

mgr Piotr Gasperowicz

**Analiza wpływu zróżnicowania epigenetycznego na fenotyp –
badania bliźniąt jednojajowych**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Rafał Płoski

Zakład Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023

Streszczenie

Zaburzenie ze spektrum autyzmu (ASD) definiowane jest jako trudności w komunikacji społecznej i interakcjach społecznych oraz ograniczone i powtarzające się zachowania, zainteresowania lub czynności. Pierwsze objawy obserwuje się przed trzecim rokiem życia, a w większości przypadków zmiany w zachowaniu społecznym lub inne cechy autystyczne są zauważane już w pierwszych kilku miesiącach życia. Dotychczas przeprowadzono wiele badań dotyczących etiologii ASD, która wciąż nie została w pełni poznana. Zaburzenie ze spektrum autyzmu jest stanem wieloczynnikowym, spowodowanym zarówno czynnikami genetycznymi, epigenetycznymi i środowiskowymi. Heterogeniczność ASD utrudnia prowadzenie badań oraz interpretację wyników co skłania do poszukiwania odpowiedniego modelu badawczego. Jednym z rozwiązań jest model oparty na badaniu niezgodnych fenotypowo bliźniąt jednojajowych. W takim modelu udział komponenty genetycznej zostaje zminimalizowany, zatem wpływ czynników środowiskowych oraz epigenetycznych może zostać w jednoznaczny sposób powiązany z fenotypem.

Celem pracy była identyfikacja potencjalnych różnic w metylacji DNA jako czynnika epigenetycznym w patogenezie zaburzeń ze spektrum autyzmu u bliźniąt jednojajowych różniących się fenotypem. Różnice w metylacji DNA oceniono w skali całego genomu i na poziomie pojedynczych dinukleotydów CpG, genów, wysp CpG oraz promotorów. Przeprowadzono również ocenę wpływu wyłonionych różnic na komórkowe szlaki sygnałowe stosując analizę wzbogacenia funkcjonalnego.

Uzyskane wyniki wykazują obecność znamiennych różnic w metylacji DNA w kontekście lokalnym na poziomie dinukleotydów CpG, genów, wysp CpG oraz promotorów. Nie wykazano, aby metylacja DNA w skali całego genomu różniła się istotnie pomiędzy grupami. Wyniki nie wskazują jednoznacznie przyczyny zaburzeń ze spektrum autyzmu, jednak z uwagi na złożoność fenotypową ASD uzyskany obraz różnic jest spójny. Analiza indywidualnych *loci* nie wykazała różnic w typowo opisywanych genach lub wyspach CpG, jednakże najbardziej istotne *loci* są powiązane z ASD. Istotne szlaki sygnałowe wyłonione z zastosowaniem analizy wzbogacenia funkcjonalnego są związane z proliferacją komórkową, budową synaps nerwowych i propagacją sygnałów nerwowych.