

# **Profilowanie molekularnych markerów ryzyka rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów**

## **Streszczenie w języku polskim**

Tematem niniejszej pracy było profilowanie molekularnych markerów ryzyka rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów. Mój obszar badawczy skupiał się na badaniu chorych z RZS i ocenie tej choroby na poziomie molekularnym. Jako lekarz praktyk próbowałam połączyć część kliniczną z obszarem badań na poziomie molekularnym, również nie pomijając wykonywania badań laboratoryjnych, będących także, obok objawów klinicznych, podstawą do rozpoznania tejże choroby. Przedmiotem mojego zainteresowania była ocena poziomu ekspresji czynników związanych z odpowiedzią na stres komórkowy u chorych z RZS, co w przyszłości może stanowić podstawę do wyodrębnienia leczenia celowanego mającego znaczenie innowacyjne w terapii tego schorzenia.

Podstawą powyższej rozprawy doktorskiej jest ciąg tematyczny trzech artykułów, w których jako pierwszy autor, dokonuję w jednym z nich przeglądu czynników epigenetycznych i środowiskowych związanych z rozwojem ryzyka RZS, w dwóch kolejnych artykułach oceniam molekularne czynniki ryzyka rozwoju RZS na podstawie przeprowadzonych badań.

Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą, układową, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej, manifestującą się procesem zapalnym, głównie w obrębie drobnych stawów rąk i stóp, prowadzącą do deformacji i trwałych uszkodzeń stawów, a także do jednoczesnych zmian wielonarządowych, niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci. Zależnie od obecności lub nieobecności w surowicy autoprzeciwciał (czynnika reumatoidalnego w klasie IgM) i/lub przeciwciał przeciwko cytrulinowanym peptydom (ACPA) odróżnia się serologicznie dodatnią albo ujemną postać choroby. Pomimo nowoczesnych metod diagnostyki i leczenia, takiego jak leczenie biologiczne, immunosupresyjne, które w znacznym stopniu spowalnia przebieg choroby, problem dotyczący diagnostyki i leczenia chorych na RSZ jest wciąż aktualny i dotyka dużej grupy pacjentów.

Częstość występowania powyższej choroby wynosi 0,1 do 0,5 % u osób dorosłych, zaś szczyt zachorowania przypada na 4 i 5 dekadę życia. Kobiety chorują trzy razy

częściej aniżeli mężczyźni, a wiek zachorowania u kobiet to zwykle wiek powyżej 50 roku życia. Dodatni wywiad rodzinny wielokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia tej choroby. Klasyfikacja RZS dokonywana jest w oparciu o kryteria ACR/EULAR 2010. Etiologia RZS nie jest do końca znana, jednak wielośrodkowe badania wskazują, że na jej rozwój mają wpływ czynniki genetyczne i środowiskowe.

W przeprowadzonych badaniach analizie poddano ekspresję genów PERK, eIF2, BCL-2, ATF4, BAX, BBC3 (PUMA) i TP53 związanych z odpowiedzią na błędnie sfałdowane białka (ang. Unfolded Protein Response, UPR) oraz zależnej od retikulum endoplazmatycznego (ang. Endoplasmic Reticulum, ER) odpowiedzi apoptotycznej na indukowany stres w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (ang. Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs,) pozyskiwanych od pacjentów z RZS, w porównaniu z osobami zdrowymi. Podstawą badań było założenie, że komórki pacjentów reagują na stres ER poprzez aktywację odpowiedzi na niesfałdowane białka – UPR, która może stanowić uzasadnienie dla poszukiwań molekularnych mechanizmów ryzyka rozwoju RZS.

Uzyskane wyniki sugerują, że czynniki ryzyka związane z odpowiedzią na błędnie sfałdowane białka - UPR mogą upośledzać adaptację do przewlekłego stresu ER, a tym samym zwiększać ryzyko RZS. Ponadto, UPR moduluje wiele chorób takich jak, cukrzyca, stłuszczenie wątroby, choroba zapalna jelit, choroby neurodegeneracyjne, nowotwory i inne. Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu pokazują, że profilowanie poziomu ekspresji genów szlaku UPR, może posiadać zastosowanie w kierunku efektywnej diagnostyki ryzyka występowania RZS.

Przeprowadzone badania wykazały również, że komórki PBMCs pacjentów z RZS wykazują wyższą wrażliwość na indukcję apoptozy, co może znacząco wpływać na przebieg RZS, prowadząc do przewlekłego stanu zapalnego. Jednocześnie, potwierdzono wzrost poziomu uszkodzeń DNA związany z indukcją apoptozy w komórkach pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Dodatkowo, badania potwierdziły podwyższoną ekspresję genów apoptotycznych z rodziny Bcl-2 związanych ze szlakiem odpowiedzi UPR. Dlatego należy podkreślić, że szczególnie rola indukcji apoptozy w RZS wymaga dalszych badań, ale uzyskane wyniki sugerują, że zjawisko to może być powiązane z zależną od ER odpowiedzią na stres komórkowy.

Podsumowując, uzyskane wyniki potwierdzają wysoki potencjał diagnostyczny markerów stresu ER zależnych od szlaku sygnałowego odpowiedzi na błędnie

sfałdowane białka – UPR. Najważniejsze jednak dla praktyki klinicznej jest to, że stwarza to możliwości projektowania molekularnych strategii terapeutycznych, z wykorzystaniem niskocząsteczkowych celowanych leków szlaku UPR, co może przyczynić się istotnie do opracowania nowych, innowacyjnych metod leczenia RZS.

Aleksandra Kucharska-Lusina