

Streszczenie popularno-naukowe

Niepłodność określana jest jako choroba społeczna, obejmująca 10-18% par w wieku rozrodczym. Szacuje się, że czynnik męski odpowiedzialny jest na 40-60% przypadków niepłodności partnerskiej. Szeroki wachlarz czynników wzajemnie oddziałujących na siebie, których zaburzenia powiązane są z męską niepłodnością, wskazuje na wysoką złożoność problemu. Poza znanymi przyczynami molekularnymi i środowiskowymi, wpływającymi na płodność, takimi jak: mutacje genetyczne, nieprawidłowości chromosomowe, złe nawyki (w tym: jedzenie niskiej jakości, palenie papierosów, alkohol, itp.), czy praca w ciężkich warunkach, należy zwrócić uwagę na czynniki epigenetyczne, stanowiące 'make up' dla czynników genetycznych i tym samym pełniących istotną rolę. Wśród nich, metylacja plemnikowego DNA, a także metylacja/acetylacja histonów plemnika (białkowy element niezbędny do upakowania DNA w komórce), pełnią kluczową rolę w prawidłowym rozwoju zarodka. Innym elementem epigenetycznym jest lokalizacja chromosomów, co oznacza, że każdy chromosom zajmuje określone miejsce w jądrze komórkowym plemnika. Plemnik charakteryzuje się unikatowym sposobem upakowania chromatyny, stąd też lokalizacja chromosomów także jest specyficzna. Wiadomo także, że organizacja jądrowa plemnika ulega zaburzeniu w przypadku różnych typów niepowodzeń rozrodu u mężczyzn. Zaburzenia epigenetyczne są związane z męską niepłodnością. Co ciekawe, udokumentowano podatność elementów epigenetycznych na zaburzenia spowodowane zarówno podłożem genetycznym, jak i środowiskowym. Należy podkreślić, że w zależności od kontekstu wzajemne relacje/oddziaływanie między nimi może być zarówno przyczyną, jak i efektem zaburzeń w męskiej płodności.

GŁÓWNYM CELEM projektu jest odpowiedź na pytanie o to, W JAKI SPOSÓB LOKALIZACJA POSZCZEGÓLNYCH CHROMOSOMÓW może ulec zmianie/zaburzeniu w zależności od: typu niepowodzeń rozrodu, kariotypu, integralności chromatyny, zmian epigenetycznych DNA/histonów plemnikowych, a także czy istnieją zmiany między członkami tej samej rodziny, z uwzględnieniem jakości różnych frakcji plemnikowych. NOWATORSKIM CHARAKTEREM projektu jest to, że wszystkie analizy będą prowadzone w sposób sekwencyjny na tym samym plemniku, co oznacza, że lokalizacja chromosomów zostanie określona w każdej komórce z osobna, po uprzednim jej scharakteryzowaniu pod kątem: zawartości genetycznej, stanu dojrzałości chromatyny, a także zmian epiznaczyków. Lokalizacja chromosomów będzie określana w ujęciu dwu- (2D) i trójwymiarowym (3D).

Analizy przeprowadzane będą na mężczyznach o prawidłowym kariotypie (grupa kontrolna, członkowie tej samej rodziny: płodni kontra niepłodni, np. bracia), a także u wosicieli rearanżacji chromosomowych, bez zmian fenotypowych (translokacje chromosomowe wzajemne TCW, translokacje Robertsonowskie Rob – dwie najczęściej obserwowane aberracje chromosomowe: 1/500-700 żywo narodzonych dzieci), podkreślając rolę charakterystyki zaangażowanych chromosomów w organizację przestrzenną jądra komórkowego plemnika. Wszystkie testy przeprowadzone zostaną z uwzględnieniem frakcji plemnikowych: o prawidłowym ruchu, z dojrzałą chromatyną oraz o sprawdzonym potencjale do zapłodnienia.

CELEM UZUPEŁNIAJĄCYM jest OPRACOWANIE WIELOPOZIOMOWEGO ALGORYTMU diagnostycznego pozwalającego na określenie ryzyka genetycznego u mężczyzn z niepowodzeniami rozrodu – nosicieli nowo scharakteryzowanych rearanżacji chromosomowych, obejmującego kompleksowe podejście analityczne bazujące na opracowanej metodologii.

Zaproponowany panel eksperymentalny podkreśla także rolę nosicielstwa rearanżacji chromosomowej oraz lokalizacji chromosomów w jądrze komórkowym plemnika. Należy zaznaczyć, że częstość występowania aberracji kariotypu jest wyższa u mężczyzn niepłodnych (ok. 5% wszystkich czynników chromosomowych). Aberracje chromosomowe można nazwać 'tykającą bombą biologiczną', gdyż nosiciele bardzo często nie wykazują żadnych zmian fenotypowych (m.in. ok. 40% nosicieli TCW ma prawidłowe parametry nasienia), w przeciwieństwie do zmian w produkcji plemników. Nosiciele rearanżacji chromosomowych są w grupie podwyższonego ryzyka nieprawidłowej ciąży oraz urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi, co spowodowane jest wytwarzaniem genetycznie niezrównoważonych plemników. Jest to istotne w szczególności w kontekście pozyskiwania plemników przy zapłodnieniu pozaustrojowym (IVF), w którym jedynym kryterium wyboru danego plemnika do zapłodnienia jest jego morfologia i motoryka.