

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



Badania cytogenetyczne – od kliniki do interpretacji wyniku

Beata Nowakowska
Zakład Genetyki
Medycznej, IMID

KURS: Genetyka i genomika chorób neurologicznych.



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

CNV (Copy Number Variation)

- jako czynniki ryzyka chorób neurorozwojowych

- Co to są zmiany CNV
- Kliniczna interpretacja zmian CNV
- Problemy interpretacyjne
- Kategorie zmian CNV
- Przykłady

CNV (copy number variants) – zmiana liczby kopii sekwencji DNA

Large-scale copy number polymorphism in the human genome.

Sebat J, Lakshmi B, Troge J, Alexander J, Young J, Lundin P, Månér S, Massa H, Walker M, Chi M, Navin N, Lucito R, Healy J, Hicks J, Ye K, Reiner A, Gilliam TC, Trask B, Patterson N, Zetterberg A, Wigler M. **Science**. 2004 Jul 23;305(5683):525-8.

Detection of large-scale variation in the human genome.

Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, Scherer SW, Lee C. **Nat Genet**. 2004 Sep;36(9):949-51.

Aspects of the studies	Sebat <i>et al.</i> [20]	Iafrate <i>et al.</i> [19]
Array construction and study design	70mer oligonucleotides, in combination with ROMA ^a	BAC clones; conventional array-CGH
Array coverage	One measurement point every 35 kb ^b	One measurement point every 1Mb ^b
Individuals tested	20 phenotypically normal	39 phenotypically normal; 16 with previously identified chromosomal abnormalities
Number of different ethnic populations	9	5
CNP loci detected	76	255
Average frequency of CNP per individual	11	12.4
Most common gain or loss	A gain (90%) at 14q11; a loss (90%) at 15q11	A gain (31%) at 14q12; a loss (38%) at 13q21.1
Major disadvantage	Relies on restriction digest representation of the human genome	Limited resolution

^aAbbreviation; ROMA, representational oligonucleotide microarray analysis.

^bThe average resolution of the two studies is difficult to compare on the basis of the presented data.

CNV (copy number variants) – zmiana liczby kopii sekwencji DNA

- ✓ **290** fenotypowo **prawidłowych osób** pochodzących z różnych grup etnicznych
- ✓ 1668 CNVs (średnio **11 CNVs na osobę**)
- ✓ **średnia wielkość** 340 - 465 kpz (100 kpz- 10 Mpz)
- ✓ łącznie CNVs stanowiły 360 Mpz
- ✓ co stanowi **12%** ludzkiego genomu (obecnie w internetowej bazie zmiany łagodne pokrywają 29% genomu)
- ✓ Uważa się, że CNVs są **odpowiedzialne za**
 - ✓ - ewolucję
 - ✓ - zmienność osobniczą (np. HIV - Gonzalez et al. 2005 , choroby autoimmunologiczne - Yang et al. 2007)
 - ✓ - odpowiedź na leki (np. onkologia - Ouahchi et al. 2006)
 - ✓ - podatność na powstawanie chorób

Aberracje stwierdzone metodą a CGH w różnych grupach klinicznych

Szacuje się, że aż 15% chorób genetycznych uwarunkowana jest submikroskopowym niezrównoważeniem genomu

Noworodki z wielowadziem i/lub cechami dysmorfii	~ 14 - 28%
Niepełnosprawność intelektualna / opóźnienie rozwoju psychoruchowego	15 – 20% (3 – 5% met. GTG)
Wady anatomiczne u płodu stwierdzone prenatalnie	5% -10% (kariotyp prawidłowy)

Mikromacierze są ok. 3 krotnie skuteczniejsze w diagnostyce niezrównoważenia genomu niż badania metodami konwencjonalnymi

■ mikrodelecje ■ mikroduplikacje



Oddziaływanie CNVs na fenotyp:

- ✓ Modyfikację dawki produktu danego genu
- ✓ Zmiana ekspresji genu
- ✓ Zaburzenie funkcji elementów regulatorowych
- ✓ „Odsłonięcie” alleli recesywnych

Interpretacja wyników badań metodą aCGH

- ✓ pochodzenie CNV
- ✓ informacje z baz danych dotyczących polimorfizmów
- ✓ wielkość stwierdzonej zmiany
- ✓ zawartość genetyczną badanego regionu genomu
- ✓ informacje kliniczne z baz danych typu DECIPHER, OMIM
- ✓ informacje od lekarza kierującego pacjenta na badanie

Interpretacja wyników badań metodą aCGH

Rodzicielskie pochodzenie CNV

Mniejsze prawdopodobieństwo patogenności
(>99% dziedziczonych CNV to CNV łagodne)
ale w interpretacji wyniku trzeba uwzględnić:

- Ocenę fenotypu rodzica, nosiciela CNV (zróżnicowanie ekspresji, niepełna penetracja, mozaikowość — odziedziczone CNV np. 1q21.1; 1q41q42; 3q29; 15q11.2; 15q13.2q13.3; 16p11.2; 16p13.11; 22q11.2 mogą być patogenne)
- Czynniki epigenetyczne (CNV zawiera piętnowany locus, np. del *UBE3A* od matki skutkuje chorobą u dziecka)
- Możliwość ujawnienia się mutacji recesywnej gdy dotyczy drugiego allelu genu znajdującego się w obrębie CNV odziedziczonego od rodzica

Published as: *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 May 15; 0(2): 118–129.

The Genetic Variability and Commonality of Neurodevelopmental Disease

BRADLEY P. COE, SANTHOSH GIRIRAJAN, and EVAN E. EICHLER*

Characteristics of Variably Expressive Hotspot CNVs

CNV locus	Start (Mbp)	End (Mbp)	RefSeq genes (unique space)	Duplication inheritance ^a	Deletion inheritance ^a
16p11.2	29.56	30.11	28	77.78% (21/27)	36.73% (18/49)
15q13.3	28.92	30.27	8	100% (11/11)	78.79% (26/33)
1q21.1	145.04	145.86	9	75.61% (31/41)	77.78% (28/36)
3q29	197.23	198.84	27	—	28% (4/14)
7q11.23	72.38	73.78	26	44.44% (4/9)	0% (0/45)
17q21.31 ^b	16.65	20.42	10	—	0% (0/32)

— Indicates no data available.

^a All loci (except 3q29) [Girirajan et al., unpublished], 7q11.23 deletion [Perez Jurado et al., 1996], 3q29 deletion [Willatt et al., 2005; Ba

^b 17q21.21 does not demonstrate variable expressivity.

Możliwość ujawnienia się mutacji recesywnej

Gene Z reference



Normal, healthy

Gene Z with deletion



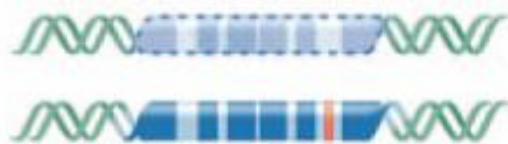
Normal, healthy
owing to haplosufficiency

Gene Z with mutation



Normal, healthy

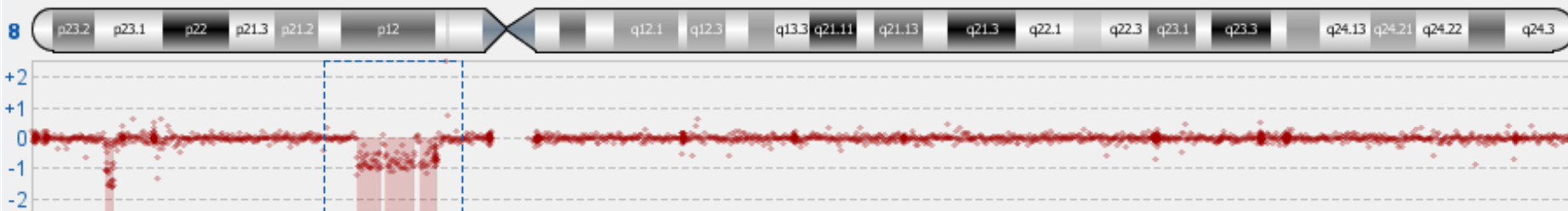
Gene Z with deletion and mutation



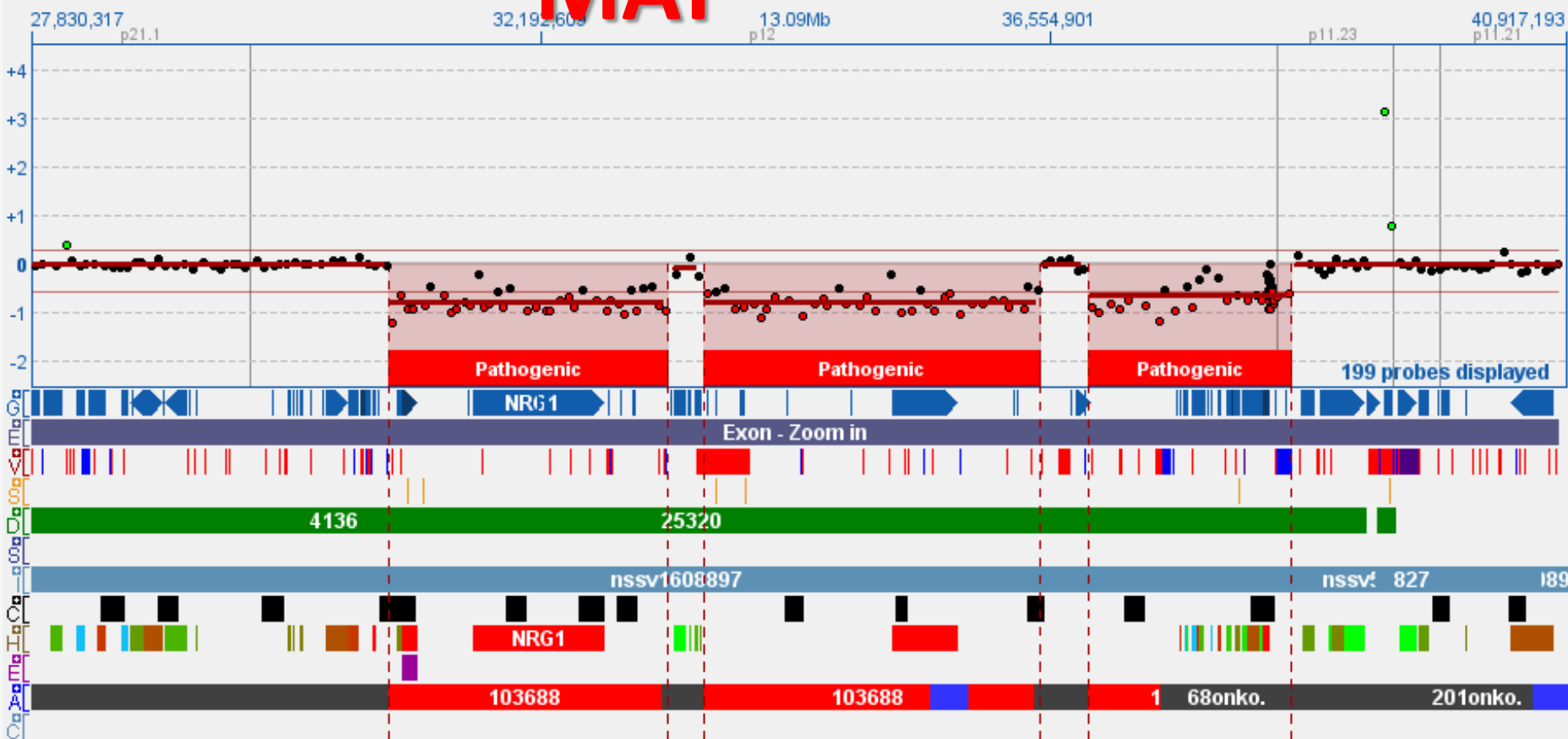
Clinical phenotype

~8 Mb !!

Overview

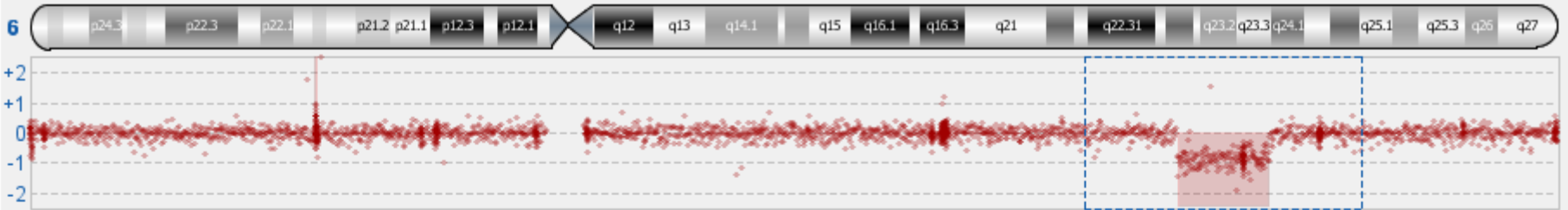


Chromosome Section

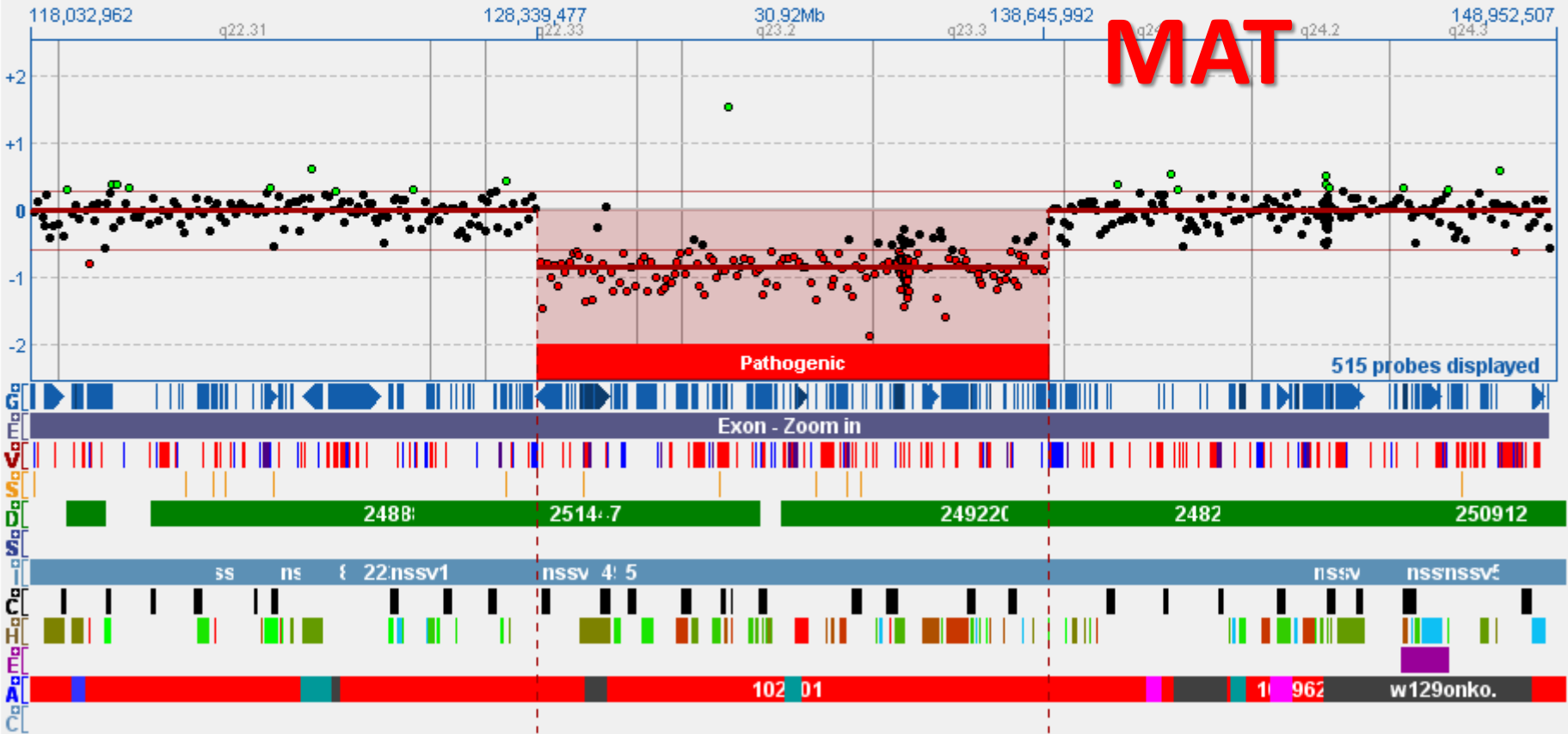


arr[hg18] 6q22.33q23.3(128,339,477-138,645,992)x1 10.5Mb

Overview

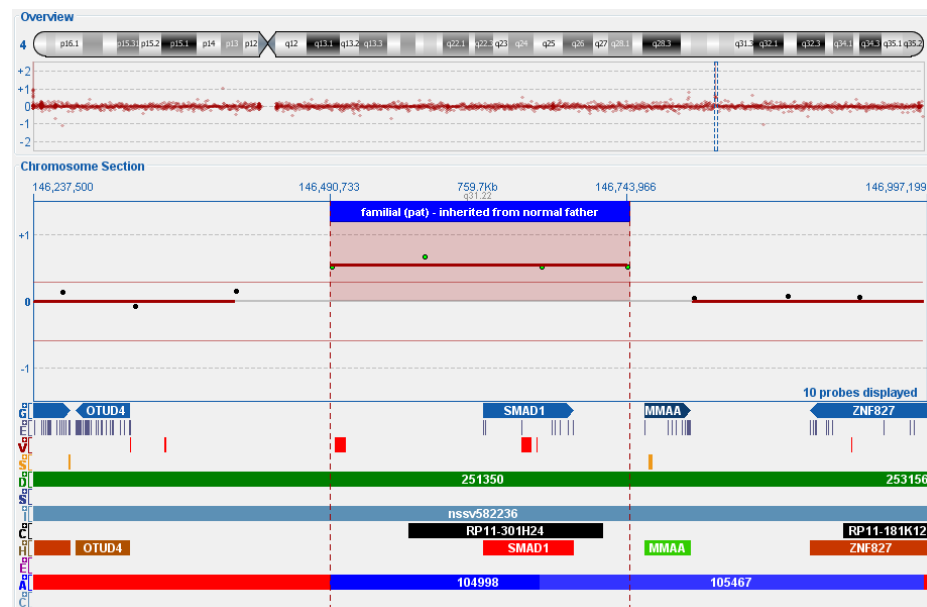
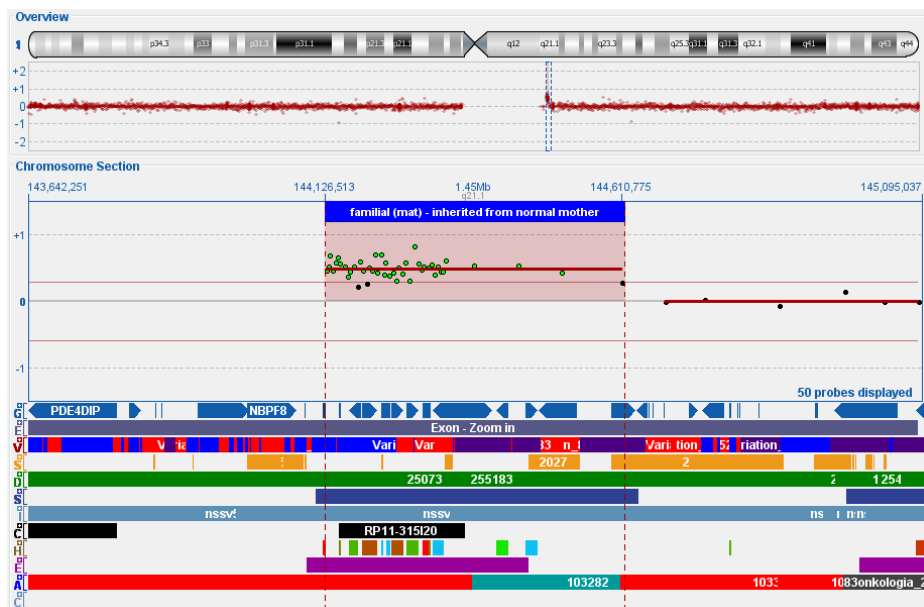


Chromosome Section



Oboje rodzice prawidłowi. Kombinacja CVN ?

Cechy dysmorfii, zespół Aspergera



Interpretacja wyników badań metodą aCGH

- ✓ Ustalenie rodzinnego pochodzenia zmiany
- ✓ Bazy danych wariantów polimorficznych:

Toronto Database of Genomic Variants

<http://projects.tcag.ca/variation>

- ✓ Bazy danych osób z nieprawidłowym fenotypem:

DECIPHER

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

- ✓ Region bogaty w geny
- ✓ Wielkość zmiany
- ✓ Delecja czy duplikacja
- ✓ Informacje od lekarza kierującego pacjenta na badanie

Wielkość CNV



European Journal of Medical Genetics

Volume 52, Issue 6, November–December 2009, Pages

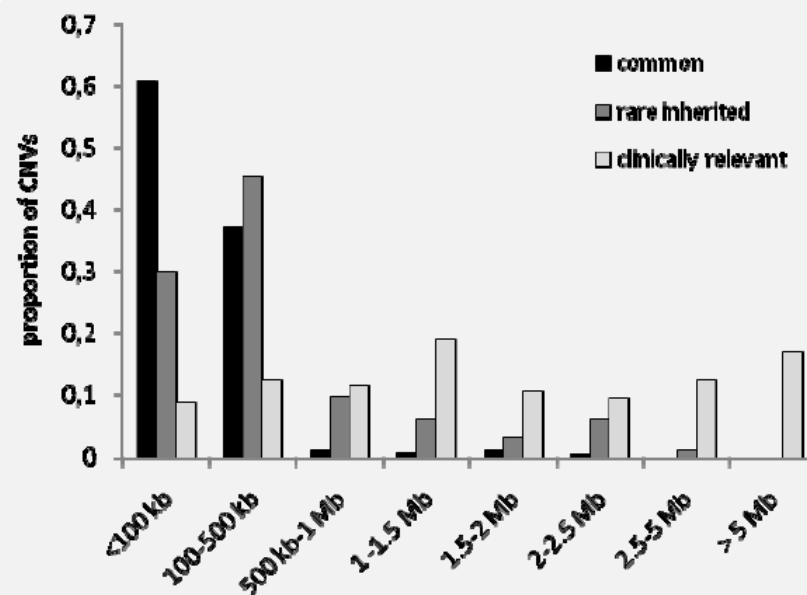
398–403



Original article

Challenges for CNV interpretation in clinical molecular karyotyping: Lessons learned from a 1001 sample experience

Karen Buysse ^a, Barbara Delle Chiaie ^a, Rudy Van Coster ^b, Bart Loeys ^a, Anne De Paepe ^a, Geert Mortier ^a, Frank Speleman ^a, Björn Menten ^a



Rozkład wielkości CNV u osób zdrowych i z zaburzeniami neurorozwojowymi.

Only 8% of the general population carries a CNV greater than 500 kbp (as opposed to 25% for patients with developmental delay)



HHS Public Access

Author manuscript

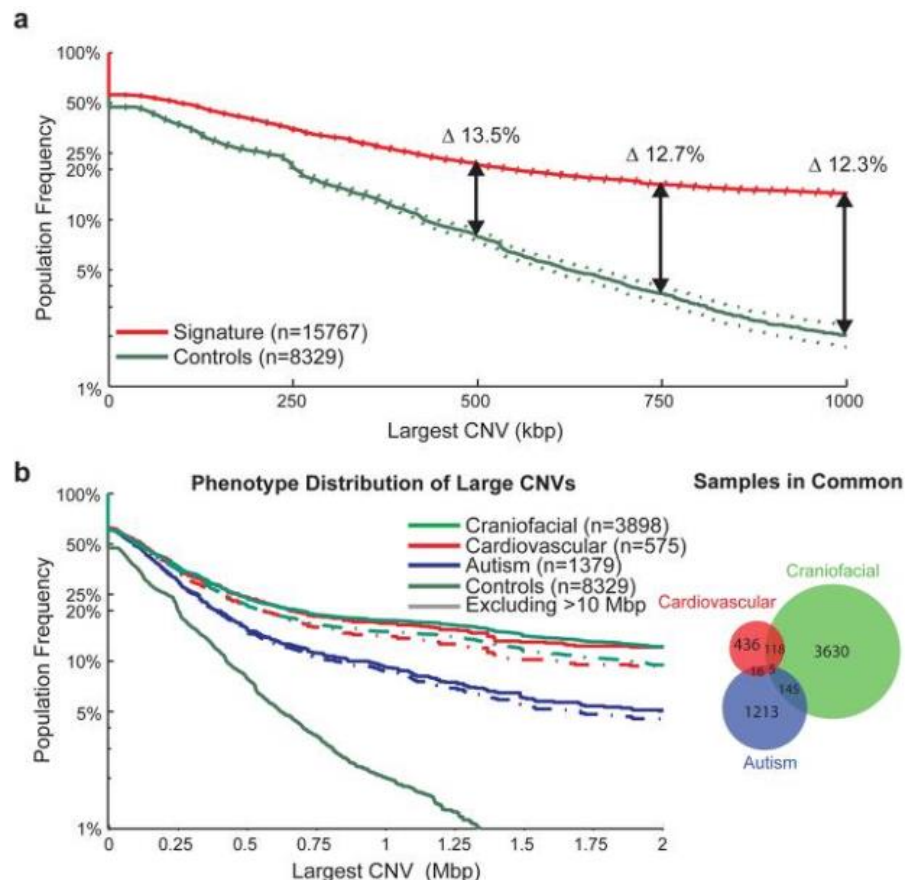
Nat Genet. Author manuscript; available in PMC 2012 March 01.

Published in final edited form as:

Nat Genet. ; 43(9): 838–846. doi:10.1038/ng.909.

A Copy Number Variation Morbidity Map of Developmental Delay

Gregory M. Cooper^{1,*}, Bradley P. Coe^{1,#}, Santhosh Girirajan^{1,#}, Jill A. Rosenfeld², Tiffany Vu¹, Carl Baker¹, Charles Williams³, Heather Stalker³, Rizwan Hamid⁴, Vickie Hannig⁴, Hoda Abdel-Hamid⁵, Patricia Bader⁶, Elizabeth McCracken⁷, Dmitriy Niyazov⁸, Kathleen Leppig⁹, Heidi Thiese⁹, Marybeth Hummel¹⁰, Nora Alexander¹⁰, Jerome Gorski¹¹, Jennifer Kussmann¹¹, Vandana Shashi¹², Krys Johnson¹², Catherine Rehder¹³, Blake C. Ballif², Lisa G. Shaffer², and Evan E. Eichler^{1,14,†}



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



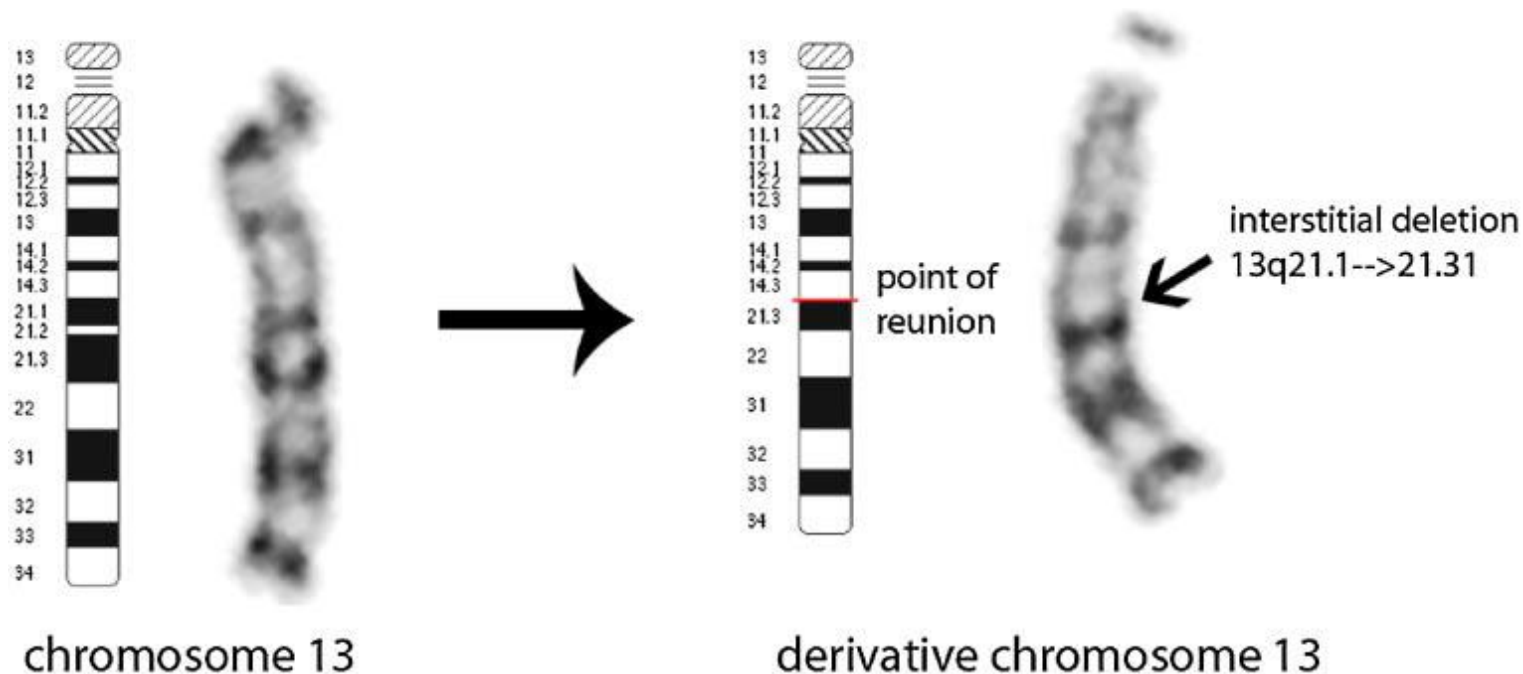
Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

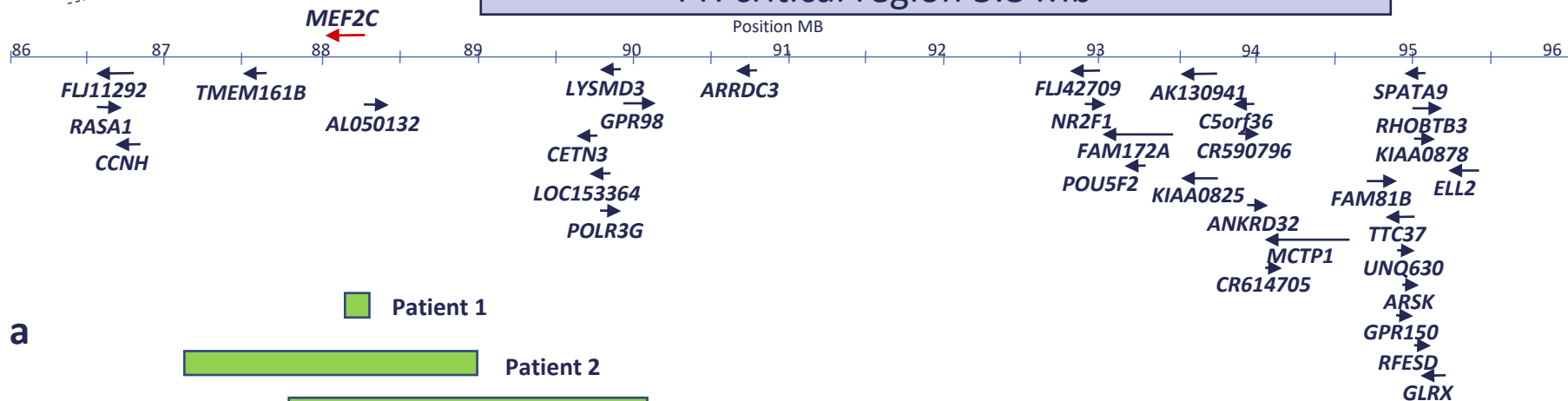
10,7Mb delecja interstycjalna bez efektu fenotypowego





86,200,000-95,500,000

PH critical region 5.8 Mb



Patient 1

Patient 2

Patient 3

a

b

c

d

Deletion: Cardoso et al.(2009) Patient 1

Deletion: Cardoso et al.(2009) Patient 2

Deletion: Cardoso et al.(2009) Patient 3

Deletion: Engels et al.(2009) Patient 1

Deletion: Engels et al.(2009) Patient 2

Deletion: Engels et al.(2009) Patient 3

Deletion: Le Meur et al.(2009) Patient 1

Deletion: Le Meur et al. (2009) Patient 2

Deletion: Le Meur et al. (2009) Patient 3

Deletion: Le Meur et al. (2009) Patient 4

Deletion: Le Meur et al. (2009) Patient 5

Duplication: Le Meur et al. (2009) Patient 6

Rekomendacje ISCA – The International Standard Cytogenomic Array Consortium

Opracowany na podstawie 35 badań w grupie 21 478 pacjentów z NI /opóźnieniem rozwoju psychoruchowego/ chorobą ze spektrum zaburzeń autystycznych (ASD) / wrodzonymi wadami rozwojowymi o nieznanej etiologii

Rekomenduje

- Platformy stosowane do badań diagnostycznych w przypadkach NI/ASD/WWR o nieznanej etiologii powinny być całogenomowe i mieć rozdzielczość ≥ 400 kpz

***Podstawa:** Stosując rozdzielczość ~400 kpz wykrywamy wszystkie znane i powtarzające się zmiany warunkujące choroby genomowe i większość unikalnych, patogennych nie zrównoważeń genomu oraz niewielką liczbę łagodnych CNV*

- Kariotyp konwencjonalny powinien być wykonywany w przypadkach wywiadu rodzinnego obciążonego zrównoważoną rearanżacją chromosomową lub licznymi poronieniami oraz w przypadkach znanych zespołów aneuploidii (tris.21, 13, zespół Turnera i Klinefeltera)

Europejskie Rekomendacje

Klasyfikacja zmian liczby kopii sekwencji DNA

Table 3
ACMG recommended categories for defining the clinical significance of a CNV

Category	Definition	Example
Pathogenic	CNV is documented as clinically significant consistently and in multiple publications and/or case databases	22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge/velocardiofacial syndrome)
Uncertain (no subclassification)	Clinical significance not known at time of reporting but CNV meets the laboratory reporting criteria; expected that CNVs in this category will shift toward pathogenic or benign over time	500-kb deletion of chromosome 3 that contains 5 genes but the inheritance of the deletion is not known and there is nothing known about the 5 genes in the deleted interval
Subclassifications		
Uncertain: likely pathogenic	Some evidence to increase the likelihood that the CNV is pathogenic	500-kb <i>de novo</i> deletion of chromosome 3 that contains 5 genes and there is a single case report in the literature that has similar breakpoints and shares a distinct phenotype
Uncertain: likely benign	Some evidence to increase the likelihood that the CNV is benign	500-kb deletion of chromosome 3 that does not contain any genes but is not found in any control databases
Benign	CNV is documented as benign consistently and in multiple publications and/or control databases or represents a common polymorphism (present in >1% of the population)	2q37.3 telomere polymorphism (~200 kb in size and well documented as benign in multiple studies)

Adapted from Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, et al. Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med* 2011;13(7):680–85.

ClinPerinatol 2015 Jun;42(2):227-42,
Copy number variants, aneuploidies, and human disease. Martin CL et al.,

Zmienna ekspresja / Niepełna penetracja

- W niektórych przypadkach, obecność specyficznego wariantu CNV **jest konieczna i wystarczająca** do wystąpienia konkretnej choroby .
- Te “syndromowe CNV” najczęściej skutkują ciężkim lub umiarkowanym fenotypem u pacjenta (Np. delecja 17q21.31 czy Zespół Williams’a - delecja 7q11.23)
- W przeciwieństwie do tych „syndromowych CNV” znajdują się warianty CNV, które mają znacznie bardziej zmienny wpływ na fenotyp i występuje duże prawdopodobieństwo, że zostaną odziedziczone.
- Zmienną ekspresję/ niepełną penetrację – definiuje się jako **jakościową lub ilościową zmienność fenotypową wśród osób noszących ten sam wariant CNV.**

Zmienna ekspresja/ Niepełna penetracja

Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations

Jill A. Rosenfeld, MS¹, Bradley P. Coe, PhD², Evan E. Eichler, PhD^{2,3}, Howard Cuckle, DPhil⁴
and Lisa G. Shaffer, PhD^{1,5}

Table 1 Penetrance estimates with case and control frequencies for recurrent CNVs

Region (gene within region)	Copy number	Coordinates (hg18)	Frequency, postnatal aCGH cases	Frequency, controls	P value (Fisher exact one-tailed test)	Frequency of de novo occurrence in cases	Penetrance estimate, % (95% CI)
Proximal 1q21.1 (<i>RBM8A</i>)	Duplication	chr1: 144.0–144.5 Mb	85/48,637 (0.17%)	10/22,246 (0.04%)	<<0.0001	0/13 (0%)	17.3 (10.8–27.4)
Distal 1q21.1 (<i>GJA5</i>)	Deletion	chr1: 145.0–146.35 Mb	97/33,226 (0.29%)	6/22,246 (0.03%)	<<0.0001	7/39 (17.9%)	36.9 (23.0–55.0)
Distal 1q21.1 (<i>GJA5</i>)	Duplication	chr1: 145.0–146.35 Mb	68/33,226 (0.20%)	6/22,246 (0.03%)	<<0.0001	5/30 (16.7%)	29.1 (16.9–46.8)
15q11.2 (<i>NIPA1</i>)	Deletion	chr15: 20.3–20.8 Mb	203/25,113 (0.81%)	84/22,246 (0.38%)	<<0.0001	0/27 (0%)	10.4 (8.45–12.7)
16p13.11 (<i>MYH11</i>)	Deletion	chr16: 14.9–16.4 Mb	50/33,226 (0.15%)	12/22,246 (0.05%)	<0.0005	5/23 (21.7%)	13.1 (7.91–21.3)
16p12.1 (<i>CDR2</i>)	Deletion	chr16: 21.85–22.4 Mb	62/33,226 (0.19%)	16/22,246 (0.07%)	<0.0002	1/28 (3.6%)	12.3 (7.91–18.8)
Distal 16p11.2 (<i>SH2B1</i>)	Deletion	chr16: 28.65–29.0 Mb	46/33,226 (0.14%)	1/22,246 (0.005%)	<<0.0001	7/21 (33.3%)	62.4 (26.8–94.4)
Distal 16p11.2 (<i>SH2B1</i>)	Duplication	chr16: 28.65–29.0 Mb	35/33,226 (0.11%)	10/22,246 (0.04%)	<0.01	1/8 (12.5%)	11.2 (6.26–19.8)
Proximal 16p11.2 (<i>TBX6</i>)	Deletion	chr16: 29.5–30.15 Mb	146/33,226 (0.44%)	6/22,246 (0.03%)	<<0.0001	33/47 (70.2%) ^a	46.8 (31.5–64.2)
Proximal 16p11.2 (<i>TBX6</i>)	Duplication	chr16: 29.5–30.15 Mb	93/33,226 (0.28%)	9/22,246 (0.04%)	<<0.0001	7/30 (23.3%)	27.2 (17.4–40.7)
17q12 (<i>HNF1B</i>)	Deletion	chr17: 31.8–33.3 Mb	29/33,226 (0.09%)	2/22,246 (0.01%)	<0.0001	5/9 (55.6%)	34.4 (13.7–70.0)
17q12 (<i>HNF1B</i>)	Duplication	chr17: 31.8–33.3 Mb	37/33,226 (0.11%)	5/22,246 (0.02%)	<0.0001	2/9 (22.2%)	21.1 (10.6–39.5)
22q11.21 (<i>TBX1</i>)	Duplication	chr22: 17.2–19.0 Mb	136/48,637 (0.28%)	12/22,246 (0.05%)	<<0.0001	12/47 (25.5%)	21.9 (14.7–31.8)

Zmienna ekspresja/ Niepełna penetracja

NIH Public Access

Author Manuscript

Biol Psychiatry. Author manuscript; available in PMC 2014 November 12.

Published in final edited form as:

Biol Psychiatry. 2014 March 1; 75(5): 378–385. doi:10.1016/j.biopsych.2013.07.022.

The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay

George Kirov, MRCPsych, PhD¹, Elliott Rees, MRes¹, James T.R. Walters, PhD, MRCPsych¹, Valentina Escott-Price, PhD¹, Lyudmila Georgieva, PhD¹, Alexander L. Richards, PhD¹, Kimberly D. Chambert, MS², Gerwyn Davies, BSc¹, Sophie E. Legge, BSc¹, Jennifer L. Moran, PhD², Steven A. McCarroll, PhD², Michael C O'Donovan, FRCPsych, PhD¹, and Michael J Owen, FRCPsych, PhD¹

[Supplementary Material, Table S4.](#)

Frequencies and penetrance for the SCZ-associated CNVs only. The full list of CNVs is presented in

locus	Selection coefficient	Frequency %				Penetrance % (95%CI)		
		controls	SCZ	DD/ASD/CM	general population	SCZ	DD/CM/ASD	Total
1q21.1 del	0.26	0.021	0.17	0.29	0.033	5.2 (2.5–11)	35 (18–67)	40 (20–78)
1q21.1 dup	0.23	0.038	0.13	0.2	0.045	2.9 (1.3–6.3)	18 (10–33)	21 (11–39)
NRXN1 del	0.23	0.02	0.18	0.18	0.028	6.4 (2.5–8.3)	26 (16–80)	33 (18–88)
3q29 del	0.83	0.0014	0.082	0.061	0.0046	18 (4.7–67)	53 (15–100)	71 (20–100)
WBS dup	0.61	0.0058	0.066	0.12	0.011	6.0 (1.4–20)	44 (13–100)	50 (14–100)
15q11.2 del	0.09	0.28	0.59	0.81	0.3	2.0 (1.4–2.7)	11 (8.2–14)	13 (9.6–17)
Prader-Willi/Angelman dup	0.5	0.0083	0.079	0.25	0.019	4.2 (1.4–12)	54 (25–100)	58 (26–100)
15q13.3 del	0.31	0.019	0.14	0.26	0.03	4.7 (2.2–9.9)	35 (19–62)	40 (21–72)
16p13.11 dup	0.13	0.13	0.31	0.3	0.14	2.2 (1.3–3.7)	8.4 (5.7–13)	10.6 (7–17)
16p11.2 distal del	0.29	0.018	0.063	0.14	0.024	2.6 (0.8–9.2)	23 (8.4–63)	26 (9.2–72)
16p11.2 dup	0.33	0.03	0.35	0.28	0.043	8.0 (4.3–14)	26 (18–43)	34 (22–57)
17q12 del	0.68	0.0054	0.036	0.087	0.009	4.0 (0.8–18)	39 (13–100)	43 (14–100)
DiGeorge/VCFS del	0.8	0	0.29	0.54	0.024	12 (6.5–18)	88 (53–100)	100 (60–100)

Distal 1q21.1 CNVs: recurrent 1.35 Mb deletions/duplications between break points BP3 and BP4 (chr1: 146.5–147.9 Mb).

- ~30 genes
- 1,35 Mb

Deletions:

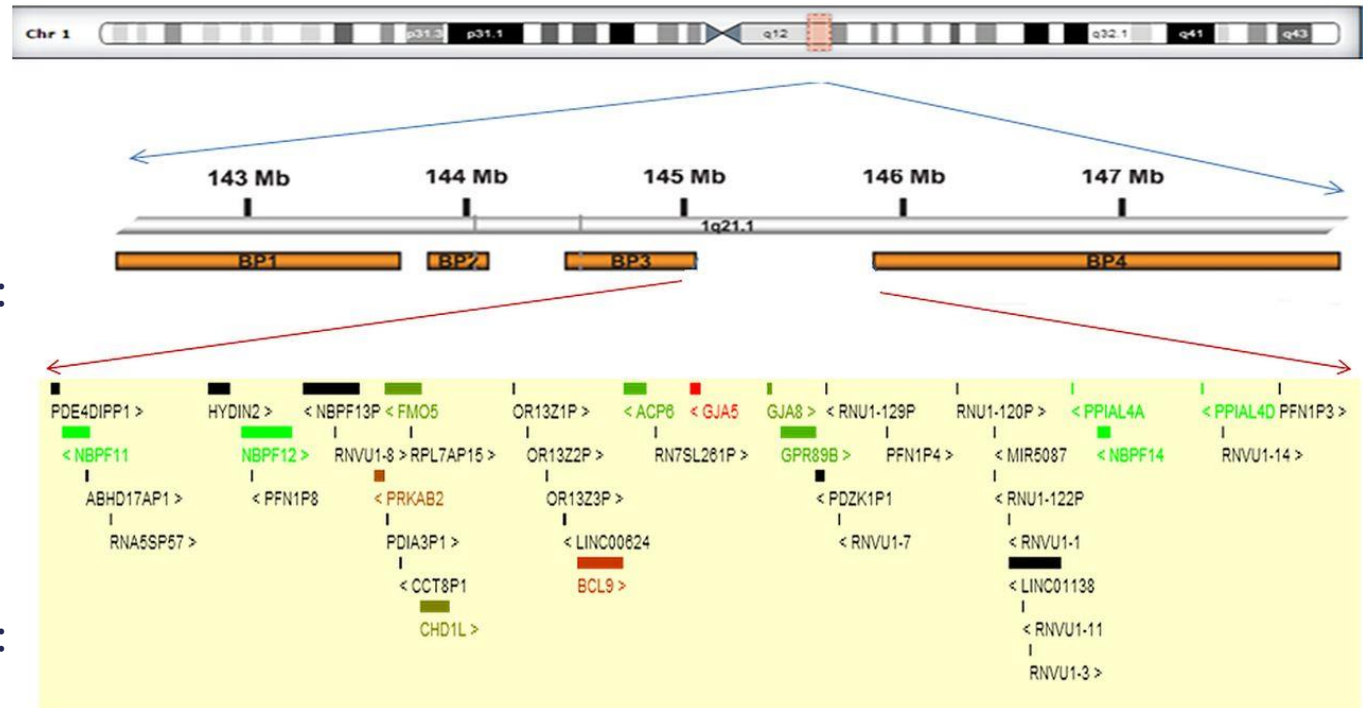
Mostly associated with:

- ID and epilepsy
- Enriched in SZ
- Microcephaly

Duplications:

Mostly associated with:

- ID and ASD
- Macrocephaly



Fátima Torres et al. J Med Genet 2016;53:73-90

3q29 CNVs: recurrent 1.6 Mb deletions/duplications (chr3: 195.7–197.3 Mb).

- 21 genes
- 1,6 Mb

Deletions:

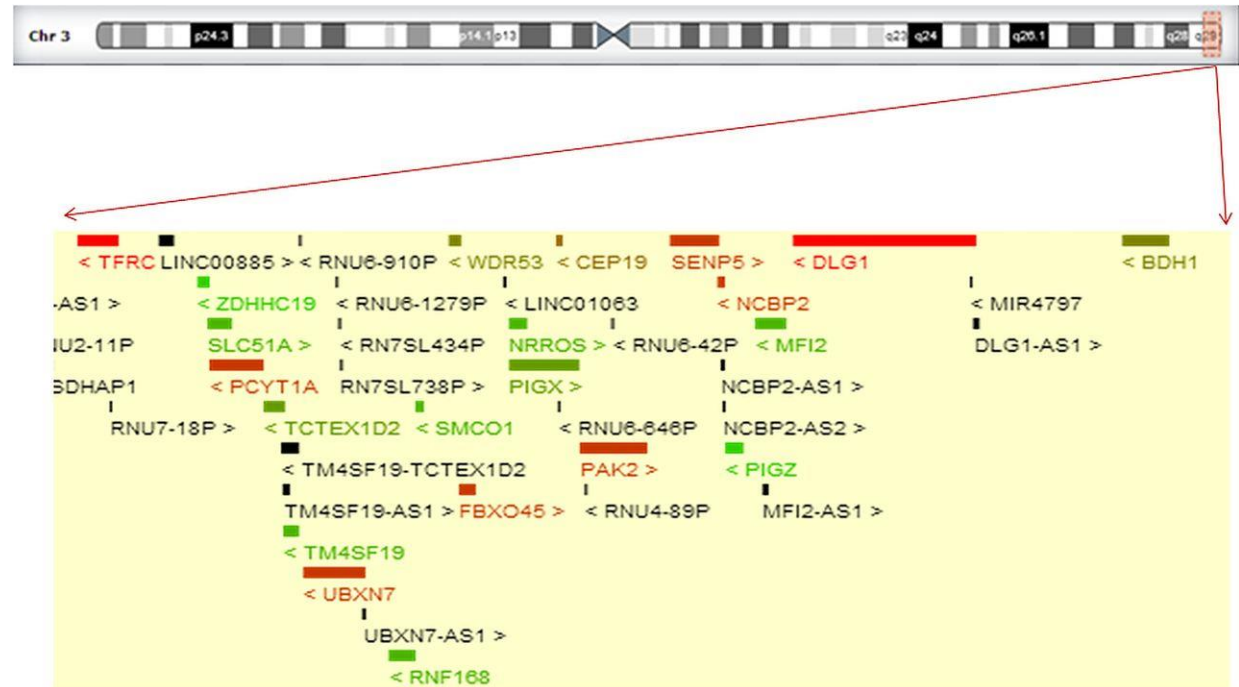
Mostly associated with:

- ID, DD, CA
- learning disability
- Enriched in SZ

Duplications:

Mostly associated with:

- Mild-to-moderate ID
- CA

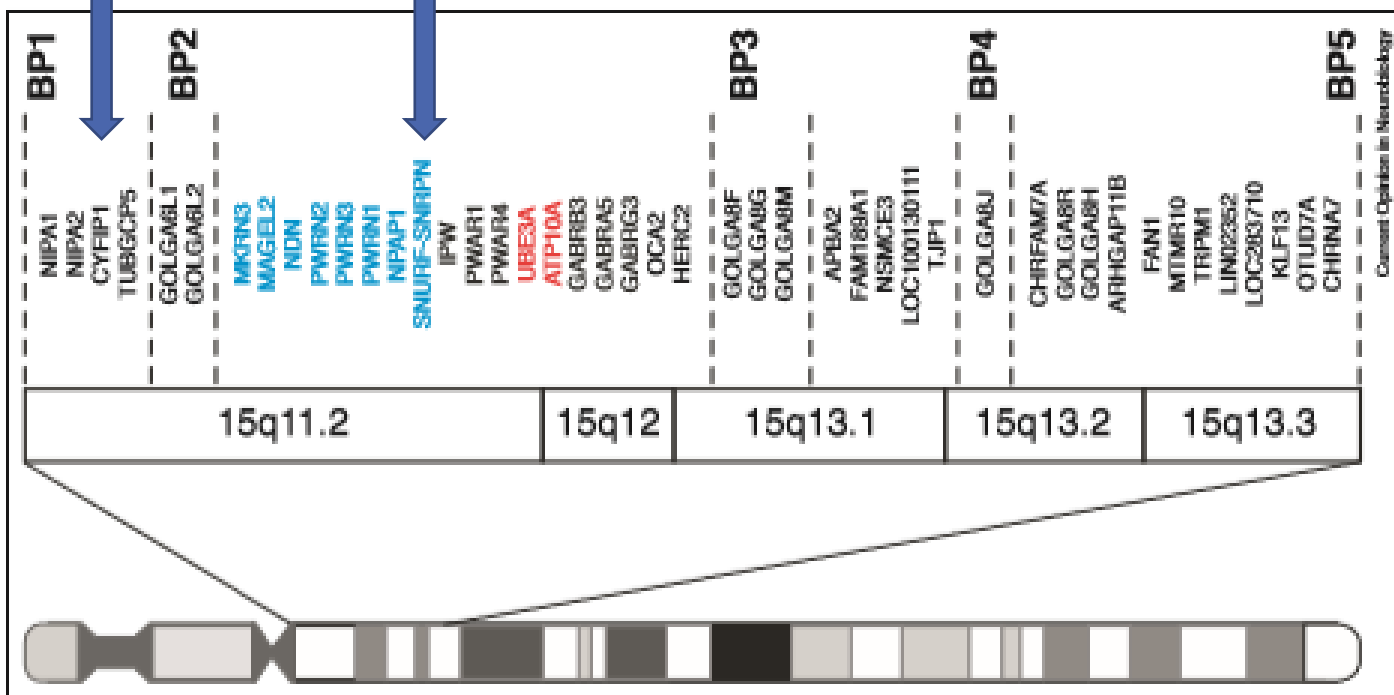


Fátima Torres et al. J Med Genet 2016;53:73-90

Chromosom 15

CYFIP1 -involved in the development and maintenance of neuronal structures, interacts with FMRP (Fragile X) protein -> important role of regulation of mRNAs in brain.

- 4 genes (non – imprinted)
- 253 kb - 1,5 Mb



Deletions:

Mostly associated with:

- ID, DD, ASD
- epilepsy
- Enriched in SZ

Duplications:

Mostly associated with:

- Mild-to-moderate ID
- CA

Chromosom 15 – złamania pomiędzy BP2 - BP3

- ✓ Prader-Will i Angelman syndrome region.
- ✓ **Delecje** – region imprintingowany
 - MATCZYNE – Zespół Angelmana
 - OJCOWSKIE – Zespół Pradera-Williego
- ✓ **Duplikacje** – jedna z najczęstszych zmian obserwowanych w ASD
 - MATYCZYNE - bardzo wysoka penetracja
 - OJCOWSKIE – niska penetracja

Chromosome 15 CNVs: recurrent 15q11.2 (break points (BP)1-BP2) deletions, ranging from 253 Kb to 1.5 Mb and encompassing the four non-imprinted genes NIPA1, NIPA2, CYFIP1, TUBGCP5 and 15q13.3 (BP4-BP5) deletions/duplications (chr15: 30.91–32.44 Mb).

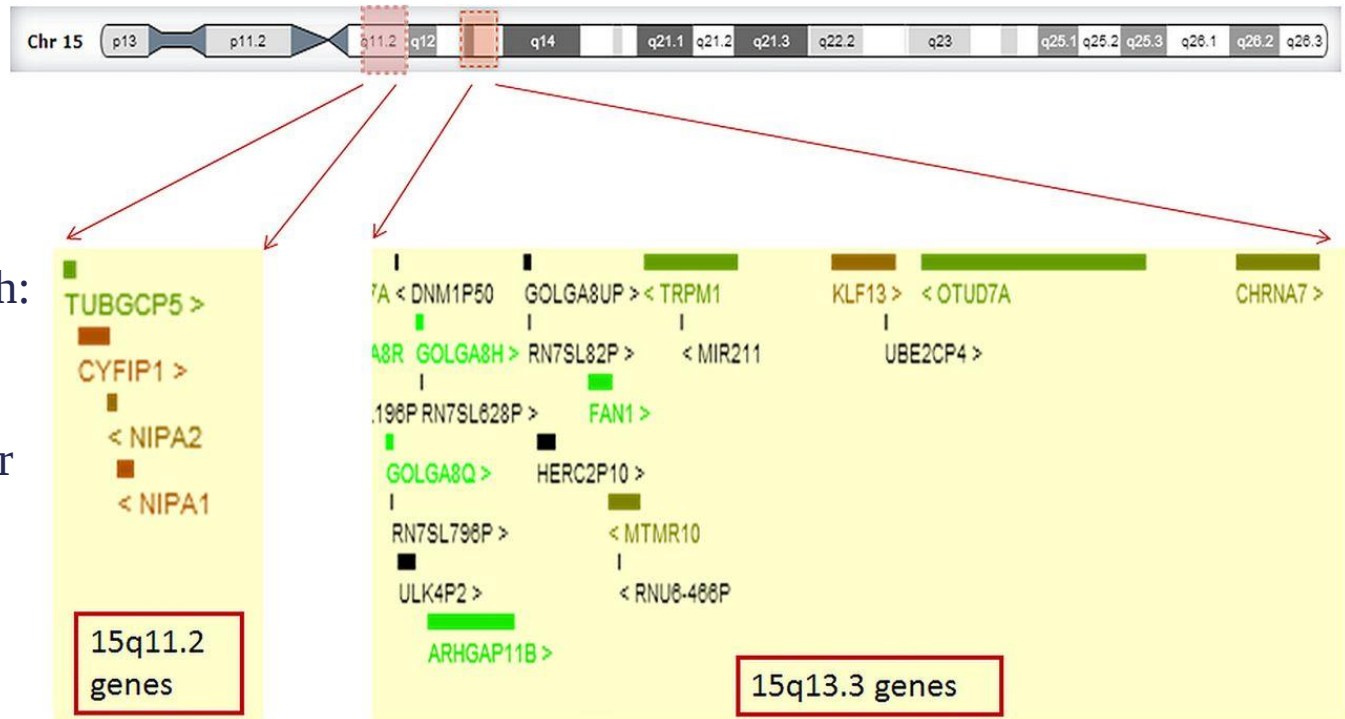
- 21 genes
- 1,5 Mb

Deletions:

Mostly associated with:

- ID, SZ and related psychoses
- Major risk factor for epilepsy = deletions in

CHRNA7



Duplications:

Mostly associated with:

- ADHD

Fátima Torres et al. J Med Genet 2016;53:73-90

Chromosome 16 CNVs: recurrent 16p11.2 deletions/duplications, proximal (chr16: 29.60–30.19 Mb) and distal (chr16: 28.73–28.95 Mb); recurrent 16p13.11 deletions/duplications (chr16: 14.98–16.48 Mb).

Proximal 16p11.2 (mirroring phenotypes)

Deletions:

- ASD, ID, behaviour disorders
- Obesity and macrocephaly (*KCTD13*)

Duplications:

- ASD, SZ
- Anorexia and microcephaly

Distal 16p11.2

Deletions:

- Obesity, ID, SZ

16p13.11 (1,5Mb)

Deletions:

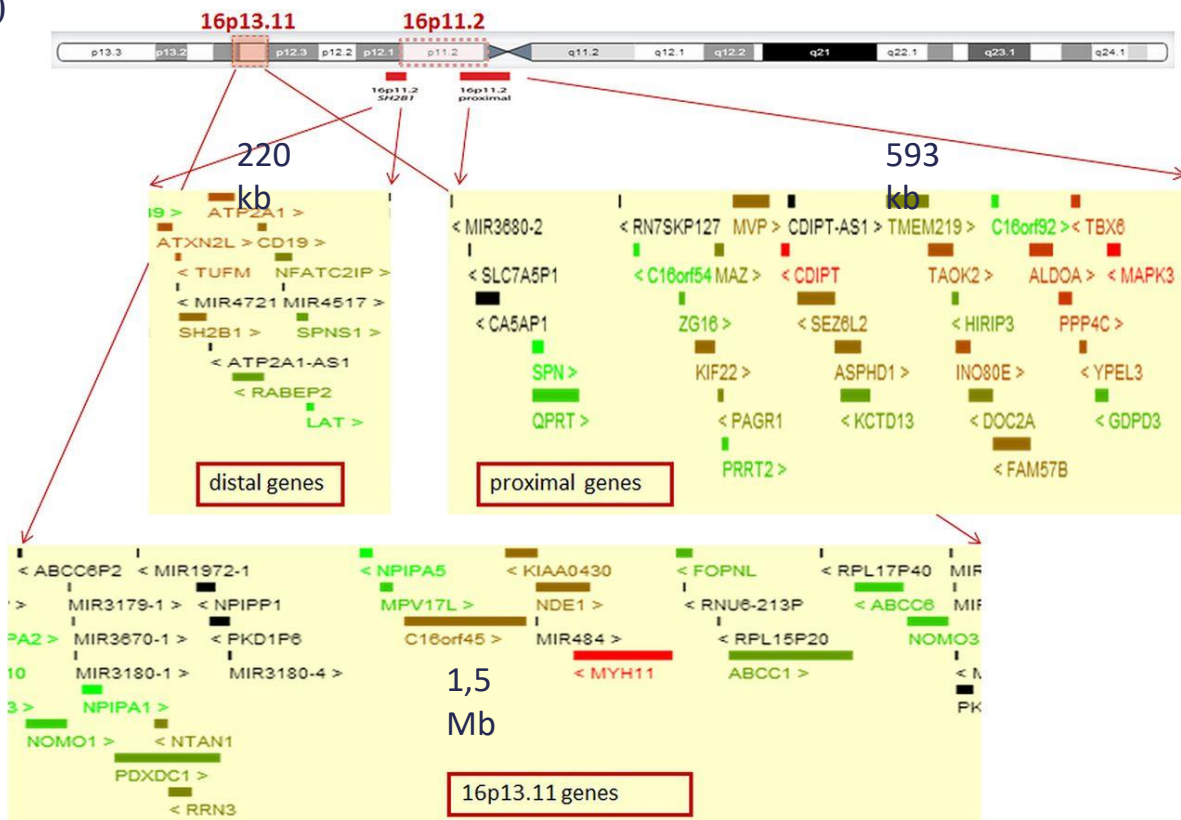
Mostly associated with:

- ID, microcephaly, epilepsy

Duplications:

Mostly associated with:

- ID, behavioural problems



Fátima Torres et al. J Med Genet 2016;53:73-90

RBFox1

– regulator procesów neurorozwojowych



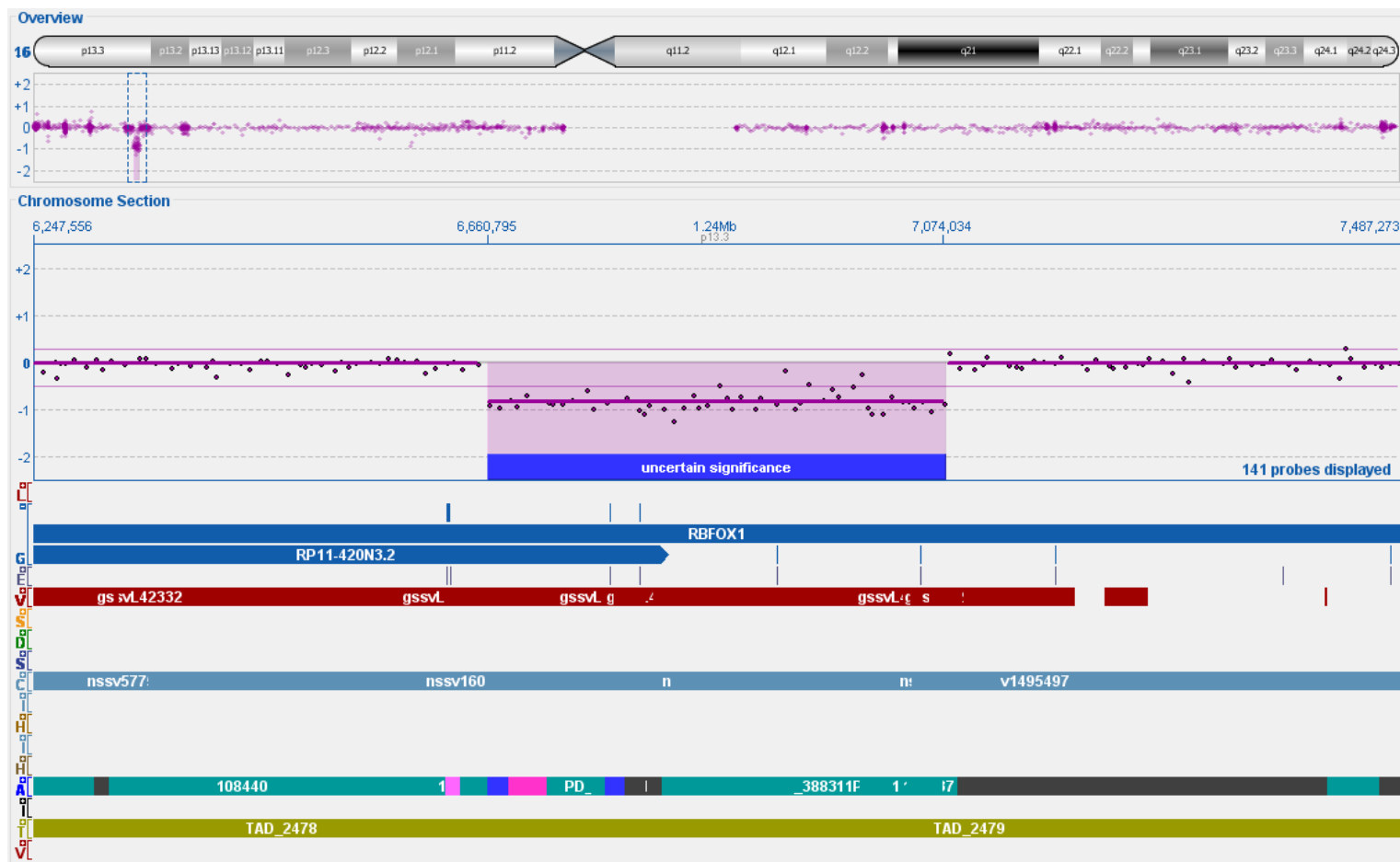
arr[hg19] 16p13.3(6,622,297-6,749,485)x1 pat
Zmiana 13kb - po ojcu



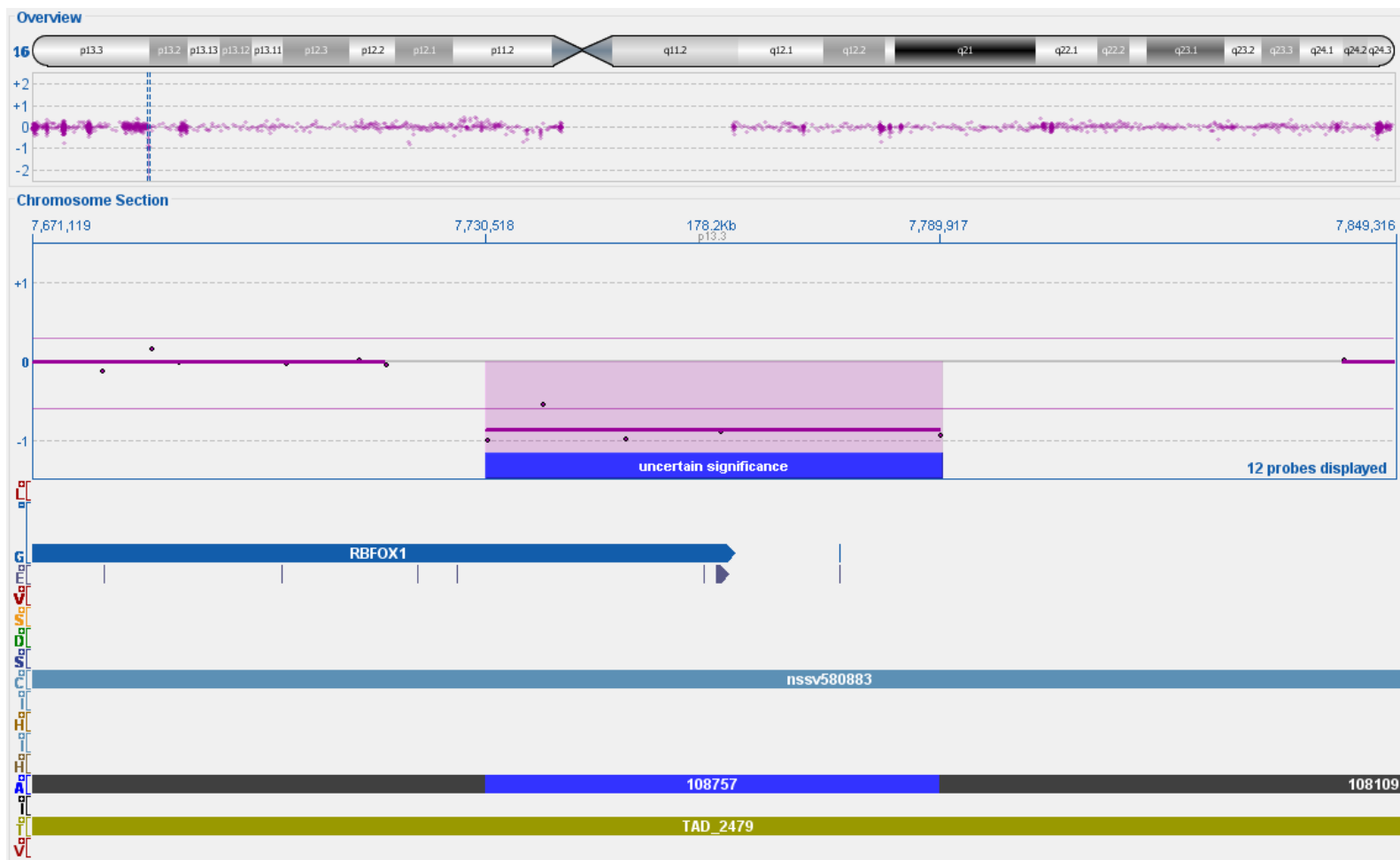
Chłopiec, 10 lat, zaburzenia zachowania –

arr[hg19] 16p13.3(6,660,795-7,074,034)x1

Zmiana ~413kb - po matce



Chłopiec, 5 lat, zaburzenia zachowania, opóźniony rozwój mowy, niedobór masy ciała – arr[hg19] 16p13.3(7,730,518-7,789,917)x1



Chłopiec, 10 lat, brak rozwoju mowy, autyzm wczesnodziecięcy, niedobór masy ciała – arr[hg19] 16p13.3(6,072,758-6,602,046)x1 mat Zmiana po matce

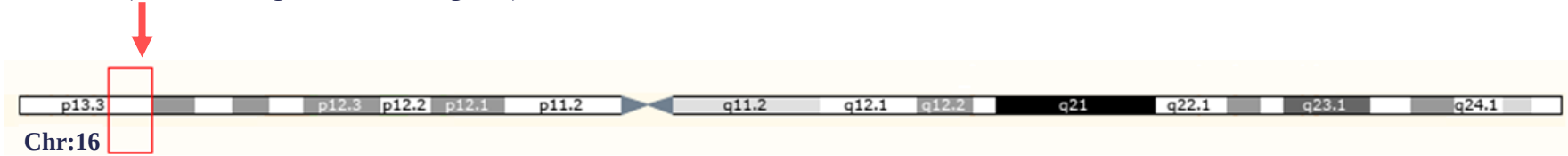


Chłopiec, 11 lat, opóźnienie rozwoju mowy, niepełnosprawność intelektualna,
niedobór masy ciała –
arr[hg19] 16p13.3(6,819,616-7,017,575)x1

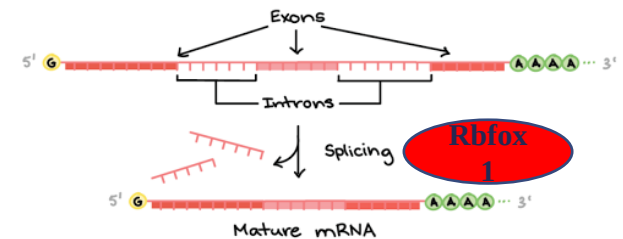


*RBF*OX1 – lokalizacja i biologiczna funkcja

*RBF*OX1 (RNA binding fox-1 homolog one) 16: 6,019,593-7,711,458



Gen *RBF*OX1 koduje czynnik splicingowy, niezbędny do rozwoju neuronów. Gen ten związany z zaburzeniem ze **spektrum autyzmu**, **agresją i problemami zachowania**. Gen ulega ekspresji w mózgu i mięśniach.



Deletions in *RBFOX1* gene identified by array comparative genomic hybridization

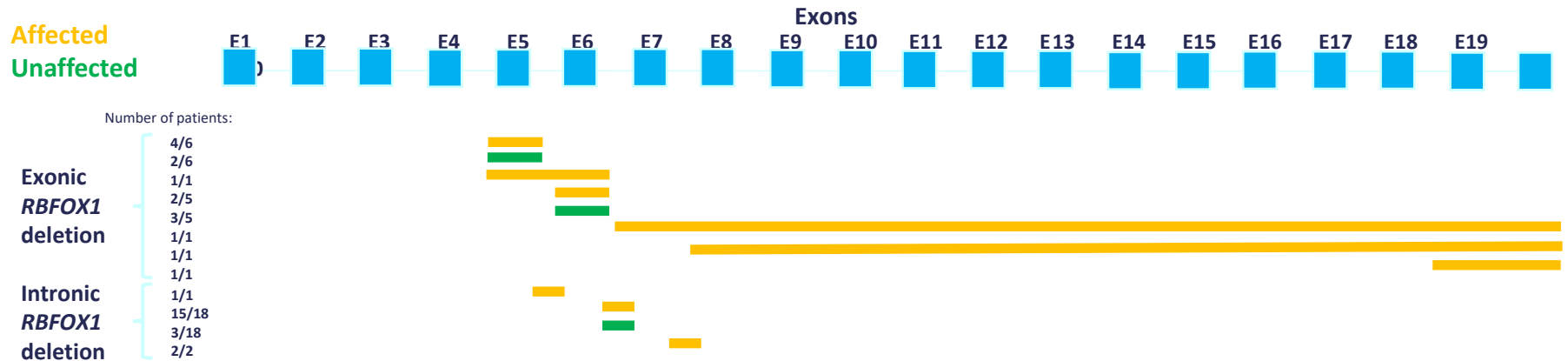


Figure 1 Schematic intragenic deletions of *RBFOX1* gene. Deletions in affected patients marked in orange lines, while in unaffected group marked in green lines.

Clinical indication	Exonic and intronic deletions of <i>RBFOX1</i> gene								
	E5	E5-6	E6	E7-20	E8-20	E18-20	int5-6	int6-7	int7-8
ADHD	1/6	-	-	-	1/1	-	-	1/18	-
ASD	3/6	-	1/5	-	-	-	-	3/18	-
Behavioral disorders	2/6	-	1/5	-	1/1	1/1	-	4/18	-
ID	-	-	-	1/1	-	-	-	5/18	1/2
Microcephaly	-	-	-	-	-	-	-	3/18	1/2
Psychotic	-	1/1	-	-	-	-	-	-	-
Growth retardation	1/6	-	-	-	-	1/1	-	2/18	1/2

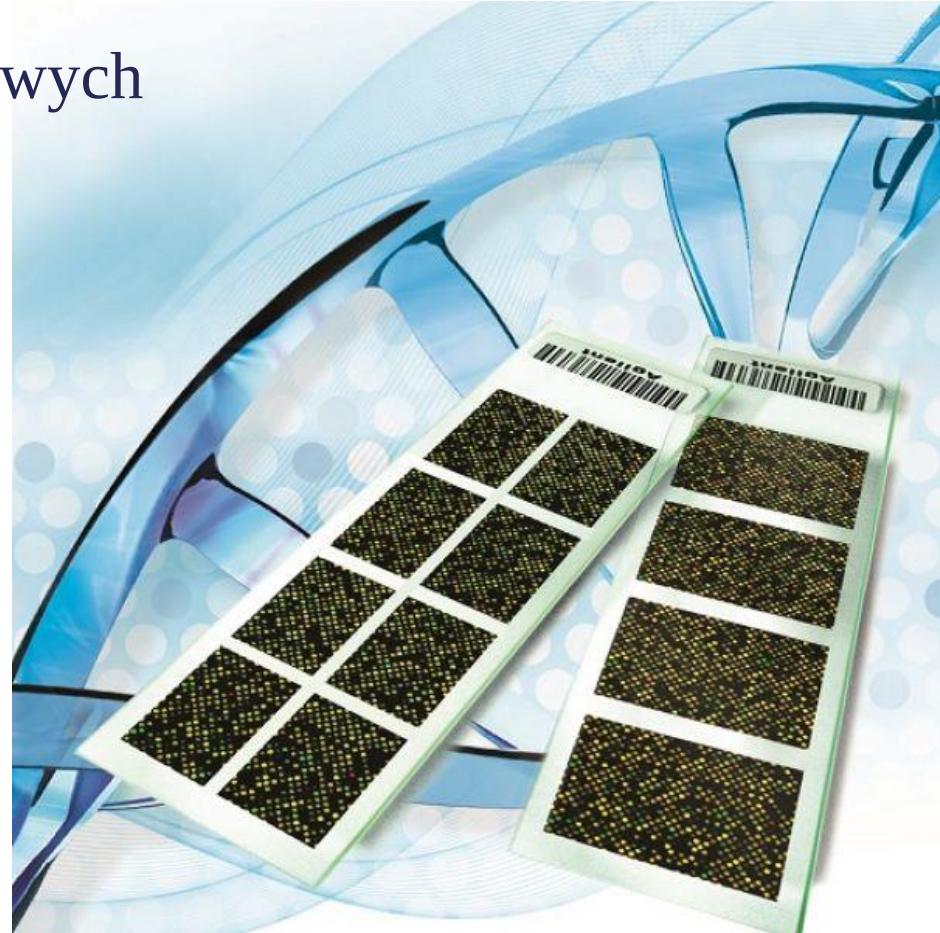
Table 1. Number of patients with exonic and intronic deletions of *RBFOX1* gene considering their clinical symptoms.

RBFOX1 – Wyniki

- Penetracja delecji eksonów 5 i 6 o genu *RBFOX1* wynosi **58%**.
- Penetracja delecji zawierających eksony 7 – 19 wynosi **100%**.
- Wszystkie eksonowe delecje były obserwowane u pacjentów z ASD oraz zaburzeniami zachowania (agresja).
- Warianty intronowe, które zazwyczaj traktowane są jako zmiany łagodne, miały penetrację na poziomie 86%.
- Najczęstsze CNV intronowe występowały pomiędzy eksonami 6 i 7.
- W niektórych przypadkach aberracja została odziedziczona od zdrowego rodzica.

CytoSure Autism Research Array

- ✓ 180 tys. sond oligonukleotydowych
- ✓ format 4x180k
- ✓ pokrycie eksonowe
- ✓ 227 genów mogących odgrywać istotną rolę w patogenezie ASD



WYNIKI BADAŃ aCGH

Przebadano 412 pacjentów z ASD

122 CNVs u 105 pacjentów (25,5%)

37 aberracji patogennych lub
potencjalnie patogennych (9%)

85 zmian VOUS
u 74 pacjentów (18%)

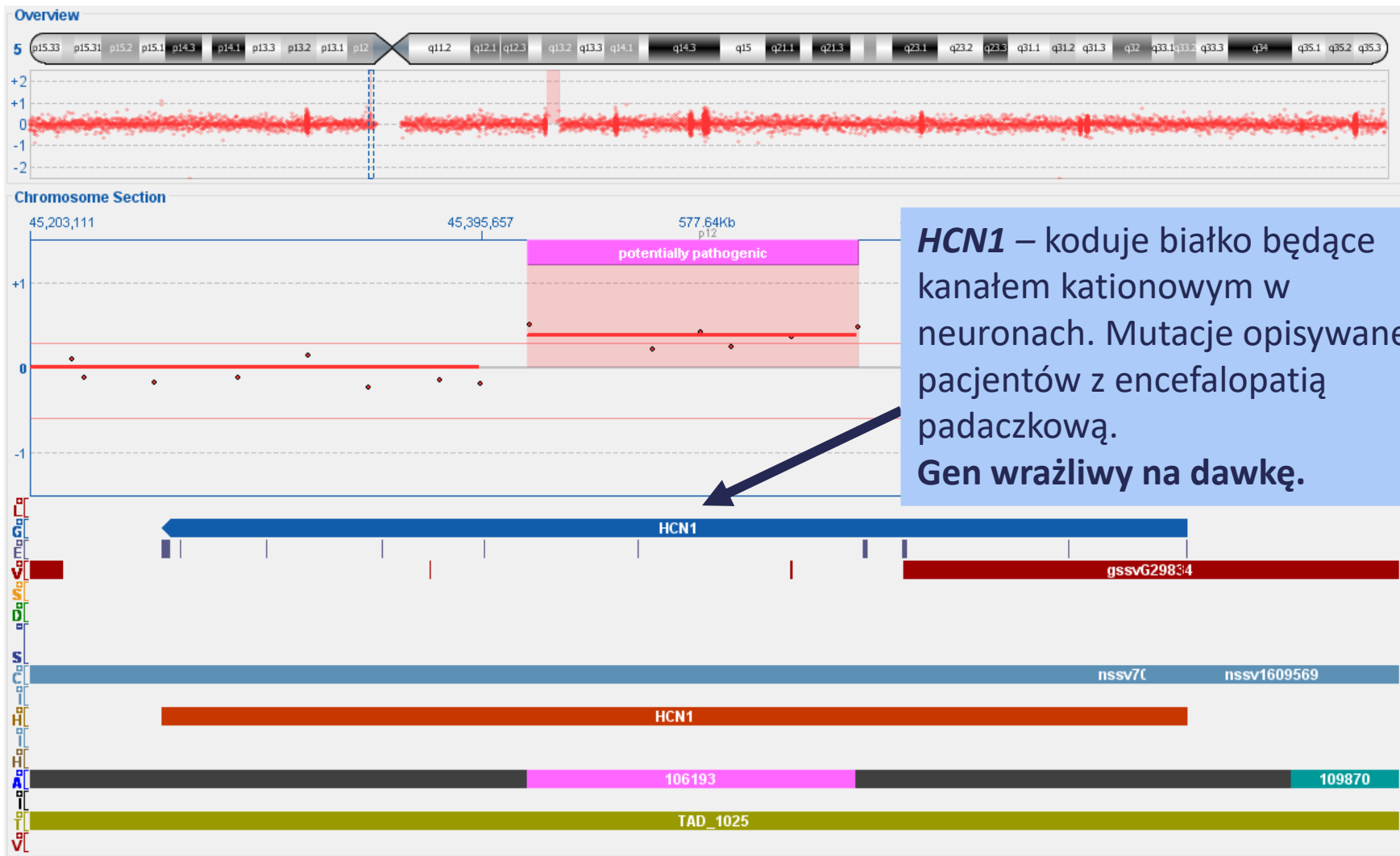
✓ rozmiar 7,3 kpz – 3,1 Mpz

✓ 40 zmian nie zostałyby stwierdzona przy zastosowaniu

CytoSure Constitutional v3 Array (8x60k)

Chłopiec, 7 lat, ASD

arr[hg19] 5p12(45,415,173-45,554,603)x3 dn ~140 kpz



Chromosome Section

45,203,908 45,390,045 558,41Kb p12 potentially pathogenic 45,576,183 45,762,320

CytoSure Autism Research Array (4x180)

CytoSure™ Constitutional v3 Array (8x60k)

29 probes displayed

HCN1

106193

nssv7066 nssv1609569 106051



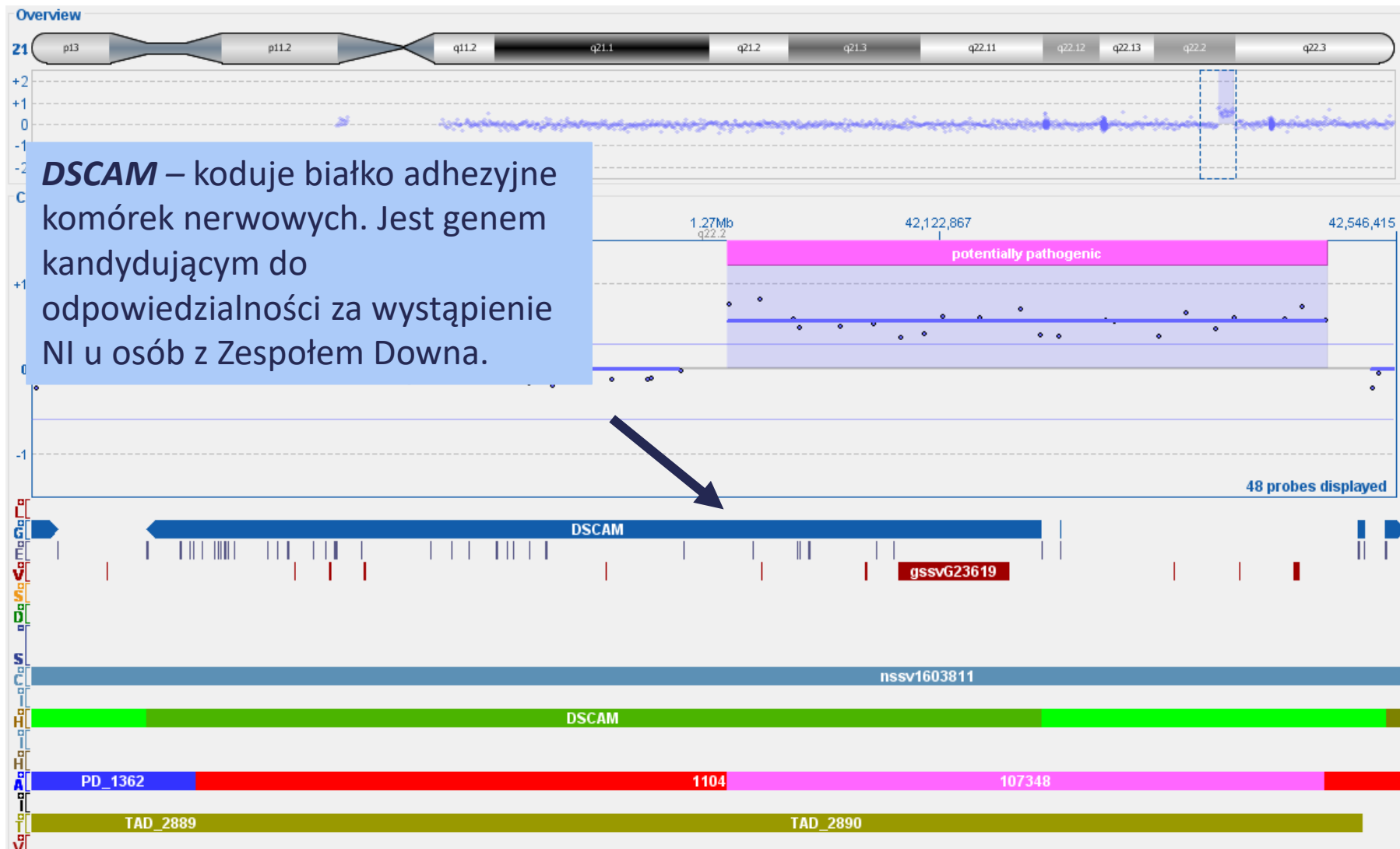
**Instytut
Matki i Dziecka**



edu-metgen.imid.med.pl

Chłopiec, 5 lat, ASD

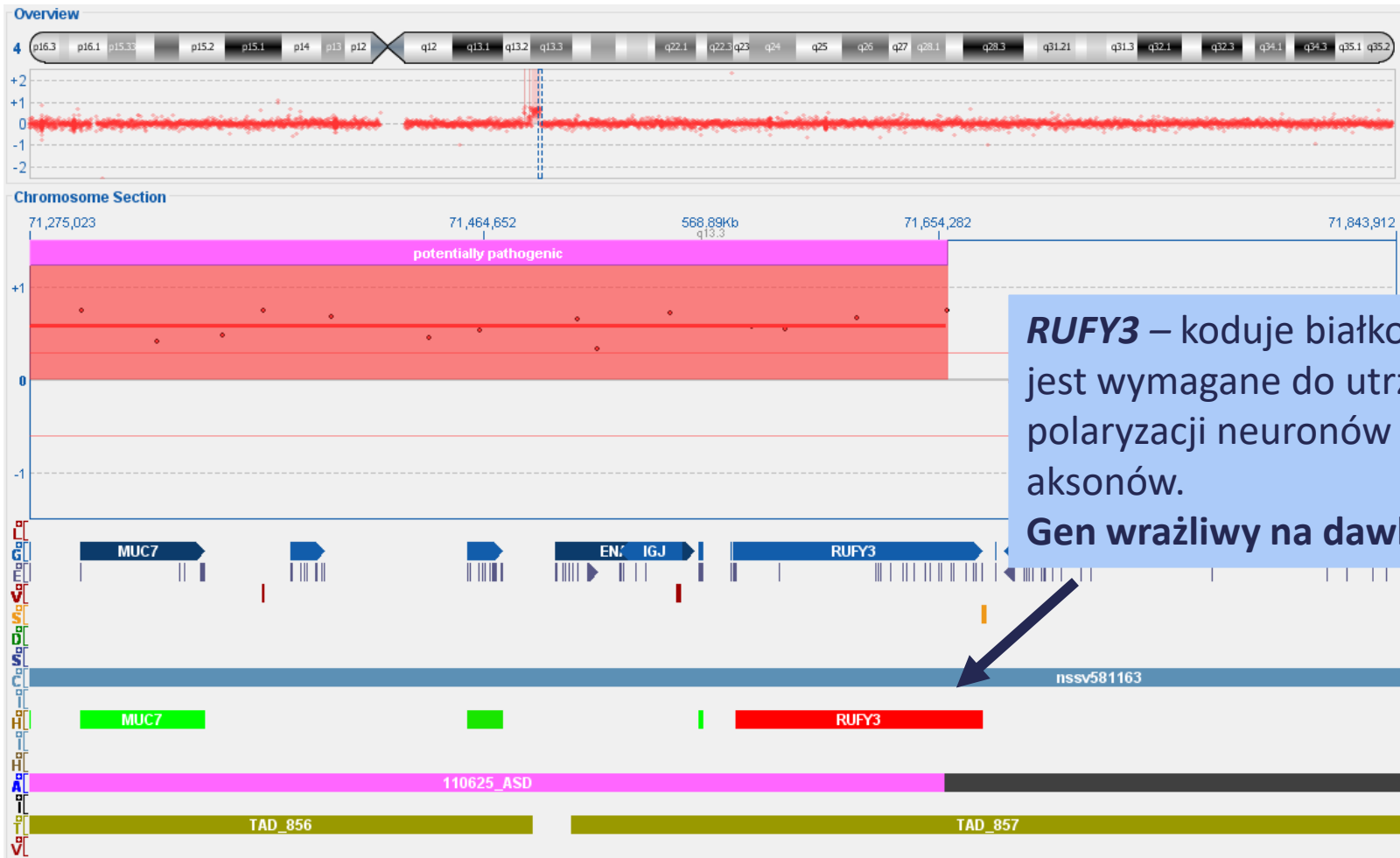
arr[hg19] 21q22.2(41,924,345-42,481,908)x3 ~644 kpz



Chłopiec, 9 lat, autyzm wczesnodziecięcy, opóźnienie rozwoju mowy, zaburzenia zachowania, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, stereotypie ruchowe, niedobór masy ciała –
arr[hg19] 4q13.2q13.3(70,445,717-71,657,066)x3 ~1,2Mpz

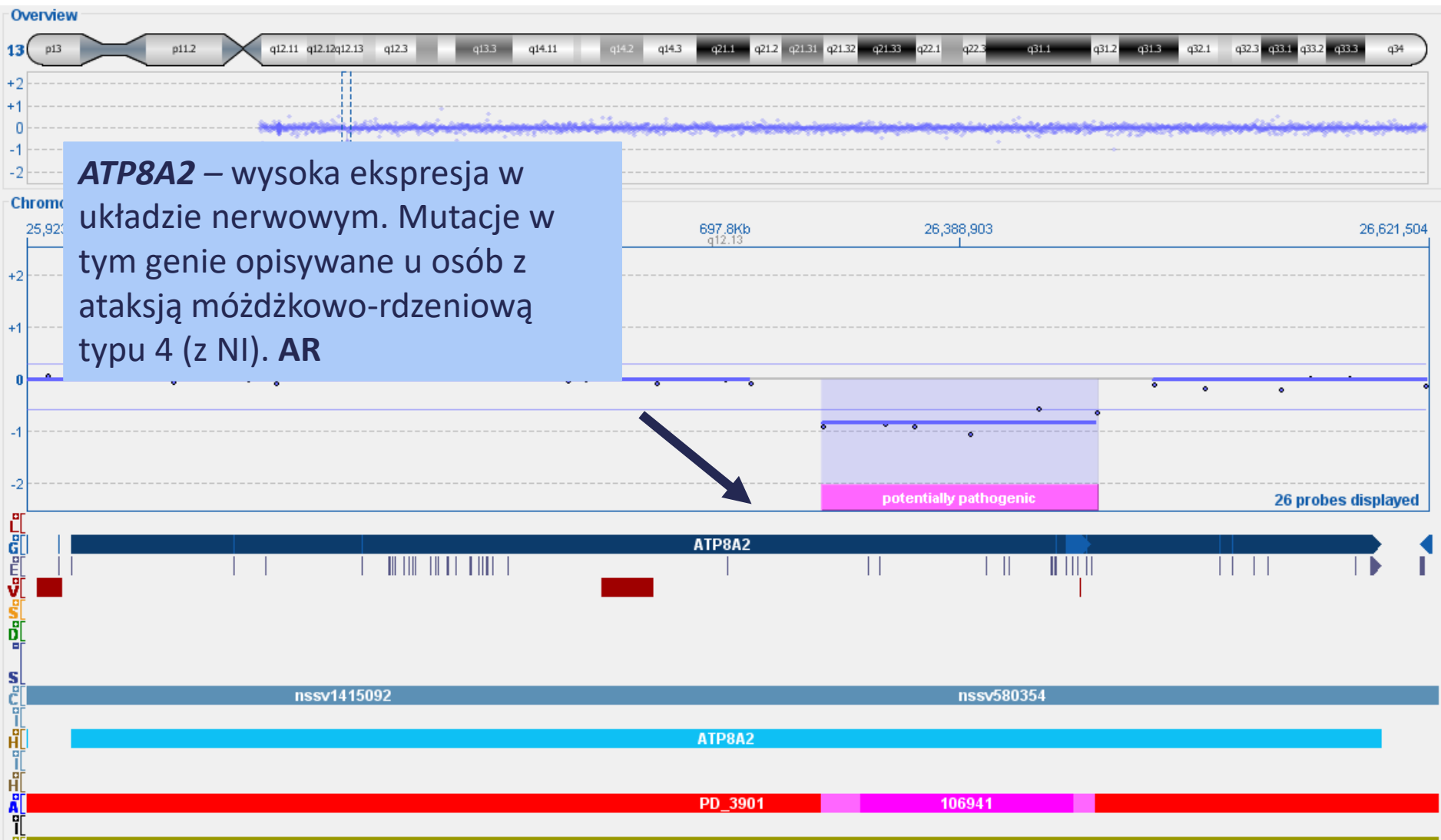


Chłopiec, 9 lat, autyzm wczesnodziecięcy, opóźnienie rozwoju mowy, zaburzenia zachowania, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, stereotypie ruchowe, niedobór masy ciała –
arr[hg19] 4q13.2q13.3(70,445,717-71,657,066)x3 ~1,2Mpz

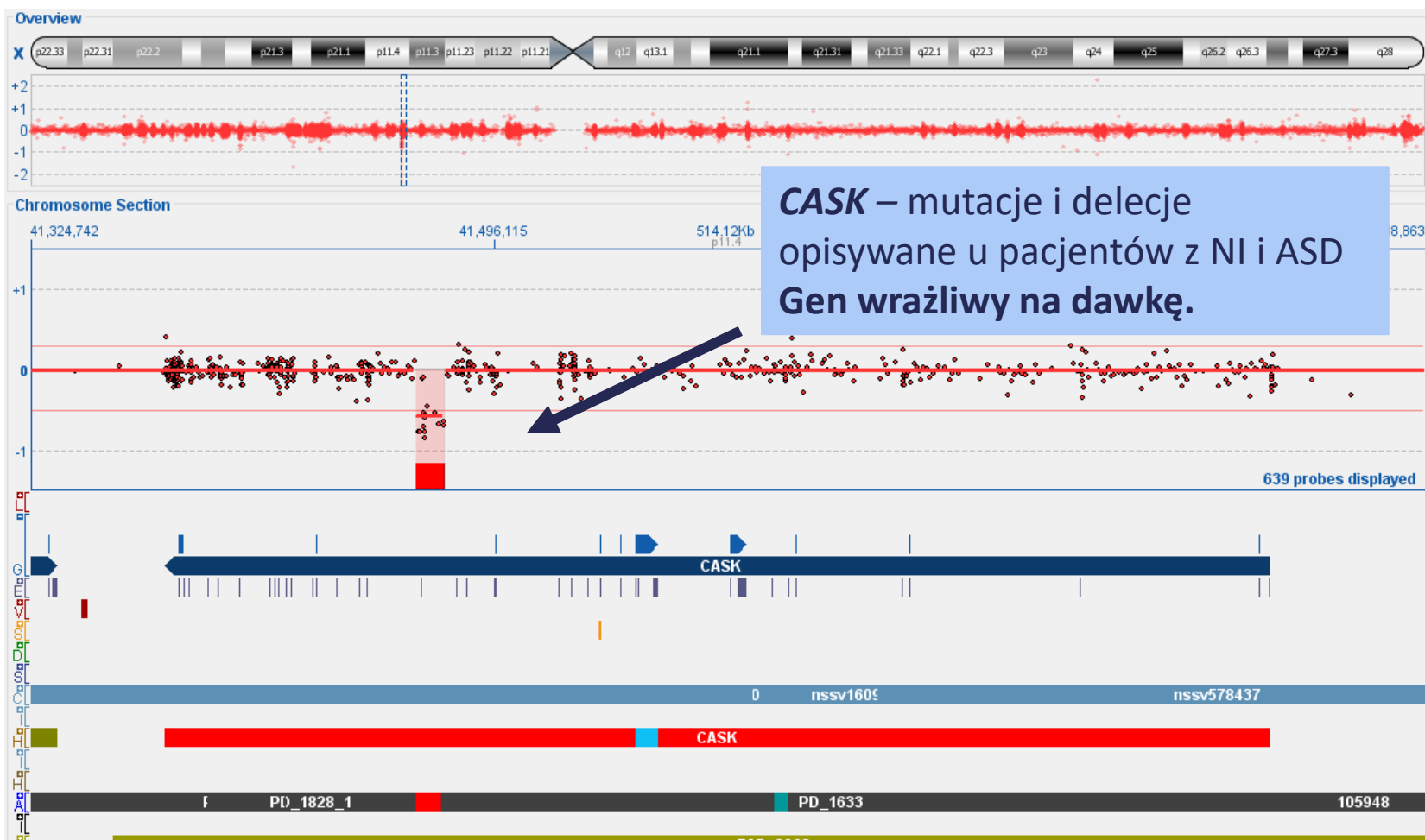


Chłopiec, 9 lat, ASD

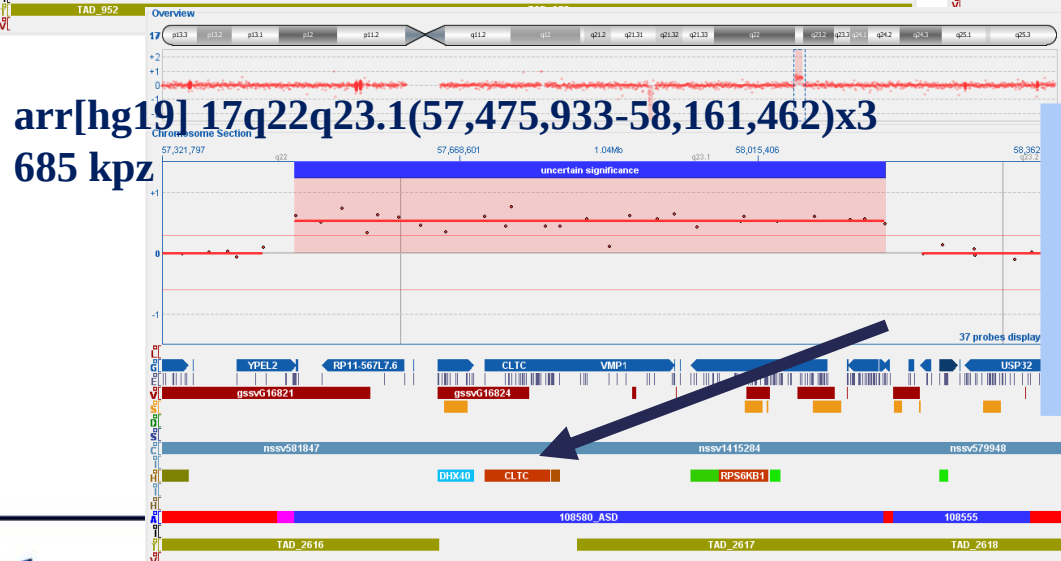
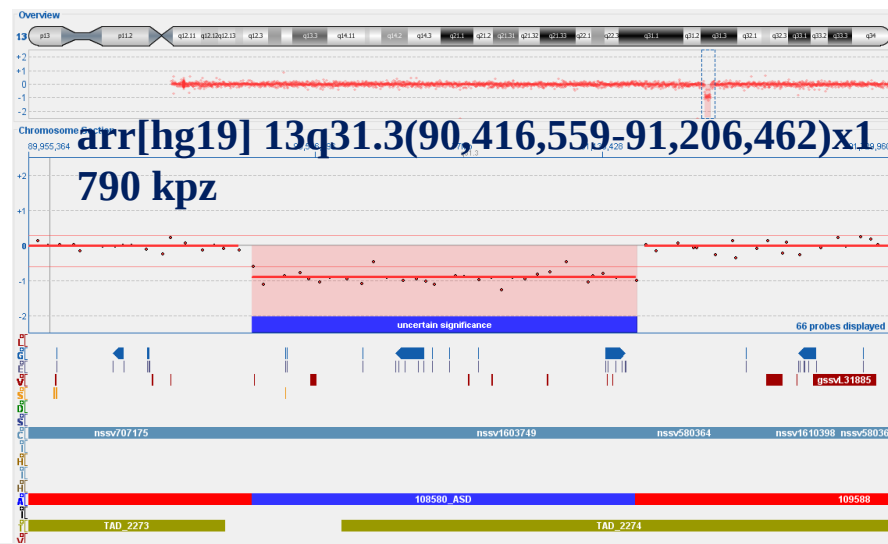
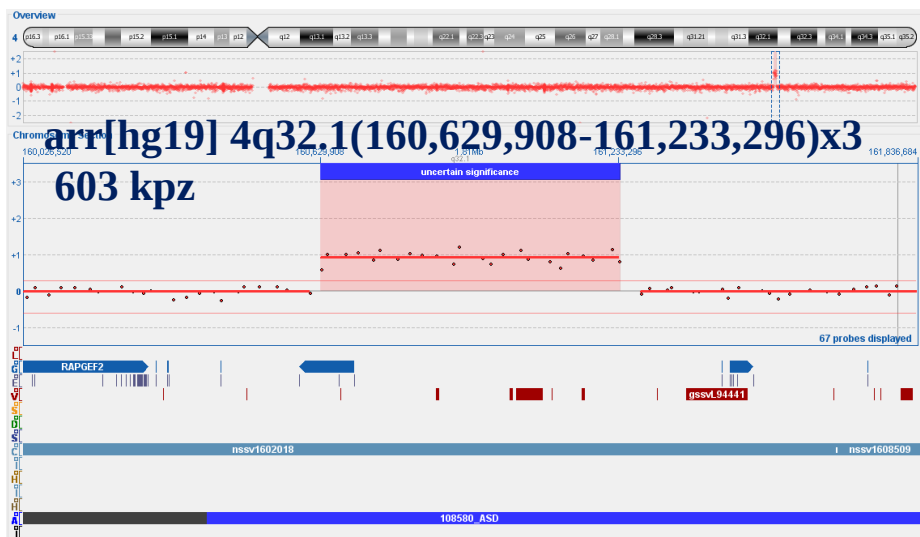
arr[hg19] 13q12.13(26,319,945-26,456,455)x1 mat ~ 136 kbp



Dziewczynka, 4 lata, autyzm wczesnodziecięcy, opóźnienie rozwoju mowy, niepełnosprawność intelektualna, stereotypie ruchowe, hipotonia – arr[hg19] Xp11.4(41,467,263-41,476,560)x1 dn 9,3 kpz



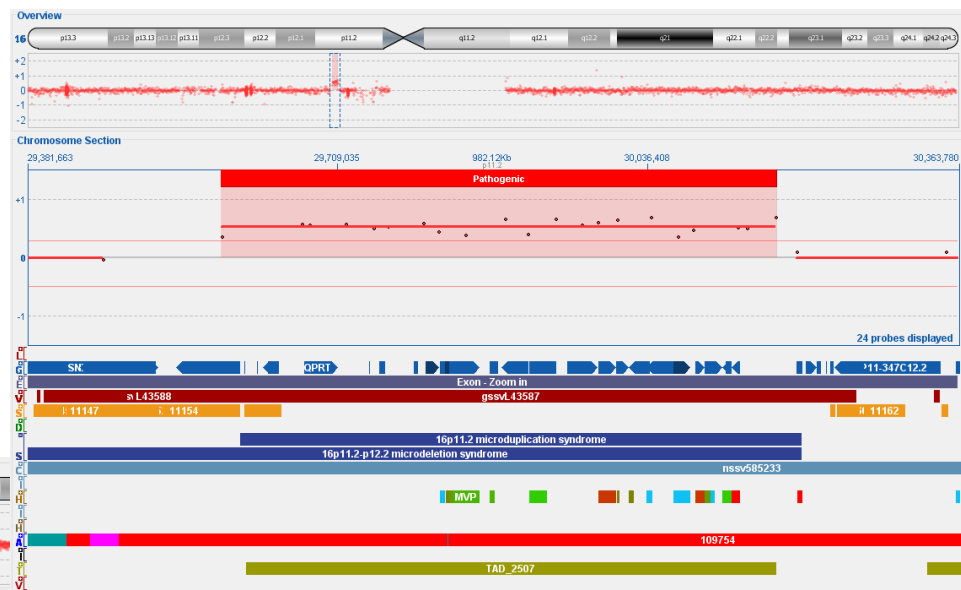
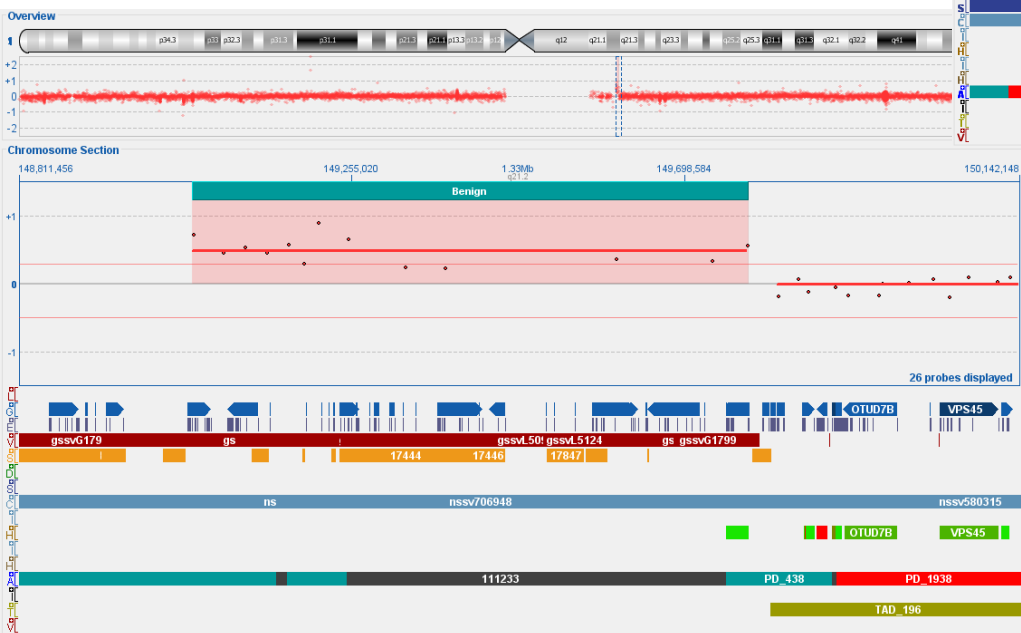
Chłopiec, 12 lat, Zespół Aspergera



CLTC – mutacje w tym genie opisywane były u pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną.
Gen wrażliwy na dawkę.

Chłopiec, 9 lat, autyzm wczesnodziecięcy, hipotonia, zaburzenia zachowania, stereotypie ruchowe

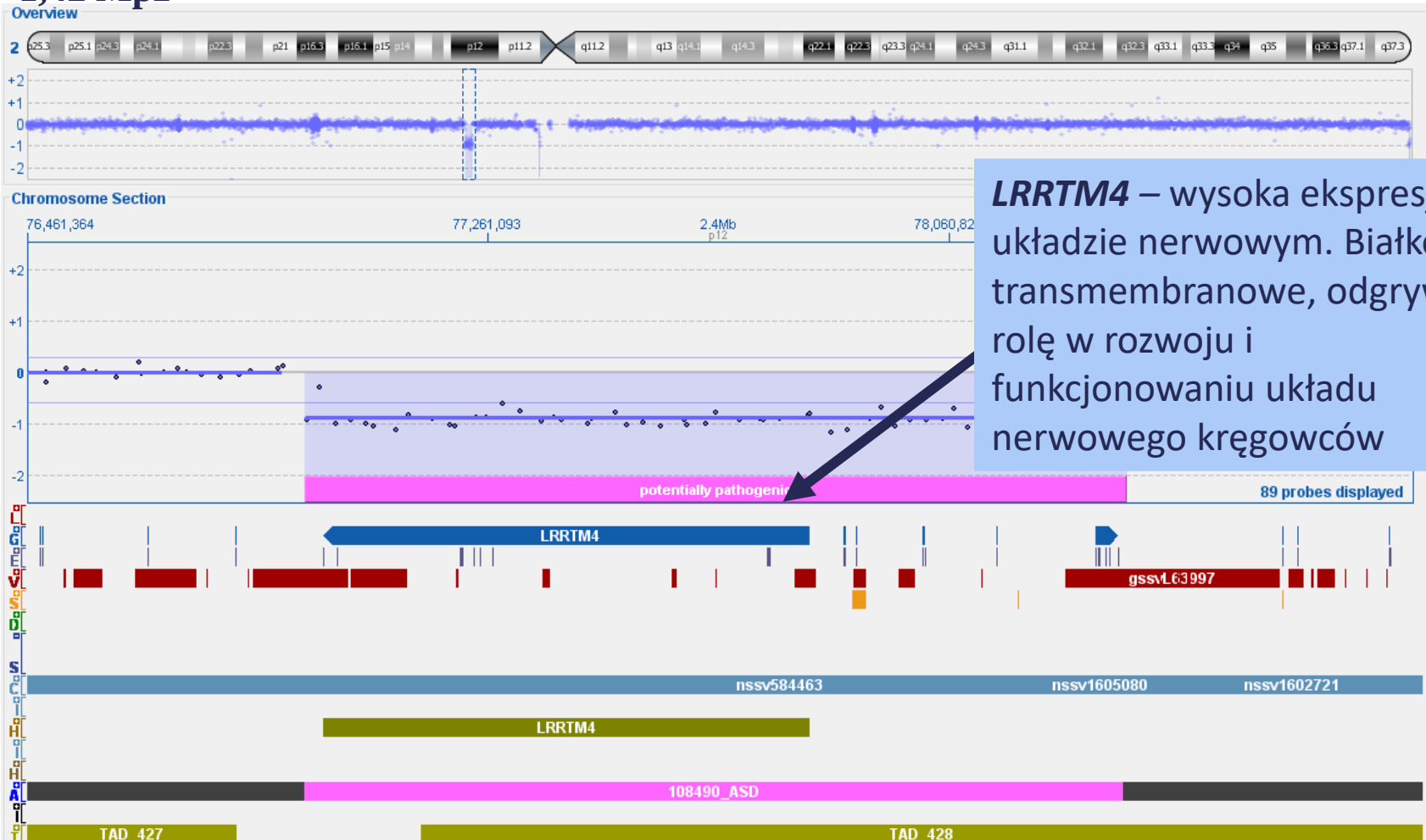
**arr[hg19] 1q21.2(149,041,949-149,780,999)x3 mat
370 kbp**



**arr[hg19] 16p11.2(29,586,128-30,171,165)x3 dn
585 kbp**

Chłopiec, 7 lat, autyzm wczesnodziecięcy, hipotonia, zaburzenia zachowania, opóźnienie rozwoju mowy

ish del (2)(p12p12)(RP11-749019-).arr[GRCh37] 2p12(76943005_78363459)x1 pat
~ 1,42 Mbp



LRRTM4 – wysoka ekspresja w układzie nerwowym. Białko transmembranowe, odgrywa rolę w rozwoju i funkcjonowaniu układu nerwowego kręgowców

Dziękuję za uwagę 😊

beata.nowakowska@imid.med.pl