

Na świecie istnieje duże zainteresowanie poznaniem podstawowych procesów umożliwiających regenerację tkanek w organizmie człowieka. Większość narządów w organizmach ssaków, w tym u ludzi, musi być wspierana w celu utrzymania ich funkcji poprzez istnienie niezbędnej puli multipotencjalnych komórek, zwanych dorosłymi komórkami macierzystymi (*ang. Stem Cells, SCs*), które są niezbędne nie tylko do fizjologicznej odnowy tkanek, ale także do regeneracji tkanek po urazach. Dlatego zrozumienie czynników regulujących dorosłe komórki macierzyste, które ściśle zarządzają utrzymaniem konkurencyjnej równowagi szlaków sygnałowych, które albo aktywują, albo hamują stabilność tych komórek, jest bardzo ważną kwestią w biologii i medycynie regeneracyjnej. Niedawno moje laboratorium odkryło wewnętrzny mechanizm molekularny, w którym konkurencyjne ścieżki sygnalizacyjne BMP/WNT utrzymują wewnętrzną równowagę komórek macierzystych mieszków włosowych (*ang. hair follicle Stem Cells, HFSCs*) i stanowią podstawową oś regulującą ich spoczynek i stymulację do regeneracji. Jednak dotąd istnieje luka w naszej wiedzy naukowej na temat tego, w jaki sposób sygnalizacja BMP/WNT integruje regulację różnych sieci molekularnych między komórkami macierzystymi włosa i innymi komórkami znajdującymi się w ich otoczeniu, w tak zwanej niszy, w czasie odpoczynku i regeneracji włosów. Bazując na tym odkryciu, zaproponowaliśmy model, w którym komórki macierzyste włosów są ściśle powiązane swoimi mechanizmami wewnętrznymi i zewnętrznymi z sąsiednimi komórkami niszy, dzięki którym są w stanie utrzymać swoje właściwości macierzyste, co przekłada się na ich potencjał do regeneracji włosów w czasie całego okresu życia. **Dlatego w proponowanym projekcie skupiamy się na pytaniu, w jaki sposób mechanizm wewnętrznej oscylacji sieci genów w komórkach macierzystych włosa wpływa na otaczającą je niszę, aby utrzymać prawidłową regenerację włosów.**

Chcielibyśmy odpowiedzieć na to pytanie, używając dwóch różnych genetycznie zmodyfikowanych modeli myszy, w których jesteśmy w stanie precyzyjnie manipulować komórkami macierzystymi mieszków włosowych, aby zahamować lub aktywować cykl regeneracyjny włosa. W związku z tym, że nasze laboratorium stworzyło te dwa modele myszy, jesteśmy w uprzywilejowanej pozycji, aby odpowiedzieć na to pytanie z dużą dokładnością. Co więcej, użycie tych modeli *in vivo* w połączeniu z najlepszą obecnie technologią badania pojedynczych komórek, pozwoli nam po raz pierwszy zaobserwować zmiany w składzie komórek niszy sąsiadujących z komórkami macierzystymi włosa wraz ze zmianami molekularnymi w ekspresji genów w tych komórkach podczas fazy spoczynku i regeneracji włosa. Ponadto w tych badaniach chcielibyśmy zbadać w tej samej pojedynczej komórce korelację, pomiędzy zmianami w ekspresji genów, a stanami „otwartej chromatyny”. Stan „otwartej chromatyny” pomoże nam zrozumieć, w jaki sposób regulowane są geny w poszczególnych pojedynczych komórkach niszy.

Przeprowadzone przez nas badania wstępne są bardzo zachęcające, ponieważ po raz pierwszy mogliśmy zaobserwować komórki niszy i ich zmiany molekularne w sąsiedztwie komórek macierzystych włosa w całej skórze w odpowiedzi na aktywację cyklu regeneracyjnego włosa. Ponadto chcielibyśmy rozszerzyć proponowane badania o przestrzenną transkryptomikę, czyli dokładnie umiejscowić ekspresję genów w indywidualnych komórkach niszy, co pozwoli określić ich dokładną lokalizację w niszy w otoczeniu komórek macierzystych włosa podczas przedłużonej fazy spoczynkowej cyklu włosa lub jego przedwczesnej aktywacji. Ostatecznie chcielibyśmy zweryfikować zidentyfikowane komórki wchodzące w skład niszy i ich molekularną sygnalizację podczas testu regeneracji włosów po ich przeszczepie *in vivo*.

Spodziewamy się, że te badania rzucą nowe światło na interakcje między komórkami macierzystymi włosa, a otaczającymi je komórkami niszy w badanych przeciwstawnych fazach cyklu regeneracyjnego włosa. Mamy nadzieję, że pomoże nam to odkryć nowe mechanizmy molekularne w komórkach niszy, które są odpowiedzialne za zachowanie właściwości macierzystych i potencjału regeneracyjnego komórek macierzystych włosa. Dlatego ujawnienie składu komórek niszy i ich interakcji na poziomie molekularnym z komórkami macierzystymi włosa może być istotnym krokiem naprzód w znalezieniu nowej metody leczenia łysienia i regeneracji skóry po urazach w przeszłości.