

Dystrofia mięśniowa jest recesywną chorobą genetyczną związaną z mutacją genu dystrofiny (*DMD*), znajdującym się na chromosomie X. Dystrofina jest największym genem w genomie człowieka, zatem możliwość wariantów mutacji powodujących dystrofię jest ogromna. Szacuje się, iż dystrofie mięśniowe powodowane są przez delecje (około 65%), duplikacje (10%), mutacje punktowe (10%), lub inne małe rearanżacje. Warto zauważyć, iż w obrębie 79 egzonów, z których zbudowany jest gen, może wystąpić mnóstwo kombinacji wcześniej wymienionych mutacji. Wśród objawów klinicznych dominuje postępująca atrofia mięśni oraz przewlekłe stany zapalne w obrębie niesprawnych włókien mięśniowych.

Proponowany Projekt ma za zadanie wyszukanie i zoptymalizowanie narzędzi terapeutycznych jak również rozwiązania antyzapalnego dla tej nieuleczalnej choroby. Celem Projektu jest opracowanie innowacyjnego i uniwersalnego podejścia nano-biomedycznego w leczeniu dystrofii mięśniowych z użyciem komórek specyficznych dla pacjenta oraz wspomagających nanokapsuł. Podejście **biotechnologiczne** umożliwi otrzymanie dużej liczby komórek pochodzących od pacjenta, które dzięki metodą inżynierii genetycznej i edycji genomu zostaną zmodyfikowane tak, aby wykazywały właściwości terapeutyczne. Podejście **nanotechnologiczne** umożliwi syntezę nowoczesnych, termowrażliwych nanokapsuł zawierających czynnik antyzapalny. Połączenie biotechnologii i nanotechnologii ma za zadanie osiągnąć efekt proregeneracyjny i antyzapalny bez konieczności podawania ogólnych środków farmakologicznych i/lub aplikacji kolejnych komórek pomocniczych (np. komórki mezenchymalne). Innowacyjność projektu polega na wyszukaniu rozwiązania spersonalizowanego dla pacjenta, a zarazem uniwersalnego dla choroby, w której występuje tak wielkie zróżnicowanie mutacji w obrębie jednego genu.

Badania realizowane w Projekcie oparte będą na komórkach prekursorowych mięśni szkieletowych (mioblastów), pobranych od pacjentów z dystrofiami na tle genetycznym. Komórki te zostaną reprogramowane nowoczesnymi metodami w celu uzyskania komórek o indukowanej pluripotencji (iPS). Następnie, badania skupią się na zróżnicowaniu uzyskanych iPS w komórki mezoangioplastopodobne (HIDEMs), które zostaną zmodyfikowane z użyciem metod inżynierii genetycznej oraz edycji genomu. Umożliwi to zastosowanie dwóch strategii terapeutycznych skierowanych na leczenie dystrofii- jedną z użyciem konstrukcji lentiwirusowej i mikrodistrofiny oraz drugą z użyciem techniki edycji genomu prowadzącej do aktywacji utrofiny. Kolejnym etapem badań będzie zróżnicowanie zmodyfikowanych komórek HIDEMs o potencjalnych właściwościach terapeutycznych do komórek miogennych. Na tym etapie komórki zostaną transplantowane do myszy wraz z nanokapsułami zawierającymi czynnik antyzapalny, przygotowanymi w części nanotechnologicznej Projektu. Badania *in vivo* na modelu *mdx/scid* jednoznacznie wskażą najbardziej optymalną, a zarazem uniwersalną strategię terapeutyczną.