

Wyniki badań epidemiologicznych oraz tych wykonanych na zwierzętach wykazały, że istnieje zależność między sposobem odżywiania a optymalną wydajnością rozrodczą. Aczkolwiek, ostateczne determinanty sukcesu rozrodczego nie są dobrze znane, zwłaszcza gdy rozważa się programowanie żywieniowe podczas rozwoju i przenoszenie istotnych cech determinujących prawidłowe funkcjonowanie układu rozrodczego na przestrzeni pokoleń. Leptynę wymienia się wśród ważnych czynników odpowiedzialnych za programowanie rozwojowe, ponieważ gen jej podlega modyfikacjom epigenetycznym i bierze ona udział w rozwoju wielu zaburzeń metabolicznych u dorosłych, w tym otyłości i insulinooporności. Wiadomo również, że niedobór leptyny prowadzi do zaburzeń rozrodu u samic i samców, ale nie posiadamy wiedzy o mechanizmie związanym z udziałem leptyny dostarczanej z mlekiem matki w programowaniu wydajności rozrodczej z pokolenia na pokolenie. Niedawno wykazaliśmy, że niedożywienie w okresie laktacji prowadzi do specyficznego dla płci programowania molekularnego podwzgórza w pokoleniu F1. Co ciekawe, zmiany molekularne obserwowane były również w pokoleniu F2 zarówno w linii męskiej, jak i żeńskiej, określając ich przyszłą wydajność rozrodczą. Leptynę zidentyfikowaliśmy wśród głównych regulatorów zmian transkryptomicznych wykrytych w podwzgórzach niedożywionych zwierząt, a wpływających na główne elementy osi neuroendokrynnej kontrolującej funkcje układu rozrodczego. Z drugiej strony, nasze wstępne badania wykazały zmieniony poziom leptyny w mleku karmiących, niedożywionych matek pokolenia F0 i F1. Wyniki te stanowią wstępny dowód na możliwe programowanie z pokolenia na pokolenie zdolności rozrodczych właśnie w okresie laktacji.

Nadrzędnym celem projektu jest odkrycie molekularnych i fizjologicznych podstaw tego zjawiska. Skoncentrujemy się na „laktokrynnym” mechanizmie, odpowiedzialnym za programowanie wydajności rozrodczej na przestrzeni pokoleń i rozszyfrowaniu jakie szlaki sygnałowe, zlokalizowane na wielu poziomach (centralny układ nerwowy, gonady, tkanka tłuszczowa - leptyna), warunkują sukces rozrodczy. Nasze badania określą zmiany epigenetyczne i neuroendokrynne, a także zaburzenia rozwoju układu rozrodczego wywołane niedoborem czynników pochodzących z mleka matki w oknie programowania rozwojowego zidentyfikowanym w okresie postnatalnym. Opisanie zmian neuroendokrynnych i epigenetycznych pozwoli ujawnić mechanizmy odpowiedzialne za przenoszenie cech niekorzystnych dla zapewnienia sukcesu rozrodczego na przestrzeni wielu pokoleń, które już zostały zaobserwowane przez nasz zespół.

W niniejszym projekcie spojrzymy w sposób kompleksowy na rolę czynników przenoszonych przez mleko matki, takich jak leptyna, w programowaniu płodności z pokolenia na pokolenie. Uzyskane wyniki stanowią będą podstawę dalszych badań nad wykorzystaniem czynników przenoszonych przez mleko matki w spersonalizowanych strategiach zapobiegających zaburzeniom rozwojowym indukowanym przez niedobory żywieniowe. Niniejsze badania mogą rzucić nowe światło na mechanizmy leżące u podstaw zaburzeń funkcji układu rozrodczego, takich jak przedwczesne dojrzewanie, hipogonadyzm hipogonadotropowy, niepłodność i zmniejszona wydajność rozrodcza.