



Możliwości diagnostyczne zaburzeń ze spektrum autyzmu

Barbara Wiśniowiecka-Kowalnik
Zakład Genetyki Medycznej IMiD

KURS: Choroby genetyczne wieku rozwojowego – możliwości diagnostyczne w erze badań genomowych



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

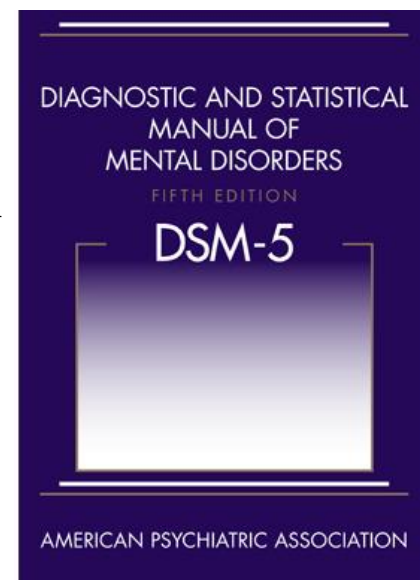
CHARAKTERYSTYKA ASD

- ✓ etiologicznie i klinicznie heterogenna grupa zaburzeń neurorozwojowych
- ✓ różnorodność objawów i stopnia ich nasilenia
- ✓ częstość występowania ASD wynosi ok. 1,4 – 2%
- ✓ stosunek zachorowalności M:K – 4-5:1



KLASYFIKACJA DSM-5

- ✓ dwa osiowe objawy:
 - zaburzenia relacji społecznych oraz upośledzenia umiejętności komunikowania się i rozwoju mowy
 - występowanie ograniczonego repertuaru zainteresowań i zachowań cechującego się schematyzmem
- ✓ ocena ciężkości zaburzenia w oparciu o poziom rozwoju językowego i intelektualnego
- ✓ symptomy zaburzenia muszą być obecne w okresie wczesnego dzieciństwa



WSPÓŁWYSTĘPOWANIE ASD

- ✓ niepełnosprawność intelektualna 25-48%
- ✓ padaczka 15-40%
- ✓ makrocefalia 15-35%
- ✓ ADHD 50%
- ✓ zaburzenia lękowe 30-50%
- ✓ depresja 40%
- ✓ zaburzenia afektywne dwubiegunowe 10%

ETIOLOGIA ASD

✓ CZYNNIKI PRENATALNE:

- infekcje wirusowe w okresie życia płodowego
- leki przeciwpadaczkowe i antydepresyjne przyjmowane w ciąży

✓ CZYNNIKI PERINATALNE:

- głębokie wcześniactwo
- niska masa urodzeniowa
- hipotrofia wewnątrzmaciczna
- związki o działaniu neurotoksycznym



ETIOLOGIA ASD

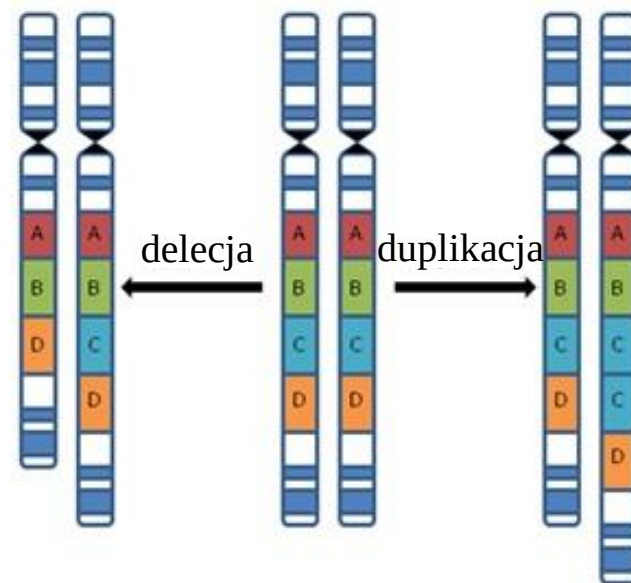
✓ ZAAWANSOWANY WIEK RODZICÓW

- zwiększone ryzyko mutacji *de novo* oraz nieprawidłowości chromosomalnych
- mutacje *de novo* powstają 4-krotnie częściej w komórkach germinalnych ojców niż matek dzieci z ASDs



CZYNNIKI GENETYCZNE

- ✓ podłoże genetyczne: 25-40 %
- ✓ ASDs występuje u ok. 70-90% bliźniąt monozygotycznych
- ✓ ryzyko urodzenie drugiego dziecka z ASD wynosi
~ 20% natomiast trzeciego ~ 30%
- ✓ **aberracje chromosomowe (2-5%)**
 - dotyczą wszystkich chromosomów
 - duplikacje lub triplikacje regionu 15q11q13 (1-3%)



CZYNNIKI GENETYCZNE

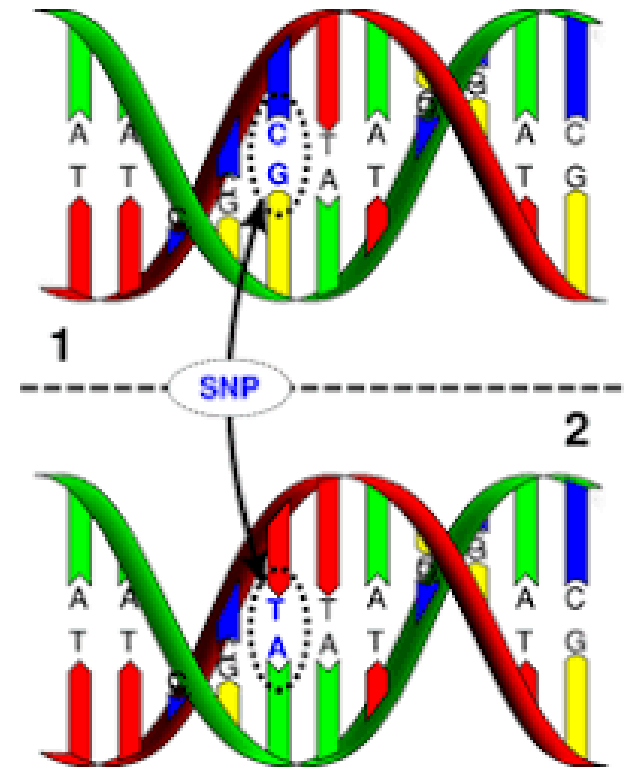
choroby jednogenowe ze współistnieniem ASDs (5-10%)

- ✓ zespół łamliwego chromosomu X (*FMR1*) (1,5-3%)
- ✓ stwardnienie guzowate (*TSC1*, *TSC2*) (1%)
- ✓ zespół Retta (*MECP2*) (1%)
- ✓ zespół Cowdena (*PTEN*)
- ✓ neurofibromatoza typu 1 (*NF1*)
- ✓ zespół Timothy (*CACNA1C*)
- ✓ zespół Smitha, Lemiego i Opitza (*DHCR7*)

CZYNNIKI GENETYCZNE

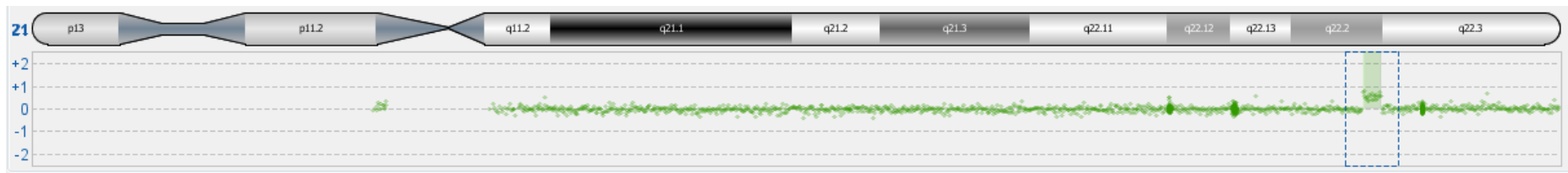
Badania asocjacyjne GWAS (genome-wide association studies)

- ✓ analiza setek tysięcy SNP (single nucleotide polymorphisms)
- ✓ identyfikacja wielu markerów mających udział w powstawaniu ASDs
- ✓ tylko niewielka liczba tych wariantów została stwierdzona w więcej niż jednej grupie badanych osób



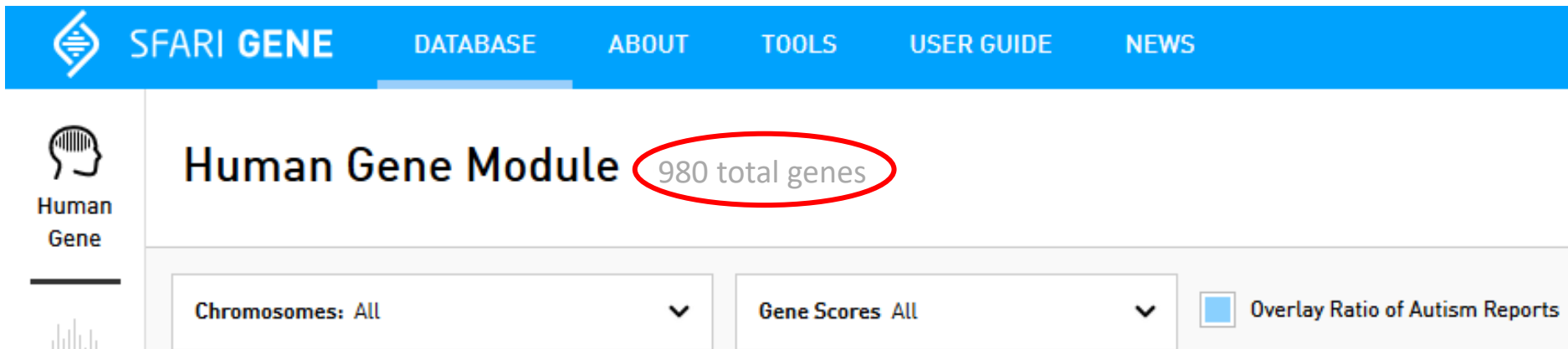
CZYNNIKI GENETYCZNE

- ✓ **zmiany liczby kopii fragmentów DNA (CNVs) (7-13%)**
 - większość CNV to zmiany sporadyczne, niepowtarzające się
 - powtarzające się CNVs: ok. 600 kb CNVs16p11.2 (u 1% pacjentów z ASD), 1q21.1, 15q13.3, 17p11.2, 22q11.2, 16p13.1 oraz mikroduplikacja 7q11.23
 - niepowtarzające się mikrolecje: 2p16.3, 2q37, 7q22q31, 22q13.3 oraz Xp22



CZYNNIKI GENETYCZNE

- ✓ mutacje punktowe *de novo* (5-14%)
 - różna ekspresja i penetracja
 - duża liczba SNV o niepewnym znaczeniu



SFARI GENE DATABASE ABOUT TOOLS USER GUIDE NEWS

Human Gene Module 980 total genes

Chromosomes: All ▼ Gene Scores All ▼ ☐ Overlay Ratio of Autism Reports

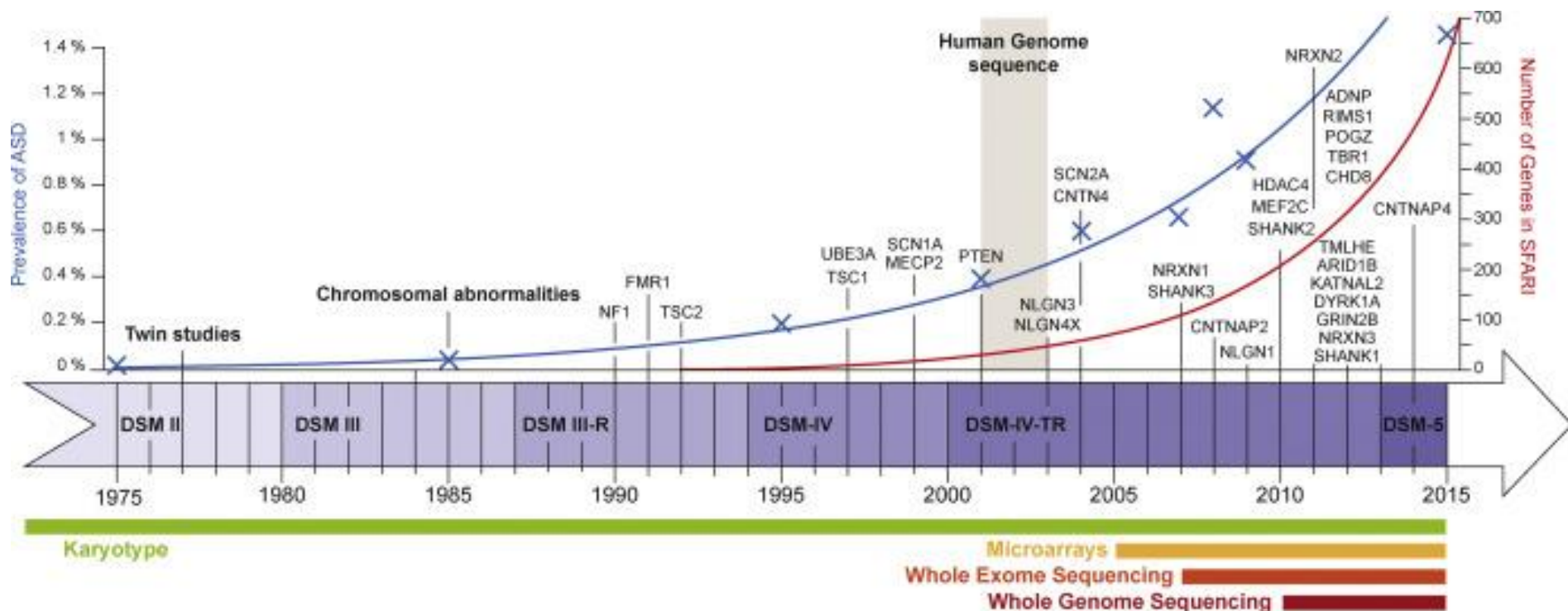
Table 1 Variable expressivity of the pathogenic recurrent copy number variants and single nucleotide variants most commonly identified in ASD cohorts

	ASD	ID/DD	EP	SCZ
CNV				
16p11.2 deletion	X	X	X	
16p11.2 duplication	X	X	X	X
15q11.2-q13.1 (BP2-BP3) duplication	X	X	X	X
15q13.2-q13.3 (BP4-BP5) deletion	X	X	X	X
1q21.1 duplication	X	X	X	X
22q11.2 duplication	X	X	X	
16p13.11 deletion	X	X	X	X
7q11.23 duplication	X	X		X
16p12.2 deletion	X	X	X	X
17q12 deletion	X	X	X	X
SNV				
<i>NRXN1</i>	X	X	X	X
<i>CTNNA3</i>	X	X	X	X
<i>CHD8</i>	X	X	X	X
<i>SCN2A</i>	X	X	X	
<i>ADNP</i>	X	X	X	
<i>PTEN</i>	X	X	X	
<i>SCN1A</i>	X	X	X	
<i>SHANK3</i>	X	X	X	X
<i>DYRK1A</i>	X	X	X	
<i>SYNGAP1</i>	X	X	X	X

Curr Genet Med. Rep. 2016;4:147-153.

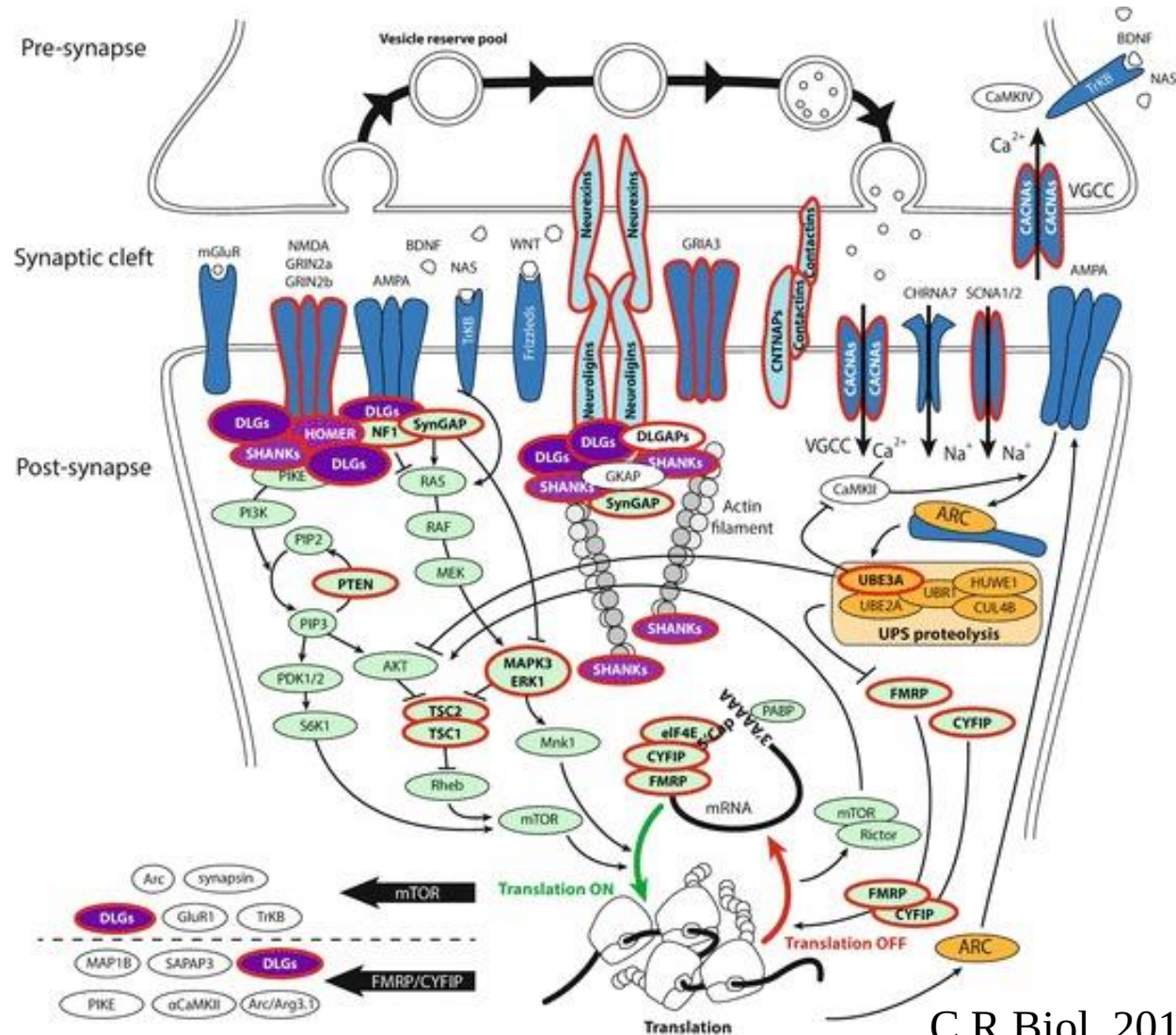


BADANIA ETIOLOGII GENETYCZNEJ ASD



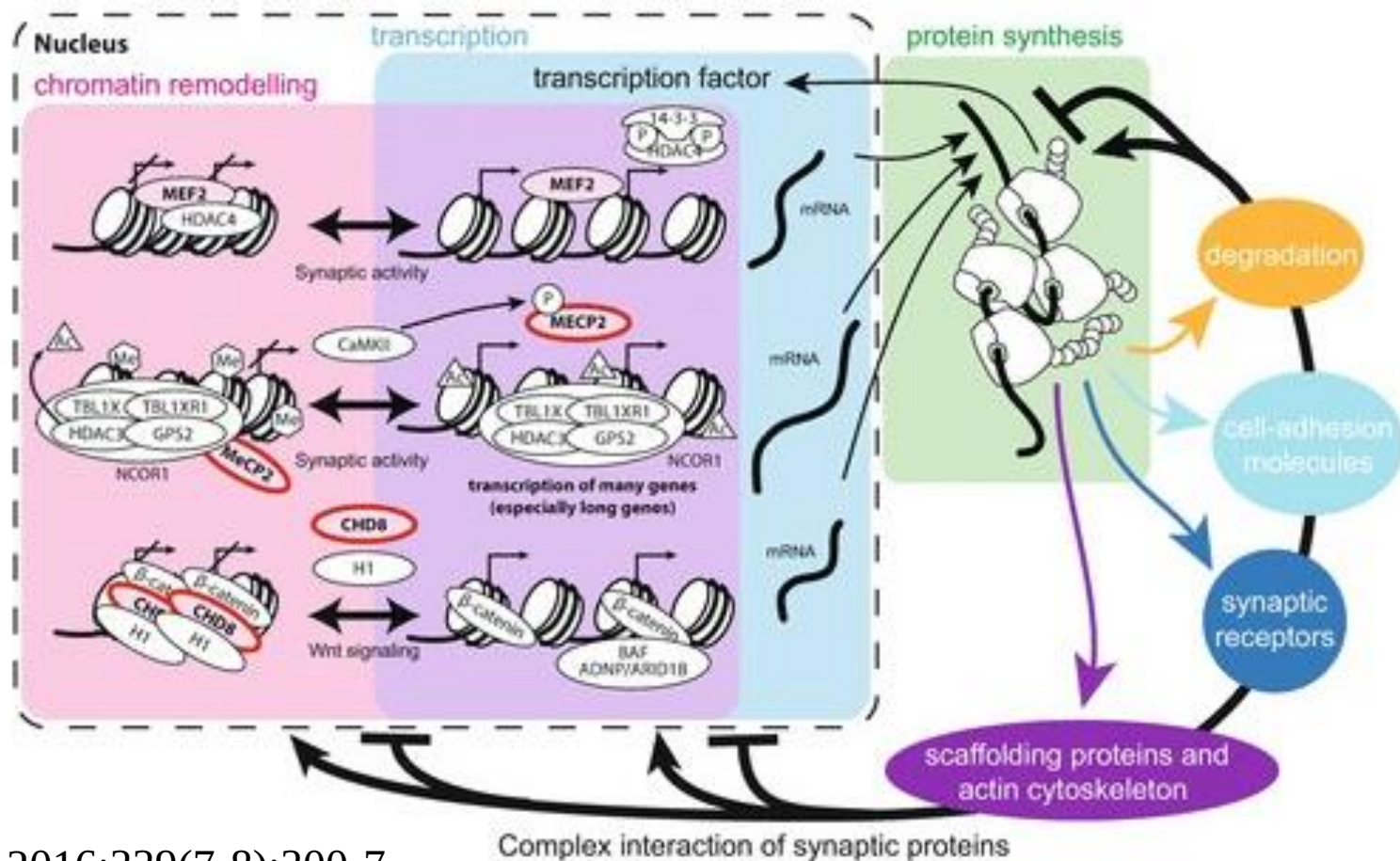
C R Biol. 2016 Jul-Aug;339(7-8):300-7.

PATOMECHANIZM ASD



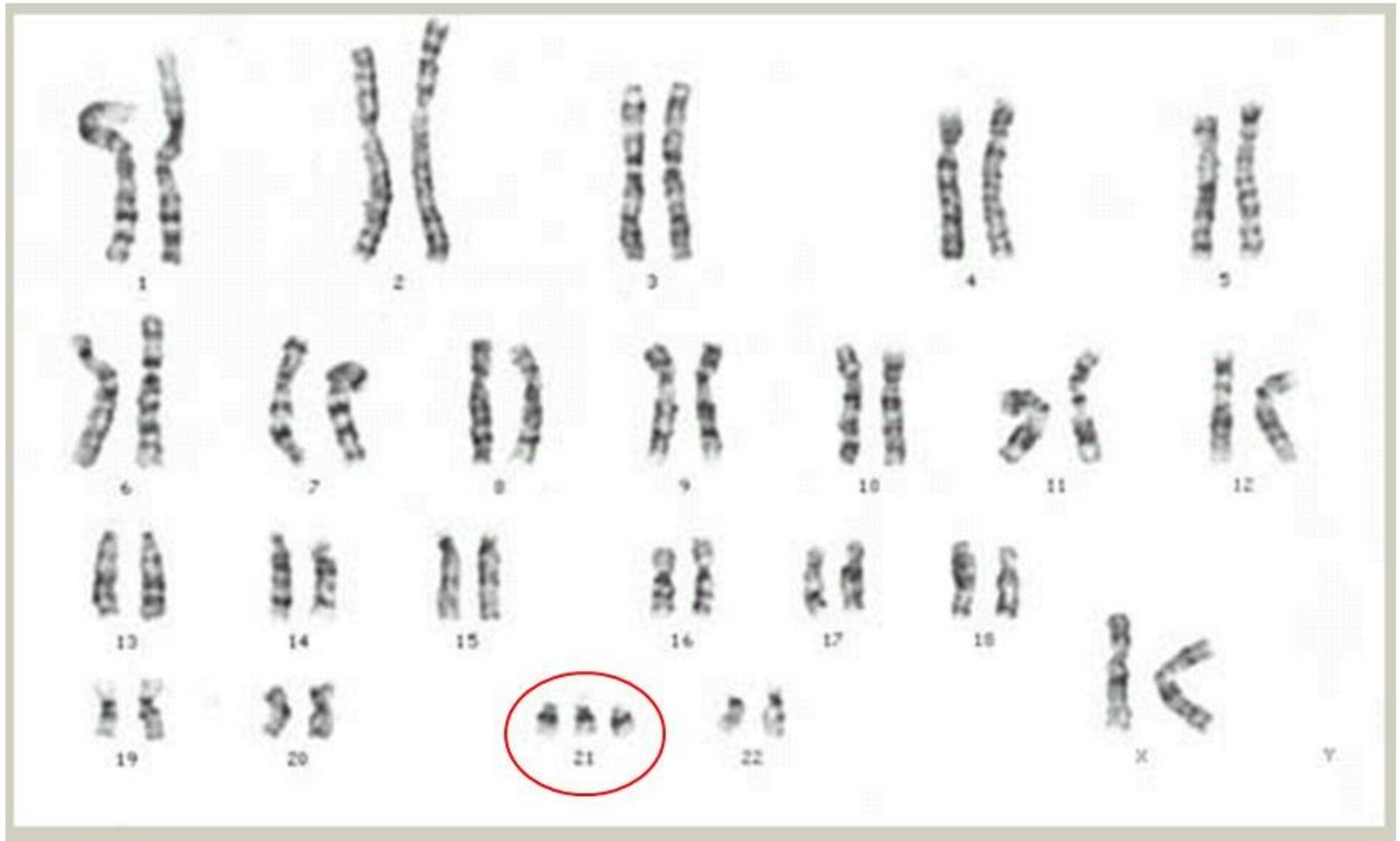
C R Biol. 2016;339(7-8):300-7

PATOMECHANIZM ASD



C R Biol. 2016;339(7-8):300-7

KARIOTYP



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



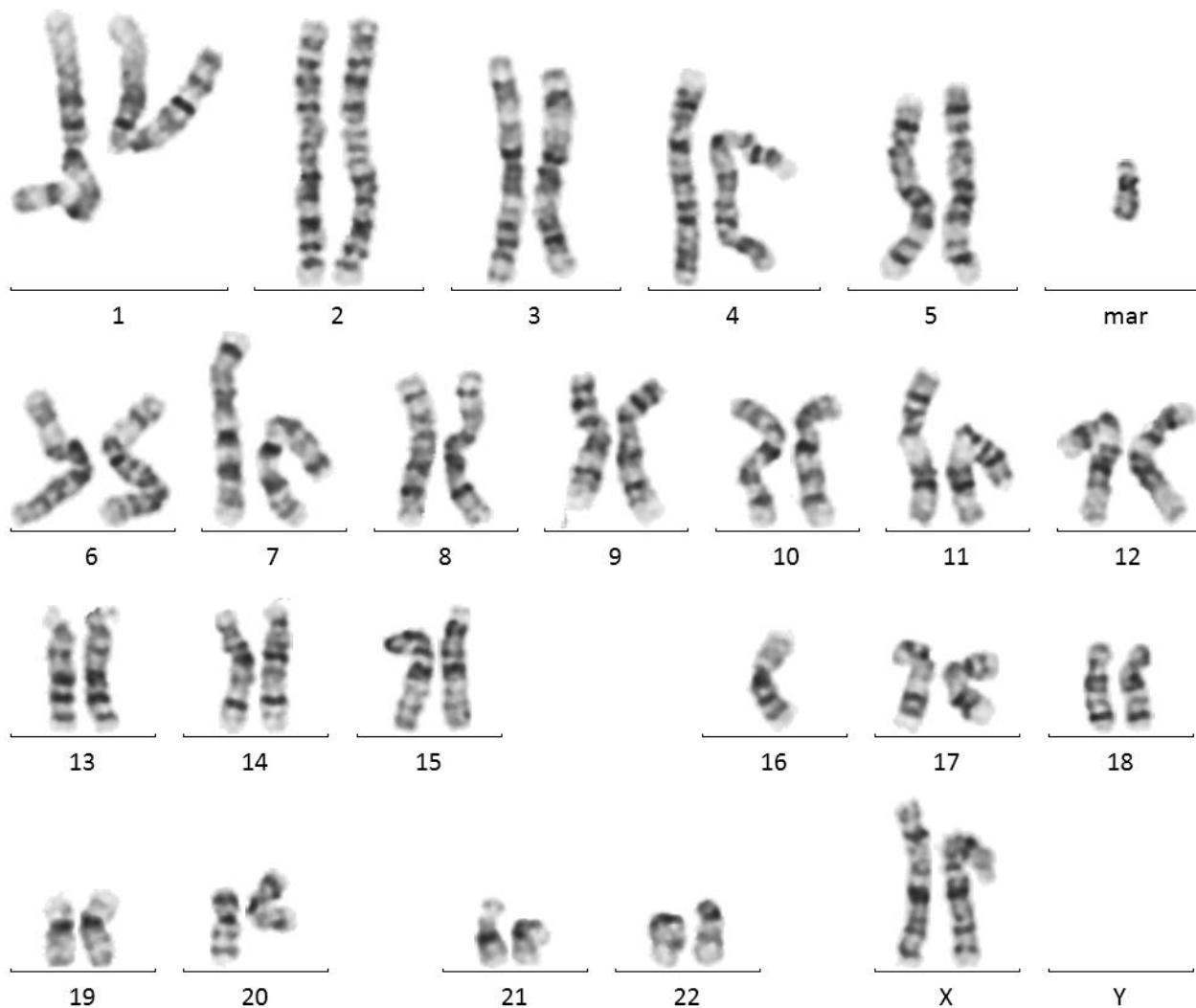
Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

KARIOTYP



47,XX,+ mar

MLPA

15q11q13

Length (nt)	SALSA MLPA probe	Gene	Exon	Ligation site NM_sequence	Partial sequence (24 nt adjacent to ligation site)	Distance to next probe
214 ¥	21014-L29483	SNRPN-HB2-85			AAGAAATCCCTT-CCAGGAGGGCTC	10.2 kb
475	12720-L13795	SNRPN-HB2-85			AAGTTCCTTAAAC-GTCATCGGCTTG	277.9 kb
UBE3A gene (NM_130838.1) stop codon 2601-2603 (ex10)						
256 ¥	01517-L12925	UBE3A	Exon 9(13)	2368-2369	TCATTCATTAC-AGATGAACAGAA	14.2 kb
244	10886-L14677	UBE3A	Exon 8(12)	2336-2337	TCTGTCTGATT-AGGTGAGGTACT	2.4 kb
142	10883-L11553	UBE3A	Exon 5(9)	1896-1897	TCTACAGGAAGC-TAATGGGGAATA	14.8 kb
160	04620-L14668	UBE3A	Exon 3(7)	614-615	TCTTCCTCAAGG-ATAGGTGATAGC	4.2 kb
197	10880-L11550	UBE3A	Exon 2(6)	94-95	CTACCACCACTT-AACTGAGGGCTG	312.1 kb
start codon 45-47 (ex1)						
ATP10A gene (NM_024490.3) stop codon 4604-4606 (ex21)						
270	11165-L12883	ATP10A	Exon 16	3303-3304	TGCACTGCCGAA-ATTCGATACATC	175.0 kb
136	12964-L14669	ATP10A	Exon 1	375-376	GGCCAACGTGTA-CITTTGCTTCAT	685.2 kb
start codon 107-109 (ex1)						
GABRB3 gene (NM_021912.4) stop codon 1484-1486 (ex9)						
220	01515-L09339	GABRB3	Exon 9(12)	1233-1234	CGATACCAGGAA-TTCAGCAATATC	13.1 kb
292	10875-L11545	GABRB3	Exon 8(11)	10 nt before exon 8(11)	CACCACTTTGTT-TCTTTTCTAGGG	6.5 kb
382	10874-L11544	GABRB3	Exon 7(10)	796-797	AGGAACATTGGA-TACTTCATCTCT	12.6 kb
148	10872-L11542	GABRB3	Exon 6(9)	18 nt after exon 6(9)	CCTGCATCCACT-TATAGTCCCTTC	3.1 kb
319	10870-L11540	GABRB3	Exon 5(8)	29 nt before exon 5(8)	CAGCCCTTCTTT-AATATCTTCCT	38.0 kb
184	10868-L11538	GABRB3	Exon 4(7)	376-377	GGGATCCCTCTC-AACCTCACGCTT	151.0 kb
355	10867-L11537	GABRB3	Exon 3(4)	248-249	GTCCCCGGTCT-CGCTGGGGATGA	1201.5 kb
start codon 65-67 (ex1)						
OCA2 gene (NM_000275.2) stop codon 2625-2627 (ex24)						
436	02040-L01553	OCA2	Exon 22	2420-2421	CCGCTCATGTAT-GCCCTGGCCTTC	247.8 kb
445	02041-L03725	OCA2	Exon 1	88-87 reverse	TGCACCTTACCT-GCGCACTTGCAG	1178.8 kb
start codon 111-113 (ex2)						
202	01314-L00867	APBA2			CACCACCCACTT-GATTTTTTTTCAT	152.0 kb
178	08377-L08231	NDNL2			CTCTTGGGTTCA-AGTTCCACCAGC	552.2 kb
300 <	08389-L14671	TJP1			CACAGGCTGAGT-GGAGTGTCTTTC	1180.5 kb
373	08397-L14672	TRPM1			ATGGACATCCTA-GGAATGTGAAT	370.6 kb
166	08376-L08230	KLF13			TTGAACCCCTT-TCTCAGGGATGG	739.3 kb
286	12956-L08237	CHRNA7			AGACTGTTCGTT-TCCAGATGGCC	568.0 kb
492	12954-L14464	SCG5	Exon 3	NM_003020.3; 421-422	TGACTGGAGACA-ACATTCCTAAGG	16.8 kb
427 ¥	12951-L29660	SCG5	Exon 6	NM_003020.3; 806-807	TCAGCATGGCTT-ATGTGCACGTGT	

16p11

Length (nt)	SALSA MLPA probe	Gene detected	Partial sequence (24 nt adjacent to ligation site)	Mapview 36 location (hg18)	Distance to next probe
		<i>p-telomere</i>			
483	11677-L12448	LAT	ACCATTTTGTAT-CCAAGGGGCATC	28.904647	678.2 kb
364	11672-L12443	SPN	CCATCAAGATGT-CATCAGTGCCCC	29.582828	145.5 kb
238 <	11669-L12440	MAZ	CCACGGCAGCAT-ACCTGCGCATCC	29.728356	0.8 kb
420 < ¥	11673-L29557	MAZ	GAAGAAATGTTT-TCTTAGGGGAAT	29.729166	23.6 kb
346	00550-L22423	MVP	GTCGTGGAGATC-ATTCAGGCCACC	29.752775	65.1 kb
208	11668-L12439	SEZ6L2	GCAGCCAGATTA-CTTAGAGAGGCA	29.817845	95.7 kb
454	11674-L12445	HIRIP3	GGCAGCCTCAA-AGGCAGTTGAGG	29.913518	0.5 kb
172	11667-L14670	HIRIP3	CCAGGGAAGACA-AACTGGACCTTA	29.913975	14.0 kb
226	13162-L12447	DOC2A	CACCTGCTGCCT-GGAGCCTGTAAG	29.928004	108.5 kb
465	11675-L12446	MAPK3	CTGGATCAGCTC-AACCACATTCTG	30.036474	236.3 kb
337	11671-L12442	CD2BP2	GGAAGGCCACTT-TGATGCCGATGG	30.272761	
		<i>centromere</i>			

Gen SHANK3

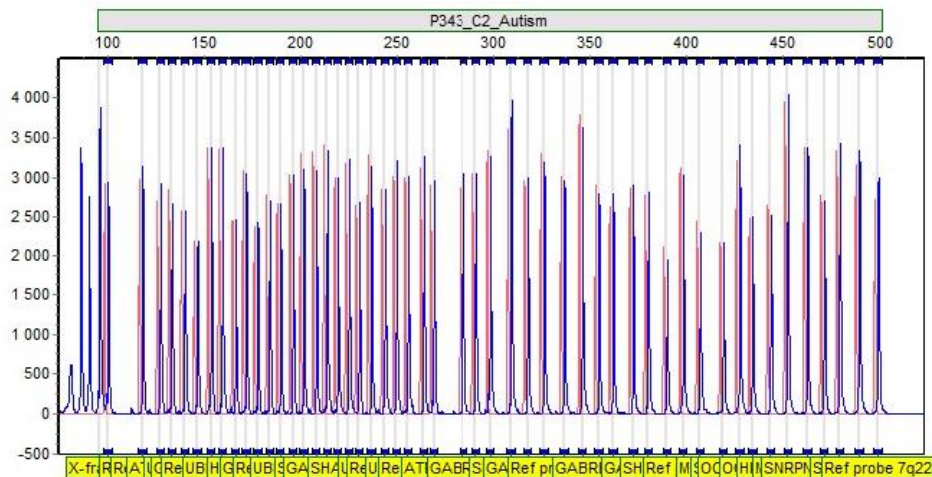
Length (nt)	SALSA MLPA probe	SHANK3 Exon	Ligation site NM_033517.1	Partial sequence (24 nt adjacent to ligation site)	Distance to next probe
		start codon	1-3 (ex 1)		
310 < ¥	20567-L14007		288-289	AAGCGCGCAGTT-TATGCCAGAAC	27.6 kb
391 <	14190-L15800	Exon 14(15)	1749-1750	GAGGGCTTTGGT-TTTGTGCTCCGG	18.1 kb
232 <	06787-L07383	Exon 21(22)	4481-4482	ACCAACTGTGAT-CAGTGAGCTCAG	
		stop codon	5194-5196 (ex 22)		

KIT P343

MLPA - WYNIK PRAWIDŁOWY

MLPA Analysis Report - SoftGenetics	
Software: GeneMarker V1.75	Analysis Type: MLPA
Project: Untitled	Compare Type: MLPA Ratio
Technician:	Normalization By: Population Normalization
Report Time: 06/25/2019 - 11:15:44	Quantification By: Peak Height
Panel: P343_C2_Autism	Classification: Loss < 0.75 <= Equivalent <= 1.30 < Gain
Control: Synthetic Control Sample	Report Value Type: Peak Ratio
Synthetic Used: 110982_F01.fsa /// 110988_G01.fsa /// 110989_H01.fsa	

110982_F01.fsa

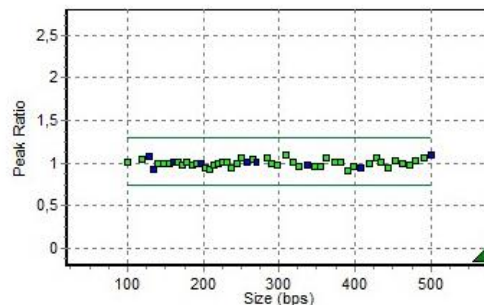


Sample Name: 110982

Machine: 3500 Instrument

Run Time: 06/24/2019 - 14:49:18 -> 06/24/2019 - 15:33:43

Conclusion		
	Date	Initial
Authorization 1		
Authorization 2		

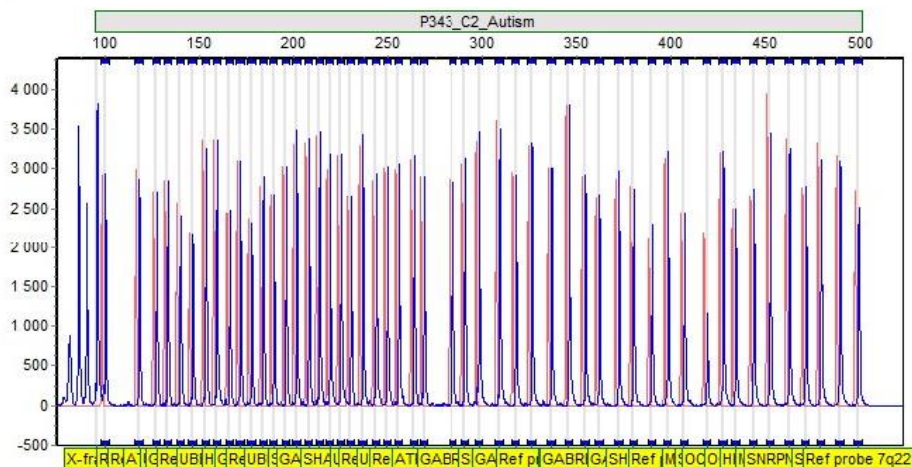


Probe Name	Bin Size	110982_F01
1 APBA2	208.1	0.929
2 ATP10A-exon 1	140.1	1.000
3 ATP10A-exon 1	284.5	1.067
4 CD2BP2	346.5	0.958
5 CHRNA7	291.3	1.000
6 DOC2A	230.4	1.016
7 GABRB3-exon 1	390.2	0.912
8 GABRB3-exon 1	298.9	0.979
9 GABRB3-exon 1	225.0	1.016
10 GABRB3-exon 4	362.3	1.062
11 GABRB3-exon 7	189.6	0.998
12 GABRB3-exon 8	326.7	0.970
13 GABRB3-exon 9	153.7	1.001
14 HIRIP3-exon 3	177.8	1.021
15 HIRIP3-exon 4	452.7	1.025
16 KLF13	171.9	0.987
17 LAT	479.5	1.026
18 MAPK3-exon 5	462.8	1.000
19 MAZ-exon 5	243.7	1.002
20 MAZ-exon 6	419.3	1.000
21 MVP	354.9	0.961
22 NDNL2	184.1	0.978
23 OCA2-exon 1	443.9	0.950
24 OCA2-exon 22	434.4	1.007
25 Ref probe 11q1	159.5	1.009
26 Ref probe 11q2	255.7	1.010
27 Ref probe 12q2	133.6	0.936
28 Ref probe 17q1	127.6	1.080
29 Ref probe 19p1	196.2	1.001
30 Ref probe 1q44	269.0	1.021
31 Ref probe 3q1	337.1	0.984
32 Ref probe 7p14	407.3	0.941
33 Ref probe 7q22	499.3	1.100
34 SCG5-exon 3	489.5	1.059
35 SCG5-exon 6	427.7	1.062
36 SEZ6L2	213.7	0.975
37 SHANK3-exon 1	398.6	0.970
38 SHANK3-exon 2	236.6	0.951
39 SHANK3-exon 3	318.2	1.012
40 SNRPN-HB2-85-	219.3	1.003
41 SNRPN-HB2-85-	471.4	0.979
42 SPN	372.7	1.014
43 TJP1	309.7	1.101
44 TRPM1	380.5	1.012
45 UBE3A-exon 12	249.7	1.064
46 UBE3A-exon 13	263.8	1.050
47 UBE3A-exon 6	201.7	0.939
48 UBE3A-exon 7	166.4	1.011
49 UBE3A-exon 9	146.7	1.002
50 X-fragment	100.4	1.007
51 Y-fragment	118.5	1.053

rsa 16p11.2(MAZexon6)x1

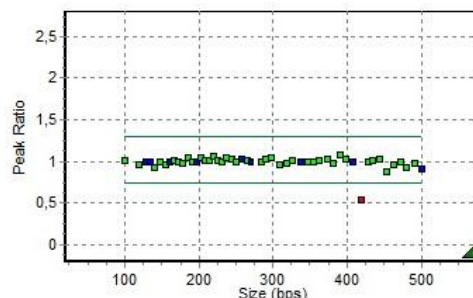
MLPA Analysis Report - SoftGenetics	
Software: GeneMarker V1.75	Analysis Type: MLPA
Project: Untitled	Compare Type: MLPA Ratio
Technician:	Normalization By: Population Normalization
Report Time: 06/25/2019 - 11:14:16	Quantification By: Peak Height
Panel: P343_C2_Autism	Classification: Loss < 0.75 <= Equivalent <= 1.30 < Gain
Control: Synthetic Control Sample	Report Value Type: Peak Ratio
Synthetic Used: 110982_F01.fsa /// 110988_G01.fsa /// 110989_H01.fsa	

110988_G01.fsa



Sample Name: 110988
Machine: 3500 Instrument
Run Time: 06/24/2019 - 14:49:18 -> 06/24/2019 - 15:33:43

Conclusion		
	Date	Initial
Authorization 1		
Authorization 2		



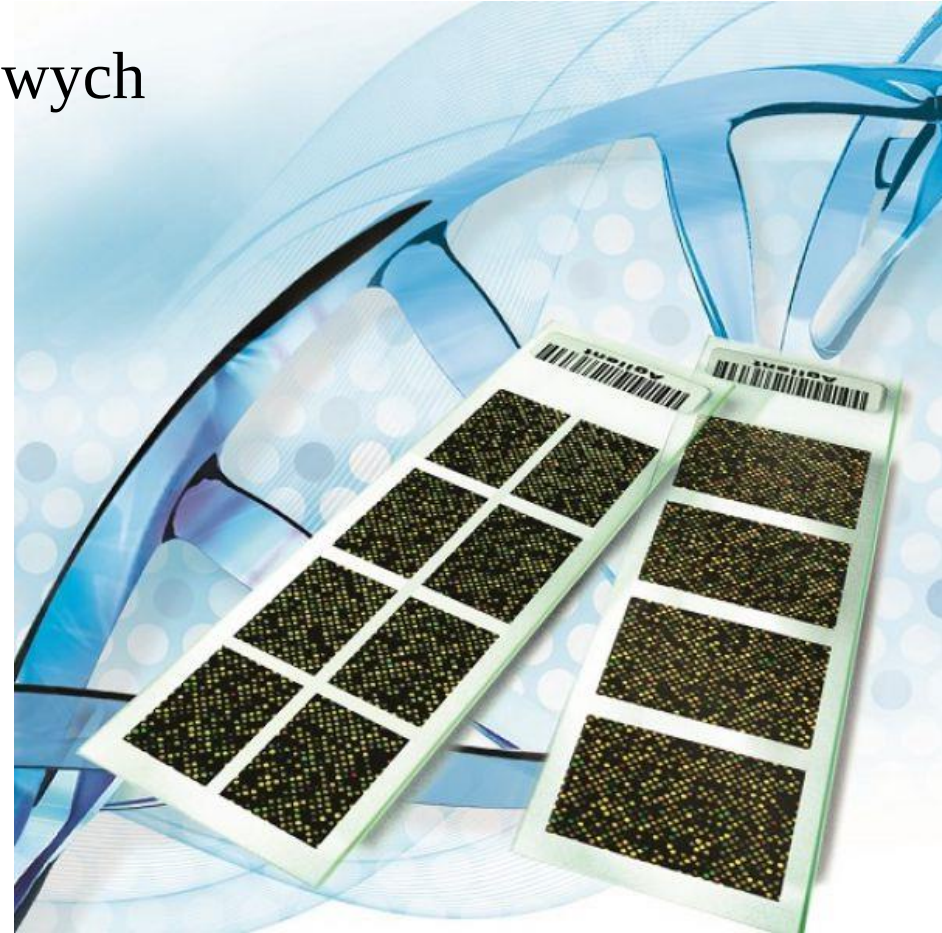
	Probe Name	Bin Size	110988_G01
1	APBA2	208.1	1.016
2	ATP10A-exon 1	140.1	0.934
3	ATP10A-exon 14	284.5	0.992
4	CD2BP2	346.5	1.003
5	CHRNA7	291.3	1.023
6	DOC2A	230.4	1.002
7	GABRB3-exon 1	390.2	1.083
8	GABRB3-exon 1	298.9	1.039
9	GABRB3-exon 1	225.0	1.006
10	GABRB3-exon 4	362.3	1.016
11	GABRB3-exon 7	189.6	1.003
12	GABRB3-exon 8	326.7	1.008
13	GABRB3-exon 9	153.7	0.967
14	HIRIP3-exon 3	177.8	0.977
15	HIRIP3-exon 4	452.7	0.874
16	KLF13	171.9	1.001
17	LAT	479.5	0.935
18	MAPK3-exon 5	462.8	0.967
19	MAZ-exon 5	243.7	1.034
20	MAZ-exon 6	419.3	0.536
21	MVP	354.9	1.004
22	NDNL2	184.1	1.046
23	OCA2-exon 1	443.9	1.029
24	OCA2-exon 22	434.4	1.007
25	Ref probe 11q1	159.5	1.001
26	Ref probe 11q2	255.7	1.022
27	Ref probe 12q1	133.6	1.001
28	Ref probe 17q1	127.6	1.004
29	Ref probe 19p1	196.2	1.001
30	Ref probe 1q4	269.0	1.001
31	Ref probe 3q1	337.1	1.001
32	Ref probe 7p14	407.3	1.000
33	Ref probe 7q22	499.3	0.919
34	SCG5-exon 3	489.5	0.982
35	SCG5-exon 6	427.7	1.003
36	SEZ6L2	213.7	1.016
37	SHANK3-exon 1	398.6	1.028
38	SHANK3-exon 2	236.6	1.044
39	SHANK3-exon 3	318.2	0.984
40	SNRPN-HB2-85-	219.3	1.061
41	SNRPN-HB2-85-	471.4	1.000
42	SPN	372.7	1.036
43	TJP1	309.7	0.968
44	TRPM1	380.5	0.985
45	UBE3A-exon 12	249.7	1.005
46	UBE3A-exon 13	263.8	1.015
47	UBE3A-exon 6	201.7	1.052
48	UBE3A-exon 7	166.4	1.010
49	UBE3A-exon 9	146.7	0.992
50	X-fragment	100.4	1.007
51	Y-fragment	118.5	0.962

delecja 6-tego eksonu
genu *MAZ*

pacjent z zespołem Aspergera

CytoSure Autism Research Array

- ✓ 180 tys. sond oligonukleotydowych
- ✓ format 4x180k
- ✓ pokrycie eksonowe
- ✓ 227 genów mogących odgrywać istotną rolę w patogenezie ASD



WYNIKI BADAŃ aCGH

Przebadano 628 pacjentów z ASD

129 CNVs u 98 pacjentów (15,6%)

55 aberracji patogennych lub
potencjalnie patogennych (8,8%)

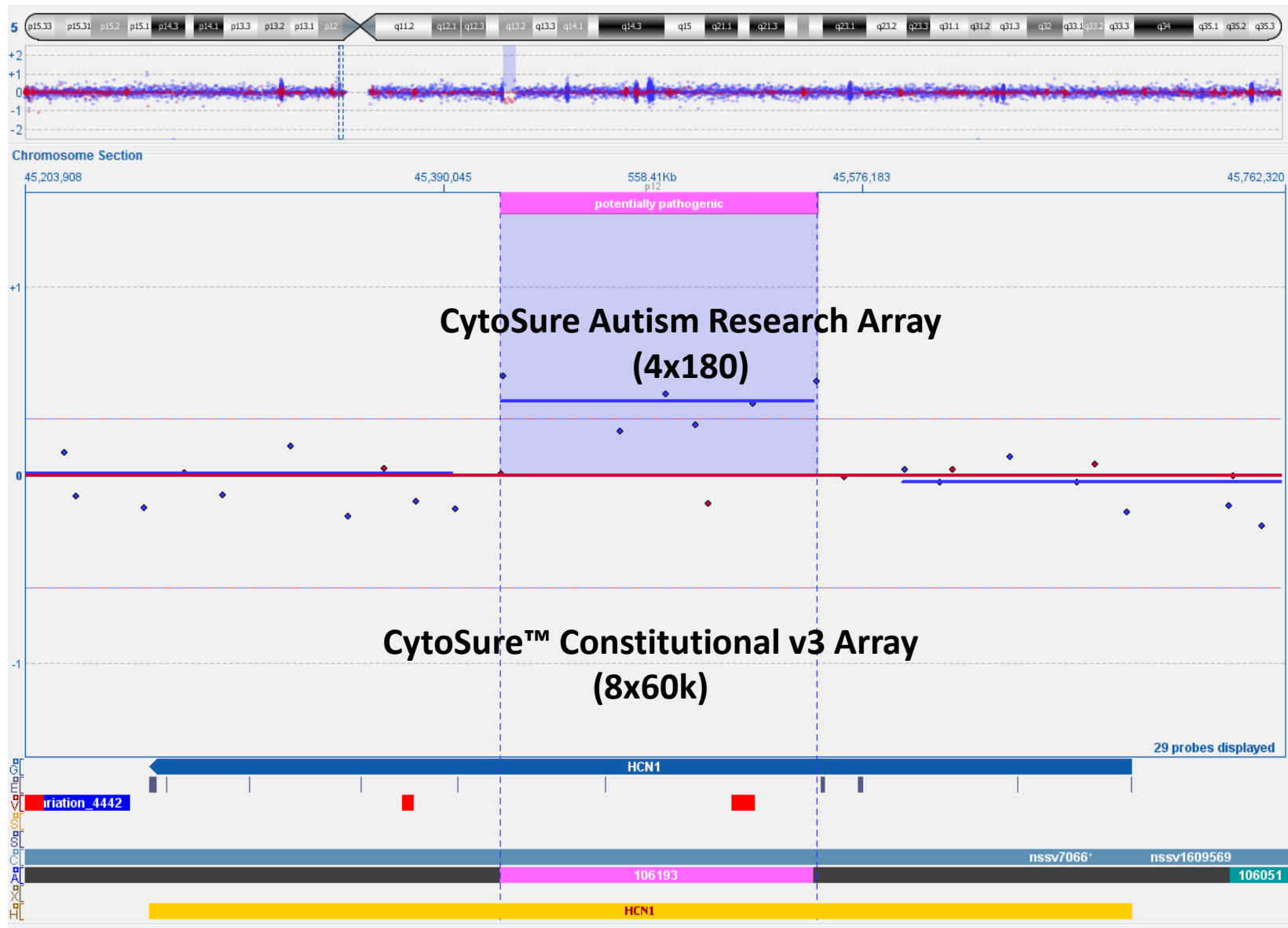
74 zmian VOUS
u 64 pacjentów (10,2%)

✓ rozmiar 2,8 kpz – 8,1 Mpz

✓ 58 zmian nie zostałaaby stwierdzona przy zastosowaniu

CytoSure Constitutional v3 Array (8x60k)

arr[GRCh37] 5p12(45,415,173-45,554,603)x3 dn ~140 kpz



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



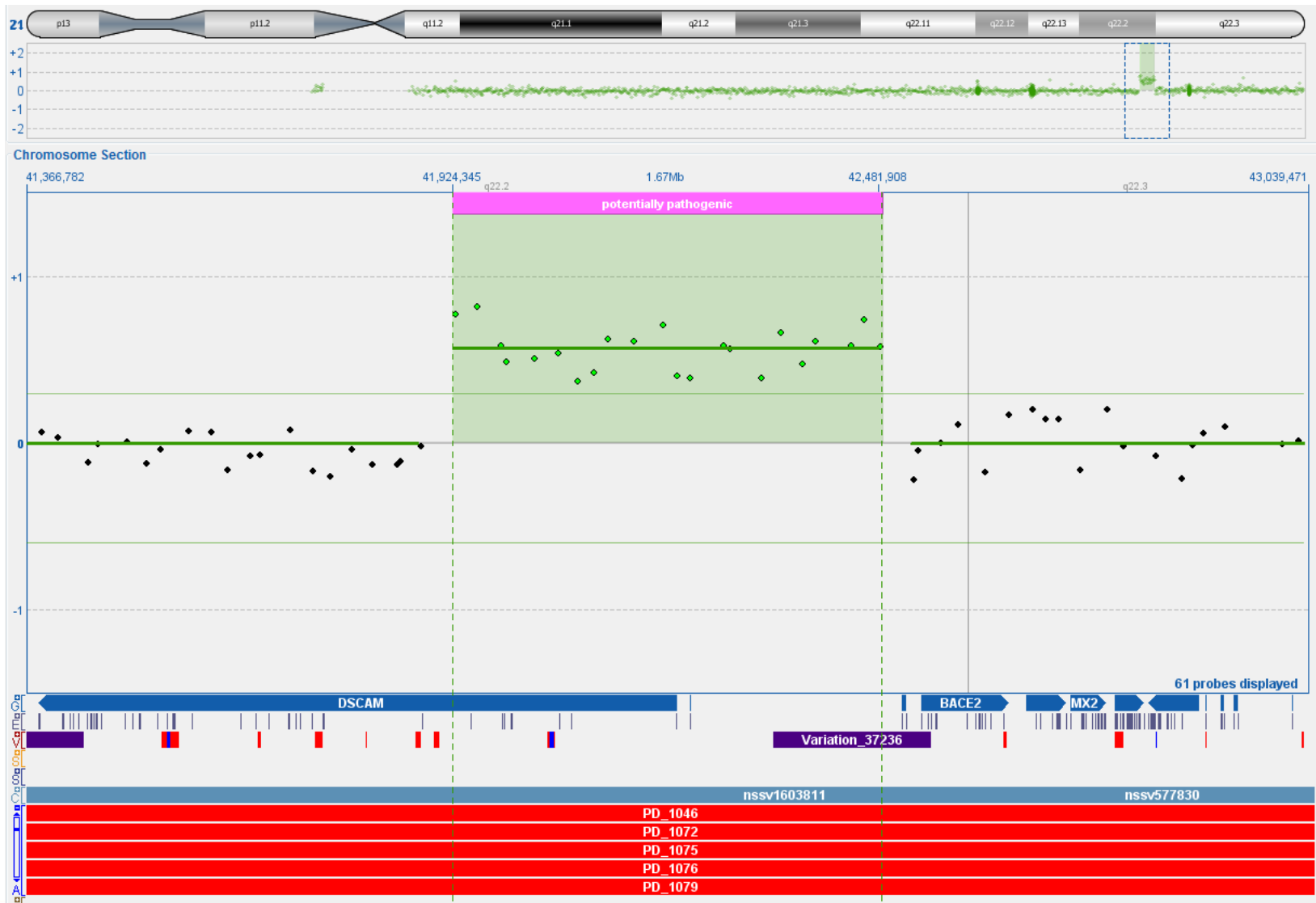
Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny

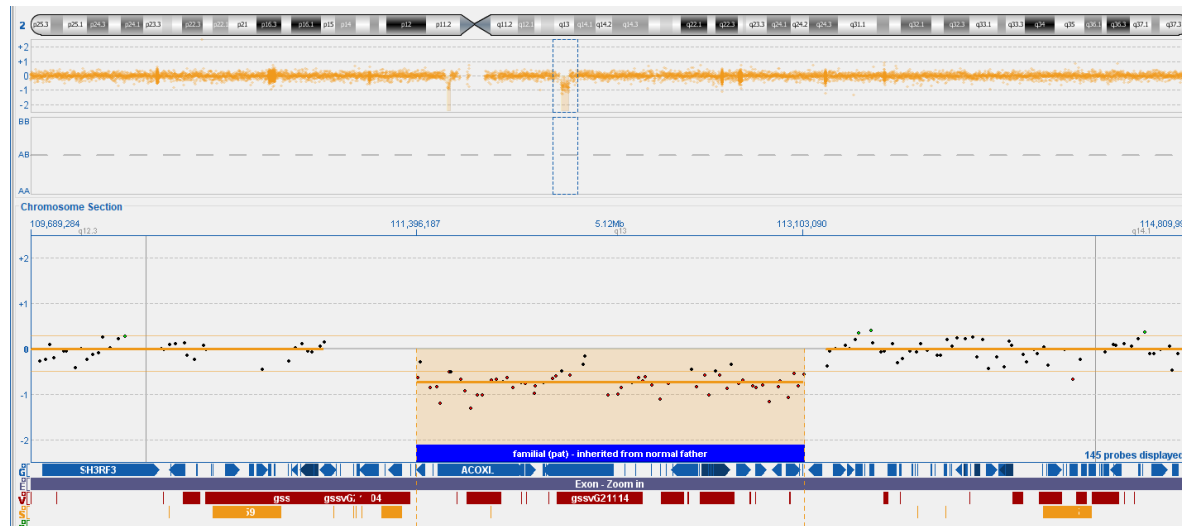
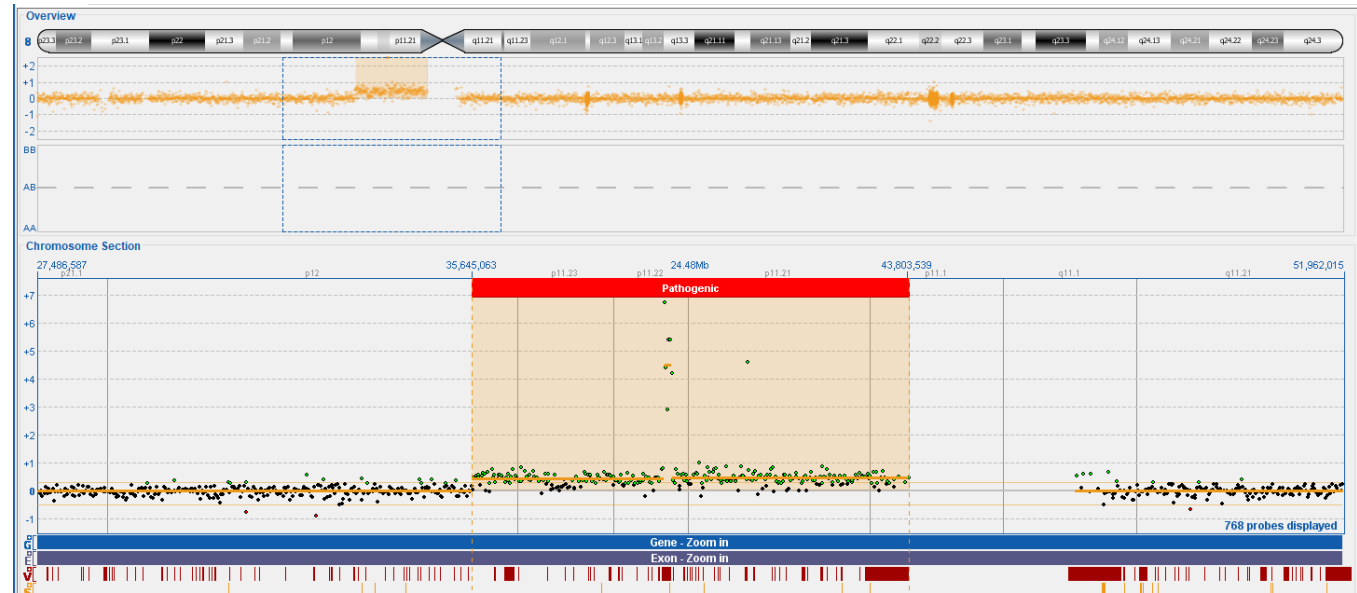


edu-metgen.imid.med.pl

arr[GRCh37] 21q22.2(41924345_42481908)x3 ~ 558 kpz



arr[GRCh37] 2q13(111396187_113103090)x1,8p12p11.1(35645063_43803539)x3



pacjent z niepełnosprawnością intelektualną w stopniu lekkim, hipotonia, zaburzenia ze spektrum autyzmu, zespołem cech dysmorficznych, wadą kończyn dolnych, syndaktylią



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

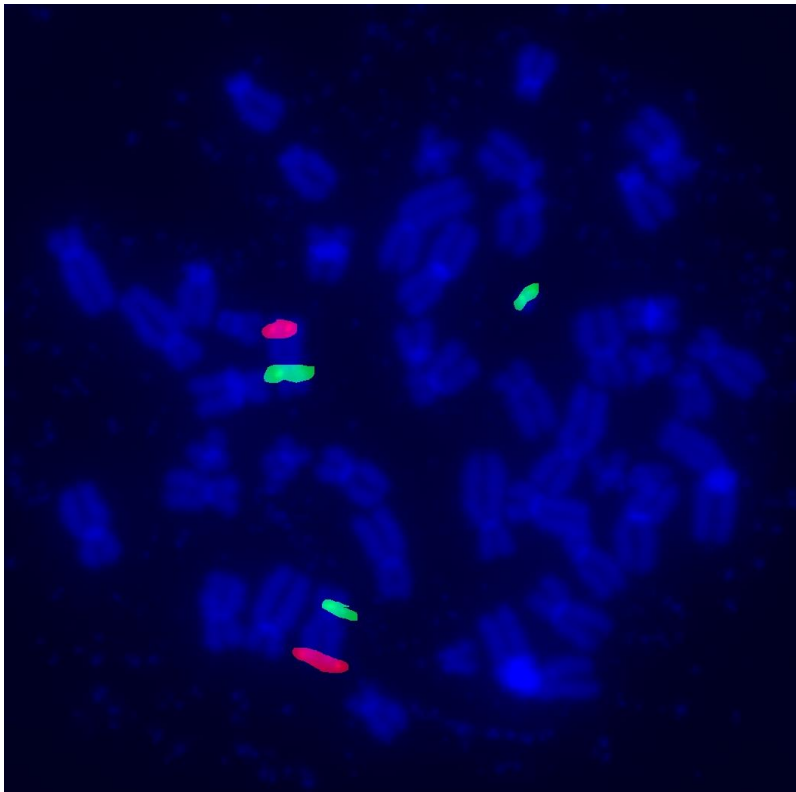
Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



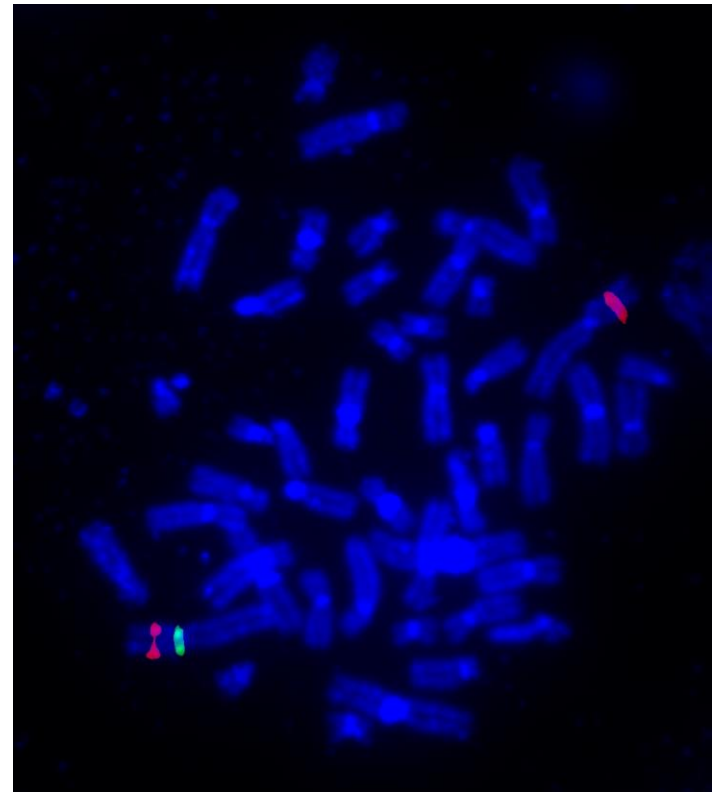
edu-metgen.imid.med.pl

ish del(2)(q13q13)(RP11-803D5-) pat,der(?)(8p12)(RP11-380B11+).
arr[GRCh37] 2q13(111396187_113103090)x1 pat, 8p12p11.1(35645063_43803539)x3 dn

sygnały zielone – 8p12
sygnały czerwone – 8q24.22



sygnały zielone – 2q13
sygnały czerwone – 2p21



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



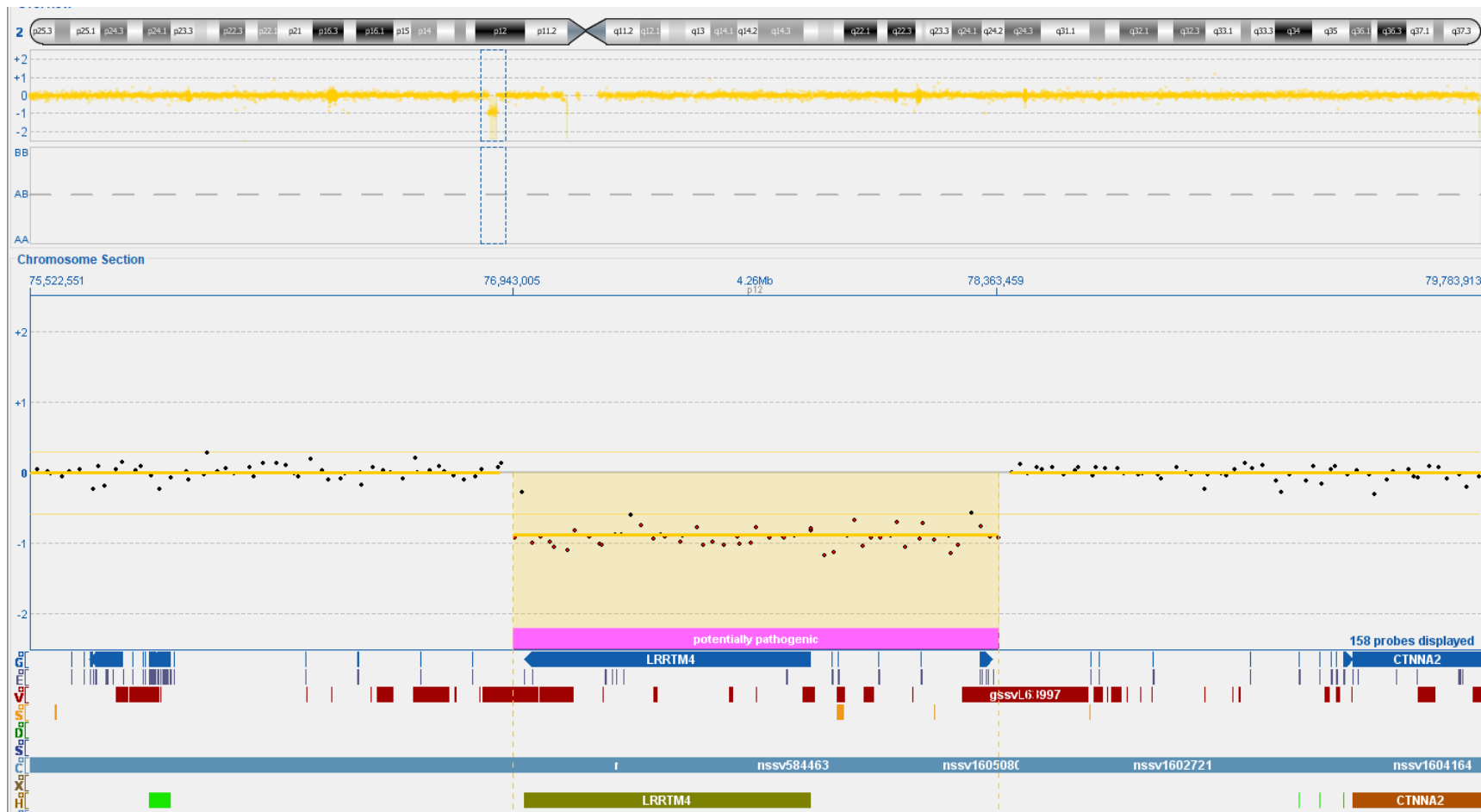
Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



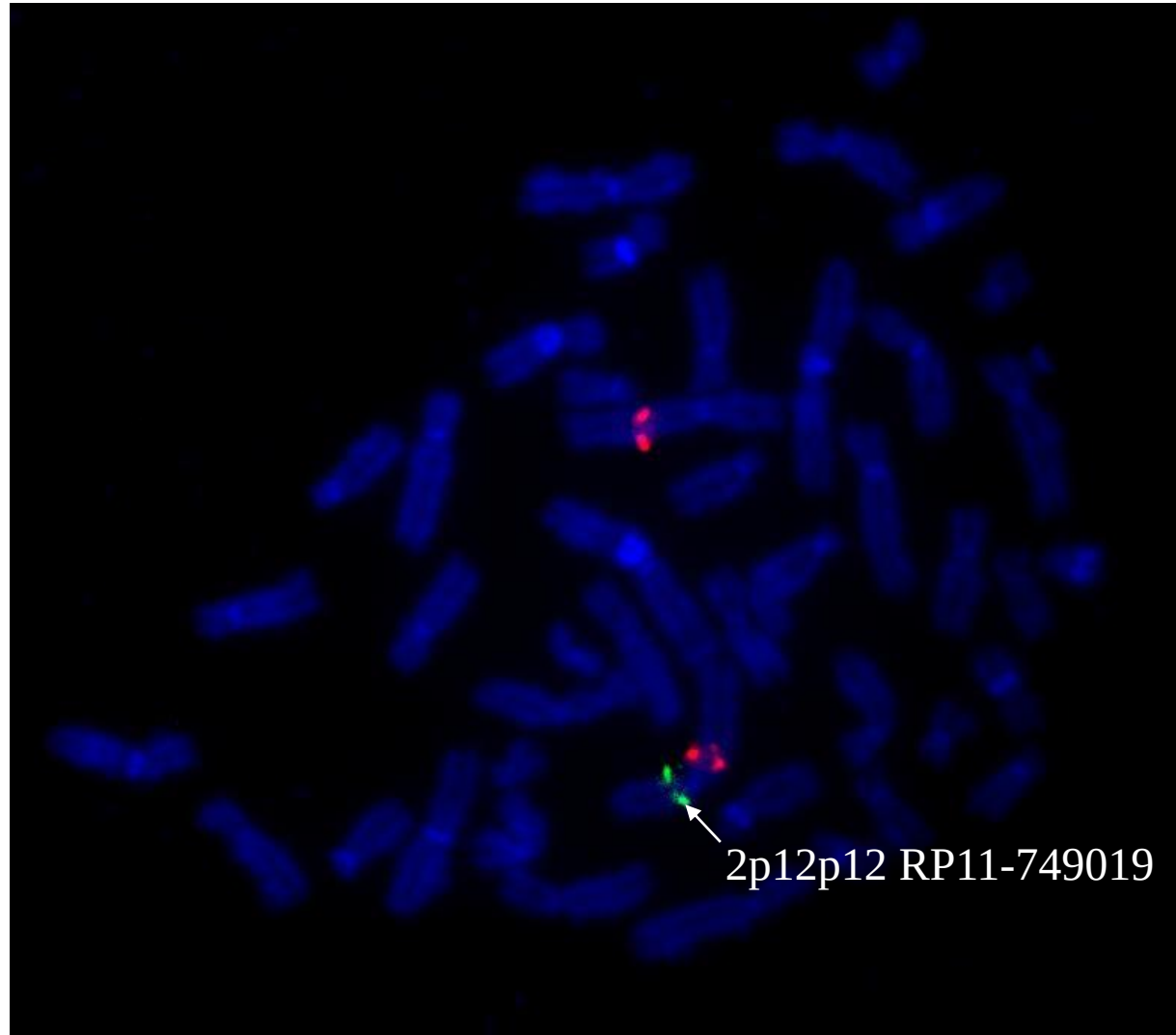
edu-metgen.imid.med.pl

arr[GRCh37] 2p12(76943005_78363459)x1 pat ~ 1,42 Mbp

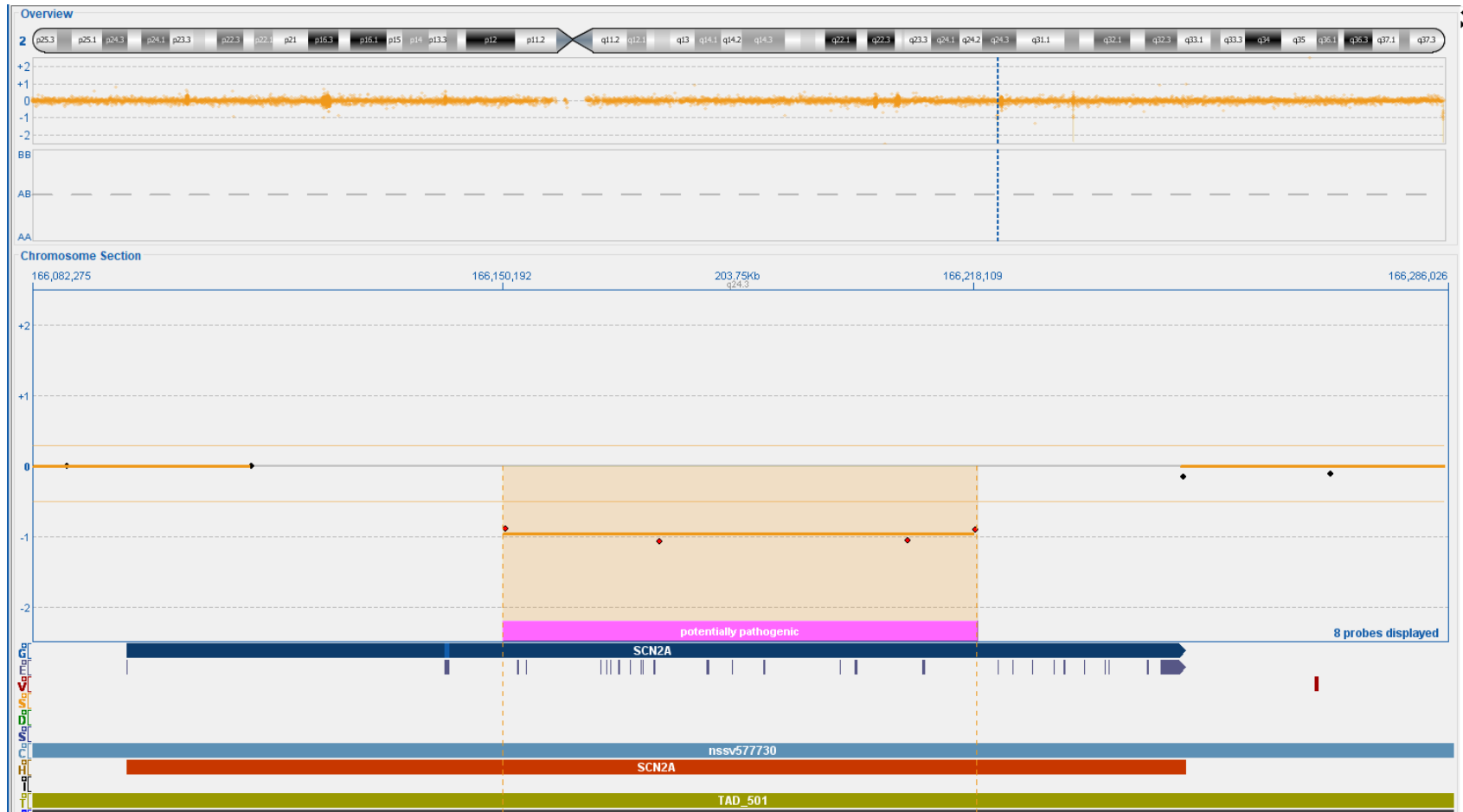


pacjent z zaburzeniami ze spektrum autyzmu i hipotonią

ish del (2)(p12p12)(RP11-749019-)

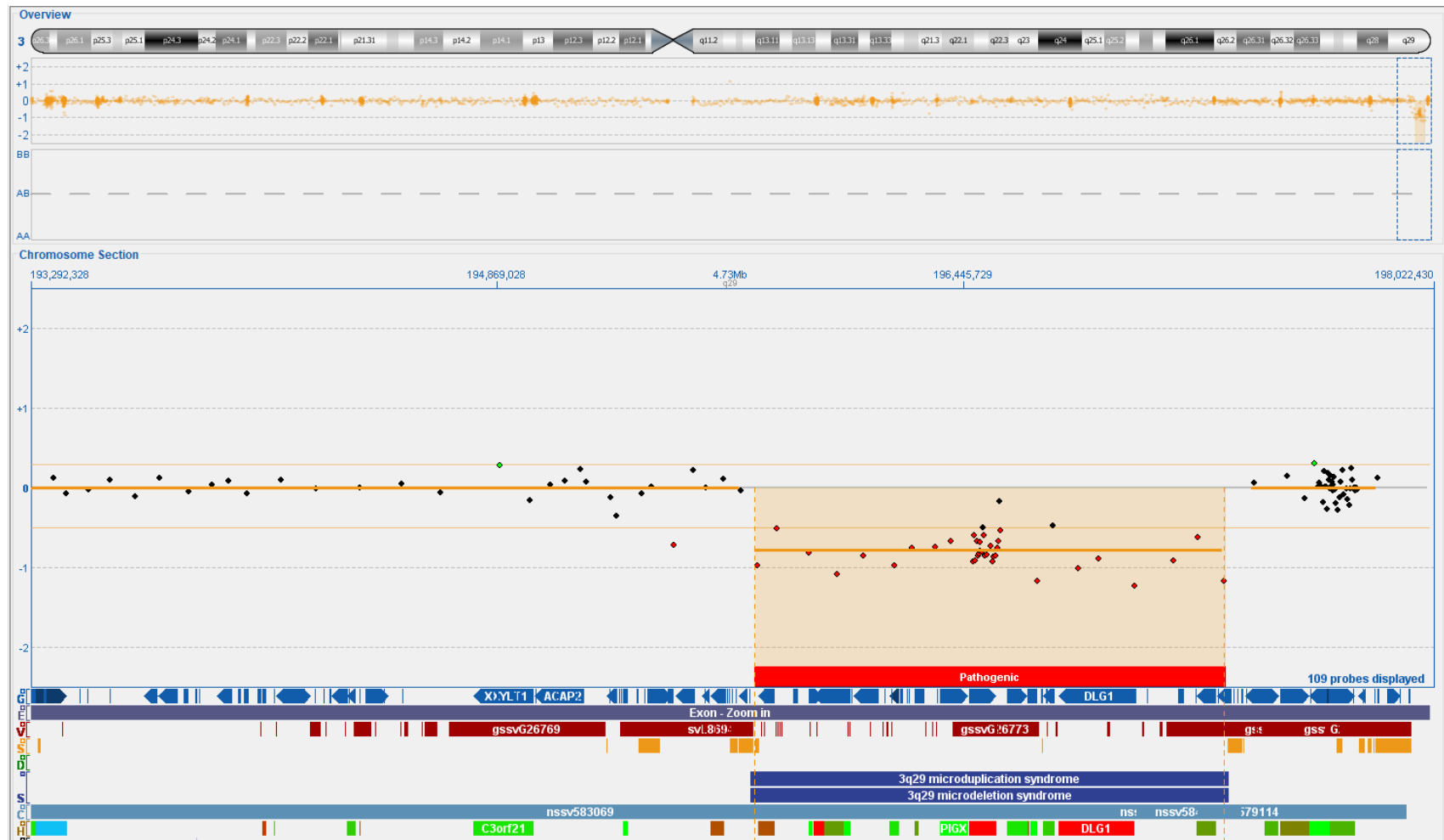


arr[GRCh37] 2q24.3(166150192_166218109)x1 dn



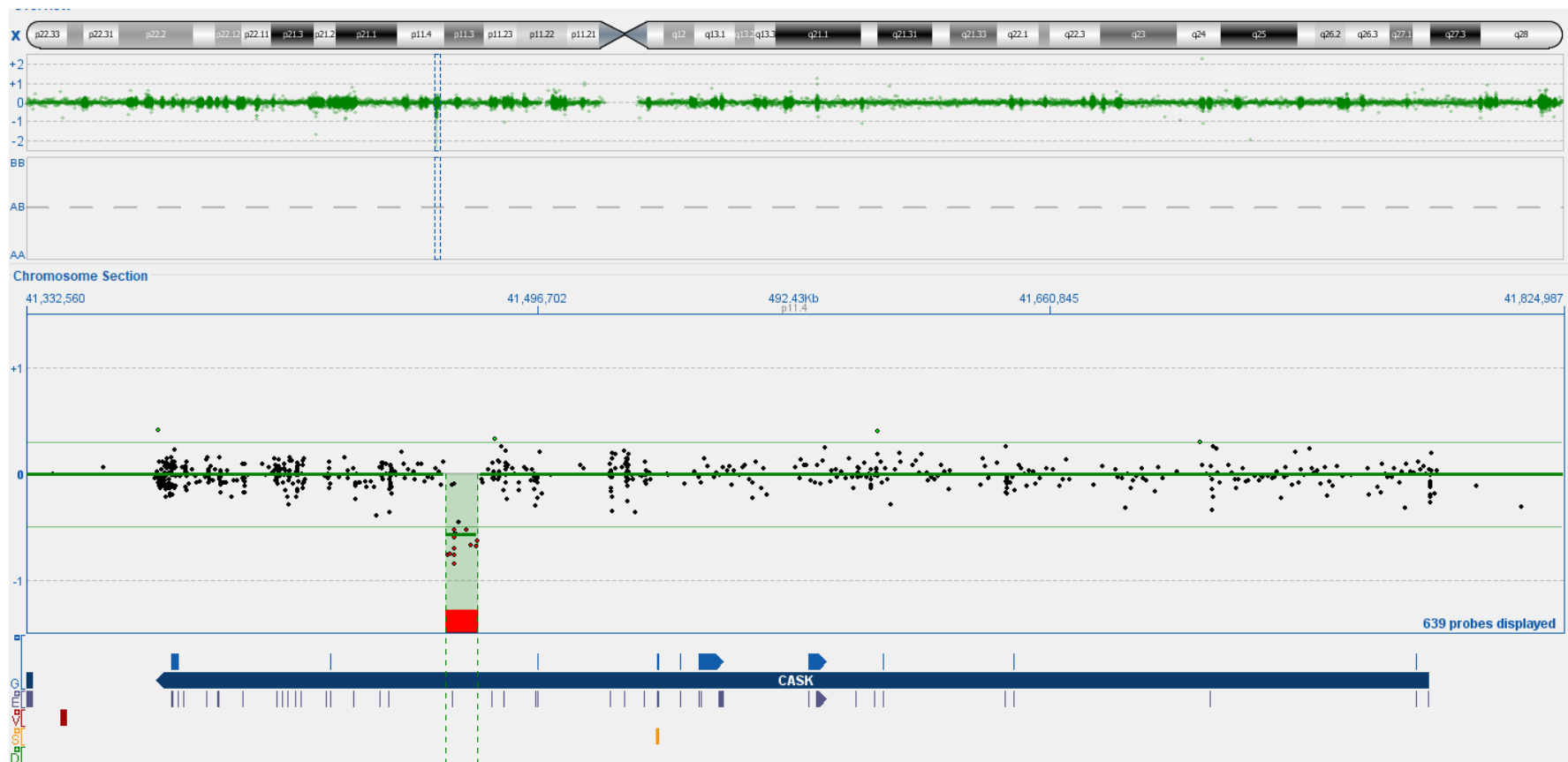
pacjent z niepełnosprawnością intelektualną w stopniu lekkim, wnetrostwem i zaburzeniami ze spektrum autyzmu

rsa (P297)x1.arr[GRCh37] 3q29(195740402_197317103)x1 dn



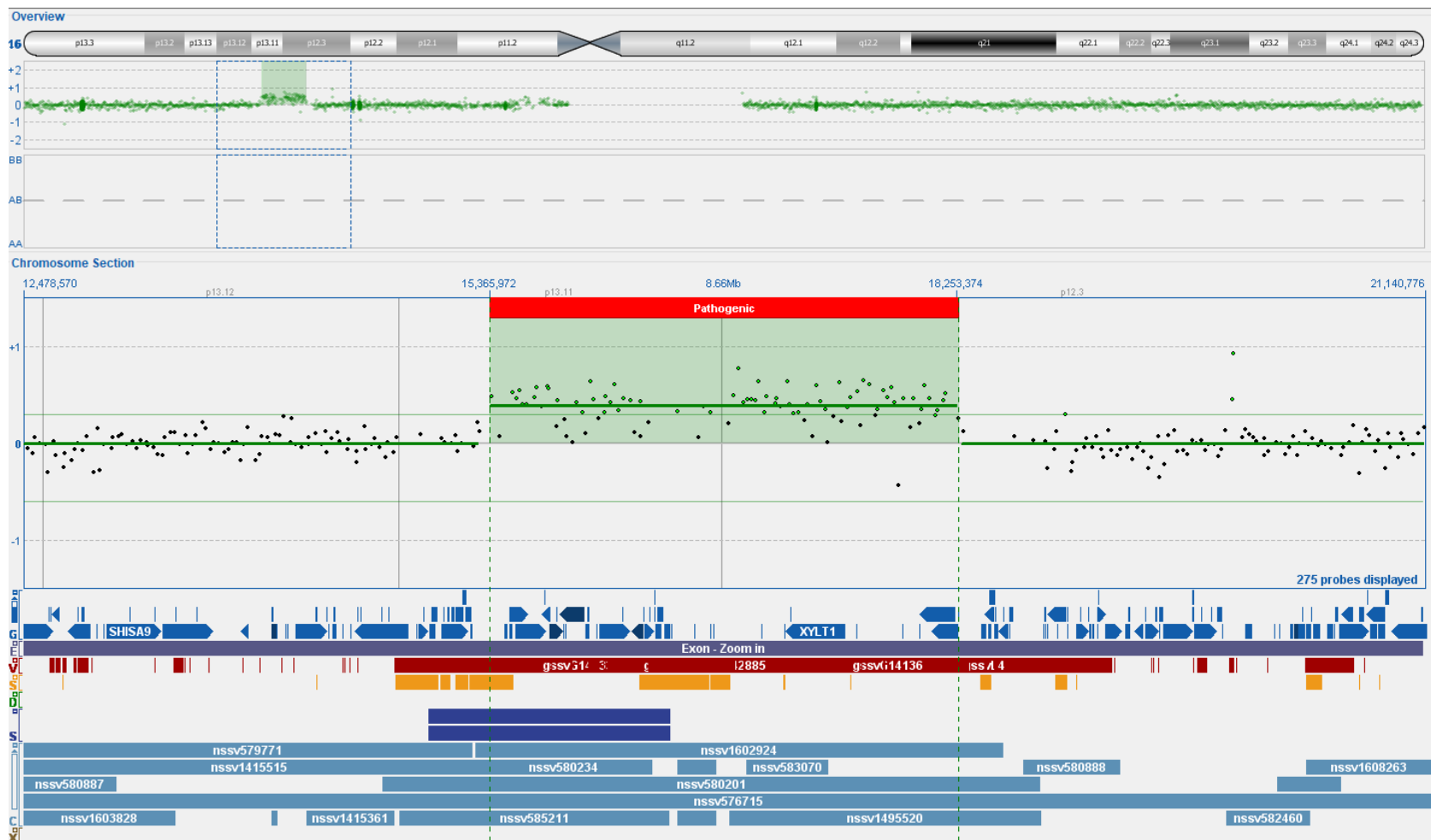
pacjent z zaburzeniami ze spektrum autyzmu

arr[GRCh37] Xp11.4(41467263_41476560)x1 dn



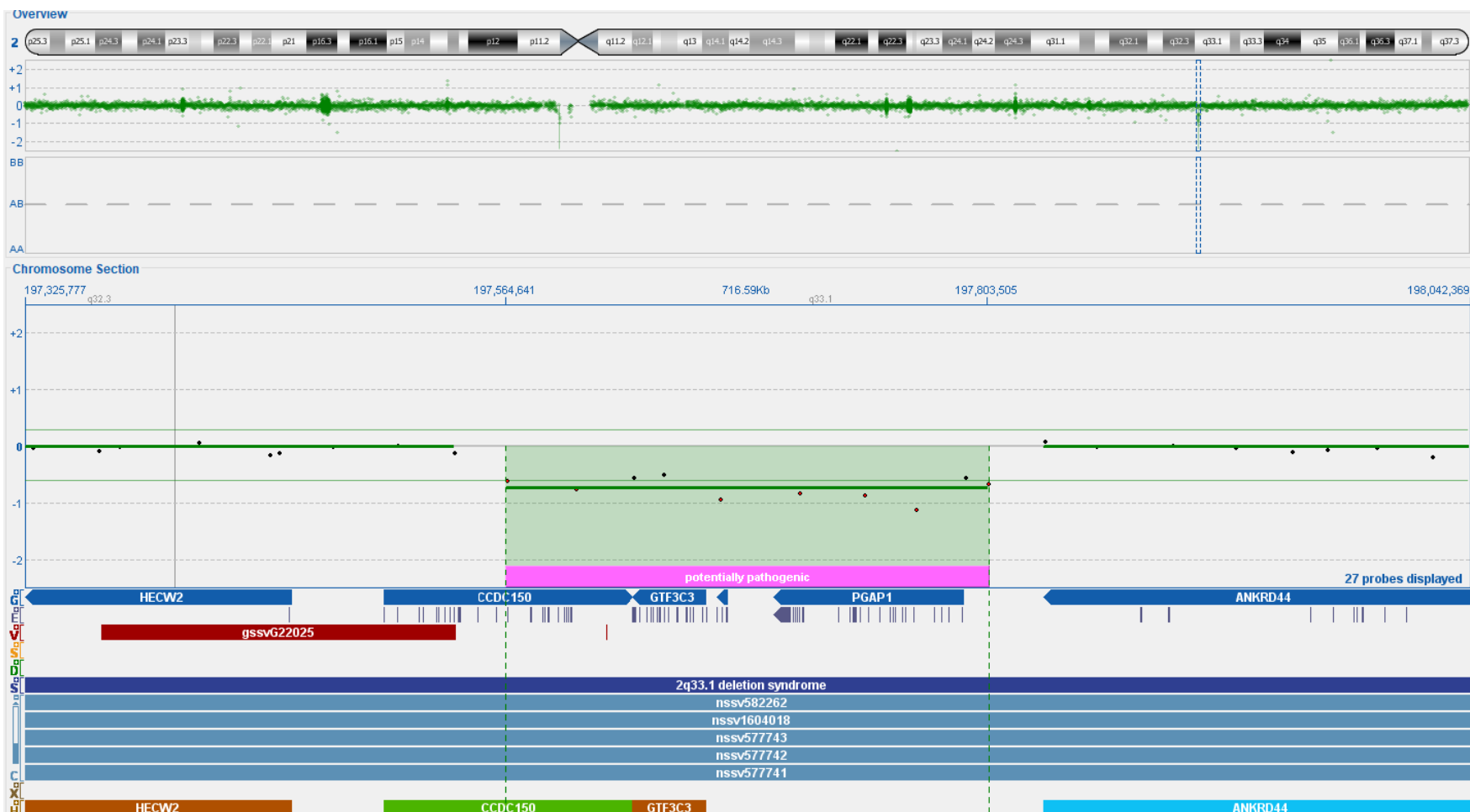
pacjent z niepełnosprawnością intelektualną w stopniu ciężkim, hipotonią, wadą OUN, małogłowiem wtórnym i zaburzeniami ze spektrum autyzmu

arr[GRCh37] 16p13.11p12.3(15365972_18253374)x3 pat



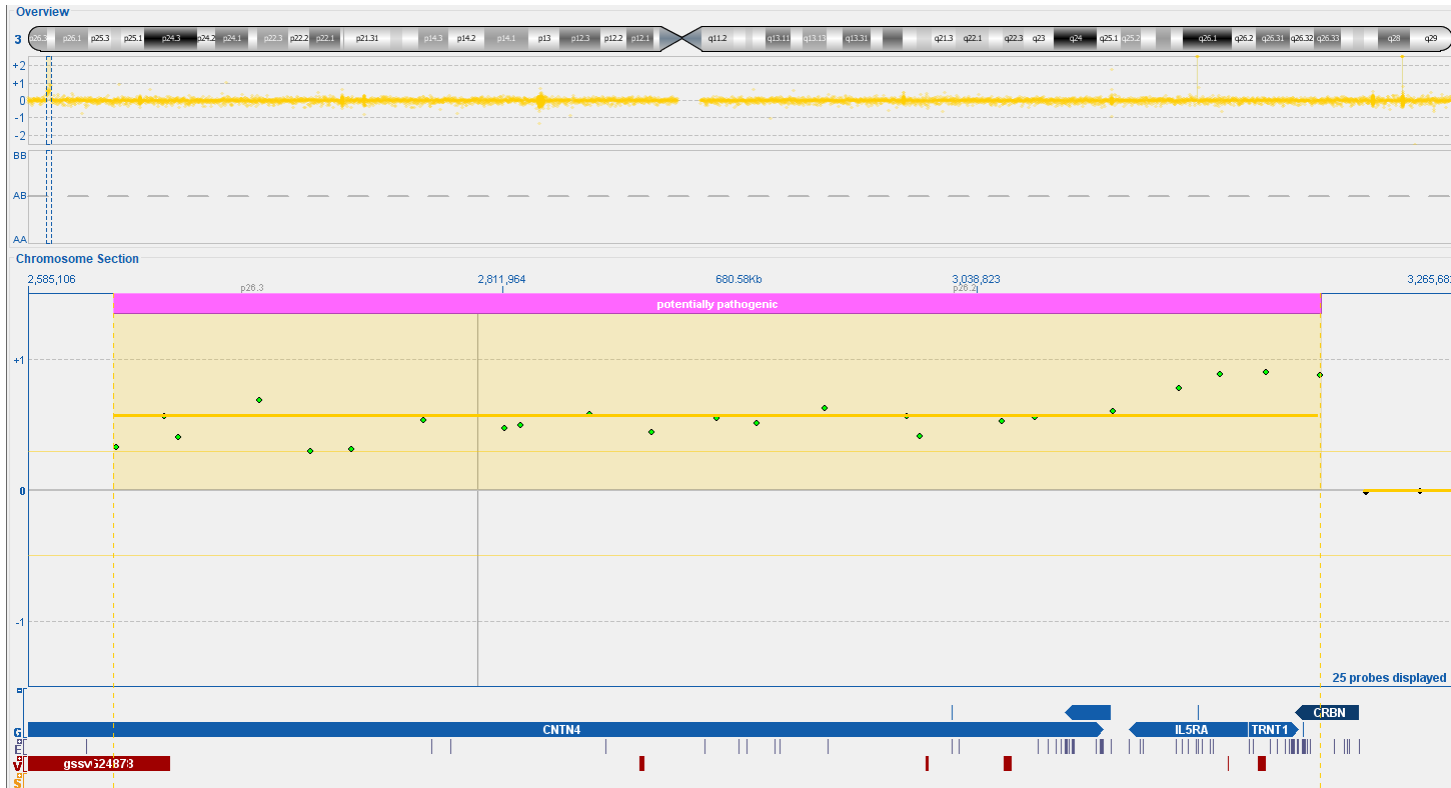
pacjent z zaburzeniami ze spektrum autyzmu

arr[GRCh37] 2q33.1(197564641_197803505)x1 239 kpz

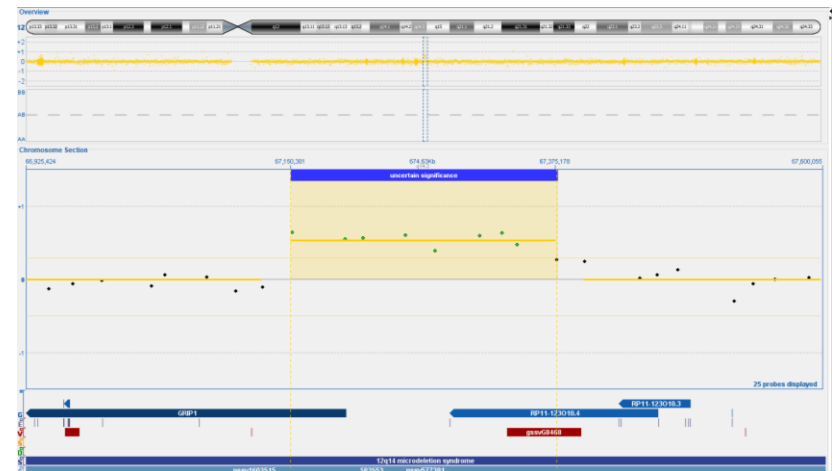
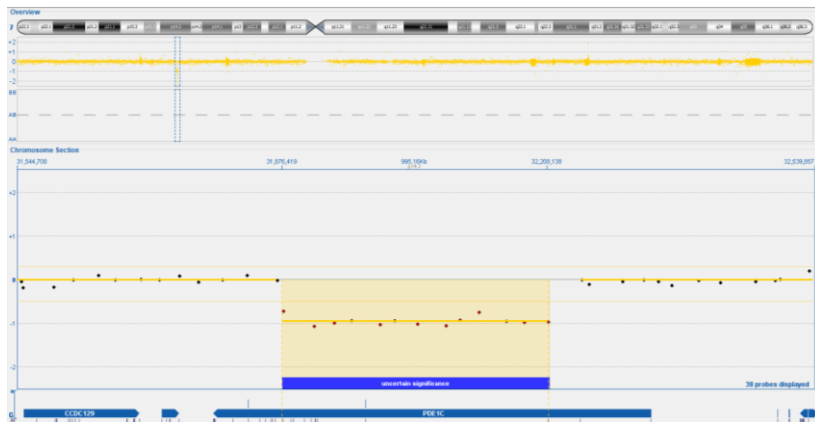


pacjent z zaburzeniami ze spektrum autyzmu i zespołem cech dysmorficznych

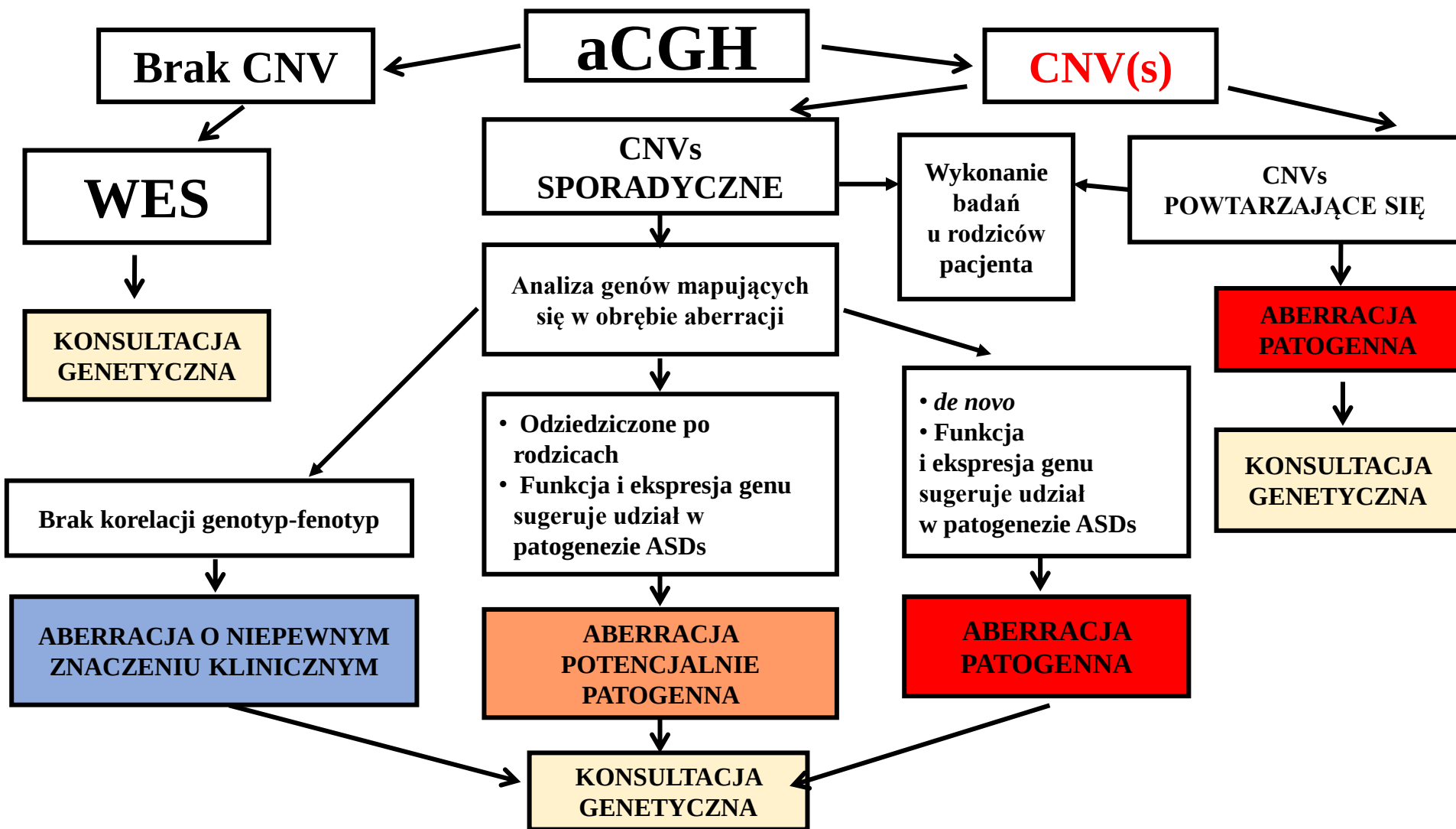
arr[GRCh37] 3p26.3p26.2(2625876_3201366)x3,7p14.3(31876419_32208138)x1,12q14.3(67150301_67375178)x3

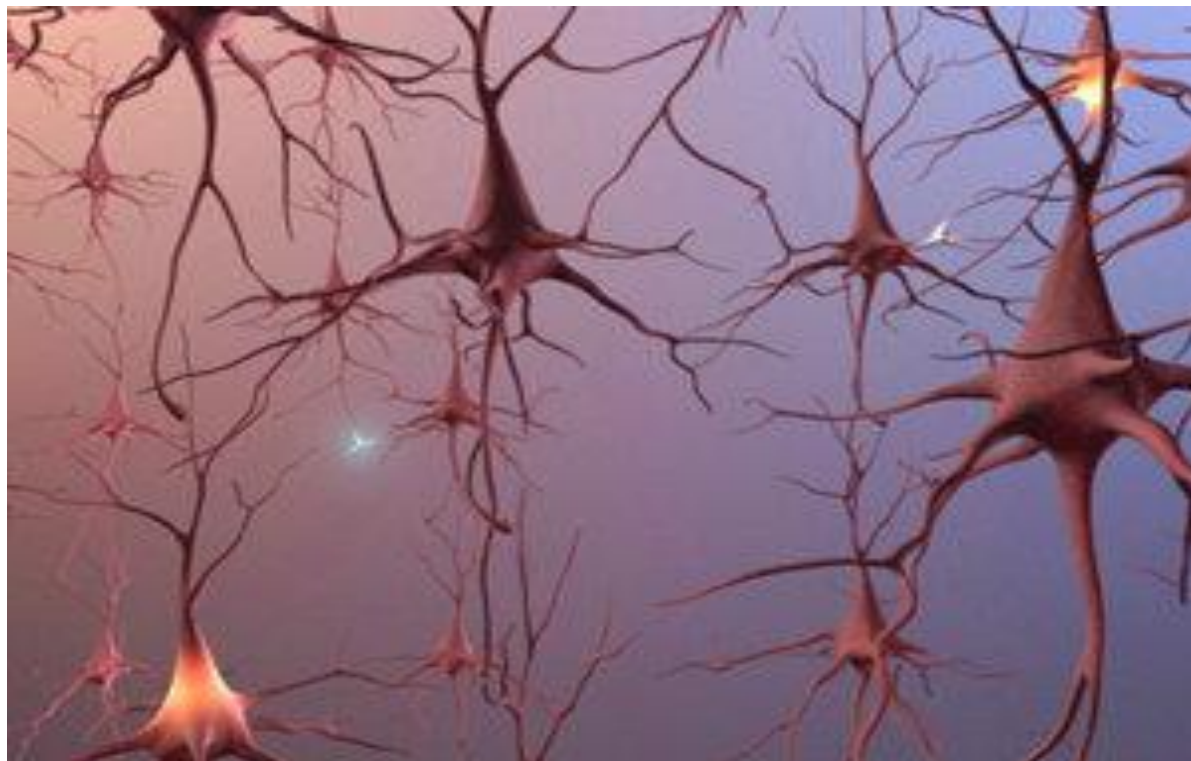


Pacjent
z zaburzeniami ze
spektrum autyzmu i
niepełnosprawnością
intelektualną



Algorytm postępowania diagnostycznego u osób z ASDs





DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl