

## **Popularnonaukowy opis badań prowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej**

Pomimo intensywnych badań oraz ciągłego postępu w leczeniu chorób przewodu pokarmowego odnotowuje się wzrost zachorowań na choroby zapalne i czynnościowe przewodu pokarmowego oraz raka jelita grubego. Wśród najczęściej diagnozowanych chorób zapalnych układu pokarmowego wyróżnia się chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego, których główną przyczyną jest długotrwały stan zapalny rozwijający się w jelicie. Z kolei, nawet do 20% wszystkich zgłoszeń w przychodniach gastroenterologicznych dotyczy zespołu jelita drażliwego. Przewlekły stan zapalny rozwijający się w jelicie prowadzi do uszkodzeń bariery epithelialnej jelit, zaburzeń perystaltyki, zmiany mikroflory, deregulacji odpowiedzi immunologicznej, jak również może przyczynić się do zwiększonego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego. W regulację wielu z tych procesów zaangażowane są estrogeny, które działając poprzez receptory estrogenów są uznanymi modulatorami odpowiedzi immunologicznej.

Celem prowadzonych badań jest określenie udziału sygnalizacji estrogenowej za pośrednictwem receptora estrogenów oddziałującego z białkami G w chorobach zapalnych i czynnościowych układu pokarmowego, tj. w chorobie Leśniowskiego-Crohna, we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, w zespole jelita drażliwego z przewagą zaparc lub biegunki oraz w raku jelita grubego w kontekście klasycznych receptorów estrogenów, tj. ER $\alpha$  i ER $\beta$  oraz produktów alternatywnego składowania genu kodującego ER $\alpha$  o masie cząsteczkowej 36 kDa oraz 46 kDa. Prowadzone badania podejmują również próbę odpowiedzi na pytanie czy choroby zapalne i czynnościowe układu pokarmowego mogą predysponować do zwiększonego ryzyka nowotworzenia jelita grubego.

W ramach prowadzonych badań zaplanowano analizę ekspresji receptora estrogenów oddziałującego z białkami G w wybranych chorobach zapalnych i czynnościowych układu pokarmowego oraz raku jelita grubego w porównaniu do komórek prawidłowych nabłonka jelita oraz klasycznych receptorów estrogenów, tj. ER $\alpha$  i ER $\beta$ , jak również krótszych form ER $\alpha$ , tj. ER $\alpha$ 36 i ER $\alpha$ 46. Wstępne analizy ujawniły deregulację sygnalizacji estrogenowej w patofizjologii jelit, co wskazuje na udział badanych receptorów estrogenów w progresji/rozwoju chorób zapalnych i czynnościowych układu pokarmowego oraz raku jelita grubego. Podjęta zostanie próba identyfikacji mechanizmów regulujących ekspresję receptora estrogenów oddziałującego z białkami G poprzez ocenę poziomu metylacji regionu promotorowego genu receptora estrogenów oddziałującego z białkami G i ekspresji wybranych mikroRNA specyficznych dla receptorów estrogenów i raka jelita grubego w badanych patologich jelit. Planowana jest również ocena udziału receptorów estrogenów w indukowanym modelu zwierzęcym choroby Leśniowskiego-Crohna oraz modelu zwierzęcym nowotworu jelita grubego w obecności specyficznych związków aktywujących i hamujących receptory estrogenów, co pozwoli na określenie roli sygnalizacji estrogenowej w wybranych patologich jelit.