



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Poradnictwo genetyczne w odniesieniu do chorób neurologicznych

Ewa Obersztyn

*Kurs: Genetyka i genomika chorób neurologicznych
Warszawa 24-25.06.2020*



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



PORADNICTWO GENETYCZNE

termin wprowadzony w 1947 roku przez Sheldona Reeda : Forma specjalistycznej pomocy medycznej rodzinom ryzyka genetycznego - .

1986: T.E. Kelly: „proces mający na celu udzielenie pomocy choremu lub/i osobom ryzyka genetycznego w zrozumieniu istoty choroby genetycznej, sposobu jej dziedziczenia, a także przekazanie informacji o możliwościach diagnostycznych i terapeutycznych choroby (również w kontekście planów prokreacyjnych)”

Różne definicje

**PORADNICTWO
GENETYCZNE**



GENETYKA KLINICZNA
(clinical genetics services)

**BADANIA (TESTY)
GENETYCZNE**
(genetic testing)

**PRZESIEWOWE
BADANIA GENETYCZNE**
(genetic screening)

Stałe spektrum pytań

- ✓ Dlaczego wada / choroba wystąpiła ?
- ✓ Czy można było to przewidzieć / zapobiec ?
- ✓ Czy można wyleczyć tę wadę/chorobę ?

Jeśli to choroba genetyczna to co to oznacza dla mnie i mojej rodziny ?

- ✓ Czy może się powtórzyć u kolejnego dziecka / u krewnych ?
- ✓ Czy można wykonać badania genetyczne, kiedy ?
- ✓ Czy można rozpoznać chorobę w ciąży ? po urodzeniu ?
- ✓ Jakie badania trzeba i można wykonać ?

Czy wszystko da się wyjaśnić ?

Jakie jest dalsze rokowanie ?

Geny i ich produkty.....

.....uczestniczą we wszystkich procesach chorobowych....

pytanie

„Jaką rolę pełnią geny i które -
w ekspresji określonej choroby?”

geny kodujące białka stanowią około 1,5% całego genomu !

Genom to nie tylko zapis informacji,
ale też w dużej mierze instrukcja
jak tę informację odczytać i wyrazić.



Genom jądrowy

✓ ponad 3 mld
nukleotydów
23 chromosomy
~ 22 000 genów koduje
> 100 000 białek

Genom mitochondrialny

stanowi 0,0005%
genomu jądrowego
37 genów
22 geny tRNA, 2 geny rRNA
13 regionów kodujących
białka
13 białek, ~70 chorób

Choroba genetyczna

Odchylenie od stanu prawidłowego powstałe na skutek

✓ błędu w zapisie lub realizacji informacji genetycznej zawartej w DNA .

- przekazywanego z pokolenia na pokolenie lub
- powstałego „*de novo*” jako wynik nowej mutacji

✓ sumującego się efektu zmienności (wariantów) wielu genów lub polimorfizmów genetycznych (choroby wieloczynnikowe - powszechne, cywilizacyjne)

✓ zaburzeń molekularnych mechanizmów przekazywania (ekspresji) informacji zawartej w DNA (np. zaburzenia transkrypcji, zaburzenia epigenetyczne)

Czynniki genetyczne w patologii człowieka

okres prenatalny

- ✓ 60% poronień samoistnych w I trymestrze ciąży

okres postnatalny

- ✓ 2-3% noworodków ma poważną chorobę genetyczną
- ✓ 5 - 20% noworodków rodzi się z mnogimi wadami wrodzonymi, które są przyczyną 30 - 50% zgonów okołoporodowych.
- ✓ 20 - 30% wszystkich zgonów niemowląt
- ✓ 1% żywo urodzonych noworodków ma chorobę monogenową
- ✓ 6 - 8% hospitalizowanych dzieci ma chorobę monogenową
- ✓ 100% osób w populacji jest nosicielem 6 – 8 genów letalnych
- ✓ w ok. 70% chorób istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne

choroby genetyczne jako przyczyna:

- ✓ 2 - 4% populacji – niepełnosprawność intelektualna
- ✓ u 5% populacji ogólnej choroba genetyczna ujawni się < 25 r.ż.
- ✓ choroby o tzw. późnym początku (początek objawów w wieku dojrzałym)

Rodzaje predyspozycji genetycznej w patologii u człowieka

Aberracje chromosomowe

Liczbowe: aneuploidie, poliploidie

Strukturalne: *de novo* / rodzinne

w tym: translokacje, inwersje, izochromosomy,
chromosomy markerowe, delecje/duplikacje

Choroby monogenowe

autosomalne dominujące (AD)

autosomalne recesywne (AR)

sprzężone z chromosomem X

(XD) dominujące / (XR) recesywne

Znanych ponad 7000 chorób monogenowych

Choroby dziedziczone nie-mendlowsko

mitochondrialne

wieloczynnikowe

rodzicielskie piętnowanie genomowe „genomic imprinting”)

Testy genetyczne w diagnostyce chorób neurologicznych

Analiza na poziomie chromosomowym:

cytogenetyka klasyczna

✓ karyotyp – metody rutynowe (prążkowe GTG, HRT)

cytogenetyka molekularna:

✓ FISH (Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) - metafazowy, interfazowy

✓ MLPA i modyfikacje, HR-CGH, QF-PCR

✓ porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (aCGH)

Analiza na poziomie DNA / RNA

✓ analiza mutacji (PCR, Sekwencjonowanie Następnej Generacji (NGS))

✓ sekwencjonowanie DNA met. Sangera

✓ analiza dziedziczenia markerów (np. mikrosatelitów)

✓ analiza ekspansji powtórzeń nukleotydowych (met. Southerna)

✓ analiza metylacji: MS-MLPA

Testy biochemiczne – analiza produktu genu

✓ analiza aktywności enzymów, metabolitów, białek

Podejrzenie genetycznego uwarunkowania choroby
stanowi bezwzględne wskazanie do zapewnienia
rodzinie porady genetycznej

Poradnictwo genetyczne to proces a nie jedna konsultacja !

- ✓ Ustalenie (weryfikacja) diagnozy klinicznej
- ✓ Analiza rodowodu
- ✓ Zaplanowanie i omówienie wyników badań diagnostycznych
- ✓ Określenie ryzyka genetycznego dla rodziców i krewnych ocena czynników ryzyka , które mogą mieć znaczenie dla przyszłych ciąż oraz potomstwa krewnych
- ✓ Przekazanie porady genetycznej (przekazanie informacji o rozpoznaniu choroby, prognozowaniu jej dalszego przebiegu, możliwościach terapeutycznych, metodach oraz zakresie możliwości diagnostyki prenatalnej
- ✓ opieka psychologiczna dla rodziców / follow-up / grupy wsparcia

Warunkiem udzielenia wiarygodnej porady genetycznej jest:

- **prawidłowe rozpoznanie choroby** na podstawie:
 - badania przedmiotowego / oceny cech klinicznych
 - oceny wyników badań diagnostycznych: enzymatycznych, --
biochemicznych, radiologicznych, obrazowych (MRI, usg,
dokumentacji fotograficznej, oceny antropologicznej
 - oceny konsultacji odpowiednich specjalistów
- **znajomość etiologii choroby**
- **znajomość sposobu dziedziczenia choroby**
- **umiejętność oceny ryzyka genetycznego**
- **znajomość metod profilaktyki pierwotnej / wtórnej choroby**

Zaplanowanie genetycznych badań diagnostycznych

Warunki określające zasadność przeprowadzenia testów genetycznych

- ✓ Obecność objawów choroby wskazujące na wysokie prawdopodobieństwo ich genetycznego uwarunkowania / obciążenie rodzinne określoną chorobą (wadą) / podwyższone ryzyko nosicielstwa określonej mutacji/aberracji wynikające z analizy rodowodu
- ✓ Możliwość zastosowania w diagnostyce określonej patologii swoistego i czułego markera diagnostycznego – wybór metody diagnostycznej !

Wyrażenie przez pacjenta / opiekuna tzw. świadomej zgody na badanie genetyczne (dobrowolność / niedyrektywność / poufność)

- ✓ **Porada genetyczna przed i po przeprowadzeniu badania !**
omówienie wskazań medycznych do diagnostyki, zakresu możliwości diagnostycznych planowanego testu genetycznego, spodziewanych wyników badania oraz ewentualnych dalszych konsekwencji dla rodziny.

Cele testy genetyczne w chorobach neurologicznych

- analiza genotypu
- określenie związku przyczynowego (korelacja fenotypowo-genotypowa)
- weryfikacja toku dziedziczenia choroby
- wskazanie osób ryzyka genetycznego w rodzinie
- określenie ryzyka powtórzenia choroby w rodzinie

Funkcje testów genetycznych

- **diagnostyczne:** potwierdzenie / wykluczenie rozpoznania klinicznego
- **terapeutyczne:** zastosowanie optymalnego leczenia dostosowanego do genomu pacjenta tzw. „medycyna spersonalizowana”(np. SMA, niektóre nowotwory
- **profilaktyczne:** testy prenatalne
testy preimplantacyjne
- **predykcyjne:** testy przedobjawowe u osób zdrowych (w rodzinie jest osoba chora na daną chorobę

wynik badania wskazuje, czy badana zdrowa osoba zachoruje:

❖**wynik pozytywny - jest mutacja** – choroba wystąpi (kwestia czasu) np. choroba Huntingtona, dystrofia miotoniczna, dystonia, ch. Parkinsona, ch. Alzheimerera)

❖**Wynik negatywny – nie ma mutacji** – osoba zdrowa nie zachoruje

diagnostyka / poradnictwo genetyczne chorób genetycznych

aspekty prawne

Badania na nosicielstwo mutacji

- ✓ diagnostyka osób niepełnoletnich
- badania diagnostyczne u osób chorych (bez względu na wiek (zgoda rodzica / opiekuna prawnego))
- badania u osób zdrowych (pełnoletnich) po wyrażeniu świadomej zgody
 - różnica między:
 - badaniami przedobjawowymi** (jest mutacja – choroba wystąpi)
 - badaniami predyspozycji (podatności) do choroby** (jest mutacja - choroba może, ale nie musi wystąpić)
- niezbędne zapewnienie poradnictwa genetycznego na każdym etapie

aspekty etyczne

- ✓ bezwzględne zachowanie tajemnicy lekarskiej
- ✓ **moralny obowiązek poinformowania krewnych o wskazaniach do testów genetycznych (potencjalnie podwyższone ryzyko genetyczne)**
- ✓ problem dyskryminacji ze względu na cechy genetyczne (np. w miejscu pracy)
- ✓ **niezbędne zapewnienie opieki psychologicznej**
- ✓ adyrektywność, poufność porady genetycznej
- ✓ grupy wsparcia, stowarzyszenia pacjentów

Konsultacje genetyczne w chorobach neurologicznych

neurologia pediatria / neurologia dorosłych

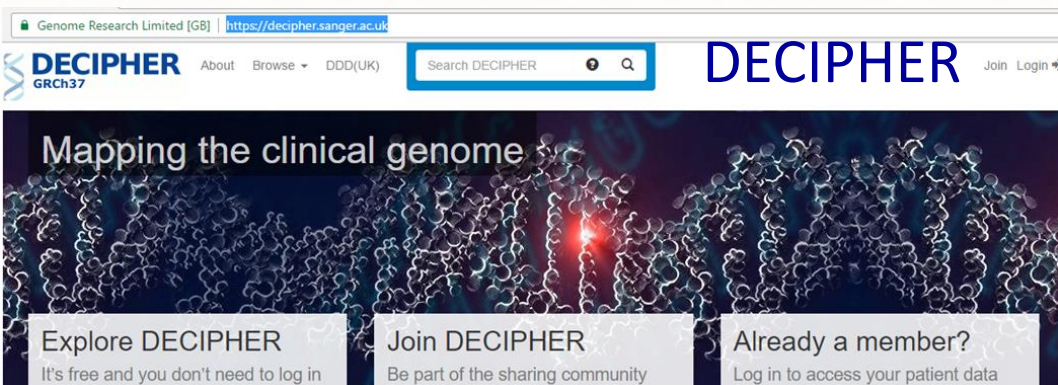
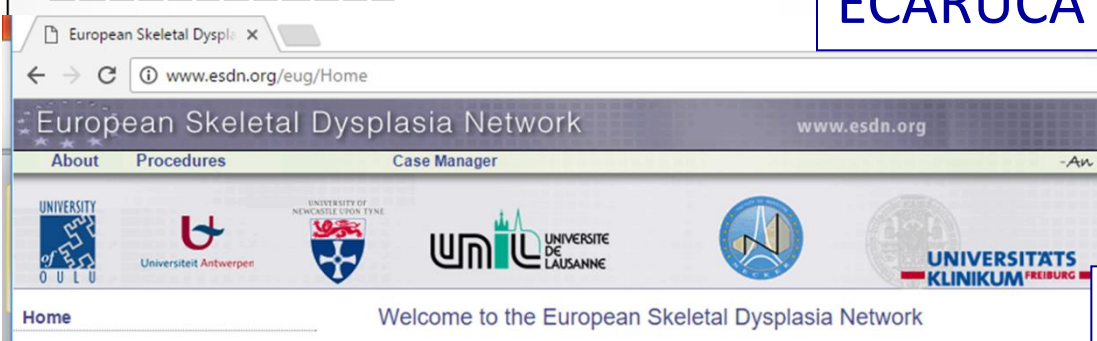
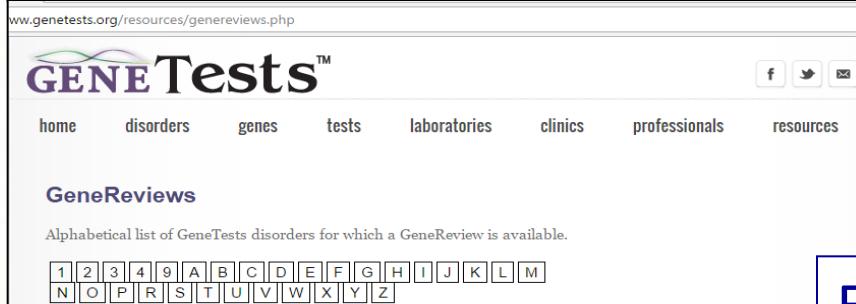
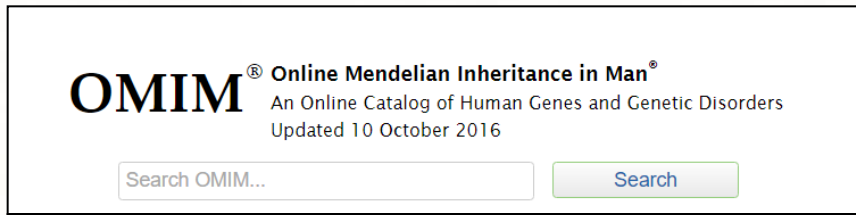
Często problem złożony / niejednoznaczny

zespół dziecka wiotkiego / zaburzenia równowagi / wzmożone napięcie mięśniowe / postępująca spastyczność kk. dolnych
zaburzenia karmienia, cechy hipotrofii
opóźnienie rozwoju psychoruchowego / opóźnienie rozwoju mowy / regres niepełnosprawność intelektualna / spektrum autyzmu
wady strukturalne mózgu / rdzenia (rozpoznane pre- / postnatalnie)
cechy dysmorficzne / wady wrodzone u dziecka z opóźnieniem rozwoju
drgawki noworodkowe / padaczka / encefalopatia padaczkowa
małogłowie wrodzone / wielkogłowie wrodzone
choroby metaboliczne – niedosłuch, zaburzenia widzenia
podejrzanie choroby z grupy fakomatoz (zmiany skórne)
zaburzenia ruchowe: ruchy mimowolne / ataksja / drżenia
postępująca demencja / choroby neurologiczne o późnym początku
zaburzenia zachowania

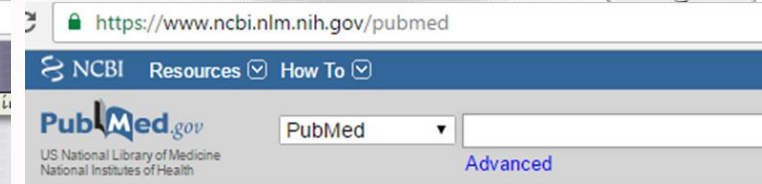
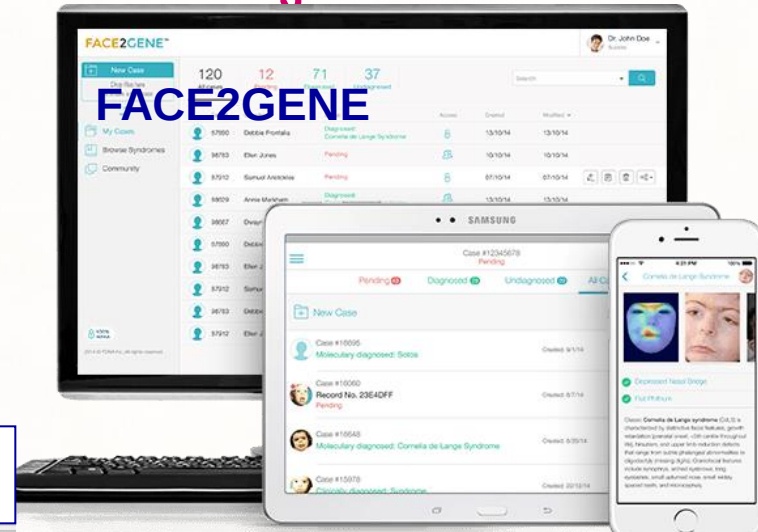
Specyfika genetycznych chorób neurologicznych – charakter objawów

- Różny czas pojawienia się objawów choroby
 - od urodzenia
 - okres niemowlęcy
 - okres dziecięcy
 - okres dojrzały / późny wiek dojrzały
- Często postępujący obraz choroby / zmienność z wiekiem
- W niektórych przypadkach regres w rozwoju
- W wielu przypadkach duża dynamika / objawy wieloukładowe
- Zróżnicowana ekspresja choroby – zmienność rodzinna
- Zróżnicowana patogeneza / tok dziedziczenia
- Współwystępowanie nietypowych objawów np. wtórnych do leczenia
- Wpływ czynników środowiskowych
- Nierzadko niespecyficzne dane rodowodowe (objawy u krewnych pozornie bez związku przyczynowego)
- Problemy natury etycznej / psychologicznej w chorobach o tzw. późnym początku - testy predykcyjne

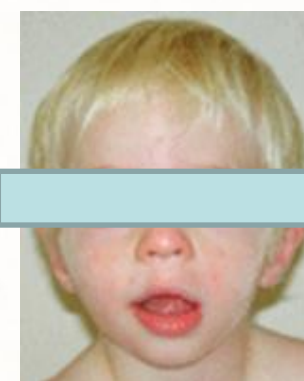
✓ Ustalenie rozpoznania – weryfikacja kliniczna źródła informacji



ECARUCA



ORPHANET, LDDb, PhenoTips



Choroby neurologiczne /metaboliczne - specyfika

Cechy dysmorfii

- GM1 Gangliozydoza
- Choroba „I-cell”
- Zespół Zellweger
- Choroba Menkesa
- Mukopolisacharydozy

Małogłowie

- Neuronalna ceroido-lipofuscynoza
- Choroba Krabbe’go

Hipopigmentacja

- ch. Menkesa,
- sialidoza,
- PKU

Nieprawidłowe włosy

- Deficyt biotynidazy
- Fukozydoza
- Choroba Menkesa
- Mukopolisacharydozy

Zmętnienie rogówki

- Choroba Hurler
- Mannozydoza
- Zespół Maroteaux-Lamy
- Choroba Morquio
- Mukolipidoza typu IV

Przerost dziąseł:

- Oligosacharydozy
- MPS, mukolipidozy

Angiokeratoma

- Choroba Fabry’ego
- Fukozydoza
- Sialidoza II
- Mukolipidoza 1

Wielkogłowie

- Choroba Canavan’a
- Choroba Tay-Sachs’a
- Choroba Sandhoff
- kwasica glutarowa 2

Hiperpigmentacja

Adrenoleukodystrofia

Rybia łuska: niedobór sulfatazy steroidowej

Zaburzenia neurorozwojowe i neuropsychiatryczne w neurologii dziecięcej

Choroba częstość	dziedziczenie	początek objawów	patogeneza	objawy	Testy genetyczne
z. Downa 1/700	<i>de novo</i> 95% transl.rob. ~5%	noworodek	Trisomia 21	dysmorfia, hipotonia, wada serca, NI	Kariotyp, aCGH, FISH, MLPA
spektrum autyzmu 7/1000	wieloczynnikowe	<3 lat	Wiele genów i CNVs u 5% - gen <i>PTEN</i> (ASD + makrocefalia)	kryteria DSM diagnoza u 6-40%	aCGH(~10%), NGS
z. FraX 1/4000 (M) 1/6000(K)	sprzężone z X dominujące	dzieciństwo	<i>FMR1</i>	NI, autyzm (1-5%), zaburzenia z achowania, makroorczidyzm	Mutacja dynamiczna (CGG)n
z. Retta 1/10000-1/20000	Sprzężone z X dominujące	>18mc	<i>MECP2</i>	padaczka, brak mowy, stereotypie, NI, regres rozwoju, małogłowie	Sekwencjono wanie, MLPA NGS
z. Angelmana 1/20 000	<i>de novo</i> (większość przypadków)	<3 lat	Delecja15q11.2. patUPD, mut. imprintingowe, <i>UBE3A</i> translokacje	padaczka, brak mowy, małogłowie, napady śmiechu, NI, charakterystyczne eeg	MS/MLPA, sekwencjono wanie <i>UBE3A</i> , FISH
z. Pradera- Williego 1/20000	<i>de novo</i> (większość przypadków)	noworodek/d zieciństwo	<i>delecja 15q11-13, mUPD,</i> <i>defekty imprintingu</i> <i>translokacje</i>	hipotonia, brak odruchu ssania, niski wzrost otyłość, dysmorfia,NI	MS/MLPA, FISH, kariotyp, aCGH
Adrenoleuko- dystrofia 1/20000-1/50000	Sprzężone z X linked	Dzieciństwo (M) okr. dojrzewania	<i>gen ABCD1</i>	ciężkie postaci wrodzone, zaburzenia pamięci i zachowania, niewydolność nadnerczy, regres rozwoju	Sekwencjono wanie, NGS

Częstsze dziedziczne choroby nerwowo-mięśniowe i nerwowo skórne

Choroba/ częstość	dziedziczenie	Subpopulacja pediatryczna	Patogeneza/ geny	Testy genetyczne
SMA 1/8000	AR	1mc-2lata , 12-21 lat	<i>SMN1</i>	MLPA
	X-linked X-linked AR	noworodki (chłopcy) 2-12lat 1mc-2lata	<i>UBA1</i> <i>ATP7A</i> <i>IGHMBP2</i>	Sekwencjonowanie/ NGS
Dystrofia miotoniczna typ I i II 1/8000	AD	Każdy wiek	<i>DMPK, CNBP</i>	analiza mutacji dynamicznej (CTG)n typ I (CCTG)n typ II
Charcot-Marie Tooth 1.2500	AD, AR, X-linked	12-21 lat	<i>Duplikacja 17p11.2</i> <i>(PMP22)</i> <i>EGR2,MPZ >50</i> <i>genów</i>	aCGH, MLPA Sekwencjonowanie/NGS
DMD (1/3600) BMD (1/17000)	X-linked X-linked	2-12 lat 12-21 lat	<i>DMD</i> <i>DMD</i>	sekwencjonowanie, MLPA
NF1 (1/4000)	AD, <i>de novo</i>	noworodek, 1mc-2lata, 2-12lat	<i>NF1</i>	Sekwencjonowanie/NGS
Stwardnienie guzowe (1/15000)	AD	1mc-2lata -12-21 lat	<i>TSC1, TSC2</i>	Sekwencjonowanie/NGS
Choroby mitochondrialne MELAS / MERRF KSS 12/100000	Większość jądrowe mutacje AR, niektóre – dziedziczenie mitochondrialne	2-12 lat 12-21lat	<i>MT-TK</i> <i>MT-TL1</i> <i>MT-TH</i> <i>MT-TS1</i>	Sekwencjonowanie/ NGS

Części występujące dziedziczne zaburzenia ruchowe

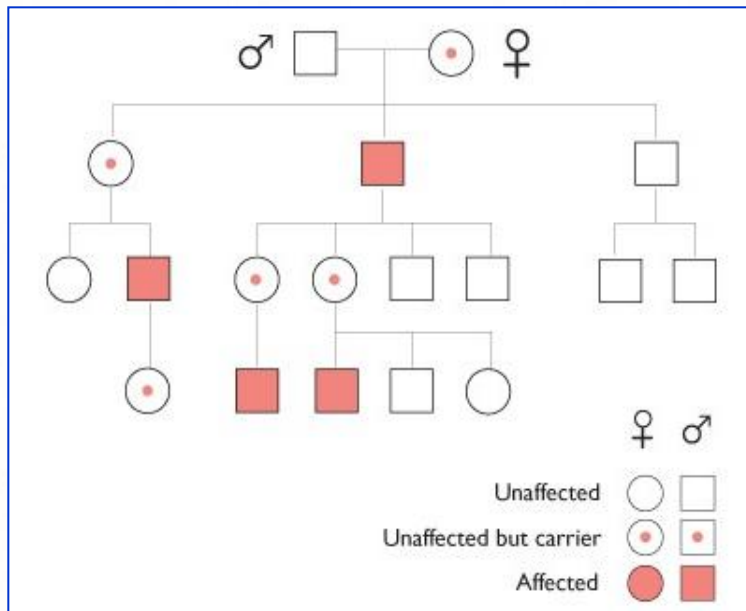
Choroba /częstość występowania	diedziczenie	Subpopulacja pediatryczna	patogeneza	Testy genetyczne
Ataksja - Ataksja Friedreicha 1/50000 - Ataksja – teleangiektazja 1/40000 -1/100000 - ch. Niemann-Picka 1/200000 - ch. Marinesco-Sjogren	AR AR AR AR	dzieciństwo dzieciństwo niemowlęstwo/ młodzieńczy dzieciństwo/ zaćma, miopatia	<i>FXN</i> <i>ATM</i> <i>SMPD1, NPC1,2</i> <i>SIL1</i>	PCR, analiza mutacji dynamicznej Sekuencjonowanie/NGS Sekwencjonowanie /NGS Sekuencjonowanie /NGS
Młodzieńczy Parkinsonizm	AD AR AR AD AR	dojrzewanie dzieciństwo dzieciństwo dzieciństwo niemowlęstwo	<i>SNCA2</i> <i>PARK2</i> <i>PINK1</i> <i>GCH1</i> <i>TH</i>	Sekuencjonowanie /NGS
Dystonia 7/1000	AD,AR	dzieciństwo	<i>TOR1A,GCH1</i> <i>inne</i>	Sekuencjonowanie /NGS
ch. Huntingtona 5-10/100000	AD	dojrzewanie, dzieciństwo/,dorosłość	<i>HTT</i>	PCR, analiza mutacji dynamicznej
ch. Lizosomalne 1/8000 ch. Gaucher ch. Niemana-Picka B, C Ceroidolipofuscynoza	AR, niektóre X-linked	od okresu niemowlęcego do dojrzewania,opóźnienie rozwoju,drżawki, NI, regres zaburzenia ruch.	<i>GBA</i> , <i>SMPD1,NPC1</i> , <i>NPC2</i>	Sekuencjonowanie /NGS

Diagnostyka chorób genetycznych – rola wywiadu

Wywiad lekarski

jeden z podstawowych elementów dobrej praktyki lekarskiej

- ✓ dane rodowodowe
- ✓ dane dotyczące stanu zdrowia pacjenta i krewnych
- ✓ ocena cech fenotypowych „facial gestalt”
- ✓ wyniki badań
- ✓ leki, używki, infekcje.....
- ✓ techniki wspomaganego rozrodu....



Analiza rodowodu !

- ocena rozmieszczenia cech genetycznych w rodzinie
- ocena zróżnicowanej ekspresji choroby u różnych członków rodziny
- określenie toku dziedziczenia choroby
- planowanie badań diagnostycznych w rodzinie

ZRÓŻNICOWANA ETIOLOGIA WAD / CHORÓB WRODZONYCH

➤ Aberracje chromosomowe	6%
➤ Choroby monogenowe	7.5%
➤ Choroby poligenowe	30%
➤ Choroby matki (np. cukrzyca, PKU, padaczka)	3%
➤ Choroby infekcyjne (TORCH, wirusy)	2%
➤ Leki, cz. chemiczne i fizyczne (alkohol, kw. walproinowy, karbamazepina, retinoidy, sole litu, talidomid)	1,5%

Etologia ~ 50% izolowanych wad wrodzonych jest nieznana

Czynniki ryzyka choroby genetycznej: rola wywiadu rodzinnego !

Okres prekonceptyjny

- ✓ wiek kobiety > 35 lat, zaawansowany wiek mężczyzny
- ✓ pokrewieństwo małżonków
- ✓ pochodzenie z określonych grup etnicznych
- ✓ **zidentyfikowane wcześniej rodziny ryzyka genetycznego**
 - osoby dotknięte chorobą genetyczną
 - bezobjawowi nosiciele mutacji genu określonej choroby monogenowej
 - nosiciele zrównoważonych aberracji chromosomowych
- ✓ niepowodzenia ciąży (poronienia samoistne, ciążę obumarłe)
- ✓ obciążony wywiad rodzinny (wczesne zgony o nieustalonej etiologii)
- ✓ choroba matki (PKU, DM1), choroba ojca (HD)
- ✓ metody wspomaganego rozrodu ?? (IVF, diagnostyka preimplantacyjna)

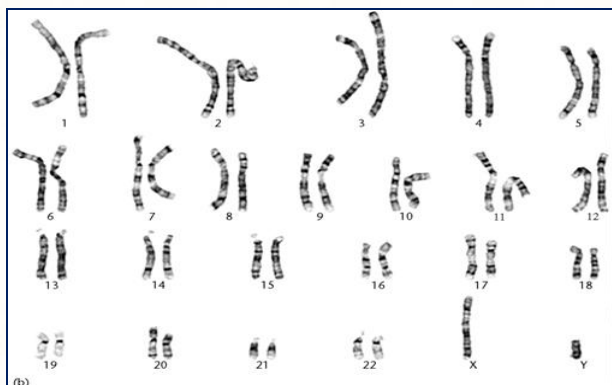
Consensus diagnostyczny w zaburzeniach neurorozwojowych

ABERRACJE CHROMOSOMOWE - wskazania do badań cytogenetycznych

- ✓ cechy dysmorfii („specyficzny fenotyp chromosomowy”)
- ✓ mnogie wady wrodzone, w tym wady OUN
- ✓ opóźnienie rozwoju psychoruchowego/niepełnosprawność intelektualna
- ✓ zaburzenia rozwoju cielesno-płciowego
- ✓ niskorosłość o nieustalonej etiologii
- ✓ hipotrofia pre- i postnatalna
- ✓ nosiciele strukturalnych aberracji chromosomowych w rodzinie

analiza rodowodu: liczne poronienia, ciążę obumarłą, wczesne zgony o nieustalonej etiologii, przypadki NI/wady wrodzone,

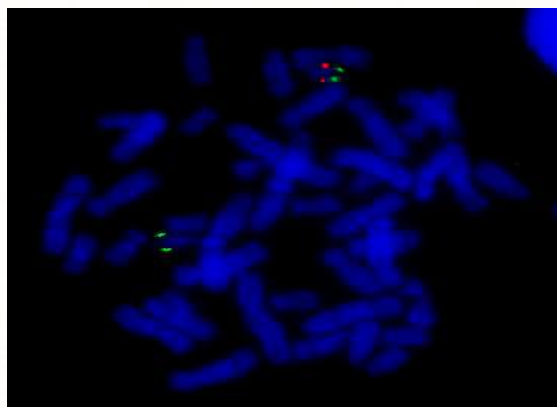
Kariotyp (HRT)



zmiany wielkości (> 5 Mpz)

detekcja 2-5%

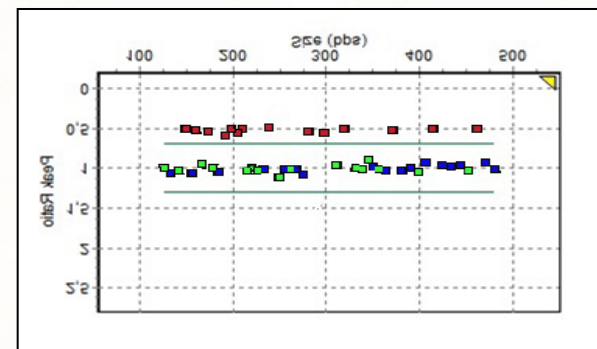
FISH



zmiany wielkości (40kpz)

detekcja 6%

MLPA

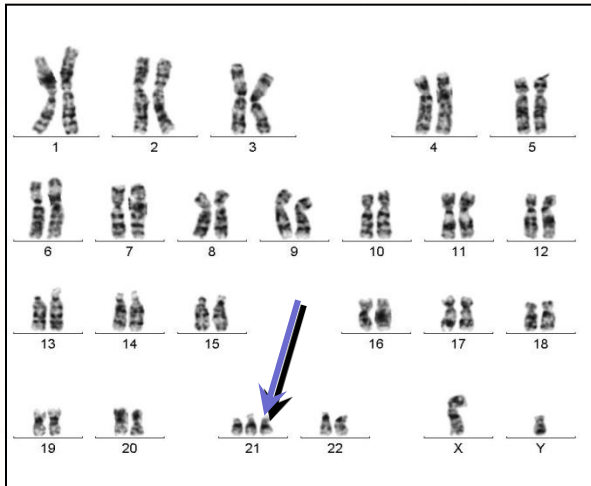


zmiany wielkości ~ 40 kpz

detekcja 3-6%

W aberracjach chromosomowych tylko wynik kariotypu rozstrzyga o wielkości ryzyka genetycznego!

z. Downa



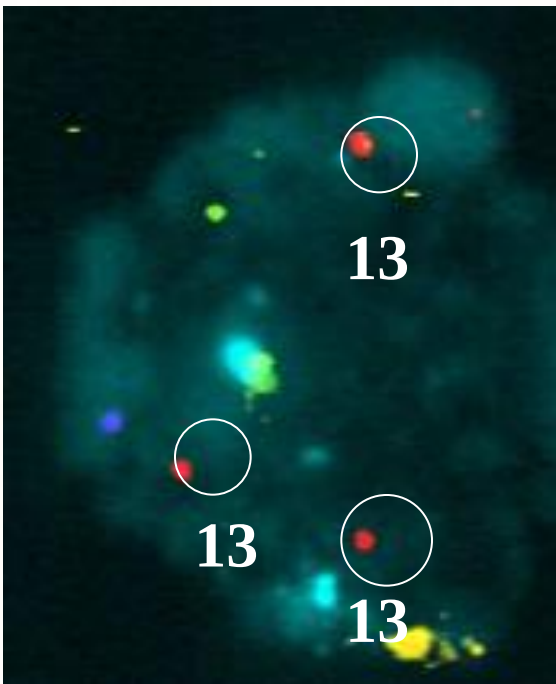
95% trisomia prosta chr. 21
1% mozaika chromosomowa
4% translokacja niezrównoważona
„de novo” lub jedno z rodziców jest nosicielem translokacji zrównoważonej

Typ aberracji		Nosiciel (rodzic)	Ryzyko %
Translokacja	13; 14	którykolwiek	1
Translokacja	14; 21	ojciec	1
Translokacja	14; 21	matka	15
Translokacja	21; 22	ojciec	5
Translokacja	21; 22	matka	10 -15
Translokacja	21; 21	którykolwiek	100
Translokacja wzajemna (każda)		którykolwiek	12 -15
Insercja (każda)		którykolwiek	50
Inwersja pericentryczna		u ojca	4-15

Aneuploidie – 35% wszystkich aberracji

Trisomia chromosomu 13 (z. Patau'a)

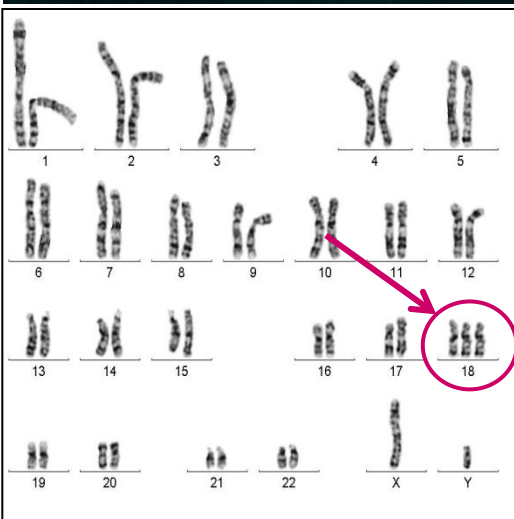
FISH interfazowy



Małogłowie
Holoprosencefalia
Małocze, hiperteloryzm
Rozszczep wargi i podniebienia
Polidaktylia
Ubytki skóry
Wady serca, nerek
Wady nerek



Trisomia chromosomu 18 (z. Edwardsa)

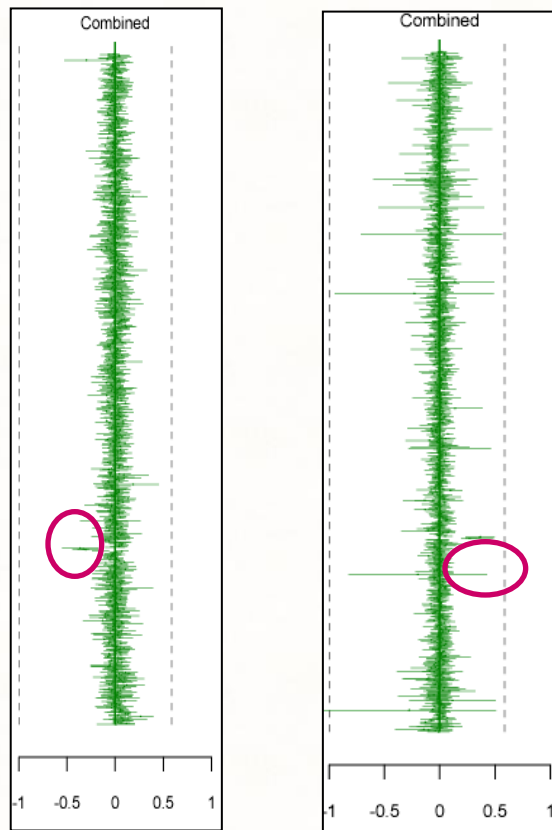


Porównawcza hybrydyzacja do mikromacierzy (aCGH)

detekcja zmian (1MPz – 1 pz)

Zmiana liczby kopii sekwencji DNA (CNVs)

„Kariotyp molekularny”



del 17q23

dup17p12

możliwość identyfikacji submikroskopowych aberracji w całym genomie !

- ✓ bez uprzedniej wiedzy o ich istnieniu
- ✓ podczas jednego badania.
- ✓ duża liczba pacjentów w krótkim czasie
- ✓ nie wymaga hodowli komórkowej
- ✓ **wynik w ciągu 24 - 48 godzin !**

Obecnie w IMiD stosowana jako pierwsza w wyborze w

postnatalnej diagnostyce wielu zaburzeń rozwoju

**wady wrodzone/cechy dysmorfii /
niepełnosprawność intelektualna**

detekcja zmian w genomie

18 - 31% przypadków

zespoły mikrodelecji / mikroduplikacji - subtelomerowe / - interstycjalne

częstość występowania: 0,7 – 1/1000

- w większości przypadków powstają *de novo*
- *dziedziczenie autosomalne dominujące*

Fenotyp jest wynikiem braku funkcji (delecje) lub nadekspresji genu (ów) wrażliwych na dawkę zlokalizowanych w tzw. „krytycznym regionie” zmiany

z.Wolfa –Hirschhorna - delecja 4p16.3



hipotrofia pre- / postnatalna
hipotonia, małogłowie
NI, wydatte czoło
(charakterystyczna gładzizna),
zmarszczki nakątne,
hiperteloryzm, szczelina tęczówek
rozszczep podniebienia / wargi,
mikrognacja, spodziectwo
wady nerek, **wady serca (ASD)**

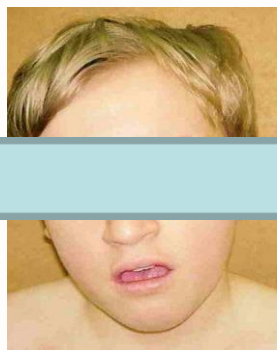
z. Cri du Chat - delecja 5p15.3



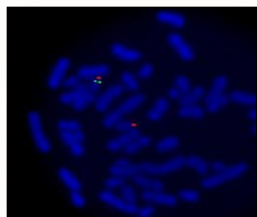
tzw. „koci płacz”,
małogłowie, NI,
nieprawidłowa budowa krtani,
słaby odruch ssania
hipotonia, hipotrofia
wady serca (VSD, ASD, PDA,
tetralogia Fallota)
większość: de novo
10 -15% rodzinna
translokacja,
inwersja, interstycjalna delecja

Badanie FISH / MLPA / aCGH

Identyfikacja submikroskopowych delecji / duplikacji



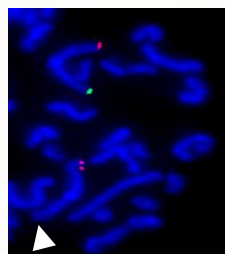
**mikrodelecja 17p11.2
z. Smith-Magenis**



hipercholesterolemia
NI. st znacznego
zaburzenia zachowania
hipotonia
bezsennaść
stereotypie ruchowe
autoagresja
brak ekspresji mowy
objawy neuropatii
obwodowej, niski wzrost



mikrodelecja 1p36



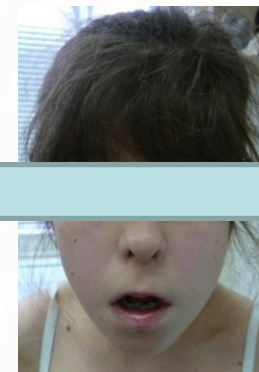
NI. stopnia znacznego
brak rozwoju mowy
hipotonia, dysmorfia
zaburzenia chodu
zaburzenia zachowania
autoagresja, agresja,
napady złości
hipotrofia
wady serca, dysfagia,
padaczka, niedosłuch



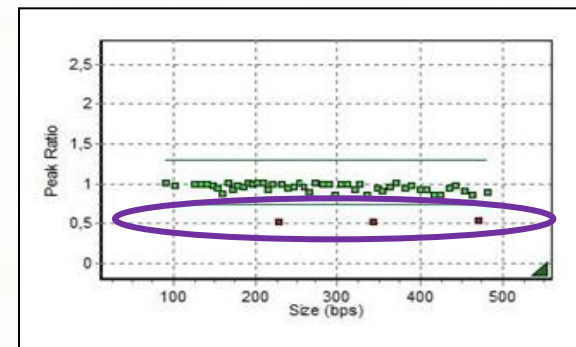
mikrodelecja 17p13.3



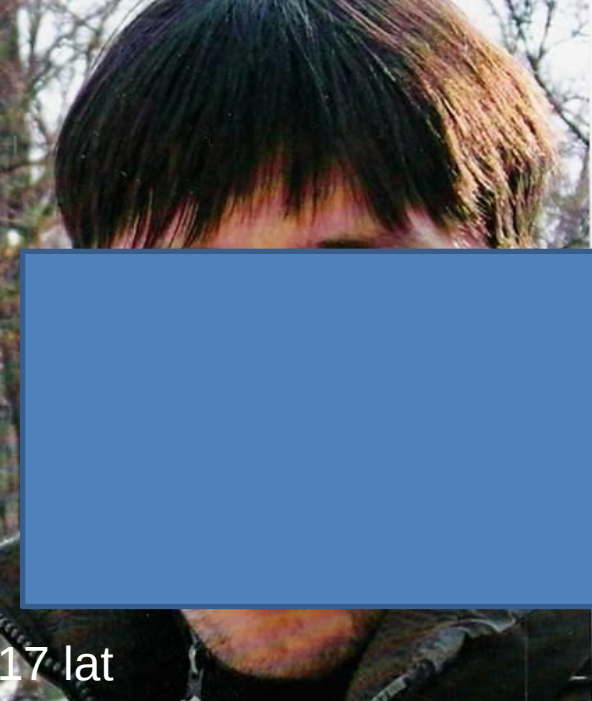
Gładkomózgowie
wady OUN
padaczka
opóźnienie rozwoju
wady narządów
Płciowych
NI st. znacznego



**mikrodelecja 17q21.31
z. Koolen de Vries**



NI st znacznego
makrocefalia
zaburzenia karmienia
brak rozwoju mowy
hipotonia, **padaczka**
dysmorfia: wada serca (VSD, ASD), wnętrostwo



17 lat

Zespół duplikacji genu MECP2

IQ < 50

Brak mowy

Dysmorfia twarzy

Zaburzenia zachowania

Makroorchidyzm

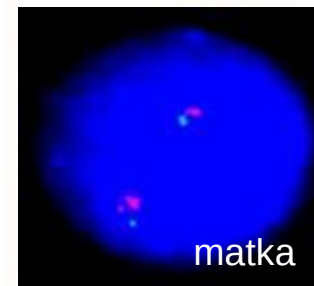
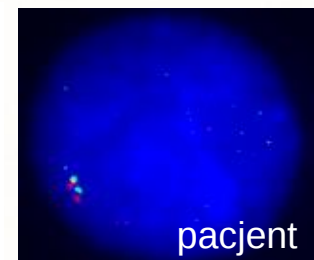
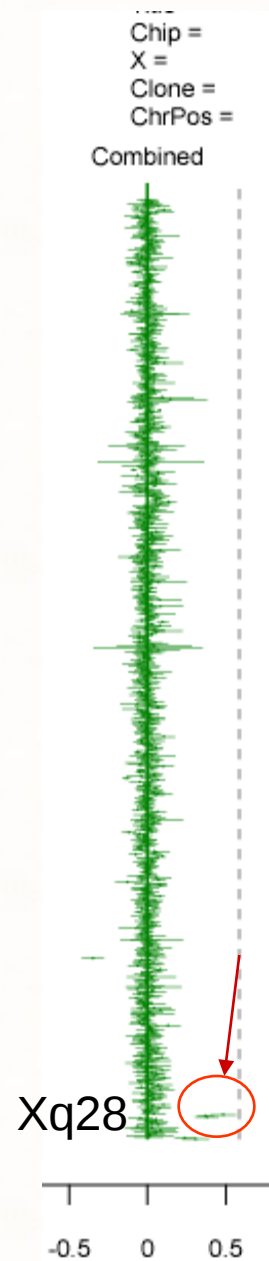
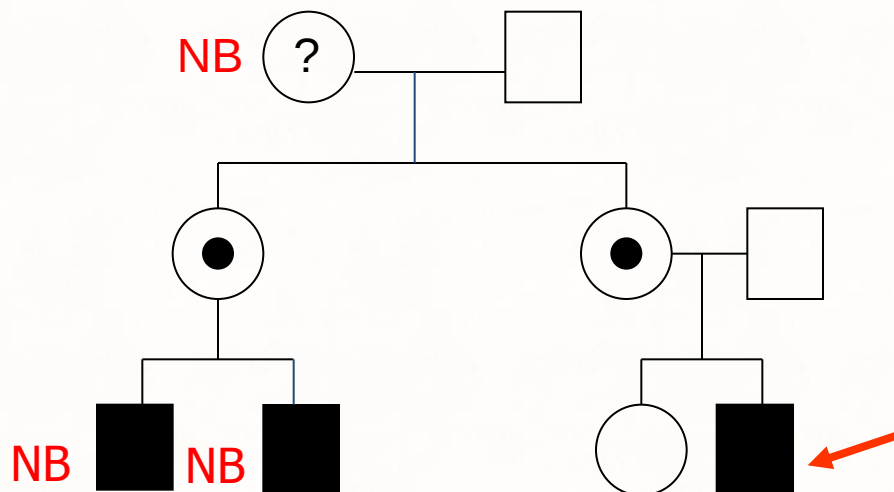
Nawracające infekcje

Nieprawidłowy chód

Prawidłowy kariotyp: 46,XY

Wykluczony zespół Fra X

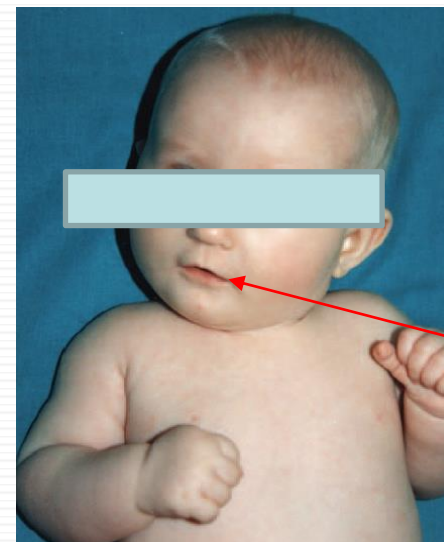
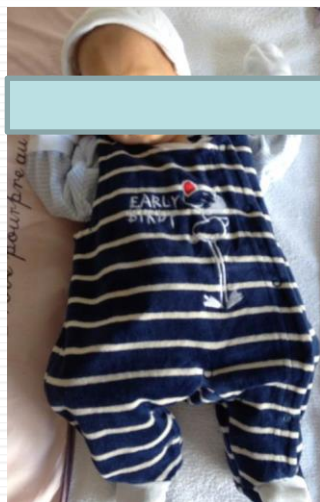
Prawidłowy test subtelomerowy



Zespół Pradera-Willi'ego

wiotkość osiowa
brak odruchu ssania
trudności w karmieniu (50% wymaga karmienia przez sondę żołądkową), gęsta lepka ślina
zaburzenia termoregulacji (hipotermia) bradykardia, apatia, brak przyrostu masy ciała

delecja 15q11-13



Cechy dysmorfii: wysokie czoło, migdałkowatego kształtu szpary powiekowe, wąski wymiar dwuczołowy, wąska czerwien wargi górnej, kąciaki ust ku dołowi (górną wargę zachodzi na dolną) małe dłonie i stopy wnętrostwo



Rodzicielskie piętnowanie genomowe „genomic imprinting”

zespół Angelmana



monoalleliczna ekspresja
genu uwarunkowana
rodzicielskim
pochodzeniem

**brak ekspresji genów regionu
15q11-13 pochodzenia
ojcowskiego:
- zespół Pradera-Williego**

Delecje / UPD / defekty imprintingu

**brak ekspresji genów regionu
15q11-13 pochodzenia matczynego:
- zespół Angelmana**

zespół Pradera -Williego



Hipotonia

Brak odruchu ssania

Trudności w karmieniu

Słaby przyrost m.ciała

Hiperfagia ok. 4-5 lat

Otyłość > 3 lat

Zaburzenia zachowania

Niski wzrost

Małe dłonie i stopy
dysmorfia

Hipotonia

Ataksja, zaburzenia chodu

Brak rozwoju mowy

Padaczka

Napady śmiechu

Małogłowie wtórne

Dysmorfia

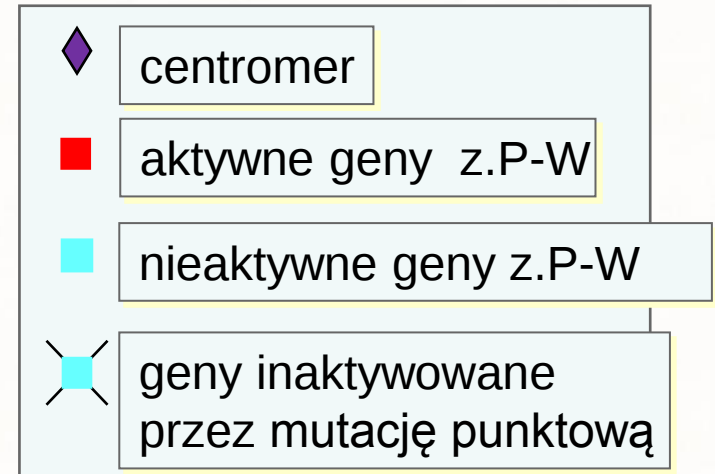
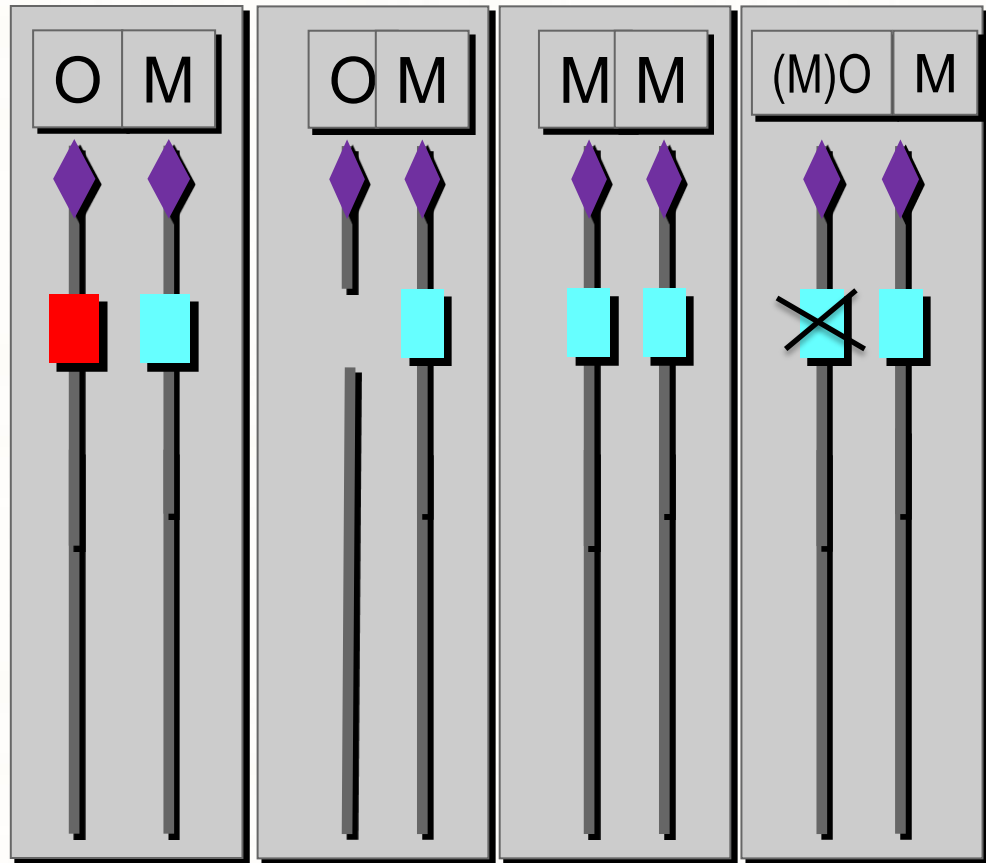
Makrostomia,

stereotypie dłoni,

NI st. znacznego

Rodzaje defektów molekularnych w zespole Pradera-Willi'ego

„genomic imprinting” monoalleliczna ekspresja genu uwarunkowana rodzicielskim pochodzeniem

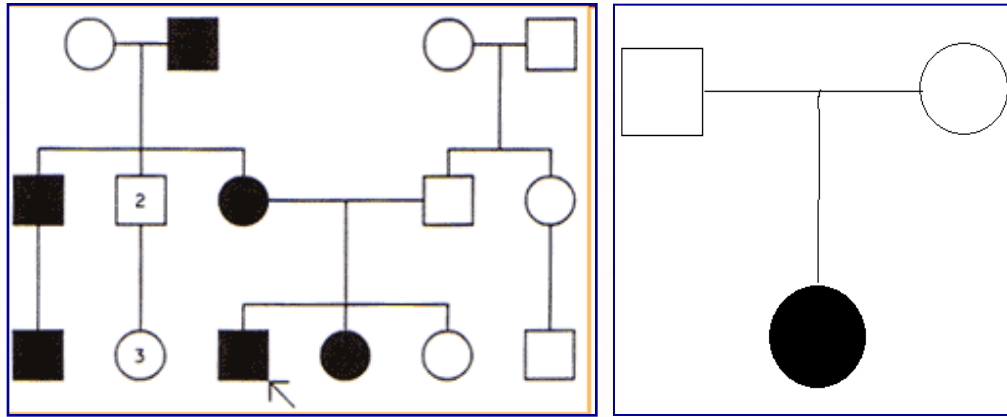


Ryzyko genetyczne zależy od typu defektu molekularnego

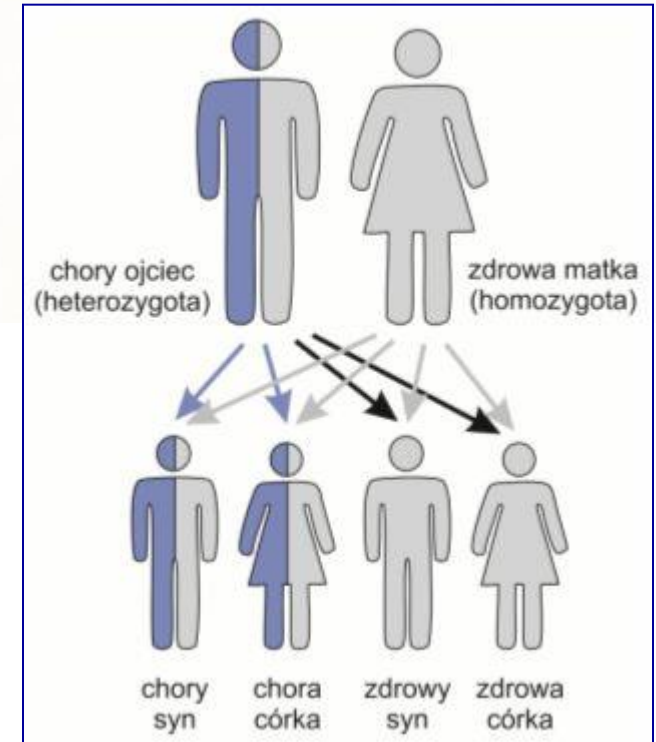
prawidłowe	ojcowska delecja	matczyna disomia	defekty imprintingu
	75%	24%	1%
	Translokacje, inwersje, markery < 1%		

CHOROBY MONOGENOWE

Dziedziczenie autosomalne dominujące



Cecha dominująca – ujawnia się w stanie heterozygotycznym



- ✓ Prawdopodobieństwo choroby $\frac{1}{2}$ (50%)
- ✓ Podobna częstość u obu płci
- ✓ **Zróżnicowana ekspresja cech klinicznych** (poszukiwanie dyskretnych stygmatów choroby)
- ✓ **Niepełna penetracja**
- ✓ Często mutacje *de novo* (późny wiek ojca ?)
- ✓ **Antycypacja** – cięższy przebieg i wcześniejsze objawy w kolejnych pokoleniach: NF1, dystrofia miotoniczna, HD (ważne rodzicielskie pochodzenie mutacji)
- ✓ **Mozaikowość germinalna / mozaikowość somatyczna**

Neurofibromatoza typu 1 (AD)

Mutacje genu *NF1* / Delecje genu *NF1* (5%)

➤ Przebieg u każdego chorego inny

➤ **Penetracja 100%**

dziecko, które odziedziczy mutację *NF1* od rodzica rozwine objawy choroby (w lżejszym lub cięższym nasileniu)

➤ **Zmienna ekspresja kliniczna z wiekiem**

postępujący przebieg, ale u większości tylko niektóre objawy

- Tylko ok. 50% dzieci z NF1 i negatywnym wywiadem rodzinnym spełnia kryteria NF1 do 1 roku życia.
- większość spełnia kryteria do 8-9 roku życia

➤ **Wielonarządowe i wieloukładowe zmiany guzkowate:** nerwiakowłókniaki, glejaki

złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych chromochłonny

➤ **Wzrost ryzyka innych nowotworów:**

rak piersi – 5x ; białaczka – 7x

częstość występowania ~1:2500



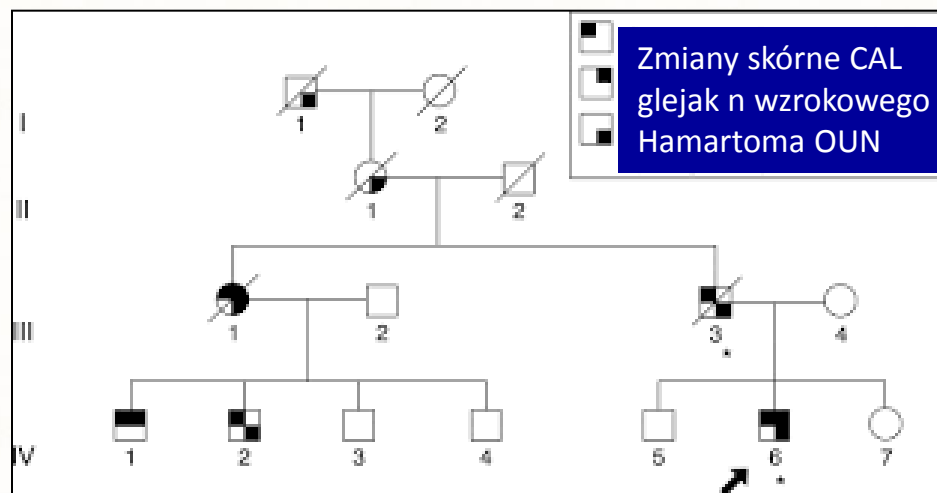
■ **Badania genetyczne/ panele NGS**

■ **Badanie met MLPA / aCGH**

WAŻNE

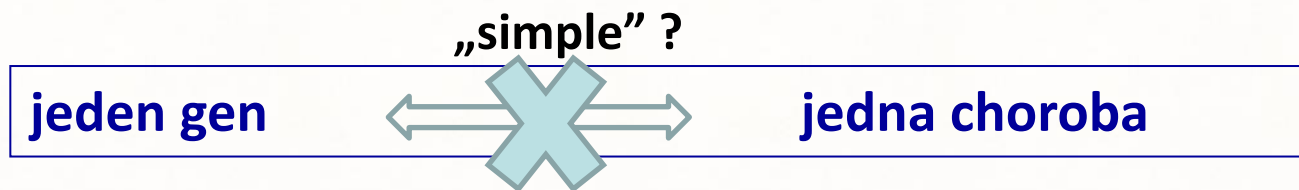
■ **Profilaktyka - obserwacja wieloletnia + badania obrazowe**

■ **Bardzo dokładne badanie kliniczne w różnych okresach życia !**



Choroby dziedziczone zgodnie z prawami Mendla

“monogenic (single gene) disorders”



- **Obniżona penetracja:** nie wszystkie osoby będące nosicielami określonej mutacji wykazują ekspresję objawów w określonym czasie
- **Antycypacja:** cięższy przebieg z wcześniejszymi objawami w kolejnych pokoleniach, głównie w chorobach uwarunkowanych mutacjami dynamicznymi
- **Zróżnicowana ekspresja fenotypowa, brak korelacji fenotypowo-genotypowej**
 - mutacje tego samego genu (nawet ta sama mutacja!) - różny fenotyp
- ✓ **Rodzaj i lokalizacja mutacji** w danym genie (DMD / BMD)
- **Heterogenność genetyczna**
 - ✓ heterogenność genetyczna: locus (TSC1;TSC2 – chr 9 i chr.16)
 - ✓ heterogenność alleliczna (np. różne mutacje genu NF1 – podobny fenotyp)
- **Różny typ dziedziczenia mutacji tego samego genu**
 - niektóre mutacje mogą być dziedziczone dominująco lub recesywnie
- **mozaikowość germinalna / mozaikowość somatyczna**
- **specyfika tkankowa mutacji (różna ekspresja mutacji w różnych tkankach)**

Zespół Aperta

Zespół Crouzona

Ten sam gen różny fenotyp

Gen: *FGFR2*
Lokalizacja genu:
10q26
Produkt:
białko receptorowe



przedwczesne zarośnięcie szwów czaszkowych
(brachycefalia, trigonocefalia, oxycefalia)
niskie osadzenie uszu
hiperteloryzm
wytrzeszcz gałek ocznych (łac. *proptosis*),
hipoplazja szczęki
„gotyckie” podniebienie;
krótka górna warga
nieprawidłowości uzębienia.



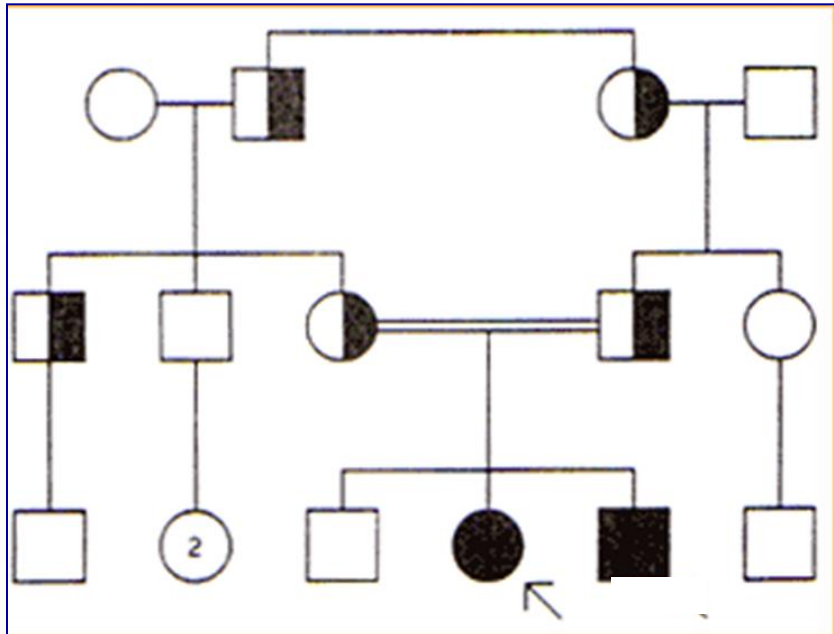
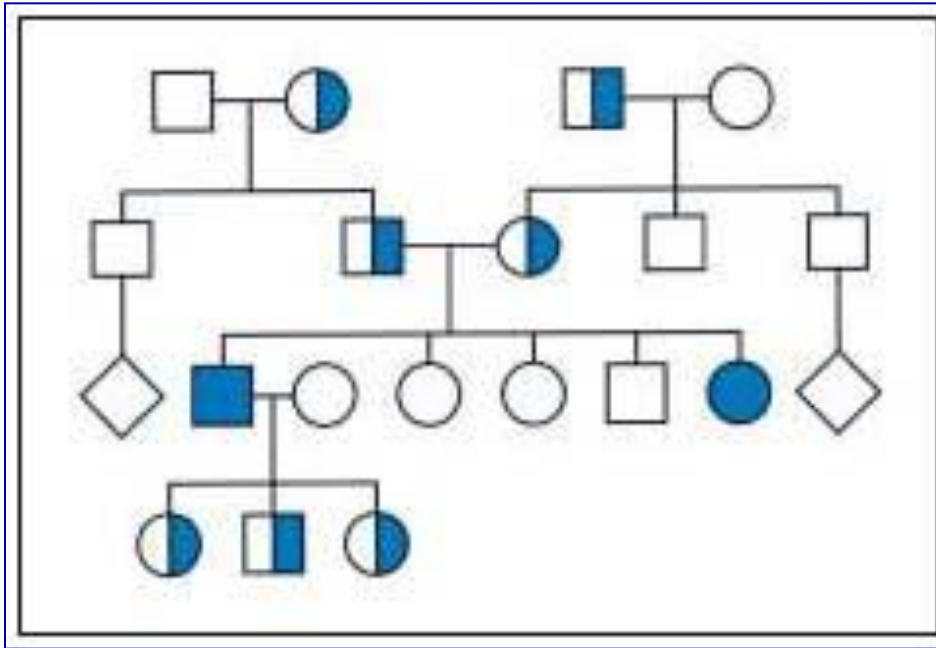
4 mc życia

przedwczesne zarośnięcie szwów czaszkowych
Syndaktylia „rękawiczkowa”
hipoplazja szczęki i środkowej części twarzy.
hiperteloryzm
rozszerzenie podniebienia
niepełnosprawność intelektualna (38% chorych)

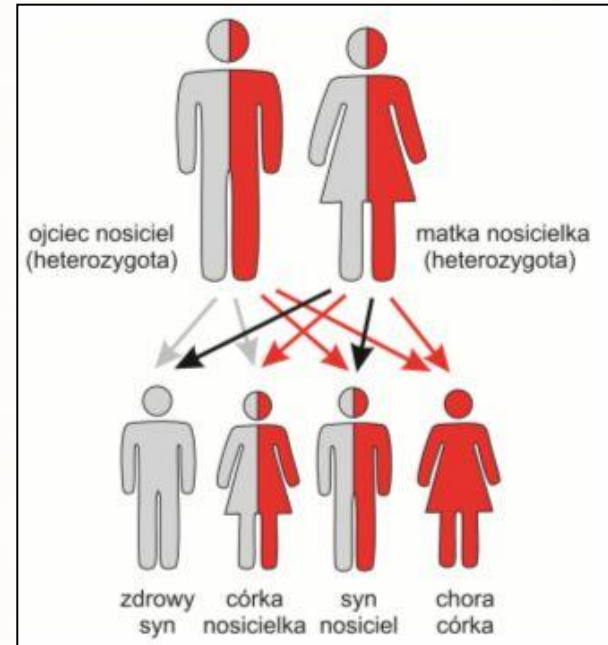


4 mc życia

Dziedziczenie autosomalne recesywne – np. ch. Niemann-Picka



Cecha recesywna – ujawnia się w stanie homozygotycznym



- ✓ Prawdopodobieństwo choroby $1/4$ (25%)
- Podobna częstość u obu płci
- ✓ Bardziej stała ekspresja cech
- ✓ Ważne pokrewieństwo
- ✓ Grupy etniczne (efekt założyciela)
- ✓ Niskie ryzyko dla potomstwa osoby chorej

W poszukiwaniu przyczyny patologii u noworodka..... Prognozowanie ? Rokowanie ?

Noworodek I doba życia - trudności w określeniu płci

IUGR, hipotonia, małogłowie, rozszczep podniebienia polidaktylia pozaosiowa dłoni i stóp, syndaktylia II i III palca stóp, spodziectwo ?, obojnacze narządy płciowe ?, hipoplazja nerek, wada serca (AVSD), holoprosencefalia ? Kariotyp 46,XY

zespół Smitha-Lemlego i Opitza (SLO) - dziedziczenie AR

↑ stężenia 7-DHC (reduktaza 7- α dehydrocholesterolu)
+ niskie stężenie cholesterolu w surowicy krwi

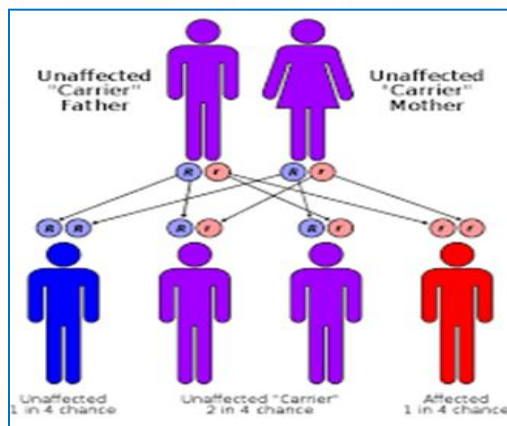
Sekwencjonowanie genu DHCR7 (11q12-q13) met Sangera

- u probanda
- u rodziców probanda
- u rodzeństwa i dalszych krewnych



Zwiększone ryzyko chorób uwarunkowanych autosomalnie recesywnie

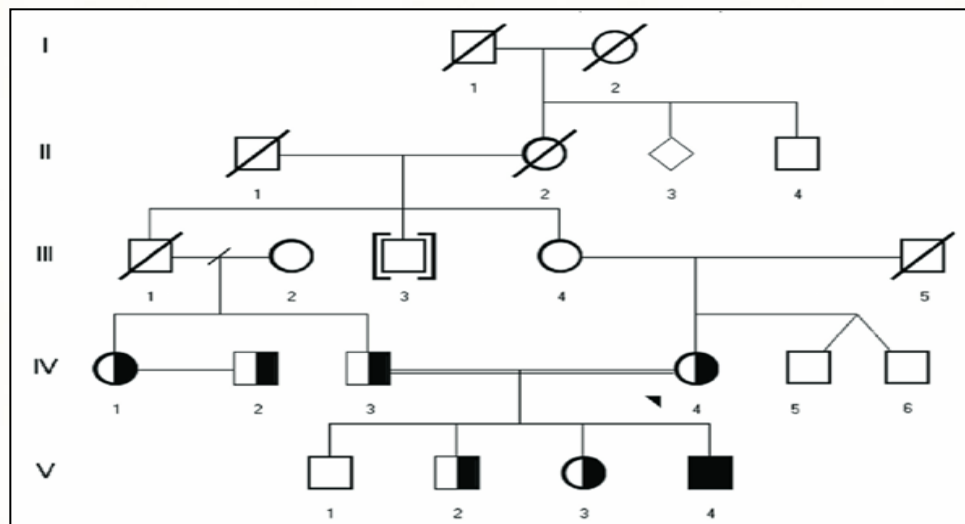
- pochodzenie z określonych grup etnicznych
- pokrewieństwo małżonków



**Skrining na nosicielstwo
niektórych chorób AR
w pewnych grupach
etnicznych**

Żydzi Aszkenazyjscy

Ch. Tay-Sachsa MSUD
Ch. Canavana GSD1A
Ch. Gauchera
Ch. Blooma
Ch. Fanconiego
Ch. Niemann-Picka
Mukopolipidoza IV typu



Grecy, Włosi, Afrykanie, Azjaci, Tajowie

Hemoglobinopatie
Talasemie wrodzone

Polska – Kaszuby - LCHAD

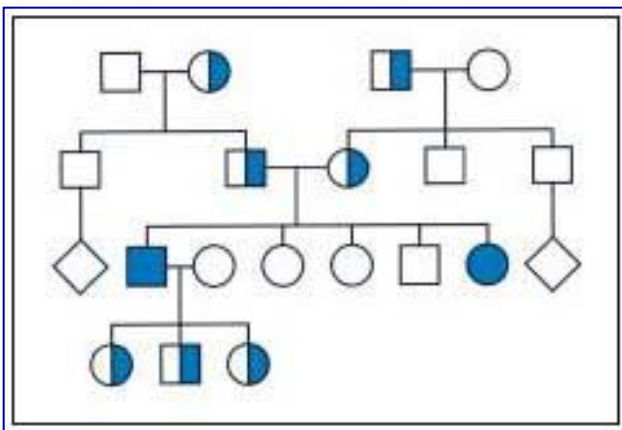
Rodowód rodziny z chorobą AR

Badania na nosicielstwo mutacji (wynik analizy DNA)

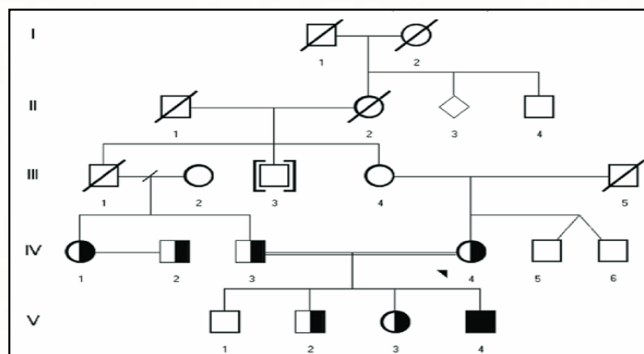
- u rodziców probanda i dalszych krewnych
- u partnera /- ki bezobjawowego nosiciela mutacji
- u partnera chorego (probanda)

celem

- określenia genotypu (potwierdzenia/wykluczenia nosicielstwa mutacji)
- określenia ryzyka wystąpienia choroby u potomstwa



ważna znajomość częstości
nosicielstwa choroby w populacji



**Skrining na nosicielstwo
niektórych chorób AR
w pewnych grupach
etnicznych**

Żydzi Askenazyjscy

Ch. Tay-Sachsa

Ch. Canavana

Ch. Gauchera

Ch. Blooma

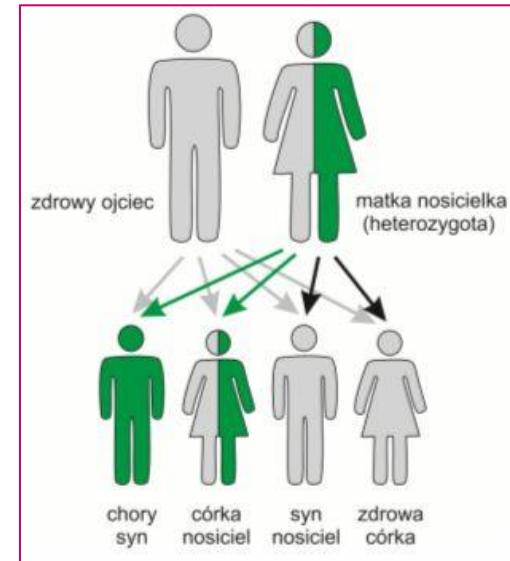
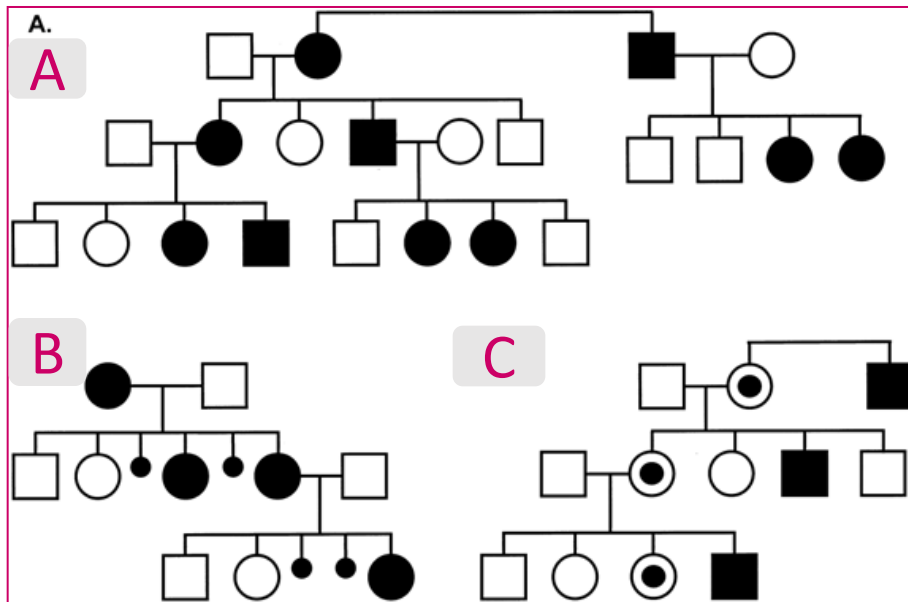
Ch. Fanconiego

Ch. Niemann-Picka

Mukopolisacharydoza IV typu

Polska – Kaszuby - LCHAD

Dziedziczenie sprzężone z chromosomem X



(C) Dziedziczenie X recesywne

- ✓ Objawy choroby tylko u płci męskiej
- ✓ Kobiety nosicielki mutacji są zwykle zdrowe
- ✓ Wzór rodowodu – ruch konika szachowego
- ✓ Współczynnik płci $M \gg K$
- ✓ Wszystkie córki chorego M są nosicielkami
- ✓ Przekazywanie z ojca na syna – nigdy !
- ✓ Nasilenie objawów u mężczyzn jednolite
- ✓ Nasilenie objawów u kobiet (zwykle brak)

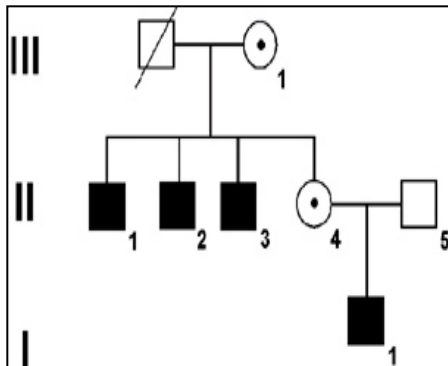
✓ (A) Dziedziczenie X dominujące z przeżywalnością mężczyzn

- ✓ Objawy choroby u płci męskiej i żeńskiej
- ✓ 50% kobiety nosiielek jest chora
- ✓ Wzór rodowodu – pionowy
- ✓ Współczynnik płci $2K > 1M$
- ✓ Wszystkie córki chorego M są nosicielkami
- ✓ Przekazywanie z ojca na syna – nigdy !
- ✓ Nasilenie objawów u mężczyzn jednolite
- ✓ Nasilenie objawów u kobiet (różnicowane)

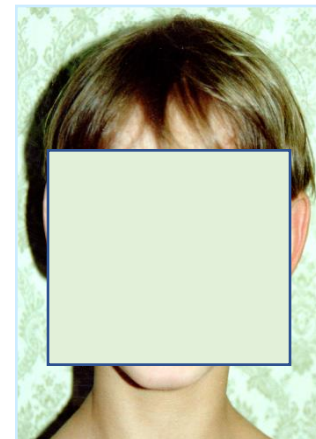
(B) Dziedziczenie X – dominujące letalne dla płci męskiej

zespół łamliwego chromosomu X (FraX) dziedziczenie X - dominujące

Częstość 1/5000-7000 M
1/4000 -6000 K



NI, spektrum autyzmu
zaburzenia zachowania,
cechy nadpobudliwości
makroorchydzm



≤ 44 CGG - prawidłowo

45-54 „szara strefa”

55-200 premutacja (ryzyko wystąpienia FraX w kolejnym pokoleniu)

≥ 200 pełna mutacja- TYPOWE OBJAWY z. FraX u M

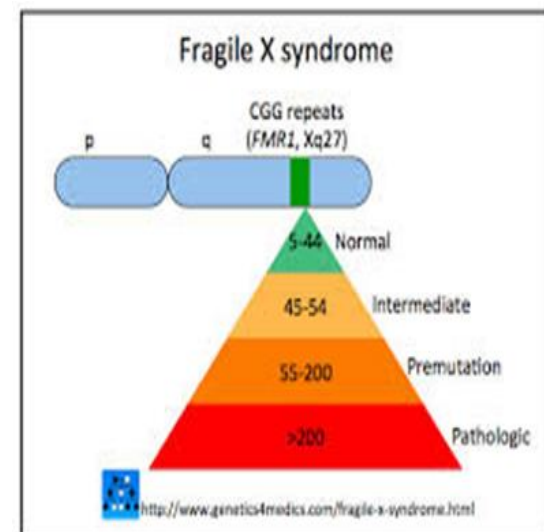
Nosicielki premutacji/mutacji :1/300

niepełna penetracja

Antycypacja

Paradoks Sherman

ważne poradnictwo genetyczne !



Nosicielka premutacji / mutacji genu *FMR1*
ryzyko z. FraX - 1: 2

Mutacja dynamiczna genu *FMR1* – nadmierne
wydłużenie niestabilnej sekwencji powtórzonej (CGG)_n

Pacjent (P.O.)



Wiek 6 mc

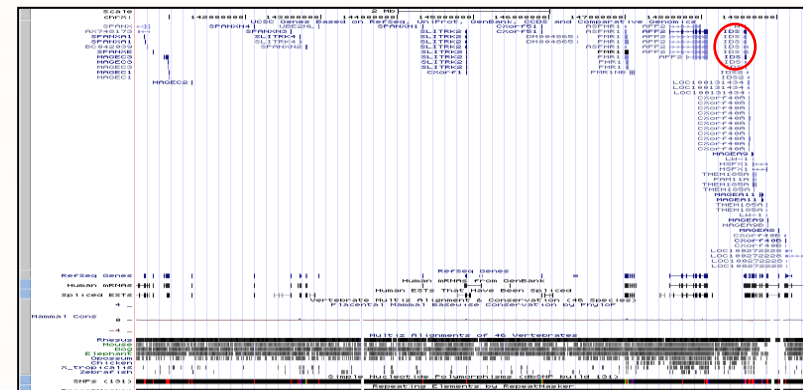
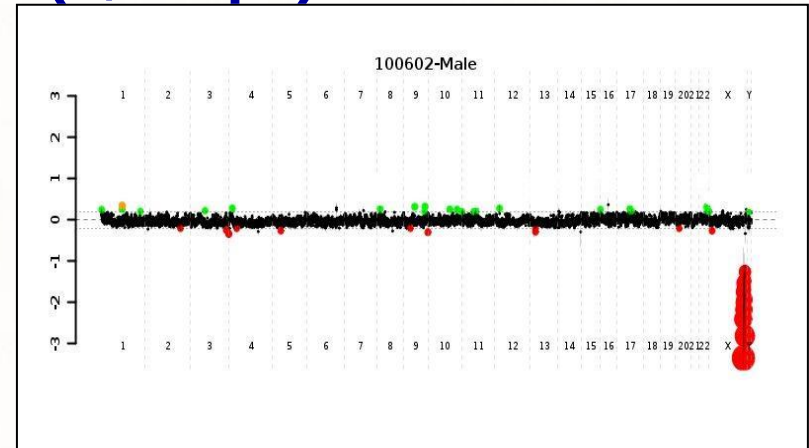


12 mc

CI PI; 39 Hbd,
masa c. 3360g/dł. 55cm, obw. głowy 34cm
wrodzone zapalenie płuc
przepukliny pachwinowe
spodziectwo
wiotkość krtani
niedosłuch nerwowo-zmysłowy
dysmorfia
opóźnienie rozwoju psychoruchowego
wykluczony FraX
obniżenie aktywności sulfatazy S-iduronidu

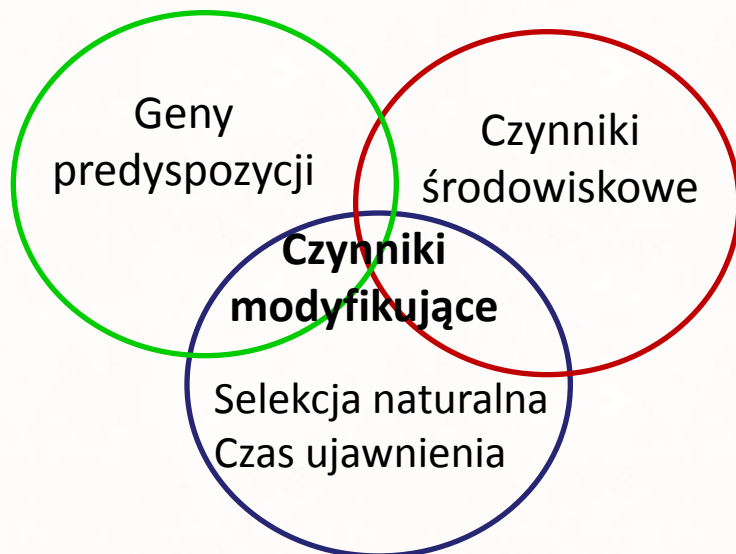
Zespół Huntera (MPSII)

delecja w regionie Xq27.2-q28
(8,8 Mbp) *de novo*



aCGH (Agilent 105K, wersja 7,4, BCM śr.
rozd. 20 kpz)

Dziedziczenie wieloczynnikowe (poligenowe)



Niedobór kwasu foliowego

Cukrzyca matki
Alkohol, nikotyna
Leki teratogenne
Dieta

**ryzyko powtórzenia wady
zwykle małe**

izolowane wady wrodzone

Wady mózgu

Wady cewy nerwowej

Choroba Alzheimera

Stwardnienie rozsiane

Choroby psychiczne

- schizofrenia

- psychoza dwubiegunowa

Choroby powszechne(kompleksowe)

Choroby układu krążenia

Astma oskrzelowa

Cukrzyca II typu

Choroby nowotworowe

Choroby uwarunkowane mutacjami dynamicznymi

mutacje niestabilne

Ekspansja powtórzeń nukleotydowych w sekwencji genu

- trójnukleotydowych CGG - FRAX
- cztero- CCTG- dystrofia miotoniczna typu 2
- pięcio – ATTCT (ataksja rdzeniowo-mózdkowa typu 10)

Choroby uwarunkowane mutacjami dynamicznymi

- ch. Huntingtona (AD)
- rdzeniowo-opuszkowy zanik mięśni X-linked (CAG)
- ataksje rdzeniowo-mózdkowe (~30 typów);
- zanik jąder zębatych, czerwienych, gałek białych i ciał podwzgórzowych Luysa (DRPLA)
- zespół FRAXA (CGG) (X-dominujący)
- zespół FXTAS
- ataksja Friedreicha (GAA) (AR)
- dystrofia miotoniczna (typ 1) (CTG) (AD)

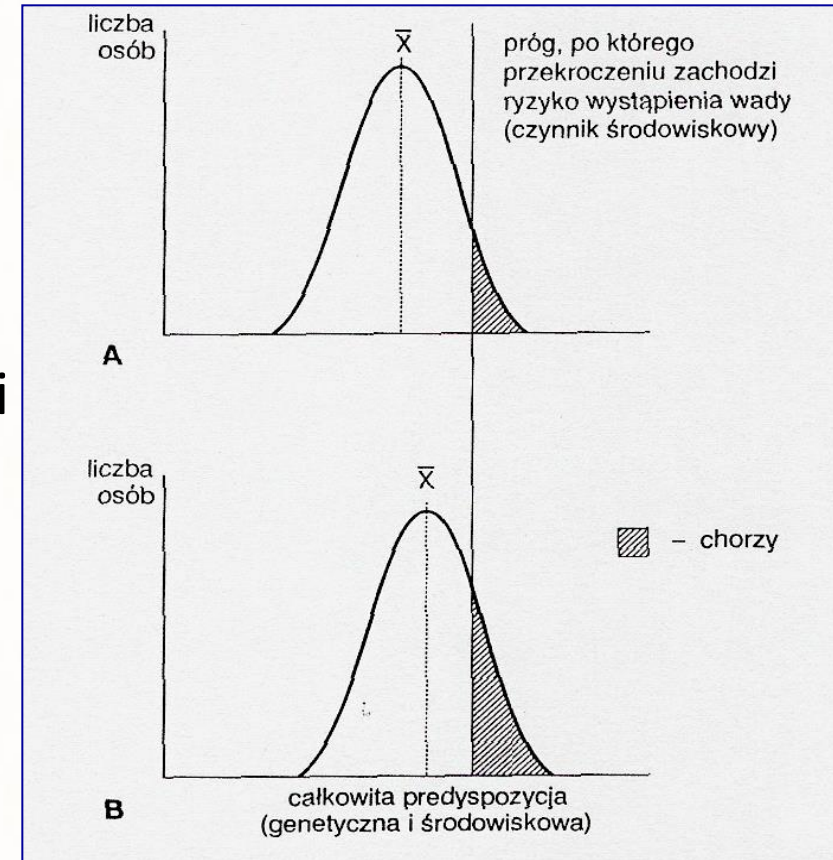
Dziedziczenie wieloczynnikowe (poligenowe)

Czynniki wpływające na wielkość ryzyka genetycznego

predyspozycja genetyczna (podatność)
pokrewieństwo w stosunku do probanda
płeć probanda
stopień nasilenia objawów
ilość osób chorych w rodzinie
częstość występowania wady w populacji

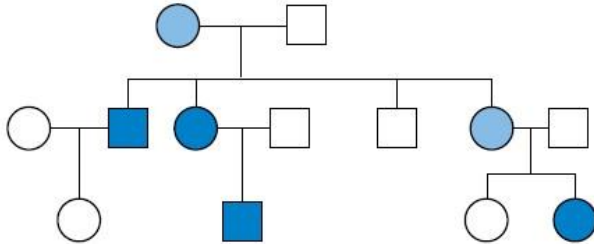
Metody badawcze

- Badania rodzin / badania bliźniąt
- badania populacyjne
- analiza sprzężeń
- badanie asocjacji markerów mikrosatelitarnych / analiza mutacji genów
- całogenomowe analizy asocjacji z wykorzystaniem polimorfizmu (SNP)



Dziedziczenie mitochondrialne

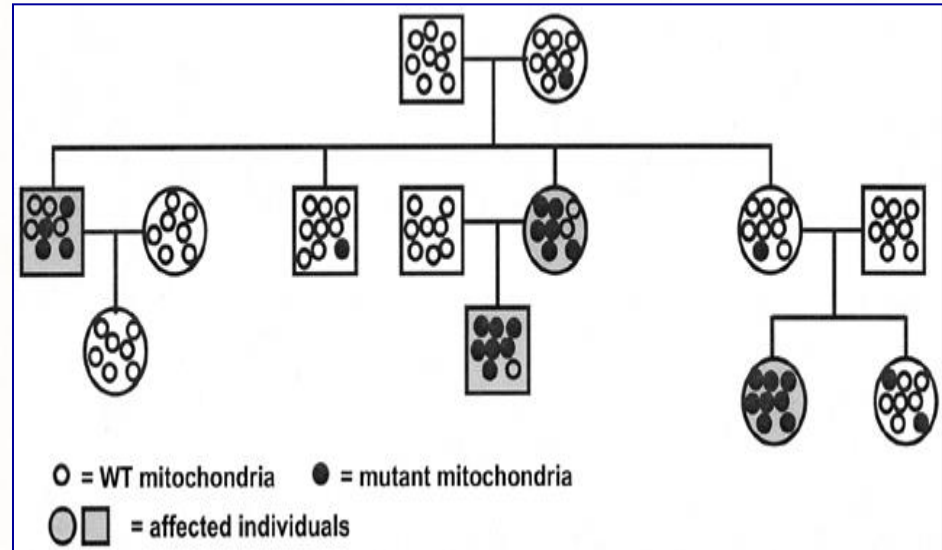
Dzieci chorej matki są chore



Dzieci chorego ojca są zdrowe

- kobieta bez objawów klinicznych z powodu nieznacznej heteroplazmii
- odpowiednio: chora kobieta/chory mężczyzna
- □ odpowiednio: zdrowa kobieta/zdrowy mężczyzna

heteroplazmia/homoplazmia



Częstość mutacji w mtDNA, zwłaszcza delecji, jest dużo większa niż w DNA jądrowym (10 krotnie).

zaburzenia mtDNA 67 chorób (europatie, miopatie, encefalopatie)

- ✓ są dziedziczone od matki, objawy bez względu na płeć
 - ✓ niektóre mają charakter sporadyczny mutacji *de novo* np. zespół Kearnsa i Sayre'a
 - ✓ Specyficzność tkankowa :objawy ze strony narządów zawierających dużo mitochondriów o dużym zapotrzebowaniu na energię (mięśnie, serce, OUN, nerki, narząd wzroku, gruczoły wydzielania wewnętrznego)
 - ✓ losowa segregacja mitochondrialnego DNA , dlatego duża heterogenność objawów
- zanik nerwów wzrokowych Lebera, zespół MELAS (miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów podobnych do udarów) Padaczka miokloniczna z występowaniem "włókien szmatowatych" w mięśniach, zespół MERRF**

Zróżnicowanie etiologiczne - małogłowie wrodzone

Choroby monogenowe

- Zespoły niestabilności chromosomów: z. Nijmegen
z. Blooma, ataksja – teleangiektazja.
- z. Seckela, z. Smith-Lemli - Opitz, z. Cornellii de Lange,
- z. Rubinstein-Taybi,
- z. lissencephalii (AD, AR)
- małogłowie izolowane pierwotne: AD, AR.

Aberracje chromosomowe: trisomie 21, 13, 18

del5p, del4p, del18p, del 13q, del 18q

Zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji: z. del1p36, z. Williamsa,
z. Miller-Diekera,

Choroby uwarunkowane nie genetycznie: PKU matczyna,
FAS, polekowe (kokaina)

**Infekcje (CMV, różyczka wrodzona, opryszczka wrodzona,
wirus Zika – prenatalna ekspozycja)**

Agenezja ciała modzelowatego – Agenesis of the Corpus Callosum (ACC)

- jedna z częstszych wad mózgu: 0.5 - 70 / 10,000 u żywo urodzonych

➤u dzieci: 230/10,000

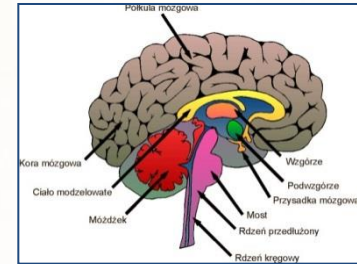
➤ współuczestniczy w wymianie informacji przechodzących z jednej półkuli mózgowej do drugiej.

Opóźnienie rozwoju/NI (60%), zaburzenia widzenia (33%), opóźnienie mowy (29%),
drgawki (25%), zaburzenia karmienia (20%)

Wada izolowana / w zespole wad wrodzonych

Czynniki środowiskowe: alkohol w ciąży, matczyzna fenyloketonuria

Heterogenność genetyczna złożona diagnostyka



Czynniki genetyczne:

aberracje chromosomowe: del(4)(p16), del(6)(q23), dup(8)(p21p23), dup(11)(q23qter)

choroby monogenowe: (AD): z. Aperta, z. Greig cephalopolysyndaktylia, z. Miller-Dieker z. Mowat-Wilson, z. Opitz GBBB, z. Rubinstein-Taybi

(AR) z. Jouberta, z.Marden-Walker z.,Meckel-Grubera,z. Toriello-Carey, z. Walker-Warburg, z. Warburg -Mikro, z. Muscle-eye-brain, dysplazja przegrodowa,

X-linked: z. Aicardi, z. ATR-X, z. FG, z. Lujan-Frynsa, z. X-linked lissencefalii, z. Opitz BBB, z. Proud., z. Vici, z. Leigha

zmienność fenotypowa - zmienność genetyczna

różne mutacje tego samego genu – podobny fenotyp
ta sama mutacja - różny fenotyp

wiele genów - podobny fenotyp

jeden gen – różny fenotyp

geny
*ETFDH, ETFA,
ETFP*



Kwasica glutarowa
typ II

> 70 genów
jądrowych /mt



z. Leigh'a
(AR ; X-linked)

~ 14 genów
geny *PEX1, PEX6
PEX10, 12, 26*



- Spektrum z. Zellweger
- Adrenoleukodystrofia noworodkowa
- Niemowlęcy z. Refsuma

gen NF1
wiele mutacji

plamy CAL, guzki Lischa
nerwiakowłókniaki skórne,
glejak n. wzrokowego
dysplazja kości klinowej, kk.
długich, stawy rzekome
Zespół Noonan-NF

gen FGFR3

z. Crouzona z
rogowaceniem ciemnym
z. Muenke
Achondroplazja
Dysplazja tanatoforyczna

Tzw. pacjent dotychczas niezdiagnozowany – perspektywy diagnostyki – koniec „odysei diagnostycznej” ?

Sekwencjonowanie następnej generacji – Next Generation Sequencing (NGS)
analiza pojedynczych par zasad („cegielek” kodu genetycznego)

Diagnostyka chorób monogenowych

Umożliwia jednoczasową analizę:

- ✓ określonego genu
- ✓ wszystkich eksonów w genomie
- ✓ całego genomu

(Whole Genome Sequencing - WGS)

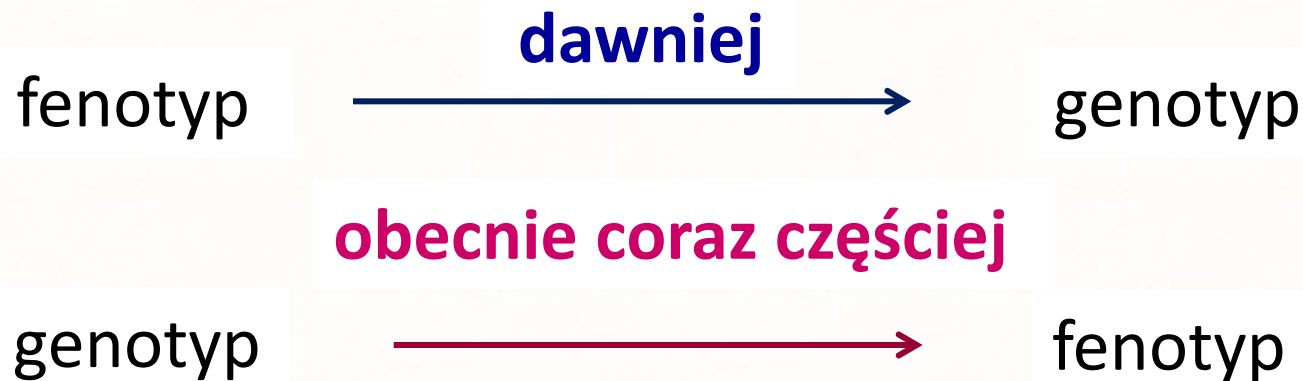
- ✓ całego exomu

(Whole Exome Sequencing - WES)



Perspektywy i wyzwania

❖ interpretacja wyniku diagnostycznego !



Genetic counseling - genomic counseling

Medycyna personalizowana – MEDYCYNĄ „SZYTA NA MIARĘ”

zastosowanie kryteriów molekularnych do doboru właściwej strategii terapeutycznej dla właściwego pacjenta we właściwym czasie

➤ **Enzymatyczna terapia zastępcza**

➤ **Terapia genowa**

Zasady opieki nad rodzinami z chorobą genetyczną

Jeśli ustalono diagnozę choroby:

- ❖ możliwa prognoza co do dalszego przebiegu choroby
- ❖ informacja o możliwościach terapeutycznych (np. SMA, niektóre MPS (typ I, II, VI, ch. Gauchera typ I, Fabry'ego, Pompego, Pradera-Williego)
terapia genowa (DMD –ataluren, „ekson skipping – niedostępna w Polsce)

Jeśli nie ustalono diagnozy choroby: (obecnie ~50% przypadków)

- ❖ dalsza kontrola „follow up”
- ❖ wsparcie psychologiczne
- ❖ aktualizacja możliwości i perspektyw diagnostyki oraz leczenia w przyszłości

poradnictwo genetyczne

- dla rodziców probanda - oszacowanie ryzyka genetycznego
- dla krewnych probanda - oszacowanie ryzyka genetycznego
- ❖ omówienie metod profilaktyki prekoncepcyjnej
- np. kw. foliowy, alkohol, nikotyna, leki, narkotyki.
- ❖ omówienie metod profilaktyki prenatalnej (w tym preimplantacyjnej)
- ❖ wsparcie psychologiczne, grupy wsparcia dla rodzin (stowarzyszenia, fundacje)

Dziękuję za uwagę !

ewa.oberstyn@imid.med.pl

telefon: (22) 32 77 361

Zakład Genetyki Medycznej IMID
Kasprzaka 17A , 01-211 Warszawa



*"Agora tower" zaprojektowany przez
studio Vincenta Callebaut TAJPEJ
2016*

Rodzaj choroby	Ryzyko powtórzenia u rodzeństwa	Testy genetyczne (weryfikacja diagnozy)
Aberracje chromosomowe	~ 1% jeśli kariotypy rodziców są prawidłowe 3 -15% jeśli rodzic jest nosicielem zrównoważonej aberracji	ocena kariotypu: -cytogenetyka klasyczna -cytogenetyka molekularna
Autosomalne dominujące	mutacje <i>de novo</i> : bliskie populacyjnemu (mozaikowość germinalna) 50% jeżeli jedno z rodziców jest chore	analiza DNA
Autosomalne recesywne	25% dla potomstwa obu płci	analiza DNA
Sprzężone z chr. X	50% dla syna jeśli matka jest nosicielką mutacji mutacje <i>de novo</i> : bliskie populacyjnemu (mozaikowość germinalna) 100% córek chorego mężczyzny jest nosicielkami mutacji	analiza DNA
Wieloczynnikowe	Zróżnicowane (2-15%) w zależności od typu wady, liczby chorych w rodzinie, płci probanda, częstości w populacji	ryzyko empiryczne dla określonej wady / choroby
Mitochondrialne	Zróżnicowane : wszystkie dzieci chorej kobiety będą chore, chorego mężczyzny	analiza mtDNA

Defekt molekularny a ryzyko powtórzenia zespołu Pradera i Williego

(Buiting K, Eur J Hum Genet. 2014;22:1153)

Odsetek chorych	Rodzaj defektu molekularnego	Ryzyko powtórzenia choroby
70-75%	delecja 15q11.2-13	< 1% jeśli kariotyp ojca prawidłowy
25-30%	disomia matczyzna mUPD15	< 1% jeśli kariotypy obojga rodziców prawidłowe znacznie podwyższone jeśli u jednego z rodziców zrównoważona translokacja 15/15 lub marker z chromosomu 15
1%	defekt imprintingowy (z wyłączeniem delecji w centrum imprintingu (IC)	<1%
~10-15% chorych z defektem imprintingu	delecja w centrum imprintingu (IC)	50% jeśli ojciec jest nosicielem delecji w IC (poza przypadkami mozaikowości)
< 1%	translokacja niezrównoważona obejmująca 15q11-13	5 - 50% jeśli ojciec jest nosicielem translokacji robertsonowskiej

Znaczenie Whole Exome Sequencing (WES) w diagnostyce pre- i postnatalnej wad wrodzonych/zaburzeń rozwoju

- Wszystkie przypadki ciąży z wadami strukturalnymi u płodu
- pacjent dotychczas niezdiagnozowany
- zaburzenia neurorozwojowe i/lub wady wrodzone

