

Streszczenie popularnonaukowe

Nadwaga i otyłość zdefiniowane jako nadmierne nagromadzenie tłuszczu w organizmie, są głównymi czynnikami ryzyka wielu chorób przewlekłych, w tym cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych i raka. Ilość otyłych osób od 1975r. wzrosła prawie trzykrotnie w skali światowej i jak donosi WHO większość światowej populacji żyje w krajach, w których nadwaga i otyłość zabijają więcej osób niż niedowaga. Oprócz wszystkich tych zagrożeń, otyłość prowadzi również szczególnie u kobiet, do problemów z płodnością.

Tkanka tłuszczowa wytwarza hormony, jednym z nich jest leptyna, której główną rolą jest regulacja magazynowania tłuszczu oraz ilości spożywanych i spalanych kalorii. Leptyna jest hormonem plejotropowym, co oznacza, że może pełnić wiele funkcji w różnych narządach naszego ciała, m.in. w układzie rozrodczym. Macica jest jednym z narządów rozrodczych, na który wpływ ma otyłość. Endometrium, wewnętrzna warstwa macicy, odgrywa istotną rolę w przebiegu ciąży a zwłaszcza we wczesnych jej etapach, takich jak implantacja (etap, w którym zarodek zagnieżdża się w ścianie macicy) lub w tworzeniu się łożyska (etap, w którym rozwija się narząd odpowiedzialny za transfer substancji między matką a płodem). Dane z klinik wspomaganego rozrodu pokazują, że transfer komórek jajowych od dawczyń o normalnej masie ciała do otyłych biorkrzyń zmniejsza szanse powodzenia implantacji, zajścia w ciążę i urodzenia żywego dziecka, co podkreśla rolę endometrium w zaburzeniach rozrodu związanych z otyłością. Kluczowym procesem we wczesnej ciąży jest decydualizacja, proces hormonalny, który wiąże się z przekształceniem komórek stromy endometrium w komórki doczesnej. Wykazano, że u myszy z otyłością indukowaną dietą, proces decydualizacji jest zaburzony. To samo odnotowano w badaniach *in vitro* na komórkach endometrialnych pobranych od otyłych kobiet, gdzie wykazano zmniejszoną ekspresję markerów związanych z procesem decydualizacji. Pomimo wielu dowodów wskazujących na negatywny wpływ otyłości na płodność kobiet, dokładne mechanizmy molekularne pozostają niejasne. Biorąc pod uwagę powyższe doniesienia, postawiono hipotezę badawczą, według której **szlak sygnałowy leptyny jest zaburzony w endometrium otyłych myszy, co wpływa na regulację procesu decydualizacji**. Dlatego w niniejszym projekcie podejmiemy się próby scharakteryzowania **ścieżki sygnałowej leptyny w macicy otyłych myszy, z założeniem, że jest to czynnik prowadzący do zaburzeń funkcji endometrium**. Ponadto scharakteryzujemy **transkryptom komórek stromy z fazy receptywnej endometrium** otyłych myszy.

Niniejszy projekt zostanie wykonany dzięki współpracy pomiędzy dwoma instytucjami: Instytutem Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk (IRZiBŻ PAN) w Olsztynie (Polska) i Instytutem Babraham (IB) w Cambridge (Wielka Brytania). Zaplecze techniczne i dostęp do modeli zwierzęcych potrzebnych do wykonania badań nad otyłością będzie zapewnione przez IRZiBŻ PAN, a nowoczesna aparatura i oprogramowanie niezbędne do analizy i interpretacji wyników badań transkryptomicznych będą zapewnione przez IB. Ponadto opiekun naukowy doktoranta, dr Antonio Galvao niedawno zakończył indywidualne stypendium wyjazdowe Marii Skłodowskiej-Curie (Marie Skłodowska Curie Individual Fellowships) w IB, dzięki czemu posiada szeroką wiedzę i doświadczenie w zakresie metod badań i analiz transkryptomu, co z kolei zapewni wsparcie merytoryczne. Niewątpliwie, wyniki naszych badań pozwolą zrozumieć, jakie zmiany otyłość powoduje w endometrium i w jaki sposób wpływają one na procesy decydualizacji i implantacji. Dzięki przeprowadzonym doświadczeniom będziemy w stanie znaleźć dokładny mechanizm molekularny odpowiedzialny za zaburzenia funkcji endometrium w stanie otyłości.