

## **Odkodowywanie rozwoju: w poszukiwaniu kluczowych czynników kształtujących progenitory mezenchymalne człowieka i mezenchymę trzustkową *in vitro***

Czy kiedykolwiek zastanawiałeś się, jak tworzą się i rozwijają nasze narządy podczas rozwoju embrionalnego? Jest to fascynujący proces zwany organogenezą, obejmujący skomplikowane interakcje między różnymi typami komórek. Weźmy na przykład trzustkę – składa się z komórek wydzielania wewnętrznego i zewnętrznego (część nabłonkowa), otoczonych naczyniami krwionośnymi, komórkami odpornościowymi, komórkami nerwowymi i licznymi komórkami mezenchymalnymi. Te komórki mezenchymalne są niezbędne dla prawidłowego rozwoju trzustki. Badania z naszego laboratorium i innych sugerują, że mezenchyma trzustkowa pochodzi częściowo z komórek mezotelialnych, które otaczają trzustkę i inne narządy trzewne, a które są oznaczone specyficznym czynnikiem transkrypcyjnym WT1 (ang. Wilms Tumor 1). Podczas rozwoju embrionalnego komórki mezotelialne wyodrębniają się z rozległej, heterogennej tkanki zwanej mezoderma trzewną, która przyczynia się do tworzenia trzustki i innych narządów układów trawiennego i oddechowego oraz serca.

Wciąż jednak mamy wiele do nauczenia się na temat tego, jak komórki mezotelialne różnicują się w komórki mezenchymalne przebywające wewnątrz narządów i czy istnieją specyficzne dla trzustki podtypy mezenchymy. Zrozumienie tego procesu jest kluczowe, ponieważ mezenchyma odgrywa żywotną rolę w prawidłowej organogenezie ludzkiej, a ostatecznie w rozwoju komórek beta trzustki – produkujących insulinę komórek, które są uszkodzone w cukrzycy, powszechnej chorobie cywilizacyjnej dotykającej miliony osób na całym świecie.

Poprzez ten projekt zamierzam odpowiedzieć na dwa kluczowe pytania: 1) Czy istnieją wcześniej nieznanne czynniki zaangażowane w rozwój mezotelium z mezodermy trzewnej? 2) Czy zarodkowa trzustka posiada własną specyficzną populację progenitorowych komórek mezenchymalnych, które można otrzymać w laboratorium?

W moich badaniach wykorzystałam ludzkie pluripotencjalne komórki macierzyste (hPSC) i skierowałam je do różnicowania w komórki mezotelialne, używając małych cząsteczek chemicznych lub białek - proces zwany różnicowaniem kierunkowym. Następnie wykonałam sekwencjonowanie pojedynczych komórek RNA (scRNA-seq) na tych komórkach na różnych etapach różnicowania, aby odkryć zmiany molekularne napędzające proces różnicowania. scRNA-seq jest potężną techniką umożliwiającą badaczom analizę wzorców ekspresji genów pojedynczych komórek wewnątrz złożonej tkanki lub narządu, ujawniając skomplikowaną różnorodność komórkową i interakcje, które napędzają rozwój. W mojej wstępnej analizie bioinformatycznej odkryłam potencjalne nowe geny napędzające rozwój mezotelium. Ponadto, poprzez analizę dostępnych publicznie danych scRNA-seq mezenchymy z rozwijającej się trzustki i innych narządów, zidentyfikowałam zróżnicowaną aktywność szlaków sygnalizacyjnych w komórkach trzustkowych. Idąc naprzód, moje cele badawcze są dwójakie: 1) Zdefiniowanie planu molekularnego rozwoju mezodermy trzewnej i mezotelium poprzez testowanie ról wybranych genów kandydujących poprzez manipulowanie aktywnością kodowanych przez nie białek. 2) Wyprowadzenie wczesnych ludzkich komórek mezenchymy trzustkowej w laboratorium poprzez manipulowanie zidentyfikowanymi szlakami sygnalizacyjnymi. Do realizacji obu celów, jako model badawczy wykorzystam różnicowanie *in vitro* hPSC, natomiast do oceny wyników technologie cytometrii przepływowej i mikroskopii konfokalnej. Rezultaty tego projektu wypełnią luki w naszym zrozumieniu różnicowania ludzkiej linii mezenchymalnej, zwłaszcza w dziedzinie biologii trzustki. Moje dane mogą posłużyć jako cenne źródło do generowania organoidów wieloliniowych - 3D modeli *in vitro* złożonych z wielu zróżnicowanych typów komórek, które wiernie odtwarzają rozwój narządów i procesy chorobowe, w tym powstawanie nowotworów. Ostatecznie, te badania utorują drogę do opracowania terapii komórkowych na cukrzycę, oferując nadzieję na lepsze leczenie i potencjalne wyleczenie tej powszechnej choroby.