

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

„Znaczniki aktywacji limfocytów płynu stawowego w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Modyfikacja pod wpływem leczenia”

Wprowadzenie: W immunopatogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), jednej z najczęstszych chorób układowych, rolę kluczową odgrywają limfocyty, w tym subpopulacje stawowych komórek T, CD4+ i CD8+. Produkują one cytokiny i białka o własnościach cytotoksycznych, propagując miejscowy odczyn zapalny. Badanie profilu cytoimmunologicznego płynu stawowego wprowadza nowe dane o patogenezie zmian miejscowych w RZS i może służyć za punkt wyjścia w ocenie skuteczności terapii, u chorych leczonych m.in. metotreksatem (MTX) lub metyloprednizolonem (MPRE). Ważnym elementem tego badania jest ocena aktywacji limfocytów przeprowadzona w drodze typowania ich znaczników (markerów) powierzchniowych oraz zewnątrzkomórkowych białek charakteryzujących ich czynność.

Cel pracy: Ocena zmian fenotypu limfocytów i wybranych znaczników ich aktywacji, w tym cytokin i innych białek zewnątrzkomórkowych, w zapalnym płynie stawowym, pod wpływem leczenia metotreksatem lub metyloprednizolonem u chorych z RZS.

Materiały i metody: Artrocentezę stawu kolanowego wykonano dwukrotnie (przed leczeniem i po 4 tygodniach od wdrożenia leczenia) u 43 chorych z rozpoznaniem RZS: 25 leczonych MTX i 18 leczonych MPRE. Próbkę płynu stawowego oceniono cytologicznie. Fenotyp i ekspresję powierzchniowych markerów aktywacji limfocytów (CD25, HLA-DR, FasL, TRAIL) oceniono w cytometrii przepływowej. Stężenie znaczników czynnościowego profilu aktywacji limfocytów (sCD25, IL-2, IL-4, IL-17, IFN- γ , sTRAIL, sFasL) w nadsączu płynu zbadano techniką ELISA. Wyniki porównano parami – z pierwszej i drugiej punkcji. Równoległe do badania płynu stawowego oznaczono stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy krwi.

Wyniki: W płynie stawowym obu badanych grup po 4 tygodniach leczenia wykazano znamienny spadek całkowitej liczby krwinek białych płynu, w tym neutrofilów. Leczenie MTX powodowało znamienny spadek odsetka komórek CD8+, HLA-DR+, CD8+HLA-DR+, FasL+, CD8+FasL+ i CD8+TRAIL+, stężenia IFN- γ , sCD25 i sFasL oraz znamienny wzrost odsetka komórek CD4+, wartości indeksu CD4/CD8 i stężenia IL-2 w nadsączu płynu. MPRE powodował znamienny spadek odsetka komórek CD4+, HLA-DR+, CD8+HLA-DR+, FasL+, CD4+FasL+, wartości indeksu CD4/CD8 oraz stężenia wszystkich przebadanych cząsteczek w supernatancie płynu. Wykazano znamienne korelacje między stężeniem CRP, a odsetkiem limfocytów płynu HLA-DR+ i CD8+TRAIL+.

Wnioski: Działanie przeciwzapalne obu leków wyraża się zmniejszeniem całkowitej liczby krwinek białych płynu stawowego, któremu towarzyszą znamienne spadki ekspresji markerów aktywacji limfocytów. Subpopulacją szczególnie wrażliwą na działanie MPRE są limfocyty CD4+. Natomiast leczenie MTX hamuje w pierwszej kolejności komórki CD8+, a równocześnie modyfikuje miejscową odpowiedź ze strony limfocytów. Podsumowując, wybrane markery aktywacji limfocytów (jak HLA-DR+ i CD8+TRAIL+ w grupie MTX), mogą posłużyć do monitorowania skuteczności terapii; analiza cytoimmunologiczna płynu stawowego, w tym znaczników aktywacji limfocytów, może wnieść informacje o konieczności włączenia odpowiedniego leczenia.

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, aktywacja limfocytów, metotreksat, metyloprednizolon, płyn stawowy