

Niedosłuch jest jednym z najczęstszych i jednocześnie jednym z najbardziej złożonych zaburzeń narządów zmysłów u człowieka. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia szacuje się, że aż 466 milionów osób na całym świecie zmaga się z poważnym ubytkiem słuchu i że w kolejnych latach częstość tego problemu wciąż będzie wzrastać. Obecnie dostępne metody terapeutyczne obejmujące stosowanie m.in. aparatów słuchowych i implantów ślimakowych są bardzo skuteczne, jednak wciąż istnieje grupa osób, u których rozwój i funkcjonowanie narządu słuchu i równowagi są odmiennie i nie odnoszą oni pełnej korzyści ze stosowanego leczenia. Do takiej grupy należą pacjenci z wrodzonymi wadami struktur ucha wewnętrznego, u których obserwowane są anomalie poszczególnych struktur anatomicznych takich jak, ślimak, przedsionek, kanały półkoliste, czy też włókna nerwów przedsionkowo-ślimakowych. Za istotną przyczynę powstawania wad ucha uważa się czynniki genetyczne, które pomimo ciągłego, dynamicznego rozwoju dziedziny i stosowanych technik, pozostają wciąż słabo poznane. Szczególną zagadką naukową i diagnostyczną stanowi grupa pacjentów z najczęstszą wadą ślimaka ucha wewnętrznego typu IP2. Nawet przy zastosowaniu zaawansowanych technik badań genetycznych udaje się zidentyfikować sprawcze warianty genu *SCL26A4* jedynie u ok. 25% pacjentów, przy czym u kolejnych 25% identyfikowany jest charakterystyczny zestaw wariantów genetycznych tzw. haplotyp CEVA, którego potencjalny mechanizm uszkodzający funkcję genu *SLC26A4* jest wciąż nieznan.

Głównym celem naszego projektu jest wykrycie nowych molekularnych przyczyn powstawania wad ucha wewnętrznego oraz opracowanie modelu zwierzęcego (danio pręgowanego), umożliwiającego poznanie molekularnych podstaw rozwoju ucha i występowania jego wad. Cel ten zostanie osiągnięty dzięki kompleksowemu podejściu, w którym zastosujemy rodzinne poszukiwania potencjalnych przyczyn genetycznych z wykorzystaniem rewolucyjnej technologii sekwencjonowania następnej generacji, jak również badań funkcjonalnych na modelu zwierzęcym danio pręgowanego. Opierając się na zaskakującym podobieństwie genomu ryby i człowieka, model ten zostanie wykorzystany do weryfikowania wykrywanych u pacjentów potencjalnie chorobotwórczych wariantów genetycznych. Po raz pierwszy zintegrujemy również wyniki kompleksowych analiz tła regulatorowego genu *SLC26A4* w celu identyfikacji ukrytej dziedziczności. Oprócz użycia modelu danio pręgowanego, planujemy indukować pochodzące od pacjentów komórki specyficzne dla ucha, które zostaną użyte do poznawania specyficznej dla komórki architektury locus *SLC26A4* przy użyciu metod wysokoprzepustowych.

Wyniki tego projektu będą stanowiły ważny wkład w rozwój wiedzy na temat wad ucha wewnętrznego, nie tylko w wymiarze lokalnym, ale także światowym. Mając dostęp do ponad 13 000 próbek materiału genetycznego dobrze scharakteryzowanej klinicznie grupy pacjentów Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu mamy unikalną możliwość przeprowadzenia tak zaawansowanych badań. Wyniki staną się podstawą do stworzenia atlasu genetycznych przyczyn wad ucha wewnętrznego, który będzie łączył wyniki badań genetycznych ze szczegółowymi danymi obrazowymi i wynikami badań klinicznych. W wymiarze medycznym, nasze odkrycia rozszerzą wiedzę diagnostyczną i kliniczną stając się przy tym elementem personalizowanej opieki nad pacjentem. Z punktu widzenia badań podstawowych, wyniki tego projektu rozszerzą wiedzę z zakresu genetyki rozwoju ucha i jego wad, jak również posłużą do opracowywania modeli weryfikacji patogenności identyfikowanych wariantów, które w przyszłości mogą stać się platformą do poszukiwania nowych metod terapeutycznych.