

Ostatnimi czasy odnotowano znaczący postęp w badaniach nad przyczynami dziedzicznych chorób u ludzi. Większość tych informacji zawdzięczamy wiedzy na temat sekwencji genomowej ludzkiego, identyfikacji wielu nowych markerów zmienności genetycznej oraz niesamowitemu postępowi technologicznemu w analizie genomowej. Ponadto opracowanych zostało wiele nowatorskich narzędzi bioinformatycznych, które umożliwiają pozyskanie coraz większej ilości informacji. Obecnie główny nurt w dziedzinie badań genomowych, obejmujący identyfikację nowych mutacji, powoli zmienia się w kierunku ustalenia molekularnych zależności między mutacją a chorobą. Jednakże wiedza na temat zależności genotypowo-fenotypowych jest nadal bardzo ograniczona i wymaga ciągłego pogłębiania. Problem staje się bardziej złożony, jeśli mutacje znajdują się w niekodujących, regulacyjnych sekwencjach w genomie lub dotyczą chorób wieloczynnikowych. Te schorzenia są bardziej powszechne niż choroby powodowane przez defekt w jednym genie, a na przyczynę ich powstawania składa się wiele mniejszych efektów łączących w sobie liczne uwarunkowania genetyczne i środowiskowe. Ponadto, zmiany w sekwencji genomowej, poprzez wpływ na ekspresję genów, strukturę i funkcję białka, mogą rzutować na kilka wzajemnie ze sobą oddziałujących szlaków, które wspólnie przyczyniają się do powstawania podatności na choroby wieloczynnikowe.

Projekt ten koncentruje się na badaniu podstaw molekularnych dziedzicznego zaburzenia rozwoju kończyn u ludzi: stopy końsko-szpotawej (ang. *Clubfoot*, CF). Badania nad etiologią tego schorzenia wskazują, że jest to zaburzenie wieloczynnikowe, dlatego chcemy potwierdzić hipotezę, iż defekty w różnych genach/regionach mogą powodować ten sam fenotyp pacjenta. Głównym celem prezentowanej pracy jest wyjaśnienie korelacji genotyp-fenotyp w chorobie stopa końsko-szpotawa. Pierwsza część projektu obejmuje funkcjonalną charakterystykę nowoodkrytej mutacji w etiologii stopy końsko-szpotawej. Drugi problem badawczy dotyczy identyfikacji mutacji związanych z izolowaną postacią CF w 3 rodzinach oraz potwierdzenia znaczenia odkrytych zmian w etiologii CF.