

Wszystkie żywe organizmy znajdują się w dynamicznej równowadze pomiędzy ciągłym rozpadem a tworzeniem nowych komórek. W dorosłym organizmie za ten nieustający proces odnowy odpowiada elitarna grupa nazywana komórkami macierzystymi. Dzięki swojej niesamowitej plastyczności komórki macierzyste mogą odtwarzać wszystkie rodzaje komórek w tkance, w której się znajdują. Jednym z najbardziej zdumiewających układów tkankowych w ludzkim ciele (jak również w ciele wszystkich złożonych organizmów) jest krew. Dzięki wyspecjalizowaniu swoich składowych, krew zapewnia ciągły dopływ tlenu i składników odżywczych, powoduje, że po zranieniu nie wykrwawiamy się na śmierć, a po zakażeniu w zdecydowanej większości przypadków szybko wracamy do zdrowia. Aby tak było, każdego dnia naszego życia musi powstać około miliarda nowych komórek krwi.

Za ten proces odpowiadają tzw. krwiotwórcze komórki macierzyste – niezwykle rzadkie i normalnie mało aktywne. Pod wpływem bodźców takich jak zwiększone zapotrzebowanie na tlen (na przykład gdy zaczynamy regularnie ćwiczyć), choroba bakteryjna czy zranienie, komórki te ulegają aktywacji i zaczynają produkować określone elementy krwi, na które jest w danej chwili zapotrzebowanie. Co więcej, dzięki możliwości ich izolacji i podania do organizmu, mogą stanowić metodę leczniczą w chorobach układu krwiotwórczego, takich jak białaczki czy uszkodzenie szpiku kostnego. Z tego powodu macierzyste komórki krwi znajdują się w obrębie intensywnych badań naukowych już od ponad 50 lat. Pomimo to ciągle pozostaje wiele niewiadomych odnośnie mechanizmów umożliwiających ich funkcjonowanie.

Nasze nowe obserwacje wskazują, że jednym z procesów regulujących funkcjonowanie macierzystych komórek krwi może być splajsing. Jest to proces molekularny służący jako swoisty wzmacniacz, powodując zwiększenie ilości informacji, która może być zakodowana w genomie. W czasie splajsingu części molekuł kwasu rybonukleinowego (RNA) są cięte i składane w zupełnie nowe wersje i warianty. Umożliwia to powstanie wielu dojrzałych białek z pojedynczego genu. Molekularnymi nożyczkami, które odpowiadają za ten proces jest molekularna maszyna nazywana splajsosomem. Jest to największy konglomerat w komórce, składający się z setek różnych białek. W przedstawionym projekcie proponujemy, że zmiana ilości pojedynczych białek splajsosomu wpływa na jego zachowanie oraz funkcję. Postulujemy również, że może to mieć szczególnie istotne znaczenie dla funkcjonowania krwiotwórczych komórek macierzystych, zarówno w zdrowiu, jak i w stanach przed-nowotworowych. W projekcie dokonamy analizy poziomów ekspresji białek wchodzących w skład splajsosomu pomiędzy dojrzałymi i macierzystymi komórkami krwi. Następnie wyjaśnimy w jaki sposób ich regulowane poziomy wpływają na splajsing i determinują funkcjonowanie układu krwiotwórczego. W ostatnim etapie podejmiemy próbę oznaczenia w jaki sposób zmiana składu splajsosomu wpływa na przejście pomiędzy normalnym i chorobotwórczym krwiotworzeniem. Aby wyjaśnić wszystkie przedstawione aspekty użyjemy oznaczeń proteomicznych, eksperymentów *in vivo* oraz inżynierii edycji genomów.

Dzięki przedstawionemu projektowi mamy nadzieję zrozumieć w jaki sposób splajsosom jest regulowany w czasie różnicowania krwiotwórczych komórek macierzystych. W dalszej perspektywie może to zwiększyć potencjał terapeutyczny tych komórek oraz wyjaśnić czemu w niektórych chorobach stają się niefunkcjonalne.