

Sekwencjonowanie całoeksomowe u płodów z wadami wrodzonymi

BEATA NOWAKOWSKA

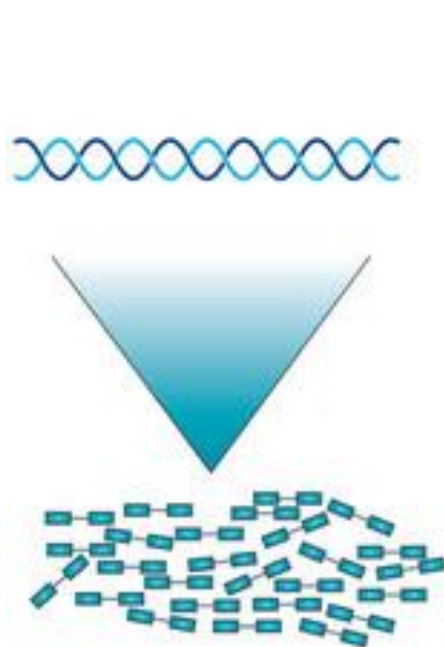
ZAKŁAD GENETYKI MEDYCZNEJ, IMID

Częstość występowania wad wrodzonych oraz ich etiologia

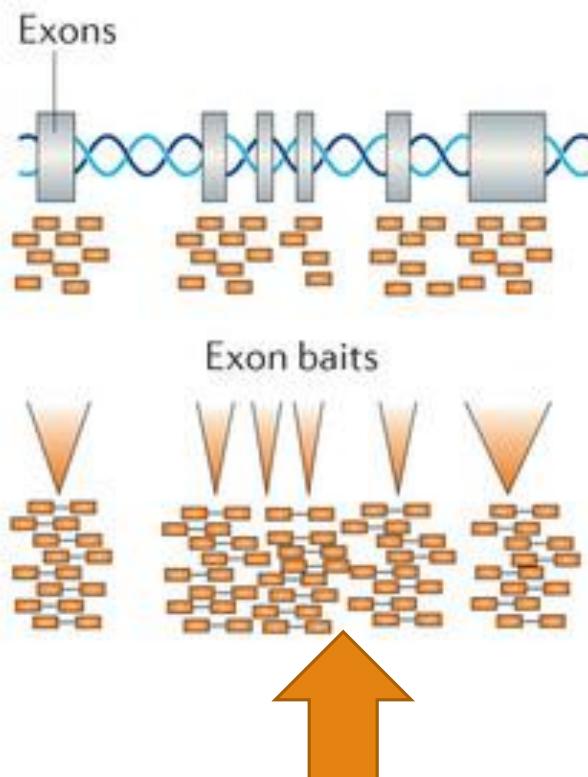
Prevalence	
Common Trisomies (21,18,13)	0.2%
Chromosome Abnormalities Other than Common Trisomy	0.2%
Pathogenic Microdeletions and Duplications	1.2%
Mendelian Genetic Disorders	0.4%
Structural/Functional Congenital Abnormalities	3.0%
<i>de novo mutations</i>	?%

Wapner 2016

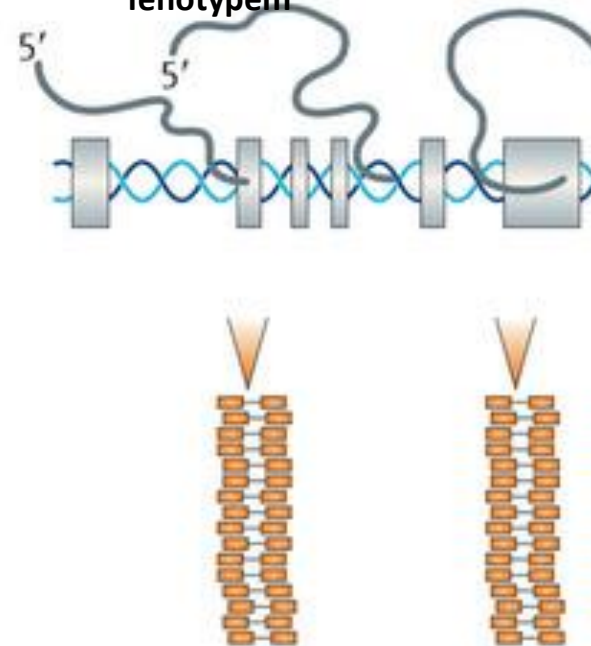
Badanie całego genomu



Badanie całego Eksomu (WES)
– wszystkie części kodujące
Genomu (~2%)



Badanie panelowe
– wybrane geny które,
mogą mieć związek z obserwowanym
fenotypem



Nature Reviews | Drug Discovery

First Author	Number of Cases	Cohort Description	Proband vs Trio	Pathogenic Variant	Likely Pathogenic Variant
Yang et al, ¹² 2014	11	Terminated anomalous fetuses	Trio	6 out of 11 (54%)	—
Carss et al, ¹⁵ 2014	30	Prenatal sonographic anomalies	Trio	3 out of 30 (10%)	5 out of 30 (16.7%)
Drury et al, ³ 2015	24	Prenatal sonographic anomalies including NT ≥ 3.5 mm	14 Proband 10 Trio	5 out of 24 (20.8%)	1 out of 24 (4.2%)
Alamillo et al, ¹¹ 2015	7	Multiple sonographic anomalies termination or demise	Trio	3 out of 7 (42.9%)	1 out of 7 (14.3%)
Pangalos et al, ¹³ 2016	14	Prenatal sonographic anomalies	Proband only	6 out of 14 (42.9%)	—
Yates et al, ¹⁴ 2017	84	Demise or termination	33 Proband/duo 51 Trio/quad	17 out of 84 (20%)	38 out of 84 (45%)
Vora et al, ²⁶ 2017	15	Multiple sonographic anomalies	Trio	7 out of 15 (46.7%)	1 out of 15 (6.7%)





Published in final edited form as:

Prenat Diagn. 2018 January ; 38(1): 10–19. doi:10.1002/pd.5102.

Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing

Sunayna Best¹, Karen Wou², Neeta Vora³, Ignatia B. Van der Veyver⁴, Ronald Wapner², and Lyn S. Chitty^{1,5,*}

Podsumowanie dostępnych (31) publikacji (wszędzie najpierw aCGH)

- Powyżej 5 przypadków
- Wskaźnik diagnostyczny – 6,2% - 80% (średnio ~30%)

Przewaga badań trio-WES nad badaniem jedynie DNA płodu

Materiał z poronienia – nowe geny

Materiał z płynu owodniowego – znane geny ale często nowe mutacje

Brak informacji na temat ilości identyfikowanych wariantów o nieznanym znaczeniu klinicznym.

Czas do wydania wyniku – najszybciej 3 tygodnie od pobrania materiału

Doświadczenia własne - badania wykonane w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie:

Do badań zakwalifikowano 25 przypadków (płód + rodzice) na podstawie nieprawidłowości stwierdzonych w badaniu USG.

Wykluczono aberracje chromosomowe (prawidłowy wynik badania techniką mikromacierzy)

Izolacja DNA z płynu owodniowego po hodowli (w celu eliminacji kontaminacji komórkami matczynymi)

Badania WES nie miały wpływu na losy ciąży

Wyniki

W 10 przypadkach (10/25 - **40%**) stwierdzono mutację patogenną odpowiedzialną za nieprawidłowości stwierdzone w badaniu USG – wynik nieprawidłowy

w 9 (36%) przypadkach nie stwierdzono mutacji – wynik prawidłowy

w 6 przypadkach stwierdzono mutację prawdopodobnie patogenną, która nie odpowiadała obrazowi klinicznemu



- **Poprzednia ciąża – „duże, białe nerki” w USG, bezwodzie, poród 35 tyg, dziecko zmarło po 1,5 godz. życia, brak badań genetycznych, brak sekcji**
- **Obecna ciąża, 18 tyg (08.2018)**
- **„duże, białe nerki”, małowodzie**
- **Amniopunkcja: aCGH i sekwencjonowanie poszczególnych genów**
- **WES**
- **decyzja pacjentki o kontynuacji ciąży**





Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny

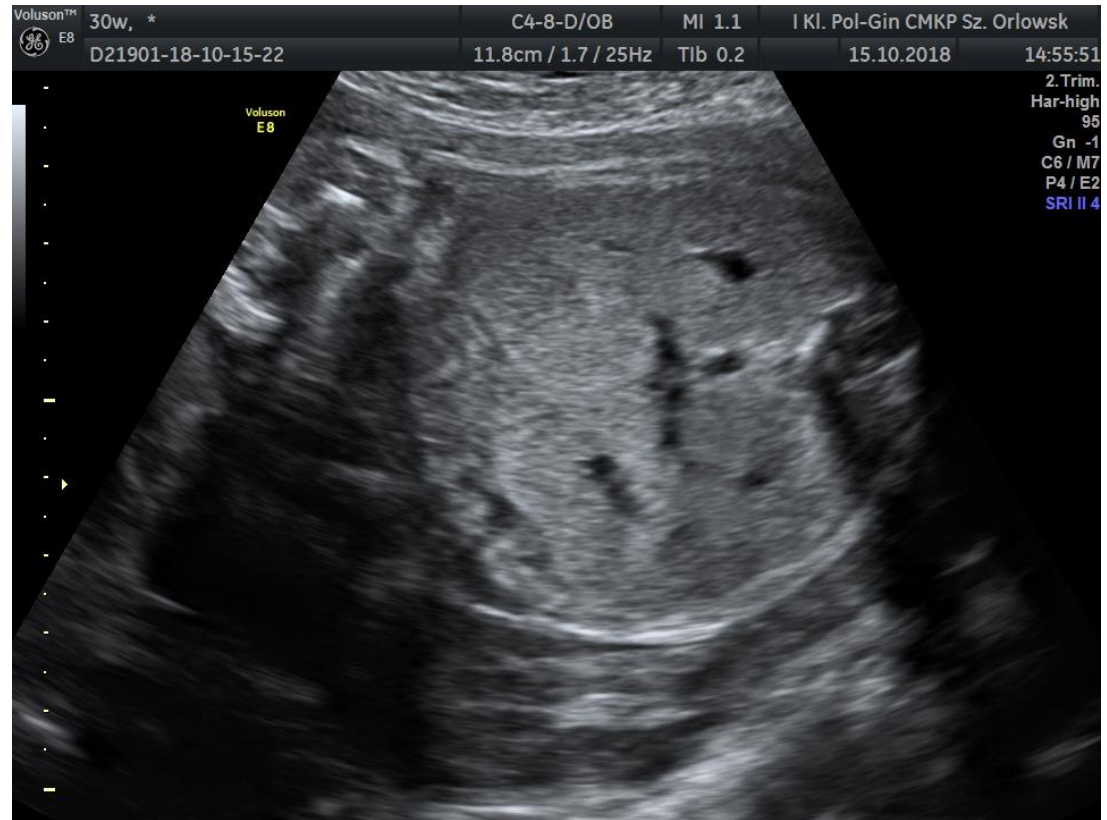


edu-metgen.imid.med.pl

30 tyg. sonda przezbrzuszna

**Nerki wypełniają całą jamę
brzuszną, bezwodzie**

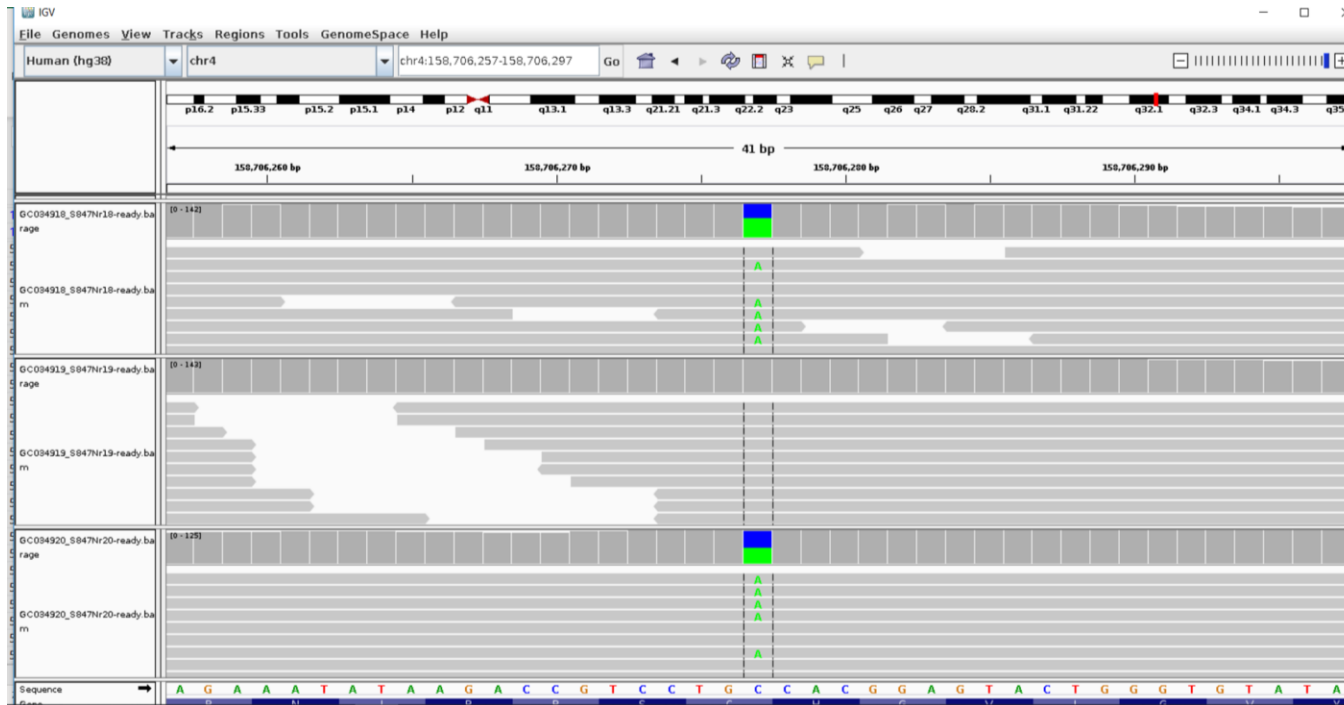
**Sondaż przezpochwową widać
drobnotorbielowatą strukturę
nerek (następny slajd)**



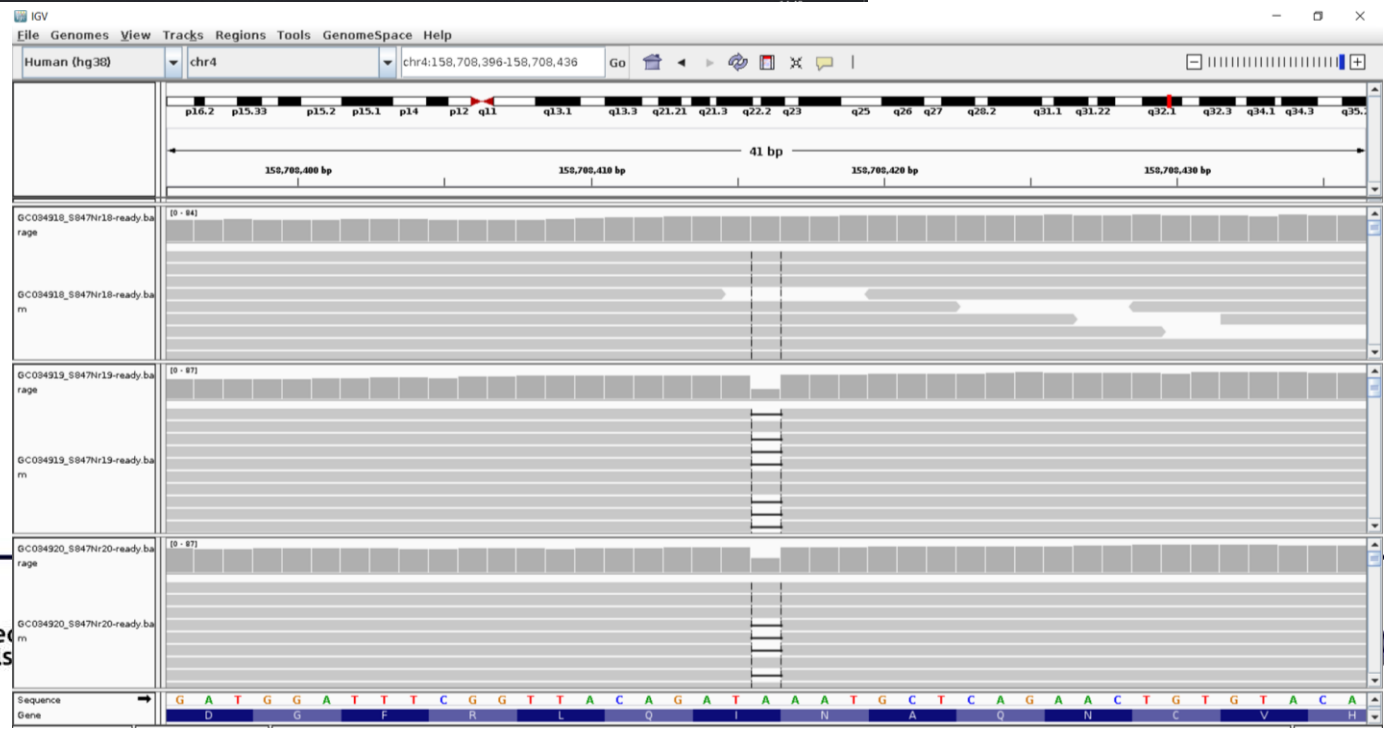


30 tyg.sonda przezbrzuszna

30 tyg.sonda przezpochwowa

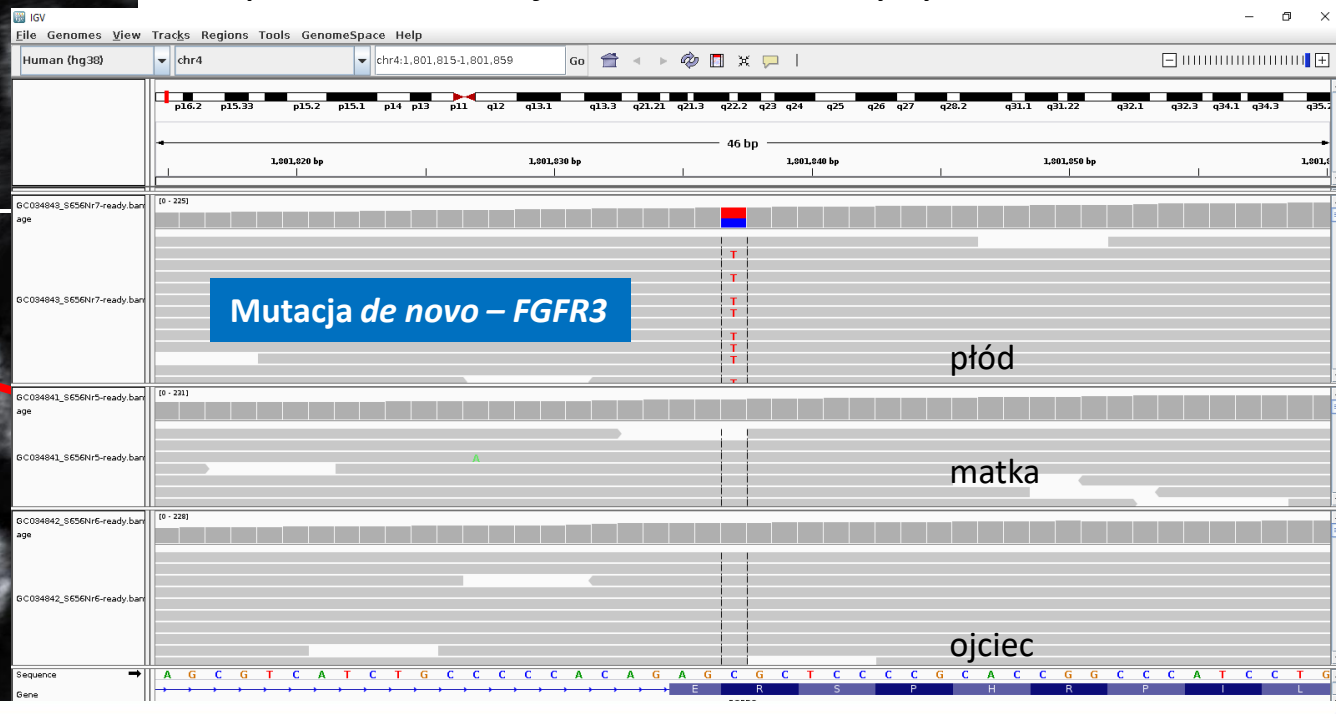


ETFDH
- Acyduria
Glutarowa
typu II





Podejrzenie: dysplazja tanatoforyczna
 Duża głowa, hypoplastyczna
 środkowa część twarzy, **depresja
 nasady nosa**, wąska klatka
 piersiowa, skrajnie krótkie kończyny,



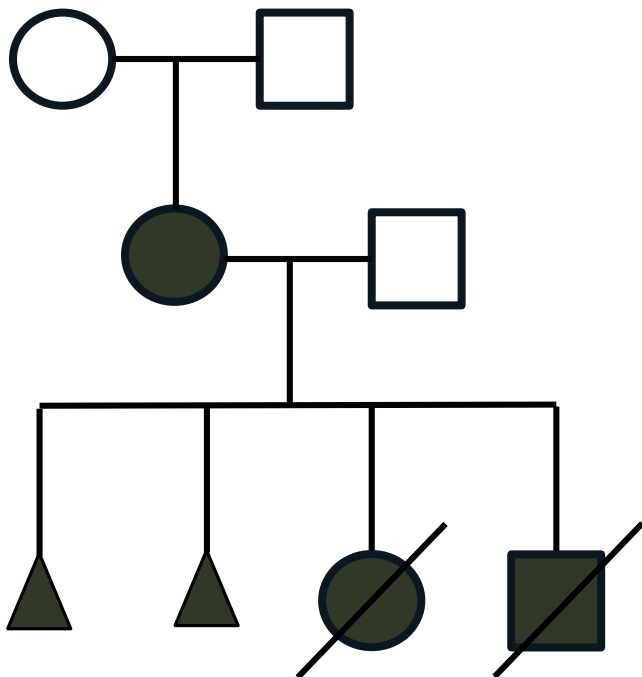


Podejrzenie: osteogenesis imperfecta

Mutacja *de novo* COL1A2

Drugie dziecko tej pary z taki objawami !





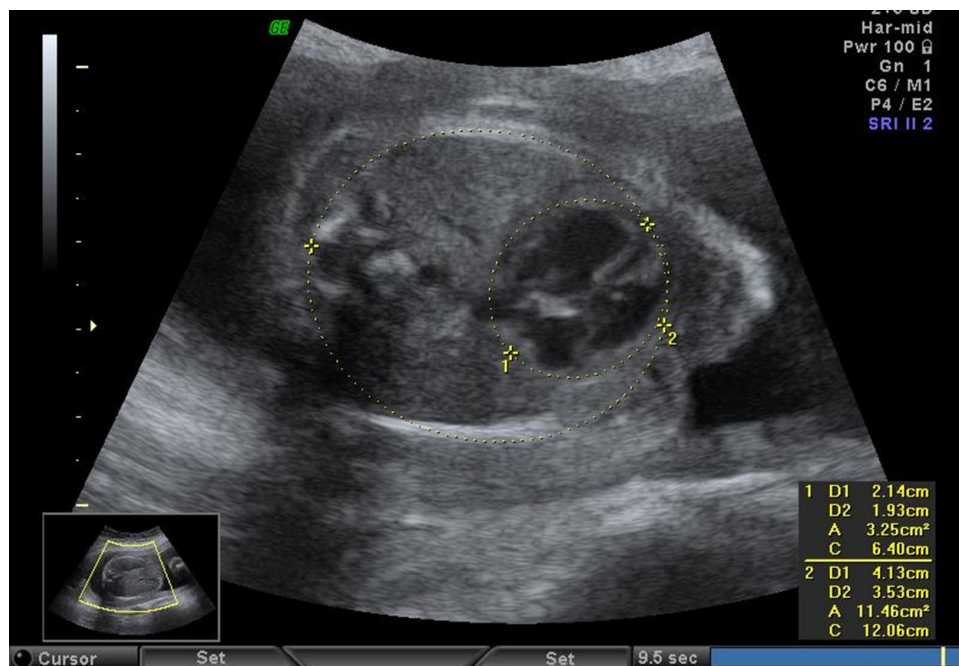
Matka - ASD (zoperowana w 2 roku życia)

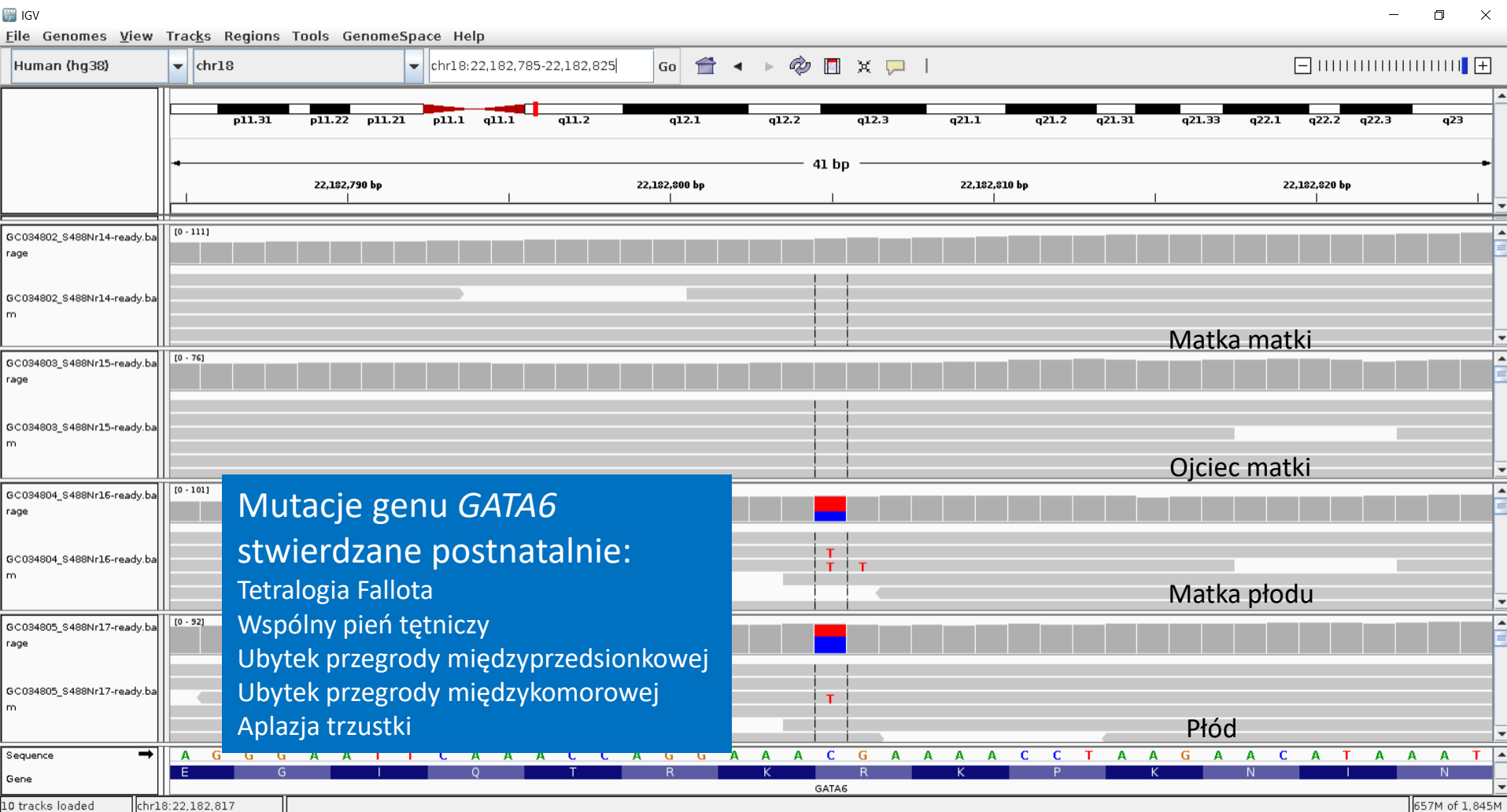
Dwa poronienia – wady serca

III ciążą - Wspólny pień tętniczy, aplazja trzustki

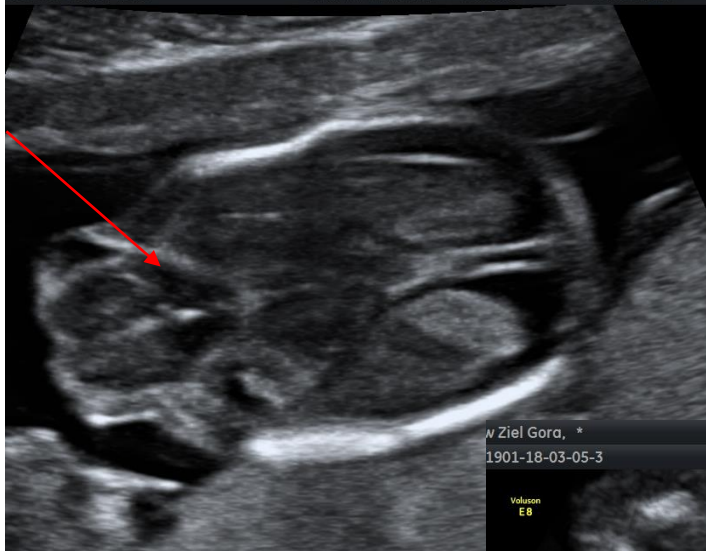
IV ciążą – atrezja zastawki trójdzielnej, dwuodpływowej lewej komory, zwężeniem tętnicy płucnej i ubytkiem w przegrodzie międzyprzedsionkowej

Nieprawidłowy obraz 4 jam serca





13w Ziel Gora, * 9L-D/OB MI 1.2 I Kl. Pol-Gin CMKP Sz. o
D21901-18-03-05-3 6.4cm / 1.4 / 39Hz Tib 0.5 05.03.2018

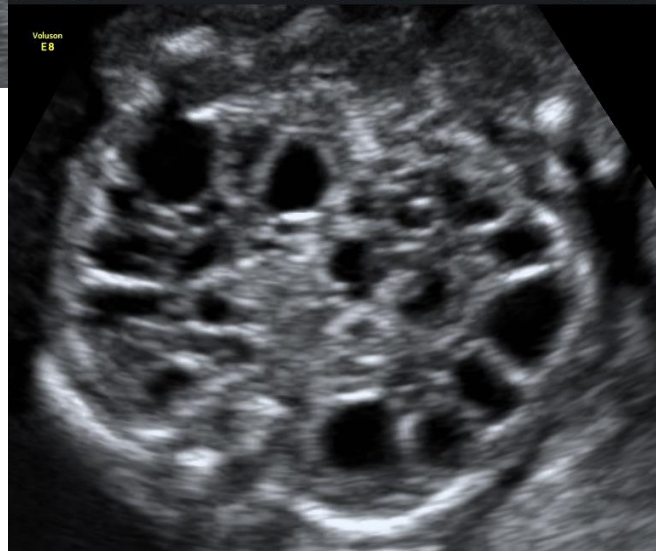


Z. Meckela-Grubera triada objawów

1. przepuklina mózgowa
2. torbielowatość nerek
3. polidaktylia

**Mutacje w genie *CC2D2A* (złożona heterozygota) –
mutacje odziedziczone po rodzicach**

v Ziel Gora, * IC5-9-D/OB MI 1.1 I Kl. Pol-Gin CMKP Sz.
1901-18-03-05-3 4.8cm / 1.5 / 32Hz Tib 0.1 05.03.2018



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl