



Polska badaczka łączy narzędzia biologii molekularnej i inżynierii genetycznej w poszukiwaniu metod leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a

28 lutego obchodzimy Światowy Dzień Chorób Rzadkich, święto zainicjowane w celu podniesienia świadomości na temat schorzeń, które są nieznanne lub pomijane. Zaliczamy do nich dystrofię mięśniową Duchenne'a (DMD). Występuje raz na ok. 6000 urodzeń, dotykając głównie chłopców. Choć dzisiejsza medycyna nie pozwala na jej wyleczenie, wielu badaczy zgłębia mechanizmy jej rozwoju, szukając rozwiązań, które mogłyby poprawić stan chorych. Wśród nich jest dr Kalina Andrysiak, stypendystka 22. edycji programu L'Oréal-UNESCO Dla Kobiet i Nauki, która zajmuje się badaniem molekularnych mechanizmów kardiomiopatii u pacjentów z DMD.

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) jest rzadką chorobą genetyczną, dziedziczną w sposób recesywny, sprzężony z chromosomem X. W większości przypadków przekazywana jest dziecku przez matkę, która jest nosicielką mutacji. Choroba charakteryzuje się brakiem dystrofiny – białka, które jest odpowiedzialne za budowę i prawidłową pracę komórek mięśniowych. Skutkiem jest zanik i niedowład mięśni – nie tylko tych odpowiedzialnych za poruszanie się, ale także proces oddychania. Z czasem dochodzi również do wystąpienia kardiomiopatii, czyli dysfunkcji mięśnia sercowego, która stanowi główną przyczynę śmierci pacjentów.

Objawy DMD pojawiają się na ogół między 3 a 5 rokiem życia, a o jej rozwoju mogą świadczyć osłabienie mięśni kończyn dolnych, „kaczy” chód, trudności we wstawaniu i wchodzeniu po schodach, czy przerost łydek. Skutkiem choroby jest uszkodzenie narządów, a pacjenci często wymagają skoordynowanej opieki kilkunastu lekarzy różnych specjalności, m.in. pediatry, neurologa, kardiologa i ortopedy, a także codziennej rehabilitacji. W czasie choroby sprawność tracą nieodwracalnie kolejne grupy mięśni i konieczna staje się całodobowa opieka. Niestety choroba na ogół kończy się śmiercią pacjentów przed ukończeniem 30. roku życia.

Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a

Podczas leczenia choroby specjaliści najczęściej skupiają się na przedłużeniu okresu sprawności oraz poprawie jakości życia i samopoczucia pacjentów. Jednak cały czas prowadzone są badania mające na celu bliższe poznanie mechanizmów tej choroby i opracowanie nowych strategii terapeutycznych. Naukownicą, która bada dystrofię mięśniową Duchenne'a jest dr Kalina Andrysiak, która w pracy naukowej wykorzystuje m.in. technologię ludzkich indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (hiPSC) oraz system edycji genów CRISPR/Cas9.

Celem moich badań jest poznanie molekularnych mechanizmów odpowiadających za rozwój kardiomiopatii występującej u pacjentów z DMD. Możliwość zajmowania się tak ważnym tematem w mojej pracy naukowej jest dla mnie niesamowitą motywacją. Dzięki zastosowaniu nowoczesnych narzędzi biologii molekularnej i inżynierii genetycznej, w warunkach laboratoryjnych mogę testować potencjalne strategie terapeutyczne. Chciałabym, aby w

przyszłości wyniki mojej pracy przyczyniły się do opracowania skutecznych metod leczenia tej choroby – mówi **dr Kalina Andrysiak**, stypendystka 22. edycji programu L'Oréal-UNESCO Dla Kobiet i Nauki.

Ze względu na to, że niemożliwe jest uzyskanie biopsji mięśnia sercowego do badań laboratoryjnych, dr Kalina Andrysiak wykorzystuje technologię ludzkich indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (hiPSC). Komórki te mogą być uzyskane zarówno od pacjentów z DMD jak i zdrowych dawców, natomiast obecnie tzw. złotym standardem jest wykorzystanie linii izogenicznych, czyli komórek różniących się wyłącznie brakiem lub obecnością danej mutacji, przy zachowaniu tego samego tła genetycznego. Takie linie przygotowuje się poprzez zastosowanie systemu edycji genów CRISPR/Cas9, który pozwala na wprowadzenie lub naprawę mutacji w badanym genie. Następnie z komórek tych uzyskiwane są kardiomiocyty (hiPSC-CM), komórki mięśnia sercowego odpowiedzialne za jego kurczliwość. Następnie są one poddawane dokładnym analizom molekularnym i funkcjonalnym, które pozwalają na określenie, które zaburzenia mogą mieć istotny wpływ na rozwój choroby.

Ze względu na to, że celem badań było zidentyfikowanie nowych znaczników rozwoju kardiomiopatii w DMD, kardiomiocyty kontrolne oraz pozbawione dystrofiny poddano globalnym analizom transkryptomowym i proteomowym, które pozwoliły na określenie poziomu wszystkich genów i białek w tych komórkach oraz wyznaczenie zmian będących wynikiem obecności mutacji. Na podstawie tych eksperymentów, udało się zidentyfikować nieopisaną wcześniej w tym kontekście ścieżkę molekularną, która po przeprowadzeniu dokładnych analiz okazała się być ważna z punktu widzenia rozwoju kardiomiopatii w DMD, a wyniki tych badań są przedmiotem przygotowywanej publikacji naukowej.

Naukowczyni zajmuje się również badaniem właściwości elektrofizjologicznych kardiomiocytów dystroficznych. Koncentruje się na roli utrofiny – białka podobnego do dystrofiny pod względem struktury i funkcji. Jest ono obecne u ludzi na etapie życia płodowego, a później jego rola zastępowana jest przez dystrofinę. Wyniki badań wykazały, że komórki pozbawione dystrofiny posiadają znacząco zaburzone właściwości elektrofizjologiczne, a efekt ten jest jeszcze bardziej nasilony w komórkach dodatkowo pozbawionych utrofiny, co sugeruje kompensacyjną rolę tego białka w tych komórkach dystroficznych. W następnym etapie, dr Andrysiak przygotowała system oparty o technologię CRISPR/dCas9 oraz wektory wirusowe AAV do aktywacji utrofiny w kardiomiocytach dystroficznych. W ramach tych badań zamierza zweryfikować czy zwiększenie poziomu utrofiny w tych komórkach poprawi ich właściwości i przyniesie skutek terapeutyczny.

O stypendystce

Dr Kalina Andrysiak w 2022 roku ukończyła studia doktoranckie pod opieką prof. Józefa Dulaka oraz dr Jacka Stępniewskiego, w ramach których badała mechanizmy rozwoju kardiomiopatii u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a (DMD).

W trakcie studiów doktoranckich odbyła trzy zagraniczne staże naukowe – dwa miesięczne staże na Uniwersytecie w Saragossie (we współpracy z firmą BeOnChip) oraz trzymiesięczny staż na Uniwersytecie Rutgersa w New Jersey. Badania, którymi zajmowała się w trakcie tych staży dotyczyły przygotowania systemu „serca na chipie” - modelu serca przeznaczonego do badania w warunkach in vitro chorób serca oraz odpowiedzi komórek serca na środki farmakologiczne.

W 2019 uzyskała grant naukowy na zbadanie roli utrofiny w kardiomiopatii u pacjentów z DMD w ramach konkursu PRELUDIUM organizowanego przez Narodowe Centrum Nauki. W trakcie studiów doktoranckich Kalina Andrysiak trzykrotnie otrzymała stypendium z dotacji

projaknościowej oraz dwukrotnie stypendium Rektora UJ. W ciągu ostatnich 5 lat ukazało się dziesięć prac naukowych oraz jedna praca przeglądowa z jej współautorstwem.

O Programie L'Oréal-UNESCO Dla Kobiet i Nauki

Celem Programu L'Oréal-UNESCO *Dla Kobiet i Nauki* prowadzonego od 2001 roku jest promowanie osiągnięć naukowych utalentowanych badaczek, zachęcanie ich do kontynuacji prac zmierzających do rozwoju nauki oraz udzielenie wsparcia finansowego. Partnerami Programu są Polski Komitet do spraw UNESCO, Ministerstwo Edukacji i Nauki oraz Polska Akademia Nauk. Do 2022 roku w Polsce wyróżniono 117 naukowczyń. Wyboru, co roku dokonuje Jury pod przewodnictwem prof. Ewy Łojkowskiej.

Polska jest jednym ze 118 krajów, w których co roku przyznawane są stypendia dla utalentowanych naukowczyń. Program Dla Kobiet i Nauki jest częścią globalnej inicjatywy For Women in Science, która powstała dzięki partnerstwu L'Oréal i UNESCO. Stypendystki edycji krajowych mają szansę na międzynarodowe wyróżnienia: nagrodę International Rising Talents (w ich gronie są już trzy Polki: dr hab. Bernadeta Szewczyk - 2016 rok, dr hab. Joanna Sułkowska - 2017 rok oraz dr Agnieszka Gajewicz - 2018 rok) oraz L'Oréal-UNESCO Award, przyznawane co roku w Paryżu w ramach For Women in Science Week 5 laureatkom, których odkrycia dostarczają odpowiedzi na kluczowe problemy ludzkości.

Kontakt dla mediów:

L'Oréal Polska i Kraje Bałtyckie
Barbara Stępień
Dyrektorka Komunikacji Korporacyjnej
Menedżerka Programu *Dla Kobiet i Nauki*
(*For Women in Science*)
tel. 509 526 026

On Board Think Kong
Anna Wrzosk-Piechowska
Biuro Programu *Dla Kobiet i Nauki*
(*For Women in Science*)
tel. 662 206 692