

ROHOVKOVÉ DYSTROFIE - OD MOLEKULÁRNÍ GENETIKY PO NOVÉ TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI

Doc. MUDr. Petra Lišková, M.D., Ph.D.

Oční klinika a Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. lékařská fakulta, Univerzita
Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Rohovkové dystrofie představují klinicky a geneticky heterogenní skupinu více než 20 onemocnění, která jsou až na výjimky vzácná. Historicky je členíme dle nejvíce postižené vrstvy rohovky na epitelové a subepitelové, epitelostromální, stromální a endotelové. Manifestují se buď jako recidivující eroze anebo vznikem opacit či edémem rohovky. Progrese je pomalá, postižení rohovek je většinou oboustranné a symetrické. Pacienti nemají žádné další systémové projevy. Léčba rohovkových dystrofií je symptomatická, pokud ale zákaly nebo edém rohovky vedou k výraznějšímu snížení zrakové ostroty, přistupujeme k transplantaci.

Naše výzkumná práce se zaměřuje na hledání patogenních variant u pacientů s dystrofiemi rohovek, korelaci genotypu s fenotypem a zkoumání mechanismů vzniku těchto onemocnění s dlouhodobým cílem využít získané poznatky při návrhu nových terapií.

Genetický materiál získaný od pacientů a jejich rodinných příslušníků byl analyzován celou řadou metod od Sangerova sekvenování přes analýzu pomocí mikročipů po exomové a genomové sekvenování. Mechanismy vzniku onemocnění pak byly zkoumány mimo jiné na buněčných kulturách endotelových buněk rohovky získaných od pacientů nebo na námi vyvinutém modelu buněk podobajících se endotelu odvozeném z indukovaných pluripotentních kmenových buněk.

Pacienty s rohovkovými dystrofiemi systematicky vyhledáváme již od roku 2000 a v České republice jsme identifikovali téměř všechny známé klinické jednotky. Náš soubor jedinců se zadní polymorfni dystrofií rohovky (posterior polymorphous corneal dystrophy; PPCD) je největší na světě, rozsáhlý je také soubor pacientů s Fuchsovou endotelovou dystrofií rohovky (Fuchs endothelial corneal dystrophy; FECD).

Objevili jsme, že PPCD typ 1 je způsoben promotorovými mutacemi v genu *OVOL2*. Prokázali jsme, že mechanismem vzniku PPCD typ 3 je haploinsuficience genu *ZEB1*. Díky objevu mutací v regulační oblasti genu *GRHL2* jsme vyčlenili novou klinickou jednotku PPCD typ 4 (OMIM # 618031) a navrhli propojení patogeneze všech tří typů PPCD. Prokázali jsme, že u 80 % českých pacientů vzniká FECD na podkladě expanze trinukleotidové repetice v intronu 2 genu *TCF4*. Zjistili jsme také, že jádra rohovkových endotelových buněk získaných od pacientů s FECD obsahují RNA fokusy, které sekvestrují sestřihové faktory MBNL1 a MBNL2. Aplikace antisense oligonukleotidů pak ve významné míře vedla ke snížení počtu těchto fokusů.

Do budoucna plánujeme propojit genomovou a transkriptomovou analýzu endotelových buněk od pacientů s cílem identifikovat dosud neobjasněné genetické příčiny a nové potenciální terapeutické cíle, což je důležité i vzhledem ke globálnímu nedostatku dárců rohovek.

Tři nejvýznamnější publikace k tématu práce

Liskova P*, Dudakova L, Evans CJ, Rojas Lopez KE, Pontikos N, Athanasiou D, et al. Ectopic *GRHL2* Expression Due to Non-coding Mutations Promotes Cell State Transition and Causes Posterior Polymorphous Corneal Dystrophy 4. *Am J Hum Genet.* 2018;102(3):447-59.

*korespondující autor

IF₂₀₁₈ 9,924 (Q1), citováno 17x

Zarouchlioti C, Sanchez-Pintado B, Hafford Tear NJ, Klein P, **Liskova P**, Dulla K, et al. Antisense Therapy for a Common Corneal Dystrophy Ameliorates *TCF4* Repeat Expansion-Mediated Toxicity. *Am J Hum Genet.* 2018;102(4):528-39.

IF₂₀₁₈ 9,924 (Q1), citováno 21x

Davidson AE, **Liskova P***, Evans CJ, Dudakova L, Noskova L, Pontikos N, et al. Autosomal-Dominant Corneal Endothelial Dystrophies CHED1 and PPCD1 Are Allelic Disorders Caused by Non-coding Mutations in the Promoter of *OVOL2*. *Am J Hum Genet.* 2016;98(1):75-89.

*společné první autorství, korespondující autor

IF₂₀₁₆ 9,025 (Q1), citováno 39x