

Streszczenie

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest postępującą chorobą zapalną prowadzącą do przebudowy mięszu trzustki, zaburzeń funkcji zewnątrzwydzielniczej oraz licznych następstw pozatrzustkowych. Coraz więcej danych wskazuje, że jednym z narządów wtórnie zaangażowanych w przebieg PZT jest jelito cienkie, jednak mechanizmy odpowiedzialne za zmiany zachodzące w jego ścianie pozostają słabo poznane, szczególnie w modelach dużych zwierząt. Celem pracy było określenie wpływu przewlekłego zapalenia trzustki indukowanego ceruleiną na morfometrię ściany jelita czczego, populacje komórek enteroendokrynych oraz organizację jelitowego układu nerwowego u świń.

Materiał badawczy stanowiły tkanki pobrane od młodych, 10-tygodniowych, niekastrowanych samców świni domowej (*Sus scrofa domestica*), przydzielonych do grupy kontrolnej lub grupy z przewlekłym zapaleniem trzustki indukowanym wielokrotnym podawaniem ceruleiny (n = 5 w każdej grupie). Oceniono ekspresję wybranych genów metodą RT-qPCR, przeprowadzono badania immunohistochemiczne komórek GIP- i GLP-1-immunoreaktywnych, wykonano analizę histologiczną i histomorfometryczną ściany jelita czczego oraz ocenę struktur jelitowego układu nerwowego.

Przewlekłe zapalenie trzustki prowadziło do istotnego spadku masy ciała zwierząt. W ścianie jelita czczego stwierdzono selektywną przebudowę warstw głębokich, obejmującą zmniejszenie grubości warstwy okrężnej i podłużnej mięśniówki oraz podśluzówki, przy zachowaniu całkowitej grubości błony śluzowej. Jednocześnie obserwowano skrócenie krypt jelitowych, tendencję do wydłużenia kosmków oraz zwiększenie liczby komórek kubkowych, wskazujące na przebudowę architektury nabłonka i aktywację mechanizmów ochronnych bariery śluzowej.

Analiza molekularna wykazała istotny spadek ekspresji *GIP* oraz wzrost ekspresji *GCG*, *NPY* i *FABP2*, a także tendencję do zwiększonej ekspresji *IL10*. W badaniu immunohistochemicznym nie stwierdzono zmian liczby komórek GIP-immunoreaktywnych, natomiast liczba komórek GLP-1-immunoreaktywnych wzrosła ponad dwukrotnie zarówno w kosmkach, jak i kryptach jelitowych. Nie wykazano zmian w ekspresji receptorów inkretynowych. Uzyskane wyniki wskazują na przeprogramowanie lokalnej osi enteroendokrynej z przesunięciem równowagi od sygnalizacji GIP do osi proglukagonowej.

W obrębie jelitowego układu nerwowego wykazano wzrost pola powierzchni zwojów mięśniowych przy braku zmian liczby neuronów oraz parametrów zwojów podśluzówkowych. Wyniki te świadczą o selektywnym remodelingu komponentu neuromięśniowego jelita, prawdopodobnie związanym z procesami neuroplastycznymi i adaptacją do przewlekłego stanu zapalnego.

Uzyskane wyniki wskazują, że przewlekłe zapalenie trzustki indukowane ceruleiną wywołuje złożoną przebudowę jelita którego obejmującą komponent strukturalny, enteroendokryny, barierowy i neurogenny. Obserwowany fenotyp ma charakter mieszany, ponieważ współistnieją w nim cechy degeneracyjne, związane głównie z zanikiem warstw mięśniowych i utratą masy ciała, oraz cechy adaptacyjne obejmujące aktywację osi proglukagonowej, wzrost liczby komórek kubkowych oraz przebudowę struktur ENS. Wyniki pracy wskazują, że jelito czcze stanowi aktywny element osi trzustka-jelito i uczestniczy w wielopoziomowej odpowiedzi organizmu na przewlekłe zapalenie trzustki.