

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE:

Choroby trzustki to bezwzględni zabójcy, którzy albo odbierają życie lub pozostawiają blizny na całe życie: każdego roku ponad 400 000 osób umiera z powodu raka trzustki; 3 000 000 osób zostaje dotkniętych ostrym zapaleniem trzustki, z czego 120 000 przypadków kończy się śmiercią; oraz nawet 50/100 000 osób może cierpieć z powodu przewlekłego zapalenia trzustki, które prowadzi do trwałego zwłóknienia tkanki, niedożywienia i cukrzycy typu 1. Głównymi środowiskowymi czynnikami ryzyka chorób trzustki są nadużywanie alkoholu i palenie tytoniu. Obecnie dostępne terapie przeciwko chorobom trzustki są nie tylko bardzo ograniczone, ale też i nieskuteczne. Wspólną cechą chorób trzustki jest aktywacja fibroblastopodobnych komórek stielarnych trzustki (PSC). Po uszkodzeniu tkanki lub w odpowiedzi na zapalenie, PSC ulegają aktywacji, tzn. przyjmują fenotyp miofibroblastów i rozpoczynają nadmierną produkcję składników macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM), które zastępują zdrową tkankę, prowadząc do dysfunkcji narządu.

Nasze ostatnie odkrycie pokazuje, że kanał jonowy TRPA1 jest obecny w PSC, ale jego poziom różni się w komórkach aktywowanych i nieaktywowanych. Wysoki poziom TRPA1 w komórkach nieaktywowanych sprawia, że są one podatne na toksyczność metabolitów etanolu i kwasów tłuszczowych, poprzez mechanizm, u którego podstaw są duże i utrzymujące się w czasie komórkowe sygnały Ca^{2+} . Natomiast niski poziom TRPA1 w komórkach aktywowanych czyni je znacznie bardziej odpornymi na w/w metabolity. Dlatego głównym celem tego projektu jest zbadanie roli TRPA1 w fizjologii PSC, poznanie jego potencjalnej funkcji w toksyczności składników dymu tytoniowego oraz zrozumienie wpływu tego kanału jonowego na rozwój i przebieg chorób trzustki.

W tym celu powołany zostanie nowy zespół badawczy, który będzie odpowiedzialny za prowadzenie szeregu zadań eksperymentalnych. W naszych badaniach będziemy wykorzystywać metody farmakologiczne oraz zwierzęta transgeniczne. Najpierw porównamy sygnały Ca^{2+} indukowane przez składniki dymu tytoniowego w aktywowanych i nieaktywowanych PSC, koncentrując się na roli kanału TRPA1. Zbadamy również, jak TRPA1 wpływa na parametry związane z mitochondriami (w tym ich strukturę i funkcje) oraz metabolizm komórkowy. Ponadto zamierzamy sprawdzić, czy rola TRPA1 w PSC jest biologicznie istotna w chorobach trzustki. W tym celu wykorzystamy modele ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki wywołanego u myszy, które będą pozbawione kanału TRPA1; lub u myszy jednocześnie poddawanych leczeniu farmakologicznemu modulatorami TRPA1. Ponadto, ponieważ nadmierne odkładanie się macierzy zewnątrzkomórkowej przez PSC i inne fibroblasty jest jedną z cech charakterystycznych dla raka trzustki, chcemy zbadać rolę TRPA1 w rozwoju tej choroby. Dlatego zamierzamy zastosować myszy transgeniczne i/lub modulatory farmakologiczne TRPA1 w różnych modelach zwierzęcych raka trzustki. Planujemy przeprowadzić bardzo szczegółowe badanie wpływu TRPA1 na różne funkcje oraz białka komórkowe za pomocą wysokoprzepustowych analiz. Na koniec zamierzamy zbadać, czy pewne różnice w sekwencji genu TRPA1 korelują z nasileniem chorób trzustki.

Chociaż jest to typowy projekt badań podstawowych, który ma dostarczyć nowych informacji na temat roli TRPA1 w chorobach trzustki, nowa wiedza uzyskana w ramach tego projektu może przyczynić się do opracowania nowych wytycznych lub procedur terapeutycznych przeciwko zapaleniu trzustki lub rakowi trzustki.