

ОБЗОРИ
REVIEWS

БИОМАРКЕРИ ПРИ СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС

В. Решкова, С. Монов

Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски"
Медицински университет – София

Резюме. Биомаркерът е генетичен, биологичен, биохимичен или молекулярен параметър, чиито промени корелират с патогенезата и проявите на заболяването и може да бъде оценен качествено или количествено в лаборатории. Биомаркерите се използват за диагностика, оценка на активността и разбирането на патогенезата на системен лупус еритематозус (СЛЕ). Биомаркерите при СЛЕ условно се разделят на маркери за генетично предразположение, маркери за диагноза и маркери за болестна активност. Последните генетични проучвания са фокусирани върху корелацията на СЛЕ (чувствителност, спектър на заболяването и тежест) с полиморфизми на хипотетични кандидат-гени. Те включват гени, кодиращи свързващ-маноза лектин (MBL), цитокини (напр. IL-6, IL-10, IL-21, TNF- α и остеоопонтин), хемокини (напр. MCP-1), цитокинови рецептори/антагонисти (тип II TNF- α рецептор и IL-1-рецепторен антагонист), Fc γ рецептори (напр. Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIIIa и Fc γ RIIIb), IFN α , програмиращ апоптозата протеин-1 (PD-1 или PDCD-1) и други рецептори на клетъчната повърхност (цитотоксичен Т-лимфоцитен антиген-4 (CTLA-4) в патогенезата на СЛЕ. Маркерите за диагноза са анти-dsDNA, свързан с еритроцитите C4d/Erythrocyte-CR1 и свързани с тромбоцити C4d. Маркерите за болестна активност са фактори на комплемента, цитокини, разтворими цитокинови рецептори IL-2R, TNFR, IL-1Ra, разтворими молекули на клетъчната повърхност – BlyS (BAFF), CD27, CD154, маркери за ендотелна дисфункция – sICAM, sVCAM, тромбомодулин, циркулиращи ендотелни клетки, острофазови протеини – CRP, феритин. Предстои изследване на биомаркери при болни със СЛЕ в Клиниката по ревматология на УМБАЛ "Св. Иван Рилски", София, България. То ще даде точен отговор на много въпроси – правилно поставяне на диагноза, идентифициране и прогнозиране на началото или края на обострянето на заболяването, клинична оценка на болестта и правилен терапевтичен подход.

Ключови думи: биомаркер, СЛЕ

ВЪВЕДЕНИЕ

Системният лупус еритематодес (СЛЕ) е хронично, автоимунно, мултисистемно заболяване на съединителната тъкан. СЛЕ засяга по-често женския пол (съотношението жени/мъже е приблизително 9:1), с пик на заболяемост между 20 и 40-годишна възраст [1].

Биомаркерът може да бъде дефиниран като генетично, биологично, биохимично или молекулярно събитие, чиито промени корелират с генетичната предиспозиция, патогенезата и/или проявите на заболяването и могат да бъдат оценени качествено и/или количествено в лаборатории [2, 3].

Генетичната предиспозиция, диагностиката, оценката на активността на заболяването и разбирането на патогенезата на СЛЕ изискват панел от биомаркери, които обхващат допълнително лабораторните и клиничните характеристики на СЛЕ.

Биомаркерите са биомолекули, които се откриват в кръвта, урината или в тъканите. Установяването им в определени концентрации в комбинация с други симптоми може да предсказва появата, развитието и прогнозата на СЛЕ. Биомаркерите се използват успешно за диагноза, прогноза и мониторинг на терапията. Те са от решаващо значение в научните изследвания и клиничната практика [2].

Клиничните прояви на СЛЕ са резултат от многостранен, уникален за всеки болен автоимунен процес, който се развива в хода на заболяването, и се характеризира с продукция на автоантитела, увреждане на имунокомплексната и комплемент-медираната реакция на организма и васкулопатия 3. Въз основа на тези етиопатогенни характеристики на СЛЕ се извършва категоризиране на биомаркерите за СЛЕ в различни класове.

БИОМАРКЕРИ ЗА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ КЪМ СЛЕ. ГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ

Патогенеза и клинично развитие

Генетичните фактори, защитни или провокативни, играят основна роля при определянето дали дадено лице ще развие СЛЕ. Генетичната възприемчивост се влияе от факторите на околната среда, въпреки че тези взаимодействия остават слабо идентифицирани. Установяването на „гени за лупус“, предимно чрез проучвания на кандидат-генни асоциации и сканиране на асоциации с единичен нуклеотиден полиморфизъм (SNP), показва, че СЛЕ е заболяване със сложно генетично наследство и няма единствено генетично предразположение. Вероятно съществуват множество гени за регулиране на праговете на автореактивност и начало на заболяването (табл. 1).

Таблица 1. Маркери за генетично предразположение към СЛЕ

Маркери за генетично предразположение към СЛЕ	Дефицит на комплемент (C1q, C2, C4)
	FcyRIIa, FcyRIIb, FcyRIIIa полиморфизъм
	Нисък брой копия на гена FcyRIIIb
	CTLA-4 полиморфизъм
	MBL полиморфизъм
	MHC алели (DRB1, A1, B8)
	IL-10, IL-6, TNFα полиморфизъм
	TNFR, IL-1Ra полиморфизъм
	PD-1 полиморфизъм
	IRF5 полиморфизъм
	PTPN22 полиморфизъм
	STAT4 полиморфизъм

Първоначалните генетични проучвания са фокусирани върху гени, които в историята се считат за ключови компоненти на имунните отговори, като например гени на основен комплекс за тъканна съвместимост (MHC). Установено е, че специфични алели на MHC (наречен човеш-

ки левкоцитен антиген-HLA, са свързани със СЛЕ в етнически групи. Последните проучвания са идентифицирали няколко податливи локуса, които съдържат много кандидат-гени с известни имунни функции.

Дефицит на комплемент

Гените, за които най-много се изисква да бъдат наричани „гени на лупус“, са кодиращите компоненти на класическия път на комплемента. Пълният дефицит на един от ранните компоненти, C1q, C1r, C1s, C4 или C2, е силен, макар и рядък, рисков фактор за развитие на SLE и/или лупус-подобни заболявания.

Много по-често срещан е частичният дефицит на комплементни гени, който рефлектира в различно ниски нива на циркулиращ протеин на комплемента (например C4) [4, 5]. Частичен дефицит на C4, особено дефицит на C4A, се среща при 30-40% от пациентите със СЛЕ и е свързан с чувствителност към лупус [4, 5].

FcyRIIa, FcyRIIb, FcyRIIIa полиморфизъм

Fanciulli, Atiman са изследвали CNV (Copy number variation) на FcyRIIIb ген при болни от Обединеното кралство (501 пациенти със СЛЕ със или без нефрит; 90 с грануломатоза на Вегенер/грануломатоза с полиангиит (WG); 76 с микроскопски полиангиит (MPA); в сравнение с 862 здрави контроли) и Франция (77 с WG срещу 181 здрави контроли) [6]. Те съобщават, че ниският CNV на гена FcyRIIIb (< 2 копия) е свързан значително с повишена чувствителност към SLE ($p = 0,001$), MPA ($p = 0,013$) или WG ($p = 0,015$) [6]. Честотата на пълния дефицит на FcyRIIIb е увеличена при пациенти с тези автоимунни заболявания (2%; 21 пациенти със СЛЕ, един с WG и един с MPA) в сравнение със здравите контроли (0,1%). Това откритие предполага, че пълният дефицит на FcyRIIIb води до значително повишен риск от автоимунни заболявания, особено СЛЕ.

Протеин тирозин фосфатаза N22 (PTPN22)

Тя регулира Т-клетъчно рецепторно сигнализиране в паметта и е силно свързана със СЛЕ при пациенти от бялата раса. Полиморфизмът на PTPN22 C1858T е рисков фактор за развитие на СЛЕ при болни от Северна Америка с европейски произход и при пациенти със СЛЕ/автоимунно заболяване на щитовидната жлеза. Съществува връзка на полиморфизма на PTPN22 C1858T с други автоимунни заболявания – ревматоиден артрит (RA), захарен диабет тип 1, дерматомиозит (DM) [6].

Интерферонов регулаторен фактор 5 (IRF5)

В световен мащаб през последните години се доказва, че при част от болните със СЛЕ е повишена експресията на IFN-регулирани гени от тип I. Голям брой човешки гени (до 10%) са под контрол на IFN тип I. Гените, регулирани от IFN от тип I и тип II, се припокриват широко и се приема, че те допринасят за регулиране на генната експресия при болните със СЛЕ [7].

Изследването на профили на генна експресия в мононуклеарни клетки от периферна кръв на пациенти със СЛЕ е поразителен модел на повишена експресия на IFN-индуцируеми гени (наричани впоследствие IFN подпис). Подписът на IFN предсказва по-тежко заболяване, като церебрит, нефрит и хематологично участие при тези пациенти. Тази информация може да ни даде отговор на въпросите при българските пациенти със СЛЕ:

– дали промените в експресията на IFN подпис корелират със:

- пристъпите на болестта
- ново засягане на органи и системи
- отговор на лечение при болни със СЛЕ? [7]

Първоначално шведска изследователска група проверява SNP (броя на вариациите на копията) в 13 гена от пътя IFN α при 679 северно-европейски (шведски, финландски и исландски) пациенти със СЛЕ, 798 незасегнати членове на семейството и 438 здрави контроли [8-9]. Те откриват, че няколко SNP в гените на тирозин киназа 2 (TYK2) и IRF5 показват силна връзка и асоциация със СЛЕ. Изводите на този екип и на други впоследствие потвърждават, че често срещаният хаплотип IRF5, който се характеризира със SNP (rs2004640), води до повишена експресия на IRF5 и е важен генетичен рисков фактор за SLE в различни етнически групи [8-9]. Допълнителни IRF5 SNP/хаплотипове са идентифицирани и се оказва, че са рискови или защитни генетични фактори за SLE [9-10].

Предаване на сигнала и активатор на транскрипция 4 (STAT4)

Друг ген, свързан с имунната функция, е кодиращ трансдукцията на сигнала и активатор на гена на транскрипция 4 (STAT4). Генът STAT 4 кодира транскрипционен фактор, участващ в сигналните пътища на няколко цитокина – IL-12, IL-23 и тип 1 IFN (като IFN α). Чрез скрининг международен екип от изследователи е идентифицирал хаплотип на нуклеотидна вариация rs7574865 в рамките на третия интрон на гена

STAT4 [10]. Хаплотипът, отбелязан с rs7574865 в гена STAT4, е свързан с повишен риск за SLE (OR = 1.55), RA (OR = 1.32) и асоциации с други аутоимунни заболявания, включително IBD и тип 1 DM [10].

Други биомаркери за генетично предразположение при СЛЕ, които ще дадат полезна информация, са:

- цитокини (напр. IL-6, IL-10, IL-15),
- разтворими цитокинови рецептори (SIL-2 рецептор),
- тромбомодулин.

В заключение, в областта на генетиката на SLE има големи обещания. Практически и универсални генетични биомаркери за чувствителност към СЛЕ все още очакват по-нататъшно търсене и валидиране. С безпрецедентния напредък в сложната генетика на СЛЕ в световен мащаб повече от всякога има нужда от точно фенотипиране/подгрупиране на пациентите със СЛЕ според уникалните за пациента условия като етнически произход, клинични прояви и среда на живот. Този подход вероятно ще помогне да се изяснят специфичните роли на отделните гени на лупус, които са идентифицирани в някои, но не и други проучвания, включващи разнородни кохорти на изследването [11].

БИОМАРКЕРИ ЗА ДИАГНОЗА

По-чувствителните и специфични биомаркери за диагноза на СЛЕ могат да подобрят ефективността и точността на клиничните изпитвания (табл. 2).

Таблица 2. Биомаркери за поставяне на диагноза СЛЕ

Маркери за диагностициране на СЛЕ	Анти-dsDNA
	Свързан с еритроцитите C4d/Erythrocyte-CR1
	Свързани с тромбоцити C4d

След като клиничните симптоми се развият, бързото поставяне на диагноза и правилното лечение на СЛЕ остават големи предизвикателства за лекарите. Лабораторните тестове или биомаркери, които улесняват този процес, са от съществено значение (фиг. 1).

В търсене на биомаркери с по-добра специфичност и чувствителност за диагностициране на СЛЕ Manzi et al. предлагат аномални нива на продукт за активиране на комплемента, свързан с еритроцитите C4d (E-C4d) и рецептор на ком-

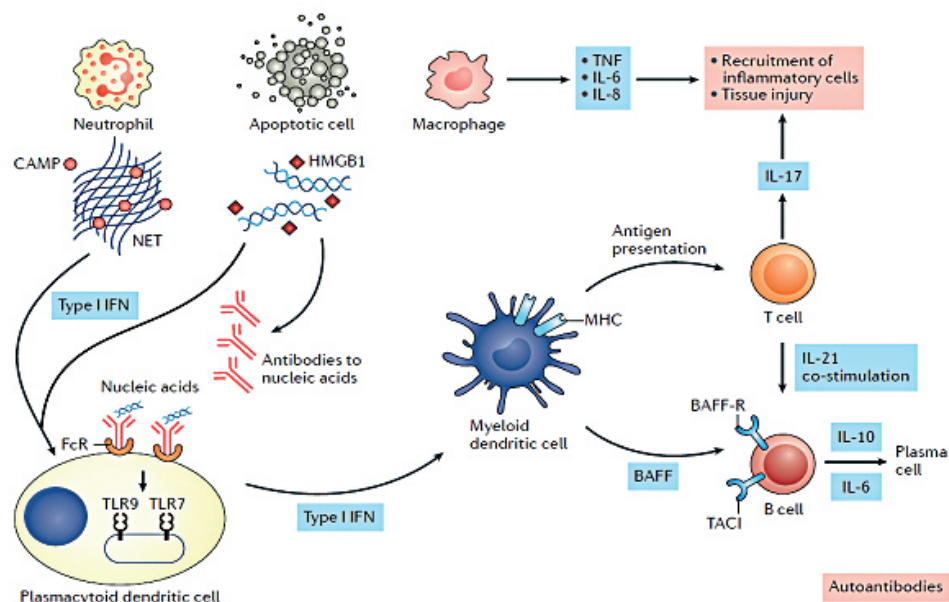
племент 1 (E-CR1) като кандидати за диагноза СЛЕ [12]. Тези изследователи доказват, че пациентите със СЛЕ имат значително по-високи нива на E-C4d и по-ниски нива на E-CR1, отколкото пациентите с други заболявания или здрави контроли. Доказано е, че тестът E-C4d/E-CR1 е 81% чувствителен и 91% специфичен за СЛЕ спрямо здрави контроли. Тези данни предполагат, че едновременното определяне на E-C4d и E-CR1 чрез поточна цитометрия може да допринесе за точността и времето на поставяне на диагноза СЛЕ [12].

БИОМАРКЕРИ ЗА АКТИВНОСТ НА СЛЕ

Традиционно определянето на автоантитела като антинуклеарни антитела (ANA), антиекстрахируеми ядрени антигенни антитела (напр. анти-Ro/

SSA, anti-La/SSB, anti-snRNP и anti-Sm) и антидвойноверижна ДНК (anti-dsDNA) се използва при поставяне на диагноза и наблюдение на СЛЕ [11].

Активността при SLE се оценява, като се използват съставни индекси за активност на болестта: SLE Disease Activity Index (SLEDAI), System Lupus Activity Measure (SLAM), European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM) и British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG). Те включват различни клинични и лабораторни параметри [11] (табл. 3). Оценката на тези скали изисква подходящо обучение за точно интерпретиране и попълване, което прави ежедневно приложение по-трудно осъществимо. Стойността на конвенционалните тестове за измерване на серумен комплемент и автоантитела като маркери за активността на SLE заболяването се преразглежда.



Фиг. 1. Имунопатогенеза на СЛЕ – път към биомаркерите за оценка на болестта

Таблица 3. Биомаркери за активност на СЛЕ

Маркери за активност на СЛЕ	Анти-dsDNA
	Серумен комплемент – C3, C4, C3a, C5a, C3d, C4d, Ba, Bb, sC5b-9
	Серумни цитокини – IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IFN α , IFN γ , TNF α
	Разтворими цитокинови рецептори IL – 2R, TNFR, IL-1Ra
	Разтворими молекули на клетъчната повърхност – BlyS (BAFF), CD27, CD154
	Маркери за ендотелна дисфункция – sICAM, sVCAM, тромбомодулин, циркулиращи ендотелни клетки
	Острофазови протеини – CRP, феритин
	Антинуклеозома, анти-C1q антитела
	CD27 – плазмени клетки
	Свързани с еритроцити/ретикулоцити C4d

IFN α и IFN-индуцируеми генни профили

В световен мащаб през последните години се доказва, че при част от болните със СЛЕ се установява повишена експресия на IFN-регулирани гени от тип I. Голям брой човешки гени (до 10%) са под контрола на IFN тип I. Гените, регулирани от IFN от тип I и тип II, се припокриват широко и се приема, че те допринасят за регулиране на генната експресия при болните със СЛЕ [13].

През 2017 г. е предложен метод на изследване, който позволява 5000-кратно увеличение на чувствителността и така се откриват значително високи нива на циркулиращ IFN- α в серума на болни със СЛЕ. Изследване на профили на генна експресия в мононуклеарни клетки от периферна кръв на пациенти със СЛЕ е модел на повишена експресия на IFN-индуцируеми гени (наричани впоследствие IFN подпис). Подписът на IFN предсказва по-тежко заболяване като неврулопус, нефрит и хематологично ангажиране при тези пациенти. IFN подпис (повишена експресия на тип I IFN-индуцирани гени) има при 70% от възрастните и при 90% от децата със SLE. Модулаторният ефект на IFN се проявява от инициация към имунен отговор до органични увреди при СЛЕ (фиг. 2).

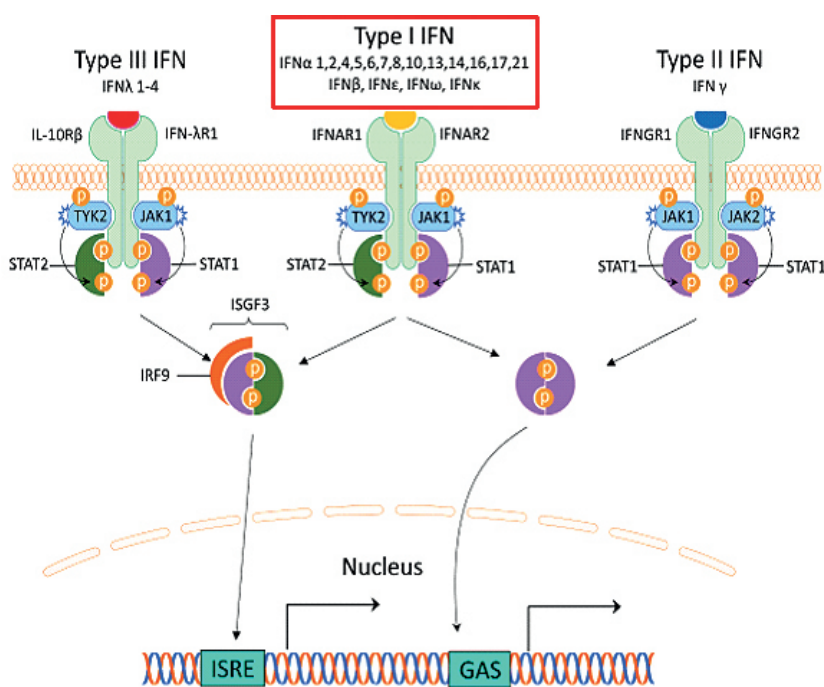
В канадско наблюдение са изследвани нивата на експресия на избрани IFN α -индуцируеми гени, серологични маркери и клиничната активност на СЛЕ (оценена чрез SLEDAI) при 94 болни за период от 3-12 месеца. Резултатите показват,

че нивата на експресия на IFN α -индуцируеми гени са значително повишени, свързани са с висок SLEDAI, активен лупусен нефрит, понижена концентрация на C3, положителни анти-dsDNA, повишени анти-РНК-свързващ протеин автоантитела [13].

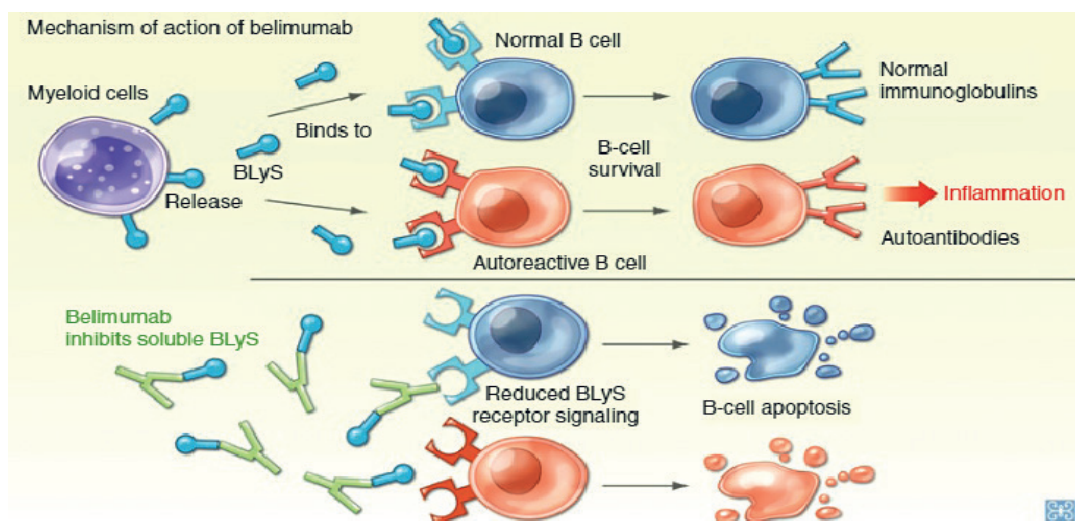
В-лимфоцитен стимулатор (BLyS)

В-лимфоцитният стимулатор (BLyS; известен също като BAFF, TALI-1, THANK или TNFSF13B) е трансмембранен протеин върху моноцити, макрофаги и получени от моноцити дендритни клетки. Разтворимата форма на BLyS, отцепена от клетъчната повърхност чрез фуринова протеаза, е биологично активна и важна за растежа и преживяемостта на В-клетките. Връзката между свръхекспресията на BLyS и SLE е доказана убедително в проучвания при хора – приблизително 30% от болните със СЛЕ са с повишена концентрация на BLyS. Повишената концентрация на BLyS корелира с повишената концентрация на IgG и автоантитела (особено анти-dsDNA) и с повишена активност на заболяването (оценено чрез SLEDAI). Тъй като не е известно, че BLyS има пряка или непосредствена провокативна активност, промените в серумните нива на BLyS е малко вероятно да предизвикат остри възпалителни реакции и прояви на заболяването. Предполага се, че повишаването на активността на заболяването може да изостава от повишаването на концентрацията на циркулиращ BLyS поради непреки или „забавени“ ефекти на BLyS в системните

имунновъзпалителни реакции на SLE. Многовариантните анализи показват, че по-високата оценка на SELENA-SLEDAI при текущото посещение е свързана значително с по-високите концентрации на BLyS при предишното посещение ($p = 0,0042$). По подобен начин повишаването на концентрацията на BLyS от предишното посещение е свързано с по-висок резултат на SELENA-SLEDAI при последващото посещение ($p = 0,0007$). Тези резултати предполагат „забавена“ причинно-следствена връзка между нивата на циркулиращ BLyS и активността на SLE заболяването [5, 14]. В-лимфоцитният стимулатор играе ключова роля в разработването на Belimumab – медикамент за лечение на СЛЕ (фиг. 3).



Фиг. 2. Механизъм на действие на тип I IFN



Фиг. 3. В-лимфоцитният стимулатор и действието на Belimumab

Повишено ниво на CD27 плазмени клетки

В-клетките играят централна роля в патогенезата на SLE. Има промяна на периферната В-клетъчна хомеостаза при СЛЕ. Честотата и абсолютният брой на CD19 + CD20-CD27 високоплазмени клетки се увеличават значително при болни с активно заболяване.

За да се установи ролята на продуциращите автоантитела плазмени клетки в патогенезата на SLE, е проведено проучване от Jacobí и колегите му – дали аномалиите на В-клетките, отразени от променената хомеостаза и фенотиповете на В-клетките от периферната кръв, могат да корелират с активността на SLE. Броят и честотата на CD27 високоплазмени клетки са в силна корелация с активността на заболяването, отбелязана от SLEDAI, ECLAM и титъра на антителата срещу dsDNA. Промяната на В-клетъчната субпопулация (а именно увеличаването на CD27 с високи плазмени клетки) е ценен биомаркер за проследяване на активността на болестта [5].

Други разтворими биомаркери

През последните години е изследвана връзката на хуморални фактори, цитокини (IL-6, IL-10, IL-16 и IL-18), разтворими цитокинови рецептори (sIL-2 рецептор), разтворими адхезионни молекули (sICAM и sVCAM), възпалителни показатели (CRP и феритин), TNF-R, автоантитела (анти-нуклеозома и анти-CRP) и разтворим тромбомодулин с активността и тежестта на SLE [15].

Interleukin 10 (IL-10). IL-10 – основен индуктор на IFN тип II, е предложен като биомаркер за оценка на активността на заболяването. Сред IL-1 семейството цитокини и рецептори, разтво-

римата форма на ST2/IL-1 рецептор 4 (IL-1R4) наскоро беше предложена като нов биомаркер в оценка на активността на СЛЕ. ST2/IL-1R4 медира IL-33 сигнализиране. Разтворимата форма на рецептора предотвратява взаимодействието на IL-33 с мембрания рецептор. Разтворимите нива на IL (sIL)-1R4 са повишени при активен СЛЕ и силно корелират с индекса на активност на заболяването и с нивата на анти-dsDNA и анти-C1q антитела. Когато диагностичната стойност на sIL-1R4 се оценява директно чрез многовариантен анализ, sIL-1R4 е подобен на anti-dsDNA и IL-18BP за идентифицирането на пациенти с активен нефрит и е най-подходящата променлива при разграничаването на активни от неактивни пациенти [5,15].

Други важни участници във възпалението на засегнатите органи са молекулите на клетъчната адхезия, които се експресират върху съдовия ендотел и взаимодействат с левкоцитни интегрини, позволявайки тяхната екстравазация във възпалените тъкани.

При лупусния нефрит експресията на молекула на съдова клетъчна адхезия 1 (VCAM-1) е регулирана в гломерулни епителни клетки, мезангий, проксимални тубуларни клетки; активиран левкоцитен CAM (ALCAM) също се свръхекспресира върху макрофаги и гломерулни ендотели. VCAM-1 и ALCAM в урината са повишени при активен лупусен нефрит и могат да разграничат активното бъбречно засягане от активното небъбречно заболяване. Други адхезионни молекули, които се появяват като биомаркери при лупусния нефрит, са Е-селектин и ICAM, който също се от-

крива в урината чрез чувствителен и специфичен бърз анализ [5].

Въпреки впечатляващото количество биомаркери за оценка на диагнозата и активността на СЛЕ, продължава експерименталната работа в опит за откриване на нови биомаркери за стадирание и правилен терапевтичен подход на пациенти със СЛЕ.

Предвиденото изследване на маркерите за генетично предразположение и за оценка на клиничната активност при болни със СЛЕ в Клиниката по ревматология на УМБАЛ "Св. Иван Рилски", София, ще доведе до предвиждане и проследяване на клиничната и имунологичната активност при болните със СЛЕ, лечението с най-подходящата терапия и предварителната оценка на пристъпите на болестта. Научното изследване на биомаркери при болни със СЛЕ ще доведе до по-точна оценка на диагнозата, предсказване на възможността от заболяване и коректно клинично стадирание на болестта СЛЕ.

Важни са следните аргументи:

Първо. СЛЕ често се диагностицира неправилно, дори от опитни ревматолози. Диагнозата изисква тълкуване на сложни критерии, разработени от Американската колегия по ревматология, тъй като нито един тест не е достатъчно чувствителен и специфичен, за да бъде диагностичен.

Второ. Ходът на СЛЕ при даден болен се характеризира с непредсказуеми обостряния и ремисии. Отново няма лабораторен тест с надежден капацитет за идентифициране или прогнозиране на началото или края на обострянето на заболяването.

Трето. Липсата на изследване на биомаркери при болни със СЛЕ в България до момента възпрепятства усилията за оценка на новите СЛЕ терапевтични средства в клиничната практика.

СЛЕ е хетерогенно, сложно, мултисистемно заболяване и новите лекарства могат да имат фини, но благоприятни ефекти при някои подгрупи болни. Понастоящем е трудно, ако не и невъзможно, да се измери такъв клиничен отговор.

СЛЕ е един от най-подходящите казуси за системна биология. Най-голямото предизвикателство при идентифицирането и разработването на специфични биомаркери за СЛЕ са неговата сложна етиопатогенеза и клинична хетерогенност. Освен това поради многофакторния характер на СЛЕ няма вероятност да се появи уникален биомаркер. Необходимо е да бъде валидиран „Lupus Biomarker Panel“, който ще

включва анализи за отделни молекули, както и за „молекулярни биоподписи“.

Опитът за откриване на полезни биомаркери за СЛЕ традиционно се провежда въз основа на подходи, основани на хипотези, т.е. за изследване на единичен или малък брой фактори (напр. гени, автоантитела и цитокини), които се считат за важни в основата патофизиологични механизми. Напредъкът в медицинските технологии с висока производителност през последното десетилетие отвори нови пътища за изследване на сложния динамичен процес на СЛЕ и за откриване на ефективни биомаркери за СЛЕ. В тази нова изследователска арена няколко експериментални подхода вероятно ще бъдат най-продуктивните „мини“ за биомаркери на лупус. Откриването и развитието на биомаркери могат да бъдат постигнати чрез два различни, но допълващи се подхода. В един подход се правят опити за идентифициране на потенциални биомаркери въз основа на установени клетъчни и молекулярни механизми на СЛЕ. При другия подход търсенето „проучване“ или „сканиране“ на потенциални биомаркери се задвижва от нова, високопроизводителна технология (напр. геномика и протеомика) [15].

В България не са правени изследвания на биомаркери за установяване на генетичното предразположение и връзката им с развитието и прогнозата на болестта СЛЕ. Нашата идея е да проведем изследване и да установим връзката между наличието на биомаркери за генетично предразположение към СЛЕ – Interleukin-1 – Receptor Antagonist Human, Human IL-6, Human IL-10, Human IL-15, Human sIL-2R, Thrombomodulin (CD141) Human, Anti-C1-q, и клиничното развитие и протичане на болестта при сравняване на стойностите на биомаркерите с контролна група здрави в България.

В България не са правени и изследвания на биомаркери за установяване на активността, развитието и прогнозата на болестта СЛЕ. В Клиниката по ревматология ще се проведе изследване на биомаркери за клинична активност на СЛЕ – Human IFN-gamma, Human IFN-alpha, Human sICAM-1, Human sVCAM-1, Human sIL-2R, TNF-R. Целта е да се установи връзка между клиничното развитие и протичане на болестта при сравняване на стойностите на биомаркерите на болни със СЛЕ с контролна група здрави. Тази информация ще е безкрайно полезна за предотвратяване на тежкото органно увреждане и за намаляване на инвалидизацията и смъртността при болните със СЛЕ в България.

Изводи:

1. Измерването на автоантитела и комплемент са тестове на избор в ежедневната клинична практика. Резултатите от тестовете за автоантитела/комплемент вероятно са най-информативни, ако се интерпретират по „персонализиран“ начин за всеки болен в дългосрочния ход на заболяването.

2. Откриването и развитието на биомаркери могат да бъдат постигнати чрез два различни, но допълващи се подхода. В единия подход се правят опити за идентифициране на потенциални биомаркери въз основа на установени клетъчни и молекулярни механизми на СЛЕ. При другия подход търсенето „проучване“ или „сканиране“ на потенциални биомаркери се задвижва от нова, високопроизводителна технология (напр. геномика и протеомика).

3. Мащабните многоцентрови изследвания са от съществено значение за успешното валидиране на обещаващи биомаркери.

4. Всеки болен със СЛЕ трябва да се разглежда персонално поради индивидуална хетерогенност в клиничните прояви, степен на прогресия на заболяването и може би патогенни механизми.

5. Валидирането на всеки биомаркер в специфични подгрупи от пациенти със СЛЕ (избрано въз основа на научна обосновка като биологичната основа на биомаркера и значението за определени клинични прояви) може да даде по-полезна информация от валидирането, извършено при популацията от всички пациенти със СЛЕ.

6. Утвърдените биомаркери могат да идентифицират потенциални терапевтични цели и да дадат насоки за разработване на лекарства.

7. Лекарите и пациентите трябва да бъдат обучени и насърчавани да участват активно във валидиращи проучвания на потенциални биомаркери.