

Podstawowym celem projektu jest określenie czy zaawansowany wiek rodzicielski i/lub stosowanie technik wspomaganego rozrodu wpływa na rozwój cech autystycznych u potomstwa. W Europie, na opóźnione rodzicielstwo (w wieku > 35 lat) decyduje się około 50% mężczyzn i około 30% kobiet. Na świecie, po technikach rozrodu wspomaganego urodziło się już ponad 5 milionów dzieci. Z obecnymi trendami wyznaczającymi wiek rodzicielski oraz sposób poczęcia (ang. Contemporary Conception Trends - CCT) wiąże się zwiększone ryzyko występowania zaburzeń epigenetycznych u potomstwa. Z tego względu CCT jest poważnym problemem zarówno społecznym, jak i zdrowotnym. Wykazaliśmy ostatnio, że u myszy potomstwo starszych ojców przejawia wyraźne cechy zaburzeń autystycznych, a zaburzenia te przekazywane są częściowo do następnego pokolenia. Ryzyko przekazywania zaburzeń autystycznych w kolejnych pokoleniach może być konsekwencją dziedzicznych mutacji i/lub zmian epigenetycznych związanych z zaawansowanym wiekiem ojca. Zwiększone ryzyko błędów epigenetycznych, takich jak zmiany w metylacji DNA zostało zaobserwowane u potomstwa starszych rodziców oraz u potomstwa urodzonego po zastosowaniu technik rozrodu wspomaganego. W oparciu o te spostrzeżenia, wysunęliśmy **hipotezę**, że *modyfikacje epigenetyczne powodowane przez CCT – tj. opóźnione rodzicielstwo oraz techniki rozrodu wspomaganego – są związane ze wzrostem ryzyka pojawienia się autyzmu u potomstwa.*

Cel szczegółowy 1 – długoterminowe skutki CCT: Na modelu mysim oceniane będzie ryzyko wystąpienia cech autystycznych zarówno u potomstwa rodziców w zaawansowanym wieku oraz potomstwa uzyskanego w wyniku rozrodu wspomaganego (określane tu zbiorczo jako model **CCT - Contemporary Conception Trends**) przy użyciu testów behawioralnych. Celem zbadania czy cechy autystyczne są przekazywane na kolejne pokolenia testowane będzie potomstwo F1, F2 i F3. **Cel szczegółowy 2 – modyfikacje metylacji DNA - epigenetyczne skutki CCT:** celem zbadania, czy stwierdzone zmiany mają podłoże epigenetyczne oceniana będzie na myszach, metylacja DNA w mózgach i łożyskach potomstwa oraz w nasieniu ojców w zaawansowanym wieku. Łozyska oraz mózgi myszy z pierwszego pokolenia będą poddane również analizie transkryptomu. Ekspresja i metylacja 30 genów kandydatów będzie badana we wszystkich trzech pokoleniach. Ustanowiona baza będzie korelowana z obserwacjami fenotypu tj. obserwacji klinicznych oraz zachowania się potomstwa. Jest to projekt pionierski ponieważ nie jest znane podłoże zaburzeń neurorozwojowych powodowanych przez CCT. Brak jest długoterminowych oraz transpokoleniowych badań odnośnie wpływu CCT na zdrowie. Nic nie wiadomo o ewentualnych skutkach CCT na rozwój mózgu potomstwa. Dlatego, niezależnie od zrozumienia podłoża ASD, wyniki proponowanych badań dostarczą bardzo istotnych informacji na ten temat. Proponowane badania otworzą nowe perspektywy dla nauki poprzez sprecyzowanie mechanizmów przyczyniających się do powstania zaburzeń neurorozwojowych.