

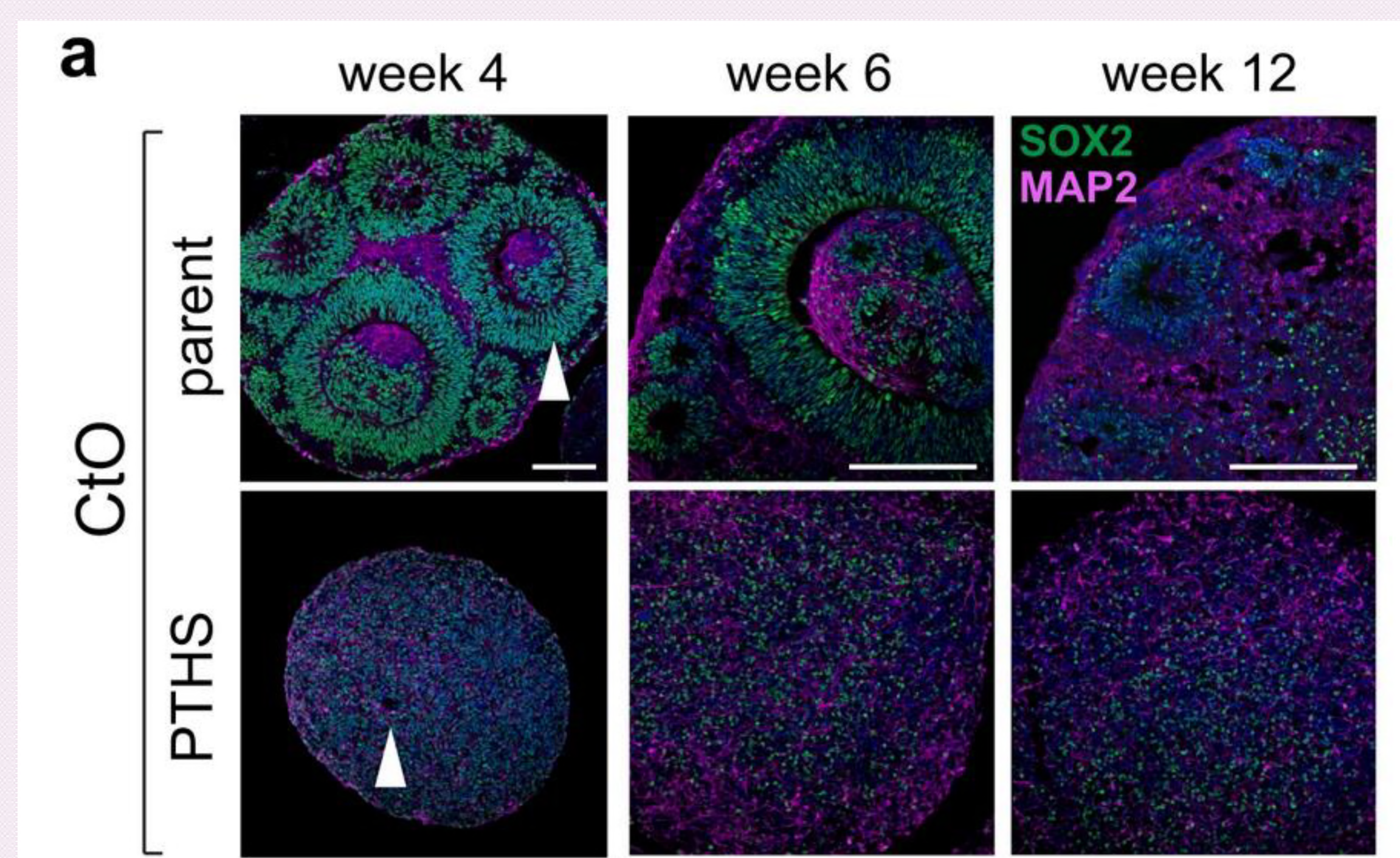


Mutacja związana z TCF4 – nowe możliwości terapii genowych

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski
Miś Karolina, Przebieradło Patrycja

Czynnik transkrypcyjny 4 – TCF4

Schizofrenia czy zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) są przykładami chorób neurologicznych, które zostały powiązane z mutacjami w czynniku transkrypcyjnym 4 (TCF4). Czynniki transkrypcyjne to białka regulujące ekspresję poszczególnych genów. Odpowiadają one za indukcję procesu transkrypcji. Naukowcy z Uniwersytetu Campinas i Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Diego dzięki organoidom mózgu odkryli, w jaki sposób mutacja genetyczna w TCF4 - związana z głęboką formą autyzmu oddziałuje na rozwój neurologiczny. Warto również zaznaczyć, iż zastosowanie terapii genowej przez badaczy miało wpływ na przywrócenie prawidłowej funkcji genu, co stwarza nowe możliwości leczenia w przyszłości.



Rys. 1 Obrazy z mikroskopu fluorescencyjnego komórek macierzystych i PTHS Cto w różnych stadiach rozwojowych.
<https://www.nature.com/articles/s41467-022-29942-w/figures/2>.

Organoidy mózgu

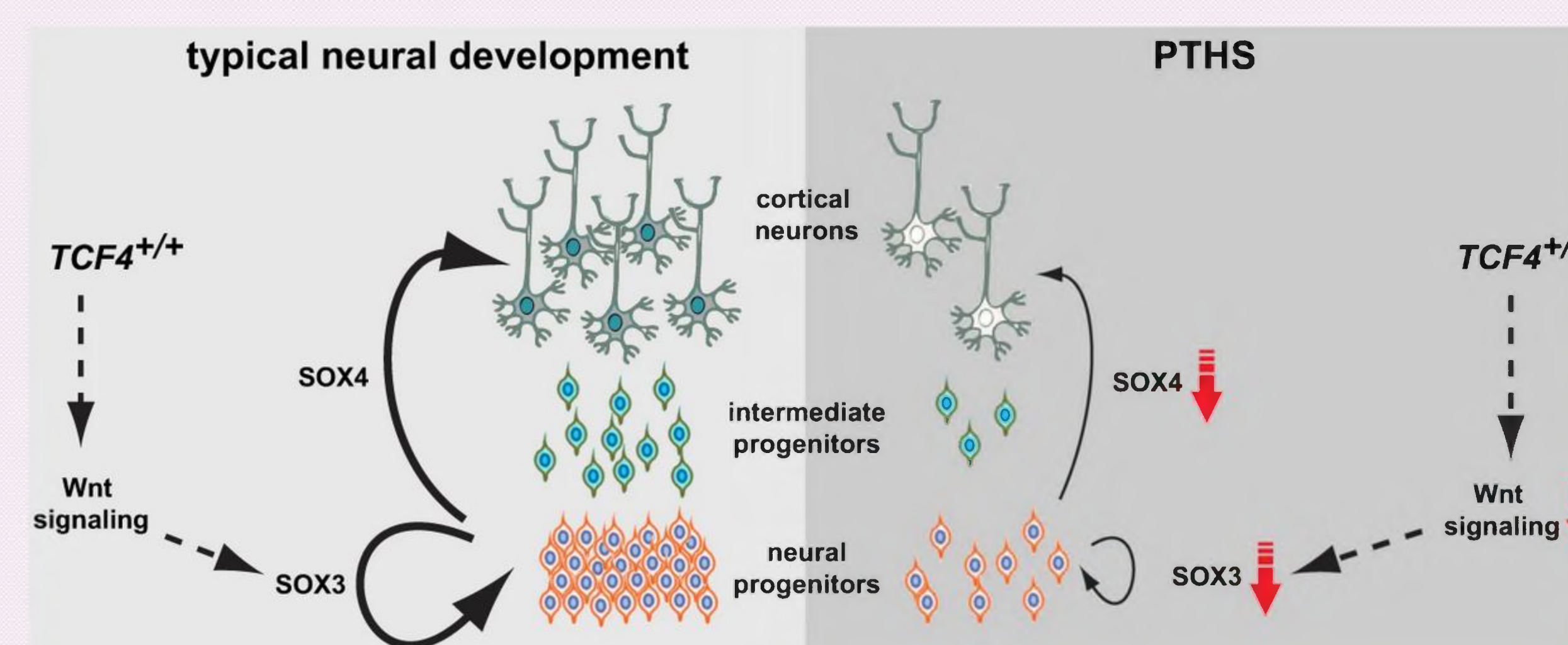
Organoidy są to grupy komórek wyhodowanych w laboratorium, które przypominają miniaturowe wersje różnych narządów. Komórki te zachowują główne cechy narządów m.in. cechy anatomiczne. Nazwa "organoid" znaczy "organopodobny". W organoidach mózgowych znajdują się warstwy komórek nerwowych – neuronów oraz obszary przypominające te w ludzkim mózgu. Dzięki nim możliwe są wszelkie badania, w których użycie żywych organów w tym mózgów byłoby nieetyczne bądź niemożliwe – obserwacja reakcji na leki czy testowanie wzrostu w niesprzyjających warunkach. Dzięki temu możliwe jest lepsze poznanie przyczyn wielu chorób. Na chwilę obecną mimo tego, iż organoidy pod wieloma względami przypominają ludzkie narządy, mogą dość w znacznym stopniu różnić się od w pełni rozwiniętych organów.

Jak przekształcić komórki skóry do organoidów mózgu?

Celem kalifornijskich naukowców było poznanie, w jaki sposób mózg reaguje na mutację w czynniku transkrypcyjnym TCF4. W tym celu autorzy skorzystali z organoidów mózgu, które zostały wyhodowane w laboratorium. Organoidy te pochodziły z komórek skóry pobranych od dzieci z zespołem Pitta-Hopkinsa. Z pomocą nowoczesnych technologii komórki skóry pacjentów zostały przekształcone w Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC), z których powstały trójwymiarowe organoidy mózgu. Struktury te posiadały mutację w TCF4, w związku z czym naukowcy mogli zaobserwować jak przebiega rozwój mózgu oraz zbadać potencjalne sposoby leczenia, gdy dojdzie do tej mutacji.

Zespół Pitta-Hopkinsa

Zespół Pitta-Hopkinsa jest to rzadkie zaburzenie genetyczne związane z mutacjami genu TCF4, który ma swoją lokalizację na chromosomie 18 (18q21.2). Objawia się charakterystycznymi rysami twarzy, opóźnieniem w rozwoju, zaburzeniami snu, ciężką krótkowzrocznością czy epilepsją. Dzieci zazwyczaj nie potrafią komunikować się ze światem, charakteryzują się głęboką niepełnosprawnością poznawczą i ruchową. Ze względu na jego poważny wpływ na zdolności motoryczne, zespół ten bywa zaliczany do zaburzeń ze spektrum autyzmu.



Rys. 2 Model szlaków w zespole Pitta-Hopkinsa.
<https://www.nature.com/articles/s41467-022-29942-w/figures/10>

Różnice w organoidach z mutacją TCF4 oraz bez mutacji

Obserwacje mini mózgów wykazały znaczne różnice pomiędzy tymi z mutacją w TCF4, a tymi bez mutacji - dało się je stwierdzić nawet bez użycia mikroskopu. Organoidy ze zmutowanym genem okazały się znacznie mniejsze od tych z grupy kontrolnej. Ponadto duża część komórek była prekursorami neuronów. Mutacja TCF4 spowodowała także zaburzenia w szlakach sygnalizacyjnych (Wnt i SOX), odpowiadających za prawidłowe dojrzewanie neuronów i ich migrację. Naukowcy uważają, że najprawdopodobniej zmiany te przyczyniłyby się do zaburzeń funkcji motorycznych oraz poznawczych w dalszych etapach dojrzewania.

Badacze, aby zniwelować mutację TCF4 w tkance mózgowej, zastosowali dwie strategie terapii genowej, które zwiększały poziom białka, korygując fenotyp zespołu Pitt-Hopkinsa. Zmiany te miały miejsce podczas prenatalnego rozwoju mózgu. Dzieci chorujące na to schorzenie w większości są diagnozowane dopiero kilka lat później, podobnie sytuacja odnosi się do leczenia. W związku z powyższym należy potwierdzić, czy zastosowanie terapii w późniejszym okresie życia nadal będzie skuteczne oraz bezpieczne. Naukowcy chcą przywrócić prawidłowe funkcjonowanie TCF4, mają w planach podać pacjentowi do kręgosłupa wektor genetyczny. Miejmy nadzieję, że interwencja ta okaże się skuteczna.

Bibliografia

Bibliografia:

1. Sweetser DA, Elsharkawi I, Yonker L, et al. Pitt-Hopkins Syndrome. 2012 Aug 30 [Updated 2018 Apr 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
2. Papes, F., Camargo, A.P., de Souza, J.S. et al. Transcription Factor 4 loss-of-function is associated with deficits in progenitor proliferation and cortical neuron content. Nat Commun **13**, 2387 (2022).
3. Amiel J, Rio M, de Pontual L, Redon R, Malan V, Boddaert N, Plouin P, Carter NP, Lyonnet S, Munnich A, Colleaux L. Mutations in TCF4, encoding a class I basic helix-loop-helix transcription factor, are responsible for Pitt-Hopkins syndrome, a severe epileptic encephalopathy associated with autonomic dysfunction. Am J Hum Genet. 2007 May;80(5):988-93. doi: 10.1086/515582. Epub 2007 Mar 23. PMID: 17436254; PMCID: PMC1852736.
4. Zweier C, Peippo MM, Hoyer J, Sousa S, Bottani A, Clayton-Smith J, Reardon W, Saraiva J, Cabral A, Gohring I, Devriendt K, de Ravel T, Bijlsma EK, Hennekam RC, Orrico A, Cohen M, Dreweke A, Reis A, Nurnberg P, Rauch A. Haploinsufficiency of TCF4 causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt-Hopkins syndrome). Am J Hum Genet. 2007 May;80(5):994-1001. doi: 10.1086/515583. Epub 2007 Mar 23. PMID: 17436255; PMCID: PMC1852727.