

Tytuł projektu: Stymulacja różnych szlaków indukcji autofagii w aspekcie efektywności degradacji glikozoaminoglikanów w neuronopatycznych typach mukopolisacharydoz

Cel projektu

Mukopolisacharydozy (MPS) należą do grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych, spowodowanych nadmiernym gromadzeniem się związków nazywanych glikozoaminoglikanami (GAG) w komórkach pacjentów. Akumulacja tych nierozgałęzionych łańcuchów cukrowych prowadzi do uszkodzenia pracy pojedynczych komórek jak i całego organizmu. W sumie wyróżnia się 11 typów i podtypów MPS, które charakteryzują się wspólnym spektrum objawów takich jak deformacja kości, pogrubienie rysów twarzy, uwydatnienie czoła, organomegalia oraz upośledzenie narządów zmysłów, zmiany układu krążenia czy układu oddechowego. Pacjenci nie dożywają zwykle wieku dojrzałości.

Najprostszą strategią terapeutyczną wydawałoby się dostarczenie do organizmu pacjenta enzymów, które stymulowałyby usunięcie zakumulowanych GAG z komórek. Strategia ta przynosi bardzo dobre rezultaty w przypadku tych typów, których objawy dotyczą tylko narządów somatycznych. Natomiast w przypadku typów MPS dotyczących ośrodkowy układ nerwowy (MPS I, II, IIIA, IIIB, IIIC, IIID i VII) strategia ta nie przynosi dobrych rezultatów ponieważ używane w niej cząsteczki (enzymy) nie przekraczają bariery, która otacza mózg (bariery krew-mózg). Dlatego w dalszym ciągu poszukuje się alternatywnych strategii terapeutycznych dla tych typów MPS.

Badania ostatnich lat nad wykorzystaniem genisteiny, jednego z flawonoidów testowanego obecnie w próbach klinicznych nad MPS, przyniosły informację, że związek ten potrafi stymulować w komórkach biogenezę lizosomów, organelli z funkcjami trawiennymi w obrębie komórki. Stymulacja lizosomów prowadzi do przyspieszonej degradacji zakumulowanych w komórkach GAG. Odkrycie tego mechanizmu działania genisteiny sugeruje, że inne związki, które potrafią stymulować biogenezę lizosomów również mogłyby być efektywne w leczeniu neuronopatycznych typów MPS, tym bardziej, że związki naturalne o takich właściwościach są często bardzo małymi cząsteczkami przekraczającymi barierę krew-mózg.

Dlatego celem tego projektu jest przetestowanie pod względem degradacji GAG znanych bezpiecznych związków będącym stymulatorami lizosomów oraz stworzenie bardziej efektywnych w tym względzie mieszanin tych związków.

Badania, które będą realizowane

Badania prowadzone będą na liniach fibroblastów pobranych od pacjentów z neuronopatycznymi typami/podtypami MPS. Komórki te inkubowane będą w obecności wybranych induktorów autofagii (proces indukowany w komórkach dzięki zwiększonej biogenezie lizosomów) lub ich mieszanek (w celu zwiększenia efektywności degradacji GAG) przez różne okresy czasu. Wybrane cząsteczki znane są już ze swoich pozytywnych działań na zakumulowane makrocząsteczki w przypadku chorób takich jak choroba Alzheimera, Parkisona, Huntingtona czy stwardnienie zanikowe boczne. Pomiarom ulegać będzie zarówno efektywność degradacji GAG jak i cytotoksyczność wybranych substancji/mieszanin. Badania mechanizmów działania tych substancji obejmą zarówno efektywność indukcji procesu autofagii jak i ewentualny wpływ na biosyntezę GAG.

Powody podjęcia danej tematyki

Genisteina jest obecnie jedyną substancją testowaną podczas prób klinicznych na te typy MPS, które dotyczą ośrodkowy układ nerwowy. Badania zawarte w tym projekcie mogą nie tylko poszerzyć pulę potencjalnych leków na tę nieuleczalną jak dotąd chorobę ale również przyczynią się do zwiększenia efektywności działania samej genisteiny poprzez stworzenie jej mieszaniny z innymi induktorami degradacji GAG. Mieszaniny tego typu wykazują znacznie większy potencjał terapeutyczny niż każdy z testowanych związków z osobna.