

Choroba Stargardta ma co najmniej trzy różne odmiany

6 kwietnia 2024

Choroba Stargardta, którą pierwotnie uważano za jedną nieuleczalną chorobę oczu, w rzeczywistości oznacza prawdopodobnie co najmniej trzy jej odmiany, z których każda związana z inną zmianą genetyczną i różnymi potencjalnymi metodami leczenia – ustalił międzynarodowy zespół naukowy pod kierunkiem prof. Krzysztofa Palczewskiego.

Badania zmierzają do utrzymania choroby w ryzach, a co za tym idzie – ocalenia wzroku pacjentów.

„Choroba Stargardta to rzadkie schorzenie oczu, które dotyka zarówno dzieci, jak i dorosłych, w wielu przypadkach prowadząc do ślepoty. Ma kilka różnych odmian, a nowe badania wskazują, że każde z nich wymaga nieco innego podejścia terapeutycznego. To kluczowe odkrycie może przyczynić się do opracowania skutecznych metod walki z tą nieuleczalną dziś chorobą” – informuje Instytut Chemii Fizycznej (ICHF PAN).

Badania przeprowadzone z udziałem naukowców z Międzynarodowego Centrum Badań Oka (ICTER) przy ICHF PAN, m.in. dr. Marcina Tabakę, dr. Andrzeja Foikę, dr. Damiana Panasa, dr Jagodę Płaczekiewicz i dr Katarzynę Kordecką, we współpracy z Center for Translational Vision Research przy Gavin Herbert Eye Institute (CTVR) z UC Irvine w Kalifornii, pod kierunkiem prof. Krzysztofa Palczewskiego, zaowocowały publikacją w PNAS.

Jak wyjaśnili naukowcy w materiale prasowym, w schorzeniu tym na początku u pacjentów dochodzi do nagłego zaniku ostrego i centralnego widzenia. Zaburzenia postępują, często utrudniając normalne funkcjonowanie, m.in. czytanie czy rozpoznawanie twarzy. Dla wielu osób samo patrzenie na źródło światła jest bolesne. Po pewnym czasie choroba może się ustabilizować, ale często uszkodzenie plamki żółtej jest tak znaczące, że

dochodzi do utraty wzroku.

Zaburzenie to dotyka 1 na 10 tys. osób, najczęściej dzieci między 8. a 12. rokiem życia. Na tę dystrofię plamki żółtej nie ma leku, ale zrozumienie mechanizmów zachodzących w fotoreceptorach podczas choroby jest kluczowe dla potencjalnych działań terapeutycznych (kilka leków w trakcie testów). Okazuje się bowiem, że różne odmiany choroby Stargardta – choć mają podobne podłoże – inaczej reagują na różne klasy leków.

Badacze wyjaśniają, że lipidy są istotnym składnikiem aktywności biologicznej i fizjologii większości komórek w organizmie, a w szczególności odgrywają kluczową rolę w funkcjonowaniu siatkówki. Potwierdzono, że zaburzona homeostaza lipidowa występuje w różnych chorobach zwyrodnieniowych siatkówki, choć wciąż niewiele wiadomo na temat profili lipidowych w normalnej i chorej siatkówce.

Choroba Stargardta charakteryzuje się nagromadzeniem niedegradowalnej pochodnej pigmentu wzrokowego – lipofuscyny – w nabłonku barwnikowym siatkówki, co powoduje jego zanik. Począwszy od pierwszego opisu choroby Stargardta aż do niedawna, jej diagnoza opierała się na ocenie fenotypu za pomocą badania oka, ale od czasu pojawienia się testów genetycznych, obraz schorzenia stał się pełniejszy.

To, co pierwotnie uważano za jedną chorobę, w rzeczywistości oznacza prawdopodobnie co najmniej trzy jej odmiany (STGD1, STGD4, STGD3), z których każda związana z inną zmianą genetyczną. Dlatego jednoznaczne określenie, czym jest choroba Stargardta jest niezwykle trudne, nie mówiąc już o myśleniu o potencjalnych metodach leczenia.

Badacze oceniają, że najczęstszą postać choroby Stargardta – STGD1 – wywołują bialleliczne warianty genu *Abca4* (tj. autosomalne recesywne), a ich dokładny genotyp (tj. kombinacje obu wariantów) ma duże znaczenie w prognozowaniu wieku

wystąpienia choroby i jej postępu. Allele Abca4 nosi 5-10 proc. populacji, a różne kombinacje genów wpływają na wiek zachorowania i ciężkość samej choroby. Nasilenie choroby jest odwrotnie proporcjonalne do funkcji tego genu.

Nowe badania otwierają okno na potencjalny mechanizm terapeutyczny związany z lekami obniżającymi poziom lipidów. Mimo że na chorobę Stargardta nie ma leku, to trwają prace nad kilkoma terapiami mającymi na celu ograniczenie lub całkowite zatrzymanie postępu tego schorzenia.

Zespoły prof. Palczewskiego z CTVR oraz ICTER postanowiły zbadać dwa alternatywne mysie modele niedoboru genu ABCA4, aby sprawdzić, czy w każdym przypadku konieczne może być różne podejście terapeutyczne do ustabilizowania zdrowia siatkówki. Myszy wykazywały odmienną reakcję na lek obniżający poziom ceramidów i lek immunomodulujący. Okazało się, że oba modele mysie mają rozbieżne poziomy wyjściowego stresu komórkowego i sygnalizacji, które nasilają się we wczesnych stadiach zwyrodnienia siatkówki wywołanego światłem. Co najważniejsze – te działania niepożądane można złagodzić profilaktycznie za pomocą leku immunomodulującego, a więc i nieco „wyhamować” przebieg choroby Stargardta.

„Nasze fenotypowe porównanie dwóch różnych modeli myszy z mutacją Abca4 rzuca światło na potencjalne możliwości terapeutyczne, wcześniej niezbadane w leczeniu choroby Stargardta i zapewnia zastępczy test do oceny skuteczności terapii genowej” – mówi dr Marcin Tabaka, lider Zespołu Genomiki Obliczeniowej ICTER cytowany w informacji prasowej.

We wcześniejszym badaniu, także opublikowanym w PNAS przebadano cząsteczki, które aktywują biologiczne mechanizmy odporności na stres. To z kolei może przełożyć się do opracowania nowej klasy farmaceutyków, tzw. leków zwiększających odporność na stres (SRED) o potencjalnie szerokim znaczeniu klinicznym do zwalczania patologicznych zmian siatkówki, nie tylko choroby Stargardta.

Najnowsze badanie przedstawia argumenty za wykorzystaniem transgeniczných linii myszy typu knock-in, które mają mutacje analogiczne do mutacji u ludzi. Służy też jako wstęp do przyjęcia tych modeli do testowania sposobów edycji genomu, które mogą precyzyjnie korygować mutacje genetyczne. Dzięki tym staraniom choroba Stargardta, która dzisiaj jest uważana za „nieuleczalną”, może stać się schorzeniem, które można utrzymać w ryzach, a co za tym idzie – ocalić wzrok.

Więcej na temat opisanych badań, biochemii choroby Stargardta i działania Międzynarodowego Centrum Badań Oka – na stronie IChF PAN.

Autorstwo: PAP

Źródło: NaukawPolsce.pl