

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

**OBJAWY NIEPOŻĄDANE WSPÓŁCZESNYCH TERAPII NIESWOISTYCH  
CHORÓB ZAPALNYCH JELIT – ANALIZA PROBLEMU ORAZ MOŻLIWE NOWE  
CELE TERAPEUTYCZNE**

lek. Marcin Włodarczyk

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna

Zakład Biochemii

Międzywydziałowa Katedra Chemii i Biochemii Medycznej

Wydział Lekarski



Łódź 2018

## Streszczenie w języku polskim

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), do których zaliczamy chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekłe zaburzenia budowy i funkcji przewodu pokarmowego, z przemiennymi okresami nawrotów i remisji. Patogeneza chorób zapalnych jelit jest uwarunkowana m.in. przez czynniki środowiskowe.

NChZJ mogą rozwinąć się w każdym wieku, ale najczęściej dotyczą osób młodych, ze szczytem zapadalności przypadającym na 15.-25. rok życia. W tej grupie wiekowej charakteryzują się dużą aktywnością i częściej niż u starszych pacjentów prowadzą do rozwoju poważnych powikłań jelitowych i/lub pozajelitowych. Młodzi pacjenci niejednokrotnie bagatelizują występujące objawy, niechętnie poddają się badaniom diagnostycznym, nie przestrzegają zaleceń terapeutycznych i nie zawsze w pełni akceptują ograniczenia związane z przewlekłą chorobą.

Dzisiejsza medycyna nie potrafi całkowicie wyleczyć NChZJ, a celem terapii jest uzyskanie i podtrzymanie remisji, czyli takiego stanu, kiedy choroba jest nieaktywna, a objawy całkowicie ustępują. Obecnie dostępne terapie pozwalają na lepsze kontrolowanie przebiegu choroby, jednak wiążą się z ryzykiem występowania objawów niepożądanych. W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie zaczynają budzić paradoksalne reakcje zapalne indukowane przez terapie NChZJ. Dlatego też poszukiwanie nowych terapii wolnych od objawów niepożądanych pozwalających na skuteczną indukcję i podtrzymanie remisji jest ważnym wyzwaniem współczesnej medycyny.

Celem rozprawy doktorskiej była analiza objawów niepożądanych występujących podczas współcześnie stosowanych terapii w NChZJ oraz poszukiwanie nowych molekularnych celów terapeutycznych.

W ramach rozprawy przeprowadzono:

- szczegółową analizę objawów niepożądanych występujących podczas terapii NChZJ;
- badanie wybranych szlaków zapalnych zaangażowanych w patogenezę zmian jelitowych w NChZJ.

Na podstawie uzyskanych wyników badań stwierdzono występowanie powikłań w trakcie terapii NChZJ takich jak zmiany skórne oraz epizody zakrzepowo-zatorowe, które wymagają interdyscyplinarnego podejścia klinicznego i profilaktyki.

Wykazano również, że receptory GPR30 i GPR55 odgrywają istotną rolę w procesie zapalnym u pacjentów z NChZJ, a poziom ich ekspresji może wpływać na nasilenie przebiegu

klinicznego choroby. Receptory te mogą stać się atrakcyjnym celem dla nowych leków w leczeniu pacjentów z NChZJ.

## **Streszczenie w języku angielskim**

Crohn's disease and ulcerative colitis are a group of chronic conditions known as Inflammatory Bowel Diseases (IBD), which affect structure and functionality of gastrointestinal tract. Etiology of IBD is not fully understood, however there is evidence that environmental and immunoregulatory factors play a role in their pathogenesis.

IBD may develop in any age, but adolescents and young adults, aged from 15 to 25 years old, are characterized by a greater incidence rate. In these patients disease tends to have higher activity and, more commonly than in elderly patients, leads to more severe intestinal and non-intestinal manifestations. Also, young patients often neglect their symptoms and disease, what may lead to poor patient compliance during treatment.

Currently, IBD cannot be fully cured, and the major aim of the treatment is to obtain and maintain remission, a condition when disease is inactive and symptomless. Available therapies allow improved maintenance of remission, however they are linked with higher risk of multiple side effects. In recent years there has been a noteworthy increase in interest in inflammatory reactions induced by modern IBD therapies.

The aim of this PhD dissertation was to analyze the side effects of currently available therapies and to investigate novel, potential molecular targets, which may help to optimize the treatment of IBD and minimize the occurrence of side effects.

This PhD dissertation included:

- a detailed analysis of adverse reactions during IBD therapy;
- a study of selected inflammatory pathways involved in the pathogenesis of intestinal lesions in IBD

Based on the results, it was found that complications such as skin lesions and thromboembolic episodes are observed in the clinical treatment of IBD, and require interdisciplinary clinical approach and prophylaxis.

It was also found that GPR30 and GPR55 receptors play an important role in the pathogenesis of inflammatory intestinal lesions in IBD patients, affecting the severity of the clinical course of the disease. These receptors may become an attractive target for new drugs in the treatment of IBD patients.