

Czaszka powstaje z komórek mezychymalnych, które zagęszczając się wokół mózgowia, tworzą ochronę dla rozwijającego się mózgu, ma to miejsce już między 23 a 26 dniem po zapłodnieniu. Niestety pomimo ciągłego rozwoju różnych dziedzin genetyki, w tym genetyki medycznej, nadal niewiele wiemy o procesie embrionalnego rozwoju układu kostnego, w tym czaszki. Przedwczesne zarośnięcie szwów czaszkowych, kraniosynostoza, jest jedną z wad czaszki, prowadzącą do jej zaburzonego rozwoju, zmiany kształtu, a w konsekwencji do wad wzroku, głuchoty, napadów padaczkowych czy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Kraniosynostoza jest w znacznym odsetku przypadków uwarunkowana genetycznie. Pomimo postępu wiedzy w dziedzinie genetyki człowieka oraz ciągłego udoskonalania metod diagnostyki genetycznej, przyczyna molekularna kraniosynostozy wykrywana jest u zaledwie 30-60% pacjentów. Oznacza to, że w ok. 40-70% przypadków, uwarunkowanie genetyczne wady pozostaje niezidentyfikowane. Dla niektórych podtypów kraniosynostozy (tj. czołowej, węglowej i strzałkowej) podłoże genetyczne jest niemal całkowicie nieznanne. Co więcej, pewien odsetek kraniosynostoz spowodowany jest małymi segmentalnymi zmianami genomu (znanymi jako warianty liczby kopii, ang. *copy number variations*; CNVs), będącymi zazwyczaj mutacjami regulatorowymi. Najnowsze całościowe badania interakcji wewnątrz genomowych, przeprowadzone z wykorzystaniem metod uchwycenia konformacji chromosomów (np. Hi-C lub 4C), ujawniły, że genom ssaczy podzielony jest na „partycje” w postaci tzw. domen topologicznych (ang. *topologically associating domains*; TAD). Uszkodzenie granic TAD-ów może zmieniać układ oddziaływań DNA-DNA w danym miejscu genomu, prowadząc do zaburzeń regulacji genów rozwojowych, a w konsekwencji do rozwoju szeregu wad wrodzonych. W związku z powyższym zamierzamy przebadać grupę dzieci dotkniętych kraniosynostozą, wykorzystując nowatorskie podejście polegające na dwuetapowej analizie części genomu, z wykorzystaniem: **1**) celowanego skriningu zaprojektowanego przez nas unikatowego panelu genów opartego o metodę sekwencjonowania następnej generacji **2**) oraz badania porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (ang. array CGH) w połączeniu z zaawansowaną analizą bioinformatyczną. Poprzez realizację niniejszego projektu planujemy:

**[A]** zidentyfikować nowe *loci*, geny, rzadkie polimorfizmy pojedynczego nukleotydu, patogenne warianty strukturalne związane z wystąpieniem kraniosynostozy u ludzi,

**[B]** zidentyfikować nowe elementy regulatorowe odpowiedzialne za tworzenie się szwów czaszkowych,

**[C]** uzyskać wgląd w mechanizmy molekularne leżące u podstaw prawidłowego i zaburzonego rozwoju embrionalnego układu kostno-szkieletowego (w szczególności czaszki).