

## ABSTRAKT (POLSKI)

Nawracające zakażenia układu oddechowego wirusami, takimi jak rinowirusy (RV), a także ekspozycja na alergeny, takie jak roztocza kurzu domowego (HDM) stanowią główne czynniki środowiskowe odpowiedzialne za zaostrzenia astmy oskrzelowej. Szczególnie ekspozycja na oba czynniki jednocześnie powoduje istotne zwiększenie ryzyka i ciężkości zaostrzeń choroby oraz hospitalizacji z tego powodu. Dodatkowo, rola koronawirusa ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV-2) w zaostrzeniach astmy, a także wpływ zapalenia dróg oddechowych o etiologii wirusowej lub alergicznej, poprzedzającego zakażenie SARS-CoV-2, na rozwój ciężkiej postaci choroby spowodowanej koronawirusem SARS-CoV-2 (COVID-19) jest w dużej mierze nieznana. Szczegółowe mechanizmy interakcji pomiędzy zakażeniami wirusowymi i wpływem alergenów na drogi oddechowe nie są dokładnie zbadane, co prowadzi do braku skutecznych metod prewencyjnych i leczniczych, tym samym mając poważne konsekwencje dla pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego w czasie pandemii COVID-19. W niniejszej pracy zbadaliśmy molekularne mechanizmy interakcji pomiędzy RV, HDM i SARS-CoV-2 w zróżnicowanych ludzkich komórkach nabłonka oskrzeli *in vitro* oraz w trakcie eksperymentalnego zakażenia rinowirusem u osób zdrowych i pacjentów chorych na astmę *in vivo* za pomocą technik biologii molekularnej, transkryptomiki i proteomiki, w połączeniu z mikroskopią konfokalną. Zademonstrowaliśmy tu, że komórki nabłonka oskrzeli zainfekowane rinowirusem rozpoznają wirusa za pomocą receptora RIG-I (*ang. Retinoic acid-inducible gene 1*). Aktywacja receptora RIG-I doprowadza następnie do rekrutacji adaptorowego białka inflamasomu ASC (*ang. Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*), jego oligomeryzacji i aktywacji inflamasomu RIG-I. Zjawisko to było nasilone w komórkach nabłonka oskrzeli u pacjentów chorych na astmę, zwłaszcza po poprzedzającej ekspozycji tychże komórek na roztocza. Stymulacja ekstraktem HDM odpowiedzialna była także za nasilenie pierwszego etapu aktywacji inflamasomu zwanego primingiem (*ang. priming*), uwalniania pro-IL-1 $\beta$  i wczesnego hamowania przeciwwirusowej ścieżki RIG-I/TBK1/IKK $\epsilon$  (*ang. Tank Binding Kinase 1/ Inhibitor of kappa B kinase epsilon*), w konsekwencji prowadzącego do obniżonej ekspresji interferonów typu I i III. Nadmierna aktywacja inflamasomu RIG-I była także częściowo odpowiedzialna za mniej efektywną, a w konsekwencji przedłużoną, odpowiedź przeciwwirusową zależną od tychże interferonów, przedłużony okres eliminacji wirusa i niekontrolowany stan zapalny w oskrzelach pacjentów chorych na astmę. Indukowana przez RV i HDM przedłużona odpowiedź antywirusowa

początkowo ograniczała replikację wirusa SARS-CoV-2 w komórkach nabłonka oskrzeli pacjentów chorych na astmę, jednak nawet ta ograniczona infekcja wirusem SARS-CoV-2 wzmacniała aktywację inflamasomu RIG-I, jednocześnie zmniejszając indukowaną przez RV odpowiedź interferonową. Podsumowując, obecne wyniki sugerują, że potencjalna terapia ukierunkowana na nadmierną aktywację inflamasomu RIG-I obserwowaną w komórkach nabłonka oskrzeli pacjentów chorych na astmę, mogłaby prowadzić do szybszej eliminacji wirusa i tym samym do mniejszego obciążenia pacjentów związanego z powtarzającymi się zakażeniami wirusami odpowiedzialnymi za zakażenia dróg oddechowych.