

Může CRISPR technologie zmírnit symptomy Angelmanova syndromu?

Myší modely Českého centra pro fenogenomiku pomáhají ve výzkumu Angelmanova syndromu

Co je Angelmanův syndrom

Angelmanův syndrom (AS) je dědičné onemocnění postihující centrální nervový systém (CNS), které způsobuje vážné fyzické a psychické postižení. Osoby postižené Angelmanovým syndromem se dožívají průměrné délky života, ale bohužel během celého života zůstávají stále závislí na pomoci ostatních.

Jak se projevuje

Angelmanův syndrom se projevuje opožděným mentálním vývojem s dopady na intelekt, řeč (velmi redukováná slovní zásoba až žádná), cirkadiální rytmus (problémy se spánkem) a kinetickou rovnováhu těla doprovázenou v některých případech záchvaty. Lidé s AS se běžně bezdůvodně smějí a jsou zdánlivě dobře naladěni.

Příčiny vzniku onemocnění

Jednou z příčin vzniku tohoto onemocnění je mutace genu pro ubiquitin protein ligázu E3A (UBE3A) na maternálním chromozomu, tj. zděděném od matky, 15. V běžném případě, pokud je gen na jednom ze dvou rodičovských chromozomů vyřazen z funkce, může druhý zdravý chromozom kompenzovat ztrátu funkce svého protějšku. V tomto případě ale k takovéto kompenzaci nedochází, jelikož je zejména v centrální nervové soustavě otcovská verze genu vypnuta. A proto má mutace mateřské varianty genu tak velký dopad na vývoj CNS a vznikají symptomy AS.

České centrum pro fenogenomiku a výzkum Angelmanova syndromu

Na našem pracovišti Českého centra pro fenogenomiku při Ústavu molekulární genetiky Akademie věd ČR se věnujeme výzkumu Angelmanova syndromu (a jiných vzácných chorob) na námi vytvořených nebo již etablovaných myších modelech. Pomocí pokročilé metodiky fenotypizace určujeme myší projevy AS, které se díky druhovým rozdílům liší. Dále se snažíme pochopit a porovnat na molekulární úrovni regulaci myšího Ube3a genu s jeho lidskou variantou. V rámci pochopení funkce a regulace Ube3a genu pracujeme na vývoji nových terapeutických metod na základě CRISPR technologie, které by byly schopné aktivovat zdravé otcovské alely.

Kromě myších modelů využíváme také buněčné modely, zejména primární buněčné kultury nebo definované buněčné linie rozsáhle využívané v AS výzkumu. Experimenty na buněčných kulturách nám umožnily detailní pochopení chování buněk s úplnou absencí Ube3a genu nebo jeho regulačních elementů. Buněčné kultury nám také umožnily rychlé, a nakonec i úspěšné testování potenciálních terapeutických molekul ovlivňující aktivitu otcovské varianty Ube3a v buněčných AS modelech.

V současné době shromažďujeme data o projevech AS v myších modelech. Pro tyto účely využíváme rozsáhlou fenotypizační jednotku našeho centra s důrazem na neurobehaviorální testy. Dosavadní

výsledky naznačují narušenou orientaci v prostoru a rozdílné chování AS myši ve v normálních a stresujících podmínkách. Neurobehaviorální projevy jsou také doprovázeny hormonální, biochemickou a imunologickou nerovnováhou.

Po úspěšném otestování CRISPR modulátorů na buněčných modelech zavádíme stejné molekulární nástroje v myších AS modelech a pozorujeme jejich dopad na aktivitu otcovského Ube3a genu.

Vyhlídky do budoucnosti

Současný výzkum v jiných laboratořích ukazuje, že lze podobnými CRISPR editory ovlivnit a dokonce i zmírnit následky umlčených genů. Věříme, že i náš výzkum přispěje k objasnění role, funkce a regulace Ube3a genu, a zároveň i k nalezení způsobu, jak kompenzovat jeho ztrátu.

Cesta od základního výzkumu k zavedení úspěšné léčby nebývá jednoduchá, a u genové terapie to platí obzvláště. V současnosti jde o velice finančně a technicky náročnou technologii, spojenou s řadou etických otázek a bezpečností léčby.

Jsmo vděční lidem, kteří i přes nepředvídatelnou budoucnost věří ve výsledky výzkumu a podporují ho. Konkrétně, velké díky patří Asociaci genové terapie (ASGENT), našemu dlouhodobému podporovateli, který nám věnoval pro rok 2022 1 milion Kč na naše výzkumné aktivity.

Asgent

Inspiration | Research | Genetics

Kontakt:

České centrum pro fenogenomiku

Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.

E-mail: ccp@phenogenomics.cz

