

## Streszczenie

Otyłość jest obecnie powszechną chorobą cywilizacyjną, często związana z niepłodnością. Rozrost tkanki tłuszczowej prowadzi do zaburzenia równowagi hormonalnej, szczególnie podwyższonego poziomu leptyny we krwi, co potencjalnie wpływa na prawidłowe funkcjonowanie jajników. Pomimo iż leptynooporność została wykazana wcześniej w wielu narządach takich jak podwzgórze, wątroba, czy mięśnie, nie zbadano domniemanych zmian w szlaku sygnałowym leptyny w jajniku podczas rozwoju otyłości. Co ważne, hormon ten reguluje wiele procesów zachodzących w jajniku, z udowodnionym działaniem zależnym od dawki. Leptyna reguluje steroidogenezę, kontroluje rezerwę pęcherzykową, jak również dojrzewanie oocyty, czy owulację. W badaniach wykorzystano mysie modele otyłości indukowanej dietą (ang. diet- induced obesity, DIO) oraz farmakologicznej hiperleptynemii (ang. pharmacological hyperleptinemia, LEPT) celem scharakteryzowania szlaku sygnałowego leptyny w jajniku podczas rozwoju otyłości oraz zbadania wpływu leptyny na funkcjonowanie komórek ziarnistych oraz komórek otoczki.

Myszy poddano wysokotłuszczowej (ang. high fat diet, HFD) lub standardowej diecie (ang. chow diet, CD) przez okres 4 i 16 tygodni (tyg) oraz nastrzykiwano leptyną lub solą fizjologiczną przez okres 16 dni. W początkowym okresie po 4 tyg stosowania HFD odnotowano hiperaktywację szlaku sygnałowego leptyny w jajniku, co objawiało się zwiększoną fosforylacją tyrozyny 985 receptora leptyny (Tyr985ObRb) oraz zakonserwowanego inhibitora szlaku, ang. suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3).

Z drugiej strony, po 16 tyg stosowania HFD szlak sygnałowy leptyny został zahamowany, co objawiało się spadkiem fosforylacji cząsteczki Janus kinase 2 (pJAK2) z jednoczesnym wzrostem ekspresji białka SOCS3, co potwierdza rozwój leptynooporności. Analizy transkryptomu komórek ziarnistych (ang. cumulus cells, CCs), które towarzyszą oocytowi, wykazały znaczne zmiany skorelowane z masą ciała samicy. Co więcej, podczas wczesnej otyłości (4 tyg HFD) hiperaktywacja szlaku sygnałowego leptyny została powiązana ze wzrostem ekspresji genów związanych z metabolizmem glukozy, lecz spadkiem ekspresji genów związanych z regulacjami epigenetycznymi oraz organizacją cytoszkieletu komórkowego. Przeciwnie, podczas późnej otyłości (16 tyg HFD) odnotowano zmiany w ekspresji genów związanych ze ścieżkami zapalnymi i przebudową morfologiczną.

W przedstawionych badaniach wykazano po raz pierwszy rozwój leptynooporności w jajniku otyłych myszy oraz scharakteryzowano zmiany w czasie w transkryptomie CCs podczas rozwoju otyłości, podkreślając szczególną rolę wzmożonej aktywacji szlaku sygnałowego leptyny. Opiswane rezultaty mogą przyczynić się do wynalezienia nowych narzędzi, które znajdą zastosowanie w technikach wspomaganego rozrodu i pomogą monitorować postęp choroby i pogorszenie funkcjonowania jajników podczas przebiegu otyłości.

Co więcej, wpływ matczynej otyłości i lokalnych zmian w szlaku sygnałowym leptyny na folikulogenezę i dojrzewanie gamet zostały opisane w pracy przeglądowej. Scharakteryzowane zostały domniemane zmiany w jakości oocyty oraz rozwoju wczesnozarodkowym. Ponadto, wykorzystując transkryptom oocytów i komórek ziarnistych z różnych stadiów rozwojowych podczas folikulogenezy u kobiet, opublikowany przez zespół Zhang'a, scharakteryzowaliśmy ekspresję komponentów szlaku sygnałowego leptyny. Przypuszcza się, iż obniżona aktywność szlaku sygnałowego leptyny podczas otyłości może przyczyniać się do przyspieszonej utraty pęcherzyków jajnikowych, zaburzonego formowania pęcherzyków antralnych, czy nieprawidłowego dojrzewania oocyty.