

Nr rejestracyjny: 2015/18/E/NZ2/00678; Kierownik projektu: dr Marta Olejniczak

Znanych jest dziesiątka dziedzicznych chorób neurodegeneracyjnych człowieka wywoływanych ekspansją powtórze CAG w pojedynczych genach. Do tej grupy należą między innymi choroba Huntingtona (HD) i szereg ataksji rdzeniowo-mózgowych (SCAs). Istnieje pozytywna korelacja między długością ciągu powtórze CAG a nasileniem objawów chorobowych, które pojawiają się zwykle w 4-5 dekadzie życia i prowadzą do śmierci pacjenta. Pomimo wielu lat badań nad skutecznymi metodami terapii, jak dotychczas choroby te są nieuleczalne i zwalcza się jedynie ich objawy. Celem projektu jest opracowanie skutecznych narzędzi terapeutycznych wyciszających ekspresję genów, zawierających zmutowane ciągi powtórze CAG, związane z występowaniem chorób poliglutaminowych. Aby zwiększyć szanse powodzenia projektu zastosowane zostaną dwa typy podejść genetycznych, polegających na celowaniu w zmutowany transkrypt (I) lub gen (II). Celem pierwszej części projektu jest zastosowanie wektorowych reagentów technologii interferencji RNA, takich jak shRNA (short hairpin RNA) i sh-miR (artificial miRNA) w eksperymentalnej terapii HD i SCA3 w mysich modelach tych chorób.

W ramach drugiej części projektu wykorzystane zostaną najnowocześniejsze narzędzia genetyczne, służące do edycji genomu, tzw. nukleazy CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Cas9). Posłużą one do skrócenia zmutowanych ciągów powtórze CAG w genach HTT i ATXN3 w komórkowych modelach chorób HD i SCA3. Technologia CRISPR/Cas9 jest obecnie jedną z najbardziej rozwijanych i obiecujących metod edycji genomu i jak dotychczas nie została wykorzystana do edycji genów związanych z chorobami poliQ.