

Streszczenie

Małogłowie jest zaburzeniem neurorozwojowym, którego cechą charakterystyczną jest pomniejszony obwód głowy względem średniej dla wieku, płci i populacji. Zaburzenia procesów biologicznych zaangażowanych w prawidłowy przebieg neurogenezy, takich jak podziały komórkowe, różnicowanie czy apoptoza, prowadzą do wystąpienia tej wady. Badania małogłowa uwarunkowanego genetycznie pozwalają na wgląd w mechanizmy molekularne i komórkowe odpowiedzialne za rozwój mózgu. Pomimo dużego postępu w diagnostyce genetycznej, znaczna część pacjentów z małogłowiem o podłożu genetycznym pozostaje bez diagnozy molekularnej. Wyzwaniem w kwestii przeprowadzania testów genetycznych dla tej grupy chorych stanowi duże zróżnicowanie kliniczne i molekularne tej wady oraz złożona etiologia. W celu pogłębienia wiedzy o etiopatogenezie małogłowa uwarunkowanego genetycznie zebrano grupę 129 pacjentów z małogłowiem i podejrzaną etiologią genetyczną. Wykorzystując technikę sekwencjonowania eksomowego ustalono podłoże molekularne małogłowa u 62 ze 129 probantów poprzez identyfikację mutacji w znanych genach warunkujących wystąpienie małogłowa, a także wykryto potencjalnie patogenne mutacje w genach do tej pory nieopisanych dla kolejnych 11 pacjentów. W wyniku badania znaleziono warianty patogenne lub prawdopodobnie patogenne w 49 znanych genach oraz w 11 genach do tej pory nieopisanych, takich jak: *CELSR1*, *DHX9*, *ELFN1*, *KCNH3*, *MSI1*, *PCDHGA11*, *PCMI*, *PTPRS*, *SMPD4*, *SUPV3L1*, *TUBGCP2*. Świadczy to o skuteczności sekwencjonowania eksomowego jako metody pozwalającej ustalić podłoże molekularne małogłowa. Analiza funkcjonalna przeprowadzona dla jednego z genów kandydackich *SMPD4* z wykorzystaniem modelu zwierzęcego danio pręgowanego, wykazała fenotyp charakteryzujący się pomniejszoną głową oraz zredukowaną długością ciała u trzydniowych zarodków. Potwierdza to istnienie związku pomiędzy mutacjami w genie *SMPD4* a występowaniem małogłowa. Pomimo to, duża część pacjentów ciągle pozostaje bez diagnozy molekularnej małogłowa, co może wskazywać na

istnienie większej ilości nieopisanych do tej pory genów, których mutacje mogą leżeć u podstaw tej wady.