

Choroby reumatyczne to zróżnicowana grupa schorzeń dotycząca narządu ruchu, obejmująca 30-40% europejskiej populacji. Szacuje się, że w Polsce około 400 000 osób choruje na schorzenia reumatyczne o podłożu zapalnym i najczęściej są to osoby w wieku produkcyjnym. W patogenezie chorób reumatycznych, które dotyczą obecności zmian w obrębie stawów obwodowych i osiowych (stawów średnich i małych, stawów krzyżowo-biodrowych, stawów kręgosłupa itp), szczególną rolę przypisuje się zaburzeniom w funkcjonowaniu układu odpornościowego z postępującym procesem zapalnym. Przewlekły charakter zapalenia, które obserwowane jest w okolicach stawowych sugeruje, że regulacja ze strony układu odpornościowego jest zaburzona i mają tu miejsce nieprawidłowe mechanizmy kontroli zapalenia. Celem projektu będzie określenie panelu rozpuszczalnych, komórkowych i genetycznych biomarkerów stanu zapalnego związanych z podatnością na choroby reumatyczne, które pozwolą analizować i przewidywać ryzyko rozwoju choroby, umożliwią przeciwdziałać progresji choroby poprzez dobór personalizowanych terapii leczniczej. Podmiotem badań będą pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), pacjenci chorujący na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) i na łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) w odniesieniu do zdrowych kontroli. Zamierzony cel chcemy osiągnąć poprzez wykonanie kompleksowych analiz dotyczących: (i) określenia profilu fenotypowego oraz wewnątrzkomórkowego profilu wybranych cytokin prozapalnych, (ii) określenia zmienności polimorficznej genów szlaku sygnałowego IL-23/Th17, (iii) analiz zróżnicowanej ekspresji genów na poziomie mRNA, (iv) określenia profilu metabolomicznego i ilości wydzielanego białka w surowicy oraz (v) wyznaczenie repertuaru miRNA poprzez profilowanie jego ekspresji. Kompleksowe badania porównawcze będą wykonywane dla pacjentów z RZS, ŁZS i ZZSK przed i po trzech miesiącach wdrożonej terapii leczniczej. Wykonanie zaplanowanych badań pozwoli na poznanie nowych zależności w procesie regulacji stanu zapalnego na poziomie czynnościowym i molekularnym. Szacuje się, że wpływ genów na ryzyko zachorowania na RZS wynosi około 50-60%. W Europie u 50% chorych na RZS ryzyko choroby związane jest z genami HLA-DRB1 i PTPN2. Istotnymi czynnikami predysponującymi do rozwoju spondyloartropatii (ŁZS i ZZSK) są również czynniki genetyczne. U 80-90% chorych na ZZSK rasy białej występuje antygen HLA-B27, antygeny HLA-B17, -Cw6, -DR4 i -DR7 występują znacznie częściej u chorych na łuszczycę skóry lub ŁZS w porównaniu z populacją osób zdrowych, natomiast obecność HLA-Cw*06:02 często ma związek z początkiem spondyloartropatii w młodym wieku. Toteż badania zmienności polimorficznej pojedynczego nukleotydu (SNP) genów spoza układu HLA pozwolą na rozszerzenie panelu genetycznych biomarkerów dla wybranych jednostek chorobowych. Porównywana będzie częstość na poziomie genotypu i dystrybucji alleli pomiędzy grupami osób chorych i zdrowych, oceniane będzie ryzyko pojawienia się choroby, oceniane będą interakcje na poziomie gen-gen, określone będą relacje związane z haplotypem. Do analizy zależności genetycznych będzie wykorzystane oprogramowanie dostępne na platformie MultiGenBank. Zaburzenia immunologiczne u pacjentów z RZS, ZZSK, ŁZS nie ograniczają się jedynie do miejsc zapalenia, ale mają również charakter systemowy i wieloukładowy. Uszkodzenia w obrębie narządów ruchu i innych narządów związane są z postępującą niesprawnością chorego i może być bezpośrednią przyczyną zgonu. Kluczowym czynnikiem, który wpływa na dalsze perspektywy chorego jest czas, jaki upływa od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoczęcia właściwego leczenia. Jeżeli czas ten ulega wydłużeniu, dochodzi do nieodwracalnych zmian i niepełnosprawności. Z perspektywy pacjenta szybkie wdrożenie terapii oznacza istotnie zwiększenie szans na zatrzymanie postępu choroby oraz uzyskanie stanu remisji. Zatem identyfikacja nowych biomarkerów a następnie wdrożenie ich do systemu wczesnej diagnostyki w obszarze reumatologii poprawi dostęp do świadczeń specjalistycznych dla pacjentów z chorobami o podłożu zapalnym, czyli dla grupy osób, które najbardziej ich potrzebują. Proponowana kompleksowa analiza rozpuszczalnych, komórkowych i genetycznych biomarkerów stanu zapalnego, może rozszerzyć panel parametrów diagnostycznych choroby, co nie tylko poprawi jakość życia osób z chorobą zapalną stawów, ale także przyczyni się do oszczędności w systemie opieki zdrowotnej (skuteczniejsze, a przez to tańsze leczenie) i społecznej (zmniejszenie absencji chorobowej i wydatków na świadczenia rentowe). Identyfikacja nowych i/lub wspólnych biomarkerów chorób RZS, ZZSK, ŁZS może być istotna w doborze zindywidualizowanej terapii leczniczej.