

STRESZCZENIE

RASopatie to grupa zespołów wrodzonych wad rozwojowych o specyficznym spektrum objawów klinicznych takich jak: cechy dysmorfii twarzoczaszki, wrodzone wady serca (w szczególności wady pnia płucnego), wady układu szkieletowego, niedobór wysokości ciała, zmiany skórne, wady narządu wzroku, niepełnosprawność intelektualna oraz zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów.

Do znanych dotychczas zespołów RASopatii należą m.in.: zespół Noonan, zespół Noonan z plamami soczewicowatymi (dawniej zespół LEOPARD), zespół CFC (zespół sercowo-twarzowo-skrórny), zespół Costello, zespół Legiusa, nerwiakowłóknikowatość typu 1 oraz zespół NFNS (nerwiakowłóknikowatość-zespół Noonan).

Stanowią one jedną z dużych znanych grup zespołów dysmorficznych, których częstość występowania łącznie wynosi 1/1000 żywo urodzonych. Każdy z tych zespołów odznacza się występowaniem szerokiego spektrum objawów, wśród których istnieje szereg cech wspólnych dla wszystkich RASopatii. Wynika to z faktu, że w ich etiopatogenezie odgrywają mutacje w wielu genach szlaku sygnałowego RAS/MAPK, co stało się przyczyną wprowadzenia wspólnej nazwy dla tych zespołów – RASopatie. Szlak sygnałowy RAS/MAPK składa się z wielu białek oddziaływujących ze sobą w sposób kaskadowy, prowadząc do przekazania sygnału spoza komórki do jej jądra. Ścieżka sygnałowa RAS/MAPK odgrywa zatem kluczową rolę w regulacji procesów proliferacji, różnicowania, migracji i apoptozy komórek zarówno w okresie embrionalnym, jak i w późniejszych stadiach rozwoju organizmu. W chwili obecnej znanych jest 24 genów odpowiedzialnych za ekspresję objawów klinicznych RASopatii. Jednak w około 20-30% przypadków etiologia nadal pozostaje nieznana. Ten fakt oraz zróżnicowanie ekspresji cech klinicznych u osób dotkniętych RASopatiami może sugerować istnienie innych, niepoznanych dotychczas patomechanizmów molekularnych RASopatii lub innych mechanizmów regulacyjnych odgrywających rolę w patogenezie tej grupy chorób.

Celem badań przeprowadzonych w ramach pracy doktorskiej była charakterystyka obrazu klinicznego chorych z różnymi zespołami z grupy RASopatii, próba korelacji pomiędzy ekspresją fenotypową a charakterem defektu molekularnego, ocena zmienności z wiekiem ekspresji obrazu klinicznego.

Do badania zakwalifikowano 172 probandów z klinicznym rozpoznaniem choroby z grupy RASopatii, w tym 155 probandów z zespołem Noonan.

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że wiodącymi objawami w badanej grupie były cechy dysmorfii. Wady układu sercowo-naczyniowego były drugą co do częstości występowania nieprawidłowością. Zatem zasadne jest ustalenie podejrzenia klinicznego jednego z zespołów RASopatii tylko na podstawie obecności cech dysmorfii i/lub wad układu sercowo-naczyniowego.

Oprócz zróżnicowania ekspresji obrazu klinicznego, będące cechą charakterystyczną RASopatii, wykazano również zmianę wyrazistości poszczególnych objawów wraz z wiekiem. Obserwację tę poczyniono na podstawie częstości występowania cech dysmorfii, niskorosłości, wady klatki piersiowej czy zaburzenia skórne w trzech przedziałach wiekowych: do 3 roku życia, pomiędzy 4 a 17 rokiem życia oraz powyżej 18 lat.

W badanej grupie probandów zmiany w genach, mających związek z patogenezą RASopatii, stwierdzono u 161 spośród 172 chorych (93,6%) oraz zidentyfikowano łącznie 30 (17,4%) postaci rodzinnych RASopatii, w tym 28 rodzin z potwierdzonym molekularnie zespołem Noonan, jedna rodzina z zespołem NFNS oraz jedna rodzina z zespołem Noonan z plamami soczewicowatymi.

W grupie probandów z podejrzeniem zespołu Noonan u większości chorych (~93%) potwierdzono molekularnie rozpoznanie zespołu. U ponad połowy chorych stwierdzono mutację genu *PTPN11*. Wśród probandów z podejrzeniem innej niż zespół Noonan RASopatii u wszystkich potwierdzono molekularnie rozpoznanie choroby, w tym zespół CFC, Costello, NFNS oraz NSML.

Udało się potwierdzić istnienie związku przyczynowego pomiędzy ekspresją fenotypową RASopatii a defektem szlaku sygnałowego RAS/MAPK. Wykazano, że obecność mutacji w genie *RAF1* u chorych z zespołem Noonan koreluje ze znamienne częstszym występowaniem kardiomiopatii przerostowej. Wśród mutacji w tym genie zmiana c.770C>T (p.Ser257Leu) ma najistotniejszy związek z tą wadą. Wykazano również, że mutacja c.37G>T (p.Gly13Cys) genu *HRAS* koreluje z nieprawidłowościami włosów skóry głowy u chorych z zespołem Costello.

Uzyskane wyniki badań umożliwiły opracowania algorytmu diagnostycznego, ukierunkowującego badania molekularne stosownie do stwierdzanego u chorego obrazu klinicznego. Zastosowanie odpowiedniego algorytmu postępowania przyczyni się do uproszczenia diagnostyki, obniżenia jej kosztów i prowadzenia jej zgodnie z

aktualną wiedzą medyczną. Zaproponowany schemat postępowania diagnostycznego przyczyni się również do dokładniejszego prognozowania przebiegu klinicznego choroby u określonych pacjentów z RASopatią i zaplanowania dalszej opieki, jak też udzielenie kompleksowej porady genetycznej dla pacjentów i ich rodzin.