

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Projekt ma na celu zbadanie w jaki sposób restrykcyjna dieta samic, stosowana w okresie okołozapłodnieniowym, wpływa na metylację w DNA endometrium i zarodkach w okresie okołomplantacyjnym. Dotychczas takie badania na modelu dużych zwierząt nie były prowadzone, a przeprowadzenie ich u ludzi ze względów etycznych nie jest w ogóle możliwe. Wykonanie takich badań pozwoli wykazać związek między restrycją pokarmową stosowaną przez samicę w okresie okołozapłodnieniowym a poziomem metylacji DNA w macicy i zarodkach na początku implantacji. Warto podkreślić, że wybrany do badań okres okołomplantacyjny jest pierwszym ważnym etapem kontaktu między endometrium a rozwijającymi się zarodkami. Nasze badania pozwolą na poznanie skutków niedożywienia samic w krótkim, ale newralgicznym okresie okołozapłodnieniowym. Według najnowszych danych statystycznych UNICEF, 60% ciężarnych kobiet na świecie cierpi z powodu niedożywienia. Najnowsze statystyki wskazują, że 50% dorosłych ludzi stosuje diety odchudzające, a 80% odchudzających się robi to bez konsultacji ze specjalistą. Obserwacje epidemiologiczne wykazują ponadto, że niedożywienie kobiet w czasie ciąży może mieć poważne i odległe w czasie skutki, gdyż może prowadzić do występowania, chorób sercowo-naczyniowych i otyłości u ich dzieci oraz groźnych chorób będących ich następstwem. Proces metylacji DNA jest jednym z najważniejszych mechanizmów epigenetycznych. Epigenetyka zajmuje się badaniem mechanizmów regulujących aktywność genów, które nie polegają na zmianach w sekwencji DNA, ale na zmianach w aktywności DNA i są przekazywane kolejnym pokoleniom. Pierwsze przesłanki o istnieniu takiego mechanizmu pojawiły się w roku 1948. Wówczas jednak nie było wiadomo czy jest to zjawisko prawidłowe, czy wiąże się z nieprawidłowym funkcjonowaniem genów. Obecnie wiadomo, że metylacja DNA na poziomie fizjologicznym jest zjawiskiem prawidłowym i odpowiadają za nią enzymy zwane metylotransferazami DNA. Metylacja DNA jest szczególnie ważna podczas wczesnej ciąży, kiedy ma miejsce intensywny rozwój zarodków i tzw. programowanie epigenetyczne. Zatem, właściwy poziom metylacji DNA umożliwia prawidłowy rozwój i funkcjonowanie organizmu. Okazuje się jednak, że proces metylacji DNA może zachodzić nieprawidłowo. W takich wypadkach może dojść do poważnych zaburzeń w rozwoju zarodka, które skutkują pojawieniem się chorób w życiu postnatalnym. Przyjęło się powiedzenie, że „jesteśmy tym co jedli nasi przodkowie”, bowiem dieta matki, zwłaszcza w okresie wczesnej ciąży, może mieć wpływ na zdrowie potomstwa. Wśród egzogennych czynników, wpływających na powstanie zmian epigenetycznych, wyróżniamy dietę, stres, temperaturę otoczenia, a także palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu.

Nasze badania wstępne wykazały, że w endometrium samic żywionych dietą restrykcyjną w okresie okołozapłodnieniowym, zarówno ekspresja enzymów odpowiedzialnych za utrzymanie prawidłowej metylacji DNA, jak i za metylację *de novo* jest zmieniona. Wykazaliśmy również, że dieta restrykcyjna stosowana w tym okresie przyczynia się do spadku stężenia estradiolu w macicy oraz spadku poziomu fosforu i wapnia we krwi obwodowej podczas okresu okołomplantacyjnego. Nie wiadomo jednak, które geny w endometrium ulegają zmienionej ekspresji i jaki jest poziom ich metylacji. Nie wiadomo zatem, które procesy zachodzące w macicy mogą być zaburzone pod wpływem tak krótkotrwałej, diety restrykcyjnej. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż w naszych badaniach czas oddziaływania diety restrykcyjnej jest bardzo krótki, zaś obserwowane efekty pojawiają się w najbardziej newralgicznym okresie wczesnej ciąży, jakim u świń są dni 15-16. Prawidłowa aktywność ciałek żółtych w czasie ciąży jest niezbędna do jej utrzymania. Jeżeli w tych dniach mechanizmy rozpoznania ciąży zostają zaburzone, rozwijające się zarodki ulegają resorpcji, a ciałka żółte procesowi luteolizy i ciąża zostaje przerwana. Z takimi zdarzeniami wiążą się wymierne straty ekonomiczne.

Zaplanowane badania będą wykonane na loszkach żywionych w okresie okołozapłodnieniowym dietą restrykcyjną, która będzie dostarczała samicom o 30% mniej białka i energii w porównaniu do diety prawidłowej. Określenie poziomu metylacji wybranych genów o istotnie zmienionej ekspresji u loszek żywionych podczas okresu okołozapłodnieniowego dietą restrykcyjną pozwoli stwierdzić na poziomie molekularnym czy dieta restrykcyjna wpływa na poziom metylacji genów.