

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Institut za humanu genetiku

FENOTIPSKA EKSPRESIJA GERMINATIVNIH MUTACIJA U TUMOR SUPRESORSKIM GENIMA I PROTOONKOGENIMA

Biljana Jekić

DOI: 10.5937/53_SNM25030J

Tumori najčešće nastaju kao posledica somatskih mutacija protoonkogenih, tumor supresorskih gena i gena mutatora. Međutim, 5 do 10% tumora je nasledno, odnosno posledica je mutacije koja je prisutna kao konstitutivna u svim ćelijama pacijenta.

Metoda molekularne kariotipizacije se kao deo standardnog dijagnostičkog protokola najčešće primenjuje u cilju detekcije promena u broju kopija (*copy number variations*-CNVs) kod pacijenata sa neurorazvojnim poremećajima, dismorfizmom, i kongenitalnim anomalijama. Kod jednog broja ovih pacijenata prisutne se rekurentne, dobro opisane CNVs koje su u osnovi mikrolelecionih/mikroduplicacionih sindroma povezanih, između ostalog, sa predispozicijom za nastanak tumora (npr. mikrolelekcija 5q21-q22 ili mikrolelekcija 11p13). Međutim, geni značajni za malignu transformaciju se mogu nalaziti u okviru nerekurantnih promena u broju kopija. Ukoliko detektovana promena nije očekivana, ali je takva da rezultira delecijom celog ili dela gena, ili intragenskom duplikacijom za koju se može pretpostaviti da će onemogućiti ekspresiju genskog produkta, pri čemu je mehanizam koji dovodi do maligne transformacije gubitak funkcije gena, nalaz se prijavljuje. Ovakvi nalazi se svrstavaju u grupu sekundarnih ili slučajnih nalaza koji uključuju gene značajne za malignu transformaciju.

Sekundarni nalazi se u izveštaju prijavljuju i opisuju prema odgovarajućim smernicama koje su u skladu sa opisivanjem sekundarnih nalaza dobijenih WGS (*whole exome sequencing*) ili analizama genskih panela zasnovanim na NGS (*next generation sequencing*) metodama.

Na Institutu za humanu genetiku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu su kod 17 od preko 2440 (~0,7%) pacijenata koji su do sada analizirani metodom molekularne kariotipizacije detektovane promene u broju kopija koje ispunjavaju kriterijume da budu nedvosmisleno povezane sa predispozicijom za nastanak tumora. Od 17 pacijenata je 11 (64,7%) imalo mikrolelezione sindrome, dok su se detektovane promene u broju kopija kod 6 pacijenata mogle svrstati u grupu sekundarnih ili slučajnih nalaza.

Ovakvi rezultati su u skladu sa rezultatima iz literature.

Ključne reči: tumori, CNV, predispozicija, sindrom, slučajni nalaz

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Institut za humanu genetiku

PRIKAZ SLUČAJA – PHELAN MCDERMID SINDROM

Milka Grk

DOI: 10.5937/53_SNM25030G

Phelan–McDermid sindrom (PMS) je retko genetičko oboljenje, najčešće uzrokovano delecijom hromozomskog regiona 22q13.3, koja obuhvata SHANK3 gen koji je odgovoran za sinaptičku funkciju i razvoj nervnog sistema. Klinička slika uključuje hipotoniju, globalno kašnjenje u psihomotornom razvoju, odsustvo ili kašnjenje govora i poremećaje ponašanja iz spektra autizma. Facijalna dizmorfija koja se može uočiti kod obolelih obuhvata usko lice, istaknute uši, šiljatu bradu, ptozu i duboko usađene oči. Kod nekih pacijenata prisutni su epileptički napadi i razvojna regresija. Molekularna kariotipizacija je metoda izbora za potvrđivanje dijagnoze jer omogućava detekciju submikroskopskih promena broja kopija DNK (CNV) na nivou celog genoma. U izlaganju će biti prikazana serija slučajeva iz interne baze našeg Instituta, sa ciljem ilustracije dijagnostičkog pristupa i značaja arrayCGH u kliničkoj proceni obolelih. Od 2020. godine, kroz više od 2000 sprovedenih analiza, Phelan–McDermid sindrom potvrđen je kod 14 ispitanika. Najveći broj obolelih je imao jednostavne delecije ($n=10$ (71,4%)) različite veličine, mozaicizam je bio prisutan kod dvoje obolelih (14,3%), dok su kompleksni rearanžmani bili prisutni kod dvoje ispitanika (14,3%). Visoka rezolucija metode omogućava detekciju delecija koje nisu vidljive klasičnim kariotipom, kao i precizno određivanje granica i veličine gubitka genetičkog materijala. U dijagnostici PMS, arrayCGH je metoda prvog izbora, jer omogućava brzu detekciju delecije u regionu 22q13.3, kao i korelaciju genotip–fenotip u zavisnosti od veličine deletiranog segmenta. Ograničenja metode podrazumevaju nemogućnost detekcije uravnoteženih strukturnih aberacija, tačkastih mutacija i malih insercija/delecija u SHANK3 genu, kao i nisku osetljivost za mozaicizam <15–20% koje mogu biti u osnovi poremećaja. U takvim slučajevima neophodne su dopunske metode (FISH, klasični kariotip, sekvenciranje).

Ključne reči: Phelan–McDermid sindrom, SHANK3, 22q13.3 delecija, molekularna kariotipizacija, arrayCGH, CNV, genetičko savetovanje