

W każdej sekundzie życia nasz organizm produkuje 2 miliony nowych komórek krwi. Zastępują one komórki, które w czasie życia uległy uszkodzeniom, zestarzały się, lub zostały utracone np. w wyniku krwawienia. Komórki te należą do różnych grup i mają różne funkcje, a najogólniej dzieli się je na krwinki czerwone (erytrocyty), białe (leukocyty) oraz płytki krwi. Proces produkcji nowych komórek zachodzi w szpiku kostnym. Znajdują się w nim specjalne komórki multipotencjalne, czyli mające zdolność do odtwarzania wszystkich komórek krwi. Multipotencjalne komórki, które dodatkowo mają zdolność do długoterminowego odtwarzania wszystkich typów komórek krwi przez całe życie człowieka, to tzw. **komórki macierzyste szpiku**. Według akceptowanego obecnie modelu krwiotworzenia, komórki macierzyste dzielą się asymetrycznie, czyli po podziale jedna z dwóch komórek pozostaje komórką macierzystą, a druga staje się komórką progenitorową, która zachowuje zdolność przekształcania się (różnicowania) we wszystkie typy komórek krwi, ale traci zdolność do samoodnowy. Oznacza to, że z czasem, z każdym kolejnym podziałem, postępuje różnicowanie i po kilkunastu tygodniach komórka progenitorowa przestaje wytwarzać komórki potomne. Oznacza to, że jeśli doszłoby do utraty wszystkich komórek macierzystych z czasem produkcja komórek krwi zatrzymałaby się, ponieważ ostatecznie wszystkie komórki progenitorowe przekształciłyby się w komórki zróżnicowane. W jaki sposób zachodzi proces przekształcania się komórki macierzystej w progenitor? Czy możemy go odwrócić? Na te pytania odpowiedzą badania zaplanowane w tym projekcie.

Wiadomo, że wszystkie komórki naszego organizmu mają taki sam genom, czyli zestaw genów. Poszczególne komórki, pełniąc różne funkcje, korzystają z innych genów zapisanych w całym genomie. Podczas różnicowania część genów ulega zablokowaniu tak, aby zapewnić komórce dostępność tylko koniecznego, najbardziej odpowiedniego zestawu informacji genetycznej. Odbywa się to bez zmiany ich sekwencji. Procesy odpowiedzialne za to nazywamy **procesami epigenetycznymi**. To one są odpowiedzialne za przekształcanie się komórek macierzystych w zróżnicowane komórki dojrzałe. To wśród nich będziemy szukać mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymanie w szpiku odpowiedniej puli komórek macierzystych i ich przekształcanie w komórki progenitorowe, podczas asymetrycznego podziału.

Aby znaleźć mechanizmy epigenetycznej regulacji różnicowania komórek macierzystych w progenitorach sprawdziliśmy, wyłączenie których ze znanych szlaków epigenetycznych odwróci proces różnicowania. W tym celu stworzyliśmy bibliotekę ponad pół tysiąca cząsteczek shRNA. Cząsteczki te, wprowadzone do komórek, blokują syntezę białek, co powoduje „wyłączenie” tego białka. W naszym projekcie wprowadzamy shRNA do komórek progenitorowych, a następnie przeszczepiamy je myszom, które w wyniku napromieniowania utraciły własne komórki szpiku. Jeśli podane komórki pozostawałyby na poziomie komórki progenitorowej, początkowo produkowałyby komórki krwi, ale po pewnym czasie, z powodu braku komórek macierzystych, wszystkie uległyby różnicowaniu i szpik kostny przestałby produkować komórki krwi. Jeśli jednak zahamowanie któregoś spośród czynników epigenetycznych „cofnęło” komórkę progenitorową do stadium komórki macierzystej, szpik uzyskałby komórki samoodtwarzające się i produkcja komórek krwi utrzymywałaby się długo. Dzięki tej metodzie udało się znaleźć 12 czynników, które mogą być zaangażowane w proces różnicowania komórek macierzystych do progenitorowych.

Opisany eksperyment jest jednak tylko przyczynkiem do dalszych badań i wyłonił białka, które mogą być odpowiedzialne za utratę zdolności do samoodnowy. Proponowany projekt zakłada przeprowadzenie szeregu zaawansowanych badań pozwalających na potwierdzenie udziału wytypowanych czynników w procesie różnicowania komórki macierzystej krwiotworzenia. Mechanizm działania tych czynników zostanie następnie dokładnie zbadany, dzięki możliwości dokładnej analizy białek wytwarzanych przez pojedynczą komórkę. W końcu, ponieważ do tego etapu wszystkie zaplanowane badania będą prowadzone w modelu zwierzęcym (myszy), planujemy dodatkowo zbadać przebieg tych procesów w komórkach ludzkich.

Znalezienie czynników, które sterują procesem krwiotworzenia na tak wczesnym etapie ma kolosalne znaczenie, nie tylko naukowe, ale i praktyczne. Nieprawidłowe różnicowanie komórek krwiotwórczych leży u podłoża wielu chorób, takich jak białaczki, zaburzenia odporności, czy niektóre anemie. Możliwość „cofnięcia” różnicowania komórek stwarza technologiczną szansę stworzenia nowych terapii i może znaleźć zastosowanie w uzyskiwaniu materiału do przeszczepów szpiku i innych metod leczenia.