

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Celem zaplanowanych badań jest ustalenie, czy skład gatunkowy bakterii komensalnych znajdujących się w mleku matki oraz zasiedlających przewód pokarmowy i skórę niemowlęcia (nazywanych mikrobiomem) ma związek z przebiegiem klinicznym alergii pokarmowej (AP) u dzieci. Ponadto zamierzamy ustalić czy badany mikrobiom ma związek z regulacją aktywności genów, od których zależy synteza ważnych dla przebiegu chorób alergicznych związków, tj. wybranych cytokin oraz Foxp3, biorących udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej.

Do badania planujemy zakwalifikować do 150 niemowląt do 6 miesiąca życia, z AP i/lub atopowym zapaleniem skóry (AZS) (do 50 dzieci w każdej z grup: z AP i AZS, tylko z AZS oraz z AP bez AZS). Grupę porównawczą stanowić będzie do 150 zdrowych niemowląt. U wszystkich dzieci wykonamy pełną diagnostykę alergologiczną, a dodatkowo ocenimy mikrobiom mleka ich matek, a także mikrobiom przewodu pokarmowego (na podstawie analizy stolca) oraz mikrobiom skóry (na podstawie analizy wymazów ze skóry). Poza tym ocenimy stopień metylacji wybranych genów (badanie krwi).

Badane dzieci będą leczone standardowo, a następnie obserwowane ambulatoryjnie w warunkach poradni przyklinicznej (wizyty co 3 miesiące) przez rok. Wówczas ponownie zostanie poddany analizie ich status alergologiczny wraz z oceną nabycia tolerancji na wcześniej uczulający pokarm oraz będą wykonane badania mikrobiomu i metylacji genów.

Na podstawie uzyskanych wyników zweryfikujemy hipotezę, iż sposób karmienia oraz mikrobiom mleka matki może kształtować nie tylko mikrobiom przewodu pokarmowego, ale i skóry dziecka, a także wpływać na przebieg kliniczny alergii, między innymi poprzez wpływ na mechanizmy regulacji ekspresji genów. Ponadto ocenimy czy nabywanie tolerancji na alergeny pokarmowe ma związek z mikrobiomem wczesnego niemowlęctwa oraz ze zmianami jego składu w czasie, jak również zmianami metylacji genów zachodzącymi w okresie prowadzonej obserwacji.

AP występuje z częstością 4 - 10% w ogólnej populacji dziecięcej i aż u 15 - 30% dzieci z AZS. Z kolei AZS dotyka 5-20% dzieci na świecie i występuje częściej u dzieci z AP. W świetle ostatnich badań udział skóry w rozwoju AP nabiera coraz większego znaczenia. Co leży u podstaw związku AP z AZS oraz jakie czynniki powodują, że jedno dziecko reaguje na alergeny pokarmowe reakcją ze strony przewodu pokarmowego, drugie reakcją skórą, inne reakcją z obydwu tych narządów, a jeszcze inne w ogóle nie reaguje, nie udało się dotychczas ustalić. Być może jest to inny skład mikrobiomu przewodu pokarmowego czy skóry i związane z nim zmiany epigenetyczne.

Od niedawna dostępne są nowe metody badania mikrobiomu, oparte na analizie genetycznej. W nielicznych jak dotąd pracach wykazano, że u dzieci z alergią pokarmową mikrobiom przewodu pokarmowego ma zmieniony skład. Uważa się, że mikrobiom okresu wczesnego niemowlęctwa determinować może zarówno rozwój alergii i jej obraz kliniczny, jak i nabywanie tolerancji na alergeny pokarmowe. Również w AZS dochodzi do zmian w zakresie mikrobiomu skóry. Nieliczne dostępne badania dają podstawy do twierdzenia, że mikrobiom skóry wczesnego niemowlęctwa może prognozować rozwój AZS do końca pierwszego roku życia.

Ponadto wykazano związek karmienia naturalnego z zróżnicowaniem gatunkowym mikrobiomu jelit dziecka. Nie ma natomiast danych wskazujących na zależności pomiędzy sposobem karmienia w okresie niemowlęcym, w tym mikrobiomem mleka matki a kształtowaniem się mikrobiomu skóry dziecka.

Badania dowodzą, że zarówno z rozwojem alergii na pokarmy, jak i tolerancji na nie, wiążą się zmiany regulacji ekspresji genów na poziomie epigenetycznym. Są to mechanizmy regulacyjne, które zachodzą bez ingerencji w sekwencję DNA i stanowią szybki sposób na przystosowanie się organizmu do zmian zachodzących w środowisku. Wykazano też, że korzystne dla rozwoju tolerancji zmiany metylacji DNA obserwuje się częściej u pacjentów otrzymujących probiotyki. Na tej podstawie można przypuszczać, iż mogą mieć one związek z modyfikacją mikrobiomu jelit. Badań jednoznacznie stwierdzających taki związek do chwili obecnej jednak nie ma.

Ustalenie czy istnieje związek między mikrobiomem mleka matki a mikrobiomem skóry i przewodu pokarmowego dziecka, stwierdzenie różnic pod tym względem pomiędzy dziećmi z alergią o różnym przebiegu klinicznym i dziećmi zdrowymi, a także wykazanie związku z mechanizmami epigenetycznymi w przebiegu alergii, może przyczynić się do wyjaśnienia patomechanizmów w alergii pokarmowej i stanowić bazę do dalszych badań zmierzających do poprawy narzędzi diagnostycznych. Ponadto wnioski z naszego badania mogą przyczynić się w przyszłości do wprowadzenia nowych modeli leczenia i profilaktyki alergii na pokarmy.