

Lek. Marta Chrzanowska – Steglińska

**Ocena występowania nosicielstwa wariantów w genie *DHCR7*
odpowiedzialnych za wystąpienie zespołu Smitha, Lemlego i
Opitza jako przyczyny poronień nawracających.**

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Hanna Moczulska

**Klinika Medycyny Płodności i Ginekologii, I Katedra Położnictwa i
Ginekologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi**

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski

**Zakład Genetyki Klinicznej, Katedra Genetyki Klinicznej i
Laboratoryjnej Uniwersytet Medyczny w Łodzi**

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Maciej Borowiec

Łódź 2022

Streszczenie

Zespół Smitha, Lemlego i Opitza jest chorobą o recesywnym modelu dziedziczenia i charakteryzuje się szerokim spektrum wad wrodzonych. Za wystąpienie zespołu odpowiedzialne są warianty patogenne w genie *DHCR7*. W piśmiennictwie podkreśla się rozbieżność między częstością nosicielstwa wariantów patogennych w genie *DHCR7*, a faktyczną częstością występowania zespołu Smitha, Lemlego i Opitza w populacji. Przyczyny tego zjawiska mogą być skrajnie różne od poronienia po łagodny fenotyp. Celem pracy było porównanie częstości występowania wariantów patogennych p.Val326Leu i p.Trp151Ter w genie *DHCR7* w grupie kobiet z poronieniami nawracającymi i w grupie kobiet posiadających dwoje zdrowych dzieci. Dotychczas nie badano nosicielstwa wariantów patogennych w genie *DHCR7* u kobiet z poronieniami nawracającymi w polskiej populacji.

Przeanalizowano historie chorób oraz zbadano nosicielstwo wariantów p.Val326Leu i p.Trp151Ter genu *DHCR7* w grupie 385 pacjentek z poronieniami nawracającymi i w grupie kontrolnej, liczącej 99 pacjentek posiadających co najmniej dwoje zdrowych dzieci, bez poronień w wywiadzie.

Badanie przeprowadzono w latach 2015-2019 w Zakładzie Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Pacjentki zakwalifikowane do grupy kontrolnej i badanej były pacjentkami Kliniki Medycyny Płodności i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i Poradni Genetyki Klinicznej Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W grupie badanej rozpoznano 22 nosicielki wariantu p.Trp151Ter w genie *DHCR7*, nosicielki stanowiły 5,8% grupy badanej. W grupie 99 pacjentek bez poronień w wywiadzie liczba nosicielek wyniosła 4, co stanowi 4,0% całej grupy kontrolnej. Nie stwierdzono nosicielstwa wariantu p.Val326Leu w genie *DHCR7* zarówno u pacjentek z nawracającymi poronieniami jak i w grupie kontrolnej. Zaobserwowana różnica w częstości występowania wariantu p.Trp151Ter w genie *DHCR7* między grupą badaną i kontrolną nie jest istotna statystycznie (test Chi2 $p=0,190$). Hipoteza, że nosicielstwo wariantów p.Val326Leu i p.Trp151Ter w genie *DHCR7* jest czynnikiem ryzyka nawracających poronień nie potwierdziła się.

Rozbieżności w dostępnych danych - szacowanych i obserwowanych wariantów patogennych genu *DHCR7* w populacji wymagają dalszych badań i bardziej precyzyjnego określenia częstości ich występowania.

Streszczenie w języku angielskim

Smith-Lemli-Opitz syndrome is a recessive inheritance disorder characterized by a broad spectrum of congenital abnormalities. Pathogenic variants in the *DHCR7* gene are responsible for this syndrome. The literature emphasizes the discrepancy between the incidence of carrying pathogenic variants in the *DHCR7* gene and the actual incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in the population. The reasons for this phenomenon can range from a miscarriage to a mild phenotype.

The aim of this study was to compare the incidence of pathogenic variants of p.Val326Leu and p.Trp151Ter in the *DHCR7* gene in the group of women with recurrent miscarriages and in the group of women with two healthy children. In the Polish population the carrier state of pathogenic variants in the *DHCR7* gene in women with recurrent miscarriages has not been studied so far.

The medical history was analyzed and the carrier state of the p.Val326Leu and p.Trp151Ter variants of the *DHCR7* gene was examined in the group of 385 patients with recurrent miscarriages and in the control group of 99 patients with at least two healthy children, without a history of miscarriage.

The study was conducted between 2015 and 2019 at the Genetic Laboratory of the Department of Clinical and Laboratory Genetics at the Medical University of Lodz. The patients qualified for the control and study groups were patients of the Department of Fetal Medicine and Gynecology of the Medical University of Lodz and Clinical Genetics Clinic of the Central Teaching Hospital of the Medical University of Lodz.

Based on the conducted studies, 22 carriers of p.Trp151Ter variant in the *DHCR7* gene were found, carriers constituted 5.8% of the entire study group. In the group of 99 patients without a history of miscarriage, the number of carriers was 4, which constituted 4.0% of the entire control group. No carrier state of p.Val326Leu variant in the *DHCR7* gene, both in the patients with recurrent miscarriages and in the control group was declared. The observed difference in the incidence of p.Trp151Ter variant in the *DHCR7* gene between the study and control group is not statistically significant (Chi2 test $p = 0,190$). The hypothesis that the carrier state of p.Val326Leu and p.Trp151Ter variants in the *DHCR7* gene is a risk factor for recurrent miscarriages was not confirmed.

Discrepancies in the available data of both estimated and observed pathogenic variants of the *DHCR7* gene in the population require further research and more precise determination of their incidence.