

Analýza genetických variant asociovaných s mentální retardací a poruchami autistického spektra s využitím sekvenování nové generace

NV17-29423A

Řešitel: prof. Ing. Zdeněk Sedláček, DrSc.

Příjemce: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta

Spolupříjemce: Fakultní nemocnice v Motole

Spolupracovníci: Mgr. Miroslava Hančárová, Ph.D.; RNDr. Šárka Bendová, Ph.D.; Mgr. Darina Prchalová, Ph.D.; Mgr. Viktor Stránecký, Ph.D.

Neurovývojové poruchy jsou důsledkem abnormalit ve vývoji a fungování centrálního nervového systému. Prvním projevem bývá opoždění psychomotorického vývoje dítěte, později vedoucí k diagnóze mentální retardace. Dalšími příznaky jsou poruchy autistického spektra, další abnormality chování, poruchy řeči, poruchy motoriky, často i epilepsie, a někdy i další vrozené vývojové vady. Postižena jsou až 3 % dětí. Jde tedy o závažnou zátěž pro pacienty, jejich rodiny i celou společnost.

Hlavní roli v postižení obvykle hrají genetické faktory. Genetické testování se v posledních letech díky moderním laboratorním a bioinformatickým postupům posunulo na novou úroveň. Hlavním nástrojem realizace projektu bylo sekvenování exomů, které umožnilo hledání nově vzniklých a zděděných genetických variant způsobujících onemocnění.

Nálezy spadaly do tří skupin. První skupina (asi 1/2 rodin) měla varianty v genech již spojených s postižením. Tyto nálezy mohly být klinicky využity pro prognózu, rozhodování o další reprodukci a někdy i pro cílenou léčbu. Ve druhé skupině pacienti nesli varianty ve vzácně mutovaných genech, což někdy umožnilo upřesnit klinický obraz u syndromů popsanych jen na několika případech. Ve třetí skupině rodin byly nalezeny varianty v genech s postižením dosud nespojovaných. Zde byli v rámci zahraničních spoluprací hledáni po celém světě další pacienti s variantami v daném genu. Pokud byli postižení i varianty u všech pacientů podobné a funkční studie prokázaly vliv na fungování modelových organismů, mohl být gen nově zařazen jako kauzální pro novou klinickou jednotku. Šest takových nových asociací mezi genem a chorobou tvoří nejhodnotnější vědecké výstupy projektu. Konečně v rodinách bez nálezu zůstává vysvětlení postižení přetrvávající výzvou pro budoucnost.

Projekt tak vedl k vědecky významným výsledkům a současně k mnoha klinicky využitelným nálezům v rodinách, které předtím absolvovaly dlouhou „diagnostickou odyseu“, protože starší postupy nemohly příčinu onemocnění dítěte odhalit. Cenné jsou i zkušenosti s optimalizací všech postupů získané ve výzkumném uspořádání, které pomohou při zavádění těchto moderních metod do rutinní praxe. Z anonymizovaných výsledků projektu bylo vytvořeno bioinformatické praktikum pro studenty medicíny a osvětě sloužily i přehledový článek v češtině a edukační prezentace na konferencích v ČR a SR.

Projekt překročil cíle v počtu vyšetřených rodin (145 oproti plánovaným 100) i v publikačních výstupech. Dedikaci projektu nese 17 článků v časopisech s IF, přičemž souhrnný IF je přes 115, a osm článků je v časopisech prvního decilu.

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