

Celem projektu jest poszukiwanie mechanizmu zaangażowanego w proces formowania się mozaicyzmu genetycznego występującego u 7 kobiet nosicielek mutacji w Polskiej rodzinie obciążonej zespołem Bartha. W 3 pokoleniach zidentyfikowano patogenną mutację c.83T>A, p.Val28Glu w genie *TAZ* (Zapała B i Płatek T, *Annals to Human Genetics*, luty 2015). Mutację zidentyfikowano u 2 chłopców z objawami klinicznymi zespołu oraz u 7 kobiet nosicielek mutacji. U 5 mutacja występowała w formie mozaikowości- mutacja nieobecna była we krwi i równocześnie obecna w komórkach nabłonkowych. Tylko u 2 kobiet obecna była równocześnie we krwi i komórkach nabłonkowych. Podczas gdy jedna z nich miała tylko niewielki, procentowy odsetek mutacji we krwi i mutację w pełni heterozygotyczną w komórkach nabłonkowych. Wyniki te sugerują dziedziczenie się mozaicyzmu genetycznego. Projekt ma na celu zbadać czy za występowanie mozaicyzmu genetycznego, obecnego wielopokoleniowo u przedstawionej rodziny, odpowiedzialne są procesy związane z zaburzeniami cytogenetycznymi. Na przykładzie opisanej w publikacji rodziny oraz innych pacjentów-nosicieli innych mutacji w genie *TAZ* chcemy przebadać czy tafazyna mogła zaburzyć podziały mejotyczne i mitotyczne komórek. W projekcie przewidziane jest badanie zmian cytogenetycznych w postaci aberracji chromosomowych zrównoważonych/ niezrównoważonych jak również badanie disomii uniparentalnej. Badania te mogą wyjaśnić czy występowanie mozaicyzmu dotyczy tylko mutacji punktowej czy też obejmuje większy fragment chromosomu X, a być może dotyczy również translokacji, delecji, duplikacji lub inwersji w które zaangażowane są również inne chromosomy. Wyniki te mogą pośrednio wykazać czy tafazyna, w obrębie której zidentyfikowano patogenną mutację zaangażowana jest w regulację podziałów komórkowych. Brak tafazyny zaburzał podziały mejotyczne na etapie pachytenu jak zostało to wykazane na modelu mysim przez Cadalberta i współpracowników w 2015 roku (Cadalbert et al. 2015). Aby to zbadać chcielibyśmy wykonać analizy cytogenetyczne na mikromacierzach typu CGH + SNP oraz kariotypowanie metodą klasyczną u wszystkich osób włączonych w projekt. Kariotypowanie na zaproponowanych macierzach umożliwia jednocześnie wykrycie wariantów liczby kopii genów, delecji i duplikacji, a także utratę heterozygotyczności (LOH) i disomię uniparentalną (UPD). Badania te z dużym prawdopodobieństwem mogą wyjaśnić obecność mozaicyzmu genetycznego, który dziedziczy się u przedstawionej rodziny. Podsumowując realizacja projektu może potwierdzić, a także wyjaśnić mechanizm przekazywania mozaicyzmu genetycznego na potomstwo. Być może realizacja projektu pomoże wyjaśnić jednoznacznie czy u przedstawionej rodziny oraz innych pacjentów występują dodatkowe zaburzenia genetyczne w postaci aberracji chromosomowych, które mogłyby potwierdzać badania Cadalberta i współpracowników, że tafazyna może kontrolować podziały komórkowe. Wyniki realizacji projektu mogą być ważne dla rozwoju danej dziedziny ponieważ po raz pierwszy przedstawiono przypadek pokazujący zjawisko dziedziczonego mozaicyzmu w 3 pokoleniowej rodzinie. Badania przeprowadzone na przykładzie opisanej rodziny wydają się być bardzo dobrym modelem do badania tego typu zaburzeń.