

Edycja genu *HNF1A* w ludzkich indukowanych komórkach pluripotencjalnych za pomocą CRISPR/Cas9 w celu modelowania (dys)funkcji śródbłónka w cukrzycy typu MODY

Cukrzyca jest chorobą o znaczeniu globalnym; dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych. Według Światowej Organizacji Zdrowia około 180 milionów ludzi choruje na cukrzycę typu 2 i przewiduje się, że liczba ta podwoi się do 2030 roku. Śmiertelność u pacjentów z cukrzycą w 75% jest spowodowana chorobami naczyniowymi. Wiele prac pokazuje, że dysfunkcja śródbłónka nie jest tylko inicjatorem choroby, ale może mieć istotny wpływ na jej dalszy rozwój. Cukrzyca typu MODY jest spowodowana mutacją w pojedynczym genie i powoduje rozwój choroby u osób przed 25 roku życia. Mutacje te są dziedziczne, a zakładając, że jedno z rodziców jest nosicielem tej mutacji, dziecko ma 50% szansy na jej uzyskanie. Mutacje w genie *HNF1A* (powodujące podtyp cukrzycy MODY3) są odpowiedzialne za około 70% przypadków z cukrzycy typu MODY. Cukrzyca jest spowodowana zmniejszoną ilością produkowanej insuliny. Manifestacja kliniczna MODY3 jest jednak silnie zróżnicowana pomiędzy rodzinami, jak również w obrębie tej samej rodziny. Nosiciele mutacji w *HNF1A* mogą być normoglikemiczni, podczas gdy ich rodzeństwo, również obciążone tą mutacją, hiperglikemiczne. Pacjenci z MODY3, posiadający mutację genu *HNF1A*, wykazują komplikacje związane z mikroangiopatią, nie wiadomo jednak czy wynikają one z hiperglikemii czy też mutacji genu *HNF1A per se*. Co więcej, jak zostało wykazane, dysfunkcja śródbłónka może poprzedzać pojawienie się cukrzycy.

Celem niniejszego projektu jest zbadanie roli mutacji w genie *HNF1A* w komórkach śródbłónka i ich podstawowych funkcji. Planowane metody łączą nowe techniki w modelowaniu ludzkich chorób: modyfikowanie genetyczne za pomocą CRISPR/Cas9 oraz indukowane komórki pluripotencjalne (iPSC). Utworzenie komórek izogenicznych, obarczonych mutacją i kontrolnych, pozwoli na rozróżnienie wpływu mutacji oraz jej braku na badane parametry. Wykorzystanie połączenia komórek iPSC i edytowania genomu umożliwi badanie zjawisk zachodzących w cukrzycy typu MODY na poziomie komórkowym *in vitro*. Dodatkowo, użyjemy dobrze znanych metod do oceny dysfunkcji śródbłónka, łącznie z doświadczeniami wykonanymi w warunkach działania sił ścinających, aby jak najlepiej odtworzyć warunki *in vivo*.

Wyniki przedstawionego projektu mają wskazać na możliwe związki pomiędzy mutacjami w genie *HNF1A* z dysfunkcją śródbłónka. Terapie oparte o poprawienie funkcji śródbłónka, stosowane przed rozwinięciem cukrzycy, mogą mieć znaczenie w profilaktyce tej choroby.