



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-14-0234

Mutačná analýza génov ovplyvňujúcich štruktúru a funkciu primárneho cília a ich význam pri autozómovo dominantnej polycystickej chorobe obličiek (ADPKD).

Zodpovedný riešiteľ **prof., MUDr. László Kovács, DrSc., MPH**

Príjemca **Univerzita Komenského v Bratislave - Lekárska fakulta**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Laboratórium klinickej a molekulovej genetiky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Detskej kliniky Národného ústavu detských chorôb

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

-

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

-

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

1. Skalická K, Hrčková G, Vaská A, Baranyaiová A, Janega P, Žilinská Z, Daniš D, Kovács L.: Pilot study of occurrence of somatic mutations in ciliary signalling pathways as a contribution factor to autosomal dominant polycystic kidney disease. Folia biologica („v tlači“).
2. Skalická K, Hrčková G, Vaská A, Baranyaiová A, Kovács L.: Genetic defects in ciliary genes in autosomal dominant polycystic kidney disease. World Journal of Nephrology („v tlači“).
3. Skalicka K, Hrčková G, Vaská A, Baranyaiová A, Janega P, Kovács L.: The molecular analysis of the structural components of the primary cilium in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Podujatie: 1st Nephro Update Europe, Vienna, 6.-7. October 2017, Abstract book Medupdate Europe Seminars 2017.
4. Kovács L, Hrčková G, Vaská A, Baranyaiová A, Skalická K.: Analysis of ciliary signalling pathways in the autosomal dominant polycystic kidney disease by targeted next-generation sequencing. Podujatie: 1st Nephro Update Europe, Vienna, 6.-7. October 2017, Abstract book Medupdate Europe Seminars 2017.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky riešeného projektu priniesli významné informácie týkajúce sa molekulovej patogenézy vzniku renálnych cýst a budú uplatnené ako základný kameň pre ďalšie nadväzujúce štúdie zamerané na objasnenie vzťahov medzi mutovanými ciliárnymi proteínmi a ich vplyvov na iniciáciu a progresiu ochorenia.

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

Štrukturálne zmeny primárneho cília sú kľúčovým faktorom vo vývoji ADPKD avšak molekulový mechanizmus tohto procesu nebol objasnený. Prvým cieľom riešeného projektu bolo zhodnotiť mutačný profil štrukturálnych a funkčných génov primárneho cília. Predmetom analýzy boli ľudské tkanivá ADPKD získané nefrektómiou. Najčastejšie ovplyvnené gény kódovali centrozomálne a centriolárne proteíny, ktoré sú esenciálne pre tvorbu primárneho cília. Inaktivácia týchto génov môže byť príčinou absencie primárneho cília, ktorá je dôležitým spúšťačom cystogenézy. Navyše každá vzorka ADPKD vykazovala patogénnu mutáciu v géne KIF19, ktorý kóduje kľúčový regulátor dĺžky primárneho cília. Strata uvedeného proteínu môže byť príčinou predĺženia cília v čase konečného štádia obličkovej choroby a môže predstavovať kľúčový faktor vedúci k progresii ochorenia. Druhým cieľom riešeného projektu bolo analyzovať molekulový profil kľúčových signálnych komponentov primárneho cília. Výsledky nášho projektu odhalili genetické poruchy v komponentoch signálnej dráhy Notch, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu v správnom vývoji obličiek a oprave ich poškodenia. Časté patogénne zmeny boli identifikované aj v géne LRP2, ktorú môžu byť príčinou vzniku proteinúrie. Patogénne zmeny v uvedených génoch boli prítomné vo všetkých analyzovaných vzorkách ADPKD čo zvýrazňuje ich význam v patogenéze ochorenia. Navyše identifikované gény môžu predstavovať potenciálne ciele pre vývoj novej liečby ADPKD. Na jednoznačné potvrdenie týchto hypotéz je však potrebné uskutočniť sériu ďalších funkčných analýz. Ciele nášho projektu boli splnené a priniesli cenné indikácie smerovania ďalších štúdií zameraných na analýzu molekulovej patogenézy ADPKD.

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

Structural changes in the primary cilium are a key factor in the development of ADPKD, but molecular mechanism of this process has not been elucidated. First objective of the project was to evaluate the mutational profile of the structural and functional ciliary genes. The subject of the analysis was human ADPKD tissues obtained by nephrectomy. The most affected were genes encoded centrosomal and centriolar proteins that are essential for ciliogenesis. Their inactivation may be the cause of the absence of the primary cilium, which is an important trigger for cystogenesis. In addition, each ADPKD sample showed a pathogenic mutation in KIF19 gene encoding the key regulator of ciliary length. Loss of this protein may be a cause of the elongation of the primary cilium in the end-stage renal disease and may be a key factor in the progression of disease. Second objective was to analyze the molecular profile of the key ciliary signal components. The results of our study revealed the genetic defects in the Notch signaling components, which are important for kidney development and repair of kidney damage. The frequent pathogenic mutations were identified in LRP2 gene, which may be the cause of proteinuria. Identified pathogenic mutations were present in all analyzed ADPKD samples, which emphasized their importance in the pathogenesis of the disease. Additionally, these genes may represent likely potential molecular targets for the development of new therapies of ADPKD. In order to unambiguously confirm these hypotheses, it is necessary to make a series of other functional analyzes. The goals of our projects have been fulfilled and have provided valuable indications of the direction of further studies focused on analysis of molecular pathogenesis of ADPKD.

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

Zodpovedný riešiteľ

prof., MUDr. László Kovács, DrSc., MPH

Štatutárny zástupca príjemcu

prof., RNDr. Karol Mičieta, PhD.

V dňa

V dňa

.....
Podpis zodpovedného riešiteľa

.....
Podpis štatutárneho zástupcu príjemcu