

Choroba Gravesa (GD), znana także jako nadczynność tarczycy, to choroba o podłożu autoimmunologicznym powodująca nadmierne wydzielanie hormonów tarczycy w wyniku działania patogennych autoprzeciwciał stymulujących tarczycę. Orbitopatia Gravesa (GO) jest najczęstszym pozatarczycowym zaburzeniem choroby Gravesa. Szczyt występowania choroby przypada między 30 a 50 rokiem życia i częściej dotyka kobiety niż mężczyzn. Istniejące metody leczenia GD/GO pozostają niezmiennie od kilkudziesięciu lat i są niezadowolające. Większość chorych wymaga ablacji tarczycy jako ostatecznego kroku terapeutycznego, co ma potencjalnie poważne efekty uboczne oraz skutkuje długotrwałym przyjmowaniem hormonów tarczycy. Ze względu na niepełne zrozumienie dokładnej patogenezы GO, brakuje wysoce skutecznych i dobrze tolerowanych terapii.

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat nastąpił dramatyczny wzrost częstości występowania chorób autoimmunologicznych, w tym GD, które, jak się uważa, wynikają ze znaczących zmian w środowisku, w tym stylu życia i stosowania antybiotyków. Czynniki te mogą wpływać na mikrobiom jelitowy, który odgrywa zasadniczą rolę w regulacji tolerancji immunologicznej i autoimmunizacji. Niemniej jednak rola mikrobioty, zwłaszcza produkowanych przez nią metabolitów, w rozwoju GD/GO jest niejasna.

Naszym celem jest analiza wpływu modulacji mikrobiomu i metabolitów jelitowych na rozwój GD/GO przy użyciu przedklinicznego mysiego modelu choroby. Wybrane wyniki zostaną zweryfikowane w próbkach kału pobranych od pacjentów z GD/GO oraz od zdrowych dawców.

Wykorzystując mysy model GD/GO uzyskany poprzez genetyczną immunizację scharakteryzujemy skład mikrobioty jelitowej i ich metabolitów na różnych etapach rozwoju choroby. Następnie przeprowadzimy doustną suplementację wybranych, zmienionych metabolitów, a także przeszczep kału od zdrowych mysich dawców w celu oceny ich wpływu na postęp choroby. Aby zweryfikować i skonfrontować dane uzyskane z eksperymentalnego modelu mysiego z tymi otrzymanymi dla pacjentów, przeprowadzimy analizę metabolomiczną dla wybranych (znacząco zmienionych) metabolitów jelitowych w próbkach kału pacjentów z GD/GO w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Spodziewamy się, że proponowane badania dostarczą nowych informacji na temat roli mikroflory i metabolitów bakteryjnych jako modulatorów odporności gospodarza i mogą zaowocować nowymi strategiami terapeutycznymi.