

**POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
W SZCZECINIE**



Lek. Weronika Jaworska

Rola interleukin 36 α , 36 β i 37 w patogenezie łuszczycy

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Sylwia Słuczanowska - Głąbowska

Szczecin 2023

SPIS TREŚCI

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW	5
I. WSTĘP	7
I.1. Łuszczyca – rys historyczny	7
I.2. Epidemiologia	9
I.3. Etiopatogeneza	10
I.3.1. Środowiskowe czynniki indukujące.....	10
I.3.2. Czynniki genetyczne	14
I.3.3. Czynniki immunologiczne	15
I.4. Charakterystyka i rola wybranych cytokin w etiopatogenezie łuszczycy.....	19
I.4.1. Charakterystyka i rola IL-36	19
I.4.2. Charakterystyka i rola IL-37	20
I.5. Leczenie	21
I.6. Ocena stopnia zaawansowania łuszczycy i rokowanie	22
II. CELE PRACY	24
III. MATERIAŁ I METODY PRZEPROWADZONYCH BADAŃ	25
III.1. Charakterystyka pacjentów grupy badanej i kontrolnej	25
III.2. Ocena stężenia IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu.....	26
III.3. Wskaźniki oceniające stopień nasilenia łuszczycy.....	26
III.3.1. Wskaźniki PASI oraz BSA.....	26
III.3.2. Wskaźnik DLQI	27
III.4. Analiza statystyczna	28
IV. WYNIKI.....	29
IV.1.1. Analiza stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu u pacjentów z łuszczycą oraz w grupie kontrolnej	29
IV.1.2. Analiza stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu u kobiet i mężczyzn z łuszczycą.....	31

IV.1.3. Analiza stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu u pacjentów z łuszczycą palących i niepalących papierosy	33
IV.2. Korelacja osoczowych stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 z PASI, DLQI, BSA u pacjentów z łuszczycą	35
IV.3. Korelacja osoczowych stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 z wybranymi parametrami klinicznymi u pacjentów z łuszczycą	40
V. DYSKUSJA	44
VI. WNIOSKI	55
VII. STRESZCZENIE	56
VIII. SUMMARY	59
IX. PIŚMIENNICTWO	62
X. WYKAZ RYCIN I TABEL	74
X.1. Wykaz rycin.....	74
X.2. Wykaz tabel.....	75

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

AMP	antimicrobial peptides; peptyd przeciwdrobnoustrojowy
APC	antygen - presenting cells; komórka prezentująca antygen
BCG	Bacillus Calmette-Guérin; szczepionka przeciw gruźlicy
CGRP	calcitonin gene - related peptide; peptydopochodny gen kalcytoniny
CXCL	C-X-C motif chemokine ligand; ligand chemokin
DNA	deoxyribonucleic acid; kwas deoksyrybonukleinowy
GM - CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
GWAS	genome - wide association study; badania asocjacyjne całego genomu
HIV	human immunodeficiency virus; ludzki wirus niedoboru odporności
HLA	human leukocyte antigens; ludzkie antygeny leukocytarne
IFN	interferon
IL	interleukina
LDL	low - density lipoprotein; lipoproteina o małej gęstości
ICAM	intercellular adhesion molecule-1; międzykomórkowa molekula adhezyjna
iNOS	inducible nitric oxide synthase; indukowalna syntetaza tlenku azotu
MAPK	mitogen-activated protein kinases; kinaza aktywowana mitogenem
MC	mast cell; komórki tuczne
mDC	myeloid dendritic cells; szpikowa komórka dendrytyczna
M - GSF	macrophage colony-stimulating factor; czynnik symulujący kolonie makrofagów
mRNA	messenger ribonucleic acid; informacyjny kwas rybonukleinowy
NF- κ B	nuclear factor kappa - light - chain - enhancer of activated B cells; jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa
NGF	nerve growth factor; czynnik wzrostu nerwów
pDC	plasmoid dendritic cell; plazmocytoidalna komórka dendrytyczna
PDECGF/TP	platelet - derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase; czynnik wzrostu komórek śródbłona pochodzenia płytkowego/ fosforylaza tymidynowa

PUVA	Psoralen Ultra-Violet A; terapia promieniami UVA z wykorzystaniem psoralenów
TGF- β	transforming growth factor beta; transformujący czynnik wzrostu beta
TLR	toll-like receptor; receptor Toll - podobny
TNF	tumor necrosis factor; czynnik martwicy nowotworów
VCAM	vascular cell adhesion molecule; białko adhezyjne komórek naczyniowych
VEGF	vascular endothelial growth factor; czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

I WSTĘP

I.1. Łuszczyca – rys historyczny

Łuszczyca jest zapalną chorobą skóry o przewlekłym przebiegu znaną od tysięcy lat. Jej nazwa bierze się od greckiego słowa *psora*, które oznacza łuskę. Pierwsze wzmianki na jej temat sięgają XV wieku p.n.e. i pochodzą ze staroegipskiego papirusa Ebersa [1, 2]. Jako pierwszy słowa *psora* użył Hipokrates. Dotyczyło ono występowania swędzących i łuszczących się zmian zlokalizowanych przede wszystkim na powiekach i genitaliach. Współcześnie wiemy, że *psora* nie mogło być schorzeniem opisywanym obecnie jako łuszczyca. *Psora* została zaklasyfikowana przez Hipokratesa do *lupoi*, czyli zbioru chorób skóry, w którym mieściły się liczne schorzenia przebiegające z powierzchownymi, suchymi, łuskowatymi zmianami, w tym także trądu. Już wtedy do leczenia *psora* Hipokrates stosował dziegci [2].

W I wieku n.e. na terenie Imperium Rzymskiego Korneliusz Celsus dokonał prawdopodobnie pierwszego opisu łuszczycy w dzisiejszym jej rozumieniu. Łuszczycę opisał pod nazwą *impetigo*, czyli liszajec [2]. Opisu swędzących zmian skórnych, używając słowa *psoriasis*, prawdopodobnie jako pierwszy dokonał Galen [3].

Wynalezienie mikroskopu na przełomie XVII/XVIII wieku umożliwiło ocenę histopatologiczną wycinków skórnych. Dzięki temu w XVIII wieku wiedeński lekarz Joseph Plenck w *Doctrina de morbis cutaneis* dokonał pierwszej klasyfikacji chorób skóry. Ze względu na wykwit pierwotny podzielił je na czternaście grup. Podobnie jak Celsus łuszczycę nazwał *impetigo* [2].

W 1798 roku brytyjski badacz Robert Willan w *On Cutaneous Disease* po raz pierwszy opisał łuszczycę pod nazwą *psoriasis*. Ponadto podzielił on choroby skóry na osiem grup, wyodrębniając łuszczycę jako osobną jednostkę chorobową. Opisał także jej dwie odmiany: *leprosa gaecorum* i *psora leprosa*. Zaklasyfikował łuszczycę do chorób grudkowo - złuszczających i częściowo oddzielił ją od trądu [2, 4]. Ferdinand von Hebra dokonał ostatecznego rozdzielenia tych dwóch chorób i zdefiniował je jako dwie osobne jednostki chorobowe na podstawie morfologii zmian oraz obrazu mikroskopowego [2, 5].

W XIX wieku łuszczyca była już odrębnie sklasyfikowaną chorobą skóry, jednak o wciąż nie w pełni poznanej etiologii. Istotny wkład w jej ustalenie miał Heinrich Koebner, niemiecki dermatolog, który zaobserwował pojawienie się zmian chorobowych pod wpływem infekcji lub urazu skóry. Rozwój nowych zmian skórnych w miejscach, w których doszło do uszkodzenia naskórka zwane jest obecnie od jego nazwiska objawem Koebnera [5, 6].

Inną postacią, która zapisała się w historii badań nad etiopatogenezą łuszczycy był wiedeński dermatolog Heinrich Auspitz, który opisał charakterystyczny objaw, polegający na wystąpieniu punktowego krwawienia w miejscu zdrapania łusek, zwany dziś od jego nazwiska objawem Auspitz [3].

Pod koniec XIX wieku Duncan Bulkley jako pierwszy wysunął przypuszczenia, że łuszczyca jest dziedziczną chorobą przewlekłą. Zaprezentował on przeszło tysiąc przypadków pacjentów ze Stanów Zjednoczonych, wśród których 3,93% cierpiało na łuszczycę, a połowa zachorowań miała miejsce przed 20 rokiem życia [7].

Lata dwudzieste i trzydzieste XX wieku to kontynuacja badań nad etiopatogenezą łuszczycy, a szczególnie nad sposobem jej dziedziczenia. Badania skupiały się wówczas przede wszystkim na obserwacji rodzin pacjentów chorujących na tę chorobę. Hoede, uczonec z Wurzburga, stwierdził pozytywny wywiad rodzinny aż u 1/3 swoich pacjentów. Wywnioskował on także, że dziedziczenie łuszczycy jest zgodne z prawami Mendla z dominacją genu z niepełną penetracją [8].

Dopiero w 1972 roku Watson stwierdził, że łuszczyca jest chorobą o dziedziczeniu wielogenowym. Potwierdziły to także badania Lomholta i Hellgrena [9]. W latach 70-tych XX wieku na podstawie badań bliźniąt z łuszczycą potwierdzono rolę czynników genetycznych w etiopatogenezie łuszczycy. Bandrup wykazał wówczas, że częstość występowania łuszczycy u bliźniąt monozygotycznych wynosi 65%-70% a u dwuzygotycznych, gdy choruje na nią tylko jedno z nich, ok. 15-20% [3].

W latach 70-tych XX wieku odkryto również, że geny mające związek z występowaniem łuszczycy położone są na krótkim ramieniu chromosomu 6, w pobliżu genów HLA (ang. human leukocyte antigen) [3, 10]. Stwierdzono ponadto, że łuszczyca wiąże się z dysregulacją odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego [3]. Obecnie wiadomo, że łuszczyca jest chorobą o złożonej etiopatogenezie, w rozwoju której biorą udział czynniki środowiskowe, genetyczne oraz inne czynniki wyzwalające, do których najczęściej zalicza się styl życia, nadmierną masę ciała, palenie papierosów, picie alkoholu, stres oraz infekcje [11]. Łuszczyca jest zatem chorobą o podłożu

wieloczynnikowym, a interakcje między nimi są tak skomplikowane, że dotychczas nie udało się opracować modelu, który w pełni wyjaśniałby jej etiologię.

I.2. Epidemiologia

Łuszczyca jest przewlekłą, nawrotową, zapalną i niezakaźną chorobą o wciąż nie w pełni poznanej etiologii, charakteryzującą się obecnością zmian skórnych oraz stawowo - ścięgnistych.

Częstość jej występowania jest zależna m.in. od szerokości geograficznej, przynależności etnicznej i rasowej. Szacuje się, że dotyka ona około 1,5-3% populacji świata, choć niektóre źródła podają zapadalność na poziomie nawet 11,43% [12, 13, 14]. Rozpowszechnienie łuszczycy jest wyższe w krajach wysokorozwiniętych, przy czym jest ona częstsza w Europie (0,6-6,5%) niż w Ameryce (ok. 3,15%) czy Azji (0,14-1,99%) [15, 16]. Częściej dotyka rasy białej i występuje z jednakową częstością u kobiet i u mężczyzn [17].

Pierwsze objawy chorobowe mogą wystąpić w każdym wieku. Łuszczyca wyróżnia się występowaniem zmian skórnych o charakterze łuszczących się blaszek na rumieniowo zmienionym podłożu, zlokalizowanych przede wszystkim w okolicy prostowników oraz w obszarach obciążenia mechanicznego, takich jak kolana i łokcie. Wykwitem pierwotnym w łuszczycy jest grudka barwy czerwono - brunatnej pokryta drobnopłatową, srebrzystą łuską. Zmiany charakteryzują się hiperkeratozą i parakeratozą. Dotyczą nie tylko skóry gładkiej, ale także owłosionej skóry głowy oraz paznokci [4, 18]. Niekiedy dochodzi również do zajęcia stawów. Występujące w niektórych przypadkach łuszczycy zajęcie całej powierzchni skóry, jak również zajęcie stawów mogą prowadzić do inwalidztwa i pogorszenia jakości życia [11].

Stwierdzono istnienie podłoża genetycznego w rozwoju choroby, na co wskazuje rodzinne występowanie łuszczycy oraz jej obecność u 20-70% bliźnięt jednojajowych i 10-20% u bliźnięt dwujajowych [20]. Na podstawie badań genetycznych, uwzględniając ciężkość przebiegu choroby, wiek wystąpienia pierwszych zmian skórnych oraz odpowiedź na leczenie, wyróżniamy dwa typy łuszczycy:

- 1) typu I – związany z dziedziczeniem autosomalnym dominującym, wykazujący silny związek z antygenem zgodności tkankowej HLA-Cw6, znacznie rzadziej z B13 i B57, charakteryzujący się wczesnym początkiem (wystąpienie pierwszych zmian skórnych <40 roku życia) oraz ciężkim przebiegiem [21],
- 2) typu II - tzw. łuszczyca dorosłych, związana z antygenami zgodności tkankowej HLA-Cw2 i B27, rzadko z HLA-Cw6, charakteryzująca się późniejszym wystąpieniem zmian skórnych (zazwyczaj między 50 a 70 rokiem życia), rzadszym niż w typie I związkiem rodzinnym, stabilniejszym przebiegiem oraz bardziej ograniczonymi zmianami skórnymi [11].

W zależności od wielkości, charakteru i umiejscowienia wykwitów skórnych w łuszczycy wyodrębniono wiele jej odmian. Najczęstszą odmianą tej choroby, dotykającą 85-90% pacjentów, jest łuszczyca plackowata. Ponadto wyróżniamy łuszczycę dłoniowo - podeszwową, erytrodermię łuszczycową i łuszczycę odwróconą, a także uogólnioną łuszczycę krostkową, alternatywnie określaną jako typ von Zumbusha. Oprócz izolowanych zmian skórnych u 25% pacjentów z łuszczycą i zmianami stawowymi rozpoznaje się łuszczycowe zapalenie stawów [22].

Przebieg choroby jest nieprzewidywalny; zmiany skórne mogą utrzymywać się przez całe życie lub występować okresowo.

I.3.Etiopatogeneza

Etiopatogeneza łuszczycy wciąż nie jest do końca poznana. W jej rozwoju biorą udział czynniki środowiskowe, genetyczne oraz immunologiczne [11].

I.3.1. Środowiskowe czynniki indukujące

Wykryto wiele czynników środowiskowych sprzyjających ujawnieniu się lub zaostrzeniu łuszczycy.

Na podstawie badań przeprowadzonych na populacji japońskiej zaobserwowano, że najczęstszymi czynnikami nasilającymi łuszczycę są: stres (6,4% - 16,6%), czynniki sezonowe (9,7% - 13,3%), infekcje (3,5% - 8,3%), niekiedy

ekspozycja na słońce (1,3% - 3,5%) oraz stosowanie niektórych leków (0,9% - 2,3%). Także choroby takie jak nadciśnienie tętnicze (1,1% do 27,8%), cukrzyca typu 2 (7,0% do 13,9%) oraz choroby sercowo - naczyniowe (4,2% do 8,1%) wpływają na występowanie okresów zaostrzeń [23].

Innym częstym czynnikiem poprzedzającym wysiew zmian jest uraz mechaniczny. Pojawienie się nowych zmian skórnych na dotąd niezmienionej chorobowo skórze w wyniku urazu nazywane jest objawem Koebnera. Nowopowstałe zmiany klinicznie i histologicznie odpowiadają zmianom łuszczycowym i rozwijają się wzdłuż miejsc uszkodzenia skóry. Objaw Koebnera może rozwinąć się w dowolnym miejscu anatomicznym, w tym w klasycznych obszarach zajętych łuszczycą oraz w obszarach, które zwykle są oszczędzone np. na twarzy. Zjawisko to wykazuje dynamiczne zachowanie; pacjenci mogą być „Koebner - negatywni” w pewnym momencie życia, ale później mogą stać się „Koebner - pozytywni” [24]. W uszkodzonej skórze, w rozwijającej się zmianie łuszczycowej, dochodzi do proliferacji keratynocytów i zwiększenia w stężenia czynnika wzrostu nerwów (NGF - nerve growth factor). Stwierdzono, że keratynocyty pacjentów z łuszczycą wytwarzają w większym stopniu NGF. Sugeruje to, że odgrywa on rolę w patogenezie łuszczycy i ma istotne znaczenie we wczesnym stadium rozwoju zmian łuszczycowych [25]. Uszkodzenie skóry indukuje również wydzielanie IFN- β z keratynocytów i IFN- α z plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych. Wykazano, że interferony typu 1 (IFN-1), takie jak IFN- α i IFN- β , odgrywają istotną rolę w inicjowaniu powstawania zmian łuszczycowych [26].

Zanieczyszczenie atmosfery m.in. przez metale ciężkie, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne i lotne związki organiczne może powodować uszkodzenie skóry oraz mieć wpływ na rozwój zmian chorobowych. Metalem istotnym w patogenezie łuszczycy, mającym związek z zanieczyszczeniem powietrza, jest kadm. Wśród chorych z ciężką łuszczycą stwierdzono istotnie wyższy poziom kadmu we krwi w porównaniu do osób zdrowych [27].

Innym czynnikiem, który może powodować zarówno uraz jak i wysiew nowych zmian chorobowych jest radioterapia oraz promieniowanie UV [28, 29]. Choć fototerapia promieniami UVA i UVB jest sposobem leczenia łuszczycy o udokumentowanej skuteczności, w ostatnich latach opisano grupę pacjentów, u których doszło do wystąpienia ciężkiej łuszczycy światłoczułej w przebiegu UV-terapii. Zaobserwowano, że wśród opisywanych pacjentów szczególnie często

dochodziło do zaostrzenia choroby w okresie letnim. W grupie chorych z łuszczycą światłoczułą znaczną przewagę stanowiły kobiety. Ponadto dla tej odmiany łuszczycy charakterystyczny jest niski średni wiek zachorowania oraz często pozytywny wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy. Istotnie częściej obserwowano także nieprawidłową odpowiedź na promieniowanie UVA pod postacią m.in. rumienia [21].

Także farmakoterapia może prowadzić do zaostrzenia lub ujawnienia się choroby. Jednoznaczne zidentyfikowanie przyczyny łuszczycy związanej z lekami jest często trudne do ustalenia, co wynika z faktu, że okres utajenia między rozpoczęciem terapii a pojawieniem się zmian skórnych może znacząco różnić się między poszczególnymi lekami [30]. Preparatami najczęściej wywołującymi zaostrzenia choroby są β -blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, fibraty, niesteroidowe leki przeciwzapalne, związki litu, tetracyklina, leki przeciwmalaryczne, interferony, imikwimod i terbinafina [30, 31]. Zażycie leku może powodować zaostrzenie wcześniej istniejącej łuszczycy, indukując zmiany łuszczycowych na skórze dotychczas niedotkniętej chorobą u pacjentów z łuszczycą lub wystąpieniem choroby u pacjentów bez pozytywnego wywiadu rodzinnego, jak również u osób predysponowanych. Niekiedy zmiany skórne utrzymują się pomimo przerwania terapii lekiem które je wywołał. Choć rzadko dochodzi do zaostrzenia łuszczycy w trakcie leczenia biologicznego, to choroba może być również wywoływana ich stosowaniem - jest to uznawane za reakcje paradoksalne [32].

Innym udokumentowanym czynnikiem, który może indukować wysiew zmian łuszczycowych są szczepienia. Pacjenci z ciężką łuszczycą w trakcie terapii lekami immunomodulującymi i immunosupresyjnymi są narażeni na zwiększone ryzyko infekcji. Z tego względu zaleca się systematyczne szczepienia, aby zapobiec infekcjom [33]. Zaobserwowano jednak, że niektóre szczepienia mogą wywołać i zaostrzać łuszczycę. Związek między szczepieniem przeciwko grypie a ujawnieniem się lub zaostrzeniem łuszczycy został potwierdzony w kilku niezależnych badaniach [34]. Także szczepienie BCG może wywołać łuszczycę. W literaturze opisano ponadto przypadek erythrodermii łuszczycy krostkowej indukowanej immunoterapią BCG w trakcie leczenia miejscowego raka pęcherza moczowego [35]. W badaniach retrospektywnych stwierdzono częstsze występowanie łuszczycy po szczepieniu adenowirusem [36]. Łuszczycą może być również wywołana innymi szczepionkami m.in. przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi czy przeciwko pneumokokowemu

zapaleniu płuc [37]. Dokładny patomechanizm łuszczycy indukowanej przez szczepienia wciąż pozostaje nie w pełni wyjaśniony.

Związek między wystąpieniem łuszczycy a zakażeniem paciorkowcami (*Streptococcus pyogenes*) jest dobrze udokumentowany, a najczęstszym typem łuszczycy inicjowanym przez tę infekcję jest łuszczycy kropelkowata. Objawy chorobowe mogą nawracać wraz z kolejnymi infekcjami paciorkowcowymi [38]. Innym drobnoustrojem związanym z patogenezą choroby jest gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*). Obecność tej bakterii w zmianach skórnych wykazano u około 60% pacjentów z łuszczycą. U pacjentów zdrowych drobnoustroj ten był obecny jedynie u 5% - 30%. Stwierdzono ponadto, że na błonach śluzowych i skórze pacjentów z łuszczycą znacznie częściej niż w grupie kontrolnej obecne były grzyby z rodzaju *Candida* [39]. Innym dobrze poznanym czynnikiem ryzyka związanym z łuszczycą jest ludzki wirus niedoboru odporności (HIV – ang. Human Immunodeficiency Virus). Chociaż zakażenie wirusem HIV może powodować zarówno początek jak i zaostrzenie już rozpoznanej łuszczycy, to dokładny patomechanizm tego procesu wciąż nie został w pełni wyjaśniony. Inne wirusy takie jak wirusy brodawczaka, retrowirusy, w tym retrowirusy endogenne również mają udokumentowany związek z rozwojem zmian łuszczycowych [40].

Kolejnym istotnym czynnikiem związanym z większym ryzykiem rozwoju łuszczycy jest palenie papierosów. Liczne badania donoszą, że znaczny odsetek pacjentów z łuszczycą to aktywni lub byli palacze papierosów. Ryzyko zachorowania rośnie wraz z czasem trwania nałogu i ilością spalanych papierosów [11, 41]. Wykazano także, że nadużywanie alkoholu pozytywnie koreluje z nasileniem łuszczycy i zmniejszoną skutecznością jej leczenia [11, 42].

W ostatnich latach zaobserwowano również, że nieprawidłowe odżywianie się może prowadzić do dysbiozy w mikrobiocie jelitowym, a w następstwie indukować zaburzenia równowagi cytokin związanych z patogenezą łuszczycy. Wydaje się, że modyfikacja diety oraz dodatkowa suplementacja wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, kwasu foliowego oraz witaminy D powinna stanowić uzupełnienie leczenia łuszczycy [42, 43].

Stres psychiczny jest dobrze znanym czynnikiem wyzwalającym łuszczycę. Dokładny mechanizm leżący u podstaw związku między stresem a łuszczycą pozostaje nie w pełni poznany. Obserwacje dowodzą, że wyzwała on i zaostrza objawy skórne. W swojej pracy Snast i współpracownicy zaobserwowali, że aż u 54% badanych

wystąpienie łuszczycy poprzedzone było wcześniejszym stresującym wydarzeniem, a 46% pacjentów stwierdziło, że nasilenie zmian skórnych zmienia się w zależności od napięcia psychicznego [44].

Obecnie postuluje się, że szlaki obwodowego układu nerwowego są głównymi mechanizmami, za pomocą których stres psychospołeczny może wywoływać łuszczycę. Stres aktywuje unerwienie peptydergiczne skóry, co prowadzi do uwolnienia neuropeptydów z zakończeń nerwów obwodowych i rozwoju zapalenia neurogenego z aktywacją komórek tucznych [45]. Te neuropeptydy to m.in. substancja P, neurotensyna, czynnik wzrostu nerwów (NGF) i przysadkowy polipeptyd aktywujący cyklazę adenylanową (PACAP - ang. pituitary adenylatecyclase - activating peptide) [46, 47]. W jednym z badań oceniano związek między stresem psychospołecznym a neuropeptydami skórnymi u pacjentów z łuszczycą. W badaniu tym pacjentów podzielono na grupy o niskim i wysokim poziomie stresu. Grupa pacjentów narażonych na duży stres w porównaniu z grupą niskiego stresu miała cięższy przebieg choroby, wyższą ekspresję genu kalcytoniny związanej z CGRP (peptyd pochodny genu kalcytoniny - ang. calcitonin generelated peptide) oraz obniżony poziom enzymów degradujących neuropeptydy związane z komórkami tłuszczowymi [11, 48].

Ponadto psychologiczne czynniki stresowe mają wpływ również na podwzgórze. Nasilają uwalnianie CRH, co następnie skutkuje wydzielaniem ACTH przez przysadkę mózgową i glikokortykoidów przez nadnercza. Brouwer i współpracownicy wskazali, że poziom kortyzolu jest istotnie wyższy u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z pacjentami z reumatoidalnym zapaleniem stawów i osobami zdrowymi w ostrym stresie psychospołecznym [11, 49].

I.3.2. Czynniki genetyczne

Łuszczycą jest chorobą o złożonym podłożu genetycznym. Badania ujawniły ponad 40 loci związanych z podatnością na jej wystąpienie, z których każde zawiera wiele genów zaangażowanych w kodowanie elementów bariery skórnej, a także układu odpornościowego [50].

Już w latach siedemdziesiątych zaobserwowano, że częstość występowania łuszczycy jest znacznie wyższa wśród krewnych chorych pierwszego i drugiego stopnia

niż w populacji ogólnej oraz że choroba znacznie częściej występuje u bliźniąt monozygotycznych niż dwuzygotycznych [51]. Godnym uwagi jest region PSORS1, który związany jest z antygenami klasy I głównego układu zgodności tkankowej (MHC - major histocompatibility complex), który przede wszystkim koduje geny zaangażowane w prezentację antygenów. Region ten zawiera również gen korneodesmozyny, który koduje białko desmosomalne zaangażowane w kohezję i złuszczenie keratynocytów [52]. Badania donoszą, że innymi powiązanymi z patogenezą łuszczycy loci są PSORS2 i PSORS4 na chromosomach 17q25 i 1q21. Najbardziej prawdopodobnym genem podatności w PSORS2 jest CARD14, który koduje aktywator czynnika jądrowego κ B (NF- κ B) i zawiera warianty związane z rzadkimi postaciami łuszczycy [53, 54]. Z kolei PSORS4 zawiera geny, które kodują białka warstwy rogowej naskórka zaangażowane w końcowe różnicowanie naskórka. Locus ten został powiązany z podatnością na łuszczycę w badaniach asocjacyjnych obejmujących cały genom populacji zarówno europejskiej jak i chińskiej [55, 56].

Niedawna metaanaliza łuszczycy GWAS (Genome - Wide Association Study - badania asocjacyjne całego genomu) z łączną próbą > 39 000 osób zidentyfikowała 16 nowych regionów związanych z tą chorobą [57].

I.3.3. Czynniki immunologiczne

Łuszczycą jest chorobą o złożonej patogenezie, w rozwoju której biorą udział wymienione czynniki środowiskowe i genetyczne w połączeniu z dysregulacją wrodzoną i nabytą odpowiedzi immunologicznej [58]. Kluczową rolę dla powstawania zmian łuszczycowych odgrywa aktywacja keratynocytów i limfocytów T oraz zmniejszenie liczby komórek prezentujących antygen (m.in. komórek Langerhansa), które migrują do skóry w ramach nacieku zapalnego.

Aktywacja limfocytów T (zwłaszcza Th17) jest konieczna do rozwoju zmian chorobowych. Subpopulacja limfocytów T naciekających naskórek podczas aktywnej fazy choroby jest zdolna do wytwarzania licznych cytokin, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie łuszczycy [59, 60]. Istotny wpływ na rozwój choroby ma także zmniejszenie aktywności supresyjnej limfocytów T regulatorowych, co prowadzi do niekontrolowanego działania innych komórek efektorowych. Odpowiedź zapalna

w łuszczycy jest więc efektem działania głównie limfocytów T oraz szeregu cytokin, pochodzących nie tylko z limfocytów, ale także z keratynocytów i innych komórek odpornościowych [59].

Aktualnie przyjmuje się, że w rozwoju łuszczycy dochodzi do następującej kaskady zdarzeń:

- 1) aktywacja plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych (pDC) i innych wrodzonych komórek odpornościowych w skórze za pośrednictwem antygenów, urazu lub innych czynników wyzwalających,
- 2) wytwarzanie interferonu α oraz innych cytokin prozapalnych przez pDC, co powoduje aktywację i migrację do skóry szpikowych komórek dendrytycznych (mDC),
- 3) pobudzenie, różnicowanie i przyciąganie limfocytów T przez cytokiny wytwarzane przez mDC, a w szczególności przez IL-23,
- 4) wytwarzanie przez zrekrutowane limfocyty T cytokin, w tym najważniejszej IL-17A, która wraz z innymi cytokinami powoduje stymulację proliferacji keratynocytów i wytwarzania przez nie prozapalnych peptydów przeciwdrobnoustrojowych (m.in. AMP - antimicrobial peptides) i innych cytokin,
- 5) wytwarzanie przez komórki odpornościowe i keratynocyty cytokin, uczestniczących w dodatnich pętlach sprzężenia zwrotnego, co podtrzymuje proces zapalny [58].

Kluczową komórką w początkowej fazie łuszczycy jest plazmocytoidalna komórka dendrytyczna (pDC). Mechanizm aktywacji pDC nie jest w pełni poznany. Ostatnie doniesienia sugerują, że dochodzi do niej poprzez pobudzenie receptorów TLR7 (toll - like receptor 7) i TLR9 keratynocytów, które rozpoznały uwolnione w przebiegu urazu peptydy przeciwdrobnoustrojowe (m.in. LL37, S100 i β -defensyny). Peptydy te, a zwłaszcza peptyd LL37, ulegają nadekspresji w skórze łuszczycowej i mają zdolność wiązania się z DNA uszkodzonych komórek [62]. Takie wiązanie skutkuje pobudzeniem pDC do wytwarzania IFN- α w blaszkach łuszczycowych. [33]. Peptyd LL-37 pełni więc rolę łącznika między keratynocytami a pDC w patogenezie łuszczycy [62]. Wydzielanie IFN- α przez pDC prowadzi do dojrzewania i aktywacji mDC [34, 63].

Interferony typu 1 (m.in. IFN- α) są kluczowymi cytokinami zaangażowanymi w fazę inicjacji odpowiedzi immunologicznej. Aktywowane przez IFN- α komórki

dendrytyczne są przekształcane w komórki APC, które ulegają interakcji z naiwnymi limfocytami T, co prowadzi do rozpoczęcia wytwarzania dużych ilości cytokin takich jak m.in. TNF- α , IL-23, IL-12 i IL-6. Cytokiny te aktywują kaskady odpowiedzi zapalnych poprzez promowanie proliferacji keratynocytów i rekrutację neutrofilów w skórze. Poprzez produkcję peptydów przeciwdrobnoustrojowych, wydzielanie cytokin (IL-6, IL-1 β i TNF- α) oraz chemokin (np. CCL20, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10) keratynocyty utrwalają środowisko zapalne w łuszczycy [64].

mDC są komórkami APC, które wydzielają wiele cytokin prozapalnych m.in. TNF- α , iNOS, IL-23 i IL-12, wpływających na aktywność komórek T. IL-23 stymuluje różnicowanie prekursorowych komórek CD4⁺ do komórek Th17, a IL-12 inicjuje tworzenie komórek Th1 i efektorowych komórek T CD8⁺. TNF- α , wytwarzany także przez keratynocyty, aktywuje mDC i komórki Langerhansa oraz stymuluje makrofagi do konwersji w DC. mDC wpływają ponadto na keratynocyty i układ naczyniowy skóry poprzez wytwarzanie IL-20 - modyfikatora funkcji keratynocytów oraz tlenku azotu - substancji rozszerzającej naczynia krwionośne [65].

Udowodniono istotną rolę pomocniczych limfocytów T CD4⁺, a w szczególności Th17, Th1 i Th22, w patogenezie łuszczycy. Komórki Th17 powstają w skórze z łuszczycą w wyniku pobudzenia przez cytokiny prozapalne (m.in. IL-1, IL-6, TGF- β i IL-23), wytwarzane przez aktywowane komórki DC. Komórki Th17, które zostały aktywowane przez IL-23, wytwarzają IL-17A i IL-22, które promują aktywację keratynocytów. Aktywowane Th17 wydzielają ponadto szereg innych cytokin prozapalnych m.in. IL-17F, IL-21, IL-6 i TNF- α . W świetle ostatnich badań uważa się, że IL-17 jest cytokiną krytyczną w inicjacji i utrzymywaniu stanu zapalnego w łuszczycy, ponieważ stymuluje komórki śródbłonna i makrofagi do wytwarzania cytokin prozapalnych [66].

Z kolei wytwarzana przez aktywowane mDC IL-12 powoduje pobudzenie komórek Th1. Prowadzi to do uwalniania z nich IFN- γ , IL-2 i TNF- α , które należą do cytokin prozapalnych. Indukują one proliferację keratynocytów i dalej podtrzymują stan zapalny skóry, prowadzący do powstawania blaszki łuszczycowej [67]. Ten patogenetyczny model jest poparty wysoką skutecznością nowych terapii biologicznych opartych m.in. na przeciwciałach monoklonalnych skierowanych przeciwko TNF- α [61, 67].

Obecnie oś IL-23/Th17/IL-17 wydaje się wykazywać determinujący wpływ na inicjację stanu zapalnego w łuszczycy [69]. W fazie przewlekłej choroby przeważa

natomiast szlak Th1/IFN- γ wraz z cytokinami prozapalnymi Th1 - zależnymi (IL-2, IFN- γ , IL-12 i TNF- α) [70]. Zaobserwowano, że obwodowe poziomy IFN- γ , TNF- α , IL-18 i IL-12 są proporcjonalnie skorelowane z nasileniem zmian w łuszczycy.

Następstwem nadprodukcji w łuszczycy szeregu cytokin, takich jak np. TNF- α (tumor necrosis factor α), VEGF (vascular endothelial growth factor), IL-8, TGF- α (transforming growth factor α) oraz PDECGF/TP (platelet - derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase) jest angiogeneza, odgrywająca istotną rolę w patogenezie wielu chorób skóry i będąca jednym z podstawowych zjawisk opisywanych w łuszczycy. Stwierdzono, że zmiany naczyniowe pojawiają się na wczesnym etapie choroby, wyprzedzając zmiany w naskórku. W proces ten zaangażowane są liczne substancje wydzielane zarówno przez komórki nacieku zapalnego oraz keratynocyty. Wzmożona ekspresja cząstek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna, głównie integryny $\alpha V\beta 3$ oraz selektyny, również sprzyjają tworzeniu nowych naczyń w łuszczycy [71, 72].

Charakterystycznymi cechami histopatologicznymi zmienionej chorobowo skóry w łuszczycy są parakeratoza (obecność jąder komórkowych w komórkach warstwy rogowej naskórka) oraz hiperkeratoza (zwiększenie liczby keratynocytów) z zanikiem warstwy ziarnistej, wydłużeniem soplí naskórkowych, niekiedy nagromadzeniem neutrofilí w naskórku (mikroropnie Munro) oraz komórek zapalnych w naskórku i w skórze właściwej, w tym przede wszystkim limfocytów. Widoczne są również poszerzone i kręte naczynia krwionośne, a także liczne naczynia krwionośne w obrębie wydłużonych brodawek [73]. W łuszczycy komórki śródbłonna części żylnego naczyń włosowatego ulegają rozplemowi, wydłużeniu i wpukleniu w brodkę skóry. W konsekwencji część tętnicza naczyń włosowatego staje się proporcjonalnie krótsza, a niemal cała pętla przybiera charakter naczyń żylnego. Dodatkowo w obrębie dominującej części żylnego dostrzega się różną liczbę warstw błony podstawnej oraz występowanie otworów w śródbłonnku [74]. Zmienione naczynia klinicznie manifestują się jako punkcikowate krwawienie po zdrapaniu powierzchniowych warstw blaszki łuszczykowej (objaw Auspitz).

I.4. Charakterystyka i rola wybranych cytokin w etiopatogenezie łuszczycy

I.4.1. Charakterystyka i rola IL-36

IL-36 jest odkrytą w 1999 roku cytokiną prozapalną, należącą do większej rodziny IL-1, obejmującej m.in. IL-1 α/β , IL-18, IL-33. Geny kodujące IL-36 znajdują się na chromosomie 2q13. Kompleks IL-36 składa się z trzech podtypów α , β i γ (IL-36 $\alpha/\beta/\gamma$), z antagonisty (IL-36Ra), receptora (IL-36R) i białka pomocniczego (IL-1RAcP) [75, 76]. Wszystkie podtypy IL-36 (α , β , γ) mają masę cząsteczkową około 18 kDa i wiążą się z tym samym receptorem [77]. Jego aktywacja przebiega dwuetapowo: najpierw agonista wiąże się z IL-36R, a powstały kompleks rekrutuje białko pomocnicze (IL-1RAcP). Powstały trójskładnikowy kompleks łączy wewnątrzkomórkowe domeny TIR receptorów [32].

IL-36 jest wydzielana głównie przez makrofagi, limfocyty T pomocnicze (CD4+) i komórki dendrytyczne. IL-36 α , β , γ oraz IL-36Ra ulegają aktywacji w wyniku proteolizy. W proces ten zaangażowane są proteazy wydzielane przez neutrofile lub limfocyty, takie jak katepsyna G, elastaza i proteinaza-3 [78].

IL-36 stymuluje makrofagi, a także odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej Th1 - zależnej i jest jedną z głównych cytokin prozapalnych w łuszczycy [79]. Ponadto IL-36 indukuje produkcję innych cytokin takich jak IL-6, IL-8, TNF oraz wielu chemokin, które również uczestniczą w powstawaniu zmian łuszczycowych i reakcji zapalnej [80]. Poza wywoływaniem reakcji zapalnej, IL-36 sama lub łącznie z IL-17A, zakłóca różnicowanie się keratynocytów. N-końcowe skrócone formy cytokin IL-36 α , β i γ zmniejszają ekspresję niektórych markerów różnicowania naskórka takich jak filagryna, inwolukryna oraz keratyna 1 i 10 [81, 82]. Ponadto wykazano, że mutacje genetyczne antagonisty IL-36Ra są związane z występowaniem uogólnionej postaci łuszczycy krostkowej [76].

Rolę IL-36 w patogenezie łuszczycy potwierdza obserwacja, że skuteczność terapeutyczna leków stosowanych miejscowo lub systemowo w jej leczeniu pozytywnie koreluje z obniżeniem stężenia tej prozapalnej interleukiny w skórze i w krążeniu [83].

Wykazano, że IL-36R ulega ekspresji także na komórkach śródbłonna naczyń skóry, a jego aktywacja przez IL-36 γ indukuje angiogenezę [84]. IL-36 γ , sama lub we współpracy z TNF- α , ma również działanie prozapalne w komórkach śródbłonna,

indukując uwalnianie IL-6, CXCL8, CCL20, CXCL1, a także wzmagając ekspresję cząsteczek adhezyjnych, takich jak cząsteczka adhezji wewnątrzkomórkowej (ICAM-1) i cząsteczka adhezji komórek naczyń (V-CAM), determinując w ten sposób zwiększoną migrację limfocytów T przez ścianę naczynia krwionośnego [82, 84]. Zaobserwowano także, że IL-36 γ indukuje proliferację i migrację komórek śródbłonna w skórze pośrednio poprzez uwalnianie proangiogennej cząsteczki VEGF-A z fibroblastów skóry [84].

Znaczny wzrost stężenia IL-36 stwierdzono w wielu innych autoimmunologicznych chorobach zapalnych takich jak toczeń rumieniowaty układowy, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego - Crohna i łuszczycowe zapalenie stawów [85].

I.4.2. Charakterystyka i rola IL-37

IL-37 jest interleukiną o charakterze przeciwzapalnym, należąca do rodziny IL-1. Do jej syntezy i ekspresji dochodzi w różnych komórkach zarówno prawidłowych m.in. w skórze i w jelitach, jak i w komórkach nowotworowych, głównie pochodzenia nabłonkowego, a także w komórkach odpornościowych takich jak monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne i limfocyty T [86, 87, 88]. Nadmierną ekspresję IL-37 zaobserwowano w chorobach autoimmunologicznych [89], układu sercowo - naczyniowego [75, 76], wątroby, a także w reumatoidalnym zapaleniem stawów [77], zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa [90], astmie oskrzelowej [91], w infekcjach [92] i nowotworach [93].

IL-37 hamuje stany zapalne w wielu chorobach, jednocześnie zmniejszając odporność wrodzoną i nabytą [94]. Ponadto hamuje produkcję cytokin prozapalnych takich jak IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, TNF- α i IFN- γ oraz chemokin (CXCL-2, CCL12 i CXCL-13), M-GSF i GM-CSF, ICAM-1 i NLRP3, jednocześnie zwiększając syntezę TGF- β 1 i tlenku azotu [95, 96]. Ponadto IL-37 reguluje transdukcję sygnału poprzez modulację działania kinaz i przesunięcie równowagi w kierunku szlaków przeciwzapalnych. Jej wydzielanie indukowane jest przez bodźce zapalne m.in. przez agonistów TLR. Tak więc IL-37 wykazuje działanie zarówno wewnątrz- jak i zewnątrzkomórkowe.

Stwierdzono, że poziomy IL-37 i jej mRNA są niskie u zdrowych ludzi, przy czym osoby z niedoborem IL-37 mogą być bardziej podatne na choroby zapalne m.in. na łuszczycę [97]. Zaobserwowano ponadto, że poziom IL-37 jest obniżony w skórze pacjentów ze zmianami łuszczycowymi w porównaniu ze skórą chorych bez zmian i zdrową skórą osób z grupy kontrolnej [98, 99]. Inne badania dowiodły, że poziom tej cytokiny jest wyższy w niektórych chorobach reumatycznych, co może sugerować, że organizm wytwarza IL-37 w odpowiedzi na stan zapalny [100]. Istnieją również doniesienia, że nadmiar IL-37 ma tendencję do homodimeryzacji i wiązania się z IL-18BP, co może osłabiać działanie przeciwzapalne IL-37 i IL-18BP [86].

I.5. Leczenie

Łuszczyca jest chorobą przewlekłą i nawrotową. W zależności od stopnia zaawansowania choroby stosowane jest leczenie miejscowe oraz systemowe.

W przypadku pacjentów z łagodną postacią łuszczycy podstawą leczenia pozostają środki stosowane miejscowo, w tym dziegieć, antralina, kortykosteroidy (m.in. hydrokortyzon, betametazon, klobetazol), analogi witaminy D₃ (takalcitol, kalcipotriol), inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna A) i środki keratolityczne takie jak kwas salicylowy czy mocznik [11].

Kolejną metodą stosowaną w leczeniu łuszczycy jest fototerapia, przede wszystkim wąskopasmowa UVB, UVA lub tzw. PUVA - terapia, czyli połączenie terapii światłem UVA oraz psoralenem podawanym doustnie [11].

W leczeniu systemowym stosowane są retinoidy np. etretynat, acytretyna; leki cytostatyczne np. metotreksat; immunosupresyjne np. cyklosporyna; inhibitor fosfodiesterazy 4 - apremilast oraz coraz częściej, stosowane z dobrym efektem terapeutycznym, leki biologiczne.

American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation zaleca leki biologiczne jako opcję pierwszego rzutu ze względu na ich skuteczność i profil bezpieczeństwa w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym i ciężkim [101]. Wśród nich wyróżniamy inhibitory czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) takie jak etanercept, adalimumab, certolizumab i infliksymab; hamujące działanie cytokin np. podjednostkę p40 cytokin IL-12 i IL-13 (ustekinumab), IL-17

(sekukinumab, iksekizumab, bimekizumab i brodalumab) oraz podjednostkę p19 IL-23 (guselkumab, tyldrakizumab, risankizumab i mirikizumab) [102].

Obecnie badania kliniczne nad nowymi lekami przeciwłuszczycowymi skupiają się nad inhibitorami ROR γ t oraz kinaz janusowych (JAK), antagonistami receptora IL-36, inhibitorami ROCK, agonistów S1P i agonistów AhR [102].

I.6. Ocena stopnia zaawansowania łuszczycy i rokowanie

Łuszczyca jest chorobą przewlekłą i nawrotową, przebiegającą z okresami zaostrzeń i remisji. Nie ma skutecznego sposobu na jej trwałe wyleczenie. Farmakoterapia ma charakter objawowy, a jej celem jest ograniczenie liczby zmian chorobowych, postępu samej choroby i zmniejszenie ryzyka nawrotu.

Jednym z najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej wskaźników służącym do oceny zaawansowania łuszczycy jest skala PASI (Psoriasis Area Severity Index). Skala ta pozwala określić stopień ciężkości łuszczycy oraz służy do monitorowania odpowiedzi na leczenie. Po raz pierwszy została zastosowana w 1978 roku i służyła do oceny skuteczności leczenia łuszczycy doustnymi retinoidami [103].

Maksymalna ilość punktów w skali wynosi 72. Im większa ilość uzyskanych punktów, tym większe nasilenie choroby. W praktyce klinicznej wyniki powyżej 36 punktów w skali PASI są rzadkie [104]. Skala ta od około 40 lat jest jednym z najczęściej stosowanych narzędzi do oceny nasilenia łuszczycy. Mimo to posiada liczne wady, m.in. przypisuje jednakową ilość punktów zmianom zlokalizowanym w ważniejszych dla pacjenta obszarach ciała (np. na dłoniach, skórze twarzy czy narządach płciowych) oraz w miejscach mniej istotnych (np. na skórze kończyn). Ponadto nie uwzględnia ona innych istotnych z punktu widzenia pacjenta objawów chorobowych (np. świądu) oraz ich wpływu na komfort życia chorego. Ponadto PASI jest skalą skomplikowaną, obarczoną istotnym ryzykiem błędów, wymagającą do jej wyliczenia wiele czasu. Nie ma zastosowania w łuszczycy krostkowej i erytrodermicznej [105]. Pomimo to w dalszym ciągu pozostaje złotym standardem w ocenie zaawansowania łuszczycy.

Innym równie często używanym wskaźnikiem zaawansowania łuszczycy jest BSA (Body Surface Area). Jest to skala oceniająca w zakresie od 0 do 100 punktów procent zajęcia skóry przez zmiany łuszczycowe. Do jej obliczenia można używać

metody dziewiątek, stosowanej także do oceny rozległości oparzeń. Każda z uwzględnianych lokalizacji (głowa i szyja, klatka piersiowa, jama brzuszna, górna i dolna część pleców, prawa i lewa kończyna górna, prawe i lewe udo oraz prawe i lewe podudzie) odpowiada w przybliżeniu 9% powierzchni ciała. Jedynie krocze odpowiada 1% powierzchni ciała. Wyliczenie powierzchni zmienionej chorobowo skóry możliwe jest także przy założeniu, że powierzchnia dłoni pacjenta (wraz z palcami) odpowiada w przybliżeniu 1% całkowitej powierzchni ciała [106].

Wykazano, że skala BSA jest często znacznie zawyżana, zwłaszcza w przypadku łagodnego nasilenia zmian łuszczykowych oraz niewielkiego doświadczenia badającego. Skala BSA nie uwzględnia morfologii zmian, z tego względu nie powinna być samodzielnie stosowana do oceny stopnia zaawansowania choroby [107].

Pacjenci z łuszczycą w trakcie trwania choroby często doświadczają wielu wyzwań psychospołecznych i behawioralnych. Chorzy z nasileniem łuszczycy umiarkowanym do ciężkiego często łączą negatywne doświadczenia życiowe ze swoją chorobą. Myśli samobójcze są znacznie częstsze u młodszych pacjentów z łuszczycą [108]. Dlatego też oceniając stopień zaawansowania choroby stosuje się również wskaźnik oceniający jakość życia pacjentów z łuszczycą DLQI (Dermatology Life Quality Index). Wskaźnik ten ocenia wpływ obecności zmian łuszczykowych na jakość życia pacjentów oraz w jakim stopniu leczenie wpływa na poprawę tej jakości. Skala składa się z dziesięciu pytań dotyczących wpływu obecności zmian chorobowych na różne sfery życia pacjenta takich jak codzienne aktywności fizyczne, spędzanie wolnego czasu, szkoła i praca zawodowa, relacje międzyludzkie. Ankieta bada wpływ łuszczycy na jakość życia w ciągu ostatniego tygodnia. Skala nie jest specyficzna jedynie dla łuszczycy, ale jest jednym z kryteriów definiujących ją jako chorobę o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Znajduje także zastosowanie w wytycznych dotyczących leczenia tej choroby [109].

Optymalne leczenie łuszczycy powinno obejmować wszystkie aspekty obciążenia chorobą.

II. CELE PRACY

1. Ocena stężenia w osoczu IL-36 α , IL-36 β , IL-37 u pacjentów z łuszczycą w porównaniu do grupy osób zdrowych.
2. Ocena korelacji osoczowych stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 z parametrami aktywności choroby - PASI, DLQI, BSA u pacjentów z łuszczycą.
3. Ocena korelacji osoczowych stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 z wybranymi parametrami klinicznymi u pacjentów z łuszczycą.

III. MATERIAŁ I METODY PRZEPROWADZONYCH BADAŃ

III.1. Charakterystyka pacjentów grupy badanej i kontrolnej

Do badań zakwalifikowano pacjentów Oddziału Dermatologicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Szczecinie. Do analizy stężenia IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu pobrano krew obwodową od 84 osób, z czego 53 pacjentów stanowiło grupę badaną z łuszczycą plackowatą, a 31 osób grupę kontrolną. Łuszczycą typu plackowatego jest najczęstszą postacią choroby i charakteryzuje się okrągłymi lub owalnymi czerwonymi płytkami rozmieszczonymi na powierzchni skóry kończyn i owłosionej skóry głowy. Wszyscy zrekrutowani do badań byli w wieku od 18-70.

Każdy uczestnik został dokładnie zbadany przez dermatologa, który sklasyfikował jego łuszczycę zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób, Dziesiąta Rewizja [34]. Rozpoznanie ustalono na podstawie cech klinicznych. Aktywność choroby mierzono za pomocą wskaźnika ciężkości aktywności łuszczycy (PASI), wskaźnika jakości życia dermatologicznego (DLQI) i wskaźnika powierzchni ciała (BSA). Wskaźniki te zostały ocenione przez tego samego badacza.

Do badania zostali włączeni pacjenci obu płci, którzy otrzymywali jedynie leczenie miejscowe. Kryteriami wykluczającymi było leczenie ogólnoustrojowe łuszczycy (leki biologiczne, leki immunosupresyjne i inne leki przeciwłuszczycowe stosowane doustnie) oraz choroby tarczycy, nadnerczy, nerek, wątroby, przewodu pokarmowego, pacjenci z chorobami onkologicznymi lub chorobami autoimmunologicznymi.

Podczas oceny klinicznej uzyskano informacje na temat czynników związanych ze stylem życia oraz historii choroby. Szczegółowy wywiad obejmował czas trwania choroby, wiek w chwili rozpoznania choroby, rodzinną historię łuszczycy oraz czynniki związane ze stylem życia, takie jak palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

Krew żylną w ilości 5 ml pobrano przy użyciu próbek Vacutainer z antykoagulantem EDTA. Próbkówki poddano wirowaniu (10min/1800rpm/4°C), a następnie osocze przeniesiono do próbek typu Eppendorf. W kolejnym etapie osocze przechowywano w temperaturze -80°C do momentu przeprowadzenia oznaczeń stężeń cytokin IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu.

Niniejsze badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi zawartymi w Deklaracji Helsińskiej, po uzyskaniu świadomej zgody od każdego z pacjentów, a wszystkie procedury z udziałem pacjentów zostały zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (uchwała Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z dnia 02.10.2017 nrKB-0012/105/17).

III.2. Ocena stężenia IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu

Stężenia IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu oznaczono w każdej próbce za pomocą testu multipleksowego opartego na kulkach magnetycznych, zgodnie z załączonym przez producenta protokołem (LuminexAssay R&D).

III.3. Wskaźniki oceniające stopień nasilenia łuszczycy

Do oceny stopnia zaawansowania łuszczycy zastosowano wskaźniki PASI (Psoriasis Area Severity Index), BSA (Body Surface Area) oraz DLQI (Dermatology Life Quality Index). Są to wskaźniki obecnie stosowane do oceny stopnia nasilenia łuszczycy w Polsce i wielu innych krajach na świecie [34].

III.3.1. Wskaźniki PASI oraz BSA

Skala PASI oceniała występowanie rumienia, nawarstwienie łuski i grubość wykwitów. Parametry te oceniono w zakresie od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany) a procent zajętej powierzchni skóry w badanych obszarach - kończyny górne i dolne, głowa, tułów - od 0 (< 10%) do 6 (90–100%). Następnie zsumowano uzyskane punkty.

Procent zajęcia skóry przez zmiany chorobowe został oceniony za pomocą wskaźnika BSA (Body Surface Area). Procent zajęcia skóry przez zmiany łuszczycowe punktowano w zakresie od 0 do 100. Przy jego obliczaniu stosowano metodę dziewiątek

tn. każdy z badanych obszarów ciała (głowa i szyja, klatka piersiowa, jama brzuszna, górna i dolna część pleców, prawa i lewa kończyna górna, prawe i lewe udo oraz prawe i lewe podudzie) odpowiadała 9% powierzchni ciała. Jedynie krocze odpowiadało 1% powierzchni ciała. Następnie zsumowano uzyskane punkty.

III.3.2. Wskaźnik DLQI

Do oceny wpływu obecności zmian łuszczykowych na jakość życia pacjentów zastosowano wskaźnik DLQI (Dermatology Life Quality Index). Kwestionariusz obejmował dziesięć pytań dotyczących wpływu obecności zmian skórnych na komfort i jakość życia pacjentów m.in. wpływ na codzienne aktywności, relacje międzyludzkie, sposób spędzania wolnego czasu.

Były to poniższe pytania:

- 1) W jakim stopniu odczuwał/a Pan/Pani w ciągu ostatnich siedmiu dni świąd, ból, pieczenie lub mrowienie skóry?
- 2) Jak bardzo w ciągu ostatnich siedmiu dni był/a Pan/Pani zakłopotany/a lub zażenowany/a wyglądem swojej skóry?
- 3) W jakim stopniu w ciągu ostatnich siedmiu dni zmiany skórne przeszkadzały Panu/Pani w wykonywaniu prac domowych lub ogrodniczych czy w robieniu zakupów?
- 4) Jak bardzo w ciągu ostatnich siedmiu dni dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani ubiór?
- 5) Jak bardzo w ciągu ostatnich siedmiu dni dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie towarzyskie lub sposób spędzania wolnego czasu?
- 6) W jakim stopniu w ciągu ostatnich siedmiu dni dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w uprawianiu sportu?
- 7) Czy w ciągu ostatnich siedmiu dni dolegliwości skórne uniemożliwiały Panu/Pani naukę lub pracę? Jeśli nie, to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne Pana/Pani utrudniały Panu/Pani pracę zawodową lub naukę?
- 8) W jakim stopniu w ciągu ostatnich siedmiu dni dolegliwości skórne utrudniały kontakt z partnerem lub partnerką, przyjaciółmi lub rodziną?

9) Jak bardzo w ciągu ostatnich siedmiu dni stan Pana/Pani skóry utrudniał współżycie seksualne?

10) Jak bardzo w ciągu ostatnich siedmiu dni leczenie zmian skórnych stanowiło dla Pana/Pani problem, taki jak np. nadmierne zaabsorbowanie czasu?

Za każdą odpowiedź można było uzyskać od 0 do 3 punktów (0 - wcale; 1 - trochę; 2 - bardzo; 3 - bardzo mocno). Uzyskane wyniki zsumowano. Na koniec, w zależności od ilości uzyskanych punktów, oceniono wpływ choroby na jakość życia wg schematu: 0-1 pkt. - normalna jakość życia; 2-5 pkt. - nieznacznie obniżona jakość życia; 6-10 pkt. - umiarkowanie obniżona; 11-20 pkt. - mocno obniżona; 21-30 pkt. - bardzo mocno obniżona [110].

III.4. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu komputerowego STATISTICA PL, wersja [X] (StatSoft, Inc. 2014, STATISTICA - data analysis software system, version 12.5, www.statsoft.pl).

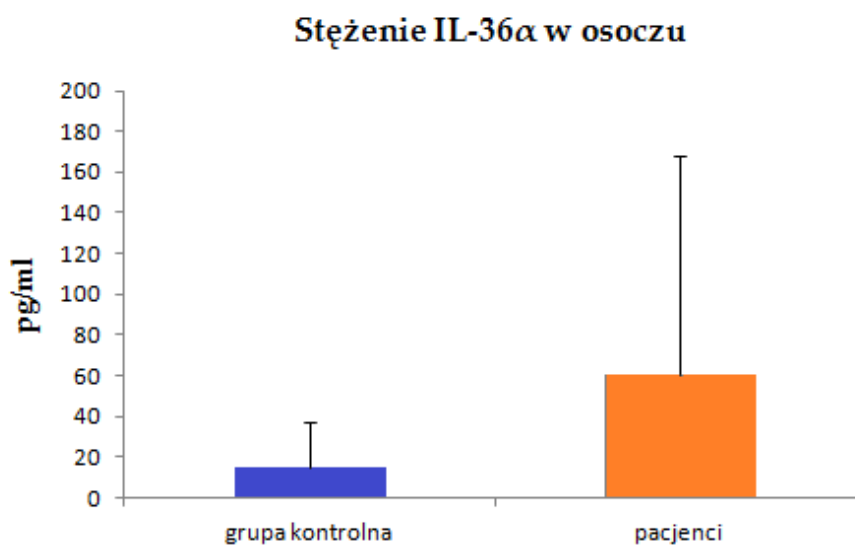
Ponieważ rozkłady zmiennych ilościowych różniły się istotnie od rozkładu normalnego (test Shapiro-Wilka), zastosowano testy nieparametryczne. Wartości porównywano między grupami za pomocą testu Manna-Whitneya, a korelacje w obrębie grup oceniano za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana. Za wynik istotny statystycznie uznawano wartość $p < 0,05$.

IV. WYNIKI

IV.1.1. Analiza stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu u pacjentów z łuszczycą oraz w grupie kontrolnej

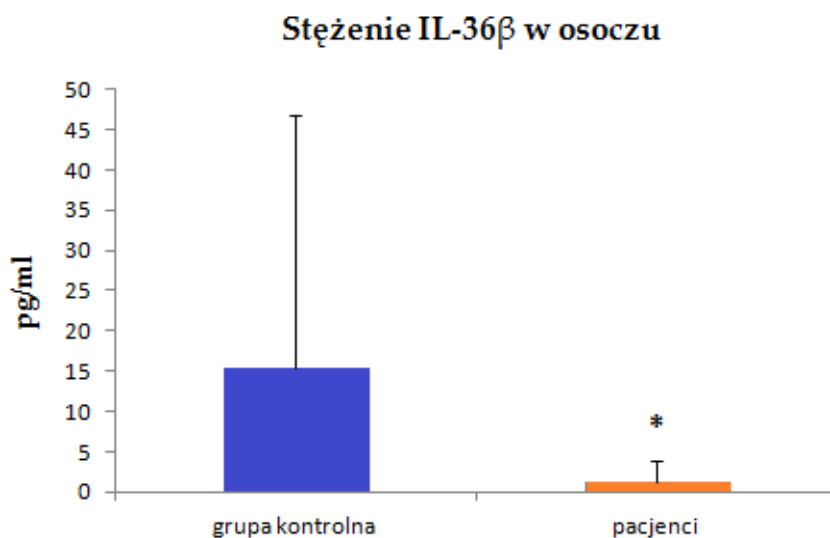
W pierwszym etapie pracy dokonano analizy stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu u pacjentów z łuszczycą oraz w grupie kontrolnej. W obu grupach zaobserwowano duże różnice międzysobnicze w stężeniach w osoczu badanych cytokin, co skutkowało dużymi odchyleniami standardowymi uzyskanych wyników.

Osoczowe stężenia IL-36 α były podwyższone u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak ze względu na duże różnice międzysobnicze między pacjentami wartości te nie osiągnęły istotności statystycznej (Rycina 1).



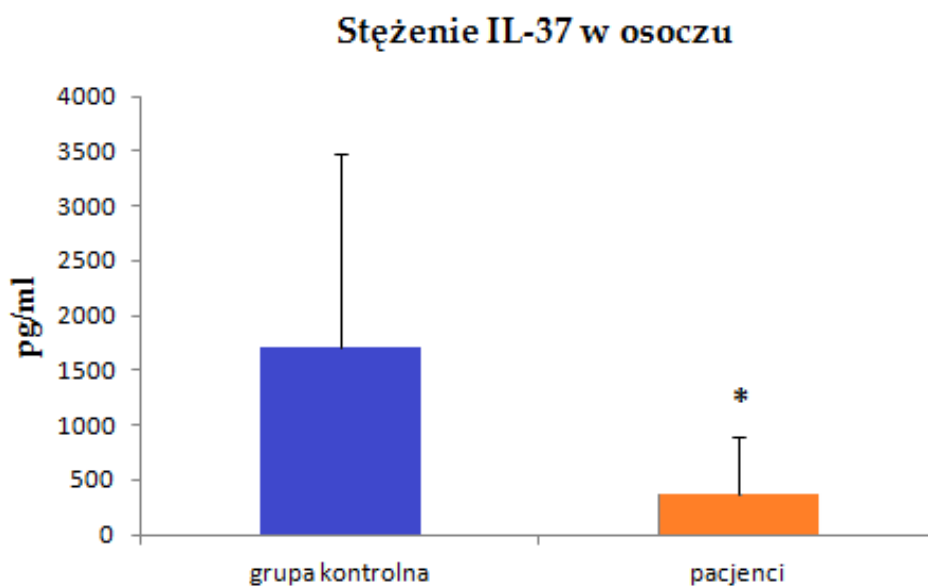
Rycina 1. Stężenie w osoczu IL-36 α u pacjentów z łuszczycą oraz w grupie kontrolnej.

Stwierdzono statystycznie istotne obniżenie stężenia IL-36 β w osoczu u pacjentów z łuszczycą w porównaniu do grupy kontrolnej (Rycina 2).



Rycina 2. Stężenie w osoczu IL-36 β u pacjentów z łuszczycą oraz w grupie kontrolnej. * $p < 0,001$.

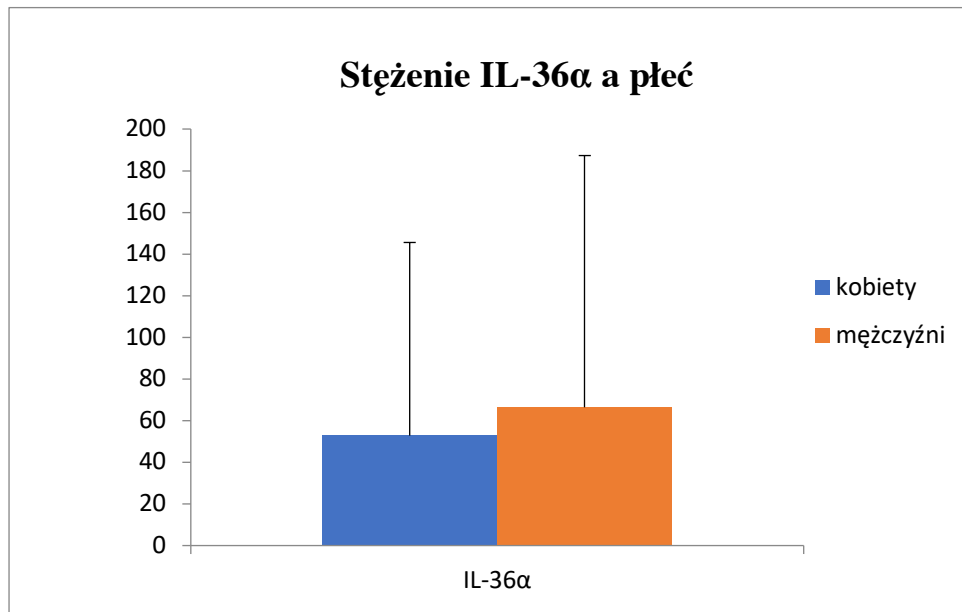
Również stężenia IL-37 były statystycznie istotnie niższe u chorych na łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną (Rycina 3).



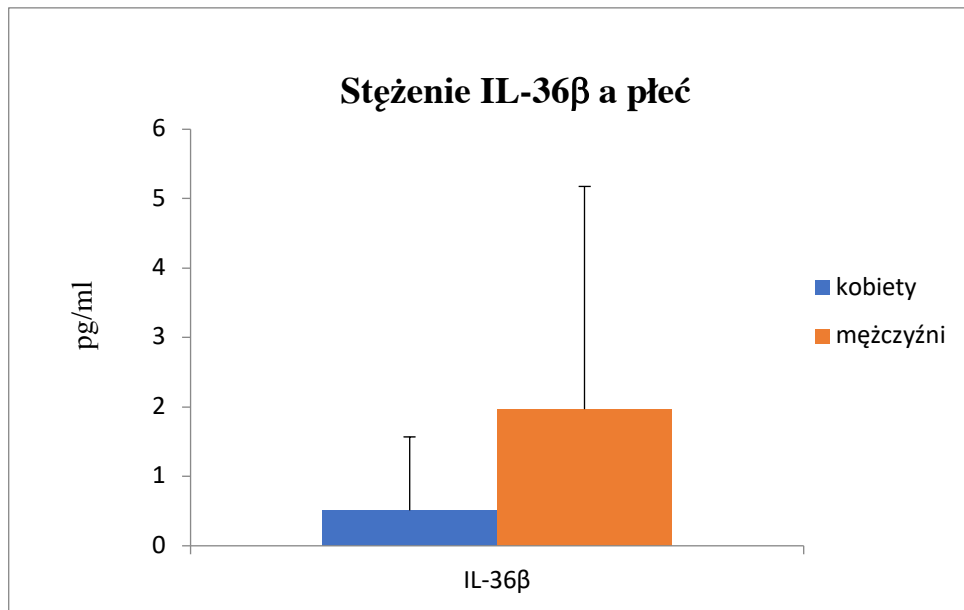
Rycina 3. Stężenie w osoczu IL-37 u pacjentów z łuszczycą oraz w grupie kontrolnej. * $p < 0,001$.

IV.1.2. Analiza stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu u kobiet i mężczyzn z łuszczycą

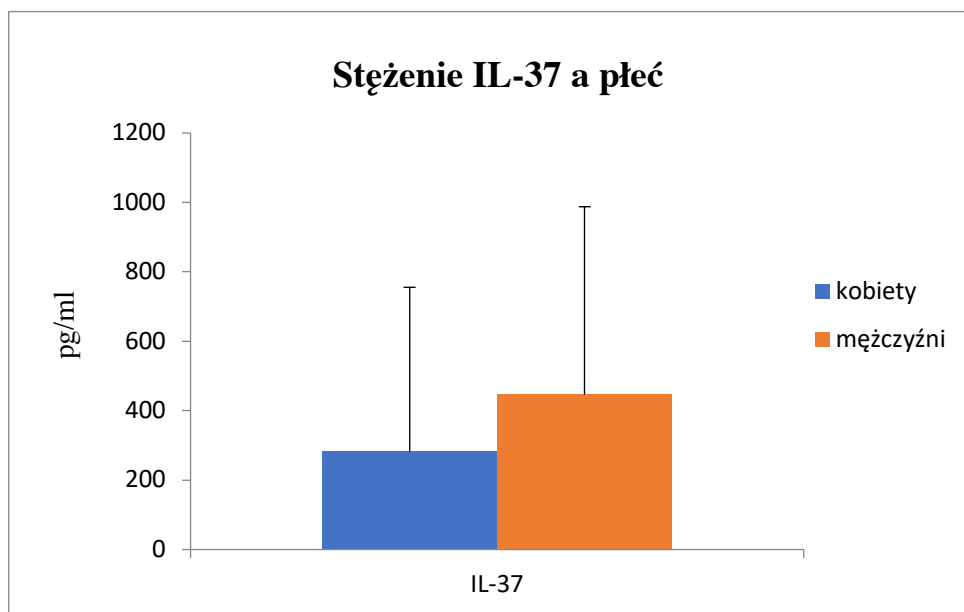
Dodatkowo porównano stężenia IL-36 α , IL-36 β i IL-37 w osoczu między kobietami i mężczyznami z łuszczycą (Rycina 4-6). Różnice te nie były istotne statystycznie (odpowiednio $p = 0,45$, $p = 0,15$ i $p = 0,1$).



Rycina 4. Stężenie w osoczu IL-36 α u kobiet i mężczyzn z łuszczycą. $p = 0,45$.



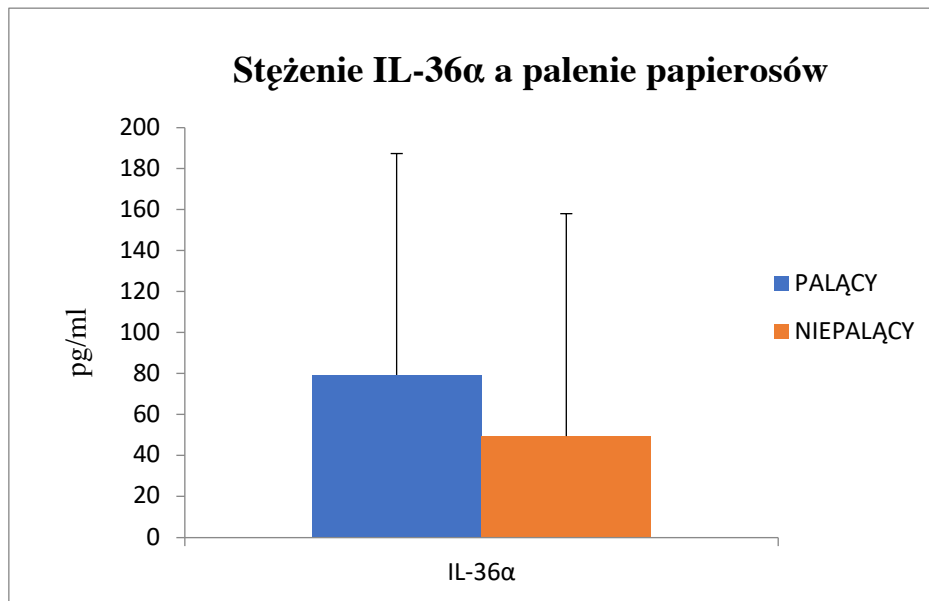
Rycina 5. Stężenie w osoczu IL-36 β u kobiet i mężczyzn z łuszczycą. p = 0,15.



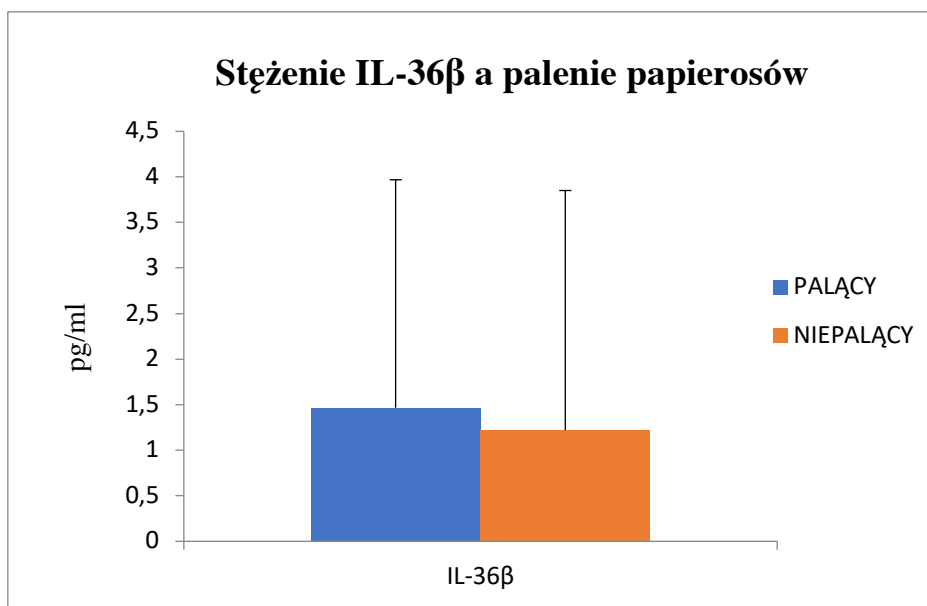
Rycina 6. Stężenie w osoczu IL-37 u kobiet i mężczyzn z łuszczycą. p = 0,1.

IV.1.3. Analiza stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu u pacjentów z łuszczycą palących i niepalących papierosy

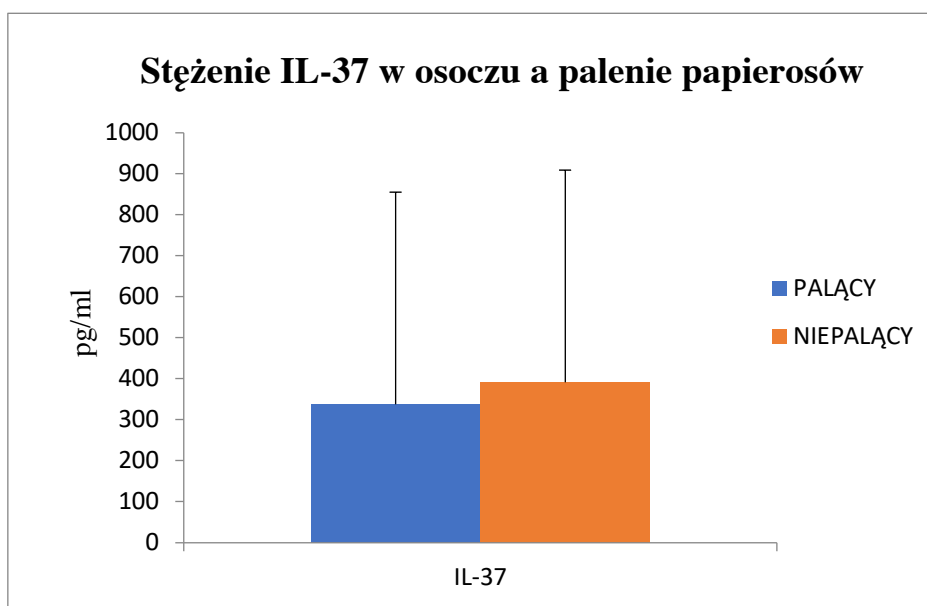
Porównano również stężenia IL-36 α , IL-36 β i IL-37 w osoczu u pacjentów palących i niepalących (Rycina 7-9). Różnice te nie były istotne statystycznie (odpowiednio $p = 0,37$, $p = 0,87$ i $p = 0,6$).



Rycina 7. Stężenie IL-36 α w osoczu u pacjentów z łuszczycą palących i niepalących papierosów.



Rycina 8. Stężenie IL-36 β w osoczu u pacjentów z łuszczycą palących i niepalących papierosów.



Rycina 9. Stężenie IL-37 w osoczu u pacjentów z łuszczycą palących i niepalących papierosów.
p = 0,6.

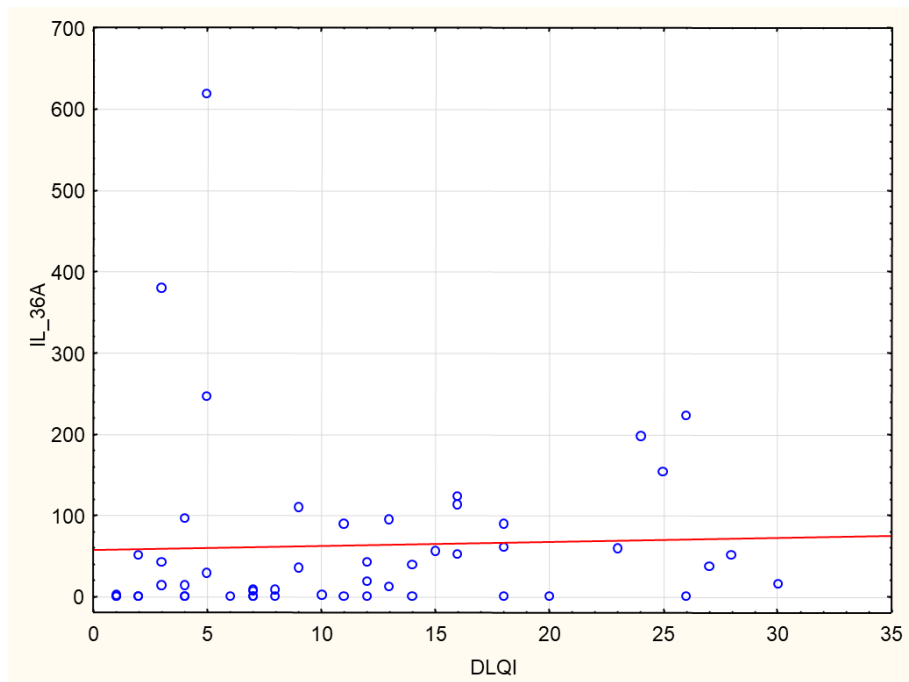
IV.2. Korelacja osoczowych stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 z PASI, DLQI, BSA u pacjentów z łuszczycą

Następnie przeprowadzono korelację osoczowych stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 z parametrami aktywności choroby PASI, DLQI, BSA u pacjentów z łuszczycą (Tabela 1).

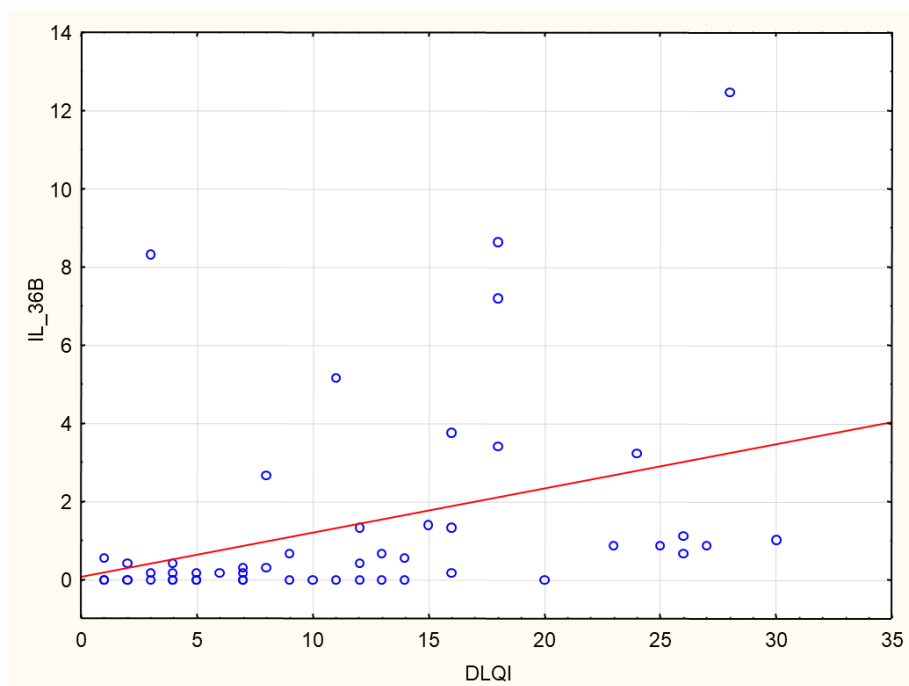
<i>Badany parametr</i>	IL-36 α		IL-36 β		IL-37	
	Rs	p	Rs	p	Rs	p
DLQI	0,2849	0,042	0,5389	<0,001	0,1767	0,214
PASI	0,4268	0,001	0,4852	<0,001	0,1647	0,238
BSA	0,3606	0,007	0,4829	<0,001	0,1772	0,204

Tabela 1. Korelacja osoczowych stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 z PASI, DLQI, BSA u pacjentów.

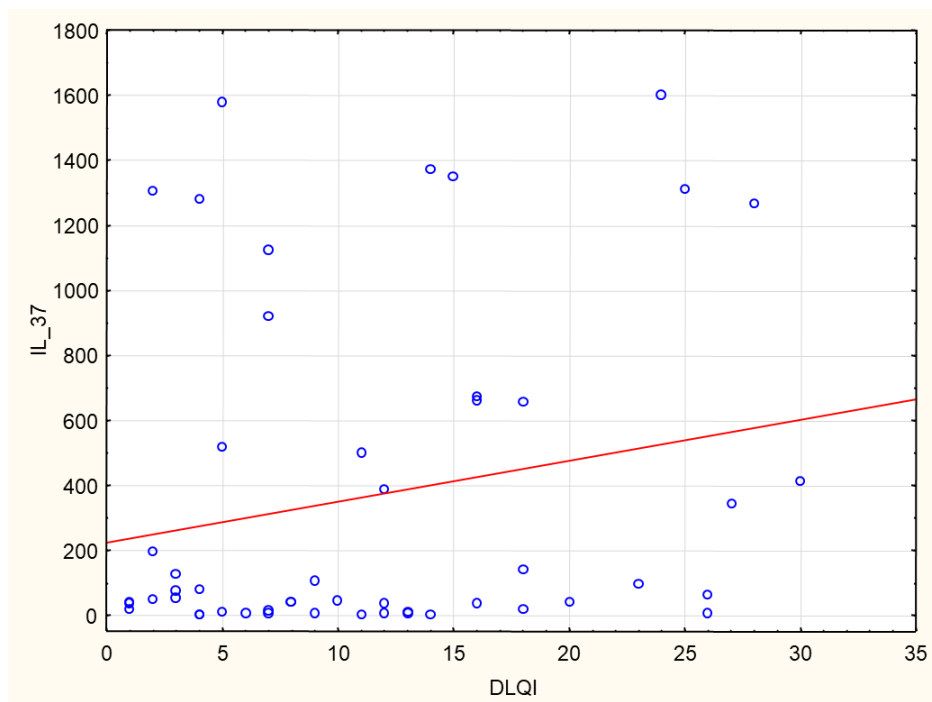
Stwierdzono, że zarówno stężenie IL-36 α jak i IL-36 β w osoczu były statystycznie istotnie skorelowane z badanymi wskaźnikami aktywności choroby: DLQI, PASI i BSA (Rycina 10, 11, 13, 14, 16, 17). Nie wykazano zaś istotnie statystycznej korelacji pomiędzy stężeniem IL-37 a tymi wskaźnikami (Rycina 12, 15, 18).



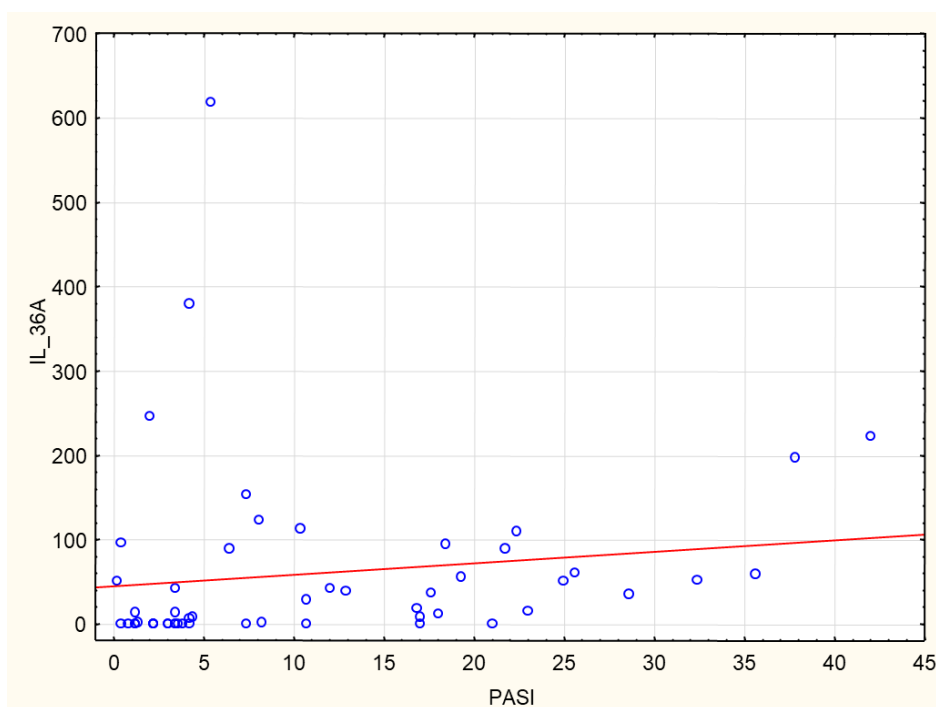
Rycina 10. Korelacja osoczowego stężenia IL-36 α z DLQI



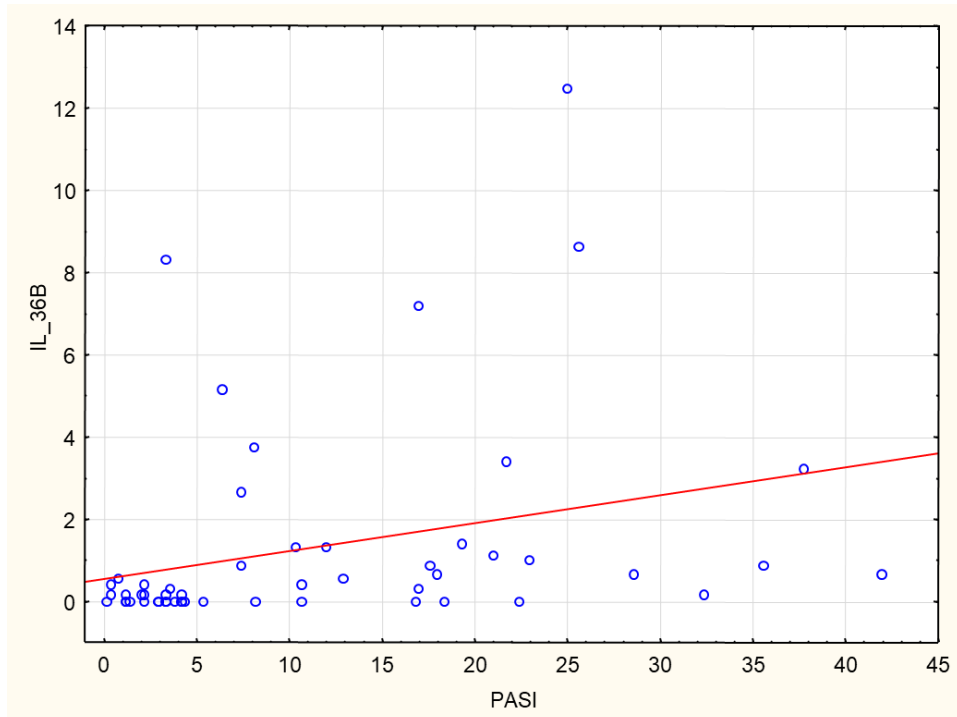
Rycina 11. Korelacja osoczowego stężenia IL-36 β z DLQI.



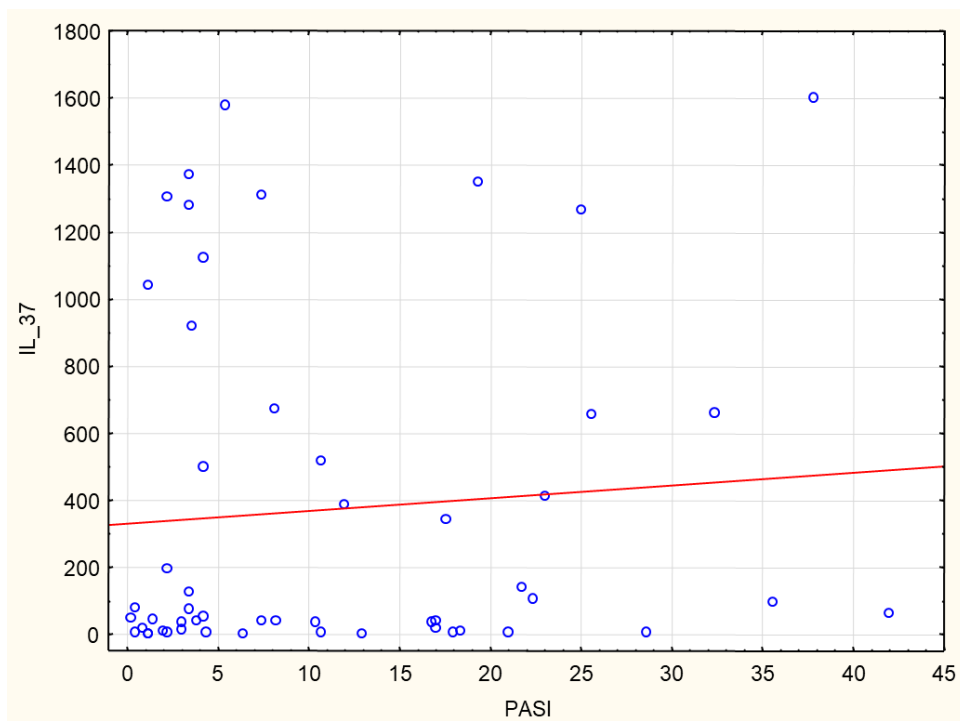
Rycina 12. Korelacja osoczowego stężenia IL-37 z DLQI.



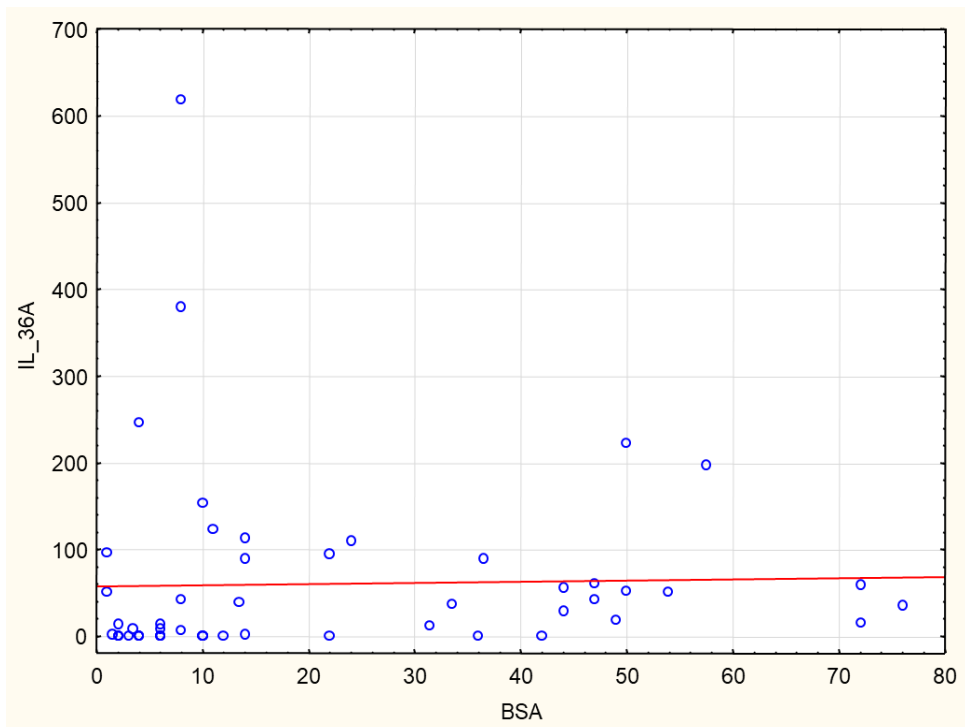
Rycina 13. Korelacja osoczowego stężenia IL-36 α z PASI.



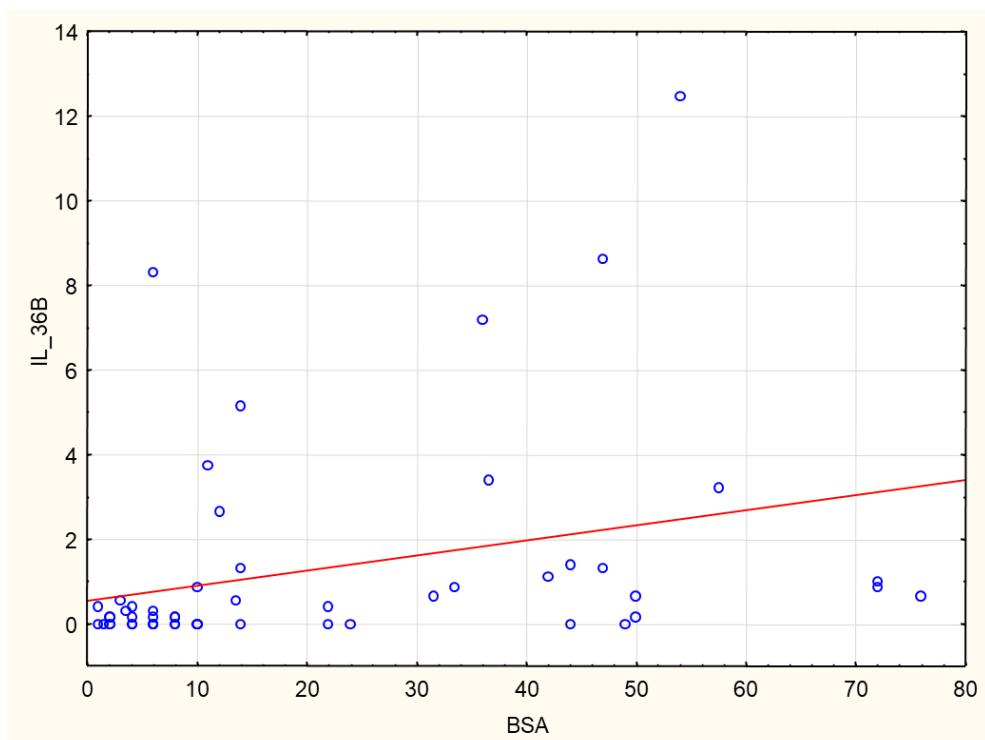
Rycina 14. Korelacja osoczowego stężenia IL-36 β z PASI.



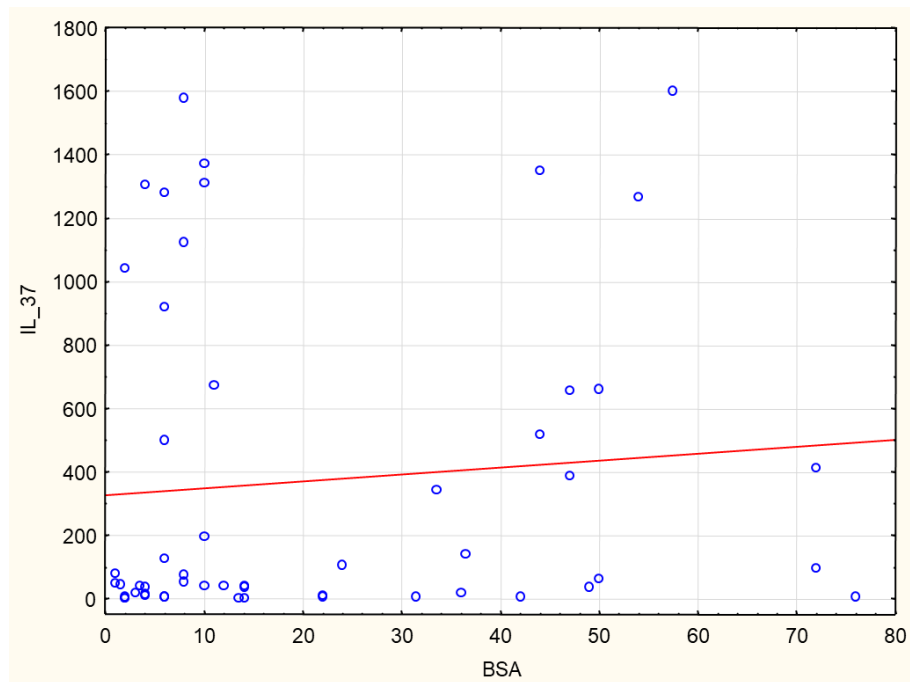
Rycina 15. Korelacja osoczowego stężenia IL-37 z PASI.



Rycina 16. Korelacja osoczowego stężenia IL-36 α z BSA.



Rycina 17. Korelacja osoczowego stężenia IL-36 β z BSA.



Rycina 18. Korelacja osoczowego stężenia IL-37 z BSA.

IV.3. Korelacja osoczowych stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 z wybranymi parametrami klinicznymi u pacjentów z łuszczycą

Kolejnym punktem pracy była ocena korelacji pomiędzy stężeniami IL-36 α , IL-36 β i IL-37 w osoczu a wybranymi parametrami klinicznymi takimi jak wiek pacjenta, wiek zachorowania na łuszczycę, liczba erytrocytów i leukocytów, stężenie hemoglobiny, kreatyniny, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) i aminotransferazy alaninowej (ALT), wartości OB i CRP.

Stwierdzono, że stężenie IL-36 α w osoczu były istotnie statystycznie skorelowane z stężeniami hemoglobiny, kreatyniny w osoczu, jak również z wartościami AST i ALT (Tabela 2).

<i>Badany parametr</i>	IL-36 α	
	Rs	p
Erytrocyty	0,1987	0,363
Hemoglobina	0,439	0,036
Leukocyty	-0,3419	0,11
OB	-0,1616	0,461
CRP	-0,1302	0,553
AST	0,4114	0,051
ALT	0,4519	0,03
Kreatynina	0,4584	0,031
Glukoza	0,3666	0,11
Wiek	-0,0195	0,889
Wiek wystąpienia pierwszych objawów	-0,1078	0,446

Tabela 2. Korelacja osoczowych stężeń IL-36 α z wybranymi parametrami klinicznymi.

Zaobserwowano również, że stężenie IL-36 β w osoczu było istotnie statystycznie skorelowane z wartościami AST i ALT, ale nie wykazano korelacji z innymi badanymi parametrami we krwi (Tabela 3).

<i>Badany parametr</i>	IL-36β	
	Rs	p
Erytrocyty	0,2243	0,303
Hemoglobina	0,3959	0,061
Leukocyty	-0,4394	0,035
OB	-0,068	0,757
CRP	-0,186	0,395
AST	0,7832	<0,001
ALT	0,4003	0,058
Kreatynina	0,2678	0,228
Glukoza	-0,0333	0,888
Wiek	-0,1922	0,167
Wiek wystąpienia pierwszych objawów	-0,1384	0,327

Tabela 3. Korelacja osoczowych stężeń IL-36 β z wybranymi parametrami klinicznymi.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych korelacji między stężeniem IL-37 w osoczu a żadnym z badanych parametrów we krwi (Tabela 4).

<i>Badany parametr</i>	IL-37	
	Rs	p
Erytrocyty	0,1399	0,524
Hemoglobina	0,1483	0,499
Leukocyty	0,1126	0,608
OB	0,0373	0,865
CRP	-0,0908	0,68
AST	0,3213	0,134
ALT	0,1287	0,558
Kreatynina	0,3122	0,157
Glukoza	0,3834	0,0951
Wiek	-0,0999	0,476
Wiek wystąpienia pierwszych objawów	-0,1462	0,3

Tabela 4. Korelacja osoczowych stężeń IL-37 z wybranymi parametrami klinicznymi.

V. DYSKUSJA

Łuszczyca jest przewlekłą, nawrotową, zapalną i niezakaźną chorobą o wciąż nie w pełni poznanej etiologii. Szacuje się, że dotyka ona około 1,5 - 3% populacji świata [12, 13, 14].

Etiopatogeneza choroby jest złożona - w jej rozwoju biorą udział czynniki genetyczne, immunologiczne oraz środowiskowe. Obecnie trwają poszukiwania czynników wywołujących tę chorobę, a także wpływających na jej przebieg i aktywność. W patogenezie łuszczycy bierze udział kilka cytokin, które zarówno prowadzą do wystąpienia objawów chorobowych, jak i je zaostrzają [111].

W niniejszej pracy analizowano stężenia w osoczu IL-36 α , IL-36 β oraz IL-37 u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Porównywano także stężenia w osoczu IL-36 α , IL-36 β oraz IL-37 u kobiet i mężczyzn z łuszczycą, a także u pacjentów palących papierosy i niepalących. Ponadto oceniano korelację osoczowych stężeń IL-36 α , IL-36 β oraz IL-37 z wiekiem pacjenta, z wiekiem pojawienia się pierwszych objawów choroby oraz z wybranymi parametrami klinicznymi.

U chorych na łuszczycę stwierdzono istotnie statystycznie obniżenie stężenia IL-36 β i IL-37 w osoczu oraz nieistotny statystycznie wzrost stężenia IL-36 α . Ponadto stwierdzono, że poziomy IL-36 α i IL-36 β w osoczu są dodatnio skorelowane z parametrami aktywności choroby mierzonymi za pomocą wskaźników DLQI, PASI i BSA. Nie zaobserwowano statystycznie istotnej korelacji między stężeniem IL-37 w osoczu a wartościami DLQI, PASI i BSA. Nie obserwowano także różnic w stężeniach wymienionych cytokin w osoczu pomiędzy mężczyznami a kobietami z łuszczycą oraz między pacjentami palącymi papierosy a niepalącymi. Takie różnice u chorych z ograniczonym stanem zapalnym w skórze stwierdzili w swoim badaniu Hayran i wsp., którzy zaobserwowali istotnie statystycznie wyższe poziomy IL-36 α i IL-36 β u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych u palaczy w porównaniu do pacjentów niepalących [112].

IL-36 jest cytokiną prozapalną występującą fizjologicznie w skórze. Kompleks IL-36 składa się z trzech podtypów α , β i γ (IL-36 $\alpha/\beta/\gamma$), z antagonisty (IL-36Ra), receptora (IL-36R) i białka pomocniczego (IL-1RAcP). IL-36 α i IL-36 γ są wytwarzane przez keratynocyty, komórki śródbłonna, makrofagi, komórki dendrytyczne i komórki

Langerhansa, natomiast IL-36 β jest wytwarzana przez komórki śródbłonna [15, 27]. Cytokiny IL-36 α , β , γ i IL-36Ra wymagają specyficznych czynników, aby uzyskać pełną aktywność jako agonista lub antagonisty. Stają się wówczas 100-1000 razy bardziej aktywne. Ostatnio zidentyfikowano proteazy neutrofilów jako jedne z najważniejszych regulatorów przetwarzania wszystkich izoform IL-36. Neutrofile wydają się być głównymi komórkami odpowiedzialnymi za dojrzewanie IL-36 m.in. poprzez działanie elastazy neutrofilowej, która jest kluczowym enzymem niezbędnym do zwiększenia aktywności IL-36Ra. Zaobserwowano to zwłaszcza w łuszczycowym zapaleniu skóry. Ponadto neutrofile, oprócz swojej roli przeciwbakteryjnej, mogą służyć jako platforma do aktywacji niektórych cytokin w tym IL-1 α i IL-36. Aktywacja tych cytokin zachodzi przy udziale katepsyny-G i elastazy neutrofilowej. Zatem neutrofile pełnią istotną funkcję regulacyjną w aktywności IL-36, która z kolei odgrywa kluczową rolę prozapalną w chorobach skóry i stawów [76].

W przeciwieństwie do innych receptorów z rodziny IL-1, receptory dla IL-36 (IL-36R) znajdują się przede wszystkim na powierzchni limfocytów T CD4, co może sugerować, że IL-36 ma istotną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Wpływ IL-36 na aktywność limfocytów T ma fundamentalne znaczenie w łuszczycy, ponieważ uważa się, że komórki te pełnią kluczową rolę w etiopatogenezie tej choroby. Badania donoszą, że IL-36 bierze udział w dojrzewaniu limfocytów T poprzez zwiększanie proliferacji limfocytów T CD4 [76].

W skórze pacjentów z łuszczycą wykazano zwiększoną ekspresję IL-36. Zarówno w ludzkich, jak i mysich próbkach skóry z łuszczycą IL-36 α , β , γ i IL-36Ra są konstytutywnie wykrywalne, ale tylko IL-36 α , γ i IL-36Ra są dalej selektywnie indukowane podczas aktywnego stanu zapalnego [76]. Stwierdzono również, że IL-36 z jednej strony hamuje różnicowanie keratynocytów, a z drugiej indukuje rozwój zmian skórnych oraz promuje stan zapalny [62, 63]. Inne badania dowiodły, że czynniki prozapalne, takie jak TNF- α , LPS, IL-17 i IL-22, zwiększają ekspresję IL-36 [58].

Do tej pory badano ekspresję izoform IL-36 w skórze, ale nie badano ich stężenia w surowicy. Ponadto we wcześniejszych badaniach oceniano stężenie całkowitej IL-36 w surowicy bez określania jej różnych izotypów. W niniejszej pracy oceniano stężenia izoform IL-36 α i IL-36 β w surowicy u pacjentów z łuszczycą. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono istotnie statystycznie obniżenie stężenia IL-36 β w osoczu pacjentów z łuszczycą oraz nieistotny statystycznie wzrost stężenia IL-36 α . Różnice w poziomach IL-36 α oraz IL-36 β wynikają prawdopodobnie

z faktu, że łuszczyca jest chorobą, w której patogenezie bierze udział szereg mediatorów prozapalnych i przeciwzapalnych. Ponadto wykazano, że IL-36 stymuluje syntezę wielu innych mediatorów, takich jak cytokiny i chemokiny [114, 115]. Prawdopodobnie niektóre z nich mogą zwrotnie hamować syntezę IL-36 β , jednak dokładne zrozumienie tego procesu wymaga dalszych badań.

W niniejszej pracy stwierdzono, że zarówno poziom IL-36 α jak i IL-36 β w osoczu jest istotnie statystycznie skorelowany z parametrami aktywności choroby mierzonymi za pomocą wskaźników DLQI, PASI i BSA. Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnych korelacji między stężeniami w osoczu IL-36 α i IL-36 β a wiekiem pacjentów i wiekiem zachorowania.

Ponadto zaobserwowano, że stężenie IL-36 α w osoczu było istotnie statystycznie skorelowane ze stężeniami hemoglobiny, kreatyniny, jak również z wartościami stężeń aminotransferazy asparaginianowej (AST) i aminotransferazy alaninowej (ALT). Ponadto zaobserwowano nieistotną statystycznie korelację osoczowego stężenia IL-36 α z poziomem CRP, OB oraz ilością leukocytów i erytrocytów. Natomiast stężenia IL-36 β w osoczu były statystycznie istotnie dodatnio skorelowane jedynie z wartościami aminotransferazy asparaginianowej (AST) i aminotransferazy alaninowej (ALT), natomiast nie było istotnej statystycznie korelacji ze stężeniem kreatyniny i hemoglobiny, ilością erytrocytów i leukocytów oraz poziomem CRP i OB.

IL-36 bierze udział w patogenezie nie tylko wielu chorób zapalnych, ale takżeotyłości, miażdżycy oraz chorób wątroby [116, 117]. Sygnalizacja IL-36 przyczynia się do patogenezy uszkodzeń cewkowo - śródmiąższowych nerek i może powodować wzrost stężenia kreatyniny poprzez aktywację inflamasomu NLRP3 i osi IL-23/IL-17 [118]. Ponadto poprzez modulowanie wrodzonej odporności limfoidalnej IL-36 może nasilać stan zapalny w wątrobie oraz tym samym może wpływać na stężenie AST i ALT we krwi [119]. IL-36 zwiększa także ekspresję innych cytokin i mediatorów prozapalnych, takich jak IL-6, która również może zwiększać stężenie AST i ALT [120]. Zwiększając ekspresję wielu innych mediatorów i czynników wzrostu, IL-36 może również prawdopodobnie wpływać na syntezę hemoglobiny. To tłumaczy obecność istotnych statystycznie korelacji z niektórymi parametrami klinicznymi badanymi we krwi.

Boutet i wsp. wykazali, że pacjenci z łuszczyką mają istotnie wyższe poziomy mRNA dla IL-36 α , IL-36 γ oraz IL-36Ra w skórze, podczas gdy poziom mRNA dla

IL-36 β był podobny jak w grupie kontrolnej [121]. Badania wykazały również, że zmiany łuszczycowe wykazują znacznie wyższe stężenie IL-36 α , co jest dodatnio skorelowane ze zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych przez limfocyty Th1 i Th17 w tym IL-6, IL-8, IL-17A, IL-22 i TNF- α [122]. Wzrost stężenia IL-36 w łuszczycy występuje zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie choroby. W obu fazach ekspresja IL-36 jest indukowana i podtrzymywana przez bodźce typowe dla odporności wrodzonej lub nabytej, charakteryzujące odpowiednio ostre i przewlekłe zmiany skórne [123]. Sehat i wsp. wykazali, że poziom całkowitej IL-36 w surowicy u pacjentów z łuszczycą zwykłą były istotnie wyższy w porównaniu do osób zdrowych i dodatnio skorelowany z aktywnością choroby ocenianej za pomocą wskaźnika PASI [124].

IL-36 odgrywa ważną rolę w sygnalizacji między komórkami nabłonkowymi, komórkami dendrytycznymi i neutrofilami, które są odpowiedzialne za inicjację, kontynuację i zaostrzenie stanu zapalnego [27, 113]. Po stymulacji komórek dendrytycznych przez IL-36 dochodzi do nadekspresji specyficznych markerów takich jak CD80 i CD86 oraz antygenów głównego układu zgodności tkankowej klasy I (MHC I). Ponadto komórki dendrytyczne wytwarzają IL-1 β , IL-12, IL-23, IL-6 i TNF- α , a także chemokiny (CCL1 oraz CXCL1) oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) [125, 126]. Podobnie komórki Langerhansa i makrofagi są pobudzane przez IL-36 do zwiększania aktywności prozapalnej [76].

Wykazano, że leczenie łuszczycy zmniejsza ekspresję IL-36, co jest skorelowane ze zmniejszeniem aktywności parametrów chorobowych [127]. IL-36 bierze udział w szlakach sygnałowych w komórkach skóry, w keratynocytach a także w komórkach śródbłonna naczyń w skórze [114, 128, 129]. W keratynocytach IL-36 zwiększa uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin, zwiększa poziom AMP i czynników wzrostu oraz wpływa na proces różnicowania się komórek naskórka oraz przyspiesza tworzenie w nim warstwy rogowej [129]. IL-36 zwiększa również ekspresję cząsteczek adhezyjnych w naskórku oraz aktywuje makrofagi i neutrofile. Ma to szczególne znaczenie w uogólnionej łuszczycy krostkowej i łuszczycy krostkowej dłoni i stóp, w których neutrofile na skutek migracji do zmienionego chorobowo naskórka, tworzą mikroropnie Munro. Wykazano, że u pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową i łuszczycą krostkową dłoni i stóp występują mutacje w regionie genu IL-36 [130]. Ponadto większą częstość występowania mutacji w genie IL-36 stwierdzono w uogólnionej łuszczycy krostkowej w porównaniu z populacją pacjentów

z łuszczycą krostkową dłoni i stóp, a także powiązano z wcześniejszym wiekiem zachorowania na łuszczycę krostkową [130]. Wydaje się, że w łuszczycy krostkowej oś IL-1/IL-36 odgrywa główną patogenną rolę w rekrutacji i aktywacji neutrofilów. Natomiast przewlekła łuszczyca plackowata charakteryzuje się głównie adaptacyjną odpowiedzią immunologiczną Th17/Th1, w której przeważają cytokiny zapalne IL-17A i IFN- γ .

W badaniach na myszach transgenicznym z nadekspresją IL-36 α na keratynocytach stwierdzono przejściowe, ciężkie zapalenie skóry tuż po urodzeniu, które ustępowało po 2-3 tygodniach życia. Zaobserwowano, że zapalny fenotyp skóry był zaostrzany przez delecję IL-36Ra [79]. Natomiast delecja IL-36 α powodowała złagodzenie zmian skórnych, z redukcją nacieku neutrofilowego naskórka i akantozy keratynocytów. Zaobserwowano ponadto, że izolowany niedobór IL-36 β lub IL-36 γ nie wpływał na zaawansowanie choroby [131]. W badaniach z zastosowaniem przeciwciał przeciwko ludzkiej IL-36R wykazano istotne zmniejszenie grubości naskórka i nacieku zapalnego [44]. Oprócz tego stwierdzono, że w modelach łuszczycopodobnego zapalenia skóry, przeciwciała antagonistyczne wobec IL-36R także hamują reakcje zapalne. W tych modelach hamowanie szlaku IL-36 skutkowało znacznym zmniejszeniem grubości skóry i ekspresji genów związanych z łuszczycą [76].

Wykazano, że IL-36 zwiększa ekspresję nie tylko wielu mediatorów prozapalnych (takich jak IL-1, IL-12, IL-23, IL-6, TNF, CXCL1 i GM-CSF), ale ponadto aktywuje szlaki MAPK i NF- κ B oraz zwiększa aktywność i proliferację limfocytów, które aktywnie uczestniczą w patogenezie łuszczycy. IL-36 aktywuje także komórki śródbłonna i nasila w nich ekspresję cząsteczek adhezyjnych (VCAM-1 i ICAM-1), które promują stan zapalny poprzez chemotaksję innych komórek uczestniczących w reakcjach zapalnych [132].

Oprócz wywoływania stanu zapalnego IL-36, sama lub w synergii z IL-17A, zakłóca różnicowanie keratynocytów. W szczególności IL-36 α , β i γ zmniejszają ekspresję markerów różnicowania naskórka, w tym filagryny, inwolukryny, keratyny 1 i keratyny 10 [85]. Dodatkowo w ludzkich keratynocytach IL-36 γ indukuje uwalnianie lipokaliny 2, zwiększając naciek neutrofilów w skórze, a tym samym wzmacniając kaskadę zapalną [133]. Ponadto IL-36 zwiększa ekspresję cytokin uwalnianych przez komórki Th17 [134]. Wydaje się, że cytokiny związane z Th17 oraz IL-22 zwiększają ekspresję IL-36 w obrębie zmian łuszczycowych w modelach mysich

i tkankach ludzkich [122], podtrzymując autokrynną i parakrynną pętlę pomiędzy cytokinami IL-36 i Th17 [85, 122]. Wykazano, że myszy z zablokowanym receptorem IL-36R są chronione przed zmianami skórnymi wywołanymi imikwimodem, podczas gdy zablokowanie antagonisty IL-36Ra zwiększa występowanie zmian skórnych [135]. Zaobserwowano, że przeciwzapalne działanie kortykosteroidów na łuszczycową skórę myszy jest realizowane przez przerwanie pętli dodatniego sprzężenia zwrotnego między IL-36 a osią Th17 [83].

IL-36 γ , sama lub we współpracy z TNF- α , działa prozapalnie na ludzkie komórki śródbłonna, indukując uwalnianie IL-6, CXCL8, CCL20, CXCL1, a także zwiększając ekspresję cząsteczek adhezyjnych, takich jak wewnątrzkomórkowa cząsteczka adhezyjna (ICAM-1) i cząsteczka adhezyjna komórek naczyniowych (V-CAM), warunkując w ten sposób zwiększoną migrację limfocytów T [81]. Odkrycia te potwierdzają rolę IL-36 γ we wzmacnianiu łuszczycowego zapalenia skóry poprzez aktywację angiogenezy i promowanie rekrutacji leukocytów. Ponadto IL-36 γ indukuje proliferację i migrację komórek śródbłonna skóry pośrednio poprzez uwalnianie proangiogennej cząsteczki VEGF-A z fibroblastów skóry, ponieważ te ostatnie są zdolne do konstytutywnej ekspresji wysokich poziomów IL-36R [123]. Ze względu na aktywację komórek śródbłonna i zwiększone przyleganie monocytów, interakcja między komórkami odpornościowymi i rezydentnymi komórkami skóry wywołana aktywacją IL-36R może wyjaśniać związek częstego współistnienia chorób sercowo - naczyniowych u pacjentów z łuszczycą [123].

Ostatnie badania wykazały, że blokowanie szlaku IL-36 zmniejsza kliniczne, histologiczne i immunohistochemiczne zmiany w skórze łuszczycowej, w tym nacieki neutrofilii i chemokin [123, 136]. Wpływ blokowania IL-36 na przebieg łuszczycy był szeroko badany w kilku modelach eksperymentalnych. Myszy z niedoborem IL-36 lub leczone przeciwciałami blokującymi IL-36 były chronione przed indukowanym zapaleniem skóry [136]. Przeciwciała antagonistyczne do IL-36 hamowały również odpowiedź zapalną w innych modelach łuszczycowego zapalenia skóry, zmniejszając nacieki leukocytów i akantozę [137, 138]. Ponadto stwierdzono, że zablokowanie IL-36 ogranicza powstawanie zmian łuszczycowych oraz ekspresję genów związanych z rozwojem łuszczycy. Wykazano jednak, że myszy pozbawione antagonisty IL-36Ra mają zwiększone ryzyko rozwoju łuszczycy [139, 140].

Skuteczność terapeutyczna leków miejscowych oraz działających systemowo w leczeniu łuszczycy dodatnio koreluje z obniżeniem poziomów krążącej i skórnej IL-36 [30, 81] oraz wzrostem poziomu przeciwzapalnej IL-38 [26]. Potwierdza to obserwację o patogennej roli IL-36 w łuszczycy. Odkrycia te, wraz z badaniami genetycznymi u pacjentów z łuszczycą, zachęciły do zastosowania przeciwciał blokujących IL-36R w badaniach klinicznych. Spesolimab i imsidolimab to dwa inhibitory receptora IL-36, które przeszły badania fazy I i II [141]. Wykazano, że leki te mają dobrą skuteczność i profil bezpieczeństwa w leczeniu łuszczycy oraz szybki wpływ w przypadku zaostrzeń choroby. Ich skuteczność została potwierdzona zwłaszcza w łuszczycy krostkowej [120, 141]. Jako dodatkowe strategie hamowania aktywności IL-36, niedawno opracowano i przetestowano w przedklinicznych modelach łuszczycy małe cząsteczki hamujące elastazy odpowiedzialne za syntezę agonistów IL-36 [82]. Blokowanie IL-36 wydaje się być obiecującą strategią terapeutyczną w leczeniu łuszczycy, w której nadmierna aktywacja osi IL-36 przyczynia się m.in. do rekrutacji i aktywacji neutrofilów.

Kolejną badaną cytokiną była IL-37. IL-37 jest cytokiną przeciwzapalną, której ekspresję potwierdzono w wielu typach komórek zarówno prawidłowych (m.in. w skórze i w jelitach), jak i w komórkach nowotworowych, głównie pochodzenia nabłonkowego, a także w komórkach odpornościowych takich jak monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne i limfocyty T [86, 87, 88]. Nadmierną ekspresję IL-37 zaobserwowano w chorobach autoimmunologicznych [89], układu sercowo - naczyniowego [75, 76], wątroby, a także w reumatoidalnym zapaleniu stawów [77], zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa [90], astmie oskrzelowej [91], w infekcjach [92] i nowotworach [93].

Nieprawidłowe reakcje immunologiczne mogą prowadzić do przewlekłych chorób zapalnych skóry m.in. do rozwoju łuszczycy.

W obecnym badaniu wykazano istotnie statystycznie mniejsze stężenie IL-37 w osoczu pacjentów z łuszczycą w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji stężenia tej interleukiny z parametrami aktywności choroby mierzonymi za pomocą wskaźników DLQI, PASI i BSA oraz nie stwierdzono statystycznie istotnych korelacji między stężeniem w osoczu IL-37 a wiekiem pacjentów i wiekiem zachorowania. Nie stwierdzono również korelacji z wybranymi parametrami klinicznymi takimi jak stężenie hemoglobiny, kreatyniny, jak również

z wartościami AST i ALT, z poziomem CRP, OB oraz ilością leukocytów i erytrocytów.

Ekspresja IL-37 może być indukowana przez IL-1 β , TNF, IFN- γ , IL-18 i TGF- β , podczas gdy GM-CSF w połączeniu z IL-4 ją hamuje. Warto zauważyć, że w wysokim stężeniu IL-37b ma tendencję do tworzenia homodimerów, które ograniczają jej bioaktywność albo przez zmniejszanie powinowactwa do IL-18R α albo przez ograniczanie rekrutacji IL-1R8. Homodimeryzacja IL-37 wydaje się być możliwym mechanizmem autoregulacji, który może hamować dalszą immunosupresję [142].

IL-37 składa się z pięciu izoform (IL-37a-e), przy czym IL-37b wywiera najsilniejsze działanie przeciwzapalne - zarówno prekursorowa, jak i dojrzała postać IL-37b są aktywne biologicznie. Wydaje się, że identyfikacja konkretnej izoformy o określonej sekwencji aminokwasowej może mieć kluczowe znaczenie dla odkrycia optymalnej terapii zaburzeń autoimmunologicznych i zapalnych.

Dzięki homologii sekwencji aminokwasów między IL-37 i IL-18, IL-37 wiąże się z IL-18R α a następnie rekrutuje receptor IL-1R8, tworząc trójskładnikowy kompleks (IL-37/IL-1R8/IL-18R α). W wyniku tego dochodzi do transdukcji sygnału oraz wpływu m.in. na NF- κ B, kinazy białkowe aktywowane mitogenem (MAPK), TAK1, Fyn i mTOR [100]. Ponadto, oprócz interakcji z receptorami, IL-37 może również wiązać się z jądrowym DNA i wpływać na ekspresję genów [143]. Proces ten jest zależny od kaspazy-1 i polega na utworzeniu kompleksu Smad3-IL-37 w przestrzeni okołojądrowej, a następnie jego translokacji do jądra. O roli białka Smad3 świadczy także utrata zdolności IL-37 do hamowania zapalenia wywołanego przez cytokiny w odpowiedzi na inhibicję Smad3 [76]. Badania pokazują, że w obecności mutacji genu kaspazy-1, zdolność IL-37 do translokacji do jądra i tworzenia kompleksu molekularnego ze Smad3 w celu zmniejszenia transkrypcji określonych kluczowych genów jest upośledzona [76]. Kaspaza-1 i Smad3 wydają się więc kluczowe w translokacji jądrowej IL-37 i regulacji stanu zapalnego.

Podczas stymulacji linii komórkowych mysich makrofagów za pomocą lipopolisacharydów, IL-37 wykryto w jądrze komórkowym, co doprowadziło do redukcji ekspresji prozapalnych TNF- α , IL-1 α oraz IL-16 [144]. Przypuszcza się, że lokalizacja genu IL-37 na chromosomie 2q12-13, w pobliżu genu IL-1 α i IL-1 β , może przyczynić się do jej szczególnych właściwości przeciwzapalnych, polegających na

wywieraniu podwójnej funkcji zarówno na szlakach wewnątrz- jak i zewnątrzkomórkowych [100].

Wykazano, że IL-37 wywiera działanie przeciwzapalne między innymi poprzez hamowanie działania szeregu cytokin prozapalnych takich jak IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, TNF- α i IFN- γ oraz chemokin (CXCL-2, CCL12 i CXCL13), a także M-CSF i GM-CSF, ICAM-1 i NLRP3, jednocześnie zwiększając syntezę TGF- β 1 i tlenku azotu [95, 96, 142]. Ponadto IL-37 hamuje również migrację i naciek neutrofilii w chorobach zapalnych skóry [145, 146].

Ze względu na brak mysiego homologu IL-37, badania nad aktywnością tej cytokiny prowadzono z użyciem myszy transgenicznych IL-37 (IL-37-tg). Myszy transgeniczne pod względem IL-37b były chronione m.in. przed wstrząsem wywołanym lipopolisacharydami, zapaleniem wywołanym otyłością i insulinoopornością [100]. Ponadto rekombinowana IL-37b łagodziła inwazyjną aspergilozę płuc, uszkodzenie niedokrwiennie - reperfuzyjne mięśnia sercowego, alergiczne zapalenie dróg oddechowych oraz zapalenie stawów [100]. IL-37 ograniczała ponadto proliferację, apoptozę i transmigrację makrofagów [147] a także zmniejszała rekrutację makrofagów i neutrofilii w stawie w przebiegu dny moczanowej [148]. Wykazano ponadto, że niedotlenienie może zwiększyć ekspresję i wydzielanie IL-37, a następnie promować proliferację komórek śródbłonna oraz tworzenie nowych naczyń włosowatych [149].

Do tej pory IL-37 nie była szeroko badana u pacjentów z łuszczycą, chociaż jej rola w hamowaniu reakcji zapalnej skóry została potwierdzona w ludzkich i zwierzęcych modelach łuszczycy. Wcześniejsze badania sugerują udział IL-37 w patogenezie łuszczycy, ale wyniki są niespójne. Zarówno podwyższoną, jak i obniżoną ekspresję IL-37 wykazano w różnych postaciach łuszczycy o różnym nasileniu objawów chorobowych [145, 146, 150]. Rønholt i wsp. wykazali, że ekspresja IL-37 jest obniżona w skórze pacjentów z łuszczycą. Ponadto wysunęli wniosek, że poziom mRNA IL-37 był niższy w skórze pacjentów z łuszczycą niż w grupie kontrolnej [145]. Podobne wnioski wysnuł Keermann i jego zespół, którzy opisali zmniejszoną ekspresję IL-37 w łuszczycowych zmianach skórnych w porównaniu ze skórą zdrową [146]. Zaobserwowano ponadto, że poziom IL-37 jest obniżony w skórze pacjentów ze zmianami łuszczycowymi w porównaniu ze skórą chorych bez zmian [98] i zdrową skórą osób z grupy kontrolnej [98, 99].

Teng i in. stwierdzili wyższą ekspresję IL-37 w zmianach łuszczycowych w porównaniu ze zdrowymi kontrolami [100]. Ponadto analiza immunohistochemiczna IL-37 wykazała wyższą jej koncentrację w obszarach brodawkowatych skóry, z większą ekspresją u pacjentów z bardziej zaawansowanymi zmianami skórnymi [150]. Z kolei Li i wsp. zlokalizowali IL-37 wraz z lorykryną w warstwie ziarnistej skóry zdrowej i nieuszkodzonej [100].

Do tej pory nie było badane stężenie IL-37 w osoczu. W niniejszej pracy zaobserwowano obniżony poziom IL-37 w osoczu u pacjentów z łuszczycą. Sugeruje to, że wystąpienie zmian zapalnych w skórze jest następstwem m.in. zmniejszenia stężenia tej przeciwzapalnej interleukiny. Tsilioni i wsp. stwierdzili, że poziom IL-37 i jego mRNA jest niższy u zdrowych ludzi, podczas gdy osoby z niedoborem IL-37 mogą być bardziej podatne na patologie zapalne [95].

W obecnej pracy zaobserwowano, że stężenie osoczowe IL-37 nie korelowało z parametrami aktywności choroby wyrażanymi za pomocą wskaźników DLQI, PASI i BSA. Do podobnych wniosków doszedł Sehat i wsp., którzy dowiedli, że poziom ekspresji genu IL-37 u pacjentów z łuszczycą nie korelował z parametrami aktywności choroby [124]. Wykazali oni także, że wyższe poziomy IL-37 w surowicy były dodatnio skorelowane z ciężkością łuszczycy, ale w fazie remisji [124].

Wcześniejsze badania dowiodły, że IL-37 odgrywa negatywną rolę w rozwoju i patogenezie chorób zapalnych i autoimmunologicznych, a także zaburzeń metabolicznych i nowotworów [100]. Stwierdzono, że IL-37 może ograniczać objawy zapalne w łuszczycy poprzez hamowanie działania szeregu cytokin np. IL-1 β , IL-6 i TNF oraz niektórych chemokin, które odgrywają fundamentalną rolę w powstawaniu ogniska zapalnego. Dowiedli tego w swoim badaniu Teng i in., którzy badali wpływ IL-37 na rozwój zmian skórnych u myszy [150]. IL-37 łagodziła objawy łuszczycy oraz zmniejszała odpowiedź zapalną [150]. Ponadto, pomimo że IL-37 nie jest bezpośrednim inhibitorem cytokin IL-36, Nold - Petry i wsp. wykazali, że poprzez wiązanie się z IL-1R8, IL-37 może ograniczać TLR, IL-1, IL-18, IL-33 oraz stan zapalny, w którym pośredniczy IL-36 - myszy z niedoborem IL-1R8 wykazywały fenotyp hiperzapalny, były bardziej podatne na łuszczycę i rozwijały cięższe zapalenie stawów [76].

Terapie biologiczne potwierdziły skuteczność środków anty-IL-23, anty-TNF- α i anty-IL-17 w łagodzeniu większości objawów klinicznych u pacjentów

z łuszczycą [19]. Warto wspomnieć, że tofatynib szybko zwiększał ekspresję IL-37 u pacjentów z łuszczycą [100].

Odkrycia te sugerują, że IL-37 może być celem terapeutycznym w łuszczycy. Niemniej jednak rola IL-37 w patogenezie tej choroby wciąż jest nie w pełni poznana. Konieczne są dalsze badania w celu oceny ekspresji IL-37 we krwi i zmianach skórnych, aby wyjaśnić mechanizm i znaczenie kliniczne IL-37 w różnych typach łuszczycy o różnym nasileniu. Ponadto w dalszym ciągu nie w pełni zostały poznane interakcje między IL-37 a innymi cytokinami.

Stale poszukuje się nowych metod leczenia, a tym samym celów terapeutycznych w łuszczycy oraz biomarkerów pomocnych w diagnostyce tej choroby, ocenie jej aktywności i progresji, a także skuteczności stosowanej terapii. Łuszczycą jest chorobą przewlekłą, jednak jak dotąd w praktyce klinicznej dysponujemy bardzo małą liczbą biomarkerów pozwalających monitorować jej przebieg i aktywność.

Wyniki obecnych badań wskazują na podwyższone stężenie IL-36 α w osoczu oraz obniżone stężenia IL-36 β i IL-37 u chorych na łuszczycę. Wyniki te potwierdzają rolę IL-36 α , IL-36 β i IL-37 w patogenezie łuszczycy, a tym samym w przyszłości mogą być punktem uchwytu dla leków oraz mogą służyć do monitorowania przebiegu tej starej, ale stale nie do końca poznanej choroby.

VI. WNIOSKI

1. U pacjentów z łuszczycą stwierdzono wyższe stężenie IL-36 α w osoczu w porównaniu do stężenia tej interleukiny w osoczu osób z grupy kontrolnej.
2. Wykazano istotnie statystycznie obniżenie stężenia IL-36 β i IL-37 w osoczu u chorych na łuszczycę w porównaniu do stężeń tych interleukin w osoczu osób z grupy kontrolnej.
3. Stwierdzono, że zarówno stężenie IL-36 α jak i IL-36 β w osoczu były statystycznie istotnie skorelowane z badanymi wskaźnikami aktywności choroby: DLQI, PASI i BSA.
4. Nie stwierdzono istotnie statystycznej korelacji pomiędzy stężeniem IL-37 a wskaźnikami aktywności choroby: DLQI, PASI i BSA.
5. Wyniki badań sugerują udział interleukiny 36 α , 36 β oraz 37 w patogenezie oraz aktywności procesu chorobowego w łuszczycy.

VII. STRESZCZENIE

Wstęp

Łuszczyca jest przewlekłą, nawrotową, zapalną i niezakaźną chorobą, charakteryzującą się obecnością zmian skórnych oraz stawowo - ścięgnistych. Wyróżnia się występowaniem zmian o charakterze łuszczących się blaszek na rumieniowo zmienionym podłożu, zlokalizowanych przede wszystkim w okolicy prostowników oraz w obszarach obciążenia mechanicznego, takich jak kolana i łokcie. Wykwitem pierwotnym w łuszczycy jest grudka barwy czerwono - brunatnej pokryta srebrzystą łuską. Zmiany dotyczą skóry gładkiej, owłosionej skóry głowy oraz paznokci [18, 19]. Niekiedy dochodzi także do zajęcia stawów. Jako choroba przewlekła z okresami zaostrzeń i remisji łuszczyca ma znaczący wpływ na jakość życia pacjentów. Najczęstszą odmianą tej choroby, dotyczącą 85-90% chorych, jest łuszczyca plackowata.

Częstość występowania łuszczycy jest zależna m.in. od szerokości geograficznej, przynależności etnicznej i rasowej. Szacuje się, że dotyka ona około 1,5-3% populacji świata [12, 13, 14].

Etiopatogeneza łuszczycy wciąż nie jest do końca poznana. W jej rozwoju biorą udział czynniki środowiskowe, genetyczne oraz immunologiczne [11]. Ponadto w patogenezie łuszczycy bierze udział kilka cytokin, które zarówno prowadzą do wystąpienia objawów chorobowych, jak i je zaostrzają [111]. Choroba występuje równie często u kobiet jak u mężczyzn.

Zjawiska immunologiczne i związana z nimi aktywacja keratynocytów i limfocytów T oraz zmniejszenie liczby komórek Langerhansa prezentujących antygen, które migrują do skóry w ramach nacieku zapalnego, odgrywają kluczową rolę w etiopatogenezie łuszczycy. Procesy te są regulowane przez liczne cytokiny prozapalne i przeciwzapalne m.in. przez IL-36 α , IL-36 β i IL-37.

Cele pracy

Celem pracy było zbadanie stężeń IL-36 α , IL-36 β i IL-37 w osoczu pacjentów z łuszczycą oraz ich korelacji z wybranymi parametrami aktywności choroby mierzonymi za pomocą wskaźników PASI, DLQI, BSA a także ocena korelacji osoczowych stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 z wybranymi parametrami klinicznymi.

Materiały i metody

Do badań zakwalifikowano 84 osoby, z czego 53 pacjentów stanowiło grupę badaną z łuszczycą plackowatą, a 31 osób grupę kontrolną. Do badania zostali włączeni pacjenci obu płci, w wieku od 18 do 70 lat, którzy otrzymywali jedynie leczenie miejscowe.

Do badania stężenia IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu pobrano krew obwodową.

Aktywność choroby mierzono za pomocą wskaźnika ciężkości aktywności łuszczycy (PASI), wskaźnika jakości życia dermatologicznego (DLQI) i wskaźnika powierzchni ciała (BSA). Wskaźniki te zostały ocenione przez tego samego badacza.

Wyniki

Poziomy IL-36 α były podwyższone u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną. Ze względu na duże różnice międzyosobnicze między pacjentami różnice te nie osiągnęły jednak istotności statystycznej. U pacjentów z łuszczycą zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie stężenia IL-36 β w osoczu. Stężenia IL-37 były statystycznie istotnie niższe u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną.

Różnice między stężeniami IL-36 α , IL-36 β i IL-37 w osoczu mężczyzn i kobiet z łuszczycą nie wykazały istotności statystycznej (wyniosły odpowiednio $p = 0,45$, $p = 0,15$ i $p = 0,1$). Także różnice stężeń IL-36 α , IL-36 β i IL-37 w osoczu u pacjentów palących i niepalących nie były istotne statystycznie (odpowiednio $p = 0,37$, $p = 0,87$ i $p = 0,6$).

Nie stwierdzono statystycznie istotnych korelacji między IL-36 α , IL-36 β i IL-37 w osoczu a wiekiem pacjentów i wiekiem zachorowania.

Stężenia IL-36 α w osoczu były statystycznie istotnie skorelowane ze wszystkimi badanymi parametrami aktywności choroby: DLQI, PASI i BSA. Stężenia IL-36 α w osoczu były istotnie statystycznie skorelowane ze stężeniami hemoglobiny i kreatyniny, jak również z wartościami aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej. Stężenia IL-36 β w osoczu były istotnie statystycznie skorelowane ze wszystkimi parametrami aktywności choroby: DLQI, PASI i BSA. Ponadto stężenia IL-36 β w osoczu były istotnie statystycznie skorelowane z wartościami aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej. Nie stwierdzono statystycznie istotnych korelacji między stężeniem IL-37 w osoczu a żadnym z badanych parametrów aktywności choroby lub innymi badanymi parametrami klinicznymi.

Wnioski

Przeprowadzone badania wskazują na istotną rolę IL-36 α , IL-36 β i IL-37 w patogenezie łuszczycy. Stwierdzono, że stężenie IL-36 α w osoczu pacjentów z łuszczycą jest wyższe w porównaniu do stężenia tej interleukiny w osoczu osób z grupy kontrolnej. W osoczu u chorych na łuszczycę stwierdzono obniżenie stężenia IL-36 β i IL-37 w porównaniu do stężeń tych interleukin w osoczu osób z grupy kontrolnej. Ponadto stężenia IL-36 α oraz IL-36 β w osoczu były statystycznie istotnie skorelowane z badanymi wskaźnikami aktywności choroby: DLQI, PASI i BSA. Nie stwierdzono natomiast istotnie statystycznej korelacji pomiędzy stężeniem IL-37 a wskaźnikami aktywności choroby: DLQI, PASI i BSA.

VIII. SUMMARY

Preface

Psoriasis is a chronic, relapsing, inflammatory and non - infectious disease characterised by skin and joint - tendon lesions. It is characterised by the presence of scaly plaques on an erythematous surface, located primarily in the extensor region and in areas of mechanical stress, such as the knees and elbows. The primary lesion in psoriasis is a reddish - brown papule covered with silvery scales. The lesions affect the skin, scalp and nails [18, 19]. Occasionally, joints are also affected. As a chronic disease with periods of exacerbation and remission, psoriasis has a significant impact on patients' quality of life. The most common form of this disease, affecting 85-90% of patients, is plaque psoriasis.

The prevalence of psoriasis depends on latitude, ethnicity and race, among other factors. It is estimated to affect approximately 1,5-3% of the world's population [12, 13, 14].

The aetiopathogenesis of psoriasis is still not fully understood. Environmental, genetic and immunological factors are involved in its development [11]. In addition, several cytokines are involved in the pathogenesis of psoriasis, which both lead to and exacerbate disease symptoms [111]. The disease occurs as frequently in women as and in men.

Immunological phenomena and the associated activation of keratinocytes and T lymphocytes and a reduction in the number of antigen - presenting Langerhans cells that migrate into the skin as part of the inflammatory infiltrate play a key role in the aetiopathogenesis of psoriasis. These processes are regulated by numerous pro - inflammatory and anti - inflammatory cytokines including IL-36 α , IL-36 β and IL-37.

There is now an increasing search for new therapeutic targets in psoriasis and for biomarkers to help diagnose the disease, assess its activity and progression, as well as the efficacy of the therapy used.

Objectives of the study

The aim of this study was to investigate plasma concentrations of IL-36 α , IL-36 β and IL-37 in patients with psoriasis and their correlation with selected disease activity parameters measured by PASI, DLQI, BSA indices and to assess the correlation of IL-36 α , IL-36 β , IL-37 plasma concentrations with selected clinical parameters.

Materials and methods

A total of 84 patients were enrolled in the study, of which 53 patients were the study group with plaque psoriasis and 31 patients the control group. Patients of both sexes, aged between 18 and 70 years, who received only topical treatment, were included in the study.

Peripheral blood was collected to test plasma IL-36 α , IL-36 β and IL-37 concentrations.

Disease activity was measured by the Psoriasis Activity Severity Index (PASI), the Dermatology Life Quality Index (DLQI) and the Body Surface Area (BSA). These indices were assessed by the same researcher.

Results

IL-36 α levels were elevated in patients with psoriasis compared to controls. However, due to large inter - individual differences between patients, these differences did not reach statistical significance. A statistically significant reduction in plasma IL-36 β levels was observed in patients with psoriasis. IL-37 concentrations were statistically significantly lower in psoriasis patients compared with controls.

Differences between IL-36 α , IL-36 β and IL-37 plasma concentrations in men and women with psoriasis did not show statistical significance (they were $p = 0,45$, $p = 0,15$ and $p = 0,1$, respectively). Also, the differences in plasma concentrations of IL-36 α , IL-36 β and IL-37 in patients who smoked and non-smokers were not statistically significant ($p = 0,37$, $p = 0,87$ and $p = 0,6$, respectively).

There were no statistically significant correlations IL-36 α , IL-36 β and IL-37 in plasma with patient age and age of onset.

Plasma IL-36 α concentrations were statistically significantly correlated with all disease activity parameters studied. Plasma IL-36 α concentrations were statistically significant correlated with haemoglobin and creatine concentrations, as well as with aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase values. Plasma IL-36 β concentrations were statistically significantly correlated with all disease activity parameters: DLQI, PASI and BSA. In addition, plasma IL-36 β concentrations were statistically significant correlated with aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase values. There were no statistically significant correlations between plasma IL-37 levels and any of the disease activity parameters or other clinical parameters studied.

Conclusion

Studies indicate an important role for IL-36 α , IL-36 β and IL-37 in the pathogenesis of psoriasis. Plasma concentrations of IL-36 α in psoriasis patients were found to be higher compared to plasma concentrations of this interleukin in control subjects. Plasma concentrations of IL-36 β and IL-37 were found to be reduced in psoriasis patients compared to plasma concentrations of these interleukins in control subjects. In addition, plasma concentrations of IL-36 α and IL-36 β were statistically significantly correlated with the disease activity indices studied: DLQI, PASI and BSA. In contrast, there was no statistically significant correlation between IL-37 levels and disease activity indices: DLQI, PASI and BSA.

IX. PIŚMIENICTWO

1. Jukić Z, Rucević I, Barisić-Drusko V, et al. Historical development of local therapy of psoriasis vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2004; 12: 191-195.
2. Gruber F, Kastelan M, Brajac I. Psoriasis treatment - yesterday, today, and tomorrow. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2004; 12: 30-34.
3. Fry L. Psoriasis. *Br J Dermatol.* 1988; 119: 445 - 461.
4. Shafii M, Shafii S. Exploratory psychotherapy in the treatment of psoriasis. Twelve hundred years ago. *Arch Gen Psychiatry.* 1979; 36: 1242-1245.
5. Łuczowska M, Żaba R. Psoriasis. *Przew Lek.* 2005; 7: 38-49.
6. Christophers E, Mrowietz U. Łuszczyca. w: Braun - Falco. *Dermatologia.* Tom I. Burgdorf W, Plewig G, Wolff H, et al. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2010: 526-546.
7. Holubar K. Psoriasis - 100 years ago. *Dermatologica.* 1990; 180: 1 - 4.
8. Szramka - Pawlak B. Historia badań nad łuszczycą. *Nowiny Lekarskie* 2008; 6: 480-482.
9. Zampieri A. Notes on History of Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1994; 186: 58-59.
10. Patalay R, Leslie K, Levell N. Robert Willan and the age of enlightenment. *Int J Dermatol.* 2008; 47: 297-300.
11. Jabłońska S, Majewski M. Łuszczyca. w: *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, 205-219.
12. Baran A, Flisiak I, Jaroszewicz J. Effect of psoriasis activity on serum adiponectin and leptin levels. *Postep Derm Alergolog* 2015; 2: 101-106.
13. Bai F, Zheng W. Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2018; 1: 1266-1278.
14. Michalek I, Loring B, John S. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31: 205-212.
15. Ruiyang B, et al. Adiponectin in psoriasis and its comorbidities: a review. *Lipids in Health and Disease.* 2021; 20: 87.
16. Parisi R, Iskandar I, Augustin M. National, regional and worldwide epidemiology of psoriasis: systemic analysis and modeling study. *BMJ.* 2020; 369: 1590.
17. Kim WB Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician.* 2017; 4: 278-285.

18. Boehncke W, Schon M. Psoriasis. *Lancet*. 2015; 386: 983–994.
19. Caiazza G, Fabbrocini G, Di Caprio R, Raimondo A, Scala E, Balato N Balato A. Psoriasis, Cardiovascular Events and Biologics: Lights and Shadows. *Front Immunol*. 2018; 9: 1668.
20. Frischknecht L, Vecellio M, Selmi C. The role of epigenetics and immunological imbalance in the etiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2019; 11: 1–8.
21. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019; 5: 4347.
22. Słucznanowska - Głąbowska S, Ziegler-Krawczyk A, Szumilas K, Pawlik A. Role of Janus Kinase Inhibitors in Therapy of Psoriasis. *J Clin Med*. 2021; 10: 4307.
23. Ito T, Takahashi H, Kawada A, Iizuka H, Nakagawa H. Japanese Society for Psoriasis Research epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis research. *J Dermatol*. 2018; 45: 293–301.
24. Ahad T, Agius E. The Koebner phenomenon. *Br J Hosp Med*. 2015; 11: 170-172.
25. Raychaudhuri S, Jiang W, Raychaudhuri S. Revisiting the Koebner phenomenon: Role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis. *Am J Pathol*. 2008; 172: 961–971.
26. Zhang L. Type 1 interferons potential initiating factors linking skin wounds with psoriasis pathogenesis. *Front Immunol*. 2019; 10: 1440.
27. Liaw F, Chen W, Kao T, Chang Y, Huang C. Exploring the link between cadmium and psoriasis in a nationally representative sample. *Sci Rep*. 2017; 7: 1723.
28. Streit E, Vogelgsang L. ECG-induced Koebner phenomenon. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2180.
29. Binitha M, Betsy A, Lekha T. Psoriasis occurring as a Koebner phenomenon over keloids. *Indian J Dermatol*. 2013; 58: 329.
30. Balak D, Hajdarbegovic E. Drug - induced psoriasis: Clinical perspectives. *Psoriasis*. 2017; 7: 87–94.
31. Kim G, Del Rosso J. Drug-provoked psoriasis: Is it drug induced or drug aggravated? Understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010; 3: 32–38.
32. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, Lions E, Liao W, Haemel A. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis: Systematic

- review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76: 334–341.
33. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, Belot A, Bonnotte B, Hachulla E, Lahfa M, Lortholary O, Loulergue P, Paul S, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun.* 2017; 80: 10–27.
 34. Gunes A, Fetil E, Akarsu S, Ozbacivan O, Babayeva L. Possible triggering effect of influenza vaccination on psoriasis. *J Immunol Res.* 2015; 2015: 258430.
 35. Wee J, Natkunarajah J, Moosa Y, Marsden R. Erythrodermic pustular psoriasis triggered by intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Clin Exp Dermatol.* 2012; 37: 455–457.
 36. Choudhry A, Mathena J, Albano J, Yacovone M, Collins L. Safety evaluation of adenovirus type 4 and type 7 vaccine live, oral in military recruits. *Vaccine.* 2016; 34: 4558–4564.
 37. Yoneyama S, Kamiya K, Kishimoto M, Komine M, Ohtsuki M. Generalized exacerbation of psoriasis vulgaris induced by pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Dermatol.* 2019.
 38. Rachakonda T, Dhillon J, Florek A, Armstrong A. Effect of tonsillectomy on psoriasis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 261–275.
 39. Pietrzak A, Grywalska E, Socha M, Rolinski J, Franciszkiwicz - Pietrzak K, Rudnicka L, Rudzki M, Krasowska D. Prevalence and possible role of candida species in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Mediat Inflamm.* 2018; 2018: 9602362.
 40. Rose A, Sansom O, Inman G. Loss of TGF- β signaling drives cSCC from skin stem cells – more evidence. *Cell Cycle.* 2017; 16: 386–387.
 41. Lee E, Han K, Han J, Lee J. Smoking and risk of psoriasis: A nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77: 573–575.
 42. Murzaku E, Bronsnick T, Rao B. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 71: 1053.
 43. Barrea L, Nappi F, Di Somma C, Savanelli M, Falco A, Balato A, Balato N, Savastano S. Environmental risk factors in psoriasis: The point of view of the nutritionist. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13: 743.

44. Snast I, Reiter O, Atzmony L, Leshem Y, Hodak E, Mimouni D. Psychological stress and psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018; 178: 1044–1055.
45. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol*. 2018; 10: 1165-1172.
46. Căruntu C, Boda D, Musat S, Căruntu A, Mandache E. Stress-Induced Mast Cell Activation in Glabrous and Hairy Skin. *Mediat Inflamm*. 2014; 2014: 105950.
47. Theoharides T. Skin Mast Cells: Are We Missing the Forest for the Trees? *Exp Dermatol*. 2016; 25: 422–423.
48. Bienenstock J, Tomioka M, Stead R et al. Mast cell involvement in various inflammatory processes. *Am Rev Respir Dis*. 1987; S5: 135.
49. de Brouwer S, van Middendorp H, Stormink C, Kraaimaat F, Sweep F, de Jong E, Schalkwijk J, Eijsbouts A, Donders A, van de Kerkhof P, et al. The Psychophysiological Stress Response in Psoriasis and Rheumatoid Arthritis. *Br J Dermatol*. 2014; 170: 824–831.
50. Mahil S, Capon F, Barker J. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015; 33: 1-11.
51. Dand N, Mahil S, Capon F, Smith C, Simpson M, Barker J. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020; 30: 100.
52. Jonca N, Leclerc E, Caubet C, Simon M, Guerrin M, Serre G. Corneodesmosomes and corneodesmosin: from the stratum corneum cohesion to the pathophysiology of genodermatoses. *Eur J Dermatol*. 2011; 21 Suppl 2: 35–42.
53. Jordan C, Cao L, Roberson E, Duan S, Helms C, Nair R, et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet*. 2012; 90: 796–808.
54. Berki D, Liu L, Choon SE, David Burden A, Griffiths C, Navarini A, et al. Activating CARD14 Mutations Are Associated with Generalized Pustular Psoriasis but Rarely Account for Familial Recurrence in Psoriasis Vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2015; 135: 2964-2970.
55. de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen P, Robarge J, Liao W, Dannhauser E, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet*. 2009; 41: 211-215.
56. Zhang X, Huang W, Yang S, Sun L, Zhang F, Zhu Q, et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet*. 2009; 41: 205–210.

57. Tsoi L, Stuart P, Tian C, Gudjonsson J, Das S, Zawistowski M, et al. Large-scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nat Commun.* 2017; 8: 15382.
58. Boehncke W. Etiology and pathogenesis of psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015; 41: 665–675.
59. Li B, Huang L, Lv P, Li X, Liu G, Chen Y, et al. The role of Th17 cells in psoriasis. *Immunol Res.* 2020; 68: 296–309.
60. Sachin K, Greving C, Towne J. Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions. *Cytokine.* 2022; 156: 155897.
61. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med.* 2020; 3: 97-110.
62. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, Chamilos G, Feldmeyer L, Marinari B, Chon S, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2014; 5: 5621.
63. Benhadou F, Mintoff D, Del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or immune cells- which is the trigger? *Dermatology.* 2019; 235: 91–100.
64. Rauschenberger T, Schmitt V, Azeem M, Klein-Hessling S, Murti K, Grän F, et al. T cells control chemokine secretion by keratinocytes. *Front Immunol.* 2019; 10: 1917.
65. Martini E, Wikén M, Cheuk S, Gallais Sérézal I, Baharom F, Ståhle M, Smed-Sörensen A, Eidsmo L. Dynamic changes in resident and infiltrating epidermal dendritic cells in active and resolved psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2017; 137: 865-873.
66. Priyadarssini M, Divya Priya D, Indhumathi S, Rajappa M, Chandrashekar L, Thappa D. Immunophenotyping of T cells in the peripheral circulation in psoriasis. *Br J Biomed Sci.* 2016; 73: 174–179.
67. Kim J, Krueger J. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015; 33: 13–23.
68. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med.* 2020; 3: 97-110.
69. Rotblat B, Agostini M, Niklison-Chirou M, et al. Sustained protein synthesis and reduced eEF2K levels in TAp73-/- mice brain: a possible compensatory mechanism. *Cell Cycle.* 2018; 17: 2637–2643.

70. Yuan Y, Ding D, Zhang N, et al. TNF- α induces autophagy through ERK1/2 pathway to regulate apoptosis in neonatal necrotizing enterocolitis model cells IEC-6. *Cell Cycle*. 2018; 17: 1390–1402.
71. Creamer D, et al. Localization of endothelial proliferation and microvascular expansion in active plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 1997; 136: 859.
72. Hern S, et al. In vivo quantification of the structural abnormalities in psoriatic microvessels before and after pulsed dye laser treatment. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 505.
73. Hern S, et. al. Control of cutaneous blood vessels in psoriatic plaques. *J Invest Dermatol*. 1999; 113: 127.
74. Braverman I, Sibley J. Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1982; 78: 12.
75. Zhou L, Todorovic V, Kakavas S. Quantitative ligand and receptor binding studies reveal the mechanism of interleukin-36 (IL-36) pathway activation. *J Biol Chem*. 2018; 12: 293, 403-411.
76. Boutet M, Nerviani A, Pitzalis C. IL-36, IL-37, and IL-38 cytokines in skin and joint inflammation: A comprehensive review of their therapeutic potential. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 1257.
77. Buhl A, Wenzel J. Interleukin-36 in infectious and inflammatory skin diseases. *Front Immunol*. 2019; 10: 1162.
78. Słucznowska-Głabowska S, Jaworska W, Staniszevska M, Tkacz M, Safranow K, Łuczowska K, Zagrodnik E, Stecewicz I, Machalinski B, Pawlik A. Plasma Levels of Interleukins 36 α , 36 β , and 37 in Patients with Psoriasis and Their Correlation with Disease Activity Parameters. *J Clin Med*. 2022; 11: 5254.
79. Müller A, Hennig A, Lorscheid S, Grondona P, Schulze-Osthoff K. I κ B ζ is a key transcriptional regulator of IL-36-driven psoriasis-related gene expression in keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci*. 2018; 115: 10088–10093.
80. Arakawa A, Ruzicka T, Prinz J. Therapeutic efficacy of interleukin 12/interleukin 23 blockade in generalized pustular psoriasis regardless of IL36RN mutation status. *JAMA Dermatol*. 2016; 152: 825–828.
81. Mercurio L, Morelli M, Scarponi C, Eisenmesser E, Doti N, Pagnanelli G, Gubinelli E.; Mazzanti C, Cavani A, Ruvo M, et al. IL-38 has an anti-inflammatory action in psoriasis and its expression correlates with disease severity and therapeutic response to anti-IL-17A treatment. *Cell Death Dis*. 2018; 9: 1104.

82. Bridgewood C, Stacey M, Alase A, Lagos D, Graham A, Wittmann M. IL-36 γ has proinflammatory effects on human endothelial cells. *Exp Dermatol*. 2017; 26: 402–408.
83. Germán B, Wei R, Hener P, Martins C, Ye T, Gottwick C, Yang J, Seneschal J, Boniface K, Li M. Disrupting the IL-36 and IL-23/IL-17 loop underlies the efficacy of calcipotriol and corticosteroid therapy for psoriasis. *JCI Insight*. 2019; 24: 4.
84. D’Erme A, Wilschmann-Theis D, Wagenpfeil J, Holzel M, Ferring-Schmitt S, Sternberg S. IL-36 γ (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J Invest Dermatol*. 2015; 135: 1025–1032.
85. Pfaff C, Marquardt Y, Fietkau K, Baron J, Lüscher B. The psoriasis-associated IL-17A induces and cooperates with IL-36 cytokines to control keratinocyte differentiation and function. *Sci Rep*. 2017; 7: 15631.
86. Busfield S, Comrack C, Yu G, Chickering T, Smutko J, Zhou H, Leiby K, Holmgren L. Identification and gene organization of three novel members of the IL-1 family on human chromosome 2. *Genomics*. 2020; 66: 213-216.
87. Rudloff I, Cho S, Lao J, Ngo D. Monocytes and dendritic cells are the primary sources of interleukin 37 in human immune cells. *J Leukoc Biol*. 2017; 101: 901-911.
88. Xu W, Zhao Y, Liu Y. Insights into IL-37, the role in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 1170-1175.
89. Gugliandolo A, Caraffa A, Gallenga C, Kritas S, Ronconi G, Trubiani O, Conti P, Di Emidio P, Mazzon E. Mesenchymal stem cells and IL-37: A powerful combination. *J Biol Regul Homeost*. 2019; 33: 1019–1022.
90. Charrad R, Berraies A, Hamdi B, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Anti-inflammatory activity of IL-37 in asthmatic children: correlation with inflammatory cytokines TNF- α , IL- β , IL-6 and IL-17A. *Immunobiology*. 2016; 221: 182-187.
91. Zhang L, Zhang J, Gao P. The potential of interleukin-37 as an effective therapeutic agent in asthma. *Respir Res*. 2017; 18: 1.
92. Abulkhair A, Samarani S, Amre D, Duval M. A protective role of IL-37 in cancer: a new hope for cancer patients. *J Leukoc Biol*. 2017; 101: 395-406.
93. Dinarello C, Nold - Petry C, Nold M, Fujita M. Suppression of innate inflammation and immunity by interleukin-37. *Eur J Immunol*. 2016; 5: 1067-1081.

94. Chan W, Liew C, Theng C, Oon H. Serum adiponectin levels and their association with Cardiometabolic risk factors in patients with psoriasis. *Cureus*. 2020; 12: 8128.
95. Tsilioni I, Patel A, Pantazopoulos H, Berretta S, Conti P. IL-37 is increased in brains of children with autism spectrum disorder and inhibits human microglia stimulated by neurotensin. *Proc Natl Acad Sci*. 2019; 116: 21659–21665.
96. Jia H, Liu J, Han B. Reviews of interleukin-37: functions, receptors, and roles in diseases. *Biomed Res Int*. 2018.
97. Della Valle L, Gatta A, Farinelli A, Scarano G, Lumaca A, Tinari N, Cipollone F, Paganelli R, Di Gioacchino M. Allergooncology: An expanding research area. *J Biol Regul Homeost*. 2020; 34: 319–326.
98. D’Erme A, Wilsmann-Theis D, Wagenpfeil J, Holzel M. IL-36gamma (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J Invest Dermatol*. 2015; 4: 1025-1032.
99. Kim J, Nadella P, Kim D, Brodmerkel C, Correa Da J. Histological stratification of thick and thin plaque psoriasis explores molecular phenotypes with clinical implications. 2015; 10: Article e0132454.
100. Pan Y, Wen X, Hao D, Wang Y, Wang L, He G, Jiang X. The role of IL-37 in skin and connective tissue diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020; 122.
101. Armstrong A, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020; 19: 1945-1960.
102. Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 7488.
103. Fredriksson T, Pettersson U. Oral treatment of pustulosis palmoplantar with a new retinoid, Ro 10–9359. *Dermatologica*. 1979; 158: 60–64.
104. Chalmers R. Assessing psoriasis severity and outcomes for clinical trials and routine clinical practice. *Dermatol Clin*. 2015; 33: 57-71.
105. Robinson A, Kardos M, Kimball A. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: 369–375.
106. Spuls P, Lecluse L, Poulsen M, Bos J, Stern R, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis? Quantitative evaluation in a systematic review. *Invest Dermatol*. 2010; 933–943.

- 107.Bozek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26: 851-856.
- 108.Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care.* 2016; 22: 216-224.
- 109.Poór A, Brodsky V, Péntek M. Is the DLQI appropriate for medical decision-making in psoriasis patients? *Arch Dermatol Res.* 2018; 310: 47–55.
- 110.Finlay A, Khan G. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19: 210–216.
- 111.de Alcantara C, Reiche E, Simão A. Cytokines in psoriasis. *Adv Clin Chem.* 2021; 100: 171–204.
- 112.Hayran Y, All N, Yücel C, Akdog˘an N, Turhan T. Serum IL-36 α , IL-36 β and IL-36 γ levels in patients with hidradenitis suppurativa. Association with disease characteristics, smoking, obesity, and metabolic syndrome. *Arch Dermatol Res.* 2020; 312: 187–196.
- 113.Cheuk S, Wiken M, Blomqvist L, Nylen S, Talme T, Stahle M, Eidsmo L. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol.* 2014; 192: 3111–3120.
- 114.Iznardo H, Puig L. Exploring the Role of IL-36 Cytokines as a New Target in Psoriatic Disease. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 4344.
- 115.Neurath M. IL-36 in chronic inflammation and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 55: 70–79.
- 116.Li Y, Chen S, Zhao T, Li M. Serum IL-36 cytokines levels in type 2 diabetes mellitus patients and their association with obesity, insulin resistance, and inflammation. *J Clin Lab Anal.* 2021; 35: 23611.
- 117.Elias M, Zhao S, Le H, Wang J, Neurath M, Neufert C, Fiocchi C, Rieder F. IL-36 in chronic inflammation and fibrosis-bridging the gap? *J Clin Investig.* 2021; 131: 144336.
- 118.Li B, Huang L, Lv P, Li X, Liu G, Chen Y, Wang Z, Qian X, Shen Y, Li Y et al. The role of Th17 cells in psoriasis. *Immunol Res.* 2020; 68: 296–309.
- 119.Barbier L, Ferhat M, Salamé E, Robin A, Herbelin A, Gombert J, Silvain C, Barbarin A. Interleukin-1 Family Cytokines: Keystones in Liver Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019; 10: 2014.

120. Iznardo H, Puig L. Exploring the Role of IL-36 Cytokines as a New Target in Psoriatic Disease. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 4344.
121. Boutet M, Bart G, Penhoat M, Amiaud J, Brulin B, Charrier C, Morel F, Lecron J, Rolli-Derkinderen M, Bourreille A. Distinct expression of interleukin (IL)-36 α , beta and gamma, their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol.* 2016; 18: 159–173.
122. Carrier Y, Ma H, Ramon H, Napierata L, Small C, O'Toole M, Young D, Fouser L, Nickerson-Nutter C, Collins M, et al. Inter-Regulation of Th17 Cytokines and the IL-36 Cytokines In Vitro and In Vivo: Implications in Psoriasis Pathogenesis. *J Investig Dermatol.* 2011; 131: 2428–2437.
123. Madonna S, Girolomoni G, Dinarello C, Albanesi C. The Significance of IL-36 Hyperactivation and IL-36R Targeting in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 3318.
124. Sehat M, Talaei R, Dadgostar E, Nikouejad H, Akbari H. Evaluating Serum Levels of IL-33, IL-36, IL-37 and Gene Expression of IL-37 in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018; 17: 179–187.
125. Ohko K, Nakajima K, Kataoka S, Takaishi M, Sano S. IL-36 Signaling Is Essential for Psoriatic Inflammation through the Augmentation of Innate Immune Responses. *J Investig Dermatol.* 2019; 139: 1400–1404.
126. Vigne S, Palmer G, Lamacchia C, Martin P, Talabot-Ayer D, Rodriguez E, Ronchi F, Sallusto F, Dinh H, Sims J, et al. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. *Blood.* 2011; 118: 5813–5823.
127. Germán B, Wei R, Hener P, Martins C, Ye T, Gottwick C, Yang J, Seneschal J, Boniface K, Li M, Germán B, et al. Disrupting the IL-36 and IL-23/IL-17 loop underlies the efficacy of calcipotriol and corticosteroid therapy for psoriasis. *JCI Insight.* 2019; 4: 123390.
128. Sachin K, Greving C, Towne J. Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions. *Cytokine.* 2022; 156: 155897.
129. Magne D, Palmer G, Barton J, Mézin F, Talabot - Ayer D, Bas D, Duffy T, Noger M, Guerne P, Nicklin M, et al. The new IL-1 family member IL-1F8 stimulates production of inflammatory mediators by synovial fibroblasts and articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8: 80.
130. Twelves S, Mostafa A, Dand N, Burri E, Farkas K, Wilson R, Cooper H, Irvine A, Oon H, Kingo K, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 1021–1026.

131. Milora K, Fu H, Dubaz O, Jensen L. Unprocessed Interleukin-36 α Regulates Psoriasis-Like Skin Inflammation in Cooperation with Interleukin-1. *J Invest Dermatol*. 2015; 135: 2992–3000.
132. Bridgewood C, Stacey M, Alase A, Lagos D, Graham A, Wittmann M. IL-36 γ has proinflammatory effects on human endothelial cells. *Exp Dermatol*. 2017; 26: 402–408.
133. GoolamMahyooden N, Crowther N, Pillay L, Snyman T, Toman M, Daya S, et al. Relationship of visceral fat and Adipokines with Cardiometabolic diseases in psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2019; 99: 1218–1223.
134. Vigne S, Palmer G, Martin P, Lamacchia C, Strebel D, Rodriguez E, Olleros M, Vesin D, Garcia I, Ronchi F, et al. IL-36 signaling amplifies Th1 responses by enhancing proliferation and Th1 polarization of naive CD4⁺ T cells. *Blood*. 2012; 120: 3478–3487.
135. Hasegawa Y, Iwata Y, Fukushima H, Tanaka Y, Watanabe S, Saito K, Ito H, Sugiura M, Akiyama M, Sugiura K. Neutrophil extracellular traps are involved in enhanced contact hypersensitivity response in IL-36 receptor antagonist-deficient mice. *Sci Rep*. 2022; 12: 13384.
136. Arakawa A, Vollmer S, Besgen P, Galinski A, Summer B, Kawakami Y, Wollenberg A, Dornmair K, Spannagl M, Ruzicka T, et al. Unopposed IL-36 Activity Promotes Clonal CD4⁺ T-Cell Responses with IL-17A Production in Generalized Pustular Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2018; 138: 1338–1347.
137. Ganesan R, Raymond E, Mennerich D, Woska J, Caviness G, Grimaldi C, Ahlberg J, Perez R, Roberts S, Yang D, et al. Generation and functional characterization of anti-human and anti-mouse IL-36R antagonist monoclonal antibodies. *mAbs*. 2017; 9: 1143-1154.
138. Su Z, Paulsboe S, Wetter J, Salte K, Kannan A, Mathew S, Horowitz A, Gerstein C, Namovic M, Todorovic V, et al. IL-36 receptor antagonistic antibodies inhibit inflammatory responses in preclinical models of psoriasiform dermatitis. *Exp Dermatol*. 2019; 28: 113-120.
139. Bachelez H, Choon S, Marrakchi S, Burden A, Tsai T, Morita A, Turki H, Hall D, Shear M, Baum P, et al. Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*. 2019; 380: 981-983.
140. Mahil S, Catapano M, Di Meglio P, Dand N, Ahlfors H, Carr I, Smith C, Trembath R, Peakman M, Wright J, et al. An analysis of IL-36 signature genes and

- individuals with IL1RL2 knockout mutations validates IL-36 as a psoriasis therapeutic target. *Sci Transl Med.* 2017; 9: 2514.
141. Macães C, Lé A, Torres T. Generalized pustular psoriasis: The new era of treatment with IL-36receptor inhibitors. *J Dermatol Treat.* 2022: 1–8.
142. Cavalli G, Dinarello C. Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37. *Immunol Rev.* 2018; 281: 179–190.
143. Mantovani A, Dinarello A, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity.* 2019; 4: 778-795.
144. Ross R, Grimm J, Goedicke S, Mobus A, Bulau A, Bufler P, Ali S. Analysis of nuclear localization of interleukin-1 family cytokines by flow cytometry. *J Immunol Methods.* 2013; 1-2: 219–227.
145. Rønholt K, Nielsen L, Johansen C, Vestergaard C, Fauerbye A, López-Vales R, Dinarello C, Iversen L. IL-37 Expression Is Downregulated in Lesional Psoriasis Skin. *Immuno Horizons.* 2020; 4: 754–761.
146. Keermann M, Koks S, Reimann E, Abram K, Erm T, Silm H, Kingo K. Expression of IL-36 family cytokines and IL-37 but not IL-38 is altered in psoriatic skin. *J Dermatol Sci.* 2015; 80: 150–152.
147. McCurdy S, Baumer Y, Toulmin E, Lee B, Boisvert W. Macrophage-specific expression of IL-37 in hyperlipidemic mice attenuates atherosclerosis. *J Immunol.* 2017; 10: 3604–3613.
148. Liu L, Xue Y, Zhu Y, Xuan D, Yang X, Liang M, Wang J, Zhu X, Zhang J, Zou H. Interleukin 37 limits monosodium urate crystal-induced innate immune responses in human and murine models of gout. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 268.
149. Yang T, Lin Q, Zhao M, Hu Y, Yu Y, Jin J, Zhou H, Hu X, Wei R, Zhang X, Yang X, Liu G, Lu P, Xu G. IL-37 is a novel proangiogenic factor of developmental and pathological angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 12: 2638–2646.
150. Teng X, Hu Z, Wei X, Wang Z, Guan T, Liu N, Liu X, Ye N, Deng G, Luo C, et al. IL-37 Ameliorates the Inflammatory Process in Psoriasis by Suppressing Proinflammatory Cytokine Production. *J Immunol.* 2014; 192: 1815–1823.

X WYKAZ RYCIN I TABEL

X.1. Wykaz rycin

Rycina 1. Stężenie w osoczu IL-36 α u pacjentów z łuszczycą oraz w grupie kontrolnej.	29
Rycina 2. Stężenie w osoczu IL-36 β u pacjentów z łuszczycą oraz w grupie kontrolnej.	30
Rycina 3. Stężenie w osoczu IL-37 u pacjentów z łuszczycą oraz w grupie kontrolnej..	30
Rycina 4. Stężenie w osoczu IL-36 α u kobiet i mężczyzn z łuszczycą.....	31
Rycina 5. Stężenie w osoczu IL-36 β u kobiet i mężczyzn z łuszczycą.....	32
Rycina 6. Stężenie w osoczu IL-37 u kobiet i mężczyzn z łuszczycą.. ..	32
Rycina 7. Stężenie IL-36 α w osoczu u pacjentów z łuszczycą palących i niepalących papierosów.....	33
Rycina 8. Stężenie IL-36 β w osoczu u pacjentów z łuszczycą palących i niepalących papierosów.....	34
Rycina 9. Stężenie IL-37 w osoczu u pacjentów z łuszczycą palących i niepalących papierosów.....	34
Rycina 10. Korelacja osoczowego stężenia IL-36 α z DLQI	36
Rycina 11. Korelacja osoczowego stężenia IL-36 β z DLQI	36
Rycina 12. Korelacja osoczowego stężenia IL-37 z DLQI	37
Rycina 13. Korelacja osoczowego stężenia IL-36 α z PASI.....	37
Rycina 14. Korelacja osoczowego stężenia IL-36 β z PASI	38
Rycina 15. Korelacja osoczowego stężenia IL-37 z PASI	38
Rycina 16. Korelacja osoczowego stężenia IL-36 α z BSA.....	39
Rycina 17. Korelacja osoczowego stężenia IL-36 β z BSA.....	39
Rycina 18. Korelacja osoczowego stężenia IL-37 z BSA.	40

X.2. Wykaz tabel

Tabela 1. Korelacja osoczowych stężeń IL-36 α , IL-36 β , IL-37 z PASI, DLQI, BSA u pacjentów.....	35
Tabela 2. Korelacja osoczowych stężeń IL-36 α z wybranymi parametrami klinicznymi.	41
Tabela 3. Korelacja osoczowych stężeń IL-36 β z wybranymi parametrami klinicznymi.	42
Tabela 4. Korelacja osoczowych stężeń IL-37 z wybranymi parametrami klinicznymi.	43