

Cytokiny są mediatorami odpowiedzi immunologicznej organizmu. Uczestniczą one również w regulacji funkcji rozrodczych samicy. Podczas cyklu płciowego zaangażowane są w kontrolowanie procesów jajnikowej steroidogenezy, folikulogenezy, a także przebudowy błony łuzowej macicy (endometrium). Mają one również ogromne znaczenie podczas implantacji zarodka, który jest kluczowym procesem decydującym o prawidłowym przebiegu i utrzymaniu ciąży u wszystkich ssaków. Ten swoisty dialog pomiędzy matką a płodem wymaga modulacji odpowiedzi układu immunologicznego matki na rozwijający się, antygenowo obcy zarodek. Z kolei, zaburzenia w liczbie komórek wydzielających cytokiny a także w ilości wydzielanych cytokin towarzyszą często chorobom układu rozrodczego.

Wczesniejsze badania zespołu wykazały, że w błonie łuzowej macicy wini rolę ma interakcja pomiędzy cytokinami i receptorami aktywowanymi przez proliferatory peroksisomów (PPAR), które należą do ligando-zależnej rodziny receptorów jądrowych pełniących rolę czynników transkrypcyjnych. Wykazaliśmy, że takie cytokiny jak interleukina 6 (IL-6) i interferon (IFN γ) modulowały ekspresję PPAR w tkance endometrium wini podczas cyklu rujowego oraz w okresie okołointplantacyjnym. Powyższe przesłanki skłoniły nas do postawienia hipotezy badawczej, która zakłada, że PPAR uczestniczą w regulacji syntezy cytokin w błonie łuzowej macicy wini w czasie wczesnej ciąży i cyklu rujowego oraz w okresie ostrego stanu zapalnego, a ponadto, że PPAR mogą być istotnym czynnikiem w powstawaniu procesów zapalnych w układzie rozrodczym. Powyższa hipoteza będzie weryfikowana w serii doświadczeń przeprowadzonych w warunkach *in vitro*. Badania będą prowadzone na skrawkach błony łuzowej macicy wini. W zadaniu pierwszym zaplanowano określenie udziału PPAR (α , β , γ) w procesie syntezy cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych oraz czynnika jądrowego B (molekuły sygnalizacyjnej zaangażowanej w proces powstawania odpowiedzi immunologicznej) w tkance endometrium w czasie dwóch kluczowych procesów decydujących o ustanowieniu oraz utrzymaniu ciąży – fazie macicznego rozpoznania ciąży oraz początkowej fazie implantacji. Zbadane zostanie również udział PPAR w syntezie prozapalnych i przeciwzapalnych cytokin w kluczowych etapach fazy lutealnej cyklu rujowego, a także na fazie lutealnej reprezentuje odpowiednio: pełną aktywność ciała łożnego i wysoką syntezę progesteronu oraz degradację ciała łożnego i obniżoną syntezę progesteronu. Celem zadania drugiego będzie określenie udziału PPAR (α , β , γ) w procesie syntezy cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych i czynnika jądrowego B w tkance endometrium podczas ostrego stanu zapalnego, wywołanego podaniem w warunkach *in vitro* endotoksyny bakteryjnej LPS. Z kolei, celem trzeciego zadania będzie określenie roli PPAR (α , β , γ) w procesie powstawania stanu zapalnego (indukowanego LPS) w endometrium wini. W tym zadaniu spodziewamy się, że zmiana aktywności poszczególnych izoform PPAR (poprzez zastosowane ligandy) zmieni wrażliwość badanej tkanki na endotoksynę bakteryjną wywołując reakcję zapalną i będzie tym czynnikiem kluczowym w rozwoju procesu zapalnego w układzie rozrodczym.

Uzyskane, w trakcie realizacji projektu, wyniki badań pozwolą nam na kompleksowe określenie roli PPAR w regulacji syntezy cytokin w tkankach układu rozrodczego wini, w zależności od stanu fizjologicznego lub patologicznego organizmu. Należy podkreślić, że winia jest bardzo dobrym modelem do wiadczenia do badania różnych procesów fizjologicznych/patologicznych ze względu na duże podobieństwo z człowiekiem pod względem wielu cech anatomicznych oraz przebiegu różnych procesów fizjologicznych. Z powodów etycznych często nie jest możliwe prowadzenie doświadczeń u człowieka i w takich właśnie okolicznościach zastosowanie modelu wini jest uzasadnionym i dobrym wyborem. W planowanym projekcie chcielibyśmy odpowiedzieć na następujące pytania: 1) czy zmiana aktywności PPAR wpływa na endometrialną syntezę cytokin – czynników, które modulują odpowiedź immunologiczną organizmu matki we wczesnym okresie ciąży (stan fizjologiczny) oraz 2) czy PPAR są ogniwem w przebiegu procesów zapalnych w układzie rozrodczym samicy (stan patologiczny). Prowadzenie takich badań w odniesieniu do ciąży jest uzasadnione, ponieważ modulacja odpowiedzi układu immunologicznego organizmu matki na rozwijający się, antygenowo obcy zarodek jest istotna w okresie okołointplantacyjnym. Zapewnia to skuteczną implantację i prawidłowy przebieg ciąży. Badanie tego procesu ma szczególne znaczenie, ponieważ w okresie okołointplantacyjnym u wini, ale również u innych gatunków, występuje największa śmiertelność zarodków (ok. 40%). Z kolei, badania dotyczące stanu zapalnego są również ważne, ponieważ zaburzają przebieg cyklu rujowego i utrudniają ciążę w ciąży. Stan zapalny układu rozrodczego jest często przyczyną usuwania zwierząt ze stada hodowlanego ze względu na problemy reprodukcyjne. Zatem, zaplanowane badania mają charakter poznawczy i przyczynią się do pełniejszego zrozumienia mechanizmów kontrolujących proces implantacji oraz powstawanie procesów zapalnych w układzie rozrodczym u wini.