

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to przewlekłe choroby przewodu pokarmowego o podłożu autoimmunologicznym, których etiologia dotychczas nie została w pełni poznana. Niestety, z roku na rok liczba chorych w Polsce, jak i na świecie, zwiększa się. NChZJ objawiają się chronicznym i niekontrolowanym zapaleniem błony śluzowej przewodu pokarmowego. Organizm chorego traci zdolność do wyciszania reakcji odpornościowej, co skutkuje utrzymywaniem się długotrwałego stanu zapalnego. Prowadzi to do poważnych konsekwencji zdrowotnych, występowania pełnościennego zapalenia, ropni, przetok wewnętrznych i zewnętrznych oraz zwiężenia światła jelit. Pogorszony stan organizmu bez wątpienia wpływa również na funkcjonowanie pacjenta, jego relacje z otoczeniem oraz osłabienie kondycji psychicznej. NChZJ dotyczą najczęściej ludzi młodych, pomiędzy 15 a 30 rokiem życia, chociaż zwiększony wzrost zapadalności zaobserwowano również pomiędzy 50 a 70 rokiem życia. Brak możliwości pełnego wyleczenia zmusza pacjentów do długotrwałego zażywania środków farmakologicznych, w cięższych przypadkach niezbędna jest interwencja chirurgiczna. Charakter choroby wymaga długotrwałej terapii, niejednokrotnie do końca życia, stąd bardzo ważna jest dla tej grupy pacjentów personalizacja leczenia.

Najczęściej stosowanymi lekami pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy, leki o szybkim działaniu przeciwzapalnym, jednak obserwuje się, że ok. 20% pacjentów wykazuje oporność na leczenie, a u blisko 40% terapia prowadzi do steroidozależności. Alternatywę stanowią leki tiopurynowe, pozwalające osiągnąć długotrwałą remisję. Niestety, również ta forma terapii nie jest wolna od wad. Wykazano, że u ok. 30% pacjentów nie występuje efekt terapeutyczny lub pojawiają się niekorzystne efekty uboczne. Postuluje się, że obserwowane zróżnicowanie w odpowiedzi na leczenie tiopurynami wynika z podłoża genetycznego. Potwierdzają to przeprowadzone badania nad genami kodującymi enzymy szlaku metabolicznego leków tiopurynowych, jednak dotychczas analizowane były pojedyncze czynniki. Bez wątpienia, odpowiedź organizmu na leczenie jest procesem wyjątkowo złożonym, dlatego w naszym projekcie przeanalizujemy dużą grupę genów kandydujących, potencjalnie odpowiedzialnych za zmienną reakcję pacjentów na leczenie tiopurynami. Wykorzystując najnowsze osiągnięcia genetyki molekularnej, nasze analizy zostaną oparte na nowoczesnej, wysokoprzepustowej metodzie sekwencjonowania następnej generacji (ang. *Next Generation Sequencing*). Wybrane geny zostaną przeanalizowane pod kątem występowania mutacji oraz zmian epigenetycznych, a następnie podejmiemy próbę powiązania określonych wariantów genów z odpowiedzią pacjentów na leczenie.

Badania przeprowadzone w projekcie mają na celu identyfikację i scharakteryzowanie czynników genetycznych i epigenetycznych mogących mieć wpływ na zróżnicowaną reakcję pacjentów na leczenie tiopurynami. Wyniki naszych badań mogą stanowić podstawę do dalszej personalizacji leczenia pacjentów z NChZJ, umożliwić identyfikację pacjentów niereagujących na terapię jeszcze przez jej rozpoczęciem. Pozwoli to na uniknięcie niebezpiecznych efektów ubocznych, dobranie odpowiedniej dawki leku i w konsekwencji obniżenie kosztów terapii oraz, co najważniejsze, przyczyni się do poprawy zdrowia pacjentów i pozwoli zaoszczędzić im dodatkowego cierpienia wynikającego z niepowodzenia zastosowanej terapii.