

Abstrakt

Biologická funkce řady lokálních mediátorů účastnících se na patogenezi revmatoidní artritidy (RA) je kontrolována proteolytickým odštěpením dvou aminoterminálních aminokyselin prostřednictvím dipeptidylpeptidázy-IV (DPP-IV) a molekul vykazujících DPP-IV-podobnou enzymovou aktivitu ("Dipeptidylpeptidáze-IV Aktivitou a/nebo Strukturou Homologní molekuly- DASH).

Cílem této disertační práce bylo identifikovat spektrum DASH molekul podílejících se na celkové DPP-IV-podobné enzymové aktivitě u nemocných s RA v periferní krvi a synoviální tekutině a srovnat ho s kontrolní skupinou pacientů trpících osteoartrózou (OA) a dále popsat vztah těchto molekul k aktivitě onemocnění u RA.

Prokázali jsme, že dominantním nositelem DPP-IV-podobné enzymové aktivity v plazmě a synoviální tekutině u pacientů s RA je kanonická DPP-IV. DPP-IV-podobná aktivita a kanonická DPP-IV byla dále detekována na povrchu mononukleárních buněk v krvi i synoviální tekutině

U pacientů s RA jsme pozorovali sníženou DPP-IV-podobnou enzymovou aktivitu i expresi DPP-IV na mononukleárních buňkách synoviální tekutiny. U těchto pacientů navíc zastoupení DPP-IV+ T lymfocytů v synoviální tekutině negativně korelovalo s koncentrací prozánětlivého mediátoru SDF (stromal cell-derived factor-1 α), který je substrátem DPP-IV. V krevní plazmě jsme u pacientů s RA prokázali významně nižší aktivitu a koncentraci DPP-IV ve srovnání s OA a negativní korelaci mezi koncentrací C reaktivního proteinu (CRP) a enzymovou aktivitou DPP-IV. Nepozorovali jsme rozdíl v DPP-IV-podobné enzymové aktivitě ani expresi na krevních mononukleárních buňkách (BMNC) mezi pacienty s RA a OA. Při intraindividuálním porovnání došlo u pacientů s poklesem aktivity RA k poklesu DPP-IV na BMNC a současně nárůstu plazmatické DPP-IV.

Tyto výsledky svědčí pro možný vztah DPP-IV k aktivitě RA a možnou využitelnost tohoto enzymu při monitoringu léčby. Pozorovaná snížená dostupnost DPP-IV na mononukleárních buňkách v synoviální tekutině navíc naznačuje její možnou přímou patogenetickou roli na lokální úrovni prostřednictvím omezení degradace SDF a tím zvýšení jeho prozánětlivého působení.