

Ανεπάρκεια Αντι-ικκής Απάντησης Ρινικών Επιθηλιακών Κυττάρων Ασθματικών Ασθενών μετά τη Λοίμωξη με RV1B

Τακα Σ.¹, Νικοπούλου Χ.², Πολύζος Α², Μεγρέμης Σ.^{1,3}, Ρουμπεδάκη Ε. ¹, Μπακάκος Π.⁴, Λουκίδης Σ.⁵, Θάνος Δ.², Παπαδόπουλος Ν.Γ.^{1,3}

1. Μονάδα Αλλεργιολογίας, Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΠ «Π&Α Κυριακού» 2. Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Έρευνών Ακαδημίας Αθηνών, Κέντρο Βασικής Έρευνας 3. University of Manchester, Institute of Human Development, Manchester, United Kingdom 4. 1^η Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ 5. 2^η Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η λεπτομερή μελέτη των μοριακών μονοπατιών ρινικών επιθηλιακών κυττάρων (NECs) ασθματικών και υγιών ατόμων που οδηγούν στην διήθηση και αυξημένο πολλαπλασιασμό των ρινοϊών στους ασθματικούς.

NECs 6 υγιών και 6 ασθματικών ασθενών καλλιεργήθηκαν και μολύνθηκαν με ανθρώπινο ρινοϊό 1B (RV1B). Ακολούθησε αλληλούχιση όλου του γονιδιώματος (RNAseq) πριν και 3 και 6 ώρες (h) μετά τη μόλυνση. Έγινε βιοπληροφορική ανάλυση των μοριακών μονοπατιών για τα διαφορετικά εκφραζόμενα γονίδια (DEGs) (Gene ontology, KEGG). Έγινε επιβεβαίωση του βασικού αντι-ικκού μονοπατιού των ιντερφερονών (IFN β & λ) σε 10 υγιείς και 10 ασθματικούς ασθενείς σε επίπεδο mRNA με RT-QPCR (6, 8, 24, 48h) και σε επίπεδο πρωτεϊνών με 25plex-Luminex στα υπερκείμενα των κυτταροκαλλιιεργειών (48h). Από την RNAseq ανάλυση μεταξύ υγιών και ασθματικών NECs πριν τη λοίμωξη, παρατηρήθηκαν 140 DEGs και το βασικό μονοπάτι που αναδείχθηκε ήταν το Wnt signaling pathway ($p < 0.05$). Η υψηλότερη έκφραση των γονιδίων του Wnt μονοπατιού στους ασθματικούς, συνδέεται με την εκτεταμένη υποεπιθηλιακή ίνωση και αναδιαμόρφωση των αεραγωγών (remodelling). Μετά τη μόλυνση τα αντι-ικκά μονοπάτια TNF signaling pathway, NF- κ B signaling pathway ($p < 0.05$) ενεργοποιούνται γρηγορότερα στους υγιείς (3h) σε σύγκριση με τους ασθματικούς (6h), και σε χαμηλότερα επίπεδα. Παρατηρείται μειωμένη έκφραση μεταγραφικών παραγόντων (IRF7) και αύξημένη έκφραση αναστολέων του μονοπατιού των IFNs (SOCS1) στους ασθματικούς με αποτέλεσμα τη μη ενεργοποίηση των αναγκαίων αντι-ικκών μονοπατιών. Επιβεβαιώνεται η ανεπάρκεια παραγωγής IFN γ σε επίπεδο mRNA και σε πρωτεϊνικό στα NECs των ασθματικών, μεγαλύτερο ιικό πολλαπλασιασμό και αυξημένη κυτταροτοξικότητα 48h μετά τη λοίμωξη.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι οι RV λοίμωξεις είναι συχνότερες στους ασθματικούς λόγω διαφορετικής γονδιακής ρύθμισης βασικών κυτταρικών μονοπατιών κατά την εμβρυογένεση, την ανάπτυξη της αναπνευστικής οδού και το remodelling. Μετά τη λοίμωξη παρατηρείται ανεπάρκεια εκκίνησης αντι-ικκών μονοπατιών που θα περιόριζαν τη λοίμωξη νωρίς, μειωμένη παραγωγή ιντερφερονών με και εκτεταμένη εμένουσα φλεγμονή με αυξημένο κυτταρικό θάνατο στο επιθήλιο των ασθματικών.