**Polska naukowczyni wykorzystuje innowacyjne metody edycji genomu w eksperymentalnej terapii chorób poliglutaminowych**

**Choroby poliglutaminowe (poliQ) stanowią grupę** **rzadkich chorób** **genetycznych, które prowadzą do obumierania komórek w mózgu. Pomimo długoletnich badań, są one obecnie nieuleczalne. Wielu naukowców zgłębia mechanizmy ich powstawania, zmierzając do opracowania metod ich leczenia. Wśród nich jest polska naukowczyni - mgr Magdalena Dąbrowska, stypendystka  21. edycji programu L’Oréal-UNESCO Dla Kobiet i Nauki, która w swoich eksperymentach korzysta z innowacyjnych metod do usuwania niepożądanych mutacji w genomie.**

**Choroby poliglutaminowe, skąd się biorą?**

Choroby poliglutaminowe (poliQ) powstają w wyniku mutacji polegającej na zwiększeniu liczby powtórzeń trójki nukleotydów CAG, które kodują glutaminę. Obecnie możemy wyróżnić 9 różnych chorób poliQ: choroba Huntingtona, ataksje rdzeniowo-móżdżkowe typu 1, 2, 3, 6, 7, 17, zanik czerwienno-zębaty i rdzeniowo-opuszkowy zanik mięśni. Za wyjątkiem ostatniej, której dziedziczenie jest sprzężone z płcią, choroby te są dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, a częstość występowania chorób poliQ szacuje się na około 1–10 przypadków na 100 000 ludzi.

Spośród tych zaburzeń, choroba Huntingtona i ataksje rdzeniowo-móżdżkowe mają największą częstość występowania na świecie, inne choroby dominują w określonych obszarach geograficznych. Pomimo tego, że w skład chorób poliQ wchodzi dziewięć różnych chorób neurodegeneracyjnych, każda z nich ma swój własny gen sprawczy zlokalizowany na różnych chromosomach oraz inny próg liczby powtórzeń, które wywołują chorobę. W przypadku choroby Huntingtona ten próg to 36 do 39 powtórzeń. Przekroczenie tych długości powoduje powstanie zmutowanego białka z wydłużoną sekwencją ciągu CAG. Objawy chorób poliQ związane są głównie z upośledzeniem funkcjonowania układu nerwowego na skutek akumulacji zmutowanego białka w komórkach neuronalnych.

Obecnie choroby poliQ są nieuleczalne. Możliwe jest jedynie umiarkowane niwelowanie ich objawów. Utrudnieniem w opracowaniu leczenia jest „trudna” sekwencja CAG oraz ich genetyczne podłoże. Pomimo możliwości nazwania i zlokalizowania genów odpowiedzialnych za choroby poliglutaminowe, mechanizmy ich powstawania nie są do końca znane.

**Modelowanie sekwencji powtórzeń CAG**

Mgr Magdalena Dąbrowska, stypendystka 21. edycji Programu L’Oréal-UNESCO Dla Kobiet i Nauki w kategorii doktoranckiej, w swojej pracy badawczej zajmuje się wykorzystaniem narzędzi do edycji genomu w eksperymentalnej terapii chorób poliglutaminowych. W badaniach wykorzystuje technologię CRISPR-Cas, która umożliwia modulowanie długości sekwencji powtórzeń CAG w komórkach pozyskanych od pacjentów cierpiących na choroby poliQ.

CRISPR-Cas9 to molekularne nożyczki, dzięki którym możliwe jest wykonanie cięcia we wskazanym miejscu genomu. Ta metoda wykorzystywana jest przy tworzeniu nowych modeli komórkowych i zwierzęcych oraz przy terapii chorób genetycznych. Magdalena Dąbrowska wykorzystuje tę technologię do indukowania pęknięć nici DNA w obszarze sekwencji powtórzeń CAG. Powoduje to jej wycięcie, skrócenie lub wydłużenie.

**Nowatorska metoda qEva-CRISPR polskiej badaczki**

Mgr Magdalena Dąbrowska opracowuje potencjalną terapię dla wszystkich chorób poliQ. Innowacyjność jej badań polega na używaniu technologii CRISPR-Cas do indukcji pęknięć nici DNA w obszarze powtórzeń oraz do badania wpływu innych genów na modulowanie długości sekwencji CAG. Stypendystka jako pierwsza stworzyła potencjalne podejście terapeutyczne dla chorób poliQ, które polegało na wykorzystaniu zmodyfikowanej wersji nukleazy Cas9 tzw. Nikaza Cas9, do wycięcia zmutowanej sekwencji CAG w komórkach pochodzących od pacjentów dotkniętych chorobą Huntingtona.

To podejście okazało się efektywne, a co najważniejsze nie powodowało efektów ubocznych. Wyniki uzyskane z tych badań zrodziły pytania o to, jakie mechanizmy biorą udział w naprawie pęknięć nici DNA w obszarze sekwencji powtórzeń CAG oraz jak efektywnie wykrywać mutacje w tym „trudnym” obszarze genomu. Odpowiedzią na ostanie było stworzenie przez stypendystkę nowej metody na polu inżynierii genetycznej o nazwie qEva-CRISPR.

*Metoda* qEva-CRISPR *jest dedykowana do wykrywania mutacji spowodowanych przez system CRISPR-Cas9 w różnych obszarach genomu, również w sekwencjach powtarzających się. Jest prosta w obsłudze, posiada protokół dopasowany do każdego rodzaju komórek i co najważniejsze pozwala w tym samym czasie wykryć zmiany w sekwencji celowanej, jak również w sekwencjach poza planowanym miejscem cięcia. Ułatwia rutynową pracę z technologią CRISPR-Cas9 w laboratorium i pozwala dokładniej zbadać wciąż nie do końca poznane efekty edycji* – mówi **mgr Magdalena Dąbrowska**.

**Czy powstanie nowa strategia terapeutyczna?**

Obecnie naukowczyni prowadzi badania nad poznaniem/ zrozumieniem mechanizmów naprawy DNA, które są odpowiedzialne za skracanie lub wydłużanie sekwencji powtarzającej się po indukcji pęknięć nici DNA w tym obszarze. Wiedza uzyskana podczas badań pozwoli na sterowanie tymi mechanizmami, co może doprowadzić do preferencyjnego skracania wydłużonej sekwencji CAG. Jest to nowatorskie podejście, które może stać się podstawą do stworzenia nowej strategii terapeutycznej.

Za swoje osiągnięcia naukowe Mgr Magdalena Dąbrowska otrzymała w 2018 r. nagrodę przyznawaną przez Komitet Biotechnologii PAN im. Wacława Szybalskiego za najlepszą pracę eksperymentalną wykonaną w polskim laboratorium w oraz Nagrodę Poznańskiego Oddziału Polskiej Akademii Nauk za najlepszą oryginalną pracę twórczą z obszaru nauk biologicznych i rolniczych. W 2021 roku otrzymała stypendium 21. edycji programu L’Oréal-UNESCO Dla Kobiet i Nauki w kategorii doktoranckiej za projekt badawczy „Wykorzystanie narzędzi do edycji genomu w eksperymentalnej terapii chorób poliglutaminowych”. Osiągnięcia mgr Magdaleny Dąbrowskiej zostały docenione także przez magazyn Forbes Women. Naukowczyni została wyróżniona w publikowanej corocznie Liście 100 Kobiet Roku, uwzględniającej polityczne liderki, aktywistki, przedstawicielki biznesu i nauki, artystki i innowatorki.

**O stypendystce**

Mgr Magdalena Dąbrowska jest absolwentką analityki medycznej (medycyny laboratoryjnej) na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. W czasie studiów odbyła praktyki w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku, a po ich zakończeniu staż w laboratorium Genetyki Medycznej w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. Następnie pracowała na stanowisku młodszego asystenta w Centralnym Laboratorium Klinicznym w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie. W roku 2016 podjęła studia doktoranckie w Zakładzie Inżynierii Genomowej w Instytucie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu. W czasie trwania studiów doktoranckich opublikowała 6 prac naukowych, z czego 4 to prace eksperymentalne, których jest wiodącą autorką. Mgr Dąbrowska jest laureatką grantów Preludium 20 i Etiuda 8 przyznawanych przez Narodowe Centrum Nauki. W ramach ostatniego grantu odbyła półroczny staż naukowy na Politechnice Federalnej w Zurychu.

\*\*\*

**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 2021 roku w Polsce wyróżniono 111 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  barbara.stepien@loreal.com   | On Board Think Kong  Anna Wrzosk-PiechowskaBiuro Programu *Dla Kobiet i Nauki*  (*For Women in Science*)    tel. 662 206 692awrzosk@obtk.com   |