

**Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste** (*ang. induced pluripotent stem cells; iPS*), po raz pierwszy otrzymane przez grupę profesora S. Yamanaki w 2006 roku w wyniku genetycznego reprogramowania zróżnicowanych komórek skóry, stanowią obecnie nie tylko interesujący obiekt badawczy, ale również są doskonałym narzędziem do modelowania chorób czy testowania nowych leków. Ponadto, jedno z kluczowych potencjalnych ich zastosowań stanowi próba wykorzystania tych komórek w medycynie regeneracyjnej, stanowiąc doskonałe źródło komórek do przeszczepów i naprawy uszkodzonych narządów. Ponadto, podobnie jak inne komórki, hiPS mogą wydzielać **zewnątrzkomórkowe pęcherzyki** (*ang. Extracellular vesicles; EVs*) - małe obłonione struktury o średnicy od 50 nm do 1µm, uwalniane z powierzchni komórek. Jako nośniki bioaktywnych czynników, m.in. białek powierzchniowych i cytoplazmatycznych, czynników transkrypcyjnych, a także kwasów nukleinowych, EVs uważane są za istotne mediatory komunikacji międzykomórkowej, mogące również pośredniczyć w stymulacji procesów naprawczych uszkodzonych komórek.

Jednakże, pomimo zaawansowanych badań nad komórkami hiPS, wciąż wiele aspektów ich biologii oraz wpływu czynników zewnętrznych na te komórki pozostaje nieznanymi. Poważnym problemem pozostają również niedostatecznie efektywne protokoły różnicowania tych komórek, co niesie za sobą ryzyko powstawania nowotworów (tzw. teratom) po przeszczepie. Dlatego tak ważne są dalsze dotyczące potencjału bezkomórkowych pochodnych komórek hiPS czyli hiPS-EVs w medycynie eksperymentalnej. Jednym z ważnych czynników wpływających na charakterystykę komórek hiPS jest niskie stężenie tlenu (tzw. hipoksja). Najnowsze badania wskazują, że takie warunki bardziej odpowiadają warunkom fizjologicznym panującym w niszach komórkowych, a zatem mogą wywierać pozytywny efekt na funkcjonowanie różnych typów komórek macierzystych. Ponadto, niedobór tlenu często występuje w uszkodzonych tkankach, m.in. w niedotlenieniu układu sercowo – naczyniowego, modulując zachowanie rezydujących komórek. **Jednakże, według naszej wiedzy, wpływ hipoksji na hiPS-EVs nie został dotąd zbadany, stąd uzasadnione jest podjęcie tej tematyki w proponowanym Projekcie.**

**Dlatego, celem Projektu będzie wieloaspektowa charakterystyka molekularna i funkcjonalna wpływu hodowli komórek hiPS w warunkach hipoksyjnych (3% oraz 5% O<sub>2</sub>) na pochodzące z nich EVs. W ramach realizacji zadań badawczych przeprowadzone zostaną szczegółowe analizy genetyczne oraz funkcjonalne hiPS-EVs, z zastosowaniem nowoczesnych metod biologii molekularnej. Co istotne, zostanie również sprawdzony potencjał regeneracyjny hiPS-EVs do odnowy mięśnia sercowego in vivo, w modelu ostrego zawału serca u myszy.**