

Zaburzenia płodności oraz niepłodność męska stanowi w ostatnich latach narastający problem społeczny. U podstaw tych chorób leżą m.in. czynniki endokrynologiczne i genetyczne, a także działanie czynników środowiskowych (ekspozycja na substancje chemiczne, stres). W badaniach klinicznych i biologicznych stwierdza się nieprawidłowości w produkcji plemników oraz zaburzenia cyto-funkcjonalne komórek Leydiga takie jak uszkodzenie steroidogenezy (produkcji hormonów płciowych) oraz rozwój nowotworów (Leydigoma). Precyzyjne wskazanie przyczyn męskiej niepłodności jest często trudne ze względu na wciąż niepełną wiedzę o hormonalnej i genetycznej kontroli czynności jądra.

Nadziałaniem komórek Leydiga jest produkcja androgenów. U ssaków, w tym człowieka, potwierdzono występowanie dwóch populacji komórek Leydiga. Płodowa populacja (ang. Fetal Leydig cells) odpowiada za hormonalną regulację różnicowania męskiego układu rozrodczego oraz jest powołana do pracy po urodzeniu, natomiast komórkami populacji dorosłej (ang. Adult Leydig Cells), która będzie kontrolowała męskie cechy płciowe oraz funkcjonowanie układu rozrodczego w dalszym życiu, również u starszych samców. Rola estrogenów w gonadzie męskiej nie została dotychczas dobrze poznana. Wiadomo, że zarówno niedobór jak i nadmiar estrogenów skutkuje poważnymi zaburzeniami morfologii komórek szlaku spermatogenezy oraz komórek somatycznych (podporowych oraz steroidogennych). Co więcej, dochodzi także do uszkodzenia działania komórek somatycznych. Dotychczasowe badania wykazały proliferacyjne, antyapoptotyczne a także pronowotworowe właściwości estrogenów. Pomimo, że estrogeny produkowane są w komórkach gonady przez cały okres życia samca, w tym także okres płodowy i starzenia się, to mechanizmy działania tych hormonów w komórkach Leydiga oraz procesy komórkowe jakieg podlegają regulacji przez estrogeny w tych komórkach nie zostały dotychczas dobrze poznane.

Głównym założeniem projektu będzie zbadanie mechanizmów sygnalizacji estrogenowej w komórkach Leydiga populacji płodowej i dorosłej z udziałem wewnętrznych receptorów estrogenowych: klasycznych (ER $\alpha$  oraz ER $\beta$ ), pokrewnych (ang. Estrogen-Related Receptors; ERR $\alpha$ , ERR $\beta$ , ERR $\gamma$ ) oraz receptora błonowego związanego z białkiem G (ang. G-coupled Estrogen Receptor; GPER). Ponadto, wykazana zostanie rola sygnalizacji estrogenowej w kontroli fizjologicznych oraz patologicznych procesów m.in. proliferacji, różnicowania, apoptozy czy transformacji nowotworowej komórek Leydiga.

Kompleksowe badania zostaną przeprowadzone w systemach *in vitro* i *in vivo*, na poziomie komórkowym i molekularnym z uwzględnieniem regulacji epigenetycznej. Badane będą komórki Leydiga gryzoni (myszy i nornicy rudej) oraz knurów pobrane od zwierząt w różnym wieku: po urodzeniu, niedojrzałych płciowo, dojrzałych i starszych samców. Badania u myszy będą wykonywane po wcześniejszym zablokowaniu/aktywacji receptorów estrogenowych (techniki wyciszania genów i farmakologicznie) a następnie wyniki będą weryfikowane na modelu nornicy rudej, u której występuje fizjologicznie obniżenie poziomu estrogenów i knura, u którego wewnętrzny poziom estrogenów jest fizjologicznie wysoki. Badania będą prowadzone także u myszy z nokautem genu nowotworu Wilmsa (Wt1), u których dochodzi do transformacji nowotworowej komórek Leydiga. Analizowane będą interakcje estrogenów ze szlakami sygnalizacyjnymi m.in. insulinopodobnego czynnika 3, relaksyny, Wt1 czy Dhh (ang. Desert hedgehog), których rola w kontroli funkcji komórek Leydiga została wykazana.

Wyjaśnienie mechanizmów sygnalizacji estrogenowej w kontroli fizjologicznych i patologicznych procesów w komórkach Leydiga może stanowić punkt wyjścia do identyfikacji molekularnych przyczyn niektórych przypadków męskiej bezpłodności. Ponadto, uzyskane wyniki będą istotnym wkładem w wiedzę z zakresu endokrynologii układu rozrodczego gryzoni i zwierząt uytecznych człowiekowi. Podjęte badania w aspekcie endokrynnym, genetycznym i cytofizjologicznym wymagają głębszej wiedzy z zakresu andrologii do wiadczałnej, endokrynologii biochemicznej, biologii komórki, genetyki molekularnej, technik obrazowania oraz do wiadczenia eksperymentalnego w pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi i hodowlanymi. Rozwiązanie kompleksowego problemu a także przyszłych zadań badawczych będzie możliwe poprzez powołanie międzynarodowego zespołu o najwyższych, uzupełniających się kompetencjach, w którym bardziej do wiadczenia naukowcy i studenci aktywnie współpracują pod opieką wysoko wykwalifikowanego naukowo i warsztatowo Kierownika projektu. Wieloaspektowe spojrzenie i pasja badawcza pozwoli na wypracowanie nowatorskich rozwiązań i odkrycie dotychczas nieopisanych zjawisk biologicznych i obszarów badawczych.