

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest chorobą autoimmunologiczną, u podłoża której leży m.in. nadreaktywność limfocytów B, odkładanie się kompleksów immunologicznych w tkankach prowadząc do niewydolności zajętych narządów. Częstość występowania SLE wynosi 40-150/100000; dokładne dane dotyczące Polski nie są znane, jednakże częstość występowania SLE wydaje się wzrastająca. 5-letnia i 10-letnia śmiertelność wynosi odpowiednio około 10% i 30%. Do zajęcia nerek w przebiegu choroby dochodzi u ~50-70% chorych na SLE, co stanowi główną przyczynę śmierci związaną z zajęciem narządów w przebiegu choroby. Biopsja nerki jest wykonywana z przyczyn diagnostycznych, prognostycznych i terapeutycznych umożliwiającą ocenę zmian w kłębuszkach, co jest niezbędne do określenia stopnia choroby wg systemu klasyfikacyjnego ISN/RPS. Jednakże biopsja nerki jest metodą inwazyjną i wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, dlatego bardzo istotnym wydaje się poszukiwanie nowych markerów diagnostycznych i prognostycznych, które również mogłyby być użyteczne w poszerzeniu wiedzy na temat patomechanizmu choroby.

Limfocyty B uznawane są za komórki uczestniczące w patogenezie chorób autoimmunologicznych poprzez produkcję autoprzeciwciał. W LN jest to oparte na silnym związku pomiędzy obecnością przeciwciał anti-dsDNA i zajęciem nerek. Co więcej, wzrost miana przeciwciał anti-dsDNA może wystąpić kilka lat przed wystąpieniem klinicznej manifestacji LN.

Głównym celem tego projektu jest określenie roli limfocytów B regulatorowych (Breg) w LN. Pomimo kilku badań sugerujących potencjalną rolę komórek CD19+CD24_{high}CD38_{high} w SLE, brakuje dokładnych badań oceniających udział tych komórek w zaostrzeniu i remisji LN. Określenie roli IL-10 produkowanej przez limfocyty Breg wydaje się kluczowe w poznaniu biologicznego znaczenia w patogenezie LN. W naszym projekcie wykonamy procedurę składającą się z izolacji immunomagnetycznej (negatywna selekcja komórek CD19+) oraz znaczenia antygenów powierzchniowych (CD45, CD38, CD24, CD21, CD27 i IgD) celem lepszego zróżnicowania podklas limfocytów B. Komórki CD19+ (uzyskane metodą izolacji magnetycznej) zostaną użyte do analiz limfocytów Breg (poprzez znakowanie antygenów powierzchniowych; włączając w to specyficzne markery CD19+CD24+CD38+), a następnie do określenia produkcji in vitro produkcji IL-10, jej znaczącej cytokiny (barwienie wewnątrzkomórkowe). W kolejnym etapie ocenimy stężenia cytokin (m.in. IL-10) w surowicy krwi. W celu dokładnego poznania patomechanizmu choroby zostaną ocenione odsetki podklas limfocytów T. Uzyskane wyniki immunologiczne zostaną zestawione z klinicznym (punktacja w skali SLEDAI-2K i renal-SLEDAI) i laboratoryjnymi (np. białkomocz, limfopenia) parametrami. Uzyskane wyniki pozwolą na stworzenie całościowego i dokładnego modelu regulacji immunologicznej w SLE.

Patogeneza zaostrzeń LN pozostaje nieznana. Pozytywna weryfikacja hipotez pozwoli na lepsze poznanie patomechanizmu LN. Wyniki, które zostaną uzyskane w ramach proponowanego projektu, pozwolą nam na określenie wpływu limfocytów Breg na przebieg LN. Co więcej, projekt może nam pozwolić na znalezienie immunologicznego markera, który mógłby być użyteczny w diagnostyce, monitorowaniu aktywności choroby, a także mógłby być markerem poważnych komplikacji (np. schyłkowej niewydolności nerek, zgonu) w przebiegu choroby. Poszerzenie wiedzy na temat patomechanizmu LN jest ważne, gdyż na tej podstawie może to być użyteczne w tworzeniu nowych metod terapeutycznych (np. leki biologiczne, które blokują jedną ze ścieżek immunologicznych). Jednakże, na tym etapie jest to projekt o charakterze badań podstawowych.