

Nieokreślona rola białka Dickkopf-related protein 1 (DKK1) pochodzącego z płytek krwi w patomechanizmie spondyloartropatii osiowej (axSpA).

Spondyloartropatie (ang. Spondyloarthropathies; SpA) to rodzina schorzeń reumatologicznych, charakteryzujących się występowaniem przewlekłego stanu zapalnego stawów i współwystępującą patologiczną przebudową struktury kostnej. Szczególnie w osiowej postaci SpA (ang. axial SpA; axSpA) - która dotyka przede wszystkim stawy kręgosłupa - nadmierne kościotworzenie skutkuje poważną niepełnosprawnością wynikającą z upośledzenia funkcji narządu ruchu. Jest wiadomym, że nadmierne tworzenie tkanki kostnej - osteogeneza - jest zapoczątkowane przez toczące się procesy zapalne w obrębie stawów. Jednak, wraz z postępem choroby, proces nadmiernego tworzenia tkanki kostnej postępuje, nawet, gdy odpowiedź zapalna ulega wygaszeniu. Mechanizm swoistego rozprężenia procesów zapalnych i osteogenezy w przebiegu SpA nie został jak dotąd wyjaśniony. Zatem, w celu spowolnienia (lub najlepiej całkowitego zatrzymania) postępu choroby, powstrzymanie nadmiernej osteogenezy wydaje się równie ważne, jak hamowanie procesów zapalnych. Zaburzenia dotyczące szlaku sygnałowego Wnt, mającego wpływ na liczne procesy rozwojowe (w tym osteogenezę), wydają się być kluczowe dla postępu procesów osteogenezy w SpA. Białko Dickkopf-related protein 1 (DKK1), będące inhibitorem szlaku sygnałowego Wnt, uznawane jest za główny regulator aktywności tej ścieżki sygnałowej. Liczne badania wskazują, że u pacjentów z SpA poziom DKK1 w surowicy krwi jest istotnie obniżony w porównaniu z osobami zdrowymi. Jednakże, wpływ obniżonego poziomu DKK1 na mechanizm i przebieg choroby nie został jak dotąd w pełni wyjaśniony. W związku z tym, kluczowe wydaje się ustalenie roli DKK1 w patomechanizmie SpA.

Celem projektu jest także wyjaśnienie, w jakim stopniu DKK1 pochodzący z płytek krwi - które (oprócz śródbłonek) uważane są za główne źródło DKK1 w krwioobiegu - wpływa na proces nadmiernej osteogenezy obserwowanej w axSpA. Dodatkowo zbadane zostanie, czy obecne terapie axSpA obejmujące niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i leki biologiczne (np. przeciwciała monoklonalne mające na celu neutralizację określonych cytokin lub ich receptorów) mogą modulować ekspresję DKK1 w płytkach krwi. Wiedza ta może przyczynić się do wyjaśnienia nieznanych dotąd mechanizmów molekularnych leżących u podłoża pozytywnych efektów klinicznych stosowanych obecnie terapii biologicznych. Ponadto planowane jest ustalenie, czy obniżony poziom DKK1 w surowicy pacjentów z axSpA może być powiązany ze zmianami w sekwencji genetycznej *DKK1*, co mogłyby być wykorzystane, jako nowy marker w diagnostyce przesiewowej osób potencjalnych zagrożonych chorobą axSpA.

Naukowa weryfikacji powyższych problemów badawczych opierać się będzie zarówno na badaniach *in vitro*, jak i o doświadczania z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych. Wybrane mechanizmy regulujące poziom ekspresji DKK1 w axSpA zostaną przebadane z wykorzystaniem materiału biologicznego pochodzącego od pacjentów (m.in. surowica krwi, płytki krwi). Ponadto, z zastosowaniem ludzkich linii komórkowych, oceniony zostanie wpływ obecnie stosowanych strategii terapeutycznych axSpA na produkcję białka DKK1 przez megakariocyty będące prekursorami płytek krwi. W celu ostatecznego zdefiniowania roli DKK1 pochodzenia płytkowego w patomechanizmie axSpA, wykorzystany zostanie zaawansowany model zwierzący, w którym przebieg choroby może być badany w warunkach braku DKK1 pochodzenia płytkowego lub śródbłonkowego.

Zakładamy, że DKK1 pochodzenia płytkowego odgrywa kluczową rolę w regulacji procesów związanych z osteogenezą w axSpA i że obniżone poziomy DKK1 znacząco przyczyniają się do przyspieszenia przebiegu choroby.