

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą autoimmunologiczną, która dotyka stawy i może prowadzić do ich nieodwracalnej degeneracji. Etiologia RZS jest złożona i wciąż daleka od wyjaśnienia. Predyspozycja genetyczna, stymulujące działanie czynników środowiskowych oraz zaburzenia w regulacji immunologicznej są w różnym stopniu odpowiedzialne za powstawanie oraz rozprzestrzenianie się zmian zapalnych. Ponadto u chorych na RZS obserwuje się zaburzone funkcjonowanie komórek regulatorowy T (Treg), z jednoczesnym przesunięciem równowagi w kierunku odpowiedzi immunologicznej wywoływanej komórkami Th17. Ostatnie lata dostarczyły przekonujących dowodów, że w patogenezie RZS istotną rolę odgrywają także mechanizmy związane z epigenetyczną kontrolą ekspresji genów przez microRNA (miRNA), które są podstawowymi regulatorami odpowiedzi immunologicznej. Rozregulowane działanie miRNA w aktywnych komórkach CD4 + T prowadzi do nieprawidłowości w profilu wydzielanych przez nie cytokin oraz w proliferacji i różnicowaniu się komórek T w poszczególne subpopulacje, a w konsekwencji do stanów patologicznych. Jednakże obecny stan wiedzy w tym obszarze nie jest satysfakcjonujący, dlatego też konieczne jest prowadzenie dalszych badań w celu lepszego rozumienia sieci miRNA zaangażowanych w regulację genów związanych z komórkami Th17 i Treg. Wyjaśnienie znaczenia miRNA w komórkach T będzie pomocne nie tylko w zrozumieniu złożonych ścieżek molekularnych, które kontrolują zachowanie i losy komórek T, ale także umożliwi wgląd w same miRNA. Głównym celem będzie zrozumienie wpływu wytypowanych w projekcie miRNA na liczbę oraz funkcjonowanie komórek Th17/Treg, a także zidentyfikowanie wolno-krażących miRNA o zbliżonym poziomie ekspresji do wewnątrzkomórkowych, mogących pełnić rolę markerów umożliwiających monitorowanie procesu zapalnego. Stosując to podejście, mamy nadzieję, że zidentyfikujemy potencjalne narzędzia zaangażowane w nierównowagę Treg/Th17 czy biomarkery aktywności klinicznej. Badania zostaną przeprowadzone na grupie około 40-50 pacjentów z RZS znajdujących się pod opieką Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie. W pierwszym etapie planujemy przeprowadzić analizę wytypowanych miRNA w osoczu oraz w komórkach Treg i Th17 pochodzących z różnego materiału klinicznego (krew obwodowa, płyn stawowy) tego samego pacjenta z RZS. Powyższe badania zostaną rozszerzone o analizę poziomu ekspresji mRNA poszczególnych czynników transkrypcyjnych zaangażowanych w różnicowanie/funkcjonowanie komórek Treg i/lub Th17 oraz o analizę poziomu ekspresji cytokin produkowanych przez komórki Treg i Th17 w osoczu chorych. Uzupełnieniem naszych badań będzie określenie liczby komórek Treg i Th17 zarówno we krwi obwodowej, jak i płynie stawowym. W analizie zostaną również uwzględnione dokładne dane kliniczne pacjentów, tak, aby możliwa była dokładna ocena stopnia zaawansowania choroby. Jako, że miRNA są trwale obecne w postaci wolnej w płynach ustrojowych, stały się doskonałymi biomarkerami w diagnozowaniu i prognozowaniu wielu chorób o podłożu zapalnym. Uważamy, że miRNA mogą być także bardzo przydatne w diagnozowaniu i prognozowaniu chorób reumatycznych. Identyfikacja specyficznych miRNA z ich kluczowych sieci, które biorą udział w regulowaniu komórek Treg/Th17 są bardzo interesujące nie tylko dla RZS, ale także innych chorób zapalnych i autoimmunologicznych. Dodatkowo, wolno-krażące miRNA mogą być użyteczne do diagnozowania, prognozowania i klasyfikacja chorób, a także przewidywania odpowiedzi terapeutycznej. Ponadto, wyniki uzyskane w ramach prezentowanego projektu będą miały istotne znaczenie nie tylko dla pogłębienia wiedzy odnośnie zaburzeń epigenetycznych podczas zapalenia, ale także mogą mieć implikacje terapeutyczne dla chorych na RZS. Przywrócenie równowagi między komórkami Th17 a Treg u chorych na RZS może prowadzić do regresji choroby poprzez zastosowanie leczenia opartego na dowodach i poprawy, jakości życia pacjentów.