

Streszczenie

Nieswoiste choroby zapalne jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease, IBD), do których zaliczamy chorobę Leśniowskiego Crohna (ang. Crohn's disease, CD), wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. Colitis ulcerosa, CU) oraz niesklasyfikowaną nieswoistą chorobę zapalną jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease – unclassified, IBD-U), należą do przewlekłych chorób przewodu pokarmowego. Jak dotąd etiologia IBD pozostaje niewyjaśniona, co nie pozwala na pełne wyleczenie choroby.

W trakcie diagnostyki oraz monitorowania IBD niezbędnym jest wykonanie licznych badań, w tym badań endoskopowych. Ze względu na obserwowany w ostatnich dekadach wzrost zachorowalności na IBD wśród dzieci, potrzebne stało się poszukiwanie markerów uszkodzenia jelit, które pozwoliłyby na ograniczenie wykonania inwazyjnych badań, zwłaszcza w tej grupie wiekowej. Dotychczas do praktyki klinicznej wprowadzono pomiary kilku nowych markerów w tym: białko C-reaktywne (CRP), przeciwciała ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) i ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies) oraz kalprotektynę (fCal) w stolcu.

Celem pracy doktorskiej było ustalenie możliwości zastosowania wybranych lipidów, metaloproteinazy-9 macierzy pozakomórkowej (ang. matrix metalloproteinase-9, MMP-9) i tkankowego inhibitora metaloproteinazy -1 macierzy pozakomórkowej (ang. tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, TIMP-1) jako markerów IBD, oraz ocena korelacji wyżej wymienionych markerów z rutynowo oznaczanymi markerami stanu zapalnego, z aktywnością kliniczną choroby wyrażoną w odpowiednich skalach: dla UC – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) oraz dla CD – Pediatric Crohns Disease Activity Index (PCDAI) oraz z aktywnością endoskopową choroby w oparciu o skalę Mayo dla UC oraz Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) dla CD, a także z oceną fenotypu według klasyfikacji paryskiej (Paris classification).

Badaniem objęto dzieci z nowo rozpoznanym IBD, hospitalizowane w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia i Alergologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Grupę porównawczą stanowiły dzieci z prawidłowym stężeniem fCal (<50ug/g), po wykluczeniu choroby zapalnej jelit. Przeprowadzenie badań zostało poprzedzone uzyskaniem zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Rodzic/opiekun prawny musiał wyrazić pisemną zgodę przed wzięciem udziału przez dziecko w badaniu. U wszystkich pacjentów wykonano oznaczenie parametrów stanu

zapalnego w tym CRP, odczynu Biernackiego (OB), liczby płytek (PLT), leukocytów (WBC), stężenie albuminy, oraz fCal. Stężenie MMP-9 i TIMP-1 w surowicy i kale oznaczono za pomocą komercyjnych testów immunoenzymatycznych zgodnie z instrukcją producenta. Ocenę stężenia lipidów wykonano za pomocą ultrawysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemowym spektrometrem mas.

W pierwszej publikacji wykazano znamienne wyższe stężenie wybranych ceramidów, w tym C16:0-Latosylceramidu (C16:0-LacCer), C18:0-Ceramidu (C18:0-Cer), C18:1-Ceramidu (C18:1-Cer), C20:0-Ceramidu (C20:0-Cer) oraz C24:0-Ceramidu (C24:0-Cer) w grupie dzieci z IBD w odniesieniu do grupy porównawczej. Stwierdzono przydatność C16:0-LacCer w różnicowaniu pacjentów z IBD i grupy porównawczej oraz różnicowaniu pacjentów z CD i UC. Ponadto wykazano dodatnią korelację C18:0-Cer i C18:1-Cer z PLT i OB w grupie pacjentów z UC.

W kolejnej pracy stwierdzono znamienne wyższe stężenie MMP-9 i TIMP-1 w surowicy oraz kale dzieci z UC w porównaniu do dzieci z grupy odniesienia. Wykazano przydatność MMP-9 i TIMP-1 w różnicowaniu dzieci z UC od grupy porównawczej, a także w dyskryminowaniu pacjentów z różną lokalizacją bądź nasileniem zmian w jelicie grubym. W grupie badanej wykazano znamienne, dodatnią korelację stężenia MMP-9 w surowicy z CRP, WBC, PLT, skalą Mayo i zasięgiem zmian wg skali Paryskiej. Z kolei stężenie TIMP-1 w grupie badanej korelowało z CRP, OB, PLT, skalą PUCAI i zasięgiem zmian wg klasyfikacji paryskiej.

W pracy poglądowej, będącej ostatnią częścią rozprawy doktorskiej, podsumowano doniesienia na temat profilowania metabolomicznego u dzieci z IBD. W tej pracy podkreślono możliwość zastosowania metabolomiki w badaniach nad poszukiwaniem nowych markerów choroby oraz nowych celów terapeutycznych. Zwrócono uwagę, że analiza uzyskanych danych może posłużyć do lepszego zrozumienia mechanizmów będących u podstawy chorób z grupy IBD.