

Dorośle komórki macierzyste mają zasadnicze znaczenie dla prawidłowego utrzymania narządów i regeneracji tkanek. Kończówki palców ssaków, w tym również człowieka, mogą się regenerować po amputacji, podobnie jak płazów, ale dotąd nie wiadomo było, dlaczego ta zdolność jest ograniczona i występuje tylko w regionie związanym z paznokciem. Dopiero ostatnio komórki w macierzy paznokcia, które uczestniczą w różnicowaniu paznokcia i są odpowiedzialne za formowanie widocznego paznokcia, zwróciły uwagę badaczy ze względu na ich zdolność do koordynowania regeneracji palców u ssaków. Rzeczywiście, zaproponowano, że szybko proliferujące komórki macierzyste paznokcia są zlokalizowane w macierzy paznokcia i są niezbędne dla mechanizmów regeneracji palców u ssaków. Ponadto, w tym samym czasie, moje laboratorium zidentyfikowało nową, wolno dzielącą się populację komórek macierzystych, która występuje w nieprzerwanie rosnących paznokciach. Co ciekawe, ta wcześniej nieznaną wolno dzielącą się populacją komórek macierzystych paznokcia jest zorganizowana w konfiguracji podobnej do pierścienia w obrębie bliższego fałdu, czyli w regionie, w którym naskórek skóry wpukla się do wewnątrz i staje się naskórkiem paznokcia, lokalizującym się na granicy między naskórkiem, a paznokciem na końcach palców. Zaobserwowaliśmy, że te wolno dzielące się komórki paznokcia ekspresjonują keratynę 15 (K15), znacznik znany ze skórných komórek macierzystych. W związku z tym byliśmy w stanie wyznaczyć, a następnie śledzić te komórki na modelu mysim, pokazując, że komórki znakowane K15, pochodzące z proksymalnego fałdu, przyczyniają się do długoterminowego rozwoju struktury paznokcia oraz naskórka otaczającego paznokieć, a zatem mają charakterystykę komórek macierzystych o podwójnej funkcji. W czasie regeneracji paznokcia, te K15 pozytywne komórki macierzyste proksymalnego fałdu paznokcia dostarczają potomstwo do macierzy paznokcia, które następnie różnicują się w płytkę paznokcia (widoczna część paznokcia na końcu palca). Podobnie wykazaliśmy, że wolno dzielące się komórki macierzyste proksymalnego fałdu paznokcia mogą aktywnie uczestniczyć w regeneracji funkcjonalnej paznokci po przeszczepie. Analiza ekspresji genów z wyizolowanych wolno dzielących się komórek macierzystych z proksymalnego fałdu paznokcia ujawniła, że ścieżka sygnalizacyjna BMP jest niezbędna w prawidłowym formowaniu i różnicowaniu paznokci. W ten sposób zidentyfikowaliśmy nową populację komórek macierzystych o podwójnej funkcji w rejonie fałdu proksymalnego paznokcia, która posiada plastyczną dynamikę homeostatyczną zdolną do reagowania na uszkodzenia i sugeruje wspólny, skoordynowany mechanizm tworzenia bariery ochronnej, który może występować między paznokciem, a sąsiadującym naskórkiem. Odkąd nasze odkrycia dostarczyły bezpośredniego związku między komórkami macierzystymi z proksymalnego fałdu paznokcia, a macierzą paznokcia i różnicowaniem paznokcia, przypuszczamy, że te komórki macierzyste są kluczowym źródłem komórek podczas homeostazy paznokci i są niezbędne do odpowiedzi na uraz w celu regeneracji paznokcia, a następnie regeneracji całej końcówki palca u ssaków. W tym wniosku badawczym zastosuję kilka różnych podejść do testowania i potwierdzania naszej hipotezy. Wcześniej wykazaliśmy, że komórki macierzyste z proksymalnego fałdu paznokcia aktywnie uczestniczą i dostarczają komórki prekursorowe do macierzy paznokcia i różnicują się do płytki paznokcia, co w konsekwencji prowadzi do regeneracji narządu paznokcia, a zatem w tym projekcie chcielibyśmy podjąć wyzwanie, aby przetestować ten system w warunkach regeneracji palców po amputacji jego końcówki. Ponadto chcielibyśmy wyizolować i ustalić warunki hodowli komórek macierzystych proksymalnego fałdu paznokcia, a następnie przeszczepić je do modelu mysiego, aby testować je w czasie regeneracji końcówki palca. Na koniec, w związku z tym, że nasze badania wykazały, że sygnalizacja ścieżki BMP kieruje komórki macierzyste w kierunku różnicowania paznokci, chcielibyśmy wyjaśnić rolę hierarchii zależności sygnałów molekularnych ścieżek BMP-WNT podczas różnicowania paznokci, i jej korelacji z potencjałem komórek macierzystych proksymalnego fałdu paznokcia w regeneracji palców. Zakładamy, że dalsza charakterystyka komórek macierzystych proksymalnego fałdu paznokcia może pomóc wypełnić luki w naszym obecnym rozumieniu biologii paznokci i może nie tylko zaoferować nowatorskie formy leczenia pacjentów z wadami paznokci i palców, ale może w szerszym znaczeniu zrewolucjonizować i zapewnić w przyszłości nowe terapie regeneracyjne dla osób po amputacji.