

STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM

Wysoka krótkowzroczność (ang. *high myopia*, HM) to niezdolność oka do tworzenia prawidłowo zogniskowanego obrazu na siatkówce, charakteryzująca się wielkością wady przekraczającą -6,0 dioptrii oraz wydłużeniem gałki ocznej powyżej 26 mm. Etiologia HM warunkowana jest przez czynniki środowiskowe jak i genetyczne. Dotychczas zidentyfikowano liczne *loci*, geny i warianty sekwencji powiązane z HM w poszczególnych populacjach i rodzinach, jednak niewiele wiadomo o genetycznych i epigenetycznych przyczynach powstawania HM w populacji polskiej.

Celem pracy doktorskiej była identyfikacja nowych czynników genetycznych i epigenetycznych w etiologii HM u polskich pacjentów. Materiałem do badań z wykorzystaniem technik biologii molekularnej było DNA z krwi obwodowej członków polskich rodzin z HM oraz polskich dzieci z HM i bez HM jako grupy kontrolnej.

W ramach pracy doktorskiej opracowano dane kliniczne członków polskich rodzin z HM. Poprzez weryfikację sekwencjonowaniem metodą Sangera oraz analizą segregacji wybranych wyników sekwencjonowania eksomowego DNA członków siedmiu rodzin z HM zidentyfikowano warianty sekwencji w genie *ABCC6* oraz *FLRT3* i *SLC35E2B*, jako segregujące z fenotypem HM w poszczególnych rodzinach. Analiza wybranych wariantów sekwencji nie wykazała segregacji z długością osiową gałki ocznej, ciśnieniem wewnątrzgałkowym i krzywizną rogówki oraz HM w badanych czterech rodzinach. Na podstawie wyników analizy całogenomowej metylacji DNA polskich dzieci z HM i dzieci bez HM zidentyfikowano hiper- i hipometylowane dinukleotydy CpG w regionach okołopromotorowych genów *GSTM1*, *LCE3C*, *FARP2* oraz *SORBS2*, *TANCI*, *ATXN1*, *ADAM20* oraz kilka wzbogaconych ścieżek sygnałowych i procesów biochemicznych.

Analizy statystyczne danych klinicznych potwierdziły słuszność przyjętego kryterium podziału badanych osób na grupy według wielkości wady sferycznej i długości osiowej gałki ocznej. Warianty w genach *ABCC6*, *FLRT3* i *SLC35E2B* mogą warunkować HM w badanych rodzinach, podczas gdy wielkość parametrów okulistycznych może zależeć od innych niż analizowane czynników genetycznych. Hiper- i hipometylacja DNA może powodować wyciszenie/nadekspresję genów i wraz ze wzbogaconymi ścieżkami sygnałowymi/procesami odgrywać rolę w etiologii HM u badanych dzieci. Przedstawione wyniki potwierdzają złożoność podłoża genetycznego i epigenetycznego HM w rodzinach i u dzieci z populacji polskiej.