

# Dansk Resumé

Håndeksem er en meget hyppig, ofte kronisk, hudsygdom med en multifaktoriel patogenese og forskellige kliniske præsentationer. De mest almindelige ætiologier, eller årsager, er irritativt kontakteksem, allergisk kontakteksem og atopisk eksem lokaliseret til hænderne.

Mange studier har undersøgt epidemiologien af håndeksem i forskellige generelle befolkninger. Disse studier fokuserer hovedsageligt på sygdommens forekomst (prævalens). Viden om andre vigtige faktorer såsom prævalensen af kronisk og svært håndeksem, samt livskvaliteten blandt individer med håndeksem på befolkningsniveau er meget sparsom.

De underliggende immunologiske mekanismer og molekylære mønstre ved håndeksem er ikke fuldt klarlagt. Specielt ikke på tværs af de forskellige ætiologiske og kliniske subtyper af håndeksem. Den nuværende forskning inden for feltet fremhæver tre primære områder: en kompromitteret hudbarriere, ubalance i hudmikrobiomet samt et lokalt dysreguleret immunsystem. Det dysfunktionelle immunsystem er ikke velkarakteriseret, herunder ved man ikke meget om, hvilke immunakser der er dominerende, samt om der er specifikke molekyler der driver inflammationen i håndeksem. Derudover er det uvist, om håndeksem, udover den lokale hudinflammation, også er associeret med en mere generaliseret aktivering af kroppens immunsystem, kaldet systemisk inflammation.

Fokus for denne afhandling er håndeksem. De ovenfor beskrevne vidensgab udforskes igennem et landsdækkende spørgeskemastudie (*Manuskript I*) samt et klinisk studie, der inkluderer molekylære undersøgelser af sygdommen (*Manuskript II-IV*).

1. I *Manuskript I* udforskede vi et bredt spektrum af epidemiologiske mål forbundet med håndeksem i den voksne danske befolkning. Dette blev opnået ved at analysere svar fra mere end 40,000 deltagere i en elektronisk spørgeskemaundersøgelse. Vi fandt, at håndeksem var en meget hyppig sygdom med en et års prævalens på 13.3% i den danske befolkning. Størstedelen med håndeksem rapporterede kronisk-, og en tredjedel moderat til svært eksem. Personer med håndeksem rapporterede dårligere generelt helbred og mere sygefravær end personer uden håndeksem. En tredjedel med håndeksem rapporterede moderat til meget stærkt forringet livskvalitet forårsaget af håndeksem. Vi fandt, at moderat

til svært-, kronisk- samt erhvervsbetinget håndeksem var stærkt associeret med nedsat livskvalitet.

*Manuskript II-IV* er baseret på undersøgelser af forskellige undergrupper fra en klinisk studiepopulation bestående af 110 patienter med kronisk håndeksem og/eller atopisk eksem samt 40 raske kontroller.

2. I *Manuskript II* undersøgte vi, om kronisk håndeksem var associeret med systemisk inflammation. Vi inkluderede patienter med isoleret kronisk håndeksem, patienter med aktivt atopisk eksem og raske kontroller. Vi karakteriserede den plasma-inflammatoriske signatur (266 inflammatoriske plasma proteiner) på tværs af kohorten. Vi fandt, at meget svært isoleret kronisk håndeksem, hos patienter uden tidligere atopisk eksem, var associeret med systemisk immunaktivering. Denne systemiske immunaktivering var karakteriseret ved forhøjede cirkulerende niveauer af T hjælper (Th)2, Th1 og andre inflammatoriske biomarkører. For patienter med aktivt atopisk eksem fandt vi, at moderat og svær sygdom var associeret med systemisk immunaktivering. Th2 associeret systemisk inflammation var delt imellem patienter med meget svært kronisk håndeksem uden tidligere atopisk eksem og patienter med aktivt atopisk eksem. Niveauer af tre cirkulerende biomarkører korrelerede positivt med sygdomssværhedsgraden i begge patientgrupper.
3. I *Manuskript III* undersøgte vi den plasma-inflammatoriske signatur for forskellige ætiologiske og kliniske subtyper af kronisk håndeksem. Vi inkluderede patienter med kronisk håndeksem uden samtidig atopisk eksem og raske kontroller. Patienter blev stratificeret efter både ætiologisk subtype (allergisk kontakteksem, irriterende kontakteksem samt allergisk- og irriterende kontakteksem) og klinisk subtype (vesikuløst, hyperkeratotisk og kronisk fissureret håndeksem). Vi fandt ikke nogen biomarkører der kunne diskriminere imellem allergisk- og irriterende kontakteksem. Meget svært allergisk kontakteksem var associeret med et blandet Th1/Th2 type systemisk immunrespons og flere biomarkører korrelerede positivt med den kliniske eksemssværhedsgrad blandt disse patienter. Hyperkeratotisk håndeksem var associeret med et mere psoriasiformt blodbillede og denne subtype kunne diskriminere fra både de vesikuløse og de kronisk fissurerede subtyper ved højere niveauer af to cirkulerende biomarkører.
4. I *Manuskript IV* undersøgte vi transkriptomet ved kronisk håndeksem på tværs af forskellige subtyper. Hudtranskriptomet blev profileret fra 220 hudbiopsier der var taget fra hænder (håndflader og håndrygge) og arme fra patienter med kronisk håndeksem og/eller atopisk

eksem samt raske kontroller. Vi fandt tegn på regionale variationer i hudtranskriptomet, hvor hud fra håndfladerne viste et specifikt molekylært mønster. Vi fandt, at den læsionelle transkriptomprofil primært var delt imellem håndeksemsubtyper, der var kategoriseret både efter atopisk eksem status og unik ætiologisk subtype (atopisk eksem, allergisk- og irritativt kontakteksem). Denne molekylære endotype var karakteriseret ved et heterogent, dysreguleret immunrespons med prominente aktiveringer af Th1 og Th2 immunakser. Vi identificerede molekyler der drev inflammationen (upstream regulators) på tværs af subtyperne. Disse molekyler kan repræsentere potentielle *targets* for nyere mere målrettede behandlinger. Vi fandt ikke nogen gener, der kunne diskriminere imellem allergisk- og irritativt kontakteksem, men vi observerede visse forskelle i aktiveringen af immunakser og upstream regulators imellem disse subtyper.

## **Konklusion**

Håndeksem er forbundet med en betydelig byrde, både for samfundet og for de mange, der er berørte af sygdommen. Den høje forekomst af håndeksem, herunder den høje proportion af individer der lider af kronisk samt moderat til svær sygdom indikerer et behov for bedre forebyggelse og behandling af håndeksem. Personer med kronisk, svært og erhvervsbetinget håndeksem oplever betydelig negativ påvirkning af deres livskvalitet, hvorfor målrettede interventioner kan fokusere på disse grupper.

Denne afhandlings molekylære undersøgelser af håndeksem afdækker ny viden om sygdommens lokale og systemiske molekylære fingeraftryk – både overordnet og på tværs af forskellige subtyper. Samlet set blev der identificeret et dysreguleret, Th1/Th2 domineret immunrespons både i huden og i den systemiske cirkulation hos patienter med meget svær sygdom. Resultaterne viser en primært delt læsionel molekylær endotype på tværs af subtyper og fremhæver centrale molekyler der potentielt kunne repræsentere terapeutiske mål.