

Streszczenie

Mgr Piotr Wójcik 13.04.2022

Łuszczyca jest jedną z najczęściej występujących chorób autoimmunologicznych. Jej rozwojowi towarzyszy stres oksydacyjny i prozapalna aktywacja komórek, w tym zarówno krwi jak i skóry. Te zmiany metaboliczne nasilają proliferację i akumulację keratynocytów, tworzących blaszki łuszczykowe, które są kliniczną manifestacją łuszczycy pospolitej. Niemniej jednak rozwój łuszczycy może prowadzić do postaci stawowej. Brak jest badań dotyczących różnic metabolicznych, zwłaszcza w odniesieniu do konsekwencji stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego, między łuszczykowym zapaleniem stawów i łuszczyką pospolitą. Dlatego celem niniejszej rozprawy była ocena zmian metabolicznych, w szczególności metabolizmu fosfolipidów w warunkach stresu oksydacyjnego towarzyszącego zarówno rozwojowi łuszczycy zwykłej jak i łuszczykowego zapalenia stawów oraz sprawdzenie, czy fitokannabinoid o właściwościach antyoksydacyjnych i przeciwzapalnych – kanabidiol, przeciwdziała obserwowanym zaburzeniom.

Stwierdzono, że limfocyty zarówno pacjentów z łuszczyką pospolitą, jak i łuszczykowym zapaleniem stawów charakteryzują się zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu. W obu postaciach łuszczycy prowadzi to do aktywacji szlaku Nrf2, ale efekt ten jest bardziej nasilony w łuszczykowym zapaleniu stawów. Jednak pomimo aktywacji Nrf2, obserwuje się ogólny spadek skuteczności działania antyoksydantów, a rozwojowi łuszczycy towarzyszy stres oksydacyjny prowadzący do zwiększonej peroksydacji lipidów zależnej od RFT jak też metabolizmu fosfolipidów zależnego od enzymów. W efekcie obserwowane jest nasilenie generacji endokannabinoidów i eikozanoidów w obu postaciach łuszczycy. Jednakże, pomimo że poziomy endokannabinoidów są podwyższone w łuszczyce pospolitej, jak i łuszczykowym zapaleniu stawów, ich receptory (CB1 i CB2) są silniej aktywowane w łuszczyce pospolitej, podczas gdy ich aktywacja jest zmniejszona w łuszczykowym zapaleniu stawów. Ponieważ aktywacja receptorów CB2 w leukocytach działa przeciwutleniająco i przeciwzapalnie, ich zredukowana ekspresja w limfocytach może odpowiadać za cięższy przebieg kliniczny łuszczykowego zapalenia stawów.

Stresowi oksydacyjnemu ulegają również neutrofile pacjentów z łuszczyką. W ich przypadku zwiększona aktywacja oksydazy NADPH prowadzi do nasilenia procesu zwanego NETozą. Natomiast kannabidiol jako czynnik antyoksydacyjny ogranicza tendencje pro-NETotyczne w łuszczyce, co może być bardzo korzystne w jej leczeniu, ponieważ NEToza jest procesem istotnie nasilającym procesy zapalne, stres oksydacyjny, jak też szkodliwym dla otaczających tkanek.

Niemniej jednak kannabidiol może być użyteczny w leczeniu łuszczycy nie tylko ze względu na to jak wpływa na leukocyty, ale może również bezpośrednio oddziaływać na metabolizm keratynocytów. W keratynocytach łuszczykowych dochodzi do nasilonej apoptozy na drodze wewnątrzpochodnej i zewnątrzpochodnej. Proces ten dodatkowo nasila promieniowanie UVB, które to nasila apoptozę zmienionych chorobowo keratynocytów, ale również zdrowych komórek. Natomiast kannabidiol chroni przed apoptozą szczególnie zdrowe keratynocyty poprzez zmniejszenie ekspresji białek proapoptotycznych, takich jak p53 czy tBiD. Ponieważ UVB jest powszechnie stosowane w leczeniu łuszczycy, zastosowanie dodatkowo kannabidiolu może oddziaływać korzystnie poprzez zmniejszenie skutków ubocznych wywołanych przez promieniowanie UVB.

Podsumowując, uzyskane wyniki potwierdzają ważną rolę RFT oraz wskazują na istotną rolę mediatorów lipidowych w patofizjologii łuszczycy. Sugerują również, że zmniejszona ekspresja receptorów kannabidiolowych może powodować cięższą postać łuszczykowego zapalenia stawów. Zastosowanie naturalnego czynnika ochronnego jakim jest kannabidiol, mający udowodnione działanie przeciwutleniające i przeciwzapalne, może nie tylko zmniejszać aktywność leukocytów, ale także

regulować proapoptotyczne działanie UVB w stosunku do keratynocytów. Biorąc pod uwagę uzyskane w niniejszej pracy wyniki zastosowanie kanabidiolu w leczeniu łuszczycy wydaje się być bardzo obiecujące.