

**SAVREMENI PRISTUP GENETIČKOM
ISPITIVANJU DECE SA UROĐENIM
SRČANOM MANAMA**

Tatjana Damjanović

DOI: 10.5937/53_SNM25029D

Urođene srčane mane (USM) su najčešće kongenitalne anomalije koje se ispoljavaju kod 1% do 1,2% novorođenih beba. Fenotipska ekspresija USM je vrlo varijabilna, a etiološka osnova multifaktorska. Uzroci USM se mogu otkriti kod približno 20% do 30% novorođenčadi.

Genetički uzroci USM mogu biti hromozomske aberacije (aneuploidije), promene u broju kopija molekula DNK (*copy number variations*-CNV) i genske mutacije. Uvođenje savremenih metoda kao što su molekularna kariotipizacija (*microarray*) i sekvenciranje nove generacije (*next generation sequencing*-NGS) omogućava otkrivanje genetičkih osnove USM.

Na Institutu za humanu genetiku MFUB je u periodu od 2018. do 2024. godine, molekularna kariotipizacija metodom *array* CGH primenjena kod 216-oro dece sa USM. Stopa detekcije klinički značajnih CNV je iznosila 27,3%. Najčešći uzrok USM kod ispitivane dece su bile delecije regiona 22q11.21 (11,9%), 7q11.23 (8,5%) i duplikacije regiona 22q11.21 (5,1%). Većina otkrivenih CNV ne obuhvata gene direktno povezane sa nastankom USM. Međutim, geni *SOS1*, *SPAG1*, *NR2F2* i *NFATC1* koji su uključeni u regione 2p22.2-p22.1, 8q22.2-q22.23, 15q26.2 i 18q21.33-q23, datim redosledom, su jasno povezani sa nastankom USM.

Za 44 (20,4%) dece smo imali rezultate ispitivanja zasnovane na NGS. Stopa detekcije genskih mutacija u ovom poduzorku iznosila je 29,5%. Kod 3 (23,1%) deteta su detektovane mutacije u genima za ispoljavanje *Noonan* sindroma, a po jedno dete je imalo mutacije u genima za sindrome: *Alagille*, *Coffin-Siris*, *Kabuki*, *Sotos* i *Aarskog-Scott*. Ostala deca su imala mutacije u genima udruženim sa neurorazvojnim poremećajima u sklopu kojih se ispoljavaju i kongenitalne anomalije.

Poznavanje genetičkog uzroka USM omogućava procenu težine kliničke slike i verovatnoće ispoljavanja udruženih simptoma, kao što je neurorazvojno kašnjenje kod novorođenčadi i odojčadi. Postavljanje tačne genetičke dijagnoze omogućava i davanje saveta roditeljima o riziku za rađanje narednog deteta sa USM.

Ključne reči: urođene srčane mane, *array* CGH, WES- *whole exome sequencing*, CES- *clinical exome sequencing*, WGS- *whole genome sequencing*

**PRIMENA GENOMSKIH TEHNOLOGIJA
U PRENATALNOJ DIJAGNOSTICI**

Ivana Joksić

DOI: 10.5937/53_SNM25029J

Prenatalna dijagnostika podrazumeva primenu različitih metoda u cilju procene zdravstvenog stanja fetusa. Iako su indikacije za prenatalno genetičko testiranje brojne, najveći izazov predstavljaju trudnoće komplikovane razvojem anomalija. Kongenitalne anomalije se detektuju u 2-4% trudnoća, a mogu biti uzrokovane različitim vrstama genetičkih promena poput hromozomskih aberacija (strukturnih i numeričkih), promena u broju kopija molekula DNK (*copy number variations*-CNV) i monogeničkih bolesti. Tradicionalno primenjivanim citogenetičkim metodama uzrok anomalija se mogao ustanoviti kod oko 20% pacijenta, te je njihova etiologija u velikom broju slučajeva ostajala nerazjašnjena. Iz navedenih razloga postojala je potreba za implementacijom novih metoda, posebno za dijagnostiku CNV-a i monogeničkih bolesti. Razvoj cenovno pristupačnih i brzih tehnologija molekularne citogenetike (*chromosomal microarray*, CMA) i sekvenciranja naredne generacije (*next generation sequencing*-NGS), dovela do revolucionarnih pomaka u oblasti fetalne medicine u poslednjih nekoliko godina. Implementacija CMA je omogućila dijagnostiku mikrodelecionih i mikroduplikacionih sindroma koji predstavljaju važan i čest uzrok urođenih anomalija, te je dijagnostički doprinos ove tehnike kod fetusa sa normalnim kariotipom procenjen na 10-15%. Najveća prednost NGS-a u odnosu na prethodno korišćene metode Sangerovog sekvenciranja je istovremena analiza velikog broja gena. Navedeno je čini metodom izbora za monogeničke bolesti u prenatalnoj dijagnostici jer je zbog nemogućnosti precizne fenotipizacije fetusa diferencijalna dijagnoza mogućih sindroma najčešće veoma široka. U kliničkoj dijagnostici su u upotrebi različiti genski paneli ili sekvenciranje celog egzoma (*whole exome sequencing*-WES), dok se sekvenciranje genoma (*whole genome sequencing*-WGS) za sada primenjuje u naučne svrhe. U zavisnosti od tipa i broja kongenitalnih anomalija, primenom NGS-a pozitivni nalazi se mogu očekivati u 6-80% slučajeva. Razvoj novih genomskih tehnologija doveo je do značajnog poboljšanja dijagnostičkog prinosa u prenatalnoj medicini, što omogućava personalizovan pristup pacijentu, definisanje prognoze bolesti i potencijalnih modaliteta lečenja, procenu rizika za rekurenciju u narednim trudnoćama i donošenje informisanih odluka o daljem toku trudnoće.

Ključne reči: prenatalna dijagnostika, *chromosomal microarray*, WES - *whole exome sequencing*, CES - *clinical exome sequencing*