

Celogenomové a RNA masivně paralelní sekvenování jako nástroj pro objasnění příčin vzácných typů dědičných neuropatií

NV16-30206A

Řešitel: MUDr. Petra Laššuthová, Ph.D.

Příjemce: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta

Spolupříjemce: Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Spolupracovníci: prof. MUDr. Pavel Seeman, Ph.D.; MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.; Ing. et Ing. David Staněk, Ph.D.; MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.

Souhrnným cílem projektu bylo vyšetřit celkem až 10 rodin s dědičnou neuropatií (DĚN) Charcot-Marie-Tooth, u kterých příčina onemocnění byla neznámá i po provedení všech v té době dostupných testů (masivně paralelní sekvenování panelu genů i celoxomové sekvenování, mapování a vazebné analýzy pomocí SNP čipů, apod.).

K odhalení příčiny DĚN využili řešitelé inovativní moderní technologie a postupy molekulární genetiky. Celkem bylo v projektu vyšetřeno 163 pacientů ze 140 rodin s DĚN, z toho byla příčina objasněna u 33 rodin (23.5 %). Řešitelskému týmu se podařilo, díky jedné velké české rodině a spolupráci se zahraničními týmy, objevit zcela nový typ a příčinu dědičné axonální neuropatie v důsledku poruchy genu ATP1A1. Tento objev byl společně publikován v American Journal of Human Genetics.

Dále byly v rámci projektu objasněny příčiny u dalších 32 rodin většinou s vzácnými typy DĚN, např. v důsledku mutací genů GNB4, SBF2 nebo KCNK9. Současně se řešitelé v rámci mezinárodní spolupráce podíleli na funkčních a RNA studiích mutací v MORC2 a SPTLC2 genu, dříve nalezených u pacientů a významným přínosem byla i optimalizace bioinformatického zpracování dat ze sekvenování příští generace (NGS).

Výsledky projektu byly publikovány formou originálních prací řešitelského týmu i spoluúčastí na mimořádných publikacích v rámci mezinárodní spolupráce. Celkem šlo o 10 publikací s dedikací projektu, souhrnný IF je: 76,97. Sedm z těchto prací bylo v časopisech s IF v prvním kvartilu (Q1) dle oboru, z toho dokonce 5 v prvním decilu.

Výstupy projektu mají i významný léčebně preventivní přínos, realizace projektu zvýšila úroveň genetické i neurologické diagnostiky na úroveň nejvyspělejších zemí a pacientům a rodinám poskytuje nejmodernější dostupné diagnostické možnosti, které bylo třeba dříve hledat v zahraničí. Objasnění příčiny závažného dědičného onemocnění má velký přínos pro pacienta, jeho rodinu, ale i celou společnost – efektivní molekulárně genetická diagnostika ušetří další zbytečné a nákladné diagnostické postupy. Poznatky a zkušenosti získané v rámci řešení projektu jsou postupně implementovány do běžné praxe tak, aby celoxomové a celogenomové sekvenování (včetně náročnějších a inovativních metod analýzy) bylo dostupné pro potřebné pacienty.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2020