

## **STRESZCZENIE**

### **Analiza kliniczna i genotypowa dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku urodzonych w latach 2000-2020.**

**WSTĘP:** Wrodzone zarośnięcie przełyku ze współistniejącą przetoką tchawiczo-przełykową lub bez jej obecności to najczęściej występująca wada przełyku polegająca na przerwaniu jego ciągłości. Izolowana postać wrodzonego zarośnięcia przełyku występuje w około 40-45%. Natomiast w pozostałych 55-60% przypadków obserwuje się postać zespołową. Mimo licznych wielośrodkowych etiopatogeneza wrodzonego zarośnięcia przełyku jest słabo poznana. Na podstawie danych epidemiologicznych, badań genetycznych oraz wyników uzyskanych na zwierzęcych modelach doświadczalnych można stwierdzić, że w etiologii wrodzonego zarośnięcia przełyku należy wymienić czynniki genetyczne, czynniki środowiskowe oraz przyczynę wieloczynnikową (zarówno genetyczną jak i środowiskową).

**CEL PRACY:** Celem pracy doktorskiej jest analiza danych klinicznych i genotypowych pacjentów dotkniętych wrodzonym zarośnięciem przełyku. Ponadto celem pracy jest zidentyfikowanie zależności i korelacji pomiędzy zebranymi danymi na przestrzeni minionych dwudziestu jeden lat oraz próba odnalezienia genetycznej przyczyny lub punktów styčných występowania wrodzonego zarośnięcia przełyku u pacjentów z asocjacją VACTERL/VATER.

**MATERIAŁ I METODY:** Badaniem objęto grupę 287 pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku urodzonych w latach 2001-2020. Dane kliniczne pacjentów zebrano metodą badania dokumentacji, a opracowano w oparciu o metodę monograficzną i statystyczną. Spośród analizowanej dokumentacji wyłoniono podgrupę pacjentów z asocjacją VA(C)TER(L)(H) oraz podjęcie decyzji o przeprowadzeniu w tej grupie dodatkowych badań genetycznych celem próby identyfikacji monogenowej przyczyny występowania wrodzonego zarośnięcia przełyku u pacjentów z asocjacją VATER. Do badania WES (Whole-Exome Sequencing) trio metodą NGS zakwalifikowanych zostało 8 rodzin. Do badania WES solo metodą NGS zakwalifikowanych zostało 6 pacjentów. Materiałem do badania była pobrana pełna krew żylna, tzw „sucha kropla krwi” oraz wyizolowane DNA z krwi żylniej. Przeprowadzono analizy biostatystyczne uzyskanych wyników.

**WYNIKI:** W analizie danych klinicznych istotnie statystycznie, pod kątem przeżywalności pacjentów, okazały się masa urodzeniowa, wiek urodzeniowy oraz współistnienie wad układu sercowo – naczyniowego. Postacie zespołowe wrodzonego zarośnięcia przełyku wykazywały istotnie wyższą śmiertelność niż postacie izolowane. W podgrupie pacjentów z asocjacją VATER wytypowano 114 genów, wśród których zidentyfikowano 66270 wariantów. Celem podjęcia próby korelacji genotypowo – fenotypowej pacjentów z asocjacją VATER do dalszych analiz zakwalifikowano 54 geny, wśród których zidentyfikowano łącznie 128 wariantów o niepewnym znaczeniu (uncertain significance), potencjalnie patogennych (likely pathogenic) oraz patogennych (pathogenic). Szczególną uwagę zwrócono na geny *GLI2*, *MYCN*, *ROBO2*, *MUC4*, *PCSK5*, *ZIC3*, *UPK3B*, *PTEN*, *MEOX2*, *SLC26A7*, *DYNC2H1*, *FANCA*, mogące mieć na różnych płaszczyznach potencjalne powiązanie z etiologią wrodzonego zarośnięcia przełyku współistniejące z asocjacją VATER.

**WNIOSKI:** Wyniki przeprowadzonych badań oraz analiza danych literaturowych potwierdzają założenie, że etiologia oraz patogeneza zarośnięcia przełyku mają charakter wieloczynnikowy. Biorąc pod uwagę mnogość wariantów (66270) zidentyfikowanych w 114 genach powiązanych zgodnie z kwerendą bibliograficzną z występowaniem wrodzonego zarośnięcia przełyku niezaprzeczalnie należy prowadzić dalsze badania z wykorzystaniem nowoczesnych technik molekularnych, mające na celu zidentyfikowanie genetycznych czynników etiologicznych wrodzonego zarośnięcia przełyku. W powyższym badaniu stwierdzono, iż wiek urodzeniowy, masa urodzeniowa oraz obecność wad układu sercowo – naczyniowego ma istotne statystycznie znaczenie dla przeżywalności pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku. Wykazano również, że zespołowa postać wrodzonego zarośnięcia przełyku jest związana z istotnie gorszym rokowaniem niż postać izolowana wady. Natomiast w podgrupie pacjentów z asocjacją VATER nie odnotowano zgonów, co jest interesującą obserwacją biorąc pod uwagę mnogość wad wchodzących w skład asocjacji. Może to wynikać z braku hipotrofii wewnątrzmacicznej, prawidłowego wieku urodzeniowego pacjentów w grupie badanej oraz z braku obciążanego pojedynczego etiologicznego czynnika genetycznego. W powyższym badaniu, wśród genów powiązanych z występowaniem wrodzonego zarośnięcia przełyku na szczególną uwagę zasługuje gen *MUC4*, którego warianty zostały zidentyfikowane u wszystkich pacjentów z asocjacją VATER.

**SŁOWA KLUCZOWE:** wrodzone zarośnięcie przełyku, asocjacja VATER, korelacja genotypowo-fenotypowa, Whole Exome Sequencing