

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wrodzona łamliwość kości jest genetyczną chorobą tkanki łącznej, związaną z zaburzeniami cząsteczek kolagenu typu I. Choroba charakteryzuje się szerokim spektrum cech klinicznych oraz zmiennym nasileniem objawów, od postaci łagodnej po letalną. U podłoża wrodzonej łamliwości kości leżą liczne patogenne warianty zlokalizowane w wielu genach wpływających bezpośrednio lub pośrednio na cząsteczki kolagenu typu I. Mimo wielu lat badań, istotne zagadnienia takie jak patogenezę choroby, określenie korelacji genotypowo-fenotypowej, czy opracowanie skutecznego leczenia, wymagają dalszych badań. Biorąc pod uwagę rosnące znaczenie badań molekularnych w wymienionych aspektach, nadzieją dla pełnego poznania wrodzonej łamliwości kości wydaje się być nowoczesna, wysokoprzepustowa analiza genomowego DNA.

Celem pracy badania było określenie podłoża genetycznego w grupie polskich pacjentów z wrodzoną łamliwością kości oraz poszukiwanie zmienności genetycznej w genach o potwierdzonym udziale w patogenezie choroby. Ponadto planowano ustalić związek genotypu z obserwowanym efektem fenotypowym oraz określić skuteczność metody sekwencjonowania następnej generacji w diagnostyce wrodzonej łamliwości kości.

Badanie przeprowadzono w grupie 197 polskich pacjentów z podejrzeniem wrodzonej łamliwości kości, prezentujących zróżnicowane nasilenie cech klinicznych. Grupa pacjentów obejmowała zarówno przypadki prenatalne, jak i postnatalne w wieku od 3 miesięcy do 46 lat. U wszystkich pacjentów wykonano badanie metodą NGS z użyciem autorskiego panelu genów. Obecność patogennych wariantów, wyłonionych na podstawie analizy danych bioinformatycznych, została potwierdzona metodą sekwencjonowania Sangera. Genomowe DNA pacjentów, u których nie wykryto wariantów sprawczych, poddano analizie metodą MLPA w celu identyfikacji delecji lub duplikacji w obrębie genów kolagenu typu I. Badania obejmowały również porównanie częstości występowania poszczególnych cech klinicznych z określeniem istotności statystycznej. Ponadto wykonano analizę danych dostępnych w bazie OIVD, w celu oceny letalności wariantów odnotowanych dotąd w obszarze „regionów letalnych” oraz analizę wszystkich wariantów związanych z typem 2 wrodzonej łamliwości kości w genach kolagenu typu I.

Uzyskane wyniki badań zostały opublikowane w formie trzech odrębnych publikacji. W pierwszej publikacji przedstawiono wyniki pierwszego badania nad podłożem genetycznym wrodzonej łamliwości kości w grupie polskich pacjentów. Uzyskane wyniki podzielono na 3 główne sekcje: charakterystykę badanej populacji, analizę podłoża genetycznego oraz analizę cech fenotypowych pacjentów z potwierdzoną przyczyną choroby. Do najważniejszych wyników opisanych w publikacji należy identyfikacja 97 różnych zmian położonych w genach kolagenu typu I, w tym wykrycie 38 nowych wariantów. Określono również wpływ zidentyfikowanych wariantów na nasilenie objawów klinicznych oraz istotność statystyczną występowania poszczególnych cech klinicznych pomiędzy pacjentami z typem 1, 3 i 4. W drugiej publikacji przedstawiono grupę siedmiu pacjentów z patogennymi wariantami położonymi w „regionach letalnych” genów kolagenu typu I. Wbrew pierwotnym założeniom, wykryte warianty były związane z występowaniem nieletalnych form choroby. Analiza wszystkich substytucji glicyny zareportowanych dotąd w bazie OIVD wykazała, że 71% i 40% zmian zlokalizowanych w „regionach letalnych” genu *COL1A1* i *COL1A2* odpowiada za

wystąpienie letalnej postaci wrodzonej łamliwości kości. Z kolei analiza wszystkich wariantów typu missense związanych z typem 2 wykazała, iż 17% zmian w genie *COL1A1* i 64% w genie *COL1A2* odpowiada lokalizacji „regionów letalnych”. W ostatniej publikacji opisano pierwszą na świecie substytucję glicyny na tryptofan zlokalizowaną w genie *COL1A1* zidentyfikowaną u pacjentki z postępująco-deformującą postacią wrodzonej łamliwości kości.

Uzyskane wyniki badań mogą przyczynić się do pogłębienia wiedzy na temat rzadkiej choroby jaką jest wrodzona łamliwość kości. Nieopisane dotąd warianty wykryte w badanej grupie pacjentów powiększają spektrum zmian związanych z patogenezą choroby. Upowszechnienie wyników w zakresie znanych wariantów w połączeniu z danymi klinicznymi, może również pomóc w utworzeniu modelu predykcyjnego określającego korelację genotyp-fenotyp. Być może w przyszłości uzyskane wyniki pomogą w opracowaniu skutecznego leczenia dedykowanego pacjentom z wrodzoną łamliwością kości.