

Dystrofie siatkówki obejmują różnorodne choroby dziedziczne, które powodują postępującą, ciężką i nieodwracalną utratę wzroku, powodując strukturalne i/lub funkcjonalne zmiany w siatkówce. Choć leczenie przyczynowe jest obecnie niedostępne, trwają badania mające na celu rozwój terapii genowych i komórkowych jako potencjalnych metod leczenia. Siatkówka, odpowiedzialna za przekształcanie światła w sygnały wzrokowe przesyłane do mózgu, składa się m.in. z wyspecjalizowanych komórek zwanych fotoreceptorami. Komórki te, reprezentowane przez pręciki i czopki, są kluczowymi składnikami drogi wzrokowej, charakteryzującymi się skomplikowanymi i wyrafinowanymi strukturami, w tym tzw. rzęską. Ze względu na ścisły związek między dystrofiami siatkówki, a nieprawidłowościami w rzęskach fotoreceptorów, stany te są często określane jako ciliopatie siatkówki. W zależności od konkretnej choroby, uszkodzenie może dotyczyć przede wszystkim czopków (które ułatwiają precyzyjne widzenie centralne i postrzeganie kolorów), pręcików (niezbędnych do widzenia przy słabym oświetleniu i widzenia peryferyjnego) lub obu jednocześnie. Ciliopatie siatkówki mogą objawiać się wyłącznie upośledzeniem wzroku (niesyndromiczne ciliopatie siatkówki) lub mogą im towarzyszyć inne objawy ogólnoustrojowe (wielozespołowe ciliopatie siatkówki), zwłaszcza dotyczące nerek (ciliopatie nerek).

Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, najbardziej rozpowszechniona ciliopatia siatkówki, występuje u około 1 na 3500 osób i jest główną przyczyną dziedzicznej ślepoty na całym świecie. Dotyka nawet 2,5 miliona osób, często ujawniając się w dzieciństwie i prowadząc do nieodwracalnej niepełnosprawności. Podczas gdy większość ciliopatii siatkówki ogranicza się do oka, niektóre mogą wykazywać dodatkowe objawy poza objawami ocznymi, takie jak zespół Ushera lub zespół Bardeta-Biedla. W takich przypadkach klasyfikuje się je jako wielozespołowe ciliopatie siatkówki. Drugim najczęściej dotkniętym narządem są nerki. W przypadku nerek objawy kliniczne ciliopatii nerkowych mogą się znacznie różnić, ale wspólne cechy obejmują torbiele nerek, upośledzenie czynności nerek, nadciśnienie tętnicze, a czasami objawy pozanerkowe. Aktualne leczenie obejmuje niwelowanie objawów i monitorowanie czynności nerek. W ciężkich przypadkach może być konieczny przeszczep nerki. Nie ma dostępnego leczenia przyczynowego. Najczęstsza ciliopatia nerek, autosomalna recesywna wielotorbielowatość nerek (ARPKD), dotyka 1:2500 w Europie.

Ciliopatie często pozostają niezauważone aż do zaawansowanego stadium, kiedy objawy stają się widoczne. Obecność określonych genów w DNA danej osoby określa prawdopodobieństwo rozwoju ciliopatii siatkówki. W związku z tym nie można zapobiec tym dziedzicznym chorobom. Jednak postęp w technologii edycji genów pozwala naukowcom manipulować informacją genetyczną w naszym DNA, mając na celu naprawę lub wyeliminowanie wadliwych genów. W przypadku ciliopatii siatkówki wyzwanie polega na tym, że wiele genów może przyczyniać się do choroby, co sprawia, że podejście do terapii genowej jest złożone. Te różne geny zaangażowane w patogenezę ciliopatii siatkówki kodują specyficzne białka, które wchodzi z sobą w interakcje. Identyfikując te interakcje białkowe, naukowcy mogą uzyskać wgląd w zawiłe mechanizmy leżące u podstaw ciliopatii siatkówki i zaproponować innowacyjne metody leczenia przyczynowego.

Głównym celem projektu jest wyjaśnienie mechanizmów leżących u podstaw zarówno niesyndromicznych ciliopatii siatkówki, jak i wielozespołowych ciliopatii siatkówki, z wykorzystaniem metod biologii systemowej i molekularnej, w celu zidentyfikowania nowych celów diagnostycznych i terapeutycznych. W oparciu o wcześniej skonstruowane sieci PPI dla genów ciliopatii siatkówki, wybraliśmy kilka białek kandydujących, będących powszechnymi interakcjami dla wielu genów sprawczych ciliopatii siatkówki, a w obecnym projekcie planujemy powiązać je z fenotypem ciliopatii siatkówki, aby ocenić wpływ wyciszenia wybranych genów na fenotyp zdrowych fotoreceptorów i zbadać wpływ augmentacyjnej terapii genowej w modelach zwierzęcych ciliopatii siatkówki. Nasza metodologia będzie obejmować techniki klonowania i hodowli komórkowej, a następnie analizę spektrometrii mas (MS) w celu wygenerowania danych o interakcjach białek. Równolegle przeprowadzimy badania *in vivo* z wykorzystaniem transgenicznych myszy z ciliopatiami siatkówkowymi, aby przetestować wybrane białka w formie leków i ocenić ich wpływ na funkcję siatkówki. Te dwa założenia badania będą się uzupełniać, a wyniki uzyskane z każdego z nich zostaną zbadane i zintegrowane, aby zapewnić kompleksowe zrozumienie różnych aspektów patomechanizmu i leczenia ciliopatii.