

Ocena prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych angażujących chromosom 7

Probability rate of unbalanced offspring at birth and risk of unfavorable pregnancy outcomes in families of carriers of chromosomal reciprocal translocations involving chromosome 7

Katarzyna Kozłowska^{1,2}, Barbara Panasiuk¹, Beata Stasiewicz-Jarocka¹,
Iosif W. Lurie³, Krystyna Chrzanowska⁴, Marzena Lenkiewicz¹,
Anna Gutkowska⁴, Mariola Iliszko⁵, Alina T. Midro¹

¹ Zakład Genetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

² Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

³ Maryland Physicians Associates, Baltimore, Maryland, USA

⁴ Zakład Genetyki Medycznej, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

⁵ Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy było opracowanie wskaźników prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz wskaźników ryzyka różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych angażujących segmenty chromosomu 7 (TCW-7), w zależności od długości pojedynczych segmentów krótkich (TCW-7p) i długich (TCW-7q) ramion chromosomu 7, z uwzględnieniem rodzicielskiego pochodzenia nosicielstwa. Na przykładzie rodziny z nosicielstwem unikatowej t(7;9)(p21.3;p23) zaprezentowano, w jaki sposób praktycznie można wykorzystać uzyskane wskaźniki udzielając porady genetycznej.

Materiał i metody: Analizę segregacyjną przeprowadzono w grupie 69 rodowodów nosicieli TCW-7 zawierających dane kliniczne i cytogenetyczne 341 ciąż i urodzeń potomstwa w sześciu grupach oddzielnie w zależności od długości segmentu 7p i 7q wyznaczonej przez położenie punktu złamania TCW: 7p21→pter, 7p14...p15→pter, 7p11...p12...p13→pter oraz 7q33...q34...q35→qter, 7q32→qter, 7q11...q21...q22...q31→qter z uwzględnieniem rodzicielskiego pochodzenia TCW.

Adres do korespondencji:

Alina T. Midro,
Zakład Genetyki Klinicznej Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 13, 15-089 Białystok, skr. poczt. 22, Polska
tel.: +48 85 748 59 80, fax: +48 85 748 54 16,
e-mail: midro@umb.edu.pl, genetyka@umb.edu.pl

Otrzymano: 22.04.2013
Zaakceptowano do druku: 30.09.2013

Katarzyna Kozłowska et al. Ocena prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży...

W każdej grupie określono wskaźniki prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważeniem kariotypu, ryzyka poronienia samoistnego, ciąży obumarłej oraz wczesnych zgonów noworodków metodą Stengel-Rutkowski i Stene z zastosowaniem korekty oszacowania probantów i wybrane wskaźniki zastosowano praktycznie do porady genetycznej rodziny nosicieli $t(7;9)(p21.3;p23)$.

Wyniki: Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w przypadku nosicielstwa TCW-7p wynosiło $5.5 \pm 2.2\%$ (6/108) (w tym matczyne MAT - $<1\%$, 0/56; ojcowskie PAT - $13.6 \pm 5.2\%$, 6/44, $p=0.04$) i mieściło się w zakresie: $23.0\% - 3.1\%$ w zależności od długości segmentu 7p. Natomiast w przypadku nosicielstwa TCW-7q wynosiło $2.7 \pm 1.5\%$ (3/111) (w tym MAT - $3.5 \pm 2.0\%$, 3/86, PAT - $<2.6\%$, 0/19) i mieściło się w zakresie $6.2\% - <0.82\%$ w zależności od długości segmentu 7q. Ryzyko wystąpienia ciąży obumarłej/wczesnego zgonu noworodka na skutek wad rozwojowych w rodzinach nosicieli TCW-7p określono jako $2.8 \pm 1.6\%$ (3/108) a nosicieli TCW-7q jako $9.9 \pm 2.8\%$ (11/111), natomiast ryzyko wystąpienia poronień samoistnych jako $25.9 \pm 4.2\%$ (28/108) i $34.2 \pm 4.5\%$ (38/111). Prawdopodobieństwo wystąpienia niezrównoważonego kariotypu u potomstwa rodzin nosicieli TCW-7p badanego prenatalnie w drugim trymestrze ciąży oszacowano jako $41.7 \pm 14.2\%$ (5/12), a dla rodzin nosicieli TCW-7q jako $46.7 \pm 12.9\%$ (7/15).

Wnioski:

1. Wskaźniki prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz wskaźniki wystąpienia poszczególnych form patologii ciąży w rodzinach nosicieli zarówno TCW-7p jak i TCW-7q są różne i zależą od długości segmentu chromosomu 7 zaangażowanego w TCW.
2. Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem wskutek nosicielstwa TCW-7p pochodzenia ojcowskiego jest istotnie wyższe w porównaniu do pochodzenia matczynego ($p=0.04$).
3. Sugeruje się, że prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w rodzinach nosicieli TCW-7q pochodzenia matczynego może być wyższe w porównaniu do rodzin nosicieli TCW-7q pochodzenia ojcowskiego.

Słowa kluczowe: **chromosom 7 / matczyne/ojcowskie nosicielstwo TCW /
/ prawdopodobieństwo niezrównoważenia kariotypu u potomstwa /
/ ryzyko patologii ciąży / translokacja chromosomowa wzajemna (TCW) /**

Abstract

Introduction: Carriership of reciprocal chromosomal translocation (RCT) may be the reason the occurrence of congenital malformations in the offspring, early neonatal death, stillbirth, and recurrent miscarriages due to unbalanced karyotype of gametes. The probability rate for individual categories of unfavorable outcomes depends on the kind of chromosome involved and is individually variable.

Objectives: The aim of study was to estimate the probability rates for unbalanced offspring and to evaluate the risk for different categories of unfavorable pregnancy outcomes, depending on the size of chromosomal segment with differentiation between maternal/paternal origin of the reciprocal chromosomal translocations involving chromosome 7p (RCT-7p) and 7q (RCT-7q). In addition, the use of the obtained results has been illustrated by the example of a family with unique RCT $t(7;9)(p21.3;p23)$.

Material and methods: Empirical and cytogenetic data on 341 pregnancies and offspring of 133 carriers were collected from 69 pedigrees of carriers of RCT-7p and RCT-7q at risk for a single 7 segment imbalance. The probability rates of particular form of pregnancy pathology have been calculated according to the method of Stengel-Rutkowski and Stene, including all forms of meiotic segregation and their survival rates after fertilization to term childbirth.

Results: The probability rates for unbalanced offspring for carriers of RCT-7p after 2:2 disjunction and adjacent-1 segregation were calculated as $5.5\% \pm 2.2\%$ (6/108); for maternal (MAT) and paternal (PAT) carriers were about $<1\%$ (0/56) and $13.6 \pm 5.2\%$ (6/44) ($p=0.04$) respectively. Considering different segment lengths of 7p, the following values for shorter and longer segments were obtained: $23.0 \pm 11.7\%$ (3/13) for $7p21 \rightarrow pter$; $3.3 \pm 3.3\%$ (1/30) for $7p14 \rightarrow pter$ and $3.1 \pm 2.1\%$ (2/65) for $7p11 \rightarrow pter$. The risk figures for stillbirth/early neonatal death were estimated at $2.8 \pm 1.6\%$ (3/108), but for miscarriage were calculated at $25.9 \pm 4.2\%$ (28/108) for carriers RCT-7p.

The probability rates for unbalanced offspring at birth for carriers of RCT-7q were calculated as $2.7 \pm 1.5\%$ (3/111); for MAT and PAT carriers were $3.5 \pm 2.0\%$ (3/86) and $<2.6\%$ (0/19) respectively. Considering different segment lengths of 7q, the following values for shorter and longer segments were obtained: $6.2 \pm 6.1\%$ (1/16) for $7q33 \rightarrow qter$; $5.3 \pm 3.6\%$ (2/38) for $7q32 \rightarrow qter$ and $<0.82\%$ (0/57) for $7q11 \rightarrow qter$. The risk figures for stillbirth/early neonatal death were estimated at $9.9 \pm 2.8\%$ (11/111), but for miscarriage were calculated at $34.2 \pm 4.5\%$ (38/111) for carriers RCT-7q. The probability estimated values for unbalanced fetuses, evaluated prenatally in the second trimester of pregnancy, for carriers of RCT-7p and RCT-7q were similar, i.e. $41.7 \pm 14.2\%$ (5/12) and $46.7 \pm 12.9\%$ (7/15), respectively.

Katarzyna Kozłowska et al. Ocena prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży...

Conclusions:

1. The probability rates for unbalanced offspring and the risk values for individual categories of unfavorable outcomes for carriers of RCT-7 are different and depend on the size of chromosome 7 segment involved in RCT.
2. The probability rate for unbalanced offspring for paternal carriers of RCT-7p is higher than for maternal carriers ($p=0.04$).
3. It is suggested that the probability rate for unbalanced offspring for maternal carriers of RCT-7q may be higher than for paternal carriers.

Key words: **chromosome 7 / maternal / paternal carriers of RCT /
/ probability rate for unbalanced offspring at birth / risk of pregnancy outcome /
/ reciprocal chromosome translocation (RCT) /**

Wstęp

Translokacje chromosomowe wzajemne (TCW) są zmianami strukturalnymi chromosomów, których nosicielstwo w rodzinach jest powodem wytwarzania gamet z niezrównoważonym kariotypem podczas podziału mejotycznego [1, 2].

Po zapłodnieniu wskutek niezrównoważenia kariotypu powstające wady rozwojowe i zaburzenia fenotypowe mogą ograniczać czas przeżycia dziecka na różnych etapach jego rozwoju okresu pre- i postnatalnego [3, 4, 5]. Z uwagi na to, obecność nosicielstwa TCW upoważnia do uzyskania porady genetycznej, w ramach której, między innymi, określa się indywidualne wskaźniki prawdopodobieństwa wystąpienia niezrównoważonego kariotypu u potomstwa po urodzeniu oraz wskaźniki ryzyka wystąpienia wczesnego zgonu noworodka, ciąży obumarłej czy poronień samoistnych [1, 6, 7]. Dokonuje się tego na podstawie analizy segregacyjnej danych rodowodowych o rodzaju zaburzeń ciążyowych i urodzeniach dzieci z wadami rozwojowymi z uwzględnieniem wyników badań cytogenetycznych i klinicznych w danym rodowodzie [2, 3, 4, 7]. Wielkość tych wskaźników zależy od rodzaju chromosomów zaangażowanych w TCW, liczby niezrównoważonych segmentów chromosomowych i ich długości określonej przez położenie punktów złamania oraz aktywności poszczególnych genów położonych w przegrupowanych segmentach chromosomowych [3, 5, 8, 9]. Wpływ ma też rodzaj genów położonych w punkcie złamania, których funkcja może być zaburzona przez efekt pozycji oraz rodzicielskie pochodzenie chromosomów podlegających reorganizacji ze względu na obecność genów podlegających piętnowaniu genomowemu [1, 10]. Z tego względu w rodzinach nosicieli TCW, należy przeprowadzać indywidualne oszacowania wielkości poszczególnych wskaźników [3-5, 9].

Jednym z warunków wiarygodności takiego oszacowania jest odpowiednia liczba zbadanych rodzin nosicieli tej samej TCW w obrębie ich rodowodu i określona baza zgromadzonych danych empirycznych o ciążyach, ich patologiach i rodzaju niezrównoważenia kariotypu u urodzonego potomstwa. Jeśli zostaną zgromadzone odpowiednio duże liczebnie dane rodowodowe, to określenia wielkości poszczególnych wskaźników dokonuje się przez zastosowanie metody bezpośredniej analizy segregacyjnej takiego rodowodu [4, 11].

Najczęściej w praktyce klinicznej dane rodowodowe nie są wystarczająco liczne do analizy bezpośredniej i wówczas można skorzystać z tzw. metody pośredniej wykorzystującej zgrupowane dane rodowodowe niespokrewnionych rodzin nosicieli TCW, tzw. translokacji ryzyka niezrównoważenia pojedynczego

segmentu [5, 9, 12]. Efekty kliniczne, wskutek niezrównoważenia kariotypu (monosomii/trisomii) u potomstwa, ograniczone są wówczas do efektu wynikającego z niezrównoważenia jednego segmentu chromosomowego pochodzącego z tzw. chromosomu głównego. Chromosom partnerski (podrzędny) charakteryzuje punkt złamania położony terminalnie lub w ramionach krótkich chromosomów akrocentrycznych [2, 7].

Wśród dotychczas opracowanych wskaźników prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem lub ryzyka utraty ciąży w rodzinach nosicieli TCW ryzyka pojedynczego niezrównoważenia segmentu dane o wielkości ocenianych wskaźników w zakresie segmentów chromosomu 7 są niepełne i wymagały uzupełnienia, szczególnie w zakresie niezrównoważenia segmentów chromosomowych 7p21-pter, 7p14-pter, 7q33-qter, 7q32-qter [7]. Różnice zawartości genów w różnej długości segmentach uczestniczących w niezrównoważeniu kariotypu oraz inna ekspresja tych genów, jeśli podlegają piętnowaniu genomowemu zależnemu od pochodzenia rodzicielskiego lub wykazują zmienność alleliczną, wpływają odmienne na obecność i rodzaj wad rozwojowych u potomstwa i jego przeżywalność *in utero* [13, 14]. Z tego względu podjęto próbę opracowania wielkości wymienionych wcześniej wskaźników z uwzględnieniem długości poszczególnych segmentów chromosomowych zaangażowanych w daną TCW oraz uwzględniono jej pochodzenie rodzicielskie.

Cel pracy

Celem pracy było:

- opracowanie wskaźników prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz wskaźników ryzyka różnych form patologii ciąży, w zależności od długości pojedynczych segmentów krótkich (TCW-7p) i długich (TCW-7q) ramion chromosomu 7 z uwzględnieniem pochodzenia rodzicielskiego TCW nosiciela oraz
- zaprezentowanie, w jaki sposób można wykorzystać uzyskane wskaźniki w poradnictwie genetycznym na przykładzie rodziny z nosicielstwem unikatowej t(7;9)(p21.3;p23) zaklasyfikowanej do TCW ryzyka podwójnego niezrównoważenia segmentów.

Materiał

Materiałem do badań były wyselekcjonowane rodowody nosicieli TCW spełniających kryteria zakwalifikowania ich, jako TCW ryzyka pojedynczego niezrównoważenia segmentu

Katarzyna Kozłowska et al. Ocena prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży...

chromosomowego ograniczonego do chromosomu 7 wg Stengel-Rutkowski z położeniem terminalnym punktu złamania na chromosomie partnerskim [7]. Rodowód był rozumiany, jako grupa spokrewnionych rodzin, a rodzina to dane obydwójga rodziców i ich genetycznego potomstwa wraz z patologiami ciąży [2].

Do badań wykorzystano dane empiryczne i cytogenetyczne 341 ciąży i potomstwa z 69 rodowodów skupiających 111 rodzin nosicieli TCW-7. Materiał zgrupowano uwzględniając: długość niezrównoważonego segmentu wyznaczonego przez punkt złamania na obydwu ramionach chromosomu 7 oddzielnie oraz pochodzenie rodzicielskie nosiciela TCW. W zależności od długości segmentu chromosomowego i liczby reprezentujących rodowodów materiał został podzielony na sześć grup:

– segmenty w zakresie 7p

1. **7p21→pter** (4 rodowody), najkrótszy segment
2. **7p14...p15→pter** (10 rodowodów), średni segment
3. **7p11...p12...p13→pter** (13 rodowodów), najdłuższy segment

– segmenty w zakresie 7q

4. **7q33...q34...q35→qter** (9 rodowodów), najkrótszy segment
5. **7q32 →qter** (11 rodowodów), średni segment
6. **7q11...q21...q22...q31→qter** (22 rodowody), najdłuższy segment

jak przedstawiono w tabeli I.

W każdej grupie oddzielnie opracowano dane uwzględniając pochodzenie matczyne (MAT) i ojcowskie (PAT) TCW.

Źródłem danych rodowodowych były dane niepublikowane z Polskiej Kolekcji Translokacji Chromosomowych opracowanej w Zakładzie Genetyki Klinicznej UM w Białymstoku oraz niepublikowane dane zgłoszone z innych ośrodków zagranicznych oraz dane dostępne z piśmiennictwa jak podano w tabeli I [15].

Metody

W każdym rodowodzie przeprowadzono analizę segregacyjną i wprowadzono korektę oszacowania według metody Stene'a i Stengel-Rutkowski omijając w obliczeniach probanta i jego krewnych w prostej linii w celu uwolnienia się od błędu selekcji [1, 16].

Wielkość wskaźników prawdopodobieństwa/ryzyka genetycznego obliczono według metody podanej przez Stengel-Rutkowski i wsp. [7]. W każdej grupie obliczano oddzielnie wskaźniki prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi na skutek niezrównoważonego kariotypu, wskaźniki ryzyka ciąży obumarłej/wczesnego zgonu noworodka, wskaźniki ryzyka poronienia samoistnego, wskaźniki prawdopodobieństwa wystąpienia niezrównoważonego kariotypu u potomstwa diagnozowanego w diagnostyce prenatalnej w drugim trymestrze ciąży. Cięża obumarła i wczesny zgon noworodka włączono do jednej grupy, jako ciąża obumarła/wczesny zgon noworodka na skutek wad rozwojowych. Za kryterium wczesnego zgonu noworodka według WHO 1977 przyjęto zgon dziecka w ciągu pierwszych siedmiu dni życia, natomiast za kryterium ciąży obumarłej przyjęto zgon płodu po upływie 22 tygodnia ciąży [17, 18]. Kryterium poronienia samoistnego było wydalenie samoistne płodu przed upływem 22 tygodnia ciąży [18].

Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem lub wielkość ryzyka poszczególnych form patologii ciąży obliczono wg wzoru:

$$p = \frac{a}{n} \pm S \quad S = \sqrt{\frac{a(n-a)}{n^3}} \quad \text{oraz gdy } a=0 \quad p_{\max} = 1 - e^{-\frac{1}{n}}$$

p – średnia wielkość prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń tj. urodzenia dziecka z translokacją niezrównoważoną, ciąż obumarłych/wczesnych zgonów noworodków lub poronień samoistnych

p_{max} – prawdopodobieństwo maksymalne

a – liczba dzieci z zaburzeniami/ciąż utraconych, po korekcie oszacowania

n – całkowita liczba ciąż i urodzeń dzieci, po korekcie oszacowania

S – odchylenie standardowe

e = 2,71828

Po obliczeniu wskaźników prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważeniem kariotypu bądź ryzyka różnych form patologii ciąży sumowano wyniki analizy segregacyjnej w poszczególnych grupach wskaźników i następowała kwalifikacja wielkości poszczególnych wskaźników do grupy prawdopodobieństwa/ryzyka genetycznego: wysokiego (powyżej 10%), średniego (5-10%) oraz niskiego (poniżej 5%).

Do oceny statystycznej istotności różnic wielkości wskaźników prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w zależności od pochodzenia rodzicielskiego nosiciela TCW wykorzystano test chi kwadrat.

Wyniki

Korekta oszacowania probantów

W tabeli II przedstawiono dane empiryczne i cytogenetyczne uzyskane z 69 analizowanych rodowodów przed (A) i po (B) korekcie oszacowania probantów.

Bazę do obliczeń poszczególnych wskaźników TCW ryzyka niezrównoważenia pojedynczych segmentów 7p i 7q stanowiły dane umieszczone w kolumnie (B).

Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń u potomstwa/ciąży w rodzinach nosicieli TCW-7p z uwzględnieniem poszczególnych kategorii wskaźników

Wyniki oszacowania wielkości badanych wskaźników w rodzinach nosicieli TCW-7p przedstawiono w tabeli III.

Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w formie monosomii/trisomii krótkich ramion chromosomu 7 po segregacji 2: 2 rozdziale przyległym typu 1 w przypadku nosicielstwa TCW-7p MAT/PAT wynosiło 5.5±2.2% (6/108) i mieściło się w grupie prawdopodobieństwa średniego. W przypadku nosicielstwa matczynego (MAT) prawdopodobieństwo oszacowano na <1% (0/56) (prawdopodobieństwo niskie), natomiast nosicielstwa ojcowskiego (PAT) odpowiednio na 13.6±5.2% (6/44) (prawdopodobieństwo wysokie). Różnice te były istotne statystycznie (p=0.04). Biorąc pod uwagę długość poszczególnych segmentów ramion krótkich chromosomu 7 wskaźniki prawdopodobieństwa dla nosicieli TCW miały następujące wielkości: w przypadku zaangażowania segmentu najkrótszego 7p21→pter: MAT/PAT - 23.0±11.7% (3/13), MAT-? (0/3), PAT- 30.0 % (3/10); segmentu średniej długości 7p14→pter: MAT/PAT - 3.3±3.3% (1/30), MAT - <2.4% (-/21), PAT-? (1/8), natomiast segmentu najdłuższego 7p11→pter: MAT/PAT - 3.1±2.1% (2/65), MAT - <1.6% (0/32), PAT - 7.7% (2/26).

Katarzyna Kozłowska et al. Ocena prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży...

Tabela 1. Charakterystyka cytogenetyczna badanych grup rodowodów nosicieli TCW ryzyka pojedynczego niezrównoważenia segmentu 7p i 7q z uwzględnieniem jego długości wyznaczonego przez punkt złamania.

Nr rodowodu	Translokacja chromosomowa wzajemna	Wielkość segmentu chromosomu głównego	Źródło
7p			
7p21→pter			
1.	t(7;18)(p21;p11)	7p21→pter	Gabarrón i wsp., Clin Genet, 1988,33,211-219
2.	t(7;22)(p21;q13)		Larson i wsp., J Med Genet, 1977,14,258-261
3.	t(7;21)(p21.2;q22.3)	7p21.2→pter	Cai i wsp., Am J Med Genet, 1999,86,305-311
4.	t(7;21)(p21.1;p13)	7p21.1→pter	PK TCW (P-105), Warszawa – Zakład Genetyki Medycznej IPCZD
5.	t(7;11)(p15;q25)	7p15→pter	Ohdo i wsp., Jap J Hum Genet, 1983,28,297-300
6.	t(7;18)(p15;p11)		Gabarrón i wsp., Clin Genet, 1988,33,211-219
7.	t(7;18)(p15;q23)		Gabarrón i wsp., Clin Genet, 1988,33,211-219
8.	t(7;18)(p15;q23)		PK TCW (P-45), Warszawa - Zakład Genetyki Medycznej IPCZD
9.	t(7;18)(p15;qter)		Zizka J, Hradec Kralove – <i>dane niepublikowane</i>
10.	t(7;21)(p15;p12)		Moore i wsp., Clin Genet, 1982,21,112-121
11.	t(7;22)(p15;q13)		Berry i wsp., J Med Genet, 1979,16,320-321
12.	t(7;9)(p15.3;p24)	7p15.3→pter	Ozgun i wsp., Fetal Diagn Ther, 2007,22,229-232
13.	t(7;18)(p15.1;q23)	7p15.1→pter	PK TCW (P-372), Wrocław - Katedra i Zakład Genetyki UM
14.	t(7;15)(p14;q26)	7p14→pter	Milunsky i wsp., Am J Med Genet, 1989,33,364-368
15.	t(6;7)(q27;p13)	7p13→pter	Krüger i wsp., Am J Med Genet, 1989,32,411-416
16.	t(7;8)(p13;p23)		Stengel-Rutkowski i wsp., 1988, Freiburg, doc.no.06706
17.	t(7;8)(p13;p23)		Moore i wsp., Clin Genet, 1982,21,112-121
18.	t(7;20)(p13;pter)		Seemanova E, Institute of Biology and Medical Genetics, Charles University Hospital w Pradze Praga, <i>dane niepublikowane</i>
19.	t(7;X)(p13;p22)		Stengel-Rutkowski i wsp., 1988, Munchen, doc.no.01593
20.	t(7;12)(p12;p13)	7p12→pter	Ming i wsp., Clin Genet, 1980,18,445-449
21.	t(5;7)(p15;p11)	7p11→pter	Demirhan i wsp., Turk J Med Sci, 2008,38,287-292
22.	t(7;14)(p11;p11)		Carnevale i wsp., Clin Genet, 1978,14,202-206
23.	t(7;14)(p11;p11)		Bartoloni Sant Omer i wsp., Pathologica 1990,82,543-548
24.	t(7;15)(p11;p11)		Stengel-Rutkowski i wsp., 1988, Hannover, doc.no.05779; 10893
25.	t(7;22)(p11.2;q13.3)	7p11.2→pter	PK TCW (P-271), Bydgoszcz – Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej Collegium Medicum
26.	t(7;11)(p11.1;p15.5)	7p11.1→pter	Odell i wsp., Am J Med Genet, 1987,27,687-692
27.	t(7;13)(p11.1;p11)		Arens i wsp., Genet Couns, 2000,11,347-354
7q			
28.	t(2;7)(q37;q35)	7q35→qter	Speleman i wsp., Am J Med Genet, 2000,93,349-354
29.	t(7;22)(q35;q13)		Forabosco i wsp., Clin Genet, 1988,34,48-59
30.	t(1;7)(q44;q34)	7q34→qter	Stengel-Rutkowski i wsp., 1988, DFG 15593 Ulm
31.	t(4;7)(p16;q34)		Jackson i wsp., Cytogenet Cell Genet, 1977,19,50
32.	t(5;7)(p15;q34)		PK TCW (P-366), Wrocław - Katedra i Zakład Genetyki UM
33.	t(7;13)(q34;q34)		Morava i wsp., Clin Dysmorphol, 2003,12,123-127
34.	t(7;18)(q34;p11)		Forabosco i wsp., Clin Genet, 1988,34,48-59
35.	t(7;14)(q33;p12)	7q33→qter	Bartsch i wsp., Am J Med Genet, 1990,37,254-257
36.	t(7;18)(q33;p11.3)		Turleau i wsp., Ann Genet, 1976,19,37-42
37.	t(2;7)(q37;q32)	7q32→qter	Schmid i wsp., Hum Genet, 1979,49,283-289
38.	t(4;7)(q35;q32)		Moric-Petrovic i wsp., Ann Genet, 1976,19,133
39.	t(6;7)(p25;q32)		PK TCW (P-35), Warszawa – Zakład Genetyki Medycznej IPCZD

Katarzyna Kozłowska et al. Ocena prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży...

40.	t(6;7)(p25;q32)		Bernstein i wsp., Clin Genet, 1980,17,228-237
41.	t(7;9)(q32;p24)		Klasen i wsp., Ann Genet, 1983,26,100-102
42.	t(7;12)(q32;p13)		Couzin i wsp., J Med Genet, 1986,23,461-465
43.	t(7;14)(q32;q32)		Stengel-Rutkowski i wsp., 1988, Hannover 03002
44.	t(7;15)(q32;q26)		PK TCW (P-43), Białystok – Zakład Genetyki Klinicznej UMB
45.	t(7;18)(q32;q23)		Couzin i wsp., J Med Genet, 1986,23,461-465
46.	t(7;21)(q32;q22)		Bass i wsp., J Pediatr, 1973,83,1034-1038
47.	t(7;22)(q32;q13.3)		Zackowski i wsp., Ann Genet, 1990,33,113-116
48.	t(5;7)(q35;q31)	7q31→qter	Al Saadi and Moghadam, Clin Genet, 1976,9,250-254
49.	t(7;9)(q31;p24)		Berger i wsp., Clin Genet, 1977,11,39-42
50.	t(7;14)(q31;q32)		Alfi i wsp., J Med Genet, 1973,10,187-189
51.	t(7;18)(q31;q23)		PK TCW (P-133), Warszawa - IMDz
52.	t(7;21)(q31;q22)		Lindenbaum and Bobrow, J Med Genet, 1975,12,29-43, case3
53.	t(7;21)(q31;p13)		Vogel i wsp., Ann Genet, 1973,16,277-280
54.	t(1;7)(q44;q22)	7q22→qter	Forabosco A. i wsp., Clin Genet, 1988,34,48-59
55.	t(5;7)(p15;q22)		Caballin i wsp., Clin Genet, 1981,20,428-431
56.	t(7;10)(q22;p15)		Lurie IW, Mińsk, dane niepublikowane
57.	t(7;12)(q22;p13)		Lurie IW, Mińsk, dane niepublikowane
58.	t(7;12)(q22;q24)		Carpentier i wsp., Ann Genet, 1972,15,283-286
59.	t(7;14)(q22;q32)		PK TCW (P-529), Białystok – Zakład Genetyki Klinicznej UMB
60.	t(7;15)(q22;p11)		Yamamoto i wsp., Jap J Hum Genet, 1978,23,294
61.	t(7;21)(q22;q22)		Giraud i wsp., Ann Genet, 1974,17,49-53
62.	t(7;17)(q21;q25)	7q21→qter	Stumpner, Geburtsh.u.Frauenheilk, 1989,49,1090-1092
63.	t(4;7)(q35;q21.2)	7q21.2→qter	Courtens i wsp., Prenat Diagn, 2001,21,642-648
64.	t(7;11)(q21.2;p15.5)		PK TCW (P-480), Poznań – Katedra i Zakład Genetyki UM
65.	t(7;13)(q21.2;p12)		Robinet i wsp., Prenat Diagn, 2000,20,933-938
66.	t(7;21)(q21.2;p12)		Courtens i wsp., Prenat Diagn, 2001,21,642-648
67.	t(1;7)(p36.3;q11)	7q11→qter	PK TCW (P-268), Wrocław – Katedra i Zakład Genetyki UM
68.	t(2;7)(p25;q11.2)	7q11.2→qter	Liebaers I, Center for Medical Genetics Universitair Ziekenhuis w Brukseli, dane niepublikowane
69.	t(7;9)(q11.23;p24.3)	7q11.23→qter	Portera, J Hum Genet, 2006,51,68-75

Objaśnienia skrótów: PK TCW – Polska Kolekcja Translokacji Chromosomowych Wzajemnych, IPCZD CZD – Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, IMDz – Instytut Matki i Dziecka, UM – Uniwersytet Medyczny

Tabela II. Dane empiryczne i cytogenetyczne uzyskane z rodowodów przed (A) i po (B) korekcie oszacowania probantów.

	7p		7q		7	
	A	B	A	B	A	B
Liczba ciąży i potomstwa ogółem	165	108	176	111	341	219
Potomstwo z niezrównoważonym kariotypem przy urodzeniu	23	6	29	3	52	9
Ciąże obumarłe/ wczesne zgony noworodków	5	3	14	11	19	14
Poronienia samoistne	53	28	52	38	105	66
Dziecko z niezrównoważonym kariotypem w diagnostyce prenatalnej	6	5	9	7	15	12

Katarzyna Kozłowska et al. Ocena prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży...

Zestawienie uzyskanych danych przedstawiono na rycinie 1 i w tabeli III.

Ryzyko wystąpienia ciąży obumarłej/wczesnego zgonu noworodka na skutek wad rozwojowych w rodzinach nosicieli TCW-7p MAT/PAT oszacowano na $2.8 \pm 1.6\%$ (3/108) – grupa ryzyka niskiego. W przypadku nosicielstwa MAT wynosiło $3.6 \pm 2.5\%$ (2/56), a nosicielstwa PAT – $2.3 \pm 2.2\%$ (1/44) (ryzyko niskie w obu przypadkach). Natomiast wielkości ryzyka ciąży obumarłej/wczesnego zgonu noworodka dla nosicieli TCW-7p, w zależności od długości poszczególnych segmentów 7p zaangażowanych w TCW, były następujące: segment najkrótszy 7p21→pter: MAT/PAT $< 3.8\%$ (-/13), MAT -? (-/3), PAT - $< 4.8\%$ (-/10), segment średni 7p14→pter: MAT/PAT – $6.7 \pm 4.5\%$ (2/30), MAT – 9.5% (2/21), PAT -? (-/8), natomiast najdłuższy segment 7p11→pter: MAT/PAT – $1.5 \pm 1.5\%$ (1/65), MAT $< 1.6\%$ (-/32), PAT – 3.8% (1/26).

Ryzyko wystąpienia poronień samoistnych w rodzinach nosicieli TCW-7p wyniosło $25.9 \pm 4.2\%$ (28/108) i mieściło się w grupie ryzyka wysokiego. W przypadku nosicielstwa TCW-7p MAT osiągnęło wartość $32.1 \pm 6.2\%$ (18/56), TCW-7p PAT – $22.7 \pm 6.3\%$ (10/44). Obie wartości mieściły się w grupie ryzyka wysokiego. W rodzinach nosicieli TCW, w zależności od długości poszczególnych segmentów 7p, ryzyko miało następujące wartości: przy zaangażowaniu segmentu najkrótszego 7p21→pter: MAT/PAT – $7.7 \pm 7.4\%$ (1/13), MAT -? (1/3), PAT $< 4.8\%$, segmentu średniej długości 7p14→pter: MAT/PAT – $40.0 \pm 8.9\%$ (12/30), MAT – 42.9% (9/21), PAT -? (3/8), natomiast segmentu najdłuższego 7p11→pter: MAT/PAT – $23.1 \pm 5.2\%$ (15/65), MAT – 25% (8/32), PAT – 26.9% (7/26).

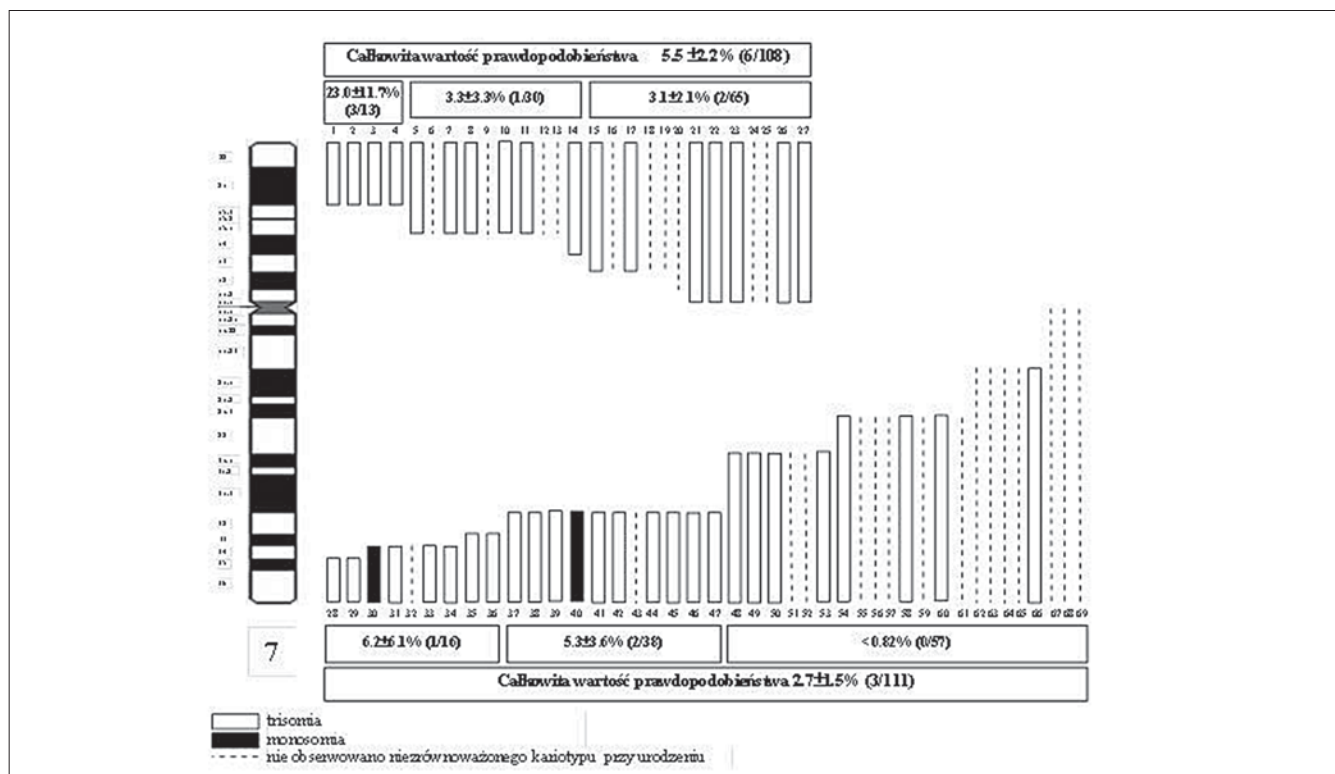
Prawdopodobieństwo wystąpienia niezrównoważonego kariotypu u potomstwa badanego prenatalnie w drugim trymestrze ciąży w przypadku nosicielstwa TCW-7p wyniosło $41.7 \pm 14.2\%$ (5/12) - grupa prawdopodobieństwa wysokiego.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń u potomstwa/ciąży w rodzinach nosicieli TCW-7q z uwzględnieniem poszczególnych kategorii wskaźników.

Wyniki oszacowania wielkości badanych wskaźników w rodzinach nosicieli TCW-7q przedstawiono w tabeli IV.

Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w formie monosomii/trisomii długich ramion chromosomu 7 po segregacji 2:2 rozdziale przyległym typu 1 w przypadku nosicielstwa TCW-7q MAT/PAT łącznie wyniosło $2.7 \pm 1.5\%$ (3/111) i wielkość wskaźnika zakwalifikowano do grupy niskiego prawdopodobieństwa wystąpienia niezrównoważenia kariotypu u potomstwa. Rozpatrując oddzielnie dane z uwzględnieniem pochodzenia rodzicielskiego nosicielstwa wskaźnik prawdopodobieństwa w przypadku nosicielstwa TCW-7q MAT oszacowano na $3.5 \pm 2.0\%$ (3/86), natomiast nosicielstwa ojcowskiego TCW-7q PAT jako $< 2.6\%$ (0/19).

Biorąc pod uwagę długości poszczególnych segmentów ramion długich chromosomu 7 wielkości prawdopodobieństwa niezrównoważenia kariotypu u potomstwa miały następujące wielkości: w przypadku segmentu najkrótszego 7q33→qter: MAT/PAT – $6.2 \pm 6.1\%$ (1/16), MAT – 7.1% (1/14), PAT -? (0/2), segmentu średniej długości 7q32→qter: MAT/PAT - $5.3 \pm 3.6\%$ (2/38), MAT – 8.0% (2/25), PAT $< 2.8\%$ (0/13), natomiast segmentu najdłuższego 7q11→qter: MAT/PAT $< 0.82\%$ (0/57),



Rycina 1. Zestawienie danych cytogenetycznych o 27 TCW-7p i 42 TCW-7q ryzyka niezrównoważenia pojedynczego segmentu chromosomowego (monosomii/trisomii) oraz wielkości prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w rodzinach nosicieli TCW-7p i TCW-7q z uwzględnieniem długości segmentu wyznaczonego przez położenie punktu złamania na chromosomie 7 (po segregacji 2:2 rozdziale przyległym typu 1). Rodowody zostały ponumerowane od 1-69 jak w tabeli I.

Katarzyna Kozłowska et al. Ocena prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z nie zrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży...

MAT- <1.3% (0/47), PAT -? (0/4). Zestawienie uzyskanych danych przedstawiono na rycinie 1 i w tabeli IV.

Ryzyko wystąpienia ciąży obumarłej/wczesnego zgonu noworodka na skutek wad rozwojowych w rodzinach nosicieli TCW-7q MAT/PAT oszacowano na $9.9 \pm 2.8\%$ (11/111) - grupa ryzyka średniego. Natomiast wielkości wskaźników ryzyka w zależności od płci nosiciela, oszacowano na $11.6 \pm 3.5\%$ (10/86) (ryzyko wysokie) dla nosicieli TCW-7q MAT i na $5.3 \pm 5.1\%$ (1/19) (ryzyko średnie) w przypadku nosicielstwa TCW-7q PAT. Uwzględniając różnice długości segmentów 7q ustalono, że wielkość ryzyka dla nosicieli TCW w przypadku segmentu najkrótszego 7q33→qter wyniosła: MAT/PAT - $43.7 \pm 12.4\%$ (7/16), MAT- 42.8% (6/14), PAT -? (1/2), segmentu średniej długości 7q32→qter: MAT/PAT - $2.6 \pm 2.6\%$ (1/38), MAT - 4.0% (1/25), PAT <2.8% (-/13), natomiast segmentu najdłuższego 7q11→qter: MAT/PAT - $5.3 \pm 2.9\%$ (3/57), MAT - 6.4% (3/47), PAT -? (-/4).

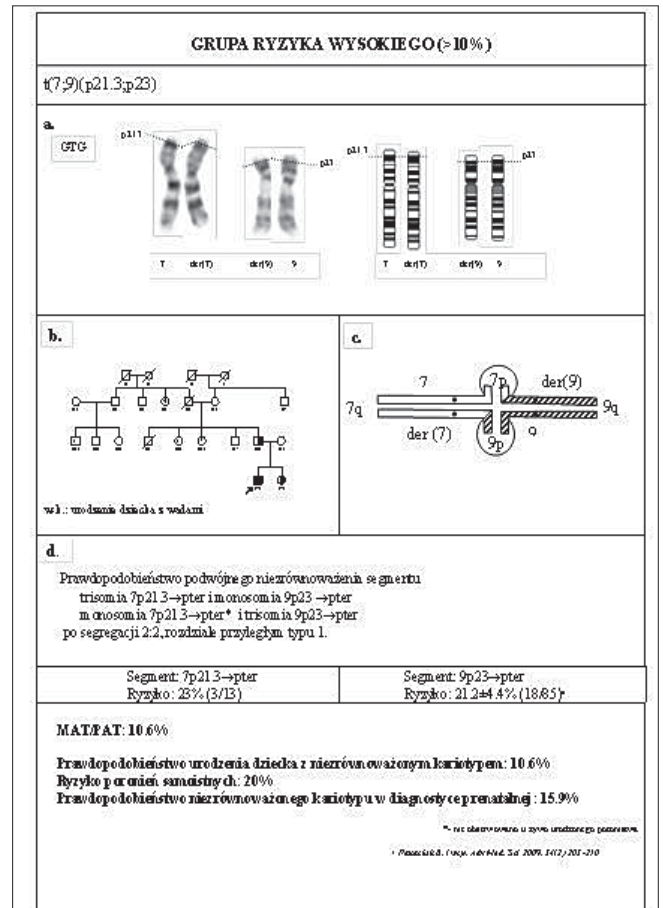
Ryzyko wystąpienia poronień samoistnych w rodzinach nosicieli TCW oszacowano na $34.2 \pm 4.5\%$ (38/111) i mieściło się w grupie ryzyka wysokiego. W przypadku nosicielstwa TCW-7q MAT ryzyko osiągnęło wartość $33.7 \pm 5.1\%$ (29/86) (ryzyko wysokie), a TCW-7q PAT - $42.1 \pm 11.3\%$ (8/19) (ryzyko wysokie). Biorąc pod uwagę długość segmentów długiego ramienia chromosomu 7 zaangażowanych w TCW to ryzyko poronień samoistnych dla nosicieli w przypadku zaangażowania segmentu najkrótszego 7q33→qter wyniosło: MAT/PAT - $18.7 \pm 9.7\%$ (3/16), MAT- 21.4% (3/14), PAT -? (-/2), segmentu średniej długości: 7q32→qter: MAT/PAT - $26.3 \pm 7.1\%$ (10/38), MAT - 16.0% (4/25), PAT - 46.1% (6/13), zaś segmentu najdłuższego 7q11→qter: MAT/PAT - $43.8 \pm 6.6\%$ (25/57), MAT - 46.8% (22/47), PAT -? (2/4).

Prawdopodobieństwo wystąpienia niezrównoważonego kariotypu u potomstwa badanego prenatalnie w drugim trymestrze ciąży w przypadku nosicielstwa TCW-7q wyniosło $46.7 \pm 12.9\%$ (7/15) - grupa prawdopodobieństwa wysokiego.

Przykład wykorzystania uzyskanych wskaźników do celów poradnictwa genetycznego w przypadku nosicielstwa t(7;9)(p21.3;p23).

Powodem zgłoszenia się rodziny do poradni genetycznej było urodzenie dziecka z wadami rozwojowymi i zmianami fenotypu morfologicznego. Ocena kariotypu probanta wykazała obecność niezrównoważonej translokacji chromosomowej w formie trisomii 7p21.3→pter i monosomii 9p23→pter, (Rycina 2b-IV;1) jako wynik rodzinnej translokacji chromosomowej wzajemnej t(7;9)(p21.3;p23) u ojca probanta, (Rycina 2a, b-III;8) oraz u jego siostry, (Rycina 2b -IV;2). Analiza rodowodowa wykazała zwiększoną częstość występowania ciąży obumarłych/wczesnych zgonów noworodków w rodzinie ojca, (Rycina 2b-III;5, III;6) i wuja probanta. (Rycina 2b-III;1).

Ze względu na małą liczbę przebadanych cytogenetycznie członków, rodowód rodziny nie był wystarczający do wiarygodnej analizy segregacyjnej metodą bezpośrednią. W tej sytuacji zastosowano metodę analizy pośredniej z wykorzystaniem uzyskanych powyżej danych empirycznych dla rodzin nosicieli TCW-7p21→pter oraz opisane wcześniej dane dla rodzin nosicieli TCW-9p dla segmentu nieco dłuższego tj. 9p22→pter [5].



Rycina 2. Karta porady genetycznej nosicieli translokacji t(7;9)(p21.3;p23).

- Zapis translokacji. Pary chromosomów 7 i 9 zaangażowanych w translokację wraz chromosomami homologicznymi, barwione metodą GTG z interpretacją punktów złamania wg ISCN (2009) na chromosomach prawidłowych i pochodnych (der).
- Rodowód rodziny zarejestrowanej z powodu urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi.
- Schemat kwadriwalentu mejozytycznego z zaznaczeniem fragmentów ulegających niezrównoważeniu po segregacji 2:2 i rozdziale przyległym typu 1.
- Prognozowanie prawdopodobieństwa wystąpienia różnych patologii ciąży wskutek niezrównoważonego kariotypu oraz wystąpienia niezrównoważonego kariotypu w diagnostyce prenatalnej.

Analiza kwadriwalentu mejozytycznego, jaki się tworzy u nosiciela t(7;9)(p21.3;p23) i dane o przeżywalności dzieci z niezrównoważonym kariotypem, jaki może być utworzony po rozdziałach i segregacji mejozytycznej wykazała, że tylko niezrównoważenie w formie trisomii 7p21.3→pter i monosomii 9p23→pter po segregacji 2:2 rozdziale przyległym typu 1 nie ogranicza przeżywalności do terminu porodu. (Rycina 2c). Na tej podstawie ustalono, że prawdopodobieństwo wystąpienia niezrównoważonego kariotypu u potomstwa w tej rodzinie wynosi 10,6% (grupa prawdopodobieństwa wysokiego). Ryzyko poronień samoistnych oszacowano na około 20% (grupa ryzyka wysokiego), natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia niezrównoważonego kariotypu u potomstwa badanego prenatalnie w drugim tryme-

Katarzyna Kozłowska et al. Ocena prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży...

Tabela III. Wyniki oszacowania prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem, ciąży obumarłej/wczesnego zgonu noworodka, poronień samoistnych i prawdopodobieństwa wystąpienia niezrównoważonego kariotypu u dziecka w diagnostyce prenatalnej w drugim trymestrze ciąży po segregacji 2:2 i rozdziale przyległym typu 1 u nosicieli TCW-7p z uwzględnieniem płci nosiciela i punktu złamania na chromosomie 7.

Forma patologii	Płeć	Segment 7p...pter						Podsumowanie	
		segment 7p21→pter		segment 7p14→pter		segment 7p11→pter		Wskaźnik	Ryzyko (%)
		Wskaźnik	Ryzyko (%)	Wskaźnik	Ryzyko (%)	Wskaźnik	Ryzyko (%)		
Dziecko z niezrównoważonym kariotypem przy urodzeniu	MAT PAT MAT?PAT?	0/3 3/10 -	? 30.0 -	-/21 1/8 -/1	<2.4 ? ?	0/32 2/26 -/7	<1.6 7.7 ?	0/56 6/44 -/8	<1.0 13.6 ?
	SUMA	3/13	23.0±11.7	1/30	3.3±3.3	2/65	3.1±2.1	6/108	5.5±2.2
Ciąża obumarła/ wczesny zgon noworodka	MAT PAT MAT?PAT?	-/3 -/10 -	? <4.8 -	2/21 -/8 -/1	9.5 ? ?	-/32 1/26 -/7	<1.6 3.8 ?	2/56 1/44 -/8	3.6 2.3 ?
	SUMA	-/13	<3.8	2/30	6.7±4.5	1/65	1.5±1.5	3/108	2.8±1.6
Poronienia samoistne	MAT PAT MAT?PAT?	1/3 -/10 -	? <4.8 -	9/21 3/8 -/1	42.9 ? ?	8/32 7/26 -/7	25.0 26.9 ?	18/56 10/44 -/8	32.1 22.7 ?
	SUMA	1/13	7.7±7.4	12/30	40.0±8.9	15/65	23.1±5.2	28/108	25.9±4.2
Niezrównoważony kariotyp u dziecka w diagnostyce prenatalnej	MAT PAT MAT?PAT?	1/1 - -	? - -	1/2 2/3 -	? ? -	1/3 -/3 -	? ? -	3/6 2/6 -	? ? -
	SUMA	1/1	?	3/5	?	1/6	?	5/12	41.7±14.2

Tabela IV. Wyniki oszacowania prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem, ciąży obumarłej/wczesnego zgonu noworodka, poronień samoistnych i prawdopodobieństwa wystąpienia niezrównoważonego kariotypu u dziecka w diagnostyce prenatalnej w drugim trymestrze ciąży po segregacji 2:2 i rozdziale przyległym typu 1 u nosicieli TCW-7q z uwzględnieniem płci nosiciela i punktu złamania na chromosomie 7.

Forma patologii	Płeć	Segment 7q...qter						Podsumowanie	
		segment 7q33→qter		segment 7q32→qter		segment 7q11→qter		Wskaźnik	Ryzyko (%)
		Wskaźnik	Ryzyko (%)	Wskaźnik	Ryzyko (%)	Wskaźnik	Ryzyko (%)		
Dziecko z niezrównoważonym kariotypem przy urodzeniu	MAT PAT MAT?PAT?	1/14 0/2 -	7.1 ? -	2/25 0/13 -	8.0 <2.8 -	0/47 0/4 -/6	<1.3 ? ?	3/86 0/19 -/6	3.5 <2.6 ?
	SUMA	1/16	6.2±6.1	2/38	5.3±3.6	0/57	<0.82	3/111	2.7±1.5
Ciąża obumarła/ wczesny zgon noworodka	MAT PAT MAT?PAT?	6/14 1/2 -	42.8 ? -	1/25 -/13 -	4.0 <2.8 ?	3/47 -/4 -/6	6.4 ? ?	10/86 1/19 -/6	11.6 5.3 ?
	SUMA	7/16	43.7±12.4	1/38	2.6±2.6	3/57	5.3±2.9	11/111	9.9±2.8
Poronienia samoistne	MAT PAT MAT?PAT?	3/14 -/2 -	21.4 ? -	4/25 6/13 -	16.0 46.1 ?	22/47 2/4 1/6	46.8 ? ?	29/86 8/19 1/6	33.7 42.1 ?
	SUMA	3/16	18.7±9.7	10/38	26.3±7.1	25/57	43.8±6.6	38/111	34.2±4.5
Niezrównoważony kariotyp u dziecka w diagnostyce prenatalnej	MAT PAT MAT?PAT?	1/2 - -	? ? -	- 2/5 -	? ? -	4/7 0/1 -	? ? -	5/9 2/6 -	? ? -
	SUMA	1/2	?	2/5	?	4/8	?	7/15	46.7±12.9

Katarzyna Kozłowska et al. Ocena prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży...

strze ciąży na 15,9% (grupa ryzyka wysokiego). Wyniki oszacowania przedstawiono na rycinie 2d.

Dyskusja

Zgromadzono dane empiryczne i cytogenetyczne o 341 ciążach i potomstwie z 69 rodowodów rodzin nosicieli TCW ryzyka pojedynczego niezrównoważenia segmentu angażujących chromosom 7. Materiał ten stanowi znacznie większą bazę danych w porównaniu do pierwszej bazy opracowanej przez Stengel-Rutkowski i wsp., rozszerzonej przez Midro oraz przez Lenkiewicz [7, 19, 20]. Z tego powodu przedstawione oszacowania empiryczne wskaźników prawdopodobieństwa wystąpienia niezrównoważonego kariotypu u potomstwa i różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych ryzyka niezrównoważenia pojedynczego segmentu chromosomu 7 można było rozbudować do sześciu reprezentatywnych grup i po raz pierwszy opracować dane uwzględniające pochodzenie rodzicielskie translokacji chromosomowej w tej grupie TCW.

1. Wskaźniki prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w rodzinach nosicieli TCW w zależności od długości segmentów 7p.....pter i 7q.....qter

Wyniki badań własnych wykazały, że wskaźnik prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w formie monosomii/trisomii krótkiego ramienia chromosomu 7 powstałych u potomstwa po segregacji 2: 2 rozdiale przyległym typu 1 rodzicielskich chromosomów meiotycznych w rodzinach nosicieli TCW-7p wynosi 5.5% (6/108). Wielkość tego wskaźnika kwalifikuje go do grupy prawdopodobieństwa średniego, podobnie jak w opracowaniu Stengel-Rutkowski i wsp. [7]. Jednakże wielkość wskaźnika w badaniach własnych jest około 1.5x niższa w porównaniu do wielkości około 9% (6/67) opracowanej przez Stengel-Rutkowski i wsp. [7]. Powodem tych różnic może być zarówno zwiększona liczba rodzin nosicieli TCW-7p i większa liczba ich potomstwa, a także heterogenność, biorąc pod uwagę odmienny skład bazy danych reprezentowanej w poszczególnych podgrupach według kryterium długości poszczególnych segmentów chromosomu 7p zaangażowanych w TCW.

W przypadku nosicielstwa TCW-7p angażujących krótszy segment chromosomowy, tj. 7p21→pter prawdopodobieństwo wynosi 23.0% (3/13) (grupa prawdopodobieństwa wysokiego) i jest prawie 7x wyższe w porównaniu do wielkości tego wskaźnika w przypadku nosicielstwa TCW-7p dłuższych segmentów: 7p14→pter (3,3%, 1/30) i 7p11→pter (3,1%, 2/65) (grupa prawdopodobieństwa niskiego). Zwraca uwagę, że zgrupowanie przez nas większej liczby rodowodów nosicieli TCW angażujących krótsze segmenty chromosomowe w porównaniu do wcześniejszych baz danych umożliwiło oszacowanie wskaźników dla rodzin nosicieli translokacji z zaangażowaniem segmentów 7p: 7p21→pter i 7p14→pter oddzielnie i jest to pierwsze oryginalne opracowanie wskaźników prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w zakresie 7p21→pter, bądź 7p14→pter. Jedyne jak dotąd opracowanie wcześniejsze przez Stengel-Rutkowski i wsp. dotyczyło oszacowania wskaźnika dla nosicieli TCW angażujących różnej długości segmenty chromosomowe powyżej punktu złamania 7p15 i wskaźnik prawdopodobieństwa określono na ok. 19% (4/21). Mieści się on również w zakresie prawdopodobieństwa wysokiego [7].

Wskaźnik zaś w odniesieniu do rodzin nosicieli TCW angażujących najdłuższe segmenty, tj. 7p11.1→pter, w badaniach własnych, wynosił 3.1% (2/65), co jest porównywalne z danymi opracowanymi przez Stengel-Rutkowski i wsp. (4.3%, 2/46) niezależnie od faktu, że w naszych badaniach dysponowaliśmy poszerzoną bazą danych w porównaniu do bazy wspomnianych autorów [7]. Wyniki własne potwierdzają ogólną zależność pomiędzy długością segmentu chromosomowego a wielkością wskaźnika prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi. Im dłuższy jest niezrównoważony segment, tym mniejsze jest prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem.

Wyniki badań własnych, dotyczące analizy danych TCW angażujących ramiona długie chromosomu 7, wykazały, że summaryczny wskaźnik prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w formie monosomii/trisomii długiego ramienia chromosomu 7 powstałych u potomstwa po segregacji 2: 2 rozdiale przyległym typu 1 rodzicielskich chromosomów meiotycznych w rodzinach nosicieli TCW-7q wynosi 2.7% (3/111). Wielkość tego wskaźnika kwalifikuje rodziny nosicieli TCW-7q do grupy prawdopodobieństwa niskiego, podobnie jak w opracowaniu Stengel-Rutkowski i wsp., którzy szacują wskaźnik dla nosicieli TCW z zaangażowaniem tego segmentu poniżej 0.8% (0/63) [7]. W badaniach przeprowadzonych przez nas w podgrupach rodowodów, według kryterium długości zaangażowanego w TCW segmentu długiego ramienia chromosomu 7 wykazano, że w przypadku nosicielstwa TCW-7q segmentu krótszego, tj. 7q33→qter i segmentu średniego, tj. 7q32→qter prawdopodobieństwo należało do grupy ryzyka średniego i wynosiło odpowiednio nieco ponad 6.2% (1/16) i 5.3% (2/38). Natomiast prawdopodobieństwo było niskie (<0.82%, 0/57) dla nosicieli TCW-7q segmentu najdłuższego 7q11→qter. Jest to jedyne jak dotąd tego typu opracowanie oddzielnych wskaźników z uwzględnieniem różnic w długości segmentów ramion długich 7q. Wyniki te potwierdzają, że wielkość prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi na skutek niezrównoważonego kariotypu różni się w zależności od długości zaangażowanego segmentu także długiego ramienia chromosomu 7 wskazując na znaczenie dokładnej interpretacji położenia punktów złamania przy charakterystyce danej translokacji chromosomowej w czasie badania cytogenetycznego.

Większa liczba analizowanych danych w badaniach własnych zwiększyła dokładność oszacowania wielkości prawdopodobieństwa w badanej przez nas grupie w porównaniu do wyników uzyskanych przez innych autorów [7]. Zgrupowanie większej liczby rodowodów nosicieli TCW angażujących mniejszej długości segmenty chromosomowe przyczyniło się do poznania bardziej wiarygodnego oszacowania prawdopodobieństwa urodzenia dzieci z niezrównoważonym kariotypem w grupie, w której należało się spodziewać najwyższych wielkości wskaźników w porównaniu z innymi segmentami.

Analiza przeprowadzona przez nas potwierdziła fakt, że wielkość prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem jest wyższa w rodzinach nosicieli TCW angażujących krótsze segmenty w porównaniu do wielkości wskaźników uzyskanych dla rodzin nosicieli TCW angażujących dłuższe segmenty. (Rycina 1). To z kolei tłumaczy większe ograniczenie przeżywalności potomstwa spowodowane obecnością niezrównoważenia kariotypu w zakresie dłuższego segmentu.

Katarzyna Kozłowska et al. Ocena prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży...

Wyniki zgodne z tą zasadą uzyskano również w pracach dotyczących rodzin nosicieli TCW angażujących segmenty chromosomu 4, chromosomu 13, chromosomu 9 czy chromosomu 16 [5, 9, 12, 21].

2. Wskaźniki prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w zależności od rodzicielskiego pochodzenia translokacji

Biorąc po uwagę pochodzenie rodzicielskie TCW-7p wykazano, że w przypadku ojcowskiego nosicielstwa wielkość prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi wynosiła około 13.6% (6/44) i była to wartość 13.5x wyższa w porównaniu do wielkości prawdopodobieństwa oszacowanego w rodzinach nosicieli TCW-7p pochodzenia matczynego (<1% (0/56) (Tabela III).

Natomiast biorąc pod uwagę wielkość niezrównoważonego segmentu wykazano, że wskaźnik ten był rzędu 30 % (3/10) w przypadku ojcowskiego pochodzenia TCW angażujących segment 7p21→pter w porównaniu do wskaźnika 0/3 wskutek matczynego pochodzenia TCW angażujących ten segment. Należy dodać, że dwoje dzieci z trisomią 7p21→pter w rodzinach TCW pochodzenia matczynego zostały wyeliminowane z obliczeń wskutek korekty oszacowania. Jednym z elementów wpływających na zaobserwowane różnice może być obecność zarówno genów podlegających piętnowaniu genomowemu albo obecność genów o zmiennej ekspresji na skutek ich różnych form allelicznych modyfikujących fenotyp, położonych na chromosomie 7 w obrębie segmentu 7p21→pter [13, 22, 23]. Podobnie wyższe wartości tych wskaźników zaobserwowano w grupie TCW-7p angażujących segmenty regionu 7p11→pter w rodzinach nosicieli TCW pochodzenia ojcowskiego (7.7%, 2/26), w porównaniu do wskaźników w rodzinach nosicieli TCW pochodzenia matczynego (<1.6%, 0/32). Wiadomo, że w regionie 7p12 znajdują się geny piętna rodzicielskiego *GRB10*, *DDC*, których ekspresja wpływa zarówno na rozwój łożyska jak i na wzrost płodu i jest dodatkowo regulowana poprzez inne centra metylacyjne [24]. W przypadku duplikacji segmentu matczynego chromosomu 7 z aktywnymi genami, powstałej w wyniku trisomicznego niezrównoważenia translokacyjnego dochodzić może do dodatkowych zaburzeń spowodowanych czynnikami epigenetycznymi, które mogą ograniczać przeżywalność płodu w okresie prenatalnym [25]. Obecność podwojenia nieczynnych wyłączonych tych samych genów na chromosomie pochodzenia ojcowskiego nie ogranicza zaś przeżywalności w przypadku trisomii tego segmentu, co może wyjaśnić różnice uzyskanych wyników w zależności od pochodzenia rodzicielskiego TCW.

Odnosnie wielkości wskaźników urodzenia dziecka z niezrównoważeniem obejmującym długie ramię chromosomu 7, zaobserwowano odwrotną sytuację, wyższy wskaźnik dla rodzin nosicieli TCW-7q pochodzenia matczynego (3.5%, 3/86), natomiast niższy dla rodzin nosicieli TCW-7q pochodzenia ojcowskiego (<2.6%, 0/19). W zależności od wielkości niezrównoważonego segmentu, stwierdzono, że wskaźnik dla rodzin nosicieli TCW angażujących segment 7q32→pter w przypadku pochodzenia matczynego TCW był wyższy i wynosił 8% (2/25) w porównaniu do wskaźnika dla rodzin nosicieli TCW pochodzenia ojcowskiego <2.8% (0/13). Zwraca uwagę, że w regionie 7q32, zlokalizowany jest gen *PEG1/MEST* aktywny tylko na ojcowskim chromosomie [26]. Propozycja wyższego wskaźnika

wad rozwojowych obserwowanych wśród potomstwa nosicieli TCW-7q pochodzenia matczynego powinna być jeszcze zwerifikowana na większej liczbie danych, aby ustalić czy ma to charakter różnicy istotnej statystycznie. Z tego względu konieczne jest jeszcze dalsze gromadzenie danych rodowodowych tego typu TCW, aby wykazać oczekiwane różnice.

Można się też spodziewać, że w związku z obecnością tak licznych genów na chromosomie 7 podlegających piętnowaniu genomowemu istnieje możliwość modyfikacji fenotypu u potomstwa ze zrównoważoną TCW zachowaną na skutek działania mechanizmów naprawczych. Naprawa stanu trisomicznego zygoty z trisomią wymienną powstałą pierwotnie po segregacji 3:1 w okresie prenatalnym, po utracie chromosomu ojcowskiego prowadzi do disomii genów matczynych na chromosomie 7. Przykładem jest obserwacja takiego mechanizmu podanego przez Behnecke i wsp. 2012 w rodzinie z matczynym nosicielstwem translokacji t(7;13)(q11;q14) prowadzącym do fenotypu zespołu Russela –Silvera u dziecka, czy Dupont i wsp. w przypadku matczynego nosicielstwa t(7;16)(q21;q24) [10, 27]. Należałoby to uwzględnić w poradzie genetycznej rodzin nosicieli TCW-7.

Podsumowując, jak dotąd na chromosomie 7 poznane są już geny o ekspresji zależnej od pochodzenia rodzicielskiego, podlegające piętnowaniu genomowemu, takie jak: *GRB10*, *DDC*, *PEG10*, *MAGI2*, *SGCE*, *PPP1R9A*, *DLX5*, *TFPI2*, *CPA4*, *COPG2*, *PEG1/MEST*, *COPG2IT1*, *MESTIT1*, czy *KLF14*, co uzasadnia zaobserwowane różnice w wielkości poszczególnych wskaźników w naszych badaniach w zależności od pochodzenia rodzicielskiego TCW-7 [28]. U potomstwa z niezrównoważeniem kariotypu, stan disomii niektórych segmentów chromosomu 7 może modyfikować fenotyp dziecka i wpływać na ich przeżywalność, co wyjaśniałoby różnice w wielkości wskaźników w zależności, czy jest to piętno genomowe matczynie czy ojcowskie.

3. Wskaźniki ryzyka różnych form patologii ciąży

Konsekwencją nosicielstwa TCW-7 mogą być również wczesne zgony noworodków, ciąży obumarłe oraz poronienia samoistne spowodowane mnogimi wadami rozwojowymi, ograniczającymi przeżycie potomstwa do terminu porodu. Wielkości ryzyka wystąpienia poronień samoistnych w rodzinach nosicieli TCW-7p (25.9%, 28/108) i 7q (34.2%, 38/111) były porównywalne i mieściły się w grupie ryzyka wysokiego. Natomiast ryzyko wystąpienia ciąży obumarłych/wczesnych zgonów noworodków było niskie (2.8%, 3/108) dla nosicieli TCW-7p i średnie (9.9%, 11/111) dla nosicieli TCW-7q.

W związku z ograniczeniem przeżywalności niektórych form niezrównoważenia kariotypu do okresu prenatalnego, jak można się było spodziewać, wielkość prawdopodobieństwa wystąpienia niezrównoważonego kariotypu u potomstwa badanego w diagnostyce prenatalnej w drugim trymestrze ciąży w badanej grupie było wysokie.

W przypadku rodzin nosicieli TCW-7p prawdopodobieństwo wystąpienia kariotypu niezrównoważonego u dziecka badanego prenatalnie było około 7.5x wyższe od prawdopodobieństwa wystąpienia kariotypu niezrównoważonego przy urodzeniu (ok. 42% prenatalnie, ok. 5.5% przy urodzeniu). Natomiast w rodzinach nosicieli TCW-7q prawdopodobieństwo wystąpienia kariotypu niezrównoważonego u dziecka badanego prenatalnie było około 16x wyższe od prawdopodobieństwa wystąpienia

Katarzyna Kozłowska et al. Ocena prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży...

kariotypu niezrównoważonego przy urodzeniu (ok. 47% prenatalnie, ok. 3.0% przy urodzeniu). Jest to zgodne z danymi Stene i Stengel-Rutkowski i potwierdzone także przez innych autorów [16, 29, 30].

4. Przykład porady genetycznej z wykorzystaniem opracowanych wskaźników

Uzyskane dane o wskaźnikach prawdopodobieństwa pojedynczych segmentów chromosomowych, które mogą być niezrównoważone u potomstwa w rodzinie nosiciela $t(7;9)$ ($p21.3;p23$) wykorzystano do oszacowania ryzyka genetycznego metodą pośrednią, z uwagi na małą liczebność danych rodowodowych tej rodziny. Porównując oszacowania dla obydwu segmentów oddzielenie ustalono, że prawdopodobieństwo urodzenia potomstwa z niezrównoważonym kariotypem może wynosić 10.6% i może być związane z ponownym urodzeniem dziecka z takim samym niezrównoważeniem kariotypu, co potwierdza opis 14-letniej dziewczynki z niezrównoważeniem dłuższego segmentu $7p15$ -pter (monosomii $9p24$ —pter?) w wyniku $t(7;9)$ ($p15;p24$) powstałej *de novo* [31].

Prawdopodobieństwo wystąpienia kariotypu niezrównoważonego u dziecka badanego prenatalnie, jak i wielkość ryzyka poronienia, określono jako wysokie, co może mieć odzwierciedlenie w analizowanym rodowodzie, w którym odnotowano trzy ciąży obumarłe/wczesne zgonu noworodków. Brak badania kariotypu u innych członków rodowodu z obciążeniem występowania ciąży obumarłych/wczesnych zgonów noworodków jak i brak wyniku ich kariotypu utrudnia interpretację, czy ich występowanie ma związek z rodzinnym nosicielstwem tej unikatowej TCW, ale jej nie wyklucza. Zwraca uwagę, że w opisanym rodowodzie rodzinnej $t(7;9)(p15.3;p24)$ przez Ozgun i wsp. wystąpiło aż osiem poronień samoistnych [32]. Opis trisomii $7p15.3$ -pter (monosomii $9p24$ -pter?) u dziecka z ciąży obumarłej w 31 tygodniu mogłoby wskazywać na to, że podwójne niezrównoważenie dłuższych segmentów $7p$ w formie trisomii z monosomią krótszego segmentu $9p$ może, ale nie musi, ograniczać czasu przeżycia [32]. Ponieważ opis przypadku obumarcia ciąży jest pojedynczym doniesieniem w piśmiennictwie nie można wykluczyć innych przyczyn obumarcia płodu niż obecność takiego niezrównoważenia kariotypu, który nie był powodem ograniczenia przeżywalności w prezentowanym przypadku, jak w opisie Kozmy i wsp. [31]. Brak danych o nosicielstwie translokacji u innych członków rodzin w prezentowanym przez nas rodowodzie uniemożliwia praktyczną weryfikację naszych danych za pomocą badania segregacji rodowodowej metodą bezpośrednią.

Wnioski

1. Wskaźniki prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz wskaźniki wystąpienia poszczególnych form patologii ciąży w rodzinach nosicieli zarówno TCW-7p jak i TCW-7q są różne i zależą od długości segmentu chromosomu 7 zaangażowanego w TCW.
2. Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem dla nosicieli TCW-7p pochodzenia ojcowskiego jest wyższe niż dla nosicieli TCW-7p pochodzenia matczynego ($p=0,04$).

3. Sugeruje się, że prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem dla nosicieli TCW-7q pochodzenia matczynego może być wyższe niż dla nosicieli TCW-7p pochodzenia ojcowskiego.

Podziękowania

Praca finansowana z projektu prac statutowych Białystok – UMB 123-06-841L, UMB 3 06 783.

Autorzy dziękują kolegom z ośrodków za przekazanie niepublikowanych danych rodowodowych i cytogenetycznych do Polskiej Kolekcji Translokacji Chromosomowych Wzajemnych w latach 1978-2012: prof. dr hab. Januszowi Limonowi, dr Jolancie Wierzbie z Katedry i Zakładu Biologii i Genetyki Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku, prof. dr hab. Małgorzacie Krajewskiej-Walasek, dr Jadwidze Szymańskiej z Zakładu Genetyki Medycznej IPCZD w Warszawie, prof. dr hab. Ewie Bocian z Zakładu Genetyki Medycznej IMiD w Warszawie, prof. dr hab. Marii Sasiadek z Katedry i Zakładu Genetyki UM we Wrocławiu, prof. dr hab. Annie Latos-Bieleńskiej z Katedry i Zakładu Genetyki UM w Poznaniu, prof. dr hab. Oldze Haus z Katedry i Zakładu Genetyki Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, dr Elżbiecie Mróz-Chmarzyńskiej z Instytutu Patomorfologii Wieku Rozwojowego UM w Warszawie, prof. Ewie Seemanovej z Institute of Biology and Medical Genetics, Charles University Hospital w Pradze oraz prof. Ingeborg Liebaers z Center for Medical Genetics Universitair Ziekenhuis w Brukseli.

Oświadczenie autorów:

1. Katarzyna Kozłowska – zebranie i opracowanie materiału, analiza wyników i piśmiennictwa, wstępne przygotowanie manuskryptu.
2. Barbara Panasiuk – udział w opracowaniu wyników, napisaniu i ostatecznej weryfikacji manuskryptu, uzyskanie funduszy.
3. Beata Stasiewicz-Jarocka – udział w opracowaniu wyników, napisaniu i ostatecznej weryfikacji manuskryptu.
4. Iosif W. Lurie – udział w zebraniu materiału i piśmiennictwa, akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
5. Krystyna Chrzanowska – udział w zebraniu materiału, akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu..
6. Marzena Lenkiewicz – udział w zebraniu i opracowaniu materiału.
7. Anna Gutkowska – udział w zebraniu i opracowaniu materiału, akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
8. Mariola Iliszko – udział w zebraniu i opracowaniu materiału, akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
9. Alina T. Midro – autor koncepcji i założeń pracy, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu, uzyskanie funduszy – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.

Źródło finansowania:

praca finansowana z projektów prac statutowych Zakładu Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku; nr: 123-06-841L, 306783.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Katarzyna Kozłowska et al. Ocena prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży...

Piśmiennictwo

- Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG (eds). Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling (fourth edition). Chapter 4: Deriving and using a risk figure. *Oxford University Press, Inc.*, 2012, 59-64.
- Midro AT. Poradnictwo genetyczne. W: Genetyka medyczna. Red. Drewa G, Ferenc T. Wrocław: Wyd. Elsevier Urban & Partner. 2011, 627-647.
- Midro AT, Stengel-Rutkowski S, Stene J. Experiences with risk estimates for carriers of chromosomal reciprocal translocations. *Clin Genet.* 1992, 41 (3), 113-122.
- Midro AT, Wiland E, Panasiuk B, [et al.]. Risk evaluation of carriers with chromosome reciprocal translocation t(7;13)(q34;q13) and concomitant meiotic segregation analyzed by FISH on ejaculated spermatozoa. *Am J Med Genet.* 2006, 140 (3), 245-256.
- Panasiuk B, Danik I, Lurie IW, [et al.]. Reciprocal chromosome translocations involving short arm of chromosome 9 as a risk factor of unfavorable pregnancy outcomes after meiotic malsegregation 2:2. *Adv Med Sci.* 2009, 54 (2), 203-210.
- Young ID. Risk calculation in genetic counseling. Chapter 9, Balanced Chromosome Rearrangements. 3rd ed. *Oxford University Press.* 2007, 158-188.
- Stengel-Rutkowski S, Stene J, Gallano P. Risk estimates in balanced parental reciprocal translocations. Monographie des Annales de Genetique, Paris, *Expansion Scientifique Francaise*, 1988.
- Panasiuk B, Usinskiene R, Kostyk E, [et al.]. Genetic counselling in carriers of reciprocal chromosomal translocation involving short arm of chromosome X. *Ann Genet.* 2004, 47 (1), 11-28.
- Stasiewicz-Jarocka B, Haus O, Van Assche E, [et al.]. Genetic counseling in carriers of reciprocal chromosomal translocations involving long arm of chromosome 16. *Clin Genet.* 2004, 66 (3), 189-207.
- Behnecke A, Hinderhofer K, Jauch A, [et al.]. Silver-Russell syndrome due to maternal uniparental disomy 7 and a familial reciprocal translocation t(7;13). *Clin Genet.* 2012, 82 (5), 494-498.
- Midro AT, Panasiuk B, Stasiewicz-Jarocka B, [et al.]. Risk estimates for carriers of chromosome reciprocal translocation t(4;9)(p15.2;p13). *Clin Genet.* 2000, 58 (2), 153-155.
- Panasiuk B, Dawidowska W, Stasiewicz-Jarocka B, [et al.]. Prawdopodobieństwo wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych angażujących chromosom 13. *Ginekol Pol.* 2008, 79 (7), 477-482.
- Pollack JR, Iyer VR. Characterizing the physical genome. *Nat Genet.* 2002, 32, Suppl, 515-521.
- Hochberg Z, Feil R, Constanica M, [et al.]. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocr Rev.* 2011, 32 (2), 159-224.
- Midro AT. Polska Kolekcja Translokacji Chromosomowych Wzajemnych. *Biuletyn Komisji Genetyki Człowieka PAN*, 2009.
- Stene J, Stengel-Rutkowski S. Genetic risks of familial reciprocal and robertsonian translocation carriers. In: Cytogenetics of Mammalian Autosomal Rearrangements. Ed. Daniel A. New York: Alan R. Liss Inc. 1988, 1-5.
- WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977, 56 (3), 247-253.
- Załącznik do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2004r., poz., 2230.
- Midro AT. Translokacje chromosomowe wzajemne jako czynnik zaburzeń reprodukcji u człowieka. Praca habilitacyjna AMB '1989.
- Lenkiewicz M. Ocena indywidualnego ryzyka niezrównoważonego kariotypu u potomstwa nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych t(2;7)(p21;q32) i t(7;14)(q34;q23). Praca magisterska. Akademia Medyczna, Białystok, 2002.
- Panasiuk B, Leśniewicz R, Spółczyńska A, [et al.]. Translocation form of Wolf-Hirschhorn syndrome – assessment of recurrence rate probability. *Adv Med Sci.* 2007, 52, suppl.1, 166-170.
- Kriek M, White SJ, Bouma MC, [et al.]. Genomic imbalances in mental retardation. *J Med Genet.* 2004, 41, 249-255.
- Yan H, Yuan W, Velculescu VE, [et al.]. Allelic variation in human gene expression. *Science.* 2002, 297 (5584), 1143.
- Monk D, Arnaud P, Frost J, [et al.]. Reciprocal imprinting of human GRB10 in placental trophoblast and brain: evolutionary conservation of reversed allelic expression. *Hum Mol Genet.* 2009, 18 (16), 3066-3074.
- Shiura H, Nakamura K, Hikichi T, [et al.]. Paternal deletion of Meg1/Grb10 DMR causes maternalization of the Meg1/Grb10 cluster in mouse proximal Chromosome 11 leading to severe pre- and postnatal growth retardation. *Hum Mol Genet.* 2009, 18, 1424-1438.
- Kobayashi S, Kohda T, Miyoshi N, [et al.]. Human PEG1/MEST, an imprinted gene on chromosome 7. *Hum Mol Genet.* 1997, 6 (5), 781-786.
- Dupont JM, Cuisset L, Cartigny M, [et al.]. Familial reciprocal translocation t(7;16) associated with maternal uniparental disomy 7 in a Silver-Russell patient. *Am J Med Genet.* 2002, 111 (4), 405-408.
- www.geneimprint.com/site/genes-by-species. Homo+sapiens
- Barisić I, Zergollern L, Muzinić D, Hiltrec V. Risk estimates for balanced reciprocal translocation carriers—prenatal diagnosis experience. *Clin Genet.* 1996, 49 (3), 145-151.
- Yaegashi N, Uehara S, Maeda T, [et al.]. Observed versus expected rates of unbalanced fetal karyotype at second trimester amniocentesis when one parent carries a balanced translocation. *Gynecol Obstet Invest.* 2001, 51 (2), 85-91.
- Kozma C, Haddad BR, Meck JM. Trisomy 7p resulting from 7p15;9p24 translocation: report of a new case and review of associated medical complications. *Am J Med Genet.* 2000, 91 (4), 286-290.
- Ozgun MT, Batukan C, Basbug M, [et al.]. Prenatal diagnosis of a fetus with partial trisomy 7p. *Fetal Diagn Ther.* 2007, 22 (3), 229-232.