**Περίληψη**

Η αρρυθμιογενής μυοκαρδιοπάθεια (ACM) είναι μια ηλεκτρική και δομική νόσος του μυοκαρδίου της δεξιάς ή/και αριστερής κοιλίας που χαρακτηρίζεται από κοιλιακές αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η δεσμίνη είναι μια μυο-ειδική πρωτεΐνη των ενδιάμεσων ινιδίων του κυτταροσκελετού, η οποία πέραν της δομικής υποστήριξης παίζει καθοριστικό ρόλο στη μετάδοση ηλεκτρομηχανικών ερεθισμάτων. Η δομή της, όπως όλων των πρωτεϊνών ενδιάμεσων ινιδίων, είναι τριμερής. Διαθέτει, δηλαδή, μια κεντρική α-ελικοειδή ραβδοειδή περιοχή, περικλειόμενη από τις μη-ελικοειδείς περιοχές, κεφαλή και ουρά. Η συχνότητα εμφάνισης μετάλλαξης στη δεσμίνη σε ασθενείς με ACM είναι περίπου 2%. Μία εκ των μεταλλάξεων, η S13F, εντοπίζεται στην περιοχή κεφαλή της δεσμίνης και έχει συσχετισθεί με δεσμινοπάθεια, περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια και αρρυθμιογενή μυοκαρδιοπάθεια δεξιάς κοιλίας. Ο δομικός ρόλος της κεφαλής, φαίνεται να έγκειται στη σωστή συναρμολόγηση και δημιουργία των τελικά σχηματιζόμενων ενδιάμεσων ινιδίων και κατ’ επέκταση της δομικής οργάνωσης και λειτουργίας του ίδιου του μυοκαρδιοκυττάρου.

Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου της περιοχής κεφαλή της δεσμίνης στην παθοφυσιολογία του μυοκαρδιοκυττάρου, μέσω του χαρακτηρισμού του διαγονιδιακού ζωικού προτύπου που φέρει μόνο τη δεσμίνη με τη σημειακή μετάλλαξη S13F στην περιοχή κεφαλή της δεσμίνης και αποτελεί μοντέλο της ACM.

Πράγματι τα διαγονιδιακά ποντίκια Des-/-TgS13F φέρουν τα περισσότερα γνωρίσματα της αρρυθμιογενούς μυοκαρδιοπάθειας με επακόλουθη καρδιακή ανεπάρκεια, όπως διάταση και εκτεταμένη ίνωση, αποπτωτικό μυοκαρδιοκυτταρικό θάνατο, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και καρδιακή δυσλειτουργία, καθώς και ποικίλες δομικές ανωμαλίες. Επίσης, παρατηρείται πρωτεολυτική διάσπαση της μεταλλαγμένης δεσμίνης S13F στην περιοχή κεφαλή και κυτταροπλασματική συσσώρευση της δεσμίνης, όπως έχει παρατηρηθεί και στους ασθενείς με την ίδια μετάλλαξη, αλλά και όχι μόνο. Οι διαταραχές του κυτταροσκελετικού δικτύου των ινιδίων δεσμίνης, καθώς και ότι η δεσμίνη χάνει τον εντοπισμό της από τους z-δίσκους, με την επακόλουθη αποδιοργάνωση βασικών δομών του μυοκαρδιοκυττάρου (σαρκομερή, T- tubules και σαρκοπλασματικό δίκτυο, εμβόλιμοι δίσκοι) φαίνεται πως συμβάλουν στην εξέλιξη της desminS13F αρρυθμιογενούς μυοκαρδιοπάθειας, επηρεάζοντας τη συσταλτικότητα, τη συνοχή και τη μεταγωγή μηχανικών και ηλεκτρικών σημάτων. Επιπλέον, εκτεταμένες διαταραχές παρατηρούνται στα μιτοχόνδρια και δομικές μεταβολές στην πυρηνική μεμβράνη των μυοκαρδιοκυττάρων. Παράλληλα, με τη μέθοδο GST pull-down υποδείξαμε ότι η περιοχή κεφαλή της δεσμίνης είναι απαραίτητη για την αλληλεπίδραση με πρωτεΐνες των μιτοχονδρίων και των λυσοσωμάτων, τις NDUFS2 και saposinD αντίστοιχα και πιθανόν με αυτό τον τρόπο επιδρά στο επίπεδο της σωστής μεταφοράς των πρωτεϊνών και στη συγκρότηση των διαφόρων εμπλεκόμενων πρωτεϊνικών συμπλόκων.

Ο περιορισμός της πρωτεολυτικής διάσπασης και της κυτταροπλασματικής συσσώρευσης της δεσμίνης λόγω της μετάλλαξης S13F ή του προτύπου φωσφορυλίωσης που μπορεί να επηρεάζεται, θα μπορούσαν να αποτελέσουν μελλοντικούς θεραπευτικούς στόχους, εφόσον μελετηθεί περαιτέρω ο μηχανισμός ανάπτυξης των επιβλαβών φαινομένων.