



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Lek. Bernard Prudel

Klinika Chirurgii Plastycznej

**Trigonocefalia- epidemiologia oraz uwarunkowania genetyczne
w materiale Kliniki Chirurgii Plastycznej w Polanicy Zdroju**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Wójcicki

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Bartłomiej Noszczyk
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Robert Śmigiel

Wrocław 2019

Życiorys:

Data i miejsce urodzenia: 11 marca 1988 roku w Zabrze

Wykształcenie:

VI. 2006- Ukończenie nauki w II Liceum Ogólnokształcącym w Rybniku w klasie o profilu biologiczno-chemicznym

X. 2006- VI. 2012- Studia na Wydziale Lekarskim w Zabrze, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

X. 2013- Rozpoczęcie studiów doktoranckich w Klinice Chirurgii Plastycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Przebieg pracy zawodowej:

X. 2013- rozpoczęcie pracy w Oddziale Chirurgii Plastycznej SCM S.A. w Polanicy Zdroju

I. 2015- rozpoczęcie szkolenia specjalizacyjnego w zakresie chirurgii plastycznej w Oddziale Chirurgii Plastycznej SCM S.A. w Polanicy Zdroju

Członkostwo w towarzystwach naukowych:

III.2015- Polskie Towarzystwo Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej

Dorobek naukowy:

-liczba opublikowanych prac: 3

-Pkt. MNiSW/KBN: 36

-Impact factor: 2,045

Streszczenie

Wstęp:

Przedwczesne zarośnięcie oraz kostnienie szwu czołowego prowadzi do trójkątnego zniekształcenia czaszki czyli trigonocefalii. W ostatnich dziesięcioleciach można zauważyć wzrost występowania tej formy kranioostenozy, która obecnie jest drugą co do częstości wadą wrodzoną czaszki. Trigonocefalia najczęściej powstaje jako forma izolowana, ale w 10-20% przypadków jest związana z zespołami wad. Większość przypadków kraniosynostoz, w których można wykazać przyczynę genetyczną, jest związana z mutacjami genów kodujących receptory czynnika wzrostu fibroblastów - *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*. Najnowsze badania wskazują, że część przypadków kraniosynostoz linii pośrodkowej czyli między innymi trigonocefalia, może być związana z mutacją genu *SMAD6*. Dodatkowo może występować dziedziczenie dwugenowe w przypadku posiadania allelu ryzyka rs1884302. Większość przypadków trigonocefalii jest sporadyczna, niemniej jednak, opisywane są przypadki dziedziczenia autosomalnego dominującego i recesywnego jak również aberracji chromosomalnych odpowiadających za przypadki zespołowe. Poszukiwanie mutacji wywołujących formy izolowane skupia się głównie na „hotspotach” (tzn. sekwencjach nukleotydowych, które sprzyjają powstawaniu mutacji - tzw. gorących punktach) genów które wywołują formy zespołowe.

Cel:

Celem pracy było przedstawienie zależności epidemiologicznych oraz zbadanie uwarunkowań genetycznych mogących odpowiadać za wzrost zachorowań na trigonocefalię w oparciu o materiał Kliniki Chirurgii Plastycznej w Polanicy Zdroju.

Materiał i metody:

Grupę badaną stanowiło 30 pacjentów z trigonocefalią operowanych w latach 2000-2014 w Klinice Chirurgii Plastycznej, którzy zgłosili się na badania kontrolne. Materiał biologiczny stanowiła krew obwodowa od 29 pacjentów pobrana w obecności antykoagulantu (EDTA), z której wyizolowano DNA metodą wysalania. Grupę kontrolną stanowiły dane dla populacji kaukaskiej z następujących baz danych: *1000 Genomes Project* oraz *ExAC Browser*. Poszukiwano mutacji genów *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3* oraz *SMAD6* oraz wykonano analizę polimorfizmu rs1884302. Diagnostykę mutacji wykonano z wykorzystaniem metod bezpośredniego sekwencjonowania DNA oraz analizy HRM.

Wyniki:

Zauważono wzrost występowania trigonocefalii wśród pacjentów leczonych z powodu kraniosynostoz w Klinice Chirurgii Plastycznej w Polanicy Zdrój (23 % wszystkich przypadków pacjentów leczonych z powodu kraniostenozy).

U pacjentów z trigonocefalią występuje wysoki odsetek pierwotnych malformacji OUN (33%), zaburzeń neurologicznych (50%) oraz wad wzroku (27%)

Analiza MAF w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej wykazuje różnice w polimorfizmach: rs17182303, rs148435610 (gen *FGFR1*); rs771065999 (gen *FGFR2*); rs61735104, rs199628897 (gen *FGFR3*). Wykryto nowy wariant w exonie 5 genu *FGFR2*.

Polimorfizm rs1884302 wpływa istotnie statystycznie na występowanie wad dodatkowych (układ moczowo-płciowy, kończyny) zwiększając to ryzyko 13-krotnie.

Wnioski:

Częstość występowania trigonocefalii w okresie ostatnich 30 lat wzrosła prawie dwukrotnie. Obecnie jest drugą po scaphocefalii (44%) najczęściej występującą kraniosynostozą odpowiedzialną za 23% wszystkich przypadków wrodzonego zniekształcenia czaszki. Prawdopodobnie odpowiedzialny jest za to negatywny wpływ czynników środowiskowych, farmakologicznych i metabolicznych, współwystępujących z czynnikami genetycznymi i epigenetycznymi.

Na trigonocefalię znacznie częściej chorują mężczyźni (stosunek M:K=3:1).

U pacjentów z trigonocefalią wykazano wysoki odsetek pierwotnych malformacji OUN (33%), zaburzeń neurologicznych (50%) oraz wad wzroku (27%).

U chorych z trigonocefalią obserwuje się zwiększone występowanie zmian polimorficznych dla genów *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, zarówno w sekwencjach intronowych jak i eksonowych. Może to powodować różnice w poziomie ekspresji tych receptorów oraz w ich aktywności i może być odpowiedzialne za zwiększenie zachorowalności na trigonocefalię. Wykazano związek niektórych polimorfizmów (rs1884302, rs3135806, rs61735104) z współwystępowaniem innych pozaczaszkowych wad wrodzonych.