

Chociaż niektóre choroby genetyczne są rzadkością, to jednak w skali światowej dotyczą milionów chorych osób. W Europie choruje na nie prawie 30 mln ludzi. Z niektórymi z nich medycyna sobie radzi, jednak wobec większości pozostaje bezradna. Jedną z grup chorób genetycznych są wrodzone wady metabolizmu, wśród których można wymienić chorobę Niemann-Picka typu C (NPC). Choroba ta wywołana jest mutacjami w jednym z dwóch genów *NPC1* lub *NPC2*. W wyniku mutacji białka kodowane przez te geny są nieprawidłowe, co w konsekwencji powoduje zaburzenia w transporcie wewnątrzkomórkowego cholesterolu i jego gromadzenie w lizosomach lub późnych edosomach. Choroba Niemann-Picka typu C jest chorobą bardzo rzadką, występuje z częstością 1:120000 żywych urodzeń i dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Diagnostyka tej choroby jest bardzo trudna i długotrwała, wciąż trwają badania nad wytypowaniem odpowiedniego biomarkera, który umożliwiłby szybszą i dokładniejszą diagnostykę.

Obraz kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany, objawy mogą wystąpić w różnym czasie, od okresu noworodkowego, aż do wieku dorosłego. W zależności od momentu wystąpienia pierwszych objawów oraz dynamiki przebiegu wyróżniamy kilka typów choroby. Oprócz niewielkiej części pacjentów, którzy umierają w momencie urodzenia lub w pierwszych miesiącach życia z powodu niewydolności wątroby lub niewydolności oddechowej, u wszystkich pacjentów ostatecznie rozwinię się postępująca i śmiertelna choroba neurologiczna. Długość życia pacjentów, może wahać się od kilku dni aż do kilkudziesięciu lat, jednak większość chorych umiera między 10 a 25 rokiem życia. Im wcześniej ujawnią się objawy neurologiczne, tym cięższy będzie przebieg choroby.

Głównym celem projektu jest identyfikacja modyfikatorów genetycznych w chorobie Niemann-Picka typu C. Proponowane badania pozwolą odpowiedzieć na pytania: czy istnieją dodatkowe czynniki genetyczne (poza mutacjami w genach *NPC1* i *NPC2*) wpływające na obraz choroby oraz czy występują warianty molekularne powodujące późniejsze pojawienie się objawów.

W proponowanym projekcie w pierwszej kolejności zostanie założona hodowla komórkowa fibroblastów skóry pochodzących od 20 osób chorych i 20 osób kontrolnych. Następnie z wyhodowanych komórek zostanie wyizolowany DNA, który zostanie wykorzystany do sekwencjonowania całego eksomu (części kodujących genów człowieka). Przeprowadzona zostanie analiza bioinformatyczna, na podstawie której wytypowane zostaną warianty molekularne, mogące mieć wpływ na fenotyp osób chorych na NPC. Omawiane badania pozwolą na głębsze poznanie patomechanizmu choroby, a także przyczynią się do ukierunkowania kolejnych badań związanych z poszukiwaniem potencjalnego leczenia.