

Niepłodność męska jest istotnym problemem współczesnych społeczeństw, o czym świadczy chociażby fakt, iż dotyczy ok. 7% mężczyzn. Czynnikiem męski odpowiada za niepłodność w 40 – 50% wszystkich przypadków niepłodnych par. W 20% przypadków to męski czynnik jest bezpośrednio odpowiedzialny za zmniejszenie płodności, natomiast w kolejnych 30% jest współodpowiedzialny. Kolejnym poważnym problemem są niepłodności idiopatyczne, w których przyczyna wykracza poza badane standardowo parametry nasienia, jak ruchliwość, morfologia oraz liczność plemników. Stwarza to potrzebę określenia potencjalnych przyczyn męskiej niepłodności na poziomie molekularnym. Zarówno narażenie na działanie ksenoestrogenów – związków naśladujących działanie naturalnych hormonów – jak również nieczęsto spotykany niedobór estrogenów, mają niewątpliwie negatywny wpływ na męską płodność. Zwłaszcza działanie związków estrogenopodobnych stało się szczególnie interesujące w kontekście męskiej płodności, jako że obecność tych związków w środowisku może zaburzać balans między androgenami a estrogenami *in vivo*.

Badania wykazały, że estrogeny są niezbędne dla prawidłowego rozwoju męskiego układu rozrodczego, a także wpływają na przebieg procesu produkcji i dojrzewania plemników. Nasze wcześniejsze badania dowiodły obecności receptorów estrogenowych w tych komórkach, zaś nieopublikowane jeszcze dane również potwierdziły obecność białka PELP1, biorącego udział w przekazywaniu sygnału związanego z estrogenami, w męskich gametach. Jako że PELP1 jest tylko jednym z białek biorących udział w transdukcji sygnału estrogenowego, chcielibyśmy sprawdzić ekspresję innych elementów uczestniczących w tym procesie (receptory estrogenowe, kinaza SRC), nie tylko na poziomie komórek rozrodczych, ale również w ludzkim jądrze i najądrzu. Wiedza na temat ekspresji tych białek i ich interakcji w męskim układzie rozrodczym może okazać się przydatna w szacowaniu potencjału rozrodczego mężczyzn.

W celu realizacji przedstawionych powyżej celów badawczych chcielibyśmy przeanalizować materiał pochodzący z tkanek, zarówno ze zbiorów archiwalnych naszej jednostki, jak również tych pozyskanych w trakcie autopsji, a także próbki nasienia mężczyzn leczonych w powodu niepłodności. Zaplanowaliśmy ocenę ekspresji PELP1 oraz innych przekaźników biorących udział w transdukcji sygnału związanego z estrogenami na poziomie mRNA i białka z wykorzystaniem analiz ilościowych. Do oceny ekspresji genów użyte zostaną specyficznie zaprojektowane startery oraz sondy fluorescencyjne. Do analizy interakcji PELP1 z innymi białkami biorącymi udział w przekazywaniu sygnału związanego z estrogenami, planuje się wykorzystać technikę znakowania przeciwciał Lightning-Link®. Analiza ekspresji badanych białek u mężczyzn normo- i oligozoospermicznych zostanie przeprowadzona z wykorzystaniem cytometrii przepływowowej.

Spodziewamy się, iż ustalenie zależności pomiędzy ekspresją różnych elementów biorących udział w przekazywaniu sygnału zależnego od estrogenów w męskim układzie rozrodczym, również na poziomie gamet, pozwoli zrozumieć mechanizmy, które mogą wpływać na obniżenie płodności mężczyzn, w tym potencjału zapładniającego gamet męskich. Mamy nadzieję, że otrzymane wyniki zweryfikują hipotezę mówiącą o tym, że estrogeny kontrolują wiele procesów również w męskim układzie rozrodczym, a na poziomie gamet – działają w mechanizmie niegenomowym, w taki sposób modulując ich funkcję. Potwierdzenie powyższej roli badanych białek, w przyszłości umożliwiłoby poszukiwanie nowych sposobów diagnostyki męskiej niepłodności, na poziomie molekularnym.