

"Ocena ryzyka zaburzeń neurorozwojowych u potomstwa poczętego za pomocą technologii wspomaganego rozrodu".

Wykorzystanie technologii wspomaganego rozrodu (ART) rośnie z każdym rokiem. Na całym świecie urodziło się ponad 8 milionów dzieci poczętych w wyniku ART. Stosowanie ART jest często związane z zaawansowanym wiekiem matki (AMA), co może mieć wpływ na powodzenie takich ciąż. Zarówno ART, jak i AMA wiążą się z powikłaniami ciążowymi i porodowymi oraz wyższym ryzykiem zaburzeń neurorozwojowych (NDD) u potomstwa. Pochodzenie tych zaburzeń nie zostało wyjaśnione. Dane łączące stosowanie ART z rozwojem NDD u dzieci są rozbieżne: część z nich nie wykazała żadnych wyraźnych zmian neurorozwojowych, inne wykazały, że ogólne zachowanie potomstwa uzyskanego za pomocą ART wykazuje charakterystyczne objawy zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) w modelach ludzkich i zwierzęcych. W niniejszej pracy postawiono hipotezę, że modyfikacje zarodków spowodowane procedurami ART wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń neurorozwojowych. Ogólnym celem badań było zweryfikowanie zakresu zmian neurorozwojowych wywołanych ART, ich międzypokoleniowej przekazywalności oraz określenie podstawy ujawnionych cech neurorozwojowych u zarodków i potomstwa uzyskanego za pomocą ART na modelu zwierzęcym.

W pierwszej części pracy oceniono wpływ hodowli *in vitro* zarodków na rozwój potomstwa oraz ich zachowania społeczne i lękowe. Udowodniłam, że potomstwo uzyskane w wyniku ART charakteryzuje się obniżonymi interakcjami społecznymi. Udowodniłam również, że młode uzyskane za pomocą ART charakteryzują się zaburzonymi krzywymi wzrostu w okresie przedodsadzeniowym.

W drugiej części moich badań, rozszerzając obserwację efektu ART na drugie pokolenie potomstwa, wykazałam międzypokoleniową transmisję obniżonej motywacji społecznej, będącą

konsekwencją ART zastosowanego na ojcach. Podobnie, zaobserwowałam zwiększoną lękliwość połączoną z obniżoną motywacją społeczną będącą konsekwencją ART zastosowanego na matkach. Poziom penetracji obserwowanych zmian różnił się ilościowo (przeżywalność potomstwa) i jakościowo (zaburzenia zachowania i wzrostu) między F1 i F2. Co więcej, poziom penetracji aberracji ilościowych był nasilony u potomstwa F2 uzyskanego w wyniku krzyżowania samców ART z samicami ART.

W trzeciej części eksperymentów zbadalam możliwe przyczyny zmniejszonej socjalności u potomstwa ART. Analizując aktywność antyoksydacyjną i metabolizm lipidów w mózgach potomstwa F1 na etapie prenatalnym i w wieku dorosłym, wykazałam, że prenatalny rozwój mózgu ART jest upośledzony z powodu zwiększonego stresu oksydacyjnego, podwyższonej peroksydacji lipidów i zmniejszonej ekspresji genów związanych z neurogenezą, co może powodować zmiany w funkcjonalności mózgu i jego połączeniach. Co więcej, odkryłam, że upośledzenia te utrzymują się aż do wieku dorosłego, co objawia się zwiększonym stresem oksydacyjnym w podwzgórzu potomstwa ART i zmienionym proteomem w hipokampie, podkreślając zmienioną ekspresję białek zaangażowanych w neurogenezę, synapsy i białka związane z kilkoma zaburzeniami neurologicznymi.

W czwartej części mojej rozprawy doktorskiej, wiedząc, że neurorozwój jest pierwszym procesem zachodzącym podczas embriogenezy, nawet przed implantacją łożyska, oceniłam, czy uszkodzenia lipidów i zmiany składu w prenatalnych mózgach ART mogą być konsekwencją zmian zachodzących przed implantacją, analizując profil lipidowy oocytów i zarodków ART. Wykazałam, że profil lipidowy zarodków ART jest zmieniony, wykazując oznaki peroksydacji; co istotne, podobny zmieniony profil lipidowy stwierdziłam również w oocytach AMA (mysich i ludzkich) oraz zarodkach, często wykorzystywanych w procedurach ART. Po raz pierwszy

wykazałam, że uszkodzenia lipidów indukowane ART w zarodkach mogą mieć długoterminowe konsekwencje zdrowotne, będąc możliwym źródłem NDD u potomstwa.

Badania te wykazały, że ART jest związana z modyfikacją lipidów w zarodkach, prowadząc do zmienionego rozwoju mózgu w okresie prenatalnym i dorosłym, zmniejszonej socjalności u dorosłego potomstwa, a ponadto jego skutki są transgeneracyjne. Badania te pozwalają na lepsze zrozumienie etiologii NDD i otwierają nowe horyzonty naukowe dla kolejnych badań lipidomicznych wskazujących mechanizmy przyczyniające się do NDD.