

<p><b>Forsvarsdato:</b> 04.06.2019</p>
<p><b>Titel:</b> <b>The role of IκBζ in the pathogenesis of psoriasis</b></p>
<p><b>Forfatter:</b> Trine Bertelsen</p>
<p><b>Hovedvejleder:</b> Claus Johansen</p>
<p><b>Afdeling:</b> Hud og kønssygdomme, AUH</p>
<p><b>Dansk Resume:</b></p> <p>Psoriasis er en kronisk sygdom, som afficerer 2-4 % af populationen med varierende sværhedsgrad.</p> <p>Psoriasis har en multifaktoriel ætiologi, der omfatter både genetiske og miljømæssige faktorer. Herudover indebærer psoriasis patogenesen både immunologiske og inflammatoriske signaler, som alle bidrager til den komplekse sygdomsmekanisme. Som betydningen af Th17-celler i psoriasis blev tydeliggjort, blev man også opmærksom på vigtigheden af IL-17(A) cytokiner i psoriasis. Flere behandlinger målrettet IL-17 og tilhørende receptorer er og bliver løbende udviklet.</p> <p>En anden vigtig spiller i psoriasis er IκBζ, som er et protein kodet af <i>NFKBIZ</i> genen, som nyligt er påvist værende associeret til psoriasis. IκBζ spiller en vigtig rolle i udviklingen af Th17-celler, og IκBζ medierer IL-17s effekter.</p> <p>Hovedhypotesen i denne afhandling var, at IκBζ spiller en vigtig rolle i psoriasis patogenesen og er med til at regulere flere psoriasis specifikke inflammatoriske cytokiner.</p> <p>Resultaterne i denne afhandling understøtter hypotesen. De første to studier viser, at IL-17F og IL-17A/F regulerer psoriasis-associerede gener og deres tilhørende funktionelle proteiner via IκBζ i humane keratinocytter. Det tredje studie viste mere specifikt, at IκBζ regulerer den IL-17A/TNFα synergistisk inducerede IL-19 samt IL-20 produktion. Det fjerde studie viste, at IκBζ er vigtig i Secukinumabs anti-psoriatiske effekter. Denne afhandling viser også, at Secukinumab ændrer transkriptomet i psoriasishuden, men umiddelbart ikke i blodet. Sidst, men ikke mindst, underbyggede disse studier også hinanden ved fælles at påvise, at IκBζs signalveje omfatter Act1, p38 MAPK, JNK og NF-κB.</p> <p>Konklusionen på dette PhD projekt er, at det kan overvejes at målrette fremtidig psoriasisbehandling mod IκBζ.</p>

