

W naszych organizmach tysiące komórek nieustannie komunikuje się między sobą, aby regulować swój wzrost, naprawę tkanek, które budują oraz w celu ostrzeżenia przed wykrytymi patogenami, takim jak wirusy, bakterie czy nowotwory. Komunikacja odbywa się za pomocą specjalnych biochemicznych substancji, np.: cytokin, czy hormonów, nazywanych białkami sygnałowymi. Białka te są uwalniane do przestrzeni międzykomórkowej przez komórkę-nadawcę, a następnie wiążąc się z receptorem umieszczonym na błonie komórki-odbiorcy, aktywują sygnał wewnątrzkomórkowy. Poprzez serię interakcji między białkami, które tworzą wspólnie tzw. ścieżkę sygnałową, ów sygnał jest przenoszony do jądra komórkowego, gdzie dokonywana jest decyzja o reakcji na daną informację. Zazwyczaj sprowadza się ona do produkcji odpowiedniego białka. Setki ścieżek sygnałowych tworzą łącznie powiązaną sieć sygnałową, która zależy od stanu łącznie ponad pięciuset białek i w której sygnalizacja przebiega niezwykle dynamicznie.

W komórkach rakowych sygnalizacja jest zazwyczaj zaburzona, co jest jednym z czynników umożliwiających im niekontrolowany wzrost. Niestety, nasze zrozumienie procesów, które wywołują takie zaburzenia jest obecnie niepełne. Najczęściej ogranicza się ono do ewidentnych przypadków, gdzie występuje całkowity brak sygnalizowania lub jego stała aktywacja, mimo nieobecności białek sygnałowych. Badania ostatnich lat pokazują, że spektrum dysfunkcji jest dużo szersze. Lepsze poznanie zaburzeń sygnalizowania, jest uważane za jedną z dróg do tworzenia metod stratyfikacji ryzyka u pacjentów i co za tym idzie skuteczniejszych terapii personalizowanych.

Stąd, celem tego projektu jest stworzenie metody, która posłuży do identyfikacji źródeł zaburzeń procesu sygnalizacji w komórkach rakowych na podstawie danych eksperymentalnych. Posłużymy się do tego metodami modelowania matematycznego, które w wielu przypadkach okazują się być naturalnym narzędziem do opisu zjawisk biochemicznych. Modele te opisują zmiany w czasie stężenia białek uczestniczących w sygnalizowaniu po aktywacji ścieżki sygnałowej. Problemem w modelowaniu jest duża zmienność procesów wewnątrzkomórkowych. Wynika ona z losowego charakteru reakcji pomiędzy cząsteczkami biologicznymi i z różnic mikro-środowiska pomiędzy komórkami. Dlatego też proponowane przez nas modele ścieżek sygnałowych będą uwzględniały czynniki różnicujące. Modeli tych użyjemy do formalnego opisu różnych hipotez biologicznych dotyczących źródeł zaburzeń sygnalizowania. Następnie hipotezy te zweryfikujemy sprawdzając, który z modeli najlepiej opisuje dane eksperymentalne. Nowe rozwiązania metodologiczne opracujemy przy współpracy z dr. Sarah Filippi, specjalistką w dziedzinie statystyki.

Wraz z rozwojem innowacyjnych technik eksperymentalnych i terapeutycznych wzrosła potrzeba analizowania większych systemów biologicznych rozbudowanych o nowe, dotąd nieuwzględniane czynniki. Na przykład, naukowcy starają się obecnie stosować bardziej holistyczne podejście do wyjaśnienia przyczyn stanów chorobowych. Ostatnie badania nad procesami nowotworzenia wskazują ponadto, że ze względu na dużą różnorodność ich podtypów a także heterogeniczność komórkową konieczne jest badanie pojedynczych komórek w ramach całych populacji i uwzględnianie związanej z tym zmienności. Jesteśmy przekonani, że zaproponowana przez nas metodologia będzie w stanie precyzyjniej opisywać relacje pomiędzy różnymi komponentami ścieżek sygnałowych, co umożliwi na tworzenie modeli matematycznych, których przewidywania dotyczące odpowiedzi komórkowej będą zgodne z danymi eksperymentalnymi. Te rozszerzenia niosą nadzieję na głębsze zrozumienie procesów biologicznych zachodzących wewnątrz komórki, a w szczególności mechanizmów stojących za wzrostem, różnicowaniem i zmiennością komórek rakowych.

Przydatność stworzonych narzędzi zademonstrujemy na przykładzie analizy zaburzeń sygnalizowania interferonami w komórkach raka płuc. Interferony są białkami sygnałowymi, które uwalniane są przez komórki w odpowiedzi na obecność patogenów, uruchamiając w ten sposób mechanizm obronny układu immunologicznego. Badania wskazują na zmiany w sygnalizacji interferonami jako na jeden z kluczowych mechanizmów prowadzących do dysfunkcji układu odpornościowego w komórkach rakowych we wszystkich stadiach ich rozwoju. Jego upośledzenie zaś skutkuje ograniczeniem efektywności potencjalnych terapii immunologicznych, ponieważ zazwyczaj wymagają one pełnej zdolności obronnej systemu. Panuje zatem opinia, że głębsze zrozumienie mechanizmów stojących za tymi zaburzeniami może pomóc w zastosowaniu terapii przywracającej funkcjonalność układu odpornościowego. W projekcie będziemy korzystali z danych eksperymentalnych wyprodukowanych przez grupę dr Michała Komorowskiego. W ich eksperymentach mierzono poziom odpowiedzi komórkowej na stymulant zarówno w normalnych komórkach nabłonka płucnego, jak i w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuc. W ramach tego projektu wskażemy czynnik odpowiedzialny za różnice w sygnalizacji pomiędzy zdrowymi, a chorymi komórkami, które to następnie zostaną zweryfikowane eksperymentalnie.