

## mgr Ewa Juścińska

Praca magisterska: „**Użyteczność badań cytogenetyczno-molekularnych w diagnostyce prenatalnej**”

**Streszczenie:** Wprowadzenie technik o wyższej rozdzielczości od klasycznej oceny kariotypu umożliwiło odkrycie podłoża zmian submikroskopowych, odpowiadających m.in. za obraz kliniczny zespołów mikrodelecyjnych. Badano użyteczność metody aCGH<sup>1</sup> (Agilent Technologies) w diagnostyce prenatalnej na grupie 324 kobiet ciężarnych, przebywających pod opieką Poradni Genetycznej Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wyniki świadczą o istotnej klinicznie zalecenie metody, pozwalającej na uchwycenie zmian submikroskopowych (7,1% wszystkich przypadków). Ze względu na ograniczenia wynikające z metodyki, dotyczące braku możliwości identyfikacji zrównoważonych zmian genomu- wydaje się, że metoda aCGH powinna pełnić uzupełnienie procesu diagnostycznego, po uprzednim badaniu kariotypu. Metoda znajduje szczególnie istotne zastosowanie, gdy pomimo prawidłowego wyniku analizy kariotypu- klinicysta podejrzewa istnienie patologii u płodu, mogącej być wynikiem zmiany poniżej rozdzielczości metody klasycznej (4-10 Mbp).

Diagnostyka prenatalna obejmuje szereg badań wykonywanych w celu monitorowania przebiegu ciąży. Wyróżnia się metody nieinwazyjne diagnostyki prenatalnej (badania ultrasonograficzne płodu, przesiewowe badania biochemiczne)- zalecane każdej kobiecie ciężarnej oraz inwazyjne, wykonywane z określonych wskazań lekarskich. Wczesne wykrycie nieprawidłowości może pozwolić m.in. na zaplanowanie specjalistycznej opieki neonatalnej, czy wdrożenie terapii w okresie życia płodowego. W przypadku rozpoznania wad letalnych istnieje również możliwość skorzystania z opieki hospicjum perinatalnego. Ustalenie genetycznej przyczyny wystąpienia danej choroby stanowi ważny element dalszego planowania rodziny, pozwalając na określenie ryzyka jej powtórzenia w kolejnej ciąży. Rozwój metod cytogenetycznych oraz molekularnych pozwala na coraz dokładniejszą diagnostykę chorób uwarunkowanych genetycznie: dziedzicznych i powstających spontanicznie, co ma szczególne znaczenie w przypadku rodzin z grupy podwyższonego ryzyka ich wystąpienia.

---

<sup>1</sup> aCGH- *ang. array Comparative Genomic Hybridization*, porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy

W badanej grupie 324 kobiet ciężarnych najczęstszymi wskazaniami lekarskimi do przeprowadzenia prenatalnej diagnostyki inwazyjnej, z użyciem metody aCGH, było stwierdzenie: nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym płodu (184 przypadki, 56,79%), wysokiego lub pośredniego ryzyka aneuploidii w nieinwazyjnych testach przesiewowych (77 przypadków) lub koincydencja obu wyżej wymienionych czynników (21 przypadków). Do pozostałych wskazań należały m.in. obciążony wywiad położniczy, stwierdzenie nosicielstwa translokacji zrównoważonej przez jednego z rodziców, czy diagnostyka chorób rzadkich, np. choroby Pompego.

Metodę aCGH wyróżnia charakter badania, tzw. „przesiewający” genom, co oznacza brak konieczności ukierunkowania diagnostyki na konkretną jednostkę, czy region genomu prawdopodobnie objęty rearanżacją. Stanowi to istotną zaletę, ponieważ większość zespołów mikrodelecyjnych ma zróżnicowany obraz kliniczny, a objawy z reguły zaostrzają się w trakcie rozwoju dziecka. Pewnym ograniczeniem metody jest brak możliwości wykrycia zrównoważonych zmian genomu, które mogą nie mieć wpływu na fenotyp pacjenta- jednak w przyszłości mogą powodować problemy rozrodcze oraz zwiększać ryzyko wystąpienia zmian niezrównoważonych u potomstwa. Ze względu na możliwość transmisji wielopokoleniowej oraz predysponowanie do czynników epigenetycznych, takich jak disomia jednorodzielska (UPD)- ich wykrycie z punktu widzenia poradnictwa genetycznego oraz dalszego planowania rodziny jest istotne.

Analiza uzyskanych wyników miała na celu identyfikację oraz określenie częstości występowania w badanej populacji aberracji chromosomowych, w tym zmian submikroskopowych. W prezentowanych badaniach najczęściej rozpoznawanymi aberracjami liczbowymi były kolejno: trisomie chromosomów 21, 18 oraz 13. Mikroduplikacje oraz mikrodelecje stanowiły 34,33% spośród wyników nieprawidłowych, zaś w odniesieniu do wszystkich 324 wyników- ich odsetek wyniósł 7,1%. Istotne jest to, że zmiany te nie były możliwe do zdiagnozowania w badaniu kariotypu, ze względu na wielkość regionu objętego zmianą poniżej rozdzielczości metody. Przykładem mogą być zespoły, takie jak m.in.: zespół Prader – Willi / Angelman (mikrodelecja 15q11-13), zespół kociego krzyku (*fr. Cri du Chat Syndrome*, mikrodelecja 5p15), zespół DiGeorge (mikrodelecja 22q11), zespół Wolfa-Hirschhorna (mikrodelecja 4p16.3), czy zespół OAVS (mikroduplikacja 14q23, *ang. Oculo-Auriculo- Vertebral syndrome*).