

**Zárójelentés a NKFIH K 119540 számú "Ritka-és diagnosztizálatlan betegségek" molekuláris hátterének és eredetének vizsgálata új generációs genomikai módszerekkel" című pályázathoz (2016.10.01.-2021.09.30.)**

A zárójelentésben célszerűnek tűnik az elért eredményeket - az egyszerűbb áttekinthetőség érdekében - négy csoportra osztani didaktikai szempontokat figyelembe véve. Egyik csomag lehet a ritka betegségek irányvonal, a másik a ritka betegségek stratifikálása, a harmadik a molekuláris populációgenomika, a negyedik az egyébek.

A pályázatban a biobankolás és az adatgyűjtés mindvégig prioritás volt, ezt tartottuk is. Megjegyzendő az is, hogy az előzetesen tervezett esetszámokat minden vonatkozásban sikerült túlteljesíteni.

Számszerűen 34 közlemény jelent meg, ebből 15 ritka betegséggel foglalkozik, és 9 molekuláris populációgenomikával. Összesen 10 közlemény foglalkozik ritka betegség alcsoportokkal, illetve betegségek kórlefolyás jellemzésével, ami szintén egy stratifikációs alapot jelent.

Ahhoz, hogy egy káros genetikai variáns (pathogen mutáció a korábbi nomenklatura szerint) populációs eredetét vizsgálni tudjuk, a következőknek kell teljesülniük. Természetesen kell maga a beteg, akinek a betegségét genetikai szinten tisztázni kell ahhoz, hogy tovább tudjuk az eredetét nyomozni a betegséget magát stratifikálni kell. A populációs összehasonlítás ezután lehetséges.

Összesen 11 közleményben sikerült új ritka betegség fenotípust megismernünk. Így leírtunk egy új fenotípus variánst MYH7 spektrum betegségben. 15ös gyűrű kromoszóma asszociációját találtunk a 15q26.3 deléciós betegben. Roma populációs mintákban tanulmányoztuk az NAT2, GRM7, GRHL2 polimorfizmusok előfordulását. A TNPO3 új fenotípus variánsát ismertük meg limb-girdle muszkuláris disztrófiában. Egy roma eredetű családban a PLS1 új autoszomális gén variánsát ismertük meg, a beteg populációs genetikai azonosítása is megtörtént. A limb-girdle muszkuláris disztrófia LGMD1D intrafamiliaris típusának intrafamiliaris variabilitását vizsgáltuk. Az AKT3 ritka csírvonalbeli mutációját figyeltük meg egy megalencefália-polimikrogíria-polidaktili-hidrocefalus szindrómában 2 roma betegben.

Populáció genomikai vonatkozásban vizsgáltunk 6000 éves csont maradványok genetikai összetételét. Közlemények jelentek meg roma populációk eredetét tanulmányozásáról.

Ritka betegségek további osztályozása történt meg így vizsgáltunk spinocerebelláris ataxia 1, 2, 3, 6 típusának a lefolyását, kimeneteli lehetőségeiket. Bipoláris betegség és skizofrénia genomikus disszekcióját vizsgáltuk egy nagy nemzetközi tanulmány keretein belül. Szintén egy nagy Európai tanulmányban vizsgáltunk szarkoglikanopátia genotípus-fenotípus korrelációját.

CYP2C9 és VKORC1 variánsok klinikai hasznosíthatóságát vizsgáltuk, összefoglaló közleményt jelentettünk meg a karnitin és derivátumai viselkedéséről 2es típusú diabéteszben. Tudnunk kell, hogy a karnitint sok esetben ajánlják ritka betegségek kezelésében. Klinikai rendszerek fejlesztésének tanulmányozásában, illetve ajánlásában vettünk részt, mely klinikai adatokkal kell

pácinest értesíteni. Részt vettünk további nemzetközi skizofrénia tanulmányokban. PTEN hamartóma tumor szindróma vizsgálatok kapcsolatos anyagok kidolgozásában.

A sikeres kivitelezés érdekében új kutatókat kellett a futamidő alatt bevonni, míg néhányan távoztak. Észszerűségi okok miatt költségsor átcsoportosítást kellett kezdeményezni, amit a bizottság jóváhagyott. A Covid pandémia miatt csúszást észleltünk, ezért határidő kiterjesztést kértünk. Mindezen eltéréseket is figyelembe véve a pályázat céljait teljesítettük, illetve túlteljesítettük. A szekvenálási adatok rendelkezésre állnak, további kutatások, illetve klinikai tanulmányok esetében felhasználhatók. Az elért eredmények, illetve megismert betegségek további kollaboráció alapjait jelenthetik, ipari hasznosíthatósággal bírhatnak (gyógyszer kutatás, terápiás megközelítések). A csoport önértékelése szerint a keretösszeg felhasználása/elért eredmények aránya elfogadható.