Anna Szoszkiewicz

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Analiza podłoża genetycznego wybranych wrodzonych wad rozwojowych kręgów u człowieka"

Streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim

Wrodzone wady rozwojowe kręgów (CVMs; ang. *congenital vertebral malformations*) stanowią heterogenną grupę zaburzeń rozwoju kręgosłupa i występują z częstością około 0,5–1 na 1000 urodzeń żywych. Spektrum CVMs obejmuje nieprawidłowości formowania i segmentacji kręgów, takie jak półkręgi, kręgi motyle oraz wrodzone zrosty. Wady te mogą prowadzić do przewlekłego bólu i ograniczenia sprawności ruchowej. CVMs występują zarówno w postaci izolowanej, jak i zespołowej, m.in. w przebiegu zespołu Klippla-Feila, zespołu Alagille'a, zespołu Kabuki, zespołu CHARGE oraz spondylokarpotarsalnej synostozy. Do najczęstszych nieprawidłowości towarzyszących CVMs należą wady układu moczowego i sercowo-naczyniowego, niedosłuch, cechy dysmorfii twarzoczaszki oraz nieprawidłowości narządu wzroku. Pomimo postępu diagnostyki genomowej u znacznej części pacjentów podłoże genetyczne choroby pozostaje niewyjaśnione.

Celem rozprawy doktorskiej była identyfikacja przyczyn genetycznych CVMs. Badaniem objęto 34 pacjentów z CVMs, w tym 16 pacjentów z zespołem Klippla-Feila. Zastosowano trzystopniowy algorytm diagnostyczno-badawczy obejmujący: (1) analizę zmian liczby kopii (CNV) metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH), (2) ukierunkowany panel NGS obejmujący geny związane z CVMs oraz (3) sekwencjonowanie całego eksomu (WES) lub całego genomu (WGS). Wykryte warianty weryfikowano metodą sekwencjonowania Sangera i analizowano pod kątem segregacji rodzinnej.

Zastosowana strategia umożliwiła ustalenie rozpoznania genetycznego u 3 pacjentów oraz identyfikację wariantów kandydujących u kolejnych 2 pacjentów. Na etapie aCGH wykryto delecję *de novo* w regionie 17q24.3, zlokalizowaną *upstream* względem genu *SOX9*, u pacjentki z akampomeliczną dysplazją kampomeliczną i współistniejącym zaburzeniem rozwoju płci. Najwyższą skuteczność diagnostyczną wykazały badania WES/WGS, które umożliwiły identyfikację dwóch prawdopodobnie patogennych wariantów wpływających na splicing w genie *FLNB* u pacjenta z zespołem spondylokarpotarsalnej synostozy oraz patogennego wariantu *de novo* typu nonsens w genie *KMT2D* u pacjentki z zespołem Kabuki. Ponadto zidentyfikowano warianty kandydujące w genach *NSD2* i *TBXT*, wymagające dalszej walidacji funkcjonalnej.

Uzyskane wyniki potwierdzają wysoką heterogenność genetyczną CVMs oraz wskazują na komplementarną rolę analizy CNV i badań WES/WGS w diagnostyce tych zaburzeń. Praca poszerza wiedzę na temat podłoża genetycznego CVMs oraz stanowi podstawę do dalszych badań integrujących dane genomowe z analizami funkcjonalnymi i podejściami omicznymi w celu wyjaśnienia etiologii przypadków pozostających bez rozpoznania genetycznego.

Anna Szoszkiewicz