

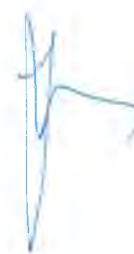
**KOMISJA GENETYKI CZŁOWIEKA
KOMITETU PATOLOGII KOMÓRKOWEJ
I
MOLEKULARNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK**

BIULETYN INFORMACYJNY NR 7

2001

**BIULETYN
INFORMACYJNY
KOMISJI GENETYKI CZŁOWIEKA**

7/2000 - 2001




WARSZAWA 2001

Wydanie publikacji dofinansowane przez Komitet Badań Naukowych
Biuletyn wydano ze środków finansowych DOT
Wydziału Nauk Medycznych PAN

Redakcja: Małgorzata Krajewska-Walasek
Bożenna Goryluk-Kozakiewicz

Skład komputerowy i druk:

 Fris Krzysztof Śliwowski
04-703 Warszawa,
Chris - Comp tel/fax (0-22) 815 11 13

SPIS TREŚCI

1.	Sprawozdanie z działalności Komisji Genetyki Człowieka w roku 2000	6
2.	Plan pracy Komisji Genetyki Człowieka na rok 2001	8
3.	Działalność diagnostyczno-profilaktyczna wybranych ośrodków zajmujących się genetyką medyczną - oferta wykonywanych badań genetycznych w skali kraju	9
4.	Life, Death, and <i>Sonic hedgehog</i> by Małgorzata J.M. Nowaczyk	20
5.	Polski rejestr chorych z zespołem Nijmegen	31
6.	Założenia i cele European Association for Cancer Research	32
7.	Propozycje postępowania diagnostycznego w przypadkach zaburzeń procesu determinacji gonady oraz wad rozwojowych narządów płciowych	36
8.	Propozycje postępowania diagnostycznego w zespole Turnera	50
9.	Informacja o możliwościach dofinansowania ze środków DOT Wydziału Nauk Medycznych PAN	52
10.	Informacja o kongresie w Strasburgu	53

Szanowne Koleżanki i Koledzy

Oddajemy w Państwa ręce kolejny, siódmy już numer Biuletynu Informacyjnego Komisji Genetyki Człowieka. Znajdziecie w nim Państwo tematy istotne z punktu widzenia współczesnej genetyki medycznej, a także informacje przydatne w prowadzeniu działalności naukowej. Jeśli w trakcie lektury nasuną się Państwu jakieś uwagi, będę wdzięczna za podzielenie się nimi. Jak powiada łacińskie przysłowie, *multi multa sciunt, nemo omnia*.

Trudno przy okazji wydania kolejnego Biuletynu nie wspomnieć o odkryciach jakie dokonały się ostatnio w genetyce i embriologii. Rok 2001 był z pewnością pod tym względem wyjątkowy. Poznanie sekwencji ludzkiego genomu będące efektem mozolnej pracy zespołów badawczych, nie ma jednak charakteru niespodziewanego odkrycia. Wszechobecność biologii molekularnej, szczególnie wykorzystanie jej technik badawczych w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych, znalazło swoje trwałe miejsce we współczesnej medycynie, również w Polsce. Przykładem naszych możliwości w tym zakresie jest przedstawiona w niniejszym biuletynie informacja o działalności diagnostyczno-profilaktycznej wybranych ośrodków zajmujących się genetyką kliniczną w kraju. Mamy nadzieję, że zestawienie ośrodków i diagnozowanych przez nie chorób, poprawi współpracę pomiędzy poszczególnymi ośrodkami i ułatwi codzienne postępowanie w praktyce klinicznej.

Rewolucyjne odkrycia współczesnej embriologii, które w niedalekiej przyszłości zadecydują zapewne o powstaniu zupełnie nowej medycyny, zasygnalizowane są w pewnym stopniu w artykule dr Małgorzaty Nowaczyk z McMaster University w Hamilton, Kanada, pt. „Life, death and *Sonic Hedgehog*”. Poznanie kaskady zdarzeń sygnalizacyjnych szlaku sterowanego przez geny *SHH* odgrywające rolę we wczesnym rozwoju zarodka, przyczyniło się nie tylko do rozszyfrowania zagadki powstawania niektórych wad wrodzonych, ale również do wykrycia jednej z przyczyn powstawania niektórych nowotworów - w wyniku zaburzeń tego szlaku w czasie życia osobniczego.

To wszystko powoduje, że genetyka kliniczna staje się jedną z wiodących dziedzin medycyny. Z satysfakcją informuję, że zaplanowana współpraca (plan prac Komisji na rok 2001) pomiędzy „starymi” dysmorfologami a młodymi lekarzami specjalizującymi się w dziedzinie genetyki klinicznej

została zapoczątkowana udziałem tych ostatnich (ponad 50 osób, co odnotować trzeba jako sukces i znak nowych czasów) w kursie CMKP poświęconym problematyce rozpoznawania rzadkich zespołów dysmorficznych, który odbył się w dniach od 22.10 do 23.10.2001. Następne wspólne spotkanie przewidziane jest w czerwcu 2002 roku.

Wzorem poprzednich lat zamieszczamy informacje o podjętych inicjatywach badawczych i zaproszeniu do współpracy oraz propozycjach postępowania diagnostycznego w wybranych chorobach genetycznych. Jeszcze raz zwracam się z prośbą o nadsyłanie materiałów i pomysłów, które pomogą nam wspólnie zredagować kolejny numer naszego Biuletynu.

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek

Przewodnicząca Komisji Genetyki Człowieka
Komitetu Patologii Komórkowej i Molekularnej
Polskiej Akademii Nauk

SPRAWOZDANIE Z DZIAŁALNOŚCI KOMISJI GENETYKI CZŁOWIEKA w 2000 roku

I. Działalność organizacyjna:

- W roku sprawozdawczym 2000, w dniach od 11-12 grudnia, w Sopocie, członkowie Komisji będący zarazem konsultantami wojewódzkimi w dziedzinie genetyki klinicznej oraz konsultant krajowy, aktywnie uczestniczyli w kursie dla lekarzy specjalizujących się z genetyki klinicznej. W trakcie spotkania konsultantów, przewodnicząca Komisji poinformowała o planach pracy Komisji w 2001 roku.

II. Działalność naukowa:

W Złotym Potoku, k/Częstochowy, w dniach 8-11.06.2000 odbyła się konferencja poświęcona postępom w badaniach nad zespołem Nijmegen pt. "International Workshop on Nijmegen Breakage syndrome" pod honorowym patronatem Aleksandra Kwaśniewskiego, Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej. Organizatorem konferencji była Polska Akademia Nauk (Komisja Genetyki Człowieka), Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii, Zakład Genetyki Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" oraz Fundacja Polsko - Holenderska "Gaude Mater Polonia". W Komitecie Organizacyjnym uczestniczyli Jacques Scheres, Krystyna H. Chrzanowska, Paweł Januszewicz, Małgorzata Krajewska-Walasek, Krzysztof Kuszewski, Stanisław Pużyński, Karl Sperling, Jacek Zaremba. Konferencja sponsorowana była przez: Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej, Polską Akademię Nauk, Instytut Psychiatrii i Neurologii, European Association on Cancer Research, Applied Imaging, BioMerieux, NOVARTIS.

Udział wzięło 22 gości zagranicznych z Czech, Francji, Holandii, Irlandii, Niemiec, Wielkiej Brytanii, Włoch, USA, Japonii i Izraela oraz 22 delegatów z Polski. Uroczystego otwarcia dokonał ze strony polskiej Prof. Stanisław Pużyński - dyrektor Instytutu Psychiatrii i Neurologii, a ze strony holenderskiej Prof. Jacques Scheres - dyrektor medyczny Fundacji "Gaude Mater Polonia". Wykład inauguracyjny wygłosił Prof. Hans Galjaard, dyrektor Instytutu Genetyki Człowieka Uniwersytetu Erazma w Rotterdamie. Obrady toczyły się w języku angielskim. W trakcie 8 sesji wygłoszono 25 referatów poświęconych aspektom klinicznym, cytogenetycznym, moleku-

larnym, epidemiologicznym, onkologicznym i immunologicznym zespołu Nijmegen. Streszczenia wszystkich referatów wydane zostały w formie skryptu. Została także utworzona strona internetowa (www.nbs-genetics.com). Podczas dyskusji okrągłego stołu, która odbyła się po zakończeniu sesji referatowych, omówione zostały plany dalszej współpracy. Zaproponowano utworzenie kilku zespołów roboczych, które m.in. będą miały za zadanie opracowanie protokołów diagnostycznych (klinicznych i laboratoryjnych), protokołów terapeutycznych, badań epidemiologicznych itd., a także materiałów informacyjnych dla pacjentów i ich rodzin. Uzgodniono również podjęcie próby opracowania wspólnego projektu badawczego finansowanego przez Wspólnotę Europejską.

III. Inna działalność:

Został wydrukowany i rozpowszechniony (do wszystkich członków Komitetu i poszczególnych Komisji, władz Akademii Medycznych, kierowników Klinik i Zakładów teoretycznych) Biuletyn Informacyjny Nr 6 Komisji Genetyki Człowieka zawierający ramowy program specjalizacji dla lekarzy z zakresu genetyki klinicznej oraz informacje o inicjatywach środowiska genetyków człowieka w kraju. Koszty wydania w/w publikacji (200 egzemplarzy) zostały sfinansowane przez Komitet w wysokości 1.500 złotych.

PLAN PRACY KOMISJI GENETYKI CZŁOWIEKA na rok 2001

1. Zainicjowanie prac nad modyfikacją programu nauczania genetyki klinicznej w Akademiach Medycznych, zwłaszcza w zakresie aplikacyjnego zastosowania osiągnięć genetyki molekularnej w różnych dziedzinach medycyny. Zorganizowanie posiedzenia poświęconego w/w tematyce, w którym poza członkami Komisji, kierownikami zakładów biologii i genetyki oraz wybranych zakładów biochemii, uczestniczyłyby wszystkie osoby biorące udział w nauczaniu genetyki klinicznej w uczelniach medycznych.
2. Integracja środowiska lekarzy zajmujących się genetyką kliniczną, również młodych lekarzy specjalizujących się w dziedzinie genetyki klinicznej oraz lekarzy-sympatyków genetyki klinicznej poprzez stworzenie cyklu stałych spotkań poświęconych problematyce rozpoznawania rzadkich zespołów dysmorficznych. Podjęcie próby napisania wspólnych, wielośrodkowych artykułów poświęconych w/w tematyce, z zamiarem ich opublikowania w renomowanych czasopismach zagranicznych oraz w piśmiennictwie polskim.
3. Podnoszenie wiedzy na temat zastosowania genetyki medycznej w praktyce klinicznej lekarzy różnych specjalności - poprzez współpracę członków Komisji z regionalnymi oddziałami towarzystw lekarskich (neonatologów, pediatrów neurologów); wygłaszanie referatów, szeroki udział w posiedzeniach.
4. Wydanie kolejnego numeru Biuletynu Informacyjnego Komisji Genetyki Człowieka.

**DZIAŁALNOŚĆ
DIAGNOSTYCZNO - PROFILAKTYCZNA
WYBRANYCH OŚRODKÓW ZAJMUJĄCYCH SIĘ
GENETYKĄ MEDYCZNĄ W POLSCE - OFERTA
WYKONYWANYCH BADAŃ GENETYCZNYCH
W SKALI KRAJU**

Białystok

**Zakład Genetyki Klinicznej
Instytut Położnictwa i Chorób Kobiety AM**
ul. Waszyngtona 13
15-230 Białystok 8
tel. (085) 742-50-25
fax. 742-49-07, 742-18-38
e-mail: midro@amb.ac.bialystok.pl

Kierownik:

Prof. dr hab. n. med. Alina Midro

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczne (m. in. określanie indywidualnego ryzyka w wy-
miennych translokacjach chromosomowych), badania cytogenetyczne.

Bydgoszcz

Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9
85-094 Bydgoszcz
tel. i fax. (052) 341-51-71, tel. (052) 341-00-71 w. 421, 425
e-mail: haus@aci.amb.bydgoszcz.pl

Kierownik:

Dr hab. n. med. Olga Haus

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczne, badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna
(FISH), analiza molekularna.

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

nowotwory hematologiczne (ostre i przewlekłe białaczki, zespoły mielody-
splastyczne), badanie aktywności genów HOX w nowotworach hemato-
logicznych, rodzinna predyspozycja do raka jajnika i piersi (*BRCA 1*).

Gdańsk

Katedra i Zakład Biologii i Genetyki AM

ul. Dębinki 1
80-211 Gdańsk
tel. (058) 349-15-31, 349-15-35
fax. (058) 349-15-35
e-mail: jlimon@amg.gda.pl

Kierownik: Prof. dr hab. Janusz Limon

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczne i diagnostyka prenatalna, badania cytogenetyczne,
cytogenetyka molekularna (FISH), analiza molekularna

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

rodzinna hiperlipidemia (gen *APO-B100*), rodzinna predyspozycja do raka
jajnika i piersi (*BRCA1* i *BRCA2*), zespół lamliwego chromosomu X (FraX).

Gliwice

Pracownia Genetyki Nowotworów

Zakład Biologii Nowotworów

Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 165
55-101 Gliwice
tel. (032) 278-97-62
fax. (032) 231-35-12

e-mail: ewagrzybo@yahoo.com

Kierownik zespołu badawczego:

Doc. dr hab. Ewa Grzybowska

Zakres świadczeń: analiza molekularna.

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

dziedziczna predyspozycja do raka piersi i /lub jajnika (geny *BRCA1* i *BRCA2*).

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej

Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 165
55-101 Gliwice
tel. (032) 278-93-06
Fax. (032) 231-35-12

e-mail: bjarzab@io.gliwice.pl lub wiench@io.gliwice.pl

Kierownik zespołu badawczego:

Doc. dr hab. Barbara Jarzab

Zakres świadczeń: analiza molekularna.

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

predyspozycje do dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy (*RET*), prze-
rzuty zróżnicowanego raka tarczycy (TG), choroba Gravesa i Basedowa
(*TNF*, *LTa*, *CTLA-4*).

Katowice

Katedra i Zakład Biologii Ogólnej, Molekularnej i Genetyki Śl. AM

ul. Medyków 18
40-752 Katowice
tel. i fax. (032) 204 61 51

Kierownik:

Dr Aleksander Sieroń

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczne, badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH)

Kraków

Zakład Genetyki Medycznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego

ul. Wielicka 265
30-663 Kraków
tel. (012) 658-02-56, 658-20-11 w. 1043, 1051, 1059
fax. (012) 658-44-46
e-mail: mipietrz@kinga.cyf-kr.edu.pl

Kierownik:

Prof. dr hab. n. med. Jacek Pietrzyk

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczne, badania cytogenetyczne, analiza molekularna

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

achondroplazja, hipochondroplazja, mukowiscydoza, siatkówczak płodowy, wrodzona lamliwość kości, zespół Crouzona, zespół Aperta.

Pracownia Biologii Molekularnej

II Katedra Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum

Uniwersytet Jagielloński

ul. Skawińska 8
31-66 Kraków
tel. (012) 430-52-66
fax. (012) 430-52-03

Kierownik:

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Szczeklik

Kierownik Pracowni:

Dr hab. n. med. Marek Sanak

Zakres świadczeń: analiza molekularna

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

Trombofilia (wariant czynnika V krzepnięcia Leiden, wariant protrombiny 20210), miażdżycza naczyń (polimorfizmy integryn płytek krwi), astma oskrzelowa (polimorfizm syntazy leukotrienu C4, polimorfizm receptorów leukotrienów cysteinylowych), hemochromatoza rodzinna (mutacje genu *HFE*).

Lublin

Pracownia Cytogenetyczna

Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM

Dziecięcy Szpital Kliniczny

ul. Chodźki 2
20-093 Lublin
tel. (081) 718-55-22, 718-52-58
fax. 747-72-20

e-mail: jkowalcz@dsk.lublin.pl

Kierownik zespołu:

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk

Zakres świadczeń:

badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH), analiza molekularna

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

białaczki i guzy lite u dzieci, choroba resztkowa, chimeryzm komórkowy po allotransplantacjach.

Zakład Genetyki Medycznej AM

ul. Radziwiłłowska 11
20-950 Lublin
tel. (081) 532-34-17
fax. 532-89-03

Kierownik:

Prof. dr hab. n. med. Jacek Wojcierowski

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczne, badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH), analiza molekularna.

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

przewlekła białaczka szpikowa (rearanżacje BCR-ABL), białaczki limfocytowe (badania klonalności), immunotypowanie komórek B-CLL, badanie obecności wirusa HPV16 i 18 w zmianach nowotworowych i przednowotworowych szyjki macicy, mutacje w genie Ki-RAS w stanach przednowotworowych i nowotworowych jelita grubego i endometrium, azoospermie (mutacje genu *CFTR*).

Łódź

Katedra Genetyki

Zakład Genetyki Medycznej AM

ul. Sterlinga 3
91-425 Łódź
tel. i fax. (042) 632-70-02
e-mail: genetyka@psk2.am.lodz.pl

Kierownik:

Prof. dr hab. n. med. Bogdan Kałużewski

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczne i diagnostyka prenatalna, badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH), badania biochemiczne [test potrójny, osoczowe białko A (PAPP-A)], analiza molekularna.

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

wady rozwojowe narządów płciowych oraz nieprawidłowości rozwoju psychosomatycznego powiązane z aberracjami chromosomów płciowych, niestabilność struktury molekularnej chromosomu Y, nieobturacyjna niepłodność męska (analiza molekularna czynnika azoospermii, AZF), zespół Pradera i Willego.

Zakład Genetyki Medycznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki

ul. Rzgowska 281/289

93-338 Łódź

tel. (042) 645-11-83

Kierownik:

Dr med. Grzegorz Nowicki

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczne i diagnostyka prenatalna, badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH), badania biochemiczne (test potrójny).

Poznań

Katedra Genetyki i Zakład Genetyki Medycznej AM

ul. Szpitalna 27/33

60-572 Poznań

tel. (061) 849-14-10

fax. (061) 847-53-94

e-mail: jmejnard@poczta.onet.pl; katedra.genetyki@sk5usoms.poznan.pl

Kierownik:

Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczne, badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH), analiza molekularna.

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

białaczki, zespoły mikrodelecji, choroba Charcot-Marie-Tooth typ 1A (FISH). Analiza DNA (geny: *COL2A1*, *COL9A2*, *COMP*, *PITX2/RIEG*, *MYOC/TIGR*): wielonasadowa dysplazja kostna (MED), wrodzona dysplazja kręgosłupowo-nasadowa (SEDC), wrodzona dysplazja kręgosłupowo-nasadowo-przy- nasadowa (SEMDC), pseudoachondroplazja, autosomalna dominująca choroba zwyrodnieniowa stawów (OA), zespół Sticklera, zespół Marshalla, choroba Wagnera, zespoły Riegera i Axenfelda, jaskra pierwotna otwartego kąta.

Zakład Genetyki Człowieka PAN

ul. Strzeszyńska 32

60-479 Poznań

tel. (061) 823-30-11

fax. (061) 823-32-35

e-mail: nowakjs@man.poznan.pl

Kierownik:

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Nowak

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczne, badania cytogenetyczne (m. in. test bleomycynowy), cytogenetyka molekularna (FISH, ocena poziomu pojedynczych przerw DNA badana za pomocą techniki *comet assay*), analiza molekularna.

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

ataksja teleangiektazja (mutacje w genie *ATM*), niedobór G-6-PD i hemoglobinopatie (wykrywanie zmian na poziomie białek/komórek), dystrofia mięśniowa Duchenne'a/Beckera, rak jelita grubego (mutacje w genie *APC*), badanie pokrewieństwa, mukowiscydoza (mutacje w genie *CFTR*), MCAD (ACADM: Acyl-CoA dehydrogenase, Medium-Chain, deficiency of), analiza chimeryzmu komórek hematopoetycznych, analiza genu chimerycznego BCR/ABL (FISH, RT-PCR), przewlekła białaczka szpikowa, ostre białaczki limfoblastyczne (badanie przegrupowań genu łańcucha δ TCR), zaburzenia determinacji płci, wykrywanie duplikacji genu *PMP-22* (ECFs-FISH), izolowany niedosłuch (mutacje w genie *GJB2*, mutacje w obrębie mtDNA), stwardnienie guzowate (mutacje genu *TSC2*), niepłodność męska.

Szczecin

Zakład Genetyki i Patomorfologii PAM

al. Powstańców Wielkopolskich 72

70-111 Szczecin

tel. i fax. (091) 482-8450

e-mail: lubinski@r1.pam.szczecin.pl

Kierownik:

Prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczno-onkologiczne, badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH), analiza molekularna.

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

choroby nowotworowe (geny: *BRCA1*, *BRCA2*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *VHL*, *RB-1*, *FHIT*, *ATM*, *p53*, *NBS-1*).

Warszawa

Międzylądowa Pracownia Genetyki Molekularnej Człowieka**II Katedra Pediatrii AM****Klinika Diabetologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych****Kierownik:**

prof. dr hab. n. med. Lech Korniszewski

oraz

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM**Kierownik:**

prof. dr hab. n. med. A. Dubrzyński

ul. Działdowska 1/3

01-184 Warszawa

tel. (022) 632-27-67

fax. (022) 632-23-99

Zakres świadczeń:*poradnictwo genetyczne*, badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH), analiza molekularna.**Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:**

genetyczne przyczyny niedosłuchu (gen GJB2 – koneksyna 26), cukrzyca insulinozależna – CTLA4 i ApoE, choroby reumatologiczne - geny z rejonu HLA, zespół APECED - gen AIRE, badanie pokrewieństwa (analiza ojcostwa).

Zakład Genetyki**Instytut Psychiatrii i Neurologii**

al. Sobieskiego 1/9

02-957 Warszawa

tel. (022) 842-76-50

fax. (022) 858-91-69

e-mail: zaremba@ipin.edu.pl**Kierownik:**

Prof. dr hab. n. med. Jacek Zaremba

Zakres świadczeń:*poradnictwo genetyczne i diagnostyka prenatalna*, badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH), badania biochemiczne (AFP, ACHE), badania aktywności enzymatycznej chorób lizosomalnych (załącznik A), analiza molekularna.**Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:**

dystrofia mięśniowa Duchenne'a/Beckera, choroba Wilsona czyli zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe (próba z miedzią radioaktywną oraz analiza DNA), choroba Huntingtona, choroba Werdniga i Hoffmanna (rdzeniowy zanik mięśni), choroba Kugelberga i Welander (rdzeniowy zanik mięśni-postać I), opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni (choroba Kennedy'ego), bezład

rdzeniowo-mózdkowy (spinocerebellar ataxia) zwany dawniej zanikiem oliwkowo-mostowo-mózdkowym -odmiany genetyczne: typ SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA8, SCA12, SCA17, DRPLA (ang. dentatorubral-pallidoluisian), choroba Alzheimera i predyspozycja do miażdżycy (identyfikacja genotypu apolipoproteiny E), rodzinny defekt apolipoproteiny B (FDB), leukodystrofia metachromatyczna (najczęstsze mutacje), G6PD (mutacja powodująca Fawizm), zespoły mikrodelecji (zespół Williamsa, zespół Millera i Diekera – MDS, zespół Smitha i Magenis – SMS, zespół DiGeorge'a czyli mikrodelecja 22q11.2)

Załącznik A

Choroby lizosomalne diagnozowane w Zakładzie Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Nazwa choroby	Nazwa enzymu o obniżonej aktywności lub spichrznej substancji
Sulfatydoza, leukodystrofia metachromatyczna	Arylosulfataza A
Sulfatydoza wieloenzymatyczna	Arylosulfatazy A,B i C
Gangliozydoza GM1 Gangliozydoza uogólniona	Beta-galaktozydaza
Gangliozydoza GM2 - B Choroba Tay-Sachsa	Beta-heksozaminidaza A (termolabilna)
Gangliozydoza GM2 - O Choroba Sandhoffa	Beta-heksozaminidaza A i B
Choroba Krabbe	Beta galaktozydaza Galaktocerebrozyd
Choroba Niemann-Picka A i B	Sfingomielinaza
Choroba Niemann-Picka C	Spichrzanie wolnego cholesterolu
Sialidoza	Sialidaza (neuraminidaza)
Choroba Hurler (MPS I-H)	Alfa-iduronidaza
Choroba Huntera (MPS II)	Sulfataza siarczanu kwasu iduronowego
Choroba Sanfilippo A (MPS III-A)	Sulfataza siarczanu heparanu
Choroba Sanfilippo B (MPS III-B)	Alfa-glukozaaminidaza
Choroba Sanfilippo C (MPS III-C)	Acetylotransferaza glukozaaminy
Choroba Sanfilippo D (MPS III-D)	Sulfataza siarczanu N-acetyloglukozaaminy
Choroba Morquio (MPS IV)	Sulfataza 6-siarczanu galaktozy
Choroba Maroteaux-Lamy (MPS VI)	Arylosulfataza B
Niedobór beta-glukuronidazy (MPS VII)	Beta-glukuronidaza
Alfa-mannozydoza	Alfa-mannozydaza
Beta-mannozydoza	Beta-mannozydaza
Fukozydoza	Alfa-fukozydaza
Choroba Schindlera	Alfa-galaktozoaminidaza

Nazwa choroby	Nazwa enzymu o obniżonej aktywności lub spichrznej substancji
Choroba wtrętów komórkowych, mukopolididozy II i III	Większość enzymów lizosomalnych w hodowanych fibroblastach przy jednoczesnym podwyższeniu aktywności tych enzymów w surowicy krwi
Choroba Gauchera	Beta - glukozydaza
Choroba Pompego	Alfa - glukozydaza
Choroba Wolmana	Kwaśna lipaza/esteraza
Choroba Salla	Spichrzanie wolnego kwasu sjałowego
Rybia łuska sprzężona z X ¹	Sulfataza sterydowa (arylosulfataza C)

¹ jedna spośród wymienionych jednostek chorobowych, która nie jest chorobą lizosomalną.

Zakład Genetyki Medycznej Instytut Matki i Dziecka

ul. Kasprzaka 17a
01-211 Warszawa
tel. (022) 632-96-57
fax. (022) 632-62-24
e-mail: genetyka@imid.med.pl

Kierownik:

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Mazurczak

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczne i diagnostyka prenatalna, badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH), badania biochemiczne (AFP, ACHE), analiza molekularna.

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

mukowiscydoza (w tym obustronna niedrożność przewodów nasiennych – CBAVD), fenyloketonuria (PKU), galaktozemia, zespół lamliwego chromosomu X (FraX), zespół Pradera i Willego oraz zespół Angelmana (piętnowanie rodzicielskie – wzór metylacyjny, delecje, disomia chromosomu 15, mutacje w genie *UBE3A*), rdzeniowy zanik mięśni czyli choroba Werdniga i Hoffmanna (SMA), głuchota wrodzona (postać recesywna, mutacje w genie *GJB2*), choroba Friedreicha, obrzęk naczynioruchowy, zespoły mikrodelecji (zespół Williamsa, zespół Millera i Diekera – MDS, zespół Smitha i Magenis – SMS, zespół DiGeorge'a czyli mikrodelecja 22q11.2).

Zakład Genetyki Medycznej Instytut "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka"

al. Dzieci Polskich 20
04-736 Warszawa-Międzylesie
tel. (022) 815-22-75
fax. (022) 815-31-54
e-mail: walasek@czd.waw.pl

815-74-90
zehir (JH) sekretariat
70-64 poradnia

Kierownik:

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczne i diagnostyka prenatalna, badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH), badania biochemiczne (ACHE), analiza molekularna.

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

rodzinną krzywica hipofosfatemiczna (mutacje w genie *PHEX*), zespół Lescha i Nyhana oraz zespół Kelley i Seegmüllera (mutacje w genie *HPRT*), mukopolisacharydoza typu II czyli zespół Huntera (gen *IDS*), zespół Pradera i Willego oraz zespół Angelmana (piętnowanie rodzicielskie – wzór metylacyjny, delecje, disomia chromosomu 15), hiperamonemia typu II (mutacje i polimorfizmy w genie *OTC*), wrodzony przerost kory nadnerczy (delecje i konwersje genu *CYP21*), zespół Smitha, Lemlego i Opitza (7-dehydrocholesterol i cholesterol za pomocą metody GC/MS w ZDL IP-CZD oraz mutacje w genie *DHCR7*), zespoły mikrodelecji (zespół DiGeorge'a czyli mikrodelecja 22q.11, zespół Williamsa oraz Smitha i Magenis), zespół Nijmegen (gen *NBS1*), zespół Alagille'a (gen *JAG1*), choroba Leigha spowodowana deficytem oksydazy cytochromu c (gen *SURF1*).

Zakład Genetyki Uniwersytet Warszawski

ul. Pawińskiego 5a
02-106 Warszawa
tel. (022) 659-70-72 w. 2247
fax. 658-47-54
e-mail: ebartnik@ibbrain.ibh.waw.pl

Kierownik zespołu badawczego:

Prof. dr hab. Ewa Bartnik

Zakres świadczeń: analiza molekularna.

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

choroby mitochondrialne (mutacje w mitochondrialnym DNA): zespół Kearnsa i Sayre'a, miopatie, zespół Lebera, MELAS, MERFF, NARP - w materiale DNA z leukocytów krwi obwodowej lub zamrożonym biopacie z mięśni (MELAS i MERFF).

Wrocław

Zakład Genetyki Medycznej Katedra i Zakład Patofizjologii AM

ul. Marcinkowskiego 1
50-368 Wrocław
tel. (071) 320-99-91, wew. 980
fax. 328-20-85
e-mail: sasiadek@gen.am.wroc.pl

Kierownik:

Dr hab. n. med. Maria Szaśiadek

Zakres świadczeń:

poradnictwo genetyczne i diagnostyka prenatalna, badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH), analiza molekularna.

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

mukowiscydoza, zaburzenia determinacji płci, choroba Alzheimera (genotyp apolipoproteiny E), genotypy enzymów metabolizujących (GSTT1 i GSTM1), anemia Fanconiego, niestabilność chromosomowa w nowotworach.

Pracownia Cytogenetyczna

Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych AM

ul. Pasteura 4

50-367 Wrocław

tel. (071) 320-96-65

fax. (071) 328-00-63

Kierownik Pracowni:

Dr hab. n. med. Olga Haus

Zakres działalności:

badania cytogenetyczne, cytogenetyka molekularna (FISH), analiza molekularna.

Choroby diagnozowane na poziomie molekularnym:

wszystkie typy nowotworów hematologicznych.

LIFE, DEATH, AND SONIC HEDGEHOG

by

Małgorzata J.M. Nowaczyk, MD, FRCPC, FCCMG

Pediatrician and Geneticist

Head, Clinical Genetics Service

Assistant Professor, Departments of Pathology and Molecular

Medicine, and of Pediatrics

McMaster University, Hamilton, Canada

Embryonic development is regulated by a number of complex signalling cascades, which are critical for normal development. One such pathway is the Sonic Hedgehog which leads to the activation and repression of target genes by transcription factors in the GLI family which in turn affect such diverse transcription factors as Suppressor of fused, TWIST, and CREB binding protein. The elements of this signalling cascade are highly conserved, indicating their essential role in embryogenesis and development. Abnormal function of this pathway, caused by either inherited or sporadic mutations of genes encoding proteins involved in this pathway have been implicated in a number of human malformations, either isolated or syndromic. Abnormal postnatal activation or deactivation of this pathway results in cellular proliferation that frequently leads to cancer. Defects in several of the steps in this pathway lead to similar phenotypes, likely through functionally equivalent effects on target genes.

SONIC HEDGEHOG gene (*SHH*; OMIM 142945) is expressed in select tissues during development and is active during embryogenesis. SHH protein is activated by the covalent addition of cholesterol which then produces cleavage to the active amino terminal of the protein (Figures 1,2). The amino terminal of SHH, which comprises the signaling domain is then recognized by a membrane bound receptor protein, PATCHED-1 (PTCH-1; OMIM 603673). The binding of SHH to PTCH inhibits the tonic downstream inhibition of SMOOTHENED (SMOT; OMIM 601500), another membrane bound protein, by PTCH. Release of that tonic inhibition allows SMOT to activate the more distal GLI family of signalling proteins, thus allowing the signal to proceed into the cytoplasm. Subsequently, members of the GLI family act on nuclear transcription factors such as CREB-binding protein (OMIM 600140) and TWIST (OMIM 601622) (Figures 3,4). This signal-

ling cascade is active during embryogenesis, and therefore abnormalities of that process result in a number of birth defects. Abnormal activation of SHH pathway, or some of its elements, during postnatal life may result, and frequently does result, in neoplastic transformation.

SHH is a secreted protein which is found in the ventral forebrain responsible for the ventral patterning of the developing brain, gut, zone of polarizing activity in the developing limbs. Secretion of Sonic hedgehog protein by the notochord and the floorplate of the developing neural tube result in a gradient that induces and organizes the different types of cells and tissues in the developing brain and spinal cord. Diffusion of the hedgehog protein creates a gradient in which different concentrations of the protein cause surrounding cells to assume different fates. Sonic hedgehog protein is also produced by a small group of cells in the limb bud to create what is known as the zone of polarizing activity which is responsible for the asymmetrical pattern of digits within individual limbs. It also plays a role in the development of the radial symmetry of the developing gut. It maps to 7q36 chromosomal region; previously identified as the *HPE3* locus.

Holoprosencephaly (HPE) may be the most common brain anomaly in humans, with a birth prevalence of 1:16,000 in newborns and incidence of 1:200 in spontaneously aborted fetuses; it is an etiologically heterogeneous entity. HPE results from abnormal formation and segmentation of midline structures in the developing central nervous system. The commonest chromosomal abnormalities associated with HPE include trisomy 13, deletion 13q, and deletion 2p. HPE can be found in a number of syndromic associations, it can also be inherited in an autosomal recessive fashion or to occur sporadically. Environmental factors have been also described in the association with holoprosencephaly, specifically cholesterol lowering drugs, cholesterol deficient diets such as strictly vegan diets or fat-reduced diets. The involvement of the chromosomal region 7q36 in a number of patients with HPE has led to mapping of one of the holoprosencephaly loci, *HPE3*, to this chromosomal region. Among the heterogeneous causes for HPE, mutations and deletions affecting the human *Sonic hedgehog* (*SHH*) gene at the *HPE3* locus or translocations exerting a position effect on this gene have been implicated.

Mutations that inactivate *SHH* in humans are inherited in a dominant manner, which demonstrates that 50% reduction in gene expression is sufficient to produce an abnormal phenotype, presumably by altering the magnitude of the hedgehog protein gradient. Affected individuals usually exhibit holoprosencephaly, or failure of the midface and forebrain to develop leading to cleft lip and palate, hypotelorism, and absence of forebrain structures. Occa-

sionally the clinical findings are very mild or subtle, such as a single central incisor or partial agenesis of corpus callosum. Overall, 35% of cases of holoprosencephaly are caused by mutation in *SHH* or by its haploinsufficiency. A number of various mutations, including point mutations, null mutations, and insertions and deletions have been described in the *SHH*, but no genotype-phenotype correlation was observed. Many carriers of mutations in *SHH* are clinically symptomatic, which has significant implications for genetic counseling with respect to the risk of recurrence. It is also possible that some cases of recurrence in families are as a result of germline mosaicism. In addition to the Sonic hedgehog locus (*HPE3*), other loci have been delineated (*HPE1* (OMIM 236100), *HPE2* (OMIM 157170) and *HPE4* (OMIM 142946)).

SHH protein undergoes auto processing which results in its cleavage into the signaling domain at the amino-terminal and the carboxy-terminal domain. The cholesterol transferase domain is localized within the carboxy terminal of *SHH* (Figure 1). The covalent addition of cholesterol results in an autocatalytic cleavage of *SHH* into SHH-C and SHH-N. SHH-N possesses all of the signaling properties of Sonic Hedgehog, while SHH-C contains the cholesterol transferring domain and the domain for autocatalytic cleavage. During the activation of SHH cholesterol is covalently added to SHH-N while a palmitoyl moiety binds to SHH-C. The palmitate is thought to limit the distribution of Sonic Hedgehog to within the membranes of the lipid bilayer. Since cholesterol is necessary to produce the cleavage of Sonic Hedgehog into its active components, one can postulate that absence or abnormally low levels of cholesterol may influence this process. Such is the case in Smith-Lemli-Opitz syndrome.

Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS; OMIM 240700) is an autosomal recessive disorder of cholesterol biosynthesis that manifests a broad spectrum of phenotypic abnormalities. The incidence is estimated to range from 1 in 60,000 to 1 in 10,000 live births, making it a relatively common multiple congenital anomalies syndrome. The manifestations of SLOS are extremely variable, and it was not until the recognition of elevated plasma 7-dehydrocholesterol (7DHC) level as a biochemical marker for SLOS that the phenotypic spectrum was expanded to include patients with severe anomalies such as holoprosencephaly, or renal agenesis. The gene for dehydrocholesterol- Δ^7 -reductase (*DHCR7*) was identified in 1998; it is localized at 11q12-13. More than 80 mutations in *DHCR7* have been identified so far. The mutations reported to date span the entire clinical spectrum of Smith-Lemli-Opitz syndrome phenotype. Based on reviews of large series of cases of patients with SLOS, as many as 5% of patients with SLOS have various forms of HPE. In addition, many patients with SLOS have CNS anomalies such as

agenesis of corpus callosum, anterior fusion of the cerebral hemispheres, or arhinencephaly, which are elements of the HPE spectrum and could be considered to be mild forms of HPE. Thus it appears that mutations causing the absence or lowered concentrations of cholesterol in the developing fetus result in phenotypes similar to those caused by mutations in SHH. Thus, two distinct processes that affect the signalling action of SHH result in similar clinical outcomes, because the changes produced by them are functionally equivalent (Figure 2).

There are two known receptors for SHH signal peptide: PATCHED-1 and PATCHED-2 (encoded by the *PTCH-1* and *PTCH-2* genes). While bound to PTCH, Sonic hedgehog protein inhibits its activity. PTCH-1 itself exerts a tonic inhibitory action on another membrane receptor protein, SMOT (Figure 3). When SHH signal protein binds to PTCH, the tonic inhibition of SMOT is released, and the signaling cascade proceeds distally through the GLI protein pathway. PTCH-1 and PTCH-2 are 12-span transmembrane proteins. *PTCH* acts as a tumor suppressor gene in post-natal life. Mutations in *PTCH-1*, *PTCH-2*, and *SMOH* may act as oncogenes in post-natal life, while somatic mutations in *PTCH-1* cause a multiple malformation syndrome called Gorlin syndrome, also known as basal cell nevus syndrome.

Gorlin syndrome is an autosomal dominant condition (OMIM 109400). Dysmorphic features include frontal and biparietal bossing, mild mandibular prognathism, lateral displacement of the inner canthi, hypertelorism, and broad nasal root. Gorlin syndrome is caused by hemizygous mutations in *PTCH-1* localized at chromosome region 9q22.3. *PTCH-1* is expressed in developing sclerotome, brain cell arches, limbs, spinal cord, and vertebrate skin. In post-natal life, *PTCH-1* normally functions as a tumor suppressor, and the development of neoplasms in patients with Gorlin syndrome follows the Knudson two hit model of carcinogenesis. The complete loss of *PTCH* function contributes to malignant transformation of certain cell types, specifically the cells that are influenced by PTCH-1 during development. These tumors include sporadic basal-cell carcinomas, medulloblastoma, trichoepithelioma, esophageal squamous cell carcinoma, and bladder transitional cell carcinoma. In a similar vein, activating *SMOH* mutation act as oncogenes: if one follows the SHH signaling pathway one can recognize that activating mutations of SMOT have the same downstream affect as inhibiting or loss of function mutations of PTCH-1. Mutations in SMOT have been associated with basal cell carcinoma and medulloblastoma in post natal life.

The processes in which Sonic Hedgehog affects the GLI family through SMOT and PTCH are not well understood in humans (Figure 4). Suppressor

of fused (Su[*fu*]) interacts with GLI1. Together with Slimb protein it inhibits the transactivation of GLI1. Su[*fu*] inhibits SHH-induced osteogenic differentiation and sequesters GLI1 in the cytoplasm. However, to date no human disease has been associated with mutation in Su[*fu*]. In contrast, mutations in GLI signaling proteins have been associated with certain cancers and multiple malformation syndromes.

The GLI family of transcription factors includes GLI1, GLI2, and GLI3 (Figure 4). All the GLI proteins are highly conserved and are characterized by having a tandem C₂-H₂ zinc finger domain, with a consensus histidine - cysteine linker sequences. Each of these signaling proteins is mapped to separate regions of the human genome. *GLI1* gene was first identified in malignant glioma, and has been demonstrated to be amplified in glioblastomas, osteosarcomas, rhabdomyosarcomas, and B cell lymphomas. It is also been shown to be overexpressed in basal cell carcinomas. In bone and soft tissue sarcomas, the degree of overexpression of *GLI1* correlates with the grade of the tumor. GLI2 has not been associated with human disease, however studies in mice show developmental abnormalities such as skeletal anomalies and basal cell carcinoma.

GLI3 maps to chromosomal region 7p12.3p13. In contrast to the oncogenic traits of GLI1 and GLI2, GLI3 mutations have been implicated in several types of birth defects, but to date there has been no description of association between GLI3 and neoplasms. Multiple congenital malformation syndromes caused by mutations in GLI3 include Greig cephalopolysyndactyly syndrome (OMIM 175700), Pallister-Hall syndrome (OMIM 146510), and several distinct types of polydactyly.

Pallister-Hall syndrome is a multiple malformation syndrome which combines intrauterine growth retardation and dysmorphic features with severe central nervous system and internal anomalies which cause neonatal lethality. The characteristic central nervous system finding is hypothalamic hamartoblastoma; Pallister-Hall may also present with variable types of holoprosencephaly. Respiratory anomalies, complex congenital heart defects, skeletal anomalies, imperforate anus, and renal dysplasia also part of this syndrome. These infants also have external genital abnormalities, especially in males with micropenis and testicular hypoplasia. Polydactyly of hand and feet are also known. Most of the cases of Pallister-Hall syndrome are sporadic, although autosomal dominant inheritance is suspected. Pallister-Hall syndrome is caused by mutations in *GLI3*. Two patients with Pallister-Hall syndrome were found to have frameshift mutations in *GLI1*, which included the 3' end of the zinc finger encoding domains. Although Pallister-Hall syn-

drome was originally described as a neonatal lethal condition, since the discovery of the underlying *GLI3* mutations patients with milder forms of this condition, who survive into adulthood, have been described. Endocrine abnormalities such as pituitary aplasia, hypopituitarism, adrenal gland hypoplasia, and thyroid dysplasia have been described in these patients.

Greig cephalopolysyndactyly syndrome is characterized by syndactyly and polysyndactyly associated with bifid thumb and bifid terminal phalanges of the great toe. Patients also have expanded cranial vault, and an unusual head shape, which are not associated with craniosynostosis. The skull has a high forehead, frontal bossing and a high bregma. Patients may also have congenital hip dislocations, and advanced bone age. Greig cephalopolysyndactyly syndrome, caused by *GLI3* mutations, is allelic to Pallister-Hall syndrome. Greig cephalopolysyndactyly syndrome is an autosomal dominant condition in which translocations, deletions, and point mutations of the *GLI3* gene have been described. Greig cephalopolysyndactyly syndrome is homologous to the mouse mutant "extra toes" (Xt) on mouse chromosome 13. A deletion in the 5' end of the *GLI3* in the Xt mouse mutant reduces the expression of *GLI3*. The structures affected in the mouse Xt mutant and in the Greig cephalopolysyndactyly syndrome correlate with the expression of *GLI3* during embryonic development in the human and the mouse.

The human *GLI3* protein is bound and coactivated by CREB-binding protein, a common transcriptional coactivator (a co-activator of AMP-regulated gene expression) (Figure 4). Rubinstein-Taybi syndrome (OMIM 180849) is characterized by mental retardation, characteristic dysmorphic features which include a beaked nose, short upper lip, pouting lower lip, slanted palpebral fissures, and a hypoplastic maxilla, and a characteristic broad thumbs and great toes. Terminal anomalies include agenesis of corpus callosum, congenital anomalies, vertebral and sternal anomalies, and megacolon. Eye abnormalities include iris coloboma and glaucoma. There are also genital and renal anomalies. Patients with Rubinstein-Taybi syndrome have been found to have chromosomal abnormalities which include breakpoints at 16b13.3. Rubinstein-Taybi syndrome can also result from point mutations in the CREB binding protein. It appears that the loss of one functional copy of the *CBP* gene underlies the developmental abnormalities in Rubinstein-Taybi syndrome, and possibly the propensity for malignancy. Approximately 8-12% of patients with Rubinstein-Taybi syndrome have deletions of the 16p13.3 chromosome region, and up to 20% of patients have point mutations in *CBP*.

Saethre-Chotzen syndrome (OMIM 101400) is an autosomal dominant craniosynostosis-multiple anomaly syndrome. The dysmorphic features include

flat facies, thin and pointed nose, shallow orbits, hypertelorism, and long and prominent ear crus. The craniosynostosis results in plagiocephaly, and acrocephaly. Patients with Saethre-Chotzen syndrome may also have cleft palate, strabismus and congenital heart defects. Hand abnormalities include mild syndactyly, and bifid terminal phalanges digits 2 and 3 and absent first metatarsal. Contractures of elbows and knees may also be found. Because of the asymmetry of the orbits, ptosis is also seen frequently. Patients with Saethre-Chotzen syndrome have mutations in *TWIST* at chromosomal region 7p21-22, or in the fibroblast growth factor receptor-3 (*FGFR-3*) at chromosomal region 4p. *TWIST* is a basic helix-loop-helix transcription factor. More than 35 different *TWIST* mutations have been found in Saethre-Chotzen syndrome, and these include nonsense, missense, and insertion and deletion mutations. There is a significant intra- and inter-familial phenotypic variability for either *TWIST* or *FGFR* mutations. The lesions of the chromosomal region 7p21.1, in association with Saethre-Chotzen syndrome may also present with learning disabilities. This may represent either a contiguous gene syndrome or phenotypic variability. The clinical phenotype of Saethre-Chotzen syndrome partially overlaps the phenotypes of other syndromes resulting from defects in *SHH* pathway, thus suggesting that *TWIST* is linked to the *SHH* signal transduction.

Human development and the control of cell proliferation in postnatal life is under a tight control by numerous signalling pathways, of which *SHH-PTCH-GLI* is but one. Defects at various steps of this pathway result in similar phenotypes, either of congenital malformation syndromes or of neoplastic transformation in postnatal life. Lessons learned from the study of this pathway will lead the way to our understanding of malformation formation or neoplastic transformation.

W/w artykuł jest referatem, który został wygłoszony przez dr Małgorzatę J. M. Nowaczyk 2 kwietnia 2001 roku w czasie spotkania członków Komisji Genetyki Człowieka oraz lekarzy, biologów i biochemików zajmujących się genetyką kliniczną. Dr Małgorzata Nowaczyk przebywała w Polsce na zaproszenie Zakładu Genetyki Medycznej Instytutu "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie. Celem jej wizyty była realizacja zadań związanych z kierowanym przez nią międzynarodowym projektem badawczym pt. "POMIARY ANTROPOMETRYCZNE TWARZY W ZESPOLE SMITHA, LEMLEGO I OPITZA" (Facial anthropometric measurements in Smith-Lemli-Opitz syndrome patients).

Sonic Hedgehog Protein

Figure 1

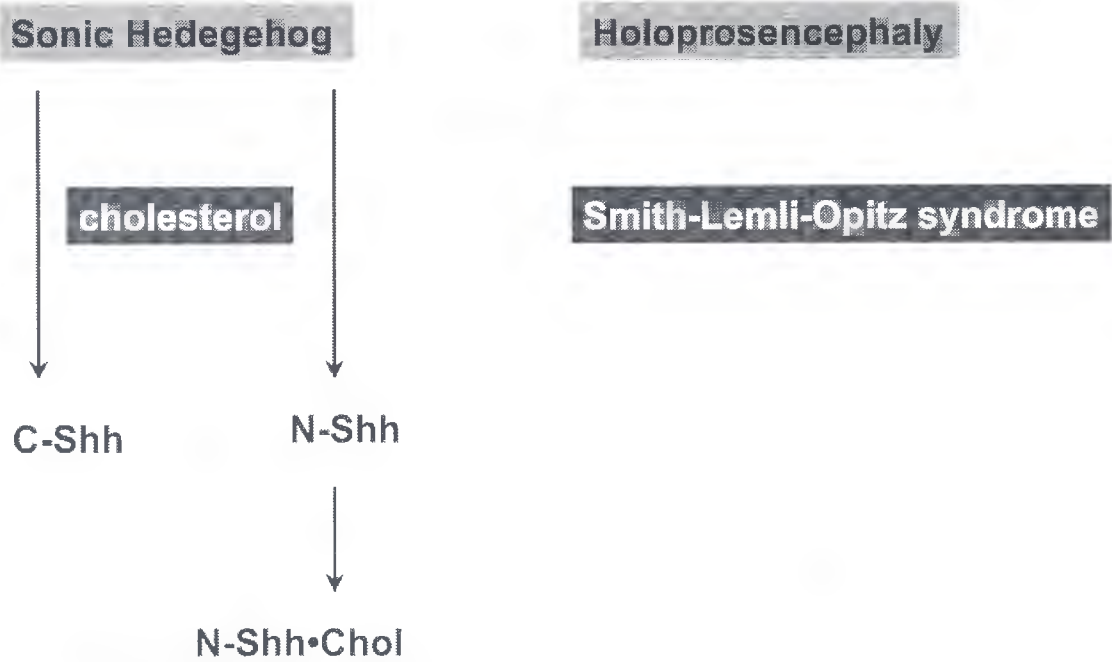
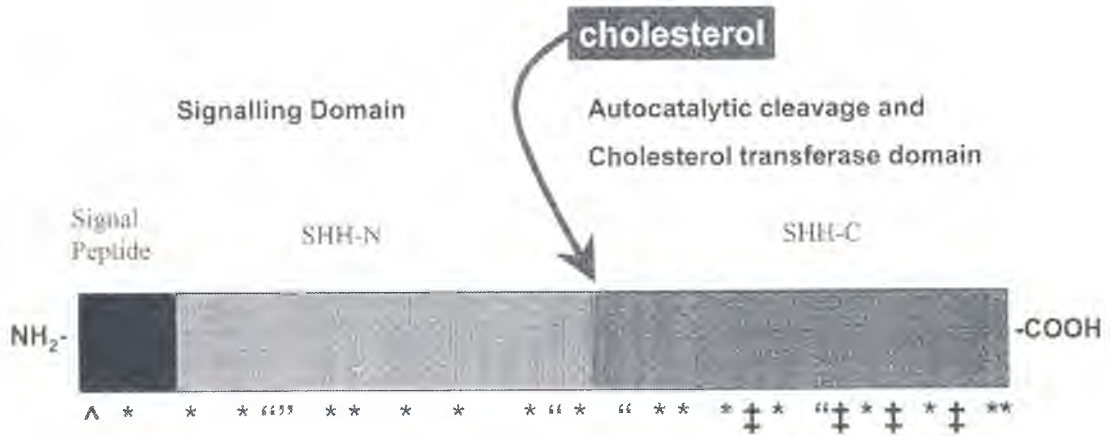


Figure 2

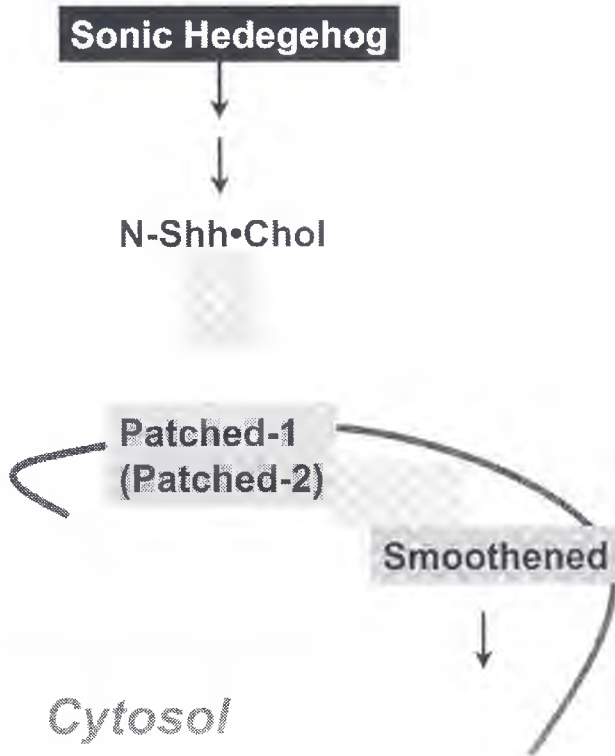


Figure 3

Gorlin syndrome

Basall cell CA medulloblastoma

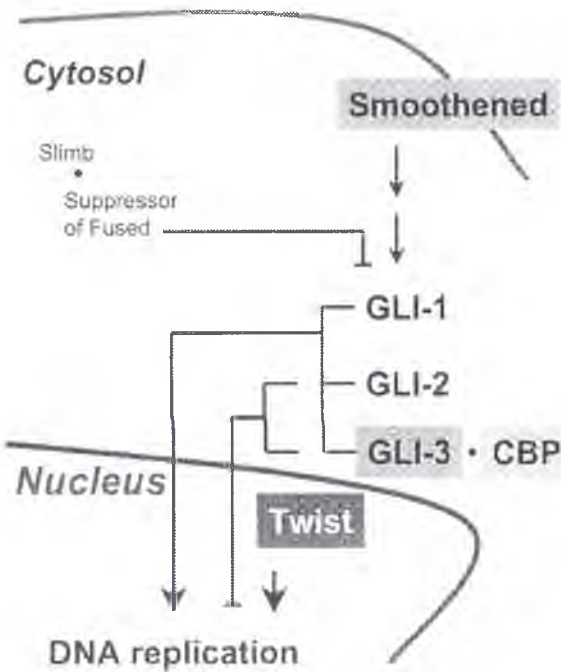


Figure 4

Basal cell carcinoma
glioblastoma
rhabdomyosarcoma
osteosarcoma

Greig s.
Pallister-Hall s.
preaxial polydactyly A/B
Preaxial polydactyly IV

Rubinstein-Taybi s.

Saethre-Chotzen s.

POLSKI REJESTR CHORYCH Z ZESPOŁEM NIJMEGEN (PR-NBS)

Zespół Nijmegen (ang. Nijmegen breakage syndrome; NBS) jest rzadkim schorzeniem dziedziczącym się w sposób autosomalny recesywny, wywołanym uszkodzeniem genu *NBS1*, który jest zlokalizowany w regionie q21 chromosomu 8. Najważniejsze objawy NBS to małogłowie, zahamowanie wzrostania, niestabilność chromosomowa, niedobór odporności, nadwrażliwość na promieniowanie jonizujące oraz ponad 1000-krotnie podwyższone ryzyko rozwoju nowotworu wywodzącego się z układu chłonnego.

Rozpoczęte w 1993 roku w Poradni Genetycznej IP-CZD systematyczne, wielokierunkowe badania dzieci z małogłowie pierwotnym umożliwiły wyodrębnienie w pełni zdiagnozowanej i zweryfikowanej, unikatowej w skali światowej, dużej grupy pacjentów oraz zgromadzenie materiału do badań molekularnych zmierzających do identyfikacji genu odpowiedzialnego za wystąpienie choroby.

Sklonowanie w 1998 r. genu *NBS1* - dzięki współpracy szeregu ośrodków wchodzących w skład międzynarodowego konsorcjum - pozwoliło na ustalenie, że przyczyną ponad 90% zachorowań (w tym wszystkich przypadków zdiagnozowanych dotychczas w Polsce) jest dziedziczna mutacja tego genu, 657del5 (tzw. efekt założyciela). Od początku 1999 r. identyfikacja mutacji zarówno u homo- jak i heterozygotycznych nosicieli uszkodzonego genu za pomocą odpowiednich technik analizy DNA (PCR-SSCP i/lub sekwencjonowania) prowadzona jest w Zakładzie Genetyki Medycznej IP-CZD; aktualnie możliwe są także badania z suchej kropli krwi przesłanej na bibule stosowanej do testów przesiewowych oraz z materiału uzyskanego z biopsji trofoblastu.

W Poradni Genetycznej IP-CZD założony został centralny rejestr chorych z zespołem Nijmegen w Polsce (PR-NBS), w którym udało się zgromadzić do tej pory dane dotyczące ponad 60 pacjentów; we wszystkich przypadkach rozpoznanie zostało w pełni zweryfikowane przy pomocy badań molekularnych. Celem prowadzonego rejestru jest wymiana informacji pomiędzy poszczególnymi ośrodkami oraz opracowanie bardziej efektywnych sposobów wcześniejszego diagnozowania zarówno samej choroby, jak i nowotworów. Wstępna analiza posiadanych informacji potwierdza niezwykle wysoką częstość występowania nowotworów wywodzących się z układu chłonnego (u ponad 50% chorych rozwinęły się przed 20 r.ż. chłoniaki lub białaczki) oraz fakt, że aż u 1/4 dzieci zespół Nijmegen rozpoznano dopiero po wystąpieniu nowotworu. Szereg danych, m.in. częstość heterozygotycznego nosicielstwa tzw. "słowiańskiej mutacji" genu *NBS1* w Polsce, która została

niedawno oszacowana na nieco ponad 0,5% całej populacji, sugeruje, że nadal duża liczba przypadków tego zespołu nie jest rozpoznawana.

Pragnę podziękować tym, którzy już aktywnie uczestniczą w PR-NBS i jednocześnie zachęcić wszystkich do dalszej współpracy, trudno bowiem przecenić korzyści płynące z prowadzenia tego typu rejestrów rzadkich schorzeń. Opracowana dla potrzeb PR-NBS szczegółowa ankieta umożliwi systematyczne uaktualnianie bazy danych. Proszę o kontakt na poniższy adres. W razie potrzeby chętnie służymy także pomocą w weryfikacji rozpoznania.

Doc. dr hab. n. med. Krystyna H. Chrzanowska
Zakład Genetyki Medycznej
Instytut "Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka"
al. Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa
tel. (022) 815-22-75
e-mail: chrzanowska@czd.waw.pl

ZAŁOŻENIA I CELE EUROPEAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH

Szanowni Państwo,

Jako przedstawiciel Polski w European Association for Cancer Research mam przyjemność zaprezentować Państwu założenia oraz cele tej organizacji i jednocześnie, w imieniu Sekretarza Generalnego Dr Helgi M. Ögsmundsdóttir, zachęcić do wstępowania w jej szeregi. Zamieszczone poniżej informacje zostały przeze mnie wybrane z biuletynu informacyjnego EACR. Wszystkim zainteresowanym chętnie udzielię dodatkowych wyjaśnień, a także, w przypadku braku dostępu do internetu, mogę przesłać formularze aplikacyjne.

Doc. dr hab. n. med. Krystyna H. Chrzanowska
Zakład Genetyki Medycznej
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
04-703 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20
tel. 0-10.-22/815-22-75
e-mail: chrzanowska@czd.waw.pl

EUROPEAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH

The European Association for Cancer Research was founded in 1968.

AIM: „The aim of the Association is to advance cancer research by facilitating communication between research workers including the organization of meetings”.

MEMBERSHIP: Membership is open to those who possess an academic degree or the equivalent and have held an appointment or worked actively in cancer research for at least two years. Graduate students engaged in cancer research may be admitted to the Association. Assistance in obtaining the necessary nominations will be provided by the Secretariat, Members of the Council or Executive Committee, if required.

MEMBERSHIP FEE: The annual Membership Fee is 25 Euro.

The membership fees are collected every two years by the Treasurer of the EACR.

STUDENT MEMEBRS: Student members are exempt from payment of membership fees for up to four years.

Members of the EACR are entitled to reduced Registration Fees to attend the major biennial meetings of the Association.

EACR YOUNG CANCER RESEARCH AWARD LECTURE: This award lecture is presented annually at EACR and ECCO Meetings. A prize of 1000 Euro plus expenses is awarded to the winning member of the Association (age limit: less than 35 years).

EACR SPONSORED MEETINGS: Each year, the EACR sponsors specialized meetings and workshops on or relevant to cancer research throughout Europe.

The next major forthcoming event on the EACR calendar is **17th Meeting of the EACR (EACR-17)** in **Granada, Spain**, from **8 to 11 June 2002** to be held jointly with **ASEICA-9**, the meeting of the Spanish Association for Cancer Research.

Visit www.fecs.be/Conferences/eacr17/ for details of Venue, Secretariat and Committees, Registration and Accommodation, Advance Programme. **Abstract deadline 15 January 2002.**

ORGANIZATION OF THE EACR

EXECUTIVE COMMITTEE - President, President-Elect, Secretary, Treasurer and 5 members.

COUNCIL - The Council is the advisory body of the Association. Each major European country has one elected representative on the Council.

GENERAL ASSEMBLY - The General Assembly, as the supreme governing body of the Association, is composed of the membership of the Association. The membership of the EACR is over 1500 cancer researchers from over 40 European and non-European countries.

PUBLICATIONS OF THE EACR

OFFICIAL JOURNAL OF THE EACR: The Official Journal of the EACR is the **European Journal of Cancer**.

A special personal subscription rate for the purchase of this Journal, is available to members of the EACR.

Reduced personal subscription rates are also available to members of the EACR for the purchase of a number of other publications, details of which are announced in the Newsletters. These journals include: **Annals of Oncology - Anti-Cancer Drug Design - British Journal of Cancer - Cancer Surveys - Carcinogenesis - Cytokines and Molecular Therapy - International Journal of Oncology - Oncology Reports - Preventive Medicine.**

EACR FELLOWSHIP PROGRAMMES

EACR TRAVEL FELLOWSHIPS: This fellowship scheme is intended to assist cancer researchers (preferably less than 35 years old) to advance their research. The scheme is open to members and non-members of the Association but all applicants must be sponsored by two members of the EACR.

EACR Travel Fellowship grants are intended to support research on the basis of the technical exchange, including participation at workshops and courses, rather than to finance the attendance at meetings.

The value of each award is normally up to 1000 Euro. Under exceptional circumstances, this award may be increased up to a maximum of 2000 Euro.

Applications for EACR Travel Fellowships may be submitted at any time since there are no closing dates. Applicants will be notified of the award about 3 months following submission of the application form.

Please include a letter of invitation from the host Institute, together with a letter of support from your own Head of Department or Supervisor, indicating how this period of research/training will be of value to you and to your Department.

This fellowship programme is generously sponsored by the Association for International Cancer Research (AICR).

Further details and application forms for EACR FELLOWSHIPS may be obtained from the Secretariat of the EACR.

FEDERATION OF EUROPEAN CANCER SOCIETIES: The EACR is a member society of the Federation of European Cancer Societies (FECS) which among its activities organizes the biennial multidisciplinary European Cancer Conferences (ECCO). Members of the EACR are entitled to reduced Registration Fees to attend ECCO.

The primary aim of FECS is to promote and coordinate collaboration between European societies active in different fields of clinical and experimental oncology.

Application forms for membership and/or travel fellowships are available online at: www.eacr.org
or contact the EACR Secretariat (*Mrs P. Saunders*):
paul.saunders@nottingham.ac.uk

EACR Secretariat
Cancer Research Laboratories
School of Pharmaceutical Sciences
University of Nottingham
Nottingham, NG7 2RD, UK
tel. +44-115-9515114
fax. +44-115-9515115

PROPOZYCJE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNEGO W PRZYPADKACH ZABURZEŃ PROCESU DETERMINACJI GONADY ORAZ WAD ROZWOJOWYCH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH

Dr hab. n. med. Lucjusz Jakubowski
Katedra Genetyki
Zakład Genetyki Medycznej AM w Łodzi

Uwagi ogólne

Proces determinacji i różnicowania się gonad oraz rozwój narządów płciowych przebiega wieloetapowo, z zaangażowaniem szeregu genów zlokalizowanych zarówno w chromosomach płciowych jak i chromosomach autosomalnych. Można zaryzykować stwierdzenie, że narządy płciowe są „składane” w procesie embriogenezy jakby z „puzzli” odpowiadających elementom różnego pochodzenia tkankowego, przy zaangażowaniu szeregu genów (Ryc. 1).

Złożony embriogenetycznie proces rozwoju układu płciowego znajduje odzwierciedlenie w różnorodności klinicznej zespołów chorobowych wiążących się z nieprawidłową determinacją gonad i/lub wadami narządów płciowych. Diagnostyka kliniczna, hormonalna, cytogenetyczna oraz molekularna jest niezbędna w postępowaniu różnicującym poszczególne zespoły chorobowe. Daje także możliwość oceny korelacji genotypowo-fenotypowych w rozwoju układu płciowego i procesie uzyskania przez ten układ sprawności funkcjonalnej na co zresztą, jak się szacuje, ma pośredni lub pośredni wpływ około 150 różnych genów współdziałających, konkurujących ze sobą, wchodzących w różnego typu interakcje. Efektem końcowym powinna być możliwość posiadania zdrowego, płodnego potomstwa, co jest warunkiem niezbędnym przetrwania każdego gatunku.

Płeć fenotypową noworodka określa się w praktyce wyłącznie na podstawie wyglądu zewnętrznych narządów płciowych. Pociąga to za sobą ustalenie płci metrykalnej dziecka. W przypadkach wad rozwojowych tych narządów sprawna diagnostyka pod kątem przyczyn stwierdzanych anomalii ułatwia zatem nie tylko właściwe postępowanie z punktu widzenia lekarskiego, ale ma także znaczenie psychologiczne oraz formalno-prawne dla pacjenta i jego rodziny. Opóźnienie procesu diagnostycznego może powodować zaniechanie lub podjęcie niekorzystnych decyzji terapeutycznych, zmuszających w przy-

szłości do zmian płci metrykalnej. Niejednokrotnie przeprowadzane są też zabiegi chirurgiczne bez postawienia rzeczywistego rozpoznania klinicznego. Odrebnym zagadnieniem jest możliwość przewidzenia przyszłej orientacji seksualnej pacjenta, niezależnie od podjętych kroków terapeutycznych, w tym także zabiegów chirurgicznych. Działania takie muszą być zatem niezwykle rozważne.

Wady rozwojowe narządów płciowych

Każda z wad narządów płciowych (np. wnetrostwo, spodzietwo, wady rozwojowe macicy, pochwy itp) może mieć charakter wady izolowanej, o warunkowaniach wieloczynnikowych. W wielu przypadkach wady takie nie rzutują na dalszy rozwój płciowy, choć pacjent wymaga prawidłowego nadzoru i postępowania lekarskiego. Nawet błaha z pozoru wada może być jednak jedynym zewnętrznym objawem poważnych zaburzeń układowych. Przykładem mogą być przypadki spodzietwa w zespole XX-mężczyzn, wnetrostwa w powiązaniu z różnego typu aberracjami chromosomowymi lub zespołami chorobowymi, których elementem jest hipogonadyzm. Wnetrostwo (i/lub spodzietwo) może wystąpić również w przypadkach niekompletnych postaci zespołu niewrażliwości na androgeny u fenotypowych chłopców (mężczyzn). W innych wariantach klinicznych ten sam zespół u fenotypowych dziewcząt (kobiet) może objawiać się różnie lokalizowanymi przepuklinami (pachwinowymi, krocзовymi, sromowymi).

Wady rozwojowe narządów płciowych mogą być skutkiem nieprawidłowego różnicowania się i/lub funkcjonowania gonad (przykładowo różnego typu dysgenezy gonad, ich aplazje, niektóre przypadki hermafrodytyzmu prawdziwego itp.), ale prowadzić mogą do nich także czynniki pozagonadalne. Klasycznym tego przykładem jest zespół wrodzonego przerostu kory nadnerczy (WPN).

Poważne, układowe zaburzenia rozwojowe narządów płciowych, utrudniające określenie płci fenotypowej, określone są często mianem pseudobojactwa (pseudohermafrodytyzmu) żeńskiego (gdy rozpoznaje się kariotyp 46,XX) lub męskiego (gdy rozpoznaje się kariotyp 46,XY). Pomijając pejoratywny charakter tego określenia, stanowiącego jedynie odzwierciedlenie zespołu objawów można zauważyć, że zastępuje ono niefortunnie u wielu pacjentów rzeczywiste rozpoznanie kliniczne. Zespół podobnych objawów można obserwować w różnych postaciach mieszanej dysgenezy gonad, w niektórych przypadkach prawdziwego hermafrodytyzmu, niekompletnych postaciach zespołu niewrażliwości na androgeny, we wrodzonym przerostie kory nadnerczy, innych wybranych blokach enzymatycznych procesu steroidogenezy.

Można zatem postulować konieczność ustalenia takiego minimum diagnostycznego, które pozwoliłoby na wykrycie podstawowych przyczyn wad rozwojowych w obrębie układu płciowego. Rozpoznanie konkretnych wad rozwojowych, gdy nie mają one charakteru wad izolowanych, powinno stanowić rozwinięcie rozpoznania zasadniczego zwłaszcza wówczas, gdy istotne staje się leczenie objawowe przy braku możliwości leczenia przyczynowego. Korzystnym byłoby przyjęcie jednolitych pod tym względem zasad terapeutycznych oraz ujednoliconej nomenklatury klinicznej przez neonatologów, pediatrów, endokrynologów, ginekologów, urologów, chirurgów itd.

Proces determinacji gonady

Pierwotna gonada powstaje u płodu w wyniku zasiedlenia listewki płciowej przez komórki prapłciowe co ma miejsce w 6 - 7 tygodniu ciąży. Może ona różnicować się zarówno w kierunku jądra, jak i jajnika. Naturalną tego konsekwencją wydaje się być współistnienie we wczesnym okresie życia płodowego zawiązków wewnętrznych narządów płciowych, zarówno żeńskich (kanały Müllera), jak i męskich (ciała i przewody Wolffa).

Uważa się, że powstanie listewki płciowej i migracja komórek prapłciowych jest niezależna od chromosomów płciowych. Udział w tym procesie mają natomiast geny *WT1* (Wilms Tumour gene 1) i *SFI* (Steroidogenic Factor 1), zlokalizowane odpowiednio w chromosomach 11 i 9 (Tabela I, Ryc. 1). Gen *WT1* ma zasadnicze znaczenie w rozwoju nerek, a gen *SFI* odgrywa kluczową rolę w rozwoju nadnerczy i podwzgórza. U myszy stwierdzono, że brak choćby jednego z nich jest równoznaczny z brakiem gonad, co określa ich pierwszorzędną rolę także w gonadogenezie.

Stwierdzenie w roku 1959 kariotypów 45,X i 47,XXY w zespołach Turnera i Klinefeltera pozwalało sugerować, że dla dalszego procesu rozwoju gonady istotny jest skład chromosomów płciowych. Poznano szereg typów aberracji liczbowych i strukturalnych chromosomów płciowych X i Y prowadzących do zaburzeń determinacji gonady i nieprawidłowego rozwoju narządów płciowych. Mimo to w wielu zespołach chorobowych nie stwierdza się bezpośrednich korelacji między fenotypem, a rozpoznaniem cytogenetycznym. Jedną z przyczyn może być występowanie kariotypów mozaikowych, z mozaikowościami także międzykankowymi lub „ukrytymi” (ang: *hidden mosaicism*). Szczególnie znaczenie ma wykluczenie ukrytych mozaikowości z udziałem chromosomu Y w przypadkach dysgenezy lub mieszanej dysgenezy gonad, w tym także u dziewcząt z zespołem Turnera, ze względu na ryzyko wystąpienia u takich chorych zmian nowotworowych wywodzących się z gonad.

Znaczenie chromosomu Y w procesie determinacji gonady

Jednym z zasadniczych czynników decydujących o różnicowaniu się jądra jest obecność lub brak w kariotypie chromosomu Y. Zakładano lokalizację w tym chromosomie hipotetycznego czynnika TDF (Testis Determining Factor). Analiza mapy delecyjnej w przypadkach aberracji strukturalnych chromosomu Y wiązała się z wielokrotnymi zmianami lokalizacji TDF. Ostatecznie stwierdzono, że warunki stawiane TDF spełnia gen *SRY* (Sex Determining Region Y) zlokalizowany w obrębie ramion krótkich chromosomu Y (Yp) na granicy regionu pseudoautosomalnego (PARY) i Y-specyficznej euchromatyny Yp (Sinclair i wsp., 1990) (Ryc. 2). Gen *SRY* koduje białko o charakterze czynnika transkrypcyjnego, zawierającego wysoce konserwatywny region odpowiadający 79 aminokwasom, określający znaczną predyspozycję do łączenia się z homologicznym motywem DNA (HMG-box: High mobility group).

Determinacja gonady w świetle współzależności między szeregiem genów zaangażowanych w ten proces

Białko SRY należy do dużej rodziny spokrewnionych białek określanych jako SOX (*SRY-box* related). Prawdopodobnie różne białka z grupy SOX i tym samym odpowiadające im geny, mogą spełniać funkcje przypisywane wcześniej genowi *SRY*.

W różnicującym się jądrze gen *SRY* współdziała z genem *SOX9* (SRY-like HMG box containing gene 9). Gen *SOX9* jest zlokalizowany w chromosomie 17. W badaniach doświadczalnych obserwuje się mniej więcej równoczesną ekspresję *Sry* i *Sox9* w komórkach prekursorowych dla komórek Sertoliego. Zakłada się, że gen *SOX9* może mieć udział w aktywacji genu *SRY*, który zwrótnie wzmacnia ekspresję genu *SOX9* (O'Neill i O'Neill, 1999). Odpowiedni poziom ekspresji *SOX9* w komórkach Sertoliego ma w dalszym etapie istotne znaczenie w procesie aktywacji genu odpowiedzialnego za wydzielanie przez te komórki AMH (Anti Müllerian Hormone). Gen *AMH* jest zlokalizowany w chromosomie 19. Warunkiem działania AMH jest obecność odpowiedniego receptora AMH-RII, dla którego gen lokalizuje się w obrębie chromosomu 12 (*AMH Receptor type II* gene). Ta "kaskada" zależności ma istotne znaczenie dla rozwoju drugorzędowych cech płciowych.

Wśród genów wpływających na przebieg determinacji pierwotnej gonady wymienia się także gen *DAX1* [Dosage sensitive sex reversal - Adrenal hypoplasia congenita (AHC) critical region on the X, gene 1] lokalizowany w ra-

mionach krótkich chromosomu X (Xp21-22), w obrębie DSS [Dosage Sensitive Sex Reversal; Bardoni i wsp. (1994)]. Podobnie jak w przypadku *SOX9* jednym z miejsc ekspresji genu *DAX1* są komórki prekursorowe dla komórek Sertoliego. Istnieją dowody na to, że ekspresja *SRY* i *DAX1* ma miejsce nie tylko w tych samych komórkach lecz także w przybliżeniu w tym samym czasie. W doświadczeniach u myszy udowodniono, że konstrukt złożony z sekwencji kodującej genu *Sry* i promotora genu *Dax1* indukuje różnicowanie się pierwotnej gonady w kierunku jądra. Nie można zatem wykluczyć antagonistycznego działania obu genów w miejscu ich ekspresji. Na modelach doświadczalnych wykazano, że znaczenie mogą mieć subtelne wzajemne różnice tej ekspresji w godzinowych (!) przedziałach embriogenezy (Swain i wsp., 1998). Uważa się, że *DAX-1*, którego ekspresję stwierdzono także w korze nadnerczy, w jajniku, czy też w komórkach Leydiga, pośredniczy w regulacji transkrypcji szeregu genów hydroksylaz steroidowych. Szczególnie znaczenie ma to w odniesieniu do czynnika SF-1 (Lalli i wsp., 1998), mającego także istotny wpływ także na różne etapy różnicowania pierwotnej gonady i rozwoju narządów płciowych (Ryc. 1). Niezależnie jednak od tego czy współzależności między *DAX-1* i *SRY* są bezpośrednie czy pośrednie, istnieje zgodność poglądów, że duplikacje *DAX1* zahamowują różnicowanie się jądra.

Przypadki niezgodności między płcią chromosomową a fenotypową (sex reversal)

Do klasycznych przykładów niezgodności między składem chromosomów płciowych (płcią chromosomową), a typem gonady (płcią gonadalną), należą mężczyźni z kariotypem 46,XX (XX-mężczyźni), XX-hermafrodyty oraz kobiety z kariotypem 46,XY (XY-kobiety).

Z chwilą zidentyfikowania genu *SRY* jego obecność potwierdzono u 80% XX-mężczyzn, co może być efektem crossing-over wykraczającego w ramionach krótkich chromosomu Y poza PARY (Ferguson-Smith, 1966). Gen *SRY* stwierdza się w znacznie mniejszym odsetku przypadków XX-hermafrodytów. Różnice mogą zależeć od ukrytej mozaikowości międzykankowej z udziałem linii komórkowych *SRY*-pozytywnych w grupie hermafrodytów. Opisywano też rodzinne współistnienie przypadków XX-mężczyzn i XX-hermafrodytów *SRY*-pozytywnych. W przypadkach XX-hermafrodytyzmu *SRY*-pozytywnych przyczyną nieprawidłowej determinacji gonady (gonad) może być preferencyjna inaktywacja chromosomu X pochodzenia ojcowskiego (Boucekkine i wsp., 1985). Również w przypadkach translokacji Yp na chromosom X, jego inaktywacja może być przyczyną nieprawidłowego różnicowania się gonady. Nie można także pominąć znaczenia duplikacji regionu Xp21→Xp22 w analizie przyczyn niektórych przypadków XX-hermafro-

dytyzmu, co wiąże się z disomią wspomnianego wyżej regionu DSS reprezentowanego przez gen *DAX1* (Baumstark i wsp., 1996).

Pozostaje jednak grupa ok. 20% XX-mężczyzn i większości XX-hermafrodytów, w części przypadków także występujących rodzinnie, u których nie potwierdzono obecności żadnych fragmentów chromosomu Y mimo różnicowania się struktur morfologicznych jądra W świetle tych obserwacji szczególnie intrygujące jest stwierdzenie przez Huanga i wsp. (1999) duplikacji genu *SOX9* u fenotypowego *SRY(-)* chłopca, co może potwierdzać udział genów autosomalnych w etiopatogenezie tego typu przypadków.

Kobiety z kariotypem 46,XY w powiązaniu z czystą dysgenezą gonad (CDG), stanowią kolejny przykład niezgodności między płcią chromosomalną, gonadalną i fenotypową. Wyodrębniono wśród nich zarówno grupy pacjentek *SRY(+)*, jak i grupy *SRY(-)*. U niektórych spośród tych pacjentek udowodniono, że przyczyną braku *SRY* mogą być aberracje strukturalne z utratą ramion krótkich chromosomu Y (Yp), a także rekombinacje między Xp i Yp. Analiza sekwencji genu *SRY* u *SRY(+)* XY-kobiet pozwoliła na sporządzenie listy ponad 30 różnego typu mutacji w jego obrębie, w części przypadków rozpoznawanych także rodzinnie. Znaczenie praktyczne mają te mutacje, które uniemożliwiają lub osłabiają zdolność wiązania z DNA *SRY*-specyficznego białka działającego jako czynnik transkrypcyjny.

Ogółem mutacje genu *SRY* stwierdza się jednak jedynie u 10-15% XY-kobiet, u kolejnych 10-15% pacjentek CDG jest wyrazem nieprawidłowej wymiany materiału między Xp i Yp prowadzącej do utraty genu *SRY*. W pozostałych 70-80% przypadkach *SRY(+)* CDG badania genu *SRY* nie wyjaśniają przyczyny zaburzeń (Scherer i wsp., 1998). Sugeruje się, że w etiopatogenezie CDG mogą mieć swój udział inne geny zaangażowane w proces determinacji gonady.

Inne przyczyny „sex reversal”

Tommerup i wsp. (1993) analizując przypadki translokacji z udziałem ramion długich chromosomu 17 zakładał, że w regionie 17q24.3-q25.1 znajduje się locus *SRA1* (autosomal sex reversal locus 1) odpowiedzialny za przypadki dysplazji kampakielicznej (campomelic dysplasia, CD) z jednoczesnym zjawiskiem *sex reversal*. Foster i wsp. (1994) sprecyzowali te obserwacje wykazując mutacje genu *SOX9* jako przyczynę CD i *sex reversal*. Jednakże tylko 3/4 przypadków CD powiązanych z kariotypem 46,XY przebiega z jednoczesnym *sex reversal*. Dotychczas nie stwierdzono natomiast żadnych mutacji *SOX9* w przypadkach XY-*sex reversal* bez CD (Kwok i wsp., 1996). Zwraca się uwagę, że kolejną przyczyną niezgodności cech fenotypowych z kariotypem

46,XY, mogą być duplikacje w obrębie Xp21→p22.11 mogące spowodować supresję genu *SRY* (Bardoni i wsp., 1994).

Przypadki XY-*sex reversal* opisywano także w powiązaniu z monosomiami 9p (Veitia i wsp., 1997; Flejter i wsp., 1998) lub 10q (Wilkie i wsp., 1993). Zwraca się też uwagę na zaburzenia rozwoju gonady współistniejące w zespole Denys-Drasha z guzem Wilmsa i mutacjami odpowiedzialnego za to genu *WT1* lokalizowanego w obrębie chromosomu 11 (11p13) lub jego delecjami w zespole WAGR (Wilms' tumour, Aniridia, Genitourinary Malformations, Mental Retardation) (Prichard-Jones i wsp., 1990; Pelletier i wsp., 1991).

Proponowany tryb postępowania lekarskiego i diagnostycznego w przypadkach zaburzeń determinacji gonady i wad rozwojowych narządów płciowych

Tok postępowania powinien uwzględniać zarówno bieżące potrzeby lekarskie i diagnostyczne jak i zabezpieczenie materiału dla celów badawczych, co jest niezwykle istotne ze względu na rzadkość występowania wielu zespołów chorobowych związanych z zaburzeniami determinacji gonady i określonymi typami wad rozwojowych narządów płciowych.

1. Badanie podmiotowe (wywiad) – przeszłość położnicza matki, okresy leczenia lub nieleczonej niepłodności, ewentualne zaburzenia miesiączkowania u matki i ich leczenie, inne zaburzenia o charakterze hormonalnym, inne choroby matki (ojca); przebieg ciąży, otrzymane leki, zwłaszcza preparaty hormonalne, inne czynniki środowiskowe; wywiad rodzinny pod kątem wystąpienia cech chorobowych u innych członków rodziny (ważne przykładowo w zespole niewrażliwości na androgeny, wrodzonym przerostie kory nadnerczy, u XX-mężczyzn lub XX-hermafrodytów itp.).
2. Badanie przedmiotowe - w zakresie narządów płciowych staranne odnotowanie wszystkich, nawet z pozoru drobnych nieprawidłowości (u dziewcząt niedorozwój sromu, zrosty warg sromowych, skrócenie warg sromowych większych i/lub mniejszych, wspólna zatoka moczowo-płciowa, brak wejścia do pochwy, niedorozwój lub powiększenie łechtaczki, przepukliny pachwinowe lub sromowe itd.; u chłopców - niedorozwój prącia i/lub moszny, wszystkie typy spodziectwa, wady rozwojowe moszny, jedno- lub obustronne wnętrostwo itp. W części dotyczącej ogólnego badania somatycznego zwrócić uwagę na nieprawidłowości rozwojowe i cechy dysmorficzne, które nawet przy braku anomalii rozwojowych zewnętrznych narządów płciowych, mogą stanowić wczesny sygnał zaburzeń

- w procesie różnicowania gonady i cech płciowych (np. cechy zespołu Turnera przed okresem potencjalnego pokwitania). Niektóre z nich mogą być wykazane ultrasonograficznie jeszcze w czasie ciąży.
3. Przeprowadzenie wstępnych badań cytogenetycznych – testy chromatyny X (rozmasz z nabłonka jamy ustnej) i chromatyny Y (limfocyty krwi obwodowej) w laboratoriach dysponujących zapleczem do badań cytogenetycznych lub wykorzystanie w laboratoriach o profilu molekularnym sekwencji specyficznych dla chromosomów płciowych pod kątem ustalenia ich składu (płeć chromosomowa).
 4. Pełne badania cytogenetyczne - badania kariotypu minimum z wykorzystaniem technik barwień prążkowych o wysokiej rozdzielczości, a w razie potrzeb także badania z użyciem hybrydyzacji „*in situ*” (np. FISH) w diagnostyce aberracji strukturalnych chromosomów X i Y (w tym także translokacji fragmentów submikroskopowych), dla celów oceny mozaikowości w jądrach komórek w okresie interfazy, mozaikowości międzytkankowych (limfocyty krwi obwodowej, fibroblasty skóry, fibroblasty gonad, skrawki histologiczne gonad), dla celów wykrycia części przypadków ukrytych mozaikowości; FISH w ocenie niestabilności strukturalnej chromosomu Y (Jakubowski i wsp., 2000).
 5. Równoległe do p. 3 podstawowe badania hormonalne – zależnie od potrzeb i roboczego rozpoznania wstępnego: 17 – KS i 17 – OHCS w moczu, estrogeny, testosteron, dihydrotestosteron, 17-OH-progesteron, androstendion, dehydroepiandrosteron, kortyzol, inne badania hormonalne i elektrolitowe niezbędne w diagnostyce wrodzonego przerostu kory nadnerczy, inne badania hormonalne, w tym testy dynamiczne celem różnicowania przypadków wnętrostwa od przypadków anorchii lub atrofii jąder.
 6. Inne badania hormonalne i/lub immunohistochemiczne, enzymatyczne celem wykrycia rzadkich defektów steroidogenczy; wykluczenie ewentualnych niedoborów 5- α -reduktazy; badania AMH w diagnostyce zespołu przetrwałych struktur po kanałach Müllera (PMDS - Persistent Müllerian Duct Syndrome)
 7. Równoległe do pp. 3 i 5 diagnostyka obrazowa narządów jamy brzusznej i miednicy mniejszej (USG, MR, urogenitografia, ...) pod kątem lokalizacji i ewentualnej identyfikacji gonad, macicy, innych pochodnych kanałów Müllera, oceny typu wad rozwojowych narządów płciowych, umiejscowienia ujścia cewki moczowej itp.

8. Zależnie od wskazań diagnostyczna laparotomia (laparoscopia) połączona z ewentualnymi biopsjami gonad do dalszej diagnostyki histopatologicznej.
9. Izolacja i zabezpieczenie DNA z dostępnego materiału komórkowego (tkankowego) – krew obwodowa, hodowle fibroblastów, tkanki uzyskane śródoperacyjnie, bloczki parafinowe.
10. Przeprowadzenie badań wybranych genów i sekwencji:
 - a. genu *SRY* – dla celu oceny obecności lub braku chromosomu Y w kariotypie (jak w p. 3); w diagnostyce przypadków *sex reversal*; w diagnostyce ukrytych mozaikowości np. w zespole Turnera lub innych przypadkach dysgenезji gonad lub hipogonadyzmu; użycie PCR, SSCP, sekwencjonowanie.
 - b. innych genów lub sekwencji specyficznych dla chromosomu Y – ze względów j.w.
 - c. czynnika AZF (Azoospermia Factor) reprezentowanego m. in. przez rodzinę genów *RBM* i gen *DAZ* w obrębie ramion długich chromosomu Y (Yq) – w diagnostyce wybranych przypadków niepłodności męskiej.
 - d. genów *SOX9* i *DAX1* w diagnostyce przypadków *sex reversal*, zwłaszcza przy prawidłowym strukturalnie genie *SRY* lub w przypadkach *SRY* (-) (konieczna współpraca z wyspecjalizowanymi ośrodkami).
 - e. genu *AR* w diagnostyce zespołu niewrażliwości na androgeny, zwłaszcza pod kątem udzielenia porady genetycznej zainteresowanym członkom rodziny, z możliwością przeprowadzenia diagnostyki przedurodzeniowej (konieczna współpraca z wyspecjalizowanymi ośrodkami).
 - f. genów cytochromu P450 oraz haplotypów HLA w diagnostyce wrodzonego przerostu kory nadnerczy, zwłaszcza pod kątem udzielenia porady genetycznej zainteresowanym członkom rodziny, z możliwością przeprowadzenia diagnostyki przedurodzeniowej (konieczna współpraca z wyspecjalizowanymi ośrodkami).
11. Lokalizacja genów (sekwencji) wykrytych w genomowym DNA przy pomocy techniki FISH (np. potwierdzenie translokacji Xp:Yp u XX-mężczyzn lub XX-hermafrodytów).
12. Ustalenie rozpoznania klinicznego.
13. Określenie zaleceń terapeutycznych w tym wskazań do zabiegów chirurgicznych (np. gonadektomii, plastyki narządów płciowych itp.).
14. Wykonanie dokumentacji fotograficznej oraz odręcznego szkicu narządów i/lub struktur odsłanianych w polu operacyjnym.

15. Właściwe zabezpieczenie materiału pobieranego śródoperacyjnie z uwzględnieniem wszelkich warunków technicznych do dalszej diagnostyki dla celów klinicznych i badawczych – tkanki umieszczone w płynie Bouina lub w 10% buforowanej formalinie nie nadają się do hodowli tkankowych; dla celów FISH do skrawków histologicznych korzystniejsze może być utrwalenie fragmentów tkankowych w szeregu alkoholowym niż w 10% formalinie; zagadnienia te muszą być uzgodnione z zespołem chirurgów przed planowanym zabiegiem operacyjnym tak aby zabezpieczone zostały interesy pacjenta lecz aby możliwe było przeprowadzenie badań o charakterze poznawczym; brak takich ustaleń powoduje bezpowrotną niekiedy utratę wartościowego materiału badawczego.
16. Ewentualna weryfikacja rozpoznania klinicznego na podstawie przeprowadzonych badań cytogenetycznych, histopatologicznych i/lub molekularnych w tkankach uzyskanych śródoperacyjnie lub drogą biopsji.
17. Opracowanie i wydanie karty informacyjnej określającej zakres wykonanych badań, ich wyniki, zalecenia dotyczące dalszej opieki nad chorym.
18. Udzielenie na podstawie wyników badań porady genetycznej zainteresowanym członkom rodziny, zależnie od typu końcowego rozpoznania klinicznego

Piśmiennictwo

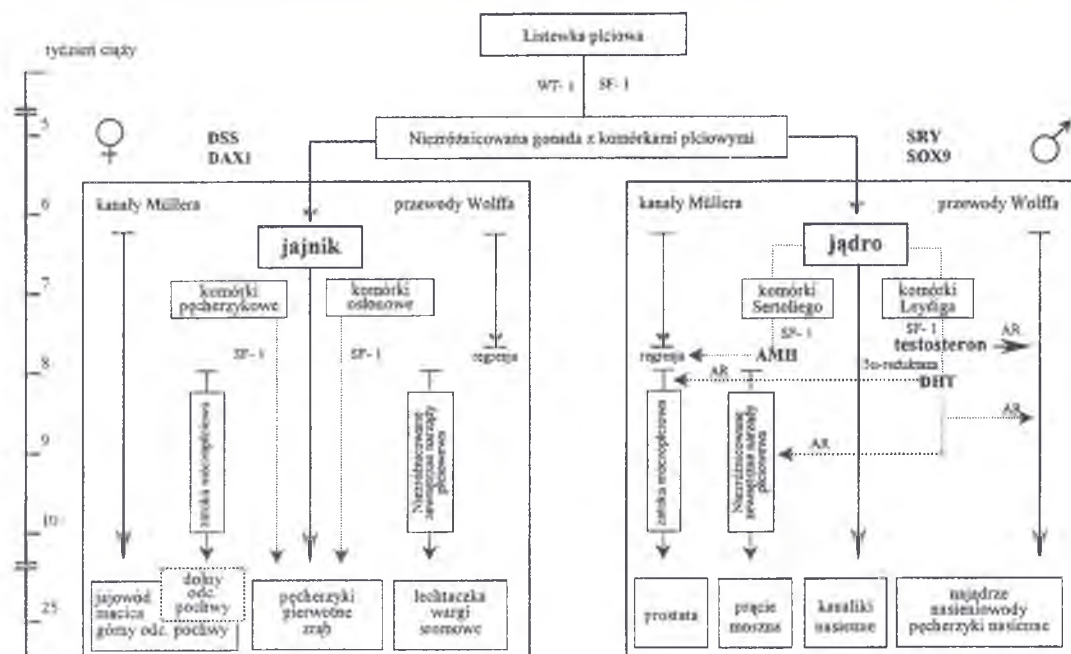
- Bardoni B, Zanaria E, Guioli S, Floridia G, Worley KC, Tonini G, Ferrante E, Chiumello G, McCabe ERB, Fraccaro M, Zuffardi O, Camerino G (1994): A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. *Nature Genet.*, 7: 497-501.
- Baumstark A, Barbi G, Djalali M, Geerkens C, Mitulla B, Mattfeldt T, Cabral-de-Almeida JC, Vargas FR, Llerena JC, Vogel W, Just W (1996): Xp-duplications with and without sex reversal. *Hum. Genet.*, 97: 79-86.
- Boucekkine C, Nafa D, Casanova-Bettane M, Latron F, Fellous M, Benmiloud M (1985): Evidence of a preferential inactivation of the paternally derived X chromosome in a 46,XX true hermaphrodite. *Hum. Genet.*, 69: 91-93.
- Ferguson-Smith MA (1966): X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet*, II: 475-476.
- Flejter WL, Fergestad J, Gorski J, Varvill T, Chandrasekharappa S (1998): A gene involved in XY sex reversal is located on chromosome 9, distal to marker D9S1779. *Am. J. Hum. Genet.*, 63: 794-802.
- Foster J, Dominguez-Steglich MA, Guioli S, Kwok Ch, Weller PA, Stevanović M., Weissenbach J, Mansour S, Young ID, Goodfellow, Brook JD, Schafer AJ (1994): Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature*, 372: 525-530.

- Huang B, Wang S, Ning Y, Lamb AN, Bartley J (1999): Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. *Am J Med. Genet.*, 87: 349-353.
- Jakubowski L, Jeziorowska A, Constantinou M., Kalużewski B (2000): Molecular analysis of Y chromosome long arm structural instability in patients with gonadal dysfunction. *Clin. Genet.*, 57: 291-295.
- Kwok C, Goodfellow PN, Hawkins JR (1996): Evidence to exclude SOX9 as a candidate gene for XY sex reversal without skeletal malformation. *J. Med. Genet.*, 33: 800-801.
- Lalli E, Melner MH, Stocco M., Sassone-Corsi P (1998): *DAX-1* blocks steroid production at multiple levels. *Endocrinology*, 139: 4237-4243.
- O'Neill MJ, O'Neil RJW (1999): Whatever happened to *SRY*? *Cell. Mol. Life Sci.*, 56: 883-893.
- Pelletier J, Bruening W, Li FP, Haber DA, Glaser T, Housman DE (1991): *WT1* mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour. *Nature*, 353: 431-434.
- Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, Bickmore W, Porteous D, Gosden Ch, Bard J, Buckler A, Pelletier J, Housman D, van Heyningen V, Hastie N (1990): The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. *Nature*, 346: 194-197.
- Scherer G, Held M, Erdel M, Meshede D, Horst J, Lesniewicz R, Midro AT (1998): Three novel *SRY* mutations in XY gonadal dysgenesis and the enigma of XY gonadal dysgenesis cases without *SRY* mutations. *Cytogenet. Cell Genet.*, 80: 188-192.
- Sinclair AH, Berta Ph, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf A-M, Lovell-Badge R, Goodfellow PN (1990): A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*, 346: 240-244.
- Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R (1998): *Dax1* antagonizes *Sry* action in mammalian sex determination. *Nature*, 391: 761-767.
- Tommerup N, Schempp W, Meinecke P, Pedersen S, Bolund L, Brandt C, Goodpasture C, Guldberg P, Held KR, Reinwein H, Saugstad OD, Scherer G, Skjeldal O, Toder R, Westvik J, van der Hagen CB, Wolf U (1993): Assignment of an autosomal sex reversal locus (*SRA1*) and campomelic dysplasia (*CMPD1*) to 17q24.3-q25.1. *Nature Genet.*, 4: 170-173.
- Veitia R, Nunes M, Brauner R, Doco-Fenzy M, Joanny-Flinois O, Jaubert F, Lortat-Jacob S, Fellous M, McElreavy K (1997): Deletions of distal 9p associated with 46,XY male to female sex reversal: definition of the breakpoints at 9p23.3-p24.1. *Genomics*, 41: 271-274.
- Vergnaud G, Page DC, Simmler M-Ch, Brown L, Rouyer F, Noel B, Botstein D, de la Chapelle A, Weissenbach J (1986): A deletion map of the human Y chromosome based on DNA hybridization. *Am. J. Hum. Genet.*, 38: 109-124.
- Wilkie AOM, Campbell FM, Daubney P, Grant DB, Daniels RJ, Mullarkey M, Affara NA, Fitchett M, Huson SM (1993): Complete and partial XY sex reversal associated with terminal deletion of 10q: Report of 2 cases and literature review. *Am. J. Med. Genet.*, 46: 597-600.

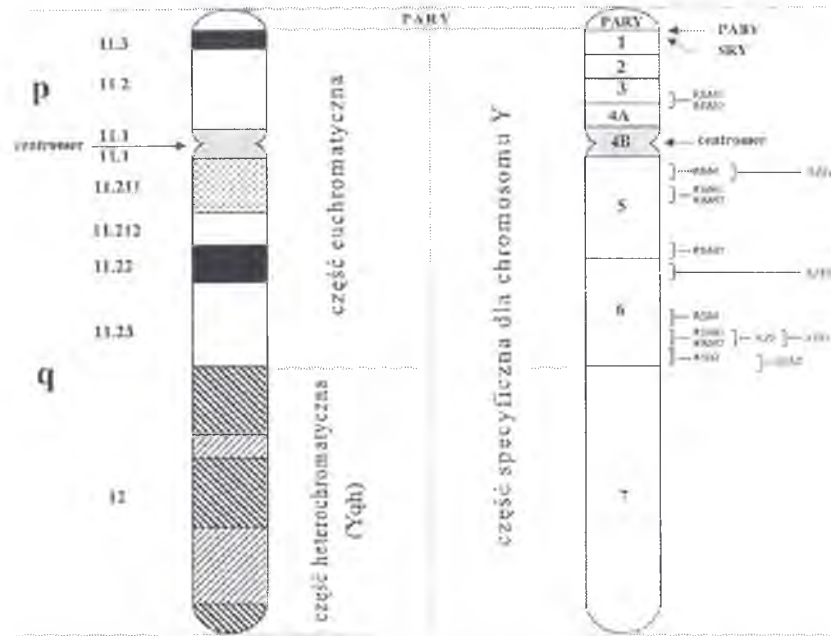
Tabela I: Geny biorące udział lub związane z procesem determinacji płci i różnicowania narządów płciowych.

Nazwa genu	Lokalizacja genu	Wpływ genu na rozwój cech fenotypowych lub jego znaczenie w zespołach chorobowych
SRY <i>Sex Reversal Y</i> lub <i>Sex-determining Region Y</i>	chromosom Y (Yp11.3)	różnicowanie jądra <i>XY-kobiety z dysgenją gonad; XX-mężczyźni lub XX-hermafrodyti</i> <i>SRY(+)</i> lub <i>SRY(-)</i>
DSS (DAX1) <i>Dosage-Sensitive Sex Reversal</i> (<i>DSS-AHC region X, gene 1</i>)	chromosom X (Xp21-22)	przypuszczalnie ważny dla różnicowania jajnika <i>disomia: XY-kobiety (zablokowanie SRY)</i> <i>mutacje lub delecje: adrenal hypoplasia congenita (AHC)</i> oraz <i>hypogonadotropic hypogonadism (HHG)</i>
SOX9 (<i>SRY-related HMG box-containing gene 9</i>)	chromosom 17 (17q25)	<i>przypadki XY z odwróceniem płci (sex reversal) i campomelic dysplasia</i>
WT1 <i>Wilms Tumour 1 gene</i>	chromosom 11 (11p13)	<i>delecje: zespół WAGR (WT, Aniria, Genitourinary Malformations, Mental Retardation)</i> <i>mutacje: zespół Denys-Drash</i>
SFI <i>Steroidogenic Factor 1</i>	chromosom 9 (9q33)	regulator hydroksylaz sterydów; wpływ na ekspresję AMH
AMH <i>Anti Müllerian Hormone gene</i>	chromosom 19 (19p13.3-13.2)	wydzielany przez komórki Sertolego; liza kanałów Mullera <i>zespół przetrwałych struktur po kanałach Mullera</i> (<i>PMDS - Persistent Müllerian Duct Syndrome</i>);
AMH-RII <i>AMH Receptor type II gene</i>	chromosom 12 (12q13)	ko-ekspresja AMH-RII z AMH-RI, który nie został dotychczas zidentyfikowany; w przypadkach PMDS z mutacjami AMH-RII wyższe od przeciętnych poziomy AMH (!)
AR <i>Androgen Receptor gene</i>	chromosom x (xq11-12)	warunkuje wrażliwość na androgeny <i>zespół niewrażliwości na androgeny (zespół Morrisa);</i> <i>Zespół Reifensteina; Zespół Kennedy'ego</i>

Ryc. 1. Schemat rozwoju narządów płciowych.



objaśnienia skrótów w tekście oraz w Tabeli I



Ryc. 2. Schemat cytogenetyczny chromosomu Y z jego odniesieniem do podziału molekularnego zaproponowanego przez Vergnaud i wsp. (1986) na PARY oraz interwały od 1 do 7. Wskazano miejsce lokalizacji genu SRY oraz rodzin genów lub sekwencji składających się na pojęcie AZF (szczegóły w tekście).

PROPOZYCJE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNEGO W ZESPOLE TURNERA

Dr med. Ryszard Słezak

Zakład Genetyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

ul. Marcinkowskiego 1, 50-368 Wrocław

tel. (071) 784-12-56, fax. (071) 784-00-63

Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Maria Sasiadek, profesor nadzwyczajny

Zespół Turnera (zT) jest najczęściej występującym u ludzi zespołem wad wrodzonych spowodowanym aberracjami chromosomów płciowych. Klinicznie charakteryzuje się niskim wzrostem, dysgenезją gonad oraz różnymi objawami somatycznymi, wynikającymi z zaburzenia formowania układu limfatycznego i szkieletowego oraz układów sercowo-naczyniowego i moczowego. Objawy te spowodowane są najczęściej brakiem jednego z chromosomów płciowych (monosomia chromosomu X) lub aberracjami strukturalnymi chromosomu X. Monosomia chromosomu X u ludzi jest wykrywana w ok. 1% rozpoznanych klinicznie ciąży. Jak wskazują obserwacje Hooka i Warburton (1983) oraz Hassolda i wsp. (1992) taki układ chromosomów jest letalny (powoduje poronienia samoistne w pierwszym trymestrze ciąży) dla ok. 99% płodów z kariotypem 45,X. 1% tych ciąży kończy się jednak urodzeniem żywego dziecka płci żeńskiej wykazującego klinicznie cechy charakterystyczne dla zespołu Turnera.

Należałoby się więc spodziewać w tych przypadkach obecności choćby niewielkiej mozaikowości z drugą linią komórkową zawierającą chromosom X lub Y. Obecność aberracji strukturalnych chromosomu X powoduje powstanie klinicznych objawów zT, identycznych (poza nielicznymi wyjątkami) z objawami, które obserwujemy w przypadkach monosomii chromosomu X. Stwierdzenie kariotypu 45,X czy aberracji strukturalnej chromosomu X nie zmienia sposobu postępowania leczniczego oraz rokowania w tych przypadkach. Zupełnie inne znaczenie ma wykrycie fragmentu chromosomu Y w kariotypie chorej z zT. Obecność tych sekwencji związana jest z podwyższonym ryzykiem powstania zmian nowotworowych w tkance gonadalnej. Najczęściej stwierdzanymi w tych przypadkach nowotworami są *gonadoblastoma* i *dysgerminoma*. Ryzyko wystąpienia tych nowotworów u kobiet z dysgenезją gonad związane jest prawdopodobnie z obecnością genu *GBY* zlokalizowanego w okolicy okołocentromerowej lub w proksymalnej części ramienia długiego chromosomu Y. Na ścisły związek między wystąpieniem gonadoblastoma a obecnością sekwencji Y wskazał Sultana i wsp. (1995) wykazując, że ogniska nowotworu rozwijają się tylko z tych

komórek, które zawierają chromosom Y. Ryzyko powstania nowotworu jest różnie oceniane przez różnych autorów i waha się w granicach od 7 do 30%. Wczesne usunięcie dysgenetycznych gonad zapobiega powstaniu nowotworu. Odmienność postępowania profilaktyczno - leczniczego u pacjentek, u których stwierdza się sekwencje chromosomu Y, nakazuje opracowanie modelu diagnostycznego pozwalającego na wczesne rozpoznanie tych przypadków. Użycie metody PCR do wykazania obecności sekwencji chromosomu Y, a następnie potwierdzenie wyniku przy pomocy techniki FISH wydaje się być najbardziej racjonalną metodą rozpoznawania tych przypadków.

Z ogólnej liczby przypadków zT z obecnością sekwencji Y większość stanowią przypadki, w których cytogenetycznie stwierdza się przynajmniej w części komórek obecność małego markera chromosomowego. Wykonywane w tych przypadkach badania metodą FISH z sondami α -satelitarnymi tub malującymi chromosom Y stanowią cenny element diagnostyczny pozwalający na uwidocznienie i określenie położenia sekwencji Y w kariotypie. Drugą grupę pacjentek stanowią te przypadki, w których w badaniu cytogenetycznym nie stwierdzono obecności chromosomu Y w kariotypie. Wykonanie badania metodą PCR u pacjentek z zT, niezależnie od rodzaju stwierdzonej w badaniu cytogenetycznym aberracji chromosomów płciowych, pozwala na wykrycie sekwencji chromosomu Y także w przypadkach, w których badanie cytogenetyczne nie wykazało obecności tego chromosomu w kariotypie. Wskazuje to na konieczność włączenia prostego badania jakim jest PCR do rutynowej diagnostyki zT.

Obecność sekwencji chromosomu Y u kobiet z zT nie jest związana z powstaniem jakichkolwiek charakterystycznych zmian klinicznych. Opisy przypadków zT z obecnym w kariotypie fragmentem chromosomu Y nie pozwalają na powiązanie tych zmian z charakterystycznymi objawami klinicznymi.

Wykrycie sekwencji chromosomu Y jest wskazaniem do profilaktycznego usunięcia gonad. Podstawowym problemem jaki się z tym wiąże jest ustalenie wieku, w którym powinno się wykonać operację. Badania przeprowadzone przez Troche (1986) i innych badaczy potwierdzają możliwość wystąpienia zmian nowotworowych już w wieku dziecięcym. W związku z tym wydaje się, że wczesne wykonanie profilaktycznej operacji usunięcia gonad jest najbardziej racjonalne.

Badania molekularne mające na celu potwierdzenie obecności sekwencji chromosomu Y wykonuje się w Zakładzie Genetyki Akademii Medycznej we Wrocławiu – kontakt:

**dr n. med. Ryszard Słezak ul Marcinkowskiego 1,
50-368 Wrocław, tel. /071/ 784-12-57, fax. /071/ 784-00-63;
e-mail: slezak@gen.am.wroc.pl**

INFORMACJA O MOŻLIWOŚCIACH DOFINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW DOT WYDZIAŁU NAUK MEDYCZNYCH PAN

Istnieje możliwość składania wniosków o dofinansowanie przedsięwzięć naukowych ze środków DOT, tzn. środków na dofinansowanie działalności ogólnotechnicznej i wspomagającej badania, przyznanych Wydziałowi Nauk Medycznych PAN.

Zgodnie z uchwałą nr 29/97 Komitetu Badań Naukowych z 10 października 1977 roku oraz zarządzeniem nr 15/98 Prezesa PAN z 30 czerwca 1998 roku, środki DOT nie mogą być wykorzystane na pokrywanie poniższych wydatków:

- kosztów podróży indywidualnych uczestników konferencji
- kosztów pobytu uczestników konferencji, kosztów imprez towarzyszących
- realizacji zadań mających wyłącznie charakter dydaktyczny
- zakupów inwestycyjnych

Środki DOT dotyczą dofinansowania organizowanej konferencji, wydania publikacji oraz prac nad ekspertyzą.

Wszystkie osoby zainteresowane składaniem wniosków proszone są o bezpośredni kontakt z prof. dr hab. n. med. Małgorzatą Krajewską-Walasek

Zakład Genetyki Medycznej
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
Al. Dzieci Polskich 20
04-736 Warszawa-Międzylesie
tel. (022) 815-22-75
fax. (022) 815-31-54
e-mail: walasek@czd.waw.pl

w celu omówienia szczegółów oraz dostarczenia formularzy do opracowania wniosków. Wnioski należy składać do 15 sierpnia roku poprzedzającego finansowanie.

Informacja o kongresie w Strasburgu

Dear colleague,

It is our pleasure to inform you on the opening of the website of the European Human Genetics Conference 2002

in conjunction with the

European Meeting on Psychosocial Aspects of Genetics 2002

taking place in the Palais de la Musique et des Congres, Strasbourg, France,

Saturday, May 25 – Tuesday May 28, 2002.

You will be able to find all relevant information, online abstract submission and registration on the regularly updated website:

<http://www.eshg.org/eshg2002>

The deadline for abstract submission is January 14, 2002.

I am looking forward to welcoming you in Strasbourg in May.

With kind regards,

sincerely yours,

Jean-Louis Mandel

on behalf of the Organising Committee

