

Pomimo postępu w rozwoju technik wspomaganego rozwoju około 15 % par ma problem z zajściem w ciążę. Po roku nieudanych prób diagnozowana jest u nich bezpłodność. Wśród osób należących do takich par w około połowie przypadków za bezdzietność odpowiada zaburzona funkcja męskiego układu rozrodczego. Szacuje się, że na całym świecie bezpłodność dotyka 40 milionów mężczyzn i liczba ta stale rośnie. Przyczyny męskiej bezpłodności mogą być różne. Począwszy od defektów anatomicznych, zaburzenia procesu spermatogenezy endokrynopatii i problemów immunologicznych po zaburzenia erekcji, ejakulacji czy wystawienia na czynniki stresowe. U 10-15 % mężczyzn z zaburzeniami płodności podłożem problemów są czynniki genetyczne takie jak mutacje czy nienormalności w budowie chromosomów. Dlatego bardzo ważne jest poznanie mechanizmów kontroli rozwoju męskich komórek płciowych. Jednakże badania spermatogenezy nie należą do łatwych. Nie ma linii komórkowej, która odzwierciedlałaby proces spermatogenezy w hodowli dlatego płodność męska nie może być badana w probówce laboratoryjnej. Jedynie badania na żywych organizmach dostarczają istotnych informacji, które przyczyniają się do wyjaśnienia molekularnego podłoża kontrolującego jakość plemników. Z tego powodu tworzenie i badanie mysich modeli jest bardzo istotne w analizie genów kontrolujących spermatogenezę. Mysz jest powszechnie używanym zwierzęciem modelowym w badaniach nad biologią rozrodu dlatego, że dość szybko się rozmnaża, ma liczne potomstwo, jest stosunkowo tania w utrzymaniu i wykazuje wiele genetycznych podobieństw do człowieka. Dotychczas stworzono ponad 400 mysich modeli w celu badania zagadnień związanych z rozrodem. Nokaut genetyczny jest rozpowszechnioną techniką uznawaną za potężne narzędzie w wyłączeniu poszczególnych genów. Analiza płodności myszy z wyłączonym określonym genem prowadzi do opisanego jego funkcji. W ten sposób opisano funkcję bardzo wielu genów związanych ze spermatogenezą.

Aby zapewnić prawidłową produkcję gamet dwa przeciwstawne procesy ścierają się zachowując równowagę. Z jednej strony proliferacja komórek powinna zapewnić jak najefektywniejszą produkcję gamet, z drugiej strony eliminacja wadliwych komórek płciowych dba o wysoką jakość plemników. Aby zrozumieć przypadki zaburzeń płodności bardzo ważne jest wyjaśnienie jak działa molekularny mechanizm kontrolujący równowagę pomiędzy czynnikami pro-apoptotycznymi a aktywnością czynników anty-apoptotycznych.

Programowana śmierć komórki (apoptoza) to aktywny, precyzyjnie regulowany proces biologiczny, który umożliwia utrzymanie homeostazy tkanek poprzez eliminację starzejących się, nadprogramowych czy wadliwie działających komórek. Utrata komórek płciowych na drodze apoptozy podczas rozwoju gonady męskiej jest powszechnym zjawiskiem występującym w warunkach normalnych ale także i w patologicznych. Proces ten jest niezbędny aby utrzymać prawidłowy stosunek komórek płciowych do somatycznych komórek Sertoliego, co zapobiega tworzeniu uszkodzonych gamet. Pomimo wzrostu liczby doniesień o pro-apoptotycznych czynnikach działających podczas spermatogenezy mechanizm leżący u podłoża tego ważnego zjawiska w męskiej gonadzie jest wciąż słabo poznany.

Nasza grupa zidentyfikowała gen aktywny specyficznie w męskich komórkach płciowych, który koduje pro-apoptotyczne białko. Podniesiona ekspresja tego genu skutkuje masową śmiercią komórek płciowych u transgenicznym myszy. Zidentyfikowaliśmy również anty-apoptotyczne białko, które wiąże się z tym pro-apoptotycznym a tym samym chroni komórki przed apoptozą. Analiza mysich mutantów z wyłączonym genem kodującym białko anty-apoptotyczne wykazała również nasilenie śmierci komórek płciowych ponieważ w tym modelu białko pro-apoptotyczne nie może być wiązane i inaktywowane przez brakujący czynnik anty-apoptotyczny. Na tej podstawie przedstawiliśmy hipotezę o zbalansowanym współdziałaniu obu białek w normalnie się rozwijających komórkach płciowych. Celem weryfikacji naszej hipotezy stworzyliśmy mysi model, w którym wyłączyliśmy jednocześnie oba geny kodujące pro- i anty-apoptotyczne białka. W ramach niniejszego projektu planujemy zastosować w badaniach ten model aby lepiej zrozumieć wzajemne oddziaływanie obu białek i jego znaczenie dla spermatogenezy. Ponadto chcemy poznać funkcję pro-apoptotycznego białka w gonadzie męskiej. Przypuszczamy, że białko to może być związane z eliminacją wadliwych gamet i jako takie może być odpowiedzialne za utrzymanie wysokiej jakości plemników. Również tę hipotezę będziemy testować w ramach niniejszego projektu.