

## Souhrn

**Psoriasis vulgaris** (psoriáza) je autoimunitní onemocnění, které postihuje především kůži. Patogeneze psoriázy zahrnuje kombinaci genetických a epigenetických modifikací s nezanedbatelným vlivem faktorů prostředí. Nemoc je charakterizována papuloskvamózními lézemi s hyperproliferaací keratinocytů, angiogenezí a dysregulací normální imunitní odpovědi, která vede k chronickému zánětu. Za ústřední faktor patogenese psoriázy je považována nadměrná aktivace částí adaptivního imunitního systému. Závažnější formy psoriázy bývají asociovány s dalšími onemocněními (komorbiditami). Jedná se o metabolická a kardiovaskulární onemocnění, psoriatickou artritidu, Crohnovu chorobu a psychické/psychiatrické poruchy či uveitida. Mnohé z uvedených komorbidit vykazují významnou souvislost s věkem (biologickým procesem stárnutí člověka).

**Stárnutí** je proces postupného snižování schopností a funkčních kapacit organismu. Jedná se o univerzální děj se značným stupněm variability, který je charakteristický pro všechny vyšší živočichy. Mezi teoriemi popisujícími stárnutí dominuje v současné době teorie akumulace poškození, která integruje dosud známé mechanismy stárnutí. Teorie se opírá o skutečnost, že při patofyziologických procesech dochází v lidském těle k nežádoucím změnám, které lze chápat jako poškození. Vlivem průběžné akumulace těchto poškození dochází následně k deterioraci celého systému.

**Řešená problematika.** Z literárních údajů vyplývá, že osoby s psoriázou se dožívají nižšího věku a mají zvýšenou pravděpodobnost rozvoje asociovaných onemocnění (komorbidit). Možné souvislosti mezi dysfunkčním chronickým zánětem vyvolaným procesem stárnutí (*inflammaging*) a procesem autoimunitního onemocnění (psoriázy) však nebyly dosud blíže objasněny.

**Cílem disertační práce** bylo (1) posouzení vhodnosti (použitelnosti) vybraných ukazatelů procesu stárnutí pro modelový systém onemocnění psoriázou a jejími komorbiditami a (2) použití vhodných ukazatelů procesu stárnutí pro analýzu vztahů mezi psoriázou, stárnutím a vznikem komorbidit.

Pro naplnění cílů práce byly provedeny tři nezávislé studie. Ukazatele byly vybrány ze skupiny jednoduchých molekulárních ukazatelů stárnutí a ze skupiny složených ukazatelů stárnutí. Pro hodnocení změněné mezibuněčné komunikace byly vybrány parametry HMGB1, IL-33, S100A7, S100A12, endocan, VEGF, IL-17 a CRP. Pro hodnocení genomové nestability byla vybrána úroveň oxidačního poškození DNA/RNA a ke kvantifikaci epigenetických změn

úroveň globální methylace a metoda *epigenetic clock*. Měření průměrné délky telomer bylo využito k popisu zkracování telomer, dalšího ze základních znaků stárnutí. Odběry biologických vzorků (plné krve) byly prováděny v letech 2016 až 2020. Celkově byla odebrána krev od 132 osob s psoriázou (pacienti) a 167 náhodně vybraných zdravých osob srovnatelného věku, pohlaví a životního stylu (kontroly). Faktory životního stylu (s důrazem na kouření) byly zjišťovány formou dotazníku. Ve skupině pacientů bylo 72 mužů a 60 žen, ve skupině kontrol 85 mužů a 82 žen.

**První studie** byla zaměřena na hodnocení vlivu psoriázy a komorbidit na hladiny ukazatelů zánětu ze skupiny alarminů (HMGB1, IL-33, S100A7, S100A12). Studie se zúčastnilo 63 pacientů (34 mužů, 29 žen) a 95 kontrol (49 mužů a 46 žen). Hladiny všech sledovaných alarminů byly ve skupině pacientů významně zvýšené. Byl nalezen významný vztah mezi HMGB1 a S100A7 ve skupině pacientů a významný vztah mezi HMGB1 a IL-33 ve skupině kontrol.

**Druhá studie** byla zaměřena 1) na hodnocení vlivu psoriázy a jejích komorbidit na hladiny ukazatelů zánětu IL-17, VEGF, endocanu a CRP a 2) na analýzu vztahu mezi epigenetickým a kalendářním věkem pacientů s psoriázou a komorbiditami (*epigenetic clock*; počítačové vyhodnocení methylace více než 500 genových lokusů DNA souvisejících s věkem). Studie se zúčastnilo 28 pacientů (17 mužů a 11 žen) a 42 kontrol (21 mužů a 21 žen).

Ve skupině pacientů (jako celku) jsme našli významně zvýšené hladiny IL-17 a významně snížené hladiny endocanu. Stejná situace byla u podskupiny mužů (pacientů). U podskupiny žen (pacientek) jsme našli pouze významně zvýšené hladiny IL-17. Ve skupině pacientů (jako celku) byly nalezeny významně vyšší hladiny CRP. Hladina CRP vykazovala významný vztah s chronologickým věkem.

Analýza vztahu mezi epigenetickým věkem a kalendářním věkem neprokázala statisticky významný rozdíl mezi kontrolami a pacienty (jako celku). Významný rozdíl mezi epigenetickým a kalendářním věkem byl však nalezen u podskupiny žen (pacientek). Medián rozdílu dosahoval hodnoty 3,2 roku u žen s psoriázou, zatímco u zdravých žen (kontrol) hodnoty -1,3. Ženy s psoriázou tak byly zjednodušeně o přibližně čtyři roky biologicky (epigeneticky) starší než ženy zdravé.

**Třetí studie** byla zaměřena na hodnocení vlivu psoriázy a jejích komorbidit 1) na hladiny globální methylace DNA, 2) na hladiny oxidačního poškození DNA/RNA a 3) na

změny v délce telomer. Studie se zúčastnilo 41 pacientů (21 mužů a 20 žen) a 30 kontrol (15 mužů a 15 žen).

Úroveň globální methylace DNA byla u pacientů vyšší, avšak rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Byl nalezen významný vztah mezi úrovní globální methylace a BMI.

Pacienti s psoriázou měli významně vyšší hladinu oxidačního poškození DNA/RNA jak z pohledu celé skupiny, tak i po rozdělení na muže a ženy. U pacientů nekuřáků jsme našli významně vyšší hladiny oxidačního poškození DNA/RNA než u nekuřáků kontrol. Hladiny oxidačního poškození DNA/RNA u pacientů s komorbiditou metabolického syndromu (MetS) nebyly významně odlišné od pacientů bez MetS. Pacienti bez MetS však měli významně vyšší hladiny oxidačního poškození DNA/RNA v porovnání s osobami kontrolní skupiny bez MetS.

Ve skupině pacientů (jako celku) a v podskupině pacientů žen (ne však v podskupině pacientů mužů) byla nalezena významně vyšší průměrná délka telomer na chromozom v porovnání s kontrolami. U pacientů nekuřáků byly telomery významně delší než u pacientů kuřáků. U pacientů bez MetS byly telomery významně delší než u pacientů s MetS. Byl nalezen významný negativní vztah mezi délkou telomer a kalendářním věkem kontrolních osob.

**Závěry prvního cíle.** Byla posouzena vhodnost (použitelnost) vybraných ukazatelů biologického stárnutí pro modelový systém onemocnění psoriázou a jejími komorbiditami. Alarmíny představují ukazatele procesu stárnutí popisující změněnou mezibuněčnou komunikaci a byly modelovým systémem onemocnění významně ovlivňovány. Lze je tedy pro tento systém považovat za vhodné. Další z vybraných ukazatelů změněné mezibuněčné komunikace, VEGF modelovým systémem ovlivňován nebyl a za vhodný ukazatel jej zřejmě považovat nelze. Změněnou mezibuněčnou komunikaci indikují i další vybrané ukazatele IL-17, endocan a CRP. V modelovém systému onemocnění byly pozorovány jejich významné změny. Oba ukazatele však mohou být významně ovlivňovány faktory životního/pracovního prostředí a životního stylu. Jejich využití jako ukazatelů stárnutí v modelovém systému onemocnění proto připadá v úvahu spíše na úrovni populace, nikoliv však na úrovni jedince.

Ze zástupců ukazatelů stárnutí popisujících epigenetické změny se ukázala jako vhodnější metoda *epigenetic clock* (oproti metodě globální methylace), která umožňuje podrobně charakterizovat jednotlivá methylační místa na epigenomu.

Měření genomové nestability pomocí oxidačního poškození RNA/DNA se zdá být slibnou metodou pro kvantifikaci míry rychlosti stárnutí v modelovém systému onemocnění. I

zde je však nutné brát v úvahu významný vliv faktorů životního/pracovního prostředí a životního stylu (například kouření).

Měření délky telomer přineslo neočekávané nálezy, které neumožňují formulovat objektivní hodnocení vhodnosti této metody jako ukazatele procesu stárnutí v modelovém systému onemocnění.

**Závěry druhého cíle.** Za použití vhodných ukazatelů procesu stárnutí byla provedena analýza vztahů mezi psoriázou, stárnutím a vznikem komorbidit. Prokázali jsme (podle literárních údajů zřejmě jako první), že u pacientů s psoriázou (modelový systém onemocnění) dochází k významným změnám parametrů souvisejících s procesem stárnutí. Nejvýznamnějším důkazem je nález vyššího epigenetického (biologického věku) u žen s psoriázou.

Souhrnně řečeno, prokázali jsme, že psoriáza kvalitativně ovlivňuje proces stárnutí a významně zvyšuje vznik a rozvoj komorbidit. Všechny uvedené interpretace a závěry jsou zatíženy určitou mírou nejistot.