

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Zwłóknienie jest patologicznym procesem, w którym dochodzi do nadmiernego gromadzenia włókien kolagenowych w tkankach. Szacuje się, że różne choroby zwłóknieniowe są odpowiedzialne nawet za 45% zgonów w krajach rozwiniętych. Choroby trzustki są skrajnym przykładem patologicznego zwłóknienia z jego śmiertelnymi konsekwencjami. W raku trzustki, kolagenowe mikrośrodowisko utrudnia penetrację leków do wnętrza guza, chroniąc tym samym komórki nowotworowe przed chemioterapią. Natomiast w przewlekłym zapaleniu trzustki, żywa tkanka zostaje zniszczona i zastąpiona nieleczącą się blizną. Za procesy zwłóknieniowe w trzustce odpowiedzialność ponoszą komórki stelarne, które stanowią zaledwie 4-7% masy całego organu. Komórki te ulegają aktywacji na skutek uszkodzenia tkanki albo w odpowiedzi na czynniki zapalne takie jak np. TGF- β . Mimo, że nazwa komórek stelarnych wyraźnie nawiązuje do gwiazdy (co jest związane z ich kształtem), w chorobach trzustki zaktywowane komórki stelarne stają się prawdziwymi „czarnymi charakterami” zaangażowanymi w nadmierną produkcję komponentów macierzy zewnątrzkomórkowej przerastających żywą tkankę, co w konsekwencji prowadzi do dysfunkcji organu.

Nadmierna konsumpcja alkoholu jest nie tylko poważnym problemem społecznym w skali globalnej, ale także jest jednym z głównych czynników ryzyka przewlekłego zapalenia oraz zwłóknienia trzustki. Produkty metabolizmu etanolu, reaktywne formy tlenu (ROS) oraz estry etylowe kwasów tłuszczowych indukują patologiczne sygnały wapniowe (Ca^{2+}) wewnątrz komórek wydzielniczych, co z kolei przedwcześnie aktywuje enzymy trawienne zgromadzone w tych komórkach i prowadzi do samotrąwienia tkanki, nekrozy i stanu zapalnego. Nasze badania wstępne pokazują, że metabolity alkoholu wywołują również patologiczne odpowiedzi Ca^{2+} w komórkach stelarnych trzustki oraz że sygnały te są znacznie osłabione w komórkach aktywowanych TGF- β . Ta redukcja patologicznych sygnałów Ca^{2+} najprawdopodobniej wiąże się ze zmianami w maszynerii komórkowej kontrolującej homeostazę wapniową w zaktywowanych komórkach stelarnych. Zatem celem tego projektu jest zbadanie różnic w fizjologii pomiędzy niezaktywowanymi a zaktywowanymi komórkami stelarnymi i określenie przyczyn tych różnic.

Aby tego dokonać, w projekcie planowane są pomiary sygnałów Ca^{2+} wywołanych metabolitami alkoholu w normalnych i zaktywowanych komórkach stelarnych trzustki. Pociągnie to za sobą analizę tych sygnałów, a w szczególności określenie czym spowodowane są obserwowane różnice (dostępność wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} , mechanizmy transportu Ca^{2+} przez błony itp.). Jako że homeostaza wapniowa jest ściśle powiązana z wewnątrzkomórkową równowagą redoks, mitochondriami oraz śmiercią komórkową, zbadane zostaną funkcje mitochondrialne, sygnały ROS oraz śmierć komórkowa wywołana przez metabolity etanolu w normalnych i zaktywowanych komórkach stelarnych trzustki. Aby zrozumieć, co sprawia, że fizjologia zaktywowanych komórek stelarnych tak bardzo różni się od tych niezaktywowanych, będą prowadzone prace nad porównaniem transkryptomów i proteomów pomiędzy tymi komórkami. Szczególny nacisk zostanie położony na zmiany ekspresji kanałów Ca^{2+} czy też białek kontrolujących programowaną śmierć komórki. Następnie, przy pomocy techniki konfokalnej spektroskopii ramanowskiej, zbadane zostaną różnice biochemiczne pomiędzy komórkami normalnymi a zaktywowanymi, które mają szansę stać się nowymi markerami aktywacji komórek stelarnych trzustki. Zaobserwowane istotne różnice w ekspresji genów i białek w komórkach stelarnych *in vitro*, zostaną również zbadane *in vivo*, w zwierzęcym modelu przewlekłego alkoholowego zapalenia trzustki.

Ten projekt przewiduje badania podstawowe, które mają na celu dostarczenie nowej wiedzy na temat patofizjologii komórek stelarnych trzustki. Niemniej poczynione odkrycia mogą przyczynić się do rozwoju nowych strategii terapeutycznych lub medycznych procedur dotyczących przewlekłego zapalenia i/lub raka trzustki. Analiza transkryptomu komórek stelarnych dostarczy dużej ilości danych, które będą mogły być wykorzystane w przyszłych badaniach; podczas gdy biochemiczna charakterystyka tych komórek może zaowocować nowymi markerami aktywacji komórek stelarnych i być wykorzystana w diagnostyce histopatologicznej, zwłaszcza w połączeniu z algorytmami uczenia maszynowego.