

2. Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest dermatozą zapalną występującą we wszystkich krajach świata. AZS dotyka przede wszystkim dzieci na obszarach miejskich lub w krajach rozwiniętych, a częstość występowania wzrosła w ciągu ostatnich 30 lat. Odsetek chorych dzieci w krajach rozwiniętych wynosi do 20% a dorosłych do 3%. We wszystkich grupach wiekowych AZS wykazuje duże spektrum objawów klinicznych. Na skórze pojawiają się zmiany wypryskowe z liszajcowaceniem lub/i lichenifikacją, z towarzyszącym silnym świądem, mające negatywny wpływ na jakość życia i dobrostan psychospołeczny. Dokładna analiza przebiegu klinicznego choroby latami budowała złożony obraz patofizjologiczny. Ostatnie postępy dotyczące patogenezy AZS wskazują na synergistyczne działanie czynników genetycznych, środowiskowych, dysfunkcji bariery naskórkowej, zaburzenia odpowiedzi immunologicznej oraz zaburzenie równowagi mikrobiomu skóry. Istnieją dwie teorie wyjaśniające proces powstawania zmian chorobowych. Pierwsza z nich to dysfunkcja bariery skórnej prowadząca do rozwoju zaburzenia profilu immunologicznego. Natomiast drugą z nich upatruje się w dysregulacji odpowiedzi układu odpornościowego, która wtórnie przyczynia się do zaburzenia integralności bariery skórnej. W obu przypadkach eksperci obserwują brak równowagi profilu cytokin Th2, Th1, Th22 oraz Th17 w skórze tworzących dany fenotyp pacjenta. Pomimo dominującej odpowiedzi komórek Th2 w procesie chorobowym, coraz większą uwagę przykuwają komórki Th17 i cytokina IL17 w ostrej i przewlekłej fazie choroby. Podobnie, coraz większe znaczenie w etiopatogenezie choroby ma rola mikrobiomu skóry, a w szczególności zwiększonej kolonizacji szczepu *Staphylococcus aureus*. Szczep ten zwiększa stan zapalny skóry aktywując kaskadę reakcji immunologicznych oraz dalszą dysfunkcję bariery naskórkowej.

Celem niniejszej rozprawy na stopień doktora nauk medycznych jest ocena czynników wpływających na obraz kliniczny AZS u dzieci. Rozprawę doktorską stanowi cykl 3 publikacji monotematycznych (2 prace oryginalne 1 praca pogładowa) pod wspólnym tytułem „Czynniki wpływające na obraz kliniczny atopowego zapalenia skóry- analiza polimorfizmu genowego dla IL-17”.

1. **“The role of heterodimer IL 17A/F in atopic dermatitis.”**
2. **“Shift in skin microbiota of children with atopic dermatitis after topical gentian violet.”**
3. **“Factors affecting the clinical picture of atopic dermatitis”**

Pierwszy opublikowany artykuł „The role of heterodimer IL 17A/F in atopic dermatitis” (Krzysiek J 2022) przedstawia rolę IL-17 A/F w AZS. Omawia ona znaczenie IL-17 A/F, IL-17A, IL-17F oraz polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (z ang. *single nucleotide polymorphism*, w skrócie SNP) genów kodujących interleukiny IL-17A oraz IL-17F w AZS. Dotychczasowe dane wskazują, że IL-17 ma działanie prozapalne, aktywując odpowiedź immunologiczną komórek T. IL-17 odgrywa ważną rolę w powstawaniu chorób autoimmunologicznych w organizmie. W istocie, poziomy ekspresji IL-17 są podwyższone w łuszczycy, toczeniu rumieniowatym układowym i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Wśród cytokin Th17, najwięcej badań przeprowadzono na cytokinach IL-17A i IL-17F. Dane z literatury wskazują, że polimorfizmy SNP tych cytokin mogą zwiększyć podatność na choroby. Wykazano, że polimorfizmy rs2275913 IL17A oraz rs763780 IL17F zwiększają ryzyko rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, czy nowotworów przewodu pokarmowego. Zwraca uwagę fakt, że w populacji z chorobami z kręgu atopii badania nad znaczeniem IL-17 oraz jej polimorfizmów SNP ograniczają się do pojedynczych badań, co pozostawia przestrzeń do nowych analiz w tym zakresie. W pracy “The role of heterodimer IL 17A/F in atopic dermatitis” przedstawiono wyniki analizy zależności pomiędzy dwoma badanymi polimorfizmami SNP (rs2275913 IL17A oraz rs763780 IL17F), a interleukinami IL-17A i IL-17F, a także ryzykiem atopowego zapalenia skóry. Zmierzono także stężenie interleukin IL-17A/F, IL-17-A, IL17-F, IL-13 oraz IL-4 w surowicy krwi pacjentów. Do badania włączono 30 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej w Łodzi oraz 30 wolontariuszy stanowiących grupę kontrolną. Cała grupa badana stanowiła populację dziecięcą w wieku 2-12 lat. Na podstawie przeprowadzonej analizy zaobserwowano, że występuje silna zależność między IL-17 A/F i IL-13 w surowicy krwi, a stopniem nasilenia AZS. Czas trwania choroby był dodatnio skorelowany z poziomem IL-13 i ujemnie z IL 17A/F. Ponadto, zaobserwowano brak istotnego związku pomiędzy analizowanymi polimorfizmami genetycznymi SNP (rs2275913 IL17A oraz rs763780 IL17F), a IL-17A, IL17F i ryzykiem AZS. Wyniki te zaprezentowano w pierwszym z omawianych artykułów.

W drugim oryginalnym artykule przeanalizowano wpływ mikrobiomu skóry na obraz kliniczny dzieci z AZS. Obecnie wiadomo, że zmiany w mikroflorze skóry (czyli dysbioza), przyczyniają się do zakłócenia odpowiedzi immunologicznej. Na skórze pacjentów obserwuje się zmniejszenie różnorodności mikrobiomu z dominacją kolonii szczepu *Staphylococcus*. *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), gatunek dominujący w rodzinie *Staphylococcae*, może być wielokrotnie liczniejszy w skórze u osób z AZS w porównaniu ze zdrową. Na powierzchni skóry bakteria ta, wydziela czynniki wirulencji, w tym moduliny rozpuszczalne w fenolu i proteazy, w ten sposób zakłóca funkcję bariery naskórkowej i zaostrzenie zmian chorobowych. Nasze badanie potwierdziło, że znaczącą liczbę patogenu *S.aureus* na skórze z AZS, która wzrastała wraz z nasileniem choroby. Ponadto największą kolonizację *S. aureus* stwierdzono we wczesnym etapie choroby. Może to być związane z zaostrzeniem i progresją choroby oraz dalszym upośledzeniem bariery naskórkowej, w początkowej fazie AZS. W artykule omówiono profil mikrobiologiczny skóry pacjentów z AZS względem grupy kontrolnej oraz zmianę liczebności bakterii i grzybów po ekspozycji na miejscowy 2% wodny roztwór fioletu gencjany (GV). Do badania włączono ogółem 60 dzieci w wieku od 2 do 12 lat (30 pacjentów z AZS, 30 grupy kontrolnej). Zaobserwowano, że całkowita liczba bakterii statystycznie zmniejszyła się po podaniu 2% wodnego GV w obu grupach. Badanie to pokazuje, że GV zmniejsza nadmierną liczbę *Staphylococcus* spp. przybliżony do poziomu prezentowanego w grupie dzieci zdrowych. Może to sugerować, że GV nie uszkadza ekosystemu powierzchni skóry i umożliwia redukcję nadmiernej liczebności bakterii do „bezpiecznego” poziomu, tj. zbliżonego do poziomu zdrowych dzieci.

Trzecia z wymienionych wcześniej prac (poglądowa), omawia czynniki wpływające na obraz kliniczny AZS. Etiopatogeneza choroby jest złożona i składa się z interakcji czynników genetycznych, immunologicznych, epigenetycznych, zaburzenia w barierze naskórkowej oraz mikrobiomu skóry. W tej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący wszystkich składowych elementów przyczyniających się do tworzenia określonego endo(feno)typu pacjentów z AZS. Praca podkreśla istotną rolę wzajemnej interakcji między czynnikami decydującymi o rozwoju reakcji zapalnej. Dokładne wyjaśnienie patogenezy choroby pozwala wprowadzić spersonalizowaną profilaktykę pierwotną, wtórną oraz leczenie.

Podsumowując, przedstawione prace omawiają czynniki determinujące obraz kliniczny AZS. Przeprowadzone badania w zakresie immunopatogenezy, predyspozycji genetycznej (SNPs), czy zaburzenie składu mikrobioty skóry może pozwolić lepiej zrozumieć przyczynę i mechanizmy wywołujące AZS. Badania nad AZS wciąż trwają, a poszerzenie wiedzy dotyczącej identyfikacji czynników wpływających na chorobę jest niezbędnym elementem realizacji nowych działań terapeutycznych. Uzyskane wyniki danej pracy mogą być wykorzystane w tym celu.