

Streszczenie

Wstęp

Skolioza idiopatyczna (SI) jest najczęściej występującą patologią kregostupa u dzieci. SI dotyka 3% populacji dziecięcej na całym świecie (1). Progresja skolioz, to znaczy powiększanie deformacji, w stopniu wymagającym leczenia, wyrażone najczęściej zwiększeniem kąta skrzywienia na radiogramach, obejmuje około 10% przypadków (6). Mimo wielu teorii i szeroko zakrojonych badań nie udało się, jak dotąd, ustalić czynników odpowiedzialnych za pojawienie się deformacji ani patogenezy SI w jej początkowym okresie (14). Na początku dwudziestego wieku, zaprezentowano pierwsze opisy rodzinnego występowania skoliozy (28,29). Dodatkowym potwierdzeniem genetycznego tła skoliozy idiopatycznej są badania, które przeprowadzono na bliźniętach mono i dzygotycznych (32–34).

Gen *TIMP2* został zidentyfikowany na podstawie badań regionów syntenicznych u myszy jako potencjalnie dobry „gen kandydat” (126). W roku 2012 Jiang i wsp. wykazali częstsze występowanie allelu C polimorfizmu rs8179090 w grupie pacjentek z wyższymi wartościami kąta Cobba i skoliozą piersiową (131).

Cel pracy

Celem pracy jest stwierdzenie czy w obrębie całego genu *TIMP2* pacjentów ze skoliozą idiopatyczną występuje genetyczna odmienność w stosunku do osób bez skoliozy oraz, czy jest ona powiązana z postacią kliniczną (progresywna lub nieprogresywna).

Szczegółowe cele pracy

- 1) Wyznaczenie częstości występowania ocenianych polimorfizmów genu *TIMP2* oraz ich znaczenia klinicznego.
- 2) Określenie związku polimorfizmu promotorowego rs8179090 z przebiegiem klinicznym skoliozy w populacji kaukaskiej
- 3) Określenie różnic genetycznych pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną.
- 4) Powiązanie postaci klinicznej skoliozy (szybko progresująca lub wolno progresująca) z występowaniem określonych polimorfizmów genu *TIMP2*

Materiał

Materiał stanowiło 100 pacjerek ze skoliozą idiopatyczną piersiową prawostronną lub dwuukową piersiową i lędźwiową (grupa badana) oraz 100 kobiet bez skoliozy z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku SI (grupa kontrolna).

Pacjentki z grupy badanej podzielono na podgrupy ze względu na postać kliniczną skoliozy (wolno i szybko progresujące), ze względu na ostateczne wartości kąta Cobba (poniżej i powyżej 50 stopni) oraz ze względu na stopień wiotkości wielostawowej (normalna i zwiększona)

Wszystkie pacjentki zostały poddane badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu oraz genetycznemu. Badaniu radiologicznemu zostały poddane jedynie pacjentki zakwalifikowane do grupy badanej.

Celem przebadania całego regionu genu *TIMP-2* zdecydowano o zaimplementowaniu metody „tagowania” SNP. Dla określenia zestawu tagSNP wykorzystano Association Design Study Server (<http://design.cs.ucla.edu./index.cgi>), który wykorzystuje metodę tagowania opisaną przez de Bakker i wsp. (142). Uzyskano listę 8 polimorfizmów: rs8068674, rs2376999, rs11077401, rs11658743, rs2377005, rs2277700, rs9916809 oraz rs4789934. Następnie przy pomocy sond hybrydujących typu FRET dokonano analizy uprzednio wybranych SNP oraz polimorfizmu promotorowego rs8179090.

Porównanie odmienności rozkładu częstości występowania alleli oraz genotypów w poszczególnych grupach podgrupach wykonane zostały za pomocą testów χ^2 oraz testu dokładnego Fishera. Poziom istotności p przyjęto na 0,05, oraz przedział ufności CI 95%

Wyniki:

1. Nie wykazano odmiennej częstości występowania allelu C polimorfizmu promotorowego rs8179090 genu *TIMP2* między grupą badaną i kontrolną oraz między podgrupami w obrębie grupy badanej.
2. Stwierdzono częstsze występowanie allelu T i genotypu TT polimorfizmu rs11658743 w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy badanej.
3. Stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia progresywnej i ciężkiej (powyżej 50 stopni) postaci skoliozy dla allelu T i genotypu TT rs11077401; pacjentki z tym genotypem wykazywały również istotnie mniejszą tendencję do wiotkości wielostawowej.
4. Stwierdzono zwiększoną częstość allelu C rs2376999, allelu G rs2277700 oraz allelu C rs4789934 w grupie skolioz progresywnych oraz zwiększone ryzyko wystąpienia postaci progresywnej odpowiednio dla genotypów CC, GG oraz CC tych polimorfizmów.
5. Nie stwierdzono różnic częstości występowania alleli w zależności od morfologicznej postaci skoliozy (skoliozy jedno i dwuukowe piersiowe prawostronne)

Wnioski:

1. Częstość występowania polimorfizmów genu *TIMP2* u chorych ze skoliozą idiopatyczną różni się od podawanej w literaturze dla zdrowych osobników populacji kaukaskiej.
2. Nie potwierdzono związku allelu C polimorfizmu promotorowego rs8179090 genu *TIMP2* z przebiegiem klinicznym skoliozy, sugerowanego w populacji chińskiej.
3. Wykazano, że genotyp TT rs11658743 genu *TIMP2*, związany był z niższym ryzykiem wystąpienia skoliozy.
4. Zidentyfikowano 4 polimorfizmy (rs11077401, rs2376999, rs2277700, rs4789934) powiązane z wyższym ryzykiem wystąpienia skoliozy o postaci szybko progresującej, co sugeruje istotną rolę genu *TIMP2* w etiopatogenezie tego schorzenia.