

Zaburzenia rozwoju płci, mimo iż nie występują zbyt powszechnie, stanowią poważny problem dla osób, które są nimi dotknięte. Polegają one na pojawieniu się niezgodności pomiędzy kariotypem i fenotypem pacjenta. Jedną z przyczyn zaburzeń różnicowania płci w kierunku płci męskiej stanowi hipoplazja komórek Leydiga. Jest ona rzadką jednostką chorobową, której częstość występowania szacuje się na około 1:1 000 000 mężczyzn. Za jej rozwój odpowiedzialne są między innymi mutacje inaktywujące w genie kodującym receptor dla hormonu luteinizującego/ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (LHCGR), powodujące częściową bądź całkowitą utratę funkcji receptora. Hipoplazja komórek Leydiga charakteryzuje się szerokim spektrum objawów, które obejmują obecność żeńskich narządów płciowych, spodziectwo, wnetrostwo, brak dojrzewania płciowego oraz bezpłodność. W zależności od stopnia inaktywacji receptora LHCGR wyróżniamy dwa typy hipoplazji komórek Leydiga – typ 1 stosowany jest w przypadku mutacji całkowicie inaktywujących, z kolei typ 2 odnosi się do mutacji częściowo inaktywujących.

Niemniej jednak, mutacje w genie *LHCGR* mogą mieć nie tylko charakter inaktywujący, ale również charakter aktywujący. Tego typu mutacje skutkują konstytutywną aktywacją receptora. W warunkach fizjologicznych do aktywacji receptora dochodzi na skutek stymulacji receptora odpowiednim ligandem (tj. LH lub hCG). W przypadku mutacji konstytutywnie aktywnych, receptor pozostaje aktywny przez cały czas, wobec czego dochodzi do nadmiernej aktywacji szlaków sygnałowych, a tym samym do nadmiernej produkcji hormonów steroidowych.

Głównym założeniem niniejszego projektu jest przeprowadzenie szeregu badań mających na celu pełne scharakteryzowanie trzech nowych mutacji zidentyfikowanych u pacjentów. Dwie pierwsze mutacje zostały odkryte u heterozygotycznego pacjenta płci męskiej z zewnętrznymi narządami płciowymi żeńskimi oraz kobiecą budową ciała, skierowanego do poradni endokrynologicznej z powodu opóźnionego dojrzewania płciowego. Na podstawie fenotypu obserwowanego u tego pacjenta oraz wyników badań wstępnych sformułowano hipotezę mówiącą, iż mutacje w obu allelach genu *LHCGR* mają charakter inaktywujący. Trzecia mutacja została zidentyfikowana u pacjentki z poważnym hiperandrogenizmem skutkującym zaburzeniami owulacji, wtórnym brakiem miesiączki oraz bezpłodnością. W przypadku tej mutacji wydaje się, iż ma ona charakter aktywujący. Ponadto, wyniki sekwencjonowania ujawniły, że pacjentka również jest heterozygotą, z tą różnicą, że posiada ona jeden allel z mutacją oraz drugi allel dziki. Co ciekawe, jak dotąd jest to jedyna mutacja aktywująca w genie *LHCGR* znaleziona u pacjenta płci żeńskiej. Ponieważ mutacje zostały zidentyfikowane u pacjentów prezentujących niezwykle rzadkie objawy kliniczne, konieczne jest wyjaśnienie ich wpływu na funkcjonalność receptora LHCGR. Pierwsza część projektu skupiać się będzie na charakterystyce molekularnej mutacji inaktywujących, druga zaś będzie koncentrować się wokół mutacji aktywującej.

Nasze badania nad receptorem LHCGR mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia zależności pomiędzy strukturą i funkcją tego receptora, należącego do niezwykle licznej rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR). Receptory GPCR stanowią największą rodzinę receptorów u ludzi oraz jeden z głównych celów terapeutycznych. Dlatego też wyjaśnienie związku pomiędzy budową i funkcją tak nietypowych receptorów jest ważne dla zrozumienia ludzkiej fizjologii oraz procesu rozmnażania.