

Homocysteina (Hcy) to aminokwas powstający podczas metabolizmu metioniny, niezbędnego aminokwasu pozyskiwanego z codziennej diety. Podwyższony poziom Hcy zwany hiperhomocysteinemią (HHcy) jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób serca i mózgu. HHcy jest spowodowana czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, w tym złą dietą (ubogą w kwas foliowy, witaminy B6 i B12, z dużą zawartością metioniny), niedoczynnością tarczycy, lekami, starzeniem się, zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ częstość występowania łagodnej HHcy wynosi od 5 do 7% populacji ogólnej, stanowi ona poważny problem zdrowotny. HHcy jest również powiązane z powikłaniami ciąży u ludzi. We wstępnych badaniach odkryliśmy, że HHcy u ciężarnych myszy prowadziła do zwiększonej liczby zgonów w okresie płodowym i zmniejszenia masy urodzeniowej noworodków. Identyfikacja czynników ryzyka komplikacji rozrodu i zrozumienie, w jaki sposób HHcy może wpływać na rozwój zarodka, ma szczególne znaczenie dla zdrowia publicznego w naszym społeczeństwie.

Celem tego projektu jest wyjaśnienie mechanizmów molekularnych, za pomocą których HHcy wpływa na rozwój wczesnych zarodków i powoduje powikłania ciąży.

Nasza główna hipoteza jest taka, że HHcy zaburza znaczniki epigenetyczne w naszych genach, które uruchamiają lub wyciszą maszynę genetyczną w oocytach i wczesnych zarodkach, co prowadzi do nieprawidłowej ekspresji genów niezbędnych do wzrostu i rozwoju zarodka. Aby przetestować tę hipotezę, proponujemy następujące cele szczegółowe:

Cel 1: Wyjaśnienie mechanizmów, za pomocą których dietetyczny HHcy zaburza dojrzewanie i zapłodnienie oocytów poprzez:

- 1a) Zbadanie jak HHcy wpływa na rozwój oocytu *in vitro* po jego aktywacji,
- 1b) Zbadanie, jak HHcy zmienia ekspresję genów i dostępność chromatyny w oocytach,
- 1c) Zbadanie, jak HHcy wpływa na zawartość mitochondriów, aktywność i liczbę kopii mtDNA w oocytach.

Cel 2: Analiza zmian epigenetycznych indukowanych przez HHcy w zarodkach przedimplantacyjnych poprzez:

- 2a) Ocenę wpływu HHcy na aktywność enzymów metylujących DNA i globalny poziom metylacji DNA;
- 2b) Zbadanie, jak HHcy zmienia ekspresję genów i dostępność chromatyny w zarodkach;
- 2c) Analizę indukowanych przez HHcy zmian w morfologii i różnicowaniu się zarodków przedimplantacyjnych.

Cel 3: Określenie wpływu dietetycznej HHcy na rozwój łożyska poprzez analizę morfologii, miejsc implantacji i innych ważnych cech prawidłowo uformowanego łożyska.

Badanie to wyjaśni mechanizmy wywołanych przez Hcy zmian w rozwoju zarodka/łożyska i dostarczy nowych informacji na temat przyczyn patologii ciąży. Wiedza zdobyta podczas tego projektu doprowadzi do nowych strategii zapobiegania i/lub leczenia patologii reprodukcji związanych z HHcy, jak również ulepszenia technologii wspomaganej rozrodu (ART) w medycynie ludzi.