

Sylwia Szvec

Strategie terapeutyczne w dystrofii mięśniowej Duchenne’a: badanie kompensacyjnej roli DP71 we wczesnych stadiach rozwoju mięśni

Streszczenie

Dystrofia mięśniowa Duchenne’a (DMD) to ciężka choroba prowadząca do zaniku mięśni, dotykająca 1 na 5000 chłopców i prowadząca do przedwczesnej śmierci około 30. roku życia. Choroba ta spowodowana jest mutacjami w genie *DMD*, prowadzącymi do utraty pełnej izoformy dystrofiny — DP427. U około 10% pacjentów brak jest także występującej w mioblastach izoformy DP71, co wiąże się z cięższym fenotypem choroby. Utrofina UP395, paralog dystrofiny DP427, której ekspresja dominuje w życiu płodowym, może częściowo kompensować brak DP427, natomiast funkcja DP71 w dojrzałej tkance mięśniowej wciąż nie została dokładnie poznana. Nasze badania koncentrowały się na wyjaśnieniu ograniczeń obecnych strategii terapeutycznych opartych na dystrofinie i utrofinie, określeniu ról DP427 i DP71 w proliferacji komórek oraz różnicujących włóknkach mięśniowych, ocenie potencjału kompensacyjnego DP71 w mięśniach pozbawionych DP427, a także analizie terapeutycznego znaczenia różnych wariantów splicingowych DP71.

Zidentyfikowaliśmy regiony utrofiny ograniczające jej funkcję kompensacyjną oraz fragmenty dystrofiny, które mogą przyczyniać się do wywoływania odpowiedzi immunologicznej w terapiach DMD. Wykorzystując modele DMD, wykazaliśmy, że brak DP427 we włóknach mięśniowych oraz brak DP71 w proliferujących mioblastach prowadzą do podobnego fenotypu. Dodatkowo, nasze badania pokazały wzrost DP71 w komórkach pozbawionych DP427 oraz rolę kompensacyjną DP71 we wczesnym różnicowaniu mięśni poprzez poprawę przeżywalności komórek, redukcje ROS oraz napływu wapnia. Zbadaliśmy także wpływ różnych wariantów splicingowych DP71, ujawniając różnice w ich stabilności, lokalizacji wewnątrzkomórkowej i zdolności do przywracania funkcji komórkowych — niektóre z nich powodowały wzrost poziomu ROS w określonych przedziałach komórkowych.

Podsumowując, wykazaliśmy znaczenie specyficznych domen dystrofiny i utrofiny zarówno dla skuteczności terapii, jak i dla kontroli odpowiedzi immunologicznej. Nasze analizy podkreśliły podobieństwa oraz różnice funkcjonalne DP427 i DP71, dostarczając nowych informacji na temat potencjalnej roli DP71 jako czynnika terapeutycznego we wczesnych etapach różnicowania się mięśni pozbawionych dystrofiny.

Słowa klucz: dystrofina, utrofina, mięśnie, terapie DMD, warianty splicingowe