



„Już” znane zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji w diagnostyce zaburzeń wieku rozwojowego

Marta Kędzior
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

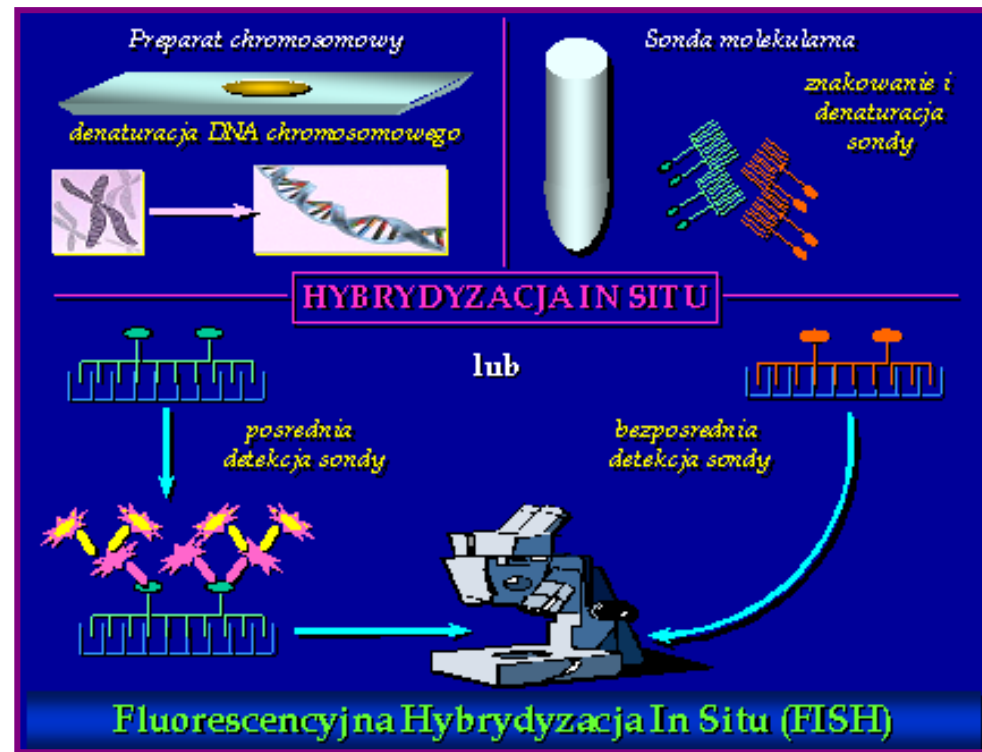
Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

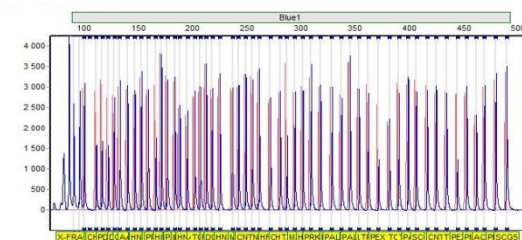
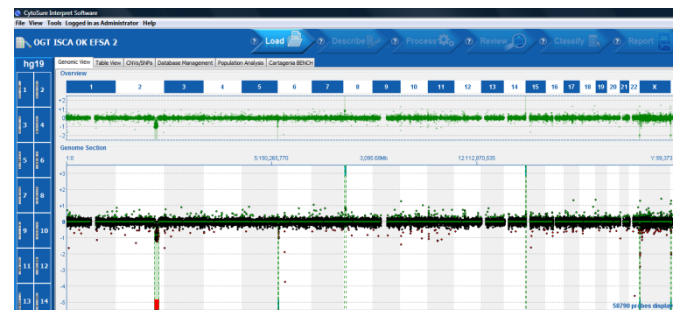
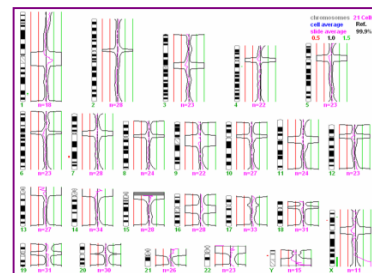
Era cytogenetyki molekularnej (od 1977 do...)

- **1977**, Rudkin i Stollar - fluorescencyjne pośrednie znakowanie przeciwciał identyfikujących hybrydy DNA
- **1980**, Bauman, Wiegand i wsp. - fluorescencyjne bezpośrednie znakowanie sond wykorzystywanych w metodzie fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH ang. *fluorescent in situ hybridization*)
- możliwość badania pojedynczych *loci* o wielkości 40 ~ 400 kpz



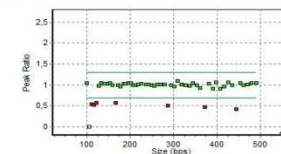
Era cytogenetyki molekularnej (od 1977 do...)

- **1992**, Kallioniemi i wsp. porównawcza hybrydyzacja genomowa do chromosomów metafazowych, (CGH *ang. comparative genomic hybridization*)
- **1997**, Solinas-Toledo, Pinkel, Snijders CGH do mikromacierzy – porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (array CGH, aCGH, *ang. array comparative genomic hybridization*)
- **2002**, Schouten i wsp. multipleksowa amplifikacja zależna od ligacji, MLPA (*ang. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) rozdzielczość 40-60 pz



Sample Name: 111162
Machine: 3500 Instrument
Run Time: 07/26/2019 - 16:32:37 -> 07/26/2019 - 17:16:57

Conclusion	NIEPRAWIDŁOWY	
	Date	Initial
Authorization 1		
Authorization 2		



Czym są zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji i zespoły przyległych genów?

- duplikacje i delecje są najczęściej występującymi rearanżacjami chromosomowymi w genomie człowieka
- te zmiany strukturalne zwane również zmianami liczby kopii sekwencji DNA – CNVs (*ang. Copy Number Variants*) są źródłem:
 - zmienności genomu człowieka
 - zmienności osobniczej
 - zaburzeń i chorób oraz zwiększonej podatności na choroby
- szacunkowo każdy genom człowieka zawiera około 2% CNVs

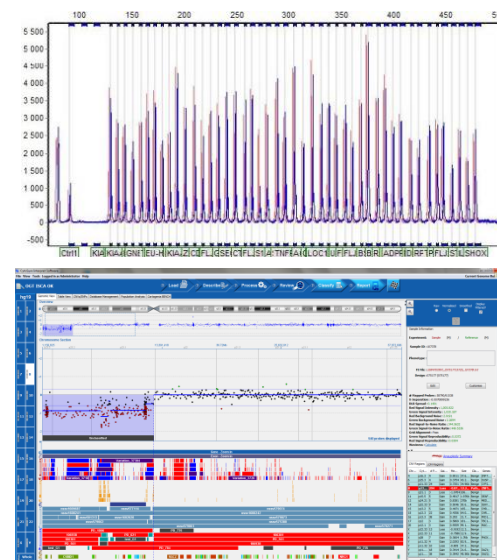
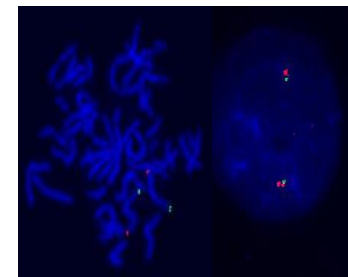


Czym są zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji i zespoły przyległych genów?

- zmiany liczby kopii sekwencji DNA – CNVs :
 - zmieniają liczbę genów zlokalizowany w regionie rearanżacji
 - zmieniają dawki genów
 - zmieniają ilości produktów kodowanych przez te geny
- gdy CNVs dotyczy genów wrażliwych na dawkę mogą ujawnić się różne zaburzenia fenotypowe z uwagi na:
 - nieprawidłową ilość produktów, najczęściej białek kodowanych przez geny (niedomiar lub nadmiar)
 - uszkodzenie regionów regulatorowych genów zlokalizowanych poza regionem aberracji
 - zmianę ekspresji genów w sposób pośredni przez efekt pozycji

Czym są zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji i zespoły przyległych genów?

- różną ekspresją genów zależnie od rodzicielskiego pochodzenia (piętnowanie genomowe)
 - utratę heterozygotyczności w przypadku delecji i odsłonięcie mutacji recesywnej
- konsekwencją CNVs genów wrażliwych na dawkę są choroby genomowe (1998, prof. James Lupski)
- choroby uwarunkowane genetycznie spowodowane submikroskopowymi aberracjami, mikrodelecjami lub mikroduplikacjami klasyfikowane są jako zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji lub zespoły przyległych genów



Czym są zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji i zespoły przyległych genów?

➤ zespół mikrodelecji/mikroduplikacji

fenotyp pacjenta wynika z zaburzenia dawki jednego genu niezależnie od wielkości CNVs

➤ zespół przyległych genów

fenotyp pacjenta wynika z zaburzenia dawki dwóch lub kilku genów, których *loci* sąsiadują ze sobą na chromosomie i znajdują się w regionie krytycznym zespołu



Zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji i zespoły przyległych genów

➤ niektóre choroby były opisane i rozpoznawane zanim zidentyfikowano ich przyczynę genetyczną z uwagi na zespół charakterystycznych objawów klinicznym/cech fenotypowych np.:

z. Williamsa, DiGeorge'a, Smitha-Magenis, Padera-Williego, Angelmana

➤ rozpoznanie rzadkich, już opisanych zespołów lub wskazanie nowych zespołów nie jest proste ze względu na:

- zmienność fenotypową,
- duże zróżnicowanie objawów klinicznych,
- niepełną penetrację,



Z. DiGeorge'a



Z. Padera-Williego



Z. Williamsa



Z. mikrodelecji 3q29

Zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji i zespoły przyległych genów

- obraz kliniczny pacjentów ewoluuje – niektóre objawy są łatwiejsze do oceny w późniejszym wieku dziecka niż u noworodków lub niemowląt
- wiele objawów jest wspólnych dla tzw. fenotypu „chromosomowego”
- są to rzadkie aberracje – konieczna jest duża grupa przebadanych pacjentów o podobnym obrazie klinicznym, aby powtórzył się pacjent z tą samą aberracją
- np. 10 000 pacjentów z wadami rozwojowymi, cechami dysmorfii i NI – zidentyfikowanie zespołu mikrodelecji 1q41q42 u 7 pacjentów – gen *DISP1*)



Z. mikrodelecji 1q41q42



Odwrotna dysmorfologia – obecne definiowanie nowych zespołów mikrodelecji/mikroduplikacji

- obraz fenotypowy pacjentów został opisany w nowy zespół objawów klinicznych po wykryciu u nich mikrodelecji/mikroduplikacji w tym samym regionie , czyli stosując odwrotną dysmorfologię

Kolejność postępowania:

- wykrycie mikroaberracji głównie przy użyciu porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) i powiązanie jej z cechami fenotypowymi
- określenie krytycznego regionu aberracji w grupie pacjentów z podobną mikroaberracją
- powtórna analiza porównawcza cech klinicznych pacjentów z wybranej grupy
- określenie charakterystycznych cech fenotypu danej mikroaberracji

definicja nowego zespołu mikrodelecji lub mikroduplikacji

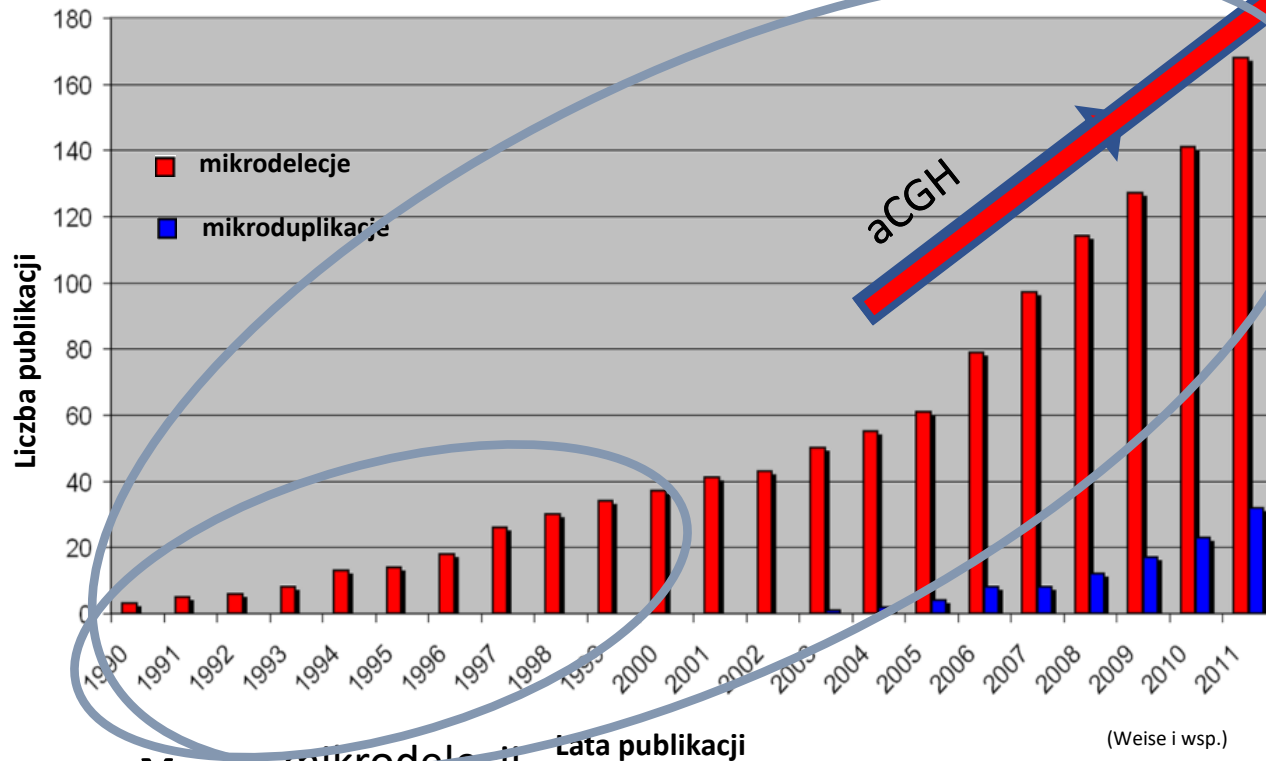
- fenotyp wielu ostatnio poznanych mikrodelecji/mikroduplikacji jeszcze nie zostały ujęte w nowe zespoły

Zespół mikrodelecji / mikroduplikacji	Region	Gen/geny	Częstość występowania
Zespół mikrodelecji 22q11.2 - Zespół DiGeorge'a (DGS; ang. DiGeorge Syndrome) / Zespół mikroduplikacji 22q11.2 (ang. Microduplication Syndrome)	22q11.2 MDGCR1;	wiele genów TUPLE, TBX1, COMT, PRODH,	1:2000–5000
Zespół Phelan-McDermida (PMS; ang. Phelan-McDermid Syndrome)	22q13.3	SHANK3	mniej niż 1 : 1000 000
Zespół Wolfa-Hirschhorna (WHS; ang. Wolf-Hirschhorn Syndrome)	4p16.3	WHSC1 , WHSC1	1:20000-50000
Zespół delecji 1p36 (ang. Monosomy 1p36 Syndrome)	1p36	wiele genów	1:5000
Zespół Williamsa (WS; ang. Williams Syndrome) / Zespół mikroduplikacji regionu Williamsa-Beurena (ang. Williams-Beuren Region Duplication Syndrome)	7q11.23	ELN LIMK1	1:7500
Zespół Smitha-Magenisa (SMS; ang. Smith-Magenis Syndrome) / Zespół Potockiej-Lupskiego (ang. Potocki-Lupski syndrome, PTLS)	17p11.2	wiele genów	1:25000

Zespół mikrodelecji / mikroduplikacji	Region	Gen/geny	Częstość występowania
Zespół Millera-Diekera (MDS; ang. Miller-Dieker Syndrome) / Zespół Mikroduplikacji 17p13.3 (ang. Chromosome 17p13.3 Duplication Syndrome)	17p13.3	LIS oraz 14-3-3-epsilon	mniej niż 1 : 1000 000
Zespół Rubinsteina-Taybi'ego (RSTS; ang. Rubinstein-Taybi Syndrome) / Zespół Mikroduplikacji 16p13.3 (ang. Chromosome 16p13.3 Duplication Syndrome)	16p13.3	CREBBP	1:100000-125000
Zespół Pradera-Willi'ego (PWS; ang. Prader-Willi Syndrome) / Zespół Mikroduplikacji 15q11-q13 (ang. Chromosome 15q11-q13 Duplication Syndrome)	15q11.2-q13	SNRPN	1:10000-25000
Zespół Angelmana (AS; ang. Angelman Syndrome) / Zespół Mikroduplikacji 15q11-q13 (ang. Chromosome 15q11-q13 Duplication Syndrome)	15q11.2-q13	UBE3A	1:10000-20000

Nowe zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji

Pub Med <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>



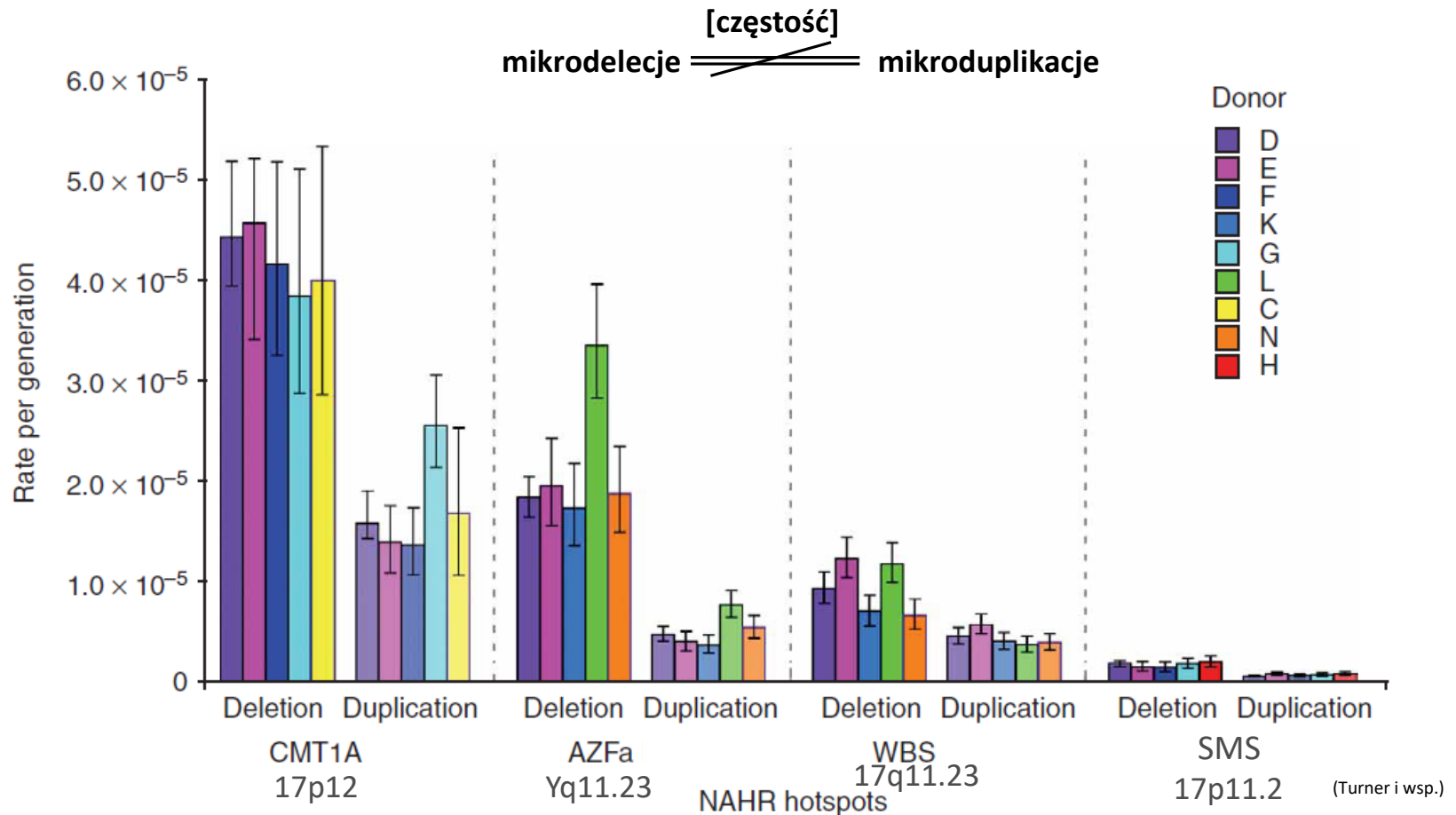
↗ 200 publikacji z CNVs
~ 290 z. mikrodelecji
i mikroduplikacji (MMSs)

X z. mikrodelecji
X z. mikroduplikacji

1 : 1

- łagodniejszy fenotyp mikroduplikacji
- ↓ wykrywalność niż mikrodelecji

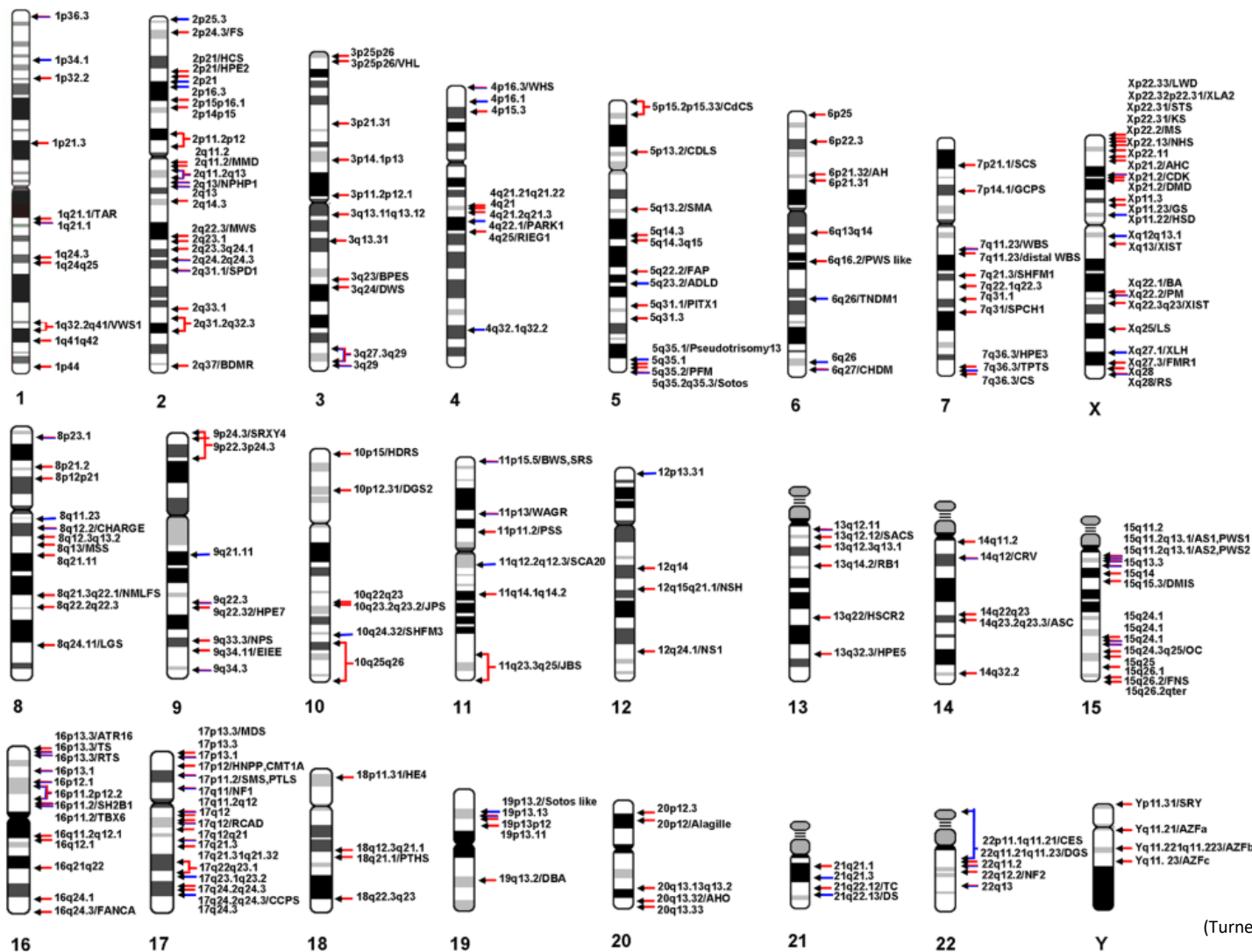
Nowe zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji



- zależnie od loci faworyzowane jest powstanie zmiany jednego typu

Nowe zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji

■ mikrodelecje ■ mikroduplikacje



(Turner i wsp.)



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita Polska



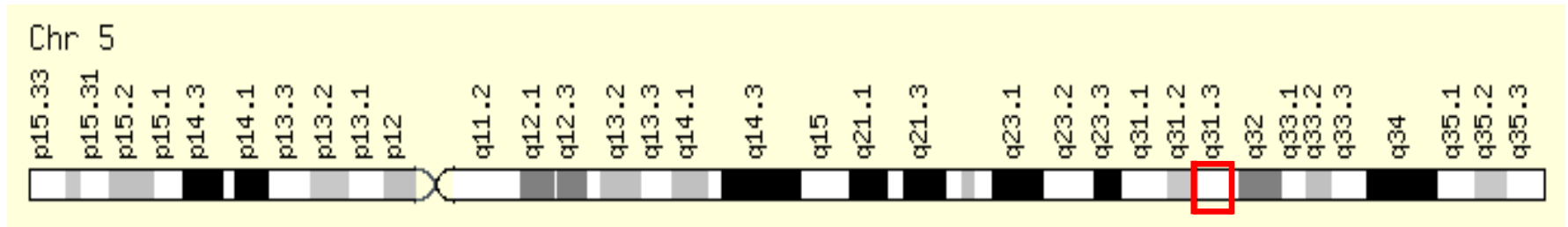
Instytut Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

Nowy zespół mikrotelecji 5q31.3



A New Microdeletion Syndrome of 5q31.3 Characterized by Severe Developmental Delays, Distinctive Facial Features, and Delayed Myelination

Keiko Shimojima,¹ Bertrand Isidor,² Cédric Le Caignec,^{2,3} Akiko Kondo,⁴ Shinji Sakata,⁴ Kousaku Ohno,⁴ and Toshiyuki Yamamoto^{1*}

¹Tokyo Women's Medical University Institute for Integrated Medical Sciences, Tokyo, Japan

²Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes 7, Nantes, France

³INSERM, UMR915, l'Institut du Thorax, Nantes, France

⁴Division of Child Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan

Patient 1 (DECIPHER #TWM253734)

- japoński chłopiec urodzony o czasie, ▪ bez powikłań w trakcie ciąży,
- polidaktylia prawej ręki, ▪ przetrwwały przewód tętniczy, ▪ ubytek przegrody międzykomorowej (VSD) serca, ▪ ciężka hipotonia,
- trudności z karmieniem i oddychaniem,

- w wieku 18 miesięcy znaczne opóźnienie rozwoju i małowłowie,
- charakterystyczne cechy dysmorfii twarzy: wąskie czoło, nisko osadzone, dysplastyczne małżowiny uszne, obustronne opadanie powiek, obustronne zmarszczki nakątne, płaska i poszerzona nasada nosa, długa rynienka podnosowa, zakrzywione kąciki ust opadające do dołu, obrzękowe policzki, wysokie podniebienie,

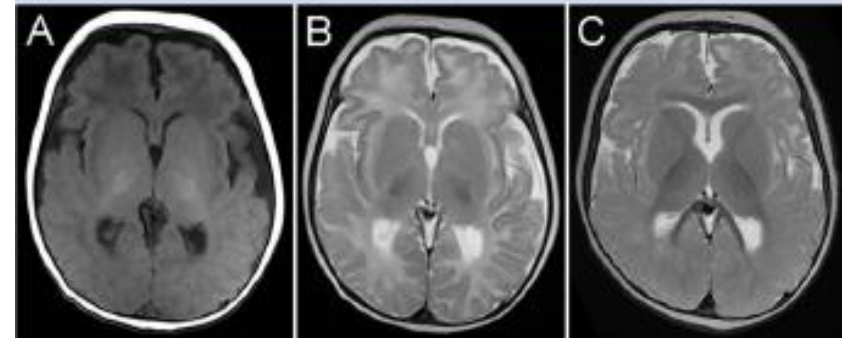


kariotyp prawidłowy

c.d. Pacjent 1 (DECIPHER #TWM253734)

- nieprawidłowe EEG, ▪ brak epizodów padaczkowych, ▪ opóźnienie prędkości przewodzenia impulsów nerwowych, ▪ neuropatia obwodowa, ▪ brak kontaktu wzrokowego, ▪ brak odpowiedzi uśmiechem na uśmiech rodzica,
 - brak kontroli głowy,
- Rezonans magnetyczny mózgu (NMR) wykazały zmniejszenie objętości mózgu i poważnie opóźnienie mielinizacji.

Obrazowane mózgu dziecka w 1m.ż. (A), 4m.ż. (B) i 18m.ż (C).



Pacjent 2 (DECIPHER #4681)

- 8-letnia francuska dziewczynka, ▪ bez powikłań w trakcie ciąży,
- ciężka hipotonia, ▪ trudności z karmieniem, ▪ znaczne opóźnienie rozwoju, ▪ od 12 m.ż. ujawniła się padaczka lekooporna, ▪ wzrost poniżej siatki centylowej, ▪ apraksja mowy, ▪ nie chodzi samodzielnie, ▪ charakterystyczne cechy dysmorfii twarzy: wąskie czoło, nisko osadzone uszy, obustronne opadanie powiek, obustronne zmarszczki nakątne, płaska i poszerzona nasada nosa, długa rynienka podnosowa, zakrzywione kąciki ust opadające do dołu, obrzękowe policzki, wysokie podniebienie, zez.

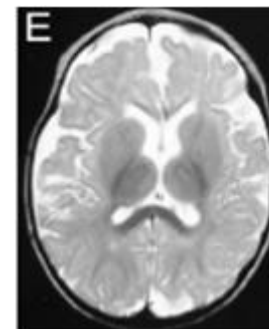


kariotyp prawidłowy

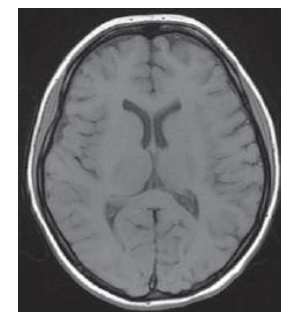
c.d. Pacjent 2 (DECIPHER #4681)

Rezonans magnetyczny mózgu (NMR) wykazały zmniejszenie objętości mózgu zwłaszcza w części przedniej i zmniejszoną mielinizację.

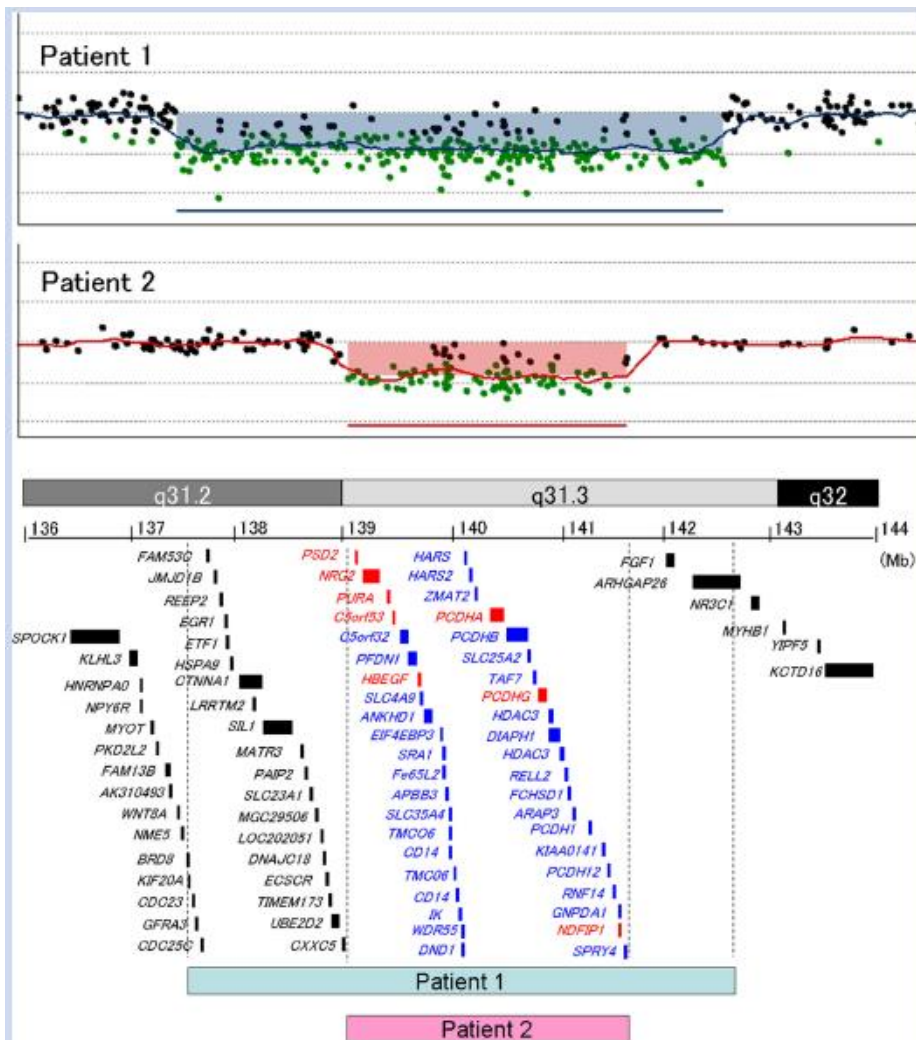
Obrazowanie mózgu dziecka w wieku 4 ⁴/₁₂ (E)



Obrazowanie mózgu z prawidłową mielinizacją – intensywność sygnału jest taka sama w całym obrazie



**Metodą aCGH
stwierdzono
delecję 5q31.3**



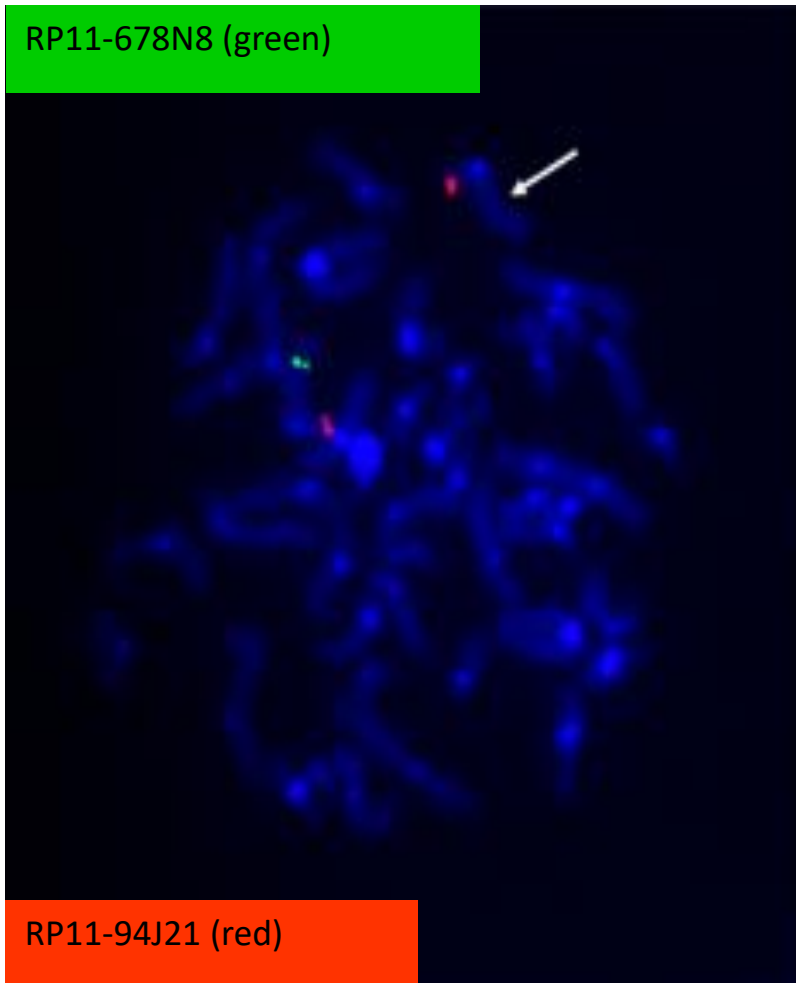
Pacjent 1 ~ 5,0 Mbp

arr chr5q31.2q31.3(137,538,788-
142,574,719) (hg18) x1

Pacjent 2 ~ 2,6 Mbp

arr chr5q31.3q31.3(139,117,448-
141,682,547) (hg18) x1

Stwierdzone aberracje zweryfikowano oraz zbadano ich pochodzenie metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH *ang.* fluorescence in situ hybridization)



► **del(5)(q31.2q31.3)(RP11-678N8x1) dn**

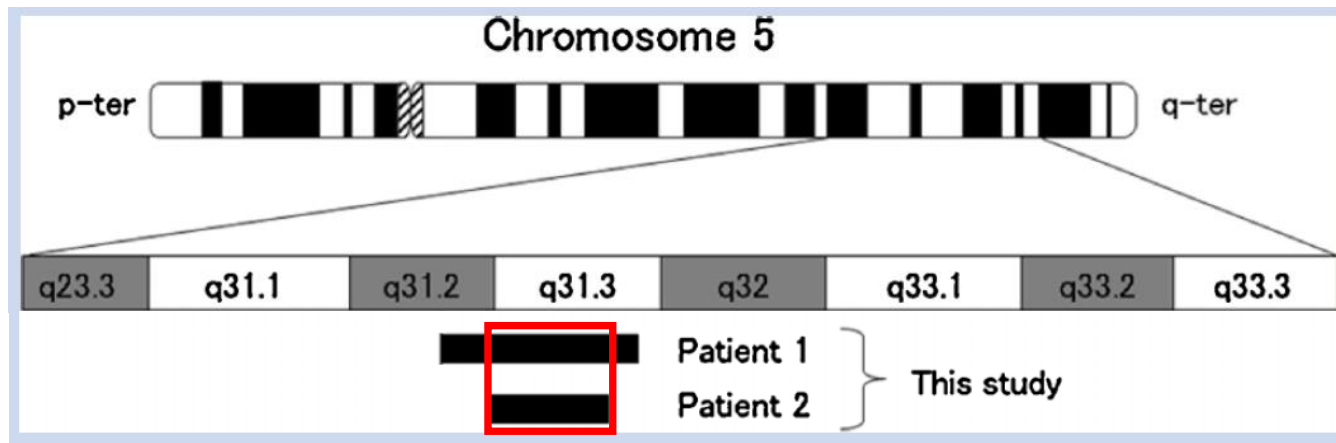
► Oboje pacjentów posiadało delecję we wspólnym regionie 5q31.3.

► Cechy kliniczne były wspólne dla obu chorych:

- hipotonia, ▪ trudności w żywieniu w okresie niemowlęcym, ▪ znaczne opóźnienie rozwoju,
- padaczka / brak padaczki, ▪ encefalopatia,
- charakterystyczne cechy dysmorfii twarzy

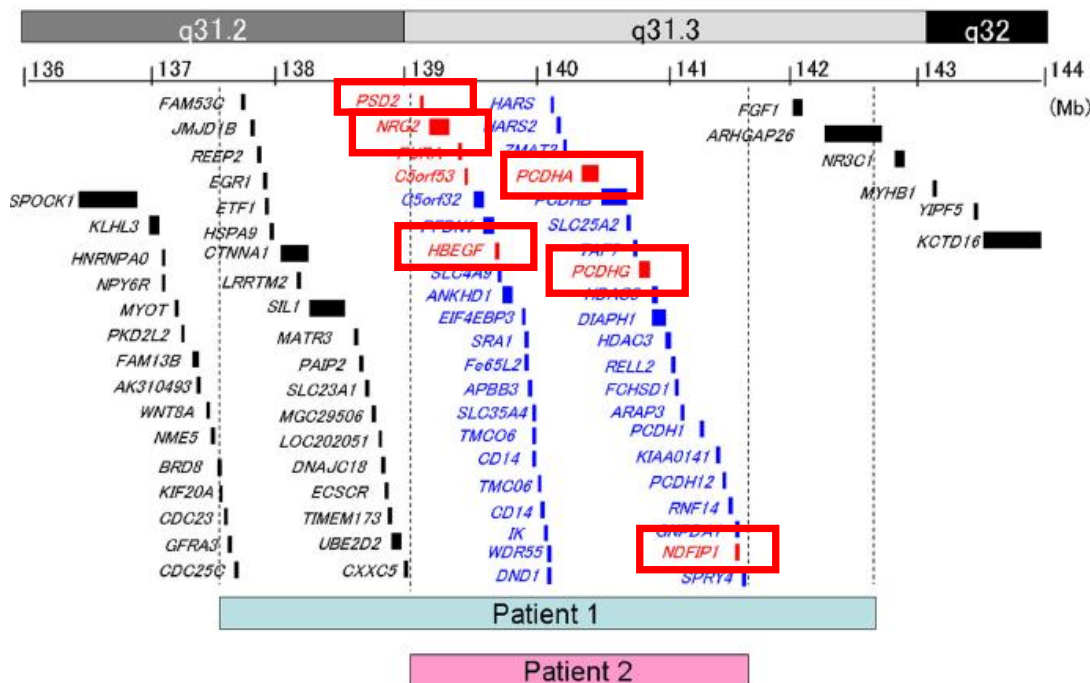
(wąskie czoło, nisko osadzone i dysplastyczne uszy, obustronne opadanie powiek, obustronne zmarszczki nakątne, płaska i poszerzona nasada nosa, długa rynienka podnosowa, zakrzywione kąciki ust, obrzękowe policzki, wysokie podniebienie),

► Opóźnienie mielinizacji istoty białej



- Wspólny region delecji wynosi ~ 2.6 Mbp,
- zawiera 40 genów w tym geny kandydaci: 5 z rodziny **protokadheryn** (*PCDH*)

▪ białka transbłonowe zdolne do rozpoznawania i tworzenia połączeń z białkami tego samego rodzaju,



▪ ułatwiają przylegania do siebie komórek tego samego rodzaju,

▪ silna ich ekspresja w mózgu,

▪ ważna rola w kierowaniu neuronów podczas rozwoju mózgu, różnicowania neuronów i tworzeniu się synaps.

► gen **neureguliny 2** (*NRG2*)

▪ silna ekspresja w mózgu,

▪ pośredniczy w sygnalizacji wzajemnej komórka - komórka w układzie nerwowy i innych narządów,

▪ oddziałuje na osłonki mielinowe - komórki Schwanna - na styku komórek nerwowych i mięśniowych.

Definicja

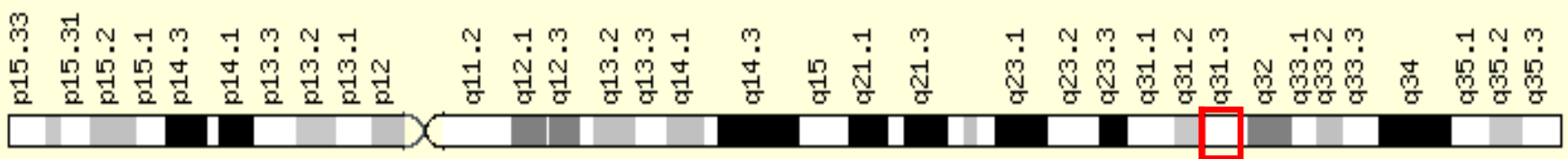
Na podstawie powyższej analizy autorzy definiują

nowy zespół mikrodelecji 5q31.3,

którego region krytyczny zawiera rodzinę genów **protokadheryn** (*PCDH*) i gen **neureguliny 2** (*NRG2*), u pacjentów występują charakterystyczne cechy dysmorfii, niezrównoważenie prowadzi do znacznych opóźnień rozwojowych i opóźnienia mielinizacji komórek w układzie nerwowym.



Chr 5



Clinical Phenotype and Candidate Genes for the 5q31.3 Microdeletion Syndrome

Kana Hosoki,¹ Tohru Ohta,² Jun Natsume,³ Sumiko Imai,⁴ Akihisa Okumura,⁵ Takeshi Matsui,⁶ Naoki Harada,⁶ Carlos A. Bacino,⁷ Fernando Scaglia,⁷ Jeremy Y. Jones,⁸ Norio Niikawa,² and Shinji Saitoh^{1,9*}

¹Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

²The Research Institute of Personalized Health Science, Health Science University of Hokkaido, Tobetsu, Japan

³Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

⁴Department of Pediatrics, Sagamino Social Insurance Hospital, Sagamihara, Japan

⁵Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁶Nagasaki Laboratory, Cytogenetics, 2nd Group Molecular Genetics Testing Department, Clinical Laboratory Center Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Nagasaki, Japan

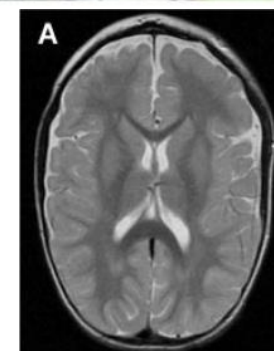
⁷Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital Clinical Care Center, Houston, Texas

⁸Department of Radiology, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, Texas

⁹Department of Pediatrics and Neonatology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan



Patient 1



▪ japoński 6-letni chłopiec urodzony o czasie, ▪ bez powikłań w trakcie ciąży i porodu, ▪ hipotonia stwierdzona tuż po urodzeniu, ▪ niewydolność oddechowa, ▪ poważne trudności w karmieniu, ▪ znaczne opóźnienie rozwoju (w wieku 2 lat kontroluje ruchy głowy i przekręca się na obie strony, w wieku 6 lat nadal nie siedzi samodzielnie, ▪ znaczne opóźnienie mowy – słowa bez znaczenia, ▪ nieprawidłowe EEG, ▪ padaczka, ▪ charakterystyczne cechy dysmorfii twarzy: wąskie czoło, trójkątny kształt szwu czołowego, rzadkie brwi, telekantus, obustronne opadanie powiek, obustronne zmarszczki nakątne, płaska i poszerzona nasada nosa, wysokie łukowate podniebienie, zakrzywione kąciaki ust opadające do dołu, odznaczająca się rynienka podnosowa, mikrognacj.

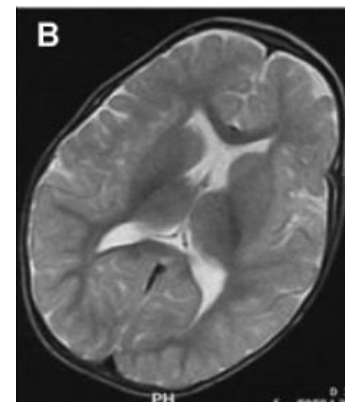
Rezonans magnetyczny mózgu (NMR) wykazały zmniejszenie objętości mózgu, opóźnienie mielinizacji nie było widoczne.

Pacjent 2

- 12-letnia japońska dziewczynka urodzony o czasie, ▪ bez powikłań w trakcie ciąży i porodu ▪ hipotonia, ▪ niewydolność oddechowa, ▪ poważne trudności w karmieniu, ▪ znaczne opóźnienie rozwoju, ▪ znaczne opóźnienie mowy, ▪ prawidłowe EEG, ▪ brak padaczki, ▪ charakterystyczne cechy dysmorfii twarzy: wąskie czoło,

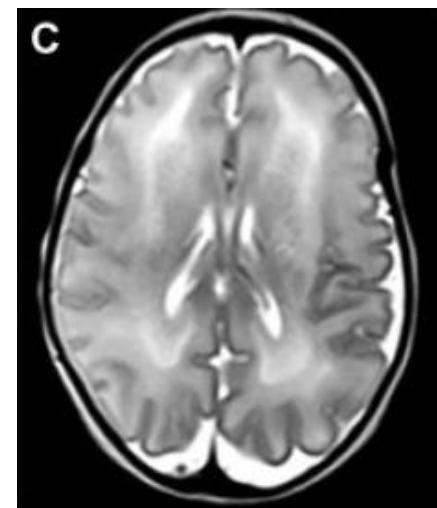
trójkątny kształt szwu czołowego, rzadkie brwi, telekantus, obustronne opadanie powiek, obustronne zmarszczki nakątne, płaska i poszerzona nasada nosa, wysokie łukowate podniebienie, zakrzywione kąciki ust opadające do dołu, odznaczająca się rynienka podnosowa, mikrognacj.

Rezonans magnetyczny mózgu (NMR) wykazały opóźnienie mielinizacji.



Pacjent 3 (DECIPHER #248784)

- 15-miesięczny chłopiec, ▪ hipotonia, ▪ trudności w karmieniu, ▪ niewydolność oddechowa i bezdechy, , ▪ umiarkowane opóźnienie rozwoju, ▪ opóźnienie prędkości przewodzenia impulsów nerwowych w czterech kończynach, ▪ nieprawidłowości struktury w przedniej części mózgu, ▪ brak padaczki ▪ charakterystyczne cechy dysmorfii twarzy: wąskie czoło, trójkątny kształt szwu czołowego, telekantus, płaska i poszerzona nasada nosa, wysokie łukowate podniebienie, zakrzywione kąciki ust opadające do dołu, odznaczająca się rynienka podnosowa, mikrognacj.

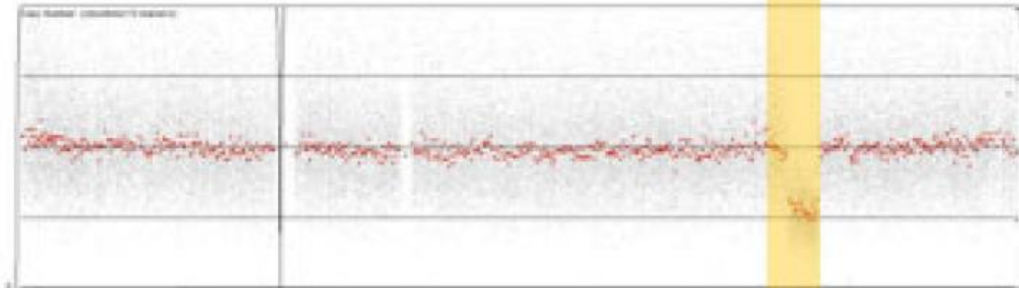


Delecja w regionie 5q31.3 u trzech pacjentów

Pacjent 1 ~ 5,4 Mbp

arr 5q31.2q32(138,899,205-
144,275,780)x1

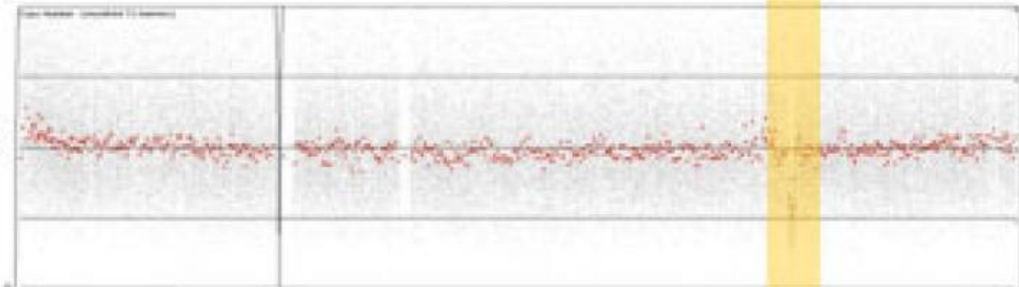
Patient 1



Pacjent 2 ~ 1,2 Mbp

arr 5q31.3(139,219,584-
140,379,177)x1

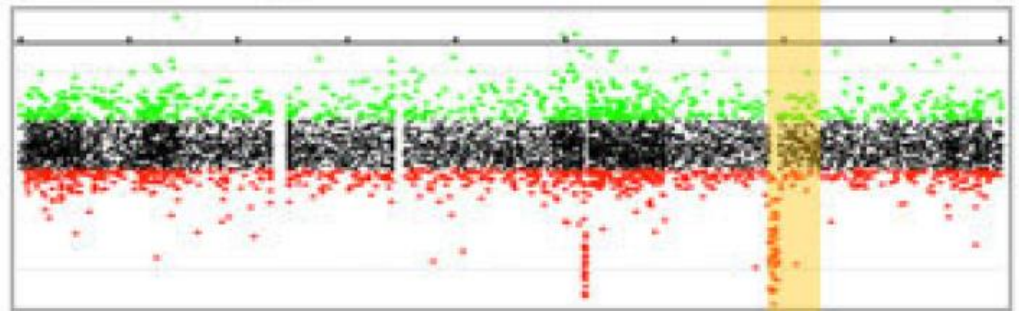
Patient 2



Pacjent 3 ~ 1,6 Mbp

arr 5q31.2q31.3(138,011,434-
139,592,820)x1

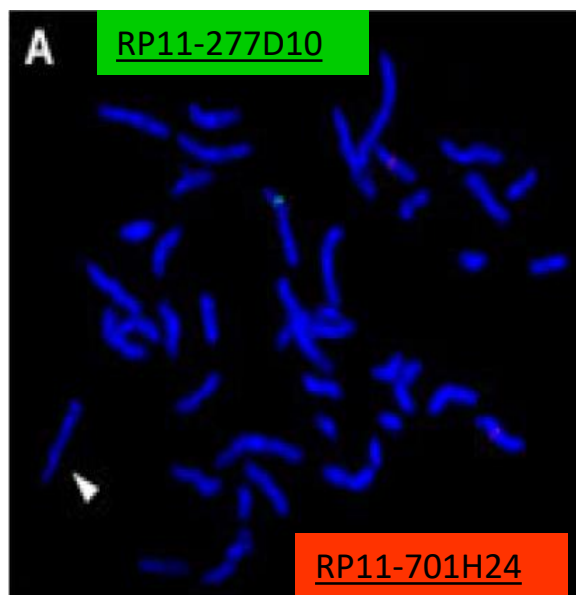
Patient 3



chr 5



- Stwierdzone aberracje zweryfikowano oraz zbadano ich pochodzenie metodą FISH



- **del(5)(q31.3)**
(RP11-277D10x1) dn

- dokonano analizy porównawczej cech klinicznych pacjentów z wykrytą mikroaberracją 5q31.3

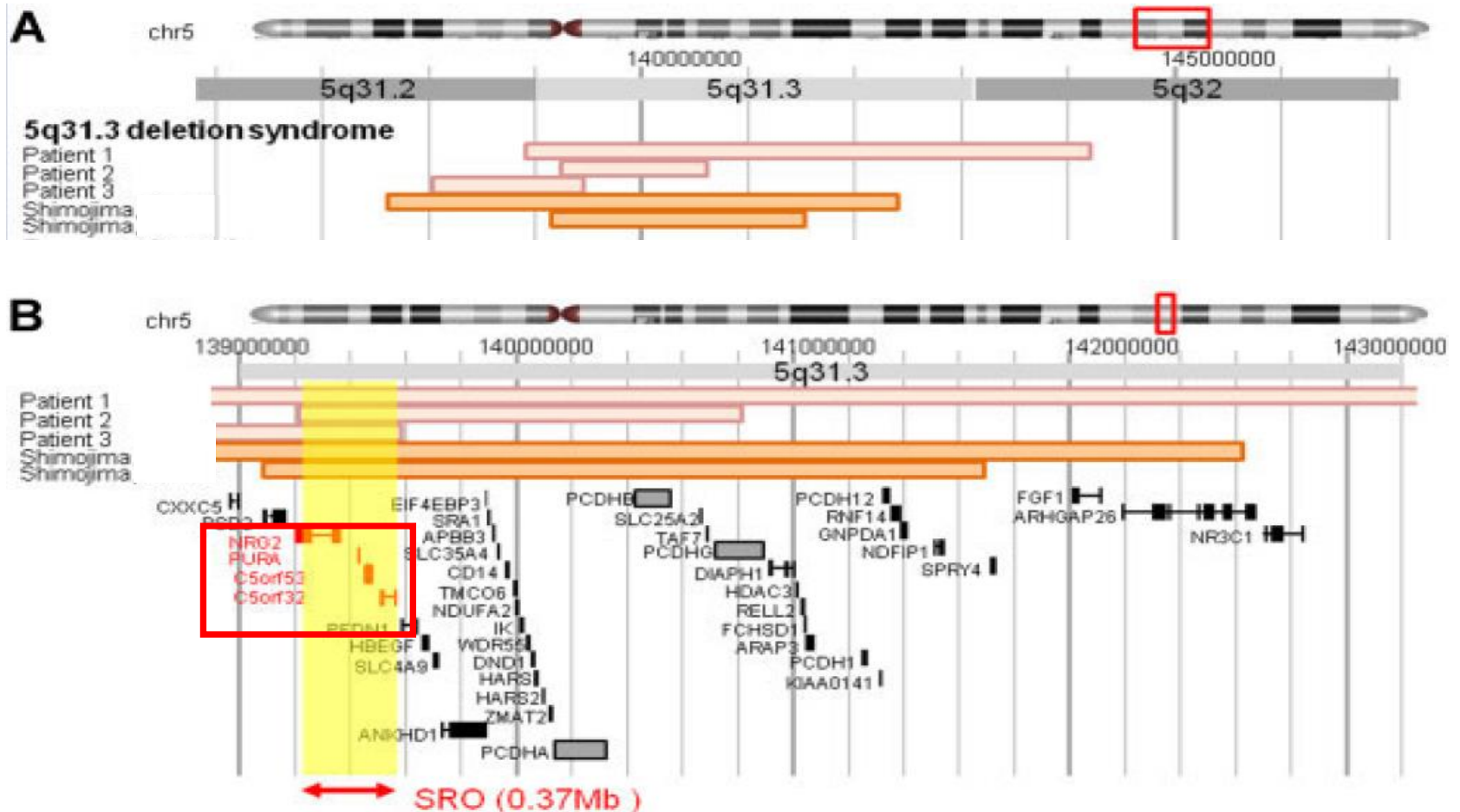
	Our study			Shimajima et al.	
	Patient 1	Patient 2	Patient 3 (Decipher 248784)	Patient 1 (Decipher 253734)	Patient 2 (Decipher 4681)
Gender	Male	Female	Male	Male	Female
Current age (years)	6	12	1 3/12	1 6/12	8
Deletion	5q31.2q32	5q31.3	5q31.2q31.3	5q31.2q31.3	5q31.3
Size (Mb)	5.38	1.16	1.58	5.04	2.57
Origin	De novo (paternal)	De novo (maternal)	De novo	De novo (paternal)	De novo
Neonatal features					
Hypotonia	+	+	+	+	+
Feeding difficulties	+	+	+	+	+
Respiratory problems	Respiratory distress	Respiratory distress	Respiratory distress apnea	Recurrent pneumonia	na
Development					
Motor development delay	Severe	Severe	Moderate	Severe	Severe
Speech delay	Severe	Severe	na	na	+ (apraxic)
Neurological features					
Epilepsy	+	—	—	—	+ (Lennox Gastaut)
EEG epileptic discharges	+	—	—	+	+
Brain image (CT or MRI)	Brain volume loss	Delayed myelination	Simplified frontal gyral pattern and mild T2 high in the white matter	Brain volume loss delayed myelination	Brain volume loss delayed myelination
Facial features					
Low-set ears	—	—	—	+	+
Narrow forehead	+	+	+	+	+
Prominence of the metopic region	+	+	+	na	na
Sparse eyebrows	+	+	—	+	+
Telecanthus	+	+	+	+	+
Blepharoptosis	± (only left eye)	+	—	+	+
Downslanting palpebral fissures	—	+	—	—	+
Depressed nasal bridge	+	+	+	+	+
Short nose with upturned nostrils	—	—	—	+	+
High arched palate	+	+	+	+	+
Tented mouth	+	+	+	+	+
Marked philtrum	+	+	+	+	+
Micrognathia	+	+	+	na	na
Other					
Limb anomaly	—	—	—	Polydactyly (right hand)	na
Cardiac abnormality	—	—	+	+	na

na, not available.

► ponownie określono **najmniejszy wspólny regionu aberracji (SRO ang. shortest region of overlap)** - **370 kpz** zawiera 4 genów w tym geny kandydaci:

► gen **neureguliny 2 (NRG2)** ► gen ***PURA*** którego białko wiąże się specyficznie do
jednoniciowego DNA, do sekwencji bogatych w puryny;

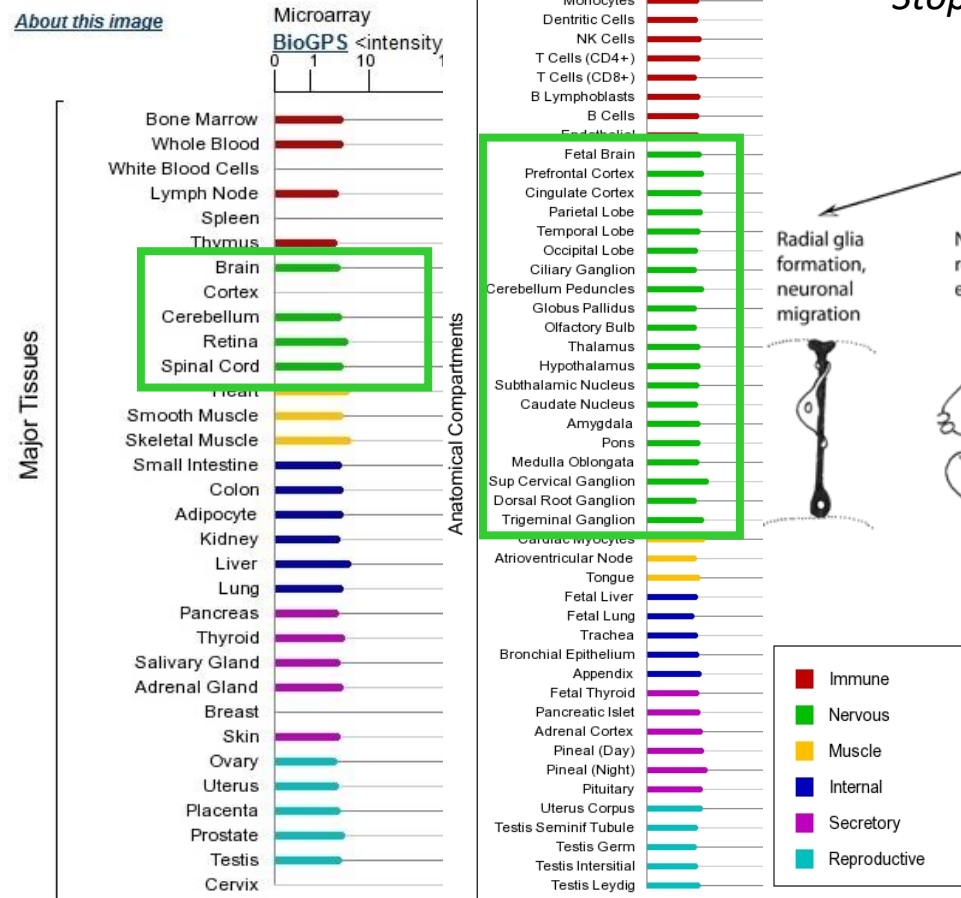
funkcja pozostałych dwóch genów C5orf53 i C5orf32 nie została opisana



- gen **neureguliny 2** (*NRG2*; MIM 603818) ▪ składa się z 12 ekzonów, ▪ ma silną ekspresja w mózgu i układzie nerwowym,
- jest jednym z członków rodziny genów, których białka oddziałują z receptorami o aktywności kinazy tyrozynowej ErbB3 i ErbB4,
- co prowadzi do wzrostu i różnicowania się neuronów, komórek glejowych w mózgu,
- komórek Schwanna (komórki tworzące mielinę w obwodowym układzie nerwowym),
- tkanki nabłonkowej i innych typów komórek.

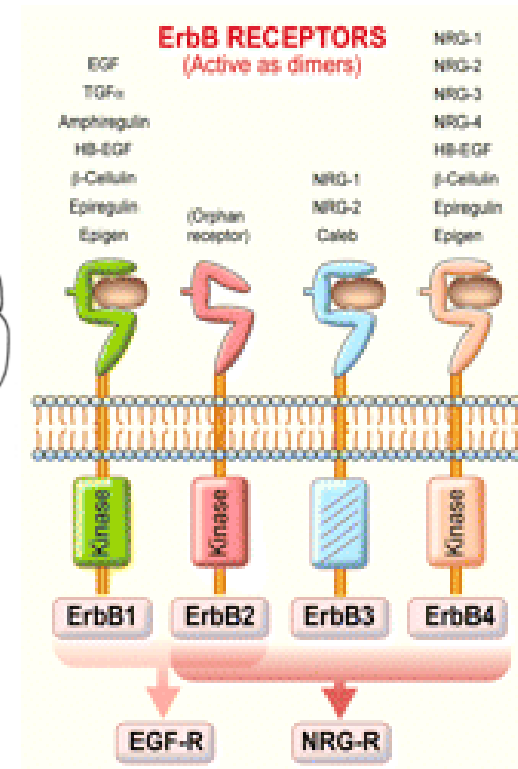
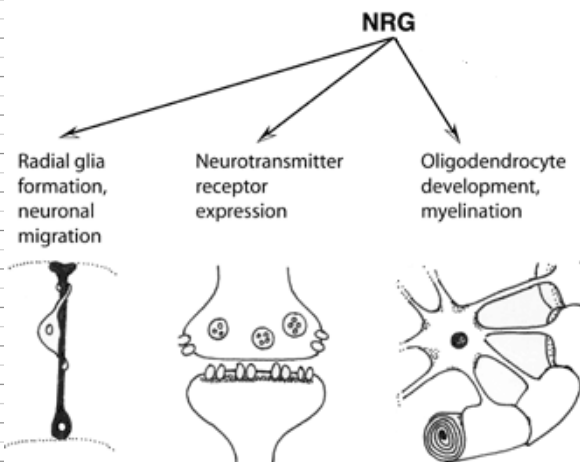
NRG2 expression in normal human tissues

About this image



Start: 139,226,364 pz

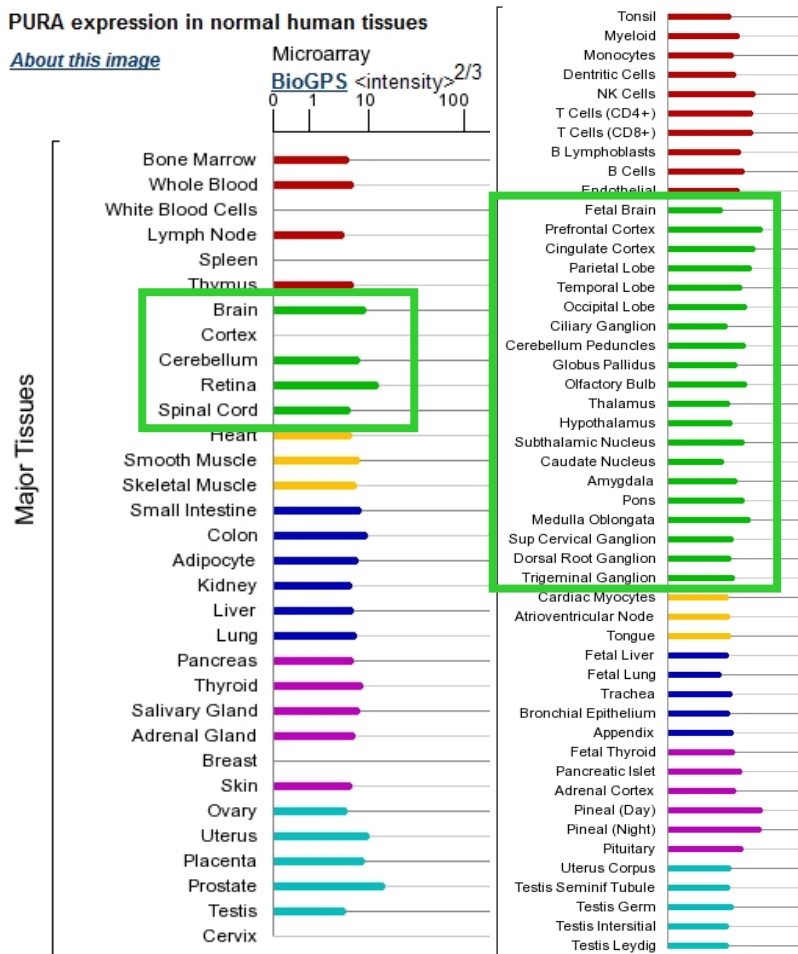
Stop: 139,422,884 pz Wielkość: 196,521 pz



- gen **PURA** (MIM 600473) ▪ produktem jest białko wiążące się specyficznie do jednoniciowego DNA, do sekwencji bogatych w puryny (elementy PUR),
- udział w regulacji replikacji DNA i transkrypcji
 - silna ekspresja w mózgu i układzie nerwowym,
 - myszy z uszkodzonym genem *Pura* - objawy neurologiczne: drżenie i spontaniczne napady drgawek,
 - wnioskuję się że białko to odgrywa istotną rolę w rozwoju mózgu i procesach neuropoznawczych,

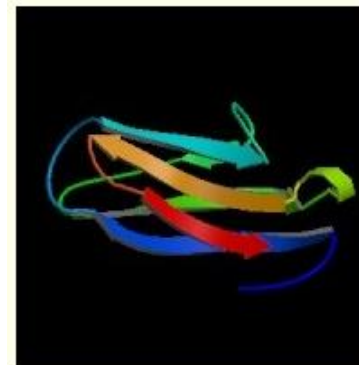
PURA expression in normal human tissues

[About this image](#)

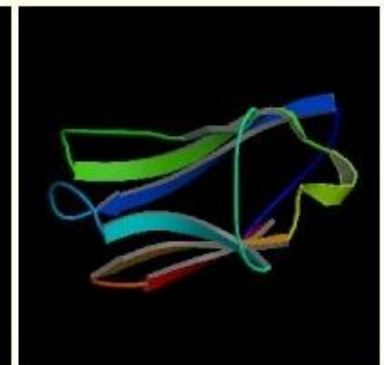


Start: 139,487,362 pz

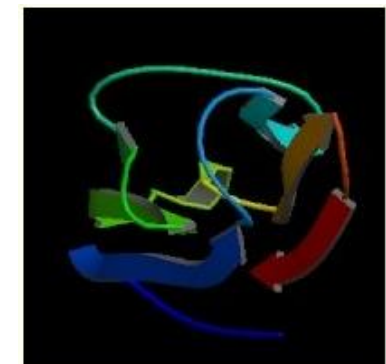
Stop: 139,499,001 pz Wielkość: 11,640 pz



Front



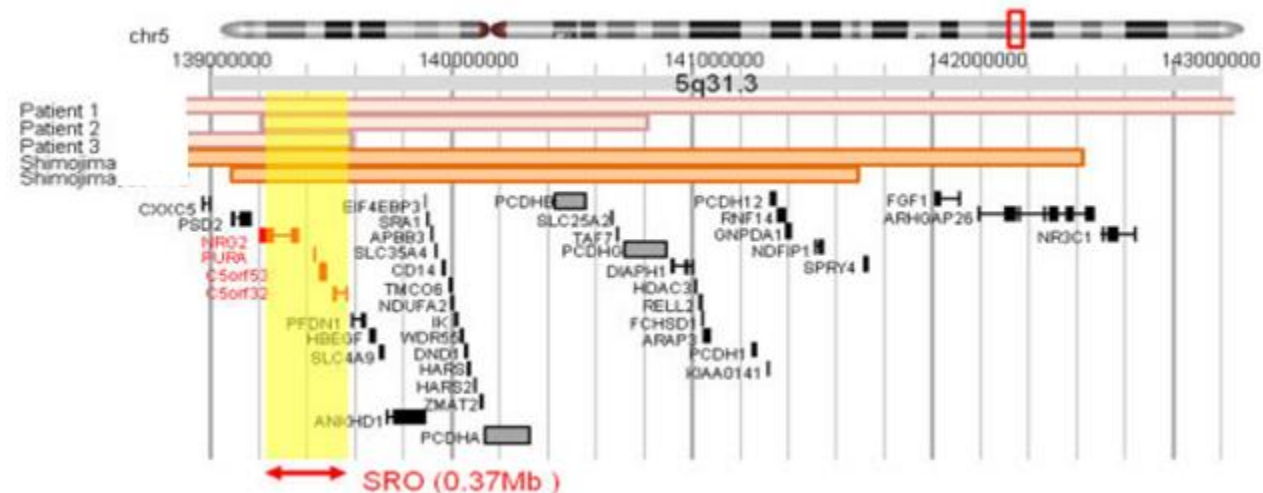
Top



Side

Podsumowanie

- ▶ opisano 5 pacjentów z zespołem mikrodelecji 5q31.3,
- ▶ charakterystyczne cechy dysmorfii są klinicznie rozpoznawalne,
- ▶ region krytyczny został zawężony do wielkości 370 kpz
(139,219,584-139,592,820)
- ▶ geny powiązane z zespołem to **NRG2** i **PURA**



Mikrodelecja 1q41q42

Częstość w populacji [%]*: **0.07**

Płeć: **5M i 2K**

Wiek pacjentów: **0 - 17 lat**

Upośledzenie: **umiarkowane i znaczne, ataki padaczki**

Hipotonia mięśniowa: **nie obserwowana**

Wzrost: **w normie < 5 centyla**

Rysy twarzy: **głęboko osadzone oczy,
hiperteloryzm, obniżony grzbiet nosa,
szeroki nos, pełne usta**

Dłonie i stopy: **syndaktylia skórna, niedorozwój paznokci**

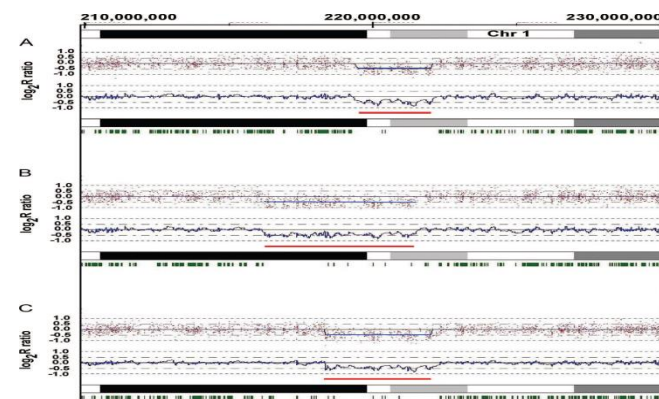
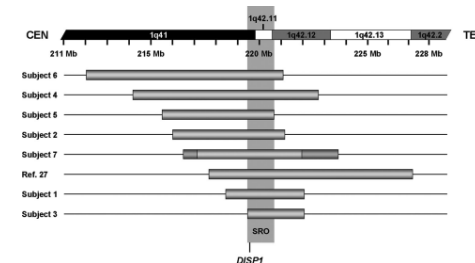
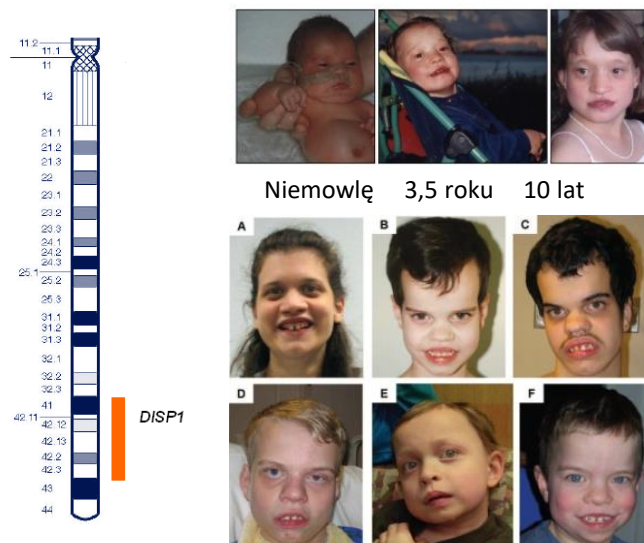
Inne cechy: **rozszczep podniebienia,
przepuklina przeponowa**

Rozmiar delecji: **2.72–9.07 Mpb**

De novo: **7/7**

Gen: ***DISP1***

* Częstość w populacji osób z zaburzeniami rozwoju i niepełnosprawnością intelektualną względem kontroli, a więc tendencyjna w zależności od liczby osób kontroli.



(Shaffer i wsp.)

Mikrodelecja 2p15p16.1

Częstość w populacji [%]*: **1.2**

Płeć: **3M i 1K**

Wiek pacjentów: **6 – 32 lat**

Upośledzenie: **od lekkiego do znacznego**

Hipotonia mięśniowa: **nie obserwowana**

Wzrost: **małogłowie**

Rysy twarzy: **czaszka brachycefaliczna (krótkogłowość),
opadanie powiek, skośno-dolne ustawienie
szpar powiekowych, zez, duże nisko osadzone
uszach, wywinięta dolna warg,**

Dłonie: **kamptodaktylia,**

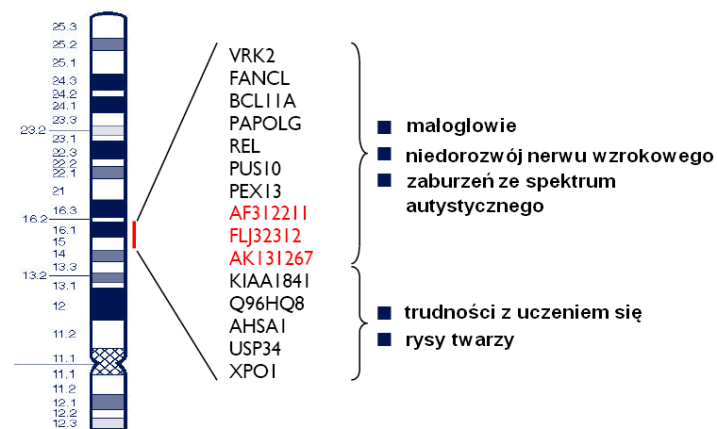
Zachowanie: **zaburzeń ze spektrum autystycznego, trudności
w zdobywaniu umiejętności, niezbędnych do codziennego życia,**

Inne cechy: **nieprawidłowy zapis EEG,
hypopalgja mózdku i pnia mózgu, niedorozwój nerwu
wzrokowego, zaburzenia czynności nerek,
spastyczność nóg, wysokie podniebienie,**

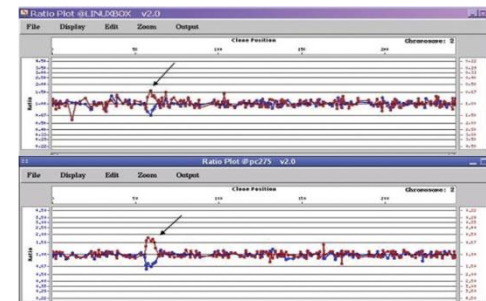
Rozmiar delecji: **570 kbp – 5.7 Mbp**

De novo: **4/4**

Gen: **VRK2**



Geny zaznaczone na **czarno** to znane geny,
na **czerwono** to geny kandydaci lub hipotetyczne,
o nieznanym jak dotąd funkcji



(Rajcan-Separovic i wsp.; Chabchoub i wsp.;
de Leeuw i wsp.)

Mikroduplikacja 3q29

Częstość w populacji [%]*: **jedna 3-pokoleniowa rodzina**

Płeć: **M i K**

Wiek pacjentów: **6 miesięcy – 56 lat**

Upośledzenie: **od lekkiego do umiarkowanego**

Hipotonia mięśniowa: **nie obserwowana**

Wzrost: **małogłowie, otyłość**

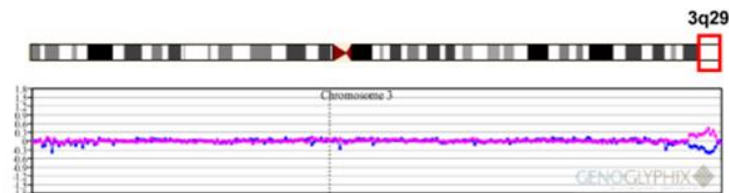
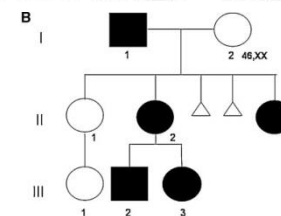
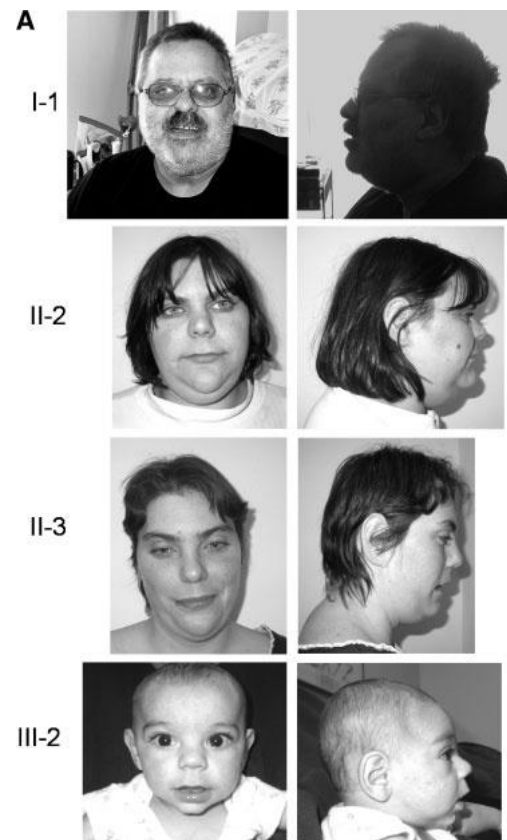
Rysy twarzy: **twarz okrągła, długie łukowate
brwi, szeroki bulwiasty nos,
duże oczy, uszy i usta**

Dłonie i stopy: **nadmierne pomarszczone dłonie,
płaskostopie**

Rozmiar duplikacji: **1.61–1.76 Mbp**

Pochodzenie: **dziedziczne
matczyne i ojcowskie**

Geny: ***PAK2, DLG1***



Mikrodelecja 4q21

Płeć: **M i K**

Wiek pacjentów: **9 miesięcy – 23 lata**

Upośledzenie: **znaczne**

Hipotonia mięśniowa: **znaczna**

Wzrost: **ograniczenie wzrostu,
małogłowie**

Rysy twarzy: **charakterystyczne dysmorfie twarzy,
szerokie czoło, hiperteloryzm,
zakrzywione kąciki ust.**

Dłonie i stopy: **małe ręce i stopy,
brachydaktylia (krótkopalczałość),
zaburzenia w dystalnych paliczkach
(rąk i stóp)**

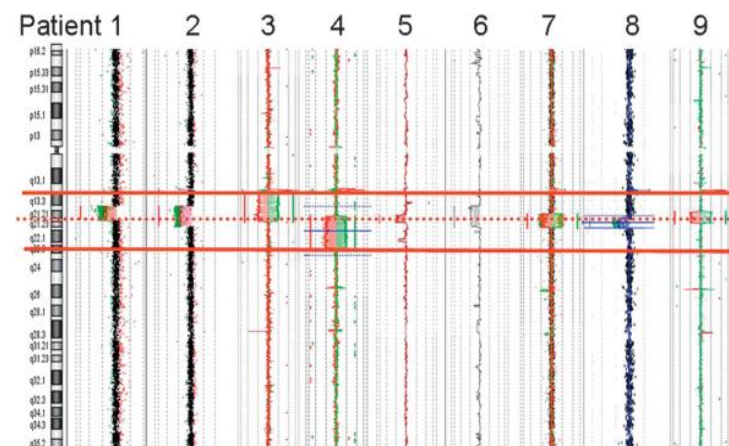
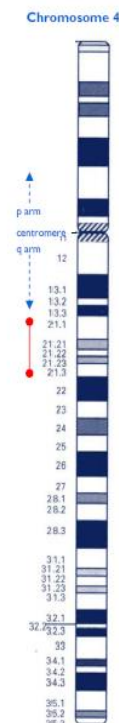
Zachowanie: **przyjemne, towarzyskie usposobienie,
brak lub znaczne opóźnione mowy,
trudności w zdobywaniu umiejętności
niezbędnych do codziennego życia,**

Inne cechy: **wrodzona głuchota (2), niedorozwój
mózgu, anomalie mózdzku,**

Rozmiar delecji: **wspólny region delecji 1,37 Mbp**

De novo: **wszystkie**

Geny: ***PRKG2 i RASGEF1B***



Mikrodelecja 9q22.3

Częstość w populacji [%]*: 4

Płeć: 1M i 1K

Wiek pacjentów: 5 – 8 lat

Upośledzenie: znaczne

Hipotonia mięśniowa: występuje

Wzrost: nadmierny

Rysy twarzy: **trigonocefalia (czaszka trójkątna),
opadanie powiek, skośno-dolne ustawienie
szpar powiekowych, zez,
dysplastyczne nisko osadzone uszy,
małe usta, cienka górna warga,**

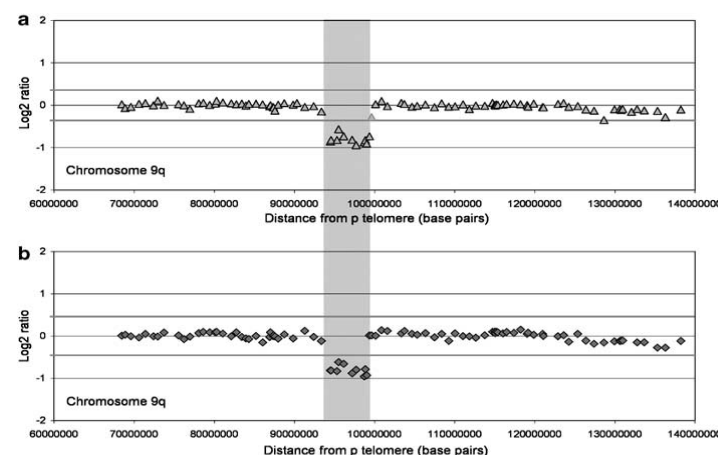
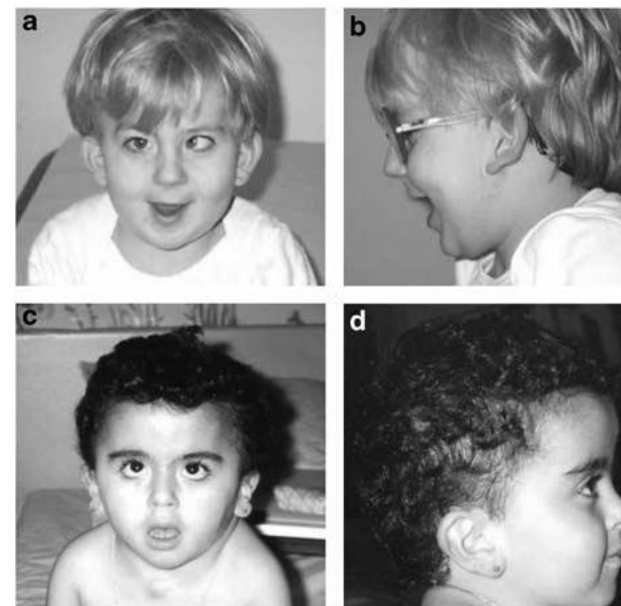
Zachowanie: **nadpobudliwość, ataki padaczki**

Inne cechy: **ventriculomegalia (poszerzenie komór
bocznych mózgu), zanik mózgu,
zaawansowany wiek kostny,
krótka szyja, klatka piersiowa lejkowata
(*Pectus excavatum*), przepuklina pępkowa,
wiotkość stawów, nieobecne zęby do wieku 8 lat,**

Rozmiar delecji: 6.5 Mbp

De novo: 2/2

Geny: ***GABA-BR2, TGFB1***



(Redon i wsp.)

Mikrodelecja 15q13.3

Częstość w populacji [%]*: **0.3**

Płeć: **M i K**

Wiek pacjentów: **14-miesięcy – dorośli**

Upośledzenie: **od lekkiego do umiarkowanego**

Hipotonia mięśniowa: **występuje**

Wzrost: **zróżnicowany**

Rysy twarzy: **hiperteloryzm, skośno-górne
ustawienie szpar powiekowych,
wywinięta pełna wargę dolną,**

Dłonie i stopy: **brachydaktylia (krótkopalczałość),
klinodaktylia piątego palca, szczupłe palce,**

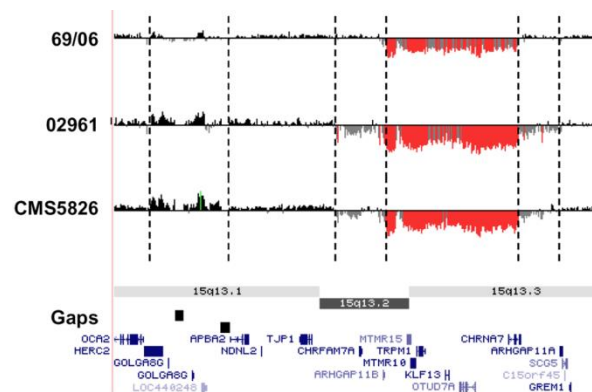
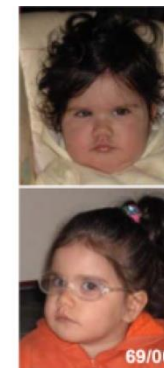
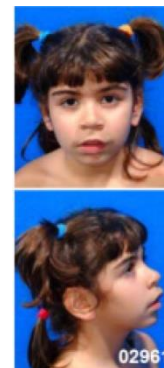
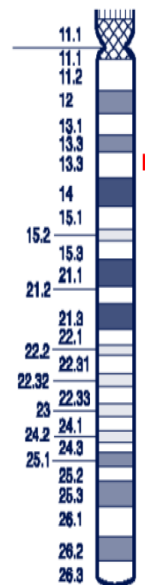
Zachowanie: **ataki padaczki, autyzm w niektórych
przypadkach, schizofrenia, neuropsychiatryczne
zaburzenia, samookaleczenia, zachowania
agresywne, ataki wściekłości, ADHD**

Inne cechy: **opóźnione dojrzewanie układu
mięśniowo-szkieletowego,
nieprawidłowy zapis EEG,**

Rozmiar delecji: **1.5 – 3.95 Mpb**

Pochodzenie: **Część *de novo*, niektóre dziedziczne**

Gen: ***CHRNA7***



(Sharp i wsp.; van Bon)

Mikrodelecja 15q24

Częstość w populacji [%]*: **0.3**

Płeć: **5 M**

Wiek pacjentów: **14 – 33 lata**

Upośledzenie: **od lekkiego do umiarkowanego**

Hipotonia mięśniowa: **występuje**

Wzrost: **< 3 centyla, małowłowie**

Rysy twarzy: **wysokie czoło, twarz asymetryczna, hiperteloryzm, skośno-dolne ustawienie szpar powiekowych, szeroko przyśrodkowo rozstawione brwi, szeroka podstawa nosa, dysplastyczne uszy, pełna dolna warg**

Dłonie: **brachydaktylia (krótkopalczałość), kamptodaktylia, syndaktylia skórna, klinodaktylia,**

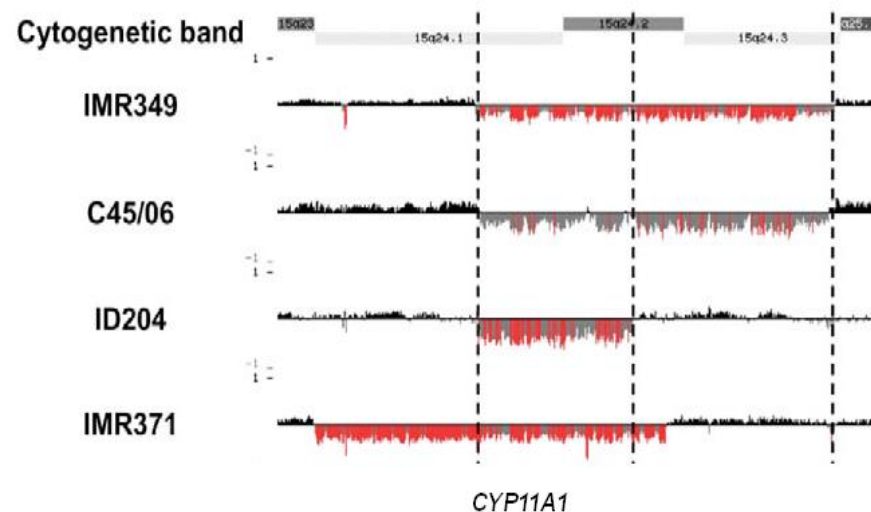
Zachowanie: **ataki padaczki, cechy autystyczne, nadpobudliwość / ADHD,**

Inne cechy: **spodziectwo, wnętrostwo, przepuklina pachwinowa, atrezja jelita, skolioza, przerost śledziony, niedobór hormonu wzrostu, opóźnienie wieku kostnego, zwiększoną aktywność trójglicerydów,**

Rozmiar delecji: **1.7–3.9 Mbp**

De novo: **4**

Gen: ***CYP11A1***



(Sharp i wsp.)

Mikrodelecja 16p11p12.1

Częstość w populacji [%]*: **0.05**

Płeć: **M i K**

Wiek pacjentów: **3 – 13 lata**

Upośledzenie: **znaczne**

Hipotonia mięśniowa: **nie obserwowana**

Wzrost: **< 3 centyla,**

Rysy twarzy: **płaska twarz, głęboko osadzone oczy dolno-skośne
szpary powiekowe, szeroki grzbiet nosa, nisko osadzone,
dysplastyczne uszy, wady wzroku,**

Dłonie: **brachydaktylia (krótkopalczałość),
kamptodaktylia, syndaktylia skórna,**

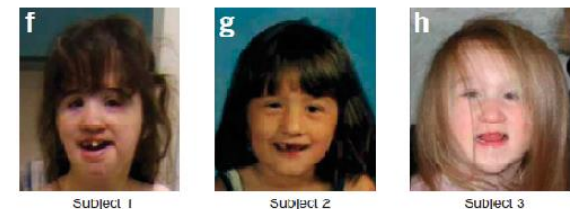
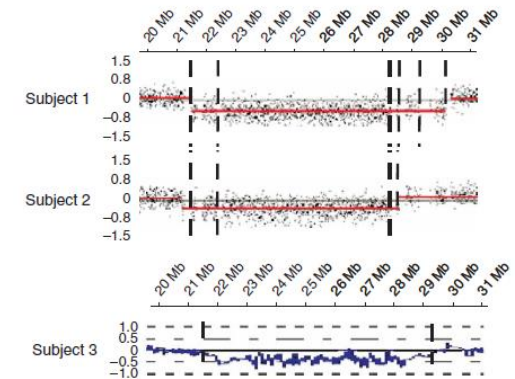
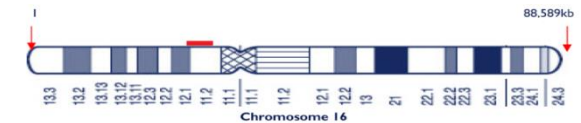
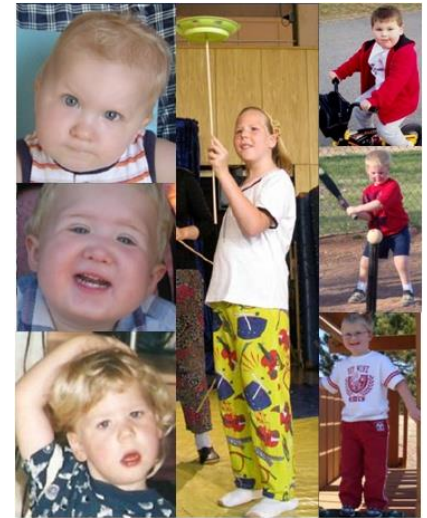
Zachowanie: **zachowania autoagresywne,
ataki wściekłości,**

Inne cechy: **rozzszczep wargi i podniebienia, wady serca,
częste infekcje ucha prowadzące do utraty słuchu,
plamy skórne typu cafe'-au-lait,**

Rozmiar delecji: **7.1–8.7 Mbp**

De novo: **4/4**

Geny: ***OTOA*, *CLN3***



Mikrodelecja 17q21.31

Częstość w populacji [%]*: **0.3**

Płeć: **M i K**

Wiek pacjentów: **3 – 26 lata**

Upośledzenie: **od lekkiego do umiarkowanego**

Hipotonia mięśniowa: **znaczna**

Rysy twarzy: **twarz długa, opadające powieki,
bulwiasta końcówka nosa,
szeroki podbródek,
duże i nisko osadzone uszy,**

Dłonie: **długie palce**

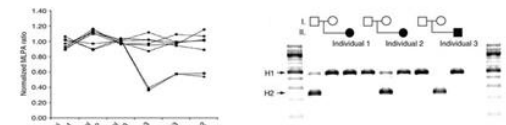
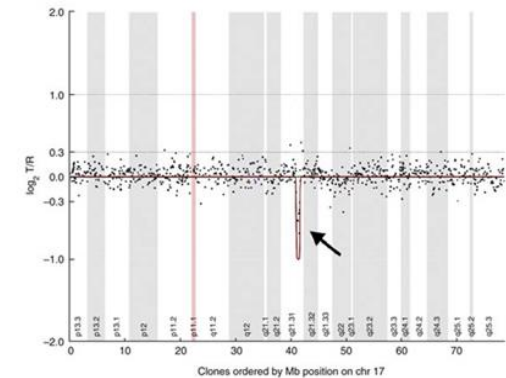
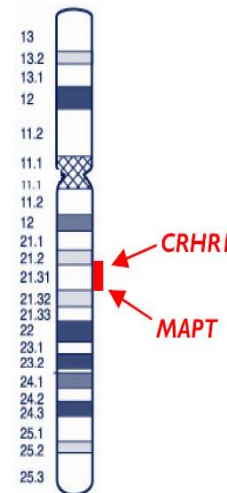
Zachowanie: **przyjazne, sympatyczne usposobienie,
lekkie ataki padaczki,**

Inne cechy: **wady wzroku, ventriculomegalia
(poszerzenie komór
bocznych mózgu),**

Rozmiar delecji: **478–650 kpb**

De novo: **wszystkie**

Geny: ***MAPT*, *CRHR1***



Mikrodelecja 19q13.11

Częstość w populacji [%]*: **0.3**

Płeć: **3 M**

Wiek pacjentów: **4 – 9 lat**

Upośledzenie: **występuje**

Hipotonia mięśniowa: **występuje**

Wzrost: **opóźnienie wzrostu, małowłowie**

Rysy twarzy: **cechy dysmorficzne, cienkie i rzadkie włosy / brwi / rzęsy, jasna cera i włosy, miejscowy brak włosów na skórze głowy w linii środkowej (skalp),**

Dłonie i stopy: **dysplastyczne paznokcie, klinodaktylia 5 palca nakładające się na siebie palce, syndaktylia skóry palców u rąk i nóg,**

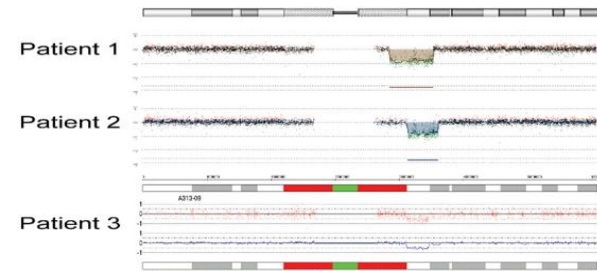
Zachowanie: **zaburzenia mowy (pierwsze słowa 3 lata, zdania 8 lat),**

Inne cechy: **dysplazja ektodermalna, sucha skóra, wrodzona choroba serca, głuchota wrodzona (1), wady wzroku, przemieszczenie jąder, spodziectwo, nieprawidłowości układu kostnego, wrodzone zwicnięcie stawu biodrowego, pojedyncze środkowe siekacze,**

Rozmiar delecji: **3,15 – 6,16 Mbp**

De novo: **3/3**

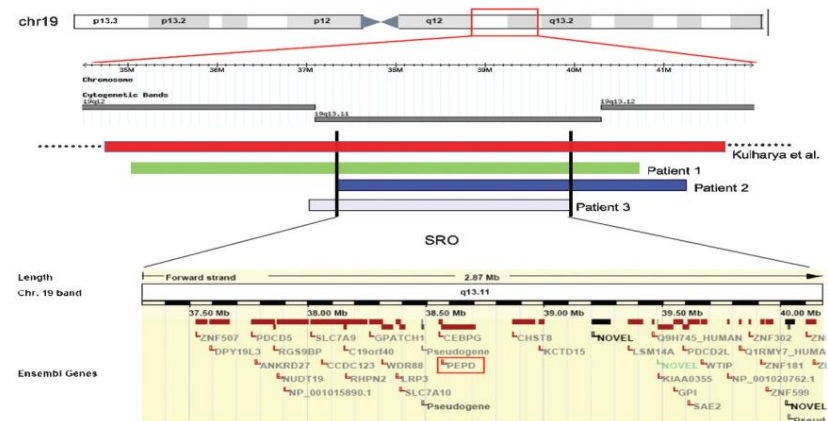
Gen: **PEPD**



Patient 1 46,XY, del(19)(q12q13.12).arr cgh 19 (34,79–40,95)61

Patient 2 46,XY, del(19)(q13.11q13.12).arr cgh 19 (37,30–41,57)61

Patient 3 46,XY, del(19)(q12q13.11).arr cgh 19 (36,98–40,13)61



Dziękuję za uwagę



GENETYKA
dla NIE-GENETYKÓW
„OMIKA” - NOWA DZIEDZINA DIAGNOSTYCZNA
Nie tylko choroby rzadkie.

NIEODPŁATNE KURSY
dla lekarzy, diagnostów
i innych specjalistów

edu-metgen.imid.med.pl



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl