

Prawidłowe funkcjonowanie jelit wymaga precyzyjnej komunikacji między wyspecjalizowanymi typami komórek, które reagują na sygnały nerwowe i hormonalne z innych komórek i układów organizmu. Hormony płciowe, zwłaszcza estrogeny i wahania ich stężeń wynikające z wieku czy rozwoju organizmu np. dojrzewania lub menopauzy, mogą wywoływać zmiany epigenetyczne, które komplikują patogenezę i epidemiologię **nieswoistych zapaleń jelit (NZJ)**. NZJ charakteryzuje się niezakaźnym, przewlekłym stanem zapalnym przewodu pokarmowego, który powoduje znaczne pogorszenie jakości życia.

Zidentyfikowano kilka dokładnych szlaków molekularnych zaangażowanych w patogenezę NZJ, w tym rolę reagującego na stres czynnika transkrypcyjnego NRF2 (czynnik jądrowy erytroidalny 2 związany z czynnikiem 2). Warto zauważyć, że **aktywność transkrypcyjna NRF2 znacznie pogarsza się wraz z wiekiem i u samic myszy i można ją złagodzić poprzez modulację sygnalizacji estrogenowej**. Co więcej, bardziej ogólne badania wykazały, że wyniki histologiczne związane z indukowanym zapaleniem jelita grubego są poważniejsze u samic w porównaniu z samcami myszy, a leczenie samców myszy 17 $\beta$ -estradiolem złagodziło uszkodzenie jelit, wskazując na znaczącą rolę hormonów płciowych w rozwoju i progresji NZJ. Dlatego **myszy z nokautem NRF2 mogą być użytecznym modelem do badania etologii NZJ** i epizodów jej nawrotów bez stosowania szkodliwych leków do wywoływania zapalenia jelita grubego.

Do tej pory nasze badania koncentrowały się na weryfikacji nieprawidłowego fenotypu i funkcji okrężnicy u myszy NRF2 KO. Nie odnieśliśmy się do głównych mechanizmów przyczynowych upośledzenia, w tym identyfikacji typów komórek jelita dotkniętych chorobą. Dlatego w tym projekcie naszym celem jest sprawdzenie czy komórki nabłonkowe są głównym motorem wadliwej funkcji, a poprzez połączenie unikalnych modeli mysich i analiz o wysokiej przepustowości, chcemy przedstawić główne mechanizmy molekularne wyjaśniające obserwowany fenotyp. Równoległe, poprzez badania mechanistyczne, kompleksowo zajmiemy się najbardziej prawdopodobnymi przyczynami nieprawidłowego fenotypu, w tym składem mikrobiomu, modulacją neuro- i hormonalną. Co ważne, dostępne dane wskazują na kluczową rolę zarówno NRF2, jak i estrogenów w tych mechanizmach regulacyjnych. Jednak nikt do tej pory nie przeanalizował ich znaczenia w warunkach eksperymentalnych związanych z NRF2. Postawiliśmy hipotezę, że modulacja sygnalizacji estrogenowej mogłaby złagodzić objawy podobne do IBD.

*Naszym celem jest zbadanie przesłanki, że lokalny lub globalny brak aktywności transkrypcyjnej NRF2 reguluje funkcje jelit poprzez modulację czynników endokrynnych i/lub neurokrynnych i/lub mikroflory jelitowej, a ukierunkowanie na te procesy, przy niedoborze aktywności transkrypcyjnej NRF2 w jelicie, może zmienić rozwój i/lub progresję NZJ.* Hipoteza ta zostanie zweryfikowana przez **cztery** powiązane ze sobą **pytania badawcze**: **I**) Czy nabłonek jelitowy jest motorem zmian w strukturze jelit i czy może wpływać na ich funkcjonalność? **II**) Czy estrogeny są kluczowymi modyfikatorami pracy jelit przy niedoborze NRF2? **III**) Czy są jakieś inne procesy, które mogą być zaangażowane w zmianę funkcji jelit przy niedoborze NRF2? **IV**) Czy szlak NRF2-estrogen może być potencjalnym celem leczenia NZJ?

Projekt ten połączy badania in vivo na myszach, wykorzystując ogólnie uznane modele wywołania NZJ, i testy funkcjonalne do oceny funkcji jelit. Jeśli będzie to uzasadnione, przeprowadzimy „eksperymenty ratunkowe”, aby zweryfikować mechanizm tych zmian. Co więcej, użyjemy organoidów jelitowych ludzkich i mysich, aby ocenić, czy celowanie w sygnalizację receptora estrogenowego może zmienić rozwój i/lub progresję NZJ w warunkach niedoboru NRF2, co zwiększy aplikacyjność projektu i może przełożyć się na bezpośrednio na leczenie pacjentów.

**Przewidywany wynik proponowanych badań** wskaże przyczynę zmian morfologicznych jelit pod przy niedoborze czynnika transkrypcyjnego NRF2 oraz zbada kompleksowo w jaki sposób hamowanie aktywności transkrypcyjnej NRF2 chroni przed dysfunkcjami jelit. Ostatecznym celem tego badania jest scharakteryzowanie podłoża molekularnego **NZJ**, które są **przewlekłymi** i często postępującymi chorobami zapalnymi jelit z okresami ostrych zaostrzeń, które dotyczą prawie **3,9 miliona kobiet** i prawie 3,0 miliona mężczyzn **na całym świecie**. Jest to ważne zagadnienie z punktu widzenia opieki zdrowotnej, ponieważ **standardowa opieka nad chorymi z NZJ, zwłaszcza immunoterapie, jest niezwykle kosztowna**.