

**Projekt 1.5 W jaki sposób mutacje w genie dystrofiny wpływają na homeostazę wapniową, metabolizm energetyczny i oraz wybrane funkcje fizjologiczne komórek śródbłonka naczyńniowego; wskazanie mechanizmów regulacyjnych**

**Promotor:** prof. dr hab. Krzysztof Zabłocki

**Pracownia:** Metabolizmu Komórki

**Opis:**

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) jest najczęstszą wrodzoną chorobą mięśniową człowieka. Przyczyną są mutacje w genie dystrofiny i całkowity brak tego białka. Gen dystrofiny zawiera 7 miejsc promotorowych; 3 z nich są odpowiedzialne za tworzenie pełnej dystrofiny (Dp427) a pozostałe, umiejscowione wewnątrz genu kontrolują powstawanie krótszych form. Dane doświadczalne wskazują, że zaburzenia komórkowej homeostazy Ca<sup>2+</sup> jakie towarzysza DMD są co najmniej częściowo odpowiedzialne za patologiczne skutki tej choroby. Było to potwierdzone nie tylko we włóknach mięśniowych, ale także w mioblastach myszy mdx (zwierzęcy model DMD) w limfoblastach pacjentów z DMD, w dystroficznych komórkach macierzystych CD133(+) w układzie krążenia i innych. A zatem, chociaż najpoważniejsze komplikacje dystrofii będące przyczyną przedwczesnej śmierci dotyczą mięśni szkieletowych oraz serca DMD zaburza funkcjonowanie innych narządów i tkanek w tym śródbłonka. W piśmiennictwie można znaleźć dane wskazujące na niewłaściwą angiogenezę u pacjentów z DMD, a także zaburzoną ruchliwość i zmniejszoną zdolność do tworzenia struktur tabularnych przez komórki śródbłonka z mutacją w genie dystrofiny, ale biochemiczne podstawy tych zmian nie są oczywiste.

Mimo, że funkcjonowanie śródbłonka mocno zależy od prawidłowej sygnalizacji wapniowej, wpływ DMD na procesy śródbłonkowe nigdy nie była badany. Podobnie, nie badano w tym kontekście zmian dotyczących mitochondriów, których metabolizm jest zależny od Ca<sup>2+</sup>. Poznanie roli dystrofiny w utrzymywaniu właściwej homeostazy i sygnalizacji wapniowej jest interesującym wyzwaniem nie tylko z poznawczego punktu widzenia. Nie wykluczone, że uzyskane wyniki mogą być przydatne przy ustalaniu nowych terapii łagodzących skutki tej choroby.

Badania będą prowadzone z wykorzystaniem hodowli pierwotnych komórek śródbłonka naczyńniowego izolowanego z myszy prawidłowych oraz myszy dystroficznych na skutek różnych typów mutacji genu dystrofiny.

**Cel projektu:**

Celem jest identyfikacja śródbłonkowych konsekwencji DMD. Cel jest w dużej mierze poznawczy ale nie można wykluczyć, że uzyskane wyniki mogą mieć w przyszłości wartość aplikacyjną.

**Wymagania:**

- idealny kandydat lub kandydatka ma wykształcenie biologiczne lub pokrewne (weterynaria, farmacja) ze szczególnym uwzględnieniem biochemii lub fizjologii zwierząt i ma doświadczenie w prowadzeniu badań na zwierzętach (najlepiej myszach),
- ponadto musi się liczyć z prowadzeniem długotrwałych doświadczeń, wymagających wytrwałości, uporu w dążeniu do celu, dokładności w pracy i entuzjazmu naukowca,
- znajomość języka angielskiego w mowie i piśmie jest warunkiem koniecznym.