

## „ adna choroba nie jest na tyle rzadka, eby nie zaslugiwala na uwag ”

czytamy w naglowku strony *Orphanet*, po wi conej chorobom rzadkim. Je li przyjrze si statystykom, twierdzenie to wydaje si jak najbardziej uzasadnione:

Dotychczas opisano ponad 6000 chorób rzadkich. Ł cznie choruje na nie ok. 300 milionów ludzi na całym wiecie, czyli ponad 4% całej populacji Ziemi. Pomimo skali problemu, wci wiemy bardzo niewiele na temat bardzo wielu z tych chorób. Głównym problemem jest tutaj ich ró norodno i oczywi cie rzadko . Chc c bada jedn z tych chorób stajemy nieraz w trudnej sytuacji braku dost pu do reprezentatywnej liczby osób z dan chorob .

Z definicji choroby rzadkie to takie, które wyst puj rzadziej ni u 1 na 2000 osób. Mnoga gruczolakowato wewn trzwydzielnicza typu 1 (ang. multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1), która jest tematem przedstawianego projektu, spotykana jest u 2-3 na 100.000 osób. Oznacza to, e tylko w Polsce choruje na ni ponad 1000 osób, natomiast w skali wiata choroba ta dotyka ok. 200.000 osób.

Niezale nie od tego, jak rzadka jest choroba, dla wielu osób ni dotkni tych kwesti ycia czy mierci mo e by to, ile wiadomo na temat „ich” choroby i jak si to przeklada na ich indywidualny przypadek kliniczny.

### Co wiadomo na temat zespołu MEN1?

Wiadomo, e zespół ten charakteryzuje si jednoczesn obecno ci nowotworu przysadki mózgowej, pierwotnej nadczynno ci przytarczyc, guzów wysp trzustkowych (klasyczna „triada”) i guzów nadnerczy, a tak e guzów neuroendokrynnych. Dodatkowo mog wyst powa nie-endokrynne guzy takie jak naczyniakowłókniaki, włókniaki, tłuszczaki, mi niaki czy oponiaki. Nie wiadomo natomiast, w jaki sposób choroba b dzie przebiegala u danego pacjenta, to znaczy które z wy ej wymienionych objawów pojawi si u niego i w jakim wieku, ani te jak szybko choroba b dzie post powa .

Wiadomo te, e przyczyn choroby s mutacje w genie *MEN1*, które dziedziczone s w sposób autosomalny dominuj cy. Oznacza to, e do rozwoju choroby dochodzi w przypadku odziedziczenia pojedynczej mutacji. Problem jest taki, e pomimo istnienia w literaturze opisów wielu przypadków choroby, nie udało si skorelowa rodzaju mutacji z przebiegiem klinicznym pacjentów. Nie znamy wi c odpowiedzi na pytania: Dlaczego maj c t sam mutacj w tym samym genie, jedna osoba ma łagodny przebieg, ledwo zauwa alny, podczas gdy u drugiej osoby choroba post puje gwałtownie, prowadz c do przedwczesnej mierci pacjenta? Dlaczego u ró nych osób z tej samej rodziny (czyli z t sam mutacj ) rozwijaj si zupełnie inne nowotwory?

### Jaki jest cel projektu?

Aby uczyni pierwszy realny krok do udzielenia odpowiedzi na te pytania, zaprojektowane zostało niniejsze badanie. Jego autorzy, pracownicy Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiello skiego, w oparciu o wiatow literatur sugeruj, e winne mo e tutaj by „tło” genetyczne pacjenta. Innymi słowy: nieszkodliwe, wszechobecne wariacje, które warunkuj ró norodno ka dego z nas, w poł czeniu z patogenn mutacj w genie *MEN1* miałyby wywiera efekt tzw. genów modyfikatorów i ukierunkowuja rozwój choroby u osób predysponowanych genetycznie.

Przedstawiony projekt ma charakter pilota owy i ma na celu nie tyle udzielenie ostatecznej odpowiedzi na zadane na wst pie pytania, co zweryfikowanie, czy rzeczywi cie zasadne jest poszukiwanie przyczyn mnogo ci fenotypów zespołu MEN1 w genetyce pacjentów. Dopiero potwierdzenie tej hipotezy mo e zapocz tkowa gł bsze poszukiwania odpowiedzi na zadane pytania.

### Co chcemy zrobi ?

W ramach projektu chcemy dokona odczytu wszystkich sekwencji koduj cych genomu u wybranych pacjentów z MEN1. Sekwencje koduj ce to te, w których zapisane s informacje o funkcjonowaniu organizmu. Odpowiednie zestawienie wyników pozwoli nam na znalezienie cz ci wspólnych genomów osób z takimi samymi objawami, które jednocze nie b d ró niły si od genomów osób z innymi objawami. Takie analizy mo liwe s dzi ki metodom bioinformatycznym. Spodziewamy si, e wynikiem nie b dzie pojedynczy gen, a raczej mapy wielu punktów w genomie ludzkim, których ł czna analiza wyka e wpływ na konkretny fenotyp zespołu MEN1.

### Dlaczego uwa amy, e nasz badanie ma sens?

Gen *MEN1* ulega ekspresji we wszystkich tkankach organizmu, a jego produkt, białko o nazwie menina, jest tzw. supresorem nowotworowym, czyli hamuje rozwój nowotworów, pod warunkiem e sam nie jest zmutowany. Menina wchodzi w interakcje z bardzo wieloma innymi białkami i tym sposobem uczestniczy w szlakach, które zapewniaj zdrowej komórce stabilno genetyczn i prawidłow regulacj podziałów komórkowych. Zwa ywszy na mnogo interakcji, w które wchodzi menina, jak równie ró norodno szlaków, w których uczestniczy, a tak e fakt, e wci poznajemy kolejne funkcje tego białka, nietrudno sobie wyobrazi, e niewielkie i niegro ne dla zdrowego organizmu zmiany w innych genach mogłyby modulowa te interakcje i e istnieje jeszcze wiele czynników, których jak dot d nie poznali my.

W literaturze istnieje coraz wi cej dowodów na to, e to, co „towarzyszy” mutacji w genie *MEN1* mo e by bardzo istotne dla przebiegu choroby. W opublikowanej niedawno pracy został nawet zaproponowany pierwszy potencjalny gen modyfikatorowy dla zespołu MEN1, wytypowany do analizy na podstawie przesłanek literaturowych. Jednak dotychczas wci brak jest bada, które kompleksowo przeskanowałyby genom w poszukiwaniu genów modyfikatorów.

Jedn z przyczyn mo e by wspomniana na pocz tku rzadko choroby. O rodki naukowe maj utrudniony dost p do pacjentów albo te z racji braku kontaktu z t chorob nie s zainteresowane jej badaniem. Z drugiej strony, wci jest te trudny dost p do odpowiednich metod badawczych, szczególnie dla o rodków, które zajmuj si tylko leczeniem, a nie nauk . W poł czeniu, te dwie przyczyny mog stanowi powa n przeszkod w planowaniu i prowadzeniu takich bada .

### Czy my jeste my w stanie to zrealizowa ?

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiello skiego mo e obej oba te problemy. Dost p do reprezentatywnej liczby pacjentów zapewnia cisłe zwi zanie struktury CM UJ ze Szpitalem Uniwersyteckim w Krakowie, który jest o rodkiem referencyjnym

leczenia m.in. chorób endokrynologicznych. Z drugiej strony, zaplecze metodologiczne i sprzętowe zapewnia istniejąca od kilku lat na terenie Kliniki Endokrynologii Pracownia Badań Genetycznych, jak również działająca od niedawna na terenie CM UJ jednostka OMICRON.

Kwestią czasu jest, kiedy także inne ośrodki w Europie i na świecie zaczną prowadzić badania nad poszukiwaniem regionów w genomie, które odpowiadałyby za obserwowane różnorodności fenotypów MEN1. Skoro posiadamy odpowiednie możliwości, to chcemy zapoczątkować ten nurt i dać nadzieję pacjentom i lekarzom na to, że w przyszłości może się poprawić nasze zrozumienie ich dolegliwości, a co za tym idzie, być może w nieco dalszej przyszłości może być ukierunkowana diagnostyka i indywidualne podejście do pacjenta – pomimo rzadkości jego choroby.