

Streszczenie

Szkielet ludzki jest wynikiem bardzo starannie zaaranżowanego procesu proliferacji komórkowej, migracji i różnicowania. Pod koniec tego procesu powstaje organ, który zapewnia ramy strukturalne dla przyłążeń mięśni umożliwiając tym ruch, ponadto chroni narządy wewnętrzne, jak również utrzymuje homeostazę wapniową organizmu. Proces ten jest regulowany przez czynniki genetyczne i epigenetyczne. Niniejszy wniosek skupia się głównie na składniku genetycznym. Badania nad chorobami dziedzicznymi są atrakcyjną strategią odkrywania molekularnych podstaw powstawania tkanek, organogenezy i samego procesu chorobowego.

Postęp metod Sekwencjonowania Następnej Generacji sprawia, że identyfikacja mutacji jest mniej trudna, jednak ich charakterystyka funkcjonalna pozostaje w tyle. W szczególności często nie rozumiemy dobrze mechanizmu, który przekłada mutację na konkretny fenotyp. Dodatkowo, obecne technologie ujawniły, że choroby (w tym szkieletowe) są często spowodowane mutacjami w niekodujących częściach genomu.

Ten projekt koncentruje się na dwóch dziedzicznych schorzeniach szkieletu, rozszczepie podniebienia oraz na chorobie stopa końsko-szpotawa. Zidentyfikowaliśmy kilka rodzin z tymi wadami, a wstępne prace sugerują, że mutacje wywołujące fenotyp znajdują się w niekodujących regionach genomu. Planujemy zidentyfikować te regiony, a wykorzystując badania *in vitro* i *in vivo* wyjaśnić, dlaczego odkryte mutacje powodują powstawanie konkretnego fenotypu. Praca ta przyczyni się do pogłębienia naszej ogólnej wiedzy na temat tworzenia szkieletu, a także da klinicytom dodatkowe narzędzie w diagnostyce pacjentów i doradztwie genetycznym.