

Trzustka składa się z przedziału zewnątrzwydzielniczego i wewnątrzwydzielniczego. Przedział zewnątrzwydzielniczy składa się z komórek groniastych (najczęściej występujących w trzustce), oraz przewodów, które razem wydzielają i transportują sok trzustkowy do jelita aby wspomóc trawienia. Wysepki Langerhansa obejmują przedział hormonalny -i są stosunkowo rzadkimi (tylko 5% trzustki) skupiskami pięciu różnych typów komórek endokrynych, które wydzielają hormony do krwi. Jednym z rodzajów komórek endokrynych są komórki beta, które wydzielają hormon insulinę w celu regulacji poziomu glukozy we krwi. Wszelkie nieprawidłowości w składzie komórkowym i funkcjonalnej zdolności komórek trzustki prowadzą do różnych chorób, z których najczęściej występuje cukrzyca. W ubiegłym roku ponad 415 milionów ludzi na całym świecie chorowało na cukrzycę, a liczba nowych przypadków rośnie każdego roku. Chociaż istnieją pewne ogólne metody leczenia cukrzycy, nie ma lekarstwa. Cukrzyca często prowadzi do druzgocących chorób wtórnych lub powikłań pogarszających jakość i długość życia. Dlatego cukrzyca jest znacznym obciążeniem zdrowotnym i społeczno-ekonomicznym. Badania pokazują, że dostarczanie nowych komórek beta powoduje euglikemię u pacjentów. Nie mamy jednak wystarczającej liczby dawców wysepek trzustkowych dla wszystkich chorych na cukrzycę. Dlatego istnieje pilna potrzeba lepszego zrozumienia, w jaki sposób komórki beta rozwijają się, aby stworzyć wydajne źródło ludzkich, funkcjonalnych komórek beta do celów badawczych i klinicznych.

W ciągu ostatniej dekady badaliśmy sygnały, które umożliwiają generowanie komórek beta z ludzkich pluripotencjalnych komórek macierzystych (PKM). Jako punkt wyjścia wybieramy PKM, ponieważ mogą one namnażać się in vitro prawie w nieskończoność i tworzyć dowolny typ komórek w naszym ciele. Aby wytworzyć ludzkie komórki beta z PKM, komórki muszą przejść przez wiele etapów, podobnie jak podczas rozwoju embrionalnego. My i inni opracowaliśmy niezawodne sposoby tworzenia wczesnych komórek prekursorowych trzustki. Jednak ostateczny krok, czyli pozyskanie dojrzałych komórek beta, które potrafią odczytywać poziom glukozy i wydelać odpowiedni poziom insuliny, wciąż nie jest wystarczająco skuteczny, aby zaspokoić szerokie potrzeby medycyny regeneracyjnej. Sukces na ostatnim etapie różnicowania trzustki jest utrudniony przez niewystarczającą wiedzę na temat sygnałów regulujących różnicowanie i dojrzewanie komórek beta.

W tym projekcie proponujemy zbadać, jak komórki otaczające rozwijające się komórki beta, takie jak mezenchyma (M) i śródbłonek (E), wpływają na różnicowanie wysp wewnątrzwydzielniczych. Postulujemy, że różne komórki, tworzące razem trzustkę, komunikują się ze sobą i regulują wzajemny rozwój. Tego mikrośrodowiska trzustki nie ma w powszechnie stosowanych protokołach różnicowania komórek beta in vitro. Dlatego połączymy mezenchymę i śródbłonek specyficzne dla trzustki i stadium rozwojowym z progenitorami trzustki, aby zwiększyć liczbę i funkcjonalność komórek beta. Wstępnie zidentyfikowaliśmy kandydatów - czynniki wzrostu pochodzenia niszowego - które indukują ekspresję insuliny w progenitorach trzustki. Będziemy dalej badać wpływ tych potencjalnych czynników na różnicowanie i dojrzewanie komórek beta. Przyjrzymy się również mechanizmowi molekularnemu, aby odkryć, które szlaki sygnałowe zostały zmienione przez czynniki pochodzące od M-E, które regulują pochodzenie komórek beta. W tym celu wykorzystamy zaawansowaną biochemię, różnicowanie w kierunku trzustki w połączeniu z precyzyjną edycją genów oraz sekwencjonowanie RNA w pojedynczej komórce do badania mechanizmów regulujących indukcję komórek insuliny z PKM. Na koniec zbadamy, czy komórki beta indukowane w obecności komórek M-E lub ich wydzielanych czynników mogą odpowiednio funkcjonować i wydelać insulinę, tylko wtedy, gdy poziom glukozy jest podwyższony.

Pięć typów komórek endokrynologicznych trzustki współpracuje ze sobą, aby regulować poziom glukozy we krwi. Większość wysiłków badawczych koncentruje się na generowaniu komórek beta. Ostatnio opracowano protokoły generowania komórek alfa produkujące glukagonu Co ciekawe, nie są znane żadne specyficzne sygnały, które regulują powstawanie innych komórek endokrynych in vitro. Jako dane wstępne odkryliśmy nowe czynniki wzrostu pochodzące z komórek M-E, które indukują komórki delta produkujące somatostatynę z ludzkich prekursorów trzustki. Rozszerzymy te wstępne dane. Ponadto, wykorzystując przekrojowe techniki biologii molekularnej, na przykład sekwencjonowanie jednokomórkowego RNA, określimy mechanizm molekularny regulujący indukcję komórek delta z ludzkich endokrynych prekursorów pochodzących z PSC.

Naszym nadrzędnym celem jest ustalenie, w jaki sposób nisza trzustkowa, zdefiniowana jako mezenchyma i komórki śródbłonka otaczające komórki prekursorowe trzustki, przyczyniają się do rozwoju komórek beta i innych komórek wysp trzustkowych. W dłuższej perspektywie badania nasze mogą przyczynić się do opracowania terapii komórkowej dla osób z cukrzycą.