

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Regulacja komunikacji jukstakrynowej w nabłonku plemnikotwórczym gryzoni w okresie dojrzewania płciowego i dorosłości: rola środowiska hormonalnego**

2. Czas trwania projektu **5 lat**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **jądro, komunikacja jukstakrynowa, hormony, szczur, nornica ruda**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) **A**

A. Badania podstawowe

B. Badania translacyjne lub stosowane

C. Badania mające na celu zachowanie gatunku

D. Badania z zakresu medycyny sądowej

E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich

F. Badania w celu opracowania i produkcji produktów leczniczych, środków spożywczych, pasz lub innych substancji lub produktów, lub badań ich jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania

G. Badania w celu ochrony środowiska naturalnego

H. Badania w celu kształcenia na poziomie szkolnictwa wyższego lub szkolenia w celu nabycia lub doskonalenia kompetencji zawodowych

5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Należy określić cel naukowy lub edukacyjny doświadczenia, w tym przewidywane szkody, jakie może ono spowodować u wykorzystywanych zwierząt, i korzyści, jakie przyniesie ono dla rozwoju nauki i dydaktyki. Maksymalnie 250 słów, tekst musi być zrozumiały dla niespecjalisty.

Zaburzenia płodności mężczyzn stanowią w ostatnich dekadach narastający problem społeczny. U podłoża tych zaburzeń może leżeć szereg czynników, jednak precyzyjne wskazanie przyczyn męskiej niepłodności bywa jednak często trudne, m.in. ze względu na wciąż niepełną wiedzę dotyczącą regulacji spermatogenezy, czyli procesu produkcji męskich komórek płciowych - plemników. Głównym celem projektu jest wykazanie zależności między komunikacją jukstakrynową (bezpośrednią komunikacją między sąsiadującymi komórkami) a działaniem hormonów, testosteronu i folitropiny (FSH), w nabłonku plemnikotwórczym jąder oraz wyjaśnienie znaczenia tych zależności dla rozpoczęcia spermatogenezy w okresie dojrzewania płciowego oraz dla jej przebiegu u dojrzałego samca.

Badania realizowane w ramach niniejszego projektu zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem gryzoni modelowych (szczur, nornica ruda) oraz hodowli narządowych i komórkowych (in vitro). Pierwszy etap badań pozwoli wyjaśnić, czy hormony kontrolują komunikację jukstakrynową w nabłonku plemnikotwórczym. W tym celu u samców szczurów w okresie dojrzewania oraz u osobników

dorosłych zostanie doświadczalnie zahamowana produkcja testosteronu i jego działanie lub produkcja FSH. Zostaną także użyte samce nornicy rudej – gryzonie, u którego okresowe zahamowanie produkcji tych hormonów występuje naturalnie w odpowiedzi na skracającą się długość dnia świetlnego. Wewnątrzkomórkowe mechanizmy regulacji komunikacji jukstakrynowej przez testosteron i FSH zostaną zbadane na modelach *in vitro* (jw.).

Otrzymane wyniki pozwolą zidentyfikować zależności między działaniem hormonów a „dialogiem” międzykomórkowym w nabłonku plemnikotwórczym, co będzie nowatorskim wkładem w zgłębienie procesu spermatogenezy. Wyjaśniona zostanie rola tych zależności dla zapoczątkowania produkcji plemników w okresie dojrzewania płciowego oraz jej przebiegu u dojrzałego samca. W dalszej perspektywie zrozumienie kontrolowanego przez hormony mechanizmu komunikacji komórek nabłonka plemnikotwórczego może ułatwić zidentyfikowanie przyczyn niektórych przypadków męskiej bezpłodności.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

84 samców szczurów (*Rattus norvegicus*) Wistar

30 samców nornicy rudej (*Clethrionomys glareolus*)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED, Google Scholar, Web of Science (JCR).

Wykorzystałam słowa kluczowe: juxtacrine communication/ Notch pathway/ seminiferous epithelium /testis /androgen /testosterone/ FSH /

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, wiadomo że głównym szlakiem sygnałowym komunikacji jukstakrynowej w gonadzie męskiej jest szlak Notch. Receptory Notch1-3 oraz ich ligandy Jagged1 i Dll4 zostały zidentyfikowane w nabłonku plemnikotwórczym w rozwoju postnatalnym oraz w dojrzałym jądrze, jednakże ich rola jest dotąd słabo poznana. Dopiero wyniki najnowszych badań dowiodły, że w komórkach Sertoliego szlak Notch reguluje syntezę czynnika neurotroficznego pochodzenia glejowego, kontrolującego proliferację i utrzymanie puli spermatogonii. Wiadomo również, że eksperymentalne zakłócenie aktywności szlaku Notch prowadzi do nieprawidłowości przebiegu spermatogenezy, a zmiany aktywności tego szlaku towarzyszą zaburzeniom płodności zarówno u człowieka jak i zwierząt.

Brak jest natomiast danych dotyczących czynników i mechanizmów kontrolujących komunikację jukstakrynową w kanalikule plemnikotwórczym, a w szczególności niewyjaśniony pozostaje udział hormonów płciowych i gonadotropin w regulacji aktywności szlaku Notch.

¹ Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na rozwinięcie poznawcze istniejącej wiedzy z zakresu endokrynologii i andrologii doświadczalnej. Otrzymane wyniki pozwolą lepiej zrozumieć mechanizmy hormonalnej kontroli przebiegu spermatogenezy i rolę bezpośrednich oddziaływań pomiędzy komórkami nabłonka plemnikotwórczego. W procedurach doświadczalnych wykorzystana zostanie najmniejsza liczba zwierząt, umożliwiającą uzyskanie powtarzalnych (reprezentatywnych) wyników i wykazanie istotności statystycznej efektów przy jednoczesnym zapewnieniu odpowiedniej mocy statystycznej badania.

W projekcie oprócz doświadczeń z wykorzystaniem zwierząt przeprowadzony zostanie szereg eksperymentów z użyciem linii komórkowych, a także pierwotnych hodowli komórkowych w warunkach in vitro. Część eksperymentów dotyczących oddziaływań między różnymi typami komórek zostanie przeprowadzona także w warunkach in vitro na izolowanych kanalikach plemnikotwórczych oraz eksplantach jąder szczurów. Takie rozwiązanie pozwala na znaczne ograniczenie liczby wykorzystywanych zwierząt, z uwagi na możliwość użycia materiału pochodzącego od jednego osobnika zarówno do przygotowania grup kontrolnych jak i grup doświadczalnych. Jednocześnie postępowanie takie ogranicza stosowanie procedur doświadczalnych, ponieważ substancje używane w badaniach podawane są bezpośrednio do wyizolowanej pośmiertnie z organizmu zwierzęcia tkanki, utrzymywanej w warunkach in vitro.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☒ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.