Mięsak prążkowanokomórkowy (RMS) jest najczęstszym nowotworem tkanek miękkich u dzieci i młodzieży. Przyczyny rozwoju RMS nie są do końca znane, ale wydaje się, że jego rozwój jest związany z błędami różnicowania komórek macierzystych. Prognoza dla pacjentów z zaawansowaną formą RMS jest zła, szczególnie w przypadku występowania przerzutów. Pacjenci z zespołem Li-Fraumeni (LFS) są szczególnie podatni na wystąpienie RMS, co jest związane z mutacją w genie TP53.

Przejście epitelialno-mezenchymalne (EMT) można zdefiniować jako serie zmian morfogenetycznych, wpływających na zwiększenie ruchliwości, inwazyjności, oraz zdolności do przerzutowania komórek nowotworowych. Czynniki transkrypcyjne (TF) pełniące kluczową rolę w EMT należą do rodziny białek SNAIL oraz rodziny białek helisa-pętla-helisa.

W naszych badaniach wykazaliśmy, że czynniki transkrypcyjne związane z EMT, występują w komórkach RMS. Ponadto wykazaliśmy, że ekspresja SNAIL1 pozytywnie wpływa na wzrost RMS *in vivo*. Dane te pozwalają na postawienie interesującej hipotezy, że czynniki transkrypcyjne związane z EMT bezpośrednio lub poprzez interakcję z czynnikami miogennymi mogą odgrywać kluczową rolę w rozwoju RMS.

W naszym projekcie wykorzystamy indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPS) pochodzące od pacjentów z LFS oraz iPS pozbawione ekspresji genu TP53 stworzone przy pomocy modyfikacji genetycznej. Komórki będą różnicowane w kierunku linii miogennej i mezenchymalnej, aby określić, który typ komórek jest odpowiedzialny za rozwój RMS. Ponadto otrzymamy ludzkie linie komórek iPS o zmniejszonej lub zwiększonej ekspresji czynników transkrypcyjnych związanych z EMT i z miogenezą w celu określenia wzajemnych oddziaływań pomiędzy tymi czynnikami transkrypcyjnymi podczas rabodomiogenezy i miogenezy, proliferacji, migracji oraz angiogenezy. W celu zbadania roli czynników transkrypcyjnych związanych z EMT *in vivo*, ludzkie komórki mięśniowe i mezenchymalne komórki macierzyste otrzymane poprzez różnicowanie komórek iPS zostaną wstrzyknięte podskórnie i dożylnie myszom z obniżoną odpornością, aby zbadać ich zdolność do tworzenia guzów i przerzutów.

Definiując rolę czynników transkrypcyjnych związanych z EMT i miogenezą w rabdomiogenezie i w prawidłowej miogenezie, mamy szansę lepiej zrozumieć złożoność interakcji i powiązań pomiędzy czynnikami transkrypcyjnymi związanymi z EMT i miogenezą w rozwoju i progresji RMS. Pozwoli to na poznanie mechanizmów leżących u podstaw RMS. W przyszłości nasze badania mogą stworzyć możliwość opracowania narzędzi terapeutycznych, które mogą być stosowane w badaniach klinicznych.

Nasze ostatnio opublikowane wyniki potwierdzają, że rozwój RMS jest, przynajmniej częściowo, związany z wadą we wczesnym etapie różnicowania komórek macierzystych. Wykazaliśmy, że SNAIL1 i receptor MET, są odpowiedzialne za utrzymanie komórek RMS w niezróżnicowanym stanie oraz że ich obniżenie może wymuszać różnicowanie komórek RMS. W proponowanym do realizacji projekcie będziemy badać interakcje między czynnikami transkrypcyjnymi powiązanymi z EMT i czynnikami związanymi z miogenezą w odniesieniu do rabdomiogenezy i miogenezy. Taka kompleksowa analiza interakcji pomiędzy czynnikami transkrypcyjnymi związanymi z EMT i miogenezą w rozwoju RMS nie była wcześniej opublikowana. Mamy nadzieję, że wyniki uzyskane w trakcie realizacji projektu zwiększą wiedzę o biologii RMS i pomogą w opracowaniu nowych, bardziej efektywnych terapii RMS.