

POPULARNOANUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Związane z wiekiem, stopniowe obniżanie się potencjału rozrodczego jest cechą wspólną dla samic wielu gatunków, jednakże skuteczne sposoby przeciwdziałania temu procesowi nie zostały dotychczas znalezione. Podstawowymi zjawiskami ograniczającymi płodność są zmniejszanie się rezerwy komórek jajowych oraz towarzyszące mu pogarszanie się ich jakości, określane jako „starzenie się komórek jajowych”, które jest konsekwencją zmian zachodzących z upływem czasu w mikrośrodku jajnika. Powszechnie znanym jest przykład kobiet, u których płodność maleje znacząco po 35 roku życia. Wynika to w dużym stopniu z pojawiających się w komórkach jajowych aberracji chromosomowych, które prowadzą do powstawania nieprawidłowości genetycznych w zarodkach, te zaś uniemożliwiają prawidłowy rozwój ciąży i skutkują poronieniami, bądź też urodzeniem dziecka obciążonego wadą genetyczną.

Jedną z koncepcji powstawania aberracji chromosomowych w komórkach jajowych podczas procesu mejozy jest skracanie się telomerów. Telomery są to końcowe fragmenty chromosomów, których główną funkcją jest zapewnienie ich stabilności. Z upływem czasu telomery stają się coraz krótsze, a działanie stresu oksydacyjnego (czyli zaburzenie równowagi wolnych rodników i antyoksydantów) może znacznie przyspieszać ten proces. Coraz więcej badań naukowych wskazuje również na to, że wiele objawów starzenia się ma podłoże epigenetyczne. Zmiany epigenetyczne w genomie są rezultatem wpływu czynników zewnętrznych na procesy regulujące ekspresję genów (np. czynników środowiskowych czy stylu odżywiania). Jednym z podstawowych mechanizmów powstawania zmian epigenetycznych jest metylacja dwunukleotydowych sekwencji DNA, zwanych „wyspami CpG”. Wykazano nasiloną z wiekiem metylację DNA, niezależnie od płci, rodzaju badanej tkanki czy stanu zdrowia.

Ogólnym celem niniejszego projektu jest zbadanie i dokładne zrozumienie mechanizmów warunkujących stabilność telomerów oraz zmian epigenetycznych w komórkach jajowych. Badania przeprowadzone zostaną na modelu zwierzęcym, na komórkach jajowych i zarodkach bydła. Za wykorzystaniem modelu krowy w badaniach biomedycznych nad rozrodem człowieka przemawiają, m. in. analogie w przebiegu procesu rekrutacji pęcherzyków jajnikowych, rozwoju zarodkowego oraz zbliżona długość ciąży. Zadania badawcze przewidziane w projekcie dotyczyły będą: 1) określenia długości telomerów oraz ekspresji molekuł zapewniających utrzymanie ich specyficznej struktury w komórkach jajowych i zarodkach z wykorzystaniem metod real-time PCR, immunofluorescencji oraz analizy obrazu przy użyciu mikroskopii konfokalnej; 2) określenia czy związek zwany rapamycyną wpływa na długość telomerów w komórkach jajowych w warunkach *in vitro*; 3) określenia profilu metylacji DNA w komórkach jajowych i zarodkach za pomocą macierzy metylacji wraz z analizą matematyczną, która umożliwi oszacowanie ich biologicznego wieku. Dane uzyskane w oparciu o analizę ekspresji molekuł zapewniających stabilność telomerów oraz analizę metylacji DNA, zostaną następnie porównane w celu wytypowania jak najbardziej wiarygodnych markerów starzenia się reprodukcyjnego. Znalezienie biomarkerów odzwierciedlających rzeczywisty wiek biologiczny komórki jajowej jest niezwykle istotne, gdyż wykorzystywane obecnie markery hormonalne skojarzone z wiekiem pacjentki, dostarczają jedynie informacji o wielkości rezerwy jajnikowej. Ponadto, otwierałoby to możliwość opracowania nowych terapii pozwalających na zniwelowanie zmian związanych z wiekiem i uzyskanie dobrej jakości komórek jajowych w starzejących się jajnikach w celu dłuższego zachowania płodności.