

## **Ocena profilu immunologicznego, mikrobiologicznego i metabolomicznego u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w wybranych fenotypach klinicznych**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą często występującą, o wysokiej śmiertelności, której obecnie nie potrafimy skutecznie leczyć. Charakteryzują ją utrzymujące się objawy ze strony układu oddechowego oraz nieodwracalne, postępujące ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe. U podłoża choroby leży nasilona przewlekła odpowiedź zapalna dróg oddechowych i płuc na szkodliwe cząstki i gazy. Najlepiej poznanym czynnikiem ryzyka rozwoju POChP jest palenie papierosów, które w krajach rozwiniętych odpowiada za większość zachorowań.

Przebieg POChP jest różnorodny. Na obraz choroby składają się różne fenotypy, czyli różne zespoły cech, m.in.: przewlekłe zapalenie oskrzeli (PZO) i rozedma płuc. PZO charakteryzuje się przewlekłym kaszlem z odkrztuszaniem, natomiast rozedma spowodowana jest niszczeniem miąższu płucnego, a dominującym jej objawem jest postępująca duszność wysiłkowa. Oba fenotypy mogą występować osobno, ale również współistnieć u jednego chorego. Występowanie cech PZO i/lub rozedmy determinuje objawy i kliniczny przebieg POChP, a także odpowiedź na leczenie. Obecnie nie wiadomo, dlaczego u danego pacjenta rozwija się PZO, a u innego rozedma. Wydaje się również, że zmiany zapalne w drogach oddechowych charakterystyczne dla POChP pojawiają się już u wieloletnich palaczy bez stwierdzonej utrwalonej obturacji. Wystąpienie danych zmian strukturalnych w drogach oddechowych prawdopodobnie związane jest z działaniem różnych komórek zapalnych i produkowanych przez nie cytokin, co od wielu lat jest przedmiotem badań zespołów naukowców z całego świata. Jednak związki te nadal pozostają mało poznane.

Autorzy niniejszego badania zdecydowali się na skorzystanie z najnowszych metod oceniających elementy zapalenia w drogach oddechowych jakimi jest analiza metabolomu oraz mikrobiomu w drogach oddechowych. Badania przeprowadzone w ostatnich latach sugerują, że niektóre z cząsteczek stojących w szlakach metabolicznych mogą być istotne dla rozwoju POChP oraz przypuszcza się, że mogą mieć związek z rozwojem poszczególnych fenotypów.

Nowe doniesienia dotyczące patogenezы POChP wskazują na rolę mikrobiomu. Wydaje się, że niektóre gatunki bakterii i wirusów kolonizujących drogi oddechowe mogą wpływać na przebieg zapalenia zarówno u chorych na POChP i wieloletnich palaczy.

Celem projektu jest analiza zależności między szlakami zapalnymi w drogach oddechowych a różnymi fenotypami, w tym strukturalnymi POChP. Badanie obejmie 50 chorych na POChP, 50 palaczy bez POChP oraz 20 osób dobranych pod względem wieku i płci, które nigdy nie paliły, jako grupę kontrolną. Do oceny zapalenia w drogach oddechowych planujemy wykorzystać plwocinę indukowaną jako uznany i wystandaryzowany materiał dobrze oddający charakter zapalenia w drogach oddechowych, a jednocześnie uzyskiwany w sposób bezpieczny, łatwy i nieinwazyjny. Wykorzystamy zarówno standardowe metody oceniające skład komórkowy i cytokinowy wybranych materiałów, jak i nowatorską metodę badającą zmiany na poziomie molekularnym: spektrometrię mas sprzężoną z wysokosprawną chromatografią ciecząową (LC-MS) do oceny obecności cząsteczek metabolomu. Ponadto, w naszym projekcie uwzględnimy wpływ mikrobiomu (bakterii i wirusów) zasiedlającego drogi oddechowe na charakter zapalenia i zmian strukturalnych w płucach i drogach oddechowych. Do oceny zmian strukturalnych w płucach wykorzystamy tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości (HRCT), która umożliwi ocenę grubości ściany oskrzeli oraz stopień nasilenia rozedmy. Następnie ocenimy związki między badanymi cechami zapalenia a zmianami w strukturze dróg oddechowych i płuc. Spodziewamy się, że dla danego fenotypu strukturalnego zidentyfikujemy specyficzne cechy zapalenia, które są już obecne u palaczy bez utrwalonej obturacji. Wyniki naszego badania mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia patogenezы rozedmy i przewlekłego zapalenia oskrzeli, związku między zapaleniem a zmianami strukturalnymi w płucach oraz wreszcie zrozumienia czy zmiany w drogach oddechowych zaczynają się już dużo wcześniej niż wykazemy je badaniem spirometrycznym.