

Wykorzystanie metody mikromacierzy aCGH w prenatalnej diagnostyce wrodzonych wad serca

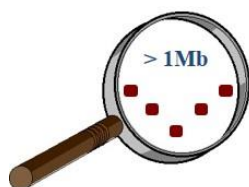
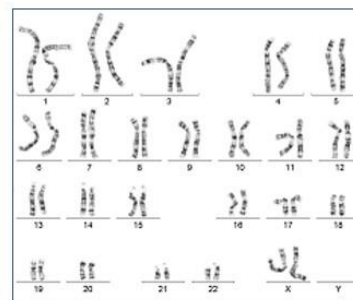
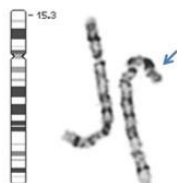
**Kurs: „Genetyka a choroby układu sercowo-naczyniowego”
19.10.2020 r.**

mgr Katarzyna Kowalczyk (Sobecka) – mgr Kamila Ziemkiewicz (w zastępstwie)
Zakład Genetyki Medycznej
Zespół Pracowni Cytogenetyki IMiD

Analiza całogenomowa

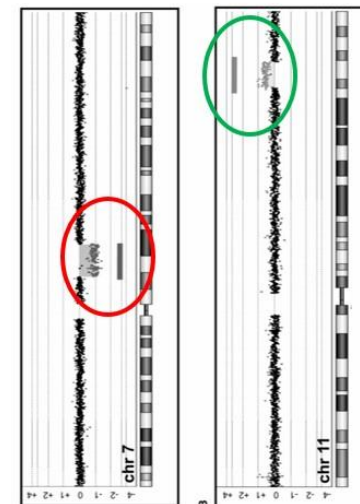
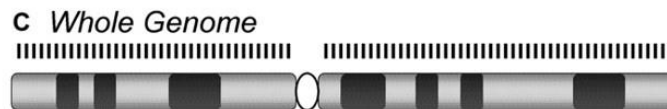
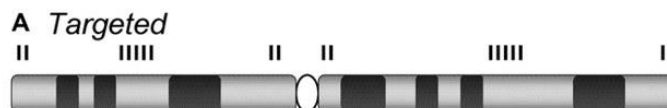
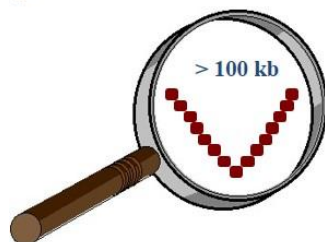


Klasyczna ocena kariotypu



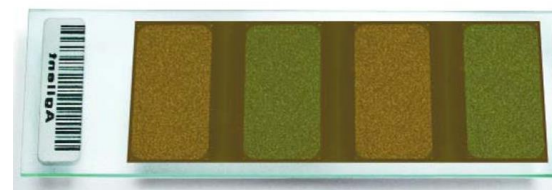
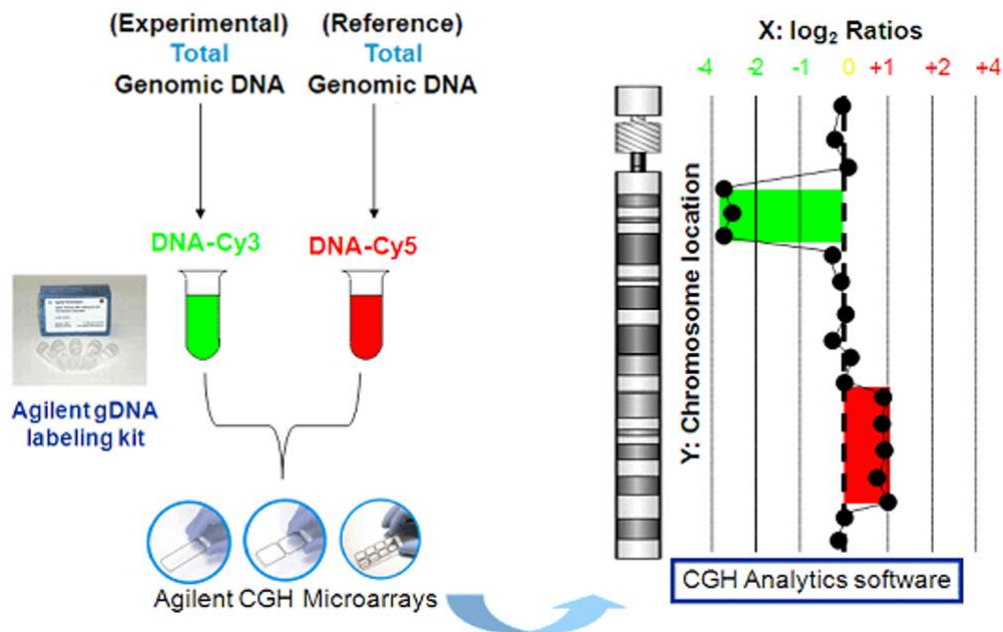
Postęp w technikach cytogenetyki molekularnej

Zastosowanie mikromacierzy do molekularnej oceny kariotypu



Miller i wsp., 2010, *The American Journal of Human Genetics* 86:749–764

Metoda:



Materialy i metody:

- Metoda porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) umożliwia wykrycie zmian o charakterze **niezrównoważonym**
- Metoda ta **nie wykrywa poliploidii**, utraty heterozygotyczności nie związanej ze zmianą liczby kopii DNA, zrównoważonych translokacji, inwersji i mozaikowości niewielkiego stopnia (poniżej kilkunastu-20%).
- Nie identyfikuje mutacji punktowych oraz disomii jednorodzicielskiej
- W badaniach wykorzystano macierz całogenomową firmy Oxford Gene Technology v2 lub v3, zaprojektowana według kryteriów konsorcjum ISCA
- Metoda aCGH pozwala na analizę całego genomu w jednym badaniu z średnią rozdzielczością ~120 kbp



Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników **Polish Society of Gynecologists and Obstetricians** (dawniej Polskie Towarzystwo Ginekologiczne)

Rekomendacje dotyczące postępowania w zakresie diagnostyki prenatalnej

1. Wszystkie kobiety ciężarne powinny mieć zaproponowane przesiewowe badania prenatalne
2. Badania inwazyjne powinny być wykonane po uprzednich badaniach przesiewowych
3. Badania przesiewowe określają ryzyko wystąpienia aberracji chromosomowych. Kobietom, które decydują się na pominięcie etapu skreaningowego, należy umożliwić wykonanie badania inwazyjnego po uprzednim poinformowaniu o możliwych powikłaniach.
4. Badania przesiewowe: ultrasonografia między 11 a 13 tygodniem ciąży, ultrasonografia między 18 a 24 tygodniem ciąży oraz badania biochemiczne I i II trymestru ciąży umożliwiają poza oceną ryzyka wystąpienia aberracji chromosomowych, także rozpoznanie wielu wad wrodzonych u płodu, ocenę kosmówkowości w ciąży wielopłodowej, a także ocenę ryzyka wystąpienia niektórych powikłań charakterystycznych dla II i III trymestru ciąży.





Review

Implementation of genomic arrays in prenatal diagnosis: The Belgian approach to meet the challenges

Olivier Vanakker^a, Catheline Vilain^d, Katrien Janssens^b, Nathalie Van der Aa^b, Guillaume Smits^d, Claude Bandelier^h, Bettina Blaumeiser^b, Saskia Bulk^g, Jean-Hubert Caberg^g, Anne De Leener^d, Marjan De Rademaeker^c, Thomy de Ravel^f, Julie Desir^e, Anne Destree^e, Annelies Dheedene^a, Stéphane Gaillez^g, Bernard Grisart^e, Ann-Cécile Hellin^g, Sandra Janssens^a, Kathelijne Keymolen^c, Björn Menten^a, Bruno Pichon^g, Marie Ravoet^h, Nicole Revencu^b, Sonia Rombout^e, Catherine Staessens^c, Ann Van Den Bogaert^c, Kris Van Den Bogaert^f, Joris R. Vermeesch^f, Frank Kooy^b, Yves Sznajder^h, Koen Devriendt^h



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



Society for
Maternal-Fetal
Medicine

COMMITTEE OPINION

Number 682 • December 2016

(Replaces Committee Opinion Number 581, December 2013)

Committee on Genetics
Society for Maternal-Fetal Medicine

This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics in collaboration with committee members Neta L. Yona, MD, Stephanie T. Rogers, MD, and Steven J. Balaban, MD, MPH, and the Society for Maternal-Fetal Medicine's Publication Committee in collaboration with Lorraine Dugoff, MD, and Jeffrey A. Kuller, MD. This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.

**Microarrays and Next-Generation Sequencing
Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic
Tools in Obstetrics and Gynecology**

Europejskie rekomendacje

Zalecenia American College of Obstetricians and Gynecologists

Rekomendacje UK National Screening Committee:

Szybka diagnostykę aneuploidii należy **wykonywać u wszystkich pacjentek, u których przeprowadzane są badania inwazyjne.**

Przesiew w kierunku najczęstszych aneuploidii przed innymi badaniami genetycznymi obniża koszty i skraca czas wydawania wyników nieprawidłowych!



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

Europejskie Rekomendacje

Porada genetyczna przed wykonaniem badania

- Poinformowanie przyszłych rodziców o możliwościach i ograniczeniach technicznych metody
- Poinformowanie o możliwości stwierdzenia zmiany która NIE zostanie uwzględniona w wyniku (VOUS, CNV o zmiennej ekspresji, penetracji, zmiany potencjalnie patogenne, które nie mają wpływu na nieprawidłowy obraz USG)
- Wykonywane u wszystkich pacjentek, nawet dla ciąż o niskim ryzyku



Reporting policy

Czyli co i kiedy uwzględniamy w wyniku badania

- Zmiana *de novo* lub odziedziczona od rodzica
- Region delecji/duplikacji zawiera geny lub cały region opisany jest jako patogeny w bazie DECIPHER
- Region delecji/duplikacji nie znajduje się na liście wariantów polimorficznych (baza DGV)
- TYLKO ZMIANY O ZNANEJ PATOGENNOŚCI!

Doświadczenia własne - badania wykonane w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie:

- Czas oczekiwania na wynik 2-7 dni
- **Zawsze wykonywana jest 1 hodowla (wykluczenie nieprawidłowej ploidii 69,XXX oraz translokacji zrównoważonych)**
- CytoSure™ Constitutional v2 oraz v3(8x60k) firma Oxford Gene Technology (mikromacierz całogenomowa celowana na ważne geny).
- **W wyniku uwzględnione są tylko zmiany o znanym znaczeniu klinicznym**
 - **Zmiany o nieznanym znaczeniu klinicznym** (variants of unknown clinical significance **VOUS**, *de novo* lub odziedziczone) – 1,5% przypadków (uwzględnione w świadomej zgodzie na badanie).

Wyniki

Wszystkie wyniki: 4379

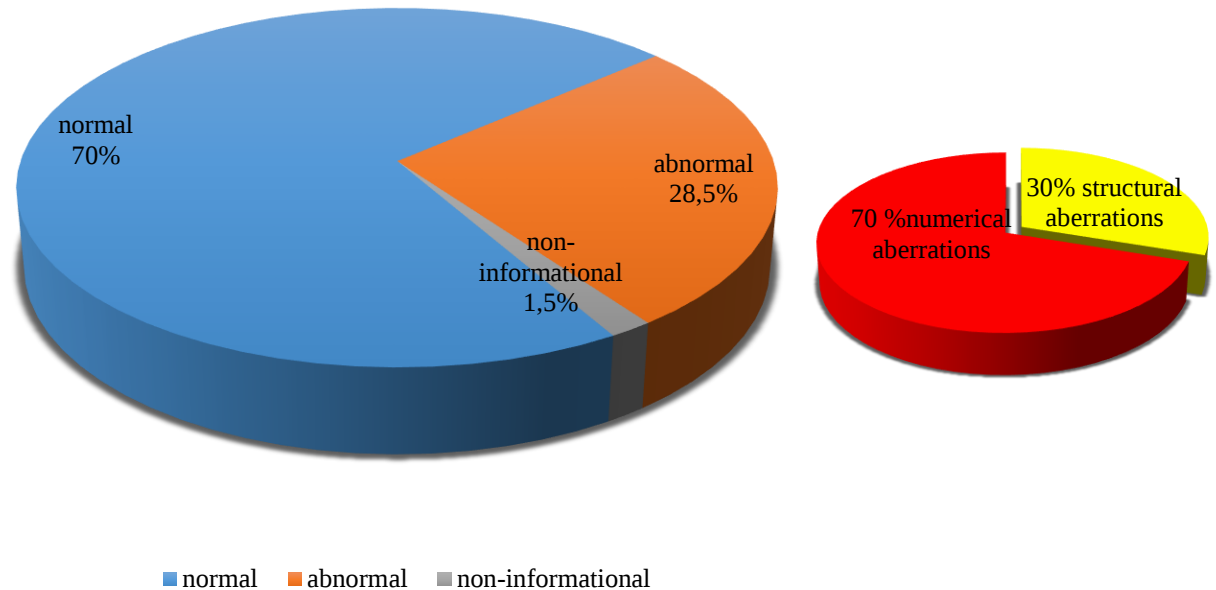
Prawidłowe: 3065

Nieprawidłowe: 1246 28,5%

Aberracje liczbowe: 973

Aberracje strukturalne: 406

Nieinformatywne wyniki: 68



Dotychczasowe wyniki

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020 (14.05)	SUMA
Wyniki	71	195	398	733	1191	1710	584	4882
Prawidłowe	51	142	276	522	854	1173	407	3425 (70%)
Nieprawidłowe	17	51	110	190	321	525	166	1380 (28%)
Nieinformatywne	3	2	12	21	16	12	7	73 (2%)

Wskazania do badania:

Wskazania do badania	Wyniki prawidłowe	Wyniki nieprawidłowe	Aberracje liczbowe/strukturalne	Wyniki nieinformatywne
NT, PAPP, Wiek, Obawy	1145	348 (30,4%)	297	16
			51	
Obciążony wywiad rodzinny	25	6 (19,3%)	1	-
			5	
Wadu układu moczowego	82	10 (10,9%)	2	-
			8	
Wady OUN	136	25 (15,5%)	6	-
			19	
Przepuklina pępowinowa	48	19 (28,4%)	18	3
			1	
Uogólniony obrzęk płodu	45	30 (40%)	24	2
			6	
Hipotrofia płodu	39	15 (27,8%)	9	-
			6	

Wskazania do badania	Wyniki prawidłowe	Wyniki nieprawidłowe	Aberracje liczbowe/strukturalne	Wyniki nieinformatywne
Wytrzewienie	11	1 (8,3%)	1	-
			-	
Achondroplazja	3	-	-	-
			-	
Wady twarzoczaszki	82	17 (17,2%)	13	-
			4	
Wielowadzie	934	419 (31%)	309	13
			110	
Wady układu kostnego	29	7 (20%)	3	-
			4	
Wady serca	812	322 (28,4%)	231	1
			91	
Weryfikacja innych badań	65	29 (30,1%)	3	3
			26	

Wrodzone wady serca:

- Wrodzone wady serca występują u **8 -10 na 1000 żywo urodzonych noworodków** i są jedną z najczęstszych przyczyn ich śmierci
- **Aberracje chromosomowe wykrywa się u 5% noworodków z wadą serca i aż w 33-42% u płodów z ujawnioną ultrasonograficznie wadą serca**
- Najczęściej stwierdzane są aneuploidie: trisomia chromosomu 21, 18 i 13 oraz monosomia chromosomu X
- W zespole Downa wadę serca stwierdza się w 70% przypadków, najczęściej występuje ubytek przegrody międzykomorowej i międzyprzedsionkowej (AVSD), ubytek przegrody międzykomorowej (VSD), tetralogia Fallota (TOF) i ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ASD)
- W zespole Edwardsa w 80% przypadków stwierdza się VSD, AVSD, odejście głównych naczyń z prawej komory (DORV); w zespole Patau: VSD oraz ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej (ASD)
- Dla zespołu Turnera charakterystyczne są koarktacja aorty (CoAo) i ASD
- Wady serca są charakterystyczną cechą fenotypową w zespołach mikrodelecji, np. w 75% przypadków zespołu delecji 22q11.2, najczęściej stwierdza się TOF, atrezię tętnicy płucnej (AT), VSD, przerwany łuk aorty (IAA) i wspólny pień tętniczy.

Zastosowanie techniki aCGH do diagnostyki prenatalnej u płodów z wadami serca:



5

Microarrays in prenatal diagnosis

Beatrice Oneda, PhD^{*}, Prof. Anita Rauch

Institute of Medical Genetics, University of Zurich, Zurich, Switzerland



Wu et al. *BMC Pediatrics* (2017) 17:117
DOI 10.1186/s12887-017-0863-3

BMC Pediatrics

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Chromosome microarray analysis in the investigation of children with congenital heart disease

Xiao-li Wu[†], Ru Li[†], Fang Fu, Min Pan, Jin Han, Xin Yang, Yong-ling Zhang, Fa-tao Li and Can Liao^{*}



The clinical use of chromosomal microarray analysis in detection of fetal chromosomal rearrangements: a study from China Mainland

Yi Wu^a, Yanlin Wang^a, Jiong Tao^b, Xu Han^c, Xinrong Zhao^a, Chunmin Liu^a, Li Gao^a, Weiwei Cheng^{a,*}

^a Prenatal Diagnosis Center, International Peace Maternity & Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, China

^b Prenatal Diagnosis Center, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, China

^c Department of Reproductive Genetics, International Peace Maternity & Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, China



Received: 31 August 2017 | Revised: 17 February 2018 | Accepted: 7 March 2018
DOI: 10.1002/pd.5249

ORIGINAL ARTICLE

WILEY PRENATAL DIAGNOSIS

Clinical application of chromosomal microarray analysis for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities and copy number variations in fetuses with congenital heart disease

Yu Xia^{1,3,4} | Yongchao Yang^{1,3} | Shufang Huang^{1,4} | Yueheng Wu^{1,3,4} | Ping Li^{1,2} | Jian Zhuang^{3,4}

Clinical application of chromosomal microarray analysis for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities and copy number variations in fetuses with congenital heart disease

Yu Xia ^{1 2 3}, Yongchao Yang ^{1 2}, Shufang Huang ^{1 3}, Yueheng Wu ^{1 2 3}, Ping Li ^{1 4}, Jian Zhuang ^{2 3}

Affiliations + expand

PMID: 29573438 DOI: 10.1002/pd.5249

Przebadano 110 płodów z wadą serca (27 simple, 83 complex)

Wyniki:

6 aneuploidii (3x trisomia 21, w tym 1x mozaikowa; 2x trisomia 18; 1x trisomia 13)

17 patogennych CNVs (w tym **13** jednoznacznie związanych genami wrażliwymi na dawkę związanymi z rozwojem serca)

Łącznie: **Nieprawidłowy wynik mikromacierzy u 20,9%**

Aberracje stwierdzone u płodów z izolowaną wadą serca

	Liczba skierowań	21x3	18x3	13x3	del 22q11	inne aberracje strukturalne
AVSD	49	17	5	1	-	arr[GRCh37] 8p23.3p23.1(191605_12454089)x1 arr[GRCh37] 18p11.32p11.31(149089_7094765)x3 arr[GRCh37] 8p23.1p21.3(6224261_21242145)x1
VSD	61	4	15	2	-	arr[GRCh37] 15q11.1q11.2(20686203_23586302)x1 arr[GRCh37] Xq28(153324080_153362472)x2 arr[GRCh37] 2p15(61632727_62017908)x3 pat arr[GRCh37] 6q26q27(163436214_170847447)x1 dn
TOF	40	3	-	1	29	arr[GRCh37] 1q42.12q44(226703815_249203359)x3 arr[GRCh37] 9q34.3(138907844_141018976)x1
ARSA	21	4	-	-	3	arr[GRCh37] 1q32.1(197684386_198909224)x3 mat, 3p26.3(69430_2062244)x1 mat
HLHS	30	-	1	-	-	arr[GRCh37] 2p13.1(73763801_74194368)x3 arr[GRCh37] 3p26.3p26.1(127472_5179975)x3, 6p25.3p25.1(164360_5733668)x1

AVSD - Ubytek przegrody przedsionkowo-komorowej; VSD - Ubytek przegrody międzykomorowej, TOF – Tetralogia Fallota, ARSA - błędząca prawa tętnica podobojczykowa, HLHS – hipoplazja lewej komory serca

Wskazania do badania: tetralogia Fallota

- Karyotyp męski
- **Delecja** długiego ramienia chromosomu 22 w regionie 22q11.21 o wielkości $\sim 2,56$.
- Delecja znajduje się w regionie znanego zespołu mikrodelecji 22q11.2 Badania metodą MLPA (P245-B1) u rodziców wykazały, że aberracja stwierdzona u płodu jest pochodzenia ojcowskiego



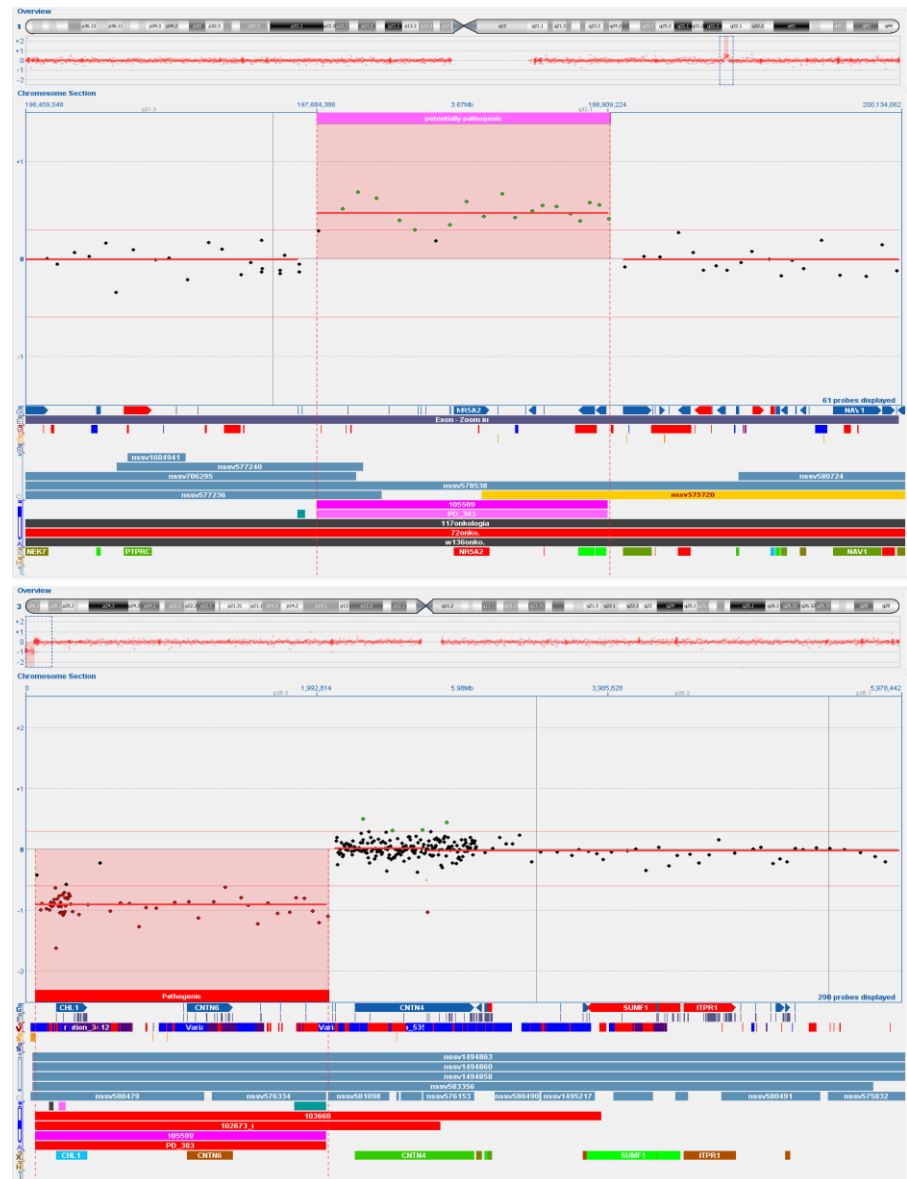
Wskazania do badania: VSD

- Karyotyp męski
- **Delecja** długiego ramienia chromosomu 12 w regionie 12q14.1q15 o wielkości $\sim 10,27$ Mbp.
- Aberracja obejmuje wiele genów oraz region znanego zespołu mikrodelecji 12q14



Wskazania do badania: ARSA (błądząca prawa tętnica podobojczykowa)

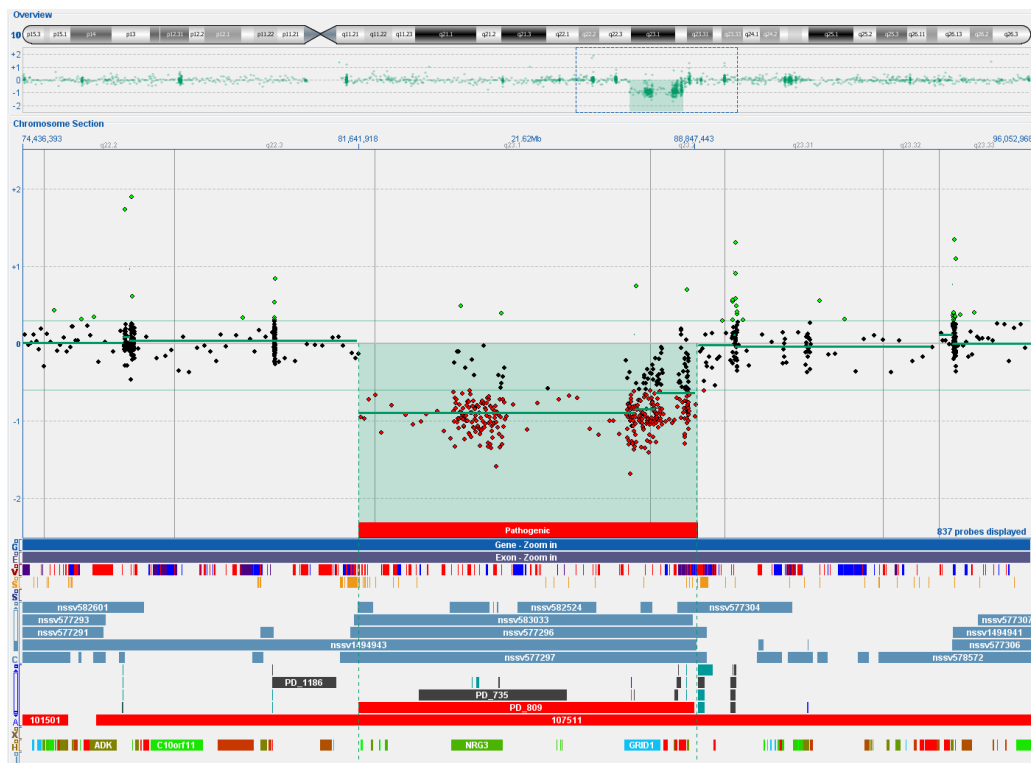
- Kariotyp męski,
- **Duplikacja** długiego ramienia chromosomu 1 w prążku 1q32.1 o wielkości ~1,22 Mpz
- Duplikacja 1q32.1 obejmuje 4 geny: *DDX59*, *KIF14*, *ZNF281* i wrażliwy na dawkę gen *NR5A2*. Mutacje w genie *KIF14* opisywane są u pacjentów z Syndromem Meckel 12
- Dodatkowo w badaniu stwierdzono **delecję** krótkiego ramienia chromosomu 3 w prążku 3p26.3 o wielkości ~ 1,99 Mpz. Delecja obejmuje dwa geny: *CHL1* i wrażliwy na dawkę gen *CNTN6*
- Badania rodziców metodą aCGH wykazały, że stwierdzone u płodu aberracje są pochodzenia matczynego
- Pomimo, że aberracje zostały odziedziczone od matki niewykazującej objawów klinicznych, nie można jednoznacznie wykluczyć ich wpływu na nieprawidłowości stwierdzone w badaniu USG u płodu



Wyniki badań u płodów z wadą serca współistniejącą z inną wadą

Liczba skierowań						
258						
Wyniki prawidłowe						
168						
Wyniki nieprawidłowe						
82 (31,8%)						
21x3	18x3	13x3	9x3	16x2~3	22x2~3	del 22q11
28	18	13	1	1	3	11

Wskazania: Wiek pacjentki 35 lat, podwyższone NT 3,5 mm, niedomykalność zastawki trójdzielnej



- Kariotyp żeński
- Delecja długiego ramienia chromosomu 10 w regionie 10q22.3q23.2 o wielkości ~ 7,2 Mbp
- Aberracja obejmuje wiele genów w tym 4 geny wrażliwe na dawkę: *WAPL*, *LDB3*, *BMPR1A* i *SNCG*

PODSUMOWANIE:

- Mikromacierze są obecnie stosowane jako pierwsze badanie w diagnostyce prenatalnej, w szczególności w przypadkach występowania nieprawidłowości i/lub wad u płodów stwierdzonych w badaniu USG
- Badania prenatalne metodą aCGH wykonane w IMiD pozwoliły na identyfikację aberracji chromosomowych w 28,5% przypadków z czego **30% stanowiły aberracje strukturalne w większości niewykrywalne metodą GTG**
- W przypadku stwierdzenia u płodu aberracji o nieznanym znaczeniu klinicznym, interpretacja uzyskanego wyniku badania może sprawiać trudności. W takich przypadkach bardzo istotne jest ustalenie pochodzenia stwierdzonej aberracji oraz określenie ryzyka genetycznego w rodzinie

Zastosowanie aCGH w postnatalnej diagnostyce wrodzonych wad serca

Kurs: „Genetyka a choroby układu sercowo-naczyniowego ”

19.10.2020 Warszawa

Kamila Ziemkiewicz

Zakład Genetyki Medycznej IMiD

kamila.ziemkiewicz@imid.med.pl

aCGH

Array comparative genomic hybridization, microarray-based comparative genomic hybridization, matrix CGH, array CGH, aCGH

- identyfikacja aneuploidii i niezrównoważonych aberracji strukturalnych
- czułość metody: na materiale niehodowanym, izolacja DNA bezpośrednio z materiału **(pobranie na EDTA)**
- badanie całego genomu jednocześnie → możliwość wykrycia zmian bez wcześniejszego podejrzenia ich występowania
- Zasada metody:

Wyznakowane różnymi kolorami fluorochromu DNA pacjenta (zielone)
i DNA referencyjne (czerwone) hybrydyzowane są

do fragmentów DNA (np. sond oligonukleotydowych) o znanej lokalizacji w genomie

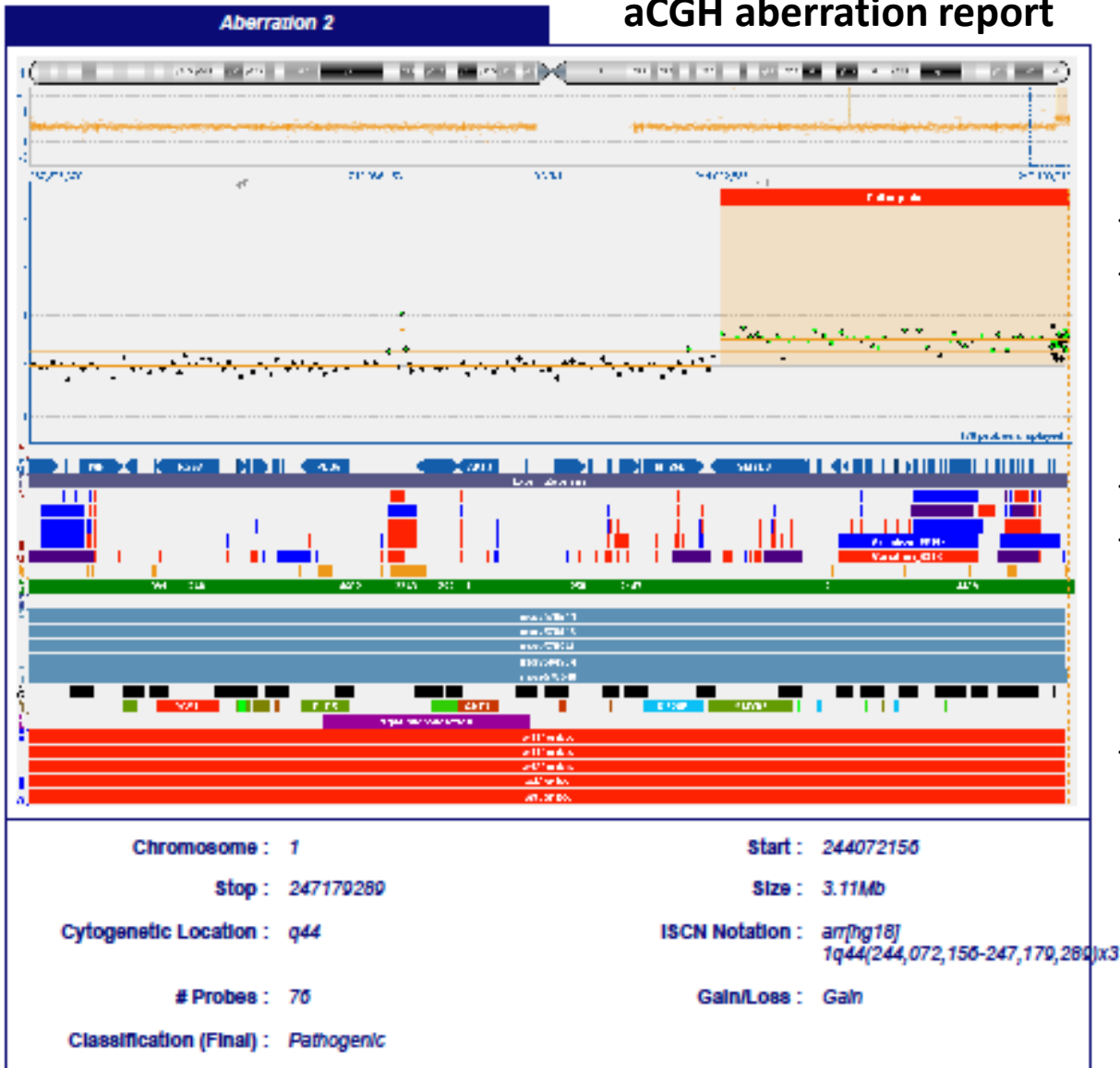
Identyfikacja niezrównoważenia genomu na podstawie różnicy intensywności fluorescencji obu fluorochromów.

Analiza „całogenomowa”

aCGH aberration report

	Chromosome	Cytogenetic Location	Start	Stop	Size	Gain/Loss	Classification (Final)
1	1	q31.3	195011544	195212089	200.54Kb	Gain	Benign
2	1	q44	244072156	247179289	3.11Mb	Gain	Pathogenic
3	5	q11.1	50075700	50177203	101.5Kb	Loss	Benign
4	7	q11.21	61469279	61668195	198.92Kb	Gain	Benign
5	7	q36.3	158742576	158750796	8.22Kb	Loss	Benign
6	10	q26.2q26.3	129188710	135284103	6.1Mb	Loss	Pathogenic
7	14	q32.33	106219757	106253696	33.94Kb	Gain	Benign
8	17	q21.31	41494333	41706932	212.6Kb	Gain	Benign
9	X	p22.33	756072	1287659	531.59Kb	Gain	Benign
10	X	p22.33	1715648	1718985	3.34Kb	Gain	Benign
11	X	p22.33	1896244	1901095	4.85Kb	Gain	Benign

aCGH aberration report



1q44 duplication syndrome

- heart defects
- intellectual disability/delayed neuropsychomotor development
- triangular face
- slanted and narrow palpebral fissures, broad nasal bridge, pointed small nose
- micrognathia, and low-set and posteriorly rotated ears with poorly formed helices

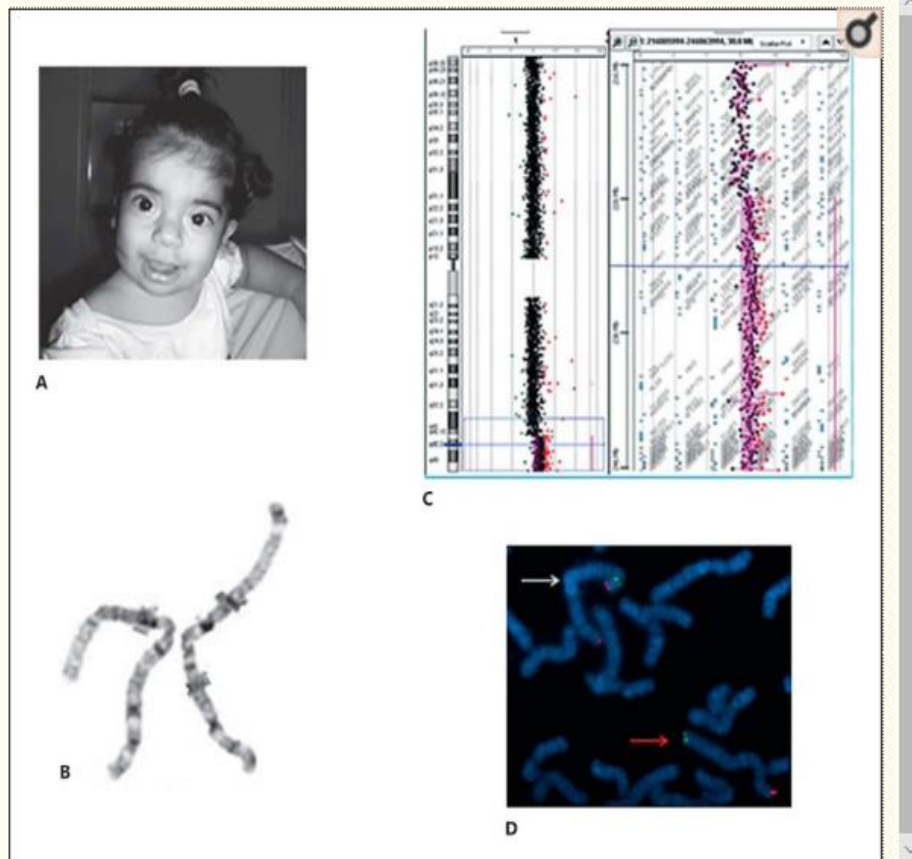


Fig. 2

A Patient 2 at age 18 months showing facial dysmorphism. **B** Metaphase after G-banding showing a 1q42q44 duplication: normal chromosome (left), duplicated chromosome (right). **C** Mapping of the duplication on a 60k oligo array, showing the duplicated region and genes. **D** Hybridization with TelVysion 1p SpectrumGreen and TelVysion 1q SpectrumOrange probes confirmed the inverted orientation of the 1q42q44 duplication in patient 2. The white arrow indicates the duplicated chromosome. The red arrow indicates the normal chromosome.

[Open in a separate window](#)

[Mol Syndromol](#). 2016 Feb; 6(6): 297–303.
Published online 2016 Feb 4.

Partial 1q Duplications and Associated Phenotype

Marcos L.M. Morris,^a José E. Baroneza,^{e,f} Patricia Teixeira,^a Cristina T.N. Medina,^g Mara S. Cordoba,^g Beatriz R. Versiani,^g Liege L. Roese,^d Erika L. Freitas,^h Ana C.S. Fonseca,^h Maria C.G. dos Santos,^f Aline Pic-Taylor,^{a,b} Carla Rosenberg,^h Silviene F. Oliveira,^{a,b} Iris Ferrari,^c and Juliana F. Mazzeu^{a,c,*}

► Author information ► Article notes ► Copyright and License information [Disclaimer](#)

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

Abstract

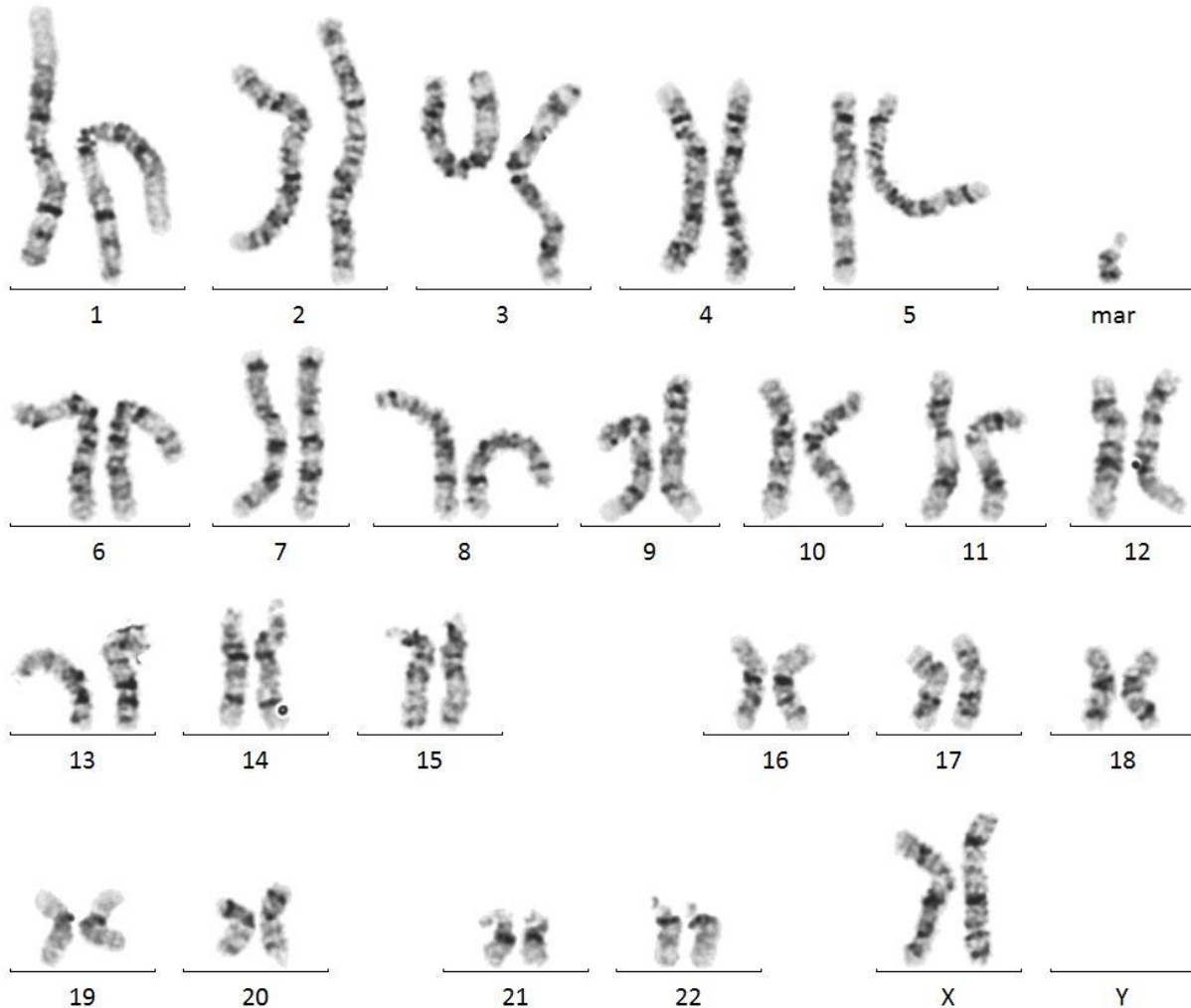
Go to:

Duplications of the long arm of chromosome 1 are rare. Distal duplications are the most common and have been reported as either pure trisomy or unbalanced translocations. The paucity of cases with pure distal 1q duplications has made it difficult to delineate a partial distal trisomy 1q syndrome. Here, we report 2 patients with overlapping 1q duplications detected by G-banding. Array CGH and FISH were performed to characterize the duplicated segments, exclude the involvement of other chromosomes and determine the orientation of the duplication. Patient 1 presents with a mild phenotype and carries a 22.5-Mb 1q41q43 duplication. Patient 2 presents with a pure 1q42.13qter inverted duplication of 21.5 Mb, one of the smallest distal 1q duplications ever described and one of the few cases characterized by array CGH, thus contributing to a better characterization of distal 1q duplication syndrome.

Key Words: Array CGH, Distal partial duplication 1q, Duplication 1q41q43, Duplication 1q42.13, FISH

Kariotyp: 47,XX,+mar

Wynik aCGH: duplikacja regionu **18p11.21→p11.32**



Wniosek:

Technika aCGH jest optymalna do identyfikacji pochodzenia chromosomów markerowych

Wyjątki:

- Chromosomy markerowe w niskoprocentowej mozaice
- Małe markery pochodzące z regionów słabo pokrytych w macierzy

Clinical Report

Small Supernumerary Chromosome Marker Generating Complete and Pure Trisomy 18p, Characterized by Molecular Cytogenetic Techniques and Review

L. Rodríguez,^{1*} T. Liehr,² K. Mrasek,² E. Mansilla,¹ M.L. Martínez-Fernández,¹
A. García,³ and M.L. Martínez-Frías^{1,4}



Fig. 1. High resolution G-band chromosomes karyotype showing the sSMC.

Table 1. Different types of CNVs

CHD (no = 185 cases)	No (%)	P- value
CNVs (Total)	37 (20)	<0.0001
Loss	25 (68)	<0.001
Gain	10 (27)	
Both	2 (5)	
Pathogenic	33 (89)	<0.0001
Benign	-	
VOUS	4 (11)	
LOH	8 (4.3)	<0.0001
LOH and CNV	1 (0.5)	

Table 2. Detection rate of CNV between different classes of CHD according to the complexity of the defect and/or the presence of extra cardiac abnormalities

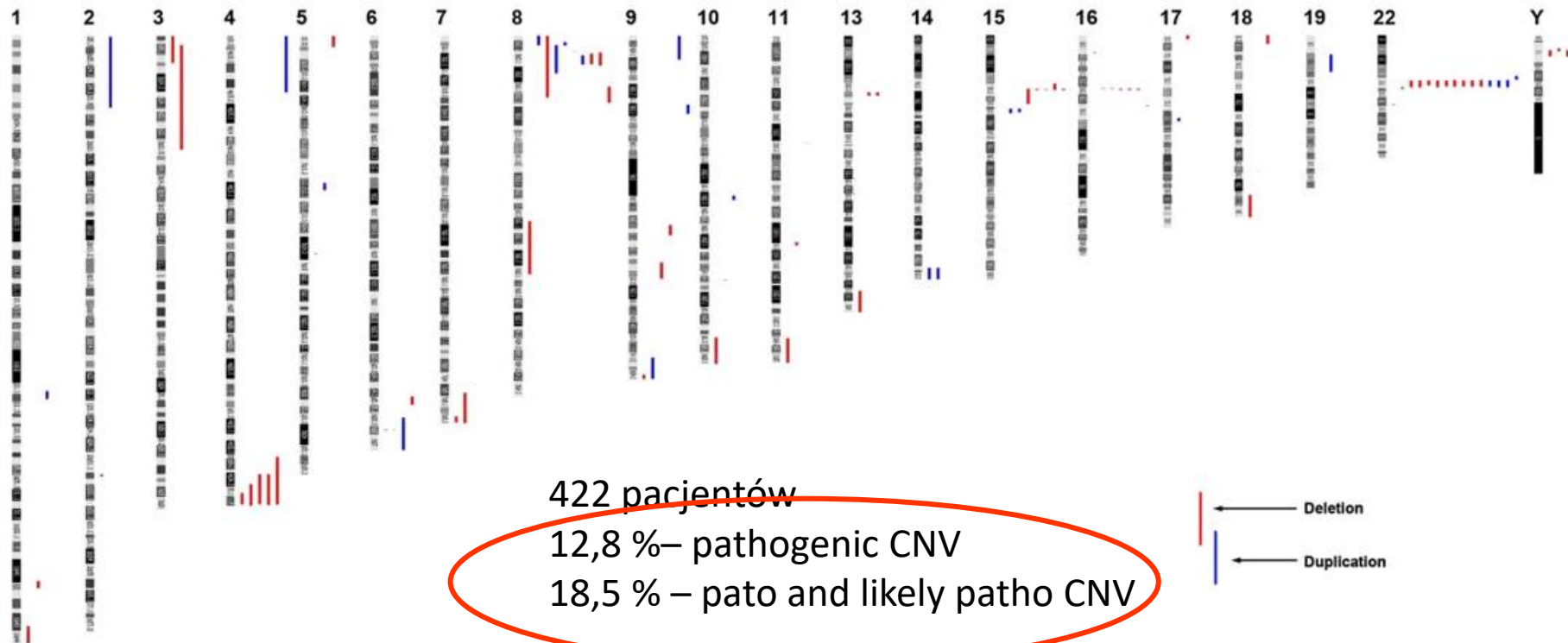
CHD (no =185)	No. (%)	Positive CNVs No. (%)	P- value
Simple CHD Complex CHD	44 (24) 141 (76)	11 (25) 26 (18)	0.388
Isolated CHD Non-isolated CHD	88 (48) 97 (52)	11 (12.5) 26 (27)	0.015
Simple + isolated Simple + non-isolated	11(6) 33 (18)	2 (18) 9 (27)	0.833
Complex + isolated Complex + non-isolated	76 (41) 65 (35)	8 (11) 18 (28)	0.04

•Abbreviations used: CHD, congenital heart defect; CNV, copy number variant.

•P-value < 0.05 considered statistically significant

Chromosome microarray testing for patients with congenital heart defects reveals novel disease causing loci and high diagnostic yield [Juan Geng](#), [Jonathan Picker](#) et al..

From: [Chromosome microarray testing for patients with congenital heart defects reveals novel disease causing loci and high diagnostic yield](#)



Distribution of the 89 sub-chromosomal genomic imbalances detected in this study among patients with CHD. Chromosomal loci 22q11.21 and 8p23.1 were two known pathogenic CNV hotspots in CHD patients. This study also identified deletions at loci 4q terminal, 15q11.2, 16p12.1 and Yp11.2 as potential pathogenic hotspots.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Chromosome microarray analysis in the investigation of children with congenital heart disease

Xiao-li Wu[†], Ru Li[†], Fang Fu, Min Pan, Jin Han, Xin Yang, Yong-ling Zhang, Fa-tao Li and Can Liao^{*}

Abstract

Background: Our study was aimed to explore the clinical implication of chromosome microarray analysis (CMA) in genetically etiological diagnosis of children with congenital heart disease (CHD).

Methods: A total of 104 children with CHD with or without multiple congenital anomalies (MCA) or intellectual disabilities/developmental delay (ID/DD) but normal karyotype were investigated using Affymetrix CytoScan HD array.

Result: Pathogenic copy number variations (PCNVs) were identified in 29 children (27.9%). The detection rates in children with simple CHD and complex CHD were 31.1% (19/61) and 23.2% (10/43), respectively. The detection rates of PCNVs were 17.9% (7/39), 20% (5/25), 63.2% (12/19) and 23.8% (5/21) in isolated CHD, CHD plus MCA, CHD plus ID/DD, CHD plus MCA and ID/DD, respectively. The PCNVs rate of CHD plus ID/DD was significantly higher than that of isolated CHD. Two genomic loci including 15q11.2 deletion and 1q43-q44 deletion were considered as CHD locus. The *DVL1*, *SKI*, *STIM1*, *CTNNA3* and *PLN* were identified as candidate genes associated with CHD phenotypes.

Conclusion: CMA can increase the diagnostic rate and improve the etiological diagnosis in children with CHD. We suggest CMA as a first-tier test in children with CHD, especially in children with CHD plus ID/DD.

ORIGINAL ARTICLE

Genomic imbalances in syndromic congenital heart disease ☆☆☆

Miriam Coelho Molck^a, Milena Simioni^a, Târsis Paiva Vieira^a,
Ilária Cristina Sgardioli^a, Fabíola Paoli Monteiro^a, Josiane Souza^b,
Agnes Cristina Fett-Conte^c, Têmis Maria Félix^d, Isabella Lopes Monlléo^e,
Vera Lúcia Gil-da-Silva-Lopes^{a,*}

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Departamento de Genética Médica, Campinas, SP, Brazil

^b Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Labial Palatal (CAIF), Curitiba, PR, Brazil

^c Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Departamento de Biologia Molecular, São José do Rio Preto, SP, Brazil

^d Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Genética Médica, Porto Alegre, RS, Brazil

^e Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Hospital Universitário, Faculdade de Medicina, Serviço de Genética Clínica, M AL, Brazil



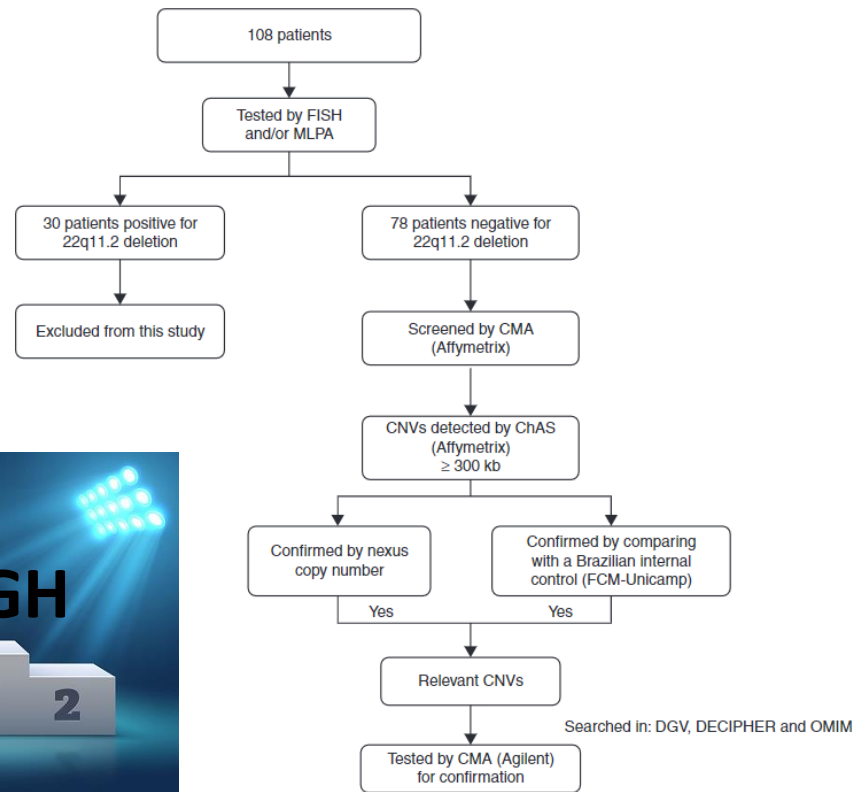
FISH



aCGH

Genomic imbalances and CHD

499



Wynik:

8/78 patogenne CNVs

2/78 potencjalnie patogenne

12%



Dziękuję za uwagę

