

Wrodzona choroba serca (CHD) to nieprawidłowość serca występująca po urodzeniu, spowodowana błędami w procesie rozwoju serca. Jest to jeden z najczęstszych rodzajów wad wrodzonych, występujący u blisko 1% noworodków, o łagodnym lub ciężkim spektrum choroby. CHD może prowadzić do wyniszczającego wpływu na zdrowie, a w ciężkich przypadkach do wczesnej śmierci. Pomimo postępu nauk medycznych, genetyczna przyczyna CHD nadal nie jest w pełni poznana. Stwierdzono, że niewielkie zmiany w obrębie sekwencji genomowych, znane jako polimorfizm pojedynczych nukleotydów (SNP), są związane z CHD. Populacyjne badania całego genomu w celu zbadania genetycznego podłoża CHD ujawniły, że ~90% SNP związanych z CHD mieści się w tej części genomu, która nie koduje białka, zwanej regionami niekodującymi. Jednak ze względu na brak wystarczającego zrozumienia genomu niekodującego, obecnie wyzwaniem jest zrozumienie mechanizmu, w którym SNP mogą prowadzić do rozwoju CHD. Kilka badań wykazało, że SNP związane z chorobą mogą wpływać na główną klasę niekodujących elementów regulacyjnych zwanych enhancerami. Enhancery zawierają unikalne miejsca wiązania dla klasy białek zwanych czynnikami transkrypcyjnymi, które regulują ekspresję genów. Uważa się, że obecność SNP w obrębie enhancerów może zakłócać miejsca wiązania czynników transkrypcyjnych, uniemożliwiając im aktywację kluczowych genów docelowych. W tym miejscu proponujemy wyjaśnienie wkładu niekodujących genomowych SNP w mechanizm rozwoju serca i CHD. Stawiamy hipotezę, że SNP mogą wpływać na funkcję enhancerów, co skutkuje nieprawidłową regulacją genów ważnych dla wczesnego rozwoju serca. Planujemy zastosować najnowocześniejszą analizę epigenomiki pojedynczych komórek w danio pręgowanym (*Danio rerio*), uznanym organizmie modelowym do badania rozwoju człowieka i choroby, w celu identyfikacji enhancerów ważnych dla rozwoju serca. Następnie połączymy to z analizą obliczeniową publicznie dostępnych danych genomowych dotyczących ludzkich CHD, aby systematycznie identyfikować genomowe enhancery związane z CHD. Siłą tego integracyjnego podejścia leży w komplementarności informacji, które zostaną dostarczone: podczas gdy analizy pojedynczych komórek danio pręgowanego dostarczą bezstronnych informacji na temat enhancerów związanych z rozwojem serca, analiza publicznie dostępnych danych genomicznych człowieka pozwoli nam wskazać te enhancery, które są klinicznie istotne dla CHD. Na koniec, biologicznie potwierdzimy funkcje regulacyjne tych kandydatów na enhancerów w rozwoju serca *in vivo*, używając danio pręgowanego, który pozwala na łatwe i szybkie modyfikacje genetyczne. Serce danio pręgowanego wykazuje znaczne podobieństwo do serca ludzkiego pod względem struktury i funkcji, co zapewnia możliwość przeniesienia uzyskanych w badaniach danio pręgowanego wyników na grunt biologii człowieka. Co więcej, danio pręgowany dzieli z człowiekiem ponad 70% genów, dzięki czemu możliwe jest przeprowadzenie porównań genetycznych. Podsumowując, nasze badania obiecują odkryć nowe czynniki i mechanizmy genetyczne powodujące CHD i wnieść krytyczny wkład w zrozumienie mechanizmu niekodujących wariantów genetycznych w patogenezie CHD.