

STRESZCZENIE

WSTĘP:

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym dotyczącą około 1% populacji globalnej, w której przebiegu dochodzi głównie do degradacji stawów. Współistnienie genetycznych i środowiskowych czynników ryzyka zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju choroby. Do genetycznych czynników zalicza się głównie nosicielstwo alleli ryzyka w układzie HLA. Pomimo dużej wiedzy na temat czynników ryzyka molekularny mechanizm choroby nie został do końca wyjaśniony.

Czynnik V regulowany interferonem (IRF5) jest czynnikiem transkrypcyjnym, który bierze udział w ostrych i przewlekłych odpowiedziach immunologicznych i jest zaangażowany w ścieżkę sygnałową receptorów tollpodobnych, która odgrywa ważną rolę w RZS-ie. Supresor III sygnalizacji cytokin (SOCS3) oraz receptor dla interleukiny 6 (IL6R) są zaangażowane w szlak sygnałowy interleukiny 6 (IL-6), która odgrywa ważną rolę w patogenezie RZS-u.

CEL:

Głównym celem pracy było oznaczenie markerów molekularnych dla RZS-u i ich związku z nasileniem choroby. Badanie objęło analizę metylacji DNA wybranych genów oraz ekspresję wyselekcjonowanych mikro-RNA (miR). Celem podrzędnym była analiza wybranych polimorfizmów pomiędzy pacjentami RZS pozytywnymi i negatywnymi pod względem czynnika reumatoidalnego (RF).

MATERIAŁY I METODY:

Do badania włączono 122 pacjentów z RZS-em, z których 82 było RF-pozytywnych, a 40 RF-negatywnych, oraz 24 zdrowe kontrole. Wśród pacjentów z RZS-em wybrano 32 o wysokiej aktywności choroby oraz 22 w remisji, jak również zdrową kontrolę, którzy zostali włączeni do analizy metylacji DNA i ekspresji miR-ów. Metylacja DNA została oszacowana za pomocą metylacyjno-specyficznej reakcji łańcuchowej polimerazy (MSP), analiza polimorfizmu oraz ekspresja – za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) w czasie rzeczywistym (real-time PCR).

WYNIKI:

Dla genu *IRF5* pacjenci RZS wykazali o 43,6% niższy stopień metylacji w stosunku do grupy kontrolnej, aczkolwiek poziom metylacji nie zależał od aktywności choroby. Nie wykazano różnic w metylacji dla genów *SOCS3* oraz *IL6R*. Pacjenci RF-ujemni wykazali wyższą frekwencję w polimorfizmach *IRF5* rs4728142 oraz *SOCS3* rs4969168, przy czym zależało to od zastosowanego modelu genetycznego. Ekspresja miR-22 była wyższa o około 62% w grupie pacjentów z RZS-em w stosunku do grupy kontrolnej i zależała od aktywności choroby.

WNIOSKI:

Zmiany w metylacji *IRF5* we krwi obwodowej mogą być użyte jak nowy molekularny marker RZS-u, który nie jest związany z aktywnością choroby. Ekspresja miR-22 stanowi również potencjalny osoczowy marker RZS-u, którego ekspresja zależy od nasilenia choroby.