

Poważnymi problemami klinicznymi są choroby układu krwiotwórczego, w tym ostra białaczka szpikowa, przewlekła białaczka szpikowa, anemia aplastyczna i zaburzenia immunologiczne. Metodą stosowaną w leczeniu tych chorób, są między innymi allo- lub autotransplantacje krwiotwórczych komórek macierzystych/progenitorowych (KKM/P). Zawiesina komórkowa zawierająca komórki progenitorowe hematopoezy, tworzą materiał przeszczepowy pobrany od dawcy z krwi obwodowej po mobilizacji czynnikiem stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) lub innymi czynniki mobilizującymi, na przykład antagonistą CXCR4 - AMD3100. Skuteczność samej transplantacji zależy od wielu czynników, w tym liczby przeszczepionych KKM/P. W związku z tym znajomość czynników i zjawisk związanych z migracją tych komórek ma kluczowe znaczenie w optymalizacji wyników klinicznych związanych z terapiami opartymi na KKM/P. Rola SDF-1 (czynnik pochodzenia stromalnego) w retencji KKM/P jest bezsporna, dokonano jednak szeregu obserwacji sugerujących na występowanie innych czynników pełniących rolę chemoatraktantów w tym procesie. Jednym z nich jest sfingozyno-1 fosforan (S1P), bioaktywny sfingolipid obecny w błonie komórkowej, zaangażowany w wiele procesów, w tym stymulację wzrostu i proliferacji komórek, a także wpływ na wyjście KKM/P z mikrośrodowiska szpiku komórkowego w procesie mobilizacji.

Kinazy sfingozyny to główne enzymy regulujące produkcję S1P. Do tej pory scharakteryzowano dwie ich izoformy: SphK1 i SphK2, a liczne różnice między nimi m.in. pochodzenie z dwóch odrębnych genów, różne drogi powstawania, tkankowo specyficznej ekspresji oraz lokalizacji w obrębie komórki, a także różne właściwości kinetyczne sugerują, że biorą one udział w odmiennych procesach fizjologicznych. Badania myszy z niedoborem SphK2 wykazały znacznie wyższy poziom S1P w krwi obwodowej. Z drugiej jednak strony podanie inhibitora SphK1 dynamicznie obniża poziom endogennej S1P we krwi myszy. Zaproponowano teorię, że SphK2 oprócz syntetyzowania S1P w komórkach, pełni również rolę w usuwaniu tego bioaktywnego lipidu z krwi. Ten intrygujący mechanizm nie został do końca wyjaśniony i pełna rola SphK nie została do końca poznana.

W oparciu o wzór ekspresji S1P w krwi obwodowej u myszy z defektem SphK1 i SphK2 oraz ze względu na właściwości tego lipidu w retencji KKM/P postawiłem hipotezę, że myszy SphK1-KO wykażą się słabą mobilizacją tych komórek, a proces ten zostanie zwiększony u zwierząt SphK2-KO.

Ocena farmakologicznej mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych/progenitorowych myszy z defektem kinazy sfingozyny typu 1 (SphK1-KO) oraz 2 (SphK2-KO) zostanie przeprowadzona z użyciem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz antagonisty CXCR4 (AMD3100). Aktywność procesu mobilizacji zostanie określona na podstawie liczby leukocytów oraz komórek Lin⁻Sca-1⁺c-Kit⁺ i Lin⁻Sca-1⁺CD45⁺ za pomocą cytometrii przepływowej, a także ilości krążących we krwi krwiotwórczych progenitorów (CFU-GM - jednostka tworząca kolonie granulocytarno - makrofagowe) w testach klonogennych.

Otrzymane rezultaty mogą rzucić nowe światło na retencje KKM/P, poszerzając wiedzę na temat tego zjawiska. Jeśli przypuszczenia podjęte w projekcie okazałyby się poprawne to moje badania potwierdzą kluczową rolę S1P, a nie SDF-1 w mobilizacji KKM z niszy szpikowej do krwi obwodowej.