

Su PDHA1 geno variantais susijęs piruvato dehidrogenazės trūkumas: fenotipinės išraiškos ir gydymo efektyvumo priklausomybė nuo genotipo

Instituto, katedros ar klinikos pavadinimas: Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika	
1.	<p>Tematikos pavadinimas: Su PDHA1 geno variantais susijęs piruvato dehidrogenazės trūkumas: fenotipinės išraiškos ir gydymo efektyvumo priklausomybė nuo genotipo</p> <p>Title of the topic: PDHA1-related Pyruvate dehydrogenase deficiency: phenotypic expression and treatment efficacy dependence on genotype</p>
2.	<p>Numatomas tematikos vadovas(-ė) / Supervisor of the topic: Doc. dr. Karolis Ažukaitis</p>
3.	<p>Reikalavimai pretendento išsilavinimui: Medicinos rezidentas/-ė – ne anksčiau, kaip nuo trečių studijų metų: vaikų ligos ir vaikų neurologija</p> <p>Applicant's educational requirements: Resident in medicine (no earlier than from the third year of studies): pediatric diseases and pediatric neurology residency</p>
4.	<p>Tematikos aprašymas: Visuotinė įgimtų metabolizmo sutrikimų patikra gerina šių ligų valdymą, pacientų išgyvenamumą, mažina retų ligų individualią ir visuomenės naštą. Būtina patikros sąlyga – efektyvus gydymas. Piruvato dehidrogenazės trūkumas (PDHD) – tai dažniausias įgimtas mitochondrijų metabolizmo sutrikimas (ORPHA:765), nors visuotinis patikrinimas neatliekamas, literatūroje galima rasti kelis šimtus atvejų. Žinomi 16 genų, kurių mutacijos sukelia PDHD – dažniausi PDHA1 geno pokyčiai (PDHA1-PDHD). PDHD pasireiškia naujagimystėje-vaikystėje laktatine acidoze, neurologiniais sutrikimais. Aprašytas skirtingų PDHA1 mutacijų fenotipinis variabilumas, lengvos eigos atvejai, tačiau genotipo-fenotipo ryšiai vertinti tik atvejų serijomis. Nėra įrankių prognozuoti ligos eigą. Praktikoje patogenetinis gydymas (ketogeninė dieta, tiaminas, dichloroacetatas) taikomas ne standartizuotai, atvejų aprašymuose klinikinis atsakas varijuoja. Nėra žinoma gydymo priklausomybė nuo fenotipo, genotipo, efektyvumas ne tik pavieniais atvejais. Tyrimu bus siekiama įvertinti PDHA1-PDHD genotipo poveikį fenotipinei išraiškai ir sąsajas su praktikoje taikomų gydymo metodų efektyvumu. Tyrimas bus atliekamas tarptautinėje ir tarpdisciplininėje komandoje. Bendradarbiaujant su Paracelsus Medical University (Austrija), Helmholtz Munich centru (Vokietija) bus sudaroma reprezentatyvi PDHA1-PDHD kohorta įvertinti fenotipo-genotipo sąsajas, identifikuoti prognostinius veiksnius. PDHA1-PDHD reta liga, todėl gydymo efektyvumas bus vertinamas realioje pacientų kohortoje ir bendradarbiaujant su VU Gyvybės mokslų centru analizuojant gydymo mechanizmus modelinėse sistemose. Tyrimų rezultatai bus naudingi klinikinėje praktikoje prognozuoti pacientų ligos eigą, įvertinus individualų ligos profilį personalizuoti stebėseną, gydymą.</p> <p>Description of the topic: Universal screening for inborn errors of metabolism improves disease management, patient survival, reduces individual, societal burden. Effective treatment is a prerequisite for screening. Pyruvate dehydrogenase deficiency (PDHD) is the most common inborn error of mitochondrial metabolism (ORPHA:765), several hundred cases can be found in the literature. There are 16 known genes mutations of which cause PDHD, the most common being PDHA1 (PDHA1-PDHD). PDHD manifests itself in neonatal-childhood periods with lactic acidosis, neurological disorders. Data shows phenotypic variability of different PDHA1 mutations and mild course cases, but genotype-phenotype correlations have only been assessed in case series. In practice, pathogenetic treatments (ketogenic diet, thiamine, dichloroacetate) have variable clinical response in case reports. The study will aim to assess the effect of PDHA1-PDHD genotype on phenotypic expression, the correlation with treatments efficacy. A representative PDHA1-PDHD cohort will be formed in collaboration with Paracelsus Medical University (Austria), Helmholtz Munich Center (Germany) to assess phenotype-genotype associations, identify prognostic factors. Treatment efficacy will be assessed by analysis of observational data, while treatment mechanisms will be analyzed in model systems in collaboration with VU LSC. The results are expected to help predict disease course and to personalize healthcare based on individual disease profile.</p>