

Biologiczne aspekty terapii redukcji syntezy substratu łączonej z enzymatyczną terapią zastępczą z zastosowaniem komórkowego modelu mukopolisacharydoz typu I i II

Izabela Chmielarz

Brak lub niski poziom aktywności enzymów lizosomalnych biorących udział w degradacji glikozoaminoglikanów jest odpowiedzialny za rozwój mukopolicharydoz (MPS). Jest to grupa chorób uwarunkowanych genetycznie, o postępującym charakterze obejmującym wiele narządów i systemów. Łączy je akumulacja glikozoaminoglikanów powodująca patologiczne zmiany w wielu narządach, w tym w kościach, stawach, sercu, wątrobie oraz mózgu. Mukopolisacharydozy to choroby bardzo rzadkie, ale wdrożono do ich leczenia kilka rodzajów metod terapeutycznych począwszy od przeszczepienia szpiku kostnego do enzymatycznej terapii zastępczej. Interesującym podejściem są terapie oparte na redukcji syntezy akumulowanego substratu na drodze wyciszenia ekspresji genów kodujących enzymy zaangażowane w produkcję glikozoaminoglikanów poprzez zastosowanie zjawiska interferencji RNA lub wykorzystujące naturalne substancje wpływające hamująco na ten proces. Celem tej pracy było określenie efektywności zastosowania połączenia enzymatycznej terapii zastępczej z terapią redukcji syntezy substratu na modelu komórkowym mukopolisacharydozy typu I i II. Badano efektywność połączenia enzymatycznej terapii zastępczej i terapii z zastosowaniem małego interferującego RNA. Stwierdzono brak wpływu transfekcji siRNA na przeżywalność fibroblastów pochodzących od chorych oraz brak lub niski wpływ połączenia tych podejść terapeutycznych na poziom akumulacji glikozoaminoglikanów. Przeprowadzono również ewaluacje zastosowania połączenia enzymatycznej terapii zastępczej i terapii redukcji syntezy substratu z użyciem genisteiny. Opracowano metodę immunocytochemiczną dla oceny poziomu spichrzenia siarczanu heparanu w hodowlach komórkowych. Zaobserwowano wpływ terapii łączonej na obniżenie akumulacji glikozoaminoglikanów w komórkach, będących modelem mukopolisacharydozy typu I. Wyniki pokazujące wpływ enzymatycznej terapii zastępczej i genisteiny na akumulację siarczanu heparanu na linii komórkowej MPS II wykazały niską efektywność tego połączenia. Pomiary aktywności podawanego enzymu w obecności genisteiny *in vitro*, ujawniły brak wpływu tego izoflawonu na aktywność alfa-L-iduronidazy oraz znaczącą

wrażliwość suflatazy iduronianu. Pozytywne efekty połączenia enzymatycznej terapii zastępczej i genisteiny dla linii komórkowych MPS typu I wydają się interesujące, jako, że terapie te mogą działać uzupełniająco na szerokie spektrum objawów i warto podjąć dalsze badania w tym kierunku.