

STRESZCZENIE

Palenie tytoniu jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłych chorób zapalnych oraz nowotworów układu oddechowego. Enzym 12/15-lipooksygenaza (12/15-LOX), działając na metabolizm kwasu arachidonowego, odgrywa istotną rolę w regulacji odpowiedzi zapalnej wywołanej działaniem czynników uszkodzających. Celem pracy była ocena roli 12/15-LOX w regulacji ekspresji genów kodujących białka biorące udział w procesach przebudowy tkanek i angiogenezy w tkance płucnej myszy poddanych działaniu czynnika uszkodzającego jakim jest dym tytoniowy. Badania przeprowadzono na modelu zwierzęcym z wykorzystaniem myszy pozbawionych genu kodującego 12/15-lipooksygenazę (*12/15-Alox*), będącej odpowiednikiem 15-LOX u ludzi, tzw. myszy znokautowanych (*12/15AloxKO*). Do badań użyto 120 myszy, z których to 60 myszy pozbawionych było genu 12/15-lipooksygenazy, a kolejne 60 były myszami dzikimi nie poddanymi modyfikacjom genetycznym. Zwierzęta poddawane były ekspozycji na dym tytoniowy przez okres od 6 godzin do 4 miesięcy. W określonych punktach czasowych (po 6 i 24 godzinach, 10 dniach, 4 tygodniach i 4 miesiącach) myszy były uśmiercane, a tkanka płucna pobierana do badań. Ocena histopatologiczna obejmowała zmiany w morfologii płuc (nasilenie zmian o typie rozedmy) oraz wielkość nacieku tkanki płucnej przez makrofagi. Ekspresję wybranych genów oceniano metodą RT-PCR przy użyciu płytek TaqMan® Array Micro Fluidic Cards pozwalających na ocenę wielu genów jednocześnie. Ze względu na centralną rolę angiogenezy w przewlekłym procesie zapalnym oraz w procesach regeneracyjnych i przebudowy tkanek do badań wykorzystano płytki zaprojektowane do oceny 46 genów regulujących procesy angiogenezy.

Wykazano, że pod wpływem ekspozycji na dym tytoniowy doszło do rozwoju zmian o typie rozedmy w płucach myszy zarówno dzikich jak i znokautowanych. Zmiany te korelowały z czasem ekspozycji na dym tytoniowy. Nasilenie zmian rozedmowych było istotnie większe u myszy *12/15AloxKO* w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Stwierdzono również istotny statystycznie wzrost ilości makrofagów w tkance płucnej myszy pozbawionych genu *12/15-Alox*, w stosunku do myszy dzikich. Analiza ekspresji genów wykazała, iż 27 spośród 46 badanych genów wykazało istotne zmiany w ekspresji po ekspozycji na dym tytoniowy w porównaniu do myszy nie poddanych ekspozycji. Największą dynamikę zmian w ekspresji poszczególnych

genów obserwowano w ciągu pierwszych 24 godzin po ekspozycji na dym tytoniowy. Tylko dziesięć spośród tych 27 genów wykazało zmiany ekspresji w obu badanych grupach myszy, a zaledwie 3 z nich miało podobny „wzór” ekspresji w obu badanych grupach. Pozostałe geny wykazały istotne różnice w ekspresji pomiędzy badanymi grupami zwierząt. Największe różnice w profilu ekspresji badanych genów dotyczyły genów kodujących czynniki wzrostowe oraz chemokiny i cytokiny. Wyciszenie genu *12/15-Alox* wiązało się ze znacznie słabszą indukcją ekspresji genów kodujących czynniki wzrostowe, co może mieć wpływ na zbyt słabą odpowiedź regeneracyjną układu oddechowego, co z kolei mogło przyczynić się do nasilenia zmian rozedmowych w tej grupie zwierząt. Z drugiej strony w grupie myszy *12/15AloxKO* obserwowano istotny wzrost ekspresji genów kodujących chemokiny, co może mieć związek z większym naciekiem zapalnym z makrofagów obserwowanych w tej grupie zwierząt pod wpływem ekspozycji na dym tytoniowy.

Otrzymane wyniki wskazują, iż 12/15-lipoksygenaza pełni ochronną rolę przed rozwojem uszkodzenia dróg oddechowych spowodowanych przewlekłą ekspozycją na dym tytoniowy. Modyfikacja aktywności 12/15-lipoksynageny wdaje się być atrakcyjnym celem interwencji terapeutycznych mających na celu zapobieganie i/lub hamowanie progresji tytonio-zależnych przewlekłych chorób układu oddechowego.