

Zmienność kliniczna i genetyczna niepełnosprawności intelektualnej.

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

INFЕКCJE: 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)

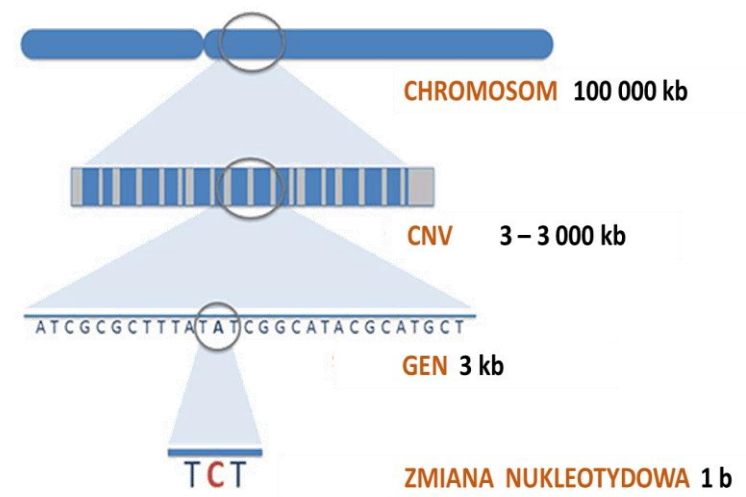
CZYNNIKI SOCJO- EKONOMICZNE

niedożywienie, brak odpowiedniej opieki

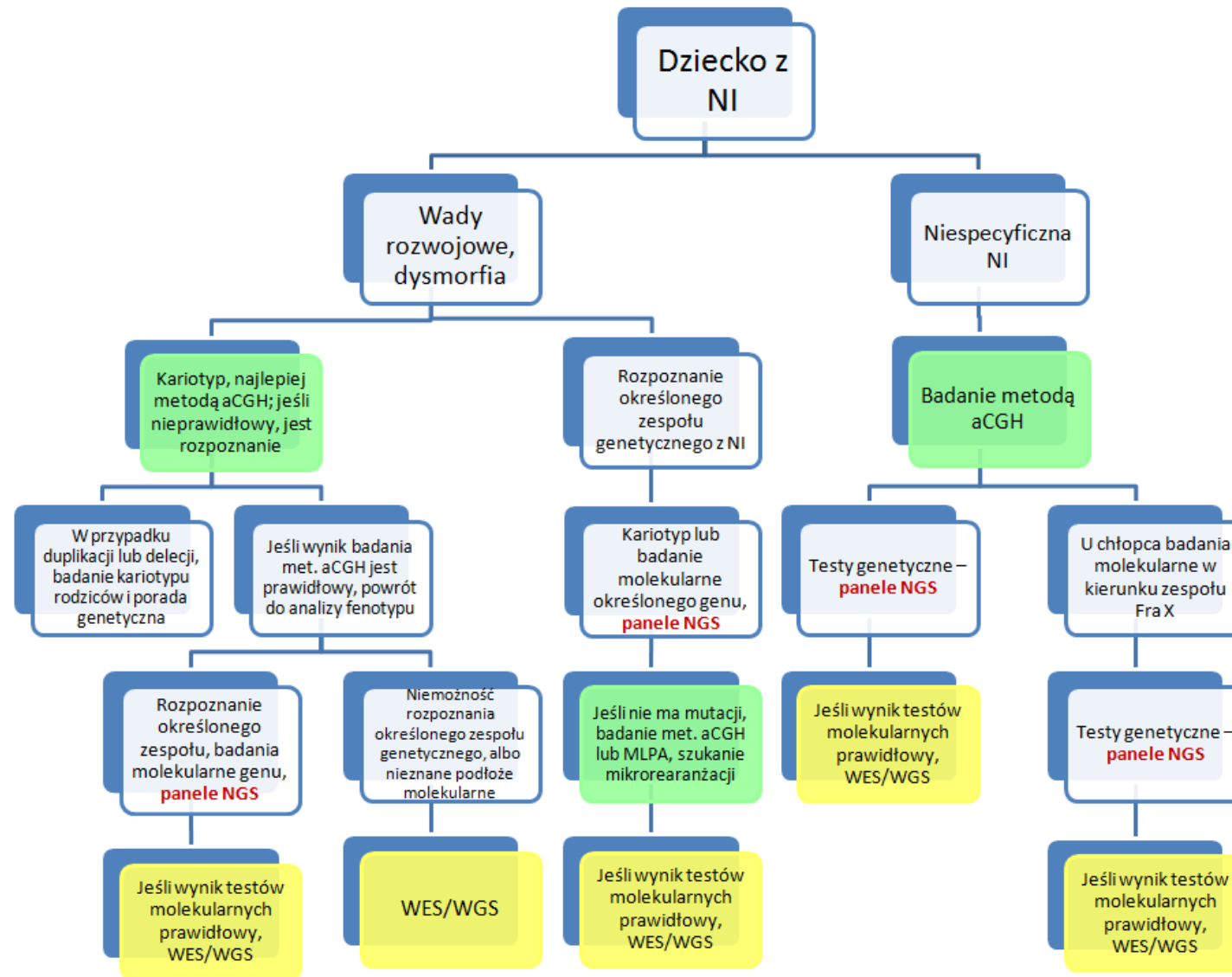
ETIOLOGIA NIEPEŁNOSPRAWNOŚCI INTELEKTUALNEJ – czynniki genetyczne

Abberacje chromosomowe	• trisomie: 21, 18, 13 • aneuploidie chromosomu X • częściowe trisomie (np. 4p, 9q) • częściowe monosomie (np. 5p / cri du chat) • translokacje
Defekty submikroskopowe	• rearanżacje subtelomerowe (delecje, duplikacje) • rearanżacje interstycjalne • zespoły genów przyległych
Zaburzenia w regionach podlegających piętnowaniu genomowemu	• disomia jednorodzielska • delecje • defekty imprintingowe • PWS / AS 15q11-q13 • BWS / SRS 11q15
Monogenowe	• autosomalne • sprzężone z chromosomem X: zespół łamliwego chromosomu X
Wielogenowe/ Wieloczynnikowe	• zaburzenia ze spektrum autyzmu

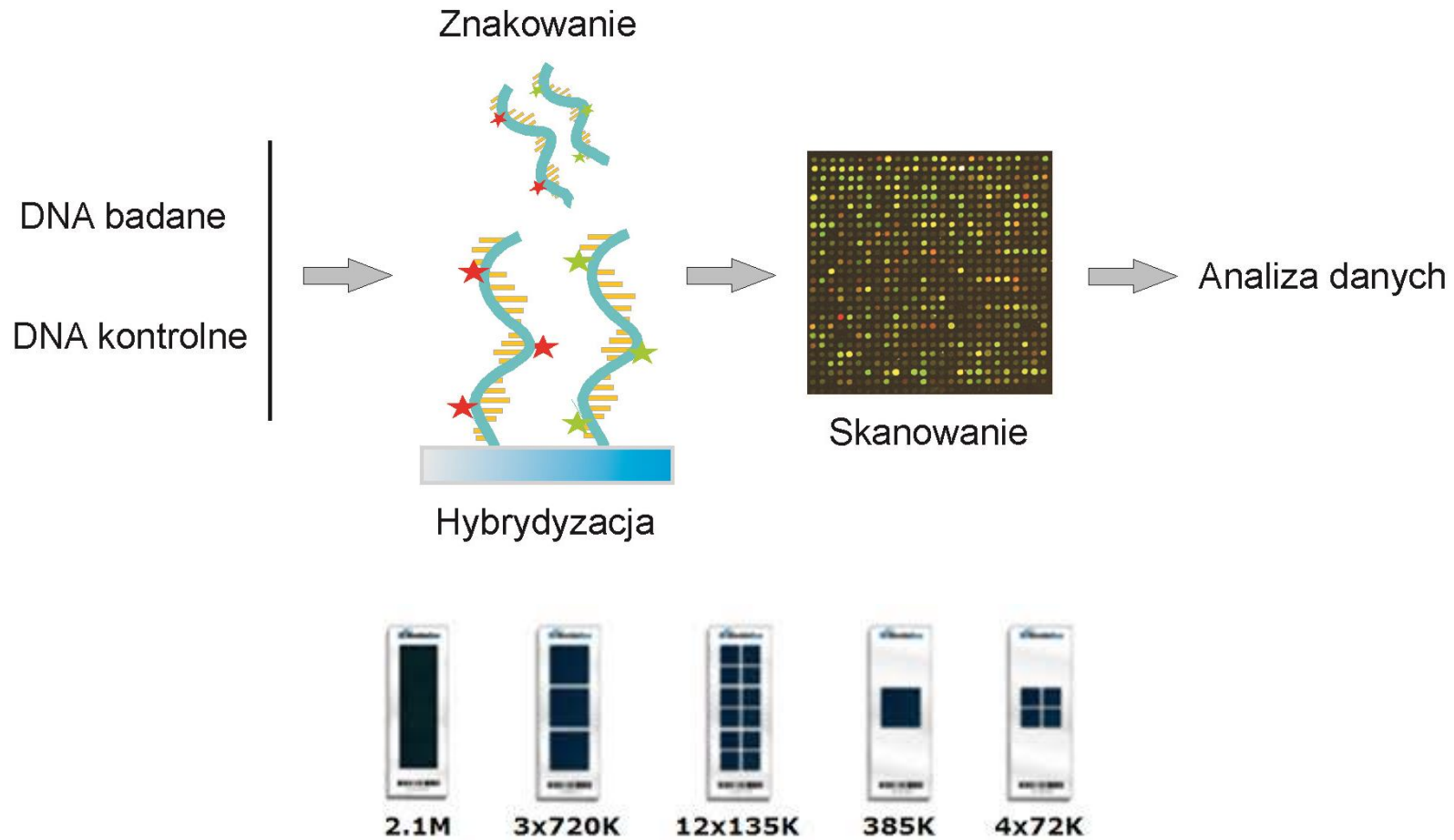
SKALA WARIANTÓW GENOMOWYCH



Algorytm diagnostyki genetycznej u dziecka z opóźnieniem rozwoju/niepełnosprawnością intelektualną



Porównawcza hybrydyzacja genomowa - aCGH



Zespół łamliwego chromosomu X (FXS ang. *fragile X syndrome*):

- najczęstsza genetyczna, dziedziczna monogenowa postać niepełnosprawności intelektualnej
- w 99% przypadków za FXS odpowiada obecność mutacji dynamicznej (powielenie trójnukleotydowych powtórzeń CGG powyżej 200) w genie **FMR1**
- *dziedziczenie* 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

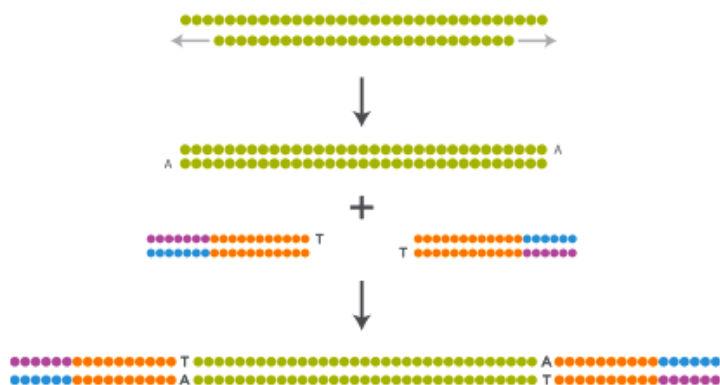
1. Niepełnosprawność intelektualna
2. Zaburzenia rozwoju mowy / brak mowy
3. Zaburzenia psychoruchowe
4. Zachowania ze spektrum autyzmu
5. ADHD
6. Agresja / autoagresja
7. Stereotypie ruchowe
8. Charakterystyczne cechy dysmorficzne:

- 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

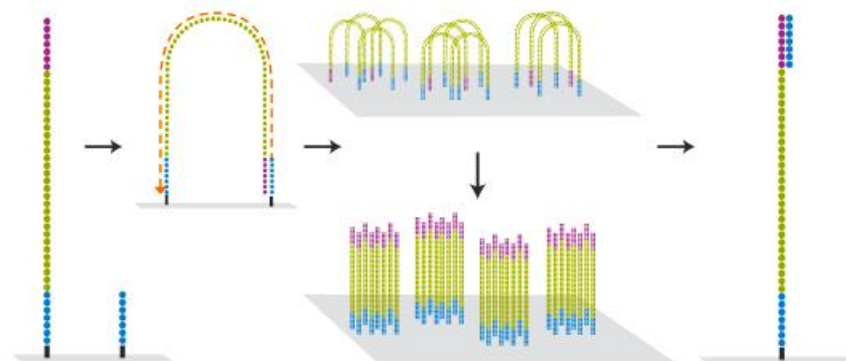


Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS)

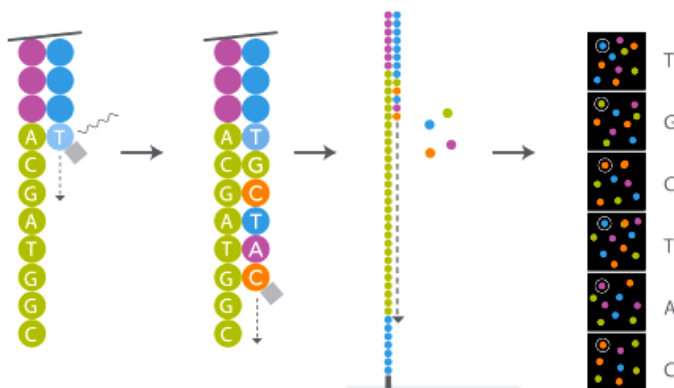
1. Przygotowanie biblioteki



2. Tworzenie klastrów



3. Sekwencjonowanie



PANEL

EKSOM

GENOM

40 - 400 genów



Wysokie pokrycie



koszt

+

Ilość danych

+

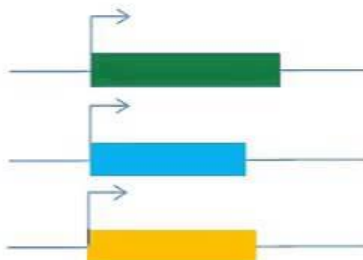
CNV

+/-

nowe geny ?

-

25,000 genów



Średnie pokrycie



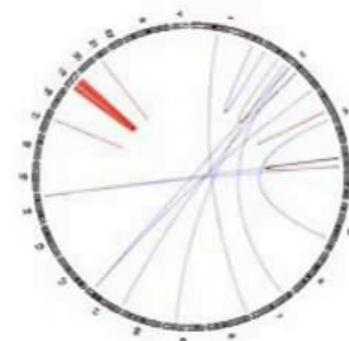
++

+++

+/-

+

kodujące - niekodujące DNA



Niskie pokrycie



++

++++

+/(strukturalne)

+

PODSUMOWANIE

- Niepełnosprawność intelektualna to heterogenna grupa chorób neurorozwojowych, którą należy traktować jako zbiór chorób rzadkich
- Podłoże genetyczne NI stanowią zmiany w DNA na różnych poziomach organizacji genomu - od aberracji chromosomowych, przez zespoły mikrotelecyjne, aż do chorób monogenowych. Obecnie genetyczne podłoże NI wykrywa się u ok. 70% pacjentów z NI od umiarkowanej do głębokiej.
- 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, małowzrost, 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.