

## WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO

### Szkola Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

|                                                                                                 |                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU</b>                                                          | <b>dr hab. Magdalena Pasińska, Prof. UMK</b>                                                                                                               |
| <b>AFILIACJA AUTORA PROJEKTU</b><br>(jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail) | <b>Katedra Genetyki Klinicznej CM UMK</b><br><b>tel. 52 585 39 54 lub 607 222 450</b><br><b><u>magdalena@cm.umk.pl</u></b><br><b><u>magdapas@wp.pl</u></b> |
| <b>DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY</b><br>(zaznaczyć właściwą)   | NAUKI MEDYCZNE                                                                                                                                             |

### CZĘŚĆ A:

**OPIS PROJEKTU** (w języku polskim- obligatoryjnie; angielskim- opcjonalnie jeśli projekt ma być dedykowany również dla kandydatów z zagranicy)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. TEMAT PROJEKTU:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>„Badanie wariantów w genie <i>ANOS1</i>, u dzieci urodzonych z wadami wrodzonymi”.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>2. STRESZCZENIE PROJEKTU (max. 1000 znaków ze spacjami):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>Prawidłowy rozwój układu płciowego uzależniony jest od prawidłowej funkcji i regulacji genów powodujących różnicowanie się komórek prapłciowych oraz struktur tkankowych składających się na obraz morfologii gonady oraz wewnętrznych, a następnie zewnętrznych narządów płciowych, zaś aktywność hormonalna gonad jest odpowiedzialna za powstawanie w nich i dojrzewanie komórek płciowych. Ma to istotne znaczenie w okresie prenatalnym dla prawidłowo przebiegających procesów różnicowania się narządów płciowych płodu, a po urodzeniu, zwłaszcza w okresie pokwitania, gdy dochodzi do zmian hormonalnych decyduje o sprawności funkcjonalnej układu rozrodczego. Jedną z przyczyn opóźnionego pokwitania, zwłaszcza u chłopców jest zespół Kallmanna. Częstość występowania tego zespołu szacowana jest na 1:10 000. Opisywane jest zarówno występowanie rodzinne, jak i sporadyczne. Klasyczny zespół Kallmana (HH1) jest dziedziczony w sposób dominujący, sprzężony z chromosomem X – defekt w regionie Xp22.3 genu <i>ANOS 1</i>. Potwierdzono także dziedziczenie autosomalne recesywne</p> |

oraz zidentyfikowano mutacje w innych genach korelowanych z tym zespołem (np. *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2*, *GNRHR*).

Podstawowymi składowymi zespołu Kallmanna są hipogonadyzm hipogonadotropowy wynikający z izolowanego niedoboru GnRH oraz zaburzenie węchu (brak lub upośledzenie). Obszarami rosnącego zainteresowania są białko anosmina-1, produkt genu *ANOS1* oraz jego funkcja biologiczna. Anosmina-1 odgrywa kluczową rolę w migracji neuronów wytwarzających GnRH i prekursorów oligodendrocytów, a także moduluje sygnalizację FGF (poprzez *FGFR1*) i inne szlaki morfogeniczne, takie jak BMP i Wnt. Podstawowym mechanizmem związanym z KS jest brak migracji neuronów GnRH z łożyska węchowego do podwzgórza (powodujący zmniejszoną produkcję GnRH, co prowadzi do hipogonadyzmu hipogonadotropowego), brak projekcji z neuronów receptorów węchowych do opuszki węchowej, a w niektórych przypadkach, u pacjentów zanik opuszki węchowej. Anosmina-1 jest zmieniona i wiadomo, że przyczynia się do patogenezy KS. Co więcej, obecnie powiązano ją z nieprawidłowościami w mielinizacji i stwardnieniu rozsianym (SM). Niedawno grupa dr Fernando de Castro zaproponowała, że defekty mielinizacji/demielinizacji mogą odgrywać rolę w dysfunkcji węchowej oraz wywoływaniu synkinetji oburęcznej i objawów mózdkowych w zespole Kallmanna. Stwierdzono, że anosmina-1 oddziałuje z *FGFR1* i na różne sposoby wpływa na migrację komórek prekursorowych oligodendrocytów (OPC), co uważa się za wpływające na remielinizację zmian chorobowych. Niedobór GnRH prowadzi do niskiej sekrecji gonadotropin (LH i FSH), co skutkuje nieprawidłowym wydzielaniem hormonów płciowych przez gonady.

Pierwszymi objawami tego zespołu stwierdzanymi już w okresie wczesnodziecięcym są małe prącie i wnetrostwo. Do innych objawów należą: niedosłuch, wady nerek, rozszczep wargi i/lub podniebienia, wady linii pośrodkowej twarzy, szczelina tęczówki, zaburzenia widzenia, wady zgryzu, gotyckie podniebienie, lustrzane ruchy rąk, niemożność płynnego śledzenia oczami, ataxia, gynoidalna sylwetka, długie kończyny, krótszy tułów, wysoki wzrost, prawidłowe lub słabe owłosienie płciowe, ginekomastia, wrodzone wady serca, anomalie w układzie kostnym.

### **3. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):**

1. Celem badania będzie wczesne rozpoznanie u dzieci zespołu Kallmanna oraz określenie związku genotypu z obserwowanym efektem fenotypowym, u pacjentów z potwierdzeniem molekularnym choroby.
2. Poznanie nowych wariantów genetycznych jako przyczyny problemów pacjenta przyczyniłaby się do poprawy efektów leczenia i objęciu pacjentów opieką specjalistyczną oraz włączeniu leczenia substytucyjnego, co poprawiłoby samoocenę pacjenta, jak też, i jego jakość życia.

#### **4. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):**

Gрупę badaną będą stanowiły, dzieci urodzone z wadami wrodzonymi narządów: moczowo – płciowego, zmysłu, rozszczepem wargi i/lub podniebienia, wadami linii pośrodkowej twarzy i innymi, które będą kierowane z oddziałów neonatologicznych, pediatrycznych oraz z poradni genetycznej.

W celu wykrycia mutacji patogennych przeprowadzone będzie sekwencjonowanie DNA pacjenta metodą Sangera lub w nietypowych sytuacjach sekwencjonowanie całego egzomu. Patogeniczność zidentyfikowanego wariantu będzie przewidywana *in silico* w oparciu o programy predykcyjne, takie jak Varsome, Franklin, PolyPhen2 i SIFT. Aby sprawdzić wpływ mutacji na splicing, przeprowadzona będzie analiza transkryptu mRNA i minigene reporter assay. Zidentyfikowana mutacja będzie odnotowana w bazie danych LOVD (Leiden Open Variation Database).

#### **5. SPODZIEWANE ZNACZENIE WYNIKÓW BADAŃ Z OKREŚLENIEM WPLYWU NA ROZWÓJ DYSCYPLINY (max. 1500 znaków ze spacjami):**

Podejrzenie zespołu Kallmanna wysuwane jest zazwyczaj dopiero u starszych nastolatków z powodu opóźnionego dojrzewania płciowego lub dopiero, u osób dorosłych. Postawienie rozpoznania na wcześniejszych etapach rozwoju wydaje się trudne, chociaż takie objawy jak; mikropenis oraz wnętrostwo, często towarzyszące temu zespołowi, stwierdzane są jednak już w okresie wczesnodziecięcym. Należałoby zatem rozważyć wczesne objęcie pacjentów opieką endokrynologiczną. Zespołowi mogą towarzyszyć liczne dodatkowe wady, m.in.: niedosłuch, wady serca, układu kostnego czy nerek. Zastosowanie metod cytogenetyczno - molekularnych oraz molekularnych do badania genów *ANOS1* oraz *FGFR1*, *PROK2*, u dzieci z wadami przyczyniłaby się do zwiększenia odsetka rozpoznań zespołu, a także wcześniejsze postawienie rozpoznania na opiekę specjalistyczną i włączenie leczenia substytucyjnego. Postępowanie terapeutyczne, u pacjentów z hipogonadyzmem hipogonadotropowym zależne jest od wieku oraz oczekiwań, co do uzyskania płodności. Zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od substytucji testosteronem. Wczesne rozpoznanie zespołu pozwoliłoby na wdrożenie postępowania terapeutycznego we wcześniejszym wieku, co umożliwiłoby prawidłowe dojrzewanie płciowe lub też zapobiegłoby niepłodności, co być może poprawiłoby samoocenę pacjenta, jak też, i jego jakość życia.

#### **6. PLANOWANA FORMA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

- ☐ MANUSKRYPT - tradycyjna forma rozprawy nieopublikowanej
- ☒ CYKL PUBLIKACJI - spójny tematycznie zbiór opublikowanych artykułów
- ☐ TRYB HYBRYDOWY - spójny tematycznie zbiór opublikowanych artykułów

