

Aminy biogenne (AB) należą do klasycznych neuroprzekaźników i obejmują katecholaminy (dopaminę i jej pochodne) oraz serotoninę, które odgrywają kluczową rolę w homeostazie mózgu, kontroli lokomocji, nastroju i zachowania. Zaburzenia metabolizmu amin biogennych to grupa rzadkich, wrodzonych zespołów neurologicznych ujawniających się najczęściej w dzieciństwie. Objawy kliniczne są efektem niedoboru katecholamin i serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym i często są bardzo niespecyficzne. Wczesne ustalenie rozpoznania umożliwia podjęcie właściwego leczenia, a tym samym u części chorych znacznie poprawia rokowanie.

Diagnostyka zaburzeń metabolizmu AB polega na określeniu stężenia neuroprzekaźników i ich metabolitów w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) pacjenta w celu określenia konkretnego defektu metabolicznego, jednakże badanie molekularne jest konieczne do zidentyfikowania przyczyny genetycznej (patogennej zmiany na poziomie DNA) i potwierdzenia diagnozy, co pozwala na wdrożenie określonych opcji leczenia. Co ciekawe u niektórych pacjentów poziom AB i ich metabolitów w PMR jest nieprawidłowy ale podłoże genetyczne nie jest zidentyfikowane. Wyszliśmy zatem hipotezę, że w takich przypadkach za zaburzenia metabolizmu AB mogą odpowiadać dotąd nieznanne warianty genetyczne.

Celem projektu jest identyfikacja i charakterystyka nowych wariantów genetycznych związanych z zaburzeniami metabolizmu AB. Grupę badaną stanowić będą dzieci i młodzież do 18 roku życia z objawami neurologicznymi i zaburzonym metabolizmem AB o nieznannej przyczynie genetycznej.

W badaniach planowane jest zastosowanie techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS), która umożliwi jednoczesną analizę wszystkich regionów kodujących genomu ludzkiego (tzw. eksomu), co pozwoli na identyfikację nowych wariantów zarówno w znanych genach związanych z syntezą i metabolizmem AB, jak również genach kandydackich, jeszcze nie opisywanych w tym kontekście. Charakter zidentyfikowanych wariantów genetycznych (patogenne czy łagodne) zostanie następnie zweryfikowany w badaniach *in vitro* z użyciem linii komórkowych.

Uzyskane wyniki proponowanego projektu umożliwią poszerzenie wiedzy na temat patogenezы wrodzonych zaburzeń metabolizmu AB oraz aspektów molekularnych leżących u podstaw procesu neurotransmisji. W przyszłości wyniki mogą stanowić podstawę do opracowania bardziej skutecznych terapii spersonalizowanych w zależności od zidentyfikowanego defektu genetycznego i algorytmu diagnostyki molekularnej dla tych pacjentów. To ostatnie ma zasadnicze znaczenie dla zapewnienia kompleksowego doradztwa genetycznego i specjalnej opieki w obszarze medycznym, ekonomicznym i społecznym dla pacjentów i ich rodzin.