

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Artura Dobosza pt.: „Molecular markers of congenital heart defects in Down syndrome”

„Molekularne markery wrodzonych wad serca w zespole Downa”

Celem pracy było określenie populacyjnej częstości zespołu Downa i związanych z nim wrodzonych wad serca (wspólny kanał przedsionkowo-komorowy (CAVC), ubytek w przegrodzie międzykomorowej (VSD) i ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej (ASD)) wśród 500 kolejnych pacjentów urodzonych w latach 2006-2017 i zdiagnozowanych w Zakładzie Genetyki Medycznej UJ CM. Spośród tej grupy, 21 pacjentów zakwalifikowano do części molekularnej badania. Przeprowadzono badanie profilu ekspresji genomu metodą mikromacierzy z walidacją metodą real-time PCR oraz badanie metylacji wybranych miejsc w genomie metodą mikromacierzy w poszukiwaniu molekularnych markerów typowych dla wrodzonych wad serca.

Nie wykazano istotnych różnic w częstości zespołu Downa i ogólnego odsetka wrodzonych wad serca na przestrzeni 40 lat w województwie małopolskim. Wykazano natomiast spadek częstości wad serca o typie CAVC. Badanie ekspresji genomu wykazało zwiększoną ekspresję genu *COX7A1* u pacjentów z wrodzoną wadą serca. Badania metylacji z użyciem dwóch rodzajów mikromacierzy wykazało hipermetylację regionu promotorowego genu *NRG1* oraz komplementarne obniżenie aktywności genów bezpośrednio związanych z *NRG1*.

Przeprowadzone prace badawcze pozwoliły ocenić dynamikę populacyjnej częstości zespołu Downa i związanych z nim wad serca oraz dostarczyły nowych danych na temat patogenезы tych wad. W celu potwierdzenia praktycznej wartości uzyskanych obserwacji konieczne są dalsze badania na większej grupie pacjentów.

Summary

The aim of the study was to estimate the incidence of Down syndrome with associated congenital heart defects (common atrioventricular canal (CAVC), ventricular septal defect (VSD) and atrial septal defect (ASD)) in group of 500 consecutive patients with Down syndrome who were born from 2006 through 2017 and diagnosed at the Department of Medical Genetics JU MC. Out of this group, 21 patients were enrolled to molecular part of the study. Expression and methylation experiments were performed using microarray technology and expression patterns of individual genes were validated by means of real time PCR.

The prevalence of Down syndrome and the overall frequency of congenital heart defects has not significantly changed in the last 40 years. However, the frequency of CAVC has decreased. Study of genome expression revealed significant upregulation of *COX7A1* gene in patients with congenital heart defect. Methylation study of specific genes indicated hypermethylation of the promoter of *NRG1* gene and supplementary analysis of gene expression revealed significantly decreased of the activity of genes connected with *NRG1* gene.

This study allowed to evaluate population dynamics of incidence of Down syndrome with associated congenital heart defects, and provided new information about pathogenesis of these defects. To confirm this data, additional studies in bigger group of patients are required.