

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Agaty Schramm-Luc

Promotor: prof. dr hab. Wojciech Szczeklik

Temat pracy doktorskiej: „*T cell proinflammatory cytokine production and clinical manifestations of inflammatory diseases*” – cykl publikacji

(„Produkcja cytokin prozapalnych przez limfocyty T a manifestacje kliniczne schorzeń zapalnych”)

Pomimo kluczowego znaczenia cytokin w inicjowaniu i podtrzymywaniu reakcji zapalnej ich rola w patogenezie chorób autoimmunologicznych nie została w pełni wyjaśniona. Celem niniejszej pracy było określenie wpływu produkcji cytokin przez limfocyty T na manifestacje kliniczne schorzeń zapalnych. Oceniono produkcję cytokin przez subpopulacje limfocytów T w przebiegu reakcji alergicznej wywołanej ekspozycją na sezonowy alergen wziewny oraz w przewlekłym procesie zapalnym występującym w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) jak również wpływ zastosowania inhibitora TNF na ten proces.

Zbadano 16 pacjentów z alergią na pyłki drzew i traw, objawiającą się alergicznym nieżytem nosa lub astmą alergiczną, od których pobrano krew obwodową przed okresem pylenia oraz w okresie pylenia: na początku pojawienia się objawów i dwa tygodnie później – w trakcie stosowania leków antyhistaminowych. Grupę kontrolną stanowiło 16 zdrowych osób.

Przebadano również 24 pacjentów chorujących na ZZSK, z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, zakwalifikowanych do leczenia biologicznego inhibitorami TNF. Po 12 tygodniach leczenia inhibitorami TNF, na podstawie poprawy wskaźnika BASDAI, chorych podzielono na dwie grupy - grupę odpowiadającą na leczenie oraz grupę nieodpowiadającą na leczenie. Obie grupy porównano pod kątem parametrów klinicznych przed włączeniem leczenia, pobrano również krew obwodową przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem TNF, następnie po 4 i po 12 tygodniach leczenia.

Wykorzystując technikę cytometrii przepływową oceniono zdolność subpopulacji limfocytów T do produkcji IFN γ , IL-4, IL-17A oraz TNF. Zbadano także ekspresję markerów aktywacji na limfocytach T u pacjentów chorujących na ZZSK oraz fenotyp limfocytów T pamięci u pacjentów z nadwrażliwością na alergen sezonowy.

W grupie pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i astmą alergiczną w czasie ekspozycji na alergen zaobserwowano wzrost odsetka komórek CD4⁺ produkujących IL-4, nie stwierdzono natomiast zmian w produkcji IL-17A, IFN γ i TNF.

Wykazano ponadto, że u pacjentów chorujących na ZZSK młodszy wiek stanowi jeden z czynników prognostycznych dobrej odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF i że ma to związek z limfocytami CD8 produkującymi TNF. Pomiędzy grupą chorych odpowiadających na leczenie inhibitorem TNF, a grupą nieodpowiadającą na leczenie nie obserwowano różnic w zakresie wyjściowego odsetka limfocytów CD4 i CD8 produkujących IL-4, IL-17A, IFN γ . Stwierdzono negatywną korelację pomiędzy wyjściowym odsetkiem komórek CD4⁺CD28^{null} a odsetkiem poprawy wskaźnika BASDAI analizowanym jako zmienna ciągła dostosowana do wieku. Scharakteryzowano ponadto zmiany fenotypu limfocytów T pamięci zachodzące pod wpływem ekspozycji na alergen sezonowy. Określono również kliniczne czynniki predykcyjne dobrej odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF.

Summary

Despite the significance of cytokines in initiating and maintaining inflammatory reactions, their role in the pathogenesis of autoimmune diseases is not fully understood. The aim of this study was to determine the influence of T cell cytokine production on clinical manifestations of inflammatory diseases. Cytokine production in T cell subsets during the course of an allergic reaction following exposure to seasonal inhaled allergen and in chronic inflammation in ankylosing spondylitis (AS) as well as the influence of TNF inhibitor on this process was assessed.

Peripheral blood was collected from 16 patients with allergy to pollens manifesting as allergic rhinitis or allergic asthma before pollen season and during pollen season: at the beginning of symptoms and 2 weeks later – during treatment with antihistamines. As a control group, 16 healthy people were examined.

Twenty-four high disease activity AS patients, who qualified for biological treatment with TNF inhibitors, were also examined. After 12 weeks of anti-TNF treatment, patients were divided into 2 groups based on BASDAI improvement – responsive or non-responsive to treatment. Clinical parameters before treatment were compared between these groups. Moreover, peripheral blood was collected before introduction of anti-TNF treatment, after 4 and 12 weeks of treatment.

Using flow cytometry, the ability of T cell subsets to produce IFN γ , IL-4, IL-17A and TNF was assessed. Expression of activation markers on T cells in AS patients and the phenotype of memory T cells in pollen-sensitive patients were also investigated.

In patients with seasonal allergic rhinitis and allergic asthma, an increase in the percentage of IL-4-producing CD4 cells during allergen exposure was observed, while there were no changes in IL-17A, IFN γ or TNF production. In patients suffering from AS, younger age was shown to be one of the predictors of good response to anti-TNF treatment and was related to TNF-producing CD8 cells. There were no differences in the baseline percentage of CD4 or CD8 cells producing IL-4, IL-17A or IFN γ between TNF inhibitor-responsive or non-responsive groups. Moreover, negative correlation between the baseline percentage of CD4+CD28null and percentage of BASDAI improvement, analyzed as a continuous variable adjusted for age, was observed. Changes in the phenotype of memory T cells following seasonal allergen exposure were also characterized. Furthermore, clinical predictors of good response to treatment with TNF inhibitor were determined.