

Starzenie komórkowe jest jednym z podstawowych procesów, który dotyczy wszystkich typów komórek budujących tkanki i narządy. Prowadzi ono do nieodwracalnego zatrzymania podziałów komórki, która pozostaje metabolicznie aktywna i nadal może wpływać na swoje otoczenie. Uważa się, że proces ten jest ściśle związany ze starzeniem organizmu i chorobami wieku podeszłego. Komórki starzeją się albo z powodu wyczerpania limitu podziałowego (mówimy wówczas o starzeniu replikacyjnym), co jest efektem skrócenia telomerów (zakodowane chromosomów) zapewniających prawidłowy rozdział materiału genetycznego podczas mitozy, albo z powodu stresu, który może być wywołany m.in. uszkodzeniami DNA (starzenie przyspieszone indukowane stresem). Starzeją się również komórki, które nie dzielą się w organizmie, na przykład neurony (starzenie chronologiczne). Proces starzenia może na tak i wywołać w komórkach, które nabyły zdolność do nieograniczonych podziałów i białka prozapalne i w ten sposób silnie oddziałują na komórki sąsiadujące. Konsekwencją tego jest uszkodzenie otaczających komórek a następnie ich starzenie, co wpływa na kolejne komórki tworzące tkankę. Fizjologiczna rola starzenia komórkowego jest złożona. Z jednej strony stanowi ono barierę przed rozwojem nowotworu (uszkodzona komórka przestaje się dzielić, przestaje być niebezpieczna) i jest niezbędna do regeneracji tkanek (zabezpiecza przed zwłóknieniami). Z drugiej strony, gdy dochodzi do wzrostu liczby starych komórek, które nie są usuwane przez układ odpornościowy, starzenie może sprzyjać nowotworzeniu (poprzez fenotyp wydzielniczy) i prowadzi do zmniejszenia funkcjonalności tkanek (przez upośledzenie ich zdolności do regeneracji). Wraz z wiekiem dochodzi do akumulacji komórek starych w organizmie. Odsetek komórek starych waha się od kilku do kilkudziesięciu procent. Mimo to wpływ czynników wydzielanych przez komórki stare jest znaczący i oddziałuje na kondycję całego organizmu. Dochodzi do pojawienia się chronicznego stanu zapalnego, co jest uważane za jeden z cech towarzyszących (a nawet przyczyn) starzeniu organizmu.

Istotną rolę w procesie starzenia odgrywa komunikacja międzykomórkowa. Do niedawna uważano, że podstawowym sposobem kontaktu komórek starych z otoczeniem są białka składające się na fenotyp wydzielniczy (komunikacja parakrynną). Jednak obecnie pojawiły się dowody, że jest jeszcze inny sposób porozumiewania się komórek starych, mianowicie może się to odbywać poprzez bezpośrednio przekazywanie białek przez mostki cytoplazmatyczne. Takie mostki mogą tworzyć się między dwoma oddalonymi od siebie komórkami i dzięki nim dochodzi do wymiany białek, które nie mogłyby zostać przekazane w drogę parakrynną. Ten rodzaj komunikacji był już wcześniej opisany w przypadku różnych typów komórek, ale dopiero teraz pokazano, że może odgrywać rolę również w kontaktowaniu się komórek starych. Wykazano, że do tworzenia wypustek niezbędny jest cytoskielet aktynowy a kluczową rolę odgrywa białko Cdc42. Niewiele wiadomo zarówno o fizjologicznej roli takich połączeń jak i o innych białkach odpowiedzialnych za tworzenie mostków cytoplazmatycznych. Jednym z potencjalnych kandydatów do tej roli jest białko IQGAP1. Wiąże się ono zarówno z aktyną, jak i Cdc42, stabilizując jego aktywną formę, Cdc42-GTP, bierze udział w tworzeniu wypustek, reorganizacji cytoskieletu aktynowego oraz migracji. Niniejszy projekt zakłada weryfikację hipotezy mówiącej o kluczowej roli IQGAP1 w tworzeniu wypustek cytoplazmatycznych służących do komunikacji międzykomórkowej. Planujemy również zbadać kierunek transportu białek – czy odbywa się on bezpośrednio od komórek starych do młodych, czy niezależnie od „wieku” komórek. Model badawczy będą stanowić prawidłowe ludzkie komórki mięśni gładkich naczyń pochodzące z aorty. Nasze własne doświadczenia pokazały, że ten typ komórek tworzy liczne wypustki cytoplazmatyczne. Sprawdziliśmy również, że w wypustkach tych znajduje się IQGAP1. Zaangażowanie białka w tworzenie mostków zbadamy poprzez wyciszenie genu lub wprowadzenie białka pozbawionego funkcjonalnych domen odpowiedzialnych za wiązanie z aktyną i Cdc42. Kierunek transportu będzie analizowany dzięki możliwościom przepływu białka fluorescencyjnego z komórki do komórki lub po wyznakowaniu komórek barwnikiem fluorescencyjnym.

Zaproponowane badania mogą przyczynić się do wyjaśnienia zarówno mechanizmu tworzenia wypustek, jak i, przynajmniej częściowo, wyjaśnić fizjologiczną rolę takich połączeń. Jest to tym bardziej istotne w przypadku komórek mięśni gładkich naczyń, ponieważ są one bezpośrednio zaangażowane w rozwój miażdżycy. Wykazano, że komórki izolowane z blaszek miażdżycowych mają mniejszy potencjał podziałowy i wiele cech komórek starych. Uzyskane wyniki mogłyby stanowić podwaliny pod dalsze badania roli takich połączeń w oddziaływaniu starych komórek mięśni gładkich obecnych w blaszce miażdżycowej z komórkami śródbłonna i komórkami układu odpornościowego, które również są integralnymi składnikami płytki miażdżycowej.