

Choroby układu krążenia stanowią główną przyczynę zgonów w państwach rozwiniętych. Rozwój nowych metod terapeutycznych ukierunkowanych na leczenie schorzeń serca jest niemniej utrudniony ze względu na ograniczoną dostępność pochodzącej od pacjentów tkanki sercowej do badań naukowych. W związku z tym potrzebne są nowe, łatwo dostępne modele odzwierciedlające funkcjonowanie kardiomiocytów, które umożliwią dokładne poznanie molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój różnych chorób serca. W ostatnich latach szczególną uwagę zwrócono w tym kontekście na metodę reprogramowania komórek somatycznych za pomocą zdefiniowanych czynników transkrypcyjnych, umożliwiającą otrzymywanie indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (ang. *induced pluripotent stem cells*, iPSCs), które następnie mogą być różnicowane w inne typy komórek. Metoda ta stwarza ogromne możliwości aby: i) uzyskiwać specyficzne dla pacjenta komórki macierzyste i różnicować je w komórki dotknięte chorobą, ii) wykorzystać tak zróżnicowane komórki w celu badania mechanizmów chorobowych i nowych związków terapeutycznych oraz iii) w przyszłości zastosować je w medycynie regeneracyjnej. Co ważne ludzkie iPSCs (hiPSCs) bardzo wydajnie różnicują do kardiomiocytów (hiPSCs-CM), a tak otrzymane komórki mogą wykazywać zaburzone funkcjonowanie odzwierciedlając objawy obserwowane u pacjentów cierpiących na różne choroby serca. Niemniej hiPSCs-CM wykazują niedojrzały (płodowy) fenotyp co ogranicza ich pełne wykorzystanie w modelowaniu schorzeń układu krążenia.

Dotychczasowe badania pokazały, że regulacja metabolizmu w hiPSCs-CM umożliwia w tych komórkach rozwój cech charakterystycznych dla kardiomiocytów izolowanych od dorosłych osób. Dodatkowo, okazało się, że ważną rolę w tym procesie mogą odgrywać cząsteczki mikroRNA-378a niemniej mechanizm ich działania w kontekście dojrzewania hiPSC-CM nie został do tej pory opisany. Co ważne, miR-378a może regulować różne aspekty metabolizmu komórkowego. Również oddziaływanie kardiomiocytów z innymi komórkami budującymi tkankę sercową, w szczególności z komórkami śródbłonna może wpływać na ich dojrzałości potencjał terapeutyczny, a nasze dotychczasowe badania pokazały, że miR-378a jest istotny dla pro-angiogennej aktywności komórek mięśniowych.

Biorąc to pod uwagę celem projektu jest wykorzystanie zaawansowanych i nowatorskich metod hodowli hiPSCs-CM w formie sercowych organoidów oraz serca-na-czipie do zbadania wpływu miR-378a na rozwój cech charakterystycznych dla dorosłych kardiomiocytów oraz zbadanie wpływu tego miRNA na potencjał terapeutyczny hiPSC-CM w leczeniu zawału mięśnia sercowego. Uzyskane wyniki pozwolą lepiej wykorzystać ogromny potencjał hiPSC-CM w modelowaniu ludzkich chorób serca oraz w medycynie regeneracyjnej.