

Okres wczesnej ciąży u ssaków jest wrażliwym momentem z uwagi na zwiększoną zamieralność zarodków. Rozwijające się zarodki sygnalizują swoją obecność w organizmie matki poprzez sekrecję czynników biochemicznych, które rozpoznawane są przez wyspecjalizowane receptory obecne w świetle macicy. Głównym sygnałem wysyłanym przez zarodki u świni jest estradiol (E2). Jego zwiększoną ilość w świetle macicy obserwuje się w trakcie tzw. macicznego rozpoznania ciąży, które zachodzi 11. i 12. dnia ciąży. Estradiol zmienia profil sekrecji hormonów w błonie śluzowej macicy (endometrium) i podtrzymuje działalność ciała żółtego (przejściowego organu endokrynnego w jajniku). Progesteron, wydzielany przez ciało żółte, przygotowuje macicę do przyjęcia zarodków, wprowadzając endometrium w stan tzw. receptywności. Zarodki innych gatunków zwierząt, np. bydła, owcy i koni również wydzielają estrogeny, ale tylko u świni zwiększona zawartość tych hormonów przedłuża działalność ciała żółtego chroniąc go przed czynnikami wywołującymi jego zanikanie. Działanie E2 odbywa się poprzez jego specyficzne receptory zlokalizowane głównie we wnętrzu komórek. Co ciekawe, zmiany ilości receptorów estrogenów w endometrium oraz w zarodkach pokrywają się z profilem wydzielania E2 przez zarodki. Należy podkreślić, że estradiol jest bardzo ważnym sygnałem, a zaburzenia w jego wydzielaniu prowadzą do utraty ciąży. Niedostateczna ilość zarodków, a w konsekwencji zmniejszona zawartość estradiolu w świetle macicy świni prowadzi do przedwczesnego zanikania ciałek żółtych.

W naszych dotychczasowych badaniach wykazaliśmy, że obecność zarodków oraz wydzielany przez nie E2 indukuje zmiany w globalnym profilu ekspresji genów w błonie śluzowej macicy. Wykazaliśmy także, że geny o zmienionej ekspresji są zaangażowane w procesy macicznego rozpoznania ciąży oraz implantacji (zagnieżdżenia) zarodków u świni. Zidentyfikowaliśmy również pojedyncze czynniki regulowane przez estradiol uczestniczące w procesach ustanowienia i rozwoju wczesnej ciąży. Jednakże, mechanizm poprzez, który estradiol zmienia ekspresję genów w endometrium nie został do tej pory w pełni poznany. Dane z literatury naukowej oraz przeprowadzone przez nas badania wstępne wykazały, że E2 zmienia wzorce metylacji DNA w sekwencjach zlokalizowanych w wybranych przez nas genach związanych z rozwojem ciąży

W związku z powyższym, celem tego projektu jest kompleksowe poznanie zmian w metylomie endometrium podczas ciąży oraz wywołanych działaniem estradiolu. W związku z tym, że endometrium składa się z różnych rodzajów komórek, których wzorce metylacji mogą się różnić, planujemy określić także komórkowo-specyficzne zmiany w metylomie endometrium podczas ciąży i w odpowiedzi na działanie E2. Aby to osiągnąć planujemy wykorzystać modele *ex vivo* wraz z zaawansowanymi modelami *in vitro*. Co więcej wykorzystany zostanie także nowatorski model *in vivo*, w którym estradiol podawany był w taki sposób, aby naśladować jego wydzielanie przez zarodki. Kolejnym celem badań jest określenie roli procesów metylacji DNA regulowanych przez sygnały zarodkowe i E2 w procesach, takich jak regulacja ekspresji genów, funkcja wydzielnicza endometrium, proliferacja, adhezja czy migracja komórek endometrium świni. W zaplanowanych badaniach, wykorzystane zostanie nowoczesne zaplecze badawcze (laboratoria *in vitro* oraz biologii molekularnej) Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN w Olsztynie oraz zagranicznych jednostek naukowych, z którymi współpracujemy. Mimo, że sygnały zarodkowe różnią się między gatunkami ssaków, to procesy molekularne, które wywołują są zwykle uniwersalne. Realizacja zaplanowanych badań pogłębi wiedzę z zakresu biologii rozrodu, co w przyszłości pozwoli opracować metody ograniczenia śmiertelności zarodków w neuragicznym okresie ciąży, jakim jest implantacja zarodków i rozwój łożyska. Wyniki badań mogą przyczynić się także do opracowania terapii zwiększających szanse na wydanie zdrowego potomstwa.