

Cel projektu.

Celem niniejszego projektu badawczego jest wyjaśnienie mechanizmów powstawania zaburzeń funkcji poznawczych obejmujące między innymi pamięć i sprawność językową u pacjentów z potwierdzonym molekularnie zespołem Noonan.

Planowane jest przeprowadzenie oceny neuropsychologicznej, strukturalnej oraz czynnościowej mózgu w kontekście stwierdzonych u pacjentów mutacji genów kodujących białka szlaku sygnałowego RAS/MAPK (RAS – mitogen activated protein kinase), które odgrywają rolę w patogenezie zespołu Noonan.

Badania podstawowe realizowane w projekcie.

Badania zostaną przeprowadzone w grupie chorych pozostających pod opieką Poradni Genetycznej Instytutu Matki i Dziecka, u których potwierdzono molekularnie rozpoznanie zespołu Noonan. Ocena neuropsychologiczna planowana jest u około 45 osób w trzech grupach wiekowych. W kolejnym etapie zostanie przeprowadzone badanie strukturalne oraz funkcjonalne mózgu z wykorzystaniem techniki MRI w grupie około 60 osób powyżej 8 roku życia (30 osób z Syndromem Noonan oraz grupa kontrolna złożona ze zdrowych osób).

W ramach oceny psychologicznej będą badane możliwości intelektualne przy użyciu Testu Matryc Ravena, sprawności werbalne z wykorzystaniem Testu Rozwoju Językowego dla dzieci młodszych a także Testu Rozumienia Słów oraz funkcji wykonawczych i pamięci roboczej przy pomocy Testu Pamięci Roboczej. Badania psychologiczne oraz analiza ich wyników będą wykonane we współpracy z Katedrą Psychologii Klinicznej Dziecka i Rodziny przy Wydziale Psychologii Warszawskiego Uniwersytetu.

Po kompleksowej ocenie psychologicznej funkcji poznawczych, do kolejnego etapu badań zostaną włączone osoby z zaburzeniami poznawczymi, które ukończyły 8 lat. Zostanie u nich przeprowadzona ocena strukturalna oraz funkcjonalna mózgu w wykorzystaniem następujących technik rezonansu magnetycznego: wolumetrii bazującej na wkselach (VBM), tensora dyfuzji (DTI) oraz obrazowanie spoczynkowej aktywności mózgu (resting-state fMRI). Neuroobrazowanie strukturalne oraz funkcjonalne mózgu może przyczynić się do poznania mechanizmu powstawania nieprawidłowości funkcji poznawczych u pacjentów z zespołem Noonan.

Badanie z wykorzystaniem techniki MRI zostanie wykonane przez interdyscyplinarny zespół badaczy z Naukowego Centrum Obrazowania Biomedycznego działającego w Światowym Centrum Słuchu przy Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu w Kajetanach.

Powody podjęcia danej tematyki badawczej.

Zespół Noonan jest jedną z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych chorób o toku dziedziczenia autosomalnie dominującym. Wśród głównych objawów w obrazie klinicznym zespołu wyróżniamy charakterystyczne cechy urody, niedobór wysokości ciała, wrodzone wady serca, nieprawidłowości w obrębie skóry, układu kostnego, narządu wzroku a także różnego stopnia deficyty w zakresie funkcji poznawczych. Dodatkowo u pacjentów z zespołem Noonan występuje zwiększone ryzyko rozwoju chorób nowotworowych, w tym procesy rozrostowe szpiku.

Przyczyną zespołu Noonan są mutacje w poszczególnych genach szlaku RAS/MAPK, który odgrywa kluczową rolę w przekazywaniu sygnału spoza komórki do jej jądra, a tym samym w regulacji funkcjonowania komórki.

W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie szerokiej grupy badaczy budzą opisywane u chorych z zespołem Noonan zaburzenia funkcji poznawczych, w tym zaburzenia pamięci, komunikacji i funkcjonowania społecznego. Etiologia powyższych problemów poznawczych jak dotąd nie została jeszcze całkowicie poznana. Na etapie obecnej wiedzy dotyczącej wpływu szlaku sygnałowego RAS/MAPK na rozwój ośrodkowego układu nerwowego nie można wykluczyć udziału czynników genetycznych w mechanizmie powstawania zaburzeń procesów poznawczych.

Zakładamy, że deficyty poznawcze u pacjentów z zespołem Noonan są wyrazem nieprawidłowej czynności określonych struktur mózgu powstałej w wyniku nadmiernej aktywacji szlaku sygnałowego RAS/MAPK.