

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa to nieuleczalne choroby reumatyczne prowadzące do ciężkiego kalectwa i/lub przedwczesnej śmierci. Patogeneza tych chorób nie jest w pełni poznana, a obecnie stosowane leczenie jest nieskuteczne, istnieje więc duża potrzeba rozwijania nowych terapii poprawiających jakość życia pacjentów.

Toczeń rumieniowaty układowy oraz twardzina układowa mają podłoże autoimmunizacyjne i charakteryzują się przewlekłym stanem zapalnym oraz destrukcją licznych tkanek i narządów wewnętrznych. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa przebiega bardziej łagodnie jeśli chodzi o stan zapalny; głównym problemem w tym przypadku jest nieprawidłowa przebudowa kości przyczyniająca się do kalectwa pacjentów.

Jedną z potencjalnych terapii chorób reumatycznych 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. Znaleźć je można w szpiku kostnym, tkance tłuszczowej, okostnej czy krwi pępowinowej. Wyjątkowość tych komórek wynika z ich właściwości regeneracyjnych oraz immunosupresyjnych: mogą one odtwarzać zniszczone tkanki (np. chrząstkę, kość 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 łatwa dostępność tych komórek i obfitość ich występowania – 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 użycia klinicznego. Komórki podaje się już pacjentom np. po zawale serca czy w celu rekonstrukcji kości twarzy, jednak zastosowanie tych komórek nie jest jeszcze powszechne.

Wiemy już, że podawanie autologicznych (czyli pochodzących od samego pacjenta) komórek MSC ze szpiku kostnego (BMSC) nie przynosi efektów terapeutycznych, a część doniesień wskazuje na nieprawidłowości funkcjonalne tych komórek i ich potencjalny wkład w patogenezę choroby. Dlatego też, możliwe jest, iż w zależności od środowiska lokalnego MSC mogą mieć korzystne bądź niekorzystne działanie. Chociaż podawanie allogenicznych BMSC i MSC z krwi pępowinowej przynosi pewną poprawę kliniczną, byłoby bardziej pożądanym i dogodnym, aby stosować autologiczne MSC z zachowanymi właściwościami immunomodulacyjnymi i regeneracyjnymi. Zakładamy więc, że MSC pochodzące z podskórnej tkanki tłuszczowej, niebędące wystawione na działanie środowiska silnie zapalnego, są bardzo dobrymi kandydatami do terapii.

W projekcie zbadamy czy autologiczne podskórne ASC posiadają właściwości wystarczające do ich terapeutycznego użycia u chorych na toczeń rumieniowaty układowy, twardzinę układową i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, jak również, czy udział podskórnych ASC w każdej z tych chorób jest korzystny czy negatywny. W badaniach określone będą możliwości regeneracyjne i immunomodulacyjne komórek ASC pobieranych od pacjentów. Interesuje nas w szczególności, jak te komórki będą wpływać na inne komórki układu odpornościowego (takie, jak limfocyty T i B) oraz czy swoim działaniem nie przyczyniają się do procesów patogennych. Wykorzystane będą następujące techniki: hodowle komórkowe *in vitro*, różnicowanie ASC w kierunku komórek budujących kość, chrząstkę i tkankę tłuszczową, analiza białek powierzchniowych i wewnątrzkomórkowych (metodą cytometrii przepływową), oznaczanie stężeń wydzielanych przez komórki czynników (testy immunoenzymatyczne), ilościowa ocena ekspresji genów, barwienia histochemiczne.

Wszystkie opisywane w tym projekcie choroby prowadzą do poważnego kalectwa i/lub przedwczesnej śmierci. Częstość występowania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa jest relatywnie wysoka (0,25%-1% populacji), co stanowi poważny problem natury społecznej i ekonomicznej. Toczeń rumieniowaty układowy i twardzina układowa są chorobami rzadkimi, lecz ich bardzo ciężki przebieg i złe rokowanie stanowią ogromny problem (i wyzwanie) medyczne. Znaczenie proponowanego projektu jest więc oczywiste: jego wyniki mają szansę przyczynić się do rozwoju nowych terapii tych nieuleczalnych chorób reumatycznych.