

**mgr farm. Łukasz Puchała**

**Lokalizacja i kodowanie chemiczne neureguliny-1 w neuronach śródściennych jelita  
cienkiego w modelu zwierzęcym**

**Streszczenie**

Jelitowy układ nerwowy jest złożoną strukturą anatomiczną, zbudowaną z milionów komórek, uczestniczącą m.in. w regulacji pracy przewodu pokarmowego. Dotychczasowe badania dowiodły, że szczegółowa struktura anatomiczna jest odmienna u różnych gatunków zwierząt oraz u człowieka. Podobną zmienność zaobserwowano w zakresie lokalizacji licznych neuromodulatorów, cząsteczek występujących w komórkach nerwowych. Ich szczególna aktywność, oraz wzajemne relacje pomiędzy licznymi neuromodulatorami, determinują aktywność neuronów w zakresie m.in. pobudzania lub hamowania poszczególnych procesów fizjologicznych. Dotychczas opisano aktywność kilkudziesięciu neuromodulatorów aktywnych także w neuronach przewodu pokarmowego.

Neuregulina-1 to glikoproteina o charakterze białka adhezyjnego, oddziałująca poprzez receptory rodziny ErbB. Występuje w licznych izoformach, wykazujących specyficzność tkankową. Dotychczasowe badania nad jej aktywnością w obrębie układu pokarmowego dowodzą jej kluczowej aktywności w procesach rozwojowych, łączą zaburzenia w ekspresji genu kodującego neuregulinę-1 z występowaniem chorób, których podłożem jest upośledzenie budowy układu nerwowego w wybranych fragmentach jelit. Potwierdzono również, że aktywując receptory EGFR i wykazując przez to aktywność czynnika wzrostu wpływa na rozwój komórek nowotworowych raka jelita grubego.

Wiedza na temat fizjologicznej aktywności neureguliny-1 w jelitowym układzie nerwowym jest ograniczona. Liczne badania dotyczące jej funkcji w ośrodkowym układzie nerwowym, dowodzące znaczącej funkcji fizjologicznej oraz wpływu zaburzeń występowania na rozwój chorób OUN, sugerują potencjalnie duże znaczenie w aktywności specyficznego układu nerwowego obecnego w jelitach.

Możliwości zastosowania modeli zwierzęcych do badań nad aktywnością neureguliny-1 są ograniczone. Prowadzone od wielu lat badania nad aktywnością jelitowego układu nerwowego prowadzone na gryzoniach, dowiodły między innymi znaczących różnic anatomicznych oraz neurochemicznych w odniesieniu do człowieka. Opracowanie odpowiedniego modelu zwierzęcego do badań nad możliwościami zastosowanie neureguliny-1 do leczenia chorób przewodu pokarmowego jest niezwykle istotne.

Zaproponowany model zwierzęcy jest szeroko stosowany do badań fizjologicznych, a wykazując znaczące podobieństwo anatomiczne do człowieka, znajduje zastosowanie także w dziedzinach związanych koniecznością prowadzenia poważnych zabiegów chirurgicznych, takich jak transplantologia czy neurochirurgia.

Uzyskane wyniki po raz pierwszy opisują lokalizację neureguliny-1 na terenie neuronów zlokalizowanych w jelicie cienkim, stanowiące część układu jelitowego świni. Wskazują one na pewne podobieństwa do innych stosowanych modeli oraz obrazu obserwowanego u człowieka.

Dodatkowo, określenie kodowania chemicznego oraz współwystępowania dobrze poznanych neuromodulatorów, pozwala wstępną ocenę aktywności neureguliny-1 jako neuromodulatora w jelitowym układzie nerwowym. Wykazano, że obecność NRG-1 nie wpływa na lokalizację nNOS, ale wykazano zgodne skorelowanie występowania VIP oraz NRG-1, oraz odwrotną relację do występowania GAL oraz NRG-1. Może to wskazywać na pewne podobieństwa w działaniu NRG-1 i VIP, brak oddziaływań z tlenkiem azotu, oraz przeciwne działanie w odniesieniu do GAL.