

Zespół delecji 22q11 występuje z częstością około 1 na 1-2 000 urodzonych dzieci. Choroba ta stanowi drugą, co do częstości, po Zespole Downa, przyczynę niepełnosprawności intelektualnej. Pomimo, że zespół ten został opisany już ponad 40 lat temu, niejednokrotnie jego właściwe rozpoznanie jest bardzo utrudnione. Główną przyczyną błędnej oceny klinicznej dzieci z tym zespołem jest ogromne zróżnicowanie cech klinicznych, które mogą występować w tej chorobie. Wśród pacjentów, u których stwierdzono mały ubytek (brak) na chromosomie 22 (tzw. delecja regionu 22q11) zaobserwowano ponad 180 różnych cech klinicznych. Głównymi cechami klinicznymi występującymi u pacjentów dotkniętych tym zespołem są: niepełnosprawność intelektualna, wady serca, brak odporności wrodzonej, rozszczep podniebienia, zaburzenia mowy, dysmorfia twarzy, choroby psychiczne. Wskazanie na objawy nie występuje u wszystkich pacjentów, ponadto większość występuje z różnym natężeniem. U większości pacjentów, przyczyną wystąpienia choroby jest delecja fragmentu chromosomu 22 pary, która zawiera 48 znanych genów. Zróżnicowany obraz kliniczny pacjentów nie jest zatem wynikiem różnorodności miejsc złamania na chromosomie 22, jak jeszcze do niedawna sądzono. Potencjalne mechanizmy, które mogą mieć wpływ na tak różnorodność fenotypów u pacjentów prezentujących ten sam zespół to: (a) uszkodzenie dodatkowo innego chromosomu (b) mutacja jednego z genów, który „modyfikuje” obraz kliniczny pacjenta oraz (d) czynniki epigenetyczne, czyli np. środowiskowe, niezależne z genetyki. Głównym celem naszego projektu jest wykazanie, że za wystąpienie zróżnicowanych cech klinicznych obserwowanych w zespole delecji 22q11 odpowiedzialne są dodatkowe zmiany, tak zwany „drugi czynnik” (poza delecję), który w połączeniu z delecją prowadzi do nieprawidłowego fenotypu. Określenie, jakie inne przyczyny genetyczne (poza delecję chromosomu 22q11) mogą być odpowiedzialne za tak zróżnicowany obraz kliniczny naszych pacjentów pozwoli na zrozumienie mechanizmów, którym podlega ta choroba. Równocześnie poznanie tych dodatkowych czynników mających wpływ na „ciężkość” choroby umożliwi ocenę rozwoju pacjenta już w momencie jego narodzin lub nawet prenatalnie.

Pierwszym i kluczowym etapem naszego projektu będzie bardzo dokładna ocena kliniczna, która będzie z 80 zakwalifikowanych do badania pacjentów. Ocenę taką przeprowadzą lekarze genetycy z Instytutu Matki i Dziecka.

Do identyfikacji wariantów genetycznych, które mogą odgrywać rolę modyfikatorów zespołu delecji 22q11 zostaną zastosowane dwie najnowsze metody analizy genomu:

1. Metoda umożliwiająca identyfikację ubytków (delecji) lub dodatkowych fragmentów (duplikacji) w całym genomie pacjenta podczas jednego badania

2. Metoda umożliwiająca stwierdzenie mutacji (bardzo małego uszkodzenia) we wszystkich ważnych genach pacjenta.

Metody te pozwolą na identyfikację modyfikatorów (dodatkowych czynników) mających wpływ na wystąpienie u pacjenta cech klinicznych.

Powodem podjęcia przeze mnie tego tematu jest długoletnia praca z pacjentami dotkniętymi tym zespołem. Od 3 lat zajmuję się stowarzyszeniem chorych z delecją 22q11, oraz raz do roku organizuję ogólnopolskie spotkania rodzin dotkniętych tym zespołem. Jestem w stałym kontakcie z ponad 60 rodzinami, które wyrażają chęć współpracy w projektach naukowych, mogących poszerzyć wiedzę na temat tego zespołu. Dla rodzin niezwykle trudna jest ta niewiedza, szczególnie przy narodzinach dziecka z Zespołem Delecji 22q11, której towarzyszy strach jak dziecko będzie się w przyszłości rozwijało i czy będzie mogło kiedy samodzielnie funkcjonować.

Wierzę, że ten projekt może w przyszłości pomóc rodzinom dotkniętym tym zespołem i odpowiedzieć, na chociażby pytania przez nich zadawanych.