1. **STRESZCZENIE**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest najczęściej występującą przewlekłą chorobą dróg oddechowych, stanowiąc czwartą przyczynę zgonów w  populacji polskiej, a według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) przewiduje się, że w 2020 roku będzie stanowiło trzecią przyczynę zgonów na świecie.

Uważa się, że w patogenezie POChP istotną rolę odgrywa brak równowagi między aktywnością metaloproteinaz (MMP) i ich tkankowych inhibitorów (TIMP), który powoduje degradację miąższu płuc, a w konsekwencji rozedmę, czego skutkiem jest upośledzenie wymiany gazowej. Zaburzenia aktywności MMP i/lub TIMP mogą też przyczynić się do remodelingu miąższu płuc. Zmiany te mogą być zależne od polimorfizmu genetycznego genów związanych z patogenezą POChP, ponieważ wykazano, że czynniki genetyczne mają wpływ na ciężkość POChP oraz mogą warunkować odpowiedź na wdrożoną terapię.

Celem niniejszej pracy była analiza związku pomiędzy polimorfizmami typu SNP (pojedynczego nukleotydu) i CNV (liczy kopii genów) genów kodujących *MMP9, MMP12* i *TIMP3*, a zachorowaniem na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Badania przeprowadzono wśród 335 osób stanowiących grupę chorych na POChP i 309 osób tworzących grupę kontrolną.

Wyniki badań dotyczące polimorfizmu -1562C/T genu *MMP9* (rs3918242) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości występowania genotypów jak i alleli pomiędzy opisywanymi grupami. Analiza polimorfizmów -82A/G MMP12 (rs2276109) wykazała istotną statystycznie różnicę występowania allela A u chorych na POChP w  pozycji -82 (*p*=0,029 badana *vs* kontrolna; *p*=0,0005 badana *vs* kontrolna palących; *p*=0,01 kontrolna palących *vs* kontrolna niepalących). Wyniki te sugerują, że polimorfizm -82A/G genu *MMP12* może być czynnikiem genetycznym zwiększającym ryzyko zachorowania na POChP w populacji polskiej. Ponadto wykazano, że allel G w  pozycji -82 MMP12 może pełnić funkcję ochronną (OR 0,70).

Ocena wpływu polimorfizmu -1296T/C genu *TIMP3* (rs9619311) jako czynnika ryzyka zachorowania na POChP wykazała, że w grupie chorych allel T występuje u  53,8% osób, natomiast w grupie kontrolnej palących u 67,7% osób; analiza częstości występowania alleli C i T wykazała znamienne statystycznie różnice częstości występowania allela T (*p*=0,0003). Analiza częstości występowania genotypów *TIMP3* wykazała, że 43% genotypów występujących w grupie badanej stanowią heterozygoty CT, natomiast w grupie kontrolnej palących najczęściej występującym genotypem jest homozygota T. Różnice częstości występowania genotypów w tym genie między opisanymi grupami kształtowały się na poziomie istotności statystycznej (*p*=0,002).

Analizie poddano również polimorfizmy typu CNV genów *MMP9, MMP12* i  *TIMP3*, gdzie wykazano istnienie tendencji wskazującej na związek liczby kopii genów ze stężeniem białek MMP9 i TIMP3. Jednakże ze względu na niewielka liczebność grup uwzględniających liczbę kopii genów, wyniki te mają charakter pilotażowy i wymagają dalszych badań.

Wykazano, że średnie stężenia białek MMP9 i MMP12 w surowicy są wyższe w grupie chorych na POChP niż w grupach kontrolnych (odpowiednio sześcio- i  dwukrotnie, różnice te są istotne statystycznie). W tej samej grupie zaobserwowano, także najwyższe stężenie białka TIMP1 spośród analizowanych grup. Z kolei stężenie białek TIMP2 i TIMP3 są najwyższe w grupie kontrolnej palących. Dlatego też z powodu braku jednoznacznego kierunku zmian stężenia tkankowych inhibitorów w surowicy osób należących do grupy chorych na POChP wydaje się być zasadną ocena stosunku molowego MMP i TIMP, aby analiza przyczyn braku równowagi pomiędzy tymi związkami była kompleksowa i poprzez to umożliwiała wdrożenie skutecznej terapii.

Przy zastosowaniu modeli regresji wielorakiej grzbietowej wykazano istnienie ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem białek MMP9 i MMP12 a wartością FEV1 i  FEV1/FVC. W odniesieniu do stężenia białka TIMP3 wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem tego białka a wartościami wskaźników FEV1 i  FEV1/FVC.

Przeprowadzono również analizy wewnątrzgrupowe z uwzględnieniem podziału na płeć, których wyniki nie wykazały istnienia istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanych w pracy genotypów *MMP9, MMP12* i *TIMP3*. Nie wykryto również różnic między płciami w wartościach stężeń ocenianych białek oraz wartościach wskaźników FEV1 i FEV1%/FVC.

Podsumowując, wyniki badań niniejszej pracy sugerują istnienie związku pomiędzy polimorfizmami -82A/G *MMP12* i -1296T/C *TIMP3* a ryzykiem zachorowania na POChP w populacji polskiej. Dalsze analizy polimorfizmów genów mogą przyczynić się do wyłonienia osób szczególnie predysponowanych do zachorowania, zoptymalizowania diagnostyki tej grupy chorych oraz wdrożenia wczesnej profilaktyki.