

A kutatási pályázatomban az új generációs módszerek, mint a teljes exom szekvenálás és proteomikai módszerek segítségével kíséreltem meg tanulmányozni a légzési lánc funkcionális károsodásával járó genetikailag eddig nem azonosított mitokondriális betegségek komplex molekuláris hátterét.

Kutatásaimat magánéleti okokból sajnos csak 7 hónapig tudtam munkahelyemen, a PTE Orvosi Genetikai Intézetben folytatni. Családom 2015. elejétől Németországba költözött, majd 2015. április elsejétől én német KAAD kutatási ösztöndíjat nyertem el, így OTKA pályázatomban támogatása 2015.04.01.-2016-08.31. között szüneteltetésre, majd 2016.09.01-től végérvényes megszüntetésre került. A záró beszámoló így az első 7 hónap időtartamára vonatkozik.

A kutatási támogatás első hét hónapjában a kutatási tervben megfogalmazott célkitűzések alábbi pontjaiban értünk el eredményeket, részben a már meglévő külföldi kooperációink segítségével. Az első 7 hónap eredményeihez OTKA pénzügyi támogatás nem került felhasználásra.

1. Meglévő neuromuskuláris, valamint mitokondriális biobankunk bővítése, a mitokondriális betegek fenotípusos és biokémiai karakterizálása.

2. Teljes exom szekvenálás illetve új generációs panelszekvenálás: a célkitűzésekben a 3 évre kitűzött 20 ismeretlen mitokondriális betegségben szenvedő esetből a 7 hónap alatt a NeurOmics FP7 program keretében a müncheni Helmholtz Zentrummal való együttműködésben 5 genetikailag nem azonosított magyar mitokondriális beteg teljes exom szekvenálását végeztük el. Az 5 esetből eddig 3 esetben jutottunk egyértelmű diagnózishoz: egy magyar Roma testvérpár kongenitalis laktacidózisa hátterében a *TMEM70* gén c.317-2A>G splice mutációját azonosítottuk homozigóta formában. Az esetet az Európai Humán Genetikai Konferencián mutattam be, mellyel utazási ösztöndíjban részesültem, az eset publikációja folyamatban. Két másik mitokondriális fenotípust mutató esetben is befejeztük az elemzéseket, melyek a mitokondriális fenotípusnak imponáló leukodystrophia hátterében egy de novo heterozigóta *GFAP* c.1246C>T, p.Arg416Trp eltérést mutattak, Alexander-betegséget igazolva. A 3. esetben a primer dystonia és striatalis nekrozis fenotípus hátterében Aicardi-Goutieres-szindróma ritka variánsa, az *ADAR* gén c.577C>G és c. 3215G>T, p. Pro193Ala és p. Ser1072Ile, compound heterozigóta eltérése igazolódott, az egyik eltérés új mutáció. Két esetünkben a WES nem hozott egyértelmű patogén eredményt, bioinformatikai elemzésük még folyik.

A familiáris ismeretlen eredetű myopathiás fenotípust mutató magyar családjainknál a kanadai Care4Rare projektben való együttműködés révén tudtunk exomszekvenálást végezni. 7 neuromuskuláris esetünkben egy esetben egy nagyon ritka myopathiára derült fény, az eset publikációja folyamatban van.

3. A kapott WES adatok kiértékelését és a kapott eltérések konfirmálását és szegregáció-analízisét intézetünkben végeztük el. Elvégeztük az ismert génmutációknál a fenotípus-genotípus korreláció elemzését, megkezdtük hasonló fenotípusú betegek gyűjtését és célzott vizsgálatát, valamint az új mutációknál predikciós szoftveranalízisek sikeres alkalmazását.

Sajnos a kutatásaim felfüggesztése miatt a funkcionális (proteomikai) vizsgálatokra nem került sor.