

Telocyty to wciąż niepoznane komórki regulatorowe, podporowe oraz źródło innych komórek tk. interstycjalnej organów ciała zwierząt i ludzi. Charakteryzują je sięgające 200  $\mu\text{m}$  wypustki, które tworzą trójwymiarową sieć otaczając inne komórki tk. interstycjalnej (kontrolowane mikrośrodowisko). W ultrastrukturze tych komórek wykryto m.in. krople lipidowe a w błonie komórkowej kaweole. Telocyty wchodzą w interakcje międzykomórkowe poprzez połączenia międzykomórkowe, uwalniane mikropęcherzyki sekrecyjne lub bezpośrednie oddziaływania np. białek czy lipidów. Telocyty mogą być regulowane przez hormony gdyż posiadają receptory progesteronowe i estrogenowe co umożliwia m.in. kontrolę macierzy zewnątrzkomórkowej, neurotransmisję, immunomodulacji i apoptozy. W chorobach serca, wątroby, jądra i prostaty obserwowano zmiany w ich liczbie i dystrybucji związane z przebudową, uszkodzeniem i odróżnicowaniem /różnicowaniem czy hiperplazją tk. interstycjalnej. W badaniach nowotworzenia w ukł. pokarmowym z udziałem telocytów wprowadzono określenie telocytopenia. Do tej pory nie wiadomo czy telocyty występują i są zaangażowane w procesy patologiczne: wnetrostwo (niezstąpienie jądra) i nowotworzenie w gonadzie psa. Tkanki tych zwierząt stanowią doskonały model badawczy w odniesieniu do badań u człowieka. U podłoża tych patologii leżą mechanizmy hormonalne m.in. sygnalizacja przez klasyczne receptory androgenowe (AR). AR poprzez interakcje z kaweoliną przyczynia się do hiperplazji prostaty. Wiadomo też, że androgeny mogą także prowadzić szybką transmisję sygnału, z pominięciem drogi genowej, przez nowoodkryty błonowy receptor androgenowy ZIP9, transporter jonów cynku. ZIP9 badano w procesach nowotworowych prostaty i gruczołu piersiowego a także w gonadzie psa po zablokowaniu sekrecji gonadoliberyny. Działanie androgenów w ukł. rozrodczym, poza regulacją funkcji spermatogenicznej dotyczy także produkcji hormonów steroidowych. Homeostaza lipidów jest nadrzędna dla pracy gonady ale także lipidy są zaangażowane w procesy patologiczne np. nowotworzenie jako jednostki strukturalne i energetyczne proliferujących komórek. Tk. tłuszczowa stanowi istotne źródło cholesterolu do procesu steroidogenezy. W guzie jądra wykazano komórki podobne do adipocytów. Leptyna wytwarzana jest przez tk. tłuszczową i wpływa na homeostazę metaboliczną, regulując masę ciała, co bezpośrednio związane jest z właściwą funkcją ukł. rozrodczego. Nieprawidłowy rozwój jąder może być wynikiem zaburzenia balansu hormonalnego co skutkuje m.in. uszkodzeniem komórek Leydiga i Sertoliego (odżywiających komórki plemnikotwórcze) i powstaniem wnetrostwa czy nowotworów. Istnieje niewiele danych na temat fizjologii gonady psa, a liczba zachorowań na nowotwory jąder u tych zwierząt rośnie. Wnetrostwo może predysponować do raka k. Sertoliego. W gonadzie psa, nadekspresja surwiwiny i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego jest związana ze złośliwością nowotworu. Wykazaliśmy, że receptory estrogenowe i białko p16 mogą być dodatkowymi markerami nowotworzenia k. Leydiga psa. Wiadomo, że białko insulinopodobne 3 wraz z androgenami pośredniczą w zstąpieniu jąder do moszny. Dlatego zaprojektowano eksperymenty prowadzące do wykazania roli in interakcji telocytów pod kontrolą sygnalizacji androgen-ZIP9 i oddziaływania białek i lipidów w gonadzie psa w warunkach fizjologicznych i wnetrostwo/guz. Kompleksowe badania zostaną przeprowadzone w systemach *in vitro* i *ex vivo* z wykorzystaniem: (i) psich telocytów (po raz pierwszy), k. Leydiga, Sertoliego i komórek plemnikotwórczych i/lub odpowiednich linii komórkowych człowieka/myszy, (ii) tkanek jąder (Klinika UCMW UJ-UR w Krakowie; psy mieszańce w różnych grupach wiekowych rutynowo kastrowane). W komórkach/tkankach: -telocyty będą badane przy pomocy mikroskopów świetlanego, konfokalnego i transmisyjnego oraz ekspresji markerów m.in. CD34, -ZIP9 zostanie zablokowany przez siRNA a AR farmakologicznie poprzez hydroxyflutamid (anty-androgen), -izolowane będą mikropęcherzyki sekrecyjne z kokultur komórkowych. Dane zostaną porównane do zdrowych tkanek jądra i tkanek patologicznych psa, zwierząt laboratoryjnych, człowieka. Pozwoli to sprawdzić, czy i jak telocyty zaangażowane są w utrzymanie homeostazy gonady, czy sygnalizacja androgenowa poprzez ZIP9 jest istotna w kontroli telocytów i innych komórek gonady oraz, które geny biorą udział w przede wszystkim hiperplazji tkanki interstycjalnej w gonadzie kryptorchicznej i jej nowotworzenia (w k. Leydiga) u psa. Użyte będą techniki molekularne: NGS, qRT-PCR, MALDI-TOF, chromatografia i immunohistochemiczne. Wyniki będą istotne dla biologii rozrodu, medycyny weterynaryjnej i hodowli zwierząt ale również andrologii. Dzięki wielostronnemu podejściu specjalistów z międzynarodowego zespołu osiągnięte zostaną innowacyjne rozwiązania i odkryte nowe zjawiska biologiczne.