

Allelo-selektywna terapia dla chorób poliglutaminowych z wykorzystaniem technologii interferencji RNA

Choroby poliglutaminowe (polyQ) to grupa dziedzicznych zaburzeń neurologicznych spowodowanych ekspansją niestabilnych powtórzeń CAG w odpowiednich genach. Wspólnym czynnikiem patogennym w tej grupie zaburzeń jest toksyczne białko z wydłużoną domeną glutaminy, które tworzy agregaty wewnątrzkomórkowe i powoduje degenerację neuronów. Obecnie pacjentom nie oferuje się żadnej terapii, a metody terapii genowej, w tym technologia interferencji RNA (RNAi), są bardzo obiecujące. W naszym laboratorium opracowaliśmy i opatentowaliśmy strategię terapeutyczną dla zaburzeń poliQ, która wykorzystuje narzędzia RNAi i wykorzystuje jako cel terapii wydłużone ciągi CAG. Używamy narzędzi RNAi w postaci wektorów genetycznych, które pozwalają na stabilne i długotrwałe działanie cząsteczki terapeutycznej po jednorazowym podaniu. Jedną z najważniejszych cech proponowanej strategii, odróżniającą ją od obecnie opracowywanych podejść, jest preferencyjne wyciszanie zmutowanych białek. Istnieje jednak wiele pytań dotyczących tego podejścia: (i) jaka jest siła i selektywność działania cząsteczek terapeutycznych w zależności od długości ciągu CAG? (ii) czy możliwe jest osiągnięcie selektywności wyciszania zmutowanych wariantów genów u wszystkich pacjentów? (iii) czy ta strategia jest uniwersalna dla wszystkich dziewięciu zaburzeń poliQ? oraz (iv) czy jest bezpieczna?

Dlatego celem tego projektu jest lepsze scharakteryzowanie strategii celowania w powtórzenia CAG, jej możliwości i ograniczeń. Dzięki zastosowaniu nowych konstruktów genetycznych, zawierających różną długość ciągów CAG, scharakteryzujemy siłę działania i selektywność naszych cząsteczek terapeutycznych. Stosując różne modele komórkowe chorób poliQ (np. SCA1, SCA7, DRPLA) zweryfikujemy hipotezę o uniwersalnej strategii terapeutycznej ukierunkowanej na wydłużone ciągi CAG w zaburzeniach poliQ. Ważnym wyzwaniem dla cząsteczek terapeutycznych, które celują w powtórzenia CAG, jest istnienie innych genów, które zawierają podobne powtarzalne regiony. Za pomocą narzędzi bioinformatycznych będziemy szukać najbardziej specyficznych cząsteczek terapeutycznych i sprawdzimy ich bezpieczeństwo eksperymentalnie w neuronach ludzkich.

W ostatnich latach przeprowadzono przełomowe badania nad terapią HD. Spośród wielu badań klinicznych rozpoczętych w ubiegłym roku tylko jedno stosuje podejście selektywne względem zmutowanej huntingtyny. Terapia genowa w przypadku innych chorób poliQ jest mniej zaawansowana. Dlatego opracowanie uniwersalnej i selektywnej strategii ukierunkowanej na zmutowane ciągi CAG do leczenia chorób poliQ jest bardzo ważne nie tylko dla przemysłu farmaceutycznego, ale także dla pacjentów cierpiących na te rzadkie choroby.