

RUBINŠTEINO–TEIBI SINDROMAS – NUO PROTINIO ATŠILIKIMO GENETINIŲ PRIEŽASČIŲ IKI IŠSAMIOS KLINIKINĖS ANALIZĖS: ATVEJO PRISTATYMAS

BIRUTĖ BURNYTĖ^{1,2}, ALGIRDAS UTKUS^{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: *Rubinšteino–Teibi sindromas, protinis atsilikimas, fluorescencinė in situ hibridizacija, CREBBP.*

Santrauka

Rubinšteino–Teibi sindromas nustatomas pacientams, kuriems būdingas protinis atsilikimas, ponatalinis augimo atsilikimas, platūs plaštakų nykščiai ir pėdų pirmieji pirštai, sutrikęs kaulinio audinio vystymasis, mikrocefalija, specifiniai veido srities dismorfiniai požymiai. Rubinšteino–Teibi sindromui yra priskiriamos dvi grupės genetinių priežasčių. Daugiau nei pusę genetinių priežasčių sudaro mutacijos (taškinės mutacijos, mikrodelecijos) CREBBP (angl. cAMP response element binding protein binding protein) (cAMP atsako elemento surišančio baltymo (CREB) surišantis baltymas) gene, esančiame 16p13.3 srityje, kiek rečiau pacientams nustatoma mutacija EP300 gene, esančiame 22q13 srityje (angl. E1A-binding protein) (E1A baltymą surišantis baltymas). Manoma, kad šių genų mutacijų patogeniškumas pasireiškia genų transkripcijos, raiškos, kinazių signalinių kelių sutrikdymu, o tai pagrindinė priežastis diferencijuojant ir paaiškinant sindromui būdingus klinikinius požymius. Pastaruoju metu genetiniams pokyčiams nustatyti taikomi molekuliniai genetiniai tyrimai, tuo tarpu fluorescencinė in situ hibridizacija yra tinkamas metodas „klasikinio“ Rubinšteino–Teibi sindromo atveju. Tikslus genetinės priežasties nustatymas palengvina sergančiųjų diagnostikos ir profilaktikos galimybes. Straipsnyje pristatome šio reto genetinio sutrikimo klinikinį atvejį, patvirtintą fluorescencinė in situ hibridizacijos tyrimo metodu ir aptariame molekulinės genetinės protinio atsilikimo priežastis.

ĮVADAS

Pirmą kartą Rubinšteino–Teibi sindromas (RTS) (MIM 180849) aprašytas 1963 metais [1] ir dažniausiai

yra atsitiktinis. Šis sindromas nustatomas 1 iš 100 000–125 000 naujagimių. RTS pirmiausiai diagnozuojamas remiantis klinikiniais požymiais. Ligoniams būdingas protinis atsilikimas, ponatalinis augimo atsilikimas, platūs plaštakų nykščiai ir pėdų pirmieji pirštai, sutrikęs kaulinio audinio vystymasis, mikrocefalija, specifiniai veido srities dismorfiniai požymiai. RTS atveju taip pat gali būti nustatomi ir kitų organų vystymosi sutrikimai. Dažniausiai tai – įgimtos širdies ydos, kriptorchizmas, hipospadija, inkstų vystymosi sutrikimai, tinklainės pakitimai, sąnarių hiperomobilumas. Asmenims, kurie serga RTS, būdinga padidėjusi onkologinių ligų rizika. Nepaisant to, sergantiems RTS dažniausiai pasireiškia psichikos ir elgesio sutrikimų simptomai. Intelkto koeficientas (IQ) kinta nuo mažiau nei 25 iki 79. Žemesni IQ rodikliai ir autizmo spektro sutrikimai dažnesni asmenims, turintiems didelę CREBBP geno deleciją.

Apie 65 proc. sergančiųjų RTS turi mutaciją CREBBP gene. Vėlesniais tyrimais nustatyta, kad nedidelei daliai RTS ligonių būdingos mutacijos EP300 gene (3–5 % atveju), koduojančiame CREBBP homologą p300 [2]. Skirtingai nei ligoniai, kuriems nustatomos CREBBP geno mutacijos, šie ligoniai neturi RTS būdingų plačių plaštakų nykščių ir pėdų pirmųjų pirštų. Iš visų genetinių pokyčių, įvykstančių CREBBP gene, dažniausiai nustatomos taškinės mutacijos, tuo tarpu mikrodelecijos, apimančios šį geną, yra nustatomos 10 proc. atveju. Mikrodelecijos skiriasi tiek dydžiu, tiek vieta CREBBP gene, o kai kuriais atvejais apima net visą geną [3]. CREBBP ir p300 yra daugelio transkripcijos veiksnių, tokių kaip CREB, c-Fos, c-Jun, reguliuojančių neuronų veiklą, aktyvintojai. Abu baltymai taip pat pasižymi histonų acetiltransferazės (HAT) aktyvumu, kuris yra nukreiptas į histonų N-galų ir, atpalaiduodamas nukleosomos struktūrą, gali aktyvinti transkripciją. Nuo HAT aktyvumo priklausomas chromatinio erdvinės struktūros pasikeitimas ir genų raiška gali paaiškinti RTS būdingo protinio atsilikimo kognityvinį ir psichologinį sutrikimą [4]. Deja, objektyvios informacijos apie RTS ligonių smegenų anatominius ir funkcinius sutrikimus

nepakanka. Literatūroje išsamiai aprašomi CREBBP funkcijos tyrimai su pelėmis.

Darbo tikslas – pristatyti šio reto genetinio sutrikimo klinikinį atvejį, patvirtintą fluorescencinės *in situ* hibridizacijos tyrimo metodu ir trumpai apžvelgti Rubiņšteino–Teibi sindromo protinio atsilikimo genetines priežastis.

TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI

Pirmą kartą 12 mėn. amžiaus berniukas atvyko į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Medicininės genetikos centrą dėl įgimtų dauginių vystymosi ydų. Berniukas – pirmas vaikas šeimoje. Vaisiaus ultragarsinio tyrimo metu buvo nustatytas polihipdramnionas. Nėštumo metu vaiko motinai nustatyta preeklampsija. Berniukas gimė 37 gestacijos savaitę, cezario pjūvio metu. Antropometriniai naujagimio matavimai: svoris 2990 g, ūgis 50 cm, galvos apimtis (maksimalus kaktos-pakaušio perimetras) 35cm. Naujagimio būklė pagal V. Apgar skalę įvertinta 8–8 balais (praėjus 1 ir 5 minutėms po gimimo). Pirmą gyvenimo parą naujagimiui ant abiejų momenkaulių susiformavo kefalohematomos. Po gimimo išryškėjusi naujagimių hiperbilirubinemija nuo 2-osios gyvenimo paros buvo gydyta fototerapija. Širdies echoskopinio tyrimo metu nustatytas atviras arterinis latakas, prieširdžių pertvaros defektas, I^o triburio vožtuvo nesandarumas. Neurosonoskopinio tyrimo metu nustatyti smulkūs cistiniai dariniai galvos smegenų kraujagysliniuose rezginiuose. Akių dugno tyrimo metu nustatyti pigmentiniai žiedeliai tinklainėje. Vidaus organų ultragarsinio tyrimo metu nustatytas mažesnis kairysis inkstas – 34 x 15 mm, tuo tarpu dešinysis buvo 40 x 20 mm. Įvertinus naujagimio fenotipą, nustatytas padidėjęs plaukuotumas kaktos ir ausų srityse, lanko formos antakiai, nežymi retrogenija, abipusis kriptorchizmas, gili duobutė kryžkaulio srityje, dideli plaštakų nykščiai ir pirmieji pėdų pirštai palyginti su kitais, kairiojo nykščio klinodaktilija. Kūdikis motinos pienu buvo maitintas 12 mėn. Pirmieji dantys išdygo 10 mėn. amžiaus. Psichomotorinė raida vėlavo. 12 mėn. kūdikis atitiko 8–9 mėn. amžiaus normos ribas vertinant pagal DISC (angl. *Diagnostic Inventory for Screening Children, 1995*) metodiką. Nustatytas iki kalbinės raidos sulėtėjimas. 12 mėn. amžiaus berniuko ūgis buvo ties 3 procentile, o svoris žemiau 3-ios procentilės. Galvos apimtis taip pat buvo žemiau 3-ios procentilės. Fenotipo požymių vertinimo metu nustatyti: siaura, atsikišusi nosis su žemiau šnervių nusileidusia nosies pertvara, padidėjęs plaukuotumas veido odoje nuo skruostų iki smilkinių, lygus filtras, plona viršutinė lūpa, aukštas gomurys (1 pav.). Didysis momenėlis 2x2 cm. Sprando srityje plokščioji hemangioma. Dešiniaja-

me delne – skersinė raukšlė. Platūs plaštakų nykščiai, kairiosios plaštakos nykščio radialinė deviacija. Fetaliniai kauburėliai plaštakų distalinių falangų vidiniuose paviršiuose. Platūs pėdų pirmieji pirštai. Kairėje pėdoje 1 ir 3 pirštai dengia 2-ąjį. Pėdų edema. Abipusis kriptorchizmas. Konsultacijos metu nebuvo galimybės mūsų centre atlikti molekulinį citogenetinį tyrimą, todėl berniuko tėvams buvo pasiūlyta atvykti po metų.

Antrą kartą gydytojo genetiko konsultacijai berniukas atvyko su mama 25 mėn. amžiaus. Psichomotorinė raida atsilieka. Vaikas dar savarankiškai nevaikšto ir nekalba. Jis nemoka savarankiškai valgyti, yra maitinamas. 20 mėn. amžiaus buvo konsultuotas gydytojo kardiologo, įgimta širdies yda nenustatyta. Fenotipo ypatybės išlieka tokios pat, kaip ir pirmo apsilankymo metu. Antropometriniai berniuko matmenys žemiau 3-ios procentilės palyginti su tokio pat amžiaus vaikų rodikliais.

Fluorescencinės *in situ* hibridizacijos (FISH) meto-



1 pav. 25 mėn. amžiaus berniuko, sergančio RTS, dismorfiniai veido požymiai (viršuje), kairės plaštakos nykščio radialinė deviacija ir platūs pirmieji pėdų pirštai (apačioje).

das yra pagrindinis molekulinės citogenetikos metodas, naudojamas nustatant įvairias patogenines mikrodelecijas / mikroduplicacijas pacientams su mikrodeleciniiais sindromais (Preiderio-Vilio /Angelmano, Di Džordžo, Viljamo ir kt.), tiriant chromosomų subtelermerų persitvarkymus, tikslinant pakitimus sudėtinguose chromosomų struktūros persitvarkymuose. RTS patvirtinti buvo panaudotas FISH žymuo, apimantis CREBBP geną, esantį 16p13.3 srityje. FISH tyrimas buvo atliktas pagal Medicininės genetikos centre patvirtintą metodiką.

TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Mūsų pacientui buvo nustatyti RTS būdingi fenotipo požymiai: protinis atsilikimas ir ponatalinis augimo atsilikimas, platūs plaštakų nykščiai ir dideli pirmieji pėdų pirštai, specifiniai veido srities dismorfiniai požymiai. Įvertinus berniuko fenotipo požymius bei atlikus mokslinės literatūros analizę, buvo nuspręsta atlikti 16p13.3 srities mikrodelecijos tyrimą FISH metodu. Kadangi su RTS labiausiai siejamas CREBBP genas, buvo pasirinktas FISH žymuo (fluorochromu žymėtas specifinis BAC klonas) būtent šio geno sričiai. CREBBP geno genomine sritis 16-oje chromosomoje yra 3775055 nukleotidas (geno pradžia) ir 3930722 nukleotidas (geno pabaiga), geno dydis apie 155 Kb (kilobazės). BAC klonas pradžia ir pabaigos koordinatės yra atitinkamai 3660076 nukleotidas ir 3854572 nukleotidas, klonas dydis apie 194 Kb (RP11-619A23). Šiuo atveju FISH žymuo dengia beveik 90 proc. CREBBP geno. FISH tyrimo metu išanalizavus 20 metafazių ir 150 interfazinių branduolių buvo nustatytas tik vienas FISH signalas, o tai patvirtino 16p13.3 mikrodeleciją, apimančią beveik visą CREBBP geną. Norint patikslinti mikrodelecijos trūkio taškus, reikia atlikti vektorinės lyginamosios genomines hibridizacijos (vLGH) tyrimą. Tikslūs trūkio taškai ne tik patvirtintų CREBBP geno haplonepakankamumą, bet ir patikslintų, ar nėra pažeisti kiti, šalia esantys, genai: DNASE1, TRAP1, ADCY9. Matydami RTS sergančiųjų veido dismorfinius pokyčius, galime įtarti, kad protinį atsilikimą lemia neaiškios kilmės struktūriniai galvos smegenų pakitimai. Tačiau trūksta įrodymų šiai hipotezei paremti. CREBBP geno raiškos tyrimas leistų tiksliau įvertinti ligonio fenotipo ypatybes, ypač neurologinius ir psichikos sutrikimus. Mokslinės literatūros duomenimis, labai mažai žinoma apie RTS ligonių galvos smegenų pokyčius. Šiuo atveju yra labai svarbus išsamus elgesio savybių, psichikos sutrikimų ir vystymosi požymių įvertinimas. W. Verhoeven ir autoriai, apžvelgę literatūros duomenis, išskyrė RTS būdingus psichikos ir elgesio sutrikimus (1 lent.) [5].

Šiuo metu atlikta nemažai tyrimų su gyvūnų mo-

deliais, taip bandant paaiškinti RTS protinio atsilikimo genetines priežastis. Žmogaus CREBBP genas yra filogenetiškai konservatyvus ir jo 95 proc. homologą turi pelės. Ištyrus heterozigotines peles, kuriose buvo inaktyvintas CREBBP genas, nenustatyta jokių morfologinių galvos smegenų pakitimų [6].

Daugeliu atvejų mokymosi ir atminties sutrikimai yra susiję su pakitusia genų veikla neuronuose. Dalis šių genų veiklos reguliuojama su CREBBP baltymu susijusiais signaliniais kinazės keliais, kuriuose veikia baltymų kinazė A (angl. PKA), mitogonais aktyvinama baltymų kinazė (angl. MAPK) ir nuo Ca²⁺/kalmodulino priklausoma baltymų kinazė IV (angl. CaMKIV) [7,8,9]. Tai reiškia, kad CREBBP, dalyvaudamas šiuose reguliacijos keliuose, turi svarbią įtaką neurogenetiniuose procesuose. R. Bourchouladze ir autoriai ištyrė pelių su inaktyvintu CREBBP genu kognityvines funkcijas ir patvirtino, kad šios pelės blogai atliko ilgalaikės atminties eksperimentines užduotis [10]. Skatindami CREBBP signalinį kelią fosfodiesterazės 4 inhibitoriais, jie galėjo priklausomai nuo dozės pagerinti sutrikusią ilgalaikę atmintį. M.A. Wood ir autoriai tyrimuose su pelėmis nustatė sumažėjusią specifinių CREBBP signalinio kelio aktyvintų genų raišką hipokampe atminties įrašymo metu [11].

Kita svarbi genų, susijusių su atmintimi ir mokymusi, raiškos savybė – acetilinimas. Funkcinių tyrimų metu pelės su inaktyvintu CREBBP genu, kaip ir RTS atveju, turi būti heterozigotos. Homozigotos žūsta vystymosi metu. Ilgalaikė atmintis, skirtingai nei trumpalaikė, iš dalies priklauso nuo genų raiškos. Genų raiškos ir 1 lentelė. Sergančiųjų Rubišteino–Teibi sindromu psichikos ir elgesio sutrikimai [5].

Autoriai	Metai	n	Ligonų amžius	Bendras IQ	Elgesio sutrikimai	Nuotaikos sutrikimai	Judėjimo sutrikimai	Pastabos
Rubinstein ir Taybi	1963	7	3-8	<20-80	Impulsyvumas, dėmesio trūkumas	Emocijų labilumas	Hiperaktyvumas	Originalus straipsnis, klinikiniai atvejai
Gotts ir Liemohn	1977	3			Dėmesio trūkumas			
Stevens ir autoriai	1990	50	1-26	30-79	Dėmesio trūkumas, neįprastas elgesys, įsikūnijimas, uždarumas	Nepaminėta	Stereotipiniai judesiai	Klausimynas paštu, kalbos sutrikimas
Hennekam ir autoriai	1992	40	5-60	25-79	Dėmesio trūkumas, impulsyvumas, nerūpestingumas, uždarumas	Greita kaita	Silpna koordinacija	Klinikinis įvertinimas, testų rinkiniai, kalbos sutrikimas
Baxter ir Beer	1992	1	9	Nenurodyta	Neurodyta	Galimas emocijų labilumas	Nenurodyta	Klinikiniai atvejai
Levitas ir Reid	1998, 2003	13	24-59	<70	Obsesinis – kompulsinis sutrikimas	Afektiniai sutrikimai	Neuroleptikų sukelti judėjimo sutrikimai	Klinikinis įvertinimas, Nuolatinis neuroleptikų vartojimas
Boer ir autoriai	1999	44	3-51	Nenurodyta	Neįprastas elgesys, labai draugiški, impulsyvumas	Nestabilumas	Stereotipiniai judesiai, savęs žalojimas	Klausimynas paštu, kalbos sutrikimas
Hellings ir autoriai	2002	1		<40	Dėmesio trūkumas, aktyvumas, impulsyvumas	Nestabilumas	Stereotipiniai judesiai, sudėtiniai tikai	Klinikinis atvejis, bipolinis afektinis sutrikimas

chromatino erdvinės struktūros pakitimai priklauso nuo histonų acetiltransferazės (HAT) aktyvumo. Histonų 2B acetilinimo laipsnis buvo 30 proc. mažesnis pelių su inaktyvintu *CREBBP* genu hipokampe negu laukinių pelių (angl. *wild type*) [12]. Ilgalaikio sužadavimo sutrikimas iš dalies gali sumažėti heterozigotines peles, turinčias inaktyvintą *CREBBP* geną, sukryžminus su laukinėmis pelėmis, kurioms būdinga normali *CREBBP* geno raiška. Autoriai teigia, kad tokių pelių jauniklių dalinis ilgalaikės atminties pagerėjimas paaiškinamas vis dar išliekančiu HAT aktyvumu [13]. Histonų deacetilazės inhibitoriais gydymas pelės su inaktyvintu *CREBBP* genu pasižymi padidėjusiu acetilinimu hipokampo audinyje ir lengvesniais ilgalaikio sužadavimo sutrikimais. Reguluojamas transkripciją, *CREBBP* yra labai svarbus ląstelėms augti ir vystytis [14].

E. Kozus ir autoriai tyrė transgenines peles. Šioms pelėms vyko selektyvi *CREBBP* (su dviem *missens* mutacijomis HAT srityje) raiška, reguliuojama Ca^{2+} /kaldmodulino priklausomos baltymų kinazės II promotoriaus. Transgeninės pelės blogiau atliko vaizdinius kognityvinius testus praėjus 24 val. po tyrimo. Tai įrodo, kad sutrikusi ilgalaikė atmintis. Nutraukus transgeno raišką, prarastos kognityvinės pelių funkcijos atsikurdavo. Toks pat efektas buvo nustatytas pelėms panaudojus histonų deacetilazės inhibitorių [14,15]. Atlikti tyrimai patvirtina, kad sumažėjęs HAT aktyvumas sukelia kognityvinių funkcijų sutrikimus, kurie gali būti atkuriami panaudojus histonų deacetilazės inhibitorius.

IŠVADOS

1. Tikslus klinikinės genetikos ir molekulinės citogenetikos metodų taikymas padėjo nustatyti ir patvirtinti Rubinstein–Taybi sindromo atvejį Lietuvoje.
2. Parinktas FISH žymuoyratinkamas naudoti molekulinuose citogenetiniuose tyrimuose, nustatant Rubinstein–Taybi sindromą lemiančią 16p13.3 mikrodeleciją.
3. Ligoniai, kuriems nustatomi dismorfiniai veido bruožai, protinis atsilikimas bei psichikos ir elgesio sutrikimai, turėtų būti siunčiami gydytojo genetiko konsultacijai.

Literatūra

1. Rubinstein JH, Taybi H: Broad thumbs and toes and facial abnormalities. *Am J Dis Child*, 1963; 105: 588-608.
2. Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2006; 14(9): 981-985.
3. Stef M, Simon D, Mardirossian B, Delrue MA, Burgelin I et al. Spectrum of *CREBBP* gene dosage anomalies in Rubinstein-Taybi syndrome patients. *Eur J Hum Genet*, 2007; 15(8): 843-847.
4. Roelfsema JH, White SJ, Ariyürek Y, Bartholdi D, Niedrist D. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease. *Am J Hum Genet*, 2005; 76(4): 572-580.

5. Verhoeven WMA, Tuinier S, Kuijpers HJH, Egger JI, Brunner HG. Psychiatric profile in Rubinstein – Taybi syndrome. *Psychopathology*, 2010; 43: 63-68.
6. Tanaka Y, Naruse I, Hongo T, Xu M, Nakahata T. Extensive brain hemorrhage and embryonic lethality in a mouse null mutant of CREB-binding protein. *Mech Dev*, 2000; 95: 133-145.
7. Bito H, Deisseroth K, Tsien RW. CREB phosphorylation and dephosphorylation: a Ca^{2+} - and stimulus duration dependent switch for hippocampal gene expression. *Cell*, 1996; 87: 1203-1214.
8. Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel TA, Kandel ER et al. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell*, 1997; 88: 615-626.
9. Atkins CM, Selcher JC, Petraitis JJ, Trzaskos JM, Sweatt JD. The MAPK cascade required for mammalian associative learning. *Ant Neurosci*, 1998; 1: 602-609.
10. Bourchouladze R, Lidge R, Catapano R, Stanley J, Gossweiler S et al. A mouse model of Rubinstein – Taybi syndrome: defective long-term memory is ameliorated by inhibitors of phosphodiesterase 4. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; 100: 10518-10522.
11. Wood MA, Attner MA, Oliveira AM, Brindle PK, Abel T. A transcription factor-binding domain of the coactivator CBP is essential for long-term memory and the expression of specific target genes. *Learn Mem*, 2006; 13: 609-617.
12. Alarcón JM, Malleret G, Touzani K, Vronskaya S, Ishii S et al. Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP[±] mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein – Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron*, 1999; 42: 947-959.
13. Hallam TM, Bourchouladze R. Rubinstein-Taybi syndrome: molecular findings and therapeutic approaches to improve cognitive dysfunction. *Cell Mol Life Sci*, 2006; 63: 1725-1735.
14. Kozus E, Rosenfeld MG, Mayford M. CBP histone acetyltransferase activity is a critical component of memory consolidation. *Neuron*, 2004; 42: 961-972.
15. Wood MA, Kaplan MP, Park A, Blanchard EJ, Oliveira AM et al. Transgenic mice expressing a truncated form of CREB-binding protein (CBP) exhibit deficits in hippocampal synaptic plasticity and memory storage. *Learn Mem*, 2005; 12: 111-119.

RUBINSTEIN-TAYBI SYNDROME – FROM GENETIC BASIS OF MENTAL RETARDATION TILL CLINICAL GENETIC EVALUATION: A CASE REPORT

Birutė Burnytė, Algirdas Utkus, Vaidas Dirsė, Vaidutis Kučinskas
Summary

Key words: Rubinstein–Taybi syndrome, intellectual disability, fluorescence in situ hybridization, *CREBBP*.

*Rubinstein–Taybi syndrome is detected in patients who have such clinical features as mental retardation, growth retardation, broad thumbs and toes, retarded osseous maturation, microcephaly, typical craniofacial abnormalities. Rubinstein–Taybi syndrome is related to two groups of genetic causes. In more than half of all cases, mutations (point mutations, microdeletions) in *CREBBP* (cAMP response element binding protein gene (16p13.3 cytogenetic band) are detected. Rarely mutation is detected in EP300 gene (E1A-binding protein) (22q13 cytogenetic band). It is considered that these mutations manifest as transcriptional, translational and kinase pathway disruption, which are the main symptoms for Rubinstein–Taybi syndrome differentiation diagnosis. Genetic anomalies that cause Rubinstein–Taybi syndrome are tested by molecular genetic methods, while fluorescence in situ hybridization is used to test for „classic“ cases. Precise determination of genetic abnormality improves the diagnosis of Rubinstein–Taybi syndrome and potential good outcome. We present a case report of this rare syndrome confirmed using fluorescence in situ hybridization and discuss the current understanding of molecular mechanisms of intellectual disability.*

Correspondence to: birute.burnyte@santa.lt

Gauta 2011-11-24