

## Streszczenie

Łuszczyca i atopowe zapalenie skóry (AZS) są chronicznymi chorobami zapalnymi skóry o podobnych objawach, ale różnej etiologii. Charakteryzują się występowaniem zaczerwienionych zmian skórnych spowodowanych przerostem naskórka oraz uogólnionym stanem zapalnym z naciekami komórek układu immunologicznego do chorobowo zmienionych miejsc. Częstość ich występowania jest coraz większa, natomiast patofizjologia nie jest do końca poznana. Wpływa to na skuteczność opracowywanych metod leczenia tych chorób. Polegają one w dalszym ciągu na łagodzeniu objawów, a nie eliminowaniu przyczyny. Dlatego ważne jest poznanie mechanizmów ich powstawania.

Jedną z opisanych zmian w skórze w przebiegu omawianych chorób jest zwiększona ekspresja białka SLPI (wydzielniczego inhibitora proteaz leukocytarnych). Niewiele jednak wiadomo na temat czynników regulujących te zmiany oraz roli tego białka w patofizjologii skóry. Celem niniejszej pracy było zidentyfikowanie komórkowych źródeł SLPI, zbadanie regulacji ekspresji genu dla tego białka w naskórku, a także określenie jego roli w powstawaniu łuszczycy oraz AZS. Realizacja wymienionych celów badawczych ma duże znaczenie poznawcze, a potencjalnie również aplikacyjne.

Wyniki badań zawartych w niniejszej pracy doktorskiej wskazują, że zarówno w przebiegu łuszczycy, jak i AZS, głównym źródłem białka SLPI w chorobowo zmienionej skórze są keratynocyty. Również komórki układu immunologicznego, naciekające zmiany skórne syntetyzują SLPI. W pracy wykazano po raz pierwszy, że w skórze pacjentów z AZS pojawiają się eozynofile SLPI+. W skórze łuszcycowej natomiast występują, na różnych głębokościach, neutrofile różniące się immunoreaktywnością wobec SLPI oraz głównej proteazy hamowanej przez ten inhibitor - elastazy neutrofilowej.

W celu określenia czynników regulujących ekspresję genu dla SLPI w naskórku, opracowano model trzech etapów różnicowania keratynocytów z wykorzystaniem komórek pierwotnych. Uzyskano hodowle komórek niezróżnicowanych, częściowo zróżnicowanych w formacie 2D oraz terminalnie zróżnicowanych w formacie 3D (tzw. Hodowle organotypowe). Dzięki temu dowiedziono, że proces różnicowania nie wpływa na ekspresję genu dla SLPI, ale może być ona modulowana przez szereg czynników, takich, jak dwuniciowe, syntetyczne RNA, czy infekcja

bakteryjna wywołana przez *S.aureus*. Również środowisko skórne związane z przewlekłym stanem zapalnym charakterystycznym dla AZS i łuszczycy wpływa na regulację poziomu SLPI. Badania z wykorzystaniem mysich modeli AZS oraz łuszczycy dowiodły, że poziom ekspresji genu dla SLPI ulega istotnym zmianom, ale nie ma to wpływu na sam rozwój choroby. Mimo braku jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o rolę białka SLPI w przebiegu AZS i łuszczycy, z danych literaturowych oraz badań zespołu Zakładu Immunologii również w kontekście wyników zawartych w pracy doktorskiej, SLPI ukazuje się jako czynnik ochronny, mogący ograniczać rozległość zmian chorobowych i utratę wody w rejonach przylegających do miejsc chorobowo zmienionych.



Mania