Akademie věd České republiky

Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, v. v. i.

TISKOVÁ ZPRÁVA Brno 19. dubna 2024

Akademie věd ČR
Národní 1009/3, 110 00 Praha 1
www.avcr.cz

NOVÝ POHLED DO EMBRYONÁLNÍHO VÝVOJE: PROTEIN CDK13 REGULUJE VÝVOJ OBLIČEJE VČETNĚ RŮSTU HLAVOVÝCH NERVŮ

Výsledky vědců z Ústavu živočišné fyziologie a genetiky AV ČR prokázaly klíčovou roli genu *Cdk13* ve formování obličeje a vývoji obličejových nervů. Práce odhalila širší význam stejnojmenného proteinu, který obecně ovlivňuje „přepis" genů podstatných pro vývoj různých tkání a orgánů. Odhalení jeho regulační úlohy může významně přispět nejen k vývoji nových terapeutických strategií vzácného onemocnění onemocnění CHDFIDD, ale celkově k pochopení základních procesů v embryogenezi.

Onemocnění CHDFIDD, pro nějž dosud neexistuje český název, se nejčastěji projevuje kombinací vrozených srdečních a obličejových vad (například různých rozštěpů) s poruchou intelektuálního vývoje. Způsobuje jej mutace v genu *CDK13* a bylo diagnostikováno a popsáno teprve v roce 2016. Dosud bylo celosvětově potvrzeno u téměř 300 pacientů.

Výzkum vzácného onemocnění odhaluje obecné zákonitosti vývoje obličeje

I když je toto onemocnění mimo centrum hlavního zájmu výzkumu vývojových vad, přináší zásadní poznatky s obecnější platností o molekulárních regulacích raného vývoje obličeje. *„Prokázali jsme, že v důsledku nesprávné funkce proteinu* CDK13 *se narušuje exprese klíčových genů, které jsou nezbytné pro vývoj obličeje, například morfogenu Shh, což pravděpodobně vede ke vzniku rozsáhlých obličejových rozštěpových vad,"* vysvětluje Marek Hampl z Ústavu živočišné fyziologie a genetiky AV ČR výsledky nové studie publikované v časopisu *Disease Models and Mechanisms.*

Vědci ve spolupráci s kolegy z Masarykovy univerzity v Brně a Ústavu molekulární genetiky AV ČR studovali vývojové vady v obličejové oblasti na myších modelech, které mají mutaci v genu *Cdk13* a vykazují velmi podobné projevy jako lidé trpící tímto syndromem. Díky tomu popsali geny, které jsou důležité pro formování jednotlivých částí obličeje a hlavových nervů, jež jsou narušené v důsledku nedostatečnosti proteinu CDK13.

Kontakt pro média:
Eliška Zvolánková
Divize vnějších vztahů AV ČR
press@avcr.cz
+420 739 535 007

Barbora Vošlajerová
Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR
voslajerova@iapg.cas.cz
+420 608 242 415

„Poškozený“ gen ovlivňuje i vývoj hlavových nervů

Druhým, možná ještě zásadnějším objevem však je narušený vývoj některých hlavových nervů, které se vyvíjejí v oblasti obličeje, především v horní a dolní čelisti.

> *My jsme v naší studii prokázali, že se tyto poruchy objevují i při rozvoji periferní nervové soustavy u embryí, konkrétně ve specifických oblastech hlavy.*

„Díky využití myších modelů tohoto onemocnění se nám podařilo poprvé v živých organismech potvrdit vliv genu Cdk13 i na růst periferních nervů hlavy. Původní in vitro experimenty, které publikovali vědci z Taiwanu, prokázaly, že při inhibici (potlačení) genu Cdk13 se narušuje vznik buněčných výběžků u neuronů izolovaných z mozkové kůry. My jsme v naší studii prokázali, že se tyto poruchy objevují i při rozvoji periferní nervové soustavy u embryí, konkrétně ve specifických oblastech hlavy,“ vysvětluje Marek Hampl význam proteinu CDK13 pro vývoj hlavových nervů ve formujícím se obličeji. Tentokrát ovšem nedostatečnost proteinu CDK13 narušuje expresi genů, které jsou zásadní pro prodlužování a růst periferních nervů a také pro vývoj jednotlivých částí obličeje, zde konkrétně sekundárního patra.

Nekanonická funkce periferních nervů?

Výsledky studie naznačují poruchy ve dvou tkáňových systémech, jejichž vývoj spolu úzce souvisí, ale dosud není jasné, jak dalece se vzájemně ovlivňují. Nedostatečně vyvinuté větve hlavových nervů totiž neprostupují plně do vyvíjejících se obličejových částí myšího embrya a současně je vývoj obličeje u modelových myší narušen. To pak vede buď k rozštěpu patra, rozštěpu rtu nebo k rozsáhlé hypoplazii středové oblasti obličeje.

„Otázkou je, zda se vady pozorované při formování obličejové oblasti objevují v důsledku nedostatečného růstu obličejových nervů, nebo zda vznik poruch obličejové oblasti a defekty pozorované u hlavových nervů jsou jen dva děje, které mohou selhat současně jako důsledek zcela nezávislých procesů,“ popisuje další směr výzkumu Marcela Buchtová, vedoucí Laboratoře molekulární morfogeneze ÚŽFG AV ČR.

Odhalení takové nekanonické funkce hlavových nervů během vývoje obličeje by mohlo zásadně ovlivnit výzkum vad v hlavové a obličejové oblasti, které tvoří až 3 % všech vývojových vad a řadí se tak mezi nejčastější vývojové poruchy u lidí. Dosud bylo spojení mezi vadami ve vývoji hlavových nervů a vznikem obličejových malformací zjištěno jen u několika málo onemocnění.

Více informací:

Marek Hampl
Laboratoř molekulární morfogeneze
Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR
386957@mail.muni.cz
+420 728 653 650

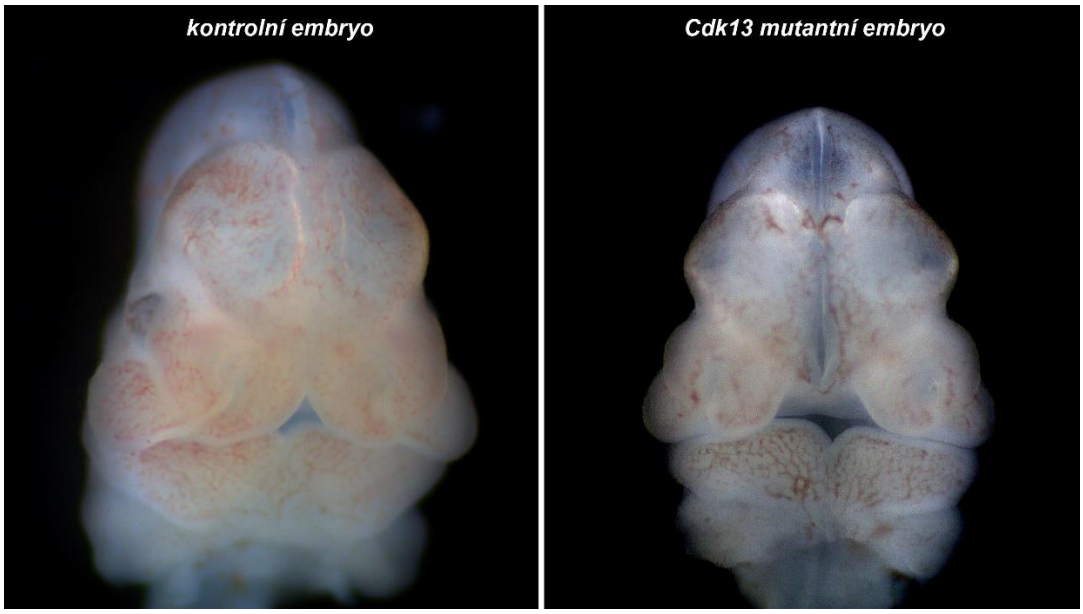
Marcela Buchtová
Laboratoř molekulární morfogeneze
Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR
buchtova@iach.cz
+420 776 461 222

Publikace: https://doi.org/10.1242/dmm.050261

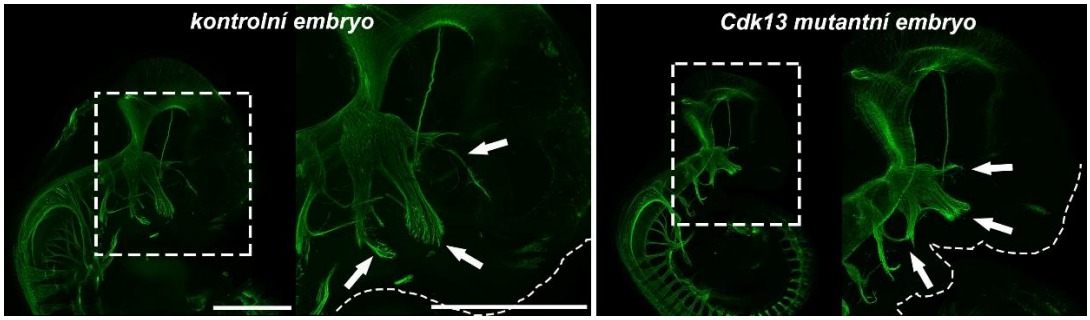
Videospot Laboratoře molekulární morfogeneze: https://stream.avcr.cz/iapg/08_LMM_v3.1_fullHD.mp4

Poznámky:

- Onemocnění CHDFIDD – užívá se zkratka názvu onemocnění (český název neexistuje), v angličtině Congenital Heart Defects, Facial Dysmorphic Features and Intellectual Developmental Disorder.
- *CDK13* – lidský gen
- *Cdk13* – gen u myší
- CDK13 – protein, který obecně reguluje expresi genů (vyjádření informace obsažené v genu do bílkovinné struktury) na úrovni přepisu DNA a je tak významnou molekulou s širším účinkem na vývoj různých tkání a orgánů.



Typický obličejový fenotyp u 11,5 dne starého embrya nesoucího mutaci v genu Cdk13 (knock-out). Nápadná je neobvykle velká vzdálenost mezi párovými základy nosu, která posléze vede ke vzniku mediálního obličejového rozštěpu s viditelně odhaleným vyvíjejícím se koncovým mozkem (vpravo). Pro porovnání zobrazeno také kontrolní embryo (vlevo). Foto: M. Hampl.



Vývoj obličejových nervů u 11,5 dne starých myších embryí – vlevo normální vývoj hlavových nervů u kontrolního embrya a vpravo vývoj hypoplastickýh nervů u Cdk13 mutantního embrya. Zeleně zbarvená neurofilamenta – imunohistochemicky obarvené vláknité proteiny nervových buněk znázorňují vyvíjející se nervy a nepravidelné přerušované čáry naznačují obrys vyvíjejícího se obličeje. Vždy vlevo menší zvětšení, vpravo detail hlavové oblasti se šipkami ukazujícími na tři hlavní větve trigeminálního nervu prorůstající do hlavních obličejových částí. Foto: N. Jandová.