Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych - Streszczenie
Doktorant: lek. Małgorzata Tomaszewska

Rola witaminy D_3 i jej receptorów w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych

Wstęp

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) należy do najczęściej występujących problemów zdrowotnych na świecie, a jednocześnie stanowi duży problem diagnostyczny i terapeutyczny oraz jest powodem znacznego pogorszenia jakości życia pacjentów. Pomimo znacznego postępu w medycynie w ostatnich latach, mechanizm powstawania PZZP nie jest do końca poznany. Jedną z teorii patofizjologii PZZP jest immunomodulujące działanie witaminy D_3 w określonych miejscach w komórce, co za tym idzie również w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych. Istnieje coraz więcej dowodów na związek stężenia witaminy D_3 w surowicy krwi oraz polimorfizm genów kodujących enzymy uczestniczące w metabolizmie witaminy D_3 z występowaniem przewlekłych chorób zapalnych, autoimmunologicznych i nowotworowych.

Cel

W związku z tym, że rola witaminy D_3 znacznie wykracza poza regulacje metabolizmu kostnego, podjęto próbę rozwinięcia tego tematu w odniesieniu do patomechanizmu PZZP. Celem badań była ocena stężenia całkowitej oraz aktywnej witaminy D_3 w surowicy pacjentów z PZZP, ocena ekspresji enzymu 1-α hydroksylazy (CYP27B1) oraz receptora witaminy D_3 (VDR) w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych chorych z PZZP oraz ustalenie korelacji uzyskanych wyników z wybranymi danymi klinicznymi.

Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 107 chorych z rozpoznaniem PZZP (52 pacjentów z PZZP bez polipów, 55 pacjentów z PZZP z polipami), oraz 59 chorych z grupy kontrolnej operowanych w latach 2015-2016 w Klinice Otorynolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego WUM. Badaną grupę stanowiły 63 kobiety (38%) i 103 mężczyzn (62%) w wieku od 18 do 83 lat. Pacjenci zakwalifikowani do badania spełniali kryteria rozpoznania PZZP bez polipów oraz PZZP z polipami wg EPOS 2012. Grupę kontrolną stanowili pacjenci

zakwalifikowani do leczenia operacyjnego z powodu skrzywienia przegrody nosa lub puszkowej małżowiny nosowej środkowej, po wykluczeniu dolegliwości ze strony zatok przynosowych. Z wykorzystaniem metod immunohistochemii określono ekspresję enzymu 1-α hydroksylazy (CYP27B1) oraz receptora witaminy D_3 (VDR) w błonie śluzowej nosa tkanek pobranych podczas operacji.

Analizie poddano stężenie całkowitej i aktywnej witaminy D_3 w surowicy, ekspresję enzymu 1-α hydroksylazy (CYP27B1), ekspresję receptora witaminy D_3 (VDR) oraz kliniczne dane chorych (m. in. skalę Lund-Kennedy'ego, skalę TK Lund-Mackaya, skalę SNOT-22, stosowanie glikokortykosteroidów donosowo, występowanie alergii i astmy). Analizę statystyczną wykonano w programie Statistica-12.

Wyniki

U wszystkich pacjentów niezależnie od badanej grupy oraz pory roku średnie wartości stężenia całkowitej witaminy D_3 były niewystarczające, lub występował niedobór tej witaminy (brak różnic istotnych statystycznie między grupami). Wartości stężenia aktywnej witaminy D_3 we wszystkich badanych grupach były w normie.

Przeprowadzona analiza immunohistochemiczna ujawniła obecność w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych zarówno enzymu przekształcającego nieaktywną postać witaminy D_3 w postać aktywną, czyli 1-α hydroksylazę (CYP27B1), jak i receptora witaminy D_3 (VDR). Ekspresja CYP27B1, wyrażona H_{score} CYP27B1 była porównywalna we wszystkich grupach: PZZPbp – 93,5; PZZPzp – 105; kontrola – 88, ($p>0,05$). Ekspresja VDR, wyrażona H_{score} VDR była istotnie obniżona w grupach badanych w porównaniu do grupy kontrolnej: PZZPbp – 41; PZZPzp – 32: kontrola – 113, ($p<0,05$).

W grupie chorych z PZZPzp, stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy ekspresją enzymu 1-α hydroksylazy (CYP27B1), a ekspresją receptora witaminy D_3 (VDR): im wyższa ekspresja CYP27B1 tym wyższa ekspresja VDR u danego pacjenta ($p<0,05$). Dodatkowo w tej samej grupie (PZZPzp) znaleziono istotną statystycznie ujemną korelację ekspresji enzymu 1-α hydroksylazy (CYP27B1) ze stopniem zaawansowania zapalenia zatok w obrazach tomografii komputerowej w skali TK Lund-Mackaya, tzn. im większy stopień zaawansowania zapalenia zatok wg skali TK Lund-Mackaya tym mniejsza ekspresja enzymu CYP27B1, ($p<0,05$).

W grupie pacjentów z PZZPbp znaleziono istotną statystycznie ujemną korelację ekspresji enzymu 1-α hydroksylazy (CYP27B1) ze stopniem nasilenia dolegliwości nosowo-zatokowych wyrażonych skalą SNOT-22, tzn. im bardziej zaawansowane nasilenie

dolegliwości nosowo- zatokowych w skali SNOT-22 tym mniejsza ekspresja enzymu CYP27B1, ($p<0,05$).

U pacjentów z PZZPzp uzyskano istotną statystycznie zależność pomiędzy ekspresją enzymu 1-α hydroksylazy (CYP27B1) a stosowaniem glikokortykosteroidów donosowo ($p<0,05$). U pacjentów, którzy stosowali GKS stwierdzono mniejszą ekspresję enzymu CYP27B1 w porównaniu do pacjentów nie stosujących GKS donosowo. Ponadto w grupach pacjentów z PZZPbp i PZZPzp stwierdzono znacznie wyższą ekspresję receptora witaminy D_3 (VDR), u pacjentów, którzy nie stosowali GKS donosowo w porównaniu do pacjentów stosujących GKS, ale jedynie w grupie pacjentów z PZZPzp uzyskano różnice istotne statystycznie ($p<0,05$).

Znaleziono różnice istotne statystycznie ($p<0,05$) korelacji ekspresji receptora witaminy D_3 (VDR), ze współistnieniem astmy w grupie pacjentów z PZZPzp. U pacjentów bez wywiadu astmy oskrzelowej stwierdzono wyższą ekspresję VDR w porównaniu do pacjentów z wywiadem astmy.

Wnioski

1. W grupie chorych z rozpoznanym przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych (PZZP) zarówno bez polipów jak i z polipami nosa stwierdza się niedobór całkowitej witaminy D_3 niezależnie od pory roku.
2. Wykazano obecność enzymu 1-α hydroksylazy (CYP27B1) w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych. Obserwacja ta pozwala wnioskować, że na poziomie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych dochodzi do przekształcania całkowitej witaminy D_3 w formę aktywną.
3. Wykazano obecność receptora witaminy D_3 (VDR) w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz stwierdzono różnice jego ekspresji pomiędzy grupą z PZZP a grupą kontrolną. W grupie chorych z PZZP ekspresja receptora witaminy D_3 (VDR) jest istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie kontrolnej. Na tej podstawie można wnioskować o wpływie witaminy D_3 na patomechanizm PZZP.
4. Obserwowana w grupie chorych z PZZP z polipami statystycznie istotna korelacja pomiędzy ekspresją enzymu 1-α hydroksylazy (CYP27B1) a ekspresją receptora witaminy D_3 (VDR) pozwala przypuszczać, że metabolizm zależny od witaminy D_3 może determinować odpowiedź na leczenie w tej grupie pacjentów.
5. W grupie chorych z PZZP z polipami, którzy stosowali glikokortykosteroidy (GKS) donosowo, stwierdzono mniejszą ekspresję receptora witaminy D_3 (VDR) oraz 1-α

hydroksylazy (CYP27B1) w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych w porównaniu do chorych z PZZP z polipami, którzy ich nie stosowali. Obserwacja ta pośrednio sugeruje, że szlak działania glikokortykosteroidów wpływa negatywnie na działanie witaminy D_3.

6. Współistnienie astmy w grupie chorych z PZZP z polipami powoduje zmniejszenie ekspresji receptora witaminy D_3 (VDR) w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych w porównaniu do chorych z PZZPzp bez astmy, co świadczy o odmiennym fenotypie tej choroby.
7. Przeprowadzone badanie sugeruje istotne znaczenie witaminy D_3 w patomechanizmie PZZP z polipami. Wydaje się za celowe kontynuowanie tych badań.