

[Akceptuje](#)

W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej [Polityce Prywatności](#)

[Portal Informacje](#) [Katalog firm](#) [Praca](#) [Szkolenia](#) [Wydarzenia](#) [Porównania międzylaboratoryjne](#)
[Kontakt](#)



[Laboratoria](#)
[.net](#)
[Innowacje](#)
[Nauka](#)
[Technologie](#)

[Logowanie](#) [Rejestracja](#) [pl](#)

Newsletter

zapisz się



[Strona główna](#) > [Biotechnologia](#)

Postępy w genetyce w 2010 roku .

Skróty: CF - mukowiscydoza, dsDNA - dwuniciowe DNA, GWAS - badanie całego genomu, OI - osteogenesis imperfecta, SNP - polimorfizmy pojedynczych nukleotydów, VDR - receptor witaminy D

Zespół Angelmana

Zespół Angelmana jest ciężkim zaburzeniem neurologicznym charakteryzującym się niepełnosprawnością intelektualną, trudnymi do opanowania napadami drgawkowymi, zaburzeniem rozwoju mowy, niekontrolowanymi napadami śmiechu oraz stereotypii ruchowych (happy puppet syndrome). Etiologia zespołu została dobrze zdefiniowana i wiadomo, że jego przyczyną jest unieczynnienie genu UBE3A kodującego białko spełniające funkcję ligazy E3 ubikwitynowej. Jest to enzym, który przenosi cząsteczkę ubikwityny na białkowy substrat, co stanowi formę oznakowania białka, przeznaczonego do degradacji w kompleksach proteasomowych i usunięcia z komórki. UBE3A spełnia zatem kluczową rolę w kontroli zawartości substratów białkowych w komórce. W zespole Angelmana zawartość składników białkowych w komórkach jest patologicznie duża, co zaburza rozwój i funkcję ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dwóch autorów podjęło badania nad identyfikacją produktów białkowych, których nagromadzenie prowadzi do zespołu Angelmana.

Margolis i wsp. udowodnili, że białkiem podlegającym ubikwitynacji przez UBE3A jest sygnałowa neuronalna cząsteczka Ephexin 5, której zawartość znacząco zwiększała się u myszy z zespołem Angelmana. Autorzy wykazali, że białko to ogranicza rozwój synaptycznych połączeń. Greer i wsp. zidentyfikowali drugi molekularny cel dla UBE3A - Arc, który, jak się okazało, kontroluje czynność i plastyczność połączeń synaptycznych. W szczególności Arc promuje usunięcie receptorów (AMPA) wiążących ligandy glutaminianowe, co prowadzi do redukcji i wyciszenia połączeń synaptycznych. W neuronach pozbawionych UBE3A gromadzi się Arc, co jest przyczyną zmniejszenia liczby receptorów AMPA i zaburzenia prawidłowej funkcji synaps.

Według autorów, uzyskane wyniki można odnieść także do autyzmu, zważywszy, że u niektórych chorych obserwowano mutacje regionu 15q11-q13 polegające między innymi na jego zdwojeniu. Jak wiadomo, jest to fragment chromosomu, w którym znajduje się locus genu UBE3A. W efekcie dawki genu zwiększa się ekspresja ligazy ubikwitynowej, co skutkuje redukcją ilości Ephexin 5 i Arc, w konsekwencji prowadząc do zwiększenia liczby połączeń synaptycznych oraz nasilenia neurotransmisji.

Wyniki obserwacji mogą być istotne dla wyboru potencjalnych molekularnych celów terapii. Na mysim modelu zespołu Angelmana wykazano, że efekt mutacji UBE3A można odwrócić za pomocą zależnej od kalmoduliny kinazy, pełniącej funkcję białka sygnałowego promującego dostarczenie receptorów glutaminianowych do połączeń synaptycznych.

Rak sutka i jajnika

Rodzinne występowanie raka piersi i raka jajników najczęściej związane jest z mutacjami genów BRCA1 i BRCA2 - odpowiedzialnymi za naprawę DNA, dlatego należą one do grupy genów care taker. W komórkach pozbawionych BRCA2 dochodzi do poważnych zaburzeń w systemie naprawy złamań w obrębie dsDNA drogą homologicznej rekombinacji. Badania biochemiczne wykazały, że do naprawy DNA potrzebna jest rekrutacja drugiego białka RAD51 w obrębie pojedynczej nici DNA w miejscu złamania. Obecność tego białka pozwala zidentyfikować homologiczne sekwencje DNA, niezbędne dla prawidłowego przebiegu homologicznej rekombinacji i korekty miejsca złamania.

Praktyczne znaczenie tego białka potwierdzają badania rodzin multiplex ze względu na występowanie raka piersi lub jajników, u których nie stwierdzano mutacji ani w obrębie BRCA1, ani BRCA2. Meindl i wsp. przedstawili wyniki badań, w których uczestniczyły kobiety chore na nowotwór piersi i jajników pochodzące z 1100 niemieckich rodzin. W grupie 480 kobiet pochodzących z rodzin z dziedziczną postacią raka piersi i jajnika stwierdzono 6 różnych mutacji genu RAD51C o wysokiej penetracji. Żadnej z tych mutacji nie stwierdzono natomiast u 620 kobiet pochodzących z rodzin, w których występowały tylko przypadki raka piersi, ani u 2912 zdrowych pacjentek z grupy kontrolnej. Obserwacje te wskazują na potrzebę analizy genu RAD51C w przypadku rodzinnego występowania raka piersi i jajników, bez towarzyszących mutacji w obrębie genów BRCA1 lub BRCA2.

Badania u pacjentek dziedziczących mutację genów BRCA1 lub BRCA2 wskazują, że rozwój nowotworu inicjowany jest przez unieczynnienie drugiego allela w komórkach somatycznych narządu docelowego, co powoduje całkowitą niewydolność jednego ze szlaków naprawy DNA. Poznanie tego mechanizmu przyczyniło się do opracowania nowej metody terapii. Jej zasadę oparto na założeniu, że komórki guza, w których doszło do unieczynnienia obu alleli BRCA1 lub BRCA2, mogą wykorzystywać tylko alternatywne metody naprawy DNA, co czyni je szczególnie wrażliwymi na inhibitory tych szlaków. Dwie ostatnie publikacje dotyczą badań II fazy, w których zastosowano olaparib, preparat blokujący naprawę DNA poprzez hamowanie poli-ADP-rybozo-polimerazy (PARP), który prowadzi do wybiórczej letalności komórek z homozygotyczną mutacją genów BRCA. Pierwsze badania dotyczyły dwóch kohort pacjentek >18. roku życia z potwierdzonymi mutacjami BRCA1 lub BRCA2 oraz nawracającym rakiem jajników, u których zastosowano różne dawki olaparibu. U wszystkich stosowano wcześniej standardową chemioterapię. W pierwszej kohorcie (większa dawka leku) obiektywną poprawę (objective tumour response rate - ORR) uzyskano u 33% pacjentek, a w

drugiej (mniejsza dawka) w 13% przypadków. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w obu kohortach były nudności (odpowiednio u 48% i 37%). Drugie badania przeprowadzone według podobnego protokołu dotyczyły dwóch kohort pacjentek z nawracającym i zaawansowanym rakiem sutka. ORR wynosił odpowiednio 41% i 22% w kohorcie z większą i mniejszą dawką leku. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w pierwszej kohorcie było osłabienie (56%), a w drugiej - nudności (41%). Wyniki obu badań potwierdziły skuteczność preparatu w leczeniu nowotworów związanych z mutacjami genów BRCA1 lub BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA. Preparat oczekuje obecnie na badania III fazy. Jeżeli badania potwierdzą wstępne wyniki, nowotwory te będzie można leczyć w sposób dostosowany do genotypu pacjentki.

Niedobór α 1-antytrypsyny

Niedobór α 1-antytrypsyny (AT) prowadzi do uszkodzenia płuc oraz włóknienia wątroby. Próby leczenia tego defektu za pomocą infuzji białka są w przypadku wątroby nieskuteczne, ponieważ najczęstsza mutacja typu Z prowadzi do nagromadzenia białka o toksycznym działaniu (ATZ). Agregaty ATZ są częściowo eliminowane drogą autofagii. Hidvegi i wsp. wykorzystali fakt, że karbamazepina posiada zdolność do stymulacji autofagii, aby zastosować ten lek w eksperymentalnej metodzie leczenia niedoboru α 1-AT. W hodowli komórkowej karbamazepina zmniejszała zawartość rozpuszczalnych i nierozpuszczalnych AZT poprzez stymulację ich degradacji. W modelu mysim uszkodzenia wątroby w wyniku niedoboru α 1-AT podawanie karbamazepiny redukowało zawartość ATZ oraz stopień włóknienia wątroby.

Terapia genowa niedoborów odporności

Upłynęło 11 lat od rozpoczęcia terapii genowej u dzieci z ciężkim złożonym niedoborem odporności dziedzicznym w sposób sprzężony z chromosomem X (SCID-X1), związanym z brakiem wspólnego dla receptorów cytokin łańcucha γ . Początkową fascynację pozytywnymi wynikami zmąciły poważne zdarzenia niepożądane w postaci białaczki u kilkorga dzieci, co spowodowało przejściowe wstrzymanie prób klinicznych. Hacein-Bey-Abina i wsp. przedstawili długofalową obserwację 9 leczonych dzieci. U 4 rozwinęła się białaczka, z których 1 - mimo leczenia - zmarło. 7 spośród pozostałych dzieci, łącznie z 3 wyleczonych z powodu białaczki, prowadzi normalne życie, wykazując prawidłowe parametry wzrastania i rozwoju. Tylko u 1 dziecka nie uzyskano rekonstrukcji odpowiedzi immunologicznej, a 3 wymaga substytucji immunoglobulin.

Biorąc pod uwagę fakt, że u 4 z 10 leczonych dzieci powikłaniem interwencji była białaczka, ten rodzaj terapii należy uznać za bardzo ryzykowny. Jednak 90% przeżywalność w grupie dzieci poddanych terapii genowej, w porównaniu z wynikami standardowej terapii przeszczepiania hematopoetycznych komórek macierzystych (ok. 66%), nie pozwala całkowicie zrezygnować z tej metody leczenia.

Osteogenesis imperfecta

Osteogenesis imperfecta (OI) charakteryzuje się znaczną heterogennością kliniczną i genetyczną, której istota polega na występującej z różnym nasileniem zwiększonej łamliwości kości. Przyczyną choroby jest zaburzenie syntezy, struktury lub potranslacyjnej modyfikacji pro-kolagenu typu I.

Około 90% wszystkich postaci OI rozwija się w następstwie dominującej mutacji genu COL1A1 lub COL1A2 kodujących łańcuchy α lub β wchodzące w skład heterotrimeru prokolagenu typu I. Łagodniejsza postać związana jest ze zmianą ilościową polegającą na zmniejszonej produkcji łańcuchów α lub β , które posiadają jednak prawidłową strukturę. Umiarkowana lub ciężka, letalna postać zwykle występuje w przypadku mutacji prowadzących do zmian jakościowych w strukturze jednego z łańcuchów prokolagenu typu I.

Dziedziczona autosomalnie recesywnie postać OI zwykle o ciężkim fenotypie powstaje w wyniku

mutacji genów kodujących enzymy modyfikujące kolagen i genów determinujących różne szaperony (CRTAB, LEPRE1, PPIB i FKBP10) pełniące funkcję kontroli jakości w stosunku do właściwej struktury i konformacji przestrzennej białek. Autorzy opisali kohortę 5 spokrewnionych rodzin tureckich z umiarkowanie ciężką recesywną postacią OI, u których zidentyfikowano nowy locus genowy na chromosomie 17. U niektórych członków tych rodzin wykazano obecność homozygotycznej mutacji genu FKBP10 kodującego FKBP65, szaperon uczestniczący w formowaniu trzeciorzędowej struktury prokolagenu (folding). W dalszej kolejności autorzy wykazali, że skutkiem mutacji jest zaburzone wydzielanie prokolagenu. Wyniki tych badań pozwoliły na zdefiniowanie nowego, dotychczas nieznanego patomechanizmu OI.

Autorzy innej publikacji przedstawili badania, które doprowadziły do identyfikacji autosomalnej recesywnej mutacji zmiany sensu (missens) (c.233T>C, p.Leu78Pro) w genie SERPINH1 kodującym białko o charakterze kolagenowego szaperonu HSP47 (białko szoku termicznego), prowadzącej do ciężkiej postaci OI. Nieprawidłowe białko HSP47 podlega degradacji w retikulum endoplazmatycznym (ER) drogą proteasomalną. U osób z tą mutacją prokolagen typu I gromadzony jest w aparacie Golgiego fibroblastów i staje się wrażliwy na działanie proteaz. Przeprowadzone badania wskazują, że białko HSP47 jest niezbędne dla monitorowania integralności potrójnej spirali prokolagenu typu I na pograniczu ER i aparatu Golgiego. W przypadku braku tego białka zwiększa się transport prokolagenu z ER do aparatu Golgiego, a struktura spirali jest zaburzona.

Metabolizm witaminy D3

Coraz więcej naukowych danych wskazuje, że witamina D3 spełnia wiele różnych funkcji w organizmie. Oprócz zapobiegania krzywicy, witamina D, jej metabolity oraz receptory prawdopodobnie uczestniczą w patomechanizmie nowotworów oraz wielu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Zwiększa się liczba badań dotyczących genetycznej kontroli szlaków metabolicznych witaminy D3 oraz ich znaczenia dla prawidłowego funkcjonowania organizmu.

Na łamach czasopisma "Lancet" opublikowano artykuł dotyczący udziału czynników genetycznych w metabolizmie witaminy D3. Wskaźnikiem puli witaminy w organizmie jest stężenie 25(OH)-D w surowicy krwi, które zależy od ekspozycji na słońce oraz diety. Duża odziedziczalność tego wskaźnika sugeruje udział czynników genetycznych w regulacji stężenia 25(OH)-D. Autorzy opracowania przeanalizowali asocjację między stężeniem 25(OH)-D a SNP na podstawie badania całego genomu (genome wide association study - GWAS). Badaniami objęto 33 996 osób pochodzących z Europy i zamieszkujących podobną szerokość geograficzną półkuli północnej. Warianty polimorficzne w obrębie trzech chromosomowych loci: 4p12; 11p15; oraz 20q13 wykazywały znamienne asocjację ze stężeniem 25(OH)-D. W regionach tych znajdują się trzy geny uczestniczące w transporcie (GC) oraz metabolizmie (DHCR7; CYP24A1) witaminy D3.

U osób z trzema potwierdzonymi wariantami polimorficznymi w genotypie obserwowano większe ryzyko zbyt małych stężeń 25(OH)-D. Nowe metody będące połączeniem chromatynowej immunoprecypitacji i sekwencjonowania (ChIP-seq) z wynikami badań GWAS pozwoliły poznać podłoże molekularne wielu chorób kompleksowych. Ramagopalan i wsp. wykorzystali metodę ChIP-seq do opracowania wysokiej rozdzielczości mapy obrazującej miejsca wiązania VDR w liniach komórek limfoblastoidalnych u człowieka. VDR jest czynnikiem transkrypcyjnym aktywowanym przez połączenie ze swoistym ligandem. Autorzy zidentyfikowali 2776 miejsc wiązania, wśród których wiele regionów towarzyszyło aktywnej chromatynie zgodnie z oczekiwaną regulacyjną funkcją VDR na poziomie genu. Wyniki uzyskane za pomocą metody ChIP-seq porównali oni z wynikami badania GWAS w stosunku do 47 częstych chorób, stwierdzając znaczące zwiększenie liczby miejsc wiązania VDR w regionach odpowiadających sclerosis multiplex, cukrzycy typu I oraz nowotworów i innych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, a także w przypadku takiej cechy, jak wysokość ciała. Uzyskane wyniki sugerują, że VDR uczestniczy w regulacji wielu genów, w odniesieniu do których brakowało danych dotyczących ich kontroli przez czynniki transkrypcyjne.

Zespół Retta

Zespół Retta charakteryzuje się utratą posiadanych już przez dziecko funkcji mowy oraz zdolności manualnych z postępującymi zaburzeniami funkcji poznawczych, zaburzeniami koordynacji ruchowej, stereotypiami, apraksją, ataksją, zaburzeniami rytmu oddychania oraz drgawkami. Przyczyną zespołu, na który praktycznie zapadają tylko dziewczynki (letalność u chłopców), dziedzicznego w sposób sprzężony z chromosomem X, jest mutacja genu MECP2 kodującego transkrypcyjny regulator białka wiążącego CH3-CpG. Mutacje genu MECP2 nie są swoiste tylko dla zespołu Retta, ale mogą prowadzić do różnych zaburzeń neuropsychiatrycznych, takich jak autyzm i jego spektrum, choroba dwubiegunowa, dziecięca postać schizofrenii czy zaburzenia funkcji poznawczych. Mechanizm tych zaburzeń jest słabo poznany. Autorzy badali myszy, u których dokonano delecji genu MECP2 w obrębie neuronów uwalniających kwas γ -aminomasłowy (GABA), uzyskując podobne objawy jak w zespole Retta i w autyzmie.

Mukowiscydoza

Znaczna heterogenność kliniczna i genetyczna CF oraz brak korelacji pomiędzy genotypem i fenotypem sprawiają, że patomechanizm tej choroby nadal nie został dokładnie wyjaśniony. Jak dotąd nie ma jednoznacznych przesłanek odnośnie do molekularnych i biochemicznych przyczyn powstawania szczególnie gęstego śluzu, będącego jedną z kluczowych przyczyn patologicznych zmian w obrębie płuc i przewodu pokarmowego (meconium ileus). Wiadomo też, że u dwojga rodzeństwa chorego na CF, a zatem posiadającego identyczny genotyp CFTR, nie ma zgodności w odniesieniu do występowania meconium ileus. Badania Harmona i wsp. dotyczą unikatowego układu ligand-receptor, który może wpływać na produkcję nieprawidłowego śluzu w CF. Autorzy dowodzą, że wiązanie cząsteczki lipidowej 15-keto-prostaglandyny-2 (15-keto-PGE2) do jej receptora PPAR reguluje produkcję śluzu. PPAR jest receptorem jądrowym odgrywającym rolę w regulacji różnych genów uczestniczących w reakcji zapalnej, różnicowaniu komórek oraz w apoptozie. W modelu mysim CF stwierdzono, że zarówno w nabłonku jelita grubego, jak i w całej tkance płuc występuje defekt funkcji PPAR odpowiedzialny za nieprawidłową ekspresję genów. Analiza lipidomowa nabłonka jelita grubego wykazała, że jest to częściowo związane ze zmniejszeniem ilości endogennego liganda PPAR - 15-keto-PGE2. Leczenie myszy cftr -/- syntetycznym ligandem PPAR - rozyglitazonem - częściowo normalizowało zmieniony profil ekspresji genów towarzyszących mutacji cftr i łagodziło objawy choroby.

Rozyglitazon nie miał żadnego wpływu na wydzielanie jonów Cl w jelitach, ale zwiększał ekspresję genów kodujących anhidrazę węglanową (Car4 i Car2). Efektem tej aktywności było zwiększone wydalanie wodorowęglanów, zmniejszające gęstość śluzu. W przeprowadzonym eksperymencie wykazano możliwość farmakologicznego odwrócenia nieprawidłowej funkcji PPAR w mysim modelu CF, co może stanowić nowy potencjalny cel terapeutyczny w przebiegu tej choroby. Perez i wsp. wykazali natomiast, że stymulacja PPAR zmniejsza także produkcję prozapalnych cytokin w nabłonku oddechowym w odpowiedzi na zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*. Wyniki obserwacji sugerują, że preparat ten może znaleźć zastosowanie w leczeniu płucnych objawów CF. Harmon ocenił także związek między zmniejszeniem syntezy 15-keto-PGE2 a CF, wykazując, że produkcja 15-keto-PGE2 u myszy cftr -/- jest ograniczona w wyniku zmniejszonej ekspresji dehydrogenazy 15-hydroxyprostaglandynowej (HPGD) - enzymu odpowiedzialnego za powstawanie 15-keto-PGE2 z prostaglandyny E2 (PGE2). Mając na uwadze wcześniejsze badania, w których wykazano zmniejszoną ekspresję PPAR w jelicie cienkim i grubym oraz w płucach u myszy z CF, obserwacje Harmona wskazują, że dysfunkcja układu HPGD-15-keto-PGE2-PPAR uczestniczy w patomechanizmie CF. Aktualnie nie wiadomo, jaki jest związek między mutacjami cftr a zmniejszeniem ekspresji HPGD, które skutkują zahamowaniem uwalniania 15-keto-PGE2.

Główne punkty

W modelu eksperymentalnym u myszy wykazano, że patomechanizm zespołu Angelmana związany jest z brakiem aktywności (mikrodelecja lub mutacja genu UBE3A) enzymu ligazy ubikwitynowej. Badania molekularne w rodzinnych postaciach nowotworów sutka i jajników, w których nie stwierdzono mutacji genów BRCA1/BRCA2, pozwoliły zidentyfikować gen RAD51 kodujący białko niezbędne dla prawidłowego przebiegu homologicznej rekombinacji jako mechanizmu naprawy złamań dwuniciowego DNA (dsDNA).

Zaburzenie systemu naprawy DNA w komórkach guza z unieczynnionymi oboma allelami BRCA1 lub BRCA2 wykorzystano do wprowadzenia nowej metody terapii preparatem olaparib.

Karbamazepina, która charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, może być wykorzystana w leczeniu niedoboru α 1-AT u ludzi.

Wyniki długofalowych obserwacji dzieci leczonych z powodu X1SCID za pomocą terapii genowej są zachęcające, mimo obserwowanych poważnych zdarzeń niepożądanych.

Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (single nucleotide polymorphism - SNP) nie prowadzą do unieczynnienia motywów wiążących receptor witaminy D (VDR), ale mogą zmieniać aktywność regulacyjną wobec różnych genów.

HPGD może się okazać kolejnym genem z grupy modyfikującej fenotyp mukowiscydozy (cystic fibrosis - CF), a 15-keto-PGE2 kolejnym lipidem, który obok prostaglandyn, cholesterolu i ceramidów oddziałuje na funkcjonowanie CFTR. Wydaje się, że w leczeniu CF skuteczny będzie rozyglitazon.

prof. dr hab. med. Jacek J. Pietrzyk, Zakład Genetyki Medycznej Katedry Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, opublikowano w *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2011/06

Piśmiennictwo

1. Margolis S.S., Salogiannis J., Lipton D.M. i wsp.: EphB-mediated degradation of the RhoAGEF Ephexin5 relieves a developmental brake on excitatory synapse forma. *Cell*, 2010; 143: 442-455
2. Greer P.L., Hanayama R., Bloodgood B.L. i wsp.: The Angelman syndrome protein Ube3A regulates synapse development by ubiquitinating Arc. *Cell*, 2010; 140: 704-716
3. Scheiffele P., Beg A.: Angelman syndrome connections. *Nature*, 2010; 468: 907-908
4. Zou L.: DNA repair: a protein giant in its entirety. *Nature*, 2010; 467: 667-668
5. Meindl A., Hellebrand H., Wiek C i wsp.: Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nature Genetics*, 2010; 42 (5): 410-414
6. Tutt A., Robson M., Garber J.E. i wsp.: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *The Lancet*, 2010; 376: 235-244
7. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T. i wsp.: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *The Lancet*, 2010; 376: 245-251
8. Hidvegi T., Ewing M., Hale P. i wsp.: An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant α 1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis. *Science*, 2010; 329 (5988): 229-232
9. Hacein-Bey-Abina S., Hauer J., Lim A. i wsp.: Efficacy of Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2010; 363: 355-364
10. Alanay Y., Avaygan H., Camacho N. i wsp.: Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Gen.*, 2010; 86: 551-559
11. Christiansen H.E., Schwarze U., Pyott S.M.: Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone Protein HSP47, results in severe recessive

osteogenesis imperfecta. Am. J. Hum. Gen., 2010; 86: 389-398

12. Wang T.J., Zhang F., Richards J.B. i wsp.: Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. The Lancet, 2010; 376: 180-188

13. Ramagopalan S.V., Heger A., Berlanga A.J. i wsp.: A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. Genome Res., 2010; 20: 1352-1360

14. Hawkins R.D., Hon G.C., Ren B.: Next-generation genomics: an integrative approach. Nature Rev. Genet., 2010; 11: 476-486

15. Chao H., Chen H., Samaco R.C. i wsp.: Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. Nature, 2010; 468: 263-269

16. Harmon G.S., Dumlao D.S., Ng D.T. i wsp.: Pharmacological correction of a defect in PPAR- γ signaling ameliorates disease severity in Cftr-deficient mice. Nat. Med., 2010; 16: 313-318

17. Perez A., van Heeckeren A.M., Nichols D. i wsp.: Peroxisome proliferator-activated receptor- γ in cystic fibrosis lung epithelium. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2008; 295: L303-L313

Źródło: <http://www.mp.pl/>

<http://laboratoria.net/life-science/biotechnologia/12028.html>

Informacje dnia: [Jak otworzyć laboratorium? Dziękujemy za odwiedziny na targach Labs Expo W przyszłości będziemy jedli mięso z drukarki](#) [Ruszył nabór na wspólne projekty przedsiębiorców i naukowców; w puli 66 mln zł](#) [Błonica - choroba groźna także dla dorosłych](#) [87% internautów uważa hejt za poważny problem społeczny](#) [Jak otworzyć laboratorium? Dziękujemy za odwiedziny na targach Labs Expo W przyszłości będziemy jedli mięso z drukarki](#) [Ruszył nabór na wspólne projekty przedsiębiorców i naukowców; w puli 66 mln zł](#) [Błonica - choroba groźna także dla dorosłych](#) [87% internautów uważa hejt za poważny problem społeczny](#)

Partnerzy