

Rola sygnału zarodkowego w epigenetycznych regulacjach ekspresji genów zaangażowanych w funkcjonowanie ciała żółtego podczas wczesnej ciąży u świni.

Problemy z obniżoną rozrodnością u zwierząt oraz u ludzi związane są głównie z brakiem odpowiedniej komunikacji pomiędzy organizmem matki, a zarodkami. Podczas wczesnej ciąży u większości ssaków, w tym także u świni, zarodki poprzez sekrecję określonych czynników (głównie hormonów) sygnalizują organizmowi matki swoją obecność. W odpowiedzi, organizm matki uruchamia procesy fizjologiczne zapobiegające odrzuceniu zarodków oraz umożliwiające implantację. Okres ten nazywany jest maczynym rozpoznaniem ciąży. Ciało żółte jest przejściowym organem endokrynnym, w którym zachodzi synteza „ciążowego” hormonu – progesteronu odpowiedzialnego za przygotowanie macicy do przyjęcia i implantacji zarodków. Ciało żółte świni jest organem odpowiedzialnym za zapewnienie prawidłowej sekrecji progesteronu podczas całej ciąży. Okres działalności ciała żółtego nazywana jest fazą lutealną. W przypadku braku zapłodnienia ulega ono zanikowi (regresji) w procesie zwanym luteolizą. W czasie ciąży funkcjonowanie ciała żółtego uzależnione jest od sygnałów zarodkowych, które warunkują przedłużenie jego funkcji. Zadaniem sygnałów zarodkowych jest ochrona ciała żółtego przed czynnikami indukującymi procesy luteolizy. Głównym sygnałem zarodkowym u świni jest estradiol-17 β (E2). Hormon ten chroni ciało żółte świni przed luteolitycznym działaniem prostaglandyny F2 α , której sekrecja w macicy zostaje przekierowana z drogi endokrynnnej (do krążenia lokalnego w obrębie macicy i jajników) na egzokrynną (do światła macicy). Prawidłowa sekrecja estrogenów przez zarodki nie jest jedynym czynnikiem warunkującym utrzymanie ciąży. Funkcjonowanie ciałek żółtych, których celem jest zapewnienie ciągłej syntezy progesteronu jest czynnikiem, który także determinuje ustanowienie oraz prawidłowy rozwój i przebieg ciąży. Dlatego dogłębne poznanie procesów fizjologicznych zachodzących w ciałku żółtym świni jest kluczowe dla całościowego zrozumienia mechanizmów zaangażowanych w procesy rozwoju zarodków i implantacji.

Według obecnego stanu wiedzy E2 stymuluje sekrecję progesteronu przez ciało żółte u świni. Wyniki badań prowadzonych głównie nad mechanizmami powstawania i rozwoju nowotworów wykazały, że estrogeny zaangażowane są także w procesy epigenetyczne (metylacja DNA, modyfikacje histonów), regulując tym samym ekspresję określonych genów. Nieliczne badania poświęcone były badaniu roli metylacji DNA w regulacji ekspresji pojedynczych genów zaangażowanych w procesy dojrzewania oocytów, syntezy steroidów czy genów odpowiedzialnych za formowanie się ciała żółtego. W chwili obecnej w literaturze naukowej brakuje doniesień na temat roli estrogenów w regulacji procesów epigenetycznych takich jak metylacja DNA w ciałku żółtym, które determinują ekspresję genów odpowiedzialnych za funkcjonowanie tego organu. Wyniki naszych badań wstępnych sugerują, że E2 reguluje ekspresję enzymów uczestniczących w procesach metylacji DNA. Dlatego celem niniejszego projektu jest określenie wpływu sygnału zarodkowego - estradiolu-17 β na procesy epigenetyczne związane z metylacją DNA zachodzące w ciałku żółtym podczas wczesnej ciąży u świni.

W oparciu o dane dostępne w literaturze naukowej postawiono **hipotezę badawczą**, które zakłada, że **estradiol-17 β zmienia ekspresję genów determinując różnice we wzorcach metylacji DNA w ciałku żółtym podczas wczesnej ciąży u świni**. W celu weryfikacji postawionej hipotezy zaplanowano szereg zadań badawczych, podczas których zbadany zostanie wpływ E2 na aktywność enzymów regulujących procesy metylacji DNA oraz wpływ E2 na wzorce metylacji genów zaangażowanych w funkcjonowanie ciałek żółtych. Zaplanowane badania pozwolą na uzyskanie wyników, które pozwolą na wyjaśnienie roli sygnału zarodkowego świni w procesach epigenetycznych regulujących ekspresję genów zaangażowanych w działanie ciałek żółtych. Realizacja zaproponowanych w projekcie badań pozwoli odpowiedzieć na pytanie czy i w jaki sposób zarodek, poprzez wydzielanie swojego sygnału – estradiolu-17 β może regulować dynamikę procesów epigenetycznych w ciałku żółtym. Stwierdzenie występowania tego typu regulacji będzie z pewnością nowym odkryciem i przyczyni się do rozwoju nauki związanej z biologią rozrodu zwierząt. Wyniki badań wejdą w skład oryginalnych prac badawczych, które zostaną złożone do publikacji w czasopiśmie zagranicznych z zakresu biologii rozrodu. Część wyników zostanie zaprezentowana w formie doniesień na międzynarodowych konferencjach naukowych. Ponadto, dogłębne poznanie sekwencji zdarzeń, które regulują podtrzymanie funkcji ciała żółtego, które jest ważnym organem endokrynnym podczas ciąży, przyczyni się do opracowania nowoczesnych metod biotechnik rozrodu, które będą w stanie zniwelować niekorzystny wpływ czynników zaburzających funkcjonowanie ciała żółtego u zwierząt i ludzi w czasie ciąży.