



Čeští vědci objasnili nový mechanismus vzácného neurovývojového onemocnění

10. září 2026

Výzkumný projekt vedený týmem Stanislava Kmocha z 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, na němž se podíleli také odborníci z Českého centra pro fenogenomiku (CCP), Národního centra lékařské genomiky (NCMG), Ústavu molekulární genetiky AV ČR a Mikrobiologického ústavu AV ČR v centru BIOCEV, Fakultní nemocnice Ostrava a z partnerských institucí v zahraničí, objasnil mechanismus vzácného neurovývojového onemocnění spojeného se změnami genu *EHMT2*. Studie publikovaná v časopise *Nature Communications* propojuje klinické pozorování pacientů s projevy Kleefstra syndromu, genomickou diagnostiku, molekulární a strukturní analýzy i experimentální ověření v geneticky upraveném myším modelu.

Kleefstra syndrom je vzácné neurovývojové onemocnění způsobené změnami genu *EHMT1*. Projevuje se opožděním vývoje, obtížemi s řečí a učením a sníženým svalovým napětím. U části pacientů se mohou objevit charakteristické rysy obličeje, vrozené srdeční vady, poruchy chování či spánku. Nová studie uvádí, že klinicky podobné onemocnění může být způsobeno nejen změnami genu *EHMT1*, ale také specifickými variantami genu *EHMT2*; přesná genetická diagnóza proto může pomoci lépe vysvětlit příčinu potíží a navrhnout odpovídající dlouhodobou péči.

Práce dokládá, na jaké úrovni lze v současnosti v České republice propojovat napříč lékařskými obory klinickou genetiku, genomiku, epigenomiku, molekulární a strukturní biologii a experimentální modely a postupovat od pacientů s nemocí neznámé příčiny k objasnění příčin a mechanismů vzniku nemocí a k úvahám a experimentům směřujícím k jejich cílené léčbě.

„Výzkum vzácných onemocnění vždy začíná u jednotlivých pacientů, jejichž zdravotní obtíže nelze vysvětlit běžnými diagnostickými postupy. Každý pacient je zdánlivě izolovaným případem. Právě dlouhodobé systematické shromažďování pacientů s vzácnými nemocemi neznámé příčiny, podrobná analýza jejich genomu, poznání změn, ke kterým v důsledku genetických mutací dochází v buňkách, tkáních a těle pacienta, a jejich korelace s klinickými projevy umožňuje tyto jednotlivé, zdánlivě izolované případy postupně propojovat a hledat společné biologické mechanismy, na které je potenciálně možné terapeuticky cílit,“ říká Stanislav Kmoč z 1. lékařské fakulty UK.





Od pacientky k nové diagnóze

Studie vznikla v rámci programu „Určení příčin vzácných geneticky podmíněných onemocnění v pediatrické populaci pomocí nových metod analýzy genomu“, podpořeného Agenturou pro zdravotnický výzkum ČR. Jeho cílem je určit diagnózu a objasnit příčinu onemocnění u přibližně 200 dětí a jejich rodin se vzácným geneticky podmíněným onemocněním.

Výchozím bodem byla pacientka dlouhodobě sledovaná MUDr. Andreou Gřegořovou ve Fakultní nemocnici Ostrava. Genomové vyšetření v Národním centru lékařské genomiky u ní odhalilo dosud neobjasněnou změnu genu *EHMT2*, která vznikla nově (*de novo*) a nebyla nalezena u rodičů.

„V případě této pacientky jsme tak konečně po několika letech získali zajímavý genetický nález, jehož význam ale nebyl z klinického pohledu zřejmý. Právě zde se ukazuje důležitost dlouhodobé expertizy týmu prof. Kmocha. Nejde pouze o to najít vzácnou změnu v genomu, ale dokázat ji zasadit do kontextu dalších pacientů, biologických mechanismů a funkčních experimentů. Pro nás lékaře a naše pacienty je tato možnost mimořádně cenná – umožňuje nám řešit i případy, u nichž ani naše vysoce specializovaná klinická a genetická vyšetření k diagnóze nestačila. Tato kombinace klinické zkušenosti, genomiky a funkčního výzkumu představuje v českém ale i mezinárodním prostředí velmi unikátní odborné zázemí,“ říká Andrea Gřegořová z Fakultní nemocnice Ostrava.

Výzkum pokračoval hledáním dalších podobných případů ve světě.

*„U takto vzácných onemocnění je nalezení jednoho pacienta pouze začátkem. Jednotlivé genetické varianty mohou být zpočátku obtížně interpretovatelné a bez dalších podobných případů není možné spolehlivě určit, zda skutečně souvisejí s onemocněním. Díky databázi GeneMatcher a dlouholetým mezinárodním kontaktům jsme mohli náš nález propojit s dalšími pracovišti ve světě, která sledovala pacienty s mutacemi stejného genu. Postupně se nám podařilo shromáždit klinické údaje a biologický materiál od dalších pacientů s *de novo* variantami genu *EHMT2*. Teprve díky tomuto mezinárodnímu propojení jsme mohli rozpoznat společné klinické rysy, potvrdit souvislost variant *EHMT2* s onemocněním a následně se zaměřit na objasnění jejich molekulárního mechanismu,“ doplňuje Lenka Nosková, korespondenční autorka studie.*

Co ukázaly funkční analýzy

Gen *EHMT2* nese informaci pro enzym G9a. Ten spolu s proteinem GLP kódovaným genem *EHMT1* vytváří komplex, který reguluje chemické úpravy histonů — proteinů, kolem nichž je v buňce uspořádána DNA. Tyto epigenetické změny pomáhají rozhodovat, které geny jsou v jednotlivých



buňkách během vývoje aktivní a které zůstávají utlumené. V další fázi se proto výzkumný tým zaměřil na to, jak identifikované mutace *EHMT2* ovlivňují funkci G9a a komplexu G9a/GLP.

Kombinací biochemických, strukturně-analytických a buněčných metod vědci z 1. LF Univerzity Karlovy ve spolupráci s **Alanem Kádkem** z **Mikrobiologického ústavu AV ČR** zjistili, že si mutované G9a proteiny zachovávají svou strukturu a stabilitu, ale ztrácejí schopnost správně vykonávat svou enzymatickou funkci. To bylo zásadní pro propojení genetických nálezů u pacientů s konkrétní poruchou funkce proteinu a následně s narušením epigenetické regulace.

„Epigenetickou regulaci si můžeme zjednodušeně představit jako systém, který určuje, které části genetické informace budou v konkrétní buňce v čase a situaci využívány. G9a společně s GLP patří mezi enzymy, které tento systém nastavují pomocí chemických úprav histonů – proteinů kolem nichž je DNA v buňce prostorově uspořádána. Pokud je struktura a funkce tohoto komplexu narušena, může dojít k nesprávnému zapínání nebo vypínání genů v době, kdy se organismus vyvíjí. To může mít zásadní dopad na vývoj nervového systému a vést k neurovývojovému onemocnění,“ vysvětluje **Aleš Hnizda** z **1. lékařské fakulty UK**, první autor studie.

Experimentální model potvrdil účinek mutace

Klíčovou částí studie bylo experimentální ověření nálezu v geneticky upraveném myším modelu. Tým Radislava Sedláčka z Českého centra pro fenogenomiku Ústavu molekulární genetiky AV ČR v centru BIOCEV vytvořil a charakterizoval myší model nesoucí variantu *EHMT2* odpovídající změně nalezené u pacientky.

Model potvrdil, že tato genetická změna vyvolává biologické a fenotypové důsledky odpovídající lidskému onemocnění. Výsledky tak přímo propojily genetický nález u pacienta s poruchou funkce proteinu, narušením epigenetické regulace a projevy onemocnění v organismu.

„Objevení genetické příčiny vzácného onemocnění nemá být konečným bodem, ale začátkem dalšího výzkumu. V rámci programu (Rare Disease) RD-Factory chceme využívat kapacity Českého centra pro fenogenomiku a Národního centra lékařské genetiky k vytváření modelů konkrétních lidských nemocí a k ověřování nových léčebných přístupů,“ dodává **Radislav Sedláček**, vedoucí Českého centra pro fenogenomiku.

Významná role českého výzkumného prostředí

Rozsáhlý seznam autorů ukazuje, že se na studii podílel početný mezinárodní tým odborníků z České republiky a řady dalších zemí. Významná část spolupráce byla soustředěna v centru



BIOCEV

Biotechnologické a biomedicínské centrum
Akademie věd a Univerzity Karlovy ve Vestci



BIOCEV, unikátním výzkumném prostředí propojujícím špičkové technologie a odborné týmy z různých oblastí biomedicíny.

„Síla tohoto prostředí spočívá v možnosti propojit klinické pozorování, genomickou diagnostiku, molekulární analýzu, experimentální modelování a v budoucnu také preklinické testování léčby. Právě takové propojení může zkrátit cestu od objevu genetické příčiny onemocnění k hledání konkrétní terapeutické strategie,“ zdůrazňuje **Pavel Martásek, vědecký ředitel centra BIOCEV.**

Od diagnostiky k budoucí léčbě: model translační medicíny napříč klinickými obory

Uvedená studie není výsledkem nahodilé spolupráce, ale navazuje na dlouhodobě budovanou síť klinických a výzkumných týmů a národních výzkumných infrastruktur, zejména Českého centra pro fenogenomiku (CCP) ÚMG AV ČR a Národního centra lékařské genomiky (NCMG), soustředěných v BIOCEV.

Příprava myších modelů a jejich fenotypová analýza se odehrávala ve spolupráci CCP s Jakubem Sikorou a dalšími pracovníky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v rámci Národního institutu pro neurologický výzkum (NEUR-IN) a výzkumného programu Neurologické kliniky zaměřeného na Hereditární poruchy řízení hybnosti a genetickou variabilitu parkinsonských a hyperkinetických syndromů. Unikátní expertizu v pokročilých zobrazovacích metodách poskytl Daniel Jiráček z Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM).

Dlouhodobým cílem této výzkumné sítě je vytvořit systém, který umožní propojit klinickou diagnostiku s výzkumem a postupně překlenout cestu od identifikace genetické příčiny a objasnění molekulárního mechanismu onemocnění až k vývoji a preklinickému ověřování nových léčebných postupů napříč klinickými obory.

„Naším cílem je, aby genetická diagnóza nebyla konečným bodem, ale začátkem dalšího výzkumu. Pokud dokážeme určit genetickou příčinu, pochopit její mechanismus a vytvořit odpovídající experimentální model, otevírá se možnost hledat způsoby, jak narušený biologický mechanismus ovlivnit. Právě propojení klinického výzkumu vzácných onemocnění s kapacitami BIOCEV, Českého centra pro fenogenomiku a Národního centra lékařské genomiky nám umožňuje tento přístup postupně rozvíjet,“ uvádí Stanislav Kmoch

„Tato studie dobře ukazuje hodnotu dlouhodobě budovaných národních výzkumných infrastruktur a mezinárodní spolupráce. Genetický nálezný u pacientky sledované ve Fakultní nemocnici Ostrava jsme mohli propojit s experimentálními metodami, které ukázaly, co konkrétní mutace s proteinem

Biotechnologický ústav AV ČR,
v. v. i., Centrum BIOCEV
Průmyslová 595, 252 50 Vestec

tel: +420 325 873 140
mobil: +420 774 798 102
e-mail: biocev@biocev.eu
web: www.biocev.eu



PŘÍRODOVĚDECKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova



1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova



Ústav
experimentální
medicíny AV ČR, v.v.i.



ÚSTAV
MAKROMOLEKULÁRNÍ
CHEMIE
AKADEMIE VĚD ČESKÉ REPUBLIKY



BIOCEV

Biotechnologické a biomedicínské centrum
Akademie věd a Univerzity Karlovy ve Vestci



skutečně dělá a jak tato změna souvisí s onemocněním. Vytvořený model nám nyní zároveň poskytuje důležitý nástroj pro další výzkum mechanismu onemocnění i pro budoucí ověřování možných léčebných přístupů,“ dodává Radislav Sedláček.

Nejnovější studie je konkrétním příkladem cesty od jednotlivého pacienta a genetického nálezu přes objasnění mechanismu onemocnění až k experimentálním modelům a potenciálním terapeutickým strategiím.

Výzkumné konsorcium chce tento systém dále rozvíjet jako mezinárodně konkurenceschopný program s významným aplikačním potenciálem. Jeho ambicí je systematicky propojovat špičkový základní výzkum s klinickou praxí s kapacitami národních výzkumných infrastruktur a vytvářet podmínky pro vývoj a preklinické ověřování inovativních léčebných přístupů. Ty mohou v budoucnu přispět ke skutečnému zlepšení kvality života pacientů a jejich rodin v České republice i ve světě.

Výzkumný tým současně rozvíjí další dva programy zaměřené na vývoj experimentálních modelů a preklinických terapií hereditárních onemocnění ledvin a poruch metabolismu purinů. Programy jsou dalším krokem na cestě od genetické diagnózy k vývoji nových terapeutických možností.

Publikace: „*De novo EHMT2 variants cause an autosomal dominant EHMT2-related Kleefstra syndrome via loss of G9a methyltransferase activity*“, *Nature Communications*, 2026. PubMed: PMID 42386776.

Kontakt pro média: Mgr. Petr Solil, petr.solil@biocev.eu, 774 727 981

Biotechnologický ústav AV ČR,
v. v. i., Centrum BIOCEV
Průmyslová 595, 252 50 Vestec

tel: +420 325 873 140
mobil: +420 774 798 102
e-mail: biocev@biocev.eu
web: www.biocev.eu



PŘÍRODOVĚDECKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova



1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova



Ústav
experimentální
medicíny AV ČR, v.v.i.



ÚSTAV
MAKROMOLEKULÁRNÍ
CHEMIE
AKADEMIE VĚD ČESKÉ REPUBLIKY