

MINI SIMPOZIJUM

SAVREMENE MOLEKULARNO GENETIČKE METODE I NJIHOVA PRIMENA U KLINIČKOJ PRAKSI

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Institut za humanu genetiku

SAVREMENI PRISTUP U GENETIČKOJ DIJAGNOSTICI POREMEĆAJA IZ SPEKTRA AUTIZMA

Nela Maksimović

DOI: 10.5937/53_SNM25028M

Poremećaji iz spektra autizma (PSA) su neurorazvojni poremećaji koje karakterišu teške u društvenoj komunikaciji kao i ograničeni i ponavljajući obrasci ponašanja, interesovanja i aktivnosti. Pored brojnih istraživanja i dalje nema odgovarajućih dijagnostičkih markera niti specifične terapije za lečenje pacijenata. Učestalost PSA među decom starosti osam godina u Sjedinjenim američkim državama je čak 1:54 dok je u Evropi 1:89. PSA su genetski izuzetno heterogeni. Razvoj savremenih metoda molekularne genetike omogućio je identifikovanje varijanti u preko sto gena koje su moguć uzrok PSA. Ipak, sve do sada poznate varijante objašnjavaju do 40% slučajeva PSA a pacijenti sa veoma sličnim patogenim varijantama mogu pokazivati značajne razlike u fenotipu. Pored genskih mutacija, varijacije u broju kopija u genomu, varijante u genima modifikatorima, kao i epigenetičke promene mogu imati važnu ulogu u ispoljavanju fenotipa pacijenata sa PSA. Preporuka Američkog koledža za genetiku i genomiku (ACMG) je da sve osobe sa dijagnostikom PSA treba da budu upućene kliničkom genetičaru koji odlučuje o odgovarajućem genetičkom testiranju. Međutim i danas, u razvijenim zemljama, genetički testovi se sprovode samo kod oko 50% pacijenata. U svim slučajevima prva linija testova je molekularna kariotipizacija, a za osobe muškog pola i testiranje na fragilni Ks a nakon toga sekvencionisanje nove generacije (NGS), najčešće egzistencijalne grupe. Po potrebi mogu se vršiti i analiza mitohondrijske DNK kao i metilaciona analiza. Stope detekcije dostupnih metoda značajno zavise od fenotipa pacijenata. Udruženje PSA sa drugim poremećajima kao što su intelektualne poteškoće, facijalna dismorfija, motorički poremećaji epilepsije i psihijatrijski poremećaji otkrivaju značajnu verovatnu pojavu varijante ili CNV-a. Otkrivanje genetičkog uzroka PSA omogućava adekvatno praćenje pacijenata u cilju prevencije komorbiditeta, izbegavanje potencijalno zaštitnih intervencija kao i prilagođavanje simptomatske terapije.

Ključne reči: poremećaji iz spektra autizma, molekularna kariotipizacija, WES- whole exome sequencing

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Institut za humanu genetiku

PROTEKTIVNI EFEKAT ŽENSKOG POLA U NEURORAZVOJNIM POREMEĆAJIMA - ISTINA ILI MIT?

Dijana Perović

DOI: 10.5937/53_SNM25028P

Poznato je da se neurorazvojni poremećaji (NRP) češće javljaju kod dečaka. U zavisnosti od specifične dijagnoze, odnos muškog i ženskog pola u ukupnom oboljevanju može prevazići 4:1. Jedno od mogućih objašnjenja ovog fenomena jeste da su osobe ženskog pola biološki zaštićene i moraju imati veće genetičko opterećenje da bi ispoljile NRP nego dečaci, što čini osnovu teorije protektivnog efekta ženskog pola. Neke studije su pokazale veću učestalost retkih de novo mutacija, posebno patogenih varijacija u broju kopija u genomu (CNV, copy number variation) kod devojčica sa ispoljenim NRP u odnosu na dečake sa istim poremećajem. U našem istraživanju ispitivali smo polne razlike u prevalenciji fenotipova i stopama detekcije CNV kod pacijenata upućenih na molekularnu kariotipizaciju. DNK pacijenata je analizirana na prisustvo CNV pomoću Agilent oligonukleotidnih platformi za komparativnu genomsku hibridizaciju na mikročipu. U našoj kohorti od 1412 pacijenata najveći broj je bio u pedijatrijskom uzrastu a odnos muškog i ženskog pola bio je 1,6: 1. Većina je imala NRP sa komorbiditetima. Iako su brojčano bile manje zastupljene, kod devojčica je bila značajno viša stopa detekcije klinički značajnih CNV (dijagnostički doprinos): 20,3% (110/542) u poređenju sa 13,4% kod dečaka (117/870); $p=7 \times 10^{-4}$. Devojčice su imale složeniji fenotip (veći broj komorbiditeta), što bi moglo biti objašnjenje ovakvog nalaza, ali razlika u dijagnostičkom doprinosu kod devojčica i dečaka je bila značajna samo u grupama sa ≤ 2 komorbiditeta. Prevalencija patogenih CNV kod devojčica je bila posebno izražena u podgrupama sa kongenitalnim srčanim manama, urogenitalnim anomalijama i poremećajima iz autističnog spektra. Sva tri entiteta su u opštoj populaciji češća kod muškog pola, što ukazuje na viši prag osetljivosti na ove poremećaje kod osoba ženskog pola. Veća zastupljenost patogenih CNV kod devojčica, potrebna za ispoljavanje istog fenotipa, podržava hipotezu o protektivnom efektu ženskog pola.

Ključne reči: neurorazvojni poremećaji, pol, promene u broju kopija u genomu (CNV copy number variation), kongenitalne anomalije