

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest wieloczynnikową chorobą autoimmunologiczną o niewyjaśnionej etiologii. Podstawowe objawy RZS dotyczą głównie stawów, ale złożoność choroby wskazuje również na wystąpienie objawów pozastawowych o wieloczynnikowym mechanizmie patofizjologicznym. Istotą RZS jest przewlekły proces zapalny, który może uszkadzać wiele narządów w tym serce, nerki, płuca, układ pokarmowy oraz układ nerwowy.

W celu poprawy stanu klinicznego pacjentów z RZS, redukcji stopnia aktywności choroby i zapobieżeniu wystąpienia powikłań ogólnoustrojowych nieustannie rozwija się nowe metody badawcze oraz w ich kontekście stosuje się nowe terapie lecznicze, które modyfikują przebieg choroby i niwelują objawy stanu zapalnego.

Najbardziej obiecujące terapie przeciwreumatyczne stosowane w RZS oparte są na terapii biologicznej z wykorzystaniem genetycznie zmodyfikowanych cząsteczek białka o zróżnicowanym mechanizmie działania, np. skierowane przeciwko cytokinie prozapalnej, anty TNF- α . Natomiast najnowsze podejście terapeutyczne w RZS (zatwierdzone przez FDA i EMA) obejmuje inhibitory JAK (JAKi) hamujące szlaki sygnałowe (JAK/STAT), które dotyczą szerokiego spektrum cytokin. JAK są białkami cytoplazmatycznymi, które łączą szlaki sygnałowe w komórce wielu cytokin oraz ich receptorów błonowych, a poprzez czynniki transkrypcyjne i aktywatory transkrypcji (STAT) przekazują sygnały niezbędne w procesie regulacji immunologicznej.

Celem projektu jest zbadanie populacji limfocytów T $\gamma\delta$, która może być istotna w poszukiwaniu nowych biomarkerów pomocnych w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie z użyciem JAKi zapewniając optymalną kontrolę odpowiedzi zapalnej.

Ponieważ komórki T $\gamma\delta$ odgrywają istotną rolę w procesie immunoregulacji pełniąc zasadnicze funkcje układu immunologicznego (są w stanie stymulować, regulować, a nawet tłumić odpowiedź immunologiczną), dlatego istotnym jest określenie profilu cytokin i receptorów zaangażowanych w szlak JAK/STAT, które odgrywają ważną rolę w procesie proliferacji, regulacji i aktywacji limfocytów T $\gamma\delta$.

Głębsze zrozumienie mechanizmu dotyczącego stosowanej terapii JAKi w kontekście populacji limfocytów T $\gamma\delta$ umożliwią badania komórek izolowanych od pacjentów z RZS przed i 6 miesięcy po włączeniu terapii oraz analiza zmienności genetycznej cytokin i ich receptorów w kontekście parametrów klinicznych.

Parametry badawcze wykorzystane w tym projekcie wskażą skuteczność stosowanej terapii JAKi oraz pozwolą wyjaśnić problem, dlaczego niektórzy pacjenci gorzej odpowiadają na terapię inhibitorami JAK.

Nadrzędnym celem projektu jest zatem wskazanie tych parametrów immunologicznych i farmakogenetycznych związanych ze szlakiem JAK/STAT, które mogłyby w najbliższej perspektywie czasowej przybliżyć badaczy do uzyskania odpowiedzi na pytanie jaką rolę pełnią limfocyty T $\gamma\delta$ u pacjentów RZS leczonych inhibitorami JAKi. Może to w przyszłości prowadzić do zwiększenia skuteczności stosowanych terapii zapewniających leczenie bez dodatkowych powikłań oraz związanych z niższymi kosztami finansowymi.