

Identifikace nových možností léčby achondroplázie prostřednictvím analýzy interakce FGFR3 a adaptérového proteinu Frs2

NV15-33232A

Řešitel: Mgr. Pavel Krejčí, Ph.D.

Příjemce: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta

Spolupracovníci: Mgr. Michaela Kunová-Bosáková, Ph.D.; Mgr. Bohumil Fafílek, Ph.D.; Mgr. Miroslav Vařecha, Ph.D.

Achondroplázie je genetická porucha růstu a vývoje kostry. Achondroplázie vzniká vrozenou mutací v genu pro FGFR3. FGFR3 je svojí funkcí nástrojem komunikace mezi buňkami, tzv. receptorem (příjemcem) komunikačního signálu nazvaného FGF, neboli fibroblastový růstový faktor. Komunikace FGF s FGFR3 působí jako brzda růstu kostry, tj. vede k zastavení nebo omezení růstu buněk kosti. Projekt se zabýval mechanismy funkce FGFR3, tedy molekulárními procesy, jakými FGFR3 zastavuje růst. Tyto mechanismy jsou pouze částečně objasněné; jejich detailní znalost je nezbytná pro vývoj nové generace léků cílících přesně na funkci FGFR3 v achondroplásii.

Lidé s achondroplázií mají charakteristický, malý vzrůst; v dospělosti měří jen okolo 130 cm. Achondroplázie je nejčtenější (a nejznámější) formou trpasličího vzrůstu u člověka. Achondroplázie je považovaná za léčitelné onemocnění, komplexní léčba ale zatím neexistuje. Dostupné metody pouze zmírňují obtíže a symptomy nemoci.

Projekt popsal dva nové mechanismy funkce FGFR3. Řešitelé objevili způsob, jakým FGFR3 ovlivňuje tzv. primární cilii, která je buněčným centrem integrujícím několik důležitých procesů nezbytných pro optimální růst kostí. Dále byl objeven nový protein, SHIP2, nezbytný pro FGFR3 funkci v buňce. Tato studie vysvětlila jednu z hlavních záhad tykajících se patologické funkce FGFR3 (mechanismus trvalé aktivace tzv. ERK MAP kinázové dráhy pomocí FGFR3) a dále ukázala, že inhibice SHIP2 vede k odstranění většiny patologických projevů FGFR3 v buňkách kosti. Úspěšné řešení projektu zásadním způsobem rozšiřuje poznání mechanismů funkce FGFR3, umožní přesnější klinickou klasifikaci achondroplázie (zařazení achondroplázie mezi poruchy primární cilie, tzv. ciliopatie), a otevírá nové možnosti léčby achondroplázie pomocí inhibice proteinu SHIP2.

V rámci projektu byl tako založen ReACH, první klinický registr pro pacienty s achondroplázií v České republice a na Slovensku (www.achondroplasia-registry.cz). Pomocí ReACH řešitelé našli většinu pacientů s achondroplázií v regionu a již téměř 3 roky shromažďují jejich klinické informace. Práce registru vede k větší informovanosti českých pacientů a zlepšení klinické péče o tyto pacienty, prostřednictvím studií organizovaných registrem (výzkum spánkové apnoe a další). Existence registru také pacientům otevírá možnost zúčastnit se budoucího testování léků pro achondroplázií.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2019