

Nadnercza to małe, ale niezwykle istotne narządy zlokalizowane nad nerkami, które produkują hormony niezbędne do życia. Hormony te umożliwiają organizmowi odpowiedź na stres, regulują ciśnienie krwi, kontrolują procesy zapalne i utrzymują prawidłowy metabolizm. Zaburzenia w produkcji hormonów nadnerczowych prowadzą do poważnych chorób: nadmiar powoduje zespół Cushinga z przyrostem masy ciała i nadciśnieniem, natomiast niedobór wywołuje chorobę Addisona charakteryzującą się niebezpieczną utratą wagi i przewlekłym zmęczeniem. Pomimo kluczowego znaczenia tych narządów, mechanizmy ich wzrostu i adaptacji pozostają nie w pełni poznane.

Architektura nadnerczy jest złożona i wielowarstwowa. Zewnętrzne warstwy (kora) wytwarzają hormony steroidowe, podczas gdy wewnętrzny rdzeń produkuje adrenalinę. Całość otoczona jest torebką łącznotkankową pokrytą tkanką tłuszczową. Ta złożona struktura utrudnia badania nadnerczy, ponieważ tradycyjne metody biologii molekularnej bazujące na mechanicznej homogenizacji, tracą informację o specyficznej lokalizacji i funkcji poszczególnych warstw.

Ostatnie osiągnięcia technologiczne w transkryptomice przestrzennej umożliwiają obecnie analizę aktywności wszystkich 20 000 genów z zachowaniem dokładnej lokalizacji każdej komórki w narządach. To rewolucyjne podejście pozwala obserwować, jak różne typy komórek nadnerczy komunikują się ze sobą i reagują na różnorodne bodźce, dostarczając informacji niedostępnych przy użyciu konwencjonalnych metod.

Nasz projekt ma na celu utworzenie pierwszego kompleksowego atlasu aktywności genów w nadnerczu myszy w pięciu głównych typach wzrostu. Zbadamy naturalny wzrost nadnerczy związany z wiekiem, analizując molekularne powody znacznie większych rozmiarów nadnerczy samic w porównaniu do samców myszy. Przeanalizujemy mechanizmy szybkiego powiększania gruczołu pod wpływem hormonów stresowych jak ACTH oraz w procesie regeneracji po chirurgicznym usunięciu rdzenia, oraz w kompensacyjnym wzroście nadnercza po jednostronnej adrenalektomii. Zbadamy również wpływ hormonów płciowych -testosteronu i estradiolu- na rozwój nadnerczy.

Wykorzystując zaawansowaną technologię Visium HD o rozdzielczości 2 mikrometrów, zmapujemy wzorce ekspresji genów u 156 myszy w precyzyjnie kontrolowanych warunkach eksperymentalnych. Uzyskane dane zwalidujemy przy użyciu technologii komplementarnych: Xenium dla analizy o jeszcze wyższej rozdzielczości dla kluczowych genów oraz immunohistochemii dla sprawdzenia aktywności wybranych genów na poziomie białka.

Nasze badania wstępne przyniosły już interesujące odkrycia opublikowane w czasopiśmie naukowych, włączając identyfikację nowych markerów różnicujących poszczególne warstwy nadnercza oraz nieoczekiwane interakcje między nadnerczami a otaczającą tkanką tłuszczową. Odkryliśmy, że specyficzna dla samic strefa X wykorzystuje unikalne szlaki sygnałowe nieobecne u samców, dostarczając pierwszą przestrzenną mapę dymorfizmu płciowego w nadnerczu.

Kluczowym elementem projektu będzie „Atlas Przestrzenny Wzrostu Nadnerczy Myszy” - dostępna interaktywna strona internetowa, gdzie naukowcy z całego świata będą mogli eksplorować nasze kompletne dane. Badacze będą mogli wyszukiwać dowolne geny, wizualizować gdzie i kiedy są aktywne we wszystkich warunkach wzrostu, oraz pobierać dane do własnych analiz. Prototyp atlasu jest już dostępny pod adresem <https://adrenaldash.duckdns.org>.

Dlaczego to jest ważne? Fizjologia nadnerczy myszy ściśle odzwierciedla funkcjonowanie nadnerczy ludzkich, co czyni nasze odkrycia bezpośrednio istotnymi dla zdrowia człowieka. Identyfikując szlaki molekularne kontrolujące wzrost nadnerczy, możemy odkryć nowe cele terapeutyczne dla poważnych chorób jak rak kory nadnerczy (rzadki, ale agresywny nowotwór), zespół Cushinga czy niewydolność nadnerczy. Zrozumienie mechanizmów wzrostu kompensacyjnego może poprawić wyniki leczenia pacjentów wymagających operacji nadnerczy. Ujawnienie, jak hormony stresowe wywołują powiększenie gruczołu, ma implikacje dla zaburzeń związanych z przewlekłym stresem, zespołu metabolicznego i nadciśnienia dotykających miliony ludzi na świecie.

Poza bezpośrednimi zastosowaniami medycznymi, atlas będzie fundamentalnym zasobem referencyjnym dla społeczności badaczy endokrynologii, umożliwiając odkrycia, których obecnie nie możemy przewidzieć. Nasz atlas molekularny wyznaczy nowe obszary w biologii nadnerczy, potencjalnie zmieniając sposób, w jaki rozumiemy i leczymy choroby nadnerczy.