
Výzkumný tým Stanislava Kmocha našel nový gen podmiňující Kufsovu chorobu

19. 9. 2011, autor: 1. LF UK a redakce, rubrika: i-Forum informuje

Dnes oznámil Ing. Stanislav Kmoch, CSc., že jeho výzkumný tým z Ústavu dědičných metabolických poruch, 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, objevil v několika rodinách s Kufsovou mutací v genu DNAJC5, který koduje protein CSPalpha. Protože doposud neexistovala žádná klinická a biochemická metoda, která by umožnila diagnosu Kufsovy choroby před nástupem klinických obtíží, usilovala řada genetických pracovišť na světě o nalezení kauzálního genu a mutací.

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“. Lze jen doufat, že nový systém podpory výzkumu, který má začít fungovat od ledna příštího roku umožní výzkumnému týmu dále využívat svých zkušeností a unikátních možností metod analýzy genomu v řadě dalších biomedicinských projektů.

Kufsova choroba patří do širší skupiny neuronálních ceroidních lipofuscinos – závažných onemocnění mozku. Onemocnění je pojmenováno podle německého neuropatologa Hugo Kufse, který jej poprvé popsal v roce 1925 a je způsobeno vytvářením a postupným stěháním proteino-lipidových struktur – ceroidlipofuscinu - v neuronech mozku, což má za následek jejich postupnou destrukci a ztrátu funkce.

Na rozdíl od ostatních neuronálních lipofuscinos, které jsou dědičné autosomálně recesivně (tj. pravděpodobnost onemocnění u každého dalšího sourozence postiženého jedince je 25 %) a projevují se zejména v novorozeneckém či dětském věku fatálním průběhem, 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.



Zleva: děkan 1 LF UK prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA, náměstek pro vědu, výzkum a vzdělávání VFN MUDr. Jan Bříza, CSc., MBA, přednosta Ústavu dědičných metabolických poruch Doc. MUDr. Viktor Kožich, CSc., vedoucí výzkumného týmu Ing. Stanislav Kmoch, CSc. a emeritní přednosta Ústavu dědičných poruch metabolismu prof. MUDr. Milan Elleder, DrSc.

CSPalfa (cystein-string protein alfa) je protein, který se podílí na správném přenosu chemických signálů mezi neurony v mozku a zároveň napomáhá přesnému prostorovému uspořádání celé řady proteinů v neuronech.

Další výzkum skupiny Ing.Kmocha prováděný na úrovni postižených tkání a tkáňových kultur prokázal, že nalezené mutace porušují správnou strukturu proteinu, vedou k nevratné interakci mutovaného proteinu s normálním CSPalfa a k degradaci nenormálního proteinového agregátu. Ztráta funkce CSPalfa tak postupně vede k poruše přenosu chemických signálů v mozku, špatnému prostorovému uspořádání celé řady dalších proteinů a následnému vytváření a střádání charakteristického ceroidlipofuscinu v neuronech a vzniku klinických příznaků onemocnění – epilepsii, postižení kognitivních funkcí, poruchám chování a postupnému progresivnímu neurologickému postižení.

Studie trvala více než 3 roky a k úspěšnému výsledku dovedla výzkumníky kombinace širokého spektra moderních genomických metod, 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 ceroidlipofuscinů z celého světa. Na provedení studie, ve které bylo použito více než 20 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. Výsledky studie byly publikovány v posledním čísle vysoce uznávaného časopisu The American Journal of Human Genetics.

Aktuální výzkum skupiny je v současnosti zaměřen na hledání dalších genů podmiňujících Kufsovu chorobu v rodinách, u kterých nebyla nalezena mutace v genu DNAJC5. K tomuto cíli je využíváno zejména technologie genomového sekvenování, která byla na pracovišti zavedena.

Po předchozích objevech genů podmiňujících oční kataraktu, střádací lyzozomální onemocnění (mukopolysacharidozu typu IIIC), závažného mitochondriálního onemocnění s neurologickým postižením a dědičného onemocnění ledvin je to v krátké době již pátý onemocnění podmiňující gen objevený touto skupinou.

Ing. Stanislav Kmoch, CSc.

Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN

skmoch@lf1.cuni.cz

O výsledcích výzkumném týmu čtete také:

[Nalezení nového genu podmiňujícího závažné dědičně podmíněné onemocnění ledvin](#)