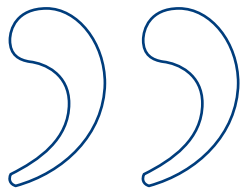




# Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk



Wyobraźnia jest  
ważniejsza niż wiedza.  
Wiedza jest ograniczona,  
wyobraźnia obejmuje  
cały świat.

Albert Einstein



Instytut Genetyki Człowieka  
Polskiej Akademii Nauk

# Opracowanie efektywnego algorytmu molekularnej diagnostyki pierwotnej dyskinezy rzęsek uwzględniającego specyfikę polskiej populacji

**autorzy wdrożenia**

Ziętkiewicz, Bukowy-Bieryłło, Dąca-Roszak,  
Rabiasz, Przysiałowska-Macięła

**data wdrożenia**

2010 – do chwili obecnej

**status wdrożenia**

w trakcie realizacji

## opis wdrożenia

Pierwotna dyskineza rzęsek (PCD) jest rzadką, wieloukładową chorobą genetyczną, związaną jest z zaburzeniem funkcji rzęsek ruchomych. Oparta na długoletnim doświadczeniu unikatowa wiedza badaczy z IGC PAN dotycząca genetycznych i molekularnych podstaw PCD w polskiej populacji (50 genów), połączona z zastosowaniem zaawansowanych technologii eksperymentalnych, pozwoliła na zaproponowanie kompleksowego algorytmu, prowadzącego od opisu objawów klinicznych i badań czynnościowych przez genetyczną diagnostykę PCD aż po opracowanie i testowanie możliwych podejść terapeutycznych..

## partnerzy i współpraca

Współpracujące instytucje/partnerzy:

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiChP) w Rabce jest polskim ośrodkiem referencyjnym w zakresie diagnostyki pierwotnej dyskinezy rzęsek (PCD). Diagnostyka prowadzona jest tam w oparciu o zgodne z europejskimi wskazaniami kryteria kliniczne, wspierane przez pomiary tlenu azotu w wydychanym przez nos powietrzu (nNO) oraz przyżyciową obserwację rzęsek przy użyciu systemu ultraszybkiej wideomikroskopii (HSVM). Ponad połowa chorych diagnozowanych w IGC PAN to pacjenci kierowani na badania genetyczne przez ośrodek w Rabce. Sprzęt do oceny nNO i HSVM posiadają również współpracujące z nami ośrodki: Dziecięcy Szpital Kliniczny WUM (DCKWUM) w Warszawie, Szpital Dziecięcy Polanki w Gdańsku oraz Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

### **opis roli partnerów w realizacji wdrożenia**

Współpraca z ośrodkami klinicznymi jest niezbędnym elementem transferu wiedzy zapewniającym wdrożenie najnowszych algorytmów diagnostycznych i stwarzającym szanse na opracowanie nowoczesnych podejść terapeutycznych.

Potwierdzenie diagnozy opartej wyłącznie o objawy kliniczne jest mało precyzyjne, stąd znaczenie rozszerzonych analiz (poziom tlenu azotu w wydychanym powietrzu – nNO, mikroskopowa analiza wzoru ruchu rzęsek – HSVM), które wspomagają diagnozę kliniczną i pozwalają na ukierunkowanie dalszych badań molekularnych/genetycznych. Przeprowadzenie takich badań wymaga świadomej i kwalifikowanej współpracy ośrodka klinicznego mającego bezpośredni kontakt z pacjentami. Warunkiem sine qua non jest uzyskanie materiału biologicznego od pacjentów (krwi i nabłonka pobranego z dróg oddechowych). Niezwykle ważna jest też świadomość lekarzy, że uzyskanie negatywnego wyniku badania genetycznego (brak patogennych wariantów) nie pozwala na wykluczenie diagnozy, jeżeli obraz kliniczny wskazuje na PCD (aktualnie około 30% pacjentów pozostaje niezdiagnozowanych genetycznie, nawet jeżeli badania prowadzone są metodami pozwalającymi na równoczesną analizę całego eksomu).

Ekspertyza i zaplecze IGC PAN: bank danych próbek DNA oraz danych dotyczących patogennych wariantów w PCD; możliwość sekwencjonowania nowej generacji w poszukiwaniu nowych wariantów lub genów związanych z patologią; ekspertyza w zakresie analizy molekularnej komórek i organelli: HSVM; ocena wyników badania ultrastruktury z zastosowaniem mikroskopu elektronowego TEM; analiza immunofluorescencyjna białkowych markerów rzęsek; mikroskop konfokalny do prowadzenia bardziej zaawansowanych analiz; organizm modelowy pozwalający na cenowo opłacalne monitorowanie funkcjonowania komórek orzęsionych.

## wpływ i znaczenie wdrożenia

### opis wpływu wdrożenia na społeczeństwo

W efektywnym leczeniu najbardziej krytycznych dla pacjenta objawów PCD ze strony układu oddechowego niezmiernie ważne jest wczesne zdiagnozowanie choroby. Niestety, podobne do PCD objawy fenotypowe mogą wynikać z zaburzeń niegenetycznych – obrażeń, infekcji, stanów zapalnych (wtórna dyskineza rzęsek); w efekcie PCD bywa diagnozowana dość późno, co przekłada się

na gorsze funkcjonowanie płuc. Identyfikacja patogennych wariantów kończy „odyseję diagnostyczną”, pozwala na wdrożenie precyzyjnego leczenia i przeprowadzenie celowanych badań kaskadowych w rodzinie chorego. Otwiera także możliwości opracowania (i w przyszłości zastosowania) nowoczesnych celowanych terapii uzależnionych od genetycznego podłoża choroby.

### **osiągnięte rezultaty i korzyści:**

Zaangażowanie niektórych z ponad 50 genów, określanych dalej zbiorczo jako „geny PCD”, w patogenezę PCD jest sporadyczne i opisane zostało w pojedynczych rodzinach; inne geny leżą u podłoża PCD w dużej liczbie rodzin. Niestety, ze względu na ograniczenia budżetowe testy genetyczne oparte na całoeksonowym sekwencjonowaniu (z założenia charakteryzujące się najwyższą wykrywalnością mutacji) nie są w Polsce powszechnie dostępne. Nasze dane wskazują na to, że profil częstości patogennych wariantów genetycznych w „genach PCD” u Polaków różni się znacznie od profili zachodnioeuropejskich, co może obniżać efektywność ogólnoeuropejskich celowanych paneli genetycznych. Opracowanie celowanego panelu diagnostycznego pod kątem najczęściej powtarzających się wariantów patogennych znacznie zwiększa wydajność i poprawia opłacalność badań. Opracowany przez nas panel pozwala potwierdzić PCD u połowy osób, u których wykryto mutacje w analizowanej grupie ponad 350 polskich chorych. Dopiero w przypadku braku mutacji objętych testem zalecane jest rozszerzenie analiz genetycznych.

Oparcie algorytmu diagnostycznego nie tylko na objawach klinicznych, ale także na wynikach specjalistycznych testów niegenetycznych (poziom nNO, HSVM, TEM, IF), a w badaniach genetycznych uwzględniającego specyficzny dla Polski rozkład częstości patogennych wariantów w „genach PCD” zwiększa prawdopodobieństwo wiarygodnego potwierdzenia wstępnej diagnozy.

## dokumentacja i materiały dodatkowe

Ziętkiewicz E. i Witt M. Pierwotna dyskineza rzęsek: podłoże molekularne i genetyczne oraz wskazania dla nowoczesnej diagnostyki. Str. 91-119. W: Genetyka układu oddechowego. Rozdział na zaproszenie redakcji PZWL Polska Bibliografia Naukowa; 2022.

Linki do stron internetowych lub materiałów wideo: <https://icm.igcz.poznan.pl/uslugi-igm.html> (podstawowa i rozszerzona diagnostyka pierwotnej dyskinezy rzęsek – w oparciu o PCR-HRM i WES, na podstawie informacji o częstości występowania patogennych wariantów w polskiej populacji).

