

Jajniki pełni w organizmie dwie podstawowe funkcje: produkuj hormony steroidowe oraz e skie komórki rozrodcze (oocyty), znajduj ce si wewn trz p cherzyków jajnikowych. Proces wzrostu i rozwoju p cherzyków jajnikowych jest zło ony. Rozpoczyna si od stadium p cherzyka pierwotnego i przebiega do osi gni cia stadium p cherzyka przedowulacyjnego. Tylko niewielka cz z puli p cherzyków pierwotnych owuluje, a pozostałe zanikaj , czyli ulegaj atrezji. Produkcja e skich komórek rozrodczych nie odbywa si w jajniku przez całe ycie. U ssaków w momencie zako czenia procesu tworzenia p cherzyków pierwotnych, co ma miejsce w okresie płodowym lub neonatalnym, ich liczba jest ju okre lona na reszt ycia. P cherzyki te tworz pul , z której stopniowo nowe p cherzyki wchodz w faz wzrostu, a do ostatniego, co jest równoznaczne z wyga ni ciem czynno ci jajnika. Istotn rol w regulacji wzrostu p cherzyków odgrywaj oddziaływania mi dzy oocytem, a otaczaj cymi go komórkami somatycznymi, a tak e procesy proliferacji, czyli namna ania komórek, jak i mierci komórkowej. Zaburzenia zwi zane z prawidłowym tworzeniem puli p cherzyków pierwotnych oraz ich aktywacj mog prowadzi do zbyt wczesnego wyczerpania liczby p cherzyków pierwotnych, dlatego okres neonatalny, w którym dochodzi do ich tworzenia i przej cia do kolejnego stadium – p cherzyka pierwszorz dowego, wydaje si by krytyczny dla potencjału rozrodczego samicy. Badania naukowe prowadzone w ci gu ostatnich lat pozwalaj na lepsze poznanie roli hormonów steroidowych, zwłaszcza androgenów i estrogenów, w rozwoju i utrzymaniu prawidłowych funkcji jajnika w okresie płodowym i neonatalnym. Wykazano bezpo redni udział androgenów w koordynacji wczesnych etapów rozwoju p cherzyka jajnikowego (folikulogenezy). Androgeny miałyby przy piesza wzrost p cherzyków jajnikowych poprzez aktywacj p cherzyków pierwotnych do kolejnego stadium – p cherzyków pierwszorz dowych. Obecnie androgeny uwa ane s za nowy czynnik maj cy znaczenie w kontroli folikulogenezy. Z kolei estradiol ma znaczenie w ró nicowaniu komórek somatycznych, co prowadzi do tworzenia i rozwoju p cherzyków jajnikowych. Wykazano bowiem, e niski poziom estradiolu ma działanie wspieraj ce w tworzeniu oddziaływa mi dzy oocytem a komórkami somatycznymi podczas formownia si p cherzyków pierwotnych, a jego wysokie st enie natomiast działa hamuj co na ten proces.

W ostatnich latach du uwag po wi ca si obecnym w rodowisku zwi zkom aktywnym endokrynnie, które pochodz z wielu ródeł, np.: przemysłu rolniczego, chemicznego i farmaceutycznego. Zwi zki te poprzez zdolno ł czenia si z receptorami hormonów steroidowych mog na ladowa lub hamowa działanie hormonów endogennych. Zatem nara enie na ich działanie w krytycznych etapach rozwoju, równie w okresie neonatalnym, mo e prowadzi do zaburze w rozwoju i funkcjonowaniu układu rozrodczego, które mog by obserwowane po osi gni ciu dojrzało ci płciowej. W konsekwencji tego istotne wydaje si zbadanie w jaki sposób zwi zki, które hamuj b d na laduj działanie androgenów i estrogenów wpływaj na procesy tworzenia p cherzyków jajnikowych oraz ich aktywacji. Zbyt wczesna aktywacja p cherzyków mo e bowiem doprowadzi do wyczerpania ich puli, a tym samym do przedwczesnego wygasania czynno ci jajników i zdolno ci rozrodczej.

Prowadzone w ostatnim czasie badania wskazuj , e dzi ki szczególnemu podobie stwu do człowieka w budowie anatomicznej narz dów wewn trznych i przebiegu procesów fizjologicznych, najbardziej odpowiednim zwierz ciem modelowym stosowanym w badaniach biomedycznych jest winia. W wielu grupach ssaków, równie u wini, folikulogeneza rozpoczyna si w yciu płodowym i jest kontynuowana do zako czenia okresu rozrodczego. Sam proces powstawania p cherzyków pierwotnych, a tym samym utworzenie ich puli, ale równie ich przekształcenie do stadium p cherzyka pierwszorz dowego maj miejsce pod koniec ycia płodowego i w okresie neonatalnym. St d, wydaje si , e nara enie w tym okresie prosi t na zwi zki, które mog hamowa b d na ladowa działanie androgenów i estrogenów mo e mie istotny wpływ na te procesy. Nasze wcze niejsze badania wykazały, e nara enie neonatalnych wi na antyandrogen flutamid zaburzało rozwój p cherzyków jajnikowych oraz tworzenie si i funkcje ciałek ółtych w okresie dojrzało ci płciowej. Bazuj c na tych wynikach, celem prezentowanego projektu jest zbadanie czy ekspozycja na zwi zki aktywne endokrynnie w okresie neonatalnym (mi dzy 1 a 10 dniem po urodzeniu) wpływa na wczesne etapy rozwoju p cherzyka jajnikowego u wini. Specyficznym celem projektu b dzie okre lenie czy zwi zki na laduj ce lub hamuj ce działanie androgenów i estrogenów zaburzaj ilo p cherzyków pierwotnych i wzrastaj cych, oraz procesy proliferacji i programowanej mierci komórkowej (apoptozy i autofagii) w jajnikach 11-dniowych prosi t.

Autofagia i apoptoza odgrywaj krytyczn rol w determinacji losów komórki, przez co bior udział w rozwoju, utrzymaniu homeostazy oraz w wielu procesach fizjologicznych, ale i patologicznych. Powszechnie wiadomo, e apoptoza jak i atrezja p cherzyka jajnikowego maj krytyczne znaczenie podczas oogenezy i folikulogenezy. Apoptoza, I typ programowanej mierci komórkowej, jest w jajniku uznawana za istotny mechanizm niezb dny do tworzenia p cherzyków pierwotnych. Z kolei atrezja p cherzyków jajnikowych, u podło a której le y mechanizm apoptozy, jest regulowana bezpo rednio przez androgeny lub poprzez ich konwersj do estrogenów. W wietle najnowszych bada autofagia, II typ programowanej mierci komórkowej, jest alternatywn drog eliminacji komórek w jajniku ssaków. Co wi cej, autofagia nie jest jedynie procesem prowadz cym do mierci komórki, ale równie mechanizmem zapewnij cym jej prze ycie poprzez usuwanie zb dnych i uszkodzonych organelli, co mo e mie znaczenie podczas tworzenia puli p cherzyków jajnikowych. Liczne badania wskazuj , e mimo wyra nych ró nic mi dzy I i II typem programowanej mierci komórkowej, ich regulacja na poziomie molekularnym jest powi zana. Proponowany projekt pozwoli na zbadanie wła nie molekularnych mechanizmów zaangażowanych w regulacj apoptozy i autofagii w neonatalnym jajniku wini po ekspozycji na wybrane czynniki, co przyczyni si do poszerzenia wiedzy na temat działania zwi zków o aktywno ci androgennej/antyandrogennej oraz estrogennej/antyestrogennej na wczesnych etapach rozwoju p cherzyka jajnikowego u wini. Poznanie i zrozumienie mechanizmów działania wybranych zwi zków o aktywno ci endokrynnie w jajniku wini b dzie stanowiło uzupełnienie i wzbogacenie istniej cego stanu wiedzy na temat potencjału reprodukcyjnego samicy, co wydaje si by istotne w wietle doniesie o wzrastaj cej ekspozycji na obecne w rodowisku substancje o działaniu hormonalnym.