

lek. Kinga Jaworska

**Przepuszczalność bariery jelito-krew jako marker zaburzeń
ogólnoustrojowych.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Marcin Ufnal

Zakład Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2020

Przepuszczalność bariery jelito-krew jako marker zaburzeń ogólnoustrojowych.

Bariera jelito-krew pełni ważną funkcję selektywnego wchłaniania substancji odżywczych a jednocześnie ochrony przed przenikaniem szkodliwych cząsteczek ze światła jelita. Uszkodzenie bariery jelito-krew może mieć miejsce zarówno w chorobach jelit, jak i w chorobach układu krążenia i chorobach metabolicznych. Dochodzi w nich do upośledzenia perfuzji jelit w wyniku zmian hemodynamicznych lub naczyniowych. Zaburzone funkcjonowanie bariery jelito-krew może spowodować zwiększoną penetrację metabolitów bakteryjnych do krwiobiegu. W związku z powyższym upośledzona bariera jelito-krew i wzrost stężenia metabolitów we krwi może być markerem oraz potencjalnym punktem uchwytu terapii tych chorób.

Bakterie jelitowe produkują szereg związków o dużym potencjale biologicznym takich jak metyloaminy oraz krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe. Mogą one wywierać zarówno korzystny, jak i niekorzystny wpływ na organizm. Wykazano na przykład, że wzrost stężenia we krwi tlenu trimetyloaminy (TMAO), powstającego w wątrobie z trimetyloaminy (TMA, metabolitu bakterii jelitowych), jest pozytywnie skorelowany ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Mechanizmy prowadzące do wzrostu jego stężenia we krwi pozostają niejasne. Ważnym czynnikiem może być zwiększone przechodzenie TMA przez barierę jelito-krew. Dotychczas niewiele wiadomo, w jaki sposób zmiany morfologiczne i czynnościowe, które zachodzą w jelitach w chorobach ogólnoustrojowych wpływają na przepuszczalność bariery dla poszczególnych metabolitów.

Celem prezentowanych badań było stworzenie optymalnej metody oceniającej funkcję (przepuszczalność) bariery jelito-krew, która nie wymaga podawania substancji egzogennych i jest niezależna od czynników takich jak dieta. Kolejnym aspektem badań było poznanie zmian, jakie zachodzą w stężeniach metabolitów bakteryjnych z wiekiem oraz w nadciśnieniu tętniczym.

Opracowano metodykę badania bariery jelito-krew przy użyciu metabolitów bakteryjnych u szczurów (Publikacja nr 1). Następnie opracowana została nieinwazyjna metoda o potencjale klinicznym. Na podstawie stosunku stężenia metabolitów we krwi do stężenia w kale wyznaczany jest stopień przepuszczalności jelit. Metoda wymaga jedynie

pobrania próbki kału oraz krwi obwodowej, w związku z tym jest stosunkowo nieinwazyjna i prosta do wykonania. Jednocześnie, dzięki wykorzystaniu stosunku stężeń, jest ona niezależna od czynników zmiennych osobniczo, takich jak dieta czy skład flory bakteryjnej. Metodę tę przetestowano na modelu zwierzęcym zapalenia jelita oraz u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. Działanie metody potwierdził wzrost przepuszczalności bariery dla metabolitów bakteryjnych (krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych) u szczurów oraz pacjentów z zapaleniem jelita w porównaniu do grup kontrolnych. Dodatkowo, zmiany te były dodatnio skorelowane z klasycznie wykorzystywanymi markerami funkcji jelita (Publikacja nr 2).

Oceniono zmiany morfologiczne i czynnościowe, w tym przepuszczalność dla TMA, jakie zachodzą w jelicie wraz z wiekiem u szczurów szczepu Sprague Dawley i Wistar Kyoto, a także zmiany indukowane nadciśnieniem tętniczym (szczury szczepu SHR – Spontaneously Hypertensive Rats). Dodatkowo zbadano potencjał terapeutyczny enalaprilu, inhibitora konwertazy angiotensyny, w przywracaniu fizjologicznej funkcji bariery jelito-krew.

Zarówno szczury z nadciśnieniem tętniczym jak i szczury starsze wykazały zwiększoną przepuszczalność okrężnicy dla TMA, czemu towarzyszyły zmiany morfologiczne i hemodynamiczne w okrężnicy (Publikacja nr 3 i 4). Szczury pojęne enalaprilem wykazały poprawę w zakresie zmian patologicznych w okrężnicy indukowanych nadciśnieniem tętniczym. W związku z tym bariera jelito-krew jest potencjalnym punktem uchwytu terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Podsumowując, zmiany funkcjonalne bariery jelito-krew mogą być skutecznie ocenione za pomocą opracowanej metody z użyciem stosunku stężeń metabolitów bakteryjnych. Ze względu na nieinwazyjny charakter metoda może być wykorzystana zarówno w warunkach eksperymentalnych, jak i klinicznych. Ponadto choroby sercowo-naczyniowe takie jak nadciśnienie tętnicze mogą charakteryzować się zwiększoną przepuszczalnością bariery jelito-krew dla metabolitów bakteryjnych, co może negatywnie wpływać na przebieg choroby podstawowej. Co więcej, wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego wraz z wiekiem może być po części spowodowany wzrostem stężenia toksycznych metabolitów w osoczu z powodu uszkodzenia jelit.