

Letalne choroby rozwojowe płuc (LLDD) są rzadkimi zaburzeniami charakteryzującymi się ciężką niewydolnością oddechową, która jest oporna na leczenie. Należą do nich dysplazja pęcherzykowo-włóściakowa (ACDMPV), dysplazja zrazikowa (AcDys), wrodzona dysplazja pęcherzykowa (CAD) oraz pierwotna hipoplazja płucna (PH). Zdecydowana większość noworodków z LLDD umiera w ciągu pierwszych godzin lub dni życia. Charakterystyka tych chorób jest utrudniona przez ich rzadkie występowanie, podobieństwo cech klinicznych i/lub histopatologicznych oraz niespójne stosowanie nomenklatury i definicji LLDD. Pomimo postępu w odkrywaniu molekularnych przyczyn LLDD, czynniki genetyczne leżące u podstaw etiologii choroby u ~ 35% pacjentów z AcDys, CAD lub PH i u około 10% pacjentów z ACDMPV pozostają nieznane. W związku z tym, analiza większej liczby pacjentów jest kluczowa dla lepszego zrozumienia patogenezы LLDD.

Nadrzędna hipoteza zakłada, że LLDD powstają na skutek nieprawidłowości w *FOXF1*, *TBX4*, *FGF10* lub innych, jeszcze nieokreślonych, genów. Ich poznanie jest konieczne do precyzyjnej diagnozy LLDD i zrozumienia ich przyczyn. Głównym celem projektu jest identyfikacja wariantów genetycznych odpowiedzialnych za powstawanie LLDD i poszerzenie naszej wiedzy na temat tych chorób. Praktycznym celem proponowanego projektu jest wdrożenie algorytmu diagnostycznego LLDD w Polsce, gdzie przypadki LLDD są obecnie niedodiagnostowane ze względu na ograniczony dostęp do narzędzi diagnostycznych.

W tym badaniu, materiał pochodzący od pacjentów z potwierdzoną klinicznie i histopatologicznie letalną chorobą rozwojową płuc, zostanie poddany analizie molekularnej przy użyciu sekwencjonowania typu Sanger, sekwencjonowania całego genomu i sekwencjonowania RNA w celu rozpoznania czynników leżących u podstaw choroby. Plan pracy obejmuje również analizy funkcjonalne wariantów zlokalizowanych w elementach regulacyjnych specyficznych dla płuc, uprzednio zidentyfikowanych u pacjentów z LLDD z nieprawidłowościami w genach *TBX4* lub *FGF10*.

Uzyskane wyniki badań pozwolą lepiej zrozumieć podstawy genetyczne LLDD u noworodków. Oprócz naukowego znaczenia, poszukiwanie przyczyn LLDD, których przebieg kliniczny jest ciężki i przeważnie śmiertelny, ma również aspekty medyczne i społeczne. Lepsze zrozumienie etiologii LLDD, poprzez badania podstawowe, umożliwi poprawę ich diagnostyki i zapewni perspektywy dla przyszłych strategii terapeutycznych. Ponadto, platforma opracowana podczas trwania projektu będzie mogła zostać wykorzystana do podnoszenia świadomości i edukacji na temat LLDD wśród społeczności medycznej. Będą to pierwsze tego typu badania w Polsce.