

Pierwotna dyskineza rzęsek (*primary ciliary dyskinesia*, PCD) jest rzadką, dziedziczną recesywnie chorobą genetyczną. Należy do grupy ciliopatii - chorób wywołanych defektami funkcji i/lub struktury rzęsek wynikającymi z mutacji w genach kodujących białka rzęskowe. Rzęski ruchowe są ewolucyjnie zakonserwowanymi organellami, obecnymi na powierzchni większości komórek eukariotycznych. U organizmów niższych są odpowiedzialne za ruch pojedynczych komórek lub ich grup, podczas gdy u organizmów wyższych (kręgowców) odpowiadają za przepływ płynów pokrywających nabłonek w różnych częściach ciała oraz za ruchliwość plemników.

Objawy kliniczne PCD obejmują niewydolność dróg oddechowych, upośledzenie słuchu, niepłodność u mężczyzn lub niższą płodność u kobiet; dodatkowo, u 50% pacjentów PCD obserwuje się odwrócenie trzewi (zespół Kartenegera). Ze względu na niespecyficzne objawy PCD, które towarzyszą innym chorobom pulmonologicznym, PCD często jest diagnozowane późno.

Genetyczne podłoże pierwotnej dyskinezy rzęsek jest wysoce niejednorodne. Obecnie znanych jest około 40 genów związanych z patogenezą tej choroby, ale mutacje w tych genach wyjaśniają jedynie 65-70% przypadków. Dlatego ważne jest poszukiwanie nowych genów zaangażowanych w tę chorobę.

Celem proponowanego projektu jest przeprowadzenie przesiewowego badania funkcjonalnego genów kandydatów wytypowanych podczas całoeksomowego sekwencjonowania polskich pacjentów z PCD. Dziesięć najlepszych genów kandydatów, wybranych w oparciu o analizę bioinformatyczną, zostanie zbadanych poprzez wyciszenie ich odpowiedników w planarii - płazińcu, który porusza się dzięki działaniu tysięcy rzęsek pokrywających brzuszną stronę jego ciała. Poprzez wyciszanie genów kandydatów w tym organizmie będzie można zbadać wpływ tych genów na ruchliwość rzęsek; jeśli gen jest zaangażowany w funkcje rzęsek, spodziewane jest upośledzenie lokomocji robaków. Dalsza walidacja dwóch najbardziej obiecujących genów kandydatów zostanie przeprowadzona przy użyciu innego modelu zwierzęcego - danio pręgowanego.

Realizacja proponowanego projektu powinna wskazać, który z genów kandydatów jest związany z funkcją rzęsek ruchowych. Umożliwi to lepsze zrozumienie molekularnych podstaw PCD i ostatecznie doprowadzi do poprawy diagnostyki genetycznej tej choroby.