

Poznanie molekularnych mechanizmów oddziaływań pomiędzy makrofagami i fibroblastami endometrium w procesach związanych z patogenezą endometrosis u kłaczy

Dr Anna Szóstek

Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN Olsztyn

Endometrosis (włóknienie endometrium, chronic degenerative condition) zdefiniowane jest jako aktywny lub nieaktywny proces włóknienia, który rozwija się wokół gruczołów błony śluzowej macicy oraz w zrębie łącznotkankowym. Włóknienie charakteryzuje się nadmiernym odkładaniem macierzy pozakomórkowej (ECM) i aktywacją fibroblastów. Proces zapalny jest związany z rozwojem włóknienia w parakryny sposób przez uwalnianie cytokin profibrotycznych i innych czynników z uszkodzonych tkanek i komórek zapalnych. Mediatorzy zapalne działają na komórki błony śluzowej macicy i wpływają na fibrogenezę i przebudowę ECM. Makrofagi (MΦ) są rekrutowane w miejscach uszkodzenia lub infekcji, a produkty ich wydzielania wpływają na otaczające mikrośrodowisko. Istnieją co najmniej dwie różne populacje makrofagów: „klasycznie” aktywowane MΦ1 i „alternatywnie” aktywowane MΦ2. Zarówno MΦ1, jak i MΦ2a są zaangażowane w procesy związane z rozwojem włóknienia w innych tkankach. Jednakże ich wpływ na komórki błony śluzowej macicy kłaczy jest nieznan. Nasza hipoteza badawcza głosi, iż: (a) w przebiegu endometrosis dochodzi do zwiększonego występowania MΦ1 i MΦ2a z przewagą MΦ2a; (b) MΦ1 wpływają na rozwój endometrosis u kłaczy poprzez wpływ na uwalnianie profibrotycznych mediatorów zapalnych z fibroblastów oraz różnicowanie miofibroblastów; (c) MΦ2a sprzyjają rozwojowi endometrosis poprzez zwiększenie proliferacji i migracji fibroblastów oraz odkładanie składników ECM, (d) czynniki wydzielane przez MΦ1 i MΦ2a aktywują szlaki sygnałowe: WNT/β-*kat*enina oraz Hippo, a także w ich działaniu pośredniczy metalopeptydaza (MMP)-9. Szczegółowe cele projektu obejmują określenie wpływu aktywowanych MΦ1 i MΦ2a na: (1) właściwości fibroblastów, ich funkcje wydzielnicze oraz odkładanie składników macierzy pozakomórkowej w badaniach *in vitro* i *in vivo*; (2) szlaki sygnałowe aktywowane podczas komunikacji makrofagów i fibroblastów. Głównym celem projektu jest zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw patogenezы endometrosis, co w przyszłości może przyczynić się do opracowania skutecznych strategii terapeutycznych. Jest to niezbędne narzędzie do poprawy wydajności rozrodczej kłaczy, skutecznej ochrony i zwiększenia zasobów genetycznych tych zwierząt. Ponadto skuteczne metody zapobiegania, czy też leczenia istniejących zmian włóknieniowych, nie są jeszcze dostępne w żadnym narzędziu. Zrozumienie wspólnych szlaków włóknienia może doprowadzić do opracowania takich terapii w innych narządach u różnych gatunków.