

Celem naukowym projektu jest oszacowanie powiązania pomiędzy ekspresją interleukiny 35 oraz polimorfizmami genów dla tej cytokiny (*EBI3* oraz *IL12A*) a ryzykiem poronienia. Testowana hipoteza badawcza zakłada, że u kobiet u których doszło do poronienia dochodzi do zmian ekspresji interleukiny 35, która może być jednym z kluczowych czynników dla utrzymania ciąży. Ponieważ ekspresja cytokin zależy od polimorfizmów genowych, proponowane polimorfizmy mogą potencjalnie wpływać na ryzyko poronienia. Hipoteza badawcza zakłada również, że podaż rekombinowanej interleukiny 35 samicom myszy o fenotypie poronnym, z upośledzoną zdolnością do indukcji tolerancji immunologicznej wobec rozwijającej się ciąży, zwiększy frekwencję limfocytów T regulatorowych (Treg) oraz zmniejszy wielkość niepożądaną w ciąży populacji Th17, tym samym ograniczając stopień resorpcji płodów. W proponowanych badaniach chcemy również rozszerzyć wiedzę na temat różnych subpopulacji komórek regulatorowych (Breg oraz Treg), które dotychczas nie były badane w kontekście ciąży oraz wskazać populacje odpowiedzialne za jej powodzenie.

Większość prac dotyczących interleukiny 35 dotyczy głównie jej roli w przebiegu chorób autoimmunologicznych, jak również nowotworowych. Rola tej cytokiny w utrzymaniu ciąży wciąż pozostaje niewyjaśniona. Wiadomo jednak, że kobiety z nawracającymi poronieniami wykazywały obniżony poziom interleukiny 35 w surowicy krwi w porównaniu z grupą kontrolną. Przeprowadzone przez nasz zespół badania wykazały obniżenie odsetka komórek B regulatorowych z ekspresją interleukiny 35 w 3 dniu ciąży w macicy, węzłach chłonnych drenujących macicę oraz we krwi obwodowej u myszy z grupy poronnej w porównaniu z grupą ciąży prawidłowej. Zaobserwowane przez nas dane skłoniły nas, aby sprawdzić jak wygląda ekspresja interleukiny 35 na komórkach regulatorowych u ludzi i czy koreluje z ryzykiem wystąpienia poronienia. Dotychczas poziom interleukiny 35 badano jedynie w surowicy, trofoblaste, płynie otrzewnowym czy w tkance endometrium pacjentek. Brak jakichkolwiek danych na temat ekspresji tego białka w poszczególnych populacjach komórek regulatorowych (Breg and Treg). Dokładny fenotyp limfocytów B, które biorą udział w utrzymaniu ciąży również nie jest znany, stąd zasadność podjęcia proponowanych badań. Uszczegółowienie wiedzy na ten temat wydaje się jak najbardziej uzasadnione, ze względu na fakt, iż problem poronień oraz niepłodności stał się jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny. Problem spontanicznych poronień dotyka około 1% wszystkich kobiet. Przypuszcza się jednak, że częstość występowania tego problemu jest znacznie wyższa niż jest to klinicznie rozpoznawane. Około 30-40 % przypadków niepowodzeń ciąży przypada na okres przedimplantacyjny i większość przyczyn pozostaje nieznana. Najbardziej prawdopodobne jest to, że znaczna część poronień ma podłoże immunologiczne. Stąd tak ogromne zainteresowanie i rozwój badań nad terapiami mogącymi zapobiegać poronieniom.

Nowatorski charakter tego projektu polega na wskazaniu interleukiny 35 oraz dokładnie scharakteryzowanych komórek regulatorowych jako potencjalnych narzędzi terapeutycznych w ciąży zagrożonej poronieniem. Badania te pozwolą odpowiedzieć na pytanie, czy interleukina 35 wpływa na powodzenie ciąży. Proponowane badania mają za zadanie rozszerzenie i uszczegółowienie wiedzy na temat uwarunkowań powodzenia ciąży, szczególnie tych, które decydują o tolerancji antygenów płodowych. Ponadto powiązanie polimorfizmów interleukiny 35 z ryzykiem poronienia może być pomocne w diagnozie i możliwej terapii przyszłych matek. Planowane badania mają charakter badań podstawowych - celem projektu jest poznanie mechanizmu decydującego o powodzeniu ciąży. Wyniki przeprowadzonych badań w przyszłości mogą być pomocne w opracowywaniu programów poprawy wskaźników rozrodu u zwierząt, a także wskazywać kierunki terapeutycznej interwencji na poziomie systemowym w przypadku niepowodzeń ciąży u ludzi.