

## C1. Popularnonaukowe streszczenie projektu badawczego

Okres wczesnej ciąży u ssaków jest krytyczny, gdyż właśnie podczas tego etapu obserwuje się największą zamieralność zarodków. Interakcje pomiędzy zarodkami a błona śluzową (endometrium) wyścielającą światło macicy to skomplikowany dialog molekularny, w który zaangażowane są różne czynniki takie jak hormony, cytokiny, czynniki transkrypcyjne oraz czynniki wzrostu. W związku z tym, że zarodek w 50% jest dla organizmu matki obcy pod względem immunologicznym, bardzo ważna jest modulacja odpowiedzi organizmu matki w taki sposób, aby nie odrzucił on zarodków. Głównym hormonem przygotowującym macicę do przyjęcia zarodków, wprowadzającym endometrium w stan gotowości na przyjęcie zarodka jest progesteron. Wydzielany jest on przez ciało żółte – tymczasowy organ endokryny powstający w miejscu uwolnienia komórki jajowej. Jednakże utrzymanie funkcji ciała żółtego uzależniona jest od „rozpoznania” przez organizm matki obecności zarodków. Aby tak się stało, zarodki muszą w odpowiedni sposób zasygnalizować swoją obecność poprzez wydzielanie tzw. sygnałów zarodkowych. U świni estrogeny, w tym estradiol-17 $\beta$  są głównym sygnałem zarodkowym. Zarodki świni syntezują i wydzielają zwiększone ilości estradiolu-17 $\beta$  w dniach 11-12 ciąży oraz po 15. dniu ciąży. Podwyższona sekrecja estradiolu-17 $\beta$  w 11.-12. dniu ciąży u świni ma miejsce w momencie tzw. maczynego rozpoznania ciąży. Zaobserwowano, że także zarodki innych gatunków zwierząt, np. bydła, owcy i koni wydzielają estrogeny, ale tylko u świni zwiększona zawartość estrogenów przedłuża działalność ciała żółtego produkującego progesteron i chroni go przed czynnikami wywołującymi jego zanikanie (np. prostaglandyną F2 $\alpha$ ). Natomiast zwiększona zawartość estradiolu-17 $\beta$  po 15. dniu ciąży, przypada na okres, w którym rozpoczynają się procesy związane z zagnieżdżeniem zarodków w macicy. Estradiol-17 $\beta$  działa poprzez swoje receptory zlokalizowane głównie we wnętrzu komórek. Co ciekawe, zmiany w zawartości receptorów estrogenów w endometrium oraz w zarodkach pokrywają się z profilami ich wydzielania przez zarodki. Należy podkreślić, że estradiol-17 $\beta$  jest bardzo ważnym sygnałem, a zaburzenia w jego wydzielaniu prowadzą do utraty ciąży. Niedostateczna ilość zarodków, a w konsekwencji zmniejszona zawartość estradiolu-17 $\beta$  w świetle macicy prowadzi do przedwczesnego zanikania ciałek żółtych. Z drugiej strony, kluczowy jest też okres wydzielania estrogenów przez zarodki, gdyż nadmierna ilość estrogenów przed momentem maczynego rozpoznania ciąży, skutkuje przerwaniem rozwoju ciąży.

Wykazano, że obecność zarodków może regulować ekspresję czynników zaangażowanych w procesy maczynego rozpoznania ciąży oraz zagnieżdżenia zarodków u świni. Zidentyfikowano także pojedyncze czynniki uczestniczące w procesach ustanowienia i rozwoju wczesnej ciąży, regulowane przez estradiol-17 $\beta$ . Jednakże, mechanizm działania estradiolu-17 $\beta$  na globalny profil ekspresji genów w błonie śluzowej macicy nie został do tej pory poznany. Co więcej, chcemy zbadać czy ekspresja niektórych genów podczas wczesnej ciąży może być regulowana przez estradiol-17 $\beta$  poprzez nieznane dotychczas w ciąży mechanizmy związane z metylacją DNA w endometrium, co nie zostało jak dotąd opisane u świni ani żadnego innego gatunku. Ponadto, pomimo opisanej ekspresji receptorów estrogenowych w komórkach zarodka, działanie estradiolu-17 $\beta$  na zarodki nie zostało dotąd w pełni poznane.

W związku z powyższym, celem projektu jest kompleksowe poznanie zmian w globalnym profilu ekspresji genów w endometrium wywołanych działaniem estradiolu-17 $\beta$  oraz dowiedzenie czy estradiol może regulować ekspresję wybranych genów w endometrium na drodze metylacji ich sekwencji DNA. Aby to osiągnąć wykorzystanie zostanie nowatorski model *in vivo*, w którym podawano estradiol-17 $\beta$  w taki sposób, aby naśladować jego wydzielanie przez zarodki. Kolejnym celem badań jest zbadanie działania estradiolu-17 $\beta$  na ekspresję wybranych genów w zarodkach, jak również określenie jego wpływu na procesy związane z zagnieżdżeniem zarodków i rozwojem łożyska: proliferacją i adhezją komórek. W zaplanowanych badaniach, wykorzystane zostanie nowoczesne zaplecze badawcze (laboratoria *in vitro*, biologii molekularnej) dostępne w Instytucie Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN w Olsztynie oraz w zagranicznych jednostkach naukowych, z którymi współpracujemy. Mimo, że sygnały zarodkowe są specyficzne dla danego gatunku ssaków, to wiele procesów molekularnych, które wywołują jest uniwersalnych dla różnych gatunków. Realizacja zaplanowanych badań pogłębi wiedzę z zakresu biologii rozrodu, i w przyszłości może przyczynić się do ograniczenia śmiertelności zarodków w newralicznym okresie ciąży, jakim jest zagnieżdżenie zarodków i rozwój łożyska.