

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Proteazy i antyproteazy w środowisku wewnątrzmacicznym rozwijającego się płodu

mgr Paulina Wilczyńska

Promotor: **dr hab. n. farm. Barbara Lisowska – Myjak**

Promotor pomocniczy: **dr Ewa Skarżyńska**

Czynniki epigenetyczne w środowisku wewnątrzmacicznym wpływają na strukturalne i funkcjonalne zmiany w narządach płodowych, zwiększając prawdopodobieństwo komplikacji okołoporodowych i chorób przewlekłych w życiu pourodzeniowym. Zrozumienie mechanizmów wpływu tych zmian może być kluczem dla uzasadnionego postępowania prewencyjnego i terapeutycznego. Współczesna diagnostyka laboratoryjna jest uboga w nieinwazyjne materiały kliniczne charakteryzujące unikalne środowisko wewnątrzmaciczne, co ogranicza możliwość poszukiwania specyficznych dla płodu biomarkerów.

Wykorzystana w przedstawionej pracy smółka wykazuje cechy specyficznego dla płodu materiału biologicznego, odkładanego w jelicie, wyłącznie w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego i wydalanego naturalnie przez noworodka. Łatwo uzyskiwana smółka w okresie pourodzeniowym zawiera liczne składniki, w tym również białka, których obecność może mieć decydujące znaczenie dla udokumentowania niekorzystnych objawów i prognozowania rozwoju noworodka.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było poszukiwanie nowych nieinwazyjnych biomarkerów przydatnych dla oceny środowiska wewnątrzmacicznego. Dla realizacji tego celu przeprowadzono systematyczną analizę składu białek zawartych w smółce, ocenę całkowitej aktywności proteolitycznej wobec niespecyficznego substratu kazeiny oraz ocenę specyficzną aktywności aminopeptydazowej wobec 7-amino-4-methylcoumaryny jako substratu. Ocenę stężenia wybranej proteazy w smółce – aminopeptydazy N metodą ELISA powiązano z innymi białkami stanu zapalnego.

Zgodnie z klasyfikacją baz danych UniProt, BRENDA i MEROPS wyłoniono 68 enzymów proteolitycznych oraz 30 inhibitorów proteaz zawartych w smółce. W wyniku przeprowadzonych badań wykazano wzrost całkowitej aktywności proteolitycznej w przebiegu ciąży. Równoległe oznaczenie stężenia aktywnych proteaz i antyproteazy – alfa-1-antyrypsyny, wskazało na zachowaną homeostazę w środowisku rozwijającego się płodu. Na całkowitą aktywność aminopeptydazową składa się pula indywidualnych enzymów o specyficznych właściwościach biologicznych. Powiązanie właściwości aminopeptydazy N z białkami stanu zapalnego potwierdza udział tej proteazy we wspólnych procesach patofizjologicznych w środowisku wewnątrzmacicznym.

Rezultaty niniejszej pracy doktorskiej, w dalszej perspektywie, mogą przyczynić się do rozwoju diagnostyki laboratoryjnej okresu wewnątrzmacicznego oraz mogą stanowić bazę dla poszukiwania biomarkerów prognozujących rozwój noworodka w okresie pourodzeniowym i zagrożenia chorobami przewlekłymi w życiu dorosłym.