

## Summary

Female fertility strongly depends on the status of energy metabolism; for example, obesity and some metabolic disorders impair female fertility by an effect on the hypothalamus-pituitary-ovarian axis functioning, ovulation, oocyte and embryo development, or pregnancy. The metabolic function in the body is mediated by its ability to secrete numerous metabolic peptides including adipokines, which modulate food intake, energy homeostasis and reproduction. However, the mechanisms controlling reproduction and energy metabolism are still not clearly understood. This PhD dissertation focuses on the description of the expression and function of one of the adipokine vaspin in porcine ovarian cells. Vaspin has been described in the development of obesity, insulin resistance and inflammation in the body; however, the action of vaspin on female reproduction was still unknown. The five original research articles comprising this PhD thesis unfold, step by step, vaspin expression in porcine ovary structures like the ovarian follicles, oocyte and corpus luteum (CL), its regulation and direct effect on ovarian cell function including steroidogenesis, prostaglandin synthesis, proliferation, apoptosis, angiogenesis and oocyte maturation. Ovaries, follicular fluid, white adipose tissue and blood samples were collected from two pig breeds with different fatnesses: lean Large White and fat Meishan. In the first publication, we demonstrated that the expression of vaspin in the ovarian follicles was dependent on the fat content and phase of the oestrus cycle; moreover, we observed that gonadotropins, steroids, insulin and insulin-like growth factor type 1 increased the vaspin protein level. In the second publication, we documented that vaspin significantly stimulated phosphorylation of multiple kinases pathways and steroidogenesis by activation of cell-surface 78-kDa glucose-regulated protein (GRP78) receptor and the protein kinase A (PKA) pathway in ovarian follicular cells. In the third publication, we described a positive effect of vaspin on in vitro oocytes maturation via mitogen activated kinase (MAP3/1) and 5'AMP activated kinase. In the fourth publication, we observed that vaspin and GRP78 expression increased in CL with the progression of the luteal phase; moreover, luteinizing hormone, progesterone and the prostaglandins PGE2 and PGF2 $\alpha$  significantly decreased vaspin levels. We noted that vaspin induced steroidogenesis via GRP78 and PKA activation while affecting the ratio of PGE2/PGF2 $\alpha$  synthesis via GRP78 and MAP3/1 signalling pathways. Finally, in the fifth paper, we showed that vaspin enhanced luteal cell angiogenesis and proliferation while decreasing apoptosis via GRP78 and MAP3/1 kinase. Obtained data lead to the conclusion that vaspin is the new adipokine in the regulation of ovarian cell function. The generally positive effect of vaspin on ovarian physiology may play a compensating role in obesity-related infertility and the conducted research brought new knowledge about the physiology of the ovary.

ABall  
Patrycja Kurwoska

## Streszczenie

Płodność samic zależy od stanu metabolizmu energetycznego; otyłość oraz niektóre zaburzenia metaboliczne obniżają płodność kobiet poprzez wpływ na funkcjonowanie osi podwzgórze - przysadka - jajnik, owulację, rozwój oocytów i zarodków, implantację czy przebieg ciąży. Funkcja metaboliczna organizmu związana jest z jego zdolnością do sekrecji wielu peptydów, takich jak adipokiny, które modulują przyjmowanie pokarmu, homeostazę energetyczną, a także rozród. Jednak mechanizm molekularny łączący funkcje rozrodcze a metabolizm nadal nie jest dokładnie poznany. Niniejsza rozprawa doktorska koncentruje się na opisanu ekspresji i funkcji jednej z adipokin waspiny w komórkach jajnika świni. Rolę waspiny wykazano w rozwoju otyłości, insulinooporności i reakcjach zapalnych organizmu, jednak do tej pory jej funkcja w rozrodczości nie była poznana. Pięć oryginalnych publikacji naukowych składających się na tę rozprawę doktorską opisuje, krok po kroku, ekspresję waspiny w strukturach jajnika świni takich jak pęcherzyk jajnikowy, oocyt i ciało żółte (CL), jej regulację i bezpośredni wpływ na funkcję komórek jajnika, w tym steroidogenezę, syntezę prostaglandyn, proliferację, apoptozę, angiogenezę czy dojrzewanie oocytów. Jajniki, płyn pęcherzykowy, białą tkankę tłuszczową i krew pobrano od dwóch różniących się otyłością ras świń, szczupłych świń rasy Large White i otyłych Meishan. W pierwszej publikacji wykazano, że ekspresja waspiny w pęcherzyku jajnikowym świni zależy od zawartości tłuszczu i fazy cyklu estralnego; dodatkowo zaobserwowano, że gonadotropiny, steroidy, insulina i insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 zwiększają poziom białka waspiny. W drugiej publikacji udokumentowano, że waspina stymuluje fosforylację szeregu kinaz sygnałowych oraz steroidogenezę w komórkach pęcherzyka jajnikowego poprzez aktywację 78-kDa regulowanego-glukoza receptora białkowego (GRP78) i kinazy białkowej A (PKA). W trzeciej publikacji wykazano pozytywny wpływ waspiny na dojrzewanie oocytów *in vitro* poprzez aktywację kinazy aktywowanej mitogenami (MAP3/1) i kinazy aktywowanej 5'AMP. W czwartej publikacji wykazano, że ekspresja waspiny i GRP78 wzrastała w CL wraz z przebiegiem fazy lutealnej, ponadto hormon luteinizujący, progesteron i prostaglandyny istotnie obniżały poziom waspiny. W komórkach lutealnych waspina indukuje steroidogenezę poprzez aktywację GRP78 i PKA, podczas gdy syntezę prostaglandyn PGE2/PGF2 $\alpha$  przez GRP78 i kinazę MAP3/1. W ostatnim, piątym artykule wykazano, że waspina stymuluje angiogenezę, proliferację oraz hamuje apoptozę komórek lutealnych poprzez GRP78 i kinazę MAP3/1. Uzyskane wyniki prowadzą do wniosku, że waspina jest nową adipokina regulującą funkcję komórek jajnika. Pozytywny wpływ waspiny na funkcję komórek jajnika może odgrywać kompensacyjną rolę w niepłodności związanej z otyłością, a przeprowadzone badania poszerzają naszą wiedzę na temat fizjologii jajnika.

APah  
Patrycja Kuwaska