

Olsztyn, 23.05.2022 r.

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksosomów w regulacji syntezy cytokin w błonie śluzowej macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica* L.)

mgr Zuzanna Kunicka

Praca doktorska została wykonana w Katedrze Anatomii i Fizjologii Zwierząt Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie pod kierunkiem prof. dr hab. Iwony Bogackiej.

Rozprawa doktorska składa się z trzech oryginalnych prac opublikowanych w 2018 i 2019 roku. Tematyka publikacji dotyczy zagadnień związanych z określeniem udziału trzech izoform receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów – *alfa*, *beta/delta* i *gamma* – w regulacji syntezy cytokin w błonie śluzowej macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica* L.).

1. Kunicka Z., Kurzyńska A., Szydłowska A., Mierzejewski K., Bogacka I. 2018. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands affect NF-kB and cytokine synthesis in the porcine endometrium – an in vitro study. *American Journal of Reproductive Immunology*, e13053. doi:10.1111/aji.13053
2. Kunicka Z., Kurzyńska A., Szydłowska A., Kaczyńska B., Bogacka I. 2019. PPAR β/δ ligands regulate the expression of immune response mediators in the porcine endometrium – an in vitro study. *Theriogenology*, 134: 112-120. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.05.022
3. Kunicka Z., Kurzyńska A., Szydłowska A., Bogacka I. 2019. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates the expression of the immune response mediators in the porcine endometrium during the estrous cycle and early pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 00:e13211. doi: 10.1111/aji.13211

STRESZCZENIE

Cytokiny są to hormonopodobne białka pełniące funkcję mediatorów odpowiedzi immunologicznej organizmu, odgrywające kluczową rolę w procesach immunoregulacyjnych. Wiele badań podkreśla związek pomiędzy aktywnością cytokin a funkcjonowaniem układu rozrodczego. Podczas cyklu rujowego zaangażowane są w kontrolowanie procesów jajnikowej folikulogenezy, steroidogenezy, a także przebudowy endometrium. Mają one również ogromne

znaczenie podczas implantacji zarodka, kluczowego procesu decydującego o prawidłowym przebiegu i utrzymaniu ciąży. Zaburzenia w ilości wydzielanych cytokin w znaczący sposób upośledzają funkcje rozrodcze samic.

Wcześniejsze badania Zespołu wykazały, że istnieje związek pomiędzy ekspresją cytokin w błonie śluzowej macicy świni a aktywnością receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR). PPAR występują w postaci trzech izoform (α , β/δ i γ) i należą do ligando-zależnej rodziny receptorów jądrowych pełniących rolę czynników transkrypcyjnych. W prezentowanym cyklu prac określono wpływ ligandów PPAR (α , β/δ , γ) na syntezę cytokin w endometrium świni w cyklu rujowym (środkowej i późnej fazie lutealnej) lub wczesnej ciąży (w okresie maczynego rozpoznania ciąży oraz początkowym okresie implantacji). Uzyskane wyniki badań *in vitro* wykazały, że w endometrium ligandy wszystkich izoform PPAR hamowały ekspresję mRNA jądrowego czynnika NF- κ B oraz stymulowały ekspresję przeciwzapalnej cytokiny LIF w późnej fazie lutealnej oraz w okresie maczynego rozpoznania ciąży. Największe zmiany w ekspresji IL-6 odnotowano w 10-12 dniu cyklu rujowego – aktywacja PPAR α i $-\gamma$ obniżała, natomiast PPAR β/δ stymulowała ekspresję tej cytokiny. W badanych okresach ciąży ligandy wszystkich izoform PPAR głównie stymulowały ekspresję białka IL-1 β , podczas gdy w czasie cyklu rujowego ich działanie było niejednorodne. Największy wpływ ligandów PPAR na ekspresję IL-4 odnotowano w dniach 14-16 cyklu rujowego (hamowanie) oraz dniach 10-12 ciąży (stymulacja). Aktywacja receptorów PPAR w większości przypadków hamowała ekspresję mRNA IL-8 w obu badanych okresach cyklu rujowego oraz we wczesnym okresie implantacji, natomiast nie miała wpływu na ekspresję IL-8 w okresie maczynego rozpoznania ciąży.

Podsumowując, receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (PPAR), występujące w trzech izoformach $-\alpha$, $-\beta/\delta$ i $-\gamma$, uczestniczą w regulacji syntezy mediatorów odpowiedzi immunologicznej – jądrowego czynnika NF- κ B, IL-1 β , IL-6, IL-8, LIF, IL-4 – w błonie śluzowej macicy loszek w fazie lutealnej cyklu rujowego oraz wczesnej ciąży. Zróżnicowany wpływ ligandów PPAR ($-\alpha$, $-\beta/\delta$ i $-\gamma$) na ekspresję badanych mediatorów odpowiedzi immunologicznej może być warunkowany różną receptywnością tkanki uzależnioną od stanu fizjologicznego badanych zwierząt.