

Celem proponowanych badań jest zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za podziały komórkowe komórek serca (kardiomiocytów) otrzymanych z ludzkich indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (ang. *human induced pluripotent stem cells derived cardiomyocytes* – hiPSC-CM). W odpowiednich warunkach z hiPSC-CM można wyhodować praktycznie każdy typ komórek obecnych w dorosłym organizmie. Dlatego też hiPSC mogą być użyte do testowania toksyczności nowych leków na różne tkanki oraz do innych badań molekularnych. Ze względu na możliwość bezbolesnego i bezinwazyjnego pobrania materiału biologicznego od konkretnego pacjenta w celu wytworzenia hiPSC w relatywnie krótkim czasie, komórki te mogą stanowić przyszłość spersonalizowanej medycyny regeneracyjnej.

Obecny stan wiedzy wskazuje na to, że serce dorosłego człowieka posiada niewielkie zdolności regeneracyjne. Potencjał ten nie jest wystarczający do odnowienia mięśnia sercowego po zawale. Na taką możliwość wskazuje jednak podjęcie podziałów komórkowych przez kardiomiocyty w odpowiednich warunkach.

Na początkowym etapie ciąży serce płodu rozwija się głównie poprzez intensywne podziały kardiomiocytów. W czasie tego rozwoju w mikrośrodkowisku płodu panują warunki niedoboru tlenu oraz głównym źródłem energii są proste cukry: glukoza oraz mleczan.

Doświadczalnie wykazano, że warunki niedoboru tlenu pozytywnie wpływają na podziały kardiomiocytów a zmiana źródła energii z prostych cukrów obecnych w łożysku na kwasy tłuszczowe obecne w mleku matki prowadzi do dojrzewania kardiomiocytów, przez co przestają się dzielić. Innym interesującym czynnikiem wpływającym na podziały kardiomiocytów są mikroRNA (miRNA). miRNA to małe, niekodujące cząsteczki RNA które mogą regulować ekspresję innych genów. Wykazano że miRNA należące do rodziny miRNA-15 prowadzą do wyciszenia genów odpowiedzialnych za podziały komórkowe. Co istotne, wykazano, że poziom miRNA-15 wzrasta krótko po narodzinach. Zbieżne jest to z zahamowaniem podziałów kardiomiocytów w tym czasie.

Podsumowując, można wnioskować, że w czasie rozwoju płodowego beztlenowe warunki, dostępność jedynie prostych cukrów oraz brak miRNA-15 umożliwia intensywne podziały kardiomiocytów.

Dotychczasowe badania skupiały się jedynie na każdym z wymienionych czynników z osobna, co nie pozwala na dokładne zrozumienie procesu podziału kardiomiocytów. Dlatego też projekt ten przewiduje kompleksowe badania wpływu wszystkich wymienionych czynników: warunków niedoboru tlenu, dostępności jedynie prostych cukrów oraz braku miRNA-15 na podziały kardiomiocytów

Cele badawcze projektu:

1. Określenie wpływu zmiany źródła energii z glukozy na kwasy tłuszczowe na podziały kardiomiocytów.
2. Sprawdzenie czy zahamowanie miRNA-15 pozytywnie wpłynie na podziały kardiomiocytów.
3. Zbadanie czy hodowla ludzkich kardiomiocytów w warunkach niedoboru tlenu wpłynie na podziały kardiomiocytów.
4. Zbadanie czy połączenie wszystkich omawianych warunków: niedobór tlenu, dostępność jedynie glukozy jako źródła energii oraz brak miR-15 będzie miało addytywny lub synergistyczny efekt na proliferację.

W przypadku ciężkiego zawału serca jedynym ratunkiem dla pacjenta jest przeszczep serca. Przeszczepy niestety są rzadkością ze względu na brak dawców. Dlatego też jest potrzeba opracowania farmakoterapii, która skupiałaby się na odnowieniu utraconej tkanki mięśniowej. Obecnie stosowana farmakoterapia bazuje na lekach opracowanych przeszło 30 lat temu i skupia się jedynie na poprawieniu funkcjonowania pozostałej tkanki mięśniowej. Uzyskane wyniki pomogą lepiej zrozumieć mechanizmy podziałów ludzkich kardiomiocytów i mogą przyczynić się do opracowania nowych farmakoterapii oraz do rozwoju spersonalizowanej medycyny regeneracyjnej.