

Czy senescencja fibroblastów i oporność na apoptozę mogą być czynnikami prowadzącymi do włóknienia *endometrium* w przebiegu endometrosis u kłaczy?

Katarzyna Piotrowska-Tomala

Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie

Włóknienie, czyli nadmierne odkładanie składników macierzy pozakomórkowej (ECM) w narządach, jest charakterystyczne dla wielu chorób przewlekłych. Choroba macicy, endometrosis u kłaczy znacząco wpływa na obniżenie płodności, czego konsekwencją są duże straty ekonomiczne. Endometrosis charakteryzuje się włóknieniem *endometrium*, nieprawidłową przebudową tkanek, nadmiernym odkładaniem składników ECM oraz zmianami obszarów wokół gruczołów macicznych i naczyń krwionośnych. Mimo szeroko zakrojonych badań, obecne terapie przeciwwłóknieniowe nie są skuteczne, a procesy prowadzące do rozwoju endometrosis pozostają słabo poznane.

Coraz więcej badań wskazuje, że senescencja odgrywa ważną rolę w procesie włóknienia. Senescencja to mechanizm ochronny, w którym uszkodzone komórki przestają się dzielić. Jednak gromadzenie się komórek senescentnych w tkankach przyczynia się do rozwoju chorób przewlekłych poprzez wydzielanie substancji, wywołujących stan zapalny i włóknienie. Te substancje nazywane fenotypem sekrecyjnym związanym ze starzeniem (SASP), stymulują nadmierne odkładanie składników ECM, zakłócając prawidłowe funkcjonowanie tkanek. Komórki senescentne są również odporne na apoptozę, czyli zaprogramowaną śmierć komórek, co pozwala im utrzymywać się w tkankach i nasilać ich uszkodzenia.

Celem projektu badawczego jest wyjaśnienie roli senescencji komórek, ich oporności na apoptozę i nadmiernej produkcji składników ECM w rozwoju włóknienia macicy u kłaczy. Badania wskazują, że fibroblasty senescentne odgrywają kluczową rolę w procesie włóknienia, szczególnie poprzez działanie pro-fibrotyczne i ich oporność na apoptozę. W ostatnich badaniach zidentyfikowano geny związane ze senescencją komórek i opornością na apoptozę w *endometrium* kłaczy podczas endometrosis, w tym NUPR1 – czynnik transkrypcyjny, który aktywuje włóknienie w narządach, takich jak nerki i płuca. Co ważne, zahamowanie NUPR1 lub zastosowanie leków senolitycznych (substancji selektywnie eliminujących komórki senescentne) wykazało obiecujące rezultaty w redukcji włóknienia w modelach laboratoryjnych. Projekt zakłada trzy główne hipotezy: (1) Liczba komórek senescentnych w *endometrium* kłaczy wzrasta wraz z nasileniem endometrosis; (2) Komórki senescentne nasilają włóknienie poprzez działanie na procesy przebudowy ECM i różnicowania fibroblastów w miofibroblasty; (3) Zahamowanie NUPR1 lub działanie leków senolitycznych na komórki senescentne może odwrócić ich oporność na apoptozę i przyczynić się do regulacji procesów związanych z włóknieniem *endometrium* u kłaczy.

Projekt proponuje złożone podejście obejmujące badania *in vivo* i *in vitro*, a także wykorzystanie zaawansowanych technik, takich jak RNA-Seq i LC-MS/MS, które dostarczą nowych danych i cennych informacji na temat mechanizmów leżących u podstaw rozwoju włóknienia *endometrium* u kłaczy w przebiegu endometrosis.

Dogłębne zrozumienie roli komórek senescentnych oraz mechanizmów oporności na apoptozę może stanowić obiecującą drogę do opracowania strategii terapeutycznej mającej na celu złagodzenie lub odwrócenie procesu włóknienia *endometrium* u kłaczy. Wiedza zdobyta w ramach tego projektu może przyczynić się do opracowania terapii przeciwwłóknieniowej w innych narządach i u innych gatunków, przynosząc korzyści zarówno medycynie weterynaryjnej, jak i ludzkiej.