

Rola mikroRNA-378 w fibro-adipogennych komórkach prekursorowych podczas regeneracji mięśni

Mięśnie szkieletowe są największą i najbardziej dynamiczną tkanką w organizmie człowieka. Stanowią 40% masy ciała i zawierają 50-70% wszystkich naszych białek. Niestety, są one również stale narażone na uszkodzenia i wymagają regeneracji. Regeneracji mięśni to proces bardzo złożony i ściśle regulowany, w którym wiele typów komórek, takich jak komórki układu immunologicznego, komórki satelitarne mięśni czy fibro-adipogenne komórki prekursorowe, musi ze sobą współpracować. Mięśnie są jak małe fabryki, w których poszczególne komórki są oddelegowane do wykonywania pewnych zadań w ściśle określonym czasie. Jeżeli pojawi się jakieś opóźnienie, lub coś nie będzie poprawnie działać, wszystko może się rozpaść. Taką sytuację można zaobserwować w przypadku wciąż nieuleczalnej dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD).

DMD jest spowodowana mutacjami w genie kodującym dystrofinę. Dystrofina jest dużym białkiem strukturalnym, które jest niezbędne do prawidłowego połączenia filamentów szkieletu aktywnego z macierzą zewnątrzkomórkową. Brak dystrofiny powoduje, że mięśnie są niezwykle wrażliwe i podatne na uszkodzenia mechaniczne, co w efekcie prowadzi do aktywacji mięśniowych komórek satelitarnych (komórek macierzystych, które normalnie są aktywowane, na przykład w uszkodzeniu mięśni lub po treningu), pojawienia się stanu zapalnego, zwłóknienia i akumulacji tkanki tłuszczowej. Wszystkie te procesy prowadzą do postępującej utraty masy mięśniowej i ich nieprawidłowego funkcjonowania. Aby znaleźć nowe metody leczenia naukowcy stosują różne strategie, w tym modyfikację środowiska włókien mięśniowych. W ramach przedstawionego tu projektu chcemy skoncentrować się na komórkach odpowiedzialnych za zwłóknienie i akumulację tkanki tłuszczowej w stanach patologicznych, fibro-adipogennych komórkach prekursorowych.

Fibro-adipogenne komórki prekursorowe są mezenchymalnymi komórkami progenitorowymi o zdolności do różnicowania zarówno w fibroblasty jak i w komórki tłuszczowe. W skutecznej regeneracji wspierają one różnicowanie komórek satelitarnych do włókien mięśniowych, natomiast w DMD, z powodu rozregulowanych sygnałów kontrolujących, ich los przybiera bardziej złowrogi obrót, powodując rozległe nagromadzenia tkanki łącznej i adipocytów. W celu zrozumienia, co kieruje różnicowaniem tych komórek ważne jest odnalezienie nowych modulatorów tego procesu. W ramach projektu postanowiliśmy sprawdzić rolę mikroRNA-378, małej, niekodującej cząsteczki RNA, która jest w stanie regulować ekspresję różnych genów. Pomimo znanej i badanej również przez naszą grupę roli tego mikroRNA w procesach związanych z mięśniami i lipidami, związek pomiędzy fibro-adipogennymi komórkami prekursorowymi a mikroRNA-378 nie był dotychczas brany pod uwagę.

W ramach tego projektu przetestujemy hipotezę, że brak mikroRNA-378 wpływa na różnicowanie fibro-adipogennych komórek prekursorowych podczas regeneracji mięśni oraz na ich interakcję z komórkami satelitarnymi. Ponadto uważamy, że może to prowadzić do przyspieszenia procesów regeneracyjnych, zmniejszenia zwłóknienia i akumulacji tkanki łącznej i w efekcie, zwiększenia maksymalnej siły mięśni podczas testu funkcjonalnego.

Aby zbadać naszą hipotezę, przeprowadzimy badania przy użyciu mysiego modelu uszkodzenia mięśni. Myszy pozbawione mikroRNA-378 i ich odpowiednie kontrole nastrzykiwane będą domięśniowo glicerolem. W różnych punktach czasowych w ciągu 28-dniowego procesu regeneracji ocenimy uszkodzenia mięśni, zapalenie, zwłóknienie, ilość tkanki tłuszczowej i specyficzne markery regeneracji, jak na przykład liczbę włókien z centralnie położonymi jądrami. W celu sprawdzenia funkcjonalności fibro-adipogennych komórek prekursorowych, komórki te będą izolowane i globalna analiza ekspresji genów będzie przeprowadzona. Na koniec eksperymentu, 28 dni po nastrzyknięciu glicerolem, siła mięśni będzie sprawdzona, dając nam informację o potencjalnych zmianach funkcjonalnych tkanki.

Wyniki realizacji projektu poszerzą naszą wiedzę na temat roli mikroRNA-378 w fibro-adipogennych komórkach prekursorowych i regulacji procesu ich różnicowania. Wierzymy, że dokładnie zaplanowane analizy pozwolą nam lepiej poznać niezbadany do tej pory temat, co może w przyszłości zaowocować nowym podejściem terapeutycznym dla pacjentów z DMD.