

Znalezienie mechanizmów molekularnych stojących za aktywacją komórek gwiaździstych

Zwłóknienie wątroby to stan, w którym nieprawidłowe nagromadzenie kolagenu w narządzie prowadzi do jego usztywnienia, pogorszenia funkcji, a potencjalnie nawet śmierci. Często występuje w przewlekłych chorobach wątroby, takich jak niealkoholowe stłuszczenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, wirusowe zapalenie wątroby, ekspozycja na toksyny i autoimmunologiczne zaburzenia wątroby. Możliwości leczenia są ograniczone, koncentrując się na usuwaniu czynników przyczynowych, ale ciężkie zwłóknienie, znane jako marskość wątroby, często wymaga przeszczepu wątroby. Terapie przeciwzwłóknieniowe są zatem kluczowe, ale obecnie ich brakuje.

Głównymi czynnikami przyczyniającymi się do zwłóknienia są komórki gwiaździste wątroby, które produkują nadmierną ilość kolagenu i przebudowują macierz zewnątrzkomórkową, prowadząc z czasem do zwłóknienia.

W zdrowej wątrobie komórki gwiaździste przechowują witaminę A i nie produkują nadmiernych ilości kolagenu, jednak w przypadku uszkodzenia w chorobie komórki te przechodzą w nowy stan patologiczny. Nasza wiedza na temat tego stanu aktywowanego chorobą jest ograniczona.

Nasze wstępne dane wskazują na wiele stanów aktywacji komórek gwiaździstych zarówno u myszy, jak i u ludzi, wykazując różne sygnatury aktywacji genów, które mogą współistnieć. W tym projekcie chcemy dokładnie opisać różne typy aktywowanych chorobowo komórek gwiaździstych i odkryć mechanizmy regulacyjne.

Wykorzystamy najnowocześniejsze technologie sekwencjonowania RNA, które umożliwiają pomiar każdej komórki osobno, a następnie zastosujemy narzędzia bioinformatyczne, aby odpowiedzieć na nasze pytania. Ponadto, aby zrozumieć, które geny są ważne dla procesu aktywacji w chorobie, zbadamy wszystkie geny pod kątem ich roli pro- lub antyfibrotycznej. Na koniec zintegrujemy nasze odkrycia z danymi genetycznymi, aby zidentyfikować krytyczne genetyczne czynniki ryzyka u ludzi.

Takie podejście, łączące modele mysie, genomikę pojedynczych komórek, badania przesiewowe CRISPR i analizy obliczeniowe, ma na celu zrozumienie stanów aktywacji komórek gwiaździstych. Zdobyta wiedza pozwoli na opracowanie interwencji klinicznych mających na celu zapobieganie lub łagodzenie zwłóknienia. Co więcej, ponieważ mechanizmy zwłóknienia w wątrobie wykazują podobieństwa do innych narządów, praca ta może utarować drogę do badania podobnych patologii w różnych tkankach.