



Dzień Chorób Rzadkich: Terapie Dostępne i Poszukiwanie Nowych

Online, ZOOM
26 lutego, 2021, piątek, 12.00

Program

12.00 **Możliwości i ograniczenia terapii komórkami macierzystymi w chorobach rzadkich**

Prof. dr hab. Józef Dulak, Zakład Biotechnologii Medycznej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński

12.30 **Terapie w dystrofii mięśniowej Duchenne'a**

Dr hab. Agnieszka Łoboda, prof. UJ, Zakład Biotechnologii Medycznej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński

13.00 **Model drożdżowy w badaniach chorób rzadkich i poszukiwaniu leków**

Dr hab. Joanna Kamińska, Pracownia Genetyki i Biologii Molekularnej Drożdży, Instytut Biochemii i Biofizyki PAN

13.30 **Sekwencjonowanie całoeksomowe w diagnostyce znanych i nowych potencjalnie uleczalnych chorób rzadkich**

Prof. dr hab. Rafał Płoski, Zakład Genetyki Medycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

14.00 **Organizacje zrzeszające pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni i ich rola w powstaniu nowoczesnych leków**

Kacper Ruciński, Współzałożyciel i członek Rady Strategicznej Fundacji SMA; Członek Zarządu SMA Europe

Wystawa Fotograficzna Beaty Muchowskiej „Nauczyciele miłości”

[**Zbiórka Publiczna na rzecz Fundacji SMA**](#)



Możliwości i ograniczenia terapii komórkami macierzystymi w chorobach rzadkich



Józef Dulak

Zakład Biotechnologii Medycznej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków; e-mail:

jozef.dulak@uj.edu.pl

Od kilkudziesięciu lat w terapiach chorób krwi, w tym chorób rzadkich stosowane są przeszczepy szpiku kostnego a także krwi pępowinowej, zawierające krwiotwórcze (hematopoetyczne) komórki macierzyste. Modyfikacje genetyczne (terapia genowa) takich komórek pozwalają leczyć złożone ciężkie niedobory odporności oraz ciężkie anemie. Rąbkowe komórki macierzyste pobrane z oka i zróżnicowane do komórek nabłonka mogą zregenerować uszkodzoną rogówkę, a komórki macierzyste naskórka pomagają w leczeniu ciężkich oparzeń czy niektórych postaci dziedzicznego pęcherzowego oddzielania się naskórka. Prowadzone są obiecujące badania eksperymentalne nad innymi zastosowaniami komórek macierzystych. Są to jednak komórki odpowiednio dobrane, mające rzeczywiste zdolności różnicowania do komórek, których zaburzone funkcjonowanie jest przyczyną choroby (zob. Dulak J *Komórki macierzyste: zastosowania, perspektywy, nieporozumienia* – Nauka 1/2020; str. 99-123 - <https://journals.pan.pl/Content/115884/PDF/N%23120-06-Dulak.pdf>)

Zastosowania terapeutyczne komórek macierzystych są jak widać dotychczas ograniczone (zob. raport EASAC-FEAM z 2 czerwca 2020 r. dostępny na stronie Polskiej Akademii Nauk - (<https://informacje.pan.pl/index.php/informacje/materialy-dla-prasy/3026-akademie-nauk-ostrzegaja-przed-cudownymi-terapiami-komorkami-macierzystymi>)).

Tymczasem Internet pełen jest reklam leczenia rozmaitych chorób za pomocą komórek „macierzystych”. Komórki macierzyste stały się współczesnym synonimem świętego Graala. Cudownego naczynia, przemieniającego każdy napój w eliksir zdrowia, młodości, niezwykle długiego życia.

Komórki macierzyste o znanych, ale ograniczonych możliwościach, np. komórki krwiotwórcze krwi pępowinowej, lub też komórki tak nazywane, chociaż nie mające potwierdzonych właściwości komórek macierzystych oferowane są w komercyjnych prywatnych klinikach jako panaceum na autyzm, mózgowie porażenie dziecięcym, rozszczep kręgosłupa, dziedziczne ślepoty, stwardnienie zanikowe boczne i dziesiątki innych chorób i zaburzeń rozwojowych. Bez wystarczającego biologicznego uzasadnienia na ich działanie w tych schorzeniach, bez przekonujących dowodów bezpieczeństwa, ale za wysoką opłatą.

W wykładzie omówię komórki macierzyste i nieporozumienia związane z zaliczaniem do nich często dowolnych komórek. Zwrócę uwagę na rzeczywiste możliwości i potwierdzone zastosowania komórek macierzystych i przedstawię problemy, wątpliwości i niebezpieczeństwa dla pacjentów towarzyszące ofertom „terapii” z wykorzystaniem komórek „macierzystych”. Podkreślę konieczność przestrzegania odpowiednich zasad metodologicznych i etycznych, w oparciu o stanowiska instytucji i towarzystw naukowych zwracających uwagę na komercjalizację nieuzasadnionych i potencjalnie niebezpiecznych zabiegów.



Obecne i przyszłe możliwości terapeutyczne dystrofii mięśniowej Duchenne'a



Agnieszka Łoboda

Zakład Biotechnologii Medycznej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, email:

agnieszka.loboda@uj.edu.pl

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (*ang. Duchenne muscular dystrophy, DMD*) jest nieuleczalną, recesywną chorobą sprzężoną z chromosomem X, spowodowaną mutacją w genie *DMD*, kodującym dystrofinę i charakteryzującą się postępującym osłabieniem mięśni prowadzącym do śmierci w wyniku niewydolności sercowo-oddechowej. W ciągu ostatnich kilku lat opracowano wiele eksperymentalnych terapii genowych, komórkowych i farmakologicznych, których celem jest przywrócenie funkcjonalnej dystrofiny lub przeciwdziałanie procesom przyczyniającym się do postępu choroby, takim jak zapalenie czy zwłóknienie. Niemniej jednak nadal brakuje skutecznych terapii, które byłyby dostępne dla wszystkich pacjentów, a glikokortykoidy, wywierające wiele skutków ubocznych, nadal stanowią „złoty standard” leczenia. Wciąż aktualne jest opracowywanie innowacyjnych możliwości terapeutycznych, które przynajmniej złagodzą objawy DMD lub opóźnią moment pojawiania się niekorzystnych objawów schorzenia.

Wyniki naszych analiz wyraźnie wskazują na ochronną rolę oksygenazy hemowej-1 (HO-1), cytoprotekcyjnego enzymu, w łagodzeniu postępu choroby. Wykazaliśmy, że HO-1 jest ważnym regulatorem wielu mechanizmów związanych z patogenezą DMD, a jej brak pogarsza przebieg choroby. Nasze badania przeprowadzone w mysim modelu choroby, tzw. myszach *mdx*, pokazują również, że celowanie w określone mikroRNA, np. miR-378 może łagodzić patologię DMD. Wreszcie, nasze ostatnie odkrycia, zarówno w mysim modelu, jak i z wykorzystaniem technologii ludzkich indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych różnicowanych do komórek śródbłonna (hiPSC-ECs), wskazują, iż do rozwoju choroby przyczyniają się zaburzenia tworzenia naczyń krwionośnych. Wyniki te sugerują niezbędność opracowania terapii naczyniowych mających na celu przywrócenie prawidłowej angiogenezy w celu złagodzenia przebiegu DMD.

Badania nad molekularnymi mechanizmami DMD mogą w przyszłości przyczynić się do rozwoju nowych metod leczenia choroby.

Badania prowadzone w Zakładzie Biotechnologii Medycznej dotyczące DMD realizowane były/są w ramach projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki i kierowanych przez dr hab. Agnieszkę Łobodę (#2016/21/B/NZ1/00293, #2019/35/B/NZ3/02817) i prof. dr hab. Józefa Dulaka (#2012/06/A/NZ1/00004, #2018/30/A/NZ3/00412).



Model drożdżowy w badaniach chorób rzadkich i poszukiwaniu leków



Joanna Kamińska

Pracownia Genetyki i Biologii Molekularnej Drożdży, Instytut Biochemii i Biofizyki PAN, Warszawa, e-mail: kaminska@ibb.waw.pl

Choroby neurodegeneracyjne są coraz większym problemem dla starzejących się społeczeństw. Oprócz głównych chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i Parkinsona, istnieje wiele neurodegeneracyjnych chorób rzadkich, o których w głównym nurcie nauki się prawie nie wspomina. Choroby te często nie są znane lekarzom i problem stanowi prawidłowe rozpoznanie kliniczne, nie mówiąc już o poznaniu mechanizmu patogenezы i o poszukiwaniach skutecznej terapii. Badania nad głównymi chorobami neurodegeneracyjnymi pokazują, że nawet wieloletnie prace i duże nakłady nie skutkują znacznym postępem nad opracowaniem terapii. W przypadku chorób rzadkich nie da się przeprowadzić badań z udziałem tysięcy chorych. Rozwiązaniem problemu jest wykorzystanie organizmów modelowych, takich jak drożdże piekarskie *Saccharomyces cerevisiae*. Komórki drożdży mają stosunkowo prostą budowę przy jednoczesnym podobieństwie ich szlaków biochemicznych do tych funkcjonujących u ludzi i łatwo w nich przeprowadzać manipulacje genetyczne. Pozwala to na używanie drożdży do badań nad poznaniem patogenezы chorób, również neurodegeneracyjnych, chociaż nie posiadają one układu nerwowego. W naszych badaniach zajmujemy się poznaniem patologii molekularnej chorób neurodegeneracyjnych i poszukiwaniem sposobów ich przezwyciężenia. W szczególności badamy choroby centralnego układu nerwowego wywołane mutacjami w genach *VPS13A-D* i choroby obwodowego układu nerwowego o różnorodnym podłożu genetycznym, zależne od ponad 100 genów, w tym od mutacji w genie *GDAP1*. Prowadzimy badania polegające na wprowadzaniu do modelu drożdżowego mutacji znalezionych u pacjentów, charakteryzowaniu na poziomie molekularnym zmian wywołanych tymi mutacjami i na poszukiwaniu prostego fenotypu pozwalającego na monitorowanie tych zmian. Stwierdziliśmy, że mutacje w genie *VPS13* skutkują zwiększoną wrażliwością na laurylosiarczan sodu (SDS), popularny detergent, a mutacje w genie *GDAP1* zmieniają regulację homeostazy wapnia. Opierając się na znalezionych fenotypach przeszukaliśmy bibliotekę leków Prestwick, zbiór związków chemicznych zaakceptowanych do użycia u ludzi, w poszukiwaniu takich, które odwracają zmiany w funkcjonowaniu zmutowanych komórek. Związki te są więc potencjalnymi lekami na badane przez nas choroby. Jednocześnie wyselekcjonowane leki o znanym działaniu wskazują na procesy, które mogą być celem terapeutycznym. Taka strategia określa nie tylko drogę do leczenia badanych przez nas rzadkich chorób neurodegeneracyjnych ale też sposób postępowania w opracowywaniu terapii dla innych chorób rzadkich.



Sekwencjonowanie całoeksomowe w diagnostyce znanych i nowych potencjalnie uleczalnych chorób rzadkich



Rafał Płoski

Zakład Genetyki Medycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, e-mail: rploski@wp.pl

W 2012 roku Zakład Genetyki Medycznej (Warszawski Uniwersytet Medyczny) pozyskał sekwenator DNA Illumina HiSeq 1500, co pozwoliło na wdrożenie sekwencjonowania eksomu (WES) jako metody zarówno badawczej, jak i diagnostycznej. Od tego czasu wykonano > 3000 analiz WES, z których większość miała na celu postawienie diagnozy u pacjentów podejrzanych o rzadkie zaburzenia z podłożem genetycznym. Podczas wykładu zostaną zaprezentowane wybrane wyniki ilustrujące, w jaki sposób WES umożliwia, oprócz diagnozy, optymalizację leczenia. W szczególności, zostanie przedstawiony przypadek odkrycia nowej choroby związanej z defektem genu *IL6ST*, którego analiza *in vitro* wskazała nieoczekiwane wcześniej możliwości terapeutyczne.

Organizacje zrzeszające pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni i ich rola w powstaniu nowoczesnych leków



Kacper Ruciński

Współzałożyciel i członek Rady Strategicznej Fundacji SMA; Członek Zarządu SMA Europe, e-mail: kacper.rucinski@fsma.pl

Do 2016 roku rdzeniowy zanik mięśni (SMA) cieszył się niechlubnym mianem największego genetycznego zabójcy niemowląt i małych dzieci na świecie. W roku tym w samą Wigilię Bożego Narodzenia władze Stanów Zjednoczonych dopuściły na rynek pierwszy lek przyczynowy do leczenia SMA. Dwa i pół roku później, w maju 2019 r., miał miejsce kolejny przełom – wprowadzenie leczenia genowego. Pół roku temu zatwierdzono trzeci lek – stosowany doustnie lek drobnocząsteczkowy.

Jaką rolę w powstaniu tych leków odegrały organizacje zrzeszające pacjentów z SMA? Co się stało z setkami milionów dolarów zebranych przez nie w celu walki z chorobą? Jakie wyzwania stały przed badaniami klinicznymi w SMA? Jak doszło do tego, że w Polsce mamy jeden z najbardziej ambitnych na świecie programów leczenia rdzeniowego zaniku mięśni?

Wykład zabierze nas w podróż przez globalną walkę rodziców dzieci z SMA i dorosłych osób z SMA – walkę o pokonanie tej ciężkiej, nieraz śmiertelnej choroby.

