

Lek. Magdalena Chmieleńska

**Znaczenie kliniczne polimorfizmu haptoglobiny
u pacjentów ze spondyloartropatią**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Dariusz Szukiewicz

Zakład Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Badania przeprowadzono w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii
i Rehabilitacji w Warszawie



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

Streszczenie w języku polskim

Spondyloartropatie to grupa zapalnych chorób stawów kręgosłupa i stawów obwodowych o złożonej patogenezie, obejmującej uwarunkowania genetyczne, środowiskowe oraz mechanizmy immunologiczne. Na przestrzeni ostatnich lat silnie podkreślany jest związek spondyloartropatii z osią jelito-stawy.

Zgodnie z dostępną literaturą polimorfizm haptoglobiny, będący jednym z białek ostrej fazy, którego główną funkcją jest wiązanie wolnej hemoglobiny we krwi, może mieć związek z przebiegiem i skutecznością leczenia chorób autoimmunologicznych i zapalnych. W mojej pracy przedstawiłam hipotezę, że różne fenotypy haptoglobiny uwarunkowane jej polimorfizmem mogą determinować odmienny przebieg spondyloartropatii i wpływać na efekty terapii. Aby kompleksowo scharakteryzować wpływ polimorfizmu haptoglobiny w tej chorobie w swoich analizach uwzględniłam również cząsteczkę opisywaną w literaturze jako prekursor Hp2- zonulinę, która ma związek ze zwiększoną przepuszczalnością jelit.

Spondyloartropatie dzieli się na postaci osiowe lub obwodowe w zależności od dominujących objawów. Leczenie spondyloartropatii osiowej, na której skupiłam się w mojej pracy obejmuje dwa etapy: w pierwszej kolejności stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), następnie w przypadku ich nieskuteczności wdraża się terapię biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCCh) (najczęściej) lub celowanymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csLMPCCh). Skuteczność terapii jest ograniczona, a przyczyny tych ograniczeń nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.

Pierwszy artykuł to praca pogładowa, w której opisałam istniejące dane literaturowe na temat rozkładu fenotypów haptoglobiny w spondyloartropatiach oraz dokonałam analizy znanych szlaków zapalnych związanych z patogenezą spondyloartropatii, w których polimorfizm haptoglobiny i aktywność zonuliny mogą mieć znaczenie. W artykule tym przedstawiłam zasadność wyboru polimorfizmu haptoglobiny jako czynnika, który może wpływać na przebieg spondyloartropatii. Dodatkowo, omówiłam znaczenie zonuliny w dezintegracji bariery jelitowej w kontekście rozwoju choroby oraz zaproponowałam potencjalną ścieżkę terapeutyczną, wykorzystującą inhibitor zonuliny.

W drugim artykule zaprezentowałam wyniki oryginalnego badania, w którym udało mi się zidentyfikować predyktory złej odpowiedzi na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w osiowej spondyloartropatii. Przede wszystkim sprawdziłam czy wśród wykrytych predyktorów znajduje się haptoglobina, jej polimorfizm lub zonulina. Wyniki

przeprowadzonych analiz wykazały, że pacjenci z wysokim poziomem zonuliny mają istotnie wyższe ryzyko złej odpowiedzi na leczenie standardowe. Podobnego związku nie zaobserwowałam dla haptoglobiny i jej polimorfizmu. Sam polimorfizm haptoglobiny nie był związany z żadnym z parametrów aktywności choroby, ani nie był powiązany z zonuliną.

Co ważne, w moim badaniu po raz pierwszy udało się scharakteryzować pacjentów z osiową spondyloartropatią, którzy mają wysokie ryzyko nieskuteczności kontynuacji terapii NLPZ. Są to chorzy z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, o długim czasie trwania choroby, z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu RTG, z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, z wysokim wskaźnikiem BASDAI, wysokimi wartościami subiektywnej oceny nasilenia bólu kręgosłupa w skali VAS oraz wspomnianym wcześniej, wysokim poziomem zonuliny w surowicy.

Trzeci artykuł wchodzący w skład niniejszego cyklu zawiera wyniki badania nad predyktorami złej odpowiedzi na leczenie biologiczne w osiowej spondyloartropatii po 12 tygodniach terapii. Przeprowadzone przeze mnie analizy dowiodły, że również w tym przypadku wyższe stężenia zonuliny są powiązane z niepowodzeniem terapii i jest to niezależne od wszystkich pozostałych badanych zmiennych. Natomiast wyższe stężenia haptoglobiny występowały u chorych, którzy dobrze reagowali na leczenie biologiczne. Stężenie haptoglobiny było istotnie związane z polimorfizmem haptoglobiny, ale sam polimorfizm nie był powiązany z odpowiedzią na leczenie biologiczne ani ze wskaźnikami aktywności spondyloartropatii. Podobnie jak w poprzednim badaniu, zonulina nie wykazywała istotnego związku z określonym fenotypem haptoglobiny i występowała również u chorych nieposiadających genu Hp2.

Warto odnotować, że wśród predyktorów nieskuteczności leczenia biologicznego zidentyfikowałam inne, oprócz zonuliny, czynniki powiązane z zaburzonym funkcjonowaniem jelit i dysbiozą takie jak starszy wiek, nieswoiste zapalenie jelit w wywiadzie oraz częste stosowanie antybiotyków z powodu infekcji.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań w odniesieniu do spondyloartropatii osiowej wskazują na to, że polimorfizm haptoglobiny nie ma znaczenia klinicznego w przebiegu i leczeniu tej choroby. Moja praca natomiast pozwoliła na zidentyfikowanie predyktorów nieskuteczności terapii zarówno standardowej, jak i biologicznej w tym schorzeniu. Wykorzystanie tych wyników może pomóc w przyszłości w prowadzeniu leczenia bardziej dostosowanego do pacjenta i unikaniu przedłużonej terapii standardowej u chorych, u których taka kontynuacja cechuje się dużym ryzykiem

niepowodzenia. Identyfikacja zonuliny jako czynnika związanego z odpowiedzią na leczenie w spondyloartropatii wskazuje na nowe kierunki i możliwości leczenia z wykorzystaniem inhibitora zonuliny, niezależnie od posiadanego fenotypu haptoglobiny. Wyniki przeprowadzonych przeze mnie analiz uzasadniają prowadzenie w przyszłości badań nad rolą osi jelitowo-stawowej w leczeniu spondyloartropatii.