

Zespół delecji 22q11 występuje z częstością około 1 na 1 000-2 000 żywo urodzonych dzieci. Choroba ta stanowi drugą, co do częstości, przyczynę niepełnosprawności intelektualnej. Pomimo, że zespół ten został opisany już ponad 40 lat temu, niejednokrotnie jego właściwe rozpoznanie jest bardzo trudne. Główną przyczyną błędnej oceny klinicznej dzieci z tym zespołem jest ogromne zróżnicowanie cech klinicznych, które mogą występować w tej chorobie. Wśród pacjentów, u których stwierdzono niewielki ubytek (brak) na chromosomie 22 (tzw. delecję regionu 22q11) zaobserwowano ponad 180 różnych cech klinicznych. W obrazie klinicznym u tych pacjentów występują m.in.: wady serca, niedobór odporności, niepełnosprawność intelektualna, rozszczep podniebienia, zaburzenia mowy, dysmorfia twarzy, choroby psychiczne. Żaden z objawów nie występuje u wszystkich pacjentów, ponadto większość występuje z różnym natężeniem. U większości pacjentów, przyczyną wystąpienia choroby jest identyczna delecja fragmentu chromosomu 22 pary, która zawiera 48 znanych genów. Zróżnicowany obraz kliniczny pacjentów nie jest zatem wynikiem różnorodności miejsc złamania na chromosomie 22, jak jeszcze do niedawna sądzono. Naszą hipotezą jest, że za zmienność kliniczną wśród tych pacjentów odpowiada równoczesne występowanie delecji oraz „drugiego czynnika”. Potencjalne mechanizmy, które mogą mieć wpływ na taką dużą różnorodność fenotypową u pacjentów prezentujących ten sam zespół to: (a) warianty uszkadzające geny w regionie 22q11 na drugim, prawidłowym chromosomie, (b) zmiana długości regionów flankujących region delecji, (c) dodatkowe delecje lub duplikacje w innych miejscach w genomie, (d) warianty w genach poza delecją 22q11, które powodują zmianę ekspresji tych genów, a tym samym modyfikują fenotyp pacjentów.

Do identyfikacji „modyfikatorów” fenotypu zostaną zastosowane najnowsze metody biologii molekularnej. W pierwszym etapie projektu niezbędne będzie szczegółowe opisanie cech klinicznych wszystkich 170 pacjentów zakwalifikowanych do badania. Następnie wykonamy analizę ekspresji wszystkich genów. Zidentyfikujemy geny o charakterystycznych profilach ekspresji u pacjentów z wybranym objawem, a następnie wykonamy sekwencjonowanie genomu w celu zidentyfikowania wariantów w genach o zmienionej ekspresji. Zgodnie z naszą hipotezą warianty te są odpowiedzialne za zmianę profilu ekspresji, specyficzną dla określonego objawu. Dodatkowo, za pomocą analizy cząsteczek RNA, zmierzmy wpływ długości segmentalnych duplikacji, które otaczają usunięty region, na ekspresję genów w całym genomie.

Rozwój terapii genowej u pacjentów z chorobami takimi jak delecja 22q11 nadal wymaga znacznego przełomu w nauce. Pojawiają się jednak ukierunkowane terapie celowane na określone objawy, które pozwalają zminimalizować te cechy kliniczne. Interwencje te wymagają wczesnego wdrożenia, a zatem przewidywania, że wystąpi problem kliniczny. Zrozumienie etiologii określonych cech pozwoli na takie przewidywanie, a w przyszłości umożliwi spersonalizowane leczenie, np. napady padaczkowe, które mogą mieć zróżnicowane podłoże genetyczne, mogą być odpowiednio leczone. Schizofrenia, która pojawia się w późniejszym okresie życia pacjentów z delecją 22q11, została powiązana w niektórych badaniach z hiperprolinemią. Wykrywanie predyspozycji genetycznych do podwyższonej proliny może w przyszłości prowadzić do terapeutycznych interwencji dietetycznych jako środków zapobiegawczych.

Badanie zapewni fundamentalny wgląd w szlaki białkowe, prowadzące do złożonych i zmiennych fenotypów rozwojowych związanych z tym zaburzeniem genetycznym. Wyniki tych badań umożliwią prognozowanie i poprawę opieki nad pacjentami dotkniętymi delecją 22q11. Co ważniejsze, wyniki naszych badań będą miały również ogromne znaczenie dla szerszej grupy pacjentów z innymi zaburzeniami rozwojowymi oraz na zrozumienie typowych zaburzeń psychicznych lub neurologicznych, takich jak schizofrenia lub choroba Parkinsona.