

## Streszczenie popularnonaukowe

Jajniki i macica to główne części żeńskiego układu rozrodczego. Podstawową funkcją jajników jest uwolnienie gotowych do zapłodnienia komórek jajowych oraz produkcja hormonów steroidowych. Hormony te mają w głównej mierze przygotować błonę śluzową macicy (endometrium) do ciąży. Sukces reprodukcyjny, który jest warunkiem istnienia gatunku, wymaga precyzyjnej regulacji rozwoju i różnicowania się układu rozrodczego. Rozwój jajnika, zarówno w okresie płodowym jak i neonatalnym, jest kluczowy w ustaleniu całkowitej puli pęcherzyków jajnikowych, które mają zapewnić samicy wystarczającą liczbę komórek jajowych w okresie rozrodczym. Z kolei prawidłowy rozwój gruczołów macicy, który rozpoczyna się krótko po urodzeniu, jest warunkiem zagnieżdżenia zarodka i utrzymania ciąży. Hormony steroidowe są czynnikami, które regulują procesy rozwojowe związane z „neonatalnym programowaniem” funkcji jajników i macicy. Z tego względu szczególną uwagę w ostatnich latach poświęca się obecnym w środowisku związkom aktywnym endokrynnie (ang. endocrine active compounds, EACs), które zaburzają funkcjonowanie układu rozrodczego zwierząt i człowieka. Związki te pochodzą z wielu różnych źródeł (przemysłu rolniczego, chemicznego i farmaceutycznego) i poprzez zdolność łączenia się z receptorami hormonów steroidowych mogą naśladować lub hamować działanie naturalnych hormonów. Nasze wcześniejsze badania na prosiętach wykazały, że zmiana środowiska hormonalnego w wyniku narażenia na EACs o aktywności androgennej/antyandrogennej i estrogennej/antyestrogennej zaburza rozwój jajnika w okresie neonatalnym i jego funkcjonowanie w okresie dojrzałości płciowej. Z drugiej strony, dodatkowym czynnikiem wpływającym na rozwój zwierząt i człowieka w okresie neonatalnym są bioaktywne składniki obecne w mleku matki. Należy zaznaczyć, że pozytywne długotrwałe efekty naturalnego karmienia zostały potwierdzone naukowo, a Światowa Organizacja Zdrowia rekomenduje wyłączne karmienie piersią przez pierwszych 6 miesięcy życia. W związku z tym konieczne wydaje się sprawdzenie ochronnych efektów naturalnego karmienia podczas działania EACs. Dlatego głównym celem prezentowanego projektu jest uzyskanie nowych informacji o możliwym ochronnym wpływie mleka matki na rozwój jajnika i macicy prosiąt podczas narażenia na EACs. Ponadto, zastosowanie badań *ex vivo*, w których fragmenty jajników i macicy będą inkubowane z wybranymi związkami, pozwoli na zbadanie bezpośredniego wpływu EACs na rozwój jajnika i macicy, z wyłączeniem innych czynników, które mogłyby modulować mechanizm działania tych związków. Świnia jest często używana w badaniach biomedycznych jako organizm modelowy, ze względu na większe podobieństwo pod względem anatomicznym, genetycznym i fizjologicznym do człowieka w porównaniu z innymi organizmami modelowymi, np. gryzoniami. Aby zrealizować powyższe cele, w projekcie wykorzystane zostaną, inkubowane z antyandrogenem, alkifenolem o działaniu estrogennym lub pestycydem z grupy węglowodorów chlorowanych, który posiada aktywność estrogenną, antyestrogenną i antyandrogeną, fragmenty jajników i macicy 10-dniowych prosiąt karmionych naturalnie lub sztucznie, oraz kompleksowe techniki transkryptomyczne i badania funkcjonalne. Analizy transkryptomiczne i regulowana przez mikroRNA ekspresja genów są popularnym tematem badań w ostatnim czasie. Również rezultaty naszych wcześniejszych prac na tkance lutealnej świni wskazują, że długotrwałe skutki narażenia na EACs w okresie neonatalnym mogą być mediowane przez zaburzony profil ekspresji mikroRNA. Ponadto wykazano, że EACs stymulują produkcję reaktywnych form tlenu (ROS) i wpływają na aktywność enzymów antyoksydacyjnych prowadząc do stresu oksydacyjnego w komórkach. Taka zaburzona równowaga między utleniaczami i przeciwutleniaczami może prowadzić do licznych schorzeń układu rozrodczego, tj. endometrioza, czy zespół policystycznych jajników, oraz do niepłodności. W związku z tym w serii doświadczeń - przeprowadzonych na fragmentach tkanki jajnika i macicy prosiąt karmionych naturalnie i sztucznie - planujemy zbadać efekty narażenia na badane związki aktywne endokrynnie na (1) profil ekspresji transkryptów (mRNA) i mikroRNA, (2) produkcję ROS i aktywność enzymów antyoksydacyjnych, (3) proliferację i apoptozę, (4) ekspresję białek zaangażowanych w tworzenie pęcherzyków jajnikowych i gruczołów macicy oraz (5) ekspresję enzymów zaangażowanych w powstanie mikroRNA.

Wiele obserwowanych w okresie dojrzałości płciowej nieprawidłowości związanych z rozrodem może wynikać z zaburzeń rozwoju w krytycznym dla ustalenia potencjału reprodukcyjnego okresie neonatalnym. Pomimo faktu, że wiele związków zaburzających procesy endokrynnie zostało wycofanych z użytku ze względu na niebezpieczne dla zdrowia skutki, stale wprowadzane są nowe. Co więcej, pomimo wykazania niekorzystnego efektu EACs na potencjał rozrodczy samicy, jak dotąd nie zbadano ochronnego działania mleka matki podczas działania tych związków. Dlatego poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za niekorzystne skutki działania EACs w neonatalnym jajniku i macicy, jak również odpowiedź na pytanie, czy różnią się one między zwierzętami karmionymi naturalnie i sztucznie może zainspirować dalsze badania dotyczące potencjału rozrodczego samic, a w konsekwencji osiągnąć lepszą jego kontrolę.