

MOLEKULINIS KARIOTIPAVIMAS IR INTELEKTINĖS NEGALIOS GENETINĖS PRIEŽASTYS: KLINIKINIAI ATVEJAI

**ŽIVILĖ ČIULADAITĖ^{1,2}, EGLĖ PREIKŠAITIENĖ^{1,2}, JŪRATĖ KASNAUSKIENĖ¹, ALGIRDAS
UTKUS^{1,2}, LORETA CIMBALISTIENĖ^{1,2}, AUŠRA MATULEVIČIENĖ^{1,2}, AGNĖ PEČIULYTĖ¹, LAI-
MA AMBROZAITYTĖ^{1,2}, BEATA ALEKSIŪNIENĖ^{1,2}, VAIDAS DIRSĖ^{1,2},
VAIDUTIS KUČINSKAS^{1,2}**

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra,

²Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Medicininės genetikos centras

Raktažodžiai: *intelektinė negalia, molekulinis karioti-
pavimas.*

Santrauka

Molekulinis kariotipavimas, tai sparčiai besivys-
tantis didelės skiriamosios gebos molekulinės
citogenetikos metodas, kuris priartina klinikinę
citogenetiką prie molekulinės diagnostikos ir
padeda suprasti žmogaus genomo sudėtingumą,
keičia pacientų rutininio ištyrimo schemas, plin-
ta ne tik genetikos, bet ir kitose medicinos moks-
lo ir diagnostikos srityse. Šis naujas diagnostikos
metodas sėkmingai pritaikytas nustatant geneti-
nes protinio atsilikimo priežastis. Diagnostinis
molekulinio kariotipavimo našumas neaiškios
kilmės intelektinės negalios atveju yra daugiau
nei 15%, priklausomai nuo mikrolusto skiriamo-
sios gebos bei intelektinės negalios sunkumo.
Straipsnyje aprašoma keletas klinikinių atvejų,
ilustruojančių molekulinio kariotipavimo naudą
- žinomų mikrodelecinių/mikroduplicacinių sind-
romų ankstyvą diagnostiką, žinomų genetinių
sindromų naujų kritinių genetinių sričių identi-
fikavimą (patogeniškumo mechanizmų papildy-
mą), genų kandidatų, kurių raiškos pokyčiai gali
būti kritiniai intelektinės negalios etiopatogene-
zėje, atradimą bei sudėtingų slaptų chromoso-
mos struktūros pokyčių identifikavimą.

ĮVADAS

Bendras protinio atsilikimo arba intelektinės nega-
lios (IN) paplitimas – 1-3% (PSO, 2002). Tai vienas iš
sudėtingiausių sutrikimų dėl savo heterogeninės etio-
logijos bei labai svarbi sveikatos priežiūros problema
visame pasaulyje. Dviem trečdaliams pacientų IN prie-

žastys – genetinės [1], tačiau jų diagnostika sudėtinga
dėl gausybės skirtingų genetinių pokyčių bei mechaniz-
mų, pasireiškiančių dažnai kliniškai neatskiriamais ar
sunkiai atskiriamais vienas nuo kito fenotipais. Nepai-
sant spartaus technologinio progreso genetikos mokslo
srityje, IN priežasties nustatymo tikimybė varijuoja nuo
10 iki 80%, priklausomai nuo taikomų diagnostinių
metodų ir raidos atsilikimo sunkumo [1, 2].

Standartinio kariotipavimo metodu galima nusta-
tyti chromosomų aneuploidijas, subalansuotus persi-
tvarkymus (translokacijas, inversijas) bei segmentinius
chromosomų struktūros persitvarkymus, kurių dydis
ne mažesnis 5-10 Mb (5-10 milijonų nukleotidų porų
skiriamąja geba). Citogenetiškai matomi chromosomų
skaičiaus bei struktūros pokyčiai sudaro apie 5-15% in-
tektinės negalios priežasčių, iš kurių dažniausia - 21-os
chromosomos trisomija (Dauno sindromas) [3, 4].

Genetinės diagnostikos galimybes praplėtė mole-
kulinis citogenetinis fluorescentinės *in situ* hibridiza-
cijos (FISH) metodas, kurio pagalba naudojant įvairių
tipų zondus metafazinėse chromosomose ar interfazi-
niuose branduoliuose nustatoma specifinių DNR se-
gmentų padėtis ir skaičius. FISH tyrimas tikslingas tais
atvejais, kai paciento klinikiniai požymiai būdingi tam
tikram žinomos etiologijos sindromui ar jo kariotipe yra
matomi pakitimai, kuriuos būtina patikslinti. Taigi, šio
diagnostinio molekulinio citogenetinio metodo pritaik-
ymas galimas tik esant konkrečiam genetinio sindromo
klinikiniam įtarimui, tiriant tik konkretų chromosomos
fragmentą ir neaptinkami chromosominiai pakitimai ki-
tose genomo srityse.

Intelektinės negalios diagnostikai pradėjus taikyti
subtelomerinį FISH ar sudėtinės nuo ligacijos priklausomų
žymenų amplifikacijos (SLŽA) metodus, papildomai
išaiškinama 5% IN priežasčių (6,3–10,2% - esant sunkiai

ar vidutiniai IN bei <1%- lengvai IN) [5]. Tačiau ir pastarieji du metodai apsiriboja tik specifinėmis chromosomų sritimis – subtelomerinėmis chromosomų dalimis.

Pastaraisiais metais IN genetinei diagnostikai ėmus taikyti molekulinio kariotipavimo (vektorinės lyginamosios geno hibridizacijos, sutr. vLGH, bei vieno nukleotido polimorfizmu paremtos lyginamosios geno hibridizacijos, sutr. VNP-LGH) metodus, prieita neabejotinos išvados, kad chromosomų anomalijos – dažniausia šiai dienai žinoma IN genetinė priežastis, lemianti 29% IN atvejų [4]. Molekulinio kariotipavimo metodu tiriant pacientus, kurių IN priežastis liko nežinoma atlikus rutininius genetinius tyrimus (kariotipo, subtelomerinio FISH, FISH dėl žinomų mikrodelecinių/mikrodublikacinių sindromų bei molekulinis genetinius tyrimus dėl *FMR1* ar kitų genų mutacijų), genetinė diagnozė išaiškinama daugiau nei 15% tiriamųjų. Dėl molekulinio kariotipavimo technologijos diagnostinio efektyvumo keičiamos pacientų rutininio ištyrimo schemas, šis metodas plinta ne tik genetikos, bet ir kitose medicinos mokslo srityse [6].

Molekulinis kariotipavimas gerokai pranašesnis už kitus citogenetinius tyrimo metodus tuo, kad vieno tyrimo metu didele skiriamąja geba įmanoma pakankamai tiksliai nustatyti kiekybinius chromosomų pokyčius. Informacija apie pokyčio pobūdį, dydį bei pokytyje esančius genus leidžia identifikuoti žinomus mikrodelecinius/mikrodublikacinius sindromus, susiaurinti žinomų genetinių sindromų kritines sritis ar net identifikuoti kritinius sindromui genus, kurių kiekybiniai ar struktūros pokyčiai lemia klinikinį fenotipą, taip pat atrasti naujus mikrodelecinius/mikrodublikacinius sindromus bei patikslinti ligų patogenezės mechanizmus.

Tyrimo tikslas – atskleisti molekulinio kariotipavimo naudą intelektualinės negalios diagnostikai.

ŽINOMI SINDROMAI

Mikrodeleciniai/mikrodublikaciniai sindromai nesunkiai atpažįstami patyrusių gydytojų genetikų dėl šiems sindromams būdingų fenotipinių požymių visumos. Klinikinės diagnozės patvirtinimui atliekamas konkrečios su sindromu siejamos srities FISH arba SLŽA tyrimas. Tačiau negalima pamiršti pacientų individualumo. Paciento klinikinį fenotipą gali lemti ne tik specifinio geno defektas ar iškrita, bet ir kita genetinė bei epigenetinė aplinka. Ilgainiui įtakos turi ir aplinkos veiksniai. David Weatherall (2004) pabrėžė, kad kiekviena liga, kurią lemia konkretus genetinis pokytis, tam tikra prasme yra sudėtinis genetinis sutrikimas, kadangi fenotipą veikia kiti genai ir aplinka [7]. Ypatingai

didelis iššūkis yra diagnozės nustatymas ankstyvame amžiuje, nes dažnai sindromui specifiniai požymiai išryškėja vėliau. Be to, daugumai genetinių sindromų būdingi bendri klinikiniai požymiai, tokie kaip hipotonija, raidos atsilikimas, maitinimo sunkumai ir diferencinė diagnostika taikant tradicinius citogenetikos metodus – rutininį kariotipo tyrimą arba FISH tyrimą, yra brangi tiek finansiniu, tiek laiko atžvilgiais.

Angelman sindromas. VULSK Medicininės genetikos centre (MGC) konsultuotas 11 mėn. berniukas įtariant genetinį sutrikimą dėl vėluojančios psichomotorinės raidos, mikrocefalijos bei dismorfinių veido bruožų. Apžiūros metu pastebėtas bitemporalinis kaktos siaurumas, atviros nosies šnervės, atlėpę ausų kaušeliai, žema ausų padėtis, trumpas kaklas, skersinės delnų raukšlės, platūs pėdų nykščiai, tarpas tarp pėdų I ir II pirštų, pėdų pirštų klinodaktilija, hipoplastiškas kapšelis. Standartinio kariotipo tyrimo rezultatas: 46, XY. Neįtariant specifinio genetinio sindromo, atliktas molekulinis kariotipavimas vLGH (400K skiriamosios gebos) metodu ir nustatyta intersticinė 4.6 Mb dydžio delecija 15-os chromosomos ilgajame petyje, 15p11.2 srityje (1 pav.), siejamoje su kliniškai atpažįstamais PraderWilli/Angelman mikrodeleciniais sindromais. Ankstyvą Angelman sindromo diagnozę patvirtino SLŽA tyrimo rezultatas. Šiam sindromui būdingi dismorfiniai veido bruožai ir raidos atsilikimas, tačiau ypatingai svarbūs diagnostikai požymiai – kalbinės raidos atsilikimas, marionetės eiseną, ataksija, elgesio ypatumai (nemotyvuotas juokas, hiperaktyvumas ir kt.), išryškėjantys vėlesniame amžiuje (MIM #105830). Ankstyvas diagnozės nustatymas apsaugoja vaiką nuo bereikalingų kitų diagnostinių tyrimų, be to, anksti sudarytas konkretus jo priežiūros ir lavinimo planas. Nustačius, kad chromosominio pokyčio kilmė pacientui – *de novo*, tėvams pateikta genetinė rizika susilaukti kito vaiko su šiuo sindromu – 1% (dėl galimo lytinių ląstelių mozaicizmo) bei paaiškinta prenatalinės diagnostikos galimybė.

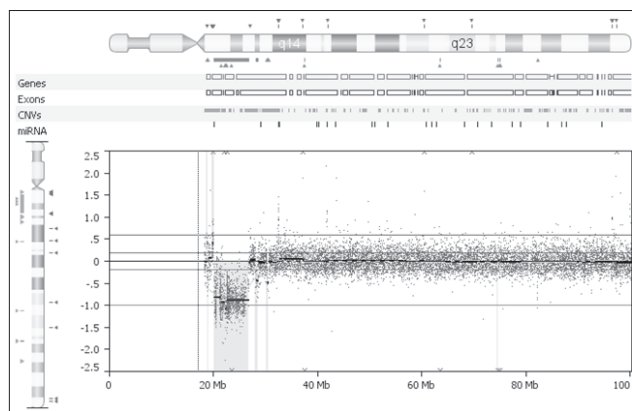
Sotos sindromas. Sotos sindromas (MIM #117550) yra kliniškai atpažįstamas genetinis sindromas, kuriam būdingas pagreitetėjęs augimas, makrocefalija, raidos atsilikimas bei specifiniai veido požymiai. Sindromą lemia *NSD1* geno haplonepakankamumas, dažniausiai pasireiškiantis dėl šio geno taškinių mutacijų ar delecijos. Padidėjus *NSD1* geno raiškai dėl duplikacijos, pasireiškia priešingas Sotos sindromui fenotipas – žemas ūgis, mikrocefalija bei kiti požymiai [8]. Tai rodo, kad *NSD1* genas yra dozei jautrus, o jo koduojamas baltymas kontroliuoja augimą.

MGC konsultuota 4 metų amžiaus mergaitė, kuri

buvo stebima gydytojo genetiko nuo 12 mėn. amžiaus dėl įtariamo Sotos s. Mergaitės ūgis bei galvos apimtis nuo naujagimystės buvo didesni nei bendraamžių (90-97 procentilės). Stebėti Sotos sindromui būdingi veido bruožai: pailga veido forma, aukšta ir iškili kaktą, reti plaukai temporalinėse srityse, įstriži žemyn akių vokų plyšiai, epikantas, nusmailėjantis smakras. Magnetinio rezonanso tomografijos tyrimu nustatyta vidinė hidrocefalija ir demielinizacijos požymiai bazaliniuose ganglijuose. Nuo kūdikystės stebėtas raidos atsilikimas. Siekiant patvirtinti *NSD1* geno delecijos įtarimą buvo atliktas vLGH (105K) tyrimas. Gauti rezultatai nebuvo tipiški Sotos sindromo diagnozei - nustatyta 264 kb dydžio *de novo* 5q35.3 srities duplikacija (2 pav.), esanti šalia kritinio sindromui *NSD1* geno, tačiau jo neapimanti. Kadangi mergaitės fenotipiniai požymiai būdingi *NSD1* geno haplonepakankamumui, tikėtina, kad greta geno esanti duplikacija sutrikdė šio geno raišką nutraukdama reguliacines sekas arba dėl pozicijos efekto. Akivaizdu, kad Sotos sindromo diagnozė nebūtų patvirtinta tikslingai sekvenuojant tik *NSD1* geną arba taikant specifinį FISH žymenį kritiniam Sotos sindromo regionui. vLGH tyrimo pasirinkimo dėka buvo išvengta daugybės tyrimų. Vieno vLGH eksperimento metu ne tik nustatyta diagnozė, bet ir atskleista *NSD1* geno raiškai svarbi gretima geno sritis [9].

NAUJI MIKRODELECINIAI SINDROMAI

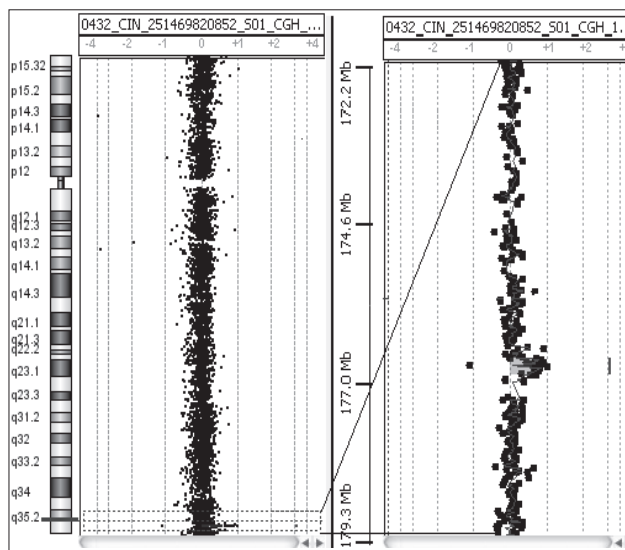
Per pastaruosius kelerius metus, IN diagnostikai pradėjus taikyti molekulinio kariotipavimo metodus, aprašyta daugiau nei tūkstantis naujų mikrodelecinių ir mikroduplikacinių sindromų. Kiekvienas naujas sindromas atskleidžia tam tikros geno srities reikšmę



1 pav. vLGH metodu (400K) nustatyta 4.6 Mb dydžio *de novo* 15-os chromosomos ilgojo peties delecija (arr cgh 15q11.2-13.1(22,293,861-26,890,764) x1) (NCBI build 36)

fenotipui bei padeda nustatyti genus kandidatus intelektualinės negalios patogenezėje.

17 metų amžiaus vyriškos lyties pacientui, kuriam stebima lengva intelektualinė negalia, augimo atsilikimas prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiuose, mikrocefalija bei dismorfiniai požymiai, nepavykus nustatyti klinikinės diagnozės įvertinus fenotipo, genealogijos ir anamnezės duomenis, buvo atliktas VNP-LGH tyrimas. Nustatyta intersticinė 1.8 Mb dydžio 17q21.33 srities delecija (3 pav.). Pokytis patvirtintas bei *de novo* kilmė nustatyta FISH metodu. 17q21.33 srities delecijų iki šiol nebuvo aprašyta pacientams su intelektualine negalia. Šis pokytis nėra aprašytas literatūroje kaip jau žinomas mikrodelecinis sindromas. Tačiau šio pokyčio patogenezė pacientui neabejotinas, atsižvelgiant į pokyčio *de novo* kilmę, dydį (>1 Mb), sveikai populiacijai būdingų polimorfinių delecijų/duplikacijų tik dalinį persidengimą su analizuojamąja sritimi (pagal *Database of Genomic Variants*) bei genų, kuriuos apima delecija, biologinę funkciją. Atlikus bioinformacinę analizę išskirti trys su liga siejami genai kandidatai - *CA10*, *CACNA1G* ir *CHAD*. Žymi šių genų raiška vyksta smegenyse, be to, šių genų baltymai svarbūs embriogenezėje, centrinės nervų sistemos vystymuisi bei kaulėjimo procesuose. 17q21.33 mikrodelecijos aptikimas kitiems pacientams bei kruopšti genotipo-fenotipo koreliacijos analizė leistų apibrėžti naują mikrodelecinį sindromą bei išskirti šio chromosominio pokyčio klinikinį pasireiškimą lemiančius kritinius genus.



2 pav. vLGH metodu (105K) nustatyta 264 kb dydžio *de novo* 5-os chromosomos ilgojo peties duplikacija (arr cgh 5q35.3(176728738-176992730)x3 dn (NCBI build 36)

SUDĖTINGI CHROMOSOMŲ STRUKTŪROS POKYČIAI

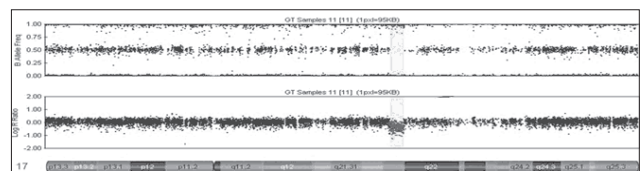
Molekulinio kariotipavimo diagnostinė vertė didžiulė, taikant jį kaip pirmąjį tyrimo metodą pacientams su intelektine negalia, tačiau neturėtų būti pamiršti ir šio metodo apribojimai. Molekuliniu kariotipavimu negalima nustatyti subalansuotų chromosomų persitvarkymų, tokių kaip reciprokinės ar robertsoninės translokacijos, inversijos. Vidutiniškai 6 % gimusiųjų, turinčių subalansuotus chromosomų persitvarkymus, pasireiškia raidos atsilikimas ar raidos defektai [10]. Danų tyrėjų duomenimis, molekulinį kariotipavimą taikant neatlikus tradicinio kariotipo tyrimų, bus neaptikta apie 0,78 % potencialiai patogeninių subalansuotų persitvarkymų [11].

Dviejų mėnesių kūdikis buvo konsultuotas MGC dėl ankstyvo priekinio momenėlio užsidarymo ir raidos atsilikimo. Probando apžiūros metu stebėta mikrocefalija, didelės ausys, nuožulni kakta, trumpas kaklas ir kelių *varus* deformacija. Šešių mėnesių amžiuje berniukui prasidėjo traukuliai. Vienerių metų ir 9 mėnesių amžiuje jo galvos apimtis buvo 41 cm (<<3 procentilės), jis negalėjo pakelti galvos, apsiversti ar savarankiškai sėdėti. Papildomai nustatyta optinių diskų subatrofija. Atlikus probando citogenetinį kariotipo tyrimą Giemza dažymo metodu buvo nustatyta subalansuota dviguba translokacija - $t(3;14)(q12;q11.2)$, $t(6;20)(q21;p11.2)$. Tėvų kariotipo tyrimas patvirtino, kad translokacija yra *de novo* kilmės. Siekiant išsiaiškinti, ar nėra su translokacijomis susijusio genetinės medžiagos praradimo, nepastebimo kariotipo tyrimo metodu buvo atliktas vLGH tyrimas (105 K), kuriuo patvirtinta, kad dviguba translokacija yra subalansuota. Vis dėlto molekuliniu kariotipavimu aptiktas papildomas pokytis – intersticinė 1.2 Mb dydžio *de novo* delecija 5-os chromosomos trumpajame petyje (5p15.31) (4 pav.), nesusijusi su dviguba subalansuota translokacija. Šios srities delecija siejama su Cri du chat sindromu, kuriam būdinga įvairaus sunkumo intelektinė negalia, specifinis verksmas bei dismorfiniai požymiai – hipertolerizmas, žemai prisitvirtinusios ausys, mažas apatinis žandikaulis ir apvalus veidas. Šio sindromo klinikinį požymių sunkumas piklauso nuo delecijos dydžio ir padėties 5 chromosomos trumpajame petyje. Vadovaujantis Zhang *et al.* 2005 metais paskelbtais fenotipo priklausomybės nuo genotipo duomenimis [12], 5p15.31, delecija, nustatyta mūsų pacientui, galėtų lemti lengvą intelektinę negalią arba netgi būti nesusijusi su klinikinio fenotipu. Tokiu atveju tikėtina, kad bent vienas iš keturių translokacijos trūkio taškų nutraukė dozei jautrų geną,

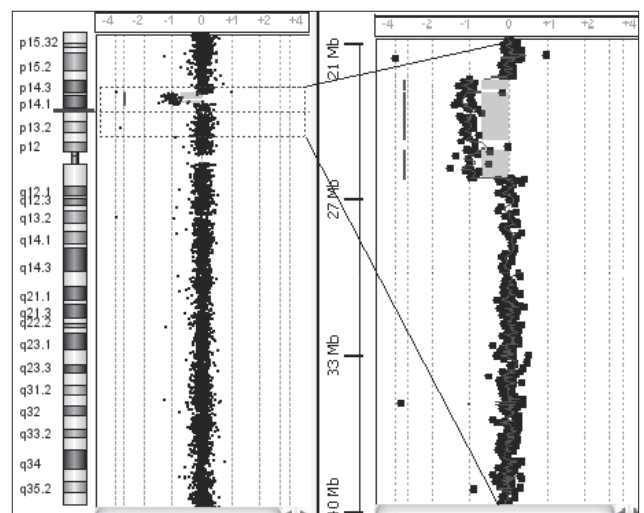
atliekantį svarbią biologinę funkciją embriogenezėje ir lėmė sunkų sutrikimo klinikinį pasireiškimą. Šis klinikinis atvejis iliustruoja, kad vien tik molekulinio kariotipavimo tyrimo ne visada pakanka tikslios genetinės diagnozės nustatymui. Pasirinkus molekulinį kariotipavimą kaip pirmąjį tyrimo metodą ir identifikavus su fenotipu nesuderinamą chromosominį pokytį, tikslingas kariotipo tyrimas dėl subalansuoto chromosominio persitvarkymo galimybės.

GALIMAI PAVELDĖTI PATOGENINIAI POKYČIAI

Taikant molekulinį kariotipavimą neretai susiduriama su paveldėtų galimai patogeninių mikrodelecijų/ mikroduplikacijų vertinimo sunkumais. 3 metų berniukui su sunkiu raidos atsilikimu, mikrocefalija, didžiosios smegenų jungties hipoplazija, vidine hidrocefalija ir dismorfinais požymiais, vLGH (105K) metodu nustatyta intersticinė 1.53 Mb dydžio 4q28.3 srities delecija (5 pav.). Delecija apima dalį *PCDH18* geno, kurio stipriausia raiška vyksta smegenyse. Gyvū-

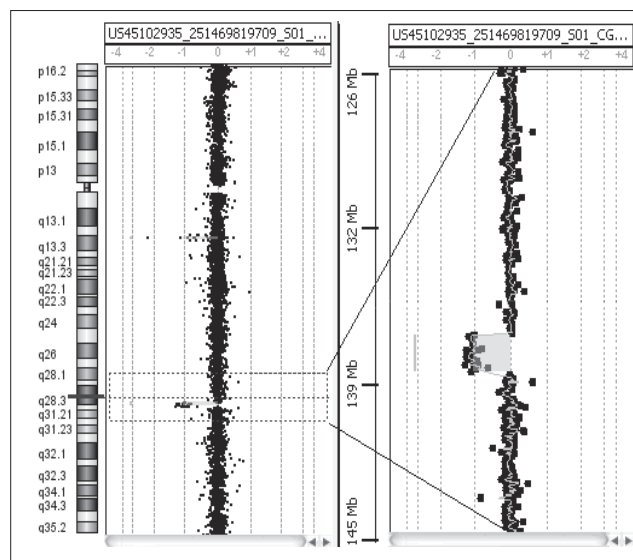


3 pav. LGH-VNP metodu (105K) nustatyta 1.8 Mb dydžio *de novo* 17-os chromosomos ilgojo peties delecija (Arr cgh 17q21.33 (45682246-47544816)x1dn) (NCBI build 36)



4 pav. vLGH metodu (105K) nustatyta 3.9 Mb dydžio *de novo* 5-os chromosomos trumpojo peties delecija (Arr cgh 5p14.3 - p14.1 (23025478-26938536)x1dn) (NCBI build 36)

nų modeliai (studijos su zebražuve) rodo *pcdh18*, kaip adhezijos molekulės, svarbą nervų sistemos vystymuisi [13]. Šioje genetinėje srityje nėra aprašytų kliniškai nereikšmingų sekos variantų. Atsižvelgiant į pokyčio pobūdį – delecija, dydį (>1 Mb), persidengimą su sveikųjų populiacijai būdingais kliniškai nereikšmingais sekos variantais bei geno funkciją, tikėtina, kad identifiukuota delecija yra susijusi su paciento klinika. Tačiau vertinimą apsunkina tai, kad pokytis yra paveldėtas iš sveikos motinos bei jos mamos (probando senelės). Siekiant įvertinti paveldėtos delecijos patogeniškumą, buvo analizuojami veiksniai, kurių papildomas efektas galėjo lemti ligos patogenezę: mutacija likusiame alelyje (recesyvi būklė), imprintingas, mozaicizmas, mutacija patogeneziniame kelyje dalyvaujančiame kitame gene, „dviejų kirčių“ hipotezė bei aplinkos veiksniai. Recesyvinė būklė buvo atmesta nusekvenavus tėvinį alelį ir neaptikus mutacijų, išskyrus polimorfinius sekos variantus. Motininis imprintingo efektas neįtikėtina, kadangi pokytis paveldėtas dvejose kartose per moteriškąją liniją. Mozaikiškumas šiuo atveju taip pat negalimas, kadangi pokytis paveldėtas ne tik iš motinos, bet ir senelės. Tikėtina, kad sumažėjęs penetrantiškumas arba mutacijos nekoduojančioje *PCDH18* geno dalyje, sutrikdančios reguliacinių elementų funkciją, lėmė sunkius klininius požymius. Tikimasi, kad intelektualinės negalios diagnostikai pradėjus plačiai taikyti molekulinis citogenetinius metodus bus nustatyta daugiau



5 pav. vLGH metodu (105K) nustatyta 1.5 Mb dydžio paveldėta 4-os chromosomos ilgojo peties delecija (Arr cgh 4q28.3 (137417138-138947393)x1 mt) (NCBI build 36)

4q28.3 srities pokyčių bei *PCDH18* genas patvirtintas kaip kandidatinis genas sunkios intelektualinės negalios etiopatogenezeje.

IŠVADA

Molekulinis kariotipavimas yra galingas diagnostinis metodas, diagnostiniu našumu aplenkęs tradicinės citogenetikos ir FISH metodus, efektyvus nustatant žinomus mikrodelecinius/ mikroduplikacinius sindromus, naujus genetinius sindromus, sutrikimo patogenezės mechanizmus bei svarbus papildant žinomų genetinių sindromų fenotipų spektrą, kai kurių žinomų būklių genetinės priežasties nustatymui. Didelė molekulinio kariotipavimo skiriamoji geba priartino molekulinę citogenetiką prie molekulinės diagnostikos, kuri, akivaizdu, atskleis diagnozę likusiems 50% pacientų su nežinomos etiologijos IN. Ypatingai daug žadantys viso genomo sekvenavimo tyrimai.

Mokslinis tyrimas finansuojamas Lietuvos mokslo tarybos pagal Nacionalinę programą „Lėtinės neinfekcinės ligos“ (PROGENET projektas, Nr. LIG-102/2010).

Literatūra

1. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC et al. Evaluation of mental retardation: Recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet.* 1997; 72:468–477.
2. Moog U. The outcome of diagnostic studies on the etiology of mental retardation: considerations on the classification of the causes. *Am J Med Genet A.* 2005;137:228–231.
3. Shaffer LG. American College of Medical Genetics Professional Practice and Guidelines Committee. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med.* 2005; 7(9):650-654.
4. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A.* 2006;140(19):2063-2074.
5. Baroncini A, Rivieri F, Capucci A, Croci G, Franchi F et al. FISH screening for subtelomeric rearrangements in 219 patients with idiopathic mental retardation and normal karyotype. *Eur J Med Genet.* 2005; 48(4):388-396.
6. Preikšaitienė E, Kučinskas V. Molekulinės citogenetikos klininis pritaikymas nustatant protinio atsilikimo etiologiją. *Laboratorinė medicina.* 2010; 3(47):132-136.
7. Weatherall D. 2003 William Allan Award address. The Thalassemias: the role of molecular genetics in an evolving global health problem. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(3): 385-392.
8. Zhang H, Lu X, Beasley J, Mulvihill JJ, Liu R, Li S, Lee JY. Reversed clinical phenotype due to a microduplication of Sotos syndrome region detected by array CGH: microcephaly, developmental delay and delayed bone age. *Am J Med Genet A.* 2011; 155A(6):1374-1378.
9. Kasnauskienė J, Cimbalistienė L, Ciuladaite Z, Preikšaitienė E, Kučinskienė ZA et al. De novo 5q35.5 duplication with clinical

presentation of Sotos syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2011; 155: 2501-2507.

10. Gijbbers AC, Lew JY, Bosch CA, Schuurs-Hoeijmakers JH, van Haeringen A, den Hollander NS, et al. A new diagnostic workflow for patients with mental retardation and/or multiple congenital abnormalities: test arrays first. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17(11): 1394-1402.

11. Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, Nieuwint A, Polstra A, Poddighe P, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. *Eur J Med Genet*. 2009; 52(4): 161-169.

12. Zhang X, Snijders A, Segraves R, Zhang X, Niebuhr A, Albertson D et al. High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet*. 2005; 76(2):312-326.

13. Aamar E, Dawid IB. Protocadherin-18a has a role in cell adhesion, behavior and migration in zebrafish development. *Dev Biol*. 318 (2008) 335-346.

MOLECULAR KARYOTYPING AND GENETIC ETIOLOGY OF INTELLECTUAL DISABILITY: CASE REPORTS

Živilė Čiuladaitė, Eglė Preikšaitienė, Jūratė Kasnauskienė, Algirdas Utkus, Loreta Cimbalistienė, Aušra Matulevičienė, Agnė Pečiulytė, Laima Ambrozaitytė, Beata Aleksūnienė, Vaidas Dirsė, Vaidutis Kučinskas

Summary

Key words: intellectual disability, molecular karyotyping.

Molecular karyotyping is recently developed and rapidly progressing high technology of molecular cytogenetics, which erased the landmarks between cytogenetics and molecular genetics, enhances our understanding of the complexity of the human genome, is attempting to change the schemes of patient's routine investigation and spreads in all areas of medicine. This new diagnostic technique was successfully applied to the diagnostic investigation of intellectual disability. Diagnostic yield of this analysis is over 15 % in cases with ideopathic intellectual disability. In this article we present case reports representing diagnostic use of molecular karyotyping - early diagnosis of known microdeletion/microduplication syndromes, narrowing critical regions of known syndromes, revealing the molecular mechanisms of some chromosomal aberrations, identification of genes which expression pattern may be critical for pathogenicity of intellectual disability and identification of complex cryptic chromosomal rearrangements.

Correspondence to: ciuladaite@gmail.com

Gauta 2011-11-25

