**Nemoc motýlích křídel vede k poruchám jater**

**Nemoc motýlích křídel (bulózní epidermolýza) postihuje přibližně 1 z 50 000 narozených dětí. Jde o dědičné onemocnění pojivové tkáně, které se projevuje tvorbou puchýřů po celém povrchu těla. Kromě toho postihuje také sliznice, trávicí, dýchací a vylučovací ústrojí. Vědecký tým z Ústavu molekulární genetiky AV ČR (Centrum BIOCEV) připravil nový myší model, který umožnil studium dopadů tohoto onemocnění na funkci jater. Získané výsledky ukazují zvýšené riziko zejména u pacientů trpících poruchami tvorby a vylučování žluči.**

S rozvojem technologií umožňujících detailní analýzu lidského genomu bylo zjištěno, že onemocnění způsobují mutace v třiadvaceti různých genech, které kontrolují architekturu a mechanickou odolnost pokožky a sliznic. Motýlí děti, jak bývají pacienti kvůli křehkosti své kůže nazýváni, trpí velmi bolestivými příznaky a těžká forma nemoci vede k úmrtí v časném věku. V současné době se tato vzácná choroba prozatím nedá standartními postupy léčit, ale je důležité co nejlépe porozumět mechanismům rozvoje jednotlivých příznaků tohoto velmi komplexního onemocnění, což by v budoucnu mohlo vést k terapii. Badatelům z Ústavu molekulární genetiky AV ČR se nyní podařilo popsat dopady mutace v genu kódujícím protein plektin na rozvoj bulózní epidermolýzy v kombinaci s poruchami jater.

Možnosti věrně modelovat bulózní epidermolýzu u myší jsou omezené, protože mutace v identifikovaných genech vedou k uhynutí modelového organismu a znemožňují tak dlouhodobé sledování rozvoje onemocnění. Na základě předchozích znalostí se pražskému týmu podařilopřipravit myší model s plektinovou mutací výhradně v jaterních buňkách. Díky tomu bylo možné podrobně popsat, jak se mutované „cholestatické“ jaterní buňky vyrovnávají se vzrůstajícím množstvím toxické žluči*.* Cholestáza je porucha, při které je omezen odtok žluče prostřednictvím žlučovodů do střeva a dochází k jejímu hromadění v játrech. Postihuje například zhruba 1% těhotných žen, kde na konci těhotenství ohrožuje vývoj plodu. Studie publikovaná v prestižním vědeckém časopise Journal of Hepatology ukazuje, že geny spojené s bulózní epidermolýzou hrají klíčovou roli při adaptaci jaterní tkáně na cholestázu. U mutovaných myší nedocházelo při experimentální cholestáze k přestavbě žlučovodů a zadržovaná žluč působila významné poškození celého orgánu.

Jelikož doposud neexistuje žádný účinný způsob léčby bulózní epidermolýzy, lékaři se zaměřují pouze na symptomatickou léčbu příznaků onemocnění. Velké naděje se vkládají do genové terapie, založené na „opravě“ mutovaných genů přímo v buňkách pacienta. Tento experimentální přístup byl úspěšně testován v roce 2015 na univerzitě v italské Modeně. Tamní tým lékařů transplantoval tehdy sedmiletému syrskému chlapci kusy kůže vypěstované z buněk s opravenou genetickou informací. Tento případ je možné považovat za „první vlaštovku“ na dlouhé cestě k systematickému využití genové terapie. Zopakovat podobný terapeutický postup v játrech vyžaduje časově náročnou fázi preklinického výzkumu. Právě k tomuto by měl přispět i použitý nový myší model v rámci spolupráce mezi pracovišti Ústavu molekulární genetiky AV ČR a Institutu klinické a experimentální medicíny, kterou umožňuje od roku 2014 Strategie AV21 Akademie věd ČR „Špičkový výzkum ve veřejném zájmu“, která je zaměřena na mezioborovou a meziinstitucionální součinnost k řešení aktuálních problémů a výzev.

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

**Odkaz na publikaci:**

Jirouskova M, Nepomucka K, Oyman-Eyrilmez G, Kalendova A, Havelkova H, Sarnova L, Chalupsky K, Schuster B, Benada O, Miksatkova P, Kuchar M, Fabian O, Sedlacek R, Wiche G, Gregor M. Plectin controls biliary tree architecture and stability in cholestasis. J Hepatol. 2018; 68(5):1006-1017.

**Kontakt:**

Dr. Martin Gregor (martin.gregor@img.cas.cz, 241 063 461)