

Myš s bambusovými chlupy může pomoci při léčbě dětí se vzácným onemocněním

01. 02. 2017 avcr.cz str.0 sekce: média

www.avcr.cz Akademie věd ČR

Nethertonův syndrom postihuje přibližně 1 z 200 000 narozených dětí. Projevuje se postižením kůže, alergií nebo astmatem. V nejzávažnějších případech může v důsledku dehydratace dojít až k úmrtí novorozenců. Jedním ze specifických příznaků syndromu jsou tzv. bambusové vlasy – u pacientů skutečně připomínají křehká stébla bambusu s typickými kolínky, ve kterých se lámou. Vědcům z Českého centra fenogenomiky (Centrum BIOCEV, Ústav molekulární genetiky AV ČR) se podařilo objasnit genetickou příčinu této choroby a u myších modelů dokonce odstranit téměř všechny symptomy. Vyléčené myši se dožily stejného věku, jako zcela zdravá zvířata.

Na počátku 21. století bylo zjištěno, že nemoc je způsobena mutací genu *Spink5*, který v lidském těle kontroluje odlupování kožních buněk z povrchu kůže. Jde o přirozený proces, díky němuž se pokožka obnovuje. U pacientů s Nethertonovým syndromem tento regulátor chybí. Dochází tak k nekontrolovanému odlupování kožních buněk a výraznému narušení struktury kůže. Toto vzácné onemocnění se v současnosti nedá dobře léčit - jeho příznaky lze pouze zmírňovat. „Aby mohla být vyvinuta účinná terapie, musíme co nejpřesněji pochopit, jakým mechanismem dochází k rozvoji nemoci. Právě to se nám teď díky genetickým myším modelům zřejmě podařilo,“ říká **Radislav Sedláček, vedoucí Českého centra pro fenogenomiku**, národní výzkumné infrastruktury, která je součástí vědeckého centra BIOCEV a Ústavu molekulární genetiky AV ČR.

Vědci využili moderních technologií TALEN a CRISPR, které přinesly donedávna nevídané možnosti v oblasti manipulace genů. Díky nim připravili myši se stejnou mutací v genu *Spink5*, jakou mají i pacienti. Takto modifikované myši následně vykazovaly stejné příznaky postižení kůže jako lidé s Nethertonovým syndromem. „Oproti lidským pacientům je ovšem u myši s tímto syndromem jedna odlišnost - bez výjimky umírají krátce po narození v důsledku dehydratace. Díky nim jsme však získali věrný model nemoci, na kterém jsme mohli zkoumat její mechanismus, a tedy i možnosti léčby,“ vysvětluje Radislav Sedláček.

Pomocí genetické manipulace vědci dále zjistili, že když v myších s Nethertonovým syndromem “vypnou” geny pro proteázy *KLK5* nebo *KLK7*, projevy onemocnění se zmírní. Myši pak přežívaly i několika dnů po porodu. Zásadní průlom ovšem nastal ve chvíli, kdy “vypnuli” obě proteázy současně. U takto geneticky upravených zvířat vymizí téměř všechny symptomy a myši dosáhly stejného věku, jako zcela zdravá zvířata. „Díky těmto poznatkům jsme zjistili, že proteázy *KLK5* a *KLK7* jsou hlavní příčinou kožních defektů u Nethertonova syndromu. A nejspíše jsou to právě tyto dvě proteázy, které, pokud jsou správně regulovány, odstraňují u

zdravých lidí mrtvé buňky z povrchu kůže,“ říká **Petr Kašpárek z Laboratoře transgenních modelů nemocí**, jeden z autorů vědecké publikace. „Celý tento výzkum by nebyl možný bez použití geneticky upravených myší. Kompletní obrázek o příčinách Nethertonova syndromu jsme získali až díky modelu, který má pozměněné tři geny současně. Něco podobného nebylo až donedávna možné. Teprve dostupnost nových technologií na úpravu genů jako je TALEN nebo CRISPR, nám umožnila podobný model vytvořit. Není pochyb, že v dohledné době tyto nástroje umožní pochopit celou řadu dalších lidských onemocnění a přispějí tak k jejich léčbě,“ dodává Petr Kašpárek.

Odkaz na publikaci:

KLK5 and KLK7 Ablation Fully Rescues Lethality of Netherton Syndrome-like Phenotype. Kasperek P, Ileninova Z, Zbodakova O, Kanchev I, Benada O, Chalupsky K, Brattsand M, Beck IM, Sedlacek R. PLoS Genet. 2017 Jan 17;13(1):e1006566. doi: 10.1371/journal.pgen.1006566.

Kontakt:

Doc. Radislav Sedláček (radislav.sedlacek@img.cas.cz, 325 873 243),
Dr. Petr Kašpárek (petr.kasperek@img.cas.cz, 325 873 254)

Zdroj:

<http://www.avcr.cz/en/media/news-archive/Mys-s-bambusovymi-chlupy-muze-pomoci-pri-lecbe-deti-se-vzacnym-onemocnenim>

České centrum pro fenogenomiku (CCP) je součástí Centra BIOCEV a Ústavu molekulární genetiky AV ČR; je největší institucí tohoto druhu ve střední Evropě. Součástí CCP je také transgenní laboratoř produkující specializované, geneticky upravované myší modely, jež slouží jako nástroje pro výzkum funkce genů pro českou i pro mezinárodní vědeckou komunitu. Spolu se zahraničními kolegy se Radislav Sedláček, vedoucí CCP, a jeho tým podílejí na mezinárodním programu Encyklopedie funkcí savčích genů, zaměřeném na primární popis funkcí všech genů během následujících deseti let. Výsledky jejich bádání mohou pozitivně ovlivnit léčbu závažných onemocnění.

Centrum BIOCEV (<http://www.biocev.eu>) je společným projektem šesti ústavů Akademie věd ČR a dvou fakult Univerzity Karlovy. V současné době působí v biotechnologickém a biomedicinském centru ve Vestci zhruba 400 vědců, studentů a technických pracovníků. Téměř třetina z nich pochází ze zahraničí. Jejich společným cílem je detailní poznání organismů na molekulární úrovni, které bude inspirací pro aplikovaný výzkum a vývoj nových léčebných postupů.