



Institute
of Mother and Child

Analiza wyników badań cytogenetycznych w praktyce

BEATA NOWAKOWSKA

ZESPÓŁ PRACOWNI CYTOGENETYKI,

ZAKŁAD GENETYKI MEDYCZNEJ, IMID



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

Cytogenetyka

Dział genetyki zajmujący się badaniem chromosomów. Koncentruje się zarówno na kształcie jak i liczbie chromosomów oraz na ich dziedziczeniu.

Rola i znaczenie badań cytogenetycznych :

- *pre- i postnatalne rozpoznanie chorób i zespołów uwarunkowanych aberracjami chromosomowymi*
- *identyfikacja rodzin ryzyka genetycznego*
- *poznawania etiologii i patomechanizmu chorób genetycznych*

Metody cytogenetyki klasycznej - KARIOTYP

Tjio J.H; Levan A. (1956). "The chromosome number of man". Hereditas. 42: 1–6.

➤ *Klasyczne badanie cytogenetyczne - opiera się na analizie chromosomów w stadium **metafazy***

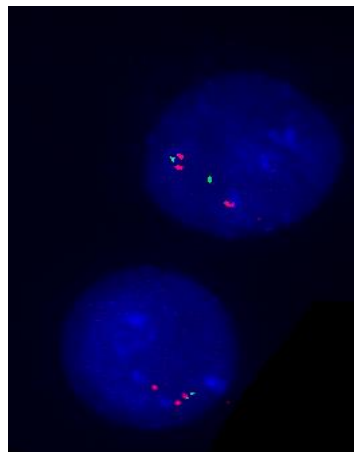
Metody cytogenetyki molekularnej

- *cytogenetyka molekularna - umożliwia badanie materiału genetycznego w stadium **interfazy***

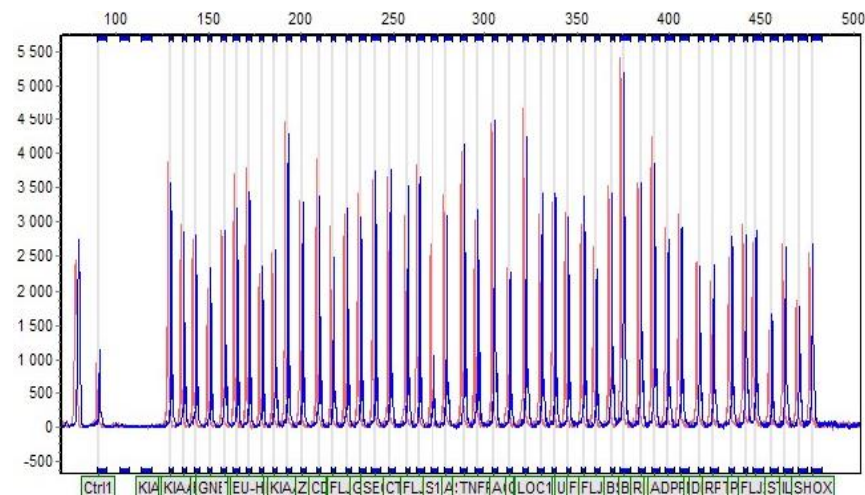
Metody analizy genomu w diagnostyce medycznej



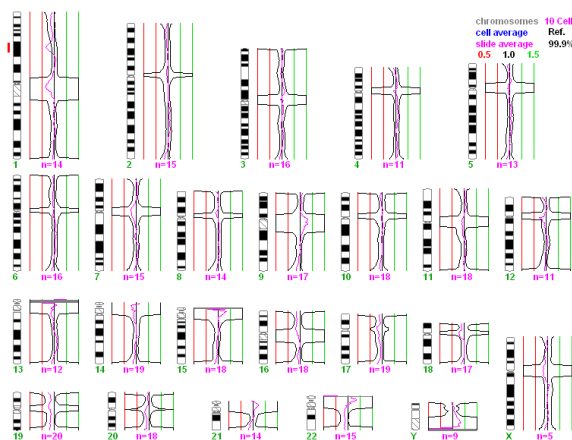
Klasyczne metody oceny
kariotypu >5 Mbp



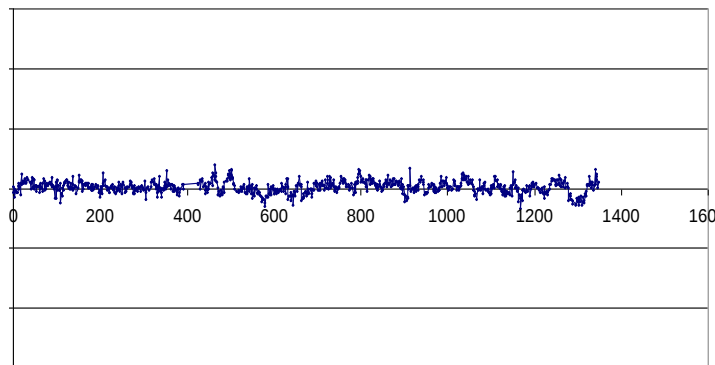
FISH - 40-250 kbp



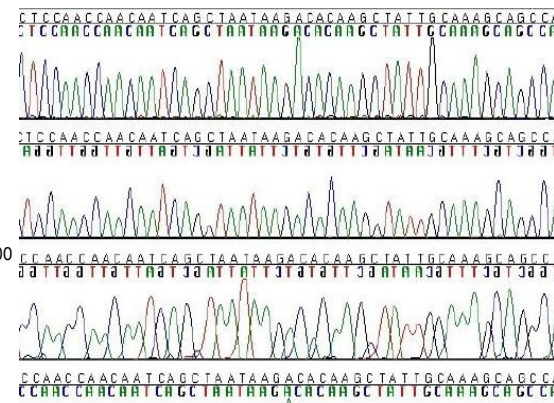
MLPA - 40-60 pz



HR-CGH >3 Mbp

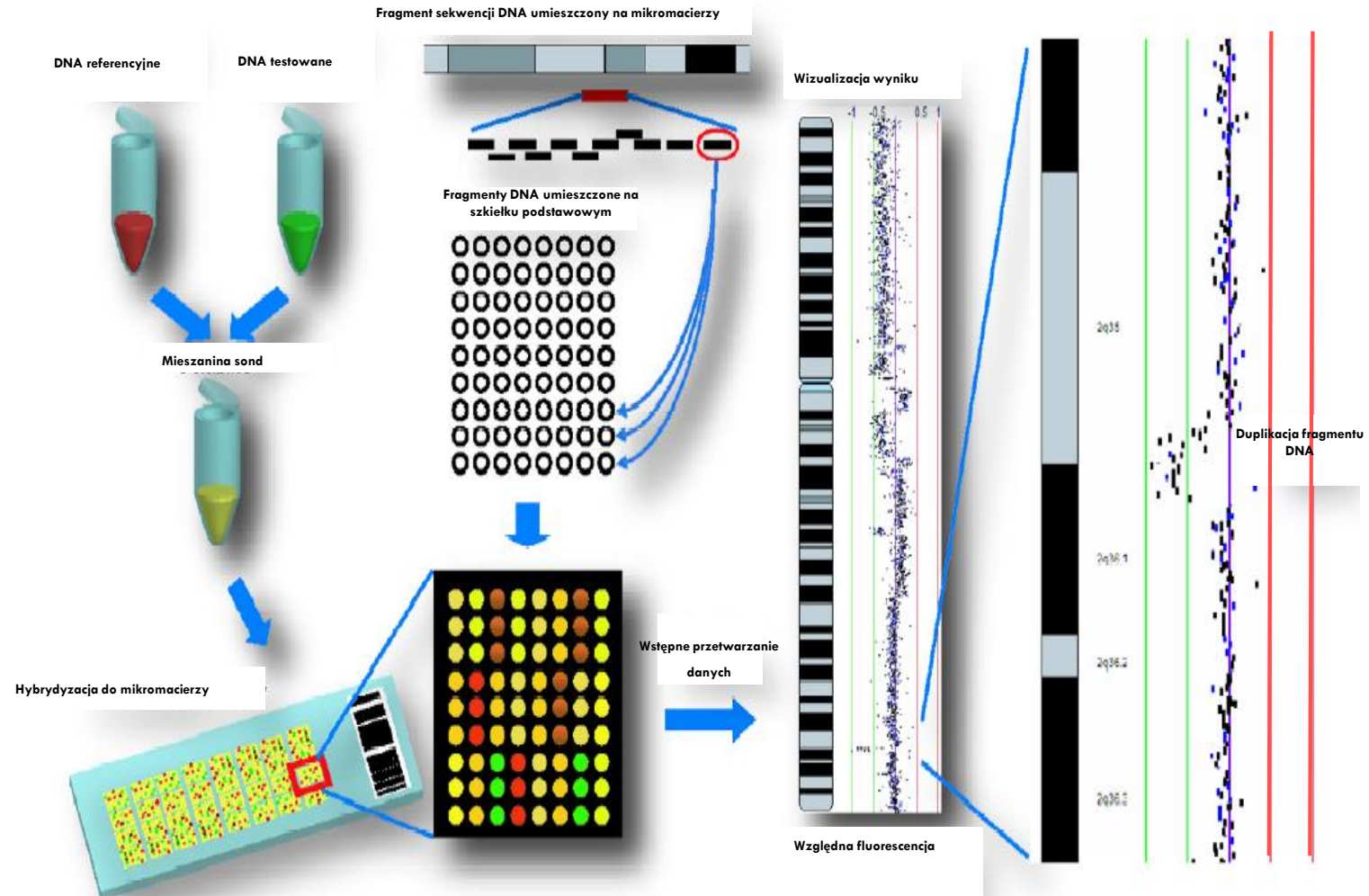


Mikromacierze CGH – 1 Mbp – 20 pz



Sekwencjonowanie DNA- 1 pz

Schemat analizy DNA genomowego techniką mikromacierzy CGH:



CNV- Copy Number Variations

Zmiany liczby kopii fragmentów DNA
łagodne CNVs oraz **patogenne CNVs**
indel (insertion or deletion)

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:

- ❑ 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

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

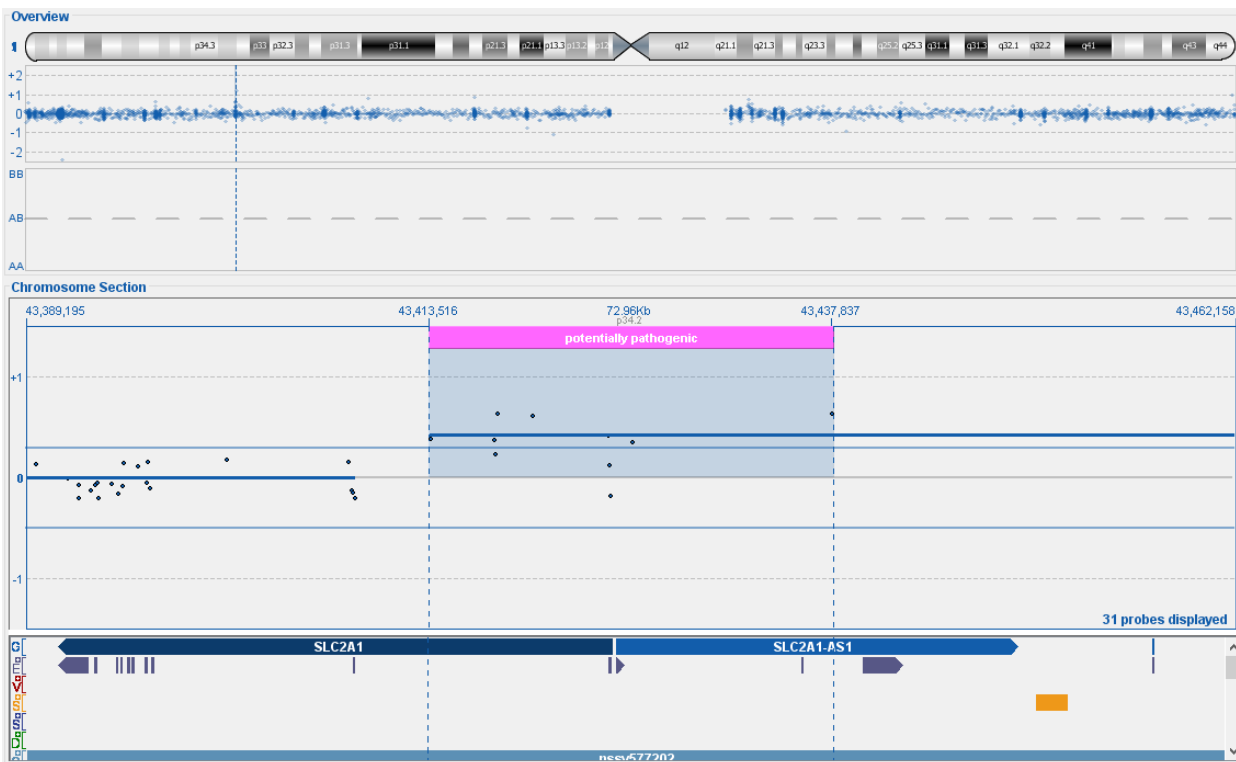
- **Rodzicielskie pochodzenie CNV**

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 patogene
- 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

10- letni chłopiec, opóźnienie rozwoju mowy, padaczka, wady kończyn dolnych
arr[hg19] 1p34.2(43,413,516-43,437,837)x3



Mutacje w genie *SLC2A1* opisywane były u pacjentów z padaczką idiopatyczną (OMIM 614847)¹, dziecięcą padaczką nieświadomości (ORPHA:64280)², dziedziczną kriohydrocytozą z obniżonym poziomem stomatyny (OMIM 608885)¹, encefalopatią spowodowaną niedoborem GLUT1 (OMIM 606777)¹, napadową dyskinezą wywoływaną wysiłkiem (OMIM 612126)¹ oraz napadową choreoatetozą dystoniczną z epizodyczną ataksją i spastycznością (OMIM 601042)¹.

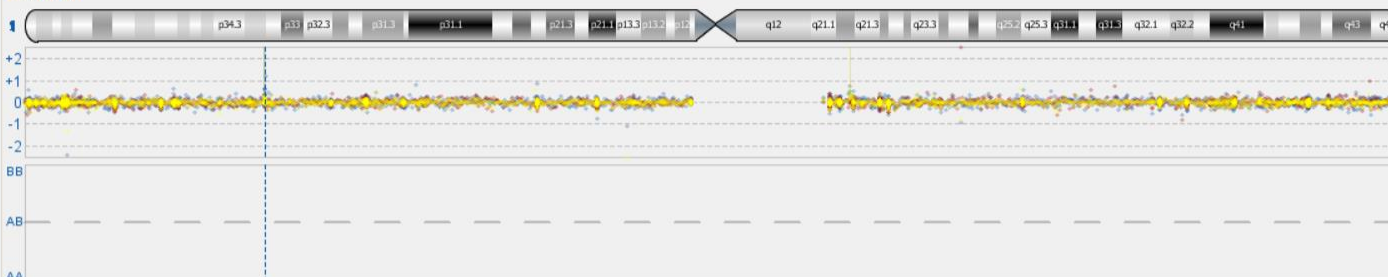
OGT ISCA OK EFSA 2

Load Classify Report Finish

hg19

Genomic View Table View CNVs/SNPs Database Management Population Analysis Cartagenia BENCH

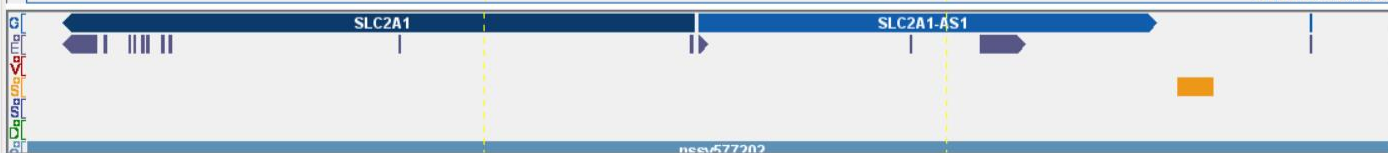
Overview



Chromosome Section



93 probes displayed



Raw Normalised Smoothed Display Filtered?

Sample Information

Experiment: Sample (F) / Reference

Sample ID: 109671

Phenotype:

FE File: US84703597_257517724545_105

Design: 075177 (075177)

Edit

Customise

Mapped Probes: 58790/61538

X-Separation: 0.011902395

DLR Spread: 0.1195

Red Signal Intensity: 1,060.888

Green Signal Intensity: 1,039.341

Red Background Mean: 0.7412

Aneuploidy Summary

CNV Regions LOH Regions Target Regions

Chr...	Start	Stop	# P...	Clas...	Size
5	5003...	5014...	23	Unda...	106...
6	259531	293497	9	Unda...	33.9...
12	1167...	1167...	5	Unda...	271b
16	2147...	2169...	47	Unda...	21.5Kb
16	3238...	3378...	23	Unda...	1.4Mb
17	4417...	4469...	43	Unda...	523...
22	1866...	1884...	5	Unda...	186...
22	2146...	2166...	9	Unda...	193...
X	76118	161232	6	Unda...	85.1...
X	4733...	4733...	4	Unda...	4.88Kb

Add

Remove

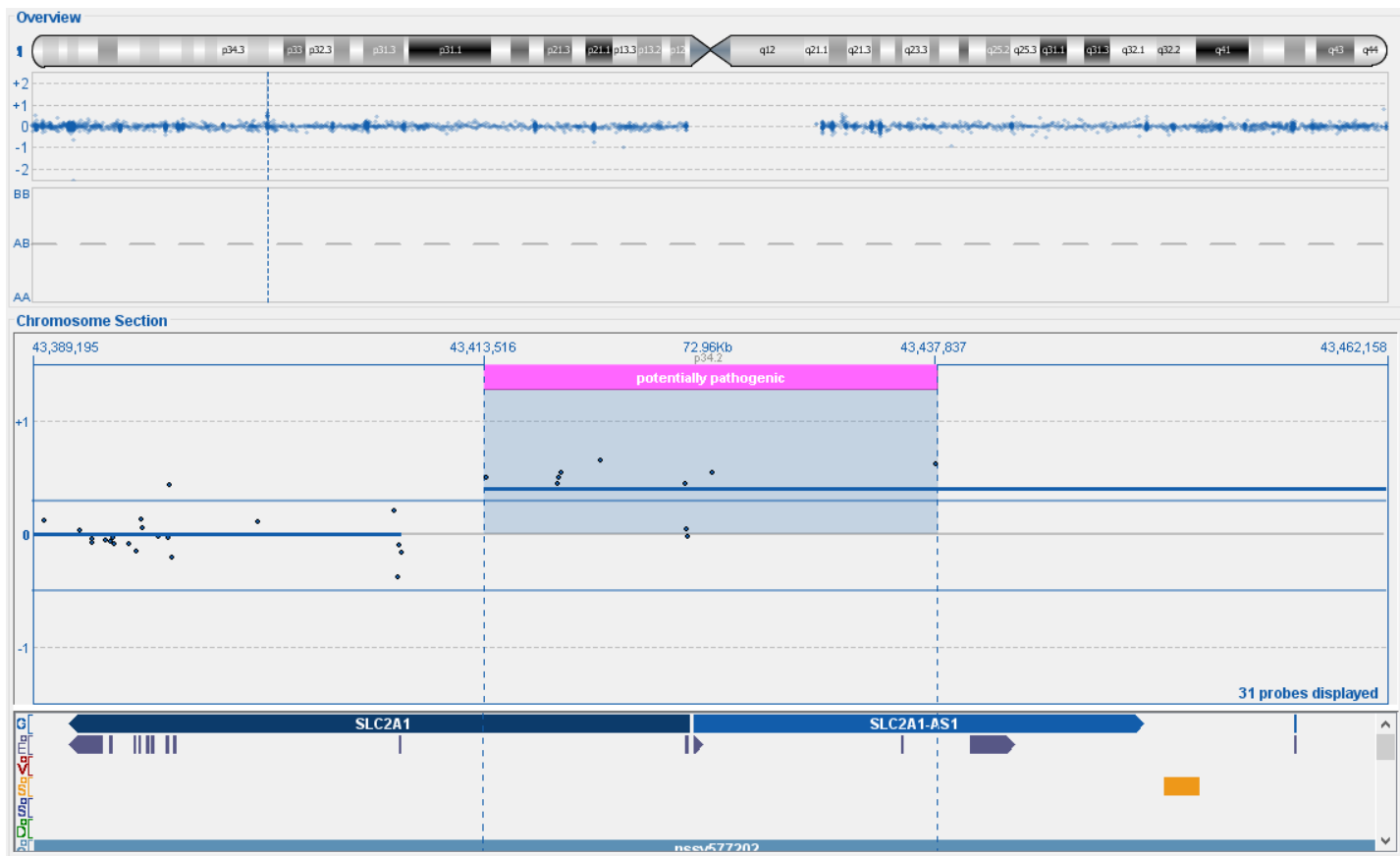
Export

Wpisz tu wyszukiwane słowa

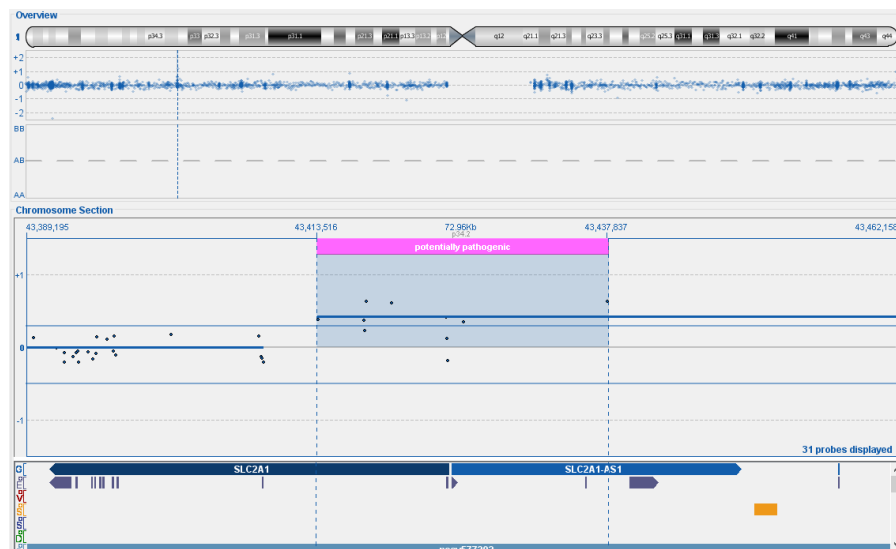


14:36 15.04.2021

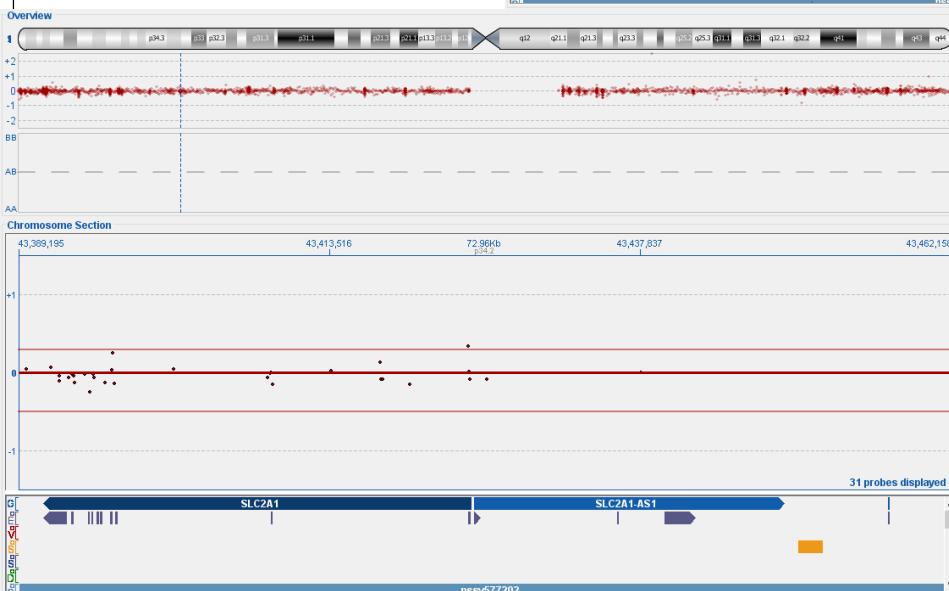
2- letni brat, opóźnienie rozwoju mowy
arr[hg19] 1p34.2(43,413,516-43,437,837)x3



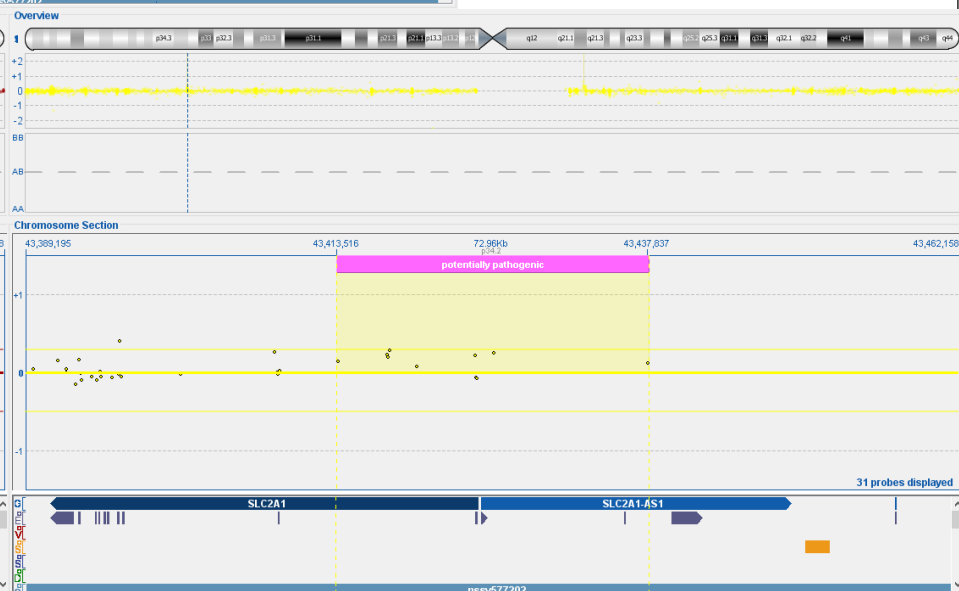
Pacjent



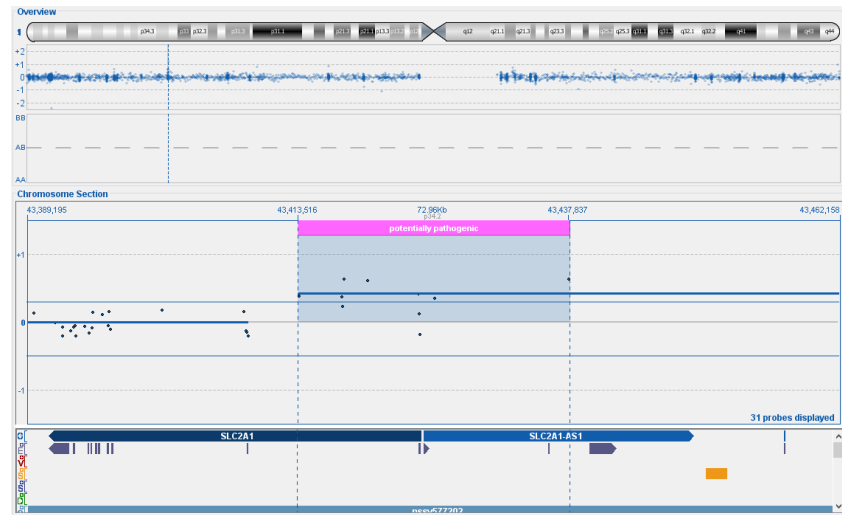
Matka



Ojciec



10- letni chłopiec, opóźnienie rozwoju mowy, padaczka, wady kończyn dolnych
arr[hg19] 1p34.2(43,413,516-43,437,837)x3



Duplikacja w regionie 1p34.2 obejmuje ekson 1 wrażliwego na dawkę genu *SLC2A1* (OMIM 138140)¹. Mutacje w genie *SLC2A1* opisywane były u pacjentów z padaczką idiopatyczną (OMIM 614847)¹, dziećmi z padaczką nieświadomości (ORPHA:64280)², dziedziczną kriohydrocytozą z obniżonym poziomem stomatyny (OMIM 608885)¹, encefalopatią spowodowaną niedoborem GLUT1 (OMIM 606777)¹, napadową dyskinezą wywoływaną wysiłkiem (OMIM 612126)¹ oraz napadową choreoatetozą dystoniczną z epizodyczną ataksją i spastycznością (OMIM 601042)¹. Duplikacja w regionie 1p34.2 należy do zmian o charakterze potencjalnie patogennym. **Pomimo, że duplikacja 1p34.2 została odziedziczona od ojca niewykazującego objawów klinicznych, to najprawdopodobniej jest odpowiedzialna za objawy neurologiczne występujące u pacjenta.**

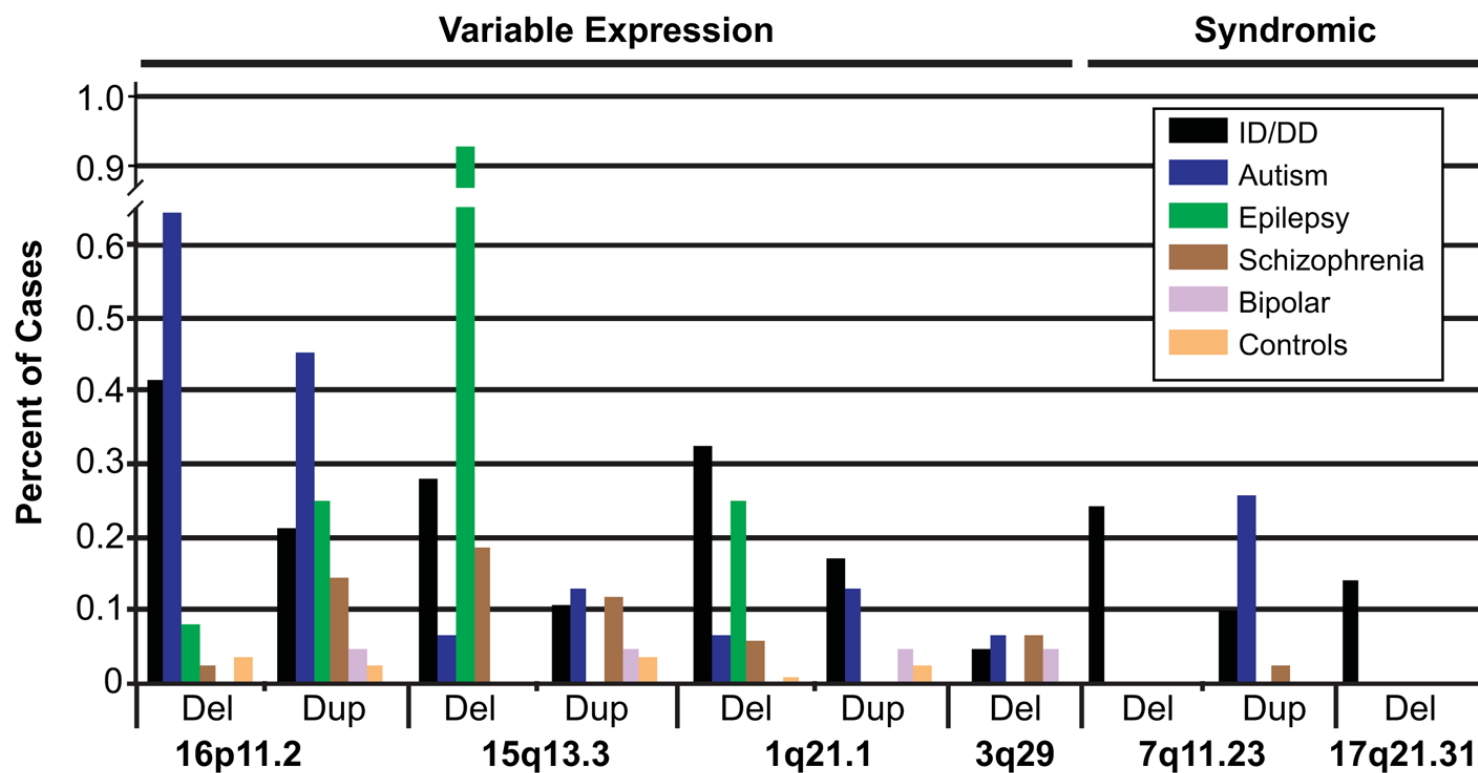
Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities

Nicola Brunetti-Pierri^{1,23}, Jonathan S Berg^{1,23}, Fernando Scaglia^{1,2}, John Belmont¹, Carlos A Bacino^{1,2}, Trilochan Sahoo¹, Seema R Lalani¹, Brett Graham¹, Brendan Lee^{1,3}, Marwan Shinawi¹, Joseph Shen¹, Sung-Hae L Kang¹, Amber Pursley¹, Timothy Lotze⁴, Gail Kennedy^{5,6}, Susan Lansky-Shafer^{5,6}, Christine Weaver^{5,6}, Elizabeth R Roeder⁷, Theresa A Grebe⁸, Georgianne L Arnold⁹, Terry Hutchison¹⁰, Tyler Reimschisel¹¹, Stephen Amato¹², Michael T Geraghty¹³, Jeffrey W Innis¹⁴, Ewa Obersztyn¹⁵, Beata Nowakowska¹⁵, Sally S Rosengren¹⁶, Patricia I Bader¹⁷, Dorothy K Grange¹¹, Sayed Naqvi¹⁸, Adolfo D Garnica¹⁹, Saunder M Bernes²⁰, Chin-To Fong⁹, Anne Summers²¹, W David Walters²², James R Lupski^{1,2}, Pawel Stankiewicz¹, Sau Wai Cheung¹ & Ankita Patel¹

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*



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

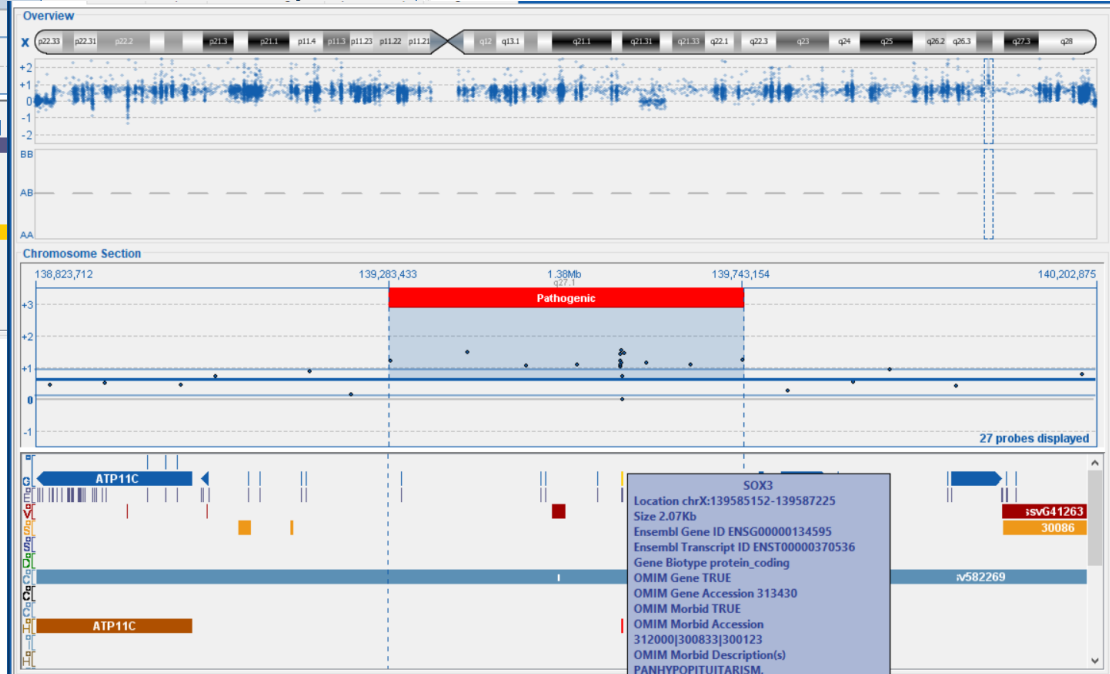
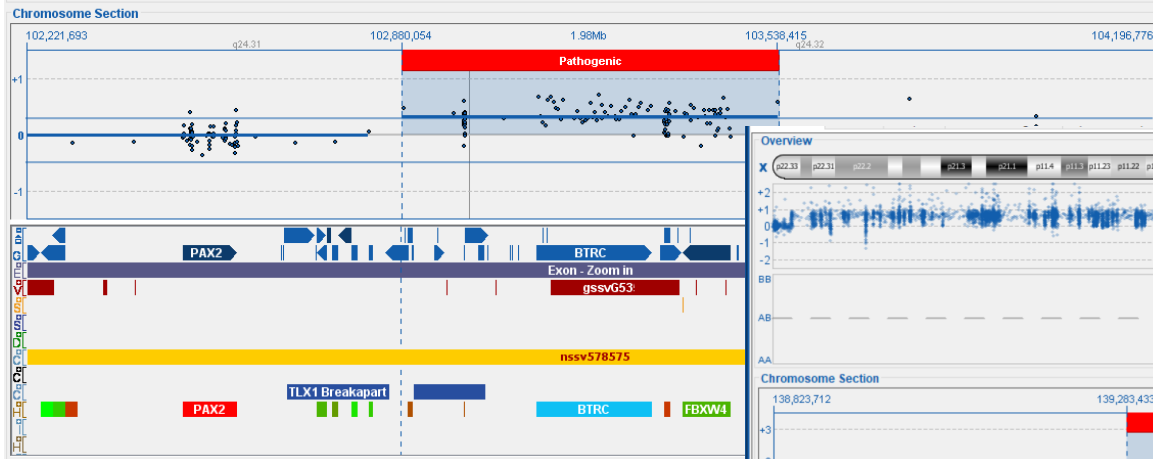
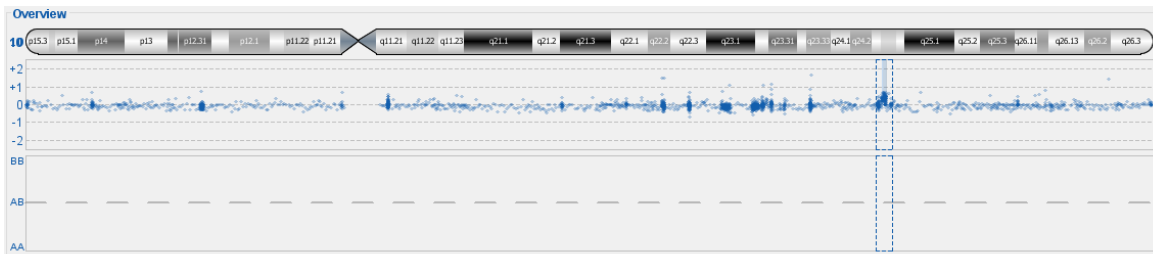
CNV locus	Start (Mbp)	End (Mbp)	RefSeq genes (unique space)	Duplication inheritance ^a	Deletion inheritance ^a
16p11.2	29.56	30.11	28	77.78% (21/27)	36.73% (18/49)
15q13.3	28.92	30.27	8	100% (11/11)	78.79% (26/33)
1q21.1	145.04	145.86	9	75.61% (31/41)	77.78% (28/36)
3q29	197.23	198.84	27	—	28% (4/14)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

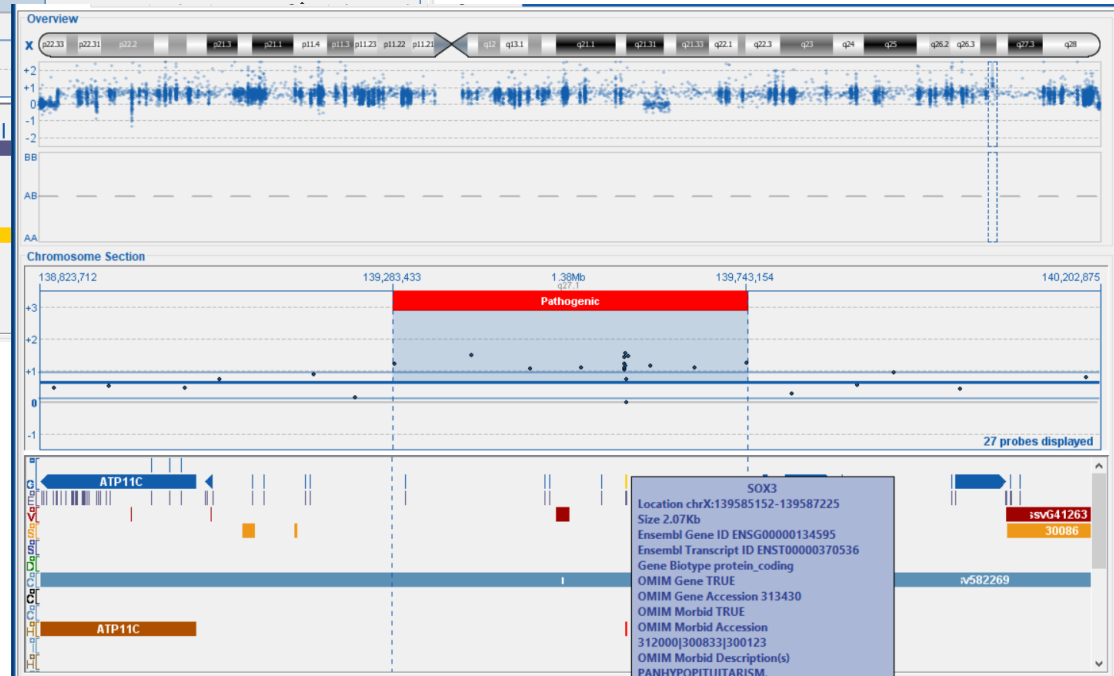
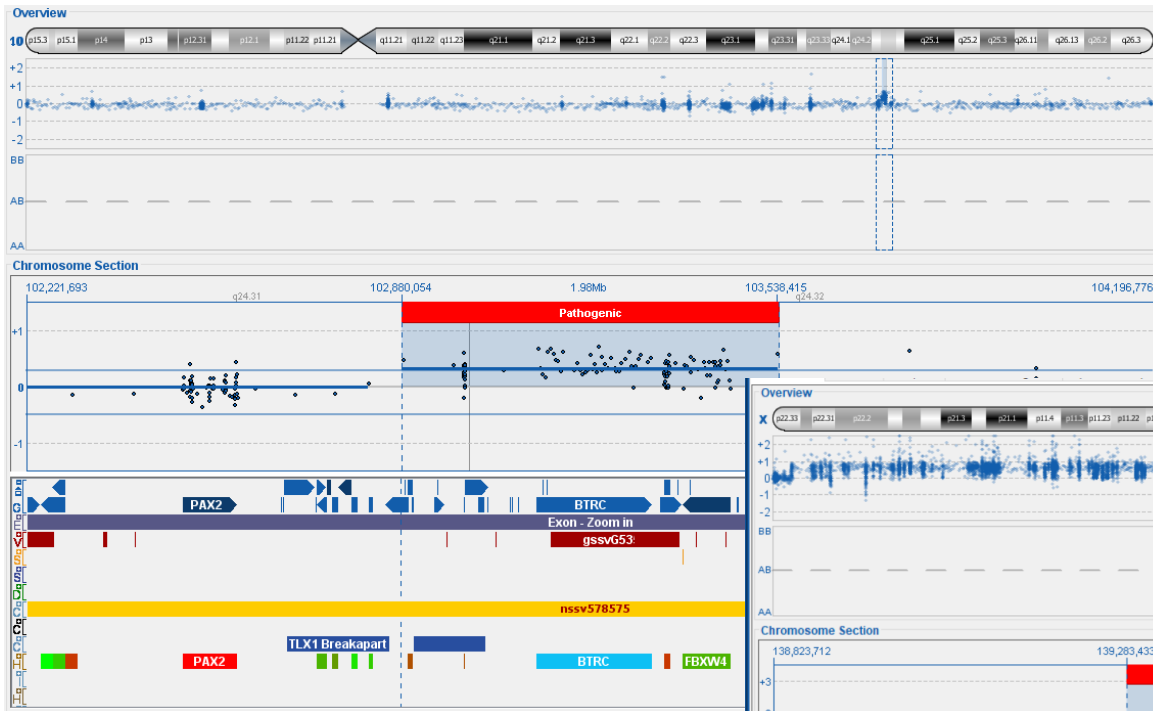
^b 17q21.21 does not demonstrate variable expressivity.

Badanie prenatalne. Wtórne wodogłowie, szerokość komory bocznej 13mm, wklęsły zarys kości czołowych, przepuklina w odcinku krzyżowo-lędźwiowym

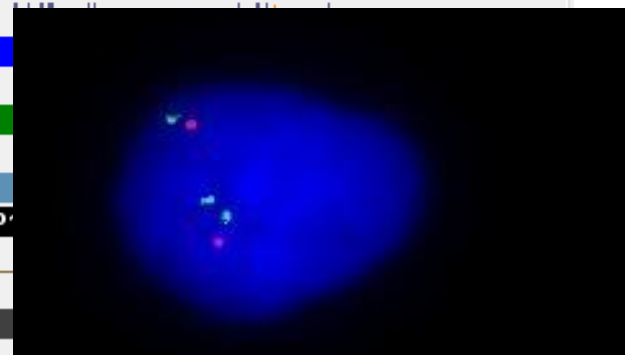
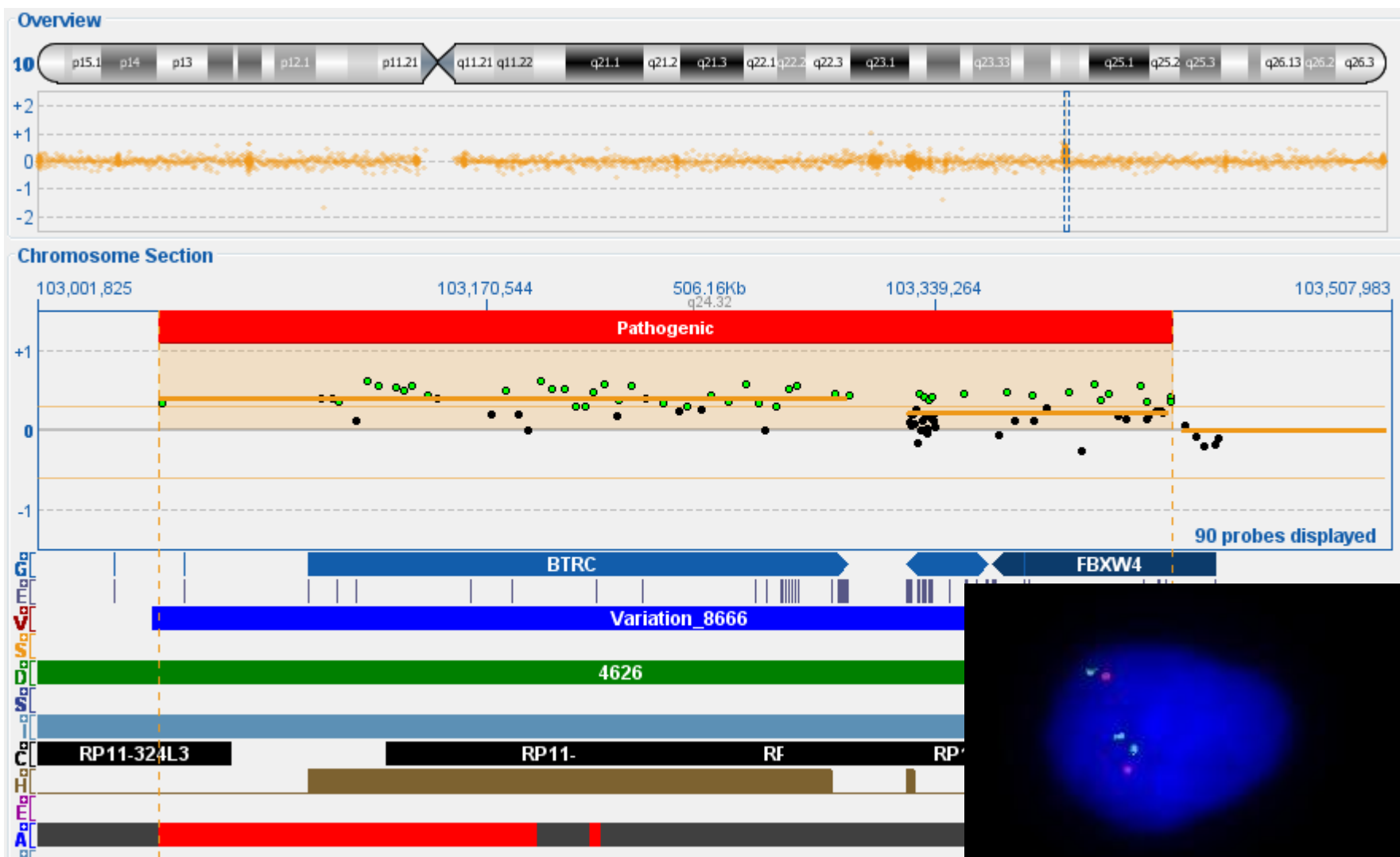


Badanie prenatalne. Wtórne wodogłowie, szerokość komory bocznej 13mm, wklęsły zarys kości czołowych, przepuklina w odcinku krzyżowo-lędźwiowym

OBIE ZMIANY
ODZIEDZICZONE PO
ZDROWEJ **MATCE**



arr[hg18] 10q24.32(103,047,627-103,426,377)x3 ~450kpz



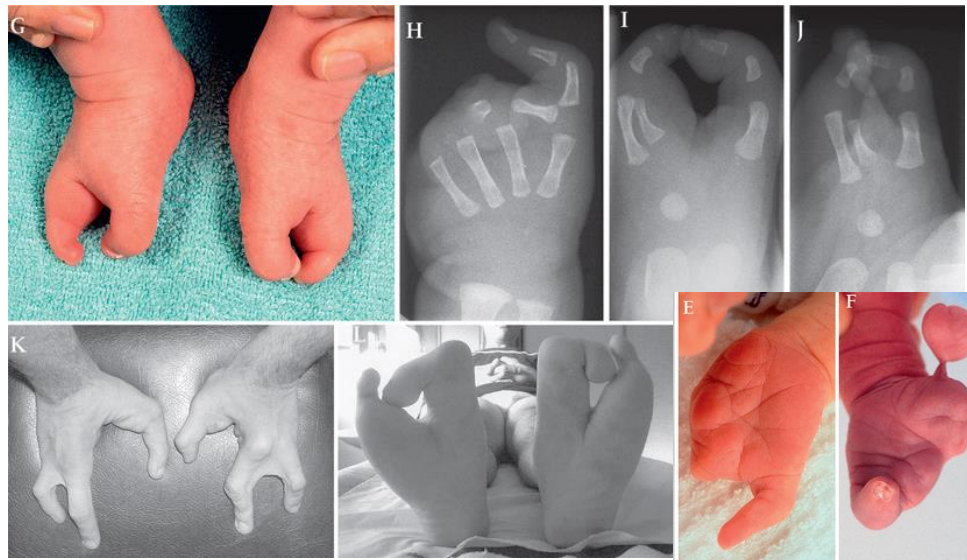
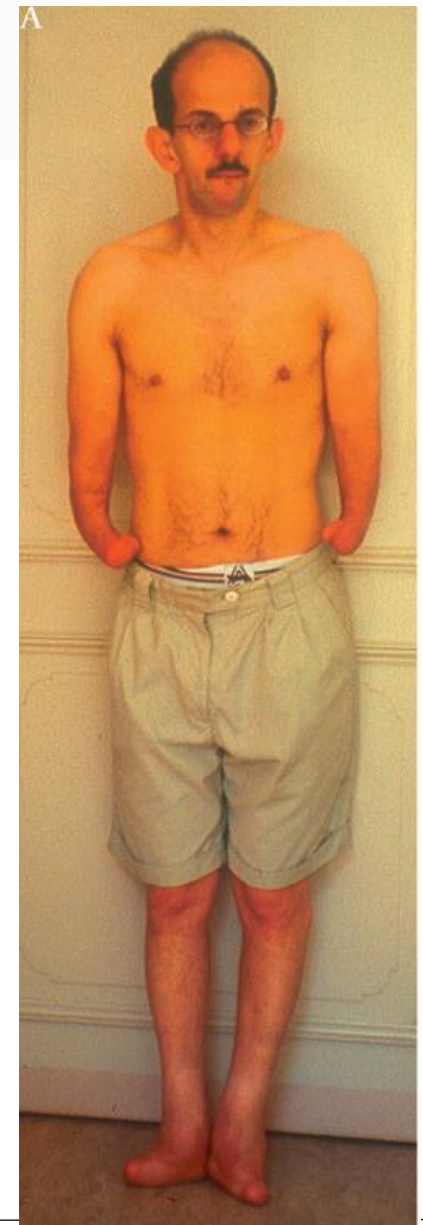
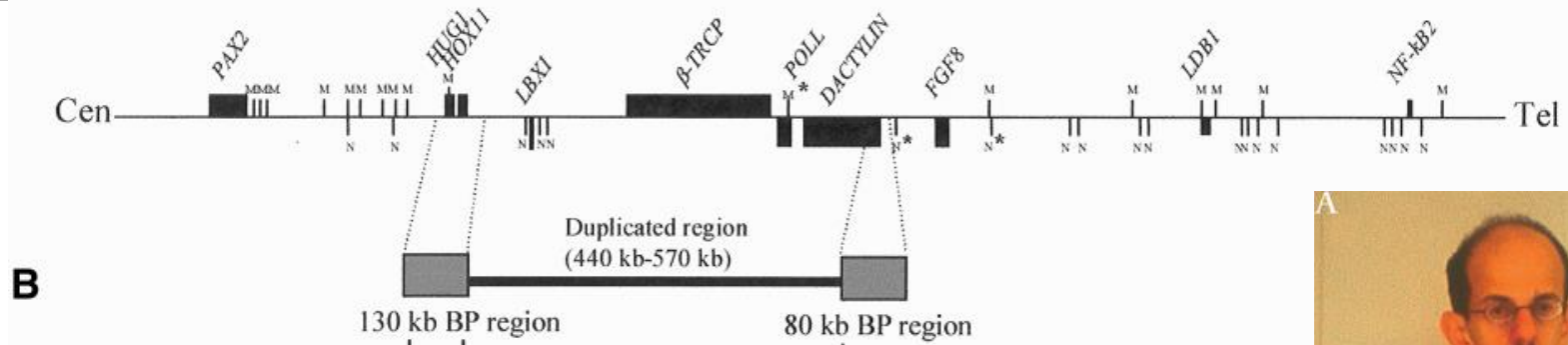
A genomic rearrangement resulting in a tandem duplication is associated with split hand–split foot malformation 3 (SHFM3) at 10q24

Xavier J. de Mollerat^{1,2}, Fiorella Gurrieri³, Chad T. Morgan¹, Eugenio Sangiorgi³, David B. Everman^{1,2}, Paola Gaspari³, Jeanne Amiel⁴, Michael J. Bamshad⁵, Robert Lyle⁶, Jean-Louis Blouin⁶, Judith E. Allanson⁷, Bernard Le Marec⁸, Melba Wilson⁹, Nancy E. Braverman¹⁰, Uppala Radhakrishna⁶, Celia Delozier-Blanchet⁶, Albert Abbott², Vincent Elghouzzi⁴, Stylianos Antonarakis⁶, Roger E. Stevenson^{1,2}, Arnold Munnich⁴, Giovanni Neri³ and Charles E. Schwartz^{1,2,*}

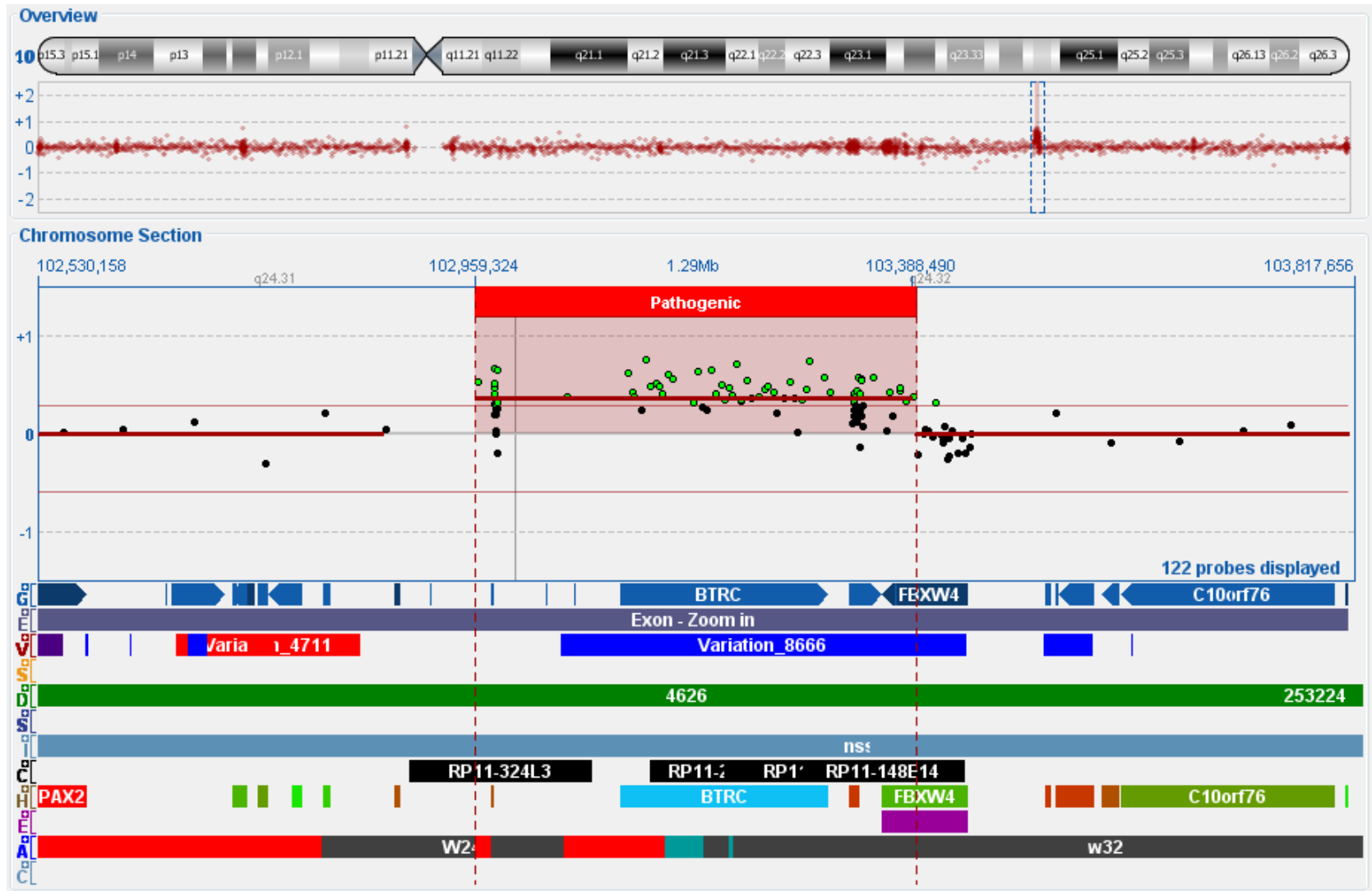
Distal limb deficiencies, micrognathia syndrome, and syndromic forms of split hand foot malformation (SHFM) are caused by chromosome 10q genomic rearrangements

B I Dimitrov,¹ T de Ravel,¹ J Van Driessche,² C de Die-Smulders,^{2,3} A Toutain,^{3,4} JR Vermeesch,¹ JP Fryns,¹ K Devriendt,¹ P Debeer¹

J Med Genet 2010;47:103e111



arr[hg18] 10q24.31q24.32(102,959,324-103,388,490)x3 ~429kpz



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita Polska



Instytut Matki i Dziecka

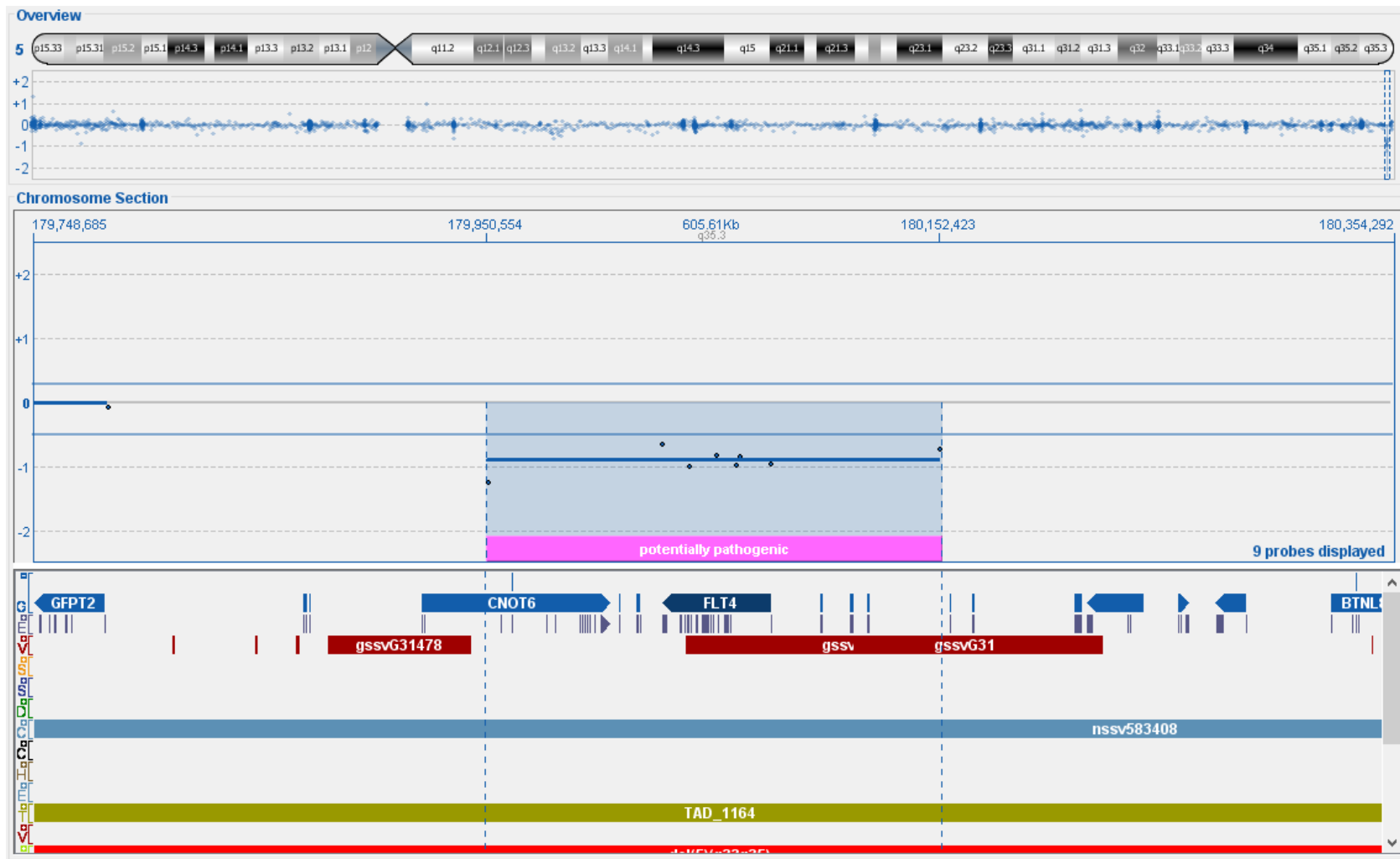
Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl



Badanie prenatalne. Wskazanie: Wada serca - Tetralogia Fallota.
 arr[hg19] 5q35.3(179,950,554-180,152,423)x1 mat 679.25Kb





Options ▾

Display: ☒ Highlights***136352**

Table of Contents

[Title](#)[Gene-Phenotype Relationships](#)[Text](#)[Cloning and Expression](#)[Mapping](#)[Gene Function](#)[Molecular Genetics](#)[Animal Model](#)[Allelic Variants](#)[Table View](#)[See Also](#)[References](#)[Contributors](#)[Creation Date](#)[Edit History](#)*** 136352**

FMS-LIKE TYROSINE KINASE 4; **FLT4**

Alternative titles; symbols

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 3; VEGFR3

HGNC Approved Gene Symbol: **FLT4***Cytogenetic location:* **5q35.3** *Genomic coordinates (GRCh38):* **5:180,601,505-180,650,297** (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype Clinical Synopses	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
5q35.3	Congenital heart defects, multiple types, 7	618780	AD	3
	Hemangioma, capillary infantile, somatic	602089		3
	Lymphatic malformation 1	153100	AD	3

PheneGene Graphics ▾



External Links

[▶ Genome](#)[▶ DNA](#)[▶ Protein](#)[▶ Gene Info](#)[▶ Clinical Resources](#)

▼ Variation

[1000 Genome](#)
[ClinVar](#)
[gnomAD](#)
[GWAS Catalog](#)
[GWAS Central](#)
[HGMD](#)
[HGVS](#)
[NHLBI EVS](#)
[PharmGKB](#)[▶ Animal Models](#)[▶ Cellular Pathways](#)

#618780

Table of Contents

Title

Phenotype-Gene
Relationships

Clinical Synopsis

Text

Description

Clinical Features

Molecular Genetics

References

Creation Date

Edit History

618780

CONGENITAL HEART DEFECTS, MULTIPLE TYPES, 7; CHTD7

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
5q35.3	Congenital heart defects, multiple types, 7	618780	AD	3	FLT4	136352

Clinical Synopsis ▾

PheneGene Graphics ▾



ICD+

▼ External Links

► Protein

▼ Clinical Resources

Clinical Trials
EuroGentest
GTR
OrphaNet

► Animal Models

▼ TEXT

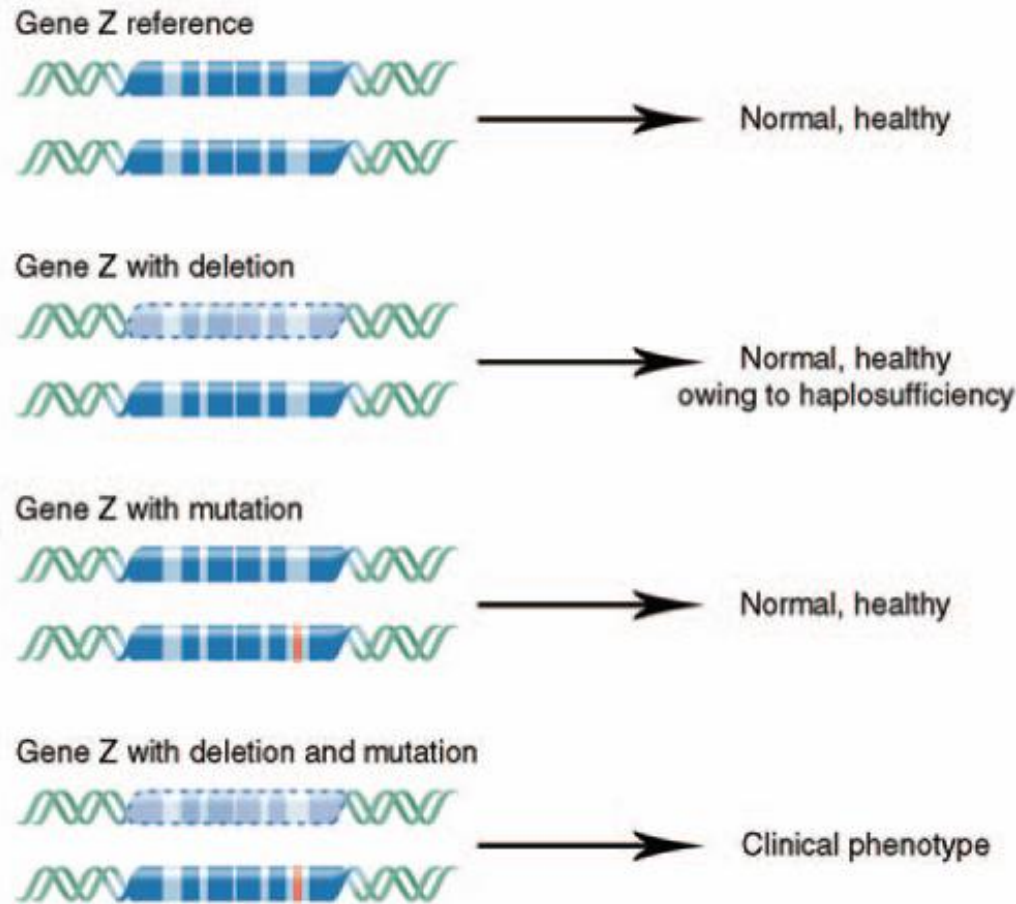
A number sign (#) is used with this entry because of evidence that multiple types of congenital heart defects (CHTD7) are caused by heterozygous mutation in the FLT4 gene (136352) on chromosome 5q35.

For a discussion of genetic heterogeneity of multiple types of congenital heart defects, see 306955.

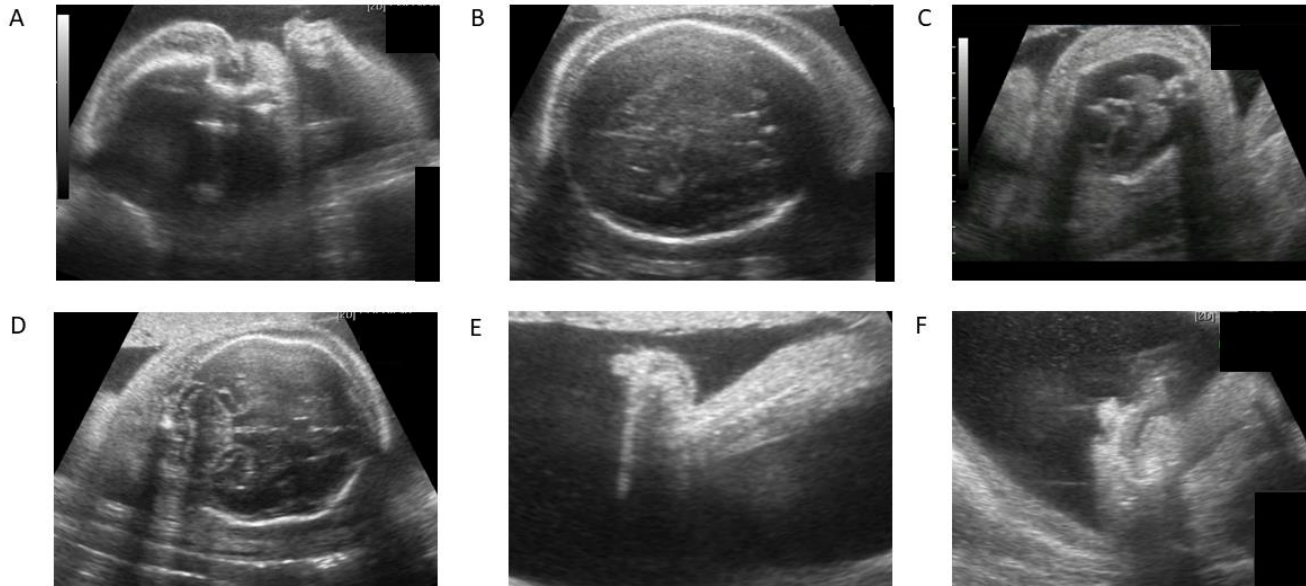
▼ Description

Multiple types of congenital heart defects-7 (CHTD7) is an autosomal dominant disorder with incomplete penetrance characterized mainly by tetralogy of Fallot but also including right-sided aortic arch, absent pulmonary valve, and other cardiac abnormalities (Jin et al., 2017, Reuter et al., 2019). +

Możliwość ujawnienia się mutacji recesywnej

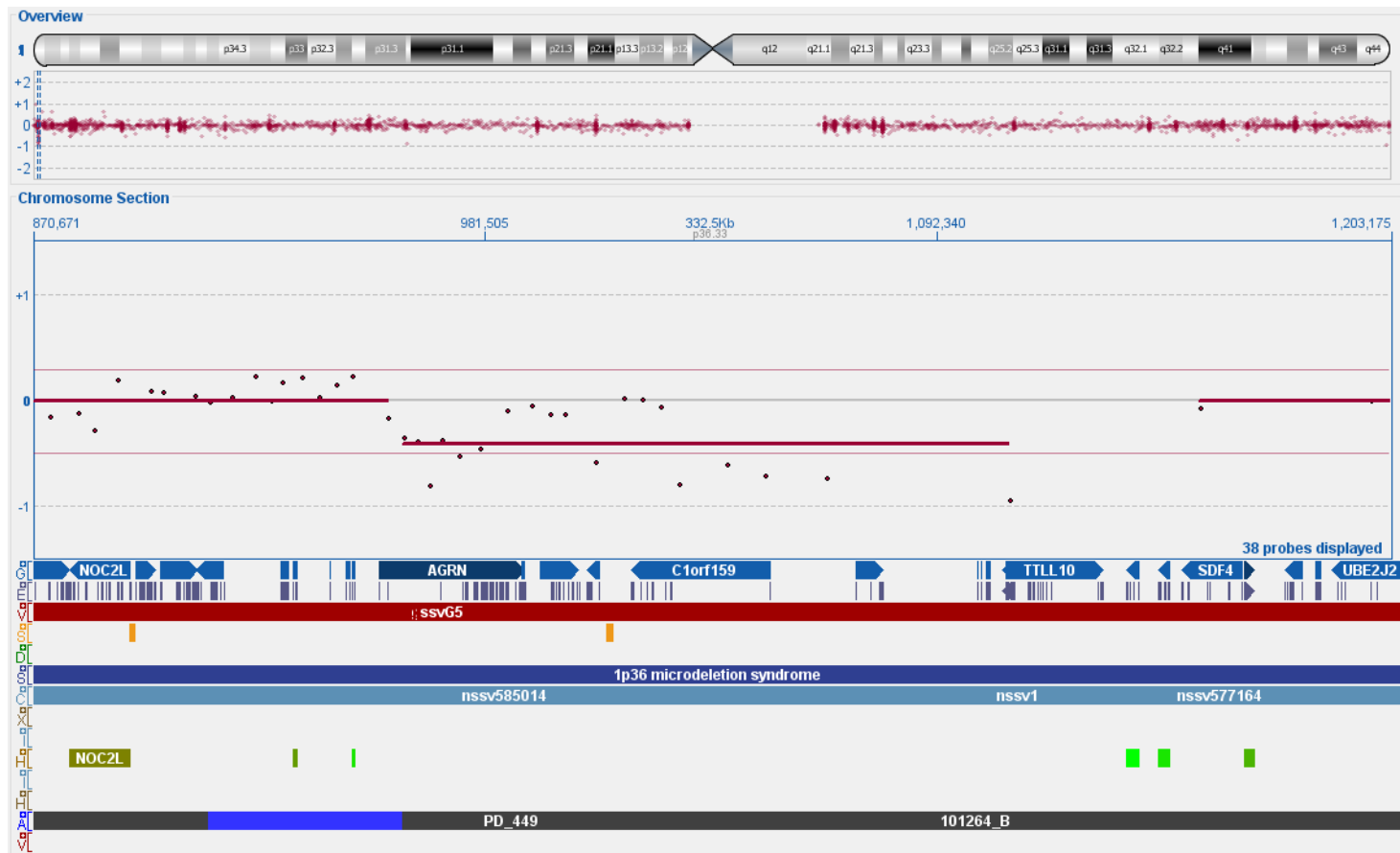


21 tydzień ciąży, wskazanie: Brak ruchów kończyn, przykurcz kończyn i palców, nieprawidłowe ustawienie stóp i palców stóp, obrzęk.



Prenatal ultrasound revealed, among others: subcutaneous edema of the forehead, nuchal edema, pes calcaneus deformity and abnormal position of the toes, mouth held constantly slightly open
Fetal akinesia deformation sequence (FADS; OMIM 208150)

AGRN - This gene encodes one of several proteins that are critical in the development of the neuromuscular junction



chr1:913,650..1,050,092

Szukaj

Przykłady: chr7:71890181..72690180, CFTR, AC108171.3, ns529033.

Źródło danych

Genomic Variants in Human Genome (Build GRCh37: Feb. 2009, hg19) ▼

Przewijanie/powiększenie: << < —

Widoczność 136.4 kbp ▼

+ > >>

☐ Skieruj oś przeciwnie

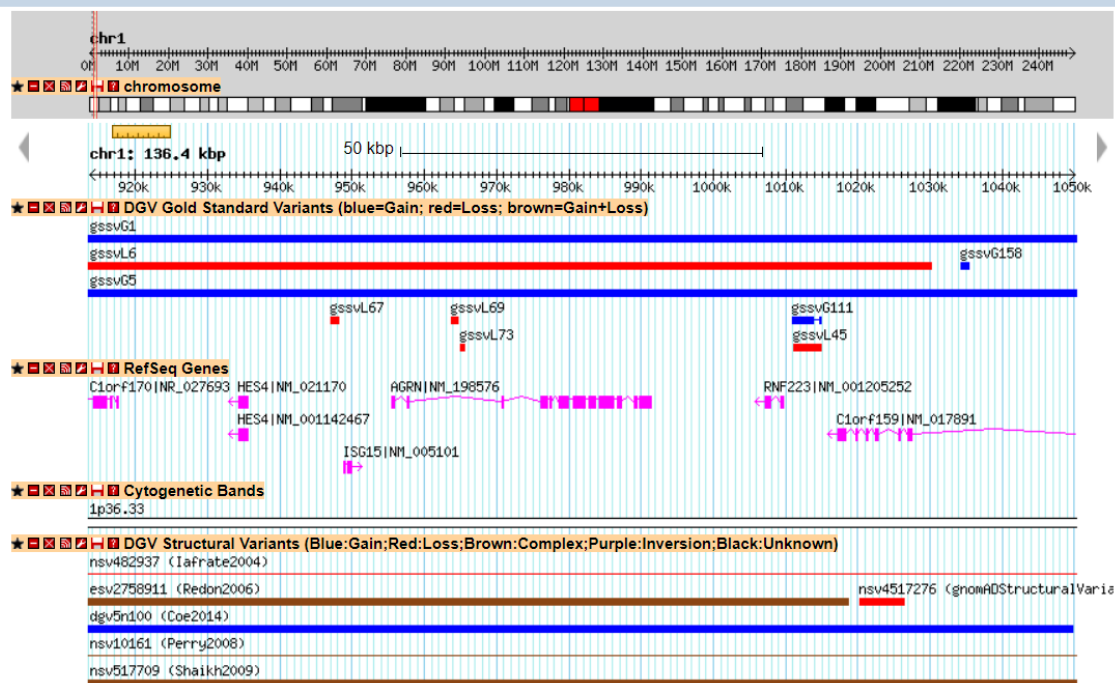
Filter variants

study ▼ = ▼ + -

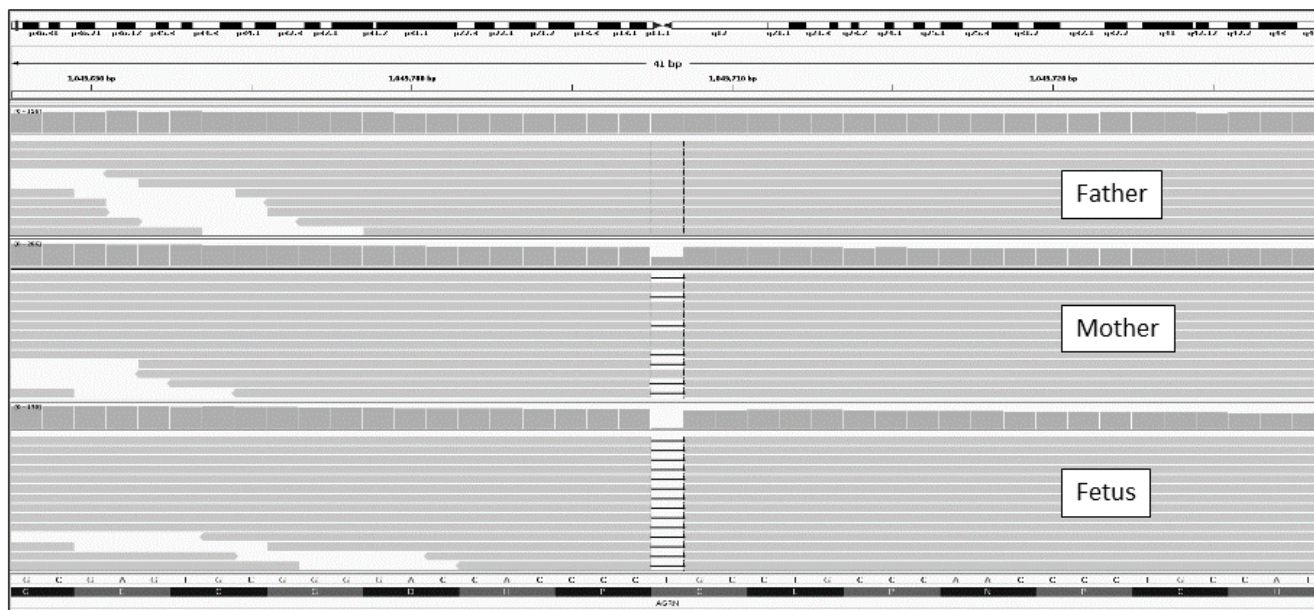
Filter Reset

Przegląd

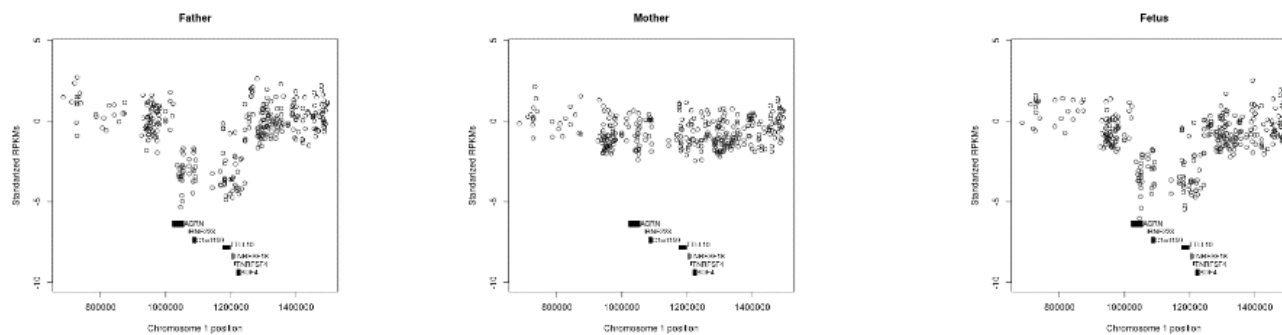
Szczegóły



A



B



AGRN

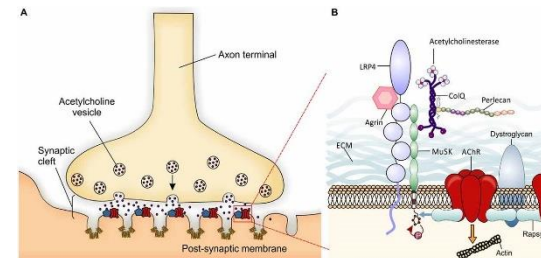
AGRN jest białkiem istotnym dla funkcjonowania płytki nerwowo- mięśniowej

Płytko nerwowo-mięśniowa warunkuje prawidłowe przekazywanie sygnału między neuronem a komórką mięśniową (nerw->mięsień->skurcz)

Defekty przekazywania nerwowo-mięśniowego powodują męczliwość i osłabienie mięśni. Objawy mogą prowadzić do epizodów niewydolności oddechowej

Wrodzone zespoły miasteniczne są heterogenną grupą chorób spowodowanych mutacjami w genach kodujących białka płytki nerwowo-mięśniowej. W niektórych z tych zespołów opisano korzystną reakcję na leki zwiększające przekazywanie cholinergiczne

Congenital myasthenic syndrome 8 (CMS8) jest bardzo rzadkim zespołem miastenicznym opisanym dotychczas w kilku postnatalnych przypadkach. Obraz kliniczny jest zmienny, jednak w większości przypadków objawy choroby były stosunkowo łagodne .



SHORT REPORT | [Full Access](#)

Null variants in *AGRN* cause lethal fetal akinesia deformation sequence

Maciej Geremek ✉, Lech Dudarewicz, Ewa Obersztyn, Magdalena Paczkowska, Marta Smyk, Katarzyna Sobecka, Beata Nowakowska

Interpretacja wyników badań metodą aCGH

- Ustalenie rodzinnego pochodzenia zmiany

- Bazy danych wariantów polimorficznych:

 - **Database of Genomic Variants**

 - http://dgv.tcag.ca/gb2/gbrowse/dgv2_hg19/

- Bazy danych osób z nieprawidłowym fenotypem:

 - **DECIPHER**

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

- Region bogaty w geny

- Wielkość zmiany

- Delecja czy duplikacja

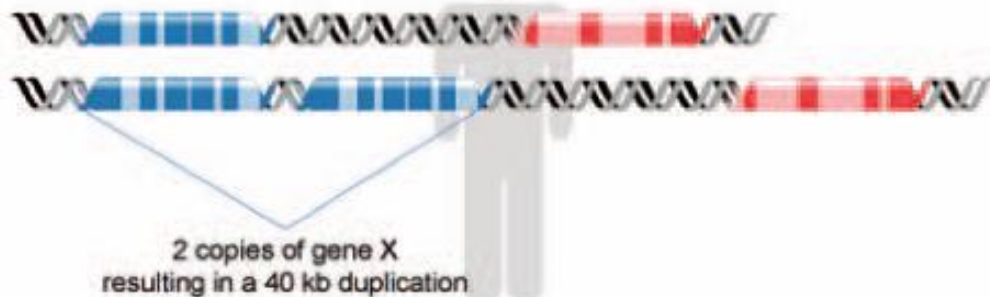
- Informacje od lekarza kierującego pacjenta na badanie

Table 2. List of Online Resources Used in CMA Results Interpretation.

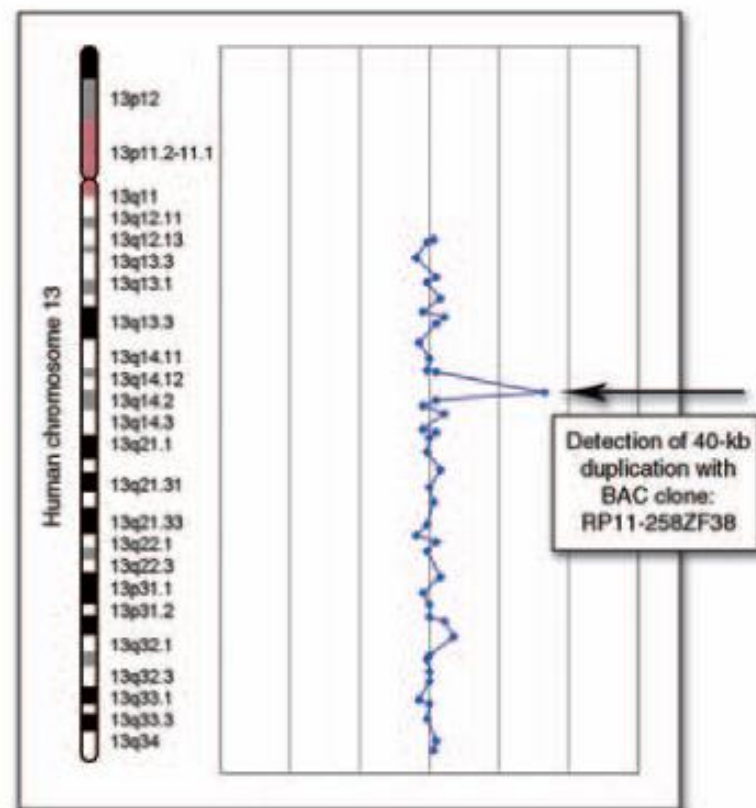
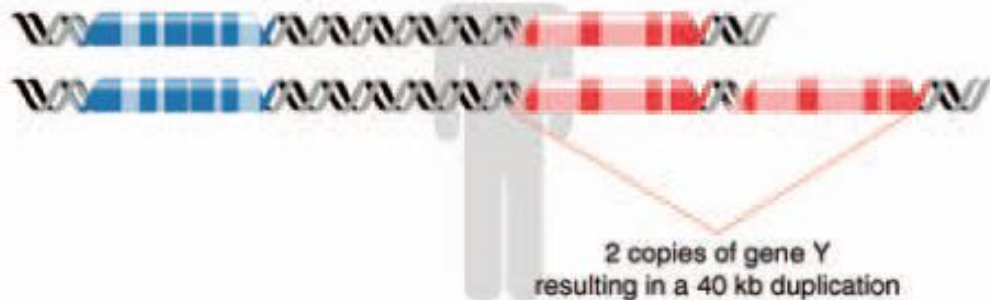
Name	Abbreviation	Website
Database of Genomic Variants	DGV	http://projects.tcag.ca/variation
Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources	DECIPHER	https://decipher.sanger.ac.uk/application
Database of Genotype and phenotype	dbGaP	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap
Database of Structural Variation	dbVar	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar
European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations	ECARUCA	http://www.ECARUCA.net
Genomic Oligoarray and SNP array evaluation tool		http://www.ccs.miami.edu/cgi-bin/ROH/ROH_analysis_tool.cgi
International Standards for Cytogenomic Arrays Consortium	ISCA	https://www.iscaconsortium.org
NCBI Nucleotide		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore
NCBI Online Mendelian Inheritance in Man	OMIM	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
NCBI PubMed	PubMed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed
USCS Genome Browser	UCSC	http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway
Prenatal Array		http://prenatalarray.org

Wapner et al. June, 2014

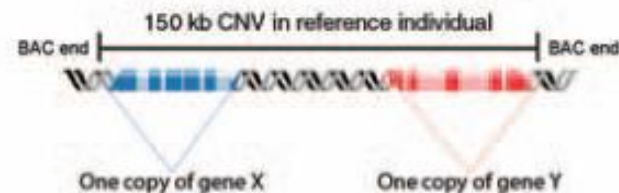
Individual 1

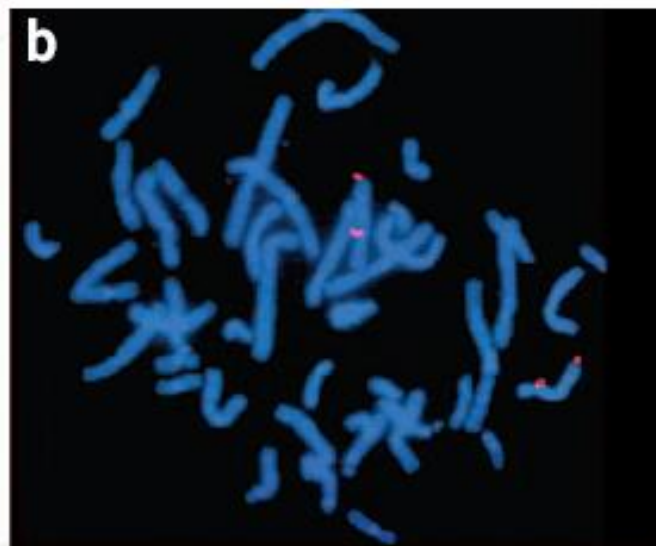
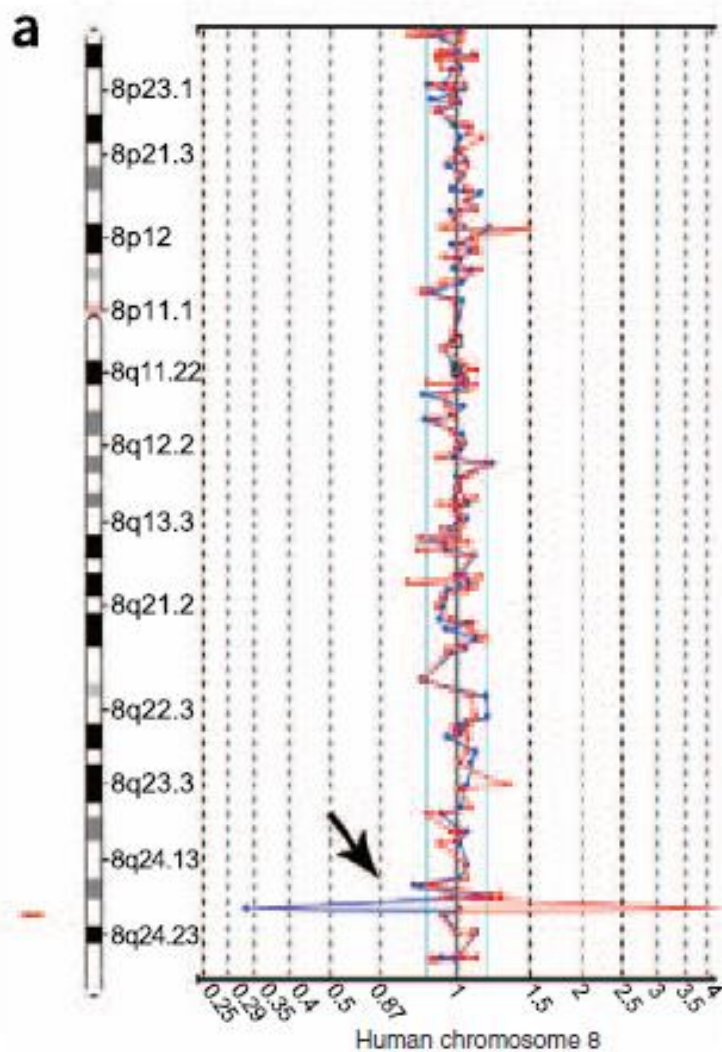


Individual 2



BAC clone RP11-258ZF38





REPORT

Autosomal-Dominant Microtia Linked to Five Tandem Copies of a Copy-Number-Variable Region at Chromosome 4p16

Irina Balikova,¹ Kevin Martens,¹ Cindy Melpotte,¹ Mustapha Amyere,² Steven Van Vooren,³ Yves Moreau,³ David Vetrie,⁴ Heike Fiegler,⁴ Nigel P. Carter,⁴ Thomas Liehr,⁵ Miikka Vakkula,² Gert Matthijs,¹ Jean-Pierre Fryns,¹ Ingele Casteels,⁶ Koen Devriendt,¹ and Joris Robert Vermeesch^{1,*}

Recently, large-scale benign copy-number variations (CNVs)—encompassing over 12% of the genome and containing genes considered to be dosage tolerant for human development—were uncovered in the human population. Here we present a family with a novel autosomal-dominantly inherited syndrome characterized by microtia, eye coloboma, and imperforation of the nasolacrimal duct. This phenotype is linked to a cytogenetically visible alteration at 4pter consisting of five copies of a copy-number-variable region, encompassing a low-copy repeat (LCR)-rich sequence. We demonstrate that the ~750 kb amplicon occurs in exact tandem copies. This is the first example of an amplified CNV associated with a Mendelian disorder, a discovery that implies that genome screens for genetic disorders should include the analysis of so-called benign CNVs and LCRs.

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

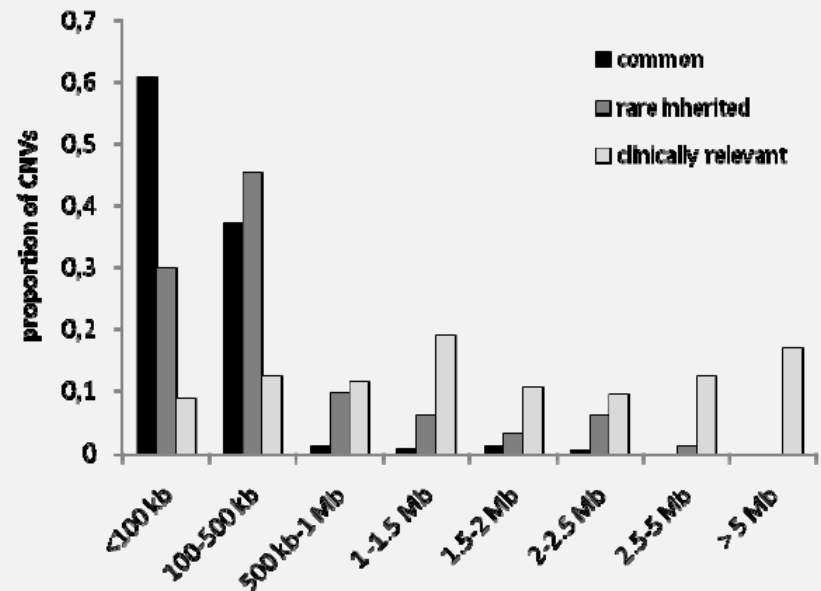


Original article

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

--



CNV size distributions in affected and unaffected individuals

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

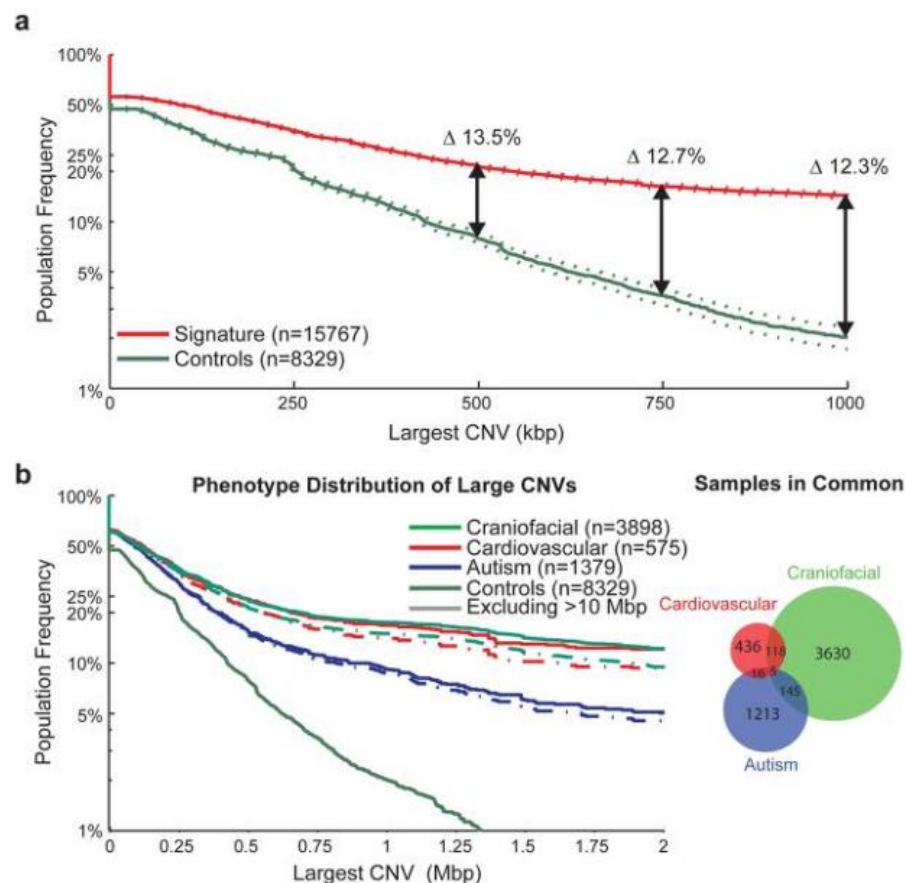
Nat Genet. Author manuscript; available in PMC 2012 March 01.

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



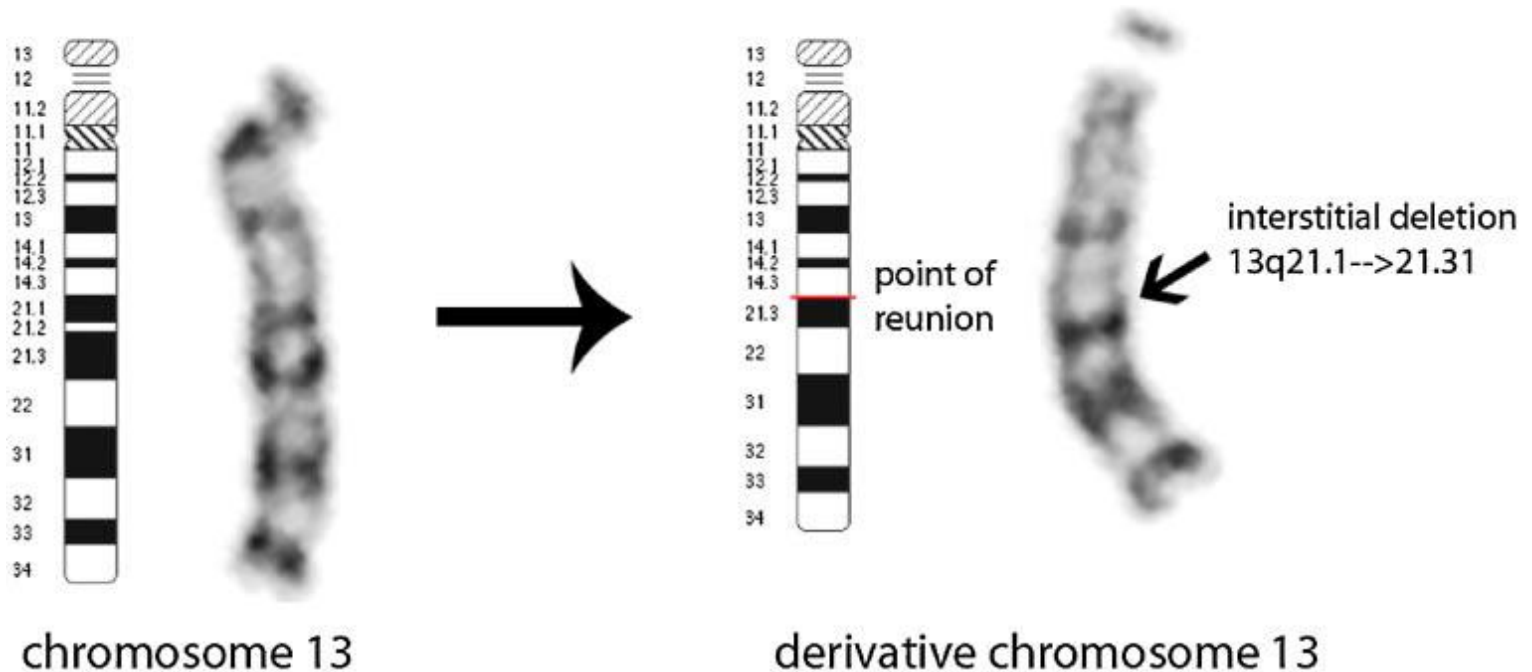
Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

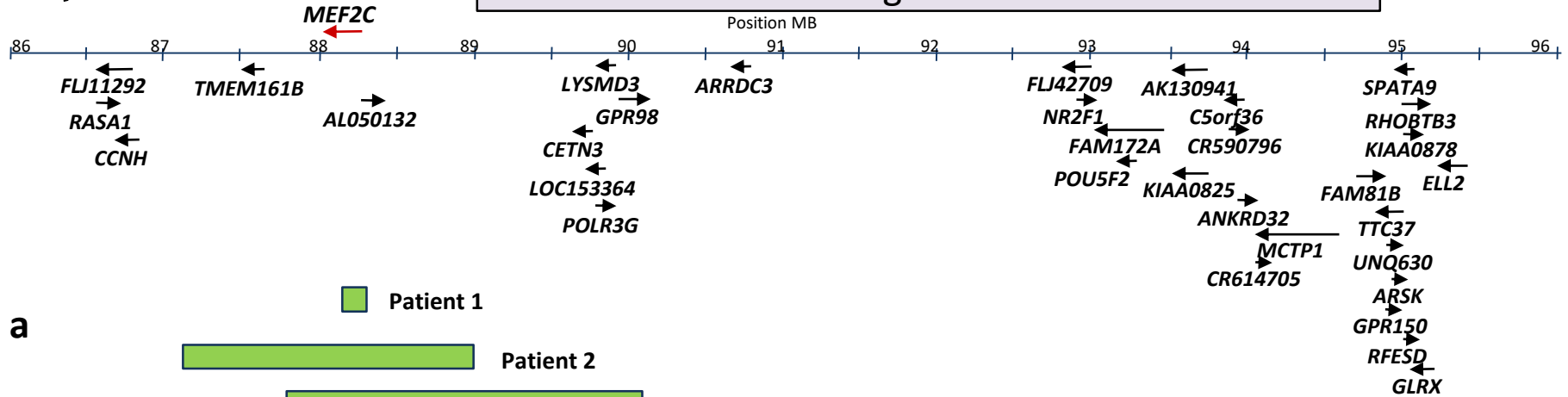
10,7Mb delecja interstycjalna bez efektu fenotypowego



5a14.3a15

86,200,000-95,500,000

PH critical region 5.8 Mb



a Patient 1

Patient 2

Patient 3

b Deletion: Cardoso et al.(2009) Patient 1

Deletion: Cardoso et al.(2009) Patient 2

Deletion: Cardoso et al.(2009) Patient 3

c Deletion: Engels et al.(2009) Patient 1

Deletion: Engels et al.(2009) Patient 2

Deletion: Engels et al.(2009) Patient 3

d 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

Nowakowska i wsp., Am J Med. Genet Part B, 2010

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 nieznannej etiologii

Rekomenduje

- **Platformy stosowane do badań diagnostycznych w przypadkach NI/ASD/WWR o nieznannej 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)**

Recommended categories for defining the significance of CNV ClinPerinatol 2015 Jun;42(2):227-42, Copy number variants, aneuploidies, and human disease. Martin CL et al

2,5 – 0,9%

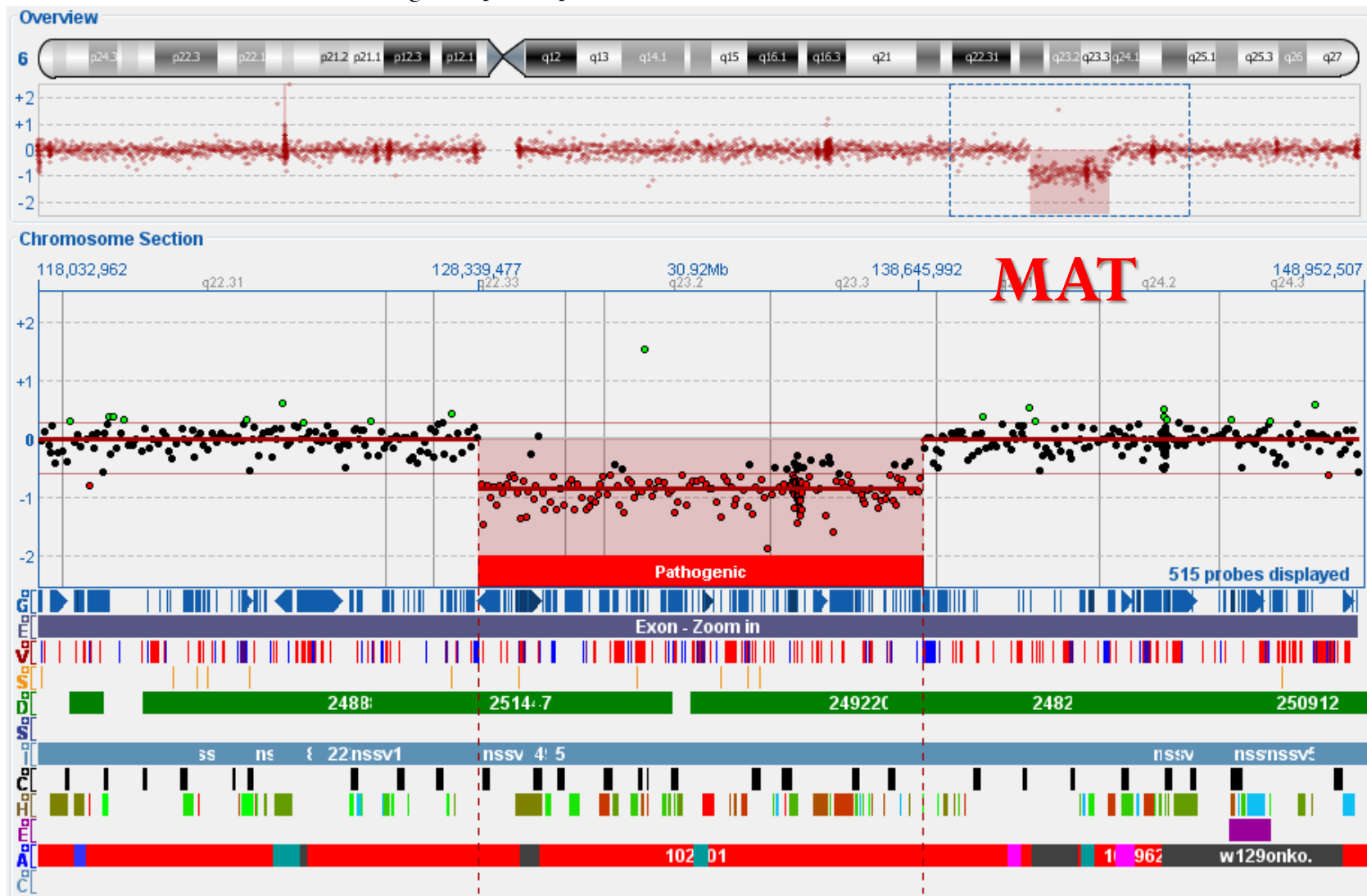
Table 3
ACMG recommended categories for defining the clinical significance of a CNV

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.

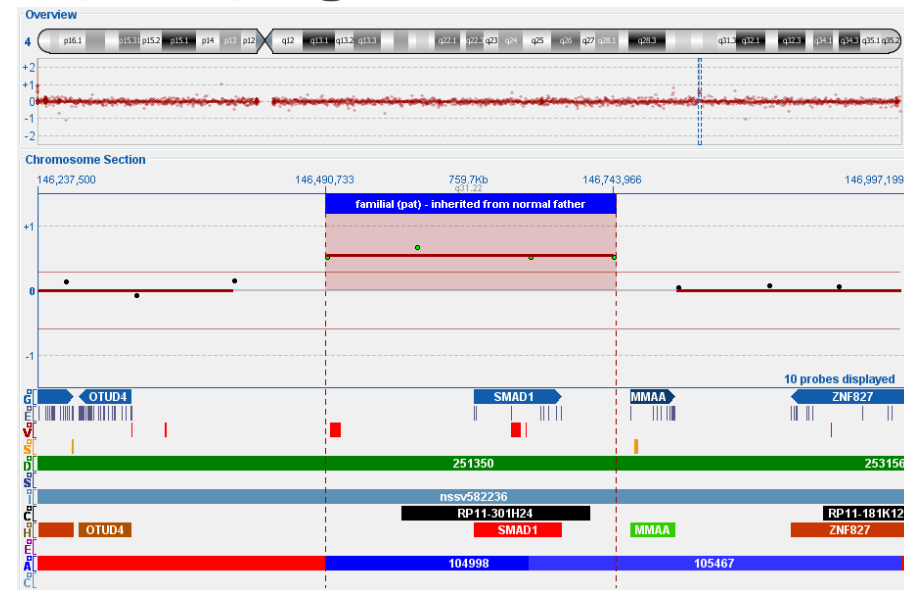
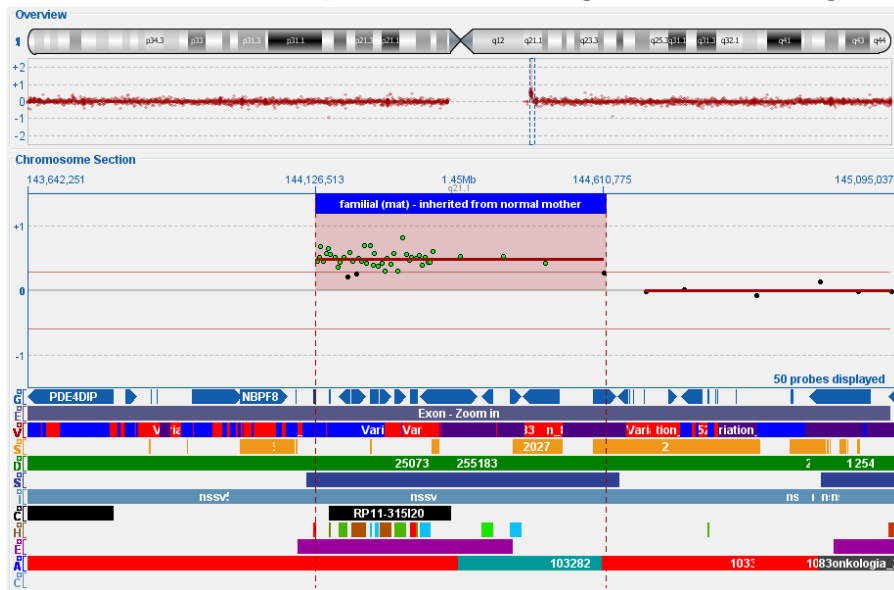
[illegible]

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



Rodzice nosicielami obu zmian. Czy kombinacja CVN ma znaczenie ?

Zespół cech dysmorficznych, Zespół Asperger'a



CNV (Copy Number Variation) - jako czynniki ryzyka

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.**

CNV (Copy Number Variation) - jako czynniki ryzyka

Zmienna ekspresja / Niepełna penetracja

- Wiele CNV zostało stwierdzonych w różnych grupach klinicznych, wskazując, że identyczna zmiana może prowadzić do różnych objawów klinicznych.
- Wiele z tych CNV jest odziedziczona od zdrowych rodziców
- Pomimo zmiennych fenotypów i dziedziczenia po zdrowych rodzicach, wzbogacenie CNV wśród osób dotkniętych chorobą w porównaniu ze zdrowymi kontrolami sugerowało, że zmiany te są chorobotwórcze.
- Ponieważ coraz więcej pacjentów jak i kontroli jest badanych pod kątem CNV, odkrywamy wiele nowych przykładów tych „predysponujących” lub „podatnych” loci (jak na przykład mikrolecja/mikroduplikacja regionu 1q21.1).
- Dla poradnictwa genetycznego ważne jest poznanie ryzyka/penetracji każdego z nawracających CNV w rozwoju każdego z możliwych zaburzeń towarzyszących.

CNV jako czynnik ryzyka w chorobach neurorozwojowych

A recent study that examined a large number of cases revealed that many critical target regions of CNVs seem to overlap among neuropsychiatric disorders such as ASD, SZ, and bipolar disorder.

Neurogenetics

Recurrent copy number variations as risk factors for neurodevelopmental disorders: critical overview and analysis of clinical implications

Fátima Torres,^{1,2} Mafalda Barbosa,^{3,4} Patrícia Maciel^{5,6}

ABSTRACT

Neurodevelopmental disorders (NDs) encompass a spectrum of neuropsychiatric manifestations. Chromosomal regions 1q21.1, 3q29, 15q11.2, 15q13.3, 16p11.2, 16p13.1 and 22q11 harbour rare but recur

Most likely, both types of contribution are important; the narrow-sense heritability in autism is ~52.4%, most being due to common variants.⁷ Rare CNVs—DNA segments larger than 1 Kb that

J Med Genet: first published as 10.1136

Available online at www.sciencedirect.com



ScienceDirect

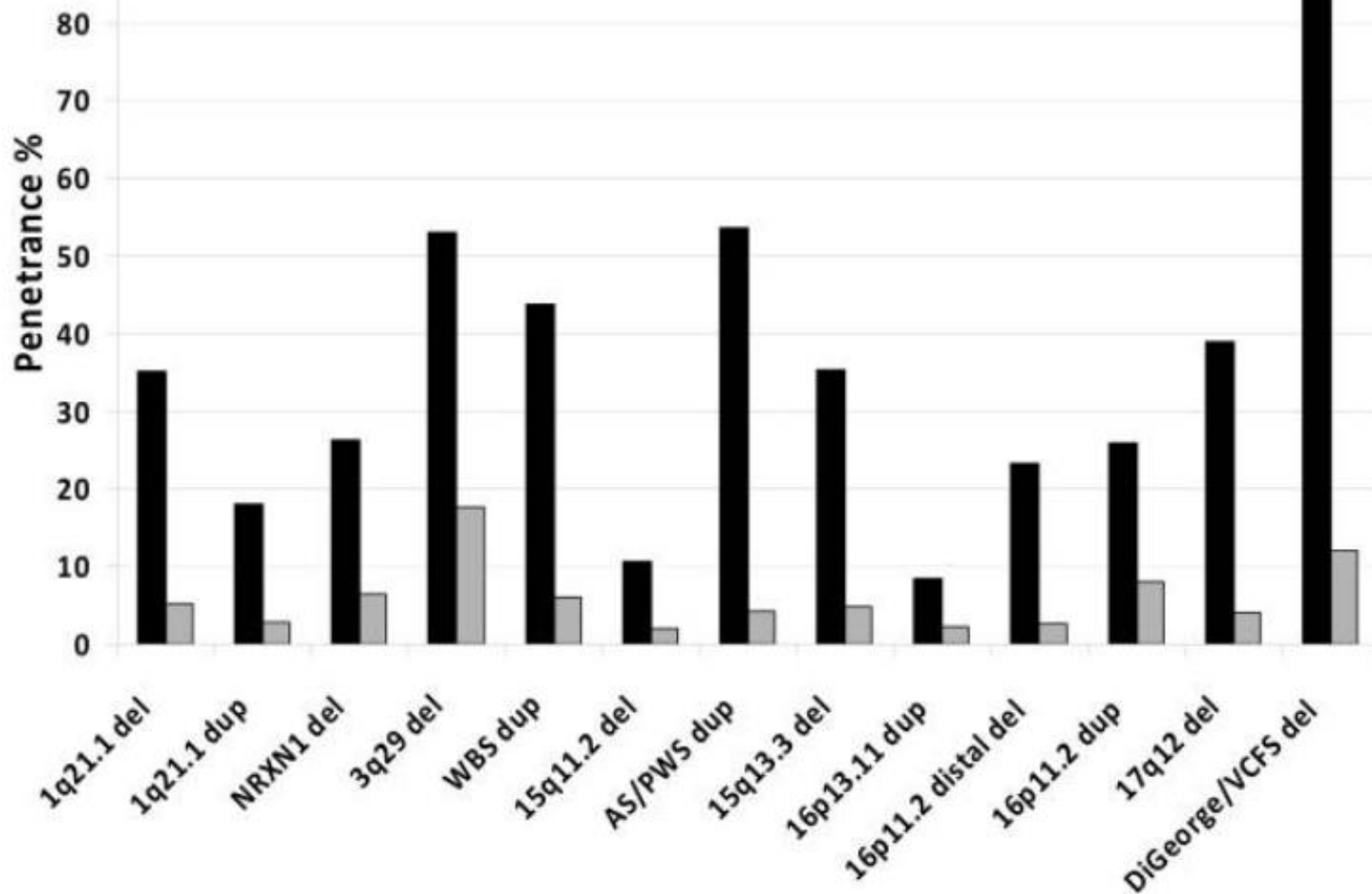
CNV biology in neurodevelopmental disorders
Toru Takumi and Kota Tamada

Current Opinion in
Neurobiology



The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay

George Kirov, MRCPsych, PhD¹, Elliott Rees, MRes¹, James T.R. Walters, PhD,



Frequencies and penetrance for the SCZ-associated CNVs only. The full list of CNVs is presented in [Supplementary Material, Table S4](#).

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)
<i>NRXN1</i> 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)

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 <i>de novo</i> 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: 17.2–19.9 Mb	136/48,637 (0.28%)	12/22,246 (0.05%)	<<0.0001	12/47 (25.5%)	21.9 (14.7–31.8)

Genetics
in Medicine

BRIEF REPORT

©American College of Medical Genetics and Genomics

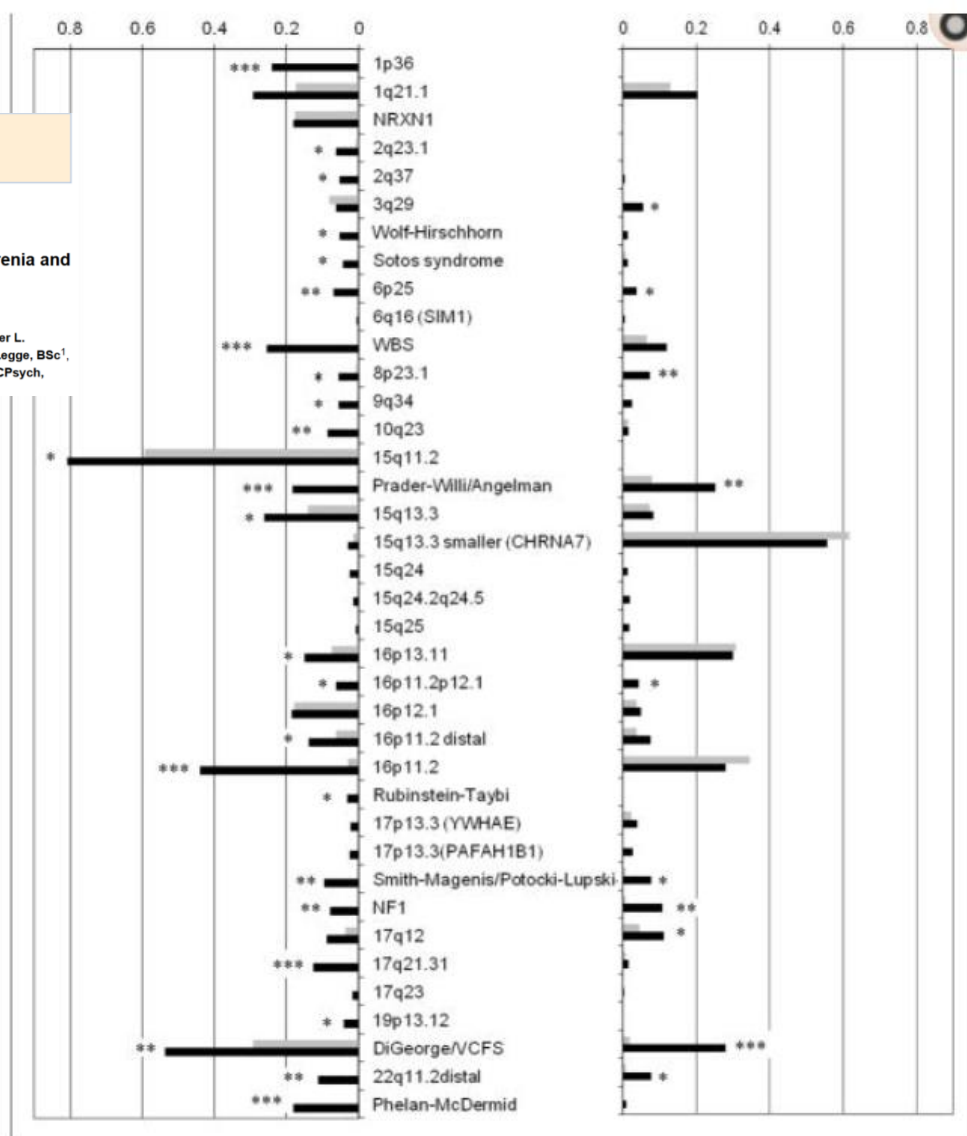
Open

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}

The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay

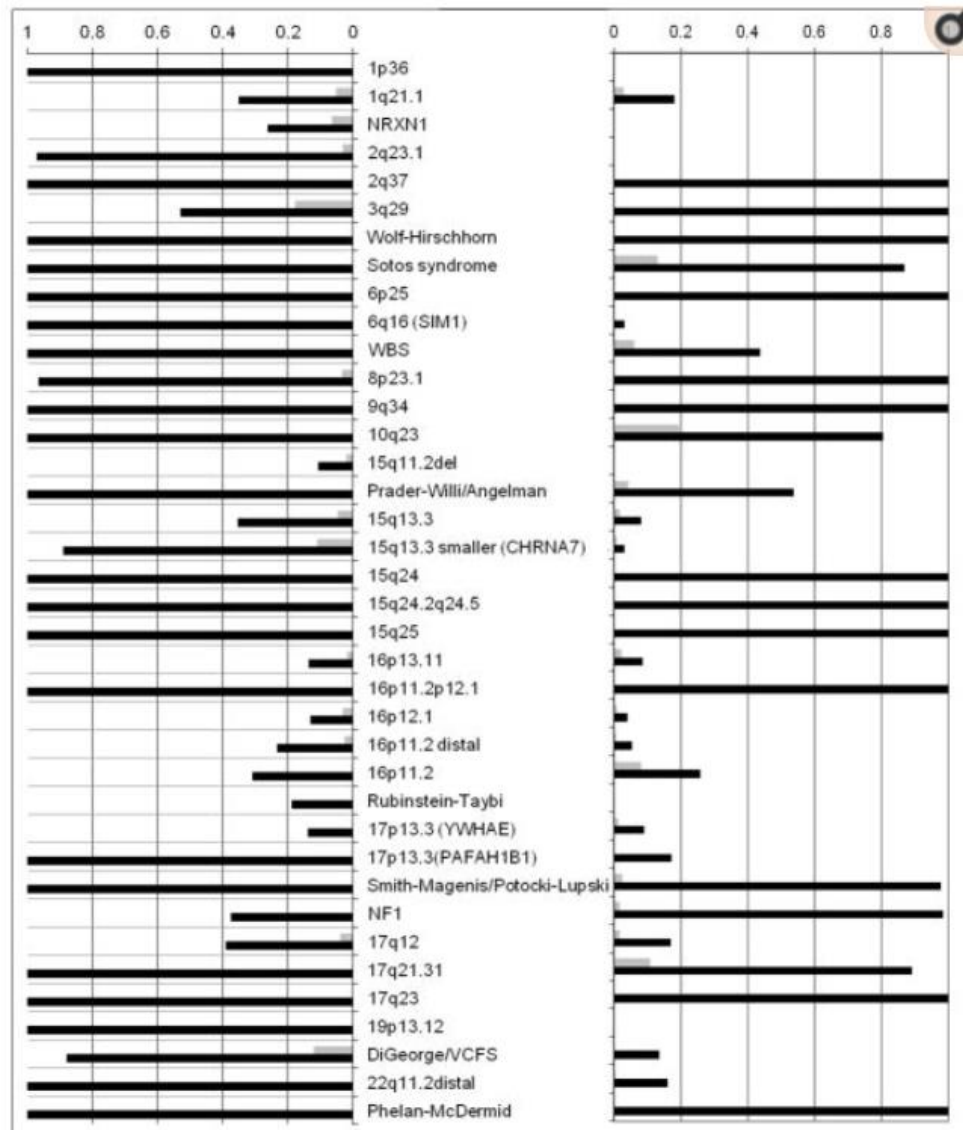
George Kirov, MRCPsych, PhD¹, Elliott Rees, MRes¹, James T.R. Walters, PhD, MRCPsych¹, Valentina Escott-Price, PhD¹, Lyudmila Georgieva, PhD¹, Alexander L. Richards, PhD¹, Kimberly D. Chambert, MS², Gerwyn Davies, BSc¹, Sophie E. Legge, BSc¹, Jennifer L. Moran, PhD², Steven A. McCarroll, PhD², Michael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



Frequencies of CNVs among individuals with SCZ (grey) and the group of DD/ASD/CM (black). Deletions are on the left and duplications on the right of the figure

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



Penetrance of CNVs. The layout is the same as for [Figure 1](#).

Table 1 Variable expressivity of the pathogenic recurrent copy number variants and single nucleotide variants most commonly identified in ASD cohorts

	ASD	ID/DD	EP	SCZ
CNV				
16p11.2 deletion	X	X	X	
16p11.2 duplication	X	X	X	X
15q11.2-q13.1 (BP2-BP3) duplication	X	X	X	X
15q13.2-q13.3 (BP4-BP5) deletion	X	X	X	X
1q21.1 duplication	X	X	X	X
22q11.2 duplication	X	X	X	
16p13.11 deletion	X	X	X	X
7q11.23 duplication	X	X		X
16p12.2 deletion	X	X	X	X
17q12 deletion	X	X	X	X
SNV				
<i>NRXN1</i>	X	X	X	X
<i>CTNNA3</i>	X	X	X	X
<i>CHD8</i>	X	X	X	X
<i>SCN2A</i>	X	X	X	
<i>ADNP</i>	X	X	X	
<i>PTEN</i>	X	X	X	
<i>SCN1A</i>	X	X	X	
<i>SHANK3</i>	X	X	X	X
<i>DYRK1A</i>	X	X	X	
<i>SYNGAP1</i>	X	X	X	X

Curr Genet Med. Rep. 2016;4:147-153.



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

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:

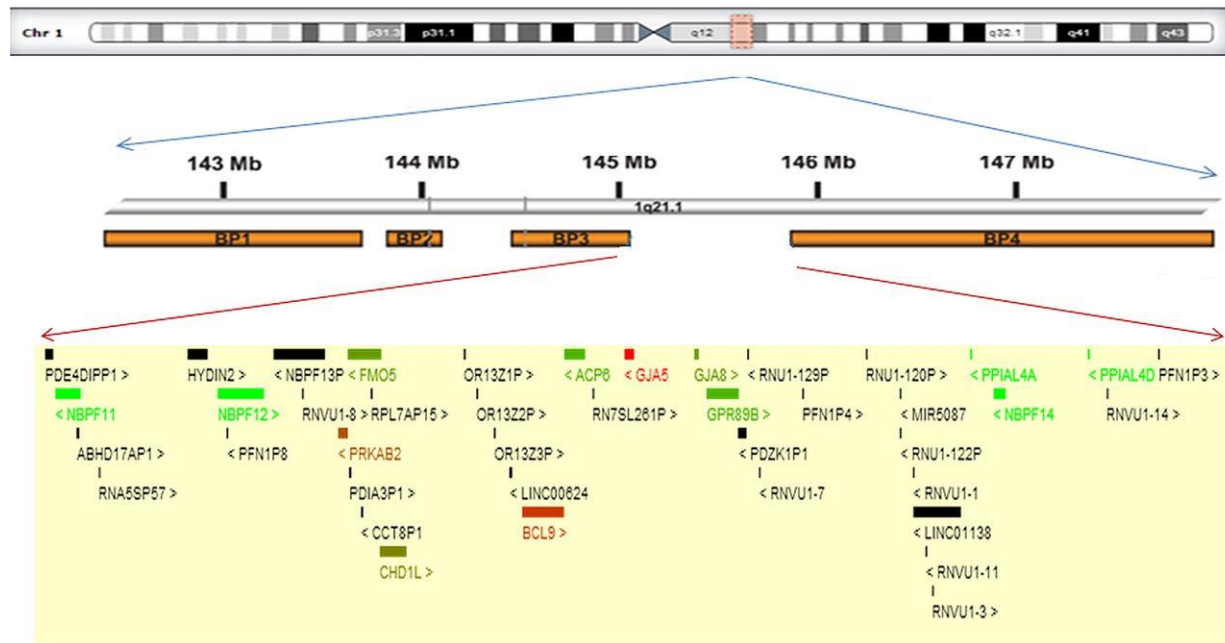
Mostly associated with:

- 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:

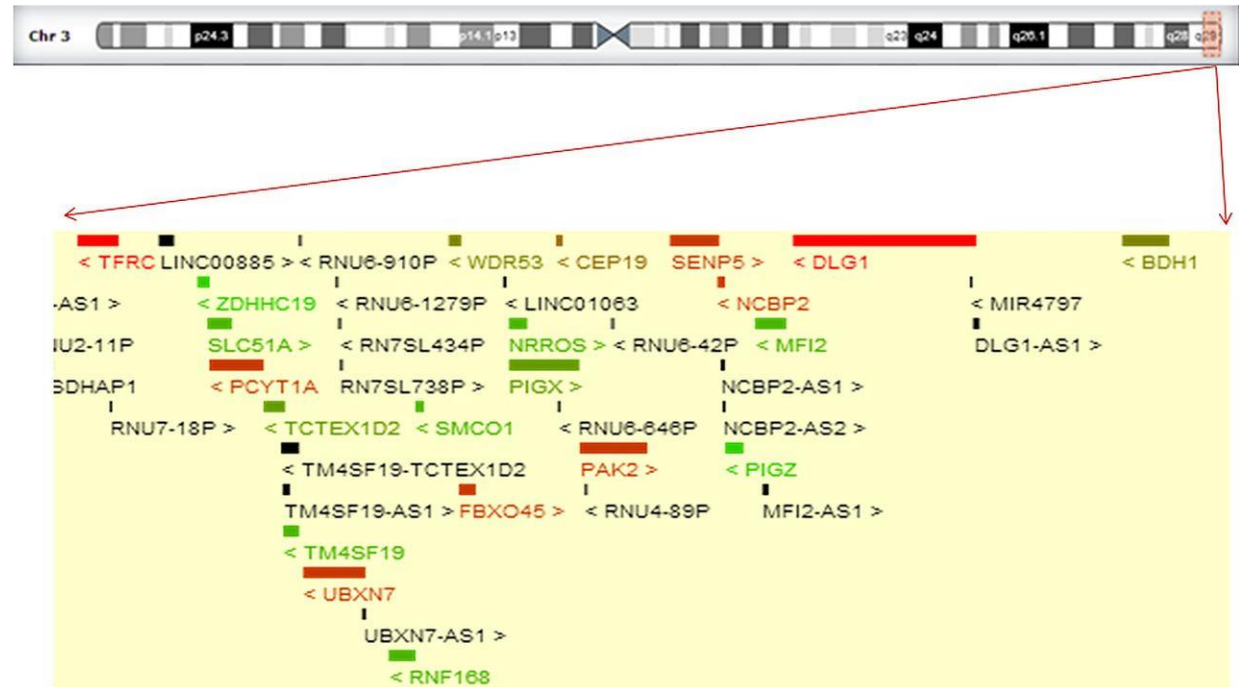
Mostly associated with:

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

Duplications:

Mostly associated with:

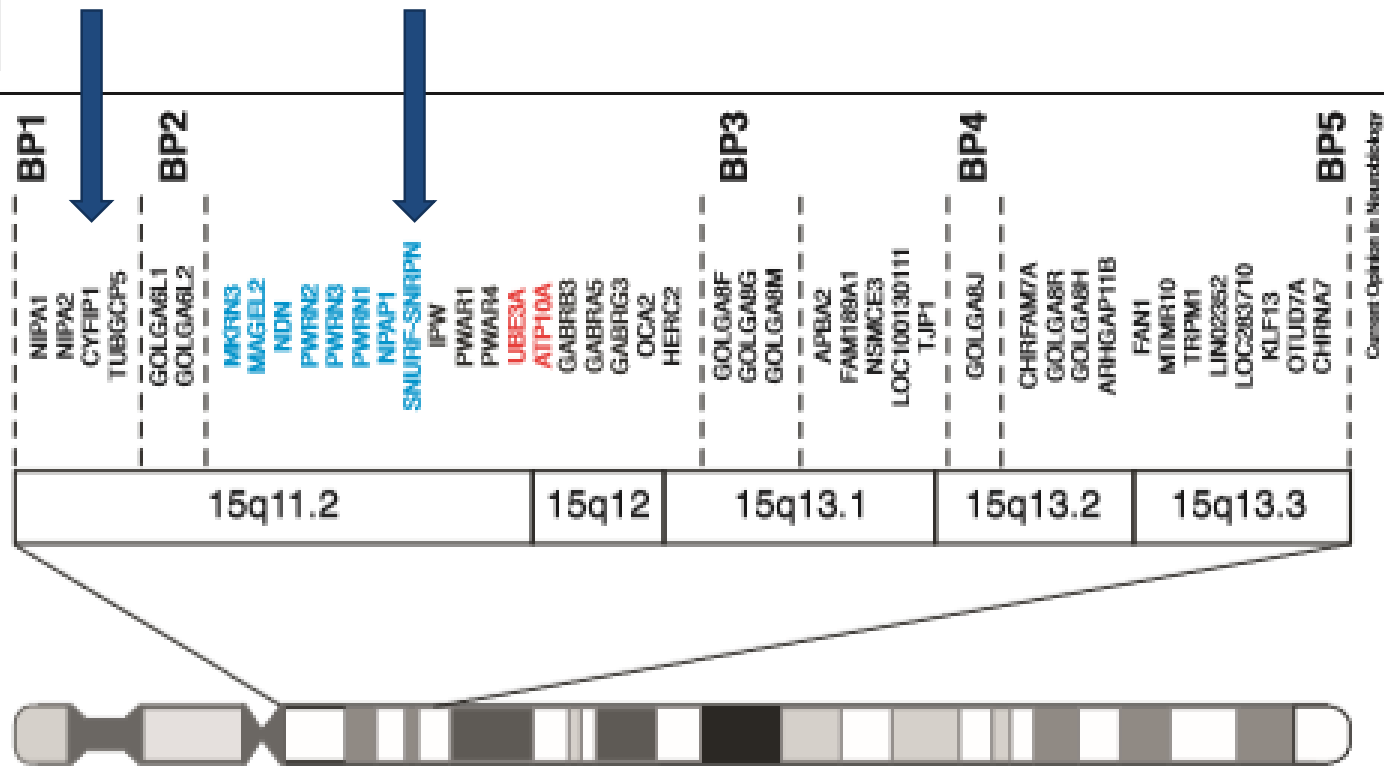
- Mild-to-moderate ID
- CA



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

Chromosom 15 - has a high rate of segmental duplications

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 - Within the interval between BP2 and BP3

- **Prader-Willi** and **Angelman syndrome** region.
- The **paternal deletion** of this region causes **Prader-Willi syndrome (PWS)**, while the **maternal deletion** of the same region causes **Angelman syndrome (AS)** – imprinted region.
- Duplications (dup15q) are commonly observed and are among the most common and penetrant forms of ASD.
- **Maternal duplications** of the region are recognized risk factors for ASD with a high penetrance, while rare **duplications of paternal** origin have been regarded as benign or the penetrance is much lower.

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:

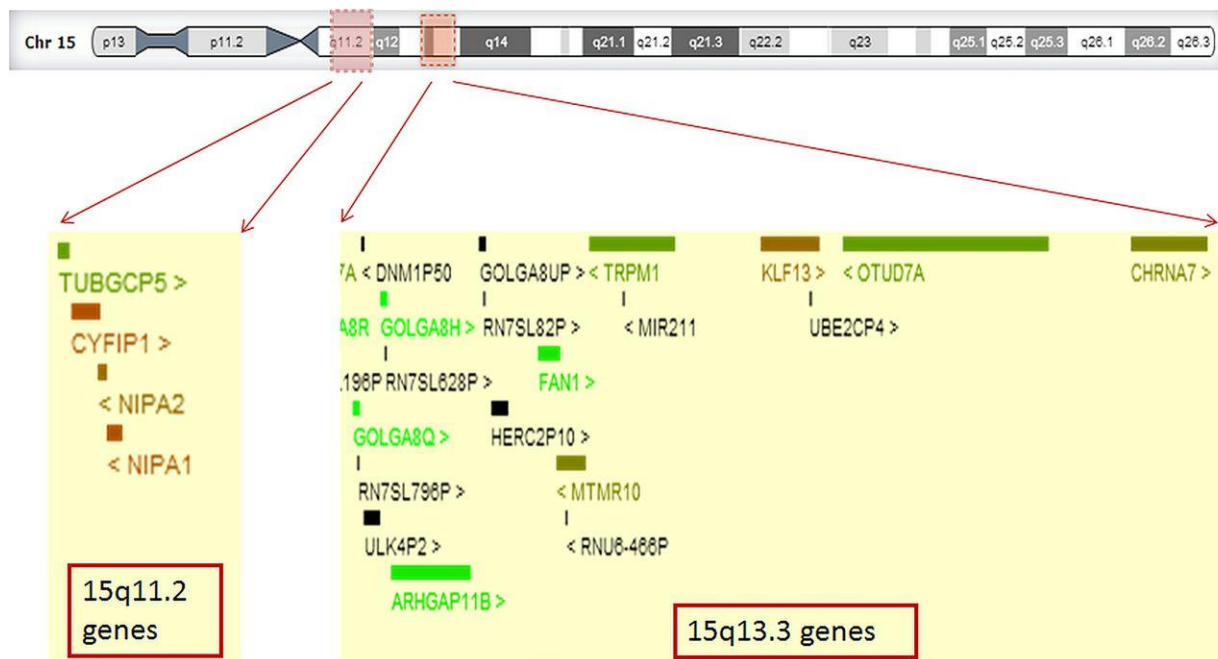
Mostly associated with:

- ID, SZ and related psychoses
- Major risk factor for epilepsy = deletions in **CHRNA7**

Duplications:

Mostly associated with:

- ADHD



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

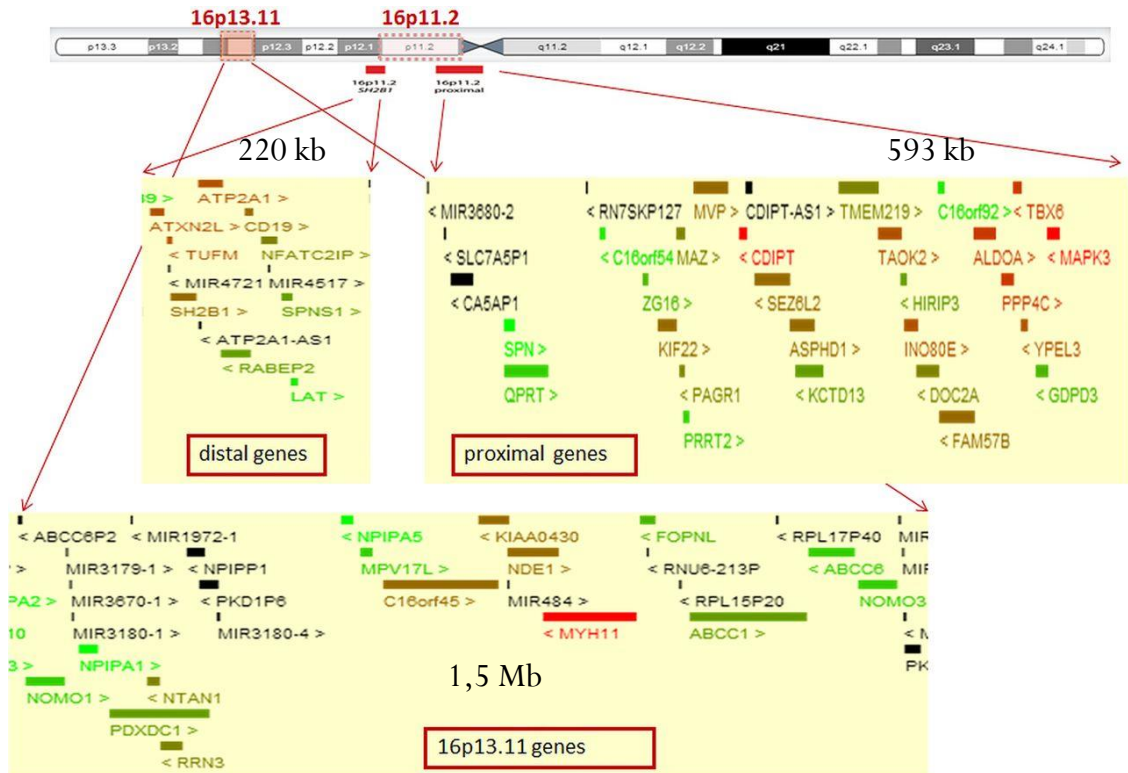
16p13.11 (1,5Mb)

Deletions:

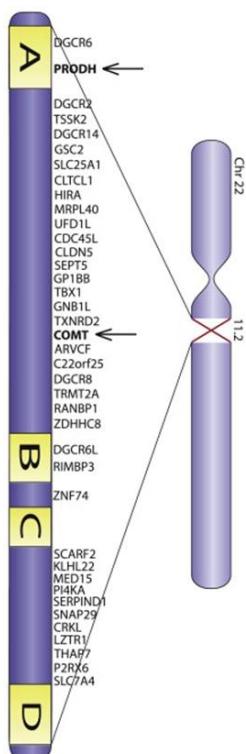
- Mostly associated with:
- ID, microcephaly, epilepsy

Duplications:

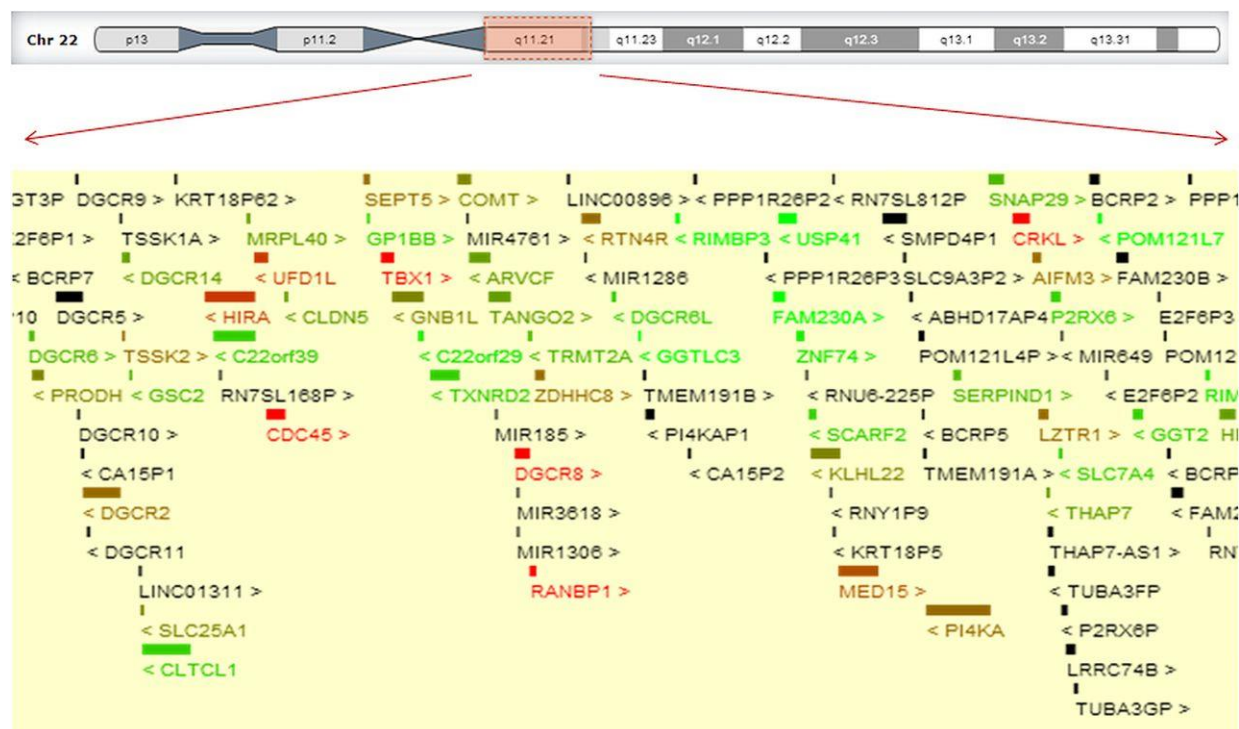
- Mostly associated with:
- ID, behavioural problems



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

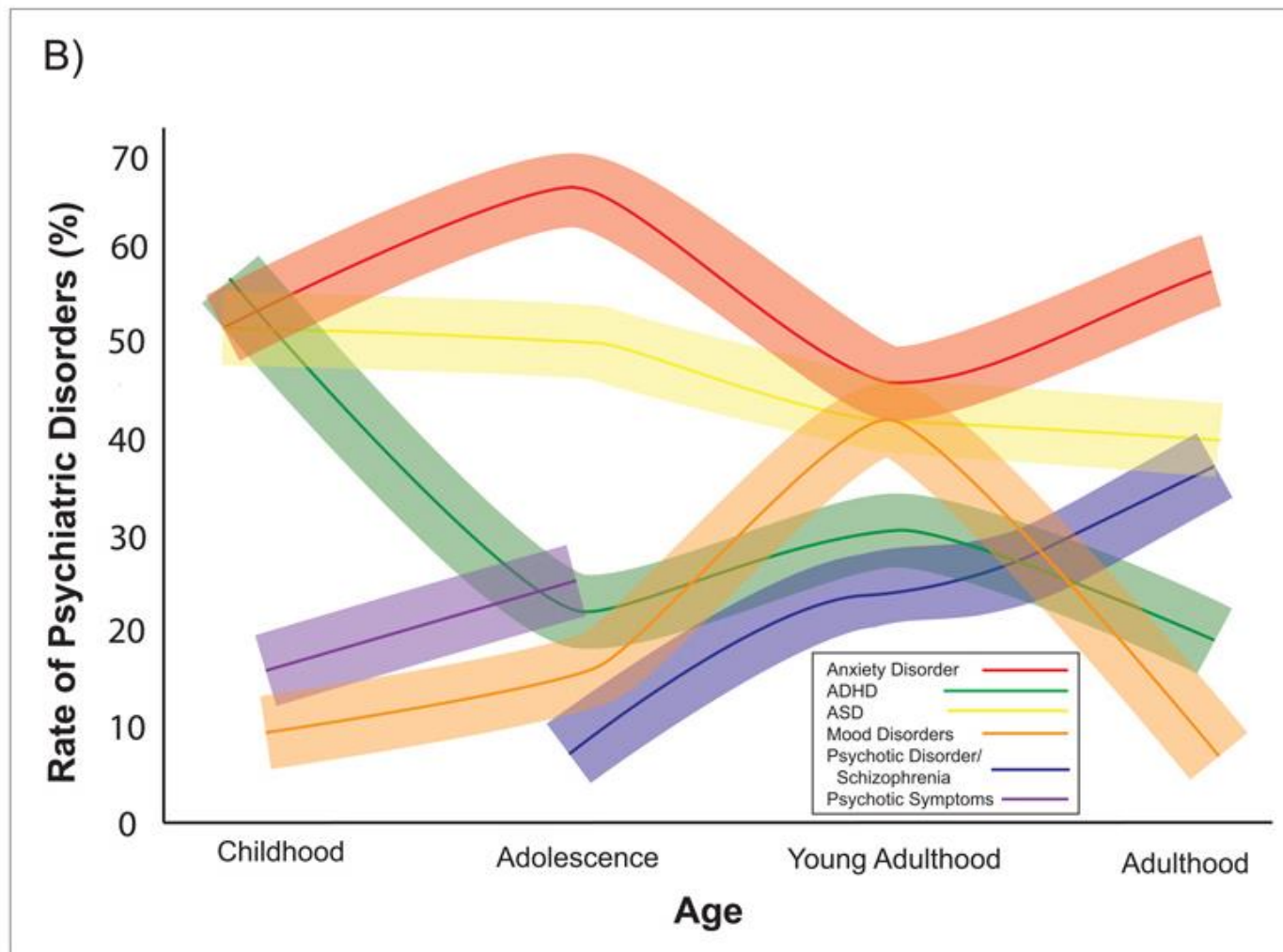


Recurrent 22q11.2 CNVs (chr22: 19.00–21.45 Mb).



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

The 22q11.2 Deletion Syndrome as a Window into Complex Neuropsychiatric Disorders Over the Lifespan. Jonas RK, Montojo CA, Bearden CE. Biol Psychiatry. 2014 Mar 1;75(5):351-60



Dziękuję za uwagę

beata.nowakowska@imid.med.pl



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl