

STRESZCZENIE

Badania wchodzące w skład mojego osiągnięcia habilitacyjnego koncentrowały się głównie na zgłębianiu nowych aspektów genetycznej patogenezы stwardnienia guzowego (ang. *Tuberous Sclerosis Complex*, TSC). TSC to dziedziczny autosomalnie dominujący zespół występujący z częstością ~1/6000 w populacji ogólnej, związany z wariantami utraty funkcji w genach supresorowych *TSC1* i *TSC2*. TSC charakteryzuje się występowaniem guzów/zmian w wielu narządach, w tym w mózgu, sercu, skórze, płucach oraz nerkach. Mozaikowość genetyczna to relatywnie częste zjawisko w TSC, obserwowane u 10-15% pacjentów z TSC.

Ogólnym celem badań wchodzących w skład mojego osiągnięcia habilitacyjnego było scharakteryzowanie germinalnych i somatycznych wariantów/mutacji utraty funkcji w genach *TSC1* i *TSC2* u pacjentów z TSC i pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz określenie ich związku z fenotypem. Najważniejsze wyniki uzyskane w ramach mojego osiągnięcia habilitacyjnego są następujące:

- Analiza mozaikowości w TSC przeprowadzona na największej dotąd analizowanej grupie próbek/pacjentów (>300 próbek od 95 pacjentów) znacząco wzbogaca wiedzę na temat (i) spektrum i częstości wariantów o charakterze mozaikowym w genach *TSC1/TSC2* w różnych tkankach oraz (ii) cech klinicznych u pacjentów TSC z mozaikowością. Uzyskane wyniki stanowią cenne kompendium wiedzy, służące ograniczeniu ryzyka dziedziczenia wariantów oraz wprowadzeniu zachowań profilaktycznych łagodzących symptomy TSC u pacjentów. Wyniki analizy są również bardzo istotne w kontekście rozpoznania zjawiska mozaikowości w innych chorobach genetycznych człowieka, w tym innych zespołach związanych z inaktywacją genów supresorowych.

- Opracowanie nowej, ultraczułej metody Multiplex High-sensitivity PCR Amplification (MHPA) oraz zastosowanie jej do analizy naczyńiakowłókniaków skóry twarzy (ang. *facial angiofibroma*, FAF) doprowadziło do odkrycia 'deszczu' powszechnie występujących mutacji somatycznych, generowanych przez promieniowanie UV w genie *TSC2* w skórze twarzy pacjentów z TSC. Mutacje te wiążą się z występowaniem tysięcy subklinicznych prekursorów FAF, których tylko niewielka część przekształca się w klinicznie rozpoznawalne guzy. Obserwacje te podkreślają znaczenie stosowania kremów z filtrem przeciwsłonecznym i innych środków ograniczających narażenie twarzy na promieniowanie UV u osób z TSC w każdym wieku.

Moje osiągnięcie habilitacyjne obejmuje cykl 7 publikacji, w tym 6 publikacji podsumowujących wyniki badań oryginalnych, oraz 1 pracę przeglądową. Niniejsze publikacje powstały podczas mojego 5-letniego stażu podoktorskiego w Brigham and Women's Hospital i Harvard Medical School w Bostonie, w grupie badawczej Dr David'a Kwiatkowskiego, wiodącego eksperta w genetyce TSC i genetyce nowotworów. Prace naukowe wchodzące w skład mojego osiągnięcia zostały opublikowane w rozpoznawalnych prestiżowych czasopismach w dziedzinie genetyki człowieka (średnia wartość wskaźnika Impact Factor na publikację: 10.7). 3 prace z cyklu powstały w ramach kierowanego przez mnie grantu *Postdoctoral Fellowship Grant Award 2020* finansowanego przez *TSC Alliance*.



PODPIS ZAUFANY

KATARZYNA
KLONOWSKA

06.05.2025 12:16:14 [GMT+2]

Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym