

Celem projektu jest określenie podłoża genetycznej reakcji na leki glikokortykosteroidowe u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ) oraz poznanie czynników, które mogłyby być prognostyczne dla reakcji pacjenta na leki glikokortykosteroidowe co ma zasadnicze znaczenie dla planowania optymalnego leczenia.

Glikokortykosteroidy (GKS) od wielu lat są stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu zaostrzeń NChZJ, mimo iż z badań epidemiologicznych wynika, że około 15% pacjentów nie zareaguje właściwie na te leki. Próba stosowania GKS u pacjentów steroidoopornych wydłuża czas trwania zaostrzenia NChZJ, a tym samym zwiększa ryzyko wystąpienia zagrażających życiu i zdrowiu powikłań choroby jak np. ropnie, przetoki, perforacje jelit, megacolon toxicum oraz poważnych skutków ubocznych terapii m.in., cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość i utrudnione gojenie ran. Wystąpienie powikłań i skutków ubocznych terapii GKS skutkuje częstym przebiegiem choroby, a w związku z tym pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia, obniżeniem wydolności fizycznej, przedłużeniem czasu absencji w pracy, w szkole, dezorganizacją życia rodzinnego, wysokimi wydatkami na leczenie, zwiększeniem kosztów hospitalizacji, i interwencji chirurgicznych. Z uwagi na możliwe efekty toksyczne nie zaleca się stosowania GKS w przewlekłym leczeniu podtrzymującym remisję NChZJ. Jednak duża część pacjentów staje się zależna od GKS czego dowodem jest nawrót choroby po odstawieniu tych leków lub zmniejszeniu ich dawki. Problemy: steroidooporność, steroidozależność i skutków ubocznych wywoływanych przez glikokortykosteroidy, pomimo wieloletniej historii stosowania leków nie zostały wyjaśnione w wystarczającym stopniu, w szczególności u pacjentów z NChZJ. Do tej pory nie stworzono narzędzia, które dałoby lekarzowi możliwość zaplanowania leczenia (wyboru leku, dawki, postaci itd.) w zależności od przewidywanej indywidualnej reakcji na leki. Jak dowodzą badania naukowe osobniczo zmienna odpowiedź organizmu na GKS ma duży stopień podłoża genetycznego i może zależeć od zmienności genów kodujących białka zaangażowane w działanie i metabolizm GKS, do których należą przede wszystkim: gen *NR3C1* – odpowiedzialny za syntezę receptora glikokortykosteroidowego (GR); *HSP90AA1*, *HSPA4*, *STIP1* – geny białek kompleksu GR; gen *ABCB1* kodujący glikoproteinę p170 zaangażowaną w transport GKS; *IL1A*, *IL1B*, *IL2*, *IL4*, *IL8*, *IL10*, *TNF*, *MIF* – geny kodujące nabłonkowe czynniki prozapalne; *CYP3A4* i *CYP3A5* – kodujące enzymy zaangażowane w metabolizm GKS, *IPO13* – gen kodujący białko odpowiadające za transport GKS do jądra komórkowego.

Scharakteryzowanie czynników genetycznych zaangażowanych w odpowiedź organizmu na GKS i poznanie ich wpływu na przebieg terapii GKS może umożliwić identyfikację pacjentów steroidoopornych jeszcze przed rozpoczęciem leczenia, u których będzie można zrezygnować z terapii glikokortykosteroidowej skrócić okres od początku zaostrzenia do wyleczenia właściwej terapii, a tym samym uniknąć powikłań NChZJ, interwencji chirurgicznych, skutków ubocznych leczenia a czasem nawet trwałego kalectwa. U pacjentów o przewidywanej wysokiej wrażliwości na steroidy będzie można rozpocząć leczenie od mniejszych dawek leków - co przyczyni się do ograniczenia skutków ubocznych. Planowanie terapii NChZJ w oparciu o badania wariantów i mutacji genów jest pomysłem nowatorskim do tej pory nie stosowanym w praktyce.

Realizacja projektu może przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów działania glikokortykosteroidów. Jak dotąd nie zostały przeprowadzone kompleksowe badania wielu czynników genetycznych zaangażowanych w odpowiedź organizmu na GKS na dużej grupie pacjentów z NChZJ. Projekt może przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmu działania glikokortykosteroidów. Być może wyniki badań przeprowadzanych u pacjentów z NChZJ przyczyni się do udoskonalenia metod diagnostyki i terapii wielu chorób o istotnym znaczeniu dla społeczeństwa, jak np. astma oskrzelowa, toczeń układowy i inne.