

Podobnie jak w innych chorobach genetycznie uwarunkowanych chorzy na dziedziczne polineuropatie (choroby kręgu Charcot-Marie-Tooth, CMT) są praktycznie pozbawieni jakiejkolwiek terapii. Znaczna liczba chorych z CMT4A jest zmuszona do poruszania się na wózku inwalidzkim już w młodym wieku. Chorzy skarżą się również na zaburzenia czucia. Oprócz znanych substancji neurotoksycznych medycyna nie dysponuje wiedzą na temat neurotoksyczności leków stosowanych w schorzeniach, które z czasem dotkną również chorych z CMT4A, takich jak np. choroby cywilizacyjne. Niewykluczone też, że niektóre z dobrze scharakteryzowanych substancji leczniczych obecnych na rynku mogą wykazywać efekt ochronny w stosunku do uszkodzonych nerwów w chorobie CMT4A.

Patogeneza molekularna choroby CMT4A jest poznana bardzo wybiórczo. Wydaje się, że mutacje recesywne typu utraty funkcji prowadzą do obniżenia zdolności sieci mitochondrialnej do podziału. Z drugiej strony, pokazano, że wyciszenie genu *GDAP1* w komórkach prowadzi do zaburzeń w bardzo wielu różnych procesach, takich jak transport mitochondriów, tworzenie się kontaktów pomiędzy mitochondriami a siateczką śródplazmatyczną oraz homeostazie wapnia. Ponieważ dokładna rola białka GDAP1 wciąż pozostaje niejasna, niezwykle trudno jest ocenić, które z obserwowanych zaburzeń są pierwotną przyczyną i mają największy udział w wystąpieniu symptomów chorobowych.

W naszym zespole od lat diagnozujemy i prowadzimy wielu chorych cierpiących na chorobę CMT4A, spowodowaną różnymi mutacjami w genie *GDAP1*. Dało nam to swoistą możliwość zbadania przebiegu choroby, a także zapoznania się z licznymi problemami z jakimi borykają się nasi pacjenci. Zwróciło też naszą uwagę nie tylko na pilną potrzebę wdrożenia skutecznej terapii, ale także określenia jakie substancje lecznicze mogą być niewskazane dla tej grupy chorych i mogą przyczyniać się do pogorszenia już i tak ciężkiego stanu pacjentów. Dysponując tak unikalną grupą pacjentów pragniemy zbadać mechanizmy działania poszczególnych mutacji. Możliwość pracy na komórkach uzyskanych bezpośrednio od chorych umożliwi nam nie tylko przeprowadzenie badań na odpowiednim tle genetycznym, ale też ograniczy potrzebę manipulacji genetycznych do minimum, co pozwoli uzyskać bardziej wiarygodne wyniki. Dokładna ocena kliniczna oraz elektrofizjologiczna pacjentów pomoże w ocenie korelacji pomiędzy zaobserwowanym zaburzeniami na poziomie komórkowym a przebiegiem choroby. W naszych badaniach planujemy też przetestowanie różnych powszechnie stosowanych substancji leczniczych na poprawę lub pogorszenie fenotypów komórkowych dla poszczególnych mutantów genu *GDAP1*. W tym celu zamierzamy na początku wykorzystać bardzo dobrze poznany organizm modelowy jakim są drożdże *Saccharomyces cerevisiae*, które niejednokrotnie potwierdziły swoją skuteczność w tego typu badaniach przesiewowych. Tak otrzymane wstępne dane, zostaną potwierdzone na komórkach ludzkich uzyskanych od chorych i liniach komórkowych.

Wierzimy, że poznanie mechanizmu działania wyselekcjonowanych w ten sposób substancji nie tylko stworzy podstawy dla potencjalnych badań nad terapią eksperymentalną, ale również zwróci uwagę na procesy, których zaburzenia są główną składową przyczyniającą się do rozwoju choroby CMT4A. Mamy nadzieję, że wyniki naszych badań zapełnią, przynajmniej częściowo, lukę w naszej podstawowej wiedzy dotyczącej choroby CMT4A, co w przyszłości może zaowocować nową terapią i poprawą jakości życia chorych.