

Ostatnie raporty Światowej Organizacji Zdrowia, dotyczące analizy niepłodności wskazują na ogólnoswiatowy znaczący wzrost odsetka niepłodnych par. Według szacunków, obecnie problem niepłodności dotyka około 15-20% par na świecie, przy czym czynnik męski odpowiada za 20-70% przypadków i jest znacząco wyższy w krajach lepiej rozwiniętych. Za jedną z głównych przyczyn niepłodności męskiej uważa się obecnie stres oksydacyjny. Sugeruje się, że odsetek niepłodnych pacjentów z zaburzeniami równowagi oksydacyjno-redukcyjnej w nasieniu wynosi nawet 80%. Niekontrolowany wzrost poziomu reaktywnych form tlenu (RFT) w nasieniu stwarza niebezpieczeństwo wywołania trwałych zmian w budowie ważnych biologicznie struktur komórkowych plemników poprzez uszkodzenia lipidów i białek w błonach komórkowych, obniżenie aktywności mitochondriów oraz wzrost fragmentacji DNA plemników. Ilość tych uszkodzeń w dużej mierze zależy od kondycji ochronnego układu antyoksydacyjnego neutralizującego nadmiar RFT, który opiera się na działaniu czynników enzymatycznych oraz nieenzymatycznych związków niskocząsteczkowych o charakterze przeciwutleniaczy takich jak, np. kwas askorbinowy (witamina C), tokoferole (witamina E), retinoidy (witamina A). Chociaż wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują na znaczącą redukcję aktywności niskocząsteczkowych antyoksydantów w plazmie nasiennej niepłodnych mężczyzn, naukowe dowody przemawiające za skutecznością zastosowania ich suplementacji do leczenia zaburzeń płodności u mężczyzn wciąż są niejednoznaczne. Wobec powyższego, celem badań w proponowanym projekcie jest weryfikacja hipotezy łączącej stres oksydacyjny z niepłodnością męską oraz wyjaśnienie potencjalnego ochronnego działania witaminy C na plemniki.

Badania ostatnich lat wskazują, że witamina C oprócz wpływu na potencjał oksydoredukcyjny komórek pełni również rolę w regulacji procesów epigenetycznych w jądrze komórkowym poprzez wpływ na aktywność enzymów uczestniczących w aktywnej demetylacji DNA. W zaproponowanym projekcie po raz pierwszy zaplanowano zbadanie molekularnego mechanizmu działania witaminy C na plemniki ludzkie. Badania będą prowadzone w dwóch układach: i/ *ex vivo*, w którym wyselekcjonowane plemniki od mężczyzn z prawidłowymi i nieprawidłowymi parametrami nasienia będą inkubowane z witaminą C w różnych stężeniach oraz ii/ *in vivo*, na grupie pacjentów z zaburzeniami płodności z towarzyszącym lokalnym stresem oksydacyjnym, którzy przez okres trzech miesięcy będą suplementowani witaminą C. W obu układach badany będzie szeroki panel parametrów stresu oksydacyjnego, integralności chromatyny plemnikowej oraz poziom modyfikacji epigenetycznych, takich jak 5-metylocytoza i jej utlenione pochodne w plemnikowym DNA. Planujemy również zidentyfikowanie zmian profilu metylacji konkretnych miejsc w genomie plemników oraz zbadanie poziomu ekspresji genów/białek uczestniczących w aktywnej demetylacji DNA oraz białek uczestniczących w aktywnym transporcie witaminy C przez błony komórkowe plemników. Badania będą prowadzone z wykorzystaniem nowoczesnych wysokoprzepustowych narzędzi multi-omicznych, takich jak spektrometria mas czy mikromacierze. Takie nowatorskie podejście pozwoli sprawdzić czy ekspozycja plemników na egzogenną witaminę C ogranicza nieprawidłowości w budowie chromatyny plemników, zmniejsza liczbę pęknięć nici DNA i normalizuje procesy jego metylacji/demetylacji oraz w jakim stopniu obserwowane różnice w metylomie zależą od intensywności stresu oksydacyjnego w nasieniu oraz zawartości askorbinianu wewnątrz plemników. Wyniki tych nowatorskich badań w przyszłości mogą stanowić ważną wskazówkę praktyczną dla ustalenia nowych schematów leczenia męskiej niepłodności z wykorzystaniem antyoksydantów niskocząsteczkowych.