

Aktywność i interakcje deiminazy peptydyloargininy (PAD) jako czynnik ryzyka i biomarker w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest jedną z najczęstszych chorób układowych, na którą cierpi około 1,5% społeczeństwa. RZS jest chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym charakteryzującą się nieswoistym, symetrycznym zapaleniem stawów (dotyczącym głównie małych i średnich stawów), a w zaawansowanej formie, również zmianami pozastawowymi i powikłaniami układowymi. W trakcie przebiegu RZS dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia stawów i upośledzenia ich funkcji, a ostatecznie do niepełnosprawności, postępującego inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.

Jeszcze niedawno rozpoznanie wczesnego RZS opierało się na kryteriach klinicznych, laboratoryjnych (czynnik reumatoidalny RF) i obrazie radiologicznym stawów. Odkrycie, rozwój i wdrożenie kliniczne testu na obecność przeciwciał przeciw cytrulinowanym antygenom (ACPA) w ostatnich latach ogromnie podniosły możliwość rozpoznania wczesnego, niezróżnicowanego RZS.

Deiminazy Peptydyloargininy (PAD) odgrywają kluczową rolę w powstawaniu cytrulinowanym autoantygenów w RZS, ale mechanizmy odpowiadające za wzrost ich aktywności we wczesnym stadium choroby pozostają niezbadane. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie agresywnej, spersonalizowanej terapii jest kluczowym elementem zapobiegania postępującej degeneracji stawów i w końcowym efekcie niepełnosprawności. Wprowadzone w ostatnich latach leczenia RZS nowoczesnymi lekami biologicznymi odbywa się w dużej mierze metodą "prób i błędów" i w wielu przypadkach jest nieskuteczną terapią, narażającą pacjenta na poważne skutki uboczne, opóźnie i wdrożenia właściwego sposobu leczenia. Dodatkowo nieskuteczne stosowanie bardzo drogich leków biologicznych stanowi znaczne obciążenie ekonomiczne dla systemu opieki zdrowotnej.

Mając na uwadze, że istnieje pilna potrzeba poprawy identyfikacji czynników ryzyka rozwoju RZS, a także stratyfikacji wczesnych postaci RZS (zwłaszcza negatywnych w kierunku ACPA), głównym celem naszego projektu jest zastosowanie poziomu aktywności PAD w surowicy jako nowatorskiego bio-markera wczesnego stadium RZS, który nie tylko poprzedza powstanie ACPA, ale pozwoli również na bardziej szczegółową stratyfikację pacjentów ułatwiając monitorowanie przebiegu terapii i być może nawet prognozę. Jednocześnie rozumiejąc znaczenie dogłębnego poznania patomechanizmów odpowiedzialnych za regulację aktywności PAD w naszych badaniach zajmiemy się również odkrytą przez nas interakcją pomiędzy PAD i statynami, które w istotny sposób zmieniają aktywność tego enzymu w surowicy. Szczegółowe poznanie czynników regulujących aktywność PAD w surowicy otworzy również nowe możliwości projektowania inhibitorów PAD, które obecnie są jedną z najbardziej obiecujących nowych terapii RZS.

Najważniejsze cele projektu:

- Charakterystyka aktywności enzymów PAD w surowicy u pacjentów z wczesnym RZS, zdrowych kontroli oraz pacjentów cierpiących na ból stawów występujący przy braku jawnego zapalenia stawów (artralgia).
- Zbadania czynników wyizolowanych z surowicy i wpływających na aktywność PAD2 i PAD4 *in vitro*.
- Zbadania wpływu statyn na aktywność PAD i jego ekspresję w modelach *in vitro*.
- Identyfikacja aktywności PAD w surowicy jako nowego bio-markera w diagnostyce RZS.
- Stratyfikacja pacjentów na podstawie poziomu aktywności PAD w surowicy w celu zastosowania aktywności PAD jako nowego narzędzia w monitorowaniu postępu choroby i prowadzeniu leczenia.
- Zbadanie związku pomiędzy aktywnością PAD i zastosowanym postępowaniem terapeutycznym (DMARD, leki biologiczne etc.).
- Wyodrębnienie docelowej grupy pacjentów do stosowania wchodzących na rynek inhibitorów PAD.