

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest nieuleczalną chorobą autoimmunizacyjną dotyczącą około 1% społeczeństwa polskiego. Co bardzo ważne, choroba ta, wbrew obiegowej opinii, nie dotyczy ludzi starych. Zapada na nią osoby, głównie kobiety, już w wieku około 30 – 40 lat, czyli w okresie najwęższej aktywności zawodowej oraz okresie tworzenia rodziny i wychowywania potomstwa. RZS wiąże się z rozwojem chronicznego i przewlekłego stanu zapalnego w stawach, co prowadzi do ich zniszczenia na skutek nieodwracalnych uszkodzeń chrząstki i kości stawowej. W RZS dochodzi też do zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, co z kolei jest przyczyną przedwczesnej śmierci. Podkreślić trzeba, że RZS jest problemem nie tylko natury medycznej, ale też społecznej i ekonomicznej. Ludzie cierpiący na tę chorobę stają się niezdolni do pracy oraz samodzielnego życia. Szalenie istotnym problemem w Polsce jest bardzo mała, na tle innych krajów Unii Europejskiej, dostępność nowoczesnych terapii, tzw. leków biologicznych, które dla wielu pacjentów są jedynym sposobem na uniknięcie kalectwa. Mając na uwadze wszystkie te fakty, istnieje wielkie zapotrzebowanie na innowacyjne terapie prowadzące do wyleczenia bądź znacznego ograniczenia objawów RZS.

Jedną z potencjalnych terapii chorób autoimmunizacyjnych, w tym RZS, jest terapia macierzystymi komórkami mezenchymalnymi (MSC, ang. mesenchymal stem cells). Komórki te, w odróżnieniu od wywołujących wiele kontrowersji etycznych embrionalnych komórek macierzystych, obecne są w tkankach dorosłych organizmów. Znajdują się one w szpiku kostnym, tkance tłuszczowej, okostnej, mięśniach szkieletowych czy krwi pępowinowej. Wyjtkowo tych komórek wynika z ich właściwości regeneracyjnych oraz immunosupresyjnych: mogą one odtwarzać zniszczone tkanki (np. chrząstkę, kości, mięśnie czy tkankę tłuszczową) oraz hamować działanie innych komórek układu odpornościowego. Cechy te sprawiają, że komórki MSC mogą być zbawienne w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.

W ostatnich latach szczególnie dużo badań prowadzi się nad komórkami MSC pochodzącymi z tkanki tłuszczowej (ASC, ang. adipose-derived stem cells). Powodem jest duża dostępność tych komórek i obfite ich występowanie – jest ich około 500 razy więcej niż w szpiku kostnym. Z uwagi na duże zainteresowanie naukowców komórkami ASC, wiele już wiadomo na temat ich funkcjonowania, a także ich potencjalnego zastosowania klinicznego. Komórki podaje się już pacjentom np. po zawale serca czy w celu rekonstrukcji kości twarzy, jednak zastosowanie tych komórek nie jest jeszcze powszechne. W reumatoidalnym zapaleniu stawów użycie tych komórek przyniosło niespójne wyniki.

Mezenchymalne komórki macierzyste tkanki tłuszczowej mają zdolność wpływu na różne typy limfocytów T doprowadzając do wyciszenia odpowiedzi odpornościowej. Uważa się, że ASC mogą hamować prozapalny typ limfocytów Th17, a wzmacniają działanie przeciwapalnego typu limfocytów T regulatorowych (Treg).

Ponieważ, jak już wspomniano, w RZS dochodzi do autoimmunizacji, rozwoju stanu zapalnego oraz zniszczenia tkanek stawu, zaproponowano badania podstawowe aby sprawdzić czy komórki ASC w tej chorobie ulegają nieprawidłowym zmianom, przez które nie mogą działać immunosupresorowo. Aby osiągnąć ten cel, badane będą komórki ASC znajdujące się w miejscu, gdzie toczy się stan zapalny. Użyte będą komórki ASC pochodzące z tkanki tłuszczowej znajdujące się w stawie kolanowym chorych na RZS, czyli w ciele tłuszczowym Hoffy.

W projekcie dokonamy oceny wpływu ASC pobranych z ciała Hoffy chorych na RZS na reumatoidalne limfocyty T oraz na ich różnicowanie w kierunku limfocytów Th17 i Treg. Hipoteza badawcza projektu zakłada, iż ASC umiejscowione w stawie reumatoidalnym mogą, odwrotnie niż ASC od zdrowych dawców, promować różnicowanie limfocytów T w prozapalną subpopulację Th17, a nie indukować immunosupresyjnych limfocytów Treg.

W badaniach określony będzie bezpośredni wpływ kontaktu między komórkami ASC a limfocytami T, wpływ rozpuszczalnych związków wydzielanych przez ASC oraz wpływ mikrocząstek wydzielanych przez ASC. Mikrocząstki to kuliste struktury otoczone błoną komórkową wydzielane przez różne typy komórek. Z literatury wiadomo, że mezenchymalne komórki macierzyste również na tej drodze mogą wywierać swoje efekty. W proponowanych badaniach, celem kontroli, analizowany będzie wpływ komórek ASC pochodzących z nieautoimmunizacyjnej choroby zwyrodnieniowej stawów oraz komórek ASC pochodzących od zdrowych dawców. Przeprowadzane eksperymenty oceniają stan aktywacji limfocytów T, ich podziały, odsetek limfocytów Th17 i Treg i wydzielanie przez nie różnych związków pro- i przeciwapalnych. Wykorzystane będą następujące techniki: hodowle komórkowe in vitro, cytometria przepływowa, testy immunoenzymatyczne. Oceniona będzie interakcja limfocytów T z komórkami ASC i z mikrocząstkami z użyciem mikroskopii konfokalnej umożliwiającą dokładne zdjęcie komórek hodowanych in vitro. Ponadto, zbadane zostanie, czy limfocyty T pod wpływem działania komórek ASC mogą hamować funkcje innych limfocytów T, czyli czy nabierają zdolności immunosupresyjnych.

Wyniki powyższych badań podstawowych dostarczą nowych informacji na temat funkcjonowania komórek macierzystych w środowisku zapalnym. Analiza ASC z ciała Hoffy daje bowiem możliwość oceny komórek pochodzących bezpośrednio z miejsca toczącego się procesu zapalnego. Rezultaty projektu będą bardzo istotne w kontekście planowania terapii komórkowych RZS.