

Streszczenie popularnonaukowe

Zraniona skóra dorosłych ssaków goi się w procesie naprawczym (reparacyjnym), którego efektem jest wytworzenie blizny. Natomiast skóra płodów ssaków, które rozwijają się w środowisku wewnątrzmacicznym o obniżonej dostępności tlenu (hipoksja), goi się w sposób bezbliznowy (regeneracyjny). Fenomenem w świecie dorosłych ssaków jest szczególny szczep myszy tzw. myszy nagie (pozbawione czynnika transkrypcyjnego Foxn1), których urazy skóry podlegają procesowi regeneracji, czyli wiernemu odtworzeniu architektury i funkcji skóry niezranionej. O ile różnice w przebiegu obydwu procesów: regeneracji i reparacji zostały zbadane, o tyle przyczyny tych różnic jak i mechanizmy leżące u ich podstaw w dalszym ciągu pozostają nieznanymi. Nasze badania wskazują, iż wśród czynników odpowiedzialnych za bliznowe gojenie ran znajduje się czynnik transkrypcyjny Foxn1. Jego ekspresja w skórze ograniczona jest do naskórka oraz mieszków włosowych. Aktywność Foxn1 w procesie gojenia ran związana jest z odbudową naskórka oraz udziałem w tworzeniu blizny. Liczne podobieństwa pomiędzy procesem gojenia u myszy nagich oraz płodów ssaków wskazują, iż hipoksja jest kluczowym elementem środowiskowym kontrolującym proces gojenia ran. Indukowany hipoksją czynnik Hif-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α), jako główny regulator w homeostazie tlenu, bierze udział we wszystkich stadiach gojenia. Niedobór Hif-1 α prowadzi do niegojących się ran. Natomiast, wysoka ekspresja Hif-1 α jest odpowiedzialna za tworzenie blizn przerostowych.

Prezentowany projekt zakłada, iż sposób gojenia ran skóry (regeneracja vs reparacja) jest wynikiem interakcji pomiędzy czynnikami: Foxn1 i Hif-1 α . Limitowany zawartością tlenu poziom Hif-1 α może okazać się molekularnym przełącznikiem pomiędzy regeneracją a reparacją.

Projekt będzie realizowany w dwóch modelach badawczych: (i) *in vivo* – z zastosowaniem modelu myszy nagich oraz (ii) *in vitro* - keratynocyty myszy nagich będą transfekowane adenowirusem zawierającym Foxn1 cDNA, a następnie hodowane w ko-kulturach z fibroblastami w warunkach hipoksji vs normoksji.

Zbadanie mechanizmów potencjalnie łączących hipoksję ze zmianami w ekspresji Foxn1 może stać się narzędziem pozwalającym na ukierunkowaną ingerencję w proces gojenia, która umożliwi przekierowanie gojenia bliznowego na regeneracyjne a niegojących się ran na gojenie bliznowe. Ponieważ ekspresja Foxn1 jak i plejotropowy efekt braku Foxn1 jest identyczny u myszy i u ludzi, wyniki uzyskane na modelu mysim mogą umożliwić odkrycie i zastosowanie nowych terapii farmakologicznych w gojeniu ran patologicznych jak: niegojące się rany czy blizny przerostowe.