

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłą chorobą zapalną ośrodkowego układu nerwowego (OUN), której etiologia nie została jednoznacznie wyjaśniona. Przyczynia się do tego fakt, że SM jest chorobą heterogenną, o zmiennym przebiegu klinicznym i zróżnicowanym obrazie patofizjologicznym. W przebiegu SM wyróżnia się postać pierwotnie postępującą (PP) stanowiącą tylko 10% przypadków, oraz postać rzutowo-remisyjną (RR), która w większości przypadków po około 10 latach od pierwszych objawów przechodzi w fazę wtórnie postępującą (SP). Rozwój choroby koreluje z postępującym procesem neurodegeneracyjnym wynikającym z demielinizacji włókien istoty białej na skutek rozpadu mielinowej otoczki włókien nerwowych. Patomechanizm wiąże się z procesem autoagresji skierowanej przeciwko zasadowemu białku mieliny. W przypadku SM, komórki układu odpornościowego, głównie autoreaktywne limfocyty T przenikają do OUN i uwalniają cytokiny prozapalne, które aktywują makrofagi, co prowadzi do tworzenia się zapalnych ognisk demielinizacyjnych w istocie białej. Pobudzenie limfocytów T i produkcja limfokin wpływa na aktywację limfocytów B, które przekształcane są w komórki plazmatyczne, odpowiedzialne za produkcję autoantyprzeciwciał. Aktywacja komórek immunologicznych, uwalnianie mediatorów zapalnych, immunomodulatorów i cząsteczek adhezyjnych powoduje zwiększenie przepuszczalności bariery krew-mózg (BBB).

Według jednej z hipotez interakcja płytek krwi z limfocytami i komórkami śródbłonna jest bezpośrednią przyczyną naruszenia BBB i stanowi pierwszy kluczowy krok w inicjacji patogenezы SM, prowadząc do infiltracji limfocytów i tworzenia się ognisk demielinizacji w OUN. Badania epidemiologiczne potwierdzają występowanie zmian naczyniowych w SM niosących za sobą zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, głównie incydentów niedokrwiennych takich jak zawał serca i niedokrwienny udar mózgu, których patogenne podłoże jest ściśle związane z nadmierną aktywnością pro-zakrzepową płytek krwi. Wiele doniesień, wraz z naszymi wcześniejszymi publikacjami, potwierdza nieprawidłowości w czynności płytek krwi u pacjentów z SM, w tym ich wzmożoną aktywację oraz obecność płytek krwi w aktywnych zapalnie zmianach demielinizacyjnych i promowanie reakcji zapalnych. Aktywacja płytek prowadzi do ekspozycji na ich powierzchni wielu uaktywnionych konformacyjnie receptorów, w tym cząsteczek adhezyjnych i receptorów integrynowych kluczowych dla oddziaływania płytek z komórkami śródbłonna oraz z limfocytami. Nasze poprzednie doniesienia dotyczące pacjentów z SPSM (tj. z postępującą postacią SM, w której długotrwała demielinizacja i rozwój procesów zapalnych prowadzą do trwałego uszkodzenia aksonów i niszczenia neuronów, co koreluje ze stopniem postępującej niepełnosprawności) potwierdzają wysoką ekspresję płytkowych receptorów GPIIb/IIIa oraz selektyny-P, odpowiedzialnych za międzykomórkową interakcję płytek krwi.

Najnowsze badania dowodzą, iż nadmierna aktywacja płytek i limfocytów w chorobach autoimmunizacyjnych manifestuje się tworzeniem agregatów limfocytarno-płytkowych, które charakteryzują się szczególnie wysokimi zdolnościami adhezyjnymi, a ponadto uważa się, że płytki krwi stanowią kluczowy element pośredniczący w adhezji krążących limfocytów do komórek śródbłonna, co warunkuje ich rekrutację i zapoczątkowuje proces diapedezy. Mechanizmy te nie były jednak nigdy badane w przebiegu SM. Z tego względu głównym celem projektu jest określenie wzajemnych interakcji płytek krwi oraz limfocytów krwi obwodowej, w tym stopnia ich aktywacji oraz sposobu wzajemnego oddziaływania u pacjentów z SPSM. Nadrzędnym celem projektu jest ustalenie procentowej zawartości subpopulacji limfocytów uczestniczących w tworzeniu tych agregatów. Biorąc pod uwagę heterogenność limfocytów uczestniczących w rozwoju procesów autoimmunizacyjnych i reakcji zapalnych i ich kluczowe funkcje w patogenezie SM, ważne wydaje się określenie stosunku ilościowego i jakościowego limfocytów oddziałujących z płytkami krwi. W badaniach określony zostanie poziom markerów aktywności płytek krwi i limfocytów. Oznaczona będzie aktywność szlaku (CD40/CD40L) odpowiedzialnego za interakcję płytek z limfocytami. A także analizie poddane zostaną funkcjonalne konsekwencje oddziaływań płytkowo-limfocytarnych poprzez ocenę zdolności płytek do wywoływania migracji limfocytów. Dzięki wyizolowaniu agregatów limfocytarno-płytkowych za pomocą sortera komórkowego możliwa będzie, przy użyciu mikroskopu konfokalnego i elektronowego, morfologiczna ocena powstających aglomeratów komórkowych.

Wyjaśnienie molekularnych mechanizmów oddziaływań płytkowo-limfocytarnych w SPSM może mieć istotne znaczenie dla określenia nowych celów terapeutycznych w SM oraz w innych chorobach autoimmunizacyjnych.