

Poszukiwanie molekularnego mechanizmu rozwoju fenotypu dystrofii mięśniowej Emery-Dreifussa.

Proces powstawania mięśni szkieletowych, a także ich regeneracji po uszkodzeniu, polega na **różnicowaniu się mięśniowych komórek macierzystych** do mioblastów, czyli komórek zdolnych do namnażania się i migracji, a następnie do dalszego różnicowania się do bardziej wyspecjalizowanych i niedzielących się już miocytów zasilających nowe lub regenerujące się włókna mięśniowe. Różnicowanie to przejście komórki do stanu bardziej wyspecjalizowanego, co wiąże się ze zmianą ekspresji genów, a co za tym idzie – zmianą składu białkowego komórki, jej funkcji i aktywnych szlaków sygnałnych. W niniejszym projekcie planujemy przeprowadzać proces różnicowania w warunkach hodowli komórkowych (*in vitro*), aby badać proces miogenezy w komórkach pacjentów z dystrofią mięśniową z grupy laminopatii.

Laminopatie to grupa chorób spowodowanych przez mutacje w genach kodujących białka otoczki jądrowej – laminy oraz białka z nimi oddziałujące, takie jak np. emeryna. Otoczka jądrowa oddziela jądro komórkowe od cytoplazmy, a białka ją budujące odpowiadają za wytrzymałość mechaniczną jądra, komunikację między jądrem a cytoplazmą, a także za regulację ważnych procesów zachodzących w jądrze komórkowym, np. organizację chromosomów, replikację i naprawę DNA, kontrolę ekspresji genów i składania wariantów RNA. Mutacje w genach kodujących białka otoczki jądrowej mogą prowadzić do powstawania zróżnicowanych schorzeń genetycznych, dotyczących tkankę mięśniową, nerwową, tłuszczową lub powodujących przedwczesne starzenie.

Niektóre z mutacji w genach kodujących laminę A/C i emerynę prowadzą do dystrofii mięśniowej Emery-Dreifussa (EDMD). Chcielibyśmy zbadać, **w jaki sposób te mutacje prowadzą do rozwoju dystrofii**. W tym celu komórki skóry pobrane od pacjentów chorujących na EDMD przeprogramowaliśmy do **indukowanych pluripotentnych komórek macierzystych**, które można różnicować w warunkach hodowli komórkowych do komórek każdej tkanki. Planujemy przeprowadzić różnicowanie komórek pluripotentnych do komórek mięśniowych, poprzez kolejne etapy różnicowania: od macierzystych komórek mięśniowych do przypominających włókna mięśniowe miotub. Zbadamy, które etapy miogenezy są zaburzone w komórkach pochodzących od pacjentów, jak zmienia się w nich ekspresja genów względem komórek pobranych od zdrowych dawców, jak mutacje wpływają na sygnalizację wewnątrzkomórkową, integralność otoczki jądrowej, a także procesy apoptozy, migracji i namnażania się komórek. **Chcielibyśmy ustalić, które z zaburzonych procesów w komórce wynikają bezpośrednio z obecności mutacji, a które są ich konsekwencją**. Planujemy również przygotować i zbadać sztuczne mięśnie otrzymane z reprogramowanych komórek pacjentów, aby określić, jak warunki zbliżone do fizjologicznych wpływają na zmiany spowodowane obecnością mutacji. Efektem tego projektu będzie przygotowanie i charakterystyka układu modelowego, który pozwoli na projektowanie przyszłej terapii EDMD.