

Zaburzenia płodności mężczyzn stanowią w ostatnich dekadach narastający problem społeczny. U podłoża tych zaburzeń może leżeć szereg czynników anatomicznych, immunologicznych, endokrynologicznych i genetycznych, a także działanie czynników środowiskowych, takich jak ekspozycja na szkodliwe substancje czy stres. Precyzyjne wskazanie przyczyn męskiej niepłodności bywa jednak często trudne, m.in. ze względu na wciąż niepełną wiedzę dotyczącą regulacji spermatogenezy, czyli procesu produkcji męskich komórek płciowych - plemników. Kluczową rolę w kontroli tego procesu pełnią komórki nabłonka plemnikotwórczego jąder zwane komórkami Sertoliego, dające wsparcie strukturalne i funkcjonalne dojrzewającym komórkom płciowym. „Dialog” pomiędzy komórkami Sertoliego a komórkami płciowymi zachodzi m.in. dzięki bezpośrednim oddziaływaniom pomiędzy tymi komórkami. Do oddziaływań takich należy tzw. sygnalizacja jukstakrynowa, polegająca na interakcji między cząsteczką (ligandem) i jej receptorem, zlokalizowanymi w błonach sąsiadujących komórek. Od połowy ubiegłego wieku wiadomo, że spermatogeneza jest regulowana przez hormony: produkowany w jądrach testosteron oraz wydzielaną przez przysadkę mózgową folitropinę (FSH). W świetle aktualnego stanu wiedzy komórki Sertoliego są w kanaliku nasiennym jedynymi komórkami posiadającymi receptory dla tych hormonów, a tym samym mającymi zdolność do bezpośredniego reagowania na ich działanie. Hormonalna kontrola dojrzewania komórek płciowych odbywa się zatem za pośrednictwem komórek Sertoliego. Nieznany jest jednak dotąd wpływ hormonów na sygnalizację jukstakrynową w nabłonku plemnikotwórczym.

Hipoteza badawcza niniejszego projektu zakłada istnienie wzajemnych oddziaływań między sygnalizacją hormonalną a komunikacją jukstakrynową w nabłonku plemnikotwórczym oraz ich udział w regulacji procesu spermatogenezy. Głównym celem projektu jest wykazanie zależności między komunikacją jukstakrynową a działaniem testosteronu i FSH w komórkach Sertoliego oraz wyjaśnienie znaczenia tych zależności dla rozpoczęcia spermatogenezy w okresie dojrzewania płciowego oraz dla jej przebiegu u dojrzałego samca.

Badania realizowane w ramach projektu zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem gryzoni modelowych (szczur, nornica ruda) oraz hodowli narządowych i komórkowych (*in vitro*). Pierwszy etap badań pozwoli wyjaśnić, czy testosteron oraz FSH kontrolują komunikację jukstakrynową w nabłonku plemnikotwórczym. W tym celu u samców szczurów w okresie dojrzewania oraz u osobników dorosłych zostanie doświadczalnie zahamowana produkcja testosteronu i jego działanie lub produkcja FSH. Zostaną także użyte samce nornicy rudej – gryzonia, u którego okresowe zahamowanie produkcji FSH i testosteronu występuje naturalnie w odpowiedzi na skracającą się długość dnia świetlnego. Wewnątrzkomórkowe mechanizmy regulacji komunikacji jukstakrynowej w komórkach Sertoliego przez testosteron i FSH zostaną zbadane na modelach *in vitro* (jw.). Ostatni etap badań pozwoli wyjaśnić, czy zablokowanie sygnalizacji jukstakrynowej wpłynie na zdolność komórek Sertoliego do odbioru sygnałów hormonalnych.

Otrzymane wyniki pozwolą zidentyfikować nowe, dotychczas nieznanne zależności między działaniem hormonów a „dialogiem” międzykomórkowym w nabłonku plemnikotwórczym, co będzie nowatorskim wkładem w zgłębienie procesu spermatogenezy. Ponadto wyjaśniona zostanie rola tych zależności dla zapoczątkowania produkcji plemników w okresie dojrzewania płciowego. Uzyskane dane przyczynią się do poszerzenia wiedzy z zakresu endokrynologii i andrologii doświadczalnej, stanowiąc istotny wkład w rozwój biologii rozrodu. W dalszej perspektywie zrozumienie kontrolowanego przez hormony mechanizmu komunikacji komórek Sertoliego z komórkami linii płciowej może ułatwić zidentyfikowanie przyczyn niektórych przypadków męskiej bezpłodności.