

L'equip del Dr Aran de l'IDIBELL publica un nou article

La revista científica suïssa del MDPI inclou en el número de març un treball sobre la FQ

Aquest passat 18 de març la revista científica suïssa del MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute) ha publicat un article de l'equip del Dr. Aran (signat per Javier Checa, Pau Fiol, Marta Guevara i Josep M. Aran) sobre la destrucció progressiva de les vies respiratòries motivada pels processos d'exacerbació infecciosa.

Com ja sabeu, l'equip del Dr Aran treballa amb el suport de la nostra Associació en les línies d'investigació que tenen a veure amb aquest problema reiterat en malalts de FQ.

En aquest cas, l'article, que està a disposició de tots els associats a través de la nostra entitat, explica els treballs experimentals sobre la patologia pulmonar per FQ que tenen a veure amb la destrucció progressiva de les vies respiratòries pels episodis d'infeccions reiterades. Per eliminar les bacteries, els neutròfils alliberen grans quantitats d'espècies reactives d'oxigen (ROS), que provoquen danys col·laterals a les cèl·lules epitelials veïnes causant l'estrés oxidatiu. En un article previ del mateix grup del doctor Aran es va utilitzar l'eina biotecnològica del ARN d'interferència (ARNi) en una línia cel·lular establerta de la glàndula submucosa de la FQ, que té funcions d'aclariment mucociliar. Es van sotmetre aquestes cèl·lules a condicions d'estrés oxidatiu i gràcies a això i realitzant anàlisis bioinformàtiques es van trobar diversos RNAs, que corresponien a diferents gens potencialment involucrats en estrés oxidatiu.

Un dels gens que es van trobar va ser el TNFRSF1B, un membre de la superfamília del receptor del factor de necrosi tumoral 1B, que està involucrat en una via d'estrés oxidatiu.

D'aquesta manera, un cop caracteritzat el gen TNFRSF1B i la seva implicació en estrés oxidatiu, es va utilitzar el fàrmac eta-

La publicació d'un nou article de l'equip, posa de manifest l'alt nivell científic de la recerca i l'evidència que el suport a la investigació segueix sent la clau

Article TNFRSF1B Signaling Blockade Protects Airway Epithelial Cells from Oxidative Stress

Javier Checa, Pau Fiol, Marta Guvraza and Josep M. Aran [✉]

Innate-Immunity Processes and Gene Therapy Group, Genes, Disease and Therapy Program, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge—IDIBELL, 08035 L'Hospitalet de Llobregat, Spain; javier.checa@idibell.cat (J.C.); pfiol@idibell.cat (P.F.); mguvraza@idibell.cat (M.G.); [✉] josep.aran@idibell.cat

Abstract: Progressive respiratory airway destruction due to unresolved inflammation induced by periodic infectious exacerbation episodes is a hallmark of cystic fibrosis (CF) lung pathology. To clear bacteria, neutrophils release high amounts of reactive oxygen species (ROS), which inflict collateral damage to the neighboring epithelial cells causing oxidative stress. A former genome-wide small interfering RNA (siRNA) screening in CF submucosal gland cells, instrumental for mucociliary clearance, proposed tumor necrosis factor superfamily member 1B (TNFRSF1B; TNFR2) as a potential hit involved in oxidative stress susceptibility. Here, we demonstrate the relevance of TNFRSF1B signaling knock-down for epithelial cell protection under strong oxidative stress conditions. Moreover, a blockade of TNFR signaling through its ligand lymphotoxin- α (LT α), overexpressed in airway epithelial cells under oxidative stress conditions, using the anti-tumor necrosis factor (TNF) biologic etanercept significantly increased the viability of these cells from a toxic oxidizing agent. Furthermore, bioinformatic analyses considering our previous RNA interference (RNAi) screening output highlight the relevance of TNFRSF1B and of other genes within the TNF pathway leading to epithelial cell death. Thus, the inhibition of the LT α /TNFR2 axis could represent a useful therapeutic strategy to protect the respiratory airway epithelial lining from the oxidative stress challenge because of recurrent infection/inflammation cycles faced by CF patients.

Keywords: oxidative stress; airway epithelial cells; cystic fibrosis; RNAi knock-down; TNFRSF1B



Citation: Checa, J.; Fiol, P.; Guvraza, M.; Aran, J.M. TNFRSF1B Signaling Blockade Protects Airway Epithelial Cells from Oxidative Stress. *Antioxidants* 2024, 13, 466. <https://doi.org/10.3390/ant13030466>

Academic Editor: Peter S. Norman

Antioxidants 2024, 13, 466. <https://doi.org/10.3390/ant13030466>

Received: 29 January 2024
Revised: 28 February 2024
Accepted: 8 March 2024
Published: 20 March 2024



Copyright © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Cystic fibrosis (CF) is a monogenic disease caused by the dysfunction of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), an ATP-gated anion channel located at the apical side of epithelial cells, leading to multorgan affection [1,2]. Nevertheless, the lung becomes mostly affected and, indeed, respiratory failure is the main cause of mortality among CF patients. In fact, the inability to carry out a proper electrodiffusion of not only Cl⁻ but also HCO₃⁻ and other small anions impairs electrolyte balance in the epithelial lining of the airways. This leads to mucus dehydration and thickening which, in turn, prevents ciliary beating, adversely affecting lung physiology [3,4]. This environment is prone to bacterial infection and colonization, leading to progressive biofilm formation and concomitant chronic inflammation. However, it is still unclear whether the immune-inflammatory process occurring in the airways is a direct consequence of CFTR dysfunction or results from confounding bacterial clearance. Certainly, the innate immune system plays a key role in the fight against pathogen infection. Particularly, phagocytic cells such as macrophages and neutrophils, attempting to clear infection, release high amounts of reactive oxygen species (ROS) to an already high oxidative environment, which inflict collateral damage to the airway epithelial cells [5,6]. Furthermore, the consequences of such chronic insult are aggravated by the fact that as the holding dysfunctional CFTR are unable to release the key natural defense antioxidant glutathione [7]. Therefore, the establishment of efficient mechanisms conferring the increased protection of the airway epithelia from the

nercept (utilitzat entre altres coses pel reuma i que s'uneix al TNFRSF1B per bloquejar-lo) i es va veure un augment significatiu de la viabilitat de diferents línies cel·lulars epitelials. Així es va confirmar la importància del TNF en vies d'estrés oxidatiu i es va reposicionar etanercept com a fàrmac potencialment efectiu per reduir l'estrés oxidatiu en cèl·lules epitelials. Això podria representar una estratègia terapèutica útil per protegir el revestiment epitelial de les vies respiratòries de l'oxidació que provoquen els cicles recurrents d'infecció/inflamació que enfronten els pacients de FQ.

El treball de l'equip del Dr Aran segueix aprofundint les experimentacions realitzades per paliar aquests reiterats problemes amb els que s'enfronten els afectats de FQ, ja exposats en altres compareixences públiques de l'IDIBELL, al quals l'ACFQ reitera l'agraïment pels avenços desenvolupats i per l'eficàcia del seu coneixement científic.

Reproducció de la primera pàgina de l'article en la prestigiosa revista científica del MDPI.