

Komórki β trzustki są jedynymi komórkami w ludzkim organizmie, które mogą wytwarzać insulinę, hormon odpowiedzialny za kontrolowanie metabolizmu glukozy, a utrata lub dysfunkcja komórek β prowadzi do cukrzycy, nazwanej przez WHO globalną epidemią. Ponad 400 milionów ludzi na całym świecie cierpi na cukrzycę, a ponad 1,5 miliona umiera rocznie z powodu powikłań wywołanych cukrzycą. Obecnie dostępne terapie wymagają zewnętrznego podawania insuliny lub leków hipoglikemizujących oraz stałego monitorowania poziomu cukru we krwi. Z tego powodu wkłada się ogromne wysiłki w opracowanie terapii zastępowania komórek, w ramach której komórki β otrzymane w laboratorium z ludzkich pluripotencjalnych komórek macierzystych (ang. hPSC) mogłyby być przeszczepiane pacjentom. Jednak jak dotąd metody generowania komórek β nie dostarczają ich w liczbie i jakości potrzebnej do zastosowania w terapii na dużą skalę. To czego potrzebujemy, to stale namnażająca się pula ludzkich komórek β pochodzących z hPSC, które zachowują swoją zdolność funkcjonalną przez długi czas.

Celem mojego projektu jest identyfikacja nowych sygnałów i mechanizmów regulujących proliferację i rozwój komórek β . Skoncentrujemy się na wczesnych komórkach β podobnych do płodowych. Wczesne komórki β różnią się od dorosłych pod względem fizjologicznym a zwłaszcza zdolnością do proliferacji. Wczesne komórki β wykazują większą zdolność do proliferacji niż dorosłe komórki β ale nie mają jeszcze dobrze rozwiniętej umiejętności do wydzielania insuliny w odpowiedzi na stymulację glukozą. Komórki β powstałe w procesie ukierunkowanego różnicowania z hPSC pod względem proliferacji i fizjologii przypominają bardziej wczesne płodowe komórki β aniżeli dorosłe. Niektóre badania sugerują, że wzrost proliferacji ludzkich komórek β jest związany z ich obniżoną funkcjonalnością, czyli albo proliferujesz albo wydzielasz insulinę. Obserwacje te rodzą ważne pytanie, czy proliferacja i funkcjonalność muszą się wzajemnie wykluczać w komórkach β ?

Różnice w zdolności do namnażania i funkcjonowania między wczesnymi a dorosłymi komórkami β można przynajmniej częściowo wytłumaczyć sygnałami pochodzącymi z otaczającego je mikrośrodowiska - macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. ECM). ECM to coś więcej niż pasywny system wsparcia i rezerwuar makrocząsteczek, takich jak czynniki wzrostu czy cytokiny. ECM reprezentuje dynamiczne mikrośrodowisko a jego organizacja różni się znacznie między tkankami rozwijającymi się a już ukształtowanymi. Na podstawie literatury i naszych wstępnych obserwacji stawiamy hipotezę, że składniki macierzy zewnątrzkomórkowej odgrywają kluczową rolę w proliferacji, różnicowaniu i funkcjonowaniu komórek β , a skład macierzy zewnątrzkomórkowej ma kluczowe znaczenie w utrzymaniu równowagi pomiędzy dojrzałością funkcjonalną a zdolnością proliferacyjną komórek β .

W obecnym projekcie skupimy się głównie na białku SPOCK2 – komponencie ECM, które jest produkowane w nowonarodzonych komórkach β i ich prekursorach. Na podstawie naszych wstępnych wyników stawiamy hipotezę, że SPOCK2 reguluje proliferację i funkcję ludzkich wczesnych komórek β trzustki oraz że, SPOCK2 odgrywa rolę w powstawaniu komórek β w warunkach *in vitro*.

Aby rozwiązać te problemy:

- 1) określimy rolę SPOCK2 we wczesnej proliferacji i funkcjonowaniu ludzkich komórek β trzustki. Zidentyfikowaliśmy SPOCK2 jako potencjalny, nowy inhibitor proliferacji komórek β , teraz będziemy szerzej badać wpływ SPOCK2 na proliferację i fizjologię komórek β .
- 2) określimy, w jaki sposób SPOCK2 kontroluje ekspansję ludzkich wczesnych komórek β trzustki. Zbadamy mechanizmy molekularne związane z proliferacją komórek β zależne od SPOCK2.
- 3) określimy rolę SPOCK2 na poszczególnych etapach rozwoju ludzkich komórek β *in vitro*. Uzyskamy wgląd w funkcjonalne zmiany komórek β z niedoborem SPOCK2 i znaczenia SPOCK2 dla rozwoju trzustki człowieka.

Korzystając min. z zaawansowanych technik mikroskopowych, sekwencjonowania RNA pojedynczych komórek (ang. scRNA-seq) i mysich modeli scharakteryzujemy nowo wygenerowane ludzkie komórki β porównując je do dorosłych i wyjaśnimy kluczową rolę SPOCK2 w ich powstawaniu i proliferacji. Nasze badania przyczynią się do udoskonalenia procedur generowania ludzkich komórek β , które stanowią atrakcyjną platformę do badań podstawowych, do modelowania cukrzycy, jak również do wysokoprzepustowego testowania leków czy wreszcie mogą być wykorzystane w medycynie regeneracyjnej w terapiach komórkowych dla pacjentów z cukrzycą.