

Streszczenie w języku polskim.

Orbitopatia Gravesa-Basedowa (GO) jest powikłaniem choroby Gravesa-Basedowa, charakteryzującym się zapaleniem tkanki okołoczołowej, przerostem tkanki tłuszczowej i włóknieniem. Napływ komórek immunologicznych do oczodołu i ich dynamiczna interakcja z fibroblastami oczodołowymi jest uważana za kluczowe czynniki inicjujące kaskadę zdarzeń prowadzących do przewlekłego stanu zapalnego i przebudowy tkanek. Mimo że fibroblasty oczodołowe odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie orbitopatii Gravesa, szczegóły ich interakcji z komórkami układu odpornościowego pozostają nie w pełni wyjaśnione. Celem niniejszego badania było zbadanie wpływu autologicznych komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) na fibroblasty oczodołowe izolowane od pacjentów z aktywną i nieaktywną orbitopatią Gravesa w warunkach *in vitro* oraz ocena immunomodulacyjnego działania metyloprednizolonu (MP) i witaminy D3 na te interakcje. Dodatkowo, analizowano zmiany fenotypu immunologicznego PBMC w warunkach ko-hodowli, ze szczególnym uwzględnieniem limfocytów T regulatorowych (Treg) i Th17.

Fibroblasty oczodołowe i komórki PBMC pozyskiwano od pacjentów z aktywną lub nieaktywną orbitopatią Gravesa, a następnie hodowano w warunkach hodowli bezpośredniej przez 48 godzin z dodatkiem witaminy D3 i/lub steroidów. Zastosowano cytometrię przepływową, qPCR, analiza immunoenzymatyczna oraz platformę OLINK, aby ocenić odpowiedź komórkową oraz sekrecyjną w wyniku zachodzących wzajemnych interakcji.

Fibroblasty oczodołowe z pochodzące z nieaktywnego stadium orbitopatii Gravesa wykazywały podwyższoną ekspresję genów związanych z przebudową macierzy zewnątrzkomórkowej, natomiast ko-hodowla z PBMC zwiększała proliferację, zwłaszcza pochodzących z aktywnego stadium choroby. Ponadto, profil cytokinowy oraz stopień odkładania się składników macierzy różniły się istotnie między dwoma analizowanymi stadiami klinicznymi. MP hamował proliferację fibroblastów, szczególnie w nieaktywnej orbitopatii, a jego skojarzenie z witaminą D3 dodatkowo redukowało wydzielanie IL-6 i CCL-20. Ko-hodowla PBMC z fibroblastami oczodołowymi z fazy aktywnej znacząco zwiększa liczbę komórek CD4⁺Foxp3⁺ i CD8⁺Foxp3⁺, przy czym efekt ten była zależny od dawki MP. Analiza proteomiczna wykazała, że fibroblasty oczodołowe produkują chemokiny CXCL1/CXCL6, promujące rekrutację komórek układu odpornościowego, natomiast komórki PBMC, zwłaszcza te z aktywnej fazy orbitopatii Gravesa, uwalniają zwiększone poziomy MCP-4 rekrutując monocyty i makrofagi w miejsce zapalenia. Ponadto, zwiększone sekrecja

CDCP-1 przez fibroblasty oczodołowe w aktywnej fazie wskazuje na ich wysoki potencjał proliferacyjny.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że wzajemna stadium-zależna interakcja między fibroblastami oczodołowymi a komórkami układu odpornościowego kształtuje przejście od nasilonego zapalenia do nieodwracalnej przebudowy tkanek oczodołu. Modulacja tych interakcji za pomocą MP i witaminy D3 może stanowić obiecującą strategię immunosupresyjną i przeciwfibrotyczną w leczeniu orbitopatii Gravesa.

Aleksandra Staron

p.o. KIEROWNIK
Zakład Medycyny Regeneracyjnej i Immunoregulacji
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku


dr hab. Kamil Grubczak