

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest ogólnoustrojową, przewlekłą chorobą zapalną stawów i otaczających tkanek. RZS stanowi poważny problem medyczny, jest rozpoznawany u 41 osób na 100 000/rok, dotyczy 1% populacji tym samym stanowi najczęstszą chorobą autoimmunologiczną stawów. Na RZS dwukrotnie częściej zapadają kobiety niż mężczyźni, zazwyczaj choroba ujawnia się w wieku 30-60. Klinicznie RZS manifestuje się silnym bólem stawów, ich sztywnością i obrzękiem. Objawy te uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie chorych, powodują znaczne obniżenie jakości życia oraz przewlekłą absencję w pracy. Patogeneza RZS jest wciąż nieznana, za główne czynniki ryzyka uważa się obecnie czynniki genetyczne środowiskowe, hormonalne i styl życia. Analiza zapadalności na RZS bliźniąt sugeruje, że zmiany epigenetyczne takie jak metylacja DNA mogą być kolejnym czynnikiem ryzyka rozwoju tej choroby. Brak wiedzy dotyczącej patogenyzy RZS narzuca schemat leczenia mający na celu spowolnienie postępu choroby poprzez zmniejszenie stanu zapalnego, bólu i zapobieganie uszkodzeniom stawów. Późna diagnoza RZS jest dla większości pacjentów związana z niekorzystnym rokowaniem. U 60-90% chorych dochodzi do przetrwałego aktywnego procesu zapalnego, co prowadzi w przeciągu kilku lat do trwałego uszkodzenia stawów i inwalidztwa. Z tego powodu obecnie kładziony jest bardzo duży nacisk na wczesną diagnostykę i leczenie RZS. W literaturze przedmiotu coraz więcej jest dowodów na to, że wprowadzenie terapii we wcześniejszych stadiach choroby powoduje lepszą kontrolę procesu zapalnego, warunkuje łagodniejszy przebieg i zmniejsza ryzyko zaostrzeń (po 1 rzucie choroby remisja trwa latami, a czasem jest to pierwsza i ostatnia manifestacja RZS). Jednakże nadal nie w pełni zrozumiałe mechanizmy patogenyzy RZS i obecny brak narzędzi do wczesnego diagnozowania utrudniają wczesne leczenie. Dla lepszego zrozumienia patogenyzy choroby konieczne jest poznanie złożonych procesów molekularnych odgrywających rolę w patogenyzie RZS, a także poszukiwanie nowych, specyficznych markerów biologicznych umożliwiających wczesną diagnostykę, monitorowanie przebiegu choroby oraz wyodrębnienie z populacji osób obciążonych wysokim ryzykiem jej rozwoju. RZS jest chorobą autoimmunologiczną, zapalną w której produkowane są autoprzeciwciała, a ich obecność w surowicy może na kilka lat wyprzedzać pojawienie się objawów klinicznych. Na skutek nie do końca poznanych czynników dochodzi do zapalenia dotyczącego początkowo błony maziowej stawów, pochewkach ścięgniętych a następnie do propagacji zapalenia mającego swoje konsekwencje systemowe pod postacią wzrostu stężenia cytokin i białek prozapalnych np. CRP, przyspieszenie miazdżycy, osteoporozy na skutek zapalenia systemowego, czy zwiększonego ryzyka rozwoju chorób nowotworowych układu chłonnego. Błona maziowa ulega przerośnięciu i zostaje nacieczona przez komórki układu immunologicznego (między innymi limfocyty T i B). Limfocyty osób z RZS charakteryzują się między innymi niepełną aktywacją i brakiem odpowiedzi na mitogeny. Zaburzenia te są konsekwencją zmian w metabolizmie limfocytów o podłożu genetycznym i epigenetycznym. Jedynie nieliczne doniesienia literaturowe (w tym autorów tego projektu) dotyczą szeroko pojętej odpowiedzi komórki na uszkodzenia DNA (DDR – ang. *DNA damage response*)

Celem tego projektu jest ustanowienie korelacji genotyp-epigenotyp-fenotyp w odpowiedzi na uszkodzenia DNA oraz wytypowanie na tej podstawie wyznaczników (markerów) RZS.

Cel projektu będzie realizowany poprzez:

- genotypowanie polimorfizmów genów DDR dla występowania i przebiegu RZS,
- ocenę zmian ekspresji genów DDR w limfocytach T i B osób z RZS,
- ocenę poziomu metylacji sekwencji promotorowych genów DDR limfocytów T i B,
- ocenę wrażliwości limfocytów T i B osób z RZS na czynniki uszkadzające DNA (promieniowanie UV, nadtlenek wodoru, MMS, MNNG, cisplatyna, bleomycyna),
- ocenę efektywności procesów naprawy uszkodzeń DNA w limfocytów T i B osób z RZS,
- ocenę endogennych uszkodzeń zasad DNA (w tym oksydacyjnych) w limfocytów T i B osób z RZS.

Uważamy, że takie kompleksowe podejście umożliwi realizację celów: (i) naukowych, jak również, (ii) medycznych. Przeprowadzone eksperymenty pozwolą na ocenę powiązania wrażliwości na mutageny i wydajności naprawy uszkodzeń DNA z genotypem osób z RZS, oraz określenie różnic w ekspresji genów oraz metylacji ich sekwencji promotorowych występujących pomiędzy komórkami izolowanymi od osób zdrowych i chorych. Wykazanie powiązania pomiędzy fenotypem a genotypem umożliwi identyfikację markerów RZS. Wytypowanie markerów będzie również możliwe po określeniu różnic w ekspresji genów i metylacji ich sekwencji promotorowych pomiędzy komórkami izolowanymi od osób zdrowych i chorych. Wnioski z pracy będą mogły służyć do opracowania bądź potwierdzenia zasad profilaktyki oraz leczenia RZS. Ponadto zrealizowanie niniejszego projektu pozwoli na poszerzenie obecnego stanu wiedzy dotyczącego RZS, jak i uzupełnienie luki w literaturze naukowej.