

Komórki macierzyste obecne są w wielu tkankach budujących dorosły organizm ssaka. Są one odpowiedzialne za ich odnawianie i naprawę po uszkodzeniu. Takie komórki, nazywane komórkami satelitowymi (KS), obecne są także w mięśniach szkieletowych. KS zlokalizowane są między powierzchnią włókna mięśniowego oraz otaczającą ją błoną podstawną. W warunkach fizjologicznych KS nie dzielą się. Po uszkodzeniu mięśnia dochodzi natomiast do ich aktywacji, w wyniku czego powstają z nich mioblasty (ang. myogenic precursor cells, MPC), które intensywnie proliferują, a następnie przestają się dzielić i fuzują tworząc wielojądrowe miotuby. Dojrzewanie miotub prowadzi do powstania wyspecjalizowanych włókien mięśniowych "wypełnionych" białkami odpowiedzialnymi za skurcz. Prawidłowe funkcjonowanie włókien mięśniowych, a co za tym idzie całego mięśnia, wymaga także odpowiedniego unerwienia, obecności sieci naczyń krwionośnych oraz wspomnianej już błony podstawnej i macierzy pozakomórkowej. Niestety, nie zawsze regeneracja mięśnia przebiega prawidłowo. Duże uszkodzenia, starzenie się organizmu, czy też choroby takie, jak dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD), mogą doprowadzić do ograniczenia lub też wyczerpania puli KS. W efekcie mięśnie mogą utracić zdolność do regeneracji. W skrajnych przypadkach, np. DMD, może to doprowadzić do śmierci pacjenta. Do metod mających na celu poprawę regeneracji mięśni, które obecnie poddawane są testom, zaliczane są takie, które mobilizują komórki obecne w organizmie, jak i takie, w których testuje się komórki egzogenne, czyli przeszczepione do uszkodzonej tkanki. Istotne jest to, aby przeszczepiane komórki miały zdolność do różnicowania w MPC, miotuby i włókna mięśniowe. Ponadto, testowane są protokoły, w których stosuje się biomateriały/rusztowania wspomagające komórki przeszczepione do uszkodzonej tkanki.

W proponowanym projekcie, aby uzyskać najlepszy terapeutyczny efekt, planujemy połączyć wykorzystanie peptydowych hydrożeli, które będą zmodyfikowane ("funkcjonalizowane") fragmentami czynników kluczowych dla regeneracji mięśni. Hydrożele zostały wybrane w oparciu o nasze wcześniejsze badania, podczas których wykazaliśmy ich pozytywny wpływ na gojenie się uszkodzonej skóry. Czynniki, którymi będziemy modyfikować hydrożele będą SDF-1, odpowiedzialny za migrację komórek do uszkodzonych tkanek oraz interleukina 4 (IL-4), zaangażowana w tworzenie miotub. Tak przygotowane hydrożele posłużą nam także do przygotowania MPC, które otrzymamy z KS lub ludzkich indukowanych komórek macierzystych, o których wiadomo, że mają zdolność do różnicowania we wszystkie rodzaje tkanek budujących organizm. Realizując nasz projekt będziemy badali wpływ hydrożelowych rusztowań na komórki odpowiedzialne za prawidłowe funkcjonowanie mięśni szkieletowych - śródbłonek budujący naczynia krwionośne, fibroblasty odpowiedzialne za tworzenie macierzy pozakomórkowej, oraz MPC tworzące włókna mięśniowe. Będziemy także badać wpływ funkcjonalizowanych hydrożeli oraz MPC na regenerację i funkcjonowanie mięśni szkieletowych. W naszych badaniach wykorzystamy dwa modelowe podejścia - będziemy analizowali regenerację mięśni myszy, które zostały uszkodzone chemicznie oraz regenerację mięśni myszy szczepu *mdx*, które uszkadzane są w wyniku zmian chorobowych. Myszy *mdx* stanowią bowiem model DMD. Nasze badania będą obejmowały kompleksowe analizy molekularne, cytologiczne, histologiczne, funkcjonalne - pozwalające na ocenę poziomu RNA i białek, lokalizację oraz charakterystykę badanych komórek oraz funkcjonalność samej tkanki mięśniowej, regenerującej w obecności funkcjonalizowanych hydrożeli, a także takiej, do której przeszczepiono uzyskane przez nas MPC. Będziemy więc weryfikować hipotezę mówiącą, że hydrożele funkcjonalizowane SDF-1 lub IL-4 będą wspomagały regenerację mięśni szkieletowych oraz zwiększały terapeutyczny potencjał MPC. Uzyskane wyniki mogą pozwolić nam na opracowanie nowatorskiej metody poprawy regeneracji uszkodzonych mięśni szkieletowych.