

Mapowanie punktów złamań u objawowych nosicieli zrównoważonych translokacji chromosomowych *de novo* w celu identyfikacji nowych *loci* powiązanych z zaburzeniami rozwoju

Zaburzenia rozwoju to niejednorodna pod względem epidemiologii, etiologii oraz zespołu cech diagnostycznych grupa zaburzeń pojawiających się we wczesnym dzieciństwie. Skutkują one poważną dezorganizacją funkcjonowania dziecka w wielu sferach życia, w tym poznawczej, emocjonalnej i społecznej, powodując poważne komplikacje w prawidłowym rozwoju. Ponadto, chorzy często potrzebują stałej opieki ze strony rodziny i lekarzy oraz nieustającej terapii, co sprawia, że zaburzenia rozwoju stanowią poważny problem zdrowotny, socjalny i ekonomiczny.

Najczęstszą przyczyną zaburzeń rozwoju są uwarunkowania genetyczne, odpowiedzialne za 40-50% przypadków. Liczne badania genetyczne ujawniły szereg zmian, których powiązanie z chorobą wciąż nie jest jasne, a większość wskazywanych genów posiada status „zidentyfikowany” u chorych z zaburzeniami rozwoju. Tak więc, wiele przypadków nadal pozostaje bez genetycznej diagnozy.

U niewielkiej liczby chorych (~6%) obserwuje się występowanie zrównoważonych translokacji chromosomowych czyli zaburzeń prawidłowej struktury chromosomów. Translokacje powstają w wyniku złamania chromosomów i przegrupowania materiału genetycznego między dwoma różnymi chromosomami. Translokacja jest zrównoważona, kiedy obserwujemy przemieszczenie się fragmentów chromosomów przy jednoczesnym zachowaniu niezmięionej ilości materiału genetycznego. Translokacja może być odziedziczona od jednego z rodziców lub wystąpić *de novo*. Nosiciele zrównoważonych translokacji chromosomowych najczęściej są bezobjawowi, ale w niektórych przypadkach obecność zrównoważonych translokacji chromosomowych wiąże się z rozwojem choroby. To może oznaczać, że w miejscu złamania chromosomu znajdują się ważne geny, których uszkodzenia lub przemieszczenie w inne miejsce w genomie będzie skutkowało ujawnieniem się fenotypu klinicznego. Zidentyfikowanie punktów pęknięcia chromosomów oraz szczegółowa analiza sekwencji DNA w miejscu pęknięcia stwarza unikalną możliwość wskazania genów, które uległy uszkodzeniu, a tym samym identyfikacji genetycznej przyczyny obserwowanego fenotypu.

Nosiciele zrównoważonych translokacji chromosomowych są naturalnym układem eksperymentalnym, w którym uszkodzone geny odpowiedzialne za wystąpienie choroby zlokalizowane są dokładnie w miejscach załamania chromosomów. Stąd też ich identyfikacja jest dużo łatwiejsza, a bezpośredni związek z chorobą silny. To ma ogromne znaczenia w przypadku diagnozowani tak niejednorodnych pod względem objawów i przyczyn chorób jak zaburzenia rozwoju. W związku z powyższym, celem badania jest mapowanie punktów złamań u objawowych nosicieli zrównoważonych translokacji chromosomowych *de novo* w rozdzielczości pojedynczych par zasad oraz identyfikacja nowych genów powiązanych z zaburzeniami rozwoju.