

Obecnie na świecie znanych jest kilkanaście tysięcy chorób o podłożu genetycznym, z których około 7 tysięcy to choroby spowodowane defektami w pojedynczych genach (tzw. choroby jednogenowe). Wśród nich szacuje się, że około 70% powoduje poważne zaburzenia centralnego układu nerwowego. Chociaż każda z chorób o podłożu genetycznym występuje stosunkowo rzadko w populacji (dla większości z nich wartość ta waha się pomiędzy 1 na 2.000 do 1 na 200.000 żywych urodzeń) to jeśli rozpatrywać je wszystkie razem, okazuje się iż cierpi na nie około 30 milionów ludzi w Europie i tyle samo w Ameryce Północnej [3]. Niestety, jakiegokolwiek leczenie przyczynowe dostępne jest obecnie dla niezwykle małej liczby chorób o podłożu genetycznym. Skutkiem tego jest z jednej strony brak perspektyw dla chorych na skuteczną terapię, a zatem pogłębiająca się ich niepełnosprawność, a w wielu przypadkach znacznie skrócony czas życia, zaś z drugiej strony ogromne koszty ekonomiczne i społeczne wynikające z wykluczenia milionów ludzi oraz ich rodzin (zaangażowanych w konieczną codzienną opiekę nad pacjentem) z normalnego życia. Przyczyną braku skutecznych terapii jest z jednej strony fakt występowania mutacji we wszystkich komórkach chorego, ale przede wszystkim skomplikowana patogeneza chorób o podłożu genetycznym i bardzo niepełne zrozumienie mechanizmów prowadzących do zmian w komórkach, tkankach i organizmach chorych. Nawet bowiem w przypadku chorób jednogenowych okazuje się, że mutacja w jednym genie i zaburzenia funkcjonowania lub brak jednego białka skutkuje nie tylko zahamowaniem pojedynczej reakcji biochemicznej w organizmie, ale pośrednio bardzo skomplikowanymi zmianami, których do niedawna nie byliśmy świadomi, wynikającymi z sieci zależności pomiędzy poszczególnymi procesami komórkowymi. Stąd badania nad molekularnymi mechanizmami chorób o podłożu genetycznym są z jednej strony niezbędne do zrozumienia procesów patogenezy danej choroby, a z drugiej są bezwzględnie konieczne dla ewentualnego efektywnego projektowania metod terapeutycznych w przyszłości.

Celem naukowym tego projektu jest poznanie molekularnych zmian w procesach komórkowych zachodzących w przypadku mukopolisacharydoz (MPS), dziedzicznych chorób metabolicznych. Mukopolisacharydozy stanowią zespół chorób genetycznych z grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych (LSD). Spowodowane są one defektem genetycznym skutkującym brakiem lub znacznym niedoborem aktywności jednej z hydrolaz lizosomalnych zaangażowanych w rozkład glikozoaminoglikanów (GAG). Częściowo zdegradowane cząsteczki GAG ulegają ciągłej akumulacji w lizosomach powodując nieprawidłowe funkcjonowanie komórek, tkanek i narządów. Do niedawna uważano, że akumulacja GAG w komórkach jest najważniejszym mechanizmem patogenezy w MPS, stanowiąc fizyczne obciążenie lizosomów i niewydolność komórek związaną z obecnością dużej ilości nagromadzonego materiału. Jednakże doniesienia literaturowe ostatnich lat sugerują, że w komórkach osób chorych na MPS może dochodzić do zmian w bardzo różnych procesach komórkowych, które to zmiany mogą z kolei być nawet istotniejsze dla patogenezy niż samo kumulowanie się niezdegradowanych związków w lizosomach.

W związku z powyższym, w tym projekcie, po raz pierwszy zamierzamy zbadać kompleksowo wymienione wyżej zaburzenia w procesach komórkowych występujące w przypadku różnych typów MPS. Główną nowością tych badań będzie całościowe określenie zmian funkcjonalnych w komórkach MPS i określenie ich specyficzności (które zmiany są specyficzne dla poszczególnych typów MPS, a które występują we wszystkich). Badania transkryptomyczne staną się z kolei podstawą do przeprowadzenia doświadczeń zmierzających do poznania molekularnych mechanizmów tych zmian, co do tej pory również nie było badane. Wreszcie zastosowanie poszczególnych enzymów (których brakuje w komórkach MPS) oraz genisteiny w hodowlach komórkowych wskaże które procesy mogą być korygowane przez te czynniki, co z kolei może być wskazówką do dalszych prac nad opracowaniem skutecznych terapii dla MPS.