

Tytuł: Analiza wpływu wybranych związków endokrynnie czynnych na kompetencje rozwojowe oocytów świni podczas starzenia in vitro – mechanizmy hormonalne i molekularne.

Starzenie jest naturalnym procesem związanym z nieodwracalnymi zmianami akumulującymi się wraz z wiekiem. Zmiany te dotyczą zaburzeń w fizjologii całego organizmu, a także zmian psychologicznych. We współczesnym społeczeństwie, naturalne starzenie prowadzi do zaburzeń w komórkach, tkankach, narządach i układach narządów, wiążąc się z zwiększoną zachorowalnością i ostatecznie prowadzi do śmierci. Jednakże, proces ten może rozpocząć się wcześniej jako odpowiedź na zaburzenie równowagi organizmu wywołanej zwiększającym się poziomem zanieczyszczenia środowiska, nadmiarem zażywanych leków, czy stylem życia. W przypadku kobiet, zmianą związaną ze starzeniem jest wystąpienie menopauzy. Menopauza jest fizjologicznym okresem w życiu kobiet, w którym ustaje miesiączka, a aktywność jajników jest ograniczona. Średni wiek wystąpienia menopauzy wynosi 51 lat, natomiast jej występowanie przed 40. rokiem życia określa się jako przedwczesne wygaszenie czynności jajników; (ang. **premature ovarian failure**; POF). Przyczyny POF są różnorodne (poczynając od podłoża genetycznego, przez przyczyny enzymatyczne, a kończąc na powracających infekcjach) i nie są w pełni zrozumiałe. Biorąc pod uwagę, że statystycznie coraz większa liczba kobiet odkłada decyzję o ciąży do momentu uzyskania stabilności ekonomicznej, ważne jest przeprowadzenie badań, które pozwolą dostarczyć odpowiedź na przyczyny przedwczesnego zmniejszenia potencjału rozrodczego.

Przez ostatnie dekady naukowcy, instytucje badawcze i rządy ostrzegali społeczeństwo przed poważnymi zagrożeniami dla zdrowia związanymi z coraz większą obecnością w środowisku naturalnym związków chemicznych zwanych związkami endokrynnie czynnymi (ang. **endocrine active compound**; EAC), które zaburzają równowagę hormonalną organizmów żywych. Większość takich substancji można znaleźć w powszechnie stosowanych produktach, takich jak leki, kosmetyk; są one składnikami tworzyw sztucznych, pestycydów i są wytwarzane jako przemysłowe produkty uboczne np. w produkcji farb i lakierów. Wśród EAC na szczególną uwagę zasługują te, które w połączeniu z receptorami hormonów płciowych zlokalizowanych wewnątrz komórek (androgeny, estrogeny) mogą naśladować lub blokować ich działania. Dlatego mogą one odgrywać istotną rolę w rozwoju chorób układu rozrodczego, takich jak wspomniany już POF lub zespół policystycznych jajników (PCOS). Żeński cykl reprodukcyjny jest procesem złożonym obejmującym między innymi wzrost i rozwój pęcherzyków jajnikowych (folikulogenezę), w obrębie których dojrzewają komórki rozrodcze żeńskie - komórki jajow. Prawidłowy przebieg folikulogenezy i dojrzewania oocytów, kończący się ich uwolnieniem do jajowodów (owulacji), w których następuje zapłodnienie, determinuje sukces reprodukcyjny samicy. Kobiety rodzą się z ostateczną i nieodnawialną liczbą oocytów stanowiącą tzw. rezerwę jajnikową. W związku z tym ważne wydaje się zbadanie, czy i w jaki sposób wybrane związki, które blokują lub naśladują działanie hormonów płciowych (steryd anaboliczny: nandrolon, fungicyd: winklozolina) negatywnie wpływają na potencjał rozwojowy i liczbę rozwijających się oocytów.

Nasze poprzednie badania z zastosowaniem transmisyjnej mikroskopii elektronowej i specyficznych markerów fluorescencyjnych potwierdziły, że w oocytach świni i otaczających je komórkach pęcherzyków w obecności wybranych EAC, gwałtownie maleje liczba mitochondriów, a ich struktura ulega zmianie. Może to wskazywać na inicjację i aktywny przebieg procesów podobnych do tych, które występują w starzeniu się oocytów. Na podstawie tych wyników najważniejszym celem prezentowanego projektu jest scharakteryzowanie mechanizmu działania wybranych EAC (nandrolonu i winklozoliny) w procesie przedowulacyjnego dojrzewania oocytów świni, określające ich późniejszą zdolność do zapłodnienia. Szczegółowym celem projektu będzie określenie, czy i w jaki sposób oocyty mogą być chronione przed szkodliwym wpływem zastosowanych związków. Odpowiedź na takie pytanie jest szczególnie ważna w świetle stale rozwijających się technik wspomaganego rozrodu, które mogą przyczyniać się do zwiększenia potencjału reprodukcyjnego samicy.

Niedawno przeprowadzone badania wskazują, że świnia dzięki swojemu szczególnemu podobieństwu do człowieka zarówno w anatomii narządów wewnętrznych, jak i procesów fizjologicznych jest najbardziej odpowiednim zwierzęciem modelowym stosowanym w badaniach biomedycznych. Zgodnie z tym, w przedstawionym projekcie, źródłem zarówno komórek pęcherzykowych, jak i oocytów będą jajniki świni zebrane w rzeźni. Podczas starzenia się organizmu obserwuje się spadek wszystkich mechanizmów ochronnych i naprawczych, a zatem wyniki uzyskane w przeprowadzonych eksperymentach pozwolą na śledzenie szlaków sygnałowych działających między komórkami pęcherzykowymi i oocytami oraz możliwych zaburzeń w ich obrębie, które prowadzą do przedwczesnego zaprzestania ich funkcji. Znalezienie i zrozumienie mechanizmów działania wybranych związków wykazujących aktywność endokrynną w jajniku świni uzupełni i wzbogaci obecny stan wiedzy na temat potencjału reprodukcyjnego samicy, co wydaje się istotne w świetle doniesień wskazujących na zwiększoną ekspozycję na obecne w środowisku hormonalnie aktywne substancje.