

Mikrobiom jelitowy to złożony ekosystem mikroorganizmów, które w największym stopniu kolonizują jelito grube. Szacuje się, że ludzki mikrobiom jelitowy zawiera nawet 100 bilionów mikroorganizmów, co oznacza, że licznie przewyższają one komórki ludzkiego ciała. Łączna masa tych drobnoustrojów wynosi nawet 2 kilogramy, a ich genom zawiera ponad 100 razy więcej genów niż genom człowieka. W skład mikrobiomu wchodzi bakterie, grzyby, archeony, wirusy oraz pierwotniaki. Każdy człowiek posiada unikalny skład mikrobioty jelitowej, który zaczyna się kształtować od momentu narodzin i stabilizuje się zwykle do trzeciego roku życia. Ostatnie postępy w badaniach nad mikrobiomem ujawniły jego kluczową rolę w zdrowiu i chorobie. Wykazano, że zaburzenia składu mikroorganizmów, określane jako dysbioza, wiążą się z rozwojem wielu chorób przewlekłych. Coraz więcej dowodów wskazuje na udział mikrobioty w patogenezie chorób takich jak: choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, autyzm, cukrzyca, otyłość czy depresja.

W ostatnim czasie szczególną uwagę zwraca się na udział dysbiozy w rozwoju nieswoistych zapaleń jelit (NZJ), do których należą choroba Leśniowskiego-Crohna (chL-C) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). NZJ to przewlekłe choroby przewodu pokarmowego o podłożu autoimmunologicznym, przebiegające z naprzemiennymi okresami remisji i zaostrzeń. Choć znane są od ponad stu lat, ich przyczyny i mechanizmy rozwoju pozostają w dużej mierze niejasne. W związku z obserwowaną dysbiozą u pacjentów z NZJ, wysunięto hipotezę, że choroby te mogą wynikać z interakcji między predyspozycjami genetycznymi, zaburzeniami immunologicznymi i nieprawidłowym składem mikrobioty jelitowej. Te czynniki mogą prowadzić do nadreaktywności układu odpornościowego wobec mikroorganizmów kolonizujących przewód pokarmowy i wywoływać w ten sposób przewlekły stan zapalny błony śluzowej jelit. Wiele obserwacji klinicznych wspiera tę teorię, m.in. poprawa stanu zdrowia pacjentów po zastosowaniu probiotyków, nawracanie objawów chorobowych wskutek zakażeń przewodu pokarmowego lub zatruc pokarmowych, brak stanów zapalnych jelit u zwierząt laboratoryjnych hodowanych w warunkach jałowych („germ free”), a także uzyskiwanie remisji po przeszczepie mikrobioty jelitowej od zdrowych dawców. Dotychczasowe badania koncentrowały się jednak głównie na bakteriach i grzybach, pomijając inne ważne grupy drobnoustrojów, jak wirusy czy archeony. Brakuje również danych o wpływie określonych wariantów genetycznych pacjentów na skład mikrobiomu i odpowiedź immunologiczną. Dodatkowym wyzwaniem pozostaje fakt, że część pacjentów nie odpowiada na nowoczesne terapie biologiczne, a przyczyny tej oporności wciąż pozostają nieznanne.

Prezentowany projekt ma na celu wypełnienie tych luk poprzez kompleksową analizę mikrobiomu jelitowego (obejmującą bakterie, grzyby, archeony i wirusy) u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Badania będą prowadzone z wykorzystaniem nowoczesnych technik biologii molekularnej, takich jak sekwencjonowanie nanoporowe i sekwencjonowanie nowej generacji (NGS). Co istotne, dane mikrobiologiczne zostaną zintegrowane z analizami genetycznymi i immunologicznymi. Takie całościowe podejście pozwoli lepiej zrozumieć złożone interakcje między mikrobiomem, genetyką a układem odpornościowym w patogenezie NZJ, a także ich wpływem na skuteczność terapii biologicznej, która jest obecnie podstawą leczenia choroby o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. Celem projektu jest również ustalenie, czy na podstawie profilu mikrobiologicznego, genetycznego i immunologicznego pacjenta można przewidzieć odpowiedź na leczenie.

Projekt odpowie na fundamentalne pytania dotyczące patogenyzy NZJ:

- jakie mikroorganizmy (w tym wirusy, archeony, grzyby i bakterie) kolonizują jelita pacjentów z NZJ i jak ten skład różni się od mikroorganizmów obecnych u osób zdrowych?
- czy obecność poszczególnych mikroorganizmów wpływa na indukcję charakterystycznych cytokin prozapalnych, sprzyjających rozwojowi stanu zapalnego?
- czy określone warianty genetyczne modyfikują odpowiedź immunologiczną i wpływają na zmiany składu mikrobiomu, zakłócając równowagę między gospodarzem a drobnoustrojami?
- jak te złożone zależności wpływają na rozwój stanu zapalnego i odpowiedź lub oporność na terapię biologiczną?

Projekt wyróżnia się innowacyjnym i kompleksowym podejściem do badania NZJ. Nie tylko całościowo integruje analizy mikrobiologiczne, genetyczne i immunologiczne, ale uwzględnia pełne spektrum mikroorganizmów jelitowych, w tym wirusy i archeony, które do tej pory były w dużej mierze pomijane w badaniach nad NZJ. Uzyskane wyniki mogą stać się podstawą do opracowania spersonalizowanych strategii leczenia, zwiększając skuteczność terapii i poprawiając jakość życia pacjentów.