

Určení příčin vzácných geneticky podmíněných onemocnění v pediatrické populaci pomocí nových metod analýzy genomu

NV19-07-00136

Řešitel: prof. Ing. Stanislav Kmoch, CSc.

Příjemce: Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta

Spolupříjemce: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Spolupracovníci: prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.; Mgr. Lenka Nosková, Ph.D.; RNDr. Hana Hartmanová, Ph.D.; Mgr. Viktor Stránecký, Ph.D.

Cílem projektu bylo využít kombinace genomických technik k určení genetické diagnózy a objasnění základních patofyziologických mechanismů nemoci ve skupině asi 120 dětí a jejich rodin se vzácným onemocněním neznámé příčiny a s negativními výsledky běžných genetických vyšetření.

V současnosti je známo přibližně 8 000 vzácných nemocí způsobených funkčně závažnými mutacemi v jednom nebo několika málo genech. Většina těchto nemocí má závažné klinické dopady, které se projevují zejména v dětském věku. Klinické projevy a výsledky běžných funkčních a laboratorních vyšetření jsou často nespecifické, přesahují do řady lékařských oborů a ve více než 70 % případů neumožňují určení přesné diagnózy.

V rámci řešení projektu bylo dosaženo vyšší analytické efektivity, díky které byla rozšířena zkoumaná skupina na 228 případů. Genetickou příčinu nemoci se řešitelům podařilo objasnit u 82 (36 %) případů. U 49 (21 %) případů byly určeny kandidátní varianty, jejichž patogenita byla funkčně charakterizována nebo je dále charakterizována. U 97 (43 %) případů kandidátní varianty nalezeny nebyly. V těchto případech byly výsledky genomových analýz opakovaně interpretovány v kontextu nových poznatků. V indikovaných případech bylo zkoumání rozšířeno o analýzy transkriptomu, epigenomu a proteomu v tělních tekutinách, případně tkáňových kulturách.

V mezinárodní spolupráci byly nalezeny mutace 6 genů, které byly prioritně asociovány se vzácným onemocněním (PLD1, POLRMT, PAICS, MADD, GABBR1 a ZMYM3), a byl objasněn nový mechanismus patogeneze autozomálně dominantní formy Zellwegerova syndromu v důsledku de novo mutace PEX14. Výsledky projektu byly publikovány v 10 článcích ve významných odborných časopisech (American Journal of Human Genetics, IF 9,8; Journal of Clinical Investigation, IF 19,5; Nature Communications, IF 17,7; Human Molecular Genetics, IF 5,1; Brain, IF 13,5; Genetics in Medicine, IF 8,8).

Řešení projektu a určení kauzálních genů umožnilo přesnou klasifikaci a klinickou charakterizaci jednotlivých typů nemocí. Výsledky projektu byly východiskem pro diagnostiku, genetické poradenství a prevenci v postižených rodinách a jsou zdrojem poznání nových základních patofyziologických mechanismů u člověka.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2023