

Streszczenie popularnonaukowe

Na całym świecie choroby wątroby przyczyniają się do około 2 milionów zgonów rocznie. Niealkoholowe stłuszczenie wątroby (Non-alcoholic fatty liver disease- NAFLD) jest najczęstszą przewlekłą chorobą tego organu, która dotyka 30% populacji i jest silnie związana ze znacznym wzrostem śmiertelności z powodu insulino oporności, cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych, co stanowi znaczne obciążenie dla zasobów służby zdrowia.

Etiologia chorób wątroby jest złożona, jednak uważa się, że nieoptymalne środowisko lub ekspozycja na nieprzychylny warunki w krytycznych okresach rozwoju (np. niedożywienie, otyłość matki w trakcie ciąży) może prowadzić do trwałych adaptacji łożyska i płodu, które mogą predysponować jednostkę do chorób w późniejszym życiu. Technologie wspomaganego rozrodu (Assisted Reproductive Technologies ART - metody leczenia niepłodności), które obejmują m.in. leczenie hormonalne, manipulację gametami i zarodkami, mogą narazić organizm na nieoptymalne warunki środowiskowe we wczesnym etapie rozwoju, powodując niekorzystne skutki około- i poporodowe. Poprzednie badania wykazały, że procedury ART doprowadzają do powstawania niekorzystnych fenotypów metabolicznych, takich jak upośledzona tolerancja glukozy, wzrost insulino oporności, wyższe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i zwiększone odkładanie się tłuszczu w wątrobie. Wszystkie z nich reprezentują główne zmiany w kilku chorobach metabolicznych, co podkreśla potrzebę bardziej ukierunkowanych badań w celu zidentyfikowania ryzyka chorób wątroby, takich jak przewlekła choroba wątroby. Uważa się, że modyfikacje epigenetyczne są odpowiedzialne za niekorzystne skutki spowodowane przez ART. Przekształcenia te definiuje się jako zmiany ekspresji genów, które nie obejmują zmiany kodu genetycznego, co może wpływać na fenotyp organizmu. W ostatnich dziesięcioleciach dziedzina epigenetyki zyskała na znaczeniu, zwłaszcza po wykazaniu, że aberracje w epigenomie mogą być przenoszone z pokolenia na pokolenie, zapewniając w ten sposób mechanizm transgeneracyjnego dziedziczenia chorób.

Na tej podstawie sformułowałam hipotezę, że *ART może wywoływać zwiększenie ryzyka wystąpienia przewlekłej choroby wątroby, która jest przenoszona między pokoleniami poprzez mechanizm epigenetyczny.* Aby przetestować moją hipotezę, pierwsze pokolenie potomstwa myszy poczęte poprzez transfer zarodków powstałych po docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (Intracytoplasmic Sperm Injection ICSI), obecnie najczęściej stosowanej techniki ART, oraz poprzez naturalne kojarzenie w grupie kontrolnej, poddane zostanie ogólnej ocenie stanu metabolicznego (analiza biochemiczna krwi), ocenie modyfikacji epigenetycznych (metylacji DNA i miRNA) oraz analizie ekspresji genów powiązanych ze ścieżkami zaangażowanymi w patogenezę NAFLD, a także poprzez ocenę markerów stresu oksydacyjnego. Na tej podstawie określone zostanie ryzyko wystąpienia niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD).

Następnie drugie i trzecie pokolenie potomstwa myszy, uzyskane poprzez naturalne kojarzenie osobników z pierwszego pokolenia, poddane zostanie tej samej analizie w celu oceny częstości przenoszenia chorób wątroby i zmian metabolicznych.

Projekt ten dostarczy odpowiedzi i wniesie wkład w toczącą się debatę na temat zagrożeń związanych z obecnymi trendami rozrodczymi, zidentyfikuje transgeneracyjne dziedziczenie przewlekłej choroby wątroby wywołanej przez ART i zidentyfikuje markery epigenetyczne, które można wykorzystać jako wczesne narzędzia diagnostyczne w przewlekłej chorobie wątroby. Dzięki temu system opieki zdrowotnej zostanie usprawniony poprzez edukację i doradztwo pacjentom z ART w zakresie potencjalnych szkodliwych skutków tych procedur i pomoże w zapobieganiu wystąpienia cięższej choroby w późniejszym okresie życia dzięki właściwemu planowaniu i doradztwu w zakresie interwencji terapeutycznych i modyfikacji stylu życia osób w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia tych zaburzeń.