

Niedosłuch (HL) jest jednym z najczęstszych zaburzeń ludzkich zmysłów, u którego podłoża często leżą przyczyny genetyczne. Na całym świecie naukowcy prowadzą intensywne badania nad poszerzeniem stanu wiedzy w tej dziedzinie. W funkcjonowanie drogi słuchowej zaangażowana jest znacząca liczba genów, co ilustruje ogromną różnorodność genetyczną niedosłuchu. Niemniej, nadal dla około 35% pacjentów nie udaje się znaleźć mutacji wywołujących tę chorobę. W związku z tym, badania podstawowe w tej dziedzinie są konieczne, aby zidentyfikować podłoże niedosłuchu a w przyszłości móc wykorzystać tę wiedzę do wykrywania, zapobiegania i leczenia tego schorzenia.

Niedosłuch o sposobie dziedziczenia autosomalnie dominującym (ADHL) jest drugim najbardziej rozpowszechnionym typem dziedzicznego niedosłuchu. W tym typie niedosłuchu objawy choroby pojawiają, kiedy mowa jest już rozwinięta, najczęściej pod koniec pierwszej lub drugiej dekady życia, a czasami nawet później. ADHL może powodować problemy edukacyjne, trudności w komunikowaniu się oraz izolację społeczną. Wpływa negatywnie na emocjonalne, psychiczne i fizyczne zdrowie pacjentów, stanowiąc nie tylko problem społeczny, ale również medyczny.

Głównym celem przedstawianego projektu jest wykrycie nowych molekularnych podstaw ADHL oraz opracowanie modelu zwierzęcego (danio pręgowanego), umożliwiającego poznanie mechanizmu działania i powstawania niedosłuchu. Cel ten zostanie osiągnięty z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji (NGS), rewolucyjnej technologii sekwencjonowania DNA, jak również badań funkcjonalnych na modelu zwierzęcym danio pręgowanego.

Do dziś nie były wykonywane intensywne badania nad genetycznym podłożem ADHL wśród polskich pacjentów. Wyniki tego projektu będą stanowiły ważny wkład w rozwój wiedzy na temat tego schorzenia, nie tylko w wymiarze lokalnym, ale także światowym. Na materiale genetycznym wybranych pacjentów Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu, wiodącego polskiego ośrodka audiologicznego, z wieloletnim doświadczeniem w diagnostyce, leczeniu i rehabilitacji oraz posiadającego unikalną kolekcję 10 000 próbek DNA, pobranych od pacjentów z niedosłuchem, zostanie wykonane wysokoprzepustowe sekwencjonowanie DNA.

Wyselekcjonowaliśmy 100 próbek pochodzących od niespokrewnionych rodzin z ADHL i w pierwszym etapie projektu będziemy poszukiwali mutacji w znanych genach powiązanych z niedosłuchem stosując innowacyjny panel wielogenowy specyficznych dla ślimaka (części słuchowej ucha wewnętrznego). To narzędzie łączy w sobie zalety NGS i nowej wiedzy na temat transkryptomu ślimaka. Następnie, zostanie zastosowane sekwencjonowanie całogenomowe, najpotężniejsza w dziedzinie badań genetycznych metoda sekwencjonowania. To pozwoli na odkrycie nowych genów kandydatów w niedosłuchu. Ich działanie zostanie poznane dzięki zastosowaniu modelu zwierzęcego danio pręgowanego.

Nasze wyniki będą podstawą do stworzenia obszernego katalogu powiązań genotyp-fenotyp w ADHL. Połączenie wysokoprzepustowego sekwencjonowania DNA i badań funkcjonalnych może być punktem wyjścia do opracowywania nowych modeli HL człowieka, które będą wykorzystane szerzej w badaniu procesów patofizjologicznych, identyfikacji nowych zależności międzygenowych i ustanawianiu nowych hipotez biologicznych. Stworzone modele niedosłuchu mają potencjał, aby służyć jako platforma do odkrywania nowych leków z wykorzystaniem wysokoprzepustowego przesiewu substancji chemicznych. Jest to tym bardziej ciekawe, że ADHL wykazuje podobieństwa z niedosłuchem związanym z wiekiem.