

Popularnonaukowy opis prowadzonych badań

Hematopoetyczne komórki macierzyste (HSC) dają początek wszystkim komórkom krwi. Ich wyjątkową cechą jest zdolność produkcji wyspecjalizowanych elementów morfotycznych i jednoczesnego odnawiania swojej populacji. Kluczowy jest również ich swoisty stan uśpiania – komórki te rzadko się dzielą. Swoje podziały rozpoczynają jedynie po otrzymaniu sygnału ze środowiska na zwiększone zapotrzebowanie komórek krwi, np. wskutek poważnego urazu. Precyzja działania HSC wymaga jednak skutecznego systemu kontroli cyklu komórkowego, a także zachowania wierności przekazywanej informacji genetycznej.

W przedstawionej pracy porównuję dwie populacje HSC, które łączy wspólna cecha – obie z nich charakteryzują się przyspieszonymi podziałami. Jednakże, w obu tych populacjach zwiększenie liczby podziałów jest następstwem różnego podłoża genetycznego: jedna z nich charakteryzuje się produkcją białka neogeniny-1 (Neo-1), zaś druga brakiem enzymu oksygenazy hemowej-1 (HO-1). Celem przeprowadzonych badań była charakterystyka badanych populacji i sprawdzenie, czy obie z nich, chociaż o potencjalnie różnym tle genetycznym, będą dzieliły jeszcze inne wspólne cechy.

Badania nad Neo-1 zostały przeprowadzone w laboratorium profesora Irvinga L. Weissmana na Uniwersytecie Stanforda i były wykonane na specjalnym szczepie myszy transgenicznym, który pozwala na wyizolowanie najczystszej populacji HSC. Uzyskane wyniki pokazują, iż tak zdefiniowaną populację HSC możemy jednakże dodatkowo podzielić pod względem występowania Neo-1. Neo-1⁺ HSC (posiadające Neo-1) charakteryzuje wspomniana wcześniej wzmożona liczba podziałów, głównie poprzez skrócenie kluczowych faz cyklu. Może to być przyczyną zaburzonego schematu produkcji dorosłych komórek krwi – Neo-1⁺ HSC produkują znacząco mniej limfocytów w porównaniu do Neo-1⁻ HSC, przy jednoczesnym bardziej wyrównanym poziomie tworzonych granulocytów. Produkcja Neo-1 w HSC prowadzi jednocześnie do upośledzenia ich zdolności odnawiania szpiku kostnego po przeszczepie.

Innym modelem, w którym HSC tracą swój stan uśpiania i częściej wchodzą w cykl komórkowy jest brak HO-1. Zaobserwowaliśmy, iż w myszach pozbawionych tego białka (HO-1^{-/-}) populacja HSC w szpiku kostnym ulega znacznemu powiększeniu. Oprócz ekspansji, HO-1^{-/-} HSC posiadają także inne cechy upodabniające je do Neo-1⁺ HSC: preferencyjne różnicowanie w stronę granulocytów w porównaniu do limfocytów, czy ograniczony potencjał odnawiania szpiku kostnego. Jednakże, charakteryzują się one również wzrostem poziomu czynników świadczących o występujących uszkodzeniach DNA, co łącznie z wyżej wspomnianymi właściwościami upodabnia je do starzejących się HSC.

Powyższe wyniki pozwalają nam podejrzewać, iż HO-1 może odgrywać kluczową rolę w kontroli podziałów komórkowych HSC. Szczególnie, może ono wpływać na decyzję, czy komórka z uszkodzonym materiałem genetycznym powinna przejść do dalszej fazy cyklu, jak to obserwujemy w przypadku HO-1^{-/-} HSC, czy zostać usunięta. W ramach realizowanego obecnie projektu PRELUDIUM13 staram się zweryfikować tę hipotezę i zgłębić mechanizmy rządzące podziałami HSC. Planuję porównać częstość podziałów HSC i długość trwania cyklu komórkowego pomiędzy myszami HO-1^{+/+} i HO-1^{-/-}, a także porównać procent uszkodzonych HSC, które są aktywnie usuwane. Chcemy również zweryfikować, czy szybko dzielące się HSC tracą potencjał do samoodnowy.

Mamy nadzieję, iż uzyskane wyniki badań staną się wartościowym źródłem wiedzy na temat biologii HSC i pomogą udoskonalić stosowane obecnie terapie schorzeń układu krwiotwórczego. Badania prof. Weissmana dowodzące, że ściśle zdefiniowana populacja HSC może zostać dodatkowo podzielona pod względem występowania Neo-1 mają charakter całkowicie pionierski. Charakterystyka Neo-1⁻ i Neo-1⁺ HSC pokazuje, iż nie każda przeszczepiona komórka będzie w stanie w równej mierze zapewnić skuteczną odnowę szpiku kostnego u pacjentów. Co więcej, ponieważ populacja ludzka różni się pod względem długości fragmentu DNA wpływającego na produkcję HO-1, wgląd w mechanizmy kontroli proliferacji HSC może w przyszłości dać nam potężne narzędzie do indukcji, bądź zahamowania podziałów tych komórek.