

Rola pęcherzyków zewnątrzkomórkowych z komórek macierzystych w regulacji autofagii i homeostazy mitochondrialnej komórek tkanek serca uszkodzonych niedotlenieniem (MiRegEV)

Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (EVs) stanowią obłonione nanocząstki biologiczne wydzielane przez komórki różnego typu, w tym ludzkie mesenchymalne/ stromalne komórki macierzyste/ stromalne (MSCs), które przenoszą w swoim wnętrzu bioaktywne cząsteczki, jak m.in. białka i małe regulatorowe RNA (miRNA) i mogą przekazywać je do innych komórek zmieniając ich funkcje i potencjał biologiczny.

Rosnąca liczba badań w tym badania naszego zespołu wskazują, że MSC-EV mogą przenosić swoją zawartość do dojrzałych komórek mięśnia sercowego i modulować ich funkcje w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*, zwiększając procesy naprawcze zachodzące w mięśniu sercowym po uszkodzeniu ischemiczno-reperfuzyjnym (I/R), jak zawał mięśnia sercowego (AMI) i w ten sposób uczestniczą w naprawie tkankowej, w tym niedokrwionego mięśnia sercowego.

Badania naszego zespołu wykazały pro-regeneracyjny udział szczególnie bioaktywnych cząsteczek miRNA, które pełnią istotną rolę w regulacji szeregu genów w komórkach, a ich funkcja w uszkodzonej tkance zależy od rodzaju miRNA oraz szlaków i procesów, które takie miRNA reguluje w danej komórce, w tych procesach.

Do takich ważnych procesów regulowanych w tkance serca po zawale, należą m.in. autofagia oraz jej unikatowy rodzaj - mitofagia wpływająca na homeostazę mitochondrialną, które podlegają skomplikowanej regulacji przez szereg szlaków sygnałowych, których adaptacyjna lub nadmierna aktywacja może doprowadzić odpowiednio do regeneracji lub niekorzystnej przebudowy tkanek serca, skutkującej upośledzeniem funkcjonalnym całego organu.

Nasze badania wskazują, że MSC-EVs przenoszą szeregi cząsteczek miRNA, które mogą brać udział w regulacji autofagii i mitofagii w komórkach serca, pełniąc rolę aktywatorów lub inhibitorów tych procesów.

W związku z powyższym w tym projekcie zbadany zostanie wpływ takich, wybranych cząsteczek miRNA, przenoszonych przez MSC-EVs, w regulacji wspomnianych procesów w komórkach mięśnia sercowego w szeregu badań funkcjonalnych i molekularnych w warunkach *in vitro* (w tym z wykorzystaniem mikrostruktur tkankowych 3D) oraz w tkankach serca *in vivo* (po przeszczepieniu MSC-EVs w mysim modelu zawału mięśnia sercowego, AMI).

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