

Paulina Żelechowska

**Modulacja aktywności komórek tucznych pod
wpływem adipocytokin leptyny i adiponektyny**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Zakład Immunologii Doświadczalnej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Promotor pracy:

Prof. dr hab. n. med. Ewa Brzezińska-Błaszczyk

– Łódź 2019 –

STRESZCZENIE

Coraz więcej danych wskazuje, że adipocytokiny, w tym leptyna i adiponektyna, odgrywają znaczącą rolę nie tylko w regulacji metabolizmu i homeostazy energetycznej organizmu, ale także istotnie modulują odpowiedź immunologiczną. Adipocytokiny regulują również przebieg procesów zapalnych wpływając na aktywność komórek biorących udział w tych procesach. Obecnie brak jest jednak danych na temat bezpośredniego wpływu adipocytokin na aktywność komórek tucznych (mastocytów).

Informacje wskazujące na kluczowy udział mastocytów w przebiegu reakcji zapalnych oraz analiza dostępnych danych o istotnym znaczeniu leptyny oraz adiponektyny w tych procesach stały się podstawą dającą asumpt do podjęcia badań nad wpływem wymienionych adipocytokin na aktywność tkankowych komórek tucznych. W toku niniejszej pracy postanowiono ocenić, czy komórki tuczne wykazują ekspresję receptora leptyny (OB-R) oraz receptorów adiponektyny (AdipoR1 i AdipoR2) oraz czy wskazane adipocytokiny bezpośrednio aktywują te komórki do syntezy i wydzielania mediatorów modulujących przebieg procesów zapalnych i do migracji.

Badania były prowadzone w warunkach *in vitro* na modelu dojrzałych komórek tucznych izolowanych z jamy otrzewnej. Zastosowano techniki cytometrii przepływowej oraz mikroskopii konfokalnej do oceny ekspresji OB-R, AdipoR1, AdipoR2 oraz receptorów dla cysLT. Metodę spektrofluorymetryczną wykorzystano do oceny uwalniania histaminy, metodę ELISA stosowano do oceny poziomu syntezy cysLT, CCL2, CCL3 i IL-10, a przy użyciu techniki qRT-PCR oznaczano ekspresję mRNA cytokin/chemokin pod wpływem badanych adipocytokin. Wykorzystując mikrokomorę Boydena badano indukowaną adipocytokinami migrację badanych komórek, a technikę mikroskopii konfokalnej stosowano do oceny wytwarzania ROS.

Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazały, że dojrzałe tkankowe komórki tuczne konstytutywnie ekspresjonują OB-R oraz AdipoR1 i AdipoR2. Wykazano także, że leptyna istotnie wpływa na poziom ekspresji białka własnego receptora w mastocytach. Stwierdzono, że leptyna stymuluje komórki tuczne do syntezy mediatorów prozapalnych, w tym histaminy, cysLT, CCL2, CCL3; adiponektyna natomiast silnie indukuje syntezę mediatorów przeciwzapalnych tj. IL-10 i TGF- β . Wykazano, że leptyna indukuje wzrost ekspresji białka cząsteczek CYSLTR1, CYSLTR2 i GPR17 w mastocytach; adiponektyna wzmacnia tylko ekspresję GPR17 i powoduje spadek

ekspresji CYSLTR2. Obie adipocytokiny aktywują komórki tuczne do produkcji ROS oraz do migracji. W przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych w mastocytach stymulowanych leptyną biorą udział cząsteczki JAK2, ERK1/2, PLC, PI3K i p38. W indukowanej adiponektyną odpowiedzi tych komórek są włączone szlaki sygnałowe związane z aktywnością cząsteczek PI3K, ERK1/2 i p38. Przedstawione obserwacje prowadzą do sformułowania **wniosku końcowego**, że dwie główne adipocytokiny tj. leptyna oraz adiponektyna, mogą w znaczący sposób wpływać na aktywność tkankowych komórek tucznych w różnych procesach, w tym szczególnie w przebiegu zapalenia.