

Europejskie Spotkania Dysmorfologiczne

7-10.09. 2011 r.



Prof. dr hab. Maria Gołębiewska oprowadza po zmodernizowanych pomieszczeniach.

- W Zakładzie Chirurgii Stomatologicznej, w 2010 roku, pracując zaledwie na 3 stanowiskach, przyjęliśmy 7 200 pacjentów i wykonaliśmy 4 300 zabiegów. A wyposażenie zakładu wzbogaciło się przecież o 10 nowoczesnych unitów, co w znacznym stopniu zwiększy liczbę i podniesie jakość wykonywanych przez nas procedur – powiedział dr Janusz Szarmach, kierownik Zakładu Chirurgii Stomatologicznej.

Oprócz korzyści społecznych, dzięki pozyskanym środkom, zmodernizowany został budynek Centrum Dydaktyki Stomatologicznej w zakresie efektywności energetycznej, pomieszczenia w obu remontowanych obiektach dostosowano pod kątem likwidacji barier architektonicznych, a sprzęt wymieniono na niskoenergetyczny.

Czterdzieści lat pracy w uciążliwych warunkach odeszło w niepamięć.

- To były przykre momenty, ale szybko o nich zapomnimy. Rozpoczynamy działalność na nowych zasadach, na miarę XXI wieku – skonstatował dr Szarmach.

Beata Jarmuszewska

ALINA T. MIDRO

Jak co roku, w pierwszym tygodniu września odbyło się, już po raz dwudziesty drugi, spotkanie dysmorfologów europejskich. Spotkaliśmy się tradycyjnie w tym samym urokliwym miejscu, tj. w alzackim centrum kongresowym „Le Bischenberg”, położonym na południu Francji, w górach Wogezach, około 30 km od Strasburga. Jechałam tam już chyba po raz dziesią-

sklonowano, których mutacje poznano, a które powstają wskutek zaburzeń epigenetycznych.

Potrzeba współpracy

Życie bez postawionej diagnozy niejednego z milionów dzieci i osób starszych, odmiennych z powodu zmian genetycznych, nie jest łatwe. Nie każdy sobie zdaje sprawę, jak trudna jest diagnoza kliniczna pojedynczych zespo-



Od lewej: prof. dr Livia Garavelli z Regio Emilia z Włoch, prof. Alina Midro i dr Christiana Zweier z Erlangen z Niemiec.

ty i jak zawsze z ciekawością. Zastanawiałam się, kogo spotkam i co nowego znów przedstawią koledzy. Każdego roku bowiem organizatorzy lubią sprawiać gościom niespodzianki. Bardzo często o programie konferencji uczestnicy dowiadują się dopiero na miejscu, przy wręczeniu materiałów ze streszczeniami. Do końca więc nie wiadomo, które z tysięcy zespołów genetycznych będą omawiane, które doczekały się zmapowania, które

łów genetycznych. Rzadkość występowania każdego z nich i mało dostępna w Polsce weryfikacja za pomocą testów genetycznych, nie ułatwiają nam sprawy. A przecież postawienie diagnozy to tylko początek drogi, gdyż po niej należy jeszcze określić prognozę dotyczącą przeżywalności, płodności, ryzyka nowotworów itd., a także podać wielkość prawdopodobieństwa powtórzenia się zespołu w rodzinie w kolejnych ciążach.



Od lewej: autorka z prof. Ineke van der Burght z Nijmegen, odkrywczynią genu *PTPN11*, którego mutacje wywołują zespół Noonan.

Jest to obowiązek genetyka klinicznego, wynikający z prowadzenia poradnictwa genetycznego.

Rozpoznanie mutacji genu i jego roli oraz uzyskane wyniki badania funkcji białka (zaburzonej wskutek zmiany jego relacji z innymi molekułami, na poziomie komórki czy tkanki) otwierają drogę do leczenia farmakologicznego. Przykładem niech będzie np. zastosowanie w przewlekłej białaczce szpikowej Glivecu, leku, który przywraca prawidłowe funkcjonowanie organizmu, blokując nieprawidłowo produkowane białko, wskutek zmiany genetycznej.

Rozwój genetyki klinicznej wymaga współpracy międzynarodowej w skali globalnej. Już dawno zrozumieli to dwaj profesorowie: Jean Pierre Fryns z Katolickiego Uniwersytetu w Leuven z Belgii i Claude Stoll z Uniwersytetu w Strasburgu z Francji, którzy podjęli się organizacji naszych spotkań i wytrwali w tym ponad dwadzieścia lat. Myślę, że mogą być dumni ze swego dzieła, patrząc dziś na audytorium, skupiające około 80 osób, z niemalą grupą młodzieży. Często zastanawiam się, kto z nich podejmie się kontynuowania dzieła profesorów, gdy ich już zabraknie?

Srebrna rocznica

Okazało się, że w tym roku możemy świętować 25-lecie naszej współpracy z grupami: prof. Jeana Pierre'a Frysa z uniwersyteckiego

Centrum Genetyki w Leuven, prof. Ingeborg Liebaers z Free University w Brukseli i kolegów z innych ośrodków w Belgii. Na tegoroczne spotkanie zabrałam wydruk naszej ostatniej wspólnej publikacji, zamieszczony w „American Journal of Medical Genetics” z sierpnia 2011 roku, dotyczącej zespołu Wolfa-Hirschorhna. Wyniki tych badań, zawierające również fragment z pracy doktorskiej Piotra Iwanowskiego, przedstawiane na tej konferencji dwa lata temu, zdobyły dobrą ocenę. Teraz mogłam się ze wszystkimi podzielić radością, że owoce trudu polsko – belgijsko – włoskiego nareszcie mogą być powszechnie dostępne, a praca doktorska znanego w tym środowisku Piotra została niedawno wspaniale oceniona i obroniona.

Chromosom pierścieniowy 15

W tym roku, niejako symbolicznie, przedstawiałam wyniki swoich 25-letnich obserwacji chłopca z zespołem Drayera, schorzenia, wywołanego obecnością chromosomu pierścieniowego 15. Badałam to dziecko zaraz po urodzeniu, z powodu niskiej masy ciała, hipotonii mięśniowej i cech dysmorficznych. Teraz mogłam przedstawić fenotyp dokładnie opisany w tzw. katalogu 800 cech morfologicznych. Katalogiem tym posługuję się od czasu mego pobytu, w latach osiemdziesiątych, u prof. Sabine

Stengel-Rutkowskiej na uniwersytecie w Monachium. Teraz z dumą przedstawiłam wyniki swoich obserwacji, dotyczące dynamiki zmian klinicznych i cytogenetycznych, które przeprowadzałam w różnych okresach życia chłopca. Dopiero przed kilkoma laty, dzięki postępowi genetyki molekularnej i nawiązaniu współpracy z grupą prof. Orsetty Zuffardi z Włoch, udało nam się przybliżyć zrozumienie mechanizmu, który ograniczył rozwój poznawczy chłopca oraz spowodował wystąpienie cukrzycy po okresie dojrzewania. Pomogli nam współpracownicy z niemieckiej firmy Kreatech, udostępniając do badania – nieodpłatnie – sondę molekularną genu *IGF1R*. Dalsze badania molekularne, wykorzystujące techniki cytogenetyki klasycznej i molekularnej, pozwoliły na wykrycie bardziej złożonych zmian genomowych, niż przypuszczaliśmy. Ponadto okazało się, że na świecie istnieje jeszcze jeden taki przypadek diagnostyczny, ale nikt nie dysponuje tak precyzyjnymi danymi klinicznymi, jakie uzyskaliśmy my. Współpracując z kolegami, zajmującymi się pacjentem z tym samym zespołem, będziemy mogli wyodrębnić cechy dymorficzne – istotne dla zmian podłoża genetycznego chromosomu 15, od cech wywołanych przez tło genetyczne i wskutek zmieniających się uwarunkowań rodzinnych.

Mam cichą nadzieję, że po opublikowaniu tych obserwacji, znowu ktoś skojarzy, że praca pochodzi z Białegostoku, z mojej uczelni, i jest wynikiem pracy naszego zespołu. Uświadomiłam to sobie w chwili, kiedy prof. Peter Meinecke z Hamburga podszedł do mnie na przerwie i się pochwalił:

- Ja wiem, gdzie jest Białystok, bo opublikowaliście znakomitą pracę o zespole Floating-Harbor i jest to najlepsze, jak dotąd, opracowanie angielskojęzyczne o tym zespole. Pomogło mi postawić rozpoznanie u jednego naszego pacjenta. To niezwykle rzadki zespół. Gratuluję!

Jaka szkoda, że nie mógł tego usłyszeć aktualny dziekan czy inny przedstawiciel władz mojej uczelni...

Nowotwory w zespole Beckwitha-Wiedemanna

Niemalym przeżyciem było wysłuchanie prezentacji prawdziwych entuzjastów genetyki i dysmorfologii, którzy przyjeżdżają tu co roku. I tym razem mogłam skonfrontować wyniki własnych badań nad zespołem Beckwitha-Wiedemanna (BWS) z wyni-

kami, przedstawionymi przez dr Albrecht z Essen – wiodącego ośrodka w zakresie tej problematyki. BWS charakteryzuje się współistnieniem nadmiernej masy ciała, nadmiernego wzrostu, asymetrii bocznej całego ciała lub też jego poszczególnych segmentów, obecności przerostu języka (macroGLOSSIA), przepukliny powłok brzusznych i występowaniem różnych cech dymorficznych twarzy, takich jak np. niezwykła obecność bruzd lub dołków na płatkach uszu. Bardzo charakterystycznym objawem klinicznym, stwierdzanym tuż po urodzeniu, jest hipoglikemia w okresie noworodkowym, ale można też spotkać nadczynność tarczycy, zaburzenia gospodarki lipidowej i wapniowej. U osób z BWS jest zwiększona predyspozycja do występowania nowotworów pochodzenia embrionalnego, takich jak: guz Wilmisa, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma, guzy nadnerczy, neuroblastoma, co jest powodem ich ograniczonej przeżywalności.

Doktor Albrecht pokazała wyniki, wskazujące na to, że tylko określone formy zmian epigenetycznych regionu chromosomu 11p15 szczególnie predysponują do wystąpienia nowotworów wieku dziecięcego. Potwierdziła też częstsze występowanie zaburzeń epigenetycznych, prowadzących do wytworzenia fenotypu BWS, po stosowaniu metod zapłodnienia pozaustrojowego *in vitro*. Jednak przyznała, że dotychczas nie wprowadzono konieczności kontroli tych zaburzeń.

Dowiedziałam się również, że diagnostyka preimplantacyjna, której celem jest selekcja zarodków, wybieranych do procedur *in vitro* na podstawie wyniku testu genetycznego, uzyskiwanego z blastomeru, nie jest aprobowana w Niemczech i nie jest opłacana ze składek ubezpieczenia zdrowotnego.

Heterogenność zespołu Albrighta

Z wielką uwagą słuchałam doniesienia o zespole osteodystrofii Albrighta i jego nowych uwarunkowaniach genetycznych, opracowanych przez kolegów z Uniwersytetu Charité w Berlinie. Było to dla mnie szczególnie istotne, gdyż od lat usiłuję bezskutecznie zweryfikować podłoże molekularne u naszej pacjentki i członków jej rodziny. Wysyłałam już materiał do Poznania na badania najczęstszych mutacji podstawowego genu *GNAS*, sprawdzaliśmy możliwość wystąpienia uniparentalnej disomii

chromosomu 20 w Aachen, a po określeniu prawidłowości kariotypu, podjęliśmy badania metodą mikromacierzy, poszukując genomowych zmian submikroskopowych. Wszystko bez skutku. Może teraz badania regionu 2q37, zwłaszcza poszukiwanie mutacji znajdującego się tam genu *HDAC4* – jak zasugerowała dr Horn – wyjaśnią powód naszych niepowodzeń w weryfikacji tego rozpoznania o heterogennym podłożu genetycznym. Zespół ten charakteryzuje się, między innymi, współwystępowaniem niskiego wzrostu, brachydaktylii (skrócenie głównie 4. i 5. kości śródreżca i śródstopia), zwapnień podskórnych oraz zaburzeń elektrolitowych, jako wyniku zaburzeń endokrynologicznych, wywołanych nieprawidłową odpowiedzią na parathormon. W Bischenbergu obiecano pomoc w dalszej diagnostyce naszej pacjentki.

Modne rasopatie

Duża grupa prezentowanych prac dotyczyła rasopatii, charakterystycznych dla zespołu Noonan. W diagnostyce różnicowej tego zespołu należy uwzględnić zespół Turnera. Fenotypy obu zespołów są do siebie bardzo podobne. Dotyczą pletwistości szyi, która już jest widoczna w okresie prenatalnym, oraz występujących wad serca. Termin „rasopatia” pochodzi od nazwy ważnego szlaku sygnałowego RAS/MAPK. Znanych jest już 10 genów kodujących białka tego szlaku, których mutacje prowadzą do zmian fenotypu w formie cech zespołu Noonan i tzw. Noonan-like. Bardzo ciekawe doniesienia o rasopatiach przedstawiali koledzy z Francji i ze Szwajcarii. Zaprezentowali wyniki nowych badań zmian genów *SHOC6* i ich skutków fenotypowych. Profesor Ineke van der Burgh z Uniwersytetu w Nijmegen, odkrywczyni pierwszego i najczęściej zmienionego genu *PTPN11* w patogenezie zespołu Noonan, zachęcała nas wszystkich do prowadzenia dalszych obserwacji fenotypu osób, zwłaszcza z rzadszymi formami tego schorzenia, uwarunkowanymi mutacjami genów *KRAS*, *SOS1* czy *RAF1*. Dzięki kolejnym badaniom będzie można zaoferować rodzinom bardziej wiarygodną prognozę genetyczną i podjęcie swoistych prób terapeutycznych.

Częsty zespół Kabuki

Pamiętam, jak przed pięciu laty z podobnym apelem wystąpiła prof. Constance



Widok z centrum kongresowego „Le Bischenberg”.

Schrander-Stumpel z Maastricht, w odniesieniu do osób z zespołem Kabuki, u których fenotyp twarzy zbliżony jest do rysów japońskich tancerzy. Zachęcała do przesyłania do badań próbek DNA, jeśli były takie rozpoznania fenotypowe. Teraz z dumą mogła pokazać wyniki tych badań, uzyskane za pomocą sekwencjonowania eksonów DNA, dzięki któremu udało się zidentyfikować mutację genu *MLL2*, kodującego metylotransferazę histonową. Okazuje się, że zespół Kabuki jest bardzo rozpowszechniony w Europie, co potwierdziły badania holenderskie. Na 76 pacjentów, zgłoszonych przez lekarzy genetyków z Holandii, Belgii i Rumunii, zespół Kabuki stwierdzono u 55 pacjentów. Konkurencyjne badania przeprowadzono w 20 ośrodkach francuskich, w których zebrano materiał od prawie 80 osób. Dzięki temu mogły być przedstawione teraz wyniki oceny korelacji fenotypowo – genotypowej. Wiemy już, że wyodrębnia się dwie różnorodne grupy o odmiennej prognozie, w zależności od rodzaju mutacji *MLL2*.

Jaka szkoda, że moje koleżanki, które rozpoznały ten zespół u dziecka w naszej poradni genetycznej, nie zdobyły się na dołączenie się do apelu z Maastricht i nie przesyłały tam materiału do badań. Ciekawe, w której grupie, według wyników francuskich, znalazłaby się nasza pacjentka? Pełna diagnoza dałaby nam możliwość przewidzenia prognozy postępu schorzenia i umożliwiłaby ustalenie terapii.

Sprawność intelektualna w zespole Frasera

Trzy lata temu zdobyłam wielki aplauz na konferencji w Bischenbergu, prezentując historie naszych pacjentów z zespołem Frasera. Mogłam udowodnić, że nie zawsze w schorzeniu występuje niepełnosprawność

intelektualna. Mamy przecież w Białymstoku nawet studentkę z tym zespołem. Wiarygodność mego rozpoznania, postawionego w 5 miesiącu życia dziewczynki, była konsultowana przed laty z prof. Rudolfem Pfeifferem z Uniwersytetu w Erlangen, koło Norymbergii. Profesor był wielkim znawcą fenotypu zespołów genetycznych, przebiegających ze zmianami w części twarzowej czaszki. Po latach, gdy w Londynie odkryto gen *FRA-1*, którego mutacje prowadzą do rozwoju zespołu Frasera, moje wcześniejsze rozpoznanie potwierdził inny genetyk z Erlangen – prof. dr Martin Zenker.

Jak to dobrze, że podczas mojej prezentacji o zespole Frasera obecny był również prof. John Graham z Kalifornii, który podzielił się z nami informacją, że też ma pacjentkę z zespołem Frasera, u której nie stwierdza się niepełnosprawności intelektualnej. Dziewczyna przebywa w naturalnym otoczeniu, wśród kochającej ją rodziny. Obiecał mi przesłać informacje, jaki był dobór metod stymulujących i wspierających jej rozwój.

Na terenach Podlasia i Białorusi, jak podawał mi niegdyś prof. dr Josif Lurie z Mińska, mamy znacznie większą częstość występowania zespołu Frasera, w porównaniu do innych regionów. Znajomość więc obrazu klinicznego tego schorzenia przez lekarzy może być bardzo przydatna.

Na tegorocznej konferencji koledzy z Holandii z Uniwersytetu w Leiden pokazali wyniki badań kolejnego, dotąd nieznanego zespołu, nazwanego Mota. Fenotypowo jest on podobny do zespołu Frasera, szczególnie w zakresie występującej wady gałki ocznej i jej okolic, określanej z grecka *ablepharon*. Schorzenie jest wywołane mutacjami niedawno poznanego genu *FRA-2*.

Na koniec refleksyjnie

Pobyty w „Le Bischenberg” skłonił mnie do kilku przemyśleń. Cieszę się oczywiście z dynamicznego rozwoju genetyki klinicznej w Europie, ale równocześnie nasuwa się pytanie, czy jesteśmy w stanie zapewnić takie tempo rozwoju genetyki klinicznej w Polsce, a tym bardziej na naszej uczelni. Dramatyczne decyzje władz UMB, podjęte w ciągu ostatnich lat, ograniczające godziny dydaktyczne, jak i opiekę medyczną w tej dziedzinie, budzą co do tego moje duże wątpliwości.

Autorka jest prof. dr. hab., kierownikiem Zakładu Genetyki Klinicznej UMB.

„Wydobywanie” wiedzy

W dniach 7–10 września 2011 roku, w ośrodku wypoczynkowym Politechniki Białostockiej w Hołnach Mejera, odbyła się szósta już konferencja pt. „Technologie Eksploracji i Reprezentacji Wiedzy”. Jej organizatorami byli: Polskie Towarzystwo Informatyczne, Wydział Informatyki Politechniki Białostockiej, Katedra Logiki, Informatyki i Filozofii Nauki Uniwersytetu w Białymstoku oraz Zakład Statystyki i Informatyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W konferencji udział wzięli pracownicy naukowo-dydaktyczni wielu polskich uczelni, w tym wszystkich trzech państwowych uczelni białostockich, oraz przedstawiciele Centrum Komputerowych Sieti Rozległych.

Przez kilka dni uczestnicy mogli wysłuchać wielu ciekawych wystąpień, dotyczących m.in. najnowszych technologii z pogranicza medycyny, biologii molekularnej, informatyki i statystyki, innowacyjnych metod analizy danych medycznych i innych. Konferencję rozpoczęli prof. dr hab. Leon Bobrowski i prof. dr hab. Kazimierz Trzęsicki, który przybliżył uczestnikom strukturę i podział rozumowań logicznych. Doktor Robert Milewski omówił zastosowanie i metody analizy danych mikromacierzowych.

Wiele z wystąpień poruszało aktualny problem rozwijania algorytmicznych narzędzi, służących do pozyskiwania wiedzy z dużych baz danych, które nie mogą być analizowane konwencjonalnymi metodami. Profesor dr hab. Leon Bobrowski wygłosił na ten temat wykład, mówiąc o indukcji liniowej separowalności zbiorów danych poprzez rangowe warstwy klasyfikatorów binarnych, dr inż. Tomasz Łukaszuk mówił o selekcji cech, bazującej na minimalizacji funkcji kryterialnych typu CPL, a mgr inż. Paweł Malinowski wygłosił referat pt. „Application of margin-based feature selection algorithm in medical data analysis”.



Rozpoczęcie konferencji. Od lewej stoją: prof. dr hab. Kazimierz Trzęsicki i prof. dr hab. Leon Bobrowski. Od prawej siedzą: dr Robert Milewski, mgr Urszula Górka, mgr Dorota Jankowska i mgr inż. Paweł Malinowski.

W sesji poświęconej naukom medycznym swoje prace zaprezentowali m.in.: dr Anna Justyna Milewska – „The use of basket analysis in a research of the process of hospitalization in the gynecological ward”, dr Bożena Kulesza-Bronczyk – „Pasat Package Program in the evaluation of perinatal care quality within the Podlaskie province with consideration of WHO guidelines”, mgr Dorota Jankowska – „Application of Hardy-Weinberg Law in biomedical research in the field of population genetics”, mgr Urszula Górka – „Searching for association rules in medical data using basket analysis” oraz mgr inż. Piotr Ziniewicz – „JeNaK - system designed to store data across chosen Medical University department”.

Najnowszą ofertę usług informatycznych dla środowiska naukowego przedstawił dyrektor Centrum Komputerowych Sieti Rozległych inż. Cezary Citko. Przybliżył on rozwiązania dostępne w Platformie Obsługi Nauki PLATON.

Wszelkie informacje na temat konferencji dostępne są na stronie internetowej <http://irys.wi.pb.edu.pl/terw2011/pl/index.html>.

Robert Milewski

Dr n. tech., adiunkt w Zakładzie Statystyki i Informatyki Medycznej UMB.