

Rola mutacji w genie *GDAP1* w patogenezie choroby Charcot-Marie-Tooth 4A

Choroba Charcot-Marie-Tooth typu 4A (CMT4A; OMIM 214400) jest jedną z najcięższych polineuropatii uwarunkowanych genetycznie. Choroba CMT4A charakteryzuje się osłabieniem i zanikiem mięśni kończyn dolnych i górnych, który prowadzi już w bardzo młodym wieku do niepełnosprawności i unieruchomienia chorych na wózku inwalidzkim. Choroba CMT4A wywołana jest mutacjami genu *GDAP1* (ganglioside-induced differentiation-associated protein-1; 8q21.11), który koduje białko zewnętrznej błony mitochondrialnej zaangażowane w transport mitochondriów, tworzenie sieci mitochondrialnej oraz utrzymanie homeostazy bioenergetycznej mitochondriów. Patogeneza choroby CMT4A wywołanej mutacjami w genie *GDAP1* nie jest w pełni poznana. Obniżenie poziomu białka GDAP1 w komórkach prowadzi do zaburzeń w wielu procesach, takich jak zachowanie struktury sieci mitochondrialnej, lokalizacji mitochondriów, tworzeniu się kontaktów pomiędzy mitochondriami a siateczką śródplazmatyczną oraz homeostazie wapnia. Rola białka GDAP1 w patogenezie choroby CMT4A pozostaje wciąż niejasna, stąd niezwykle trudno jest ocenić, które z obserwowanych zaburzeń molekularnych stanowi główny czynnik sprawczy i posiada największy udział w wystąpieniu objawów choroby. W badaniach pragniemy zbadać mechanizm działania poszczególnych mutacji zidentyfikowanych u chorych z fenotypem CMT4A, pozostających pod stałą opieką Zespołu chorób nerwowo-mięśniowych IMDiK PAN. Celem projektu jest również poznanie wpływu znanych substancji leczniczych i toksycznych na komórki niosące zmutowane warianty genu *GDAP1*. Badania wykonywane będą na komórkach pobranych od pacjentów, liniach komórkowych oraz z użyciem organizmu modelowego, drożdży *Saccharomyces cerevisiae*.