

Charakterystyka anty-lipidowych przeciwciał IgG u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego: właściwości fizykochemiczne oraz aktywność biologiczna

Cel prowadzonych badań: Stwardnienie rozsiane (MS) jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o złożonym podłożu. Wieloogniskowe uszkodzenie OUN powoduje różnorodne objawy i narastającą niepełnosprawność. Pomimo niedawnego postępu we wczesnej diagnostyce i dostępności kilku terapii modyfikujących przebieg choroby, przebieg stwardnienia rozsianego i odpowiedź na leczenie są nadal bardzo trudne do przewidzenia i monitorowania. Trwają poszukiwania wiarygodnych biomarkerów – cząsteczek, które można by zmierzyć w płynach ustrojowych i określić ryzyko choroby, jej nasilenie i/lub przewidzieć jej skutki. Przeciwciała przeciwko bioaktywnym sfingolipidom (głównym składnikom osłonki mielinowej chroniącej i poprawiającej przewodzenie w neuronach mózgu i rdzenia kręgowego) wydają się obiecującymi kandydatami do tej roli. Przypuszcza się, że przeciwciała przeciwko należącym do bioaktywnych sfingolipidów, ceramidom (Cer), odgrywają istotną rolę w uszkodzeniu osłonki mielinowej (ostry stan zapalny), podczas gdy te skierowane przeciwko cermido-1-fosforanowi (C1P) wydają się powiązane z chronicznym uszkodzeniem neuronów (neurodegeneracja) w OUN – głównymi procesami leżącymi u podstaw postępu choroby.

Projekt zakłada analizę przeciwciał przeciwko bioaktywnym sfingolipidom (Cer i C1P) w próbkach surowicy i płynu mózgowo-rdzeniowego pochodzących od pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Obecność i właściwości (fizykochemiczne i biologiczne) tych przeciwciał u pacjentów z RRMS zostaną porównane osobami zdrowymi (HS) i pacjentami z innymi chorobami neurologicznymi (OND). Wyniki zostaną również przeanalizowane w odniesieniu do statusu klinicznego pacjentów.

Materiały i metody: Badaniem zostanie objętych 40 osób, u których zdiagnozowano RRMS, oraz dwie grupy referencyjne dopasowane pod względem wieku i płci: 10 prób HS i 30 osób wykazujących OND. Parametry immunologiczne – obecność i poziom przeciwciał anty-C1P – będą oznaczane w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) w grupie RRMS i grupach referencyjnych. Analiza fizykochemiczna przeciwciał obejmie analizę kinetyczną z wykorzystaniem techniki powierzchniowego rezonansu plazmonowego (SPR). Charakterystyka biologiczna obejmie analizę funkcjonalną pod kątem ich wpływu na śmierć (apoptozę) innych komórek i jej markerów (Bax, Bcl-2, kaspaza 3) oraz ich wpływu na syntezę prozapalnych mediatorów zwanych eikozanoidami, tj. markerów tych mediatorów (prostaglandyna E2) i aktywności powiązanych z nimi enzymów (cytozolowa fosfolipaza A2, cyklooksygenaza 2) na modelu *in vitro*. Ponadto, w grupie chorych z RRMS, przy wykorzystaniu odpowiednich narzędzi statystycznych, poszukiwane będą zależności pomiędzy parametrami biochemicznymi i immunologicznymi a klinicznymi wskaźnikami choroby.

Oczekiwane wyniki: W rezultacie spodziewamy się zidentyfikować określone anty-lipidowe markery specyficzne dla stwardnienia rozsianego związane z ostrym uszkodzeniem zapalnym osłonki mielinowej i/lub przewlekłym uszkodzeniem neuronów. Przeciwciała te zostaną poddane dalszym badaniom, aby sprawdzić, czy ich pomiar pozwala na odróżnienie fazy aktywnej od postępującej stwardnienia rozsianego i odzwierciedla zmiany w przebiegu choroby. W ciągu kilku lat można oczekiwać zdefiniowania panelu takich anty-lipidowych biomarkerów.

Potencjalne zastosowania kliniczne anty-lipidowych biomarkerów mogą obejmować lepszą wczesną diagnostykę stwardnienia rozsianego (odróżnienie stwardnienia rozsianego od innych chorób neurologicznych, zwłaszcza w nietypowych przypadkach) i uważną obserwację przebiegu choroby (w celu odpowiedniej oceny ciężkości choroby i dostosowania leczenia). Biomarkery te mogą być także pomocne w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie i doborze optymalnych leków dla konkretnego pacjenta.