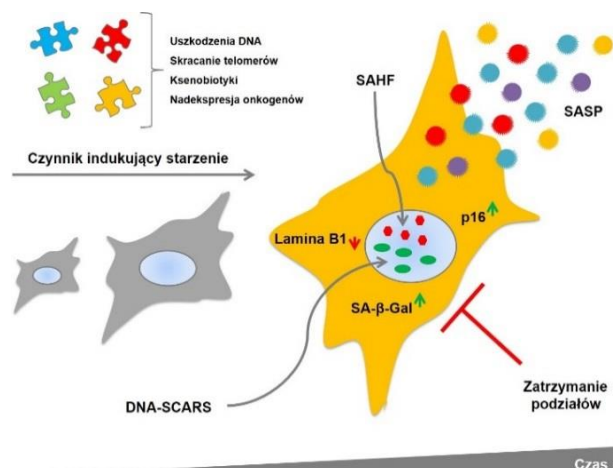


Pytanie dlaczego i jak się starzejemy oraz dlaczego niektóre organizmy osiągają długowieczność, a inne żyją kilka miesięcy zaprzęga umysły naukowców od wielu lat. Poczynione obserwacje zachodzących wraz z upływem lat zmian, dotyczących zarówno ciała jak i umysłu dostarczyły dowodów na to, że starzeniu organizmu towarzyszą zmiany na poziomie komórkowym. I tutaj rodzi się pytanie, czy zmiany na poziomie komórkowym są skutkiem czy przyczyną starzenia organizmu i czy pojawienie się tych zmian można powiązać z pojawieniem się chorób o przewlekłym charakterze, w tym nowotworowych. Trudno jednoznacznie powiedzieć czy starzejemy się, bo starzeją się nasze komórki czy starzenie komórkowe towarzyszy starzeniu organizmu. Biorąc pod uwagę fakt, że komórka jest podstawową cegiełką budującą tkanki i narządy można domniemywać, że to właśnie zmiany w niej zachodzące pociągają za sobą zmiany na wyższych poziomach organizacyjnych. Starzenie poszczególnych tkanek i narządów prawdopodobnie spowodowane jest akumulacją komórek starych, które to poprzez zmieniony metabolizm wpływają na komórki sąsiadujące. Wydzielają do środowiska szereg czynników takich jak cytokiny prozapalne, proteazy, mitogeny, które mogą tworzyć środowisko wspierające wzrost komórek prenowotworowych. Funkcja starych komórek zmienia się wraz z wiekiem. W organizmach młodych sprzyja regeneracji i zapobiega zwłóknieniom w tkankach poprzez lokalną aktywację stanu zapalnego oraz chroni przed nowotworami. W organizmach w podeszłym wieku regeneracja jest upośledzona, a chroniczny stan zapalny działa negatywnie promując choroby. Starzeniu komórkowemu ulegają nie tylko komórki prawidłowe, ale również komórki nowotworowe. Dzieje się tak na przykład pod wpływem chemioterapeutyków. Wykazano, że proces ten może być indukowany w trakcie terapii przeciwnowotworowej przyczyniając się do zwiększenia jej skuteczności. Proces nowotworzenia wiąże się z przełamaniem bariery przeciwnowotworowej jaką stanowi starzenie komórkowe i jest związany z utratą zdolności do starzenia się komórek nieśmiertelnych, które na dalszych etapach kancerogenezy mogą ulec transformacji nowotworowej. Dzieje się tak na skutek stopniowej akumulacji mutacji w genach kodujących białka istotne do indukcji procesu starzenia. Stare komórki nowotworowe identyfikuje się w oparciu o te same markery, co komórki prawidłowe. Wśród nich podstawowym jest oczywiście zwiększona aktywność SA- β -galaktozydazy, zmiana morfologii, synteza inhibitorów cyklu komórkowego (m.in. p16 i p21), zahamowanie syntezy DNA i zatrzymanie proliferacji, występowanie skupisk białek stanowiących element szlaku odpowiedzi na uszkodzenia DNA (DNA-SCARS), występowanie skupisk heterochromatyny związanych ze starzeniem (SAHF), skracanie telomerów, spadek poziomu laminy B1, oraz pojawienie się fenotypu sekrecyjnego (SASP) (Rys. 1).

Czynniki wydzielane przez komórki ulegające starzeniu mogą mieć zarówno pozytywny, jak i negatywny wpływ na wiele procesów zachodzących w organizmie. Elementy SASP indukują angiogenezę, proliferację i różnicowanie komórek, naprawę tkanek oraz prowadzą do oporności na chemioterapię. Skupiska heterochromatyny powstają w obszarach promotorowych genów kodujących białka regulujące fazę S cyklu komórkowego. Skupiska te są wykrywane dzięki znakowaniu na obecność histonu H3, który uległ metylacji w pozycji lizyny 27. Podczas tworzenia SASP dochodzi do modyfikacji histonów za pomocą demetylasy histonów H3K27, która zawiera domenę białka Jumonji 3 (JMJD3). Niestety modyfikacja histonów oraz rearanżacja struktury chromatyny związana z funkcją JMJD3 jest niezwykle słabo poznana.

Głównym celem projektu jest identyfikacja i poznanie zmian w strukturze i funkcji chromatyny związanych ze starzeniem się komórki oraz ich udziału w regulacji w procesie nowotworzenia. Nasza hipoteza, zakłada iż nadekspresja białka JMJD3 w nowotworach prowadzi do powstania nowego typu komórek tzw. „pseudosenescentnych”, mających wciąż zdolność do proliferacji, a więc unikających charakterystycznych dla starzenia komórkowego mechanizmów inhibicji, zachowując jednocześnie elementy SASP jako składniki procesów zapalnych związanych z nowotworem.



Rysunek 1. Znaczniki procesu starzenia komórkowego (senescencji).

Proces pseudosenescencji związanej z nowotworem (CAPS) jest absolutnie nową koncepcją mającą na celu poznanie indukcji znaczników senescencji w komórkach nowotworowych, które odpowiadają, choć nie w pełni pokrywają się z komórkowym procesem starzenia (SASP). Przypuszczamy także, że CAPS może leżeć u podstaw funkcjonowania komórek macierzystych, układu immunologicznego oraz innych typów komórek obserwowanych w guzach litych, co może przyczyniać się do rozwoju nowotworu. Podsumowując, istotne wydaje się poznanie efektów wewnątrzkomórkowych odwracalnych zmian epigenetycznych oraz zmian zewnątrzkomórkowych wynikających z wpływu lokalnego środowiska na funkcjonowanie komórek starzejących się.