

Niepełnosprawność intelektualna – badania cytogenetyczne.

Kurs: „Genetyka i genomika chorób neurologicznych”

Kamila Ziemkiewicz

Zakład Genetyki Medycznej IMiD

kamila.ziemkiewicz@imid.med.pl

Niepełnosprawność intelektualna (obniżenie poziomu rozwoju intelektualnego) - zaburzenie rozwojowe

- znaczne obniżeniu ogólnego poziomu funkcjonowania intelektualnego
- deficyt w zakresie zachowań adaptacyjnych

Definicja WHO: *istotne obniżenie ogólnego poziomu funkcjonowania intelektualnego, oraz trudności w zachowaniu przystosowawczym, występujące przed 18 rokiem życia.*

Skala IQ Wechslera

69 – 55 IQ – niepełnosprawność intelektualna w stopniu lekkim,
poziom intelektualny charakterystyczny dla 10 - 12. roku życia

54 – 35 IQ – niepełnosprawność intelektualna w stopniu umiarkowanym
funkcjonowanie intelektualne na poziomie 6-9. roku życia

34 – 20 IQ – niepełnosprawność intelektualna w stopniu znacznym: poziom rozwoju 3-6-latka

poniżej 20 IQ – niepełnosprawność intelektualna w stopniu głębokim
poziom funkcjonowania odpowiadający maks. 3. rokowi życia

Niechrównoważenia genomu związane z NI

1. Aneuploidie

- Aneuploidie chromosomów płci
trisomie X, tetrasomie X
monosomia X
- Aneuploidie autosomów - trisomie
+21,+18,+13
+9, +8, +7, +22 i inne

Niechrónnoważenia genomu związane z NI

2. Delecje

- terminalne
 - interstycjalne
 - skutek powstania chromosomu pierścieniowego
 - mikrodelecje
- zespoły mikrodelecyjne

Wybrane zespoły mikrodelecyjne związane z NI

zespół Williamsa del 7q11.23

zespół Millera-Diekera del 17p13.3

zespół del 22q11.2 DiGeorge'a

zespół monosomii 1p36 del 1p36

zespół kociego krzyku del 5p

zespół Smith-Magenis del 17p11.2

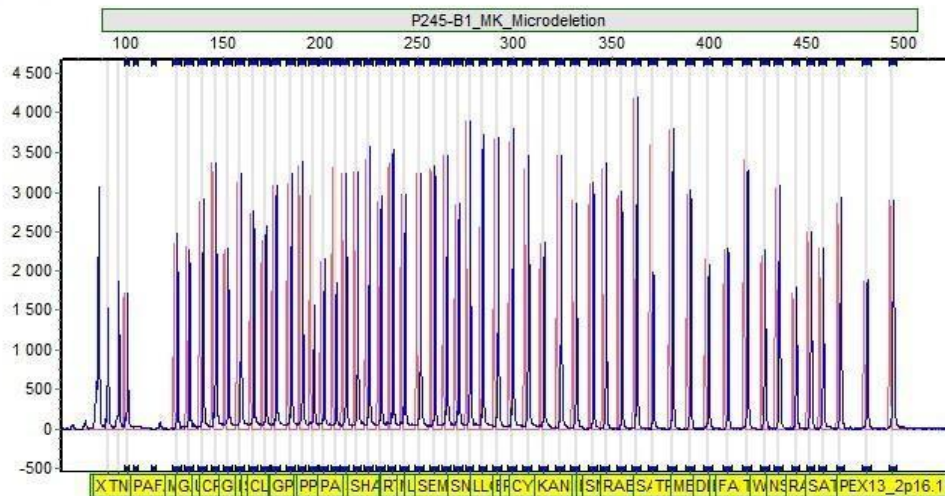
zespół Wolfa-Hirschhorna del 4p

zespół Pradera-Williego/Angelmana del 15q11-13

MLPA mikrodelecyjne

MLPA Analysis Report - SoftGenetics	
Software: GeneMarker V1.75	Analysis Type: MLPA
Project: Untitled	Compare Type: MLPA Ratio
Technician:	Normalization By: Population Normalization
Report Time: 09/15/2016 - 14:42:17	Quantification By: Peak Height
Panel: P245_B1_MK_Microdeletion_Vs18_MK	Classification: Loss < 0.70 <= Equivalent <= 1.30 < Gain
Control: Synthetic Control Sample	Report Value Type: Peak Ratio
Synthetic Used: gm_6234_1.fsa /// gm_6261_1.fsa /// gm_6265_1.fsa /// gm_6268_1.fsa /// gm_6300_1.fsa	

gm_6265_1.fsa

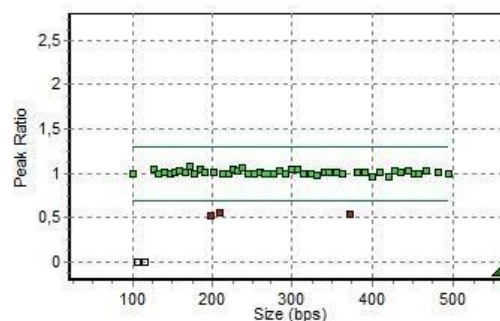


Sample Name: 6265

Machine: 3130-19335-037

Run Time: 09/06/2016 - 15:29:58 -> 09/06/2016 - 16:00:49

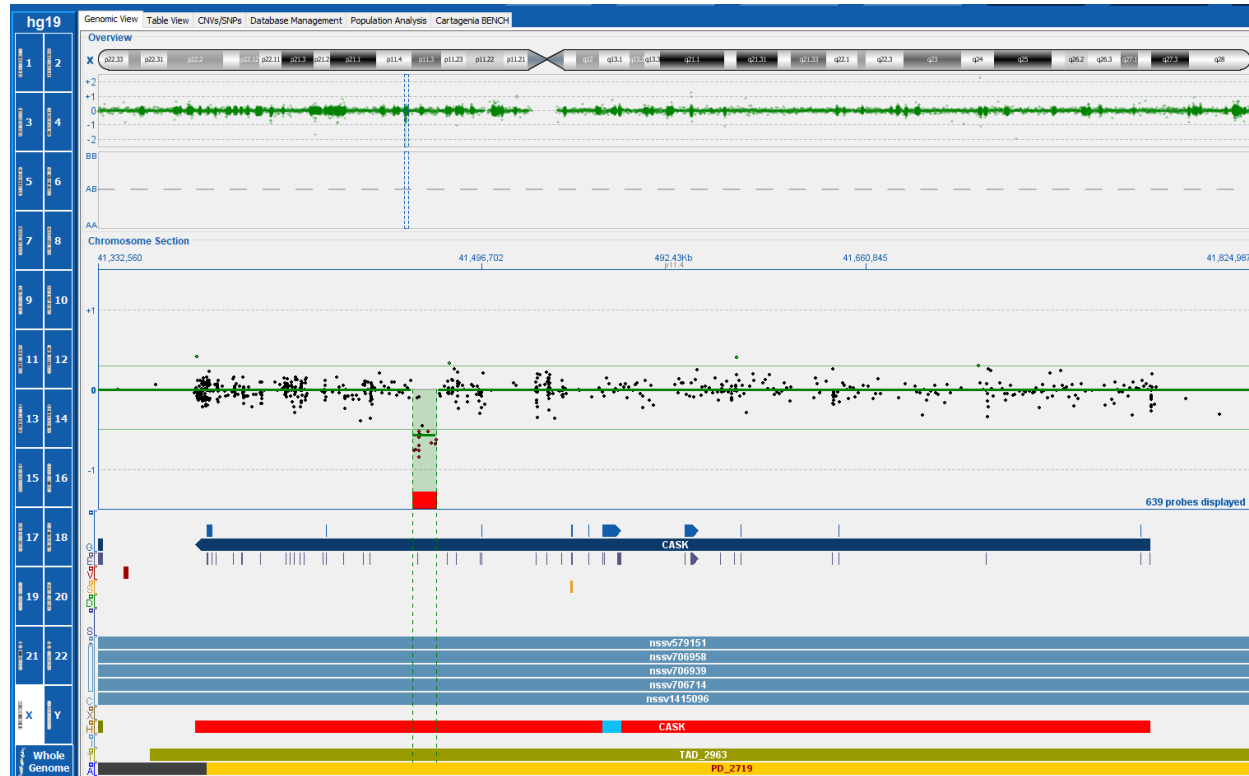
Conclusion	NIEPRAWIDŁOWY	
	Date	Initial
Authorization 1		
Authorization 2		



Probe Name	Bin Size	gm_6265_1
1 CLDN5_22q11.2	196.5	0.530
2 CREBBP_16p13	171.8	1.083
3 CYP1A1_15q24	331.7	0.983
4 DBY	115.0	-1
5 DLG1_b_3q29	419.7	0.962
6 DLG1a_3q29	355.0	1.018
7 DMD_Xp21.1	291.6	1.004
8 ELN_7q11.23	315.2	1.005
9 ELN_b_7q11.23	363.1	1.005
10 EXT1_8q24.11	428.6	1.027
11 FANCC_9q22.32	435.9	1.011
12 GABRD_1p36.3	159.1	1.038
13 GATA3_10p14	133.1	0.988
14 GNB1_1p36.3	177.3	1.000
15 GP1BB_22q11.2	208.0	0.556
16 KANSL1_17q21	347.0	1.021
17 LETM1_4p16.3	231.2	1.029
18 LLGL1_17p11.2	307.1	1.052
19 LRRC48_17p11	276.5	1.000
20 MAPT_17q21.31	270.8	1.003
21 MBD5_2q23.1	212.9	1.002
22 MBD5b_2q23.1	409.5	1.006
23 MECP2_Xq28	146.3	0.998
24 MECP2b_Xq28	185.0	1.046
25 MECP2c_Xq28	201.8	1.017
26 NF1a_17q11.2	258.3	1.011
27 NF1b_17q11.2	340.4	1.011
28 NSD1_5q35.3	152.6	1.008
29 NSD1b_5q35.3	458.3	1.001
30 PAFAH1B1_17p	139.9	1.011
31 PAFAH1B1a_17	236.9	1.056
32 PEX13_2p16.1	494.4	1.001
33 PPIL2_22q11.21	219.1	1.000
34 PTCH1_9q22.32	323.8	1.000
35 RABL2B_22q13	381.3	1.008
36 RAI1_17p11.2	467.5	1.024
37 REL_2p16.1	224.9	1.049
38 RTDR1_22q11.2	264.8	1.001
39 SATB2_2q33.1	390.5	1.019
40 SATB2b_2q33.1	481.1	1.005
41 SEMA5A_5p15.1	283.9	1.024
42 SEMA7A_15q24	190.7	1.015
43 SHANK3a_22q1	251.1	1.001
44 SNAP29_22q11	371.4	0.550
45 SNRPN_15q11.2	243.1	1.003
46 SNRPNb_15q11	299.3	1.049
47 TERT_5p15.33	444.6	1.037
48 TNFRSF4_1p36	126.8	1.052
49 TRPS1_8q23.3	399.7	0.970
50 UBE3A_15q11.2	165.8	1.014
51 WHSC1_4p16.3	452.2	1.003
52 X_FRAG	101.2	1.005
53 Y_FRAG	105.6	-1

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

Pacjent: Niepełnosprawność intelektualna w stopniu ciężkim, hipotonia, opóźnienie rozwoju mowy, stereotypie ruchowe, wada OUN, małowłowie wtórne, autyzm wczesnodziecięcy



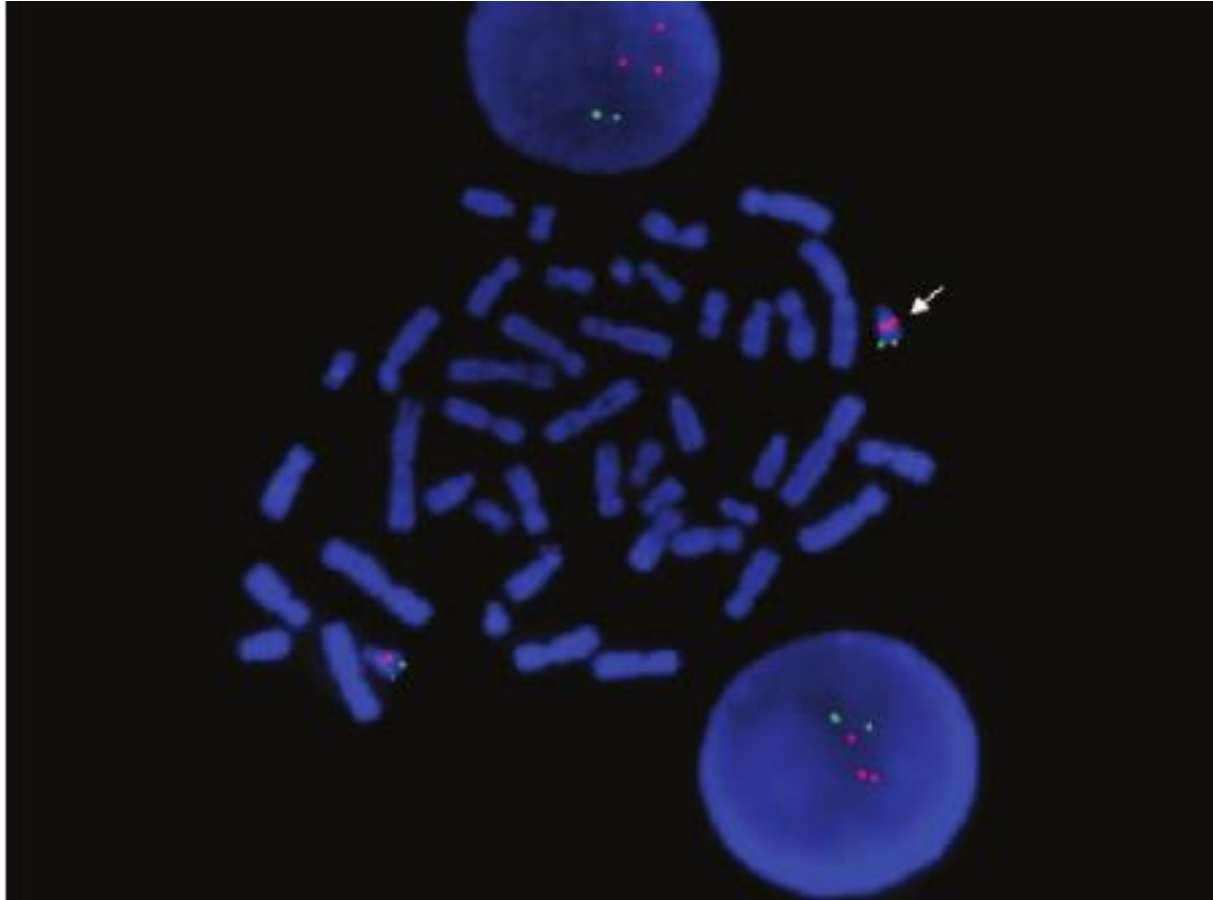
Stwierdzono niezrównoważenie genomu w postaci delecji krótkiego ramienia chromosomu X w regionie Xp11.4 o wielkości ~ 9,3 kpz. Delecja obejmuje ekson 12 genu *CASK* (OMIM 300172)¹. Mutacje oraz delecje w tym genie były opisywane u pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną, małowłowie, hipoplazją mózdzku i zaburzeniami ze spektrum autyzmu (OMIM 300749)^{1,2}.

Nieźrównoważenia genomu związane z NI

3. Duplikacje

- tandemowe
- skutek insercji
- skutek translokacji
- dodatkowy chromosom markerowy
- mikroduplikacje
- zespoły mikroduplikacyjne

sonda TUPLE 22q11.2



Zespół mikroduplikacji 22q11.2



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



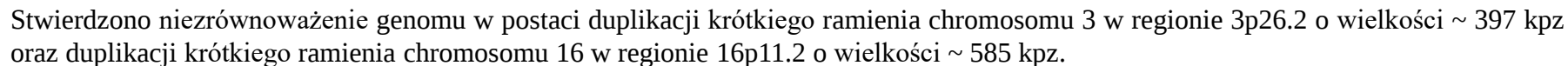
Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

Pacjent: Niepełnosprawność intelektualna w stopniu lekkim, cechy dysmorfii

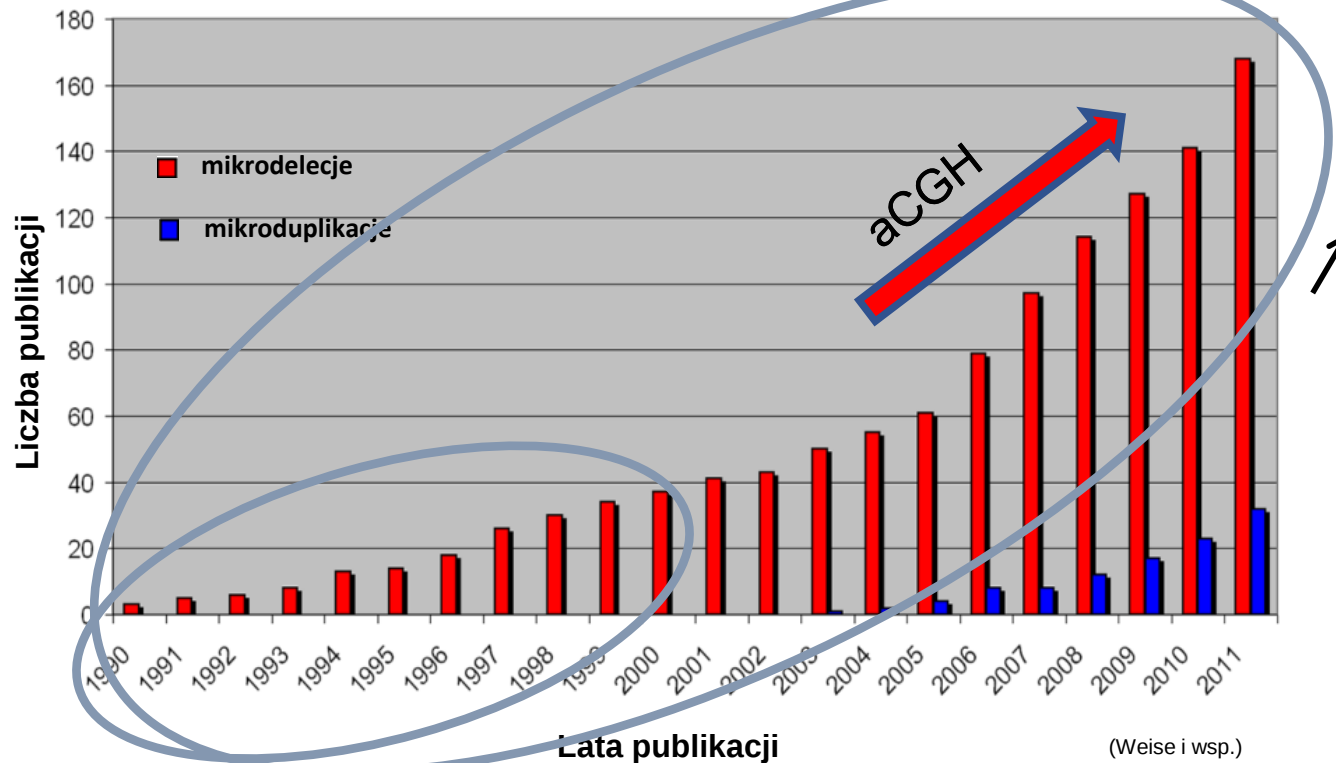


Duplikacja 3p26.2 obejmuje geny *CRBN* (OMIM 609262)¹ oraz *TRNT1* (OMIM 612907)¹ i należy do zmian o nieznanym znaczeniu klinicznym. Jednak fakt, że została ona odziedziczona od matki niewykazującej objawów klinicznych sugeruje, że najprawdopodobniej nie ma ona wpływu na fenotyp pacjenta.

Duplikacja 16p11.2 obejmuje region znanego zespołu mikroduplikacji 16p11.2 (OMIM 614671)¹. Duplikacje tego regionu opisywane są u pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną, autyzmem, padaczką i zespołem cech dysmorficznych.

Zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji

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



- łagodniejszy fenotyp mikroduplikacji
↓ wykrywalność niż mikrodelecji

Niechrównoważenia genomu związane z NI

4. Triplikacje

- tandemowe
- obecność dodatkowego izochromosomu np. izochromosom 12p zespół Pallister-Killian

(najczęstsze izochromosomy 15q)

Nieźrównoważenia genomu związane z NI

5. Chromosomy pochodne der

częściowa monosomia jednego chromosomu i częściowa trisomia drugiego

6. Dodatkowe chromosomy pochodne +der

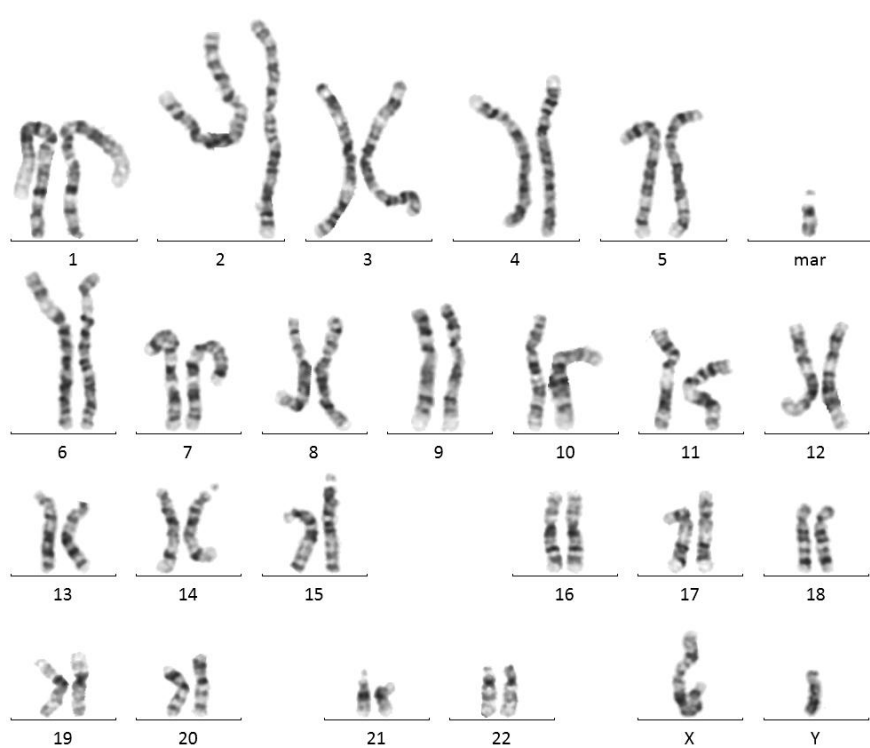
częściowa trisomia jednego chromosomu i częściowa trisomia drugiego

7. Chromosomy zrekombinowane rec

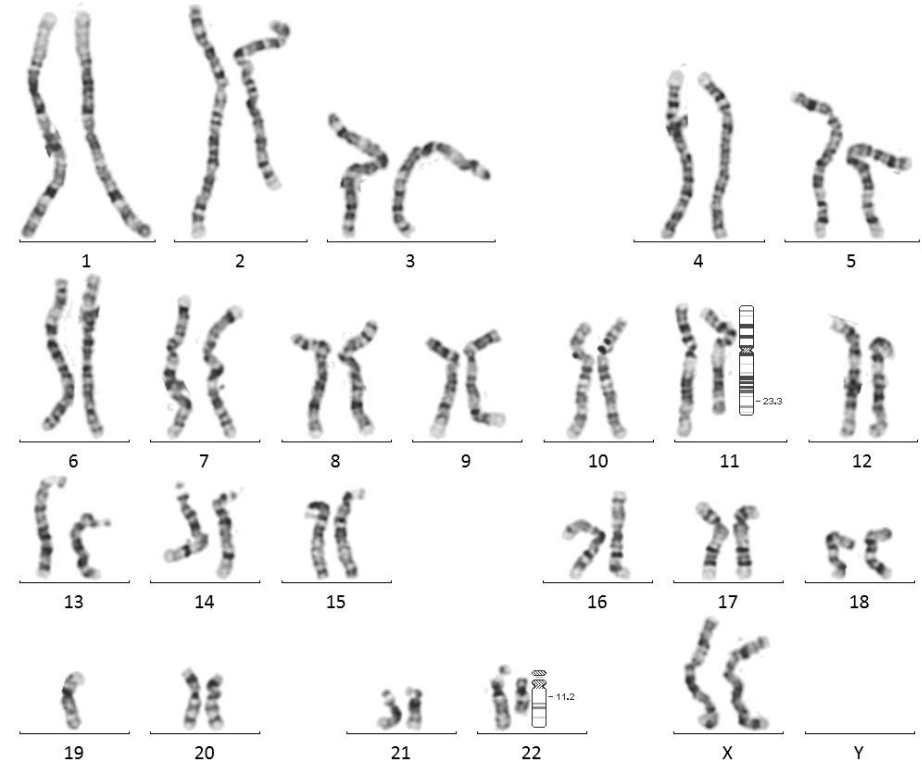
częściowa monosomia i częściowa trisomia w obrębie jednego chromosomu

Niechrównoważenia genomu związane z NI

Dodatkowy chromosom pochodny +der



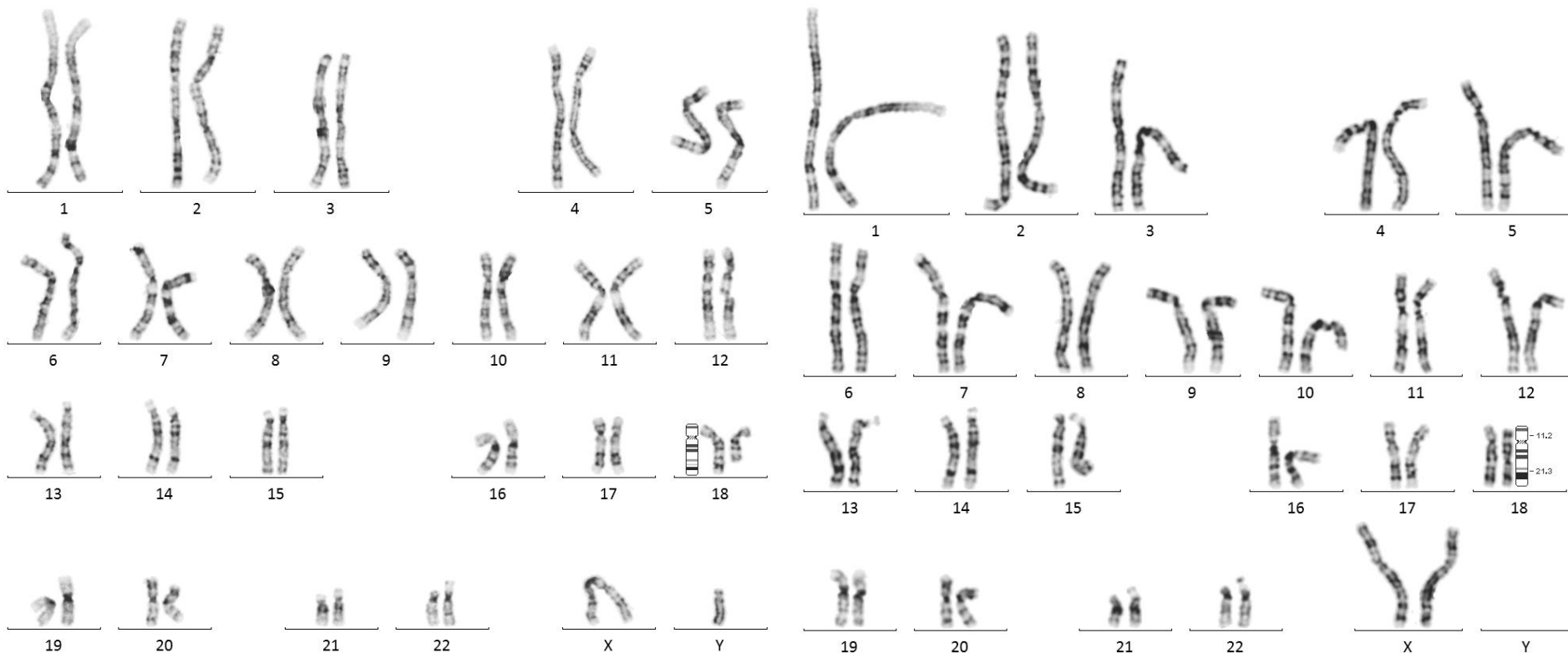
47,XY,+der(22)t(11;22)(q23.3;q11.2)mat



46,XX,t(11;22)(q23.3;q11.2)

Niechrównoważenia genomu związane z NI

Chromosom zrekombinowany rec



46,XY,rec(18)del(18)q21.3inv(18)(p11.2q21.3)mat

46,XX,inv(18)(p11.2q21.3)