

Tytuł projektu: Mechanizm degradacji glikozoaminoglikanów pod wpływem resweratrolu w mysim modelu neuronopatycznej choroby z grupy mukopolisacharydoz

Cel projektu:

Mukopolisacharydozy (MPS) należą do rzadkich chorób uwarunkowanych genetycznie. W wyniku mutacji kodującej enzym odpowiadający za rozkład związków z grupy mukopolisacharydoz (glikozoaminoglikanów, GAG), dochodzi do ich nagromadzenia w komórce. Proces ich degradacji w zdrowym organizmie jest reakcją sekwencyjną kilku enzymów, czyli w momencie gdy jeden z nich nie funkcjonuje prawidłowo, reakcja się zatrzymuje gromadząc GAG w komórkach. W zależności od tego, który z enzymów jest nieaktywny rozróżnia się 11 typów i podtypów MPS. Akumulacja glikozoaminoglikanów w komórkach prowadzi do upośledzenia prawidłowego ich funkcjonowania w następstwie narządów, a w wyniku tego całego organizmu. Doprowadza to do takich objawów jak deformacja kości, pogrubienie rysów twarzy, uwydatnienie czoła, powiększenia organów, ale również w kilku MPS upośledzenie umysłowe. Wiele objawów jest wspólnych dla poszczególnych typów i podtypów MPS, najbardziej jednak dotkliwe są te, które dotyczą również ośrodkowego układu nerwowego.

Najczęściej stosowaną terapią MPS jest enzymatyczna terapia zastępcza, polegająca na zastosowaniu aktywnej formy brakującego enzymu. Podaż brakującego enzymu nie jest jednak wystarczająca w przypadku typów MPS, których objawy wyrażane są w ośrodkowym układzie nerwowym, ponieważ enzym nie przekracza bariery krew-mózg (jest za dużą cząsteczką). Dlatego badania nad alternatywnymi podejściami terapeutycznymi dla tego typu MPS są wysoce pożądane. Jedną z takich alternatywnych strategii jest indukcja procesu degradującego GAG bezpośrednio, nazywany jest autofagią, Organella, w których odbywa się autofagia to lizosomy, charakteryzujące się zdolnością trawienia nieprawidłowych lub niepotrzebnych dla komórek makrocząsteczek. Autofagia jest procesem lizosomalnej degradacji makrocząsteczek, które stają się nieprawidłowe lub niepotrzebne dla komórek. Jednym z najnowszych odkryć jest to, że GAG mogą być również takimi cząsteczkami. Proces ten zachodzi stale, na bardzo niskim poziomie, w obrębie komórki dzięki czemu makrocząsteczki rozkładane są do pojedynczych monomerów, które ponownie mogą zostać użyte przez komórkę do budowy potrzebnych struktur lub w celach pozyskiwania energii.

Wydaje się, że jeden z polifenoli, resweratrol, może spełniać wymagania. Winogrona, orzeszki ziemne, morwy i czarne porzeczki mają szczególnie wysoką zawartość resweratrolu. Charakteryzuje się wieloma funkcjami biologicznymi, takimi jak działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające i neuroprotektoryjne. Jest to związek, który został szeroko zbadany i aktywuje proces degradacji makrocząsteczek za pomocą kilku mechanizmów.

Resweratrol, ze względu na plejotropowy mechanizm indukcji autofagii, a także przekroczenie bariery krew-mózg i bezpieczeństwo jego stosowania, jest prawdziwym kandydatem na lek w neuronopatycznych postaciach MPS. Wstępne wyniki uzyskane przez głównego badacza (PI) wykazały, że resweratrol rzeczywiście stymuluje degradację nagromadzonych GAG, na komórkach skóry pobranych od pacjentów z MPS. Dlatego w tym projekcie zbadany molekularny mechanizm degradacji GAG stymulowanej resweratrolem. Ponadto, przeprowadzając testy na myszach, zbadamy zachowanie zwierząt, które również ulega zmianie u dzieci cierpiących na chorobę Sanfilippo, dzięki czemu przetestujemy wpływ resweratrolu na objawy choroby.

Jakie badania realizowane będą w projekcie?

Badania prowadzone będą na mysim modelu mukopolisacharydozy neuropatycznej, którym podawany będzie resweratrol lub woda (grupa kontrolna). Testy behawioralne obejmą ocenę zachowania myszy w nowym otoczeniu, ocenę koordynacji ruchowej, pomiar nasilenia lęku, siłę uchwytu myszy, pomiar zdolności do zapamiętywania, określenie ogólnej aktywności motorycznej myszy. Określony zostanie stopień degradacji GAG oraz poziom markerów degradacji lizosomalnej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

Powody podjęcia danej tematyki

Mukopolisacharydozy stanowią niszczycielską grupę lizosomalnych chorób spichrzeniowych dotykających około 1 na 25 000 osób. Pomimo intensywnych prac nad potencjalnymi metodami leczenia, żadne nie zostało jeszcze zarejestrowane dla MPS III. Zatem testowanie mechanizmów działania i skutków potencjalnych leków na MPSIIIB jest ważne dla zdobycia podstawowej wiedzy, którą można by dalej wykorzystać do opracowania skutecznego leku przeciw tej i innym chorobom o podobnej etiologii.