

WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO
Szkola Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU	dr hab. n. med. Katarzyna Napiórkowska-Baran, prof. UMK
AFILIACJA AUTORA PROJEKTU (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Szpital Uniwersytecki nr 2 im dra Jana Bizela w Bydgoszczy Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz kikalerg@cm.umk.pl, 52 365 5416 5554
DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY (zaznaczyć właściwą)	☐ NAUKI FARMACEUTYCZNE ☒ NAUKI MEDYCZNE ☐ NAUKI O ZDROWIU

CZĘŚĆ A:
OPIS PROJEKTU

1. TEMAT PROJEKTU:
Ocena stężenia i wpływ wybranych nieodżywczych składników pokarmowych o działaniu immunomodulującym na szczelność bariery jelitowej u pacjentów z chorobami onkologicznymi
2. STRESZCZENIE PROJEKTU (max. 1000 znaków ze spacjami):
Nowotwory są drugą – po chorobach układu krążenia – najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Szacuje się, że do 2040 roku liczba nowych przypadków nowotworów wzrośnie o ponad 50% w porównaniu z 2020 rokiem. Celem projektu jest ocena wpływu wybranych nieodżywczych składników pokarmowych o działaniu immunomodulującym (m.in. witamina D, żelazo, kwas foliowy, witamina B12) na szczelność bariery jelitowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi. U chorych onkologicznych często dochodzi do dysbiozy oraz uszkodzenia bariery jelitowej w wyniku terapii przeciwnowotworowej. Projekt zakłada oznaczenie biomarkerów szczelności (zonulina, test laktuloza/mannitol, kalprotektyna) oraz wprowadzenie interwencji żywieniowej i ocenę jej skuteczności. Badanie pozwoli na identyfikację potencjalnych strategii wspierających funkcję bariery jelitowej i poprawiających przebieg leczenia onkologicznego.

3. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):

Błona śluzowa jelit stanowi kluczową barierę między światłem przewodu pokarmowego a krążeniem ogólnoustrojowym, zapewniając przy tym selektywną przepuszczalność – umożliwia wchłanianie składników odżywczych i wody, jednocześnie zapobiegając przedostawaniu się patogenów, toksyn oraz niestrawionych antygenów pokarmowych do krwiobiegu.

U pacjentów z chorobami nowotworowymi dochodzi do zaburzeń szczelności jelit, co może wynikać z:

- wpływu samego nowotworu – niektóre nowotwory (np. jelita) prowadzą do miejscowego uszkodzenia bariery
- stanu zapalnego – przewlekła aktywacja układu odpornościowego, obecność cytokin prozapalnych (IL-6, TNF- α) i stres oksydacyjny osłabiają integralność nabłonka
- terapii onkologicznej: chemioterapia uszkadza komórki nabłonka jelitowego, prowadząc do atrofii kosmków jelitowych i wzrostu przepuszczalności, radioterapia powoduje zapalenie błony śluzowej (mucositis), zwiększając ryzyko translokacji bakteryjnej, immunoterapia i inhibitory punktów kontrolnych mogą wywoływać enteropatie autoimmunologiczne
- zaburzeń mikrobioty jelitowej – dysbioza przyczynia się do wzrostu przepuszczalności jelit.

Nieszczelność bariery jelitowej u pacjentów onkologicznych prowadzi do:

- zwiększonego ryzyka translokacji bakteryjnej co zwiększa ryzyko infekcji ogólnoustrojowych
- przewlekłego stanu zapalnego powodując przyspieszenie progresji nowotworu
- zaburzeń metabolicznych - utrudniając wchłanianie składników odżywczych i niekiedy kacheksji
- pogorszenia skuteczności terapii onkologicznej, m.in. mikrobiota wpływa na odpowiedź na immunoterapię.

Włączenie oceny szczelności bariery jelitowej do standardowej opieki onkologicznej może przyczynić się do zmniejszenia powikłań, poprawy jakości życia pacjentów i zwiększenia skuteczności terapii nowotworowych.

Cel główny:

Ocena, w jaki sposób wybrane składniki pokarmowe o działaniu immunomodulującym wpływają na szczelność bariery jelitowej u pacjentów z chorobami onkologicznymi oraz analiza biomarkerów tej szczelności.

Cele szczegółowe:

1. Oznaczenie poziomów biomarkerów szczelności bariery jelitowej (zonulina, test laktuloza/mannitol, kalprotektyna) u pacjentów z nowotworami.
2. Analiza poziomów wybranych składników o działaniu immunomodulującym: wit. D, żelazo, utajona zdolność wiązania żelaza (TIBC), kwas foliowy, wit. B12.
3. Zbadanie korelacji między biomarkerami szczelności jelit a stanem hematologicznym (morfologia z rozmazem).
4. Ocena wpływu nowotworu i ewentualnej terapii przeciwnowotworowej na funkcję bariery jelitowej.
5. Określenie potencjalnych strategii dietetycznych i suplementacyjnych mogących wspierać

integralność bariery jelitowej u pacjentów onkologicznych.

Znaczenie badania:

1. Nowotwory i ich leczenie mogą prowadzić do dysbiozy i zaburzeń szczelności bariery jelitowej, co wpływa na procesy immunologiczne i może zwiększać ryzyko infekcji oraz przewlekłego stanu zapalnego.
2. Wprowadzenie skutecznych strategii immunożywnościowych może poprawić jakość życia pacjentów i wpłynąć na przebieg leczenia onkologicznego.
3. Wyniki mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia roli barier jelitowych w chorobach nowotworowych oraz wprowadzenia biomarkerów szczelności jelitowej do rutynowej diagnostyki onkologicznej.

4. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):

Nowotwory są drugą – po chorobach układu krążenia – najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Szacuje się, że do 2040 roku liczba nowych przypadków nowotworów wzrośnie o ponad 50% w porównaniu z 2020 rokiem, m.in. z powodu starzenia się populacji, niezdrowego stylu życia, ekspozycji na czynniki środowiskowe i genetycznych predyspozycji.

Bariera jelitowa składa się z kilku elementów: połączeń ścisłych (tight junctions, TJ) – struktury białkowe (np. okludyna, kładyny, zonulina), które regulują przepuszczalność międzykomórkową; komórek nabłonka jelitowego, śluzu jelitowego – który zawiera immunoglobuliny IgA i czynniki przeciwbakteryjne oraz mikrobioty jelitowej – która wpływa na szczelność bariery i modulację układu immunologicznego.

Wspieranie integralności bariery jelitowej u pacjentów onkologicznych może zmniejszyć ryzyko powikłań i poprawić skuteczność terapii. W tym celu stosuje się m.in. suplementację immunomodulującą: wit. D – wspomaga regenerację nabłonka jelitowego i redukuje stan zapalny, żelazo, wit. B12 i kwas foliowy – wspierają proliferację komórek nabłonka, probiotyki i prebiotyki – odbudowują mikrobiotę jelitową i zmniejszają translokację bakteryjną.

Grupy badane:

1. Pacjenci ze schorzeniami onkologicznymi, w tym nowotworami litymi i schorzeniami onkohematologicznymi przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego oraz w trakcie leczenia (chemioterapia, immunoterapia, radioterapia).
2. Grupa kontrolna

Kryteria włączenia:

1. Rozpoznana choroba nowotworowa, pacjenci w różnym stadium leczenia.
2. Brak ostrych infekcji przewodu pokarmowego w momencie badania.
3. Wiek powyżej 18 roku życia

Kryteria wykluczenia:

1. Stosowanie probiotyków lub leków wpływających na mikrobiotę w ciągu ostatnich 30 dni.
2. Stosowanie preparatów żelaza, witaminy B12, kwasu foliowego, preparatów wielowitaminowych,
3. Zaawansowana niewydolność narządowa.

Procedura badawcza:

1. Pośrednia ocena prawidłowego odżywienia: pobranie próbek krwi – oznaczenie stężenia:

witaminy D, żelaza, TIBC, kwasu foliowego, witaminy B1, morfologii z rozmazem

2. Oznaczenie biomarkerów szczelności bariery jelitowej: pobranie próbek kału i oznaczenie: zonuliny – regulator przepuszczalności jelitowej, kalprotektyny – marker stanu zapalnego jelit; wykonanie testu laktuloza/mannitol – ocena przepuszczalności bariery jelitowej na podstawie wydalania cukrów w moczu

3. Wprowadzenie interwencji pod postacią suplementacji odpowiednich tj. uzależnionych od wyników, nieodżywczych składników pokarmowych: żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12, probiotyków, preparatów wielowitaminowych

4. Powtórna ocena biomarkerów szczelności bariery jelitowej po okresie interwencji w celu określenia jej skuteczności.

5. Analiza statystyczna uzyskanych danych w zakresie zależności pomiędzy poziomami wybranych składników odżywczych i nieodżywczych a funkcjonalnością bariery jelitowej oraz parametrami hematologicznymi.

6. Sformułowanie wniosków końcowych dotyczących potencjalnego wpływu wybranych składników na szczelność bariery jelitowej i stan ogólnego odżywienia pacjentów, wraz z rekomendacjami dotyczącymi dalszych badań i praktyki klinicznej.

Metody badawcze:

1. ELISA – oznaczenie stężenia zonuliny i kalprotektyny.
2. Spektrofotometria – oznaczenie stężeń witamin i mikroelementów.
3. Chromatografia gazowa – analiza metabolitów testu laktuloza/mannitol.
4. Analiza statystyczna – testy korelacyjne i analiza wariancji ANOVA do porównania grup pacjentów.

5. SPODZIEWANE ZNACZENIE WYNIKÓW BADAŃ Z OKREŚLENIEM WPLYWU NA ROZWÓJ DYSCYPLINY (max. 1500 znaków ze spacjami):

- Nowe podejście do diagnostyki pacjentów onkologicznych – ocena biomarkerów szczelności jelit może stać się elementem rutynowej diagnostyki wspierającej terapię przeciwnowotworową.
- Optymalizacja leczenia i suplementacji – identyfikacja niedoborów składników immunomodulujących pozwoli na lepsze dostosowanie terapii wspomagającej.
- Wpływ na strategię żywieniową – wyniki mogą dostarczyć dowodów na skuteczność immunożywienia w poprawie integralności bariery jelitowej.
- Redukcja powikłań infekcyjnych – lepsza kontrola szczelności jelit może zmniejszyć ryzyko zakażeń w trakcie leczenia onkologicznego.

Podsumowanie:

Projekt badający wpływ składników immunomodulujących na szczelność bariery jelitowej w nowotworach może przyczynić się do wdrożenia nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych. Szczegółowa analiza biomarkerów i ich korelacji z parametrami hematologicznymi oraz mikroelementami pozwoli na opracowanie wytycznych dotyczących wsparcia żywieniowego i immunologicznego u pacjentów onkologicznych.

6. PLANOWANA FORMA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

☐ MANUSKRYPT – tradycyjna forma rozprawy nieopublikowanej

☐ CYKL PUBLIKACJI – spójny tematycznie zbiór opublikowanych artykułów

☒ TRYB HYBRYDOWY – spójny tematycznie zbiór opublikowanych artykułów
i nieopublikowanych manuskryptów

