

Ataksja Friedreicha jest najczęstszą formą dziedzicznej ataksji. Do najbardziej powszechnych objawów tej choroby należą osłabienie mięśni, utrata koordynacji, zaburzenia wzroku i słuchu, choroba serca, skolioza a także cukrzyca. Pierwsze objawy pojawiają się zazwyczaj pomiędzy 5 a 15 rokiem życia, pogarszając się stopniowo z wiekiem.

Przyczyną ataksji Friedreicha jest mutacja w genie frataksyny. Konsekwencją zmiany genetycznej jest znaczący spadek poziomu białka frataksyny. Frataksyna odgrywa kluczową rolę dostarczając i rozprowadzając jony żelaza pomiędzy różnymi regionami w komórkach człowieka. Jony żelaza są niezbędnym mikroelementem, niezastąpionym w szeregu procesów życiowych, jak na przykład w produkcji energii. Zarówno niedobór jak i nadmiar jonów żelaza jest szkodliwy dla organizmu człowieka. Jednym z najważniejszych zaburzeń spowodowanych niedoborem frataksyny w ataksji Friedreicha jest nieprawidłowa lokalizacja jonów żelaza w obrębie komórek t.j. nadmierne nagromadzenie tych jonów w niektórych regionach komórki przy jednoczesnym niedoborze w innych regionach. W konsekwencji, niski poziom frataksyny, szczególnie w komórkach nerwowych i serca, prowadzi do degeneracji i obumierania tych komórek.

Niedobór frataksyny skutkuje również znaczącymi zmianami w programie genetycznym komórki: aktywacji i wyciszeniu ulega wiele różnych genów w komórkach pacjentów. Zaburzeniu ulega także produkcja małych cząsteczek zwanych mikroRNA, których zadaniem jest przede wszystkim regulacja funkcjonowania innych genów. W ten sposób brak frataksyny powoduje zmianę normalnego programu genetycznego komórki, aktywację jednej grupy genów i wyłączenie innej grupy. W proponowanym projekcie zanalizujemy zmiany aktywności wspomnianych wcześniej cząsteczek mikroRNA i zbadamy powiązania pomiędzy zaburzeniami mikroRNA a lokalizacją i stężeniem jonów żelaza w komórkach pochodzących od pacjentów z ataksją Friedreicha. Naszym nadrzędnym celem jest zdefiniowanie zależności pomiędzy ilością cząsteczek mikroRNA a dostępnością jonów żelaza. Jednocześnie badania te pozwolą stwierdzić, które cząsteczki mikroRNA są charakterystyczne dla komórek od pacjentów z ataksją Friedreicha. Ten specyficzny dla ataksji Friedreicha „wzór” cząsteczek mikroRNA umożliwi testowanie skuteczności nowych terapii, nakierowanych na podwyższenie poziomu frataksyny. Ponadto, zaburzenia w ilości cząsteczek mikroRNA, jak również geny będące pod kontrolą tych mikroRNA mogą stanowić bezpośredni cel dla nowych metod terapii tej choroby.

Proponowane badania zostaną przeprowadzone w komórkach nerwowych i serca. W celu otrzymania tych komórek zastosujemy najnowocześniejsze metody, opracowane podczas prac nad komórkami macierzystymi, polegające na przekształceniu komórek skóry w komórki nerwowe i serca. Pozwoli to na badania tych komórek, które są najbardziej dotknięte przez ataksję Friedreicha i bezpośrednio powiązane z objawami tej choroby. Ponadto zastosujemy najnowocześniejsze osiągnięcia w dziedzinie tzw. „edycji genomu” w celu precyzyjnego wycięcia mutacji DNA prowadzącej do ataksji Friedreicha i naprawy komórek pacjentów z ataksją Friedreicha. Użyjemy do tego celu specyficznych „nożyc molekularnych”. W przyszłości to podejście może zostać wykorzystane w medycynie, w celu leczenia lub zapobiegania rozwojowi szeregu chorób człowieka.

Badania proponowane w tym projekcie mają na celu poszerzyć naszą wiedzę dotyczącą podłoża ataksji Friedreicha, a także wpływu jonów żelaza na rozwój tej choroby. Wiedza ta będzie mogła zostać wykorzystana do rozwoju nowych, przełomowych sposobów walki z tą wyniszczającą chorobą.