

Záverečná karta projektu

Názov projektu **Skríning dedičných porúch sluchu na Slovensku metódami DNA analýzy** Evidenčné číslo projektu **APVV-0148-10**

Zodpovedný riešiteľ **prof. MUDr. Milan Profant, CSc.**
Príjemca **Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku LFUK a UNB (predtým I. ORL klinika LFUK, UNB a SZU)
2. Diabgene a Laboratórium diabetu a porúch metabolizmu, Ústav experimentálnej endokrinológie SAV
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, MD, USA
2. Molecular Otolaryngology and Renal Research Laboratories, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa, USA
3. Department of Medical Genetics, University of Pécs, Clinical Centre, Pécs, Hungary

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

1. 0
2. 0
3. 0

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Varga L, Kabátová Z, Mašindová I, Nechojdomová D, Gašperíková D, Klimeš I, Profant M. Is deafness etiology important for prediction of functional outcomes in pediatric cochlear implantation? Acta Otolaryngol. 2014;134(6):571-8.
2. Varga L, Mašindová I, Hučková M, Kabátová Z, Gašperíková D, Klimeš I, Profant M. Prevalence of DFNB1 mutations among cochlear implant users in Slovakia and its clinical implications. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271(6):1401-7.

3. Mašindová I, Šoltýsová A, Varga L, Mátyás P, Ficek A, Hučková M, Sůrová M, Šafka-Brožková D, Anwar S, Bene J, Straka S, Janicsek I, Ahmed ZM, Seeman P, Melegh B, Profant M, Klimeš I, Riazuddin S, Kádasi L, Gašperíková D. MARVELD2 (DFNB49) mutations in the hearing impaired Central European Roma population - prevalence, clinical impact and the common origin. PLOS ONE (in press 2014).
4. Kabátová Z, Profant M, Doležal P, Jäger M, Pospíšilová Z, Profant O, Seginko K, Šimko Š, Šimková L, Varga L. Audiológia. 1st ed. , Grada, Prague, 2012. 360 pp
5. Varga L, Mašindová I, Kabátová Z, Hučková M, Klimeš I, Gašperíková D, Profant M. Screening for hereditary causes of SNHL in Slovak deaf population and its practical consequences. IFOS 20th World Congress, June 1-5 2013, Seoul, Korea, Book of abstracts (on CD), FA-00237. (pozvaná prednáška)

Uplatnenie výsledkov projektu

Časť výsledkov grantovej úlohy bola implementovaná do klinickej praxe už počas riešenia projektu ako súčasť zavádzania princípov personalizovanej medicíny v odbore ORL. U významnej časti pacientov sme na základe analýzy DNA dokázali stanoviť presnú etiologickú diagnózu poruchy sluchu, ktorá bola predtým označovaná ako idiopatická. Pacientom s identifikovanými kauzálnymi mutáciami v jednotlivých génoch bolo zaistené ciele genetické poradenstvo a prípadné ďalšie klinické vyšetrenia podľa očakávaného fenotypu. Výstupy projektu umožnia spresniť prognózu vývoja poruchy sluchu už v čase diagnózy. Genetická etiológia hluchoty na podklade mutácií génu GJB2 sa ukázala ako prediktívny faktor vo vzťahu k pooperačným funkčným výsledkom po kochleárnej implantácii. Pacienti s geneticky potvrdenou syndrómovou poruchou sluchu môžu byť včas identifikovaní a dispenzarizovaní ešte pred plným rozvojom symptomatológie, prípadne prevedení na vhodnejšiu liečbu (napr. deriváty sulfonylurey pri syndróme MIDD). Získané epidemiologické údaje môžu prispieť k zefektívneniu DNA diagnostiky porúch sluchu na Slovensku. Vytvorená DNA banka sensorineurálnej hluchoty je veľmi cenným zdrojom materiálu pre ďalší výskum.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Projekt reprezentuje prvý celonárodný skrining zameraný na genetickú etiológiu porúch sluchu, ktorého výsledkom je viac ako 700 vyšetrených a genotypizovaných pacientov s podozrením na hereditárnu sensorineurálnu poruchu sluchu. Bola založená DNA banka sensorineurálnej hluchoty. Presnou identifikáciou kauzálnych mutácií bola dedičná príčina poruchy sluchu potvrdená až u 1/3 probandov. Výskum priniesol nové poznatky o epidemiológii a fenotypovom spektre pri mutáciách génu GJB2. Prvýkrát v slovenskej populácii boli ako kauzálny faktor hluchoty identifikované gény GJB6, MARVELD2, TMC1, TECTA a mitochondriálna mutácia m.A1555G. Analýza genotypovo-fenotypových korelácií determinovala genetickú etiológiu poruchy sluchu ako významný prognostický faktor pri predikcii funkčných výsledkov u včasne implantovaných hluchých detí. Zistenia podčiarkujú význam rutinného genetického testovania kandidátov na kochleárnu implantáciu, ktoré u nás predtým nebolo vykonávané. Vyhľadávanie mitochondriálnej mutácie m.A3243G na základe poruchy sluchu, ako prvého klinického príznaku, umožnilo identifikovať a dispenzarizovať nositeľov tejto mutácie ešte pred rozvojom diabetu, resp. ďalších príznakov syndrómov MIDD a MELAS. Výskum mutácií génu MARVELD2, doposiaľ známych len zo 14 rodín vo svete, predstavuje zatiaľ najrozsiahlejšiu a najkomplexnejšiu humánnu štúdiu tohto génu. V analýzach boli zahrnutí pacienti nielen z územia Slovenska, ale aj Maďarska, Českej republiky a Pakistanu, v ktorom bola nami detegovaná mutácia c.1331+2T>C prvýkrát popísaná. Naše výsledky podporili hypotézu spoločného predka rómskych i pakistanských nositeľov tejto mutácie, čo prináša nový pohľad na evolučný pôvod zistenej mutácie.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

Project represents first nationwide screening focused on genetic etiology of hearing loss, resulting in more than 700 investigated and genotyped patients with suspicion of hereditary sensorineural hearing loss. DNA bank of sensorineural deafness was founded to promote further research. Exact identification of causal mutation confirmed hereditary cause of hearing loss in 1/3 of examined subjects. The research provides new data on epidemiology and phenotype spectrum in mutations of GJB2 gene. For the first time, genes GJB6, MARVELD2, TMC1 and mitochondrial mutation m.A1555G were identified as deafness cause in the Slovak population. Analysis of the genotype-phenotype correlations determined the genetic etiology of hearing loss as an important prognostic factor in prediction of functional outcomes in early implanted deaf children. These findings underline the importance of routine genetic testing of candidates for cochlear implantation, which has not been previously performed in our country. Screening for mitochondrial mutation m.A3243G based on hearing loss, as the first clinical symptom allows to identify and follow up mutation carriers before onset of diabetes or other severe symptoms of MIDD and MELAS syndromes. Our research on MARVELD2 mutations, previously only known from 14 families worldwide, is so far the largest and most comprehensive human study on this gene. The analysis included patients not only from Slovakia, but also from Hungary, Czech Republic and Pakistan, in which the mutation c.1331 + 2T> C detected by us was first described. Moreover, our results support the hypothesis of common ancestry of both Roma and Pakistani mutation carriers, which brings new insight into the evolutionary origin of the mutation.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

prof. MUDr. Milan Profant, CSc.

V Bratislave 27.11.2014

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. RNDr. Karol Mičieta, PhD.

V Bratislave 28.11.2014

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu