

# WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO

Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

<b>IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU</b>	<b>Prof. dr hab. n. med. Rafał Czajkowski</b>
<b>AFILIACJA AUTORA PROJEKTU</b> (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	<b>Wydział Lekarski</b> <b>Katedra Dermatologii i Wenerologii</b> <b>tel.: 52 585 38 67,</b> <b>e-mail: r.czajkowki@cm.umk.pl</b>
<b>DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY</b> (zaznaczyć właściwą)	<b>NAUKI MEDYCZNE</b>

## CZĘŚĆ A:

**OPIS PROJEKTU** (w języku polskim – obligatoryjnie, w języku angielskim - obowiązkowo temat, pozostałe pkt. opcjonalnie, jeśli projekt ma być dedykowany również dla kandydatów z zagranicy)

<b>1. TEMAT PROJEKTU:</b>
<i>Ocena wpływu wybranych substancji immunomodulujących stosowanych miejscowo na aktywność bielactwa nabytego.</i>
<b>2. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):</b>
<p>Celem projektu jest ocena repigmentacji plam bielacznych oraz ocena hamowania progresji plam bielacznych po miejscowym zastosowaniu substancji immunomodulującej u pacjentów z aktywną postacią bielactwa nabytego</p> <p>Bielactwo nabyte (<i>vitiligo</i>) to przewlekła choroba skóry, charakteryzująca się występowaniem wyraźnie odgraniczonych, odbarwionych plam o różnych kształtach i rozmiarach. Odbarwienia mogą dotyczyć także błon śluzowych, włosów oraz aparatu paznokciowego. Patomechanizm bielactwa nabytego jest bardzo skomplikowany, w literaturze zaproponowano wiele hipotez mających na celu wyjaśnienie mechanizmów prowadzących do dysfunkcji i niszczenia melanocytów. Należą do nich mechanizmy genetyczne, stresu oksydacyjnego, autoimmunologiczne, autozapalne, neuronalne, apoptotyczne i adhezyjne. Najpopularniejszą teorią rozwoju bielactwa nabytego jest hipoteza wieloczynnikowa, zgodnie z którą uwarunkowania genetyczne predysponują do powstawania plam bielacznych pod wpływem określonych czynników środowiskowych.</p> <p>Brak skutecznej metody leczenia skłania badaczy do poszukiwania nowych możliwości terapeutycznych. Dostępne obecnie metody leczenia miejscowego bielactwa nabytego, obejmujące inhibitory kinaz janusowych, inhibitory kalcyneuryny i glikokortykosteroidy, pozostają albo słabo skuteczne lub wiążą się ze stosunkowo wysokimi kosztami czy też potencjalnie niebezpiecznymi skutkami niepożądanymi. W 2021 Europejska Agencja Leków zatwierdziła ruksolitynib jako lek dla pacjentów z bielactwem nabytym typu niesegmentalnego. Niestety ograniczona dostępność tego leku w Polsce, jego wysoka cena oraz niepełna skuteczność</p>

nadal powodują trudności w skutecznym leczeniu bielactwa nabytego.

Zwiększone zainteresowanie naukowców bielactwem nabytym w ostatnich latach powoli umożliwi opracowanie nowego spojrzenia na tę chorobę. Liczne badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że stres oksydacyjny odgrywa znaczącą rolę w niszczeniu melanocytów, prowadząc do rozwoju choroby. Stres oksydacyjny i defekty szlaków metabolicznych mogą sprzyjać rozregulowaniu odpowiedzi immunologicznych w bielactwie nabytym. W patogenezie bielactwa nabytego mogą również przyczyniać się defekty w liczbie i funkcjonowaniu specyficznych, cytotoksycznych limfocytów T CD8+ zaangażowanych w niszczenie melanocytów.

Badania sugerują także, że peroksydacja lipidów, czynnik patogenetyczny zespołu metabolicznego, może mieć istotny udział w patogenezie bielactwa nabytego. Cytokiny prozapalne, takie jak IL-6, IL-1 i TNF- $\alpha$ , związane zarówno z bielactwem nabytym, jak i z zespołem metabolicznym, mogą prowadzić do subklinicznego stanu zapalnego, co z kolei może prowadzić do insulinooporności oraz zaburzeń funkcji śródbłonna

Ze względu na złożoność mechanizmów prowadzących do bielactwa nabytego, istnieje szereg doniesień o potencjalnym działaniu repigmentacyjnym różnych leków i preparatów, które wykazują skuteczność w leczeniu, m.in. zaburzeń metabolicznych.

### **3. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):**

Badanie zostanie przeprowadzone jako pilotażowe, jednoosódkowe, randomizowane. Grupę badaną będą stanowić pacjenci z aktywną, twarzowo-kończynową niesegmentalną (NSV) postacią bielactwa nabytego.

Pierwszy etap realizacji projektu doktorskiego koncentrować się będzie na doborze właściwej substancji immunomodulującej, opierając się na najnowszych badaniach, jej potencjalnym działaniu repigmentującym oraz możliwości wytworzenia z niej leku miejscowego, który będzie przenikać przez warstwę rogową i docierać do warstwy podstawnej naskórka.

Preparaty zostaną opracowane i przygotowane we współpracy z Katedrą Technologii Postaci Leku z Wydziału Farmaceutycznego CM UMK.

Następny etap to faza czynna badania, podczas której uczestnicy badania będą stosować przygotowane leki miejscowe dwa razy dziennie. Kontrolą negatywną będzie maść zawierająca podłoże bez substancji czynnej. Każdy pacjent będzie aplikował dany preparat na określoną w procesie randomizacji kończynę, a maść zawierającą podłoże na kończynę przeciwną.

Do badania planujemy włączyć łącznie 25 pacjentów. Kryteria włączenia pacjentów do badania obejmują: mężczyzn, kobiety niebędące w ciąży i/lub w okresie karmienia piersią w wieku 18-80 lat z aktywną (zdefiniowaną jako pojawienie się nowych obszarów depigmentacji lub progresja w zakresie istniejących plam odbarwieniowych w okresie 3 miesięcy poprzedzających wizytę przesiewową), kończynowo-twarzową NSV z zajęciem kończyn górnych i dolnych. Główne kryteria wykluczenia: nadwrażliwość na wybraną substancję immunomodulującą i jej stosowanie w okresie 8 tygodni poprzedzającą wizytę przesiewową, ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące w okresie 4 tygodni poprzedzających wizytę przesiewową, inne miejscowe, ogólnoustrojowe lub chirurgiczne leczenie bielactwa nabytego w okresie 4 tygodni poprzedzających wizytę przesiewową, zdekompensowane choroby autoimmunologiczne/autozapalne lub inne ostre i przewlekłe stany wymagające pilnego zaopatrzenia medycznego.

Faza czynna badania została zaplanowana na okres 12 tygodni. Pacjenci oceniani będą wyjściowo podczas wizyty przesiewowej oraz podczas wizyt kontrolnych po 4, 8 i 12 tygodniach. Podczas pierwszej wizyty zostanie zebrany wywiad dotyczący: wieku wystąpienia choroby, występowania niedoczynności tarczycy i/lub innych chorób autoimmunologicznych, wcześniej stosowanych leków ogólnych, miejscowych, fototerapii i leczenia chirurgicznego, występowania bielactwa

nabytego w rodzinie i/lub innych chorób autoimmunologicznych, stwierdzonych zaburzeń depresyjnych oraz zostanie pobrana krew w celu wykonania podstawowych badań laboratoryjnych.

Podczas wizyt kontrolnych zbierany będzie wywiad dotyczący samopoczucia oraz ewentualnych zdarzeń medycznych także zostanie przeprowadzona dokumentacja fotograficzna oraz ocena nasilenia obecnych zmian bielaczych przy użyciu skali BSA (Body Surface Area) i VASI (Vitiligo Area Scoring Index). Pomiary zmian skórnych i analiza wymienionych parametrów zostanie przeprowadzana metodą planimetryczną.

Pierwszorzędownym punktem końcowym będzie ocena stopnia repigmentacji plam bielaczych po miejscowym zastosowaniu wybranej substancji immunomodulującej.

#### **4. SPODZIEWANE ZNACZENIE WYNIKÓW BADAŃ Z OKREŚLENIEM WPLYWU NA ROZWÓJ DYSCYPLINY (max. 1500 znaków ze spacjami):**

Bielactwo nabyte jest powszechnym schorzeniem, dotykającym około 0,5 – 4% populacji. Generuje znaczne trudności dla pacjentów nie tylko pod względem estetycznym, ale także zdrowotnym i społecznym. Otrzymane wyniki badania wykazują znaczący potencjał publikacyjny, ponieważ mogą przyczynić się do opracowania lub odkrycia terapii, która efektywnie zatrzyma postęp bielactwa nabytego, umożliwiając trwałą i stabilną repigmentację plam bielaczych. W kontekście ograniczonej skuteczności oraz wysokich kosztów obecnych metod leczenia, a także konieczności częstych wizyt związanych z fototerapią, szeroko dostępny i tani lek mógłby stanowić prostą i bezpieczną alternatywę terapeutyczną dla osób dotkniętych bielactwem nabytym. Osiągnięcie zadowalających wyników terapii może prowadzić do zmian strategii leczenia, aktualizacji rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych oraz znaczącej poprawy jakości życia pacjentów dotkniętych tą chorobą.

## **PROJECT DESCRIPTION**

### **1. TITLE OF THE PROJECT:**

*Assessment of the impact of selected immunomodulating substances used topically on vitiligo activity.*

### **2. RESEARCH OBJECTIVE AND SIGNIFICANCE OF THE RESEARCH PROBLEM ADDRESSED: (max. 3000 characters with spaces)**

**NIE DOTYCZY**

### **3. CONCEPT, PLAN AND METHODOLOGY OF THE RESEARCH PROJECT (max. 4000 characters with spaces):**

**NIE DOTYCZY**

### **4. EXPECTED SIGNIFICANCE OF RESEARCH RESULTS AND IMPACT ON THE DEVELOPMENT OF THE DISCIPLINE (max. 1500 characters with spaces) :**

**NIE DOTYCZY**

