

Molekularna patogeneza i precyzyjna terapia oligonukleotydami antysensownymi w miopatii miofibrylarnej typu 6 związanej z mutacjami w genie BAG3 z wykorzystaniem modeli mysich i komórkowych

Miopatia miofibrylarna typu 6 (MFM6) to bardzo rzadka, dziedziczna choroba mięśni, która pojawia się zazwyczaj we wczesnym dzieciństwie. Jej przyczyną jest mutacja w genie BAG3 – jednym z kluczowych genów odpowiedzialnych za utrzymanie porządku w komórkach mięśniowych. U osób z tą mutacją organizm zaczyna produkować nieprawidłową wersję białka BAG3, która zamiast pomagać, szkodzi – powoduje gromadzenie się toksycznych agregatów białkowych, zakłócając funkcjonowanie mięśni, w tym także mięśnia sercowego. Chorzy szybko tracą siłę mięśni, przestają chodzić i oddychać samodzielnie, a wiele osób umiera przed osiągnięciem dorosłości. Niestety, nie istnieje obecnie żadna skuteczna terapia, która mogłaby zatrzymać lub cofnąć rozwój choroby.

W naszym projekcie opracujemy precyzyjną metodę leczenia tej choroby, korzystając z narzędzi biologii molekularnej – tzw. oligonukleotydów antysensownych (ASO). Są to krótkie, syntetyczne fragmenty RNA, które potrafią rozpoznać i zablokować konkretną, chorobotwórczą wersję genu – w tym przypadku zmutowany BAG3. Co ważne, ASO potrafią działać bardzo selektywnie, więc mogą wyciszyć tylko uszkodzony gen, pozostawiając zdrowy nietknięty. To niezwykle istotne, ponieważ całkowite zablokowanie BAG3 prowadzi do poważnych skutków ubocznych – dlatego tak ważna jest precyzja działania.

W pierwszej części projektu skupimy się na testowaniu wybranych ASO w modelach komórkowych. W tym celu wykorzystamy komórki skóry od pacjentów z MFM6 i zmodyfikujemy je w laboratorium w komórki mięśnia sercowego i szkieletowego. Dzięki temu stworzymy modele, które wiernie odzwierciedlają chorobę w warunkach in vitro. Sprawdzimy, czy nasze ASO skutecznie redukują ilość toksycznych białek, przywracają prawidłową funkcję komórek i nie powodują niepożądanych efektów.

W drugiej fazie przetestujemy najbardziej obiecujące ASO w mysich modelach choroby. Myszom tym wprowadzono ludzki, zmutowany gen BAG3, dzięki czemu rozwijają one objawy podobne do tych obserwowanych u pacjentów. Zbadamy nie tylko skuteczność leczenia, ale też sposoby dostarczania ASO do mięśni – testując różne strategie, np. połączenia ASO z cząsteczkami ułatwiającymi transport do konkretnych tkanek. Sprawdzimy również bezpieczeństwo terapii i jej wpływ na całe ciało – serce, mięśnie, układ odpornościowy i nerwowy.

Celem projektu jest opracowanie nowej, precyzyjnej i bezpiecznej terapii RNA dla pacjentów z MFM6 – ale jego znaczenie jest znacznie szersze. Mechanizm choroby, czyli toksyczne działanie zmutowanego białka, jest typowy także dla innych rzadkich i obecnie nieuleczalnych chorób. Dlatego technologia opracowana w tym projekcie może stać się podstawą do leczenia wielu innych schorzeń genetycznych w przyszłości. Projekt wpisuje się w rozwój medycyny spersonalizowanej, która dąży do tworzenia terapii dopasowanych do konkretnego pacjenta i jego mutacji genetycznej.