**lek. Katarzyna Mycroft-Rzeszotarska**

**Streszczenie w języku polskim**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) dotyczy około 10% światowej populacji w wieku 30-79 lat. W krajach rozwiniętych głównym czynnikiem uczestniczącym w patogenezie choroby jest palenie papierosów. Powtarzające się narażenie na czynniki toksyczne we wdychanym powietrzu przyczynia się do rozwoju przewlekłego zapalenia w drogach oddechowych, destrukcji miąższu płucnego i zmian strukturalnych w ścianie małych naczyń płucnych. POChP ma charakter postępujący i nieodwracalny, a zbyt późna rozpoznawalność i trudności w leczeniu powodują, że stanowi trzecią przyczynę zgonów na świecie według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia.

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcanej jest poszukiwaniom biomarkerów, które umożliwiłyby wytypowanie spośród chorych na POChP osób, które mogłyby odnieść korzyść ze spersonalizowanej formy leczenia. Jednym z badanych biomarkerów w POChP jest liczba eozynofilów we krwi obwodowej. Jednak rola eozynofilów w patogenezie i leczeniu POChP jest od wielu lat przedmiotem licznych dyskusji.

Niniejsza rozprawa doktorska jest oparta na cyklu 3 prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach: 1 pracy poglądowej oraz 2 pracach oryginalnych. Wstęp do rozprawy doktorskiej oparty jest na pracy poglądowej (*Eosinophils in COPD-Current Concepts and Clinical Implications*, doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.017), która została opracowana na podstawie dostępnego na tamten czas piśmiennictwa. Przygotowanie pracy poglądowej pozwoliło zapoznać się z aktualną literaturą poświęconą tematyce eozynofilów w POChP i wskazać luki w ówczesnym stanie wiedzy. W pracy przedstawiono mechanizmy związane z rozwojem eozynofilowego zapalenia w drogach oddechowych w POChP oraz omówiono możliwy wpływ tego typu zapalenia na przebieg choroby. Następnie, przeanalizowano dostępną literaturę na temat liczby eozynofilów we krwi obwodowej jako biomarkera. Mimo, że istnienie zależności między liczbą eozynofilów we krwi obwodowej a liczbą eozynofilów w drogach oddechowych jest kwestią niejednoznaczną, a sama liczba eozynofilów we krwi nie jest parametrem stabilnym, to została udowodniona zależność między odpowiedzią na wGKS a liczbą eozynofilów we krwi u chorych z zaostrzeniami choroby.

Obie prace oryginalne poświęcone są analizie porównawczej eozynofilów u chorych na POChP oraz na astmę. W pracy pt. *Blood and Sputum Eosinophils of COPD Patients Are* 10

*Differently Polarized than in Asthma* (doi: 10.3390/cells12121631) za pomocą cytometrii przepływowej scharakteryzowano eozynofile pod kątem występowania wybranych cząsteczek powierzchniowych, a następnie porównano je w dwóch kompartmentach: we krwi obwodowej oraz w drogach oddechowych (w plwocinie indukowanej). To pozwoliło zaobserwować, że eozynofile we krwi charakteryzowały się zwiększoną ekspresją CD125, CD193, CD62L i CD14 w porównaniu z eozynofilami w plwocinie indukowanej w grupie chorych na POChP, astmę oraz w grupie kontrolnej, co sugeruje zmianę fenotypu eozynofilów po rekrutacji do dróg oddechowych niezależnie od rozpoznania.

W grupie chorych na POChP zaobserwowano wyższy odsetek eozynofilów CD193+ i CD66b+ w plwocinie indukowanej w porównaniu z grupą kontrolną oraz wyższy odsetek eozynofilów CD11b+ w porównaniu z grupą chorych na astmę. Następnie subpopulacje eozynofilów scharakteryzowano poprzez ekspresję pary markerów: CD125 i CD193. We wszystkich trzech grupach eozynofile we krwi i plwocinie charakteryzowały się przewagą profilu CD193+CD125+. Stwierdzono obniżony poziom eozynofilów CD193-CD125+ w plwocinie u chorych na POChP w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki naszego badania sugerują różną polaryzację eozynofilów tkankowych i ogólnoustrojowych oraz różnice w subpopulacjach eozynofilów u chorych na POChP w porównaniu z chorymi na astmę lub osobami zdrowymi.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy ekspresją CD125 na eozynofilach w plwocinie lub krwi a stężeniem IL-5 w plwocinie oraz pomiędzy ekspresją CD193 na eozynofilach w plwocinie lub krwi, oraz pomiędzy stężeniem eotaksyny-3 w plwocinie. Co więcej, w żadnej z badanych grup nie stwierdzono korelacji pomiędzy IL-5 lub eotaksyną-3 a odsetkiem subpopulacji eozynofilów CD125+CD193+.

W pracy pt. *Transcriptional profiles of peripheral eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease and asthma – an exploratory study* (doi: 10.1111/jcmm.70110) oceniono i porównano profile transkrypcyjne eozynofilów we krwi obwodowej u chorych na POChP i astmę, co umożliwiło identyfikację 26 genów ulegających różnicowej ekspresji. Geny, których ekspresja była najsilniej zwiększona w POChP - *CCL3L1* i *CCL4L2* kodowały chemokiny. Gen *CCL3L1* koduje białko zapalne makrofagów 1 α (MIP-1 α). Wiązanie MIP-1α – CCR5 bierze udział w procesach związanych z uszkodzeniem połączeń ścisłych w nabłonku dróg oddechowych w POChP. CCR5 jest także receptorem dla MIP-1β kodowanym 11

m.in. przez *CCL4L2*, którego ekspresja w naszym badaniu okazała się zwiększona u pacjentów z POChP. Zarówno MIP-1α, jak i MIP-1β są chemoatraktantami monocytów i makrofagów. Stwierdzona w niniejszej pracy zwiększona ekspresja mRNA *CCL3L1* w eozynofilach u chorych na POChP może sugerować, że rolą eozynofilów w POChP jest przyciąganie makrofagów do płuc, a nie promowanie zapalenia eozynofilowego w drogach oddechowych. Może to wskazywać na odmienną funkcję eozynofilów w patobiologii astmy i POChP oraz może wyjaśniać różną wrażliwość na wGKS u pacjentów z POChP lub astmą.