

Molekularne i komórkowe mechanizmy pro-regeneracyjnego działania pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (EVs) z komórek macierzystych w uszkodzeniach niedokrwiennych serca: Rola microRNAs

Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (EVs) stanowią frakcję obłonionych submikronowych struktur zawierających fragment cytoplazmy komórki, z której powstają i mogą być wydzielane przez żywe komórki różnych rodzajów, w tym ludzkie komórki macierzyste (SCs). Intensywność badań EVs znacząco wzrosła w ostatnim czasie, zwracając szczególnie uwagę na ich aktywność w komunikacji międzykomórkowej, za którą odpowiedzialne są bioaktywne cząsteczki przenoszone przez pęcherzyki pomiędzy komórkami, co wpływa na funkcje komórek docelowych.

Rosnąca liczba badań światowych wskazuje, że EV wydzielane przez różne typy komórek macierzystych przenoszą ich bioaktywną zawartość do innych, bardziej dojrzałych komórek i w ten sposób uczestniczą w naprawie tkankowej, w tym niedokrwionego mięśnia sercowego.

W związku z tym, że różne frakcje komórek macierzystych wydzielają pęcherzyki o różnym składzie molekularnym, prowadzone badania koncentrują się obecnie na poznaniu biologicznej i regeneracyjnej aktywności takich frakcji, w tym EVs wydzielanych przez indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSCs) oraz komórki macierzyste mezenchymalne (MSCs), które stanowią frakcję SCs izolowanych z dojrzałych tkanek, w tym szpiku kostnego, tkanki tłuszczowej oraz sznura pępowinowego.

Badania naszego zespołu wykazały, że zarówno pęcherzyki wydzielane przez komórki iPSCs (iPSC-EVs), jak również MSCs (MSC-EVs) przenoszą szereg bioaktywnych cząsteczek odzwierciedlających skład molekularny komórek, które je wydzielają, w tym białka, cząsteczki mRNA oraz małe regulatorowe cząsteczki RNA – tzw. microRNA (miRNA), które pełnią istotną rolę w regulacji szeregu genów w komórkach. Co ciekawe, w naszych badaniach zaobserwowaliśmy także, że molekularna zawartość pęcherzyków może być przenoszona do komórek serca i wpływać na ich funkcje w warunkach *in vitro* oraz po przeszczepieniu *in vivo*.

Pomimo tego, że zaobserwowano, że obie badane frakcje EVs wykazują aktywność pro-regeneracyjną w tkance serca, przenoszą one jednak inną zawartość molekularną, w tym całe grupy miRNA, które w różny sposób mogą regulować funkcje różnych typów komórek obecnych w sercu, co nie było do tej pory szczegółowo badane.

Aby lepiej poznać mechanizmy stojące u podstaw obserwowanej aktywności pro-regeneracyjnej badanych frakcji EVs, w niniejszym projekcie zajmiemy się badaniem roli wybranych cząsteczek miRNA przenoszonych przez te pęcherzyki, w różnych typach komórek tkanki serca, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. W tym celu wykorzystamy strategię molekularną polegającą na wyciszeniu ekspresji wybranych cząsteczek miRNA, aby zbadać własności biologiczne tak zmodyfikowanych EVs oraz ich wpływ na molekularne i komórkowe funkcje komórek serca.

Wyniki projektu dostarczą nam nie tylko nowej wiedzy w zakresie mechanizmów pro-regeneracyjnego działania różnych typów pęcherzyków produkowanych przez komórki macierzyste, ale mogą również potencjalnie otworzyć nowe perspektywy działań mających na celu poprawę regeneracji tkanek serca u pacjentów po uszkodzeniu niedokrwiennym.