

## STRESZCZENIE

W przypadku pacjentów z zespołem wad wrodzonych, mnogimi cechami dysmorfii i/lub niepełnosprawnością intelektualną do najczęstszych przyczyn choroby zalicza się zaburzenia genomowe (ZG) pod postacią niezrównoważenia (nieprawidłowej liczby kopii, ang. *copy number variation*, CNV) fragmentu genomu człowieka prowadzące do utraty/ubytku (delecji) i/lub nadatku (dodatkowych kopii, np. duplikacji) jednego, kilku, kilkunastu a nawet kilkuset genów przyległych. Technika porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (mikromacierzy CGH) jest metodą z wyboru do wykrywania tego typu zaburzeń.

Celem pracy było określenie przydatności techniki mikromacierzy CGH w praktyce klinicznej jak również ocena odrębności populacji kaszubskiej względem mieszkańców regionów ościennych Pomorza w zakresie częstości i rodzajów stwierdzanych zaburzeń genomowych.

Do badania włączono tysiąc kolejnych (tzn. nieselekcjonowanych) pacjentów, u których w latach 2014-2022 wykonano analizę kariotypu molekularnego w oparciu o technikę mikromacierzy CGH. Pacjenci rekrutowani do badania pozostawali pod opieką Poradni Genetycznej a następnie, ze względu na rozszerzenie działalności w/w placówki, pod opieką Ośrodka (obecnie: Centrum) Chorób Rzadkich Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Dane kliniczne zbierane były retrospektywnie a analizę objawów klinicznych przeprowadzono porównując pacjentów z rozpoznanym zaburzeniem genomowym oraz pacjentów bez patogennego CNV. U pacjentów analizowano szereg z góry zdefiniowanych objawów klinicznych tj. występowania cech dysmorfii twarzoczaszki, opóźnienia rozwoju psychomotorycznego/niepełnosprawności intelektualnej i/lub wad narządowych.

609 pacjentów (60,9%) miało płeć męską. Spośród cech klinicznych, najczęstszymi parametrami stwierdzanymi u pacjentów objętych badaniem było: opóźnienie rozwoju psychomotorycznego (80,2%), dysmorfia twarzoczaszki (74,3%), zaburzenia rozwoju mowy (33,0%) zaburzenia zachowania (23,1%), zaburzenia ze spektrum autyzmu (19,1%) oraz wady serca (17,8%). U pacjentów kierowanych na badanie w oparciu o technikę mikromacierzy CGH nie stwierdzano objawów izolowanych. Szczegółowej analizie demograficznej poddano 200 pacjentów z badanej serii: pierwszych oraz ostatnich stu pacjentów. Z analizy demograficznej wykluczono osoby zamieszkujące aglomerację Trójmiasta (Gdańsk, Gdynia, Sopot) i miasto Słupsk, z uwagi na wysoki odsetek ludności

napływowej (zarówno z okolicznych regionów wiejskich jak i z głębi kraju). Przynależność do grupy etnicznej kaszubskiej estymowano na podstawie oceny miejsca zamieszkania (gminy) w oparciu o kod pocztowy zadeklarowany w historii medycznej pacjenta. Konkretne gminy ustalono według deklarowanej przynależności etnicznej kaszubskiej (za GUS 2011).

Łącznie rozpoznanie zaburzenia genomowego postawiono u 186 pacjentów (18,6%), w tym zmiany patogenne stwierdzono u 178 pacjentów (17,8%), a zmiany potencjalnie patogenne u 8 pacjentów (0,8%). Warianty o nieznanym znaczeniu klinicznym stwierdzono u 117 pacjentów (11,7%). W grupie pacjentów ze zmianami patogennymi u 89 pacjentów (50%) stwierdzono znane zespoły genetyczne, łącznie stwierdzono 52 różne zespoły genetyczne. Częstość występowania najczęstszych syndromicznych zaburzeń genomowych kształtowała się podobnie do zgłaszanych w innych populacjach europejskich. Najliczniej stwierdzane były zespoły charakteryzujące się niepełną penetracją i zmienną ekspresją (np. zespół mikrodelecji 22q11.2, zespół mikrodelecji 15q11.2). Stwierdzono wysoką częstość złożonych patogennych rearanzacji (17,2% spośród wszystkich zaburzeń genomowych), w tym relatywnie częste występowanie CNV niektórych *loci* neurorozwojowych w rearanzacjach złożonych. Wśród pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia genomowego dominowali pacjenci ze złożonym fenotypem, obie płcie były reprezentowane w podobnym odsetku. Nie zidentyfikowano żadnych specyficznych patogennych CNV charakterystycznych dla populacji kaszubskiej. W grupie z rozpoznaniem zaburzeniem genomowym statystycznie częściej obserwowano dysmorfie, niepełnosprawność intelektualną, wady serca, wady OUN, oraz zespoły wad wrodzonych. Natomiast zaburzenia ze spektrum autyzmu, zaburzenia mowy, zaburzenia zachowania istotnie częściej raportowano w grupie bez patogennego CNV, choć objawy te dość często występowały obu grupach. W przypadku hipotonii i padaczki nie stwierdzono zaś istotnych różnic porównując obie grupy pacjentów.

W oparciu o przegląd aktualnej literatury oraz analizę wyników niniejszej pracy opracowano kwestionariusz diagnostyczny dla pacjentów z podejrzeniem zaburzenia genomowego przeznaczony do stosowania w codziennej praktyce klinicznej. Wykazano, że technika mikromacierzy CGH ma kluczowe znaczenie w diagnostyce zaburzeń genomowych. U pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia genomowego postawionego w oparciu o metody celowane (np. FISH, MLPA) wskazane jest wykonanie badania techniką mikromacierzy CGH celem weryfikacji obecności rearanzacji złożonych.