

STUDIUM GENETICKÝCH PŘÍČIN NEMOCÍ

Doc. Ing. Stanislav Kmoch, CSc.

Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK

Znalost genetických příčin je jedním ze základních předpokladů objasnění a pochopení molekulárně biologických, biochemických a buněčně patologických příčin studované nemoci. Určení genetické příčiny umožňuje lépe popsat její klinické projevy a epidemiologické charakteristiky. U řady nemocí je znalost genetických příčin základem jejich diagnostiky, léčby a prevence.

Historicky prvními metodickými nástroji určení genetických příčin nemocí byly studie chromosomálních abnormalit a vazebné analýzy. Dostupnost metod analýzy proteinů a nukleových kyselin vedly k rozvoji biochemické genetiky a funkčního klonování. Tyto metody nám umožnily určit příčiny **deficitu adenylosukcinát lyázy** (mutace *ADSL*) a **krystalické katarakty** (mutace *CRYDG* kódujícího gama-D krystalin).

Charakterizaci geneticky podmíněných onemocnění, jejichž biochemická či biologická příčina není zřejmá, umožnily postupy genetického mapování a pozičního klonování. Pomocí těchto postupů jsme určili příčiny **familiární hyperurikemické nefropatie** (mutace uromodulinu a reninu), **mukopolysacharidozy typu IIIC** (mutace *TMEM76* kódujícího heparan-alfa-glucosaminide N-acetyltransferázu), **neonatální mitochondriální encefalo-kardiomyopatie spojené s izolovaným deficitem ATP syntázy** (mutace *TMEM70* kódujícího asistenčního proteinu biogeneze mitochondriální F1FO-ATP syntázy) [1] a **Rotorova syndromu** (kombinovaný defekt transportérů organických aniontů OATP1B1 a OATP1B3).

Strategii biomedicínského výzkumu zásadně změnila možnost porovnávání sekvence genomu jedince s genetickou variabilitou populace. Využití tohoto přístupu nám umožnilo určit příčiny **adultní formy neuronální ceroidní lipofuscinózy** (mutace *DNAJC5* kódujícího cystein-string protein alfa [2] a mutace *PSEN1*), **GAPO syndromu** (mutace *ANTXR1* kódujícího receptor anthraxu), **familiární kardiomyopatie** (mutace *FHL-1*), **autozomálně dominantních forem intersticiálních nefropatií** (mutace Mucinu-1 [3] a protein transportního proteinu SEC61A1), **poruchy syntézy dolicholu a glykosylace proteinů** (mutace Nogo-B receptoru) [4], **Oliver-McFarlane syndromu** (mutace fosfolipázy PNPLA6)[5] a **polymorfní dystrofie rohovky** (mutace promoteru transkripčního faktoru OVOL2). V současnosti jsme schopni objasnit genetickou příčinu v přibližně 30% případů vzácných geneticky podmíněných nemocí.

Genomové sekvenování umožňuje i analýzu **komplexních onemocnění**. Tento přístup odhaluje významnou úlohu vzácných funkčně významných genetických variant, které jsou specifické pro jednotlivé populace, rodiny i jedince. Určení genetické architektury komplexních onemocnění proto vyžaduje analýzu populačně specifických skupin pacientů, znalost genetické variability studované populace ("**genomika klanu**") a expertizu v molekulárně biologické, buněčně patologické a cílené klinické charakterizaci nalézáných variant. Využití tohoto přístupu nám umožňuje v současnosti odhalovat **genetické příčiny statinové myopatie a impulsivního násilí**.

S vědomím zásadní role genomiky pro rozvoj lékařských, přírodních i společenských věd, a s předpokládaným dopadem dostupnosti genetických informací na jedince a společnost, jsme ustanovili **Národní centrum lékařské genomiky**. Tato infrastruktura soustřeďuje moderní přístroje, rozvíjí metody analýzy genomu a vychovává specialisty, kteří zajistí maximální odbornou úroveň a kvalifikované využití genomiky co nejširšímu spektru lékařských oborů a vědeckých týmů z České republiky i zahraničí.

Publikace:

1. Cizkova, A., et al., *TMEM70 mutations cause isolated ATP synthase deficiency and neonatal mitochondrial encephalomyopathy*. Nat Genet, 2008. **40**(11): p. 1288-90.
2. Noskova, L., et al., *Mutations in DNAJC5, encoding cysteine-string protein alpha, cause autosomal-dominant adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis*. Am J Hum Genet, 2011. **89**(2): p. 241-52.
3. Kirby, A., et al., *Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing*. Nat Genet, 2013. **45**(3): p. 299-303.
4. Park, E.J., et al., *Mutation of Nogo-B receptor, a subunit of cis-prenyltransferase, causes a congenital disorder of glycosylation*. Cell Metab, 2014. **20**(3): p. 448-57.
5. Knoch, S., et al., *Mutations in PNPLA6 are linked to photoreceptor degeneration and various forms of childhood blindness*. Nat Commun, 2015. **6**: p. 5614.