

**Wrodzone wady rozwojowe** stanowią poważne wyzwanie zarówno kliniczne i naukowe, jak również społeczne i ekonomiczne. Częstość występowania wrodzonych zaburzeń rozwojowych wśród noworodków żywo urodzonych wynosi w krajach rozwiniętych około 2-3%, zaś wśród martwo urodzonych do 10%. Ponad 60% płodów z ciężkimi wadami rozwojowymi ulega obumarciu i poronieniu w różnym okresie trwania ciąży. Jednoczesne występowanie dwóch lub więcej wad rozwojowych dotyczących różnych układów/narządów określamy mianem wielowadzia. Definicja wad letalnych obejmuje ciężkie zaburzenia rozwojowe o złym rokowaniu, które prowadzą do zgonu wewnątrzmacicznego płodu lub śmierci dziecka bezpośrednio po urodzeniu lub we wczesnym okresie niemowlęcym bez względu na zastosowane leczenie. W przypadku wad letalnych nie ma możliwości skutecznego leczenia pomimo postępu medycyny. Blisko 50% wad rozwojowych ma nieznaną etiologię. Przypuszcza się, że główną rolę w patomechanizmie tych niezidentyfikowanych czynników pełnią czynniki genetyczne. Około 1600 fenotypów chorób człowieka opisanych w bazie OMIM ma nieokreśloną etiologię molekularną. Około 1500 znanych genów człowieka ma nieznaną funkcję i nie jest skojarzona z żadną chorobą człowieka.

**Głównymi celami projektu** są: 1. poszerzenie obecnej wiedzy, dotyczącej genetycznych przyczyn ciężkich i letalnych wad rozwojowych u człowieka; 2. identyfikacja nowych czynników genetycznych w ich etiologii przy wykorzystaniu technologii badań genomowych uwzględniających badanie do mikromacierzy CGH (aCGH) i sekwencjonowanie całoeksomowe (WES) z materiału pobranego od płodu w II i III trymestrze; 3. ocena częstości występowania patogennych wariantów obejmujących submikroskopowe rearanżacje chromosomowe oraz warianty pojedynczych nukleotydów w grupie płodów z przynajmniej dwiema wadami rozwojowymi, z ciężkim fenotypem i złym rokowaniem, niejednokrotnie letalnym; 4. analiza korelacji wyników aCGH z wynikami sekwencjonowania WES w celu identyfikacji aneuploidii oraz dużych aberracji chromosomowych. Cele praktyczne projektu obejmują: 1. Opracowanie algorytmu postępowania diagnostycznego u płodów z mnogimi wadami rozwojowymi z wykorzystaniem technik aCGH oraz WES. 2. Opracowanie zasad interpretacji wyników badań WES oraz ocena ich znaczenia dla poradnictwa genetycznego w rodzinach ryzyka w odniesieniu do mnogich wad wrodzonych. 3. Rozwój metod pozwalających na kompleksową diagnostykę liczbowych i dużych strukturalnych aberracji chromosomowych (aneuploidii, dużych delecji/amplifikacji) oraz mutacji punktowych z użyciem jednolitej technologii opartej na sekwencjonowaniu nowej generacji.

**Projekt zawiera pięć etapów**, w których są wykorzystywane najnowsze genomowe technologie molekularne: I – rekrutacja pacjentów do badań, II - badanie do mikromacierzy, III – badanie WES z tkanki uzyskanej od probantów, IV - sekwencjonowanie WES w układzie probant – rodzice (model trio), V - podsumowanie i analiza wyników, określenie korelacji genotypowo-fenotypowych, opracowanie algorytmu diagnostycznego. Materiałem do badań będzie tkanka płodu (amniocyty, krew pępowinowa) pobrana podczas rutynowej diagnostyki stosowanej przy podejrzeniu wad rozwojowych u płodu oraz tkanka płodu (obumarłego wewnątrzmaciczne) pobrana podczas sekcji zwłok. Badania rozpoczną się od analizy aCGH 100 próbek zabezpieczonych z materiału pobranego od płodów. Do kolejnego etapu badań (WES) zostanie zakwalifikowanych 70 próbek płodów, a następnie badania zostaną poszerzone o analizę WES u około 50 par rodziców (model trio).

Poza aspektem medycznym i społecznym, jaki niesie ze sobą rozpoznanie wad rozwojowych u płodu, poszukiwanie przyczyn wrodzonych wad rozwojowych, których przebieg kliniczny jest ciężki oraz niejednokrotnie letalny, ma przede wszystkim znaczenie naukowe dla właściwego zrozumienia etiologii i mechanizmów powstawania wad. **Autorzy projektu podjęli się danej tematyki badawczej** w celu wyjaśnienia nieznanych dotychczas przyczyn i mechanizmów powstawania ciężkich i letalnych wad rozwojowych. Pozwoli to na lepsze rozumienie biologii rozwoju człowieka oraz stworzenie nowych testów diagnostycznych, mających na celu określenie ryzyka ich wystąpienia, co wpłynie również na rozwój poradnictwa rodzinnego. Zastosowanie metod genomowych do tej grupy schorzeń powinno doprowadzić do odkrycia nowych uwarunkowań patogenetycznych. Znaczenie tych odkryć może wykraczać poza problematykę wad rozwojowych, ponieważ można oczekiwać, że niektóre z genów związanych z zaburzeniami rozwoju ciąży mogą także być istotne w patogenezie innych nieletalnych chorób u człowieka. Planowane badania będą przeprowadzone po raz pierwszy w Polsce i jako jedne z pierwszych na świecie, a ich wyniki będą miały zarówno znaczenie poznawcze jak i praktyczne.