

Problemy diagnostyczne dzieci z Zespołem Delecji 22q11



Beata Nowakowska 11.09.2020 IMID

Zespół Delecji 22q11 - Penetracja i ekspresja

- Częstość występowania $\sim 1:2000$ żywo urodzonych dzieci (1:800 w badaniach prenatalnych)
- **180 różnych cech klinicznych zaobserwowano u pacjentów z delecją 22q11**
- Choroba cechuje się **pełną penetracją** oraz **bardzo zmienną ekspresją**.

Pełna penetracja oznacza, że każda osoba z delecją będzie miała pewną ilość objawów, lecz są one bardzo różnorodne (**zmienna ekspresja**).

Z uwagi na bardzo różnorodne i zmienne w nasileniu objawy zespół ten był na przestrzeni lat obserwowany i opisywany przez wielu naukowców, co pociągnęło za sobą niekonsekwencje w nazewnictwie:

- Zespół/ Anomalia DiGeorge'a (DGS – skrót z ang. DiGeorge Syndrome)
 - Zespół Podniebienno-Sercowo-Twarzowy (VCFS – Velo Cardio Facial Syndrome)
 - Zespół Shprintzen'a
 - CATCH22 (Cardiac Defect, Abnormal Facies, Thymic Hypoplasia, Cleft Palate, Hypocalcemia, Chromosome 22)
 - Zespół Sedlackova
 - Zespół Caylor'a (Caylor Cardiofacial Syndrome)
 - **Zespół Delecji 22q11.2**
- W 1982 – stwierdzono wadę genetyczną u dzieci z Zespołem DiGeorge'a

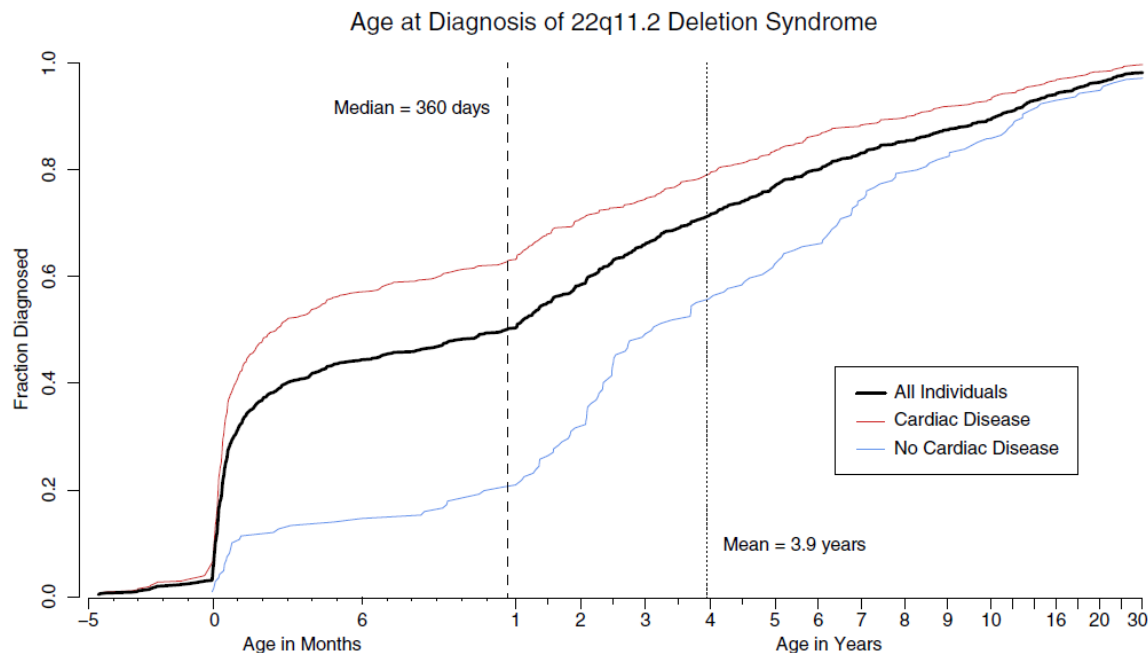


FIGURE 2 Age at diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. The black line indicates the age at diagnosis for all individuals with available data in the cohort. The dashed line shows the median age at diagnosis and the dotted line shows the mean age at diagnosis for all individuals. The red line indicates the same data for the subset of individuals with a cardiac diagnosis. The blue line indicates the time course for individuals without cardiac disease [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Received: 14 August 2018 | Accepted: 23 August 2018
DOI: 10.1002/ajmg.a.40637

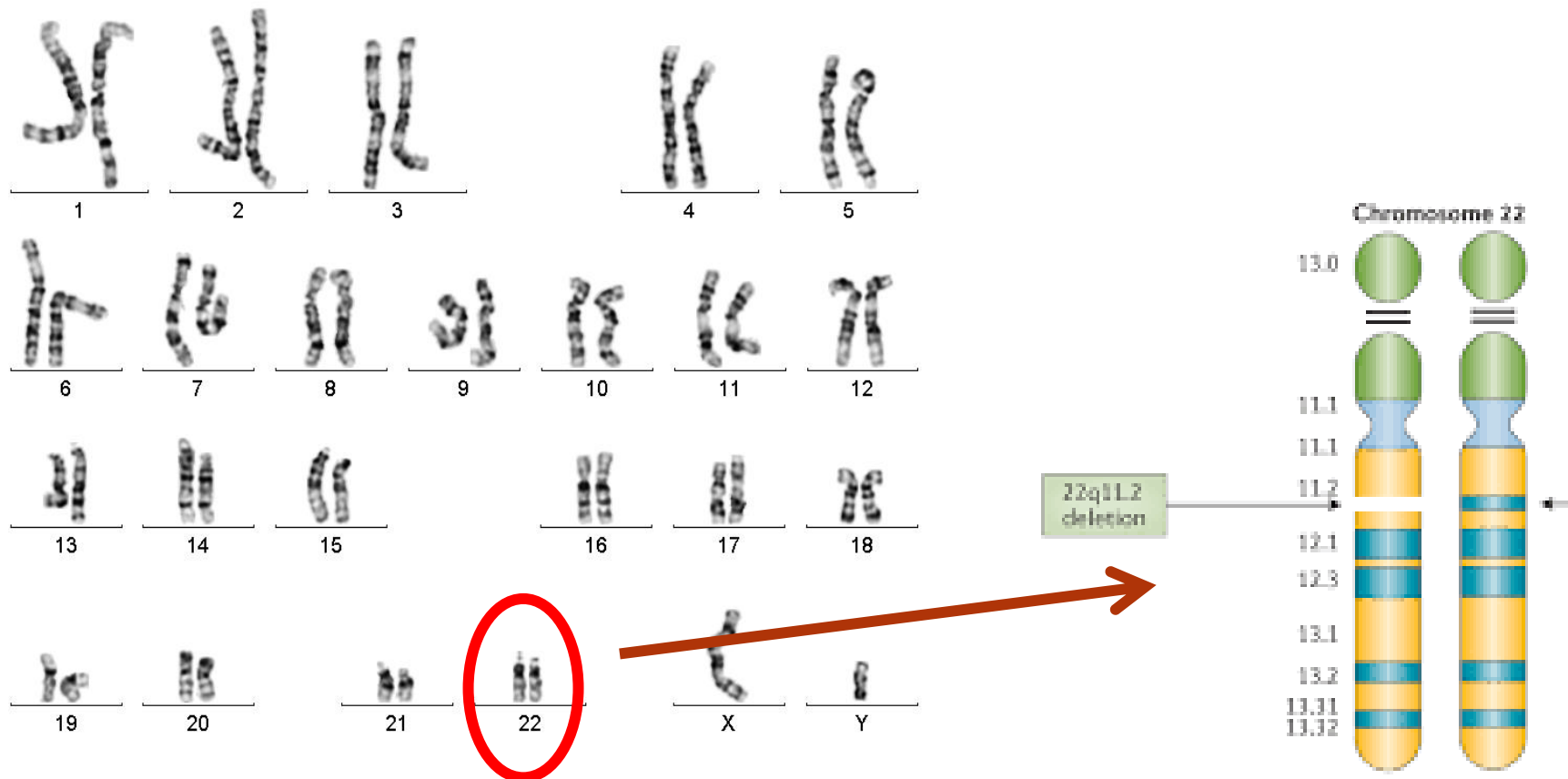
WILEY | AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics

ORIGINAL ARTICLE

What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia

Ian M. Campbell^{1†} | Sarah E. Sheppard^{1†} | T. Blaine Crowley¹ | Daniel E. McGinn^{1,2} | Alice Bailey¹ | Michael J. McGinn¹ | Marta Unolt^{1,3} | Jelle F. Homans^{1,4} | Erin Y. Chen^{1,5} | Harold I. Salmons^{1,6} | J. William Gaynor^{7,8} | Elizabeth Goldmuntz^{9,10} | Oksana A. Jackson^{8,11,12} | Lorraine E. Katz^{10,13} | Maria R. Mascarenhas^{10,14} | Vincent F. X. Deeney^{8,15} | René M. Castelein⁴ | Karen B. Zur¹⁶ | Lisa Elden¹⁶ | Staci Kallish¹⁷ | Thomas F. Kolon^{18,19} | Sarah E. Hopkins²⁰ | Madeline A. Chadehumbe²⁰ | Michele P. Lambert²¹ | Brian J. Forbes²² | Julie S. Moldenhauer^{8,23} | Erica M. Schindewolf^{1,23} | Cynthia B. Solot²⁴ | Edward M. Moss^{1,25} | Raquel E. Gur²⁶ | Kathleen E. Sullivan^{10,27} | Beverly S. Emanuel^{1,10} | Elaine H. Zackai^{1,10} | Donna M. McDonald-McGinn^{1,10}

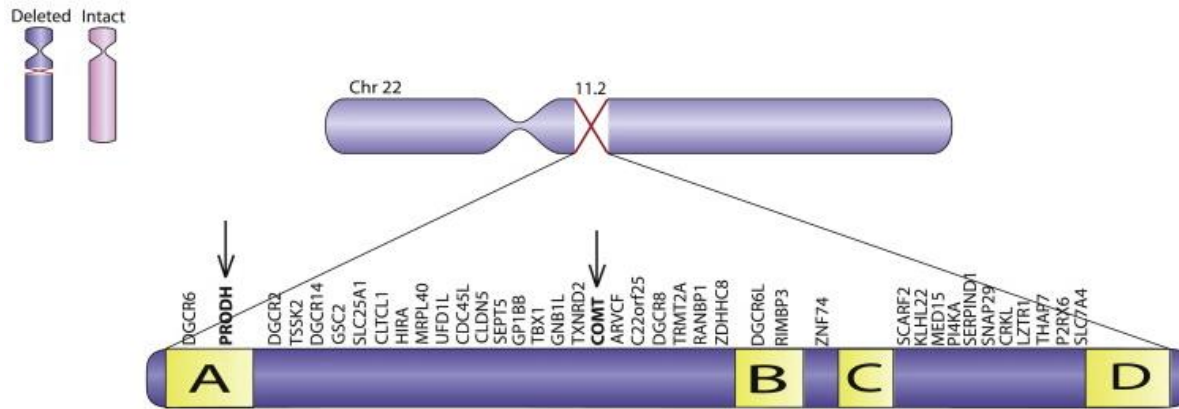
Zespół DiGeorge'a



Badania genetyczne

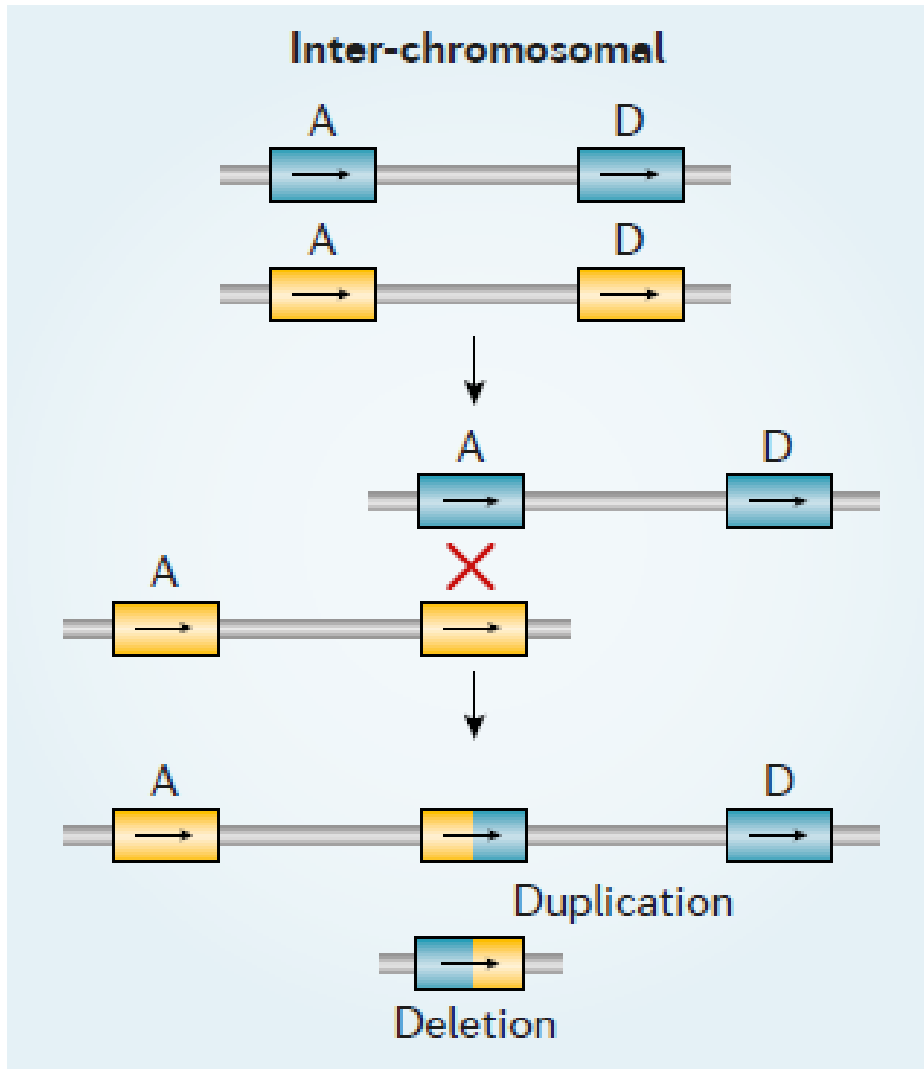
- Klasyczna metoda oceny kariotypu NIE wykrywa delecji
- W Polsce badania genetyczne w kierunku mikrodelecji 22q11.2 są możliwe do wykonania w większości ośrodków prowadzących Poradnię Genetyczną
- Po potwierdzeniu delecji u dziecka należy zbadać rodziców!!!

Zespół Delecji 22q11



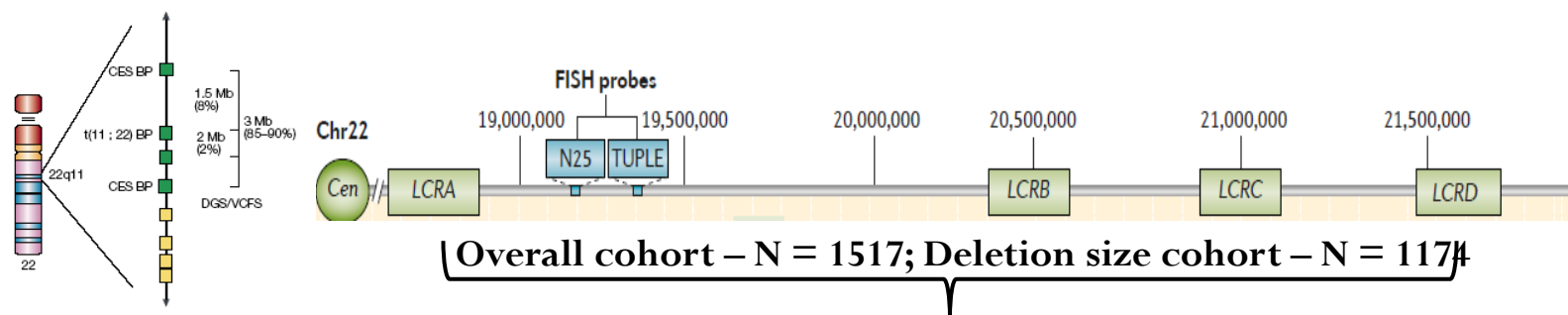
- 48 genów w obrębie delecji (85% pacjentów) - ~3 Mpz
- U ~10% pacjentów delecja odziedziczona jest od jednego z rodziców
- Nosiciel delecji ma 50% szans na przekazanie delecji swoim dzieciom
- Bardzo zróżnicowany obraz kliniczny pacjentów, nawet w obrębie rodziny

Zespół Delecji/ Duplikacji 22q11

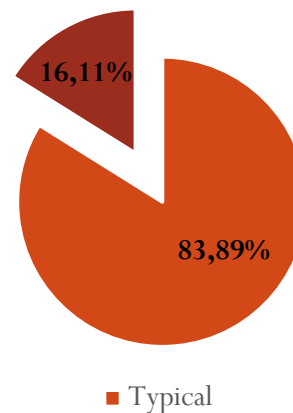


A standard A-D deletion is most common (84%)

- The remaining deletions are nested within the A-D region or extend distally



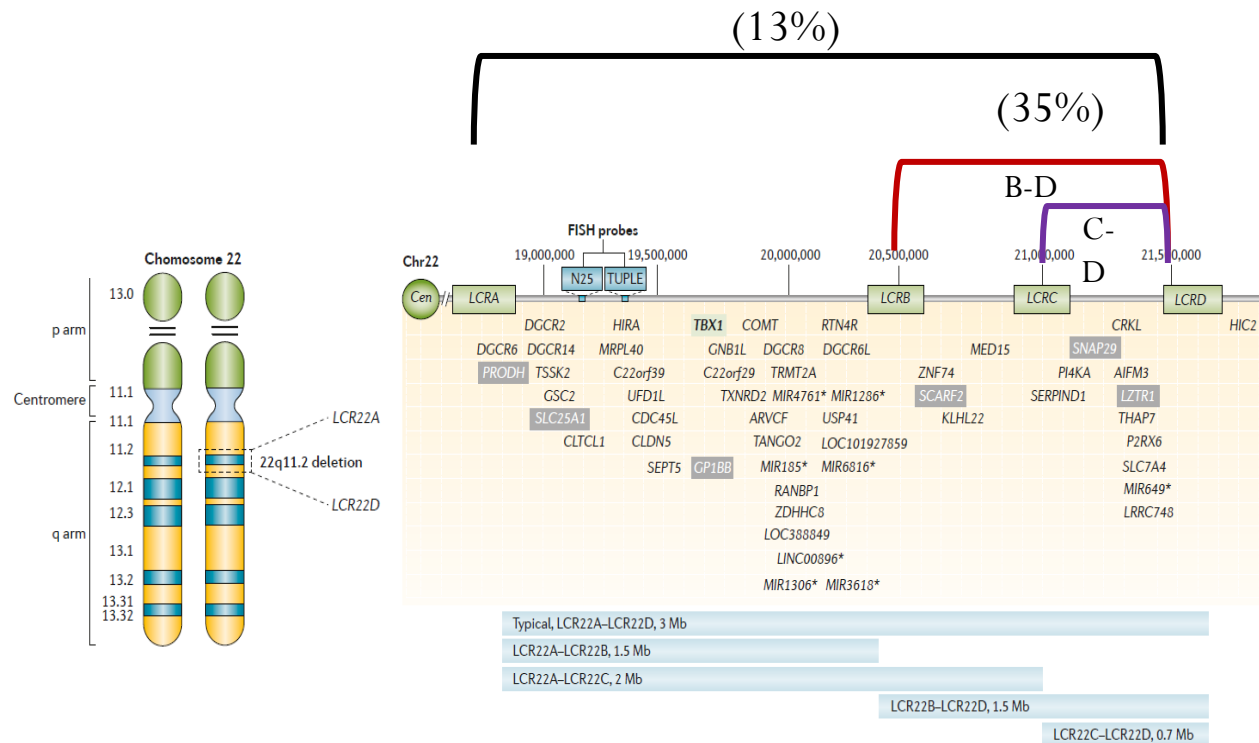
Molecular diagnosis	Percentage of characterized deletions
LCR22A-LCR22D	84
LCR22A-LCR22B	5
LCR22A-LCR22C	2
LCR22B-LCR22D	4
LCR22C-LCR22D	1
Other LCR-mediated deletion	2
Non-LCR-mediated deletion	2



McDonald-McGinn 2015; Campbell 2018

This is especially important as nested B-D and C-D deletions are more often familial (35%)

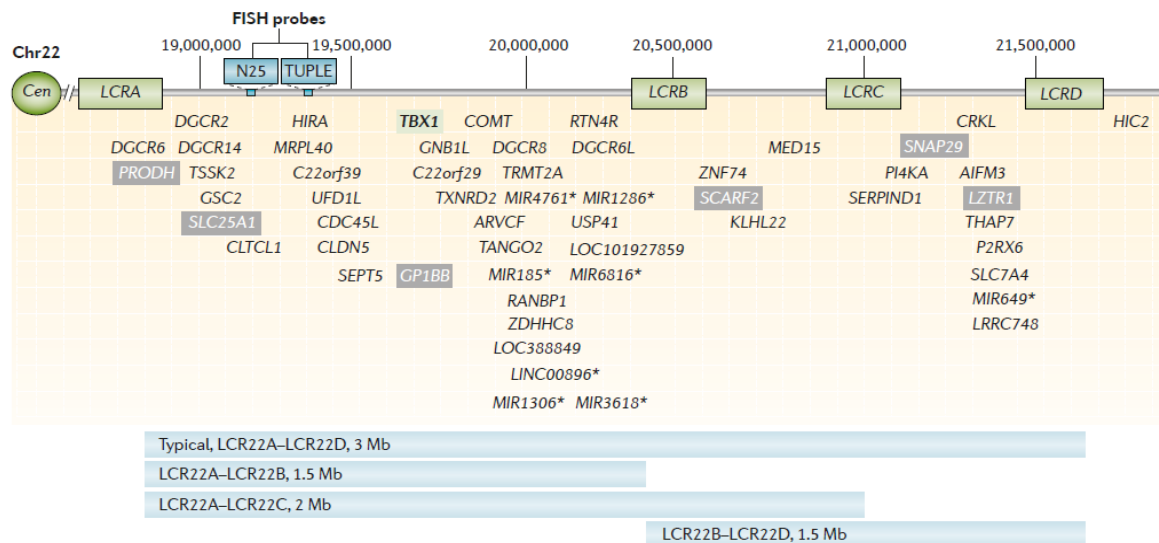
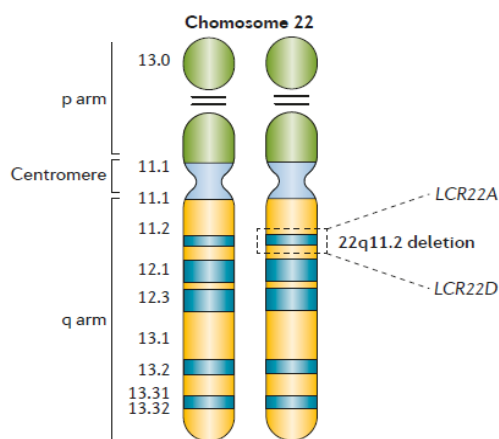
- Compared with A-D deletions (13%)



Wspólne cechy kliniczne u pacjentów u których regiony delekcji się nie pokrywają.



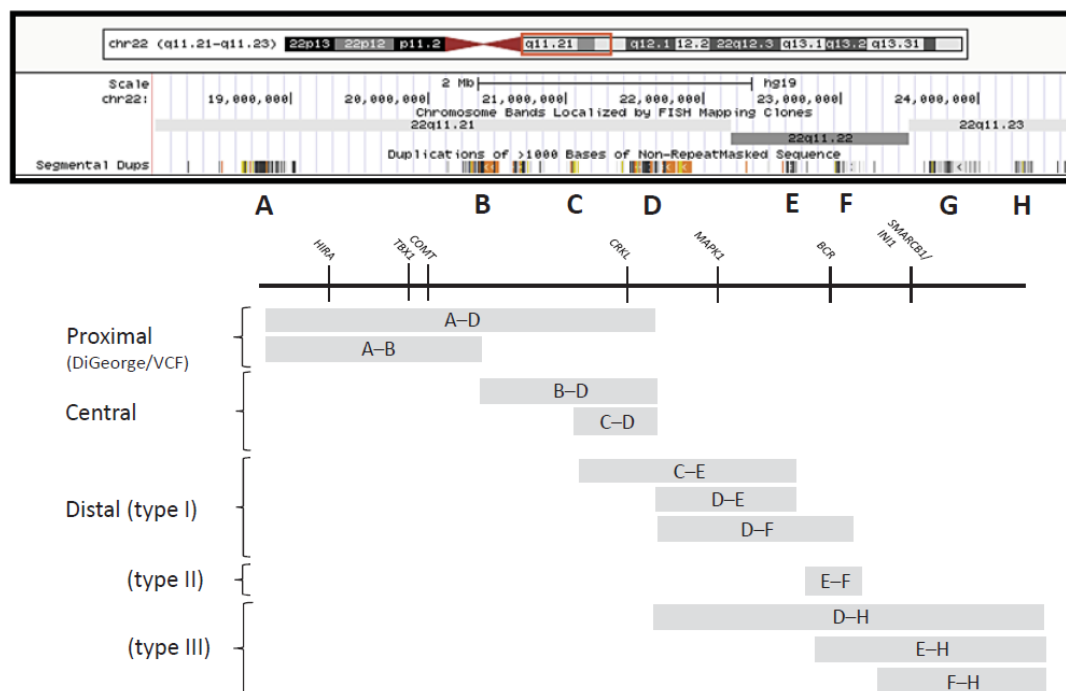
- A-B - 5%
 - A-C - 2%
 - B-D - 4% -
 - C-D - 1% -
 - Inne (miejsca złamania poza regionami LCR) - 2%
- } 5% poza możliwościami detekcji techniką FISH



22q11.21 Deletion Syndromes: A Review of Proximal, Central, and Distal Deletions and Their Associated Features

Rachel D. Burnside

Department of Cytogenetics, Laboratory Corporation of America
Pathology, Research Triangle Park, N.C., USA



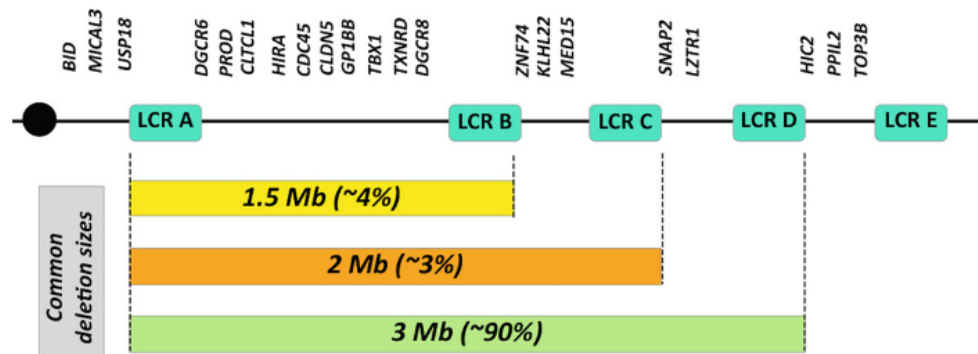


Fig. 1 Schematic overview of the chromosome 22q11.2 region. Centromere is represented by the black circle. LCR22 A to E are illustrated by the green boxes. Horizontal bars below the map represent the most common deletions at 22q11.2 region and their frequencies

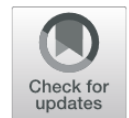
Rozas et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:195
<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1170-x>

Orphanet Journal of
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access

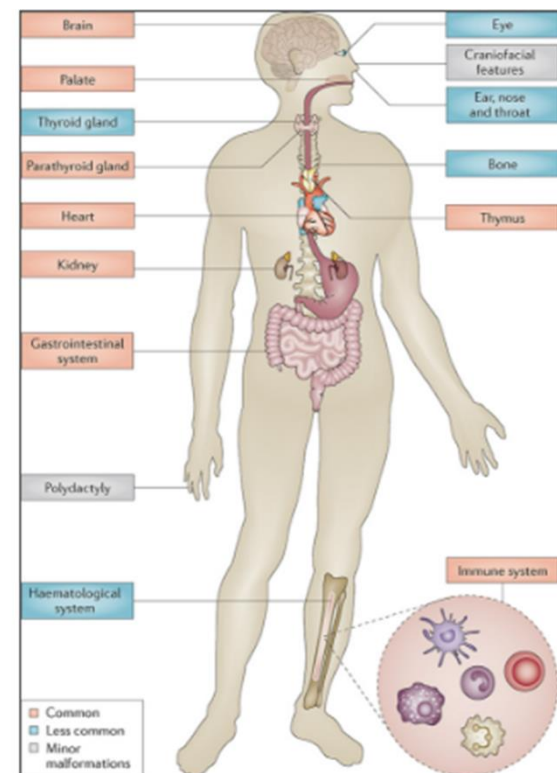
Association between phenotype and deletion size in 22q11.2 microdeletion syndrome: systematic review and meta-analysis



M. Fernanda Rozas¹, Felipe Benavides^{2,4}, Luis León^{2,3} and Gabriela M. Repetto^{2*}

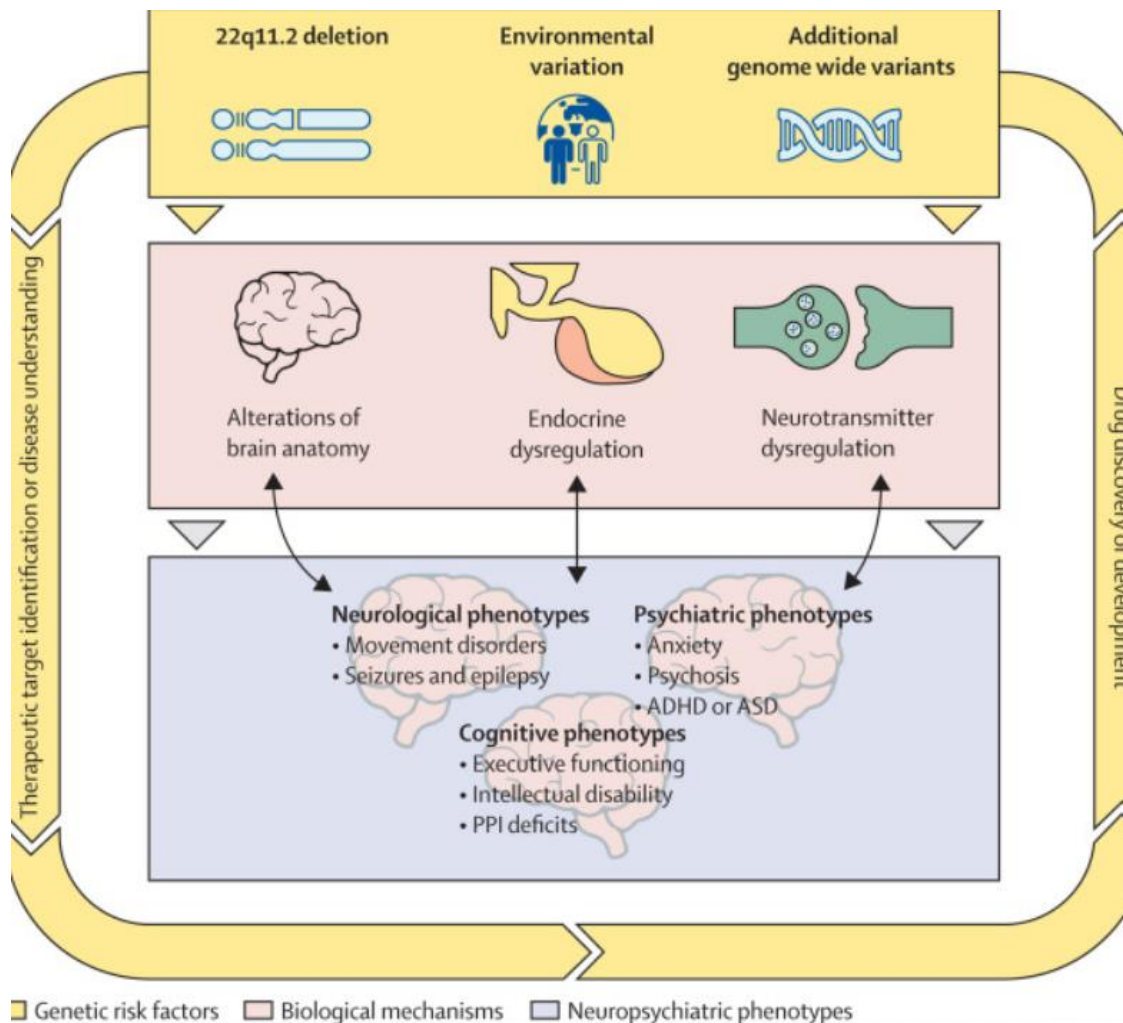
Najczęstsze cechy kliniczne obserwowane w Zespole Delecji 22q11

- Wrodzone wady serca – 76% - 82% chorych
- Nieprawidłowości podniebienia
- Zaburzenia endokrynologiczne
- Nieprawidłowości grasicy i zaburzenia immunologiczne
- Upośledzenie słuchu
- Wada wzroku
- Opóźniony rozwój mowy
- Zaburzenia rozwoju intelektualnego
- Ośrodkowy Układ Nerwowy
- Układ moczowo – płciowy
- Układ pokarmowy
- Przepuklina przeponowa, pępkowa
- Układ kostno – stawowy
- Różne zaburzenia psychiczne
- Choroba Parkinsona o wczesnym początku.



Potencjalne mechanizmy zróżnicowania fenotypowego:

- 1) Mutacje / delecje w genach znajdujących się w regionie 22q11.2 na chromosomie który nie uległ delecji.
- 2) Dodatkowa mutacja / aberracja chromosomowa w innym regionie genomu.
- 3) Mutacje w genach znajdujących się poza regionem 22q11, których produkty regulują ekspresję genów z tego regionu.
- 4) Mutacje somatyczne
- 5) Czynniki epigenetyczne
- 6) Czynniki „ochraniające” (?)



Zróżnicowanie chorób neuropsychiatrycznych

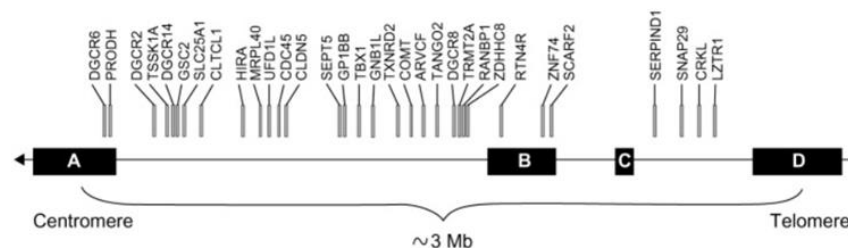
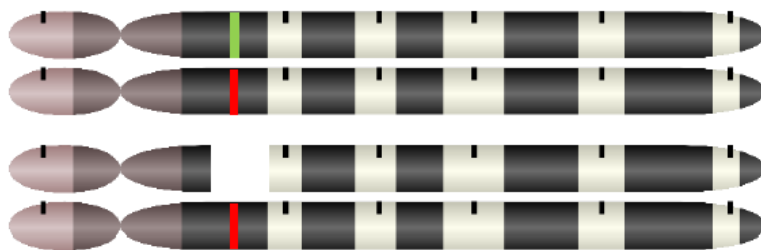
Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome



Janneke R Zinkstok, Erik Boot, Anne S Bassett, Noboru Hiroi, Nancy J Butcher, Claudia Vingerhoets, Jacob A S Vorstman, Therese A M J van Amelsvoort

Potencjalne genetyczne mechanizmy różnicowania fenotypowego:

- 1) Mutacje w genach znajdujących się w regionie 22q11.2 na chromosomie który nie uległ delecji.
- 2) Małe delecje / duplikacje w regionie 22q11.2



Genes in the typically deleted region of chromosome 22.

Note: The typical 3 Mb deletion occurs between the most proximal (LCR22-A) and most distal (LCR22-D) units.

Metoda - SeqCap EZ from Illumina

- Sekwencjonowanie całego regionu 22q11 - 3,65 Mb

UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19) Assembly

move <<< << < > >> >>> zoom in 1.5x 3x 10x base zoom out 1.5x 3x 10x

position/search chr22:18,520,000-22,170,000 gene jump clear size 3,650,001 bp. configure



- 127 pacjentów z delecją 22q11

Analiza rzadkich mutacji eksonowych :

- Każdy z pacjentów był nosicielem od 4 do 18 mutacji (Średnio 8,6) uszkadzających strukturę białka
- Mutacje stwierdzone zostały w 34/48 analizowanych genów
- Analiza korelacji genotypowo – fenotypowej w oparciu o warianty występujące z częstością $<0,02$
- Ocena patogenności (PolyPhen, SIFT)

OPEN

Citation: Human Genome Variation (2016) 3, 15065; doi:10.1038/hgv.2015.65
Official journal of the Japan Society of Human Genetics 2054-345X/16

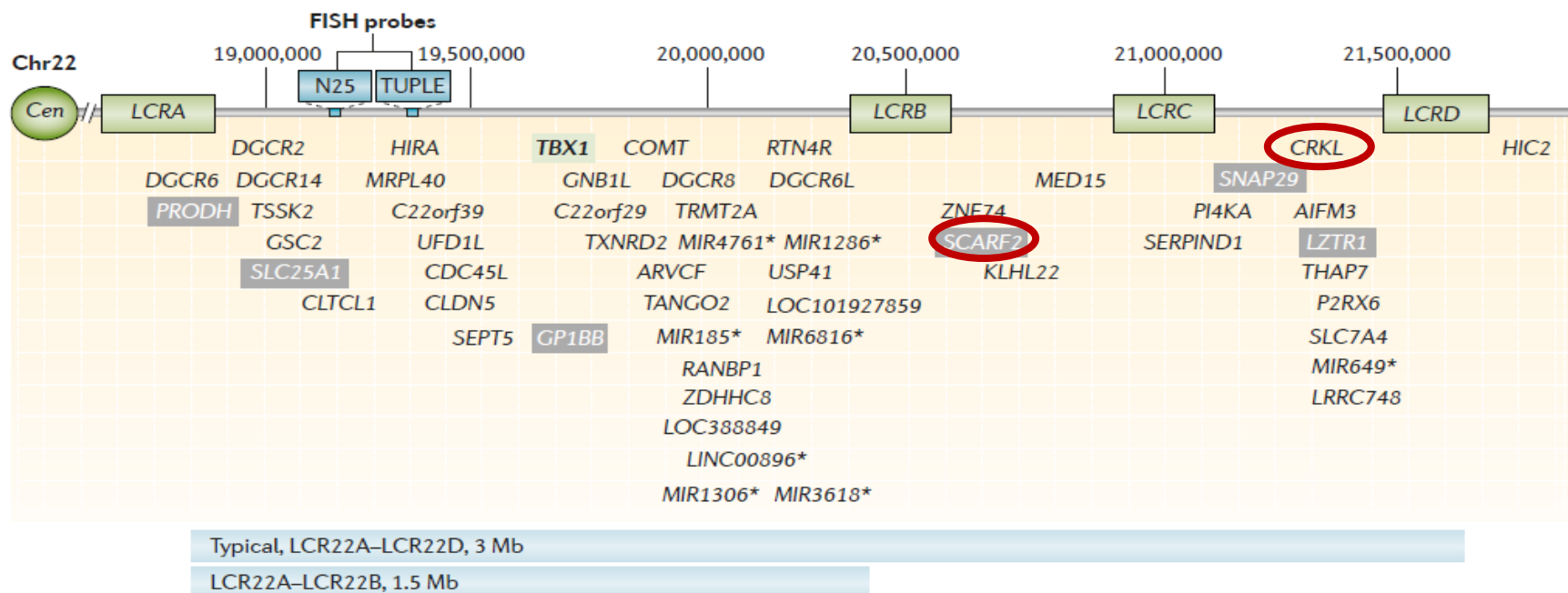


www.nature.com/hgv

ARTICLE

A catalog of hemizygous variation in 127 22q11 deletion patients

Matthew S Hestand¹, Beata A Nowakowska^{1,2}, Elfi Vergaelen¹, Jeroen Van Houdt^{1,3}, Luc Dehaspe³, Joshua A Suhl⁴, Jurgen Del-Favero⁵, Geert Mortier⁶, Elaine Zackai^{7,8}, Ann Swillen¹, Koenraad Devriendt¹, Raquel E Gur⁸, Donna M McDonald-McGinn^{7,8}, Stephen T Warren⁴, Beverly S Emanuel^{7,8} and Joris R Vermeesch¹



REPORT

Mutations in *SCARF2* Are Responsible for Van Den Ende-Gupta Syndrome

Natascia Anastasio,¹ Tawfeg Ben-Omran,^{2,3} Ahmad Teebi,³ Kevin C.H. Ha,^{1,4} Emilie Lalonde,^{1,4} Rehab Ali,² Mariam Almureikhi,² Vazken M. Der Kaloustian,^{1,5} Junhui Liu,¹ David S. Rosenblatt,^{1,5} Jacek Majewski,^{1,4,*} and Loydie A. Jerome-Majewska^{1,5,*}



HHS Public Access

Author manuscript

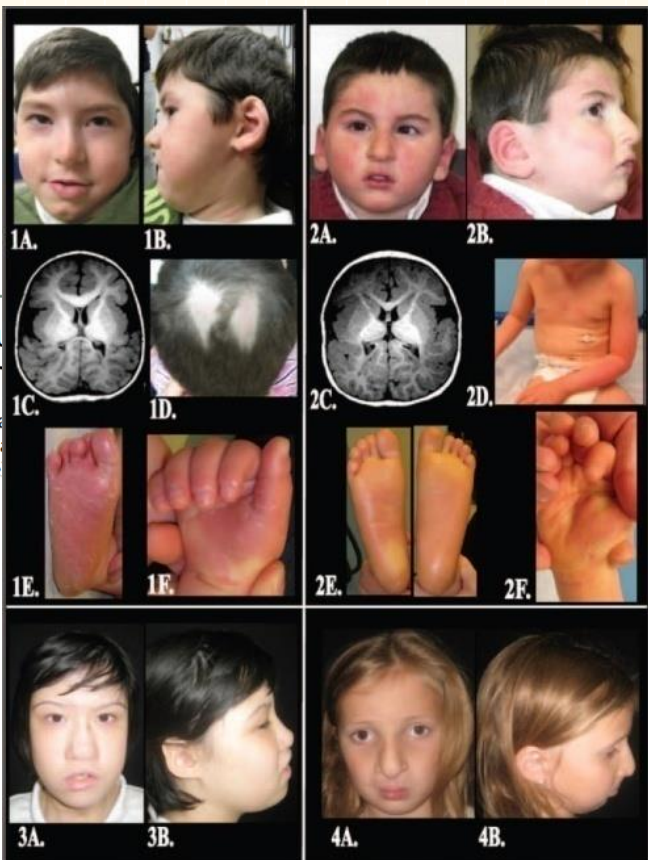
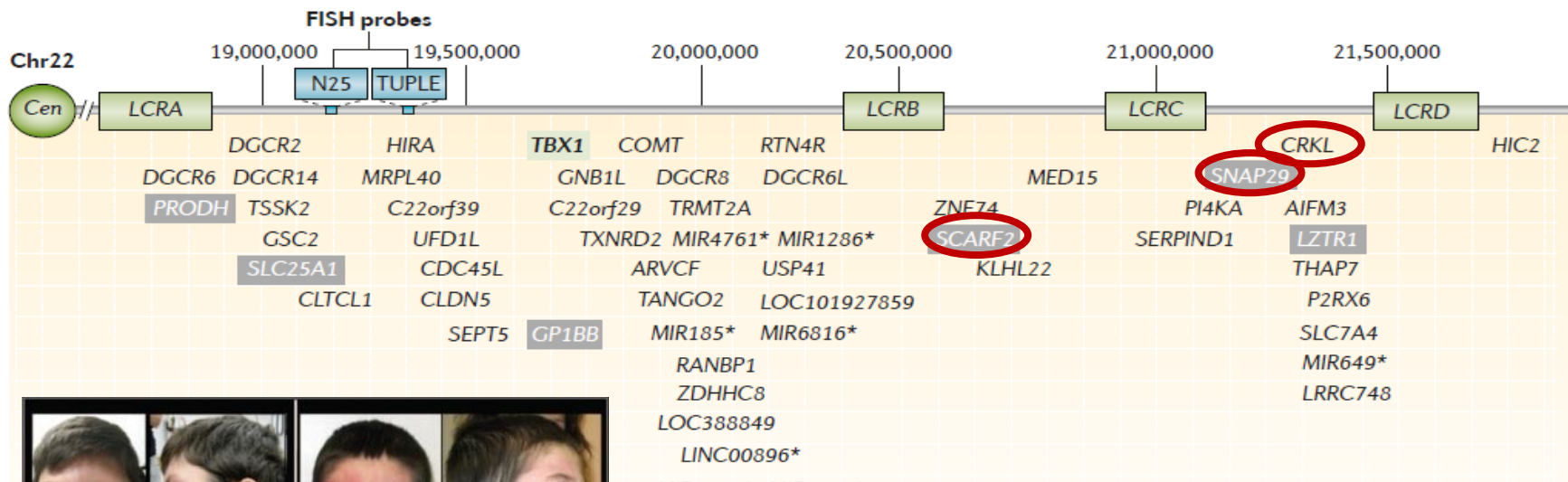
N Engl J Med. Author manuscript; available in PMC 2017 August 17.

Published in final edited form as:

N Engl J Med. 2017 February 23; 376(8): 742–754. doi:10.1056/NEJMoa1609009.

Genetic Drivers of Kidney Defects in the DiGeorge Syndrome

A full list of authors and affiliations appears at the end of the article.



Z. CEDNIK

- Polimikrogyria
- Neuropatia
- Rybia łuska
- Nadmierne rogowacenie skóry stóp i dłoni

Genotype-phenotype correlations

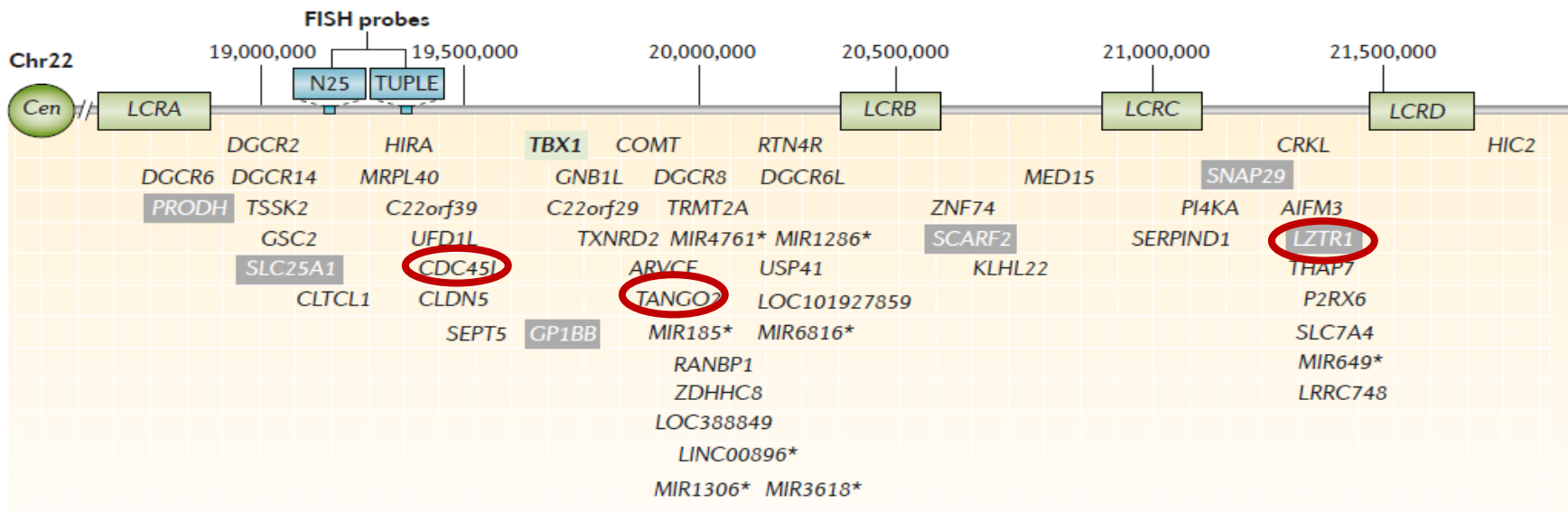


OPEN ACCESS

ORIGINAL ARTICLE

Hemizygous mutations in SNAP29 unmask autosomal recessive conditions and contribute to atypical findings in patients with 22q11.2DS

Donna M McDonald-McGinn,¹ Somayeh Fahiminiya,² Timothée Revil,² Beata A Nowakowska,³ Joshua Suhl,⁴ Alice Bailey,¹ Elisabeth Mlynarski,¹ David R Lynch,⁵ Albert C Yan,⁶ Larissa T Bilaniuk,⁷ Kathleen E Sullivan,⁸ Stephen T Warren,⁴ Beverly S Emanuel,^{1,9} Joris R Vermeesch,¹⁰ Elaine H Zackaj,^{1,9} Loydie A Jerome-Majewska^{2,11}



Typical, LCR22A–LCR22D, 3 Mb

LCR22A–LCR22B, 1.5 Mb

LCR22A–LCR22C, 2 Mb

LCR22B–LCR22D, 1.5 Mb

LCR22C–LCR22D, 0.7 Mb



Mutacje w genie **CDC45**
Meier-Gorlin syndrome
- kraniosynostozy



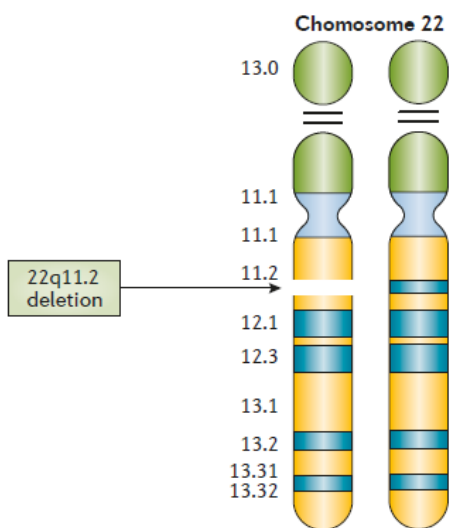
Delecje / Mutacje w genie
TANGO2 nawracające przełomy
metaboliczne,
encefalokardiomiopatia



Mutacje w genie **LZTR1** – „
Noonan-like facial features”

TANGO2 - TRANSPORT AND GOLGI ORGANIZATION 2

Mutations and/or deletions in TANGO2 gene affect glycogen and long-chain fatty acid metabolism and mitochondrial ATP production



TANGO2

- Metabolic Encephalomyopathy
- Rhabdomyolysis
- Cardiac arrhythmias
- Neurodegeneration
- Hearing Loss
- Thyroid disease
- Hypoglycemia
- Seizures
- Dystonia
- Sudden death

REPORT

Bi-allelic Truncating Mutations in TANGO2 Cause Infancy-Onset Recurrent Metabolic Crises with Encephalocardiomyopathy

Laura S. Kremer,^{1,2,13} Felix Distelmaier,^{3,13} Bader Alhaddad,^{1,13} Maja Hempel,^{4,13} Arcangela Iuso,^{1,2} Clemens Küpper,^{5,6,7} Chris Mühlhausen,⁸ Reka Kovacs-Nagy,¹ Robin Satanovskij,¹ Elisabeth Graf,² Riccardo Berutti,² Gertrud Eckstein,² Richard Durbin,⁹ Sascha Sauer,^{10,11} Georg F. Hoffmann,¹² Tim M. Strom,^{1,2} René Santer,⁸ Thomas Meitinger,^{1,2,6,*} Thomas Klopstock,^{5,6,7,13} Holger Prokisch,^{1,2,13} and Tobias B. Haack^{1,2,13}

REPORT

Recurrent Muscle Weakness with Rhabdomyolysis, Metabolic Crises, and Cardiac Arrhythmia Due to Bi-allelic TANGO2 Mutations

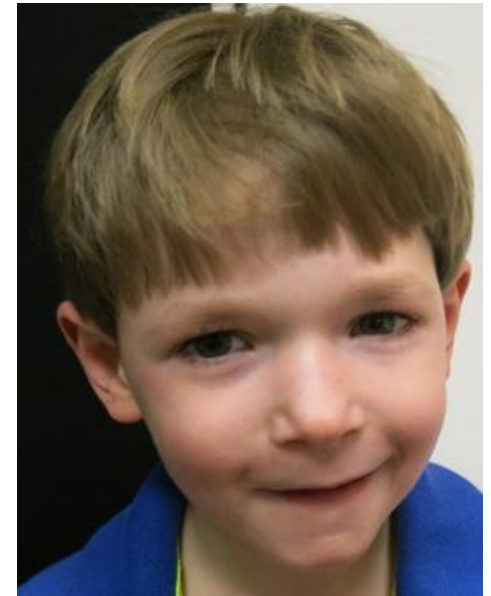
Seema R. Lalani,^{1,21,*} Pengfei Liu,^{1,2,21} Jill A. Rosenfeld,^{1,21} Levi B. Watkin,^{3,4,21} Theodore Chiang,⁵ Magalie S. Leduc,^{1,2} Wenmiao Zhu,² Yan Ding,⁵ Shujuan Pan,¹ Francesco Vetrini,² Christina Y. Miyake,⁶ Marwan Shinawi,⁷ Tomasz Gambin,¹ Mohammad K. Eldomery,¹ Zeynep Hande Coban Akdemir,¹ Lisa Emrick,⁸ Yael Wilnai,⁹ Susan Schelley,⁹ Mary Kay Koenig,¹⁰ Nada Memon,¹¹ Laura S. Farach,¹² Bradley P. Coe,¹³ Mahshid Azamian,¹ Patricia Hernandez,¹ Gladys Zapata,¹ Shalini N. Jhangiani,^{1,5} Donna M. Muzny,^{1,5} Timothy Lotze,^{3,8} Gary Clark,^{3,8} Angus Wilfong,^{3,8} Hope Northrup,¹² Adekunle Adesina,¹⁴ Carlos A. Bacino,¹ Fernando Scaglia,¹ Penelope E. Bonnen,¹ Jane Crosson,¹⁵ Jessica Duis,¹⁶ Gustavo H.B. Maegawa,^{16,17} David Coman,¹⁸ Anita Inwood,¹⁸ Jim McGill,¹⁸ Eric Boerwinkle,^{5,19} Brett Graham,¹ Art Beaudet,¹ Christine M. Eng,^{1,2} Neil A. Hanchard,^{1,3} Fan Xia,^{1,2} Jordan S. Orange,^{3,4} Richard A. Gibbs,^{1,5} James R. Lupski,^{1,3,5,20} and Yaping Yang^{1,2,*}

The American Journal of Human Genetics 98,
347–357, February 4, 2016

Index Patient

A child who at age 5 years had a Sudden Unexplained Death in Childhood (SUDC) with a history of :

- *an incomplete vascular ring sans surgical intervention or ECG abnormalities,*
- *submucous cleft palate (SMCP),*
- *bilateral mixed hearing loss,*
- *hypotonia,*
- *microcephaly,*
- *brisk deep tendon reflexes,*
- *episodic dystonia,*
- *dysarthria,*
- *hypocalcemia,*
- *hypothyroidism,*
- *hypoglycemia*



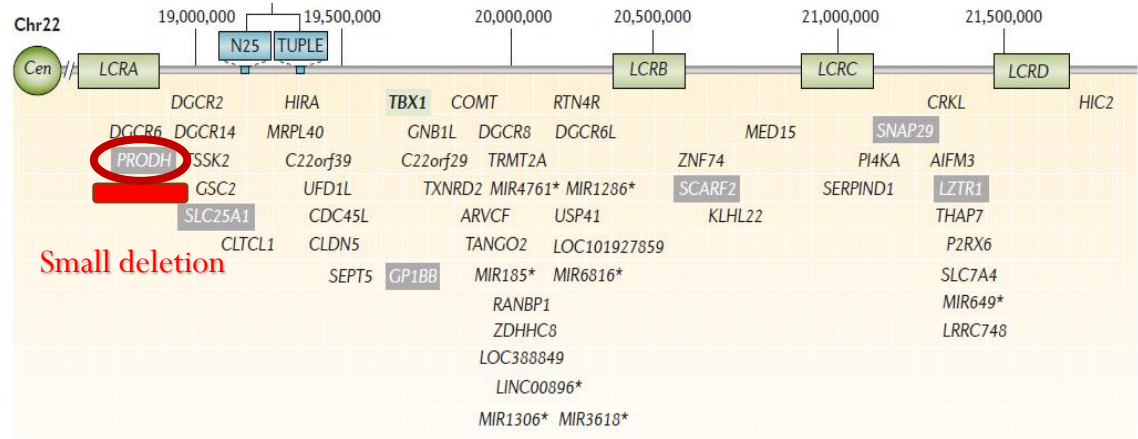
Patients	Deletion / Mutation	gnomAD
Patient 1 (index patient)	del 3-9 ex	0.00062
Patient 2	del 3-9 ex	0.00062
Patient 3	NM_001283129:c.C158G:p.S53X	0.0064
Patient 4	NM_001283129:c.C158G:p.S53X	0.0064
Patient 5	NM_001283179:c.T549G:p.D183E	0.0036
Patient 6	NM_001283148:c.C700T:p.R234W	0.0087
Patient 7	NM_001283179:c.G442A:p.E148K	0.0025



PROD_H:

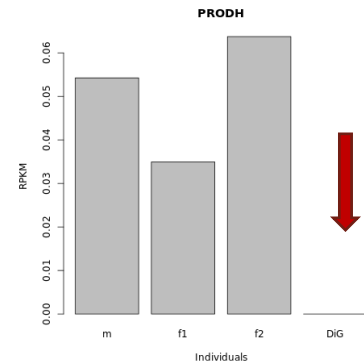
13 years old, male - average IQ

- Delayed speech
- Congenital heart disease (ASD, VSD)
- Hypotonia
- Dental problems
- Recurrent infections
- Thrombocytopenia
- Hypothyroidism
- Velopharyngeal insufficiency
- Typical dysmorphia



Proline level: ~600 micromol/L

High risk for schizophrenia



RNA-Seq - Expression

PROD_H mutations and hyperprolinemia in a subset of schizophrenic patients

Hélène Jacquet^{1,†}, Grégory Raux^{1,†}, Florence Thibaut^{1,2}, Bernadette Hegetsweiller³, Emmanuelle Houy^{1,2}, Caroline Demilly², Sadeq Haouzir², Gabrielle Allio², Gael Fouldrin², Valérie Drouin⁴, Jacqueline Bou¹, Michel Petit^{1,2}, Dominique Campion^{1,2,*} and Thierry Frébourg^{1,4}

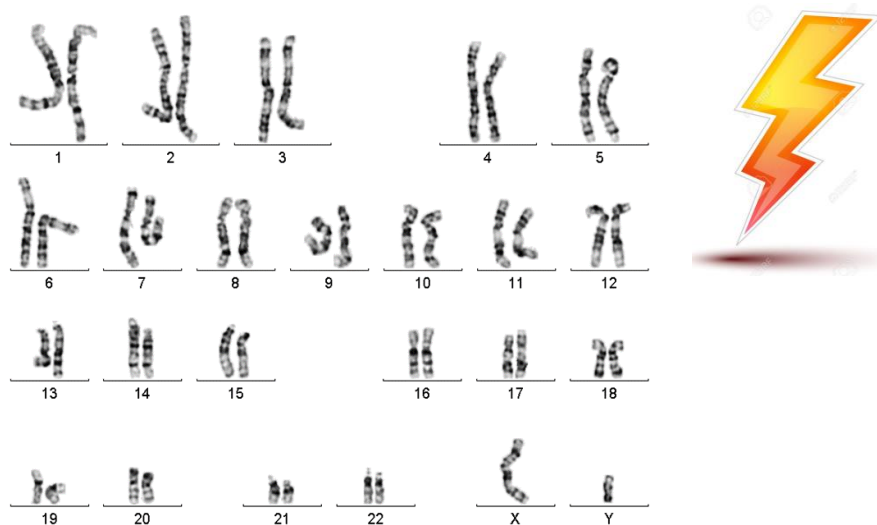
¹INSERM EMI 9906, IRFMP, Faculty of Medicine, 76183 Rouen, France, ²Department of Psychiatry, CH du Rouvray and CHU de Rouen, 76031 Rouen, France, ³Department of Biochemistry and ⁴Department of Genetics, CHU de Rouen, 76031 Rouen, France

Received April 16, 2002; Revised and Accepted July 12, 2002

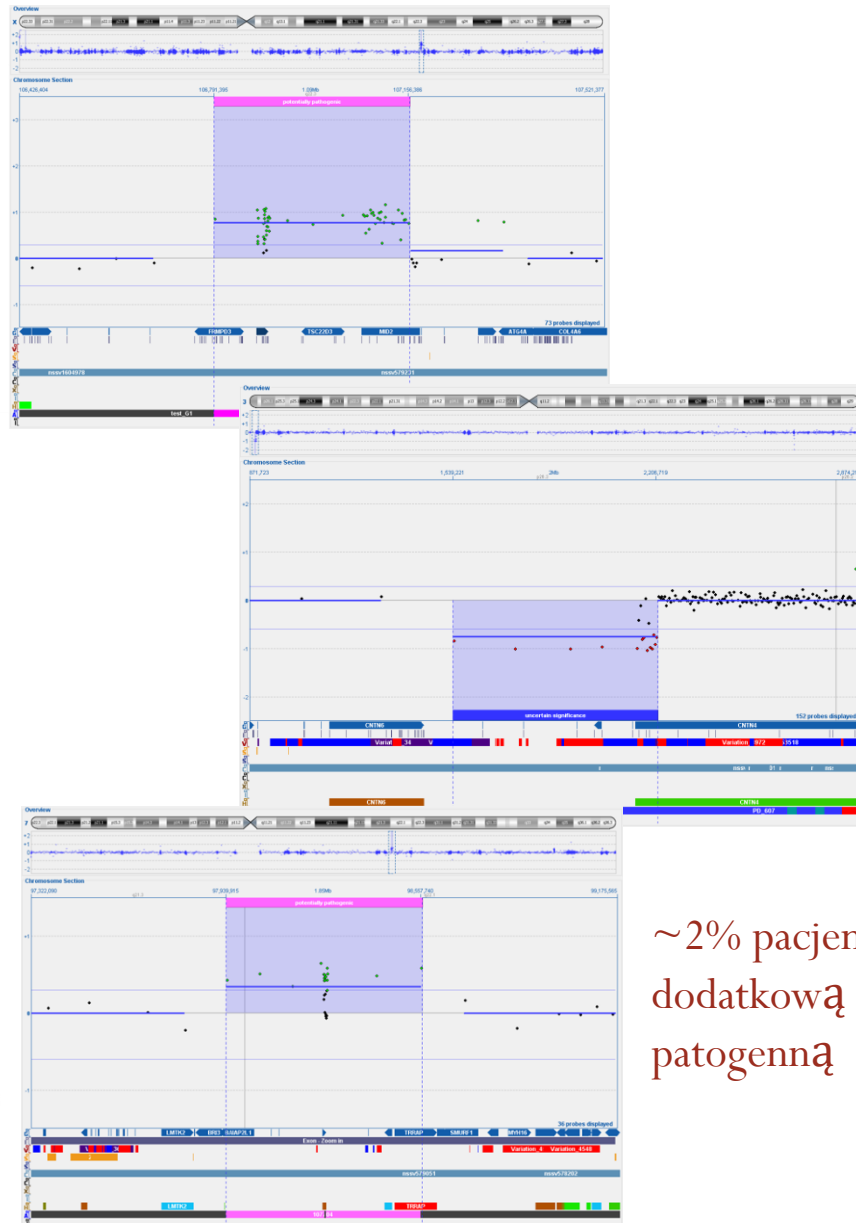
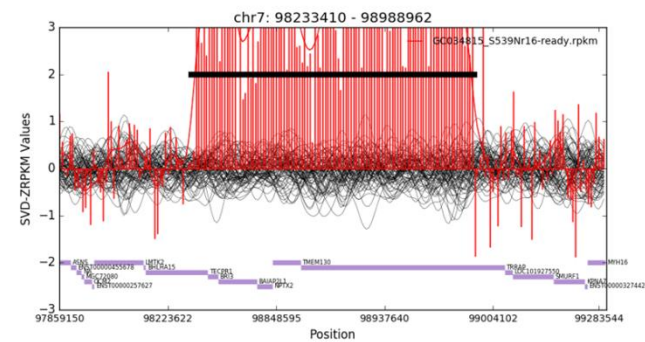
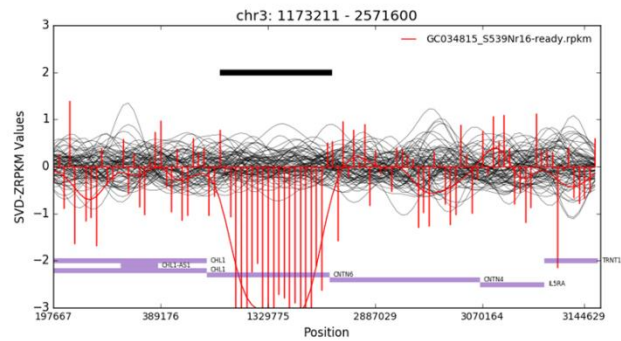
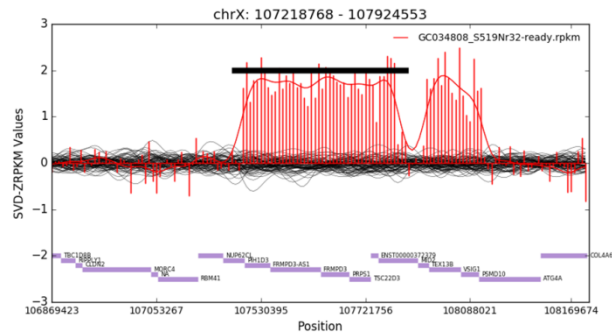
Potencjalne genetyczne mechanizmy różnicowania fenotypowego:

Dodatkowa aberracja chromosomowa lub mutacja w innym regionie genomu.

1. ~120 pacjentów + ~350 - Sekwencjonowanie całego eksomu (WES)
2. 1 617 pacjentów – Sekwencjonowanie całogenomowe (WGS)



Potencjalne „modyfikatory” – dodatkowe aberracje chromosomowe



~2% pacjentów ma dodatkową aberrację patogenną

Potencjalne „modyfikatory” zgodne z fenotypem pacjenta stwierdzone w grupie 86 pacjentów z ZD 22q11

- 7 rzadkich wariantów w genach związanych z wrodzonymi wadami serca
- 5 rzadkich wariantów odpowiadających fenotypowi pacjentów
- 4 warianty o silnej predykcji do chorób nowotworowych

Proof-of-principle study:



HHS Public Access

Author manuscript

Am J Psychiatry. Author manuscript; available in PMC 2018 May 01.

Published in final edited form as:

Am J Psychiatry. 2017 November 01; 174(11): 1054–1063. doi:10.1176/appi.ajp.2017.16121417.

Rare genome-wide copy number variation and expression of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome

A full list of authors and affiliations appears at the end of the article.

Whole-Genome Sequencing Suggests Schizophrenia Risk Mechanisms in Humans with 22q11.2 Deletion Syndrome

Daniele Merico,^{*,1} Mehdi Zarrei,^{*,1} Gregory Costain,^{†,‡} Lucas Ogura,[†] Babak Alipanahi,[§] Matthew J. Gazzellone,^{*} Nancy J. Butcher,[†] Bhooma Thiruvahindrapuram,^{*} Thomas Nalpathamkalam,^{*} Eva W. C. Chow,^{†,*,**} Danielle M. Andrade,^{††,‡‡} Brendan J. Frey,[§] Christian R. Marshall,^{*} Stephen W. Scherer,^{*,§§} and Anne S. Bassett^{†,***,****,†††,‡‡‡,2}

^{*}The Centre for Applied Genomics and Program in Genetics and Genome Biology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, M5G 0A4 Canada, [†]Clinical Genetics Research Program and ^{†††}Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, M5S 2S1 Canada, [†]Medical Genetics Residency Training Program, University of Toronto, Ontario, M5S 1A8 Canada, [§]Department of Electrical and Computer Engineering, University of Toronto, Ontario, M5S 2E4 Canada, ^{**}Department of Psychiatry University of Toronto, Ontario, M5T 1R8 Canada, ^{††}Division of Neurology, Department of Medicine, University of Toronto, Ontario, M5S 1A8 Canada, and ^{§§}McLaughlin Centre and Department of Molecular Genetics, University of Toronto, Toronto, Ontario, M5G 0A4 Canada, ^{‡‡}Epilepsy Genetics Program, Toronto Western Hospital, University Health Network and University of Toronto, Toronto, Ontario, M5T 2S8 Canada, ^{***}Department of Psychiatry, and Toronto General Research Institute, and ^{****}The Dalglish Family Hearts and Minds Clinic for 22q11.2 Deletion Syndrome, Toronto General Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, M5G 2C4 Canada

RESEARCH ARTICLE

Whole-genome sequencing suggests mechanisms for 22q11.2 deletion-associated Parkinson's disease

Nancy J. Butcher^{1,2,3a}, Daniele Merico⁴, Mehdi Zarrei⁴, Lucas Ogura¹, Christian R. Marshall^{4,5}, Eva W. C. Chow^{1,2,6}, Anthony E. Lang^{3,7,8,9,10}, Stephen W. Scherer^{3,4,5}, Anne S. Bassett^{1,2,3,6,11,12,13,14,*}

¹ Clinical Genetics Research Program, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada, ² Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada, ³ Institute of Medical Science, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, ⁴ The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada, ⁵ Applied Genomics and Program in Genetics and Genome Biology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada, ⁶ McLaughlin Centre and Department of Molecular Genetics, University of Toronto, Ontario, Canada, ⁷ Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, ⁸ Division of Neurology, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, ⁹ Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, ¹⁰ Toronto Western Hospital Research Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada, ¹¹ Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada, ¹² Toronto General Research Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada, ¹³ The Dalglish 22q Clinic for Adults with 22q11.2 Deletion Syndrome, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada, ¹⁴ Division of Cardiology, Department of Medicine, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

Rare genome-wide copy number variation and expression of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome

A full list of authors and affiliations appears at the end of the article.

Abstract

Objective—22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) is associated with a >20-fold increased risk for developing schizophrenia. The aim of this study was to identify additional genetic factors (i.e., “second hits”) that may contribute to schizophrenia expression.

Methods—Through an international consortium we obtained DNA samples from 329 psychiatrically phenotyped subjects with 22q11.2DS. Using a high-resolution microarray platform and established methods to assess copy number variation (CNV), we compared the genome-wide burden of rare autosomal CNV, outside of the 22q11.2 deletion region, between two groups: with and, at age ≥ 25 years, without a psychotic disorder. We assessed whether genes overlapped by rare CNVs were over-represented in functional pathways relevant to schizophrenia.

Results—Rare CNVs overlapping one or more protein-coding genes revealed significant between-group differences. For rare exonic duplications, six of 19 gene-sets tested were enriched in the schizophrenia group; genes associated with abnormal nervous system phenotypes remained significant in a step-wise logistic regression model ($p=0.00062$) and showed significant

- Większa liczba dodatkowych duplikacji
- W tych duplikacjach 41 genów związanych z systemem nerwowym które wchodzi w interakcje z genami z regionu 22q11

Schizofrenia i dodatkowe duplikacje

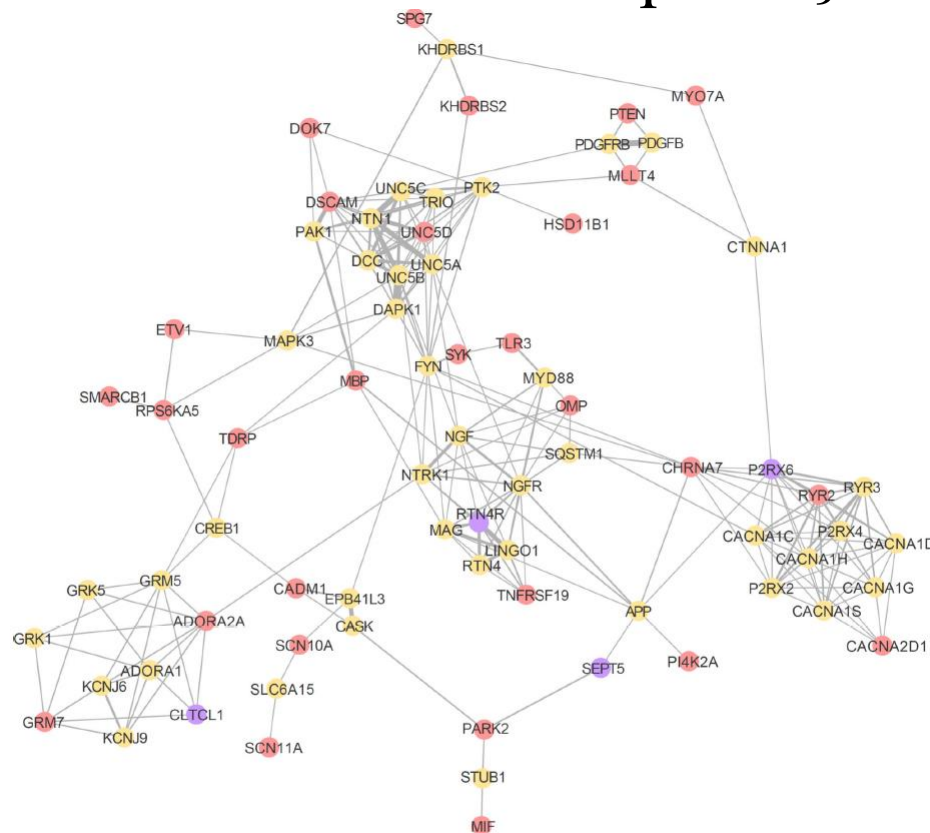


Figure 1. Gene interaction proximity network based on physical and pathway interactions

Genome-Wide Association Study to Find Modifiers for Tetralogy of Fallot in the 22q11.2 Deletion Syndrome Identifies Variants in the *GPR98* Locus on 5q14.3

Tingwei Guo, PhD; Gabriela M. Repetto, MD; Donna M. McDonald McGinn, MS, CGC; Jonathan H. Chung, PhD; Hiroko Nomaru, PhD; Christopher L. Campbell, PhD; Anna Blonska, MD, PhD; Anne S. Bassett, MD; Eva W.C. Chow, MD; Elisabeth E. Mlynarski, PhD; Ann Swillen, PhD; Joris Vermeesch, PhD; Koen Devriendt, MD, PhD; Doron Gothelf, MD; Miri Carmel, PhD; Elena Michaelovsky, PhD; Maude Schneider, PhD; Stephan Eliez, MD, PhD; Stylianos E. Antonarakis, MD, PhD; Karlene Coleman, MS, CGC; Aoy Tomita-Mitchell, PhD; Michael E. Mitchell, MD; M. Cristina Digilio, MD; Bruno Dallapiccola, MD; Bruno Marino, MD; Nicole Philip, MD; Tiffany Busa, MD; Leila Kushan-Wells, MS; Carrie E. Bearden, PhD; Malgorzata Piotrowicz, MD, PhD; Wanda Hawula, MS; Amy E. Roberts, MD; Flora Tassone, PhD; Tony J. Simon, PhD; Esther D.A. van Duin, MS; Thérèse A. van Amelsvoort, MD, PhD; Wendy R. Kates, PhD; Elaine Zackai, MD; H. Richard Johnston, PhD; David J. Cutler, PhD; A.J. Agopian, PhD; Elizabeth Goldmuntz, MD; Laura E. Mitchell, PhD; Tao Wang, PhD; Beverly S. Emanuel, PhD; Bernice E. Morrow, PhD;

on behalf of the International 22q11.2 Consortium/Brain and Behavior Consortium*

Circ Cardiovasc Genet. 2017 Oct;10(5).

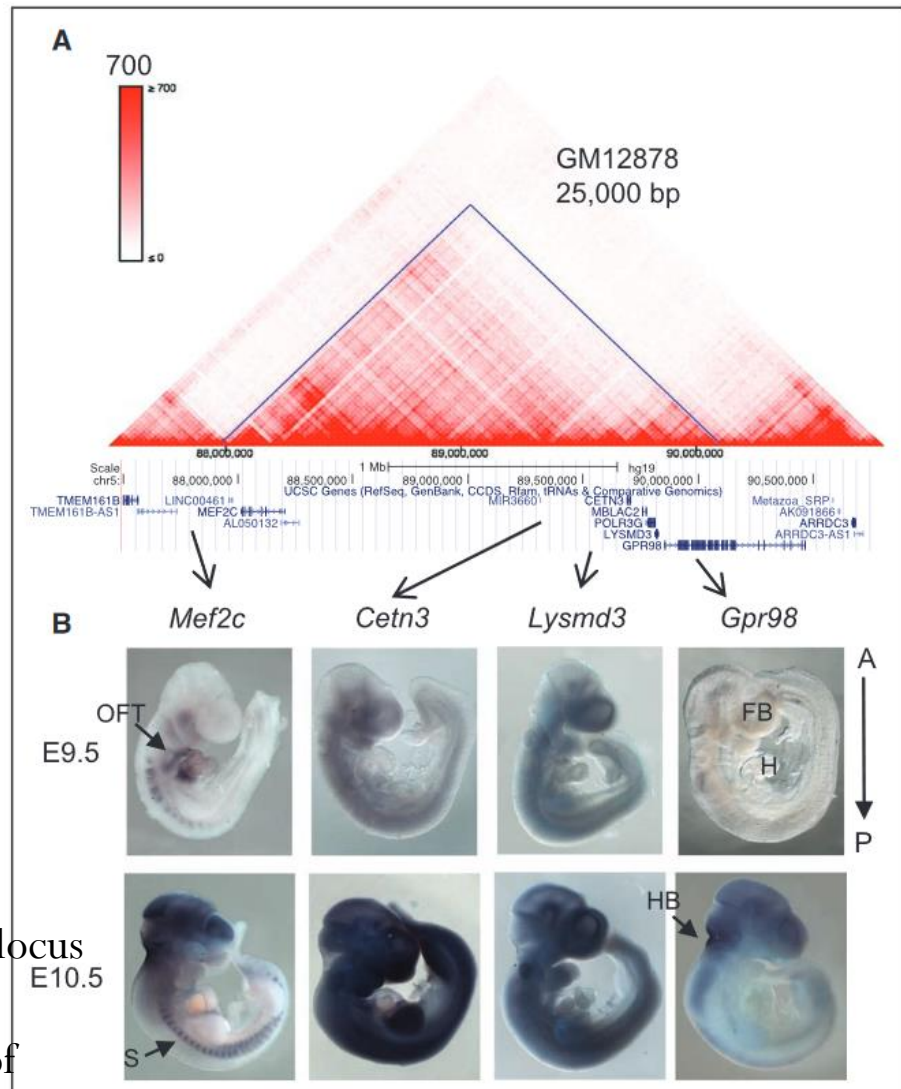
1224 pacjentów z delecją 22q11

MEF2C

TBX1 - might act in the same genetic pathway as MEF2C

Tbx1 may be a negative regulator of Mef2c

This suggests that genetic variants in the 5q14.3 locus that may be associated with MEF2C expression levels could act as genetic modifiers of 22q11.2DS



Wnioski :

1. Przyczyny zmienności fenotypowej u pacjentów z zespołem delecji 22q11 mogą mieć bardzo różne podłoże genetyczne
2. Różnorodność genetyczna badanego regionu 22q11 jest dużo wyższa niż początkowo zakładaliśmy.
3. Pełny opis kliniczny pacjentów jest niezbędny do prawidłowej analizy rzadkich zmian.