

Projektbeskrivelse

Navn: Victoria Sværke Rasmussen

Titel: Psoriasis/T-memory cellers funktion i psoriasis

Dato: 13.04.2015

Konkurrencespor: Life Science

Introduktion

Psoriasis er kendetegnet ved plamager af røde skællede områder, hvis størrelse varierer fra patient til patient. Sygdommen er en kronisk og i de fleste tilfælde synlig lidelse, hvilket medfører stor psykisk belastning - dette ses bl.a. i prævalensen af patienter, der lider af depression og/eller stress.

Der følger flere andre komorbiditeter med sygdommen, hvoraf de mest alvorlige er: hjerte-karsygdomme, kronisk tarmbetændelse, type II diabetes, overvægt, forhøjet kolesterol, metabolisk syndrom og lymfekræft. Flere undersøgelser har konkluderet, at patienter med svær psoriasis i gennemsnit dør mindst 3 år før resten af befolkningen - et tal, der var signifikant selv efter resultaterne blev justeret efter normale risikofaktorer. Psoriasis er andet og mere end blot en skønhedsfejl, og udgør en sundhedsrisiko for mange mennesker på verdensplan.

Baggrund

Psoriasis er en udbredt kronisk, recidiverende, multifaktoriel, inflammatorisk sygdom, der involverer et overaktivt immunforsvar og påvirker patienternes hud og led. Årsagen til sygdommen er endnu ukendt, men det er generelt accepteret, at en autoimmun-reaktion spiller en rolle og studier har vist, at der også er en arvelig komponent i spil. En interessant egenskab i psoriasis er hudens evne til at gennemgå en fuldstændig heling i behandlede psoriasis-områder. De manglende ar forklares ved, at psoriasis-plamagerne ikke skader Stratum Basale. Sygdommen burde derfor i teorien ikke efterlade sig synlige spor efter en behandling - patienter risikerer dog at få misfarvning i helede psoriasis-plamager.

Problemformulering

Der er efterhånden blevet fremstillet effektive behandlinger, men et videre problem er sygdommens tendens til at vende tilbage - især i de samme hudområder, som udslættene befandt sig i før. Dette er et stort problem, da tilgængelige behandlinger kan have alvorlige bivirkninger. Psoriasis er - som alle kroniske lidelser - både økonomisk, fysisk og psykisk belastende for patienten. Det store spørgsmål er altså ikke længere kun hvad der forårsager psoriasis, men også hvad der lægger til grund for sygdommens recidiverende tendens?

Hypoteser

1. hypotese: T-celler spiller en stor rolle i patogenesen af psoriasis

2. hypotese: T_{RM} celler er opformeret i psoriasis-udslæt.

3. hypotese: T_{RM} celler spiller en rolle i helbredt psoriasis-huds tendens til at gå i udbrud igen efter endt behandling.

Materialer og metoder

Jeg har fået tilladelse af Den Regionale Videnskabetiske Komité i Region Sjælland til at arbejde med oprenset mRNA fra humane patienter. De tilsendte prøver bestod af 2x2 psoriasis- og raske hudprøver fra samme patient og 2 kontrolprøver, som blev sendt fra Aarhus Universitet vedlagt tøris.

Hudprøverne er som nævnt oprenset. Revers transkriptase udføres efter anvisningerne hørende til iScript cDNA Synthesis Kit, two-step RT-PCR. Primer-sekvenser lavet ud fra CD103 og CD69, der udtrykkes af T_{RM} . mRNA-niveauet, kan nu bestemmes ved hjælp af q-PCR som beskrevet på figuren. Som beskrevet før (Slota, Christina, m.fl.(2015)) bruges acyl-Coenzyme A oxidase 1 (ACOX1) som husholdningsgen.

Konklusion

Ud fra mine resultater kan det konkluderes, at der ikke er nogen signifikant forskel på kontrol og psoriasis-prøver. Min 2. hypotese må accepteres og ydermere viser mine resultater en signifikant forskel på psoriasis- og raks hud fra samme patient, med en større mængde T_{RM} - RNA i psoriasis prøverne.¹

¹ Se resultaterne i den vedlagte fil sammen med min rapport

Projektbeskrivelse

Navn: Victoria Sværke Rasmussen

Titel: Psoriasis/T-memory cellers funktion i psoriasis

Dato: 13.04.2015

Konkurrencespor: Life Science

Diskussion

Mit forsøg indeholder flere fejlkilder, som bliver fjernet i mit næste forsøg udført ved hjælp af samme metode og med samme hypotese.

Fremtidsperspektiver

Hvis mine hypoteser bliver bekræftet, vil der være fremtidsmuligheder inden for studiet af T-memory celler i psoriasis. Følgende fremtidsperspektiver er rimelige, hvis mine hypoteser bliver bekræftet:

- T-memory celler som et muligt target i behandlingen af psoriasis. En behandling af eksisterende behandlinger kunne tænkes at blive kombineret med en topikal anti-T-memory celle behandling.
- Specifikke T-memory celler bliver aktiveret af specifikke antigen. Dette betyder, at opdagelsen af et specifikt psoriasis-antigen teoretisk set er en mulighed. Et muligt antigen er interessant, da der til dato ikke er fundet nogen decideret årsag til psoriasis og opdagelsen af et sådan vil gøre meget for at optimere behandlinger og afsløre præcist hvilke immunreaktioner er vigtige i psoriasis-patogenesen og hvilke som sker som en uvæsentlig bivirkning. Endvidere er det muligt, at der er flere psoriasis-antigener, da sygdommens fænotyper er meget varierende. Opdagelsen af et antigen vil altså også hjælpe diagnosticeringen af sygdommen en hel del, som til dato bliver afgjort af ydre kendetegn.²

Hypotetisk fremtidigt forsøg

Jeg foreslår efter mine forsøg, at der udføres et dyreforsøg, og for at gøre dette skal jeg have tilladelse fra Dyreforsøgstilsynet. Musene skal være genetisk ens og gennemgå varierende omgange af induceret psoriasis og heling, før hudprøver bliver taget. For at undersøge biopsierne, udføres FACS-analyse, q-PCR og evt. LCM. Efterfølgende vil de celledsorterede T-memory celler blive groet og aktiveret in vitro, hvor et proliferation assay vil blive udført. Ydermere vil en ex vivo 3D skinmodel blive benyttet til at teste udvalgte T-memory celler.

På denne måde kan det blive afgjort hvorvidt de tilstedeværende T_{RM}^3 , er specialiserede i forhold til psoriasis eller blot er til stede i vævet.

Referencer

Jeg vil gerne takke følgende mennesker for råd og vejledning til mit projekt:

- **Ane Langkilde-Lauesen Nielsen**, Cand. Scient, Ph.d.-studerende, Dermato-Venerologisk Afdeling S/ Department of Dermatology Aarhus Universitet
- **Charlotte Menne Bonefeld**, Lektor, Institut for International Sundhed, Immunologi og Mikrobiologi, Københavns Universitet
- **Thomas Lausten**, Lektor, Ph.d. molekylærmikrobiologi, University College Sjælland
- **Gunnar M Olsen**, Ph.d. Senior Research Scientist, Skin Inflammation Pharmacology, LEO Pharma
- **Kim Blanksø Pedersen**, Adjunkt, Bioanalytiker University College Sjælland

En ekstra tak til University College Sjælland for at give mig tilladelse til at bruge deres laboratorie-faciliteter til at få udført mit forsøg.

Jeg har også benyttet mig af videnskabeligt litterært materiale fra bl.a. The Journal of Immunology, nature immunology, Autoimmunity Reviews, Science Direct m.fl. En fuldstændig reference-liste findes til fulde i min rapport.

² Dvs. en såkaldt PASI-score, som måler procentdelen af hud i udbrud. Det er en utilstrækkelig diagnosticeringsmetode, som ikke burde være det eneste grundlag for en fremtidig behandling, der kan være skadelig for en patient på både kort- og lang sigt.

³ Som mit afsluttede forsøg foreslår det.