

ABSTRAKT

Idiopatické střevní záněty (IBD) jsou skupinou multifaktoriálně podmíněných chorob s celosvětově narůstající incidencí. Dvěma nejlépe definovanými fenotypy jsou Crohnova choroba a ulcerózní kolitida (UC). Idiopatický střevní zánět doprovázející primární sklerózující cholangitidu (PSC), progresivní onemocnění žlučovodů vedoucí k jaterní cirhóze, je pro svá klinická a patofyziologická specifika považován za samostatný fenotyp IBD (tzv. PSC – IBD).

Cílem experimentální části této práce bylo zejména definovat specifika PSC – IBD v klíčových oblastech podílejících se na patogenezi IBD, kterými jsou: složení střevní mikrobioty, porucha střevní bariéry, genetická predispozice a aberantní imunologická odpověď. Dalším cílem práce bylo popsat vztah IBD k transplantaci jater a vzniku neoplazií na základě analýzy klinických dat pacientů sledovaných v zázemí transplantačního centra.

Za použití metod paralelní sekvenace jsme odhalili specifickou kompozici bakteriální a mykobiální mikrobioty u PSC – IBD, která se odlišovala od kompozice u UC a kontrol rekrutovaných ze zdravé české populace. V práci jsme odhalili četné sérové biomarkery, úzce korelující s jednotlivými fenotypy IBD či specifickými klinickými kofaktory. Některé z těchto nálezů prokazují klíčovou úlohu střevní bariéry v patogenezi zkoumaných chorob. Zároveň jsme charakterizovali protilátkovou a buněčnou odpověď, která u různých podtypů IBD vykazovala signifikantní rozdíly. Na největším českém souboru pacientů po transplantaci jater pro PSC jsme v rámci retrospektivní studie prokázali klíčovou úlohu střevního zánětu na míru rekurence PSC, a tím i na prognózu jaterního štěpu. V dané kohortě pacientů jsme pomocí HLA-typizace taktéž prokázali význam genetické predispozice. U pacientů transplantovaných pro PSC jsme též zhodnotili riziko rozvoje biliárních a kolorektálních neoplazií. U pacientů resekovaných pro fokální pankreatickou masu jsme popsali vztah autoimunitní pankreatitidy (choroby významně asociované s IBD) k rozvoji karcinomu slinivky břišní.

Na výsledky této práce v budoucnu navážou další projekty v dané výzkumné oblasti. Prezentované závěry mohou dopomoci ke stanovení pro praxi relevantních biomarkerů či terapeutických cílů a k identifikaci pacientů se zvýšeným klinickým rizikem.