



Δράση «Εμβληματικές δράσεις σε διαθεματικές επιστημονικές περιοχές με ειδικό ενδιαφέρον για την σύνδεση με τον παραγωγικό ιστό» ID 16618

Εθνικό δίκτυο έρευνας για την ανάδειξη της γενετικής βάσης των νευροεκφυλιστικών νόσων Alzheimer και Parkinson, την ανίχνευση αξιόπιστων βιοδεικτών και την ανάπτυξη καινοτόμων υπολογιστικών τεχνολογιών και θεραπευτικών στρατηγικών στη βάση της ιατρικής ακριβείας (BRAIN PRECISION, TAEDR-0535850)

ΤΙΤΛΟΣ ΠΑΡΑΔΟΤΕΟΥ: Γενετική ανάλυση βιολογικού υλικού με τεχνολογία targeted NGS Sequencing για τον εντοπισμό γενετικών παραλλαγών σε γονίδια σχετιζόμενα με νόσο Alzheimer και νόσο Parkinson

ΕΝΟΤΗΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ 3: Βιοχημικός και μοριακός χαρακτηρισμός του βιολογικού υλικού με στόχο την ανάδειξη της γενετικής βάσης των νευροεκφυλιστικών νόσων Alzheimer και Parkinson.

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (ΦΟΡΕΑΣ): Μονάδα ΔΙΓΕΝΙΑ (ΙΤΕ)

Γενετική ανάλυση βιολογικού υλικού με τεχνολογία targeted NGS Sequencing για τον εντοπισμό γενετικών παραλλαγών σε γονίδια σχετιζόμενα με νόσο Alzheimer και νόσο Parkinson

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Η Ιατρική Ακριβείας αποτελεί μια νέα προσέγγιση για τη θεραπεία και πρόληψη ασθενειών που λαμβάνει υπόψη τις διαφορές μεταξύ ατόμων ως προς τα γενετικά τους χαρακτηριστικά, το περιβάλλον και τον τρόπο ζωής. Η ιατρική ακριβείας αλλάζει ριζικά τον τρόπο ανάπτυξης των θεραπειών. Η στοχευμένη, εξατομικευμένη προσέγγιση της υγειονομικής περίθαλψης έχει ευρεία επίδραση, από τη γονιδιωματική έως τις ιατρικές συσκευές, και ως αποτέλεσμα δημιουργεί νέα επιχειρηματικά μοντέλα για επιχειρήσεις σε ολόκληρο τον τομέα. Παράλληλα, παρέχει το υπόβαθρο για μελέτες που διερευνούν την αλληλεπίδραση γενετικών παραγόντων, περιβαλλοντικών παραγόντων και του τρόπου ζωής στον οργανισμό μας και την επίδραση αυτών στη προαγωγή της υγείας ή την ανάπτυξη ασθενειών. Σκοπός της παρούσας Ενότητας εργασίας είναι η ανάπτυξη, προτυποποίηση και επικύρωση αναλυτικών πρωτοκόλλων βασισμένων στην αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS) που θα επιτρέπουν τη γενετική διάγνωση ασθενών με νόσο Alzheimer και νόσο Parkinson με τη χρήση πολύ-γονιδιακού panel το οποίο θα συμπεριλαμβάνει τα κάτωθι γονίδια τα οποία σύμφωνα με την υπάρχουσα γνώση και διεθνή βιβλιογραφία έχουν σημαντική συσχέτιση με την εκδήλωση των νόσων. Η μεθοδολογία αυτή επιτρέπει την ανίχνευση SNV και μικρών INDEL στα γονίδια υπό μελέτη.

Πορεία εργασιών και προόδου:

A) Έχει ολοκληρωθεί ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη 2 διαφορετικών ροών βιοπληροφορικής ανάλυσης από δεδομένα NGS-WES, μιας που στοχεύει στην ανάλυση των γονιδίων σχετιζόμενων με τη νόσο Alzheimer (Virtual Gene Panel για την νόσο Alzheimer) και μίας που στοχεύει στην ανάλυση των γονιδίων σχετιζόμενων με τη νόσο Parkinson (Virtual Gene Panel για την νόσο Parkinson).

B) Συνολικά έχει ολοκληρωθεί η ανάλυση 16 δειγμάτων ασθενών με Άνοια/Alzheimer και 1 δείγματος ασθενούς με νόσο Parkinson.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΕ

Για το σκοπό της στοχευμένης γενετικής διερεύνησης ασθενών με νόσο Alzheimer και νόσο Parkinson σχεδιάστηκαν 2 πολύ-γονιδιακά panel τα οποία αφορούσαν σε γονίδια που σχετίζονται με το φαινότυπο του ασθενούς και την αιτία παραπομπής και τα οποία σύμφωνα με τη τρέχουσα βιβλιογραφία και γνώση κατέχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της εκάστοτε νόσου. Τα panel αυτά βασίστηκαν στα 2 Virtual gene panels που είχαν αναπτυχθεί κατά το έργο EDIAN, και επικαιροποιήθηκαν με επιπλέον γονίδια όπως αυτό κρίθηκε απαραίτητο βάσει της υπάρχουσας γνώσης.

Virtual Gene Panel για την νόσο Alzheimer									
APP	CHMP2B	CSF1R	DNAJC5	DNMT1	EPM2A	GRN	ITM2B	MAPT	NHLRC1

NOTCH3	PRNP	PSEN1	PSEN2	TARDBP	TBK1	TYROBP	UBQLN2	VCP	XK
--------	------	-------	-------	--------	------	--------	--------	-----	----

Virtual Gene Panel για την νόσο Parkinson									
ARSA	ATP13A2	ATP1A3	C19orf12	CHCHD2	COASY	CSF1R	DCTN1	DNAJC6	FBXO7
FTL	GBA	GCH1	GRN	LRRK2	LYST	MAPT	OPA3	PANK2	PARK7
PDGFB	PINK1	PLA2G6	PRKN	PRKRA	PTRHD1	RAB39B	SLC30A10	SLC39A14	SLC6A3
SNCA	SPG11	SPR	SYNJ1	TAF1	TH	TUBB4A	VPS13A	VPS35	WDR45

Έχει ολοκληρωθεί ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη 2 διαφορετικών ρών βιοπληροφορικής ανάλυσης, μία που στοχεύει στην ανάλυση των γονιδίων του Virtual Gene Panel για την νόσο Alzheimer και μια που στοχεύει στην ανάλυση των γονιδίων του Virtual Gene Panel για την νόσο Parkinson. Οι στοχευμένες ροές βιοπληροφορικής ανάλυσης επιτρέπουν την επισημείωση από δεδομένα NGS-WES παραλλαγών στα γονίδια που συμπεριλαμβάνονται στα Virtual Gene Panel για κάθε κατηγορία νόσου με χρήση του λογισμικού Ion Reporter 5.20.8.0. Η αξιολόγηση και ο χαρακτηρισμός των παραλλαγών που ανιχνεύονται γίνεται με την χρήση ειδικού αλγοριθμικού συστήματος στην πλατφόρμα VarSome Clinical Saphetor), σύμφωνα με βάσεις δεδομένων και υπολογιστικά μοντέλα για την πρόβλεψη της παθογονικότητας, την σύνδεση της παραλλαγής με τον φαινότυπο, την συχνότητα εμφάνισης στον πληθυσμό κ.α. (ClinVar, GnomAD, Clingen, NCBI Conserved domains, Mutation Taster, OMIM, dbSNP κ.α). Η τελική αξιολόγηση των ευρημάτων ακολουθεί τις συστάσεις του Αμερικάνικου Κολεγίου Ιατρικής Γενετικής – ACMG (Richards et al., 2015).

Κατά την περίοδο αναφοράς παρελήφθησαν συνολικά 21 κλινικά δείγματα (περιφερικό αίμα) ασθενών με νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Συγκεκριμένα παρελήφθησαν 20 δείγματα ασθενών με Άνοια ή πρόδρομη μορφή αυτής, και 1 δείγμα ασθενή με νόσο Parkinson. Σε πρώτη φάση πραγματοποιήθηκε η ανάλυση των δειγμάτων αυτών με την μεθοδολογία WES (βλέπε Παραδοτέο: Γενετική ανάλυση Whole Exome Sequencing για την ανίχνευση γενετικών αλλαγών σχετιζόμενων με νόσο Alzheimer και νόσο Parkinson). Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε βιοπληροφορική ανάλυση με τα στοχευμένα Virtual Gene Panels. Συνολικά έχει ολοκληρωθεί η ανάλυση 17 δειγμάτων. Αναμένεται η παραλαβή επιπλέον 50 κλινικών δειγμάτων.