



**Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 18015 – Конкурсна сесия 2018:  
„Молекулярно-генетичен анализ при деца с неизяснени редки генетични  
болести“**

**Ръководител: Проф. д-р Людмила Бончева Ангелова, дм**

Целта на научното изследване е разкриване на молекулярно-генетични основи на неизяснени редки генетични състояния в детска възраст и подобряване грижата за тези пациенти чрез изграждане на алгоритми за диагностика и проследяване.

Основна задача на този проект е стартиране на нови ДНК технологии за диагностика на микроделеционни и микродупликационни синдроми, както и скриниране на високорискова група деца с нарушение в нервно-психичното развитие за разкриване на FRAXA синдром с молекулярно-генетични техники. Планира се организиране и създаване на протокол за клинично-генетична оценка при деца с неизяснени редки генетични заболявания, както и регистър и специфична база данни чрез фото и видео документиране. Важна задача в рамките на проекта ще бъде създаване на биобанка – с изолиране на биологичен материал (ДНК) от пациента и негови родственици първа степен.

Предвидените в проекта изследвания ще бъдат проведени на предварително подбрани по определени критерии деца с неуточнени генетични диагнози (заложени консумативи за анализ при приблизително 100 пациента). За целта ще бъде направено ретро- и проспективно набиране на деца, преминали през кабинета за медико-генетична консултация към УМБАЛ ”Света Марина” Варна с неуточнена причина за множествени вродени аномалии и/ или изоставане в нервно-психичното развитие и/ или дисморфични стигми.

Методите, които ще бъдат използвани, са: клинични (документален, клинично-генетична оценка на фенотипа върху изготвен за целта формуляр), лабораторни (добив на ДНК, конвенционален PCR, MLPA фрагментен анализ), статистически методи.

Очаквани резултати:

1. Разкриване на мутации, свързани с клинична картина при пациенти с неизяснена диагноза

2. Подобряване грижата за пациенти с редки генетични състояния
3. Имплантиране на нови молекулярно-генетични техники
4. Създаване на ДНК банка с потенциал за провеждане на последващи научно-изследователски проекти
5. Защита на дисертационен труд на тема „Генетико-диагностично проучване при лица в детска възраст с наследствена патология, преминали през кабинета за генетично консултиране“.

#### Резултати:

В резултат на дейността по проекта са селектирани общо 97 деца – 70 момчета и 27 момичета, хоспитализирани в детските клиники на УМБАЛ „Св. Марина“ или преминали консултативен кабинет на Лабораторията по Медицинска генетика - Варна.

Една от задачите на проекта е скриниране на високорискова група от деца с нарушение в нервно-психическото развитие с молекулярно-генетични техники (PCR) за детекция на FRAXA синдром. Основни критерии при подбора бяха: неизяснено изоставане в НПП/ умствено изоставане, със или без дисморфични белези/вродени аномалии при лица на възраст под 18г. С предимство при подбора бяха момчетата, поради значително по-висока честота на състоянието при тях, в сравнение с момичетата. Бяха селектирани 52 деца, отговарящи на критериите – 45 момчета и 7 момичета и патологичен вариант – увеличен брой CGG повтори беше установен при 3 момчета – 5,7% от всички изследвани.

26 от децата с нормален резултат от изследването за FRAXA и останалите 45 от подбраните първоначално 97 деца бяха селектирани за провеждане на едно или и двете от другите заложи в проекта изследвания: MLPA за синдром-асоциирани микроделеционни/ микродупликационни нарушения, MLPA за субтеломерни микроделеционни/ микродупликационни нарушения. В резултат на приложени алгоритъм на селективен MLPA анализ са разкрити 6 (8.45%) микроделеции/ микродупликации (3 синдромни и 3 субтеломерни нарушения), асоциирани с фенотип, припокриващ се с клиничната манифестация при пациента. Медико-генетична консултация беше проведена на семействата на деца с установени микроделеции/ микродупликации.

Молекулярно-генетичен скрининг за FRAXA синдром е първото по рода проучване сред високорискова група деца с изоставане в НПП/умствено изоставане от региона на Североизточна България.

Въпреки че е добре известна причина за интелектуални затруднения, понякога може трудно да се разпознае, особено в ранна възраст. Забавянето на диагнозата може да намали достъпа до ранна интервенция, програми за подкрепа на семейството и медицинско лечение. Това демонстрира важността на скрининга за FRAXA, тъй като предоставя окончателна диагноза за семейството и улеснява генетичното консултиране на засегнатото лице и родствениците.

В резултат от дейността по проекта е стартирана нова ДНК технология за генетичната лаборатория към УМБАЛ „Света Марина“ Варна – MLPA анализ, за диагностика на микроделеционни и микродупликационни синдроми.

Създаден е регистър и специфична база данни чрез фото и видео документиране за неизяснени пациенти с редки синдроми.

Създадена е биобанка с изолиране на биологичен материал от пациентите с неизяснени генетични състояния, с потенциал за провеждане на последващи научноизследователски проекти.