

„Zespół dziecka wiotkiego” to termin określający zespół objawów klinicznych obserwowanych u dzieci w okresie noworodkowym lub niemowlęcym, wśród których objawem dominującym jest obniżenie napięcia mięśniowego, tzw. hipotonia. Przyczyny jej występowania są różnorodne i obejmują zarówno czynniki rodowiskowe np. infekcje, jak również czynniki genetyczne, w tym aberracje chromosomowe i mutacje pojedynczych genów. Uszkodzenie genów kodujących białka nerwów obwodowych i komórki mięśniowej prowadzi do osłabienia siły mięśniowej i wiotkości. Tym samym hipotonia jest jednym z głównych objawów obserwowanych w tzw. chorobach nerwowo-mięśniowych, czyli schorzeniach dotyczących dolnego motoneuronu, nerwów, złączy nerwowo-mięśniowych i samej komórki mięśniowej. Znakomita większość chorób nerwowo-mięśniowych jest uwarunkowana genetycznie. Najczęstszymi jednostkami chorobowymi w tej grupie schorzeń, a jednocześnie najczęstszymi monogenowymi przyczynami tzw. zespołu dziecka wiotkiego, jest rdzeniowy zanik mięśni (SMA), związany z mutacjami w genie *SMN1*. Badanie molekularne w kierunku tej choroby jest jednym z pierwszych wykonywanych u dzieci wiotkich, po wykluczeniu nabytych przyczyn hipotonii. Brak mutacji w genie *SMN1* jest wskazaniem do rozszerzenia diagnostyki molekularnej, co z kolei jest bardzo utrudnione ze względu na podobieństwo symptomatologii chorób nerwowo-mięśniowych przy ogromnej heterogenności przyczyn genetycznych. Te same objawy kliniczne mogą być efektem mutacji w różnych genach, z drugiej strony mutacje w tym samym genie mogą spowodować występowanie różnych objawów klinicznych w zależności od typu czy lokalizacji mutacji. Owa heterogenność genetyczna i kliniczna, jak również brak usystematyzowanego algorytmu postępowania diagnostycznego w przypadku pacjentów z zespołem dziecka wiotkiego, stały się podstawą do podjęcia tematyki badawczej dotyczącej molekularnych przyczyn występowania zespołu.

Celem projektu jest identyfikacja przyczyn występowania zespołu dziecka wiotkiego, ze szczególnym uwzględnieniem chorób nerwowo-mięśniowych o podłoże genetyczne. W badaniach planowane jest zastosowanie techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS), która umożliwia jednoczesną analizę wszystkich regionów kodujących genomu ludzkiego (tzw. eksomu). Zastosowanie tej techniki pozwoli na identyfikację nowych genów, których mutacje do tej pory nie były opisywane w odniesieniu do konkretnych jednostek chorobowych. Wydaje się, że podobnie jak w innych projektach realizowanych z wykorzystaniem metody NGS, dodatkowym efektem prowadzonych badań będzie także powiązanie mutacji w znanych już genach z nowymi zespołami objawów klinicznych (tzw. phenotypic expansion). Uzyskane wyniki określą rolę badań molekularnych, w tym najnowszych procedur wykorzystujących techniki sekwencjonowania następnej generacji, w procesie diagnostycznym wiotkości. Wykazać także, czy istnieje możliwość ograniczenia inwazyjnych procedur diagnostycznych (np. biopsji mięśni). Proponowany projekt jest o tyle istotny, że genetyczne badania podłoża zespołu dziecka wiotkiego, zwłaszcza z kręgu chorób nerwowo-mięśniowych, są mocno ograniczone ze względu na ogromną heterogenność przyczyn. Utrudnia to prawidłowe postępowanie i ocenę rokowania dla pacjenta, jak również poradnictwo genetyczne w rodzinie. Praktycznym efektem projektu będzie zatem opracowanie schematu diagnostycznego wiotkości, który umożliwi objęcie pacjentów i ich rodzin właściwym i pełnym opieką medyczną.