

IDENTYFIKACJA ZWIĄZANYCH Z WIEKIEM ŚLADÓW STWARDNIENIA ZANIKOWEGO BOCZNEGO JAKO PODSTAWA DO POSZUKIWAŃ NOWYCH MODYFIKATORÓW CHOROBY

Żyjemy w szybko starzejącym się społeczeństwie, w którym już teraz prawie 10% osób ma ponad 65 lat, a przewiduje się, że do 2050 r. wskaźnik ten prawie się podwoi. Wraz ze wzrostem średniej długości życia populacji, częstość występowania zaburzeń związanych ze starzeniem rośnie wykładniczo. Obejmuje to również wyniszczające choroby neurodegeneracyjne, dla których starzenie się jest głównym czynnikiem ryzyka. Niestety, pomimo nasilającego się wpływu na społeczeństwo i będąc kluczowym i rosnącym wyzwaniem dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie, choroby neurodegeneracyjne pozostają w dużej mierze nieuleczalne.

Wśród chorób neurodegeneracyjnych stwardnienie zanikowe boczne (ALS) jest najbardziej rozpowszechnioną chorobą neuronu ruchowego, charakteryzującą się postępującą degeneracją neuronów ruchowych w mózgu i rdzeniu kręgowym. Klinicznie, po ogniskowym osłabieniu podatnych mięśni szkieletowych, choroba rozprzestrzenia się szybko, ostatecznie prowadząc do paraliżu i śmierci z powodu niewydolności oddechowej. Choroba jest zwykle diagnozowana między 51 a 66 rokiem życia i w większości przypadków ma agresywny charakter, prowadzący do śmierci w ciągu 3-5 lat od wystąpienia pierwszych objawów. Zdefiniowane podłoże genetyczne występuje w około 5 do 10 procent przypadków, przy czym C9orf72, SOD1, TARDBP i FUS są najczęstszymi znanymi genetycznymi czynnikami ryzyka.

Podobnie jak w przypadku innych chorób neurodegeneracyjnych, skuteczne terapie przeciwko ALS są dalekie od realizacji. Aby to zmienić, konieczne jest dogłębne zrozumienie podstaw tych neuropatologii, co będzie możliwe tylko we właściwych modelach chorobowych.

Celem projektu jest charakteryzacja nowych ludzkich modeli ALS, które pozwolą na badania związanych z wiekiem sygnatur choroby. Ta nowopowstała platforma zostanie następnie wykorzystana do poszukiwania nowych modulatorów patologii komórkowej związanej z ALS.

Identyfikacja nowych strategii terapeutycznych w neurodegeneracji była utrudniona przez niewystarczającą przekładalność dostępnych modeli na chorobę człowieka. Modele zwierzęce, choć zapewniają kluczowy wgląd w szereg mechanizmów chorobowych, różnią się znacznie pod względem genetycznym w porównaniu z ludźmi, co ogranicza translacyjność. Ograniczenia te można obecnie przewyciężyć, przynajmniej do pewnego stopnia, stosując modele oparte na indukowanych pluripotencjalnych komórkach macierzystych (iPSC) pochodzących od pacjentów, które umożliwiają badanie mechanizmów patologicznych w kontekście genetyki człowieka. Jednak indukcja pluripotencji resetuje „ślady wieku” zapisany w komórkach dawcy, którego nie można przywrócić po różnicowaniu, co pozwala na monitorowanie tylko najwcześniejszych molekularnych zdarzeń patogennych w modelach opartych na iPSC. Jak się okazało, bezpośrednie reprogramowanie komórek, w którym komórki somatyczne są przekształcane w neurony z pominięciem stanu pluripotencjalnego, zachowuje wiele związanych z wiekiem sygnatur przechowywanych w komórkach dawcy. Takie modele, opracowane przy użyciu jednej z nowoczesnych metod bezpośredniego reprogramowania komórek dla choroby Huntingtona, tauopatii i choroby Alzheimera, były w stanie odtworzyć unikalne sygnatury chorobowe związane ze starzeniem się, trudne do odtworzenia w modelach opartych na iPSC. Podobna strategia nie została jeszcze zastosowana do modelowania ALS.

Naszym celem jest wdrożenie metody opartej na bezpośrednim reprogramowaniu komórek do produkcji zachowujących ślady wieku neuronów ruchowych z fibroblastów pacjentów z ALS. Komórki te zostaną następnie dokładnie scharakteryzowane w celu oceny odtworzonych fenotypów choroby. Po walidacji nowych modeli, określone zostaną profile proteomiczne neuronów ruchowych ALS przy użyciu zaawansowanej metody opartej na spektrometrii mas. Na podstawie wyników analizy proteomicznej wybierzemy kandydatów, którzy zostaną następnie zweryfikowani funkcjonalnie jako potencjalne modyfikatory choroby. Finalnie, ocenimy udział astrocytów w rozwoju neuronalnej patologii.

Opisany plan badań proponuje zwalidowanie nowych modeli ALS zachowujących ludzkie genetyczne i epigenetyczne podłoże choroby. Profilowanie proteomiczne przeprogramowanych komórek ujawni specyficzne dla starzenia się sygnatury choroby. Na podstawie tych analiz przewidujemy odkrycie czynników, które mogą być dalej badane w celach terapeutycznych w ALS.