

MATEMATYCZNE MODELOWANIE PRZEJŚCIA EPITELIALNO-MESENCHYMALNEGO I STRUKTURALNYCH ZMIAN W OTRZEWNEJ U PACJENTÓW NA DIALIZIE OTRZEWNOWEJ

Prof. dr hab. Jacek Waniewski

Zakład IV, Pracownia Modelowania Matematycznego Systemów Biomedycznych

Opis projektowanej rozprawy doktorskiej.

Dializa otrzewnowa wywołuje różnorodne zmiany w strukturze tkanki będącej w kontakcie z płynem dializacyjnym. W szczególności komórki mezotelium, o typie komórek epitelialnych, mogą przekształcać się w fibroblasty (komórki mesenchymalne), które rozpoczynają produkcję składników macierzy międzykomórkowej, co prowadzi do zwłóknienia błony otrzewnej. Jeden z najlepiej poznanych szlaków sygnałowych biorących udział w tym przekształcaniu się komórek jest indukowany przez TGFbeta-1. Celem projektu jest sformułowanie modelu matematycznego przemiany epitelialno-mesenchymalnej (epithelial to mesenchymal transition, EMT) inicjowanej przez dializę otrzewnową na poziomie subkomórkowym i komórkowym, a następnie opis skutków pojawienia się zwiększonej ilości fibroblastów w tkance otrzewnowej dla struktury tkanki i zmian w jej charakterystykach transportowych. Głównym czynnikiem stymulującym EMT w komórkach mezotelium jest wysokie stężenie glukozy w płynie dializacyjnym. Zwiększona ilość fibroblastów w błonie otrzewnej przyczynia się do nadprodukcji macierzy śródkomórkowej, co przyczynia się do zwłóknienia i rozrostu tkanki otrzewnej. Efektem jest spadek szybkości transportu substancji i wody. Modelowanie matematyczne procesów wewnątrzkomórkowych prowadzących do EMT, wynikających z pojawienia się nadmiernej ilości fibroblastów, zmian w strukturze i rozmiarach tkanki oraz kluczowych dla efektywności dializy otrzewnowej zmian w parametrach opisujących transport otrzewnowy powinno dostarczyć wieloskalowego opisu procesów kluczowych w pogarszaniu się warunków prowadzenia dializy otrzewnowej i umożliwić poszukiwanie metod hamujących wspomniane procesy. Modelowanie obejmie różne skale anatomiczne i fizjologiczne, od procesów sygnałowych i ekspresji genów w komórkach, poprzez zmiany liczebności populacji komórkowych, do zmian w strukturze tkanki i jej skutków dla efektywności procesów transportowych, przy zastosowaniu różnych metod matematycznych odpowiednich do opisu poszczególnych mechanizmów.