

Raport Wpływu: Użyteczność Kliniczna Zidentyfikowanych Korelacji Genotypowo-Fenotypowych (2022-2025)

Tomasz Gambin et al.

November 30, 2025

Abstract

Niniejszy raport przedstawia kliniczny wpływ korelacji genotypowo-fenotypowych zidentyfikowanych przez Tomasza Gambina i współpracowników. W okresie ewaluacji 2022-2025 korelacje te były szeroko wykorzystywane w diagnostyce klinicznej na całym świecie, przyczyniając się bezpośrednio do diagnozy setek pacjentów.

1 Metodologia

Dane do niniejszego raportu zostały pobrane z bazy [ClinVar](#) (National Center for Biotechnology Information) przy użyciu narzędzi Entrez E-utilities. Proces automatycznego pobierania i filtrowania danych obejmował następujące kroki:

1. **Pobieranie danych:** Dla zdefiniowanej listy genów wyszukano zgłoszenia (submissions) spełniające kryteria:
 - Status kliniczny: *Pathogenic* lub *Likely Pathogenic*.
 - Data zgłoszenia: 1 stycznia 2022 – obecnie (2025).
2. **Filtrowanie:** Z surowych danych wykluczono:
 - Duże zmiany strukturalne (CNV) o wielkości powyżej 500 kbp (500,000 par zasad), aby wyeliminować duże delecje/duplikacje obejmujące wiele genów (np. zespoły mikrodelecji), które nie są specyficznym wynikiem dla analizowanego genu (np. delecje 22q11.21 dla *TANGO2*).
 - Zgłoszenia, których opis fenotypu sugerował znane zespoły mikrodelecji (np. "22q11.2 deletion syndrome").
3. **Analiza:** Pozostałe zgłoszenia zostały zliczone i przypisane do odpowiednich genów oraz ośrodków zgłaszających.

2 Dlaczego odkrycia były możliwe - wkład PW/TG

Odkrycia opisane w niniejszym raporcie były możliwe dzięki zastosowaniu nowatorskich metod obliczeniowych i algorytmicznych, opracowanych lub współtworzonych przez Tomasza Gambina. Kluczowe elementy to:

- **Potoki do analizy wariantów i integracja danych:** Wdrożenie zintegrowanych systemów analizy danych NGS (WES/WGS) pozwalających na efektywne łączenie informacji o wariantach SNV i CNV.

- [Gambin et al. \(2015\) - Secondary findings and carrier test frequencies...](#)
- **Reanalizy danych:** Systematyczne reanalizy "negatywnych" przypadków, które doprowadziły do nowych odkryć, np. w pracach:
 - [Gambin et al. \(2017\) - Identification of novel candidate disease genes...](#)
 - [Yamamoto et al. \(2014\) - ANKLE2](#)
- **Narzędzia do detekcji CNV (HMZDeFinder):** Autorskie narzędzie pozwalające na detekcję homo/hemi-zygotycznych CNV w danych eksomowych, co było kluczowe np. dla genu *TANGO2*.
 - [Gambin et al. \(2017\) - Homozygous and hemizygous CNV detection...](#)
- **Konstrukcje mikromacierzy:** Projektowanie dedykowanych mikromacierzy (w tym z pokryciem eksonowym, np. V8), które do 2017 roku zostały użyte w badaniu ponad 46,000 przypadków (kluczowe np. dla *FOXF1*).

3 Szczegółowy opis genów i publikacji

3.1 Nowe Geny

Poniższa tabela przedstawia listę nowych genów chorobowych zidentyfikowanych przy udziale Tomasza Gambina. Są to geny, dla których po raz pierwszy opisano związek z chorobą u ludzi.

<i>Gen</i>	OMIM	Publikacje	Afiliacja PW
<i>TANGO2</i>	616878	Lalani et al. (2016) Gambin et al. (2017)	Tak
<i>PSMD12</i>	617516	Küry et al. (2017) Gambin et al. (2017)	Tak
<i>TRIP12</i>	604506	Zhang et al. (2017) - TG first-coauthor Gambin et al. (2017)	Tak
<i>ANKLE2</i>	616062	Yamamoto et al. (2014)	Tak
<i>TUBGCP2</i>	617817	Mitani et al. (2019)	Tak
<i>COPA</i>	616414	Watkin et al. (2015)	-
<i>DVL1</i>	616331	White et al. (2015)	Tak
<i>SOHLH1</i>	610224	Bayram et al. (2015)	-
<i>MIPEP</i>	602241	Eldomery et al. (2016)	-
<i>PRUNE1</i>	617413	Karaca et al. (2015)	-
<i>VAR51</i>	617802	Karaca et al. (2015)	-
<i>DHX37</i>	617362	Karaca et al. (2015)	-
<i>RDH11</i>	607849	Xie et al. (2014)	-

3.2 Poszerzenie Fenotypu

W tej sekcji przedstawiono geny, dla których badania Tomasza Gambina przyczyniły się do istotnego poszerzenia spektrum fenotypowego lub lepszego zrozumienia mechanizmu choroby.

<i>Gen</i>	OMIM	Publikacje	Afiliacja PW
<i>ACTG2</i>	619431	Wangler et al. (2014)	Tak
<i>PGM3</i>	172100	Stray-Pedersen et al. (2014)	-
<i>CORO1A</i>	605000	Stray-Pedersen et al. (2014)	-

3.3 Rozwój płuc i sekwencje niekodujące

Poniższa tabela zawiera geny kluczowe dla rozwoju płuc, w przypadku których badania koncentrowały się na roli sekwencji regulatorowych i niekodujących (CNV, SNV w regionach niekodujących).

<i>Gen</i>	OMIM	Publikacje	Afiliacja PW
<i>FOXF1</i>	601089	Szafranski et al. (2021)	Tak
<i>TBX4</i>	601719	Karolak et al. (2019)	Tak
<i>FGF10</i>	602115	Karolak et al. (2019)	Tak

4 Dowody Wizualne

Poniższe wykresy ilustrują skalę i zasięg oddziaływania klinicznego w latach 2022-2025.

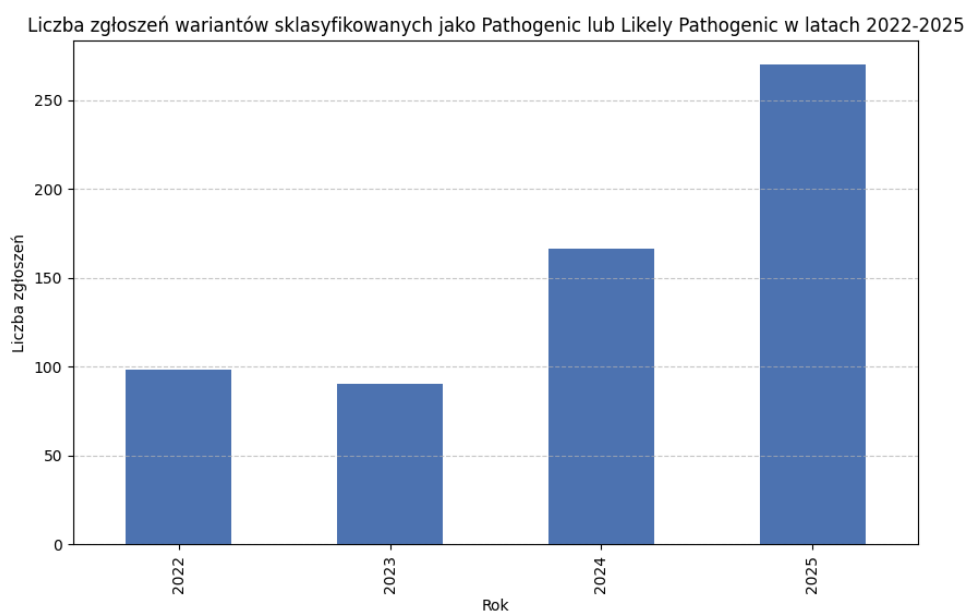


Figure 1: Liczba zgłoszeń wariantów sklasyfikowanych jako Pathogenic lub Likely Pathogenic w latach 2022-2025

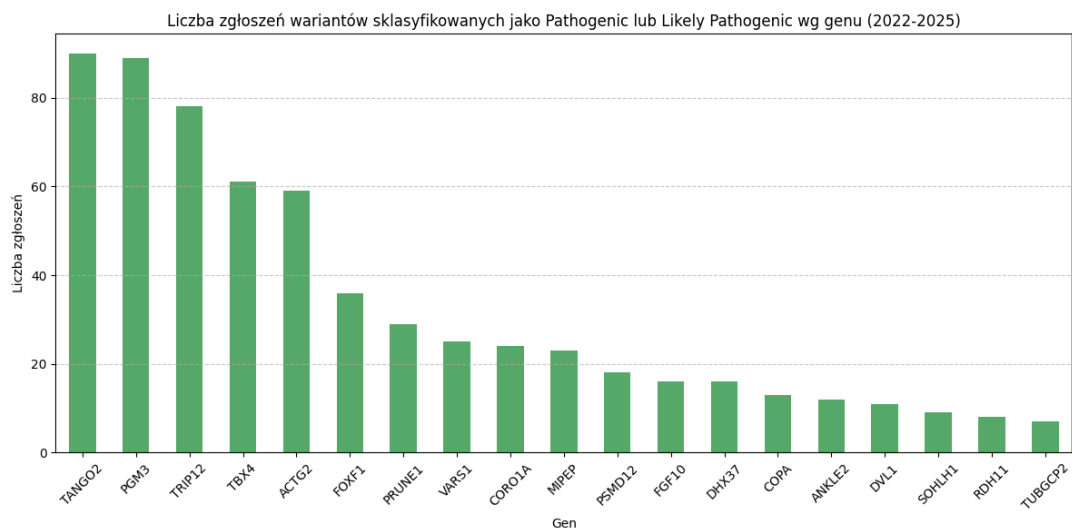


Figure 2: Liczba zgłoszeń wariantów sklasyfikowanych jako Pathogenic lub Likely Pathogenic wg genu

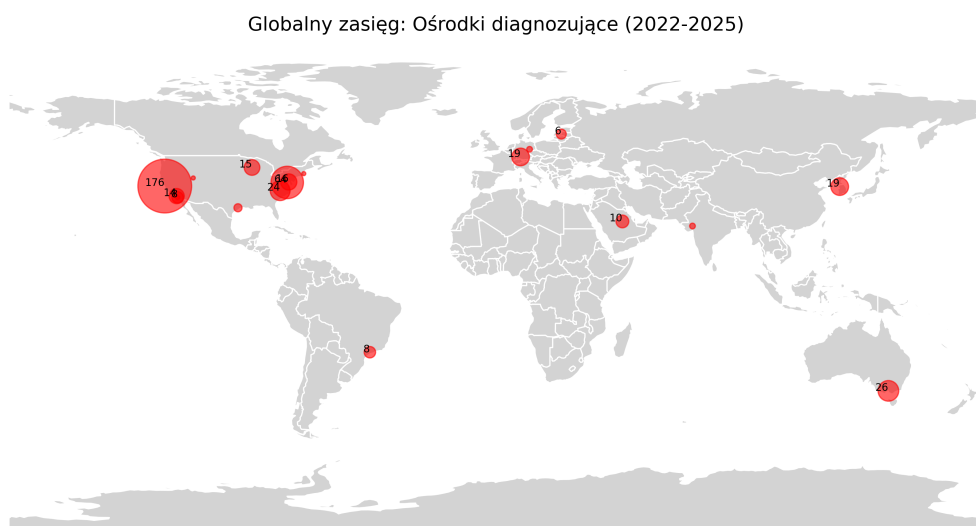


Figure 3: Globalny zasięg ośrodków diagnostycznych

5 Statystyki (2022-2025)

Tabela przedstawia liczbę wariantów sklasyfikowanych jako Pathogenic lub Likely Pathogenic w bazie ClinVar w okresie 2022-2025.

Gen	Liczba zgłoszeń P/LP (2022-2025)
<i>TANGO2</i>	90
<i>PGM3</i>	89
<i>TRIP12</i>	78
<i>TBX4</i>	61
<i>ACTG2</i>	59
<i>FOXF1</i>	36

<i>PRUNE1</i>	29
<i>VARs1</i>	25
<i>CORO1A</i>	24
<i>MIPEP</i>	23
<i>PSMD12</i>	18
<i>FGF10</i>	16
<i>DHX37</i>	16
<i>COPA</i>	13
<i>ANKLE2</i>	12
<i>DVL1</i>	11
<i>SOHLH1</i>	9
<i>RDH11</i>	8
<i>TUBGCP2</i>	7
SUMA	624