

Rola receptorów aktywowanych proliferatorami peroksydomów (PPAR) i receptorów wolnych kwasów tłuszczowych (FFAR) w zależności od androgenów regulacji metabolicznych funkcji komórek gonady męskiej gryzoni.

Głównym czynnikiem regulującym produkcję męskich komórek płciowych, plemników, w jądrach jest środowisko hormonalne, w szczególności hormony płciowe androgeny. Androgeny kontrolują kluczowe dla męskiej płodności funkcje metaboliczne komórek somatycznych jąder, komórek Sertoliego i Leydiga. Odpowiadają między innymi za regulację produkcji substancji energetycznych niezbędnych do rozwoju komórek płciowych. Jednak molekularne mechanizmy zaangażowane w zależną od androgenów regulację tych procesów pozostają niejasne. Brak pełnej wiedzy dotyczącej mechanizmów kontrolujących funkcjonowanie gonad męskich u ssaków sprawia, że w wielu przypadkach wystąpienia zaburzeń płodności nie jest możliwe zdiagnozowanie ich przyczyn, a w konsekwencji również trudny jest dobór odpowiedniej metody leczenia. Dotychczasowe badania ujawniły rolę receptorów aktywowanych proliferatorami peroksydomów (PPAR) i receptorów wolnych kwasów tłuszczowych (FFAR) w regulacji komórkowego metabolizmu glukozy i lipidów, jednak znaczenie androgenów w kontroli funkcji tych receptorów w komórkach gonady męskiej nie było dotąd przedmiotem badań.

Hipoteza badawcza niniejszego projektu zakłada, że w somatycznych komórkach jąder gryzoni istnieją oddziaływania między androgenami a szlakami sygnałowymi z udziałem receptorów PPAR i/lub FFAR, które odgrywają ważną rolę w regulacji podstawowych funkcji tych komórek. Głównym celem projektu jest wykazanie w jaki sposób androgeny wpływają na aktywność szlaków PPAR i FFAR w jądrach gryzoni oraz wyjaśnienie znaczenia tych zależności w regulacji metabolizmu komórek Sertoliego i Leydiga.

Planowane w niniejszym projekcie badania zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem zwierząt modelowych (szczury) oraz hodowli komórkowych. W pierwszym etapie badań zidentyfikowane zostaną komponenty sygnalizacji PPAR i FFAR regulowane przez androgeny. W tym celu u samców szczurów zostanie farmakologicznie zablokowane działanie androgenów. Następnie, z użyciem hodowli komórkowych zostaną zbadane molekularne mechanizmy zaangażowane w regulację szlaków PPAR i FFAR w komórkach Sertoliego i Leydiga. Ostatni etap badań pozwoli wyjaśnić jaką rolę w regulacji metabolizmu glukozy i lipidów w komórkach Sertoliego i Leydiga pełnią wykazane zależności między sygnalizacją androgenową i szlakami sygnalizacyjnymi PPAR i/lub FFAR.

Uzyskane wyniki przyczynią się do poszerzenia wiedzy na temat molekularnych mechanizmów zaangażowanych w kontrolę procesów kluczowych dla męskiej płodności, takich jak produkcja przez komórki Sertoliego substancji energetycznych dla komórek płciowych oraz synteza hormonów płciowych przez komórki Leydiga. Proponowany projekt będzie miał ogólne znaczenie w dziedzinie biologii, a uzyskane wyniki wskażą kierunki dalszych badań nad funkcją męskich gonad. Zważywszy na to, że zaburzenia sygnalizacji androgenowej oraz szlaków sygnalizacyjnych receptorów PPAR prowadzą do licznych nieprawidłowości w funkcjonowaniu jąder, skutkujących spadkiem płodności lub niepłodnością, wyniki proponowanych badań mogą mieć znaczenie kliniczne w diagnostyce i przyczynić się do opracowania nowych metod terapeutycznych.