

Choroba Gravesa-Basedowa jest narządowo-specyficzną chorobą tarczycy o podłożu autoimmunologicznym, będąca równocześnie najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy (20-50 przypadków / 100.000 osób). Objawia się przede wszystkim utratą masy ciała, kołataniem serca, drżeniem, lękami, nadpobudliwością oraz co budzi większe zainteresowanie objawami ocznymi takimi jak obrzęk, ból, zaczerwienienie oraz podwójne widzenie. Orbitopatia Gravesa (GO), jest powikłaniem choroby Gravesa, rozpoznawanym u 40–60% pacjentów z tym zaburzeniem autoimmunologicznym. Jej symptomy związane są przede wszystkim z objawami występującymi w tkance okolicznej oka, w tym: zapaleniem oczodołu, rozrostem tkanki okołoczodołowej, remodelingiem, a nawet zwłóknieniem tej tkanki. W najbardziej skrajnej postaci może nawet prowadzić do dysfunkcji i zaburzeń widzenia.

Niestety dokładny patomechanizm orbitopatii jest wciąż nieznan. Na podstawie aktualnej wiedzy stwierdzono, że występowanie orbitopatii Gravesa wiąże się ze współdziałaniem czynników o podłożu immunologicznym, genetycznym i środowiskowym. Klinicyści wyróżniają dwa stadia choroby: aktywną i nieaktywną orbitopatię. Wspomniany podział opiera się na współczynniku Clinical Activity Score (CAS) uwzględniającym objawy - oznaki i zmiany w obrębie tkanki oczodołowej i okołoczodołowej. Faza aktywna jest początkowym i zdecydowanie cięższym etapem, który charakteryzuje się stanem zapalnym, ekspansją tkanek i przekrwieniem oczodołu. Z biegiem czasu objawy ustępują i możemy obserwować przejście do etapu nieaktywnej orbitopatii (bardziej stabilnej), której towarzyszy zmniejszenie reakcji zapalnych zachodzących w obszarze oka. Terapia orbitopatii koncentruje się na leczeniu objawowym poprzez stosowanie leków sterydowych bądź chirurgicznym odbarczeniu oczodołu (zabieg dekompresji). Niestety wspomniane procedury medyczne cechują się ograniczoną skutecznością. Ponadto, stosowanie ogólnoustrojowych leków sterydowych ma jedynie na celu zmniejszenie nacieku zapalnego tkanek oczodołu, a także zapobieganie rozrostowi tkanek okołoczodołowych, wpływając tym samym wyłącznie na objawy ale nie na przyczynę zaburzenia. Dodatkowo długotrwałe stosowanie dużych dawek sterydów może prowadzić do wystąpienia poważnych objawów niepożądanych i pojawienia się licznych powikłań.

Biorąc pod uwagę złożoność procesów immunologicznych w toczącym się zapaleniu w orbitopatii Gravesa oraz brak kompletnej wiedzy na temat patogenez tej choroby, zasadnym jest dokładne poznanie i zrozumienie interakcji komórkowych towarzyszących tym dwóm etapom choroby, szczególnie w kontekście roli fibroblastów. Dodatkowym ważnym aspektem wspomnianego projektu jest szczegółowa analiza mechanizmów przebudowy okolicznych tkanek (remodelingu tkankowego) będącego jedną z głównych przyczyn występowania objawów ocznych mogących prowadzić do uszkodzenia wzroku.

Celem niniejszego projektu jest ocena zmian w profilu immunologicznym, białkowym i molekularnym fibroblastów oczodołowych pochodzących od pacjentów zarówno z aktywną, jak i nieaktywną postacią orbitopatii Gravesa. Proponowany projekt umożliwi przeprowadzenie pierwszej szczegółowej oceny zjawiska związanego z remodelingiem tkanek i procesami zwłóknienia występującymi w orbitopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa.

Realizacja tego projektu zapewni obszerną omiczną analizę w obrębie fibroblastów orbitalnych pochodzących od pacjentów na różnych etapach choroby. Omawiany projekt pozwoli na ustalenie dokładnej roli fibroblastów w interakcjach komórkowych wpływających na procesy remodelingu w przebiegu orbitopatii. Szczegółowa analiza biostatystyczna uzyskanych wyników pozwoli na opis zjawisk zachodzących w okolicy okołoczodołowej oraz rzuci nowe światło na odpowiedź ogólnoustrojową towarzyszącą procesom zapalnym w orbitopatii Gravesa. Wyniki końcowe projektu przyczyni się do opracowania nowych biomarkerów prognostycznych oraz potencjalnych punktów docelowych do opracowania przyszłych innowacyjnych podejść terapeutycznych w leczeniu orbitopatii Gravesa.