

Zaburzenia widzenia dotyczą milionów ludzi na całym świecie, a liczba osób chorych rośnie ze względu na starzejące się społeczeństwo i powszechne występowanie chorób przewlekłych. Przewiduje się, że do 2050 roku 61 milionów ludzi będzie niewidomych, a 474 miliony będą miały umiarkowany lub poważny problem z widzeniem. Osłabienie lub utrata wzroku wpływa na życie osób nim dotkniętych, utrudniając codzienne czynności, prowadząc do utraty niezależności i zwiększając ryzyko chorób psychicznych. Dlatego tak ważne jest poszukiwanie skutecznych terapii, które spowolnią postęp choroby i przywrócą widzenie. Ostatnio najskuteczniejszymi sposobami przywracania widzenia okazały się wirusowe terapie genowe dostarczające wadliwych genów lub narzędzia optogenetyczne. Jest to związane głównie z uprzywilejowanym statusem immunologicznym i łatwą dostępnością oka do dostarczania terapii genowej. Pierwsza terapia genowa oparta na AAV (Wirusach towarzyszących Adenowirusom), która poprawia wzrok u pacjentów z dystrofią siatkówki, została zatwierdzona przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) w 2017 roku. Istnieje również wiele terapii genowych opartych na AAV skoncentrowanych na dostarczaniu różnych wariantów światłoczułych opsyn, poddanych badaniom klinicznym. Ponieważ wspomniane badania kliniczne koncentrują się na opsynach, które pełnią swoją funkcję przy wysokich natężeniach światła, wciąż istnieje potrzeba zaprojektowania narzędzia optogenetycznego, które byłoby z powodzeniem aktywowane przy stosunkowo niskiej stymulacji świetlnej. W zdrowej siatkówce sygnały odbierane z aktywowanych światłem fotoreceptorów są przetwarzane z komórek dwubiegunowych do komórek amakrynowych i zwojowych. Jednak w zdegenerowanej siatkówce nieodwracalne zmiany i mutacje powodują utratę pręcików i czopków wykrywających światło. Pomimo utraty fotoreceptorów i zmian strukturalnych, pozostałe komórki pozostają w dużej mierze funkcjonalne. **W tym projekcie zamierzamy opracować nowe opsyny o zwiększonej funkcjonalności, aby przywrócić naturalne mechanizmy przetwarzania informacji wzrokowej w zdegenerowanej siatkówce.** Proponujemy, że chimeryczne warianty RecRho mogą stanowić nową strategię terapii genowej w chorobach siatkówki. Stawiamy hipotezę, że chimeryczne warianty RecRho wprowadzone do ocalałych populacji komórek w obrębie zdegenerowanej siatkówki mogą być aktywowane przez umiarkowane poziomy światła, przekształcając transdukowane komórki w bezpośrednio detektory światła i przywrócą wysoki poziom widzenia. Wierzymy, że nasze chimeryczne białka oprócz przekształcania transdukowanych komórek w bezpośrednio detektory światła, będą dodatkowo pozytywnie wpływać na strukturę i plastyczność synaptyczną w całej siatkówce. Wykorzystamy zapisy aktywności pojedynczych neuronów i behawioralne zadania rozróżniania wzrokowego, aby oszacować selektywność sieci wzrokowej w odpowiedzi na złożone i poruszające się bodźce. Podejście z wykorzystaniem syntetycznego białka o wielu funkcjach, opartego na szlaku transdukcji mGluR1, nie było wcześniej proponowane i stosowane.