

Relevanța clinică a nivelului seric și a polimorfismelor genelor codante ale interleukinei-6 în sepsis

Doctorand: Dr. Iudita Maria Hodász (Badea)

Conducător de doctorat : Prof. Dr. Leonard Azamfirei

Diagnosticul și tratamentul infecțiilor severe reprezintă una dintre cele mai mari provocări ale terapiei intensive. Acești pacienți corespund unei populații heterogene cu etiologie și severitate variată și de aceea definirea unor criterii de diagnostic și protocoale de tratament universale pentru sepsis este dificilă.

Diagnosticul precoce și intervenția promptă sunt esențiale pentru a îmbunătăți prognosticul pacienților septici. Până de curând, clinicienii se bazau pe semne clinice, temperatură, numărul de leucocite și examenele bacteriologice pentru a diagnostica infecția. Însă, semnele clinice, de altfel esențiale în recunoașterea disfuncției de organ sunt markeri nespecfici ai infecției bacteriene. Tehnicile noi de biologie moleculară pot să scurteze timpul de detectare al microbilor, deși nu pot face diferența dintre colonizare și infecție, diferență clinic relevantă.

Manifestările clinice apărute în sepsis sunt variabile, în funcție de situsul infecției primare, de agentul cauzator implicat, antecedentele personale patologice ale pacientului și nu în ultimul rând, de intervalul de timp până la inițierea tratamentului adecvat.

Sepsisul este rezultatul unei combinații de factori legați de agentul patogen și de statusul imun al gazdei. În faza inițială a sepsisului, manifestarea principală este inflamația, (asociată uneori cu „furtuna” citokinelor), urmată de disfuncția majoră a sistemului imun. Fiziopatologia sepsisului este determinată de tipul, severitatea și durata procesului infecțios, iar repercusiunile asupra organismului se manifestă în mai multe moduri.

Factorii care determină virulența bacteriană, cum sunt glicocalixul și adezinele, permit colonizarea și dezvoltarea infecției la nivelul organului receptor. Endotoxina sau lipidul A, componentă a lipopolizaharidelor eliberate de bacteriile gram negative, este unul dintre principalii factori cauzali în apariția sepsisului, spre deosebire de bacteriile gram pozitive care acționează prin intermediul acidului lipoteicoic. Exotoxinele bacteriene sunt și ele capabile să ducă la apariția sepsisului. Acestea sunt numite și superantigene și se leagă de complexe de histocompatibilitate și receptorii celulelor T. Această interacțiune duce la eliberarea citokinelor proinflamatorii de la nivelul celulelor T.

Primul pas al răspunsului unui organism gazdă la un agent patogen este reprezentat de activarea celulelor siste O a doua modalitate de activare a sistemului imun este reprezentată de moleculele damage-associated (DAMP – damage associated molecular patterns) care sunt eliberate din celulele apoptotice sau lezate, cum ar fi ATP-ul și ADN-ul mitocondrial. mului imun, principalele astfel de celule fiind celulele NK, monocitele, macrofagele și neutrofilele.

Datorită activării semnalelor intracelulare apare transcripția și eliberarea în circulație a citokinelor proinflamatorii, de tipul IL-6, IL-1 și TNF alfa.

Interleukina 6 (IL-6), produsă prompt și tranzitor ca răspuns la infecții și leziuni tisulare, contribuie la apărarea organismului gazdă prin stimularea răspunsurilor de fază acută, hematopoieză și reacții imune. Deși expresia sa este strict controlată transcripțional și posttranscripțional, sinteza neregulată, dar continuă a IL-6, joacă un efect patologic asupra inflamației cronice și autoimunității.

Obiectivul general al acestei teze a fost acela de a evalua valoarea diagnostică și prognostică a interleukinei-6 (IL-6) în infecțiile sistice, pornind de la **ipoteza** că nivelele serice ale IL-6 se corelează cu severitatea formei clinice și că polimorfismele genetice ale IL-6 au relevanță clinică în dezvoltarea sepsisului.

Studiul nr. 1. Stabilirea valorii diagnostice și prognostice a nivelului seric de IL-6

Obiectivul acestui studiu a fost stabilirea unui profil serologic al biomarkerului IL-6 la pacientul septic, corelat cu severitatea formelor clinice (sepsis/șoc septic) în vederea evaluării utilității IL-6 ca marker biologic de diagnostic și prognostic precoce.

Valorile serice ale IL-6 sunt semnificativ mai mari în lotul cu disfuncție de organ și, de asemenea, există relații semnificative în ceea ce privește numărul de zile de terapie cu droguri vasopresoare, rezultate care subliniază un posibil rol al acestuia în stabilirea prognosticului sepsisului.

În ceea ce privește sexul pacienților, am găsit corelații cu sexul masculin. Vârsta și IMC nu par să influențeze nivelele circulante ale IL-6, indiferent de severitatea infecției.

La analizele de laborator de rutină, leucocitoza este influențată de prezența unei infecții în organism, chiar și fără a fi însoțită de o disfuncție de organ, fapt întâlnit și în cazul hemoglobinei. Același lucru este valabil și pentru lactat, acesta fiind crescut începând din formele ușoare de infecție. Dintre scorurile de severitate, doar cele mai uzuale, respectiv APACHE II și SOFA, au prezentat valori diferite semnificativ între loturile studiate.

Referitor la rata de supraviețuire, toți pacienții decedați au avut valori mai ridicate ale acestei citokine, ceea ce subliniază din nou faptul că acest biomarker ar putea fi util în prognosticul pacienților cu infecții severe complicate cu disfuncții de organ.

Studiul nr. 2 : Evaluarea polimorfismului genetic al IL-6 în sepsis

Obiectivul acestui studiu a fost stabilirea rolului variabilității genetice în susceptibilitatea la sepsis și în evoluția acestuia și evaluarea impactului polimorfismelor asupra nivelului plasmatic al IL-6 în sepsis.

Polimorfismul IL-6-174 G/C nu are semnificație statistică în ceea ce privește riscul de dezvoltare a sepsisului în diferitele sale forme, în timp ce polimorfismul IL-6-572 G/C reprezintă un posibil marker de prognostic în sepsis.

Studiul nr. 3: Relația dintre IL-6 circulant și expresia sa tisulară în sepsisul experimental

Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea corelațiilor între nivelul circulant al IL-6 și expresia celulară de la nivelul diferitelor organe în sepsisul dezvoltat pe model animal.

În stadiile incipiente ale infecției, nivelele circulante de IL-6 nu sunt corelate cu inflamația de la nivel tisular. La 5, respectiv 24 de ore de la inocularea agentului patogen, nivelele circulante de citokină prezintă creșteri deși manifestările clinice sunt ușoare. Acumulările la nivelul organelor studiate, plămân, splină, rinichi, se observă încă de la începutul inflamației.

În inflamațiile ușoare nivelul IL-6 circulant nu are o creștere semnificativă deși există o expresie importantă la nivelul organelor, fapt care nu susține rolul potențial al acestuia ca și predictor precoce al sepsisului, cel puțin la nivel experimental.