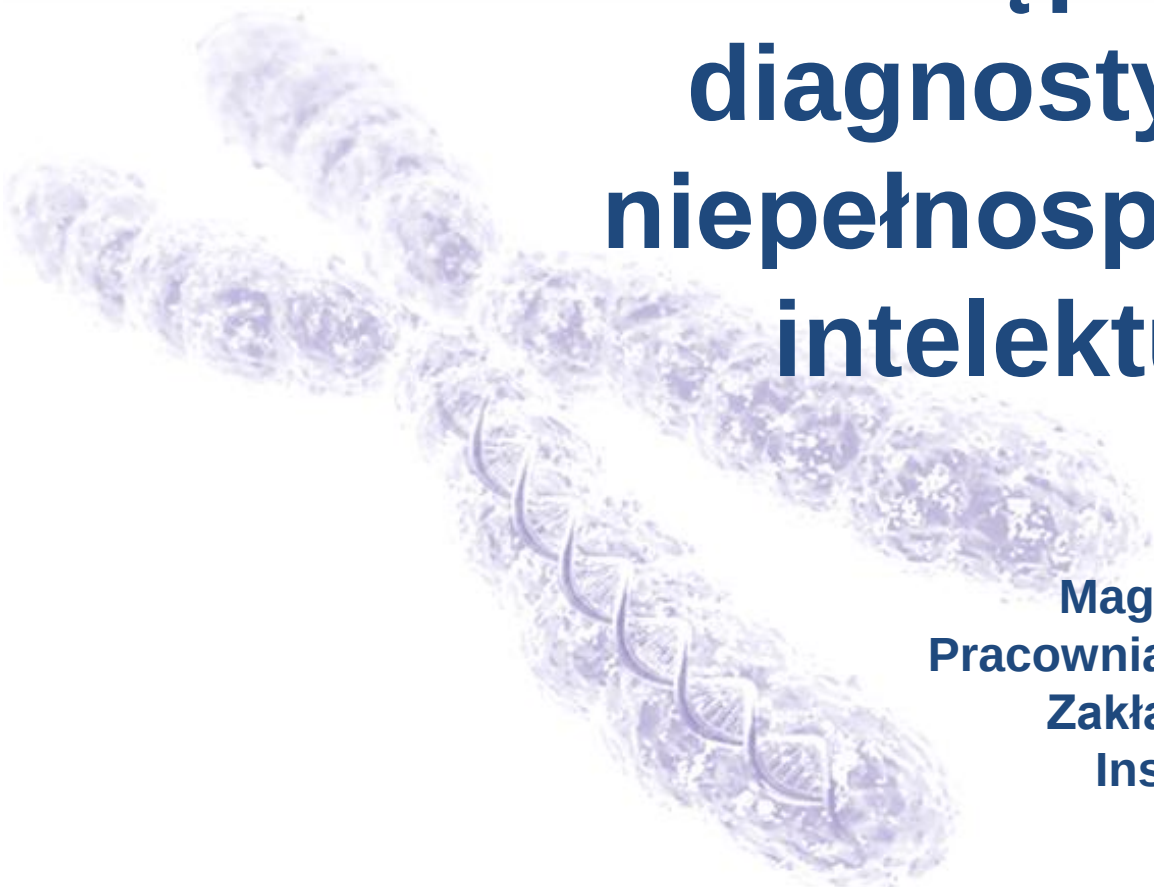




Postępowanie diagnostyczne w niepełnosprawności intelektualnej

**Magdalena Bartnik-Głaska
Pracownia Cytogenetyki Molekularnej
Zakład Genetyki Medycznej
Instytut Matki i Dziecka
Warszawa**

Zaburzenia neurorozwojowe

- heterogenna etiologicznie i klinicznie liczna grupa chorób związanych z nieprawidłowościami rozwoju układu nerwowego, głównie mózgu
- szeroki zakres zaburzeń funkcji poznawczych, a także zaburzenia komunikacji, zachowania i/lub dysfunkcji neuromotorycznych
- zaburzenia ze spektrum autyzmu
- schizofrenia
- zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
- padaczka
- **niepełnosprawność intelektualna (NI)/
opóźnienie rozwoju psychoruchowego**

Niepełnosprawność intelektualna

Criteria for ID according to DSM-5:

1.

Deficits in intellectual functioning—"reasoning, problem solving, planning, abstract thinking, judgment, academic learning, and learning from experience"—confirmed by clinical evaluation and individualized standard IQ testing;

2.

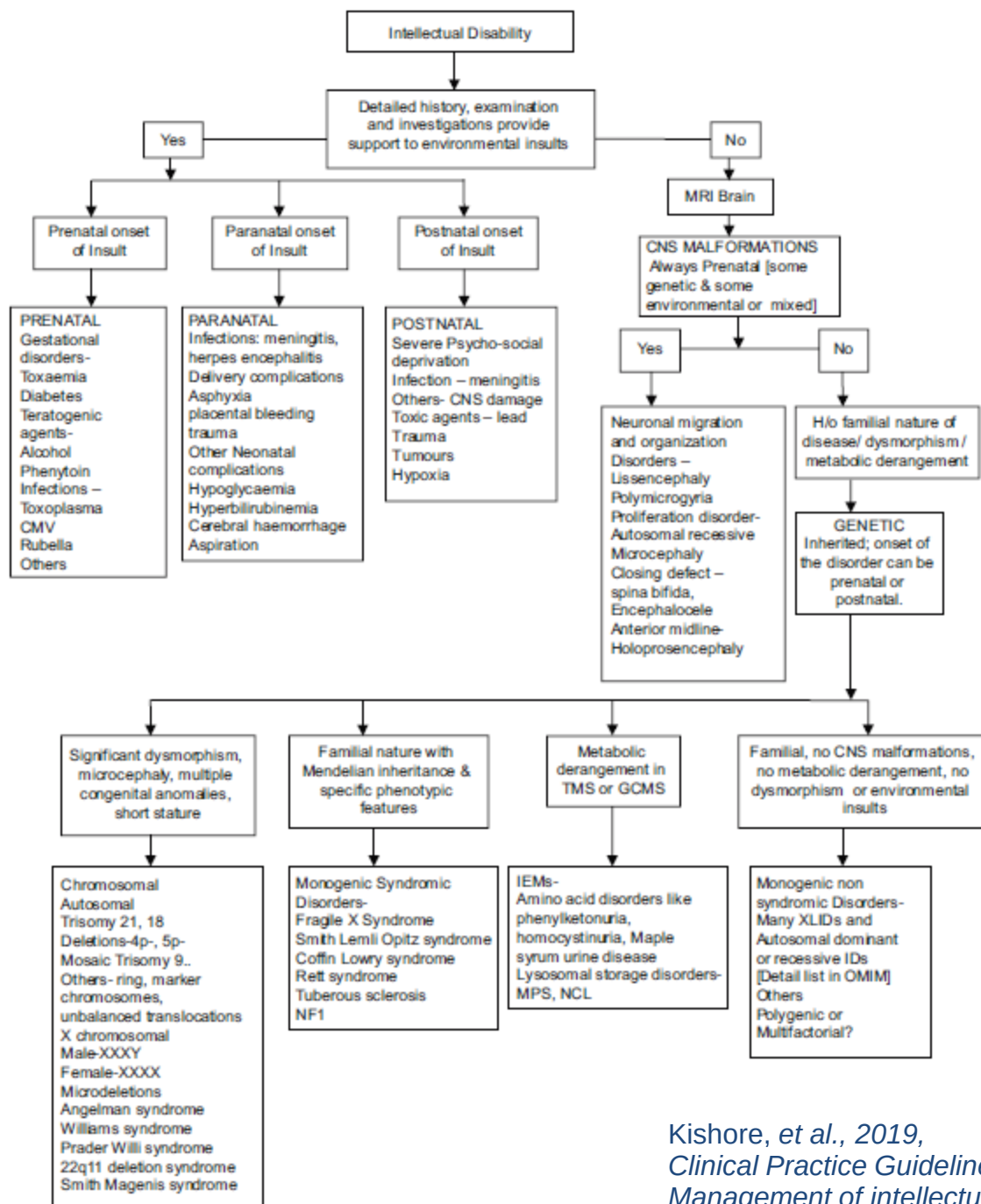
Deficits in adaptive functioning that significantly hamper conforming to developmental and sociocultural standards for the individual's independence and ability to meet their social responsibility; and

3.

The onset of these deficits during childhood.

- 1% do 3% populacji ogólnej
- złożona etiologia
- szerokie spektrum genetycznych przyczyn
- zastosowanie zróżnicowanych metod analizy genomu

- **postępowanie diagnostyczne**



Kishore, et al., 2019,
Clinical Practice Guidelines for Assessment and
Management of intellectual disability

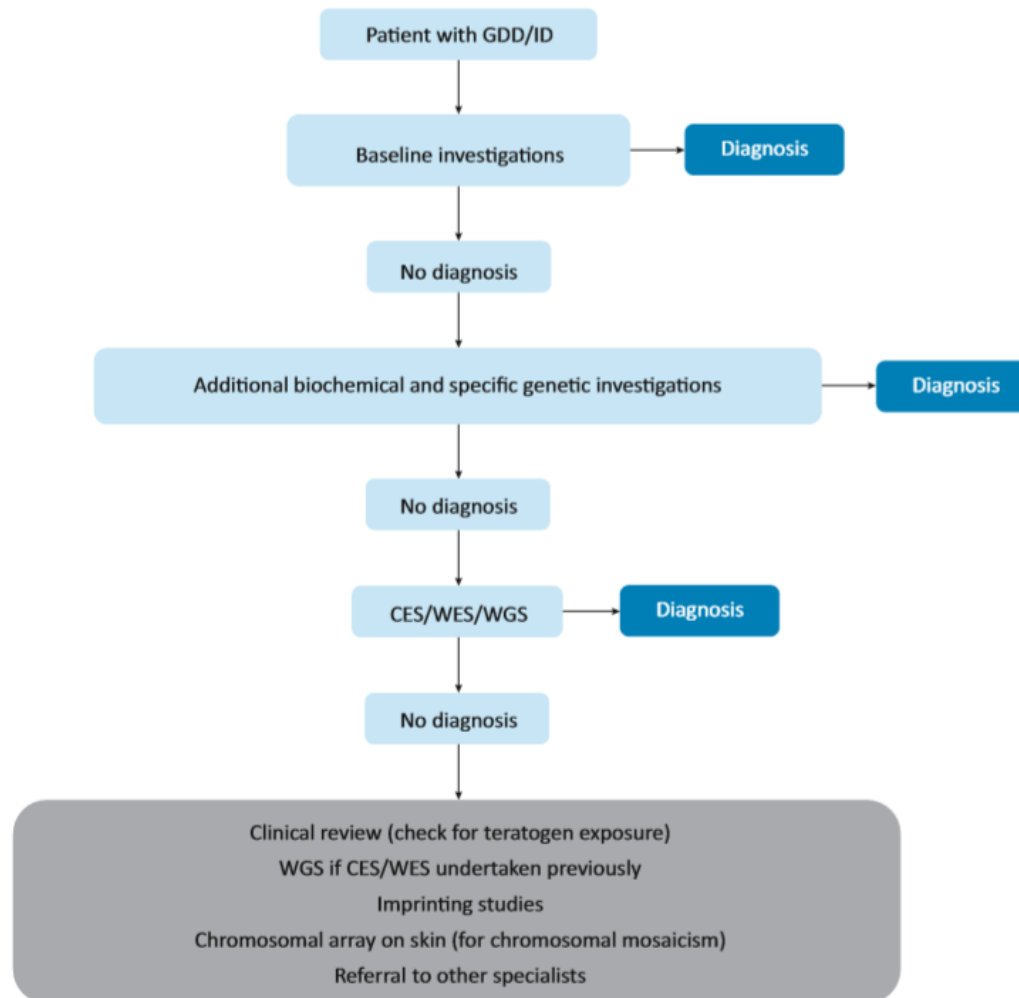


Fig 1. A suggested diagnostic pathway for global developmental delay/intellectual disability.
 CES = clinical exome sequencing;
 GDD = global developmental delay;
 ID = intellectual disability; WES = whole exome sequencing; WGS = whole genome sequencing

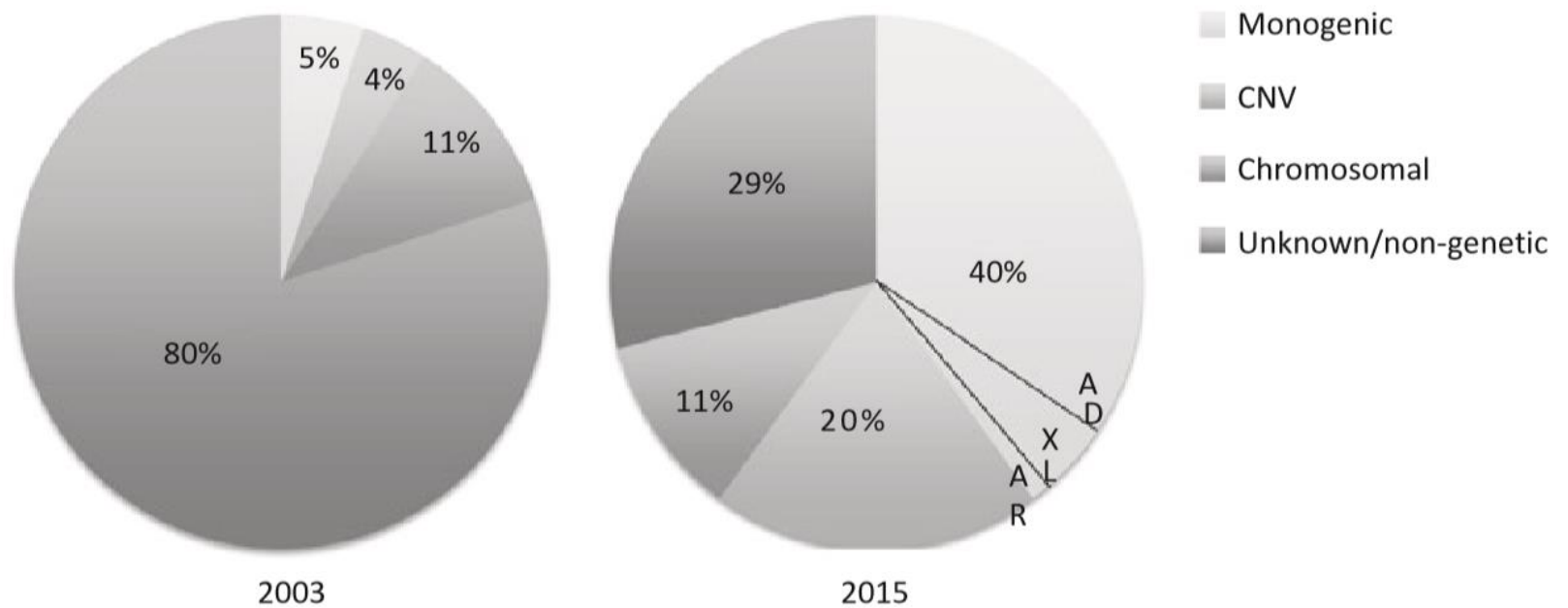


Fig. 3.3 Established causes of intellectual disability in 2003 and 2015

*Malin Kvarnung and Ann Nordgren, 2017,
Intellectual Disability & Rare Disorders: A Diagnostic
Challenge*

Cytogenetyczna diagnostyka NI

Aberracje chromosomowe

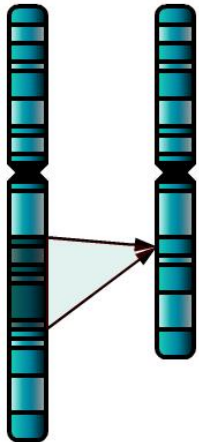
liczbowe

strukturalne

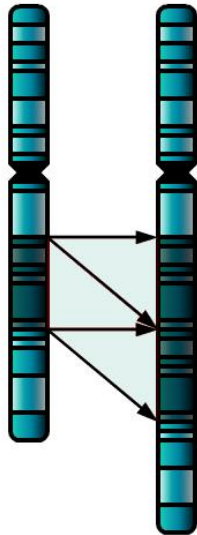
zrównoważone

niezrównoważone

delecja



duplikacja



delecje

utrata fragmentu
chromosomu

duplikacje

obecność dwóch kopii
fragmentu chromosomu

mikrodelecje

mikroduplikacje

submikroskopowe niezrównoważenia genomu

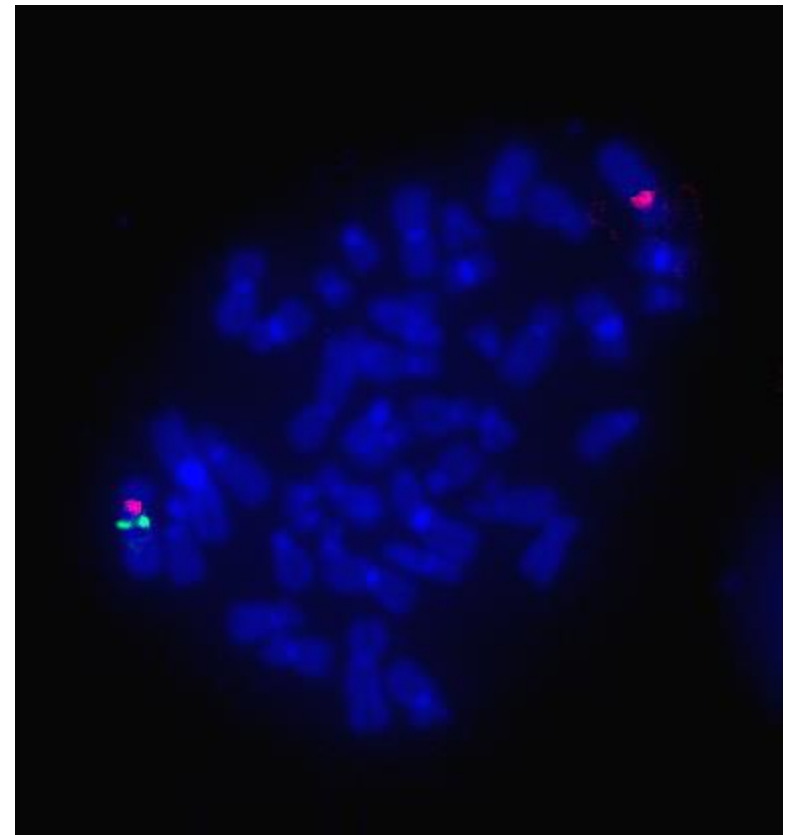
Zmiany liczby kopii fragmentów DNA
(*ang.* copy number variants, CNVs)

Metody celowane

- MLPA

- FISH

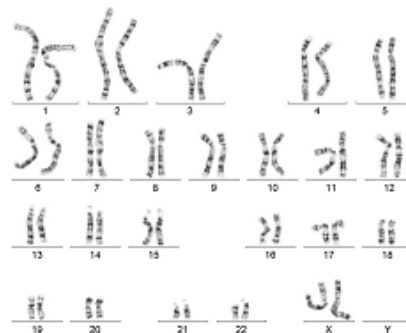
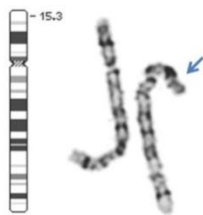
konkretne rozpoznanie kliniczne



Metody analizy całego genomu

Klasyczna metoda oceny kariotypu

> 5Mpz



Rozwój technik cytogenetyki molekularnej

Molekularna analiza kariotypu - kariotyp molekularny

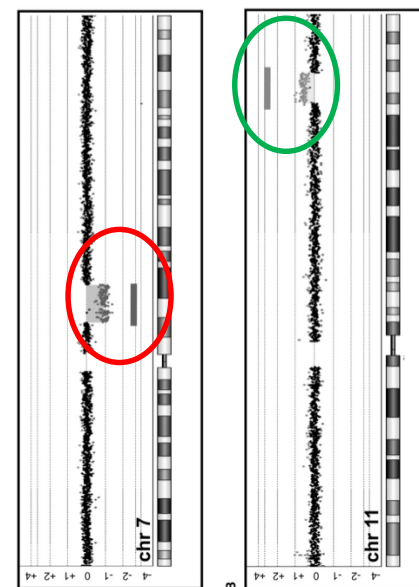
> 1Mpz



> 100 kpz



< 10 kpz





European guidelines for constitutional cytogenomic analysis

Marisa Silva ¹ · Nicole de Leeuw² · Kathy Mann³ · Heleen Schuring-Blom⁴ · Sian Morgan⁵ · Daniela Giardino⁶ · Katrina Rack⁷ · Ros Hastings⁷

Received: 31 October 2017 / Revised: 26 June 2018 / Accepted: 17 July 2018 / Published online: 1 October 2018
© The Author(s) 2018. This article is published with open access

Abstract

With advancing technology and the consequent shift towards an increasing application of molecular genetic techniques (e.g., microarrays, next-generation sequencing) with the potential for higher resolution in specific contexts, as well as the application of combined testing strategies for the diagnosis of chromosomal disorders, it is crucial that cytogenetic/cytogenomic services keep up to date with technology and have documents that provide guidance in this constantly evolving scenario. These new guidelines therefore aim to provide an updated, practical and easily available document that will enable genetic laboratories to operate within acceptable standards and to maintain a quality service.

Interpretacja

Podział stwierdzonych CNVs w zależności od ich znaczenia klinicznego:

patogenne

wielkość powyżej 5 Mbp

regiony znanych zespołów mikrotelecji/mikroduplikacji

inne zmiany submikroskopowe zawierające znane geny

zaangażowane w określoną patologię

opisywane w przypadkach specyficznych zaburzeń

klinicznych

potencjalnie patogenne

nowe, dotychczas nie opisywane CNVs zawierające geny

mogące odgrywać istotną rolę w patogenezie chorób

neurorozwojowych

CNVs o nieznanym znaczeniu klinicznym

zawierają geny o nieznanej funkcji i/lub nie były dotychczas

powiązane z cechami klinicznymi pacjenta

Pacjenci z niepełnosprawnością intelektualną/opóźnieniem rozwoju psychoruchowego

**Badanie metodą aCGH
I test diagnostyczny**

Zmiany liczby kopii fragmentów DNA - CNVs

> ŁAGODNE CNVs <
znane warianty
polimorficzne częste w
populacji ogólnej

Wynik prawidłowy

> PATOGENNE CNVs <
duże aberracje chromosomowe
znane zespoły mikrodelecji/
mikroduplicacji
związane z danym zaburzeniem
neurorozwojowym

Wynik nieprawidłowy

**Konsultacja w Poradni
Genetycznej**

**Ustalenie
pochodzenia
stwierdzonej
CNV w celu
określenia
ryzyka
genetycznego
w rodzinie**

**> RZADKIE CNVs -
DOTYCHCZAS NIE OPISYWANE <**
interpretacja oparta o informacje
z internetowych baz danych:
geny zlokalizowane w regionie aberracji
podobne przypadki kliniczne

Geny powiązane
z cechami
klinicznymi

> PATOGENNE CNVs <

Geny – kandydaci
mogące odgrywać
rolę w patogenezie
choroby

**> POTENCJALNIE
PATOGENNE CNVs <**

Brak korelacji
genotyp –
fenotyp

**> CNVs O
NIEZNANYM
ZNACZENIU
KLINICZNYM <**

Dalsza analiza kliniczna
i diagnostyka, np.:
test w kierunku zespołu FraX
badanie mutacji genów
inne testy diagnostyczne

**Konsultacja
w Poradni
Genetycznej**

Przypadki kliniczne

Dziękuję za uwagę

