PROJECT TITLE: *Funkcje i potencjał terapeutyczny różnych form dystrofiny oraz utrofiny w centralnym i peryferyjnym układzie nerwowym*

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) jest postępującą i wyniszczającą chorobą powodowaną mutacjami w genie dystrofiny i dotyka 1 na 5000 chłopców. Podczas gdy nosicielki mutacji są zwykle chronione, problemy mięśniowe są widoczne nawet w 20% przypadków, z pełnowymiarową dystrofią mięśniową obserwowaną u 1 na 50 000 000 dziewcząt. Choroba dotyka przede wszystkim mięśnie szkieletowe pacjenta, a pierwsze objawy obserwuje się zwykle w wieku 3-5 lat. W wieku nastoletnim osoby dotknięte chorobą są zmuszone do korzystania z wózka inwalidzkiego z powodu znacznej utraty tkanki mięśniowej. W tym czasie obserwuje się również problemy sercowe. W miarę postępu choroby pacjenci z DMD muszą korzystać z pomocy wentylacyjnych, aby podtrzymać oddychanie i chociaż taka interwencja wydłuża ich życie, nieuchronność choroby prowadzi do przedwczesnej śmierci, zwykle po trzydziestce, z powodu niewydolności oddechowej lub serca.

Poza problemami mięśniowymi, pacjenci z DMD wykazują szereg zmian w innych tkankach, które można uznać za pierwotne lub wtórne przyczyny choroby. Wraz ze wzrostem średniej długości życia, problemy w innych tkankach bezpośrednio dotkniętych utratą dystrofiny staną się nieuchronnie bardziej widoczne. W szczególności wykazano, że pacjenci z DMD mają mniejszą całkowitą objętość mózgu i istoty szarej, a także zmiany w mikrostrukturze istoty białej i zmniejszony przepływ krwi w mózgu. Objawy neuropsychiatryczne, na które składają się między innymi niepełnosprawność intelektualna, autyzm, zespół deficytu uwagi, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, lęk i depresja, można zaobserwować u części z osób z DMD. Zaburzenia poznawcze zauważa się również u nosicielek mutacji. Ponadto zaobserwowano nieprawidłowości w funkcjonowaniu obwodowego układu nerwowego zarówno u niektórych pacjentów, jak i w zwierzęcych modelach choroby.

W przeciwieństwie do stosunkowo dobrze zdefiniowanych ról pełnej długości dystrofiny, która jest głównie generowana w tkance mięśniowej, role dystrofiny w układzie nerwowym są wciąż słabo poznane. Szczegółowe cele projektu obejmują poznanie roli poszczególnych form dystrofiny i utrofiny w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Wykazano, że utrofina częściowo kompensuje brak dystrofiny w mięśniach, zwłaszcza gdy występuje w dużych ilościach. W trakcie projektu wykorzystamy zarówno linie komórkowe, jak i myszy do oceny ilości dystrofin i utrofin, a także do oceny roli różnych form tych białek w różnych typach komórek centralnego i obwodowego układu nerwowego. Ponadto przetestujemy trzy różne metody terapeutyczne w celu złagodzenia aberracji powodowanych przez brak dystrofiny. Metody te będą oparte na dostarczaniu do komórek centralnego i obwodowego układu nerwowego: 1) określonych form dystrofiny i utrofiny, 2) krótkich sekwencji RNA w celu zwiększenia ilości utrofiny i 3) specjalnie zaprojektowanych krótkich mikro-dystrofin oraz mikro-utrofin. Oczekiwanym rezultatem projektu jest wybór odpowiedniego podejścia terapeutycznego mającego za zadanie złagodzenie objawów w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym u pacjentów z DMD.