

mgr inż. Justyna Anna Karolak

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Złożoność aspektów genetycznych w wieloczynnikowych chorobach narządu wzroku - stożku rogówki oraz wysokiej krótkowzroczności

Czynność narządu wzroku polega na rejestrowaniu bodźców świetlnych, co ma znaczenie dla powstawania wrażeń wzrokowych. Jakikolwiek zmiany w budowie gałki ocznej prowadzą do upośledzenia widzenia. Z uwagi na złożoność i wieloczynnikowość podłoża zarówno stożka rogówki, jak i wysokiej krótkowzroczności, przedmiotem badań niniejszej rozprawy doktorskiej były oba wymienione zaburzenia funkcji narządu wzroku. W przebiegu stożka rogówki dochodzi do ścięczenia i uwypuklenia rogówki, z kolei wysoka krótkowzroczność objawia się niezdolnością oka do tworzenia prawidłowego obrazu, w której wielkość wady przekracza $-6,0$ dioptrii. Choroby te powiązane są z występowaniem patologicznych zmian w oku, które znacząco obniżają jakość widzenia.

Celem badań było poznanie czynników genetycznych zaangażowanych w etiologię stożka rogówki i wysokiej krótkowzroczności, a także próba ustalenia związku pomiędzy tymi czynnikami, a występowaniem fenotypu choroby. Założono, że w patogenezie tych zaburzeń biorą udział różne geny, w których równocześnie występuje wiele wariantów sekwencji. Badania z wykorzystaniem technik biologii molekularnej przeprowadzono w ekwadorskiej i polskiej grupie pacjentów ze stożkiem rogówki, a także wśród członków polskich rodzin z wysoką krótkowzrocznością.

W rodzinie obciążonej stożkiem rogówki, pochodzącej z Ekwadoru, wykryto nową mutację c.2262A>C (Gln754His) w genie *DOCK9* oraz trzy warianty sekwencji w genach *DOCK9*, *IPO5* i *STK24*, segregujące w pełni z fenotypem choroby. Ponadto w innej rodzinie ekwadorskiej zidentyfikowano substytucję c.214+242C>T w genie *IL1RN* oraz nową delecję c.2558+149_2558+203 w genie *SLC4A11*. Stwierdzono istotną statystycznie wyższą częstość występowania obu zmian u chorych, w porównaniu z osobami zdrowymi. Powyższe warianty sekwencji, warunkujące fenotyp stożka rogówki w populacji ekwadorskiej, nie są powiązane z występowaniem choroby w populacji ogólnej. Analiza genów *COL4A2*, *IL1A*, *IL1B*, *PITX1*, *TGFBI*, *IL9*, *MBNL1*, *FARP1*, *RNF113B*, *ZIC5* oraz *ZIC2* w ekwadorskich rodzinach ze stożkiem rogówki oraz genu *IGF-1* w polskich rodzinach z wysoką krótkowzrocznością, nie potwierdziła ich udziału w patogenezie chorób w badanych populacjach.

Uzyskane wyniki potwierdzają postawioną w projekcie hipotezę, zakładającą kompleksowość i udział wielu genów w powstawaniu stożka rogówki i wysokiej krótkowzroczności. Przeprowadzone badania dostarczyły informacji o nieopisywanych dotąd aspektach genetycznych wieloczynnikowych chorób narządu wzroku.