STRESZCZENIE

Macica jest wyspecjalizowanym organem zdolnym do stworzenia optymalnych warunków do implantacji zarodka, a następnie jego rozwoju. Aby właściwie przygotować się do tej funkcji, błona śluzowa podlega cyklicznym strukturalnym przemianom podczas każdego cyklu płciowego. Prawidłowy przebieg cyklu menstruacyjnego lub rujowego zależy w dużej mierze od zdolności macicy do rozpoznawania i eliminowania infekcji bakteryjnych prowadzących do stanu zapalnego. Częste infekcje bakteryjne inicjujące ostry lub przewlekły stan zapalny w układzie rozrodczym, u różnych gatunków, przyczyniają się do powstawania polipów endometrium, poronień i nieprawidłowości w tworzeniu łożyska, czy nawet bezpłodności. Zapalenie błony śluzowej macicy u zwierząt gospodarskich jest jedną z najczęstszych chorób stanowiących wyzwanie dla medycyny weterynaryjnej. Aktualne badania sugerują pilną potrzebę opracowania nowych metod leczenia przewlekłego stanu zapalnego w celu poprawy wydajności reprodukcyjnej stada i ogólnego dobrostanu zwierząt.

W ostatnich latach, naukowcy poświęcają wiele uwagi badaniom dotyczącym wyjaśnieniu roli receptorów jądrowych aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR) w regulacji procesów zapalnych. Uważa się, że PPARγ wykazują właściwości przeciwzapalne, jednak działanie to nie zostało do tej pory opisane w układzie rozrodczym.

W związku z powyższym, celem niniejszej rozprawy doktorskiej było określenie wpływu ligandów PPARγ – syntetycznego agonisty (pioglitazonu), naturalnego agonisty (prostaglandyny J_2, PGJ_2) oraz selektywnego antagonisty (T0070907) na profil transkryptomiczny błony śluzowej macicy świni z indukowanym przez lipopolisacharyd (LPS) stanem zapalnym w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem wysokoprzepustowej metody RNA-Seq. Ponadto, przy użyciu metody Real-time PCR oraz ELISA określono ekspresję głównych pro- i przeciwzapalnych mediatorów stanu zapalnego w dwóch układach doświadczalnych – rozwijającym się oraz trwającym stanie zapalnym.

Uzyskane wyniki badań wykazały, że LPS podczas badanych faz cyklu rujowego zwiększa ekspresję markerów prozapalnych. Ponadto, przy użyciu analiz bioinformatycznych, określono ścieżki sygnałowe, w których działanie zaangażowane są geny o zmienionej pod wpływem LPS ekspresji. Wykazano również wpływ LPS na proces alternatywnego składania genów kluczowych dla prawidłowego funkcjonowania układu rozrodczego. Ponadto stwierdzono, że zablokowanie receptora PPARγ podczas fazy środkowo-lutealnej, zwiększyło liczbę genów o zmienionej ekspresji. Geny te były zaangażowane głównie w odpowiedź immunologiczną o profilu prozapalnym oraz proces chemotaksji granulocytów. Z kolei, podczas fazy pęcherzykowej cyklu rujowego wykazano zależność między ligandami PPARγ a ekspresją genów zaangażowanych

w odpowiedź na uszkodzenia DNA. Ponadto odnotowano, że modulacyjna rola agonistów PPARγ w błonie śluzowej macicy świni podczas procesu zapalnego zależy w większym stopniu od fazy cyklu rujowego niż od układu doświadczalnego (rozwijający się i trwający stan zapalny).

Wyniki przeprowadzonych badań, po raz pierwszy, w sposób kompleksowy opisują wpływ ligandów PPARγ na odpowiedź immunologiczną w błonie śluzowej macicy świni podczas indukowanego *in vitro* stanu zapalnego. Wykazano istotną rolę PPARγ w regulacji stanu zapalnego w błonie śluzowej macicy podczas fazy środkowo-lutealnej oraz pęcherzykowej cyklu rujowego. Oprócz przeciwzapalnych właściwości badania wykazały, że pioglitazon, reguluje ekspresję genów zaangażowanych w mechanizmy naprawcze DNA, w tym aktywację punktu kontrolnego, który zatrzymuje cykl komórkowy w momencie pojawienia się nieprawidłowości.