

WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO
Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU	Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi (z uwagi na charakter projektu w celu zwiększenia wartości merytorycznej ew. promotor pomocniczy – immunolog kliniczny – dr n. med. Katarzyna Napiórkowska-Baran)
AFILIACJA AUTORA PROJEKTU (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Szpital Uniwersytecki nr 2 im dra Jana Bizela w Bydgoszczy Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz zbartuzi@cm.umk.pl, 52 365 5416
DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY (zaznaczyć właściwą)	NAUKI MEDYCZNE

CZĘŚĆ A:

OPIS PROJEKTU (w języku polskim – obligatoryjnie, w języku angielskim - obowiązkowo temat, pozostałe pkt. opcjonalnie jeśli projekt ma być dedykowany również dla kandydatów z zagranicy)

1. TEMAT PROJEKTU:
Rola homeostazy przewodu pokarmowego w niedoborach odporności
2. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):
<p>Zrównoważona mikroflora bakteryjna układu pokarmowego jest niezbędna do utrzymania równowagi immunologicznej organizmu. Odgrywa wielofunkcyjną rolę: wspomaga trawienie pokarmu, konkuruje o zasoby pokarmowe i przestrzeń z patogennymi mikroorganizmami, produkuje antybiotyki i witaminy. Aktywnie stymuluje i reguluje zarówno odporność ogólną, jak i miejscową. Homeostaza przewodu pokarmowego wpływa na cały organizm, ponieważ w obrębie układu pokarmowego znajduje się ponad 70% komórek immunokompetentnych.</p> <p>Niedobory odporności stanowią ogromny i niedoceniany problem. Wtórne niedobory odporności występują bardzo często i są wynikiem stosowania niektórych leków immunomodulujących (m.in. leków biologicznych i glikokortykosteroidów), wynikiem zakażeń i chorób rozrostowych, których częstość wzrasta. Wrodzone błędy odporności (WBO), czyli tzw. pierwotne niedobory odporności również nie są tak rzadkie, jak się powszechnie wydaje. IUIS zajmuje się klasyfikacją WBO, podkreśla, że częstość tych chorób systematycznie wzrasta i rozpoznawane są nowe jednostki chorobowe. W 2014 r. sklasyfikowanych było około 250 jednostek chorobowych, podczas gdy obecnie do WBO zalicza się już prawie 500. Zarówno pierwotne, jak i wtórne niedobory odporności są ogromnym problemem nie tylko dla samych</p>

chorych, ale również socjoekonomicznym. Dysfunkcje układu odpornościowego powodują dysbiozę mikroflory jelitowej, która pogłębia nieprawidłowości w działaniu tego układu. Zaburzenia flory jelitowej powodują szereg powikłań tj. kolonizacja jelit patogennymi drobnoustrojami, zmniejszenie stymulacji układu odpornościowego oraz zwiększają ryzyko metylacji niektórych genów. Zakłócenia równowagi mikroflory mogą zostać złagodzone poprzez przywrócenie homeostazy mikrobiomu za pomocą suplementacji probiotyków i prebiotyków. Prebiotyki to substancje wspierające prawidłowe funkcjonowanie mikroflory jelitowej, natomiast probiotyki są wyselekcjonowanymi kulturami bakterii i drożdży, które pomagają przywrócić homeostazę mikrobiomu. Poszczególne szczepy probiotyczne modulują działanie układu immunologicznego poprzez hamowanie produkcji interleukin prozapalnych, stymulowanie wydzielania mediatorów przeciwzapalnych, wzmacnianie bariery jelitowej, regulację funkcji immunologicznej komórek nabłonka oraz zapobieganiu ich apoptozie. Komensale probiotyczne poprzez bezpośrednią interakcję z tkanką limfatyczną mogą wpływać na komórki układu odpornościowego – regulować aktywność limfocytów B i T, produkcję immunoglobulin oraz przyspieszać dojrzewanie komórek dendrytycznych.

Obecne metody leczenia — substytucja immunoglobulin i stymulacja odporności za pomocą szczepionek cechuje wysoka kosztowność oraz ukierunkowane działanie na konkretny rodzaj niedoborów odporności. Warto rozważyć nowe perspektywy, które mogą wyznaczyć kierunek innowacyjnym, uniwersalnym terapiom uzupełniającym, które mogą znacznie poprawić nie tylko jakość życia pacjentów, ale również zmniejszyć ryzyko infekcji i zredukować koszty leczenia.

3. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):

Celem badania jest pośrednia i bezpośrednia analiza stanu homeostazy przewodu pokarmowego. Cel ten zostanie osiągnięty dzięki wykonaniu badań laboratoryjnych obejmujących wykładniki stanu zapalnego (IL-6, CRP, subpopulacje leukocytów oraz konkretnych limfocytów), takie jak stężenie immunoglobulin, kalprotektyny, posiewy kału, test oddechowy w kierunku zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO). Parametry zostaną ocenione przed oraz po wdrożeniu dodatkowej suplementacji modyfikującej mikrobiom przewodu pokarmowego. Zastosowane zostaną wybrane preparaty probiotyczne, preparaty mikroelementów, makroelementów oraz witamin, kwasów omega-3 oraz kwasu masłowego. Kwasy omega-3 odrywają szczególną rolę w utrzymaniu integralności bariery nabłonkowej jelit, blokują wydzielanie cytokin prozapalnych, a także działają immunostymulująco na limfocyty B, pobudzając je do produkcji przeciwciał. Kwas masłowy wykazuje działanie immunomodulujące i przeciwzapalne w obrębie nabłonka jelitowego, odgrywa także korzystną rolę troficzną i cytoprotekcyjną, przez co pozytywnie wpływa na integralność bariery jelitowej. Podczas badania zostanie oceniona jakość życia chorych, częstość infekcji oraz hospitalizacji, w porównaniu z grupą kontrolną.

Badanie będzie obejmowało populację pacjentów w wieku 18-75 lat z wrodzonymi błędami odporności oraz wtórnymi niedoborami odporności (m.in. astmą ciężką) będący pod opieką Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 CM w Bydgoszczy UMK w Toruniu oraz Poradni Przyklinicznej, a także oraz pacjentów z wtórnymi niedoborami odporności. Dodatkową pulę chorych będą stanowić chorzy z chorobami rozrostowymi (złośliwymi chorobami limfo- i mieloproliferacyjnymi oraz guzami litymi) będący pod opieką Poradni Hematologicznej i Onkologicznej. Uczestnicy zostaną losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup: grupy badanej, wśród której zostanie zastosowana suplementacja preparatów modyfikujących homeostazę przewodu pokarmowego i grupy kontrolnej nieotrzymującej suplementacji. Czas trwania badania to 6 miesięcy. Przed suplementacją, po trzech i sześciu miesiącach przeprowadzone zostaną testy laboratoryjne, immunologiczne, posiewy i wodorowy test oddechowy, które zostaną poddane analizie statystycznej. W badaniu zostaną ocenione także infekcje z uwzględnieniem ich rodzaju, częstotliwości występowania i ewentualnej konieczności antybiotykoterapii oraz zgłaszane przez pacjentów dolegliwości

zdrowotne w formie ankiety. Końcowym efektem badania będzie ocena jakości życia chorych przy pomocy zwalidowanych kwestionariuszy.

Co więcej, jako tzw. follow-up działania interwencji ponownie zostaną wykonane wyżej wymienione badania. W badaniu zostaną także ocenione objawy kliniczne niedoborów odporności oraz zgłaszane przez pacjentów dolegliwości zdrowotne w formie ankiety.

4. SPODZIEWANE ZNACZENIE WYNIKÓW BADAŃ Z OKREŚLENIEM WPŁYWU NA ROZWÓJ DYSCYPLINY (max. 1500 znaków ze spacjami):

Przywrócenie równowagi w obrębie układu pokarmowego niesie za sobą szereg korzyści, poprawia wchłanianie mikro- i makroelementów oraz witamin, które są kluczowe do prawidłowego działania układu odpornościowego. Poprzez modyfikację mikrobioty jelitowej wzrasta szczelność bariery jelitowej, co ogranicza przenikanie substancji toksycznych i patogenów, zmniejszając ryzyko infekcji i chorób przewlekłych. Kolonizacja prawidłową florą jelitową ogranicza rozwój flory patogennej i stymuluje układ odpornościowy.

Należy zaznaczyć, że pierwotne i wtórne niedobory odporności są ogromnym problemem socjoekonomicznym. Średni roczny koszt leczenia jednego pacjenta z WBO wymagającego substytucji immunoglobulin to 66 765,96 zł i dotyczy to tylko kosztu podania leku. W związku z faktem, że u chorych występuje zwiększona skłonność do infekcji, szczególnie drobnoustrojami atypowymi i wielolekoopornymi koszty diagnostyki i leczenia podczas każdej hospitalizacji znacznie przewyższają rekompensatę otrzymywaną z NFZ i zwiększają zadłużenie placówki zdrowia. Wysokie koszty leczenia dotyczą również chorych z wtórnymi niedoborami odporności, szczególnie otrzymującymi leczenie immunosupresyjne. Dotyczy to licznej grupy chorych obejmującej m.in. dziedziny takie jak alergologia (leczenie astmy), reumatologia, gastroenterologia, hematologia i onkologia. Koszt antybiotykoterapii szpitalnej 5-dniowej w przypadku antybiotyków szerokospektralnych wynosi kilkaset złotych do nawet kilku tysięcy złotych, a w przypadku leczenia przeciwwgrzybiczego koszty te są znacznie wyższe.

Proponowane badania mogą przynieść wielowymiarowe korzyści, nie tylko dla pacjenta, ale również dla pozostałych składowych szeroko pojętej ochrony zdrowia.

PROJECT DESCRIPTION

1. TITLE OF THE PROJECT:

The role of gastrointestinal homeostasis in immunodeficiencies

2. RESEARCH OBJECTIVE AND SIGNIFICANCE OF THE RESEARCH PROBLEM ADDRESSED:(max. 3000 characters with spaces)

3. CONCEPT, PLAN AND METHODOLOGY OF THE RESEARCH PROJECT(max. 4000 characters with spaces):

4. EXPECTED SIGNIFICANCE OF RESEARCH RESULTS AND IMPACT ON THE DEVELOPMENT OF THE DISCIPLINE(max. 1500 characters with spaces):

