



Niepełnosprawność intelektualna – badania molekularne

Sylwia Rzońca

Zakład Genetyki Medycznej

Instytut Matki i Dziecka

DEFINICJE

NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ INTELEKTUALNA (NI) (ID ang. *intellectual disability*) definiuje się jako istotne obniżenie ogólnego poziomu funkcjonowania intelektualnego oraz deficyt w zakresie zachowań adaptacyjnych występujące przed 18 rokiem życia.

World Health Organization (WHO)

The American Association of Intellectual and Developmental Disability (AAIDD)

NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ INTELEKTUALNA jest zaburzeniem, które zaczyna się w okresie rozwojowym i obejmuje deficyty w intelektualnym i adaptacyjnym funkcjonowaniu w obszarze koncepcyjnym, społecznym i praktycznym.

DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

Diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych.

ETIOLOGIA NIEPEŁNOSPRAWNOŚCI INTELEKTUALNEJ – czynniki nabyte

WRODZONE

METABOLICZNE: wrodzona nadczynność tarczycy

TOKSYNY: alkoholowy zespół płodowy, nikotyna, leki narkotyki

INFEKCJE: cytomegalia, toksoplazmoza, różyczka, opryszczka narządów płciowych

ROZWOJOWE

PRENATALNE: niedożywienie wewnątrzmaciczne, łożysko przodujące, wypadnięcie pępowiny, krwawienia z pochwy, niekontrolowana cukrzyca matki

PERINATALNE: niedotlenienie okołoporodowe

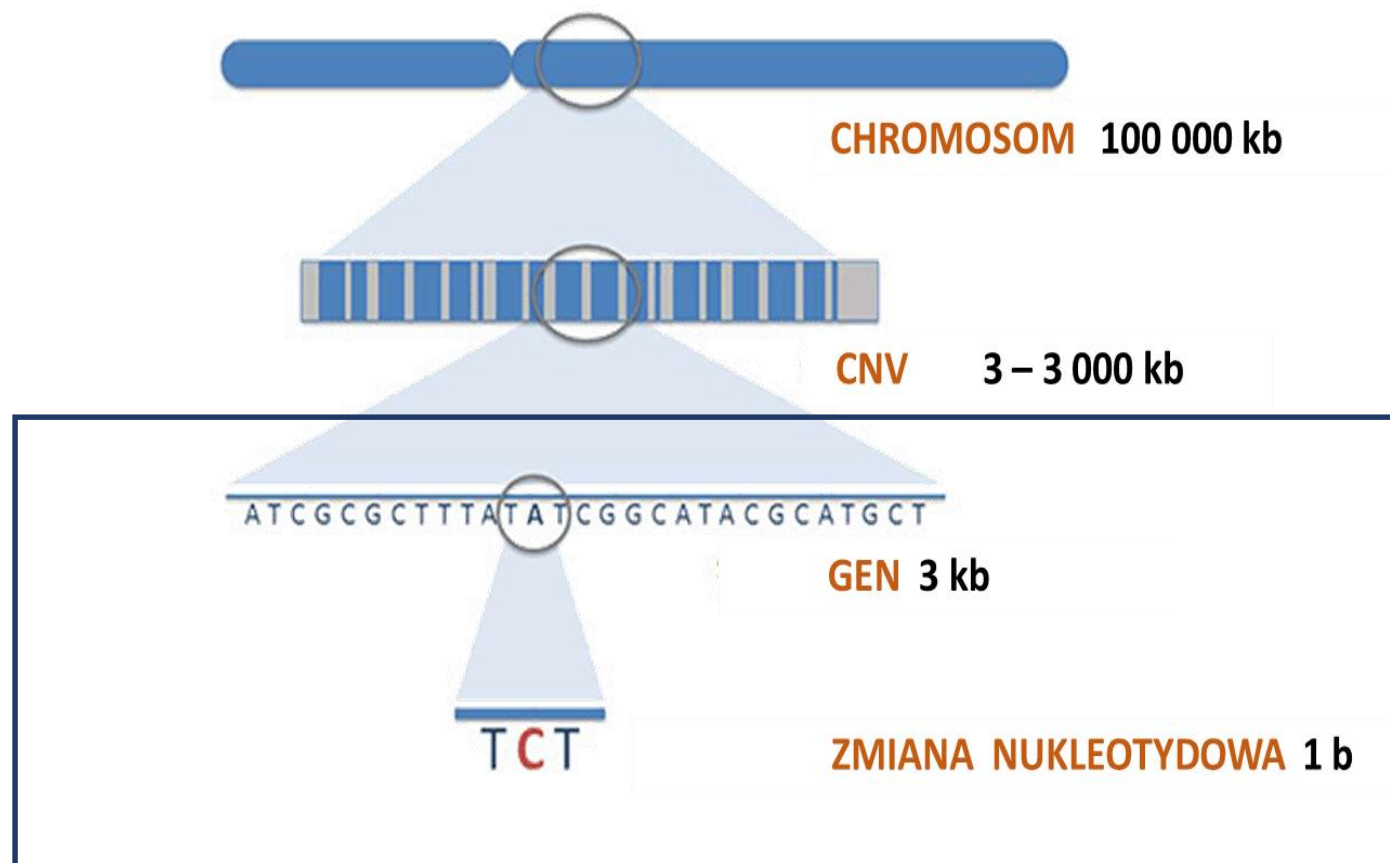
POSTNATALNE: padaczka indukowana hiperbilirubinemią, infekcje (np. zapalenie opon mózgowych)

CZYNNIKI SOCJO- EKONOMICZNE

niedożywienie, brak odpowiedniej opieki

ETIOLOGIA NIEPEŁNOSPRAWNOŚCI INTELEKTUALNEJ – czynniki genetyczne

SKALA WARIANTÓW GENOMOWYCH



Niepełnosprawność intelektualna

autosomalna

AID

sprzężona z chromosomem X

XLID

recesywna

ARID

dominująca

ADID

recesywna

XLID

dominująca

XLID

Izolowana

Zespołowa

Izolowana

Zespołowa

Izolowana

Zespołowa

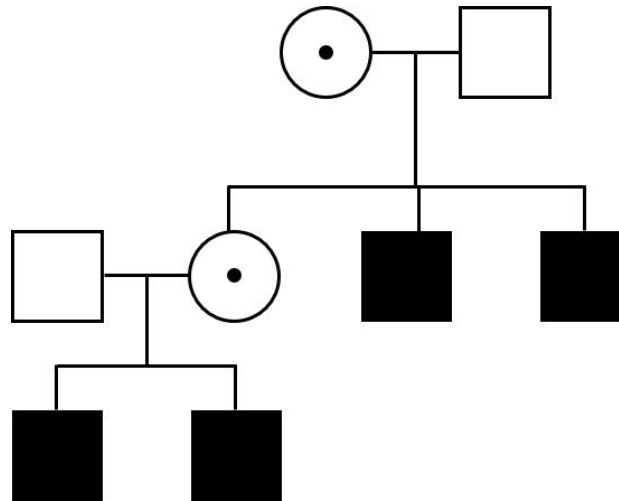
Izolowana

Zespołowa



XLID

- częściej chorują mężczyźni niż kobiety (1.4/1);
- 50% genów leżących na chromosomie X bierze udział w rozwoju i funkcjonowaniu mózgu oraz OUN
- 10% genów z chromosomu X jest zaangażowana w patomechanizm NI (około 200 genów o udowodnionej patogenności)





Zespół łamliwego chromosomu X (FXS ang. *fragile X syndrome*) jest najczęstszą przyczyną występowania dziedzicznej, monogenowej niepełnosprawności intelektualnej.

Dziedziczenie choroby: sprzężone z chromosomem X, dominujące

Częstość występowania w populacji:

PŁEĆ	♂	♀
FXS	1:4000-9000	1:7000-15000
Nosicielstwo FXS	1:130-256	1:250-81

Cechy kliniczne FXS

1. Niepełnosprawność intelektualna
2. Zaburzenia rozwoju mowy / brak mowy
3. Zaburzenia psychoruchowe
4. Zachowania ze spektrum autyzmu
5. ADHD
6. Agresja / autoagresja
7. Stereotypie ruchowe
8. **Charakterystyczne cechy dysmorficzne:** duży obwód głowy, podłużna twarz z wysokim czołem, makroorchidyzm (powiększenie jąder) obecna u 80-90% chłopców w okresie dojrzewania jak i u dorosłych mężczyzn, wydatne guzy czołowe, asymetria twarzy, wysokie podniebienie, duża żuchwa, stłoczenie zębów, wady zgryzu– są częstymi nieprawidłowościami dotyczącymi zębów



9. Dolegliwości okulistyczne – (dotyczą 25-56% pacjentów): zez, dalekowzroczność, stygmatyzm

10. Układ płciowy:

▪ u większości chorych płci męskiej, stwierdza się znacznego stopnia – makroorchidyzm (powiększenie jąder). Obecne jest u 80-90% chłopców w okresie dojrzewania jak i u dorosłych mężczyzn. Zazwyczaj nie jest to przyczyną innych komplikacji, jednakże duża objętość jąder może być predyspozycją do przepukliny pachwinowej. Występuje ona u 15% osób z FXS, zarówno we wczesnym dzieciństwie, okresie dojrzewania jak i u dorosłych mężczyzn. Należy zaznaczyć, że **zarówno kobiety jak i mężczyźni z zespołem łamliwego chromosomu X są płodni.**

12. Układ kostno-mięśniowy:

▪ obniżenie napięcia mięśniowego, które występuje bardzo często. Problem ten dotyczy ok. 70% dzieci, jednak już tylko 30 % dorosłych

▪ płaskostopie

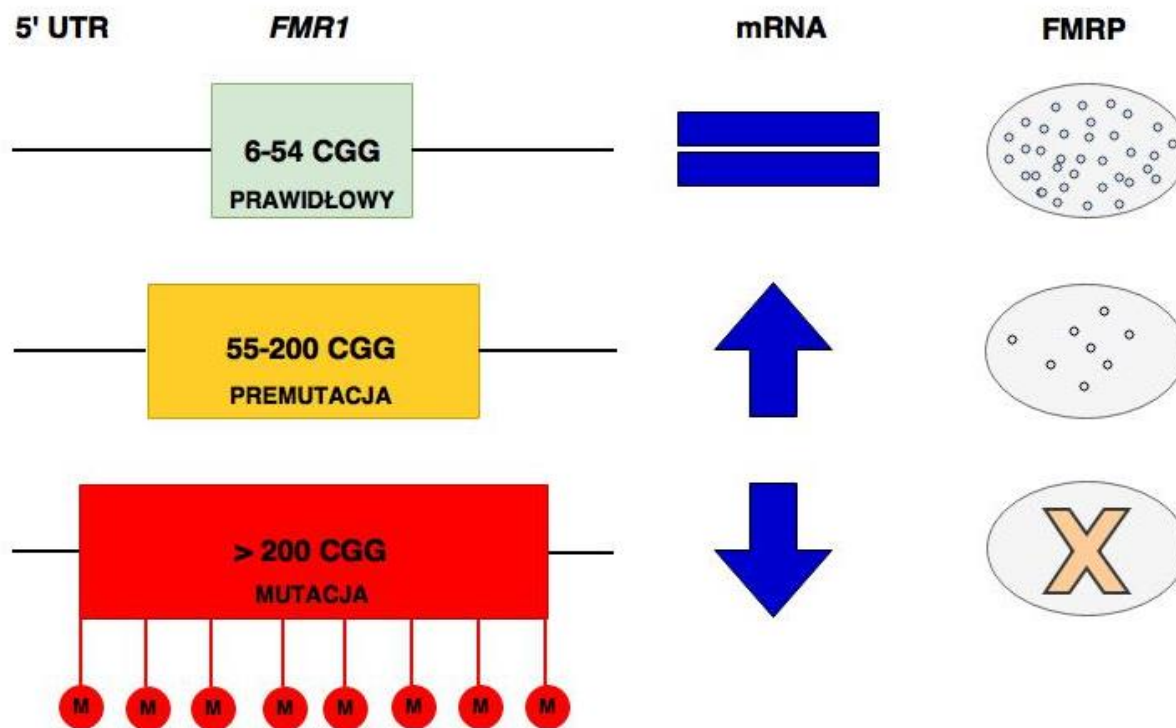
▪ zniekształcenia kręgosłupa (m.in. skolioza)

▪ nadmierna ruchomość w stawach, co może być przyczyną wrodzonego zwichnięcia stawu biodrowego, nawracających przemieszczeń rzepki czy zwichnięcia stawu barkowego

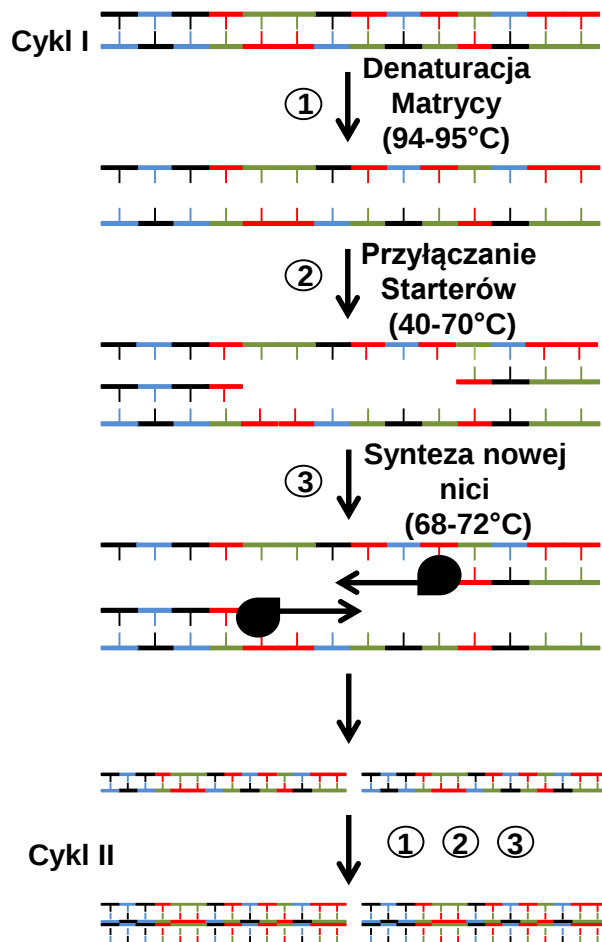
13. Układ sercowo-naczyniowy:

▪ wypadanie płatków zastawki mitralnej – jest to najczęstsza dolegliwość kardiologiczna dotycząca osób z FXS. Wada ta może być obecna nawet u połowy dorosłych pacjentów. Często występującym schorzeniem jest również nadciśnienie tętnicze.

W 99% przypadków, zespołu łamliwego chromosomu X spowodowany jest ekspansją trójnukleotydowych powtórzeń CGG zlokalizowanych w niekodującej sekwencji (5'UTR) pierwszego eksonu genu *FMR1*.

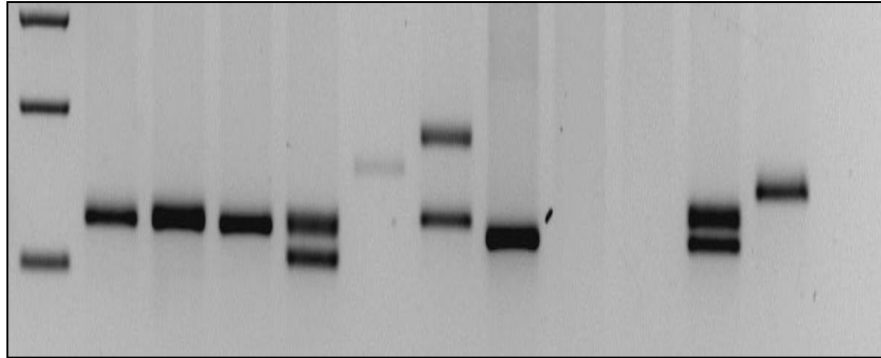


1) Reakcja łańcuchowa polimerazy PCR

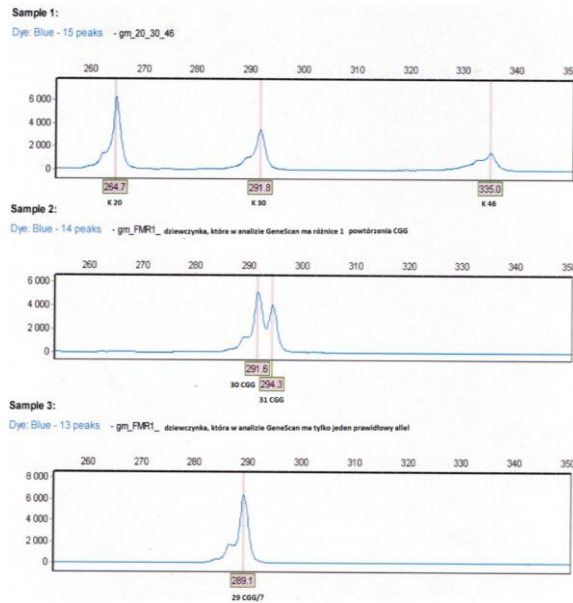


- startery do reakcji PCR są komplementarne do sekwencji otaczających powtórzenia CGG w 5'UTR genu *FMR1*; dodatkowo mogą być znakowane znacznikiem fluorescencyjnym
- betaina, związek izostabilizujący wyrównujący temperatury topnienia DNA wynikające z różnej trwałości par GC i AT
- temperatura wydłużania amplifikowanej sekwencji DNA 68°C

2) Rozdział produktów PCR w żelu agarozowym z dodatkiem bromku etydyny

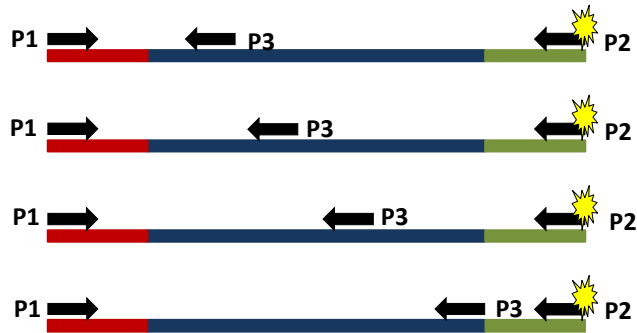


3) GeneScan (GS) – rozdziel produktów PCR metodą elektroforezy kapilarnej



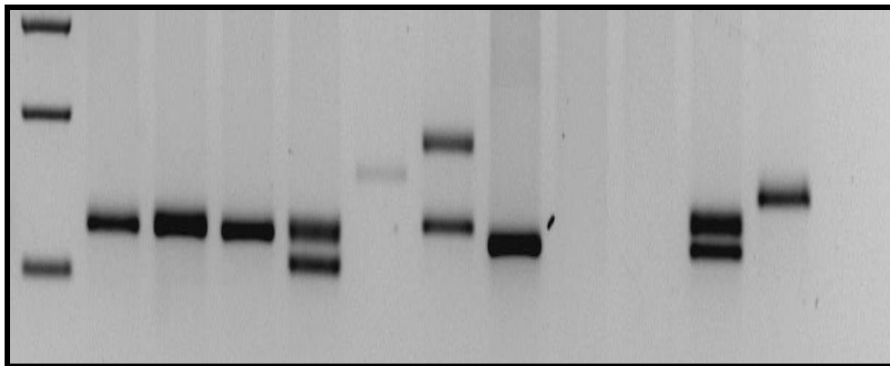
II ETAP DIAGNOSTYKI

1) Reakcja łańcuchowa polimerazy PCR

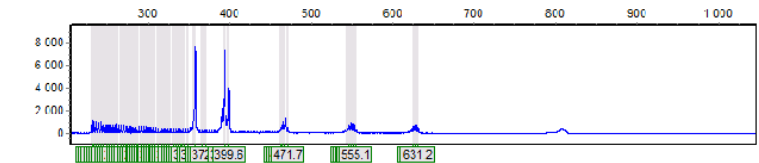


2) Rozdział produktów PCR w żelu agarozowym z dodatkiem bromku etydyny

M 1 2 3 4 5 6 7 8 K1 K2 K3 Ś

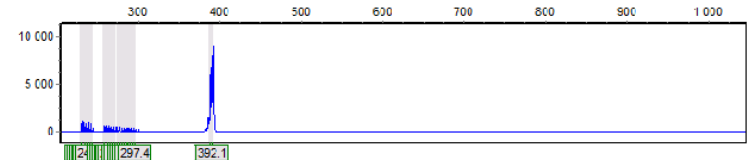


3) GeneScan (GS) – rozdział produktów PCR metodą elektroforezy kapilarnej



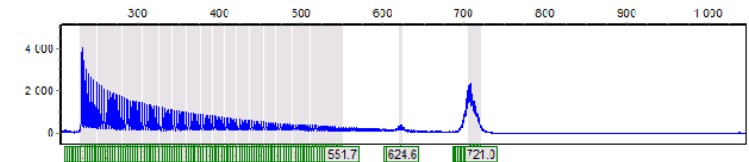
Sample 2:

Dye: Blue - 41 peaks - gm_ASU_45142_2.fsa



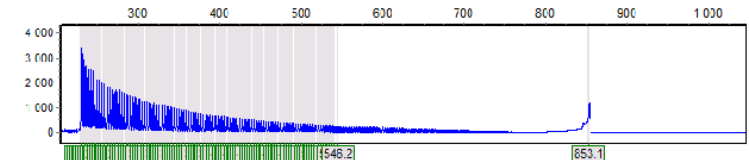
Sample 3:

Dye: Blue - 159 peaks - gm_ASU_45294_2.fsa



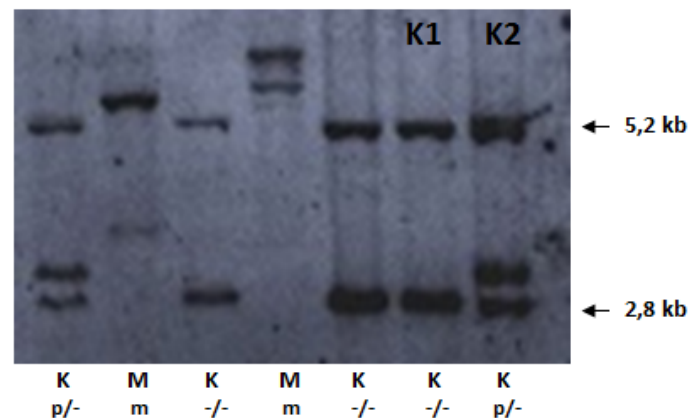
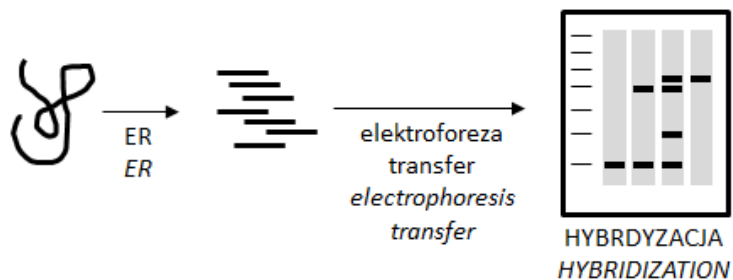
Sample 4:

Dye: Blue - 135 peaks - gm_ASU_45222_2.fsa



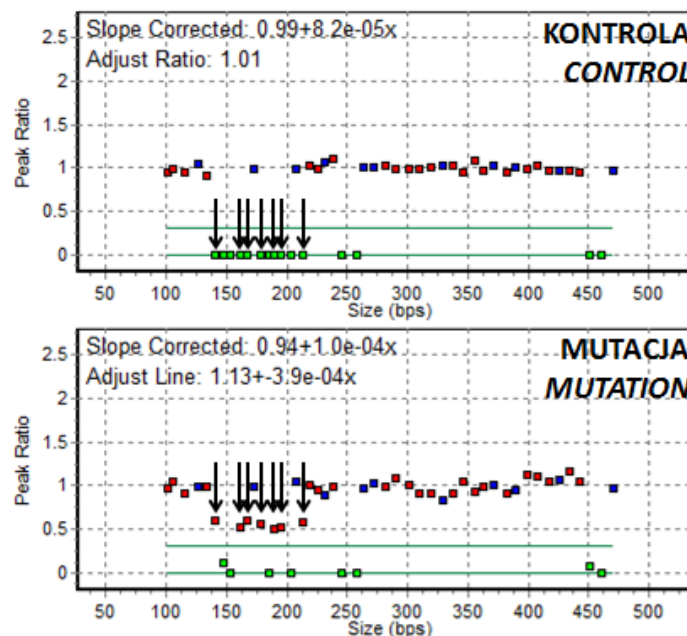
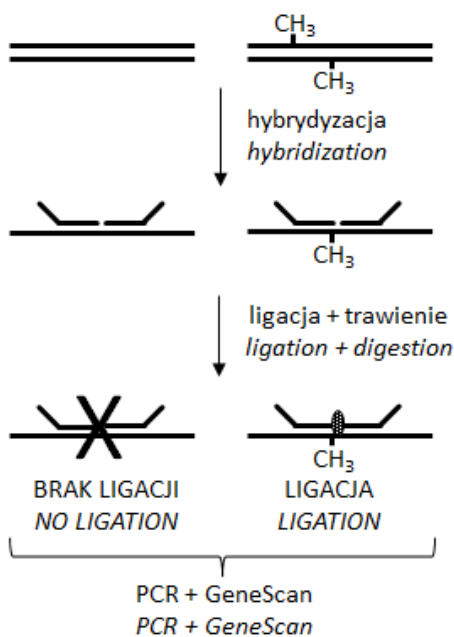
A) Hybrydyzacja typu Southern

A) Southern blotting

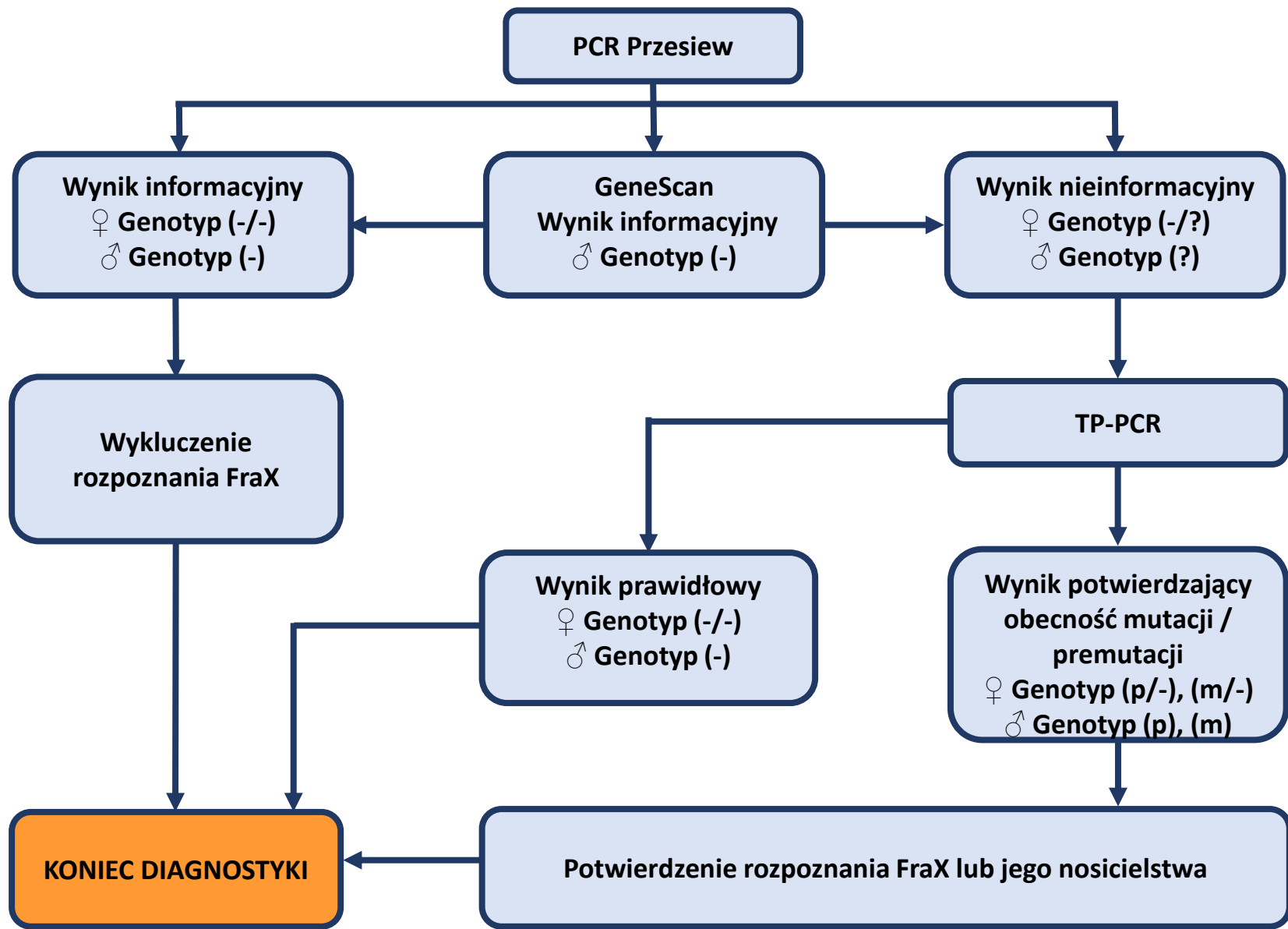


B) MS-MLPA

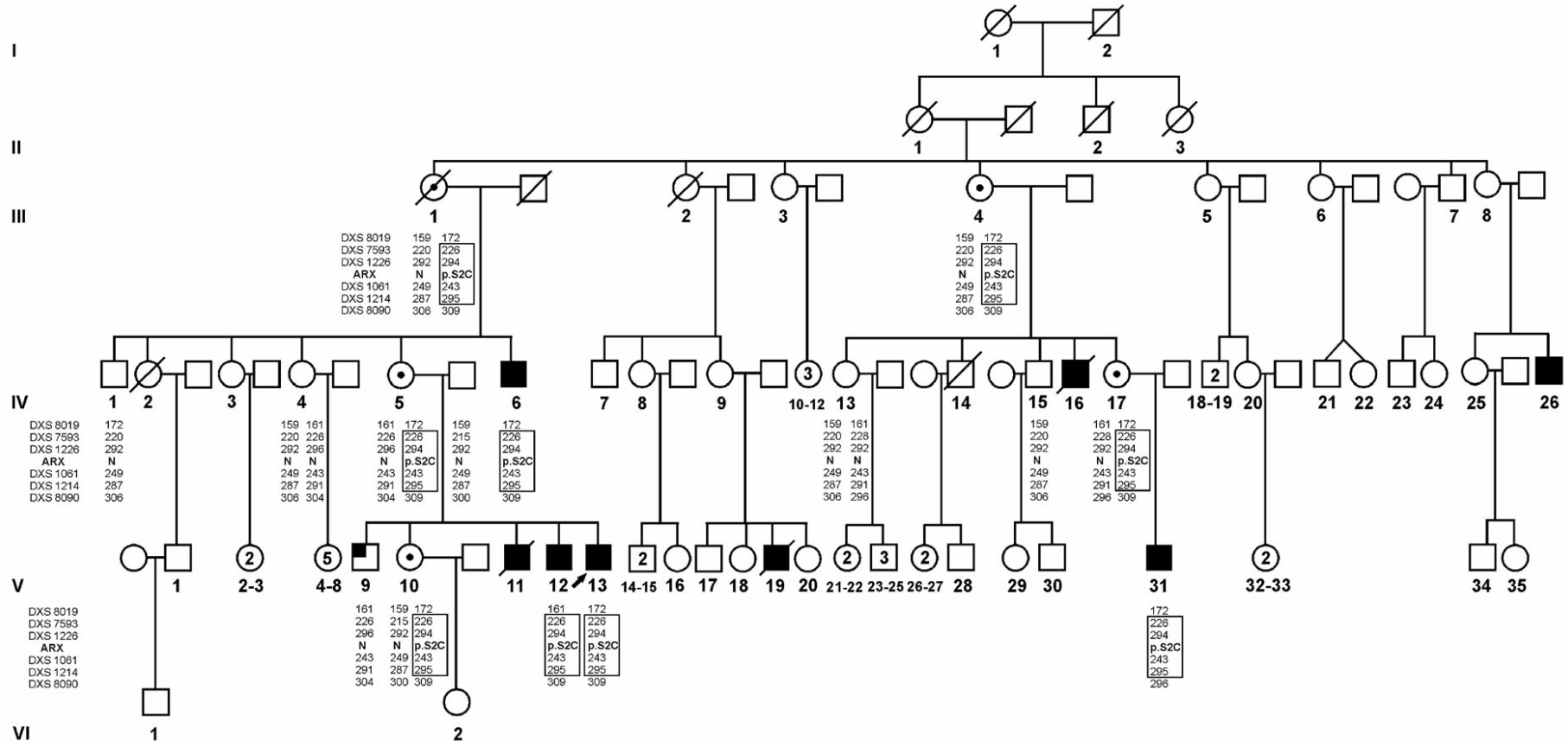
B) MS-MLPA



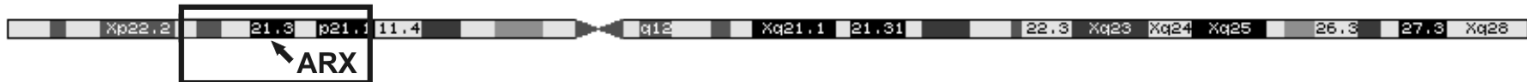
Schemat organizacji postępowania diagnostycznego zespół łamliwego chromosomu X



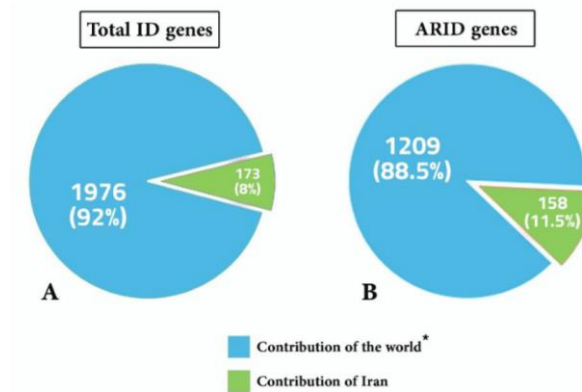
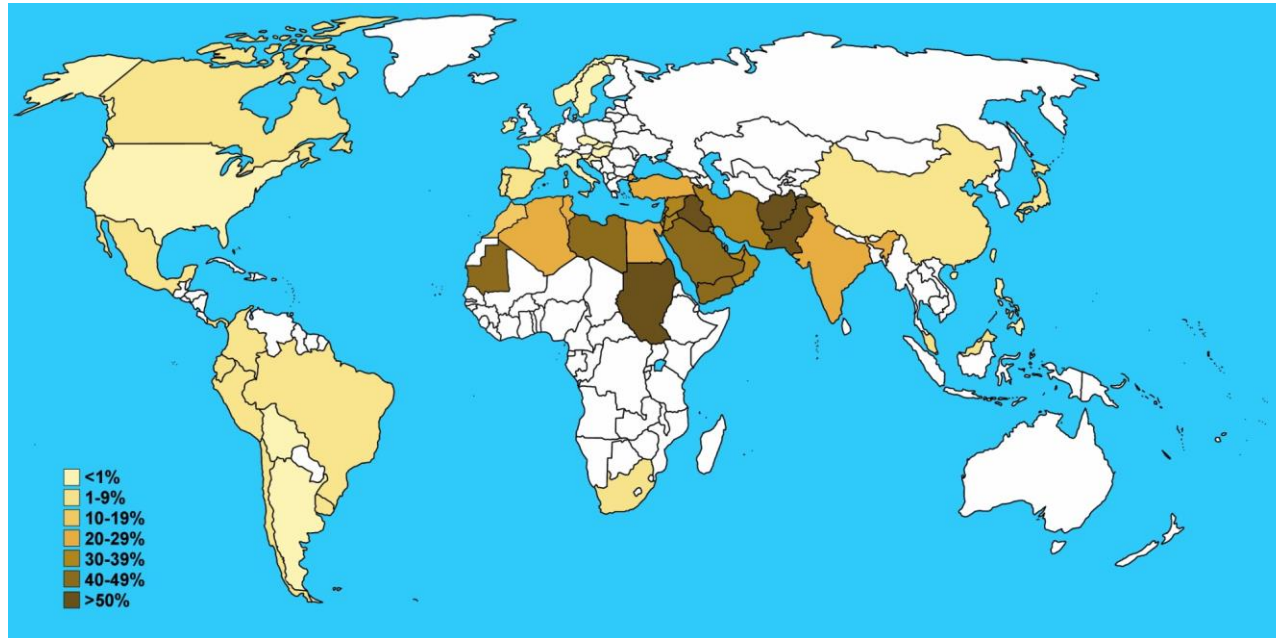
Analiza sprzężeń w rodzinie XLID



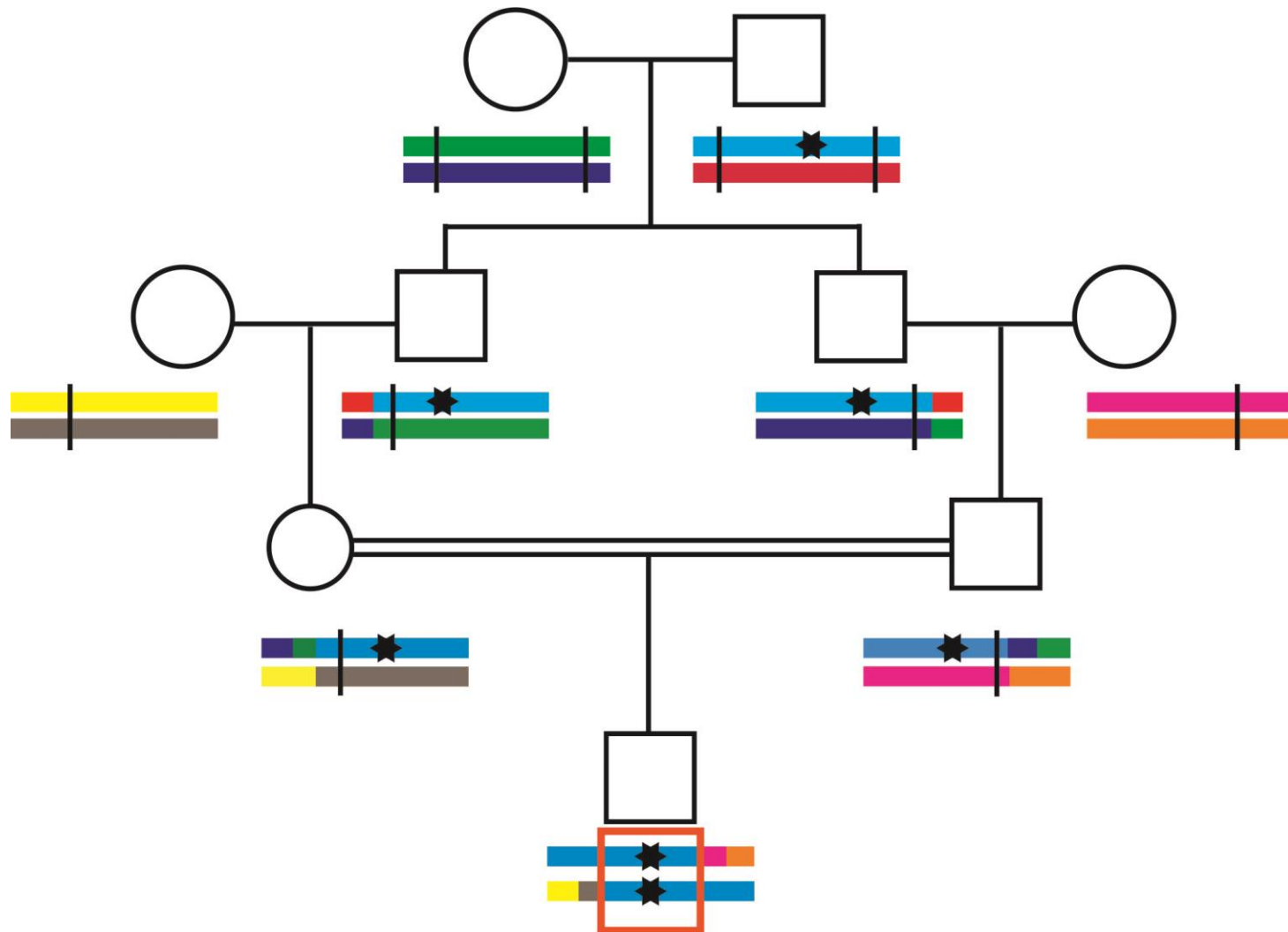
chr X: Xp 22,13 - Xp 21,1



RODZINY KREWNIACZE NA ŚWIECIE

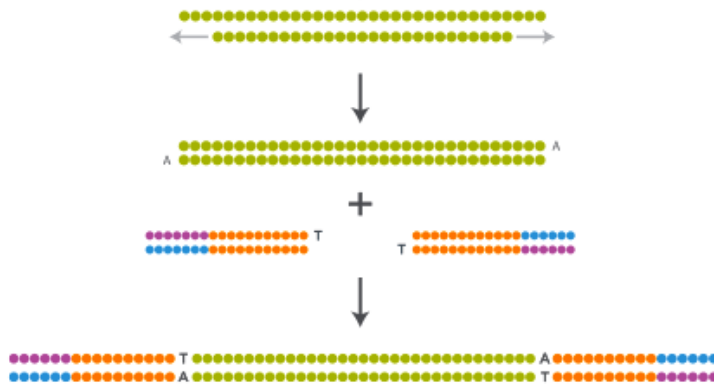


Autosomalna recesywna NI – mapowanie homozygotyczności

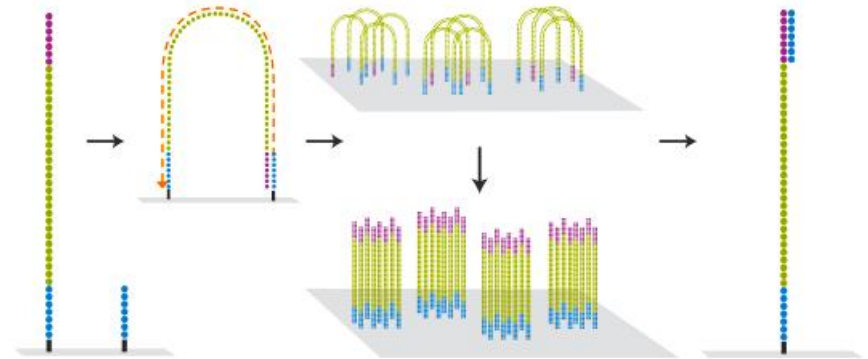


Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS)

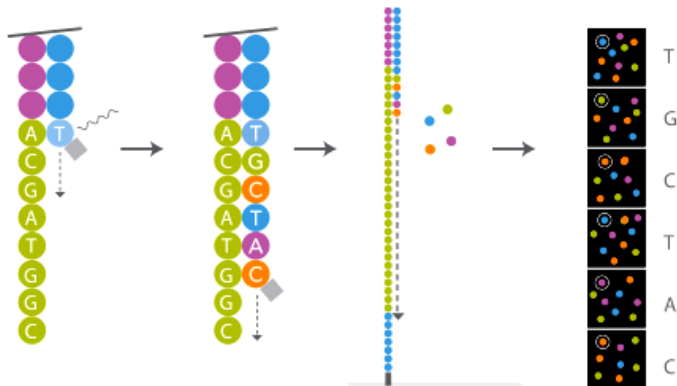
1. Przygotowanie biblioteki



2. Tworzenie klastrów



3. Sekwencjonowanie



PANEL

40 - 400 genów



Wysokie pokrycie



koszt

+

Ilość danych

+

CNV

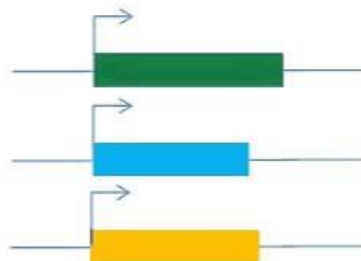
+/-

nowe geny ?

-

EKSOM

25,000 genów



Średnie pokrycie



++

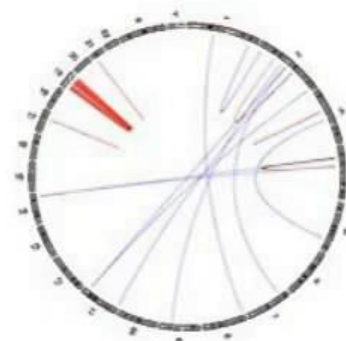
+++

+/-

+

GENOM

kodujące - niekodujące DNA



Niskie pokrycie



++

++++

+/(strukturalne)

+

BAZY POPULACYJNE

Exome Aggregation Consortium

<http://exac.broadinstitute.org/>

Exome Variant Server

<http://evs.gs.washington.edu/EVS>

1000 Genomes Project

<http://browser.1000genomes.org>

dbSNP

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>

dbVar

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar>

**Częstość populacyjna
(osoby zdrowe) – czy zmiana jest
częsta w danej populacji ?**

BAZY KLINICZNE

ClinVar

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

OMIM

<http://www.omim.org>

Human Gene Mutation Database

<http://www.hgmd.org>

Locus/disease/ethnic/other-specific databases

Human Genome Variation Society

<http://www.hgvs.org/dblist/dblist.html>

Leiden Open Variation Database

<http://www.lovd.nl>

DECIPHER

<http://decipher.sanger.ac.uk>

**Czy zmiana jest zarejestrowana w
bazach klinicznych (osoby chore) i
jaki ma status patogenności?**

The word cloud displays a variety of bioinformatics resources used for variant interpretation. Key tools highlighted include:

- PolyPhen**
- MutationTaster**
- SIFT**
- FOLDDEF**
- FoldX**
- MaxEnt**
- Aggrescan**
- CADD**
- PROVEAN**
- Dmutant**
- A-GVGD**
- nsSNPAnalyzer**
- transFIC**
- UVD-predictor**
- CanPredict**
- CHASM**
- SNAP2**
- FATMM**
- POPMUSIC**
- SNPs3D**
- FATHMM-MKL**
- FATHMM-KL**
- FATHMM-CL**
- FATHMM-CF**
- FATHMM-IF**
- FATHMM-ML**
- FATHMM-IL**
- FATHMM-SL**
- FATHMM-TL**
- FATHMM-VL**
- FATHMM-WL**
- FATHMM-XX**
- FATHMM-YY**
- FATHMM-ZZ**
- FATHMM-AA**
- FATHMM-BB**
- FATHMM-CC**
- FATHMM-DD**
- FATHMM-EE**
- FATHMM-FF**
- FATHMM-GG**
- FATHMM-HH**
- FATHMM-II**
- FATHMM-JJ**
- FATHMM-KK**
- FATHMM-LL**
- FATHMM-MM**
- FATHMM-NN**
- FATHMM-OO**
- FATHMM-PQ**
- FATHMM-RR**
- FATHMM-SR**
- FATHMM-TT**
- FATHMM-UU**
- FATHMM-VV**
- FATHMM-WW**
- FATHMM-XX**
- FATHMM-YY**
- FATHMM-ZZ**

Other smaller tools visible include: VAAST, PPT-DB, FunSAV, MutPred, Exomiser, Zyggregator, SNPs&GO/PhD-SNP, VarMod, SinBaD, EGAD, Waltz, TransComp, VEST-indel, PON-P, SIFT-indel, POPMUSIC, SNPs3D, FATHMM-MKL, FATHMM-CL, FATHMM-CF, FATHMM-IF, FATHMM-ML, FATHMM-IL, FATHMM-SL, FATHMM-TL, FATHMM-VL, FATHMM-WL, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATHMM-YY, FATHMM-ZZ, FATHMM-AA, FATHMM-BB, FATHMM-CC, FATHMM-DD, FATHMM-EE, FATHMM-FF, FATHMM-GG, FATHMM-HH, FATHMM-II, FATHMM-JJ, FATHMM-KK, FATHMM-LL, FATHMM-MM, FATHMM-NN, FATHMM-OO, FATHMM-PQ, FATHMM-RR, FATHMM-SR, FATHMM-TT, FATHMM-UU, FATHMM-VV, FATHMM-WW, FATHMM-XX, FATH

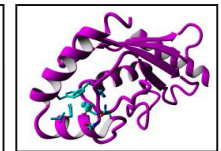
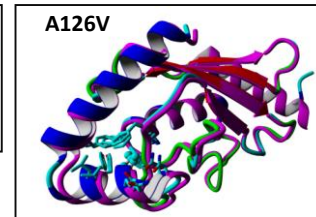
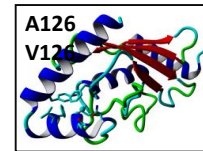
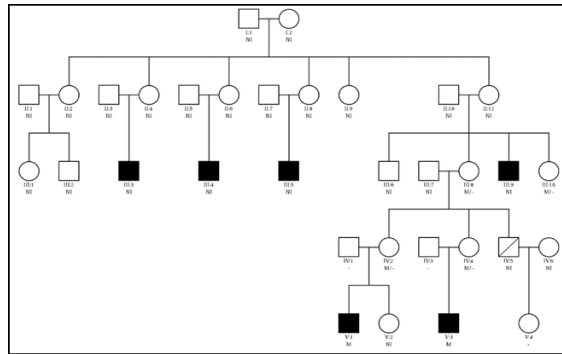
PUBMED
GENCARD
BioGPS

UBE2A - należy do rodziny ubikwityn, które pełnią rolę enzymów sprzęgających ubikwitynę (E2).
Enzym ten odgrywa ważną rolę w regulacji transkrypcji oraz procesach naprawy DNA.

MENTAL RETARDATION, X-LINKED, SYNDROMIC, NASCIMENTO TYPE (OMIM # 300860)

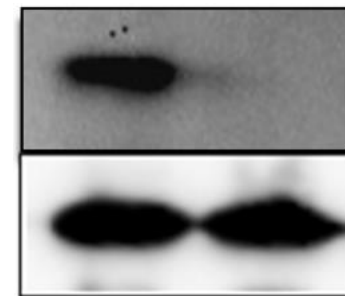
NM_003336: c.377C>T
NP_003327: p.Ala126Val

Modelowanie molekularne białka UBE2A (YASARA)



Zamiana alaniny na walinę w pozycji 126 białka powoduje reorganizację dużego fragmentu struktury, głównie przemieszczenie helisy 122-133. Prowadzi to do zmniejszenia stabilności białka i zmiany oddziaływań UBE2A z innymi białkami.

K P

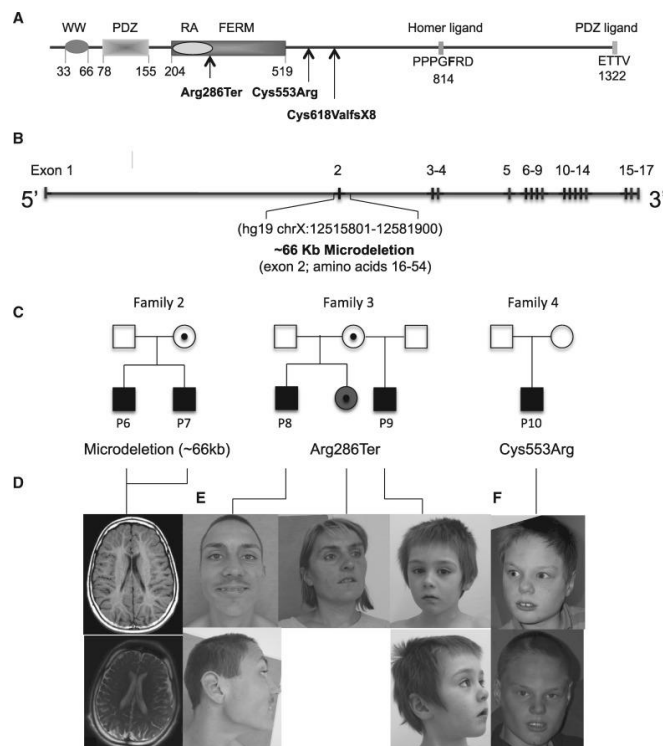


H2BK120ub1

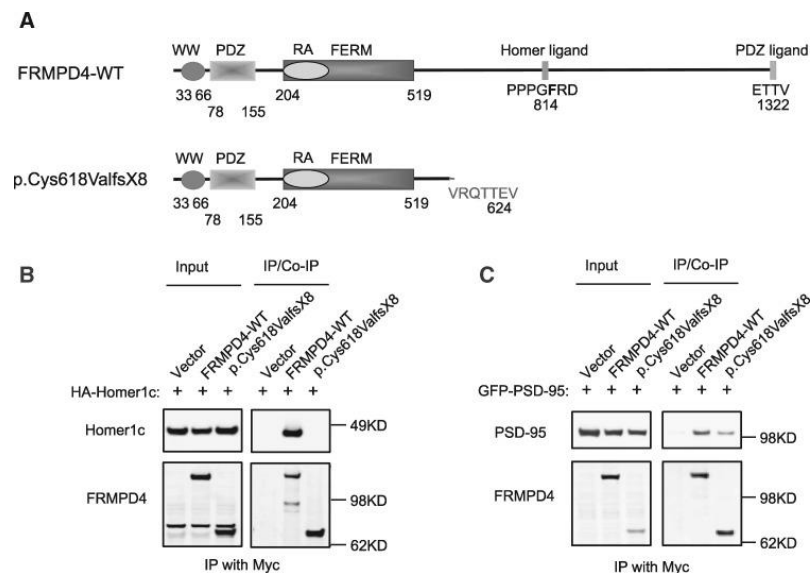
β-actin

FRMPD4 - gen *FRMPD4* koduje białko, które poprzez interakcje z innymi białkami (m.in. PSD-95, SHROOM4, DLG3) jest pozytywnym regulatorem morfogenezy kolców dendrytycznych oraz odpowiada za utrzymanie wzbudzenia synaptycznego.

GEN KANDYDUJĄCY NS-XLID



Piard J, Hu JH, Campeau PM, Rzonca S, Hum Mol Genet, 2018



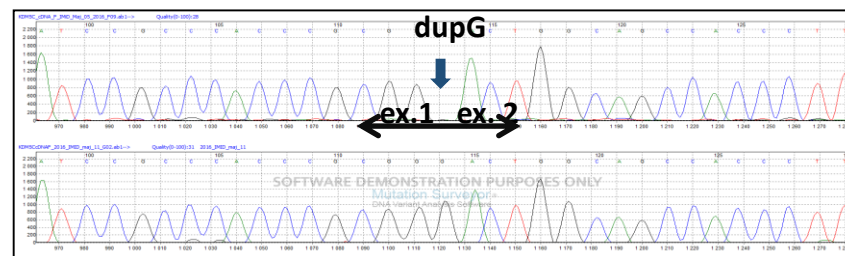
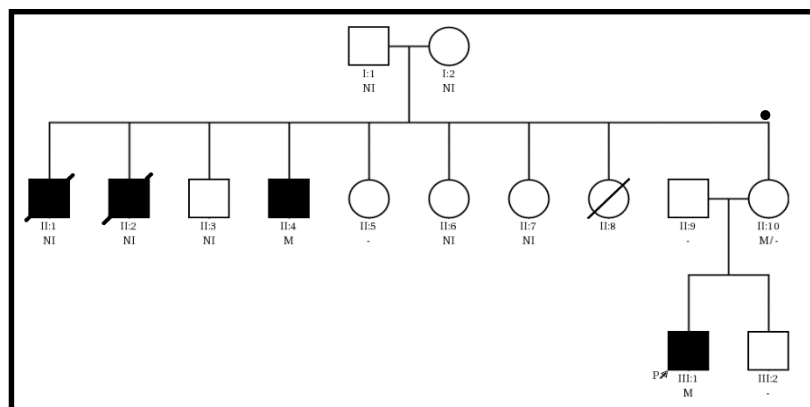
Lekarz kierujący: Jennifer Castaneda
Osoba analizująca: Sylwia Rzonca

KDM5C – gen kodujący demetylazę histonową. Białko KDM5C bierze udział w regulacji transkrypcji oraz remodelowaniu chromatyny. Hamuje aktywność genów, których aktywność jest konieczna do prawidłowego funkcjonowania komórek neuronalnych.

MENTAL RETARDATION, X-LINKED, SYNDROMIC, CLAES-JENSEN TYPE (OMIM # 300534)

NM_001146702: g.684_685insG

NP_001140174: p.?



cDNA.151dupG

II:1, II:2, II:4, III:1 NI w stopniu

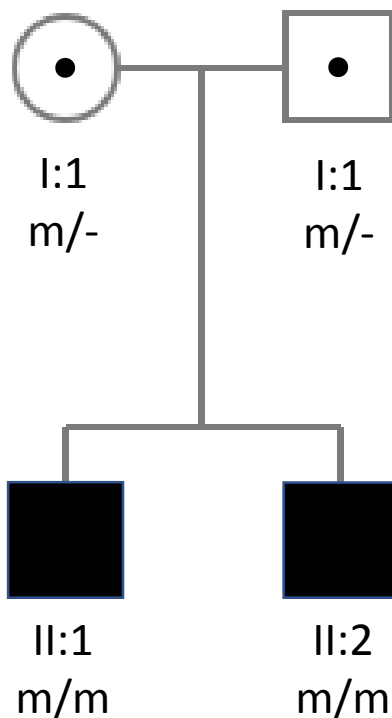
znacznym, padaczka, brak rozwoju

mowy

II:10 bezobjawowa nosicielka

ST3GAL5

NM_001042437:c.284delA/p.K95fs



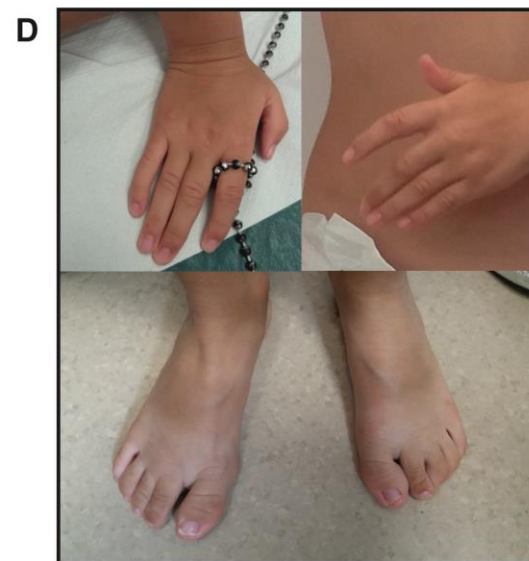
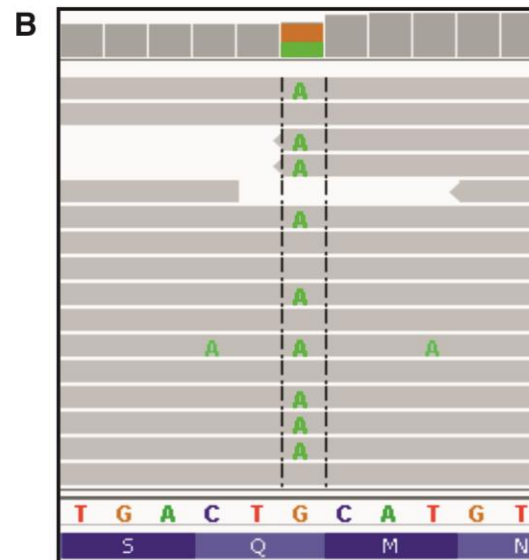
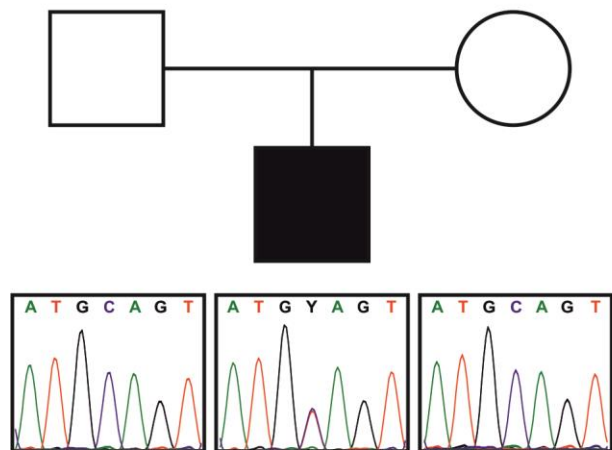
II:1 NI w stopniu głębokim, padaczka, ruchy mimowolne, zaburzenia mielinizacji, zaniki korowo-podkorowe

II:2 NI, padaczka

„...Moi synkowie nie widzą, nie słyszą i nie chodzą...”.

*Lekarz kierujący: Tomasz Mazurczak, Hanna Mierzewska
Osoba analizująca: Sylwia Rzońca*

A **MED13L: NM_015335.4**
c.5941 C>T : p.Gln1981*



PODSUMOWANIE

- Niepełnosprawność intelektualna to heterogenna grupa chorób neurorozwojowych, którą należy traktować jako zbiór chorób rzadkich
- Najczęstszą monogenową przyczyną niepełnosprawności intelektualnej jest zespół łamliwego chromosomu X, jednak stanowi on jedynie ok. 2% NI. W zachodnich populacjach najczęstsze podłoże NI to mające charakter *de novo* zmiany liczby kopii DNA (CNVs) oraz zmiany pojedynczego nukleotydu (SNVs). W populacjach krewniaczych – ARID.
- Zaleca się, by badanie przesiewowe w kierunku FraX, obok kariotypu (kariotypu molekularnego), było wykonane u wszystkich pacjentów z NI. Zalecenie to dotyczy również zaburzeń ze spektrum autyzmu i z. Aspergera.
- Pacjenci z NI, wobec których istnieje podejrzenie konkretnego zespołu genetycznego, winni być skierowani na właściwe badania diagnostyczne. Pacjenci bez rozpoznania konkretnego zespołu, gdzie obok NI występują dodatkowe objawy, np. dysmorfia twarzy, małopłowie, powinni być skierowani na mikromacierz (aCGH), a w następnym kroku, na badanie NGS.
- Rozwój wysokoprzepustowych metod analizy takich jak aCGH oraz NGS pozwala na identyfikację w znacznie krótszym czasie defektów molekularnych odpowiedzialnych za NI, rodzi jednocześnie wiele pytań w przypadku zmian, które nie były dotychczas opisane.