

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Łuszczyca jest przewlekłą, nieuleczalną chorobą zapalną skóry, dotykającą miliony osób na całym świecie. Niemniej jednak, wczesna faza rozwoju tej choroby oraz rola niektórych charakterystycznych dla niej komponentów molekularnych i komórkowych, pozostają słabo poznane. Niniejszy projekt miał na celu zbadanie roli, silnie obecnego w naskórku wczesnych zmian łuszczykowych, białka jakim jest wydzielniczy inhibitor proteaz leukocytarnych (SLPI).

W celu odtworzenia cechy makroskopowych ludzkich blaszek łuszczykowych i uzyskania wglądu w procesy poprzedzające ich manifestację wykorzystano dobrze ugruntowany myszy model łuszczyco-podobnego zapalenia skóry oparty o stosowanie kremu Aldara. Na jego bazie dokładnie zbadano dynamikę napływu leukocytów w kontekście obrazu histologicznego zmian skórnych. Skupiono się szczególnie na, zależnych funkcjonalnie od SLPI, neutrofilach by w ten sposób przygotować grunt pod dalsze badania.

Aby ocenić zarówno dystrybucję, jak i cechy ilościowe infiltratów leukocytarnych w zmianach łuszczykowych, wykorzystano analizę mikroskopową skrawków skóry. Dla potrzeb realizacji drugiego z tych celów opracowano półautomatyczną metodę zliczania obiektów w tkance. Metoda ta dostarczyła wyniki porównywalne z ręcznym liczeniem i wykazała większą niezawodność niż inne opublikowane do tej pory metody.

Uzyskane na tej bazie wyniki wykazały, że brak SLPI nie wpływa znacząco ani na napływ leukocytów, ani na skłonność neutrofilii do tworzenia zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilowych (NETs) w łuszczykowych zmianach skórnych. Badania te ujawniły jednak korelację między ekspresją SLPI a rozległością obszaru objętego zmianami. W przypadku zwierząt pozbawionych tego białka obserwowano zwiększenie transepidermalnej utraty wody (TEWL) w skórze sąsiadującej z obszarem traktowanym Aldarą. Wskazuje to na zmniejszoną szczelność bariery naskórkowej w tych rejonach. Dodatkowe badania przeprowadzone w obrębie zespołu wskazały na aktywację odruchu nerwowego jako mechanizmu związanego z omawianym wysuszeniem skóry pod nieobecność białka SLPI.

Co więcej, stwierdzono, że brak SLPI powoduje nasilenie stanu zapalnego w skórze łuszczykowej poddanej śródskórnej iniekcji PBS. Suplementacja tego roztworu egzogennym SLPI okazała się wystarczająca do zmniejszenia napływu leukocytów do poziomu obserwowanego u zwierząt kontrolnych, tj. nie poddanych iniekcji. Może to wskazywać na zwiększoną w przypadku deficytu SLPI wrażliwość skóry łuszczykowej względem uszkodzeń mechanicznych lub gwałtownego nawilżenia nadmiernie wysuszonej skóry.

Podsumowując, prezentowane w niniejszej rozprawie wyniki dostarczają nowych informacji na temat roli SLPI w patogenezie łuszczycy. Rzucają one bowiem światło na rolę tego białka w kontroli homeostazy skóry poprzez jego wpływ na, niedawno odkrytą, tzw. „wrodzoną odporność rejonów przyległych”, (ang. anticipatory immunity). Prezentowane badania wskazują na rolę SLPI jako potencjalnego czynnika terapeutycznego w leczeniu łuszczycy.