Streszczenie w języku polskim

Łuszczyca jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, charakteryzującą się wzmożoną proliferacją naskórka oraz zaburzeniami immunologicznymi, dotyczącą 2-4% populacji. W dobie współczesnej wiedzy łuszczyca jest postrzegana jako schorzenie ogólnoustrojowe powiązane z chorobami układu sercowo-naczyniowego, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, zespołem metabolicznym. *Jako przyczynę współchorobowości* rozważa się wspólne podłoże genetyczne oraz przewlekły stan zapalny i wzmożoną produkcję cytokin prozapalnych, które są podłożem tzw. marszu łuszczycowego, co prowadzi do insulinooporności i rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji do chorób sercowo-naczyniowych.

Podwyższone stężenia białek PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9), ANGPTL8 (angiopoietin-like protein 8), sortiliny oraz CETP (cholesteryl ester transfer protein) u osób z chorobami kardiometabolicznymi mogą wskazywać na możliwe związki patogenetyczne łuszczycy i jej współchorobowości.

Celem prac wchodzących w skład niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena stężenia białek PCSK9, ANGPTL8, sortiliny oraz CETP u pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz ustalenie zależności pomiędzy nimi a aktywnością choroby, wykładnikami stanu zapalnego i zaburzeń metabolicznych oraz analiza wpływu terapii systemowej metotreksatem i acytretyną na stężenia badanych białek i możliwość wykorzystania oceny ich stężeń w monitorowaniu efektywności leczenia i oceny ryzyka rozwoju powikłań kardiometabolicznych.

Badaniem objęto 35 dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o różnym nasileniu, wymagających leczenia systemowego. Grupę kontrolną stanowiło 18 zdrowych osób, dobranych pod względem płci i wieku. Zgoda na badanie została udzielona przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (numer: R-I-002/429/2017). Badania zostały przeprowadzone w Klinice Dermatologii i Wenerologii UMB u chorych z łuszczycą plackowatą w okresie zaostrzenia, jak również po 3 miesiącach leczenia metotreksatem w dawce 15 mg/tydzień doustnie lub acytretyną w dawce 0.5 mg/kg m.c./dobę. Stężenia białek były oznaczane metodą immunoenzymatyczną.

W badanej grupie stężenie PCSK9 było znamiennie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej ($p<0.01$). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem PCSK9 a stopniem nasilenia łuszczycy wyrażonej wskaźnikiem PASI (psoriasis area and severity index). Stwierdzono statystycznie istotną, ujemną korelację pomiędzy PCSK9 a cholesterolem całkowitym i lipoproteiną o niskiej gęstości (LDL, low-density lipoprotein) (oba $p=0.048$). Po

dwunastu tygodniach leczenia systemowego średnie stężenie PCSK9 znacznie spadło, pozostając znamiennie wyższe niż w grupie kontrolnej. Analizując wpływ poszczególnych leków, stężenie PCSK9 w surowicy zmniejszyło się znamiennie u pacjentów leczonych metotreksatem ($p<0.05$), natomiast u pacjentów leczonych acytretyną obserwowano dalszy, znaczący wzrost stężenia PCSK9 ($p<0.05$).

Średnie stężenie ANGPTL8 było znamiennie wyższe u pacjentów z łuszczycą niż w grupie kontrolnej ($p<0.05$). Po leczeniu systemowym stwierdzono istotnie statystycznie dalszy wzrost stężenia ANGPTL8 w grupie badanej. Po podziale pacjentów pod względem stosowanego leku zaobserwowano znamienny wzrost stężenia ANGPTL8 u pacjentów leczonych acytretyną ($p<0.05$). Biorąc pod uwagę parametry biochemicznie stwierdzono znamienną ujemną korelację badanego białka z cholesterolem całkowitym oraz LDL.

Odnośnie białka CETP, nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy w jego stężeniach między grupą kontrolą a badaną ($p>0.05$). Stwierdzono silną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem CETP a cholesterolem całkowitym ($p=0.022$) oraz aktywnością aminotransferazy alaninowej oraz asparaginianowej (odpowiednio $p=0.022$, $p=0.028$) u pacjentów po leczeniu.

W analizie stężeń sortiliny nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic między grupą kontrolną a badaną ($p>0.05$). Stosowanie metotreksatu spowodowało znamienny spadek stężenia sortiliny, który był niższy niż przed terapią. Biorąc pod uwagę parametry biochemicznie, stwierdzono silną, dodatnią korelację pomiędzy sortiliną a parametrami stanu zapalnego.

Wnioski:

1. PCSK9 może stanowić nowy biomarker łuszczycy, jednak nie jej nasilenia ani stanu zapalnego.

2. Oznaczanie stężenia PCSK9 może być pomocne w wyborze metody leczenia u pacjentów z łuszczycą – metotreksat jako lek pierwszego rzutu u pacjentów z podwyższonym stężeniem PCSK9.

3. PCSK9 może służyć jako wskaźnik ryzyka schorzeń kardiometabolicznych w łuszczycy.

4. Systemowe leczenie acytretyną powoduje znamienny wzrost stężenia ANGPTL8, co może świadczyć o protekcyjnej roli tego białka w łuszczycy.

5. Wysokie stężenie ANGPTL8 może zmniejszać ryzyko rozwoju dyslipidemii aterogennej u pacjentów z łuszczycą.

6. Zwiększone stężenie CETP może być markerem nasilenia dyslipidemii aterogennej w łuszczycy oraz zaburzeniami funkcji wątroby w trakcie leczenia ogólnego łuszczycy.

7. Sortilina może być nowym wskaźnikiem metabolicznie indukowanego stanu zapalnego w łuszczycy.