

Cel projektu

Badanie procesów odpowiedzialnych za powstawanie i rozwój komórek płciowych ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia przyczyn niepłodności, która jest poważnym problemem medycznym na całym świecie. Białko NANOS3 ma istotne znaczenie dla rozwoju ludzkich komórek rozrodczych, ponieważ mutacje w genie kodującym NANOS3 powodują zaburzenia rozrodu, w tym niepłodność objawiającą się brakiem komórek rozrodczych. Białko NANOS3 jest białkiem oddziałującym z RNA i pojawia się w 12tym dniu rozwoju embrionalnego podczas procesu powstawania i we wczesnym okresie różnicowania komórek płciowych. Stąd ogólnym celem tego projektu jest zbadanie wpływu NANOS3 na wydajność wytwarzania komórek płciowych oraz identyfikację docelowych RNA regulowanych przez to białko. Równolegle do RNA kontrolowanych przez prawidłowe białko NANOS3, skupimy się szczególnie na badaniu tych których ilość w komórce zmienia się pod wpływem mutacji Glu120Lys powodującej niepłodność kobiet. Oczekujemy, że porównanie funkcjonowania prawidłowego NANOS3 ze zmutowanym, pozwoli zidentyfikować najistotniejsze ogniwa w procesie specyfikacji/wczesnych etapów różnicowania ludzkich komórek rozrodczych.

Opis badań

Wiedząc, że NANOS3 ma zdolność wiązania cząsteczek RNA, planujemy zidentyfikować docelowe RNA związane z NANOS3. Biorąc jednak pod uwagę kwestie etyczne, nie możemy przeprowadzać takich badań na ludziach, a tym bardziej na embrionach ludzkich, w których te procesy zachodzą. Dlatego zastosujemy model naśladujący specyfikację i wczesne etapy rozwoju ludzkich komórek rozrodczych. Dysponujemy hodowaną w naczyniu linią ludzkich komórek embrionalnych (hESC), które poddamy różnicowaniu w kierunku komórek rozrodczych. Zastosujemy najnowocześniejsze metodologie do globalnej identyfikacji cząsteczek RNA, z którymi wiąże się normalne białko NANOS3 podczas specyfikacji komórek płciowych i w pierwszych dniach rozwoju. Planujemy sprawdzić, które RNA są specyficzne dla konkretnego punktu czasowego rozwoju komórek rozrodczych. Co ważne, przeprowadzimy ten eksperyment dla prawidłowego i zmutowanego NANOS3. Oczekujemy, że zidentyfikowane RNA będą różnić się przynajmniej pod kątem ilościowym w określonych punktach czasowych rozwoju komórek płciowych zawierających prawidłowy NANOS3 w porównaniu z zawierającymi zmutowane białko NANOS3. Na koniec, najbardziej interesujące docelowe RNA białka NANOS3, które uda nam się zidentyfikować będą analizowane pod względem funkcjonalnej zależności od białka NANOS3 z zastosowaniem testów które będą dobrane w zależności od funkcji białka kodowanego przez dany docelowy RNA.

Uzasadnienie badań i spodziewane efekty

Niepłodność dotyka około 15% par na całym świecie. Nieprawidłowości genetyczne stanowią 15–30% przypadków niepłodności. Oczekujemy, że proponowane badania pozwolą uzyskać globalny wgląd w procesy odpowiedzialne za powstawanie i wczesny rozwój komórek płciowych, które są pod kontrolą białka NANOS3. Brak komórek rozrodczych w jajnikach u kobiet z mutacją Glu120Lys białka NANOS3 wskazuje, że procesy te są kluczowe dla płodności człowieka. W ramach tego projektu planujemy zidentyfikować RNA zaangażowane w te procesy oraz analizować kodowane w nich białka. Oczekujemy, że dane uzyskane w ramach tego projektu będą wykorzystane w przyszłości do opracowania narzędzi diagnostyki genetycznej dla par, które nie mogą uzyskać potomstwa i decydują się na zapłodnienie *in vitro*. Oczekujemy, że nasze odkrycia będą również przydatne w przyszłych terapiach niepłodności.