

Niepłodność jest nasilającym się globalnym problemem zdrowotnym XXI wieku, który obecnie dotyka około 15% par na świecie. Blisko połowa jej przypadków jest związana z czynnikiem męskim. Metody diagnostyczne rutynowo stosowane w laboratoriach seminologicznych zazwyczaj ograniczają się do podstawowego badania nasienia, które nie dostarcza pełnej informacji o możliwych przyczynach zaburzeń jego jakości. Szczególnym wyzwaniem jest męska niepłodność idiopatyczna, w przypadku której parametry badania ogólnego nasienia są prawidłowe, przez co trudno zlokalizować przyczynę niepowodzeń w prokreacji. Dlatego wciąż poszukuje się nowych parametrów, których wprowadzenie do rutynowej diagnostyki przełożyłoby się na szybszą i skuteczniejszą diagnozę, a w konsekwencji na wdrożenie odpowiedniej profilaktyki/terapii dla par zmagających się z problemem niepłodności. Badania naukowe ostatnich dziesięcioleci zaowocowały odkryciem potencjału składników plazmy nasienia jako źródła informacji nt. możliwych przyczyn prowadzących do obniżenia płodności męskiej oraz markerów, których zmiany mogłyby odzwierciedlać zdolność plemników do zapłodnienia komórki jajowej. Wśród nich można wyróżnić wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFAs), pochodne ich przemian (prostaglandyny (PGs), izoprostany (IsoPs)) oraz składowe systemu antyoksydacyjnego, takie jak peroksydaza glutationowa 1 (GPX₁), dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) czy syntaza tlenu azotu 1 (NOS₁).

Kwasy omega-3 i omega-6 są jednymi z najważniejszych przedstawicieli PUFAs. Ich rola w utrzymaniu prawidłowej funkcji narządów i komórek jest nieoceniona, gdyż są one składnikami budulcowymi błon komórkowych i odpowiadają za utrzymanie ich płynności i integralności, co ma szczególne znaczenie w przypadku plemników, które, aby spełnić swoją biologiczną funkcję, muszą charakteryzować się odpowiednimi cechami pozwalającymi im na swobodne, niczym niezakłócone, podążanie w kierunku komórki jajowej. Istnieje jednak wiele czynników środowiskowych, w tym nieprawidłowa dieta, które wpływają negatywnie na męski potencjał reprodukcyjny. Prowadzą one często do nasilenia stresu oksydacyjnego w męskim układzie rozrodczym, który skutkuje zaburzeniem równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej i utworzeniem toksycznych, reaktywnych wolnych rodników tlenowych, które przedostają się do środowiska życia plemników. Reaktywne formy tlenu (ROS) uszkadzają błonę komórkową plemników, z której do plazmy nasienia uwalniane są kwasy tłuszczowe będące prekursorami prozapalnych prostaglandyn oddziałujących negatywnie na potencjał reprodukcyjny mężczyzny oraz izoprostanów, których ilość zależna jest od nasilenia stresu oksydacyjnego i może być wskaźnikiem stopnia zaburzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej. W plazmie nasienia znajdują się również enzymy mające za zadanie eliminować wolne rodniki tlenowe i chronić komórki przed uszkodzeniami. Wykazano, że w nasieniu mężczyzn niepłodnych aktywność ROS jest znacznie niższa niż u mężczyzn płodnych, co w połączeniu z uszkodzeniem błony plemników, uwolnieniem kwasów tłuszczowych i utworzeniem prostaglandyn prozapalnych może być nie tylko potencjalnym wyjaśnieniem mechanizmów prowadzących do pogorszenia jakości nasienia, ale także źródłem zarówno potencjalnych markerów, które mogłyby być zastosowane w diagnostyce męskiej niepłodności, jak i strategii terapeutycznych, których modyfikacja (np. farmakologiczna), mogłaby skutkować polepszeniem potencjału reprodukcyjnego mężczyzn.

Celem niniejszego projektu jest analiza zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, ze szczególnym uwzględnieniem kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i kwasu eikozapentaenowego (EPA), znanych również jako kwasy tłuszczowe omega-3, kwasu arachidonowego (AA), reprezentującego kwasy tłuszczowe omega-6, kwasu linolowego, kwasu linolenowego (alfa i gamma), ekspresji wybranych pochodnych kwasu arachidonowego (w tym prostaglandyny PGE₂, stabilnego metabolitu PGI₂ – 6-keto-PGF_{1α} oraz F₂-izoprostanu) oraz markerów stresu oksydacyjnego (GPX₁, SOD i NOS₁) w plazmach nasienia pacjentów niepłodnych (n=220-250) z zaburzeniami liczby, budowy i/lub ruchliwości plemników, podzielonych na grupy zgodnie z kryteriami WHO 2021 dotyczącymi męskiej niepłodności, normozoospermicznych niepłodnych mężczyzn (n≥15) oraz u mężczyzn płodnych (n≥17) z potwierdzoną płodnością. Analiza wybranych parametrów zostanie przeprowadzona za pomocą zaawansowanych metod analitycznych (w tym chromatografii gazowej ze spektrometrią mas oraz metod immunoenzymatycznych, stosowanych w rutynowej diagnostyce wielu schorzeń) i statystycznych. Dzięki temu możliwe będzie wytypowanie co najmniej jednego markera różnicującego badane grupy oraz określenie korelacji między oznaczonymi parametrami, które mogą być punktem wyjścia do poznania wielu nieznanych dotąd mechanizmów prowadzących do obniżenia męskiej płodności i nowych celów terapeutycznych. Ponadto będzie oceniana możliwość zastosowania spektroskopii osłabionego całkowitego odbicia w podczerwieni (ATR-IR) w nieinwazyjnej diagnostyce różnicowej. Zostanie także zweryfikowana diagnostyczna użyteczność wielowymiarowych modeli klasyfikacyjnych i dyskryminacyjnych do różnicowania między sobą grup pacjentów niepłodnych oraz od grupy płodnych mężczyzn. Założony cel zrealizujemy poprzez wykorzystanie widm ATR uzyskanych dla plazm nasienia z każdej z grup badanych, w połączeniu z oznaczonymi w niniejszym projekcie parametrami - o ile nam wiadomo, jest to pierwsza taka próba. Uzyskane wyniki umożliwią lepsze poznanie potencjału diagnostycznego wybranych biomarkerów, ich ewentualnego udziału w patogenezie męskiej niepłodności (także idiopatycznej), i będą mogły być wykorzystane do skuteczniejszej diagnostyki, profilaktyki i/lub terapii.