
Český tým odhalil mutaci genu podmiňující Kufsovu chorobu

Český tým odhalil mutaci genu podmiňující Kufsovu chorobu



Medical Tribune, 26.9.2011, Rubrika: Informace - excerpta - zajímavosti, Strana: 5, Autor: jší

Prestižní časopis The American Journal of Human Genetics uveřejnil 3. července tohoto roku práci mezinárodního vědeckého týmu vedeného pracovníky Ústavu dědičných metabolických chorob 1. LF UK a VFN v Praze (ÚDMP). Po předchozích objevech genů podmiňujících oční kataraktu, střádací lysosomální onemocnění (mukopolysacharidózu typu IIIC), závažné mitochondriální onemocnění s neurologickým postižením a dědičné onemocnění ledvin je to již pátý gen podmiňující nějaké onemocnění, jež se této skupině vedené Ing. S. Kmochem podařilo objevit.

Kufsova choroba patří do širší skupiny deseti známých vzácných, ale závažných onemocnění mozku, neuronálních ceroidních lipofuscinóz, jejichž incidence se odhaduje na 1 až 30/100 000. Označuje se jako neuronální ceroidní lipofuscinóza 4 (NCL4) a název Kufsova nese podle německého neuropatologa Hugo Kufse, který ji poprvé popsal v roce 1925. Je způsobena vznikem a postupným střídáním proteino-lipidových struktur - ceroidlipofuscinu - v neuronech mozku, což má za následek jejich postupnou destrukci a ztrátu funkce.

Výzkum skupiny Ing. Kmocha prokázal, že příčinou jsou heterozygotní mutace genu DNAJC5, jenž kóduje CS Palfa (cystein-string protein alfa). Jde o protein, který se podílí na správném přenosu chemických signálů mezi neurony v mozku a zároveň napomáhá přesnému prostorovému uspořádání celé řady proteinů v neuronech. Mutace genu DNAJC5 porušují správnou strukturu proteinu, vedou k nevratné interakci mutovaného proteinu s normálním CSP alfa a k degradaci nenormálního proteinového agregátu. Ztráta funkce CS Palfa tak postupně vede k poruše přenosu chemických signálů v mozku, špatnému prostorovému uspořádání celé řady dalších proteinů a následnému vytváření a střídání charakteristického ceroidlipofuscinu v neuronech a vzniku klinických příznaků onemocnění - myoklonické epilepsii, postižení kognitivních funkcí, poruchám chování a postupnému progresivnímu neurologickému postižení.

Na rozdíl od ostatních neuronálních lipofuscinóz, které jsou dědičné autosomálně recesivně (tj. pravděpodobnost onemocnění u každého dalšího sourozence postiženého jedince je 25 %) a projevují se fatálně zejména v novorozeneckém či dětském věku, je Kufsova choroba dědičná autosomálně dominantně (tj. pravděpodobnost onemocnění u každého dalšího potomka postiženého jedince je 50 %) a projevuje se až ve 3. dekádě věku u předtím zcela zdravých jedinců. Mechanismus dědičnosti a pozdní nástup prvních klinických příznaků onemocnění tak vede k situaci, kdy se neurologické postižení postupně vyskytuje u řady příbuzných z postižené rodiny.

Protože doposud neexistovala žádná klinická a biochemická metoda, která by umožnila diagnózu Kufsovy choroby před nástupem klinických obtíží, usilovala řada genetických pracovišť na světě o nalezení kauzálního genu a mutací. Nyní se to podařilo právě pražskému týmu, jenž tak současně potvrzuje neuroprotektivní roli CSP alfa u člověka a opravňuje k dalšímu detailnějšímu zkoumání tohoto proteinu a jeho role u neuronálních lipofuscinóz i dalších neurodegenerativních poruch projevujících se agregací neuronálních proteinů.

Studie trvala více než tři roky a k úspěšnému výsledku dovedla výzkumníky kombinace širokého spektra moderních genomických metod (chromosomálního mapování, analýzy genové exprese a sekvenování exomů), včetně využití nového přístroje umožňujícího sekvenování genomu člověka. Studie byla provedena na vzorcích DNA a tkáních dodaných do České republiky mezinárodním konsorciem RNGC („Rare neuronal ceroid lipofuscinosis gene consortium“), které shromažďuje vzorky pro výzkum neznámých forem neuronálních ceroid-lipofuscinóz z celého světa. Na provedení studie, v níž bylo použito více než dvacet různých (mnohdy unikátních) experimentálních metod, se podíleli především studenti postgraduálního studia Lenka Nosková a Viktor Stránecký a další molekulární genetici, klinici, biochemici a patologové Ústavu dědičných metabolických poruch.

Prezentovaná studie dokumentuje význam základního lékařského výzkumu, kdy studium nejasného geneticky podmíněného onemocnění vede nejen k pochopení vlastní příčiny onemocnění, ale zároveň prohlubuje znalosti o základních biologických funkcích příslušného proteinu a biologických mechanismech vedoucích ke klinickým projevům. Finanční podporu pro úspěšně dokončenou studii poskytlo Ministerstvo školství České republiky v rámci institucionálních programů Výzkumný záměr „Molekulární biologie a patologie buňky za normy a u vybraných klinicky závažných procesů“ a „Centrum aplikované genomiky“.

Aktuální výzkum této skupiny, využívající mimo jiné i technologii genomového sekvenování, usiluje za pomoci univerzálních postupů nalézt a určit příčinu řady onemocnění s genetickou komponentou. Snaží se též pomoci

genomového sekvenování hledat geny podmiňující Kufsovu chorobu v rodinách, kde nebyla nalezena mutace v genu DNAJC5 (RNGC).