

## **POWODY PODJĘCIA TEMATYKI BADAWCZEJ**

Semaglutyd zdobył znaczną popularność jako skuteczne rozwiązanie w leczeniu nadwagi. Produkowany przez Novo Nordisk, występuje głównie w dwóch wersjach przeznaczonych do cotygodniowych wstrzykiwań: Ozempic®, stosowany w kontroli cukrzycy, oraz Wegovy®, w wyższej dawce dedykowanej otyłym pacjentom z BMI  $\geq 27$ , jako wsparcie w redukcji masy ciała. W ciągu ostatnich pięciu lat zanotowano znaczący wzrost stosowania semaglutynu. Tylko w 2023 roku ponad 4,3 miliona Amerykanów otrzymało recepty na leki zawierające tę substancję, co stanowi aż 40-krotny wzrost w porównaniu do lat wcześniejszych. Dodatkowo, powszechne stosowanie semaglutynu w Europie stwarza wyzwania związane z jego dostępnością. Pomimo powszechności stosowania tej substancji, zwłaszcza przez kobiety w wieku reprodukcyjnym, informacje dotyczące wpływu semaglutynu na rozwój płodu, szczególnie kształtowanie się układu nerwowego, są nadal słabo poznane. Przeprowadzone badania przedkliniczne na myszach, szczurach, królikach i małpach wykazały niepokojące efekty semaglutynu na rozwój płodu. Stwierdzono zmniejszenie wskaźników przeżycia, problemy z prawidłowym wzrostem, a także nieprawidłowości zarówno w układzie szkieletowym, jak i trzewnym. Co więcej, niepokojącym objawem, szczególnie pod kątem rozwoju układu nerwowego, było zaobserwowane gromadzenie się krwi w rozwijającym się mózgu małp. Warto zauważyć, że producent zaleca przerwanie stosowania semaglutynu co najmniej dwa miesiące przed próbą zajścia w ciążę, mając na uwadze zaobserwowane efekty na rozwijające się płody. Jednakże taka sytuacja może być trudna do zrealizowania, ponieważ ciąża, nawet w rozwiniętych krajach, takich jak USA czy kraje europejskie, może wystąpić niespodziewanie, co zdarza się w około 50% przypadków. Dodatkowo, wiele kobiet może nie zdawać sobie sprawy z ciąży aż do kilku tygodni od momentu poczęcia. Pierwszy trymestr ciąży, kluczowy dla rozwoju płodu, zwłaszcza układu nerwowego, jest zatem okresem szczególnie istotnym.

## **CEL PROJEKTU**

Projekt ma na celu przeprowadzenie wszechstronnego badania potencjalnego wpływu semaglutynu na procesy neurorozwojowe, przy wykorzystaniu modeli *in vivo*. Główna hipoteza tego projektu zakłada, że ekspozycja na semaglutyd w kluczowym okresie ciąży, czyli w pierwszym trymestrze, może wpływać na procesy neurorozwojowe potomstwa, potencjalnie zmieniając plastyczność synaptyczną, połączenia neuronalne i/lub funkcje poznawcze poprzez oddziaływanie leku na szlaki nerwowe związane z sygnalizacją receptorową GLP-1R.

## **OPIS BADAŃ**

Badanie zakłada podanie semaglutynu samicom myszy przed i w trakcie ciąży (do 14 dnia ciąży), oraz narażenie zarówno samców, jak i samic myszy na semaglutyd przed okresem rozrodczym i w trakcie ciąży (do 14 dnia). Projekt wykorzystuje różnorodne techniki, takie jak sekwencjonowanie mRNA, analiza proteomiczna i profilowanie epigenetyczne, w celu wykrycia zmian genetycznych i epigenetycznych wynikających z ekspozycji na semaglutyd. Dodatkowo, badane są procesy związane z apoptozą, autofagią oraz stresem oksydacyjnym. Ocenie podlegać będzie również integralność bariery krew-mózg. Testy behawioralne przeprowadzane na potomstwie mają na celu zbadanie związku między ekspozycją na semaglutyd a zmianami w zachowaniu, w tym możliwymi zaburzeniami ze spektrum autyzmu, zaburzeniami poznawczymi, a także zachowaniami sugerującymi lęk czy depresję.

## **NAJWAŻNIEJSZE SPODZIEWANE EFEKTY**

Te wszechstronne badania umożliwiają ocenę ryzyka związanego z prenatalnym narażeniem rozwijającego się układu nerwowego na semaglutyd. Poprzez przeprowadzenie szerokiego zakresu analiz molekularnych (w tym epigenetycznych) oraz testów behawioralnych, które obejmują ocenę zaburzeń ze spektrum autyzmu, zaburzeń poznawczych oraz zachowań lękowych i depresyjnych, niniejszy projekt dąży do ustalenia związku między prenatalną ekspozycją na semaglutyd a zaburzeniami neurorozwojowymi u potomstwa. To kompleksowe podejście ma na celu wyjaśnienie potencjalnych konsekwencji neurologicznych wynikających z ekspozycji na semaglutyd podczas rozwoju płodowego. Spostrzeżenia wynikające z tego projektu mogą stanowić cenną bazę dla przyszłych rozważań klinicznych oraz implikacji terapeutycznych, które wspomogą opracowanie skutecznych strategii działania w przypadku prenatalnego narażenia na semaglutyd.