

Role Hsp90 (Heat shock protein 90) u vybraných revmatických onemocnění

NV16-33542A

Řešitel: doc. MUDr. Michal Tomčík, Ph.D.

Příjemce: Revmatologický ústav, Praha

Spolupříjemce: Fakultní nemocnice v Motole

Spolupracovníci: prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.; Mgr. Hana Štorkánová; MUDr. Sabína Oreská; Bc. Lenka Štorkánová

Cílem projektu bylo zhodnotit systémovou expresi Hsp90 u pacientů se systémovou sklerodermií (SSc) a idiopatickými zánětlivými myopatiemi (IZM) oproti zdravým jedincům (ZK) a asociaci s klinickými manifestacemi. Dále bylo cílem zhodnotit schopnost systémových hladin Hsp90 predikovat odpověď na léčbu, analyzovat roli Hsp90 v patogenezi IZM a zhodnotit účinnost inhibice Hsp90 v léčbě etablované kožní fibrózy na myším modelu.

SSc a IZM jsou systémová revmatická onemocnění s omezenou účinností současných farmakologických postupů. I přes pokroky v patogenezi a farmakoterapii u nich dochází k progresivnímu orgánovému poškození a komplikacím, které zvyšují morbiditu i mortalitu.

K naplnění cílů bylo sesbíráno a analyzováno nezanedbatelné množství biologického materiálu a klinických dat (pro průřezovou analýzu 92 pacientů se SSc, 277 IZM, 249 ZK; pro longitudinální analýzu 30 SSc, 89 IZM a 19 ZK; dále 82 vzorků svalů pro histochemické analýzy, 40 myši pro in vivo experimenty, 40 buněčných linií pro in vitro experimenty).

Bylo prokázáno, že inhibice Hsp90 účinně brání další progresi a indukuje regresi etablované experimentální kožní fibrózy (Biomedicines 2021;9:650 (IF6,1;Q1), co má přímý translační potenciál vzhledem k dostupnosti řady inhibitorů Hsp90 v probíhajících klinických hodnoceních. Bylo demonstrováno, že systémový Hsp90 je zvýšen u SSc ve srovnání se ZK, je asociován se závažnějším plicním a kožním poškozením a systémovým zánětem a je schopen predikovat léčebnou odpověď u pacientů se SSc s aktivním plicním poškozením léčených cyklofosfamidem (Sci Rep.2021;11(1):1 (IF4,4;Q1)). U IZM byla prokázána zvýšená lokální i systémová exprese Hsp90 ve srovnání s kontrolními vzorky, asociace systémových hladin s aktivitou nemoci a významný pokles těchto hladin při standardní farmakologické terapii (v recenzním řízení ve Front in Immunol (IF7,6;Q1)). Dále byla prokázána zvýšená hladina Hsp90 u axiálních spondyloartritid oproti ZK, asociovaná s aktivními lézemi sakroiliakálních skloubení dle MR, na rozdíl od nezvýšených hladin u psoriatické artritidy (Biomark Med.2021;15(1):5-13.(IF2,9;Q2)). Část biologického materiálu/klinických dat byla podkladem dalších projektů (Rheumatology.2021;6:keab397 (IF7,6;Q1), Arthritis Res Ther. 2021;23(1):173 (IF5,2;Q1), recenzní řízení v Rheumatology (IF7,6;Q1) a Clin Exp Rheumatol (IF4,5;Q2)). Výstupy projektu byly prezentovány na mezinárodních a tuzemských konferencích (10x přednáška, 23x poster) a získané informace byly uplatněny v dalších publikacích (3x Jsc, 9x Jost, 5x kapitoly v českých a 6x v zahraničních monografiích).

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2021