

## **Studium etiopatogeneze a optimalizace léčby u dětí s intrauterinní růstovou restrikcí a postnatálně přetrvávajícím selháním růstu**

NV18-07-00283

*Řešitel: prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.*

*Příjemce: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta*

*Spolupříjemce: Fakultní nemocnice v Motole*

*Spolupracovníci: doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.; RNDr. Petra Dušátková, Ph.D.; MUDr. Lukáš Plachý, Ph.D.; MUDr. Ledjona Toni; MUDr. Stanislava Koloušková, CSc.*

Cílem projektu bylo objasnit genetickou etiologii SGA-SS u velké kohorty dětí sledovaných a léčených na řešitelském pracovišti, a tím porozumět genetické regulaci růstu. Do studie bylo zahrnuto 176 dětí – všechny děti SGA-SS, jejichž rodiče souhlasili s vyšetřením a u nichž byl k dispozici triplet DNA. Byly využity metody sekvenování nové generace (celoexomové sekvenování nebo panel 398 genů) a MS-MLPA.

Za 9 měsíců nitroděložního života vznikne z jedné oplodněné zárodečné buňky novorozenec s obvyklou délkou 50 cm; za dalších 18 let postnatálního života dosáhne dívka výšky 167 cm, chlapec 180 cm. Narušení obou fází růstu – prenatalní i postnatální – je nejzávažnější formou růstové poruchy, která vede k malé výšce v dospělosti. Tento stav označujeme jako SGA-SS (small for gestational age with short stature). Děti narozené SGA, které do 3 let zůstávají velmi malé (pod  $-2,5$  SDS tělesné výšky), jsou již od roku 2003 indikovány k léčení růstovým hormonem. Výsledky léčby jsou obecně příznivé, ale individuálně variabilní. Příčinou je nepochybně různorodá etiologie SGA-SS.

Genetická etiologie byla objasněna u 74 dětí (42 %). Výsledky ukázaly spektrum příčin růstové poruchy a pomohly porozumět jednotlivým etážím regulace růstu. Jmenovitě u 12 dětí byla zjištěna porucha osy růstový hormon-IGF-1, u dvou dětí porucha tvorby či účinku hormonů štítné žlázy, u 31 dětí abnormální struktura či funkce růstové ploténky, u 4 dětí porucha přenosu signálu uvnitř buňky a u 20 dětí narušení fundamentálních nitrojaderných procesů, mezi které patří poruchy metylace, replikace a opravy DNA.

U sestavy 159 dětí SGA-SS z české databáze REPAR, které po léčbě růstovým hormonem již dosáhly své finální výšky, bylo zjištěno zlepšení v průměru o 1,55 SDS výšky, což odpovídá zisku cca 11–12 cm. Většina z nich má dospělou výšku v obvyklých mezích. Budoucí sledování dětí s určenými genetickými nálezy pomůže porozumět vlivu jednotlivých genových variant na růstovou odpověď, což bude představovat důležitý krok k optimalizaci léčby.

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