

Dorosłe komórki macierzyste wydają się być znakomicie plastyczne w swoich zdolnościach do odtwarzania różnych linii tkankowych i organów, dlatego wzbudzają wielkie zainteresowanie w wykorzystaniu ich potencjału terapeutycznego. Zrozumienie podstawowych procesów, które regulują dorosłe komórki macierzyste jest bardzo ważne, gdyż te komórki nie tylko są istotne w normalnym odnawianiu tkanek, ale także biorą czynny udział w regeneracji tkanek i narządów po ich uszkodzeniu. Ponadto, precyzyjna regulacja dorosłych komórek macierzystych jest bardzo istotna, ponieważ zaburzenia w ich regulacji mogą prowadzić do rozwoju nowotworów.

W skórze dorosłych, każdy pojedynczy włos posiada rezerwuuar komórek macierzystych zlokalizowany w specjalnym rejonie zwanym „uwypukleniem”. Ponieważ skóra i włosy są łatwo dostępne i mogą być stale monitorowane, jest to idealna tkanka, aby zaadresować pytania dotyczące regulacji komórek macierzystych, jak również zastosować tę wiedzę w późniejszej terapii z użyciem komórek macierzystych. Dlatego, zrozumienie czynników regulatorowych, które ściśle zarządzają utrzymywaniem wewnętrznego balansu ścieżek sygnałowych w komórkach macierzystych jest bardzo ważnym podstawowym pytaniem w biologii i w medycynie regeneracyjnej.

W proponowanych badaniach, będziemy chcieli zrozumieć molekularne mechanizmy dwóch różnych ścieżek sygnalizacyjnych potocznie nazywanych: BMP i WNT w regulacji komórek macierzystych używając jak modelu badań własnie skóry i włosów. Ostatnio moje laboratorium odkryło, jak wzajemne współzawodnictwo pomiędzy tymi ścieżkami sygnałowymi reguluje komórki macierzyste włosa, ale nadal pozostaje do wyjaśnienia, jak obie ścieżki BMP i WNT zespalają regulację różnych molekularnych sieci w tych komórkach. W naszych badaniach, będziemy chcieli odkryć w jaki sposób ścieżki BMP/WNT przesyłają sygnalizację wewnątrz komórek macierzystych włosa i jakie zmiany na poziomie molekularnym te ścieżki powodują w czasie regeneracji włosów.

Nasze poprzednie wyniki badań podkreślają krytyczną rolę ścieżki BMP w aktywacji wewnątrz komórkowych komponentów tej ścieżki: nianowicie czynników pSmads (pSmad1, pSmad5 and pSmad8) w utrzymaniu komórek macierzystych włosa w stanie uśpienia. Pozostaje jednak do wyjaśnienia jak różne pSmads (pSmad1, pSmad5 and pSmad8) regulują utrzymanie stan uśpienia lub aktywacji w czasie cyklu włosa. Aby zadać to pytanie, w komórek macierzystych włosa, użyjemy unikalny system wygenerowany przez nasze laboratorium, który pozwoli nam na przedłużoną aktywację ścieżki BMP i pSmads (która normalnie jest bardzo niestabilna i szybko ulego inaktywacji) powodując zahamowaniem cyklu włosa. Te podejście jest bardzo korzystne i pozwoli nam na monitorowanie, izolowanie i scharakteryzowanie komórek macierzystych włosa podczas aktywacji pSmads w modelu zwierzęcym. Jest to o tyle krytyczne, gdyż system ten pozwolił nam osiągnąć wystarczającą ilość stabilnej aktywacji pSmads w komórkach macierzystych włosa, co z kolei pozwoli nam zbadać jak różne pSmads regulują w nich siatkę genów docelowych.

Zamierzamy również badać molekularny mechanizm wewnętrznej sygnalizacji ścieżki Wnt w komórkach macierzystych włosa w czasie cyklicznej ich regeneracji. Szczegółowo będziemy testować molekularny mechanizm Wnt7b w czasie aktywacji cyklu włosa, który to mechanizm ostatnio został odkryty przez nasze laboratorium w regeneracji włosów. Dlatego, będziemy chcieli zidentyfikować wewnętrzny molekularny mechanizm działania Wnt7b w komórkach macierzystych włosa po jego inaktywacji, używając nasz ostatnio opublikowany genetyczny model myszy.

To jest istotne pytanie w naukach podstawowych skupiających się na biologii komórek macierzystych, ponieważ zarówno wyniki z mojego jak i innych laboratoriów pokazały, że ścieżki sygnałowe BMP/WNT mają charakter uniwersalny w regulacji komórek macierzystych w różnych tkankach czy narządach. Dlatego, tak ważne jest dalsze zrozumienie molekularnego mechanizmu poprzez który ścieżki BMP/WNT przesyłają sygnalizację w tych komórkach. To może być dobrą wskazówką w zrozumieniu uniwersalnego mechanizmu regulacji w różnych komórkach macierzystych i jak ich różne interakcje określają tkankowo narządową specyficzną regenerację. Ta wiedza może być bardzo przydatna w zaadoptowaniu tych podstawowych odkryć naukowych do nowych form terapii u człowieka z użyciem komórek macierzystych w takich jednostkach chorobowych jak gojenie ran skórnych, regeneracja włosów w różnych typach ich utraty. W związku z tym, że ścieżki BMP i WNT posiadają kluczową rolę regulacyjną w utrzymaniu homeostazy różnych typów komórek macierzystych, implikacje dla przyszłej terapii mogą być potencjalnie znacznie szersze i nie tylko ograniczone do regeneracji skóry, włosów czy terapii skórnych nowotworów.