

Przedmiotem badań planowanego projektu będzie udział nowo opisanego receptora estrogenów GPER w chorobach zapalnych i czynnościowych układu pokarmowego, tj. w chorobie Leśniowskiego-Crohna (CD, ang. *Crohn's disease*), w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (UC, ang. *ulcerative colitis*), w zespole jelita drażliwego typu C i D (IBS-C/D, ang. *irritable bowel syndrome-constipation/diarrhea*) oraz w nowotworach jelita grubego (CRC, ang. *colorectal cancer*).

Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego zaliczane są do tzw. nieswoistych stanów zapalnych jelit (IBD, ang. *inflammatory bowel disease*). Oznacza to, że ich główną przyczyną jest długotrwały stan zapalny. Choroby zaliczane do IBD są stosunkowo częste. W Europie nawet 25 na 100 000 osób może cierpieć na jedną z form IBD, co w Polsce oznacza około 9 000 osób. Zespoły jelita drażliwego występują w społeczeństwie jeszcze częściej. Doniesienia epidemiologiczne wskazują, że nawet do 20% populacji może cierpieć na zaburzenia ze strony układu pokarmowego, które można zaliczyć do IBS, co oznacza, że około 3% wszystkich zgłoszonych do lekarzy pierwszego kontaktu dotyczy zaburzeń ze strony układu pokarmowego związanych z IBS. Niestety w przypadku IBS nie znamy przyczyny jego wystąpienia, co znacznie utrudnia zapobieganie i leczenie. Wskazuje się jednak, że w rozwoju IBS może być zaangażowany stan zapalny jelita. Rozpoznanie mechanizmów, które są przyczyną tych chorób, a także możliwość ich skutecznego leczenia jest istotna także, ponieważ u osób cierpiących na IBD i IBS podejrzewa się większe ryzyko wystąpienia nowotworów jelita grubego.

Częstość występowania chorób zapalnych i czynnościowych jelit stanowi duże obciążenie dla całego systemu opieki zdrowotnej, szczególnie w krajach rozwiniętych. Ponadto brak efektywnych metod leczenia jest także dużym obciążeniem dla pacjentów, którzy często odczuwają niedogodności związane z samą chorobą, ale także są sfrustrowani nieefektywnością leczenia, brakiem możliwości samorealizacji w życiu osobistym i zawodowym.

Celem badań będzie poznanie udziału sygnalizacji estrogenowej i próba odpowiedzi na pytanie, czy choroby zapalne i czynnościowe przewodu pokarmowego mogą predysponować do zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów jelita grubego. Ponieważ estrogeny, naturalnie występujące w organizmie człowieka hormony, uważane są za czynniki modulujące stan zapalny, w trakcie badań planujemy określić, czy u osób z chorobami jelita nie dochodzi do zmian poziomu receptorów dla estrogenów. Receptory estrogenów są to białka produkowane przez różne komórki naszego organizmu, które pozwalają komórkom reagować na pojawienie się estrogenów. Znamy trzy typy receptorów dla estrogenów – kanoniczne receptory ER α i ER β oraz opisany w ostatnich latach receptor GPER. Coraz więcej doniesień wskazuje na to, że zmiany w poziomie tych receptorów w komórkach mogą odpowiadać za rozwój wielu chorób. Nasze badania skupią się na receptorze GPER, ponieważ jego rola w naszym organizmie jest znacznie mniej poznana.

Poza analizę poziomu receptorów estrogenów w komórkach jelita pobranych od pacjentów chorych na IBD i IBS oraz nowotwory jelita grubego, prowadzone będą badania na modelu zwierzęcym indukowanej choroby Leśniowskiego-Crohna, które pozwolą na określenie wpływu aktywacji i inaktywacji receptora GPER na rozwój choroby. W poszukiwaniu mechanizmów odpowiedzialnych za różnicowanie ekspresji receptorów estrogenów w patologii jelita przeprowadzona będzie analiza metylacji regionów promotorowych genów receptorów estrogenów oraz ocena ekspresji mikroRNA istotnych dla receptora GPER i CRC. Te ostatnie badania pozwolą wykryć czy naturalne mechanizmy epigenetyczne występujące w naszym organizmie mają wpływ na rozwój choroby.