

Rola AMPK, FOXN1 i witaminy D w regulacji zwłóknienia, gojenia się ran i regeneracji skóry.

Zwłóknienie to stan chorobowy, w którym tkanka staje się pogrubiona i stwardniała z powodu nadmiernego nagromadzenia włókien kolagenowych i innych składników zewnątrzkomórkowych. Najlepszym przykładem jest powstawanie blizny w wyniku nieprawidłowego gojenia się rany lub przewlekłego stanu zapalnego. Warto podkreślić, że niestety każdy organ naszego ciała może ulegać zwłóknieniu.

Choroby związane z zwłóknieniem są odpowiedzialne za 45% wszystkich zgonów w krajach rozwiniętych, co czyni je jednym z głównych problemów współczesnej medycyny. Zwłóknienie skóry może być spowodowane różnymi czynnikami, w tym chorobami ogólnoustrojowymi, tworzeniem się blizn lub może być wywołane przez leki. Powstająca blizna w wyniku zwłóknienia upośledza fizjologiczne i mechaniczne właściwości skóry, co może być przyczyną powikłań estetycznych i psychologicznych.

Podczas zdrowego gojenia się ran, komórki odpornościowe, takie jak makrofagi, oczyszczają uszkodzoną tkankę i usuwają martwe komórki w procesie zwanym efferocytozą. Jeśli proces ten nie działa prawidłowo, martwe komórki mogą uwalniać szkodliwych cząsteczek, które powodują stan zapalny i bliznowacenie. Proces ten jest również regulowany przez cząsteczki znajdujące się na powierzchni komórek. Martwe, uszkodzone lub niepotrzebne komórki prezentują sygnały „zjedz mnie”, podczas gdy obecność cząsteczek, takie jak CD47 i CD24 (cząsteczki „nie jedz mnie”) na żywych komórkach zapobiegają ich usuwaniu. Wykazano jednak, że w patologiiach takich jak nowotwory, sygnalizacja „nie jedz mnie” może blokować prawidłową efferocytozę, prowadząc do długotrwałego uszkodzenia tkanek. Ostatnie badania wykazują, że zaburzenia w bioenergetyce komórkowej oraz przedłużający się stan zapalny, leżą u podstaw chorób zwłóknieniowych.

Celem tego projektu jest poznanie mechanizmów oraz potencjalnych celów terapeutycznych, które wpływają na usuwanie martwych komórek, przebudowę tkanki zwłókniałej i ograniczą bliznowacenie skóry. Planujemy zbadać rolę kinazy białkowej aktywowanej AMP - AMPK - jednego z głównych czujników bioenergetyki komórkowej, który może przywrócić równowagę metaboliczną w komórkach. Zbadamy również wpływ witaminy D na architekturę skóry i regulację funkcji komórek odpornościowych w trakcie zwłóknienia. Dodatkowo zbadany zostanie wpływ czynnika transkrypcyjnego FOXN1 na regenerację skóry, w tym gojenie się ran i bliznowacenie.

Nasze badania skupią się na trzech głównych zadaniach. Na początku projektu (CEL 1.) przetestujemy, w jaki sposób FOXN1 wpływa na rozwój zwłóknienia skóry. W tym celu wykorzystamy zwierzęcy model zwłóknienia skóry i ocenimy markery zwłóknienia. Następnie zbadamy potencjał aktywatorów AMPK, takich jak metformina oraz zastosujemy witaminę D, w celu zwiększenia usuwania martwych/uszkodzonych komórek w zwłókniałych obszarach skóry (CEL 2.). Na koniec zbadamy, w jaki sposób zastosowanie AMPK i witaminy D wpływa na szlaki sygnałowe, które uniemożliwiają makrofagom usuwanie martwych komórek w obrębie zmian zwłóknieniowych i tkanki bliznowatej. Do przeprowadzania badań wykorzystane będzie myszy model zwłóknienia skóry wywołany bleomycyną, myszy pozbawione aktywnego genu FOXN1, oraz skóra ludzka pochodząca z zmian zwłóknieniowych oraz blizny.

Realizacja tego projektu poszerzy naszą wiedzę na temat roli FOXN1 w rozwoju zwłóknienia. Przetestujemy również nowe strategie terapeutyczne obejmujące aktywatory AMPK i witaminę D, które mogą poprawić gojenie się skóry, zmniejszyć bliznowacenie i zmniejszyć zwłóknienie. Ponadto wyniki tego projektu mogą doprowadzić do poprawy leczenia pacjentów z chorobami zwłóknieniowymi innych narządów, takich jak wątroba, płuca lub nerki.