

Dystrofie obręczowo-kończynowe (ang. limb-girdle muscular dystrophies - LGMD) jest nazwą obejmującą grupę chorób dziedzicznych prowadzących do osłabienia mięśni rąk i nóg. Objawy występują głównie w mięśniach obręczy barkowej i biodrowej, oraz dosiebnych mięśni kończyn. Są to choroby o charakterze postępującym, jednakże stopień dotkliwości objawów, szybkość postępów choroby, czy wiek zachorowania różnią się znacznie, czasami nawet w obrębie zachorowań w tej samej rodzinie. Nierzadko w miarę postępu choroby trudności z chodzeniem powodują konieczność używania wózka inwalidzkiego.

Zrozumienie patomechanizmów choroby staje się możliwe dzięki wynikom badań genetycznych. Większość mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie LGMD wykrywa się w genach których produkty białkowe tworzą strukturę mięśni. Niektóre są białkami miofibryli, inne wchodzą w skład mięśniowego cytoszkieletu, inne odgrywają rolę w naprawie błony komórkowej miocytu. W ostatnich latach ze względu na rozwój technik sekwencjonowania nowej generacji, takich jak sekwencjonowanie całego eksomu (whole exome sequencing - WES),, poznano kilka nowych genów związanych przyczynowo z LGMD bądź podobnymi chorobami mięśniowymi. Technika WES pozwala na analizę sekwencji DNA wszystkich genów w genomie danego pacjenta. Dzięki temu nie tylko poszukiwanie mutacji w znanych genach jest prostsze i nie tak czasochłonne, ale także możliwe jest poszukiwanie nowych genów związanych z chorobą. Pomimo postępów w poznawaniu genetycznych przyczyn dystrofii obręczowo-kończynowych, nadal w ponad połowie przypadków nie wykrywa się mutacji sprawczych. Sugeruje to że ciągle nie znamy wszystkich genów związanych z chorobą, ale może to także znaczyć że poszukujemy zmian genetycznych niekoniecznie tam gdzie one występują.

Celem proponowanego projektu jest rozwijanie wiedzy o podłożu genetycznym LGMD, a w szczególności sprawdzenie czy mozaicyzm (występowanie zmian tylko w części komórek / tkanek danego organizmu) może być przyczyną zachorowań. Dodatkowym celem badań jest ocena wpływu wykrytych mutacji na przebieg choroby badanych pacjentów.

Planujemy wykorzystanie techniki sekwencjonowania całego eksomu (WES) do porównania sekwencji DNA uzyskanej z zajętego objawami chorobowymi mięśnia do sekwencji DNA uzyskanej z krwi u 10-20 starannie dobranych pacjentów. Mutacje występujące tylko w tkance mięśniowej będą analizowane metodami bioinformatycznymi by ocenić ich patogenność. Próbkę od osób z rodzin, oraz z grupy kontrolnej, będą analizowane pod kątem obecności wykrytych u chorych mutacji

Nowatorski element proponowanych badań polega na zastosowaniu nowoczesnej techniki oceny całego eksomu pacjentów, nie tylko w DNA wyizolowanym z krwi, ale zwłaszcza w DNA uzyskanym w wykazujących patologiczne zmiany mięśniach. Wynik badania może nie tylko pokazać wpływ mozaicyzmu na kliniczny przebieg choroby, ale także zmienić procedury diagnostyczne, które do tej pory polegały na analizie DNA pobranej z krwi obwodowej, a nie z miejsca występowania objawów. Ewentualne wykrycie nowych genów związanych z chorobą pozwoli na rozszerzenie naszej wiedzy o patogenezie LGMD, co w przyszłości może prowadzić do stworzenia nowych terapii i poprawy jakości życia pacjentów.