

# Rekurentni mikrolelecijski sindromi

---

Lipošćak, Katja

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:032342>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Katja Lipošćak  
REKURENTNI MIKRODELECIJSKI SINDROMI  
Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Nina Pereza, dr. med

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Saša Ostojić, dr. med

2. Doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić, dipl. sanit. ing.

3. Prof. dr. sc. Smiljana Ristić, dipl. ing.

Rad sadrži 36 stranica, 1 sliku, 1 tablicu, 91 literaturni navod.

## ZAHVALA

Veliko hvala mentorici doc. dr.sc Nini Perezi na velikoj pomoći i prenesenom cjeloživotnom znanju na području medicinske genetike.

Proteklih šest godina bilo bi nemoguće bez mogeg oslonca; roditelja i bake.

Iz srca Vam hvala za to.

# Sadržaj

UVOD .....	1
SVRHA RADA.....	2
STRUKTURNE KROMOSOMSKE ABERACIJE .....	3
1.) Delecije i duplikacije kao varijacije broja kopija .....	3
2.) Vrste genomskih poremećaja .....	4
3.) Povezanost s nasljeđivanjem .....	5
VARIJACIJE BROJA KOPIJA .....	6
1.) Nealelna homologna rekombinacija .....	6
2.) Haploinsuficijencija.....	8
3.) Sindromi susjednih gena .....	8
DIJAGNOSTIKA GENOMSKIH POREMEĆAJA .....	9
1.) Komparativna genomska hibridizacija .....	9
2.) FISH I MPLA.....	9
REKURENTNI MIKRODELECIJSKI SINDROMI .....	10
1.) Mikrodelecijski sindrom 1p36 .....	11
2.) Mikrodelecijski sindrom 15q24 .....	12
3.) Mikrodelecijski sindrom 17q21.31 (Koolen de Vries syndrome).....	13
4.) Mikrodelecijski sindrom 1q21.1 .....	15
5.) Williams-Beuren sindrom .....	16
6.) Smith-Magenis sindrom.....	17
7.) 22Q11.2/ Velokardiofacijalni/ DiGeorge sindrom.....	18
8.) Angelman sindrom .....	19
9.) Prader-Willi sindrom.....	21
RASPRAVA .....	22
ZAKLJUČAK.....	24
SAŽETAK.....	25
SUMMARY .....	26
LITERATURA:.....	27
ŽIVOTOPIS.....	36

## **Popis skraćenica i akronima**

DNK- deoksiribonukleinska kiselina, (engl. deoxyribonucleic acid)

CNV -varijacija broja kopija (engl. copy number variation)

Kb- kilobaza

Mb-megabaza

FISH- fluorescentna in situ hibridizacija (engl. fluorescence in situ hybridization)

NAHR- nealelna homologna rekombinacija (engl. non-allelic homologous recombination)

LCR- lokusno područje (engl. locus control region)

WAGR- akronim Wilmsov tumor, anidrija, genitourinarne malformacije, mentalna zaostalost

UPD- uniparentalna disomija (engl. uniparental disomy)

MLPA- engl. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

NGS- sekvenciranje nove generacije (engl. Next Generation Sequencing)

WES- sekvenciranje čitavog genoma (engl. Whole Exome Sequencing)

## UVOD

Kromosomske aberacije, uključujući numeričke i strukturne, dugo su bile povezane s poremećajima razvoja od samog začeća. U počecima razvoja medicinske genetike, dijagnostika se oslanjala na uobičajenu kliničku sliku tada prepoznatljivih sindroma, po kojoj se moglo zaključiti o kojoj se vrsti genetičkog poremećaja radi. Međutim, uz glavno ograničenje standardne analize kromosoma metodom oprugavanja kromosoma, kariotipizacije, odnosno mogućnosti otkrivanja isključivo većih kromosomskih aberacija (>5 Mb), za veliki broj sindroma multiplih prirođenih anomalija s ili bez intelektualnog zaostajanja, nije bilo moguće postaviti genetičku dijagnozu. Tek razvojem molekularnih citogenetičkih metoda, poput fluorescentne in situ hibridizacije (FISH) ili komparativne genomske hibridizacije na mikročipu (aCGH), uvelike je promijenjena mogućnost dijagnostike određenih skupina sindroma koji nastaju zbog malih strukturnih kromosomskih promjena, mikrolecija i mikroduplikacija.

## SVRHA RADA

Primjenjujući aCGH metodu došlo je do revolucije u otkrivanju i dijagnosticiranju mikrolepcijskih i mikroduplicacijskih sindroma. Broj novodijagnosticiranih bolesnika raste iz dana u dan te je tako omogućeno brzo prepoznavanje sindroma sa specifičnim kliničkim obilježjima. Stoga je cilj ovog rada dati pregled češćih rekurentnih mikrolepcijskih sindroma. Literatura je pretraživana u Pubmed bazi podataka prema ključnim riječima recurrent microdeletion syndromes, chromosome deletion, copy number variations, intellectual disabilities, multiple anomalies. Također, korištena je i najnovija literatura s UpToDate baze podataka, koja je pretraživana prema istim ključnim riječima.



## STRUKTURNE KROMOSOMSKE ABERACIJE

Kromosomske aberacije anomalije su u broju i/ili strukturi kromosoma. Podijeljene su na numeričke, u kojima dolazi do odstupanja u normalnom broju kromosoma, te strukturne, u kojih dolazi do preuređenja građe genoma.

Strukturne aberacije još se nazivaju i strukturne varijacije te se dijele na intrakromosomske (promjena unutar jednog kromosoma) i interkromosomske (promjena između dva ili više kromosoma). Intrakromosomske promjene mogu biti delecije i duplikacije te inverzije. Delecije i duplikacije su najčešće strukturne varijacije te ih nazivamo nebalansiranim jer dolazi do promjene u ukupnoj količini DNA. Za razliku od toga, inverzije su rotacije dijela genetičkog materijala unutar jednog kromosoma te su balansirane jer ne dolazi do promjene u ukupnoj količini DNA već samo preraspodjeli genetičkog materijala.

### 1.) Delecije i duplikacije kao varijacije broja kopija

Delecije i duplikacije zajedno se označavaju kao varijacije broja kopija (CNV), koje se definiraju kao višak ili manjak dijela DNK u usporedbi s referentnim ljudskim genomom. (1) Veličina im varira od 1.000 parova baza (kilobaza, Kb) do nekoliko milijuna parova baza (megabaza, Mb), ali mogu zahvatiti čak i čitav kromosom (trisomije, monosomije). (2) CNV-ovi mogu uključivati više, jedan ili niti jedan gen. Naposljetku, CNV-ove možemo podijeliti prema kliničkom značaju na patogene, vjerojatno patogene, nejasnog značenja, vjerojatno benigne i benigne. (1)

Patogene delecije i duplikacije uzrokuju skupinu poremećaja nazvanih genomski poremećaji. Ako su delecije i duplikacije manje od 5 Mb, tada ih nazivamo mikrodelecijama i

mikroduplicacijama jer se ne mogu otkriti metodom kariotipizacije (3). Uzrokuju mikrodelecijske i mikroduplicacijske sindrome, koji čine skupinu klinički prepoznatljivih sindroma koji imaju karakteristična obilježja. Fenotip je rezultat haploinsuficijencije gena smještenih u deletiranom ili dupliciranom kromosomskom odsječku, te stoga često imaju složenu kliničku sliku. Pacijenti mogu imati intelektualno zaostajanje i moguća obilježja poremećaja autističnog spektra, izrazite značajke ponašanja, poremećaje spavanja te kraniofacijalne i skeletne dismorfije. Uz navedeno, mogu biti prisutne i srčane anomalije te anomalije unutarnjih organa. (4)

Kromosomske mikrodelecije i mikroduplicacije povezuju se s pojmom intelektualnog zaostajanja i poremećaja u razvoju još od ranih od 1980-ih godina. Klasični primjeri uključuju deleciju 15q11-q13 povezanu s Prader-Willi i Angelman sindromom. Delecija 17p11 povezana je sa Smith-Magenis sindromom, dok je delecija 7q11 uzrok Williams-Beuren sindroma. Delecija 22q11 veže se uz DiGeorge sindrom. (5) Svi navedeni poremećaji prvi su put opisani na osnovi različite palete pacijenata koji su dijelili prepoznatljivi obrazac kliničkih značajki.

## 2.) Vrste genomskih poremećaja

Postoje dvije glavne skupine genomskih poremećaja, ovisno o tome kako nastaju njihovi uzročni CNV-ovi: rekurentni i sporadični. Rekurentni CNV-ovi općenito nastaju mehanizmom nealelne homologne rekombinacije (NAHR) tijekom mejoze. Naime, određeni geni u genomu čovjeka okruženi su posebnom vrstom nekodirajućih ponavljajućih slijedova nukleotida koji su slični po strukturi i time skloni pogrešnom preslagivanju u mejozi. (6) Točke loma grupiraju se unutar dobro definiranih regija pa CNV-ovi nastaju na istom mjestu i iste su veličine u

genomu svih pacijenata. Posljedično, rekurentni genomski poremećaji imaju dobru korelaciju genotip-fenotip.

Za razliku od toga, sporadični genomski poremećaji nemaju dobru korelaciju genotip-fenotip jer CNV-ovi nastaju na različitim mjestima u genomu što se objašnjava nasumičnim točkama loma. (6)

Iako se strukturne varijacije odnose na klasu promjena sekvence koja obično obuhvaća više od 1000 parova baza (7), studije su pokazale da te varijacije mogu biti manje (npr. u rasponu od 450 parova baza i više) i da većina pojedinaca ima najmanje 1000 takvih varijacija (8).

### 3.) Povezanost s nasljeđivanjem

Većina CNV-ova je rezultat gubitka broja kopija na jednom lokusu (heterozigotna delecija), ali u nekim slučajevima gubitak može utjecati na kopije na oba lokusa (homozigotna delecija). (9)

CNV-ovi se mogu nasljeđivati, ali se mogu pojaviti de novo (tj. kao novi događaj). Oni su se u početku smatrali rijetkim događajima koji su rezultat sporadičnih mutacija (10,11). Ove pogrešne percepcije o njihovoj rijetkosti bile su prvenstveno posljedica metodoloških ograničenja. Napredak tehnologije pokazao je da je odstupanje od diploidnog stanja široko rasprostranjeno i značajno doprinosi genetičkoj raznolikosti. Broj poznatih CNV-a koji doprinose patogenezi bolesti nastavlja se povećavati.

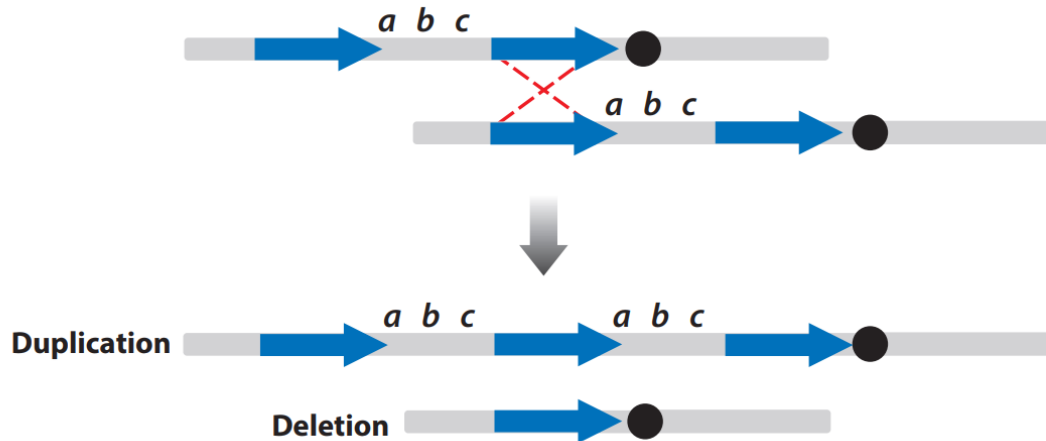
Distribucija CNV-ova nije nasumična po genomu, već je učestalost CNV-ova najveća u regijama segmentne duplikacije u skladu s nealelnom homolognom rekombinacijom kao primarnim mehanizmom nastanka CNV-a. (10,12)

CNV-ovi se češće opažaju u regijama bogatim genima te su obogaćeni specifičnim obiteljima gena, uključujući gene za imunološki i upalni odgovor, staničnu signalizaciju i molekule stanične adhezije te strukturne proteine. (10). Većina ovih razlika vjerojatno predstavlja benigne varijante, koje odražavaju normalne varijacije bez vidljivih kliničkih posljedica (13). CNV-ovi mogu biti patogeni ako uključuju gene osjetljive na dozu ili ako utječu na genomske regije putem regulatornih elemenata (14,15).

## VARIJACIJE BROJA KOPIJA

### 1.) Nealelna homologna rekombinacija

Ponavljanja s niskim brojem kopija (LCR) su dijelovi ponavljajućih sekvenci DNA (segmentne duplikacije) u genomu čovjeka, veličine otprilike 10 do 300 kilobaza koje dijele  $\geq 95\%$  homolognosti. (16,17). Takvi slijedovi prisutni su u određenim regijama genoma i okružuju specifične gene. Pogrešno uparivanje ovih visoko homolognih regija može uzrokovati neusklađenost i nejednaku rekombinaciju tijekom mejoze. To može dovesti do dupliciranja i delecije kromosomskog materijala što rezultira CNV-ovima. Ovaj proces poznat je kao nealelna homologna rekombinacija (NAHR) (Slika 1) i jedan je od mehanizama stvaranja genomske preuređivanja. (16,17)



Slika 1. Nealelna homologna rekombinacija (NAHR), primarni mehanizam koji dovodi do stvaranja varijacije broja kopija (16)

NAHR može rezultirati ili delecijama ili duplikacijama putem istih mehanizama i zbog malog broja ponavljanja. Klasičan primjer je slučaj Charcot-Marie-Tooth tipa I, periferna neuropatija uzrokovana duplikacijom gena PMP22 na kromosomu 17p11.2. Ista regija kada se izbriše dovodi do druge neuropatije poznate kao Tomakulozna neuropatija. (18)

Unatoč velikom znanju o strukturnim detaljima koji govore o uzroku CNV-ova, nisu razjašnjeni predisponirajući čimbenici koji kod određenih pojedinaca dovode do nastanka promjena. U velikoj studiji pacijenata s teškoćama u razvoju, utvrđeno je da je vjerojatnije da će CNV nastati de novo kod sindromskih poremećaja (npr. Williams-Beuren sindrom), dok će se CNV naslijediti u poremećajima s varijabilnim fenotipom (npr. intelektualno zaostajanje). Moguće objašnjenje može biti da je reproduktivna sposobnost smanjena u osoba s težim sindromskim poremećajima. (19)

## 2.) Haploinsuficijencija

Glavni mehanizam nastanka delecija i duplikacija povezan je s promjenama gena osjetljivih na dozu. "Haploinsuficijencija" ("haplo" = polovica) definira koncept u kojem manjak ili višak jednog alela gena dovodi do abnormalne proizvodnje ili funkcije proteina, uzrokujući na taj način bolest (20). Delecije mogu ometati potrebnu dozu genskog produkta, što rezultira bolešću. Jedan primjer je Williams-Beuren sindrom, koji je uzrokovan mikrodelecijom na kromosomu 7q11.23, koja uključuje gen za elastin (19,21). Stvaranje polovice normalne količine elastina dovoljno je da dovede do sužavanja aorte i nefunkcionalnosti arterija.

Delecije u Williams-Beuren sindromu, slično onome što se događa u mnogim drugim genomskim poremećajima, mogu biti različite veličine. Tipično delecija obuhvaća 1,55 Mb, ali u nekim slučajevima delecija može biti veća ili čak i manja. (21,22,23) Razlika u veličini je posljedica različitih LCR-ova oko kritične regije koji mogu biti uključeni u posredovanje preuređivanja.

## 3.) Sindromi susjednih gena

Sindromi susjednih gena mogu se pojaviti kada veliki CNV-ovi utječu na nekoliko susjednih gena (24,25,26). Na primjer, Williams-Beuren sindrom je uzrokovan delecijom od 1,5-1,8 Mb na kromosomu 7q11, koja obično obuhvaća devet gena. (19) U WAGR sindromu, genomskom poremećaju koji se sastoji od Wilmsovog tumora, aniridije, genitourinarnih anomalija i intelektualnog zaostajanja, kliničke značajke se mogu pripisati gubitku pojedinačnih gena velikom delecijom: delecije WT1 odgovorne su za Wilmsov tumor, dok su delecije PAX6 odgovorne za nalaze aniridije. Oba gena su susjedno smještena unutar kratkog kraka kromosoma 11. (27,28)

## DIJAGNOSTIKA GENOMSKIH POREMEĆAJA

Genomski poremećaji se istražuju i otkrivaju pomoću metode aCGH. Duplikacije ili delecije dodatno se mogu potvrditi neovisnom metodom kao što je FISH, MLPA ili qPCR. U slučajevima genomskih poremećaja koji se mogu naslijediti, preporučeno je roditeljsko testiranje FISH ili aCGH metodama. To je relevantno za buduće trudnoće i planiranje obitelji (29).

### 1.) Komparativna genomska hibridizacija

Komparativna genomska hibridizacija na mikročipu (aCGH), također poznata kao kromosomska mikromreža ili komparativna genomska hibridizacija temeljena na mikromreži, zlatni je standard za otkrivanje CNV-ova koji uzrokuju genomske poremećaje. aCGH omogućuje otkrivanje malih delecija ili duplikacija genomskog materijala do nekoliko kilobaza. Prednost aCGH metode je što nije potrebno unaprijed znati radnu dijagnozu niti položaj promjene te što može utvrditi točan lokus i veličinu promjene. Široko se koristi u evaluaciji pacijenata s intelektualnim zaostajanjem i multiplim prirođenim anomalijama (30).

### 2.) FISH I MPLA

FISH koristi veće dijelove DNA (otprilike 50 do 200 kilobaznih sonde) obilježenih fluorescentnim reagensima za ciljanje specifičnih regija genoma. Upotreba FISH-a, međutim, zahtijeva znanje o tome koje je specifično područje ciljano i ovisi o kliničkoj dijagnozi (31,32). MLPA koristi mješavinu višestrukih sonde dostupnih u kompletima i cilja na specifične kromosome ili regije bolesti. Jedna reakcija omogućuje istovremenu hibridizaciju više sonde na više regija ili čak više egzona unutar gena.

Prednost MLPA u odnosu na FISH je niža cijena i sveobuhvatnija pokrivenost za detekciju duplikacija ili delecija broja kopija zbog upotrebe više sondi. Međutim, MLPA ne daje točnu lokaciju. FISH može odrediti točnu lokaciju ako se vizualiziraju metafazni kromosomi. (31,32,33,34)

## REKURENTNI MIKRODELECIJSKI SINDROMI

Tablica 1. Popis rekurentnih mikrodelecijskih sindroma

Naziv sindroma	Prevalencija	Genetički uzrok	Klinička slika
1p36	1:5000	de novo terminalna delecija 1p36	razvojno i intelektualno zaostajanje
15q24	1:42 000	mikrodelecija regije 15q24, veličine 1.7 do 6.1 Mb	razvojno i intelektualno zaostajanje, poremećaj govora
17q21.31 (Koolen de Vries syndrome)	1:16 000	de novo mikrodelecija 17q21.31	blago do teško intelektualno zaostajanje, hipotonija
1q21.1	Nije poznata	mikrodelecija 1q21.1 veličine 1.35 Mb	mikrocefalija, poremećaji govora i napredovanja
Williams-Beuren	1:10 000	mikrodelecija 7q11.23 veličine 1,5-1,8 Mb	aortna i plućna stenoza, konstipacija, specifična osobnost
Smith-Magenis	1:15 000	mikrodelecije i mutacije gena RAI1 na 17p11.2	hipoplazija srednjeg lica, prognatizam, hipotonija, letargija, samogrljenje, problemi sa spavanjem
DiGeorge	1:2 000	mikrodelecija 22q11.2	hipoplazija timusa, infekcije, srčane anomalije
Angelman	1: 15 000	mikrodelecija 15q11-q13 veličine 5-7 Mb	čest smijeh, hipermotoričko ponašanje, probavni problemi
Prader-Willi	1:25 000	mikrodelecija 15q11-q13	hipotonija, hiperfagija, genitalna hipoplazija



## 1.) Mikrodelecijski sindrom 1p36

### *Prevalencija i genetički uzrok*

Mikrodelecijski sindrom 1p36 jedan je od najčešćih sindroma s prevalencijom od 1:5000. (35).

Oko 52 % pacijenata ima de novo terminalnu deleciju 1p36, oko 29 % intersticijsku deleciju, a 12 % složenije preraspodjele kromosoma, koji uključuju duplikacijsko/delecijski sindrom, dok oko 7 % ima nebalansiranu kromosomsku translokaciju. Sindrom nastaje delecijom odsječka na kratkom kraku kromosoma broja 1.

Kliničke značajke koje se mogu pripisati specifičnim genima uključuju MMP23B za veliku fontanelu; GABRD za neurološke razvojne abnormalnosti i epileptične napadaje; SKI za intelektualne teškoće, prirođene srčane anomalije i orofacijalne rascjepe; PRDM16 za kardiomiopatiju; RERE za intelektualne teškoće, nizak rast, anomalije mozga, oftalmološke abnormalnosti, gubitak sluha i anomalije bubrega; i KCNAB2 za intelektualne teškoće i napadaje. Više gena ima određenu uključenost u razvoj srčanih anomalija i kardiomiopatije, uključujući UBE4B, CASZ1, PDPN, SPEN, ECE1, HSPG2 i LUZP1. (36,37,38,39,40,41)

### *Klinička slika*

Karakteristike ovog sindroma su razvojno i intelektualno zaostajanje, koji se javljaju u svih pacijenata. U polovice pacijenata prisutni su poremećaji u ponašanju, koji uključuju izljeve bijesa, antisocijalnu prilagodbu, autodestrukciju, stereotipiju te hiperfagiju.

Od neuroloških obilježja prisutna je hipotonija u čak 95 % pacijenata te pojava konvulzija. Prisutna je kraniofacijalna dismorfija, kao npr. velika fontanela koja se kasno zatvara, ravne obrve, dug filtrum, epikantus, loše oblikovane uške, udubljen korijen nosa. Od ostalih

anomalija su najčešće prisutne anomalije srca, bubrega te središnjeg živčanog sustava. Također, čest je i gubitak sluha, hipotireoidizam, koštane anomalije, brahikamptodaktilija te abnormalnosti vanjskog spolovila. (35,36,37,38,39,40,41)

## 2.) Mikrodelecijski sindrom 15q24

Mikrodelecijski sindrom 15q24 ima varijabilan fenotip, a razvojno i intelektualno zaostajanje i poteškoće u govoru su konstantna obilježja ovog sindroma.

### *Prevalencija i genetički uzrok*

Procijenjena prevalencija je 1:42 000, a u skupini djece s intelektualnim zaostajanjem aCGH metodom otkrije se 3-4 slučaja na 10000 analiza. (42)

Regija 15q24 u kojoj nastaje mikrodelecija kompleksna je te se sastoji se od 5 blokova segmentne duplikacije po tipu LCR-a. Delecije variraju u veličinama pa iznose od 1,7 do 6,1 Mb, ovisno o mjestu lomova.

CYP11A1 kodira enzim za cijepanje bočnog lanca citokroma P450, koji pretvara progesteron u pregnenolon. Delecija ovog gena može biti odgovorna za genitalne abnormalnosti kod muškaraca (potpuni nedostatak ovog gena uzrokuje promjenu spola kod muškaraca i kongenitalnu adrenalnu insuficijenciju).

Ostali izbrisani geni uključuju brojne enzime uključene u glikozilaciju (gubitak obje kopije obično je potreban da bi se pokazali simptomi; stoga delecija može otkriti recesivne fenotipove). Drugi geni potencijalno odgovorni za ovaj fenotip uključuju CPLX3, regulator otpuštanja neurotransmitera koji se izražava u mozgu i oku, i SEMA7A, gen koji posreduje periferni i središnji rast aksona potreban tijekom razvoja neurona. (42-45)

### *Klinička slika*

Klinička slika odmah ne upućuje da je riječ o ovom sindromu, ali se najčešće otkriva u sklopu analize genoma kod djece s poteškoćama u razvoju. Nasljeđuje se autosomno dominantno, a svi slučajevi koji su otkriveni nastali su de novo. Karakteriziran je blagim do umjerenim intelektualnim poteškoćama, zaostajanjem u rastu, mikrocefalijom, digitalnim abnormalnostima, hipospadijom i abnormalnostima vezivnog tkiva.

Pacijenti imaju karakteristične dismorfne značajke uključujući niski rast kose, hipertelorizam, epikantalne nabore, široki unutarnji dio obrva, spuštene palpebralne pukotine, široki korijen nosa, dugi glatki filtrum, tanku gornju usnu i punu donju usnu. Nalazi skeleta uključuju brahidaktiliju i široke falange s distalnom hipoplazijom. Genitalne anomalije uključuju hipospadiju, mikropenis i mali skrotum. Prirođena dijafragmalna kila je često prijavljivana u ovoj deleciji. Ostale anomalije mogu uključivati intestinalnu atreziju, imperforirani anus, gubitak sluha, nedostatak hormona rasta, kardiovaskularne anomalije i meningomijelokele. (42-45)

### 3.) Mikrodelecijski sindrom 17q21.31 (Koolen de Vries syndrome)

#### *Prevalencija i genetički uzrok*

Procijenjena prevalencija za mikrodelecijski sindrom 17q21.31 iznosi 1:16 000. (46)

Delecija uključuje gen koji kodira protein tau povezan s mikrotubulima (MAPT) i povezan je s uobičajenim inverzijskim polimorfizmom, poznatim kao H2 inverzija, u najmanje jednog od roditelja. Pretpostavka je da ova inverzija posreduje događajima rekombinacije koji dovode do delecije.

Izvorno se smatralo da je gen MAPT bio uzrok ovog poremećaja. Međutim, naknadno je utvrđeno da je ovaj poremećaj umjesto toga posljedica haploinsuficijencije gena KANSL1. KANSL1 je regulator kromatinskog modifikatora, KAT8, koji utječe na ekspresiju gena. Kao takvo, ovo stanje je sada poznato kao sindrom intelektualnog zaostajanja povezan s KANSL1. (46,47,48,49)

Mikrodelecija 17q21.31 nasljeđuje se autosomno dominantno, a svi poznati slučajevi nastali su de novo. (47) Od izuzetnog je značenja pojava gonadnog mozaicizma koji uključuje genetičko ispitivanje roditelja jer ako imaju mozaicizam, to povećava njihov mali rizik, da se poremećaj ponovi u narednim trudnoćama.

#### *Klinička slika*

Mikrodelecija 17q21.31 izražava karakteristike u spektru od blagih do teških intelektualnih poteškoća, hipotoniju te specifični izgled lica. Većina pacijenata ima epilepsiju, no njihova narav je vedra i pristupačna. Dismorfija lica u ovih pacijenata mijenja se s godinama tako da je u svakoj razvojnoj fazi prisutan drugačiji izgled.

U novorođenačkoj dobi prevladava hipotonija čije je glavno obilježje slabo sisanje. Upravo je to razlog slabijeg napretka, a isto tako i čestih hospitalizacija zbog hranjenja na sondu. Kraniofacijalne značajke u djetinjstvu su duguljasto lice, velike uši te cjevasti ili kruškoliki nos s loptastim vrhom nosa. Prevladava držanje otvorenih usta, protruzija jezika te visoko položeno nepce i nazalni govor. Prisutne su anomalije koštanog sustava poput skolioze te hipotrofična miškulatura s veoma izraženim dugim prstima, koji na vršcima mogu imati fetalne jastučice. 50 % pacijenata s mikrodelecijskim sindromom 17q21.31 ima neki oblik srčanih ili urogenitalnih anomalija. Od urogenitalnih anomalija najčešće je prisutan kriptorhizam. Niskog su rasta što se pripisuje smanjenom lučenju hormona rasta. (46-49)

#### 4.) Mikrodelecijski sindrom 1q21.1

##### *Prevalencija i genetički uzrok*

Točna prevalencija za ovaj sindrom pod nazivom mikrodelecijski sindrom 1q21.1 nije u potpunosti poznata.

Navedeni sindrom spada u rekurentne mikrodelecijske sindrome veličine 1.,35 Mb koji se nasljeđuje autosomno dominantno. Više od polovice slučajeva nasljeđeni su od jednog roditelja, dok postoje i slučajevi de novo. Roditelj nositelj može, ali i ne mora imati simptome obilježja. Presentacija je varijabilna s obzirom na nepotpunu penetrabilnost i promjenjivu varijabilnu ekspresivnost, a mikrodelecija se vidi u nepromijenjenim nositeljima.

Ne postoji niti jedan gen unutar ove regije čija varijanta oponaša cjelokupni klinički fenotip. Protein 2 aparata središnjeg para aksonemalnog para HYDIN (HYDIN2) navodni je gen uključen u anomalije mozga uočene u ovom poremećaju. Tijesni spojevi proteina alfa 5 (GJA5) i tijesni spojevi proteina alfa 8 (GJA8) su hipotetski geni odgovorni za anomalije srca i abnormalnosti oka. (50,51)

##### *Klinička slika*

S obzirom na činjenicu da postoji varijabilna klinička slika, najčešći simptomi obilježja koji su prijavljeni i zabilježeni su mikrocefalija, poteškoće u razvoju govoru i napredovanju govora, teškoće u učenju i pamćenju te blage dismorfne crte lica. Od dismorfnih crta lica navode se izbočeno čelo, duboko usađene oči, gomoljasti nos. Zabilježeni su poremećaji iz autističnog spektra, smetnje pozornosti u smislu hiperaktivnosti te poremećaji spavanja. Također, moguće su i shizofrenija te kovolzije kod ovih pacijenata. (50,51)

## 5.) Williams-Beuren sindrom

### *Prevalencija i genetički uzrok*

Prevalencija za navedeni sindrom iznosi 1:10 000.

Williamsov sindrom, poznat i pod imenom Williams-Beuren sindrom, rekurentni je mikrodelecijski sindrom uzrokovan delecijom veličine 1,5 do 1,8 Mb na kromosomu 7q11.23.

Sindrom se nasljeđuje autosomno dominantno te je rezultat de novo mutacija (52). Delecija obuhvaća oko 28 gena, uključujući gen za elastin, ELN (53). Hemizigotnost za ELN gen je odgovorna za abnormalnosti vaskularnih i srčanih zalistaka i neki obilježja lica jer su elastinska vlakna ključna komponenta ekstracelularnog matriksa čime daju elastičnost tkivima i organima (53).

Haploinsuficijencija susjednih gena, kao što je LIMK1, odgovorna je za druge manifestacije ovog poremećaja, uključujući oštećenu vizualno-prostornu percepciju i nenapredovanje u razvoju. Haploinsuficijencija općeg transkripcijskog faktora Ili (GTF2I) i domene ponavljanja GTF2I koja sadrži 1 (GTF2IRD1) gen dovodi do povećanih društvenih interakcija uočenih u bolesnika s Williamsovim sindromom. (54,55, 56).

### *Klinička slika*

U 70% slučajeva javlja se aortalna stenoza, stenoza plućnog zalistka i stenoza bubrežne arterije. Konstipacija je česta pojava i povezana je s povećanim rizikom za nastanak divertikuloze i divertikulitisa. Prisutan je i senzorneuralni ili konduktivni gubitak sluha (57,58). Klasične crte lica uključuju periorbitalnu punoću potkožnog tkiva, hipertelorizam, zvjezdasti uzorak šarenice, dugi filtrum, široka usta i malu čeljust (opisuje se kao vilenjačko lice) (54,55). Uočena je idiopatska hiperkalcemija koja je često prolazna.

Blagi do umjereni intelektualni invaliditet je čest s prisutnim kognitivnim teškoćama. Verbalna i memorijska izvedba je manje oštećena od vizualno-prostorne percepcije (59). Mladi pacijenti su vrlo društveni i često pretjerano prijateljski nastrojeni prema strancima. Abnormalnosti u ponašanju uključuju anksioznost i poremećaj pažnje (60).

## 6.) Smith-Magenis sindrom

### *Prevalencija i genetički uzrok*

Prevalencija za Smith-Magenis sindrom iznosi oko 1:15 000. Ova delecija kromosoma 17p11.2 uključuje RAI1 gen poznat pod imenom (engl. retinoic acid induced 1) za koji se sumnja da je regulator transkripcije. I mikrodelecije i mutacije RAI1 mogu uzrokovati Smith-Magenisov sindrom (61-65). Ovakve promjene u regulaciji i ekspresiji gena mogu se očitovati u promjenama cirkadijalnog ritma, odnosno održavanje budnosti i sna. Glavni gen za održavanje normalnog cirkardijalnog ritma je CLOCK. (66) . Delecija gena za periferni mijelinski protein 22 (PMP22) očituje se kao smanjena mišićna masa. (61-65)

### *Klinička slika*

Sindrom je karakteriziran brahicefalijom, hipoplazijom srednjeg dijela lica, prognatizmom, promuklim glasom, kašnjenjem govora sa ili bez gubitka sluha, psihomotornim rastom, kožnim značajkama i problemima u ponašanju (67,68). Problemi s hranjenjem javljaju se u dojenčadi, zajedno s hipotonijom i letargijom. Pacijenti imaju blage do umjerene intelektualne teškoće i poremećaje autističnog spektra. Problemi sa spavanjem su često značajni i uključuju poteškoće s uspavlivanjem, skraćene cikluse spavanja, česta i produljena noćna buđenja (promijenjeno brzo kretanje očiju [REM] spavanje), pretjeranu pospanost tijekom dana, dnevno drijemanje, hrkanje i mokrenje u krevet (69,70,71). Problemi sa spavanjem posljedica su inverzije lučenja hormona melatonina. Abnormalnosti u ponašanju uključuju lupanje glavom, grizenje šake i

zapešća, onihotilomaniju (čupanje vlastitih noktiju), pretjerano čačkanje nosa i poliembolokoilomaniju (umetanje predmeta u tjelesne otvore) . Samogrljenje je također tipično ponašanje. Loš san može doprinijeti problemima u ponašanju. (71)

Neki bolesnici pokazuju neurološke znakove, kao što su smanjeni ili odsutni duboki tetivni refleksi, pes planus ili pes cavus, smanjena osjetljivost na bol, smanjena mišićna masa nogu ukazuje na perifernu neuropatiju (71). Ostali uobičajeni problemi uključuju gubitak sluha i, u nekim slučajevima, hiperakuzu (preosjetljivost na buku), nizak rast, skoliozu, velofaringealnu insuficijenciju i očne abnormalnosti (anomalije šarenice, mikrokornea).

Povišeni kolesterol i trigliceridi su česti dok je hipotireoza prijavljena u 50% ovih bolesnika (72).

## 7.) 22Q11.2/ Velokardiofacijalni/ DiGeorge sindrom

### *Prevalencija i genetički uzrok*

Procjenjuje se da je učestalost sindroma 1:2 000. Regija u kromosomu 22 koja je zahvaćena delecijom, okružena je ponavljanjima s niskim brojem kopija poznatih kao LCR22-1 do 6. Klasični velokardiofacijalni sindrom (VCFS)/DiGeorge sindrom delecija je veličine otprilike 3 megabaze (Mb) i uključuje TBX1 gen između LCR22-1 i LCR22-3 (73). TBX1 gen dio je obitelji gena koji su odgovorni za formiranje tkiva i organa tokom embrionalnog razvoja. Ovi geni imaju važnu ulogu u migraciji stanica neuralnog grebena. 80-90% pacijenata s DiGeorge sindromom ima mikrodelecije koje uključuju kromosom 22q11 (tj. 22q11.21-q11.23). (73)

### *Klinička*

*slika*

Ovaj sindrom karakteriziraju abnormalnosti u razvoju trećeg i četvrtog škržnog luka, što rezultira hipoplazijom timusa i/ili paratireoidne žlijezde, konotrunkalnim srčanim anomalijama



i kraniofacijalnom dismorfijom. U tipične karakteristike ubrajaju se rascjep nepca, mikrognatija, uski dugi nos i mala usta. Kliničke manifestacije mogu uključivati neonatalnu hipokalcemiju i osjetljivost na infekcije što je upravo posljedica T-stanične imunodeficijencije zbog hipoplazije timusa, kao i predispoziciju za autoimune bolesti kasnije u životu. Blage do umjerene poteškoće u učenju su uobičajene. (74)

## 8.) Angelman sindrom

Mala intersticijska delecija između 15q11 i 15q13 može dovesti do dva potpuno različita klinička sindroma ovisno o roditeljskom podrijetlu kromosoma. Kromosom 15 koji potječe s očeve strane ovom delecijom rezultira Prader-Willi sindromom, dok je kromosom 15 koji potječe s majčine strane sličnom delecijom povezan s Angelman sindromom.

### *Prevalencija i genetički uzrok*

Incidencija pojavnosti ovog sindroma iznosi 1:15 000. Angelman sindrom je uzrokovan odsutnošću kopije gena UBE3A naslijeđenog od majke. UBE3A nalazi se na kromosomu 15q11-q13 i kodira protein ubikvitin protein ligazu 3A povezanu s E6 (75,76). UBE3A podliježe genomskom upisivanju (različita ekspresija ovisno o tome jesu li informacije naslijeđene od oca ili majke). Kopija gena UBE3A naslijeđena s majčine strane je funkcionalna, a kopija naslijeđena s očeve strane je neaktivna ili utišana.

Poznata su 4 molekularna procesa koji rezultiraju nastankom Angelman sindroma:

- 1.) Klasična delecija (otprilike 5 do 7 megabaza [Mb]) majčinog kromosoma 15q11-q13 (77,78)
- 2.) Očeva uniparentna disomija (UPD) (79), gdje su obje kopije kromosoma 15 naslijeđene od oca, a nijedan kromosom 15 (uključujući UBE3A) nije naslijeđen od majke

3.) Poremećaji centra upisivanja, uzrokujući da majčin kromosom ima uzorak metilacije i ekspresije gena očevog kromosoma (80,81)

4.) Točkaste mutacije u UBE3A, koje ne proizvode funkcionalni genski produkt (82)

#### *Klinička slika*

Angelman sindrom je neurorazvojni poremećaj karakteriziran teškim intelektualnim zaostajanjem, postnatalnom mikrocefalijom i poremećajem pokreta ili ravnoteže, obično u obliku ataksije ili drhtavog pokreta udova (83,84,85). Pacijenti s Angelman sindromom mogu imati bilo koju kombinaciju sljedećih karakteristika ponašanja: čest smijeh ili osmijeh; prividno sretno držanje s emocionalnom labilnosti, podražljivu osobnost, nekontrolirane pokrete mahanja rukama, hipermotoričko ponašanje, fascinaciju vodom i slabu koncentraciju.

Više od 80 % pacijenata ima epileptičke napadaje do svoje druge godine života. Abnormalni elektroencefalogrami (EEG) velikih amplituda sporih valova mogu se vidjeti i u odsutnosti napadaja. Spavanje je često ugroženo čestim buđenjem i izmijenjenim ciklusima spavanja. Zabilježeni gastrointestinalni problemi uključuje konstipaciju, gastroezofagealnu refluksnu bolest, cikličko povraćanje, disfunkciju gutanja i ezofagitis (86).

Mnoge od ovih manifestacija nastavljaju se u adolescenciji i odrasloj dobi, a dodatne značajke uključuju pretilost, skoliozu, anksioznost, poremećaje kretanja, ograničenu verbalnu komunikaciju i samopovređivanje (87,88).

## 9.) Prader-Willi sindrom

### *Prevalencija i genetički uzrok*

Incidencija Prader-Willi sindroma iznosi 1:25 000. U bolesnika s Prader-Willi sindromom i autizmom identificirane su mutacije u genu MAGEL2 koji kodira pojačivač ubikvitin ligaze uključene u recikliranje endosomalnih proteina (89). Iako MAGEL2 može pridonijeti fenotipu ovog sindroma, uloga ovog gena je još uvijek nejasna (90). Osim toga u Prader-Willi sindromu prijavljena zabilježena je delecija HBII-85 male nuklearne RNA (snoRNA) (91). Gubitak koji uključuje nekodirajuću modificirajuću ili vodeću RNA SNORD116 u hipotalamusu, još jedna nuklearna RNA, vjerojatni je uzrok hiperfagije kod opisanog sindroma.

### *Klinička slika*

Mikrodelecija 15q11-q13 povezana je s Prader-Willi sindromom koji je karakteriziran hipotonijom, lošim hranjenjem u dojenačkoj dobi s neuspjehom napredovanja, ali povećanim apetitom i pretilošću kod djece i odraslih, genitalnom hipoplazijom, malim šakama i stopalima i prepoznatljivim crtama lica kao što su bademaste oči, suženi bifrontalni promjer, tanka gornja usna. Blagi intelektualni nedostatak javlja se u dvije trećine slučajeva. (89)

## RASPRAVA

Strukturne kromosomske aberacije u većini slučajeva dovode do klinički prepoznatljivih obilježja koji uključuju promjene ponašanja, prirođene anomalije te zaostajanje u rastu i razvoju. Velik broj prepoznatljivih kliničkih fenotipova uzrokovani su kromosomskim aberacijama koje su manje od 3 Mb te ih nije moguće identificirati metodom kariotipizacije. Strukturne kromosomske aberacije manje od 5 Mb, a posebno one  $\leq 3$  Mb predstavljaju submikroskopske aberacije; mikrolelecije i mikroduplikacije (1,2). Mikrolelecijski su sindromi heterogena skupina sindroma i očituju se specifičnom kliničkom slikom. Rekurentni mikrolelecijski sindromi nastaju uvijek na istom mjestu u genomu i iste su veličine, a posljedica su poremećaja u rekombinaciji specifičnih ponovljenih slijedova tijekom mejoze. S obzirom na to da nastaju de novo, ako su roditelji zdravi, nije ih potrebno genetički testirati te je rizik ponovnog javljanja manji od 5 %.

Kliničke su odrednice rekurentnih mikrolelecijskih sindroma posljedica disbalansa različitih gena susjedne lokalizacije te je Schmickel 1986.g. takve poremećaje nazvao sindromom susjednih gena (prema engl. contiguous gene syndromes). (25) Mikrolelecijski sindromi nastaju gubitkom dijela kromosomskog segmenta i pridruženih genskih lokusa. Mikrolelecije mogu biti intersticijske ili zahvatiti krajeve kromosomskih krakova.

Kod većine sindroma susjednih gena, regije zahvaćene delecijom su omeđene relativno dugim homogenim ponavljajućim nizovima nukleotida. (1) Te su regije podložne rekombinaciji i u tim su regijama identificirana mjesta lomova kromosoma kod većine mikrolelecijskih sindroma. Nejednaka intrakromosomska i interkromosomska kromatidna izmjena između graničnih ponavljajućih nizova nukleotida uzrokuje gubitak i recipročnu mikroduplikaciju intersticijskog kromosomskog segmenta. (3,4)

Svim opisanim rekurentnim mikrodelecijskim sindromima zajedničko je da imaju intelektualno zaostajanje, poremećaje ponašanja, kraniofacijalnu dismorfiju i prirođene anomalije. Ovisno o kojem se sindromu radi te genu, prezentirat će se i klasična slika sindroma. Danas je poznat veliki broj mikrodelecijskih sindroma, a svaki od njih ima različitu prevalenciju javljanja u populaciji.

Od opisanih sindroma najveću prevalenciju ima 22q11.2 delecijski sindrom, kojem je osnovno obilježje nepotpuno razvijanje osnove za treći i četvrti škržni luk tijekom embrionalnog razdoblja, dok najrjeđu ima mikrodelecijski sindrom 15q24. 22q11.2delecijski sindrom je najčešći sindrom kod kojeg se javlja rascjep nepca, dok je drugi po redu sa prirođenim srčanim anomalijama. Srčane anomalije koje su opisuju su tetralogija Fallot, transpozicija velikih krvnih žila, anomalija luka aorte i ventrikularni septalni defekt. Mikrodelecijski sindrom u kojem se također javljaju prirođene srčane anomalije je Williams-Beuren sindrom, kod kojeg se najčešće javlja supralvalvularna aortna stenoza. Kraniofacijalne značajke su lako prepoznatljive jer uključuju okruglo lice s izraženim obrazima, velike usne i širok korijen nosa.

Prader-Willi sindrom također ima prepoznatljive kraniofacijalne karakteristike, a to su dolichocefalija, uski očni rasporci bademastog oblika te strabizam. Poseban je po tome što su pacijenti u dojenačkoj dobi hipotonični i slabo uhranjeni, a u dječjoj dobi javlja se povećan apetit i želja za hranom pa su gotovo uvijek pretili, ali nikada ne dosegnu zadovoljavajuću tjelesnu visinu.

Angelman sindrom također dijeli obilježja s prethodnim sindromom u hipotoniji i dismorfnim karakteristikama, ali upečatljivo obilježje je napadaj smijeha s hiperrefleksijom i nekoordiniranim pokretima. Pacijenti upravo zbog hipotonije imaju usporen motorni razvoj te u nekim slučajevima ne prohodaju do 5.godine života. Kod Smith-Magenis sindroma,

samogrljenje i poremećaj spavanja iskaču kao karakteristična obilježja. Također je prisutno nenapredovanje na težini i hipotonija.

## ZAKLJUČAK

U današnje vrijeme, opremljeni najmodernijom tehnologijom, koja uključuje aCGH, dijagnostika poznatih, ali i prepoznavanje novih mikrodelecijskih sindroma znatno je olakšano. Prepoznatljivi rekurentni mikrodelecijski sindromi potvrđuju se genetičkim testiranjem nakon postavljanja radne dijagnoze. Novi sindromi ne dijagnosticiraju se ciljano, već se prepoznaju kroz raznovrsne probire u osoba s intelektualnim zaostajanjem, poremećajima ponašanja, dismorfnim crtama lica i prirođenim anomalijama unutarnjih organa.

U svim slučajevima pronalaska poznatih i novih rekurentnih mikrodelecijskih sindroma, od velike je važnosti genetičko savjetovanje obitelji koje se sastoji od davanja informacija o tijeku poremećaja i bolesti kod probanda, dijagnostici i praćenju, rizičnim trudnoćama, reproduktivnim mogućnostima i ispitivanju ostalih članova obitelji.

## SAŽETAK

Delecije i duplikacije najčešće su strukturne varijacije genoma čovjeka te se zajedno nazivaju varijacije broja kopija (engl. copy number variation, CNV). CNV se definira kao dodatak ili gubitak dijela DNK u usporedbi s referentnim humanim genomom. Veličina im varira od 1.000 parova baza do nekoliko milijuna parova baza. Rekurentni mikrodelecijski sindromi nastaju promjenama u količini ukupne DNK-a uvijek na istom mjestu u genomu te dovode do prepoznatljivih fenotipova s dobro definiranom korelacijom genotip-fenotip. Nastaju malim delecijama koje iznose manje od 5 Mb dijelova kromosoma te se ne mogu detektirati kariotipizacijom.

Ovisno o vrsti rekurentnog mikrodelecijskog sindroma, pacijenti najčešće imaju intelektualno zaostajanje i moguća obilježja poremećaja autističnog spektra, izrazite značajke ponašanja, poremećaje spavanja te kraniofacijalne i skeletne dismorfije. Genomski poremećaji se istražuju i otkrivaju metodom komparativne genomske hibridizacije na mikročipu te se dodatno mogu potvrditi neovisnom metodom kao što je FISH, MLPA ili kvantitativni PCR.

Cilj ovog diplomskog rada je dati pregled češćih rekurentnih mikrodelecijskih sindroma, od prevalencije, uzroka do kliničke slike.

Ključne riječi: rekurentni mikrodelecijski sindromi, delecija kromosoma, varijacija broja kopija, intelektualno zaostajanje, prirodene anomalije.

## SUMMARY

Deletions and duplications are the most common structural variations of the human genome and referred to as copy number variations (CNV). CNV is defined as the addition or loss of DNA amount compared to the reference human genome. Their size varies from 1.000 base pairs to several million base pairs. Recurrent microdeletion syndromes are caused by changes in the amount of total DNA always at the same place in the genome and lead to recognizable phenotypes with a well-defined genotype-phenotype correlation. They are formed by small deletions that are less than 5 Mb of chromosome parts and can not be detected by karyotyping. Depending on the type of recurrent microdeletion syndrome, patients most often have intellectual retardation and possible features of autism spectrum disorders, mood or sleep disorders and craniofacial or skeletal dysmorphia. Genomic disorders are investigated and detected by the method of comparative genomic hybridization on a microchip and can be further confirmed by an independent method such as FISH, MLPA or quantitative PCR. The main goal of this document is to provide an overview of more common recurrent microdeletion syndromes, from prevalence, cause to clinical picture.

*Key words: recurrent microdeletion syndromes, chromosome deletion, copy number variations, intellectual disabilities, multiple anomalies*



## LITERATURA:

- (1) Feuk L, Carson R.A, Scherer S. Structural variation in the human genome. *Nat Genet* 2006; 7:85.
- (2) Iafrate AJ, Feuk L i sur. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet* 2004; 36-51.
- (3) Conrad DF, Pinto D, Redon R, i sur. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature* 2010; 464:704.
- (4) Tuzun E, Sharp AJ, Bailey JA i sur. Fine-scale structural variation of the human genome. *Nat Genet* 2005; 37:727.
- (5) Butler MG, Meaney FJ, Palmer CG. Clinical and cytogenetic survey of 39 individuals with PraderLabhart-Willi syndrome. *A. J. Med. Genet* 1986; 23:793–809.
- (6) Itsara A, Cooper GM, Baker C, Girirajan S, Li J i sur. Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease. *A. J. Med. Genet* 2009; 84:148–6.
- (7) Locke DP, Sharp AJ, McCarroll SA, McGrath SD, Newman TL i sur. Linkage disequilibrium and heritability of copy-number polymorphisms within duplicated regions of the human genome. *A. J. Med. Genet* 2006; 79:275–90.
- (8) Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH i sur. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006; 444:444–54.
- (9) Sebat J, Lakshmi B, Troge J, Alexander J, Young J i sur. 2004. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science* 2006; 305:525–28.
- (10) Cooper GM, Nickerson DA, Eichler EE. Mutational and selective effects on copy-number variants in the human genome. *Nat Genet* 2007; 39:S22.

(11) Sharp AJ. Emerging themes and new challenges in defining the role of structural variation in human disease. *Hum Mutat.* [Internet] 2009. [pristupljeno 18.05. 2022.];30:135.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18837009/>

(12) Perry GH, Tchinda J, McGrath SD i sur. Hotspots for copy number variation in chimpanzees and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:8006.

(13) Craddock N, Hurles ME i sur.. Genome-wide association study of CNVs in 16,000 cases of eight common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2010; 464:713.

(14) Girirajan S, Eichler EE. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. *Hum Mol Gen.* 2010; 19:176.

(15) Fanciulli M, Petretto E, Aitman TJ. Gene copy number variation and common human disease. *Clin Genet* 2010; 77:201.

(16) Lindsay SJ, Khajavi M, Lupski JR, Hurles ME. A chromosomal rearrangement hotspot can be identified from population genetic variation and is coincident with a hotspot for allelic recombination. *Am. J. Hum. Genet* 2006;79:890–902.

(17) Carvalho CM, Zhang F, Lupski JR. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genomic disorders: a window into human gene and genome evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 Suppl 1:1765.

(18) Stankiewicz P, Shaw CJ, Dapper JD, et al. Genome architecture catalyzes nonrecurrent chromosomal rearrangements. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1101.

(19) Ewart AK, Morris CA, Atkinson D i sur. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993; 5:11.

(20) Seidman JG, Seidman C. Transcription factor haploinsufficiency: when half a loaf is not enough. *J Clin Invest* 2002; 109:451.

- (21) Wu YQ, Sutton VR, Nickerson E i sur. Delineation of the common critical region in Williams syndrome and clinical correlation of growth, heart defects, ethnicity, and parental origin. *Am J Med Genet* 1998; 78:82.
- (22) Schubert C. The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66:1178.
- (23) Girirajan S, Rosenfeld JA, Coe BP i sur. Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. *N Engl J Med* 2012; 367:1321.
- (24) Ropers HH. Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18:241.
- (25) Ballabio A. Contiguous deletion syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 1991; 1:25.
- (26) Punnett HH, Zakai EH. Old syndromes and new cytogenetics. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32:824.
- (27) Starčević M, Mataija M. Sindrom WAGR-prikaz slučaja. *Acta Clinica Croatia*. [Internet] 2009 [pristupljeno 20.05.2022.]; 455:459.
- Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/76669>
- (28) Sahoo T, del Gaudio D, German JR i sur. Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster. *Nat Genet* 2008; 40:719.
- (29) Kang SH, Shaw C, Ou Z i sur. Insertional translocation detected using FISH confirmation of array-comparative genomic hybridization (aCGH) results. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:1111.
- (30) Bejjani BA, Theisen AP, Ballif BC, Shaffer LG. Array-based comparative genomic hybridization in clinical diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2005; 5:42.

- (31) Shaffer LG, Kennedy GM, Spikes AS, Lupski JR. Diagnosis of CMT1A duplications and HNPP deletions by interphase FISH: implications for testing in the cytogenetics laboratory. *Am J Med Genet* 1997; 69:325.
- (32) Eijk-Van Os PG, Schouten JP. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification for the detection of copy number variation in genomic sequences. *Methods Mol Biol* 2011; 688:97.
- (33) Zhou B, Ho SS, Zhang X i sur. Whole-genome sequencing analysis of CNV using low-coverage and paired-end strategies is efficient and outperforms array-based CNV analysis. *J Med Genet* 2018; 55:735.
- (34) Gross AM, Ajay SS, Rajan V i sur. Copy-number variants in clinical genome sequencing: deployment and interpretation for rare and undiagnosed disease. *Genet Med* 2019; 21:1121.
- (35) Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B i sur. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. *Pediatrics* 2008; 121:404.
- (36) GajECKa M, Mackay KL, Shaffer LG. Monosomy 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; 145C:346.
- (37) Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA i sur. Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1200.
- (38) Shapira SK, McCaskill C, Northrup H i sur. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet* 1997; 61:642.
- (39) Batallino A. 1p36 deletion syndrome. *GeneReviews*. [Internet] 2008. [pristupljeno 18.05.2022.]; 121:404.

Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1191/>

- (40) Buck A, du Souich C, Boerkoel CF. Minimal genotype--phenotype correlation for small deletions within distal 1p36. *Am J Med Genet A* 2011; 155A:3164.
- (41) Jordan VK, Zaveri HP, Scott DA. 1p36 deletion syndrome: an update. *Appl Clin Genet* 2015; 8:189.
- (42) Mefford HC, Rosenfeld JA, Shur N i sur. Further clinical and molecular delineation of the 15q24 microdeletion syndrome. *J Med Genet* 2012; 49:110.
- (43) Klopocki E, Graul-Neumann LM, Grieben U i sur. A further case of the recurrent 15q24 microdeletion syndrome, detected by array CGH. *Eur J Pediatr* 2008; 167:903.
- (44) McInnes LA, Nakamine A, Pilorge M i sur. A large-scale survey of the novel 15q24 microdeletion syndrome in autism spectrum disorders identifies an atypical deletion that narrows the critical region. *Mol Autism* 2010; 1:5.
- (45) Sharp AJ, Selzer RR, Veltman JA i sur. Characterization of a recurrent 15q24 microdeletion syndrome. *Hum Mol Genet* 2007; 16:567.
- (46) Koolen DA, Vissers LE, Pfundt R i sur. A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common inversion polymorphism. *Nat Genet* 2006; 38:999.
- (47) Sharp AJ, Hansen S, Selzer RR i sur. Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. *Nat Genet* 2006; 38:1038.
- (48) Koolen DA, Kramer JM, Neveling K i sur. Mutations in the chromatin modifier gene KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nat Genet* 2012; 44:639.
- (49) Zollino M, Orteschi D, Murdolo M i sur. Mutations in KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome phenotype. *Nat Genet* 2012; 44:636.

(50) Brunetti-Pierri N, Berg JS, Scaglia F i sur. Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat Genet* 2008; 40:1466.

(51) Mefford HC, Sharp AJ, Baker C i sur. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med* 2008; 359:1685.

(52) Morris CA. Introduction: Williams syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010; 154C:203.

(53) Lashkari, A, Smith, A. K, Graham, J. M. Williams-Beuren Syndrome: An Update and Review for the Primary Physician. *Clinical Pediatrics*. 1999; (4): 189–208.

Dostupno na: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/williams-syndrome/>

(54) Sakurai T, Dorr NP, Takahashi N i sur. Haploinsufficiency of Gtf2i, a gene deleted in Williams Syndrome, leads to increases in social interactions. *Autism Res* 2011; 4:28.

(55) Kozel BA, Barak B, Kim CA i sur. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7:42

(56) Francke U. Williams-Beuren syndrome: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet* 1999; 8:1947.

(57) Marler JA, Sitcovsky JL, Mervis CB i sur. Auditory function and hearing loss in children and adults with Williams syndrome: cochlear impairment in individuals with otherwise normal hearing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010; 154C:249.

(58) Barozzi S, Soi D, Comiotto E i sur. Audiological findings in Williams syndrome: a study of 69 patients. *Am J Med Genet A* 2012; 158A:759.

(59) Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362:239.

- (60) Mervis CB, John AE. Cognitive and behavioral characteristics of children with Williams syndrome: implications for intervention approaches. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010; 154C:229.
- (61) Carmona-Mora P, Walz K. Retinoic Acid Induced 1, RAI1: A Dosage Sensitive Gene Related to Neurobehavioral Alterations Including Autistic Behavior. *Curr Genomics* 2010; 11:607.
- (62) Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R i sur. Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2). *Am J Hum Genet* 1991; 49:1207.
- (63) Seranski P, Hoff C, Radelof U i sur. RAI1 is a novel polyglutamine encoding gene that is deleted in Smith-Magenis syndrome patients. *Gene* 2001; 270:69.
- (64) Slager RE, Newton TL, Vlangos CN i sur. Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. *Nat Genet* 2003; 33:466.
- (65) Girirajan S, Elsas LJ 2nd, Devriendt K, Elsea SH. RAI1 variations in Smith-Magenis syndrome patients without 17p11.2 deletions. *J Med Genet* 2005; 42:820.
- (66) Williams SR, Zies D, Mullegama SV i sur. Smith-Magenis syndrome results in disruption of CLOCK gene transcription and reveals an integral role for RAI1 in the maintenance of circadian rhythmicity. *Am J Hum Genet* 2012; 90:941
- (67) Smith AC, Dykens E, Greenberg F. Behavioral phenotype of Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Am J Med Genet* 1998; 81:179
- (68) Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA i sur. Smith-Magenis Syndrome. *Gene Reviews*. [Internet] 2001. [pristupljeno 20.05.2022.]; 173;231  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1310/>

- (69) Guérin-Moreau M, Colin E, Nguyen S i sur. Dermatologic features of Smith-Magenis syndrome. *Pediatr Dermatol* 2015; 32:337.
- (70) Smith AC, Dykens E, Greenberg F. Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Am J Med Genet* 1998; 81:186.
- (71) Gropman AL, Duncan WC, Smith AC. Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Pediatr Neurol* 2006; 34:337.
- (72) Potocki L, Shaw CJ, Stankiewicz P, Lupski JR. Variability in clinical phenotype despite common chromosomal deletion in Smith-Magenis syndrome [del(17)(p11.2p11.2)]. *Genet Med* 2003; 5:430.
- (73) Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA i sur. 22q11.2 Deletion Syndrome. *Gene Reviews*. [Internet] 1999 [pristupljeno 20.05.2022.]  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>
- (74) Ben-Shachar S, Ou Z, Shaw CA i sur. 22q11.2 distal deletion: a recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 82:214.
- (75) Kishino T, Lalande M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15:70.
- (76) Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P i sur. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15:74.
- (77) Sahoo T, Peters SU, Madduri NS i sur. Microarray based comparative genomic hybridization testing in deletion bearing patients with Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations. *J Med Genet* 2006; 43:512.



- (78) Saitoh S, Buiting K, Cassidy SB i sur. Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome patients with an imprinting mutation. *Am J Med Genet* 1997; 68:195.
- (79) Malcolm S, Clayton-Smith J, Nichols M i sur. Uniparental paternal disomy in Angelman's syndrome. *Lancet* 1991; 337:694.
- (80) Buiting K, Gross S, Lich C i sur. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet* 2003; 72:571.
- (81) Buiting K, Lich C, Cottrell S i sur. A 5-kb imprinting center deletion in a family with Angelman syndrome reduces the shortest region of deletion overlap to 880 bp. *Hum Genet* 1999; 105:665.
- (82) Abaied L, Trabelsi M, Chaabouni M i sur. A novel UBE3A truncating mutation in large Tunisian Angelman syndrome pedigree. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:141
- (83) Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J i sur. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. *Am J Med Genet* 1995; 56:237.
- (84) Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J i sur. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006; 140:413.
- (85) Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P i sur. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15:74
- (86) Glassman LW, Grocott OR, Kunz PA, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in Angelman syndrome. *Am J Med Genet A* 2017; 173:2703.
- (87) Larson AM, Shinnick JE, Shaaya EA i sur. Angelman syndrome in adulthood. *Am J Med Genet A* 2015; 167A:331.

(88) Prasad A, Grocott O, Parkin K i sur. Angelman syndrome in adolescence and adulthood: A retrospective chart review of 53 cases. Am J Med Genet A 2018; 176:1327.

(89) Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F i sur. Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism. Nat Genet 2013; 45:1405.

(90) Buiting K, Di Donato N, Beygo J i sur. Clinical phenotypes of MAGEL2 mutations and deletions. Orphanet J Rare Dis 2014; 9:40.

(91) Sahoo T, del Gaudio D, German JR i sur. Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster. Nat Genet 2008; 40:719.

## ŽIVOTOPIS

Katja Lipošćak rođena je 18.2.1997. godine u Rijeci. Od rođenja živi u Delnicama gdje pohađa Osnovnu školu Ivana Gorana Kovačića, a kasnije upisuje smjer opće gimnazije u Srednjoj školi Delnice. Nakon završetka gimnazije, upisuje se na studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. U slobodno vrijeme čita knjige, bavi se crossfitom te sudjeluje u volonterskim radovima Crvenog križa grada Delnica.