

BIOLOGICKÉ MARKERY NEURODEGENERATIVNÍCH PROTEINOPATIÍ: IDENTIFIKACE GENETICKÝCH VARIANT U NEURODEGENERATIVNÍHO PARKINSONISMU

Autor: Pajerchin L.

Školitel: Menšíková K., doc. MUDr. Ph.D.

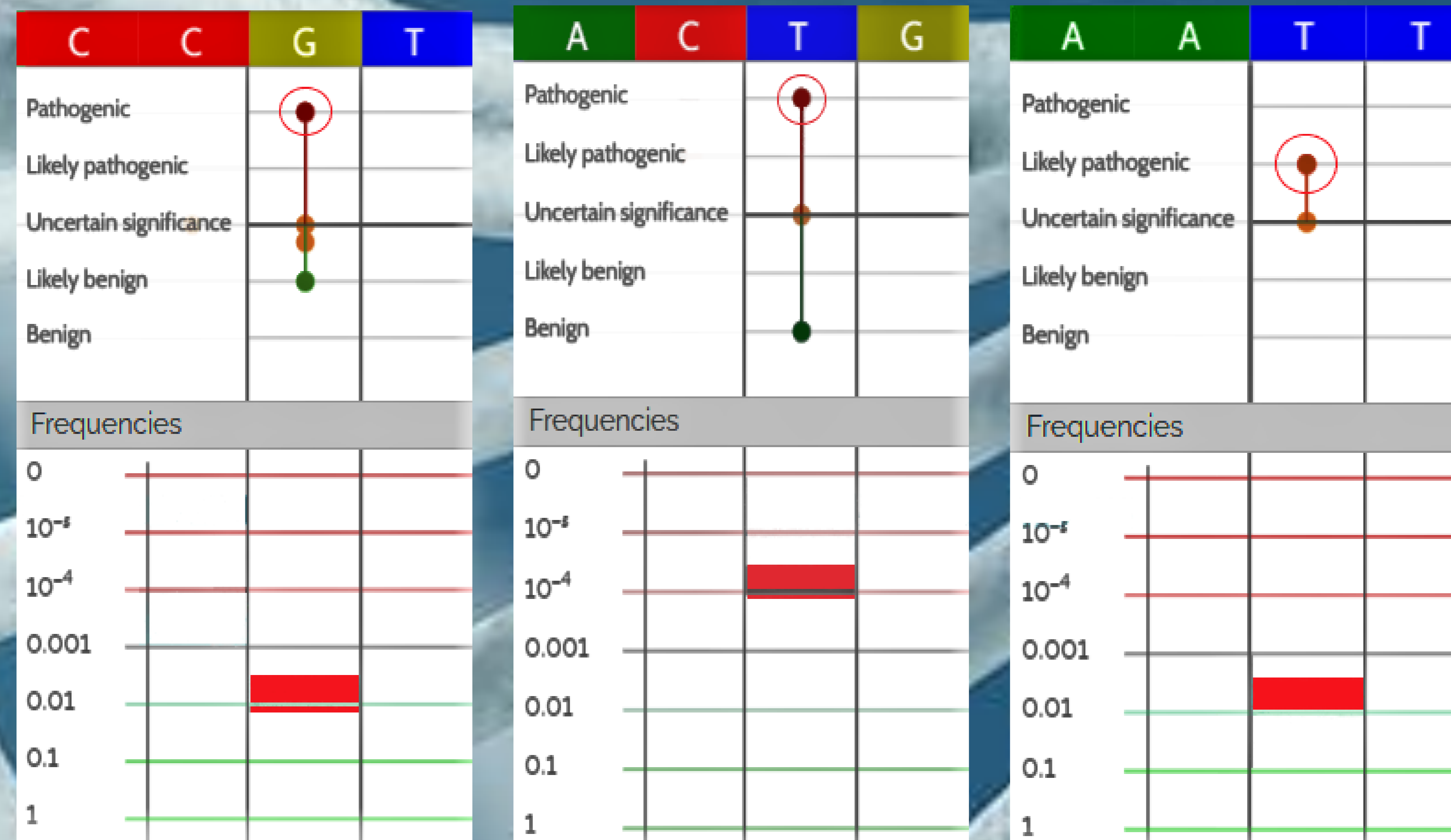
Neurologická klinika, LF UP v Olomouci



Úvod: Vliv genetických faktorů je předpokládán nejenom u dědičných, ale i u sporadických forem neurodegenerativního parkinsonismu. Identifikace genetických variant pomáhá odhalovat a pochopit potenciální patogenní mechanismy vedoucí k jejich rozvoji. Jedná se t.č. o jedno z nejaktuálnějších témat v oblasti neurovědního výzkumu.

Cíle: Cílem práce bylo provedení pilotní molekulárně-genetické analýzy u pacientů s klinickou diagnózou Parkinsonovy nemoci (PN), s využitím nově sestaveného panelu 53 kandidátních genů, u kterých byla popsána asociace s neurodegenerativním parkinsonismem.

Metodika: Sekvenování bylo provedeno na platformě IonTorrent; sekvenace na základě změny pH. Hrubá sekvenační data byla zpracována pomocí softwaru Torrent Suite. Anotace a filtrace nalezených variant byla provedena v softwaru Ion Reporter. Nalezené varianty byly filtrovány dle nastavených podmínek: $0.0 \leq \text{Minor Allele Frequency} \leq 0.01$. U nalezených variant byl následně hodnocen jejich potenciální dopad na výsledný protein pomocí in silico predikčních nástrojů (SIFT, Polyphen).



Obrázky: Změna genetické informace typu SNV (single nucleotid variant) u prvních třech pacientů z tabulky a frekvence výskytu těchto variant.

Obrázek 1. Pacient č. 1 (viz tabulka) změna referenčního nukleotidu G za A.

Obrázek 2. Pacient č. 2 (viz tabulka) změna referenčního nukleotidu T za C.

Obrázek 3. Pacient č. 3 (viz tabulka) změna referenčního nukleotidu T za A.

Výsledky: Molekulárně-genetická analýza byla provedena u 10 pacientů s klinickým fenotypem PN. U tří z nich byly nalezeny varianty, které byly prediktivními nástroji vyhodnoceny jako potenciálně patogenní. U dvou pacientů se jednalo o varianty v *GBA* genu; *GBA*: c.1223C>T (p.Thr408Met) a *GBA*: c.928A>G (p.Ser310Gly). U jednoho pacienta se jednalo o variantu v genu *TIA1*; *TIA1*: c. 1070A>G (p. Asn357Ser). U zbývajících pacientů byly nalezeny vzácné varianty v několika genech, tyto byly prediktivními nástroji vyhodnoceny jako benigní.

	Pohlaví	Věk v začátku onemocnění	Trvání onemocnění (roky)	Identifikované varianty
1	Ž	69	17	<i>GBA</i> : c.1223C>T (p.Thr408Met)
2	Ž	74	6	<i>GBA</i> : c.928A>G (p.Ser310Gly)
3	M	71	10	<i>TIA1</i> : c. 1070A>G (p. Asn357Ser)
4	M	43	6	<i>DNAJC13</i> : c.4262C>T (p.Ala1421Val) <i>EIF4G1</i> : c.4085T>C (p.Met1362Thr) <i>LRRK2</i> : c.6241A>G (p.Asn2081Asp)
5	M	47	13	<i>MAPT</i> : c.689A>G (p.Gln230Arg)
6	M	36	7	<i>VPS35</i> : c.1093C>T (p.Arg365Cys) <i>TMEM230</i> : c.511C>T (p.Arg171Cys) <i>CYP2D6</i> : c.1094G>A (p.Arg365His)
7	M	46	6	<i>LRRK2</i> : c.6241A>G (p.Asn2081Asp) <i>CYP2D</i> : c.1094G>A (p.Arg365His)
8	Ž	56	6	<i>CYP2D6</i> : c.1094G>A (p.Arg365His)
9	M	39	9	<i>GIGYF2</i> : c.3104C>G (p.Ser1035Cys)
10	Ž	63	12	<i>GIGYF2</i> : c.3512A>G (p.His1171Arg) <i>CYP2D6</i> : c.1094G>A (p.Arg365His)

Tabulka 1. Identifikované varianty u pacientů s parkinsonismem.

Závěr: *GBA* je gen kódující enzym β -glukocerebrosidázu. Jeho mutace jsou považovány za jeden z hlavních rizikových faktorů rozvoje PN. *TIA1* je gen intracelulárního antigenu-1 omezeného na T lymfocyty a má spojitost s apoptózou. Jeho varianty byly popsány ve spojitosti s demencí s Lewyho tělisky, onemocněním podmíněným stejnou proteinopatií jako PN. K potvrzení významu nalezených variant v rozvoji PN bude nutná analýza u většího souboru pacientů, následně doplněná provedením funkčních analýz.