

Mutacje, wywołujące chorobę o podłożu genetycznym, mogą zostać odziedziczone od naszych rodziców lub powstać spontanicznie jako nowa mutacja, co określa się mianem mutacji *de novo*. Mutacje takie mogą zdarzyć się w komórkach płciowych rodzica (mutacja germinalna) lub po zapłodnieniu (mutacja postzygotyczna). Postzygotyczny typ mutacji *de novo* jest interesujący z klinicznego punktu widzenia. Osoba będąca nosicielem takiej mutacji posiada dwie wersje swojego genomu, ponieważ mutacja nie jest obecna w każdej komórce jego ciała. Takie zjawisko nazwane zostało mozaicyzmem. Największe znaczenie ma tkanka lub organ, w którym mutacja powstanie, ponieważ to będzie miało bezpośredni wpływ na rozwój konkretnych objawów.

Na początku rozwoju embrionalnego, możemy rozróżnić trzy grupy komórek (trzy listki zarodkowe), które są prekursorami dla poszczególnych tkanek i organów: mezoderma – m.in. krew; ektoderma – m.in. układ nerwowy i cebulki włosów, endoderma – m.in. pęcherz moczowy. Należy podkreślić, że do większości rutynowych testów laboratoryjnych, także genetycznych, wykorzystywana jest krew (mezoderma) jako nieinwazyjny i miarodajny materiał.

Celem niniejszego projektu jest poszukiwanie postzygotycznych mutacji w grupie dzieci z zaburzeniami neurologicznymi bezpośrednio w materiale, który odzwierciedla układ nerwowy (mózg), a więc w DNA ektodermalnego pochodzenia. Wybraliśmy osiem rodzin, w których dzieci cierpią na zaburzenia neurologiczne. W pierwszym etapie planujemy zanalizować wszystkie kodujące fragmenty (tzw. eksom) w DNA z krwi dzieci oraz ich rodziców w poszukiwaniu zmian obecnych tylko w DNA pacjenta – mutacje germinalne. Wśród rodzin u których pierwszy etap nie przyniesie diagnozy przeprowadzimy dodatkową analizę. W drugim etapie porównamy eksom z krwi oraz cebulek włosów dzieci w celu wykrycia zmian obecnych tylko w ektodermalnym DNA – mutacje postzygotyczne.

Zakładamy, że taki połączony model badania pozwoli nam wykryć przyczynę choroby w prawie każdej badanej rodzinie. Jesteśmy przekonani, że przedstawimy wiarygodne poradnictwo genetyczne i być może znajdziemy nowe mutacje odpowiedzialne za neurologiczne zaburzenia u dzieci. Chcemy także zweryfikować hipotezę czy badanie specyficznego listka zarodkowego, w tym wypadku tego odzwierciedlającego układ nerwowy, może zastąpić krew jako rutynowy materiał.