

Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

EDYTA KATARZYNA GŁAŻEWSKA

**METALOPROTEINAZY ORAZ ICH TKANKOWE INHIBITORY
W OSOCZU OSÓB CHORYCH NA ŁUSZCZYCĘ LECZONYCH METODĄ
FOTOTERAPII UVB.**

Rozprawa doktorska
w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina biologia medyczna

Białystok 2017 r.

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Łuszczyca (łac. *psoriasis*) jest przewlekłą chorobą zapalną o wciąż nieznaną etiologię. Wśród czynników o potencjalnym zaangażowaniu w patogenezę tej dermatozy wymieniane są metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs) oraz ich tkankowe inhibitory (TIMPs). Celem pracy była ocena stężeń MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-12, TIMP-2 i TIMP-3 u pacjentów cierpiących na przewlekłą łuszczycę plackowatą, a także oznaczenie ich poziomu w zależności od zaawansowania procesu chorobowego. Co więcej, podjęte badania zakładały wykazanie wpływu fototerapii UVB wąskopasmowej na stężenia powyższych parametrów i indexu PASI oraz zdefiniowanie przydatności diagnostycznej wybranych czynników jako biomarkerów analizowanej dermatozy.

Badaniami objęto 49 pacjentów cierpiących na przewlekłą łuszczycę plackowatą. Nasilenie dermatozy oceniono z zastosowaniem indexu PASI. Grupę kontrolną tworzyło 40 zdrowych osób. Do oznaczenia stężenia wybranych MMPs oraz TIMPs wykorzystano metodę ELISA. Określono przydatność diagnostyczną powyższych parametrów poprzez wyliczenie czułości i swoistości diagnostycznej oraz mocy diagnostycznej badań.

Wykazano, że stężenia MMP-2, MMP-3, MMP-9 oraz TIMP-3 były znamienne wyższe, natomiast stężenie MMP-12 statystycznie niższe w całej grupie pacjentów z łuszczycą w odniesieniu do osób zdrowych. W przypadku TIMP-2 nie odnotowano zmian istotnych statystycznie. Stężenia analizowanych metaloproteinaz i ich tkankowych inhibitorów wykazywały zróżnicowane wartości w zależności od zaawansowania procesu chorobowego. Analiza otrzymanych wyników dowiodła, iż cykl 20 naświetlań, którego efektem była średnia redukcja wskaźnika PASI o 52% w całkowitej grupie badanej, wiązał się z istotnym obniżeniem podwyższonych w przebiegu dermatozy stężeń MMP-2, MMP-3 oraz MMP-9. Jednocześnie, stężenia TIMP-2 oraz TIMP-3 nie uległy zmianom znamionym statystycznie. Co więcej, dowiedziono, iż przy indywidualnej analizie każdego czynnika,

wysoką mocą i przydatnością diagnostyczną, w przypadku niewielkich łuszczycowych zmian skórnych (PASI<5), wyróżnił się TIMP-3. Przeprowadzona analiza łączna wybranych w tym zadaniu badawczym MMPs i TIMPs wykazała, iż zarówno w całkowitej grupie badanych, jak i w poszczególnych podgrupach pacjentów sklasyfikowanych z uwzględnieniem wielkości wykwitów skórnych, kombinacja tych parametrów odznaczała się bardzo wysoką zdolnością wykrywania dermatozy.

Uzyskane wyniki sugerują istotne znaczenie MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-12 oraz TIMP-3 w powstawaniu i rozwoju łuszczycowych zmian skórnych. Ponadto, najlepszym biomarkerem spośród testowanych parametrów, użytecznym w rozpoznaniu łuszczycy o niewielkiej rozległości (PASI < 5), okazał się TIMP-3. Co więcej, przeprowadzona analiza wykazała potencjalną użyteczność wybranych MMPs i TIMPs w diagnostyce łuszczycy i monitorowaniu leczenia dermatozy z zastosowaniem promieniowania NBUVB.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory disease whose etiology is still not fully understood. Among factors considered to be implicated in the pathogenesis of this disorder are matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs). This study was designed to investigate plasma levels of MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-12, TIMP-2 and TIMP-3 in plaque psoriasis patients prior to and following a course of narrowband UVB (NBUVB) treatment, with respect to disease stage. Moreover, the aim of this work was to describe the diagnostic utility of selected factors as psoriasis biomarkers.

A total of 49 patients suffering from plaque psoriasis and 40 healthy volunteers were enrolled in the study. Plasma levels of MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-2 and TIMP-3 were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), while Psoriasis Area and Severity Index (PASI) was used to define disease stage. The diagnostic usefulness of analyzed MMPs and TIMPs was determined based on the calculation of the diagnostic sensitivity, diagnostic specificity and diagnostic power of tests.

Plasma concentration of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and TIMP-3 were demonstrated to be significantly elevated, while MMP-12 concentration significantly decreased in psoriasis patients compared to healthy individuals. The concentration of selected MMPs and TIMPs presented different levels according to disease severity. Analysis of the obtained results showed that a course of 20 NBUVB radiations, which resulted in a 52% reduction in PASI score in the total psoriasis patients group, resulted in a significant decline in the plasma levels of MMP-2, MMP-3, MMP-9, elevated during the eruption and course of dermatosis. Simultaneously, concentrations of TIMP-2 and TIMP-3 did not present statistically significant differences. Furthermore, individual analysis of each factor demonstrated that TIMP-3 presented the highest diagnostic power and utility in identifying psoriasis in patients with small, atypical skin scales. The combined analysis of all the studied MMPs and TIMPs

showed that testing these parameters in combination produced the highest AUC value in the total study group as well as in all subgroups classified with respect to disease stage.

This work highlights the meaningful role of MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-12 and TIMP-3 in the pathogenesis and spread of psoriasis. Moreover, the obtained results suggest the usefulness and high diagnostic power of TIMP-3 in the early detection of this dermatosis. Furthermore, the combined analysis of all the tested MMPs and TIMPs proved to be a valuable diagnostic panel in determining the condition, irrespective of disease stage.