

## Abstrakt

Dysbióza střevní mikrobioty, alterace ochrany střevní sliznice, nepatřičná imunitní odpověď a poškození střevní bariéry jsou typické znaky patogeneze nekrotizující enterokolitidy (NEC) a nespecifických střevních zánětů (IBD). I přes intenzivní výzkum, zůstává příčina vzniku těchto chorob nejasná a jejich diagnostika a predikce průběhu jsou stále problematické. Proto jsme analyzovali význam biomarkerů asociovaných se zánětlivou odpovědí ve střevě s ohledem na různé aspekty dysfunkce střevní bariéry v patogenezi obou nemocí s cílem zlepšit diagnostiku, predikovat průběh nemoci.

Pomocí metody ELISA jsme zjistili, že kojenci, u kterých došlo později k rozvoji NEC, mají významně vyšší hladinu proteinu vázajícího mastné kyseliny ve střevě (I-FABP), než kojenci, u kterých došlo později k rozvoji sepse, a to již v prvních hodinách od doby podezření na NEC. Stanovení I-FABP v moči mělo vysokou sensitivitu (81%) a specificitu (100%) a jeho doplnění k současně používanému zlatému standardu pro diagnostiku NEC umožnilo zvýšení sensitivity a negativní prediktivní hodnoty. Zjistili jsme, že sérový amyloid A (SAA) byl nejsilnějším faktorem pro predikci nejzávažnějšího stádia NEC. Kombinace střevní a jaterní formy FABP s SAA predikovala délku hospitalizace u pacientů s NEC a nízká hladina SAA predikovala rychlejší dosažení plného enterálního příjmu.

Pomocí proteinového mikročipu, metody ELISA a průtokové cytometrie jsme dále provedli širokospektrou analýzu biomarkerů v séru a také specifické anti-mikrobiální B a T buněčné odpovědi proti střevním komenzálním bakteriím. Zjistili jsme, že proteiny systému matrix metaloproteináz byly nejsilnějším faktorem umožňující rozlišení pacientů s IBD od zdravých jedinců. Osteoprotegerin umožnil rozlišit pacienty s UC nebo PSC-IBD a v kombinaci s I-FABP, CXCR-1 a TIMP-1 umožnil také rozlišení pacientů s UC od CD. Imunitní odpověď IBD pacientů na vybrané komenzální bakterie byla podobná jako u zdravých jedinců. U pacientů s CD jsme zjistili nižší protilátkovou odpověď s významným snížením protilátek třídy IgA proti *Faecalibacterium* a *Bacteroidetes*. U pacientů s CD jsme dále zjistili zvýšenou T lymfocytární odpověď proti těmto bakteriím.

Zjistili jsme, že pomocí vyšetření hladiny proteinu I-FABP jsme byli schopni rozlišit pacienty s NEC a sepsí, a jeho kombinace s jinými biomarkery může být užitečná při managementu NEC. Naše výsledky zdůrazňují důležitost funkce střevní bariéry a imunitní odpovědi proti komenzálním bakteriím a poukazují na specifické rozdíly v patogenezi mezi různými formami IBD.