

Tak zwane rzadkie choroby dotyczą niewielką liczbę osób w stosunku do całej populacji - w Europie jest to 1 osoba na 2000. Amerykańskie Narodowe Instytuty Zdrowia szacują, że liczba rzadkich chorób obejmuje ponad 7000 jednostek chorobowych, z powodu których cierpi łącznie od 8% do 10% społeczeństwa. Najliczniejszą grupę reprezentują schorzenia neurologiczne, które stanowią ~50% przypadków chorób rzadkich. Według Rare Genomics Institute około 80% tych patologii posiada silne podłoże genetyczne, a zaledwie ~400 podlega leczeniu. Wiele chorób rzadkich ujawnia się przy urodzeniu lub w dzieciństwie, a według szacunków około 30% dzieci cierpiących z powodu rzadkiego schorzenia neurologicznego nie dożywa 5 roku życia. Z tego powodu wczesna diagnoza schorzeń rzadkich jest kluczowa zarówno do objęcia poradnictwem genetycznym jak i wdrożenia odpowiedniego leczenia, co może przelożyć się na poprawę jakości i wydłużenie życia chorych. Niestety, wiedza na temat podłoża rzadkich chorób jak również trudności w dostępie do specjalistów powodują, że diagnoza tych schorzeń stanowi wciąż ogromne wyzwanie zarówno dla klinicystów i naukowców. Ze względu na niezaspokojone potrzeby medyczne spowodowane przez rzadkie choroby, zaburzenia te zasługują na uwagę same w sobie.

Możliwość poznania sekwencji całego genomu pacjenta w jednym badaniu (tzw. sekwencjonowanie następnej generacji, ang. NGS) stworzyła możliwość skutecznej diagnostyki rzadkich oraz nietypowych klinicznie chorób genetycznych. Metoda NGS zrewolucjonizowała badania genetyczne przyczyniając w ustaleniu genetycznego podłoża w 70% przypadków rzadkich schorzeń neurologicznych, przy czym walidacja wariantów powodujących chorobę okazuje się często etapem najtrudniejszym, ograniczającym niejako zastosowanie wyników w klinice. Dla dokładnego zdefiniowanej podłoża rzadkiej choroby genetycznej, wykrycie defektu tego samego genu w przypadku niespokrewnionych osób lub rodzin odbywa się na drodze stosunkowo prostej genetycznej walidacji. Należy podkreślić, że zazwyczaj tylko jedna rodzina jest dostępna do analizy genetycznej, a rozpoznanie większej liczby przypadków rzadkich schorzeń opiera się na skomplikowanym procesie ustalenia związku pomiędzy wykrytym wariantem i przedstawionym fenotypem. Stąd podatność na schorzenie powinno zostać poparte dodatkowymi badaniami funkcjonalnymi. W związku z tym, do odszyfrowania podłoża genetycznego, a więc do wykrycia mutacji leżących u podstaw rzadkich, niescharakteryzowanych patologii neurorozwojowych autorzy projektu planują zastosowanie sekwencjonowania NGS wsparte przez modelowanie tych chorób indukowanymi pluripotencjalnymi komórkami macierzystymi (hiPSCs). Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste są rodzajem embrionalnych komórek człowieka sztucznie uzyskanych z komórek somatycznych, mogących przekształcać się we wszystkie typy komórek organizmu. Technologia ta umożliwia dostęp do komórek, które wcześniej były niedostępne lub trudno osiągalne, jak np. ludzkie neurony, pozwalając na bezinwazyjny wgląd w działanie układu nerwowego pacjenta *in vitro*, poza jego organizmem. Neurony uzyskane z komórek hiPSC naśladują rozwój neuronów pacjenta, stanowiąc jednocześnie nieograniczony zasób komórek do badania podłoża schorzeń neurologicznych oraz ich modelowania *in vitro*. Komórki hiPSC różnicowane do neuronów, przyczyniają się ponadto do zrozumienia mechanizmów kierujących rozwojem wyspecjalizowanych indukowanych neuronów z pluripotencjalnych komórek macierzystych, pozwalają uchwycić wczesne etapy rozwoju choroby; są wykorzystywane do poszukiwania nowych lub testowania istniejących leków oraz mogą być wykorzystane w przyszłości w leczeniu pacjentów w ramach spersonalizowanych terapii genowych i zastępowania chorych tkanek komórkami naprawionymi, pochodzącymi od pacjenta.

Z tego powodu autorzy projektu planują zastosowanie technologii reprogramowania komórek somatycznych pacjenta w indukowane komórki macierzyste, a następnie zróżnicowanie uzyskanych komórek w neurony pacjenta aby uzyskać w ten sposób wgląd w funkcjonowanie układu nerwowego pacjenta i molekularne podłoże oraz mechanizmy powstawania choroby. Podejście takie pozwoli wesprzeć i zinterpretować wyniki uzyskane na drodze sekwencjonowania genomowego. Po wykryciu mutacji odpowiedzialnych za rozwój badanych chorób autorzy projektu planują zastosowanie technik inżynierii genetycznej do naprawy wadliwych wariantów genów w indukowanych neuronach pacjenta, *in vitro*.

W przedstawionym projekcie, opisujemy schemat całogenomowego „skanowania” genomu i translacji wykrytych mutacji niosących patogenny wpływ na rzadkie rozwojowe schorzenia neurologiczne. Ufamy, że przedstawione podejście może przyczynić się do lepszego poznania patogenez chorób neurologicznych oraz dostosowania leczenia dla poszczególnego pacjenta w kontekście tzw. medycyny spersonalizowanej. Badanie obejmie 8 pacjentów z rzadkimi fenotypami neurologicznymi.