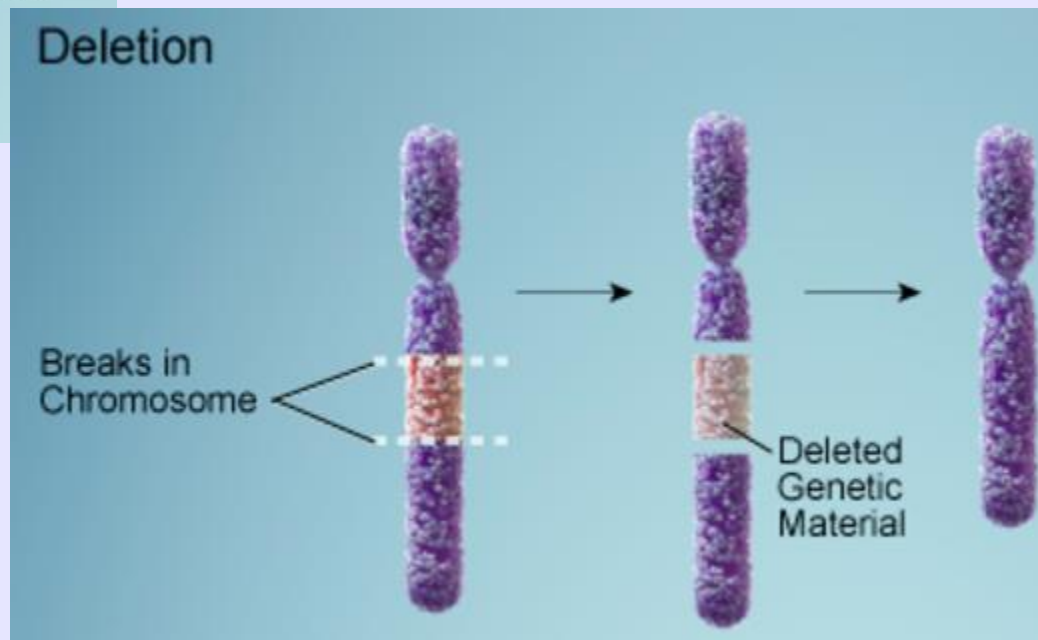
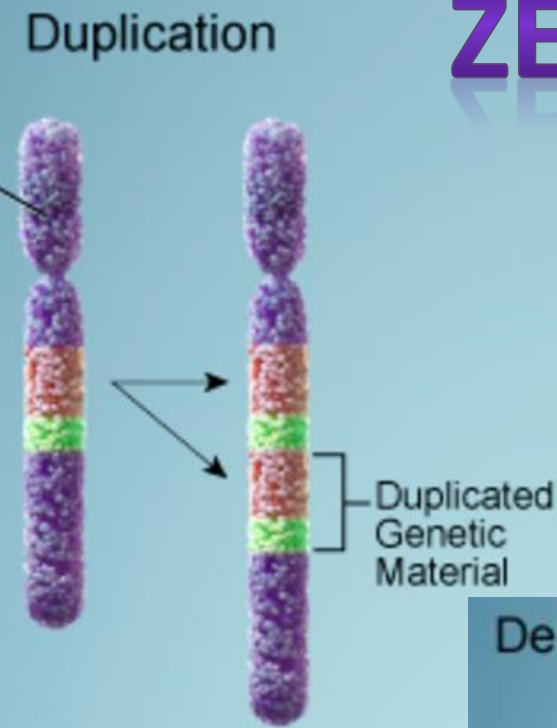
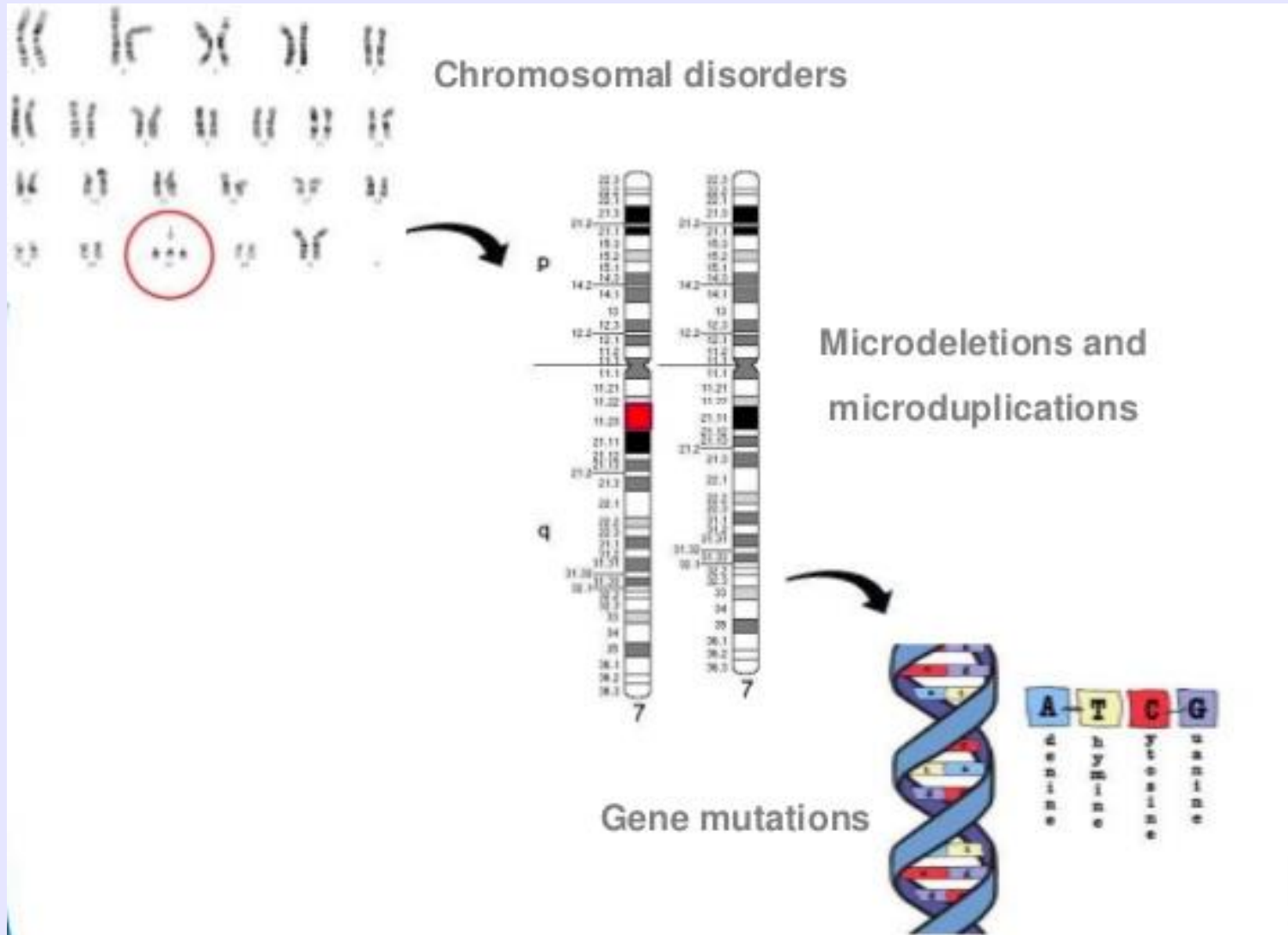


ZESPOŁY MIKRODELECYJNE I MIKRODUPLIKACYJNE

Anna Kutkowska-Kaźmierczak



Kurs POWER 5-6.10.2020r.



OMIM

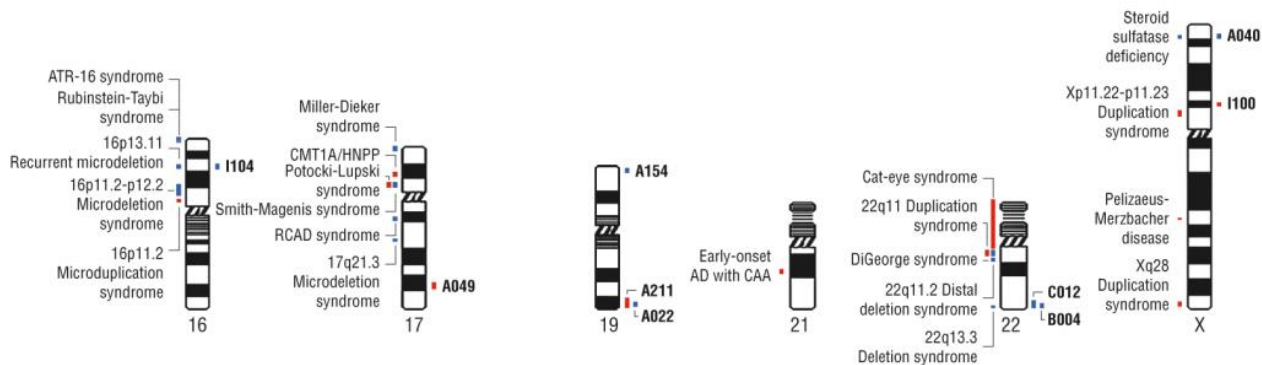
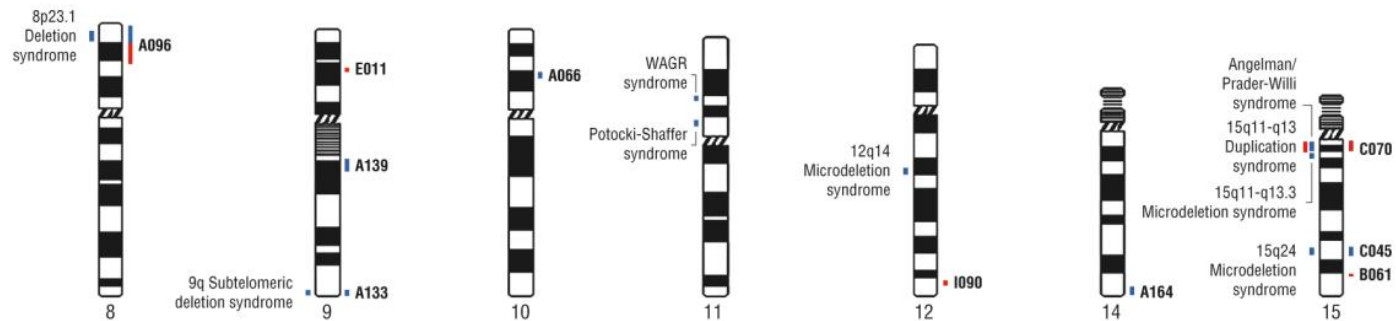
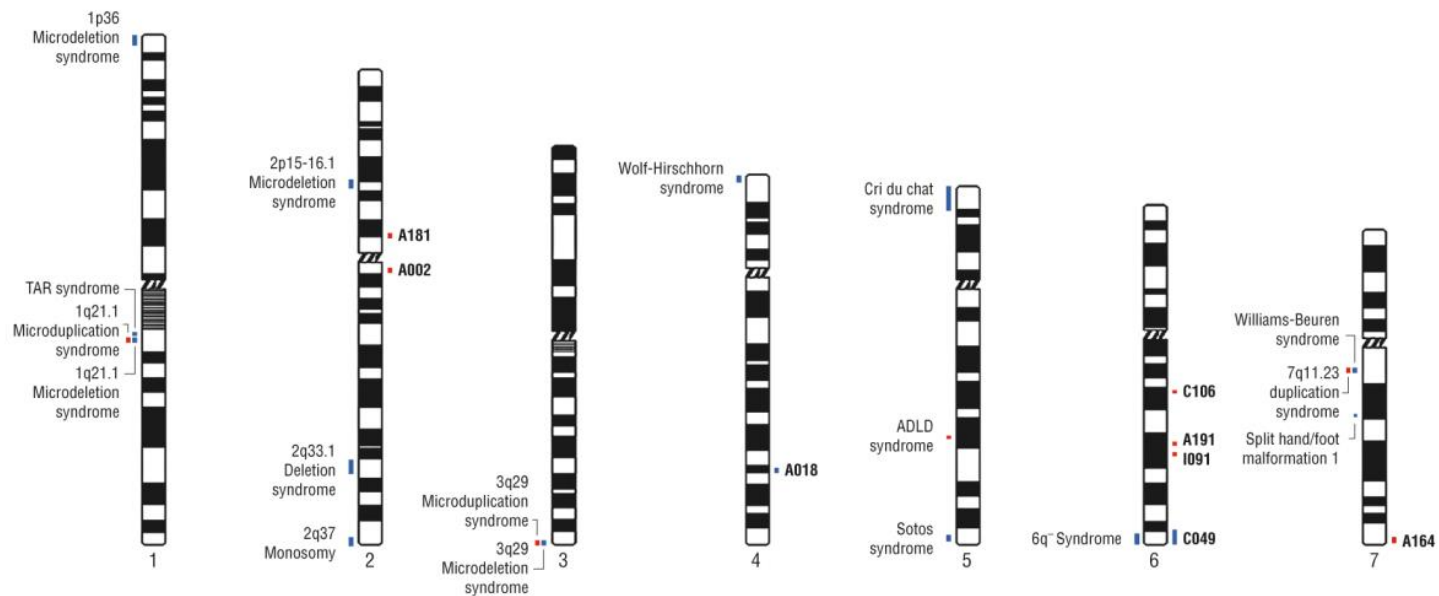
Ponad 2874 zespołów mikrodelecyjnych w 2017

2020 - ok 8 tys

869 zespołów mikroduplikacyjnych 2017 – 2020- ok 8 tys.

Zespoły mikrodeleccyjne/mikroduplikacyjne -aberracje submikroskopowe - rearanżacje submikroskopowe - rearanżacje genomowe

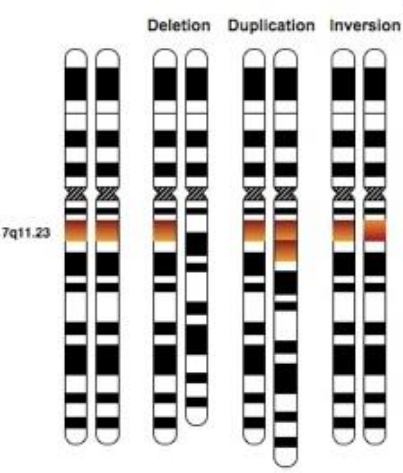
- konsekwencja nieprawidłowej ilości białka kodowanego przez wrażliwy na dawkę gen, zlokalizowany w regionie genomu, który uległ rearanżacji
- tzw. choroby genomowe
- częstość występowania ok. 1/1000 żywo urodzonych
- cechy fenotypowe – wynik utraty funkcji kilku, a nawet wielu genów



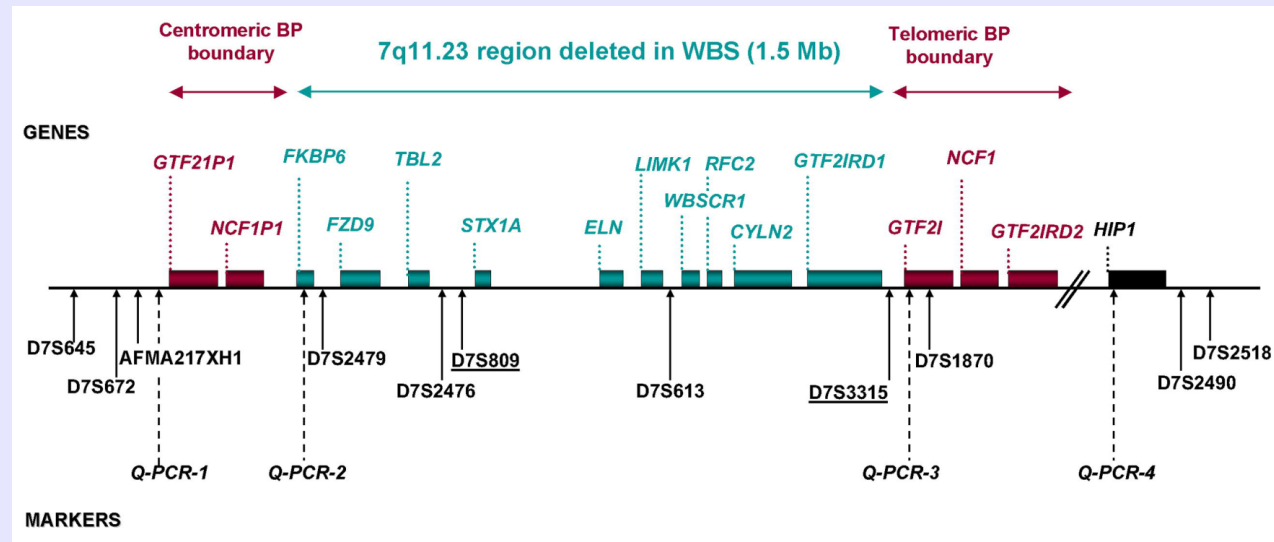
Zespoły mikrodeleccyjne/mikroduplikacyjne

-częstość występowania

Defekt chromosomalny	Nazwa zespołu	Częstość występowania wśród żywo urodzonych
Delecje interstycjalne		
del(7)(q11.23q11.23)	z. Williamsa	1/20 000-50 000
del(8)(q24.1q24.1)	z. Langeria-Giediona	-
del(11)(p13p13)	z. WAGR	1/60 000-100 000
del(15)(p11.2p11.2)	z. Pradera-Williego lub Angelmana	1/20 000
del(17)(p12p12)	z. Smitha-Magenis	1/25 000
del(22)(q11.2q11.2)	z. DiGeorge'a/VCF	1/4000
Delecje terminalne (subtelomerowe)		
del(1)(p36.3)	Monosomia 1p36	1/5000-10 000
del(4)(p16)	z. Wolfa-Hirschhorna	1/50 000
del(5)(p15)	z. Cri-du-chat	1/50 000
del(16)(p13.3)	z. Rubinsteina-Taybiego	1/125 000
del(17)(p13.3)	z. Millera-Diekera	-



Mikrodelecje/mikroduplikacje regionu 7q11.23



- ponad 28 genów
- 1,5 -1,8Mpz – śr.wielkość rearanżacji
- do regionu rearanżacji przylega region LCRs (low copy repeats), który sprzyja nieallelicznej homologicznej rekombinacji (NAHR) podczas mejozy i powstawaniu w tym mechanizmie mikrodelecji i mikroduplikacji
- **Zespół delecji 7q11.23 -Williamsa-Beurena (OMIM 194050)**
- Zespół duplikacji 7q11.23 (OMIM 609757)**

Objaw kliniczny	Delecja 7q11.23	Duplikacja 7q11.23
Cechy dysmorficzne twarzoczaszki	Szerokie czoło Zapadnięta nasada nosa Długie filtrum Wydatna czerwień warg	Szerokie czoło Wysoka/szeroka nasada n. Krótkie filtrum Wąska czerwień warg
Rozwój somat. zaburzenia Ca	Opóźniony Hiperkalcemia	Prawidłowy Prawidłowe stężenie Ca
Wady serca nadciśnienie	SVAS +	Różne wady serca -
Zaburzenia tkanki łącznej	Nadmierna ruchomość stawów	Nadmierna ruchomość stawów
Zaburzenia neurologiczne	Obniżone napięcie mięśniowe	Obniżone napięcie mięśniowe Padaczka
zmiany w MRI NI	+	+
	+	+
	skala słowna-wyższy IQ	Opóźnienie rozwoju mowy
Zaburzenie orientacji wzrokowo-przestrzennej	+	+/-
Zaburzenia zachowania	Nadmiernie przyjazne Zachowania autystyczne ADHD	Deficyt interakcji socialnych/agresja Zachowania autystyczne ADHD

Zespół delecji 22q11:

Historycznie opisano kilka zespołów wad wrodzonych, które z czasem okazały się stanowić **spektrum jednego zespołu** wad:

- wrodzona hipoplazja grasicy skojarzona z hipokalcemią
- zespół DiGeorge'a (zab. immunologiczne)
- zespół Takao (*conotruncal anomaly face syndrome*)
- zespół podniebiennie-sercowo-twarzowy (*velocardiofacial syndrome*, VCFS, z. Shprintzena - Sedlackova)
- zespół czaszkowo-twarzowy Caylera
- niektóre przypadki zespołu Opitza G/B
- zespół CATCH-22



Akronim CATCH-22

(ang. Paragraf 22) oznaczał:

C = wady serca (*cardiac defects*)

A = dysmorfia twarzy (*abnormal facies*)

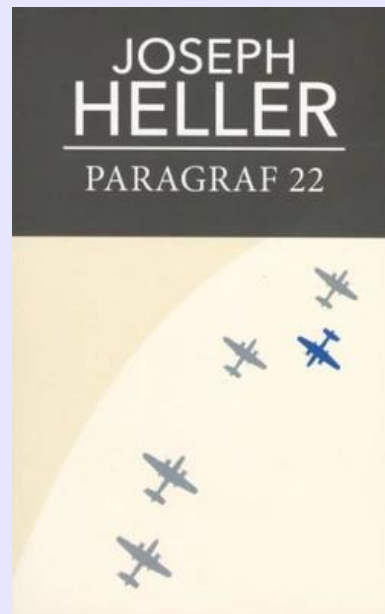
T = hipoplazja grasicy (*thymic hypoplasia*)

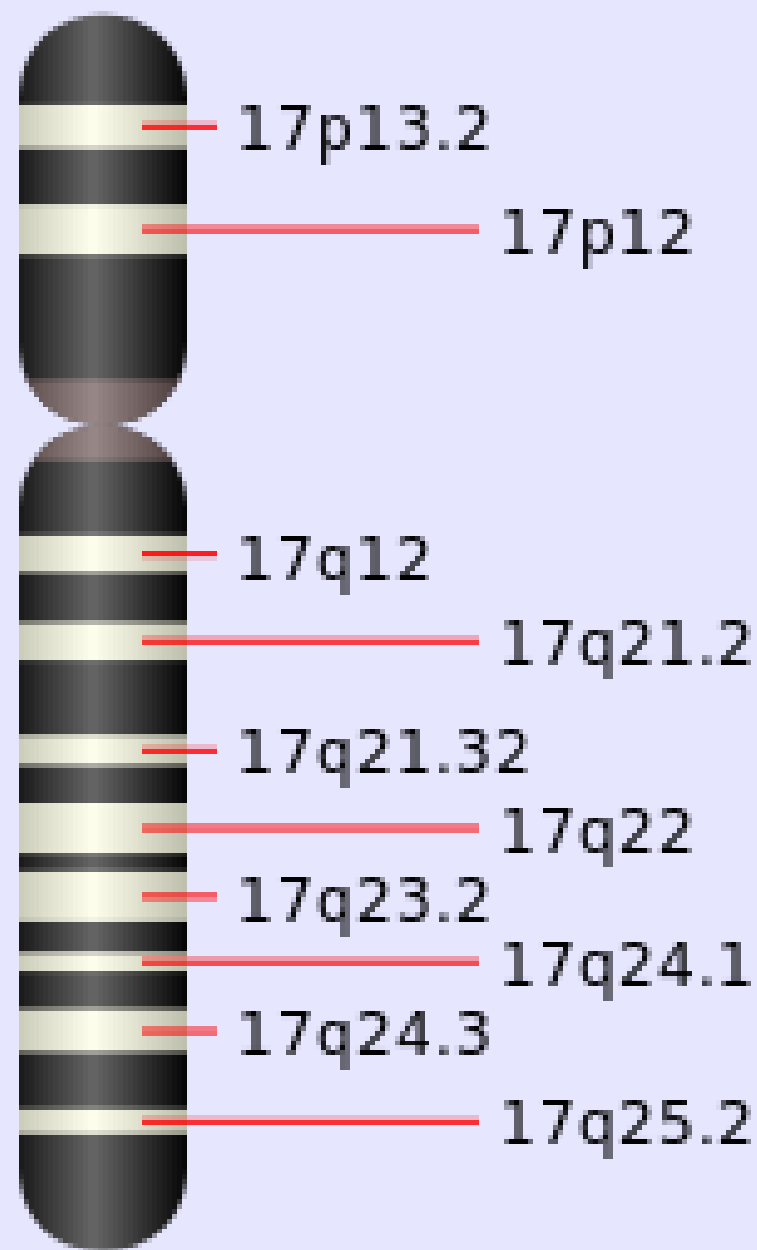
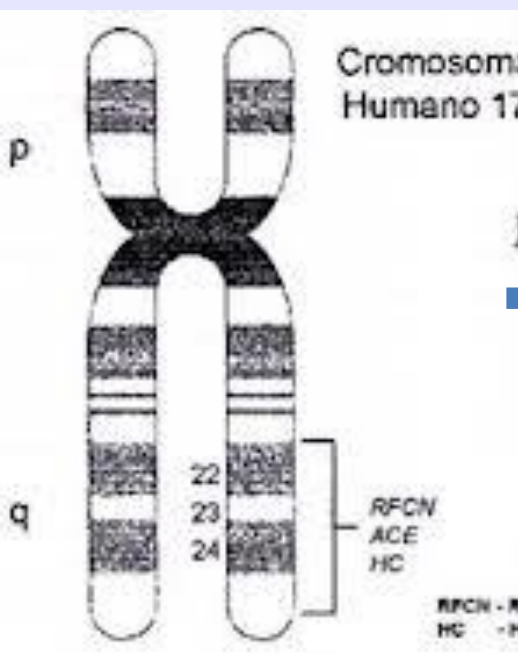
C = rozszczep podniebienia (*cleft palate*)

H = hipokalcemia wtórna do aplazji przytarczyc (*hypocalcemia from parathyroid aplasia*)

22 = mikrodelecja 22 chromosomu

- Pejoratywny wydźwięk nazwy:
tytuł powieści Josepha Hellera „Paragraf 22”
określenie sytuacji bez wyjścia.





Zespół KOOLEN-DE VRIES, KDVS OMIM 610443

ZESPÓŁ MIKRODELECJI 17q21.31



Pacjenci z delecją 17q21.31
(David A Koolen and Bert BA de Vries)

Objawy kliniczne:

- Opóźnienie rozwoju p-r. lub NI – 100%
- Słaby rozwój mowy
- Obniżone napięcie mięśniowe 96%
- Padaczka 50%
- Wentrikulomegalia 38%
- Przyjazne zachowanie, miła osobowość 89%
- Skolioza/kifoza 36%
- Wady nerek, zab. urologiczne 32%
- Wady serca 27%
- Sucha skóra, nieprawidłowa budowa włosów
- Charakterystyczna dysmorfia
- Ptoza, blefarofimoza ok.36-50%
- IUGR
- Wąskie, wysokie podniebienie
- Rozszczepy podniebienia
- Mowa nosowa

W rejonie delecji znajduje się tylko gen **KANSL1**, o którym wiadomo, że odpowiada za większość cech zespołu. Opisano 6 przypadków mutacji *de novo* w genie **KANSL1** z typowymi dla tego zespołu objawami (Koolen et al..2012, Zollino et al. 2012)

Nakładanie się fenotypów

OMIM #614701 CORNELIA DE LANGE SD

Deardorff, M. et al. Am. J. Hum. Genet. 90: 1014-1027, 2012

4 unrelated patients with a complex phenotype most reminiscent of Cornelia de Lange syndrome associated with a heterozygous deletion of chromosome 8q24

Facial features of children with *RAD21* mutations del = *RAD21* deletion, P376R = p.Pro376Arg, and C585R = p.Cys585Arg mutations.



Deardorff et al 2012

Overlapping facial phenotype in patients carrying 8q24.1 deletion (that includes *RAD21*). and *RAD21* mutations

**Delecja 8q24.1
i zespół
Cornelia de Lange**

Zespół mikrolekcji 1p36
Zespół mikrolekcji 16p11.2 (gen *SH2B1*)
Zespół mikrolekcji 6q16.2 (gen *SIM1*)
I zespół Pradera-Williego

**NI+dysmorfia i/lub wady wrodzone
= fenotyp chromosomowy**

**badanie metodą aCGH
„kariotyp molekularny”**

wynik prawidłowy

wynik nieprawidłowy

- weryfikacja metodą FISH, MLPA
- określenie pochodzenia - badanie rodziców i innych krewnych
- identyfikacja genów biorących udział w rearanżacji
- internetowe bazy danych

INTERPRETACJA

łagodne zmiany polimorficzne

zmiana patogenna

- znany zespół mikrodelecyjny/mikroduplikacyjny
- zmiana unikalna, ale patogenna

zmiana o niepewnym znaczeniu klinicznym

- powtórna ocena kliniczna probanda i rodziców
- niepełna penetracja?
- czynniki epigenetyczne?
- odśłonięcie recesywnego allelu?

- powtórna ocena kliniczna
- choroby monogenowe?

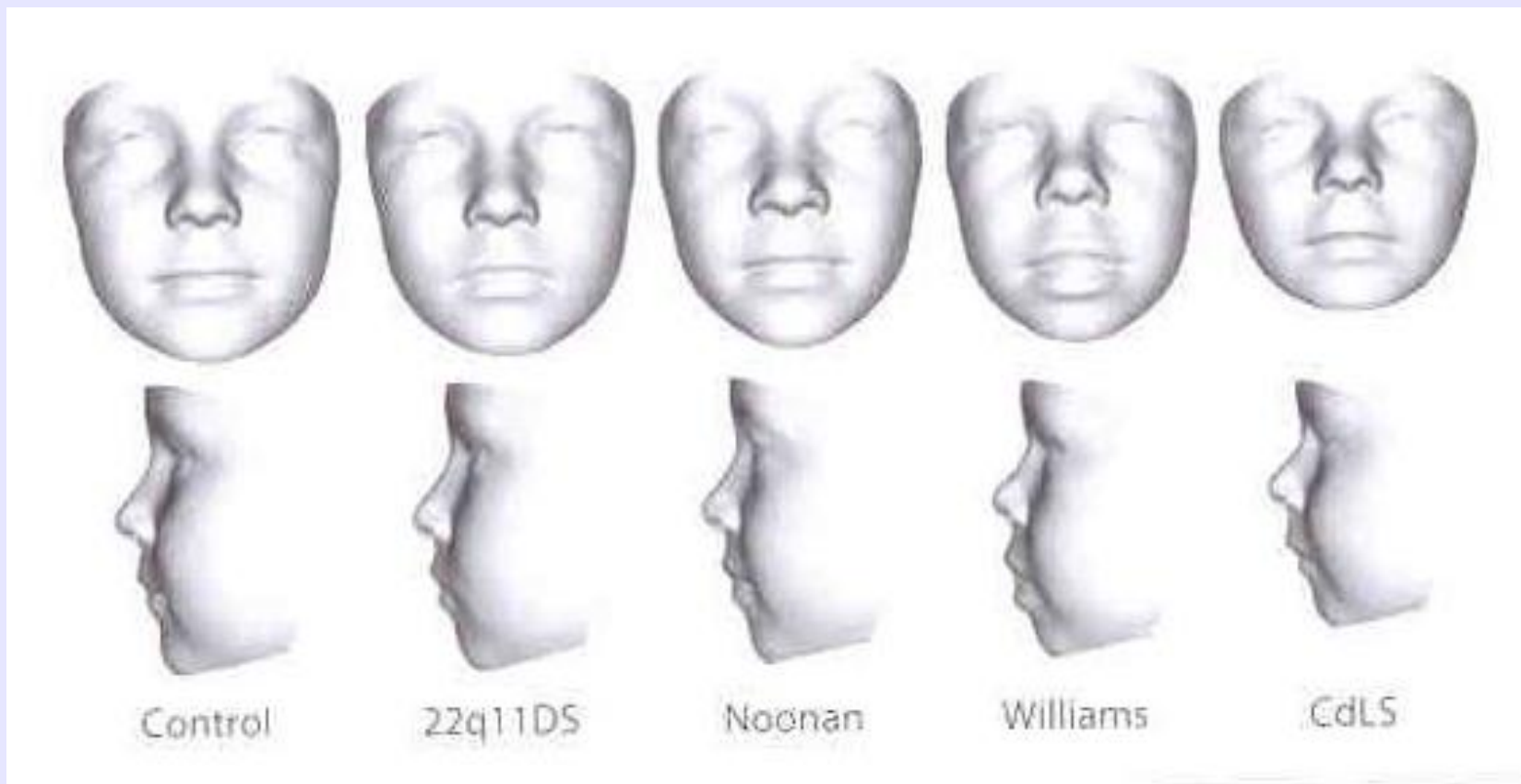
NGS

korelacja
genotyp-fenotyp

**PORADA
GENETYCZNA**

tzw. dysmorfologia
„odwrotna”





Porównanie kształtu twarzy 7 letnich pacjentów zdrowych i chorych

- Obraz kliniczny submikroskopowych aberracji chromosomowych charakteryzuje się szerokim spektrum objawów klinicznych, wśród których najczęściej, choć nie zawsze, występuje niepełnosprawność intelektualna.
- Rodzinnie występujące submikroskopowe aberracje chromosomowe charakteryzuje zróżnicowany poziom ekspresji objawów klinicznych u ich nosicieli.