KEMIJSKI INŠTITUT

SI-1001 Ljubljana
Hajdrihova 19, p.p. 660
Tel.: 01/476 02 00
Faks: 01/476 03 00
http://www.ki.si

EditYR

ERC STARTING GRANT 2024 - VPRAŠANJA IN ODGOVORI

Kaj je namen oz. cilj projekta EditYR?

Namen raziskav je povečati učinkovitost, varnost in trajnost terapij za zdravljenje bolezni, ki jih povzročajo prirojene napake v genetskem zapisu. Trenutne napredne terapije so osnovane na dostavi »zdravih« kopij okvarjenih genov v celice, vendar se ti sčasoma izgubijo ali pa se naključno vstavijo v genetski material, kar lahko povzroči dodatne zdravstvene zaplete. Trajno in varno rešitev predstavljajo molekularna orodja, ki lahko ciljajo natančno določena, skrbno izbrana, varna mesta v genetskem zapisu. Obstoječe tehnologije omogočajo spreminjanje kratkih kosov genetskega zapisa, medtem ko so nekateri okvarjeni geni lahko zelo veliki. Projekt se bo osredotočal na inženiring encimov - mestno-specifičnih rekombinaz, ki v naravi premeščajo dolga zaporedja, z uporabo visoko zmogljivih eksperimentalnih metod.

Kaj so rekombinaze in zakaj so pomembne?

Mestno-specifične tirozinske rekombinaze so majhni encimi, ki jih najdemo v različnih organizmih skozi celotno drevo življenja. V naravi opravljajo raznolike naloge prek premeščanja dolgih zaporedij genetskega zapisa, ter tako predstavljajo odlična orodja tako v raziskovalne kot v terapevtske namene, vendar jih je zaradi zapletene zgradbe in načina vezave na tarčna zaporedja težko spreminjati za učinkovito ciljanje genomskih tarč. Cilj projekta je uporaba teh molekularnih orodij za natančno ciljanje varnih genomskih mest ter vstavitev velikih genov, vpletenih v različne genetske okvare.

Kdo vse bo sodeloval pri projektu?
ERC je projekt dodeljen posameznemu raziskovalcu/ki, ki si s pridobljenimi sredstvi lahko sam sestavi raziskovalno skupino. Pri tem lahko kot nosilec in vodja projekta po želji sodeluje z drugimi raziskovalci ter z drugimi raziskovalnimi ustanovami. Dr. Tina Lebar bo tako na Kemijskem inštitutu, ki bo ustanova gostiteljica projekta, vzpostavila novo raziskovalno skupino, načrtuje pa sodelovanje s slovenskimi in tujimi strokovnjaki s področij genetike in bioinformatike.

Zakaj bo Kemijski inštitut gostil projekt, ki ga je pridobila v tujini delujoča slovenska znanstvenica?
Dr. Tina Lebar je bila med leti 2011 in 2019 zaposlena na Kemijskem inštitutu na Odseku za sintezno biologijo in imunologijo, kjer je opravljala doktorsko usposabljanje. Med podoktorskim izpopolnjevanjem na Medicinski fakulteti Univerze Harvard v Bostonu v ZDA je s Kemijskim inštitutom ostala v tesnem stiku. V začetku prihodnjega leta se vrača v Slovenijo, kariero pa bo nadaljevala na Kemijskem inštitutu, saj je ta prodoren na področjih, ki so ključna za njene znanstvene interese in gosti vrhunsko usposobljene raziskovalke in raziskovalce, s katerimi bo dr. Lebar sodelovala v okviru pridobljenega ERC projekta.

Zakaj se uspešna slovenska znanstvenica z na novo pridobljenim projektom vrača v Slovenijo? Kaj to pomeni za slovensko znanost?
Odločitev za vrnitev v Slovenijo je osebne narave, kljub temu pa namerava dr. Lebar poleg prihodnjih povezovanj z domačimi raziskovalci ohraniti tudi stike in sodelovanja z Univerzo Harvard in ameriškimi sodelavci. Na ta način se bo dodatno okrepil pomen raziskovalnega dela, v skupino vključenim raziskovalcem pa bodo omogočene povezave z vrhunskimi znanstveniki, tako v Sloveniji kot v tujini.

Koliko časa bo trajal projekt in koliko je vreden?
Projekt bo trajal 5 let, njegova vrednost znaša 1,5 milijona evrov.

Zakaj je projekt pomemben za Kemijski inštitut ter za celoten slovenski znanstveni prostor?
ERC projekti sodijo med najbolj zaželene raziskovalne projekte, saj omogočajo raziskovalno svobodo raziskovalcev in zagotavljajo dovolj sredstev in časa za razvoj ambicioznih konceptov. Z ERC projekti se tako rade pohvalijo tudi najbolj ugledne raziskovalne ustanove na svetu. Gre za izjemno kompetitiven razpis s poudarkom na prebojnosti idej in znanstveni odličnosti prijaviteljev. Z novo pridobljenim ERC projektom se Kemijski inštitut utrjuje kot vodilna ustanova na področju raziskav ved o življenju in kemije tako v Sloveniji kot v svetu.

Katera vrhunska raziskovalna oprema bo uporabljena v okviru projekta?
Raziskave bodo uporabljale tehnike molekularne biologije in celičnih kultur, za katere je na že na voljo oprema na Odseku za sintezno biologijo in imunologijo Kemijskega inštituta. Analiza podatkov bo osnovana predvsem na naprednih, visoko zmogljivih metodah določanja nukleotidnega zaporedja (angleško next-generation sequencing). V ta namen je ERC projektu namenil dodatnih 100.000 € za nakup raziskovalne opreme.

Kako v tem projektu dr. Lebar nadgrajuje svoje pretekle raziskave?
Na začetku svoje kariere se je dr. Tina Lebar prav na Kemijskem inštitutu srečala s sintezno biologijo, ki združuje molekularni svet s principi inženiringa. Med doktorskim projektom jo je navdušila prefinjena enostavnost osnovnih gradnikov celice in hkrati kompleksnost njihovih povezovanj. Njeno delo zajema spreminjanje teh gradnikov za tvorbo novih povezav in s tem »reprogramiranje« funkcij celice. Raziskave v okviru njenega podoktorskega izpopolnjevanja so obsegale odkrivanje novih rekombinaz in njihovo karakterizacijo v človeških celičnih linijah, projekt pa bo to delo nadgradil z njihovo aplikacijo v terapevtske namene.

Kakšne aplikacije bodo lahko sledile iz omenjenega ERC projekta?
Orodja, ki si jih prizadeva razviti ERC projekt, bodo uporabna za zdravljenje prirojenih napak v genetskem zapisu. Bolezni, ki jih povzročajo napake v velikih genih, trenutno ni mogoče zdraviti na učinkovit in trajen način, primeri pa med drugim vključujejo hemofilijo A, cistično fibrozo in mišično distrofijo. Tehnologija predstavlja enega izmed korakov proti funkcionalnim terapijam, za premik proti kliniki pa bodo ključne prihodnje povezave in sodelovanja s strokovnjaki na sorodnih področjih.

Kratek opis projekta v angleščini:
Gene therapies aim to cure diseases caused by abnormalities in genetic material in a durable, safe, and efficient manner. Disorders caused by various mutations in genes can be treated via precise integration of a »healthy« gene copy at carefully selected, safe genomic locations. Current technologies that can target specific genomic loci are limited by poor efficiency of manipulating long segments of genetic material, making them inapproprate for treatment of diseases caused by mutations in large genes.

Site-specific tyrosine recombinases are small enzymes, found in various organisms across all domains of life, and their natural function is highly efficient rearrangement of long sequences of the genetic blueprint. They represent excellent tools for research and therapeutic purposes; however, engineering

these tools for targeting new genomic locations is challenging. The project ambitiously aims to enhance the programmability of these molecular tools by using advanced, high-throughput methods of large scale DNA synthesis and sequencing. Designed enzymes will be used for precise targeting of safe genomic locations in therapeutically relevant cell types and insertion of large genes, linked to genetic disorders such as hemophilia, cystic fibrosis or Duchenne muscular dystrophy. The goal of the project is to establish tyrosine recombinases as advanced tools for genome editingand elevate the capabilities of gene therapies.

Za morebitna dodatna vprašanja smo vam voljo.

Kontakt: Nataša Jager Radin, natasa.jager.radin@ki.si, 031 336 838 ali 01 476 04 78