

## **Molekulární mechanismy dědičných poruch glykosylace**

NV16-31932A

*Řešitel: RNDr. Hana Hansíková, CSc.*

*Příjemce: Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta*

*Spolupříjemce: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze*

*Spolupracovníci: prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.; Ing. Markéta Tesařová, Ph.D.; RNDr. Nina Ondrušková, Ph.D.; Mgr. Lucie Zdražilová*

Cílem projektu bylo: a) objasnit etiologii nemoci u pacientů s podezřením na dědičnou poruchu glykosylace (CDG) s cílem umožnit včasné genetické poradenství v postižených rodinách; b) zavedením analýzy profilu izoform dolicholů v moči rozšířit spektrum selektivního skríningu CDG chorob v ČR; c) studovat dopad poruch glykosylace na energetický metabolismus se snahou přesněji pochopit rozvoj nemoci; d) studovat biochemické souvislosti dysregulace glykosylace na pozadí různých patologických stavů s cílem najít specifický biomarker odrážející aktuální stav výživy. Pomocí širokého spektra laboratorních metod, jako jsou imunoelktroforetické metody, mikroskopie, funkční a metabolické analýzy na úrovni buňky, hmotnostní spektrometrie, glykomika, metody celoexomového sekvenování, bioinformatika a biostatistika, ale i klinická retrospektivní a prospektivní analýza a široká mezinárodní spolupráce, bylo dosaženo vytyčených cílů.

CDG představují rozsáhlou skupinu více než 130 závažných dědičných metabolických onemocnění, která jsou způsobena poruchou biosyntézy glykoproteinů a glykolipidů. Projevují se závažnými klinickými příznaky s vysokou mírou dětské úmrtnosti (cca 25 %). V době podání projektu byla léčba u naprosté většiny typů CDG nedostupná.

Projekt významně přispěl k pochopení klinického průběhu u nejčastějšího typu PMM2-CDG a připravil podmínky pro budoucí zahájení terapie, pomohl charakterizovat biochemickou podstatu PGM1-CDG a nastavit a monitorovat její léčbu pomocí galaktózy, objevil nový typ onemocnění SLC10A7-CDG se závažným dopadem na mineralizaci kostí, popsal tkáňovou specifitu u ATP6AP1-CDG. Byla definována mezinárodní doporučení pro diagnostiku, péči a léčbu pacientů s MPI-CDG. Analýza buněčné bioenergetiky přispěla k pochopení patobiochemických souvislostí změn v glykosylaci proteinů. Glykoprotein v krvi – Apolipoprotein CIII se ukázal jako potenciální biomarker monitorování léčby u pacientů s obezitou a jako vhodný biomarker pro rozlišení různých typů glykogenóz. Pomocí zavedení nové metody analýzy dolicholu v moči jako diagnostického markeru pro vzácné typy CDG bylo rozšířeno spektrum selektivního skríningu CDG nemocí v ČR. Výsledky byly publikovány v 16 originálních článkách s dedikací projektu (se souhrnným IF 68,32).

Projekt rozšířil spektrum poskytovaných služeb pro pacienty s CDG a zvýšil kvalitu péče o pacienty s CDG a s dalšími metabolickými chorobami. Projekt umožnil v postižených rodinách nabídnout genetické poradenství a prenatální diagnostiku.

*Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2021*