

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest poważnym problemem społecznym i ekonomicznym, dotyka 10-15% populacji dorosłych powyżej 40 roku życia i jest związana z wysoką śmiertelnością. Szacuje się, że do roku 2020 POChP stanie się 4. główną przyczyną zgonów na świecie. Procesy odpowiedzialne za rozwój zmian w układzie oddechowym nie zostały dostatecznie dobrze poznane, co skutkuje brakiem terapii skutecznie zapobiegających postępowi choroby. Wiadomo, że główną populacją komórek napływającą do płuc i odpowiedzialną za destrukcję ich tkanek w przebiegu POChP są granulocyty obojętne. Nadal jednak dysponujemy niewielką liczbą szczegółowych badań nad profilem aktywności tych komórek na różnych etapach choroby.

Zachwianie równowagi proteazowo-antyproteazowej, między innymi na skutek wzmożonej produkcji proteaz przez neutrofile jest jednym z zaburzeń kluczowych dla POChP. Jego znaczenie potwierdzają obserwacje u chorych dotkniętych ciekawym wrodzonym (PiZZ) niedoborem alfa-1 antytrypsyny (AAT), która z kolei jest najważniejszym elementem obronnego mechanizmu antyproteazowego. W efekcie wrodzony niedobór AAT jest jedynym genetycznie uwarunkowanym czynnikiem ryzyka POChP, mimo skutkowa rozwojem choroby nawet u osób bez innych narządów, w tym niepalących. Badania opublikowane w ostatnich latach przez nas, jak również innych autorów dowodzą, że alfa-1 antytrypsyna ma te inne istotne ochronne działania przeciwzapalne i immunomodulacyjne, które w istotny sposób podlegają osłabieniu u palących oraz chorych na POChP.

Jesteśmy przekonani, że szczegółowa charakterystyka różnych typów aktywności neutrofilów (NEU), zwłaszcza tych powiązanych z oddziaływaniem z aktywnie biologicznie AAT może stanowić nowy etap poznania mechanizmów i dróg sygnałowych regulujących ich aktywność u zdrowych i chorych na POChP. Nasze badania dają w ten sposób nadzieję na opracowanie efektywnych, celowanych terapii dla chorych na POChP.

### **Cele projektu**

1. Analiza wpływu AAT na aktywność NEU w warunkach spoczynkowych oraz działania bodźców zapalnych, *in vitro*.
2. Ocena wpływu AAT na aktywację (ekspresję markerów powierzchniowych) NEU z krwi obwodowej i popłuczyn oskrzelowo-pcherzykowych (BAL) od chorych na POChP z prawidłowym (PiMM) i deficytowym (PiZZ) wariantem AAT w porównaniu do osób zdrowych.
3. Charakterystyka aktywności NEU z krwi i BAL chorych na POChP z PiMM i PiZZ AAT w porównaniu do osób zdrowych pod względem ekspresji receptorów regulujących adhezję, chemotaksję i degranulację NEU.
4. Analiza wpływu leczenia suplementacyjnego AAT stosowanego u chorych na POChP z niedoborem AAT na ekspresję receptorów powierzchniowych przez NEU w krwi obwodowej.
5. Analiza związku pomiędzy zmianami w aktywności receptorów na powierzchni błony komórkowej NEU podczas suplementacji AAT a markerami stanu zapalnego w surowicy chorych na POChP.

W ramach projektu zostaną przebadane neutrofile i surowica krwi obwodowej, jak również komórki i nadszczątki popłuczyn oskrzelowo-pcherzykowych (BAL) pozyskane za zgodą: dobranych pod względem głównych parametrów klinicznych chorych na POChP (z częstymi/rzadkimi zaostrzeniami choroby (po n=10), chorych z niedoborem AAT ( wariant MM i ZZ, po n=10), chorych z niedoborem AAT leczonych i nieleczonych suplementacyjnie (po n=10) oraz zdrowych ochotników (n=20).