowej pt. *„The Emerging Role of Small Extracellular Vesicles in Inflammatory Airway Diseases”* był przegląd literatury dotyczącej znaczenia egzosomów w patogenezie przewlekłych chorób zapalnych górnych dróg oddechowych, ze szczególnym

uwzględnieniem PZZP. Opisana została biogeneza egzosomów, transportowany przez nie ładunek molekularny, funkcje oraz potencjał diagnostyczny i terapeutyczny.

Dane literaturowe podają, że transportowany przez egzosomy ładunek molekularny odzwierciedla aktywność wydzielającej je komórki. W przypadku PZZP wykazano, że wydzielane przez nabłonek pęcherzyki transportują cząsteczki zaangażowane w patogenezę PZZP. Przebudowa tkanki nabłonkowej i utrata przez nią fizjologicznych funkcji oraz zmiana aktywności rezydujących w warstwie podnabłonkowej fibroblastów są jednymi z kluczowych mechanizmów związanych z rozwojem PZZP. Ścieżka TGFβ1/Smad uczestnicząca w przebudowie tkanek towarzyszącej licznym schorzeniom ma znaczenie także w patogenezie PZZP, przy czym w literaturze istnieją rozbieżności, co do jej zaangażowania w poszczególnych endotypach PZZP. Jeszcze inne badania wskazują na rolę adenozyiny i ścieżek związanych z cAMP w przewlekłych stanach zapalnych górnych dróg oddechowych. Co więcej, zaobserwowano współdziałanie TGFβ i adenozyiny m.in. w zmianie aktywności fibroblastów. Adenozyina może powstawać m.in. poprzez przekształcenie 2',3'- cAMP będącego produktem rozpadu mRNA i przy udziale CNPazy – enzymu przekształcającego 2',3'- cAMP do 2'- AMP i 3'- AMP, które następnie przekształcane są do adenozyiny.

Celem przeprowadzonych przez nas badań była ocena ekspresji białek TGFβ1, Smad2, pSmad3 oraz CNPazy w nabłonku pacjentów z PZZPzP, PZZPbP oraz grupy kontrolnej. Wykonane analizy immunohistochemiczne wykazały ekspresję wszystkich czterech antygenów w nabłonku pochodzącym od trzech grup pacjentów. Poziom ekspresji Smad2 był wyższy w przypadku pacjentów z PZZPbP niż PZZPzP i grupie kontrolnej, pSmad3 i TGFβ1 wyższy u PZZPzP niż w grupie kontrolnej, natomiast poziom CNPazy był niższy u pacjentów PZZPbP niż w grupie kontrolnej. Dodatkowo, stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy ekspresją CNPazy i TGFβ1 u pacjentów z PZZPbP, co sugeruje ich możliwe współdziałanie. Ekspresja TGFβ1, Smad2, pSmad3 korelowała także pozytywnie z wybranymi parametrami klinicznymi. Przeprowadzone badania zostały opisane w pracy pt. *„Evaluation of CNPase and TGFβ1/Smad Signalling Pathway Molecule Expression in Sinus Epithelial Tissues of Patients with Chronic Rhinosinusitis with (CRSwNP) and without Nasal Polyps (CRSSNP)”*.

Podsumowując, badania przeprowadzone w ramach pracy doktorskiej wykazały różnice w ekspresji poszczególnych antygenów: TGF β 1, Smad2, pSmad3 oraz CNPazy w nabłonku oddechowym pomiędzy pacjentami z przewlekłym zapaleniem zatok oraz w odniesieniu do grupy kontrolnej. Co istotne, jako pierwsi wykazaliśmy obecność CNPazy w nabłonku pochodzącym od pacjentów z PZZP oraz jej możliwe współdziałanie z TGF β 1. Ponadto, CNPaza może przyczyniać się do regulacji wydzielania egzosomów, których jak przedstawione zostało w naszej pracy poglądowej funkcjonowanie ma ogromne znaczenie dla aktywności komórek układu odpornościowego i komórek budujących wyściełającą zatoki przynosowe błonę śluzową. Przeprowadzone w ramach pracy doktorskiej badania mogą otworzyć ścieżkę do odkrycia niepoznanych dotąd nowych mechanizmów patogenezы choroby, ustalenia specyficznych dla danego endotypu biomarkerów i w przyszłości skuteczniejszych metod diagnostycznych oraz terapeutycznych.