

TYTUŁ PROJEKTU: Transmisja sygnału zależna od dystrofiny i utrofiny w regulacji transkryptomu i komunikacji między sąsiadującymi i odległymi strukturami komórkowymi, komórkami i tkankami oraz jego rola w patogenezie dystrofii mięśniowej Duchenne'a.

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) to choroba dotykająca wyłącznie chłopców i objawiająca się postępującą niewydolnością mięśni. DMD spowodowana jest brakiem funkcjonalnej dystrofiny, kluczowego białka mięśniowego. Z czasem rozległość utraty włókien mięśniowych jest tak duża, że pacjenci są zmuszeni do korzystania z wózka inwalidzkiego, a następnie z pomocy w oddychaniu. Do tej pory choroba jest nieuleczalna i prowadzi do przedwczesnego zgonu z powodu niewydolności oddechowej lub serca. Poza progresywną dystrofią mięśni szkieletowych i problemów z sercem, pacjenci DMD cierpią również na deficyty poznawcze i objawy psychiatryczne, związane z utratą różnych form białka dystrofiny. Przez lata naukowcy skupiali się głównie na strukturalnych właściwościach dystrofiny i jej pokrewnego białka, utrofiny, które w pewnym stopniu może zrekomensować utratę dystrofiny po dostarczeniu do mięśni w dużej ilości. Najnowsze dane wskazują, że poza strukturalnymi rolami we włóknach mięśniowych, dystrofina i utrofina są ważnymi składnikami w określaniu zdolności adaptacyjnych komórek do zmieniających się warunków i komunikacji między różnymi typami komórek. Cele projektu obejmują: (1) identyfikację ról różnych form białek dystrofiny i utrofiny w transmisji sygnału i ich udziału w poszczególnych zjawiskach biologicznych, takich jak proliferacja, wzrost, różnicowanie i przeżywalność komórek. Ponadto, ponieważ określone białka dystrofiny/utrofiny mają ograniczoną lokalizację w komórkach i tkankach czasowo i przestrzennie, oceniany będzie ich (2) sposób regulacji pojawiania się w trakcie różnicowania, ze szczególnym uwzględnieniem regulacji opartej o sprzężenie zwrotne. Wreszcie, (3) zostanie określona funkcja dystrofiny/utrofiny w komunikacji między różnymi strukturami komórkowymi we włóknach mięśniowych, różnymi komórkami i typami komórek, a także mięśniami i innymi tkankami, takimi jak serce i mózg. Metodologia projektu opiera się przede wszystkim na eksperymentalnym modelu regeneracji mięśni w różnych genetycznie modyfikowanych mysich modelach DMD. Regeneracja mięśni obejmuje kilka kolejnych etapów, na które składają się transmisja sygnału i komunikacja między różnymi strukturami komórkowymi i typami komórek. Poza tym, wybrany model eksperymentalny umożliwia testowanie wpływu degeneracji mięśni na inne tkanki. Projekt ma również bardziej systemowe zastosowanie, obejmujące: (1) identyfikację transmisji sygnału zależnej od poszczególnych form białek dystrofiny/utrofiny, (2) poznanie nowych funkcji dystrofiny/utrofiny, (3) ocenę potencjału terapeutycznego różnych form dystrofiny/utrofiny, w szczególności w kontekście kluczowych procesów biologicznych takich jak proliferacja, wzrost, różnicowanie i przeżywalność komórek, (4) odróżnienie pierwotnych od wtórnych procesów patologicznych podczas progresji DMD, (5) opracowanie metod terapeutycznych obejmujących funkcjonalne zmiany w przekaźnictwie komórkowym. Podsumowując, celem projektu jest poszerzenie wiedzy na temat różnych funkcji dystrofiny i utrofiny oraz przybliżenie nas do sformułowania holistycznego podejścia terapeutycznego przeciwko dystrofii mięśniowej Duchenne'a.