

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych jest jedną ze standardowych metod leczenia nowotworów krwi oraz wielu innych chorób. Procedura ta polega na podaniu choremu wysokodawkowej chemioterapii, a następnie przetoczeniu komórek krwiotwórczych pobranych od odpowiednio dobranej dawcy. Niestety procedura ta związane jest z wysokim (do 40%) ryzykiem śmierci z powodu powikłań, zwłaszcza zakażeń oraz choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) czyli „ataku” limfocytów T dawcy na tkanki gospodarza rozpoznawane jako obce. Zwiększone ryzyko infekcji wynika nie tylko z upośledzenia odporności po transplantacji, ale również z uszkodzenia naturalnych barier chroniących człowieka przed zakażeniami, między innymi tzw. bariery jelitowej. Jest to złożona struktura, w której skład wchodzi mikroflora jelitowa, nabłonek jelitowy z warstwą śluzu oraz komórki układu immunologicznego, nerwowego i krwionośnego. W normalnych warunkach bariera ta jest nieprzepuszczalna dla bakterii bytujących w jelitach i cząstek trawionych pokarmów. Większość zakażeń w okresie poprzyszczepowym ma etiologię endogenną tzn. spowodowana jest bakteriami, bytującymi w organizmie chorego już przed infekcją. Wynika to, m.in. z przenikania drobnoustrojów występujących w jelitach do płynów ustrojowych. Dotychczasowe badania wskazują że szczelność bariery jelitowej jest podtrzymywana wskutek interakcji nabłonka jelitowego z fizjologiczną florą jelitową i jej metabolitami. Jeżeli skład tej flory jest zaburzony np. przez antybiotyki lub chemioterapię, dochodzi do zwiększonej podatności na uszkodzenie bariery jelitowej podczas transplantacji, zwiększenie jej przepuszczalności, a co za tym idzie przenikania drobnoustrojów jelitowych do organizmu i ogólnoustrojowych infekcji. Ponadto uważa się, że antygeny i metabolity mikroflory mają zasadniczy wpływ na wykształcanie się odpowiedzi immunologicznej po transplantacji, mogą nasilać lub hamować GvHD.

Celem projektu jest weryfikacja powyższej hipotezy. Planowane jest wykazanie uszkodzenia bariery jelitowej i zmian jej przepuszczalności oraz zmian w składzie oddziałujących na ustrój metabolitów mikrobioty występujących po transplantacji.

Badaniem zostaną objęci pacjenci poddawani transplantacji komórek krwiotwórczych z powodu nowotworów hematologicznych. Analizowane będą dane kliniczne (m.in. częstości spożywania poszczególnych grup pokarmów, choroby jelita w wywiadzie, przebyta antybiotykoterapia, rodzaj kondycjonowania, dane dotyczące przeszczepu, podawane leki) oraz wyniki badań dodatkowych. Wśród tych ostatnich zastosowane będą m.in. badanie biomarkerów uszkodzenia nabłonka jelit (zonulina, B-defensyna, kalprotektyna), test czynnościowy absorpcji dwucukrów (test laktuloza-mannitol), ocena zmian w ilości metabolitów bakteryjnych (krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz siarczanu indoksyli) w kale i surowicy.

Badanie umożliwi dokładną analizę otrzymanych danych w kierunku korelacji z częstością GvHD i powikłań infekcyjnych oraz śmiertelnością związaną z transplantacją.

Nowe informacje pomogą w przyszłości opracować metody monitorowania stanu układu pokarmowego oraz strategie prowadzące do zachowania składu mikroflory jelitowej i szczelności bariery jelitowej oraz poprawy wyników leczenia pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.