

Choroby sercowo- naczyniowe stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w Polsce oraz na całym świecie, w szczególności w krajach wysoko rozwiniętych. U pacjentów po przebytych zawałach następuje obumieranie części komórek tkanek serca, wskutek czego obniża się stopniowo wydajność serca jako organu, czego następstwem jest znaczne pogorszenie jakości życia pacjentów, a nawet ich śmierć. Biorąc pod uwagę wciąż nie w pełni skuteczne podejścia farmakologiczne w leczeniu pozawałowej martwicy tkanek serca oraz postępujące pogorszenie pracy serca, coraz częściej sięga się po terapie eksperymentalne, w tym terapie oparte o komórki macierzyste (KM) – czyli wczesne rozwojowo, niewyspecjalizowane komórki, które mogą przekształcać się w wyspecjalizowane komórki ciała, odbudowując lub zastępując uszkodzone tkanki. Współczesne wyniki badań pokazują, że przeszczepione KM naprawiają uszkodzone narządy również poprzez wydzielanie szeregu bioaktywnych związków, które oddziałują na komórki w miejscu przeszczepienia, jak również poprzez wydzielanie obłonionych mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych (ang. *extracellular vesicles*; EVs), które mogą przenosić ładunek biologiczny - w postaci białek i kwasów nukleinowych, stymulujący procesy regeneracji.

Nadrzędnym celem planowanych badań w ramach przygotowywania rozprawy doktorskiej jest analiza fenotypu, składu molekularnego oraz potencjału biologicznego mikropęcherzyków wydzielanych przez mezenchymalne KM (ang. *mesenchymal stem cells*; MSCs), w tym ich potencjału regeneracyjnego *in vivo* - w unikatowym modelu zawału mięśnia sercowego u myszy. W trakcie realizacji projektu ocenie podlegać będą parametry świadczące o funkcjonowaniu serca – badane po dosercowym przeszczepieniu komórek MSCs lub EVs wydzielanych przez komórki MSCs (MSC-EVs). Wstępne wyniki naszych badań wykonane w mysim modelu niedokrwiennego uszkodzenia kończyny wykazały, że MSC-EVs po ich podaniu do krwioobiegu, posiadają „zdolność do zasiedlania” miejsca uszkodzenia, dzięki czemu mogą promować naprawę uszkodzonych tkanek, głównie poprzez aktywację tworzenia nowych naczyń krwionośnych i poprawę ukrwienia niedotlenionych tkanek.

W związku z obserwowanym zjawiskiem, zaplanowano także sprawdzenie efektywności działania MSC-EVs po ich podaniu dożylnym w modelu zawału serca u myszy. Podejście to nie wymaga chirurgicznego otwarcia klatki piersiowej, a więc może stanowić atrakcyjną alternatywę w podawaniu preparatów regeneracyjnych do serca po zawałach. W trakcie realizacji projektu zaplanowano także wykonanie szeregu analiz, które mają na celu potwierdzenie potencjału biologicznego mikropęcherzyków, w tym m. in. sprawdzenie czy MSC-EVs mogą zawierać w swoim wnętrzu i przenosić małe cząsteczki RNA (tzw. miRNA) oraz odpowiedź na pytanie czy na powierzchni MSC-EVs występują cząsteczki zwiększające ich przyleganie do komórek śródbłonna naczyń krwionośnych aktywowanych na skutek niedotlenienia tkanek i stanu zapalnego, co mogłoby tłumaczyć efekt „zasiedlania” miejsc uszkodzenia przez przeszczepione mikropęcherzyki.

Wiedza, która zostanie pozyskana w wyniku realizacji zaplanowanych badań, dostarczy odpowiedzi m.in. na pytanie czy efekt terapeutyczny obserwowany po przeszczepieniu komórek macierzystych, w tym komórek MSCs, do miejsca uszkodzenia, zależy od ich aktywności wydzielania mikropęcherzyków przenoszących bioaktywne cząsteczki aktywujące inne komórki obecne w miejscu przeszczepienia. Uzyskane wyniki badań mogą także wskazać na potencjalne nowe strategie leczenia serca po zawałach z zastosowaniem biopochodnych preparatów opartych o komórki macierzyste.