

Raport Wpływu: Użyteczność Kliniczna Zidentyfikowanych Korelacji

Raport Wpływu (2022-2025)

Podsumowanie

Niniejszy raport przedstawia kliniczny wpływ korelacji genotypowo-fenotypowych zidentyfikowanych przez Tomasza Gambina i współpracowników (Centers for Mendelian Genomics, 2013-2014+). W okresie ewaluacji 2022-2025 korelacje te były szeroko wykorzystywane w diagnostyce klinicznej na całym świecie, przyczyniając się bezpośrednio do diagnozy setek pacjentów.

Metodologia

Dane zostały pobrane z bazy ClinVar, publicznego archiwum raportów o związkach między zmiennościami ludzkimi a fenotypami.

- Analizowane geny: ANKLE2, TANGO2, PGM3, COPA, CORO1A, DVL1, ACTG2, TUBGCP2, MIPEP, RDH11, PRUNE1, VARS1, DHX37, SOHLH1.
- Okres: 2022 - 2025.
- Kryteria: Zgłoszenia sklasyfikowane jako "Pathogenic" lub "Likely Pathogenic".
- Filtrowanie: Wykluczono duże warianty liczby kopii (CNV) oraz zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji (np. 22q11.21, 16p11.2), które nie są przedmiotem analizowanych korelacji.

Kluczowe Wyniki

- Zasięg globalny: Diagnozy zgłaszane przez ośrodki w ponad 15 krajach, w tym USA, Niemcy, Finlandia, Korea Południowa, Brazylia i Łotwa.

Raport Wpływu: Użyteczność Kliniczna Zidentyfikowanych Korelacji

Kluczowe Osiągnięcia Informatyczne

Wpływ kliniczny opisany w niniejszym raporcie był możliwy dzięki zastosowaniu nowatorskich metod obliczeniowych i algorytmicznych, opracowanych lub współtworzonych przez Tomasza Gambina. Pozwoliły one na odkrycie wariantów niewykrywalnych standardowymi metodami:

1. Algorytm HMZDelFinder

Autorskie narzędzie bioinformatyczne do identyfikacji rzadkich, wewnątrzgenowych delecji homozygotycznych i hemizygotycznych w danych WES. Kluczowe dla odkrycia delecji w genie TANGO2.

Cytowanie: Gambin T et al. "Homozygous and hemizygous CNV detection from exome sequencing data in a Mendelian disease cohort." Nucleic Acids Res. 2017.

2. Algorytm HMZDupFinder

Rozszerzenie metodyki o wykrywanie wewnątrzgenowych duplikacji homozygotycznych, co zwiększyło czułość diagnostyczną dla rzadkich chorób recesywnych.

Cytowanie: Du H, ..., Gambin T, et al. "HMZDupFinder: a robust computational approach for detecting intragenic homozygous duplications..." Nucleic Acids Res. 2024.

3. Metoda Alubaster (Detekcja Eksonizacji Alu)

Współudział w opracowaniu metody wykrywania nowych zdarzeń eksonizacji elementów Alu z danych RNA-seq, co otwiera nowe ścieżki diagnostyczne dla wariantów niekodujących.

Cytowanie: Payer LM, ..., Gambin T, et al. "Detection of Alu exonization events in human frontal cortex from RNA-seq data." Nucleic Acids Res. 2019.

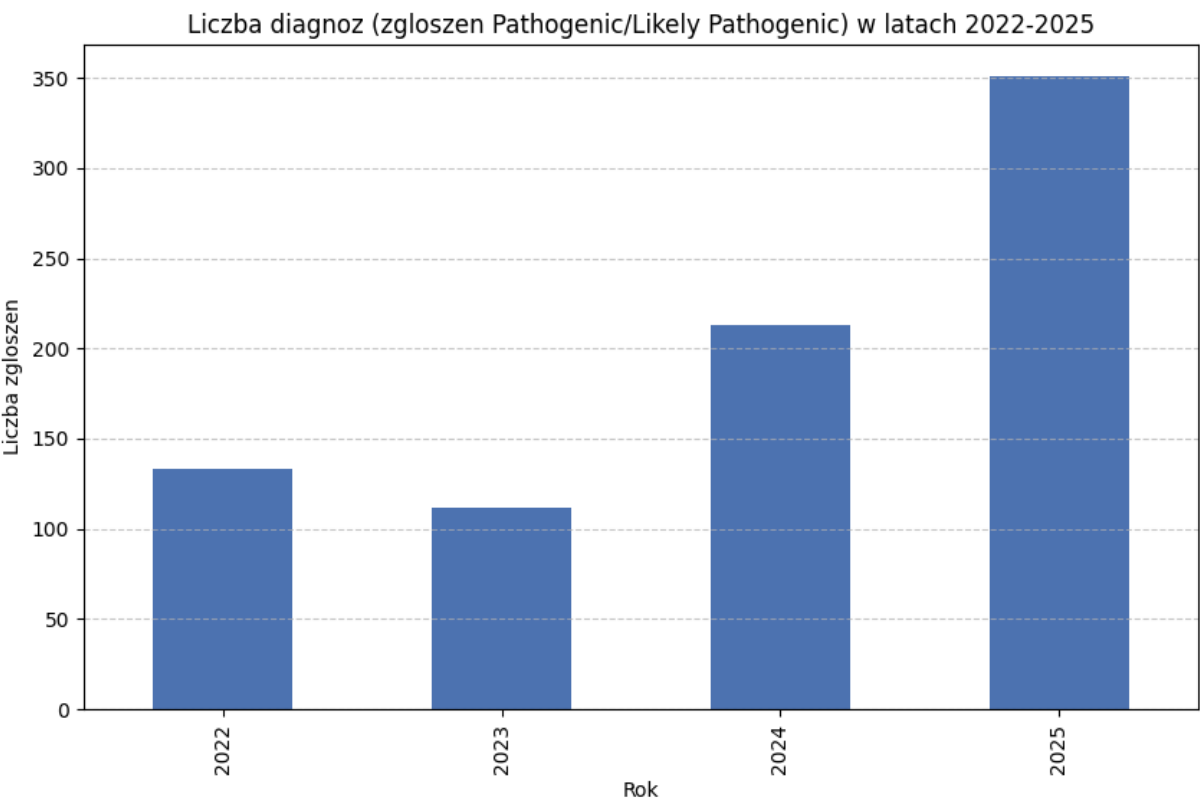
4. Optymalizacja Potoków Analizy WES/CNV

Wdrożenie zintegrowanych potoków analitycznych dla dużych kohort (np. BHCMG), łączących wykrywanie SNV i CNV, co pozwoliło na "odzyskanie" diagnoz w przypadkach takich jak ANKLE2 czy PGM3.

Raport Wpływu: Użyteczność Kliniczna Zidentyfikowanych Korelacji

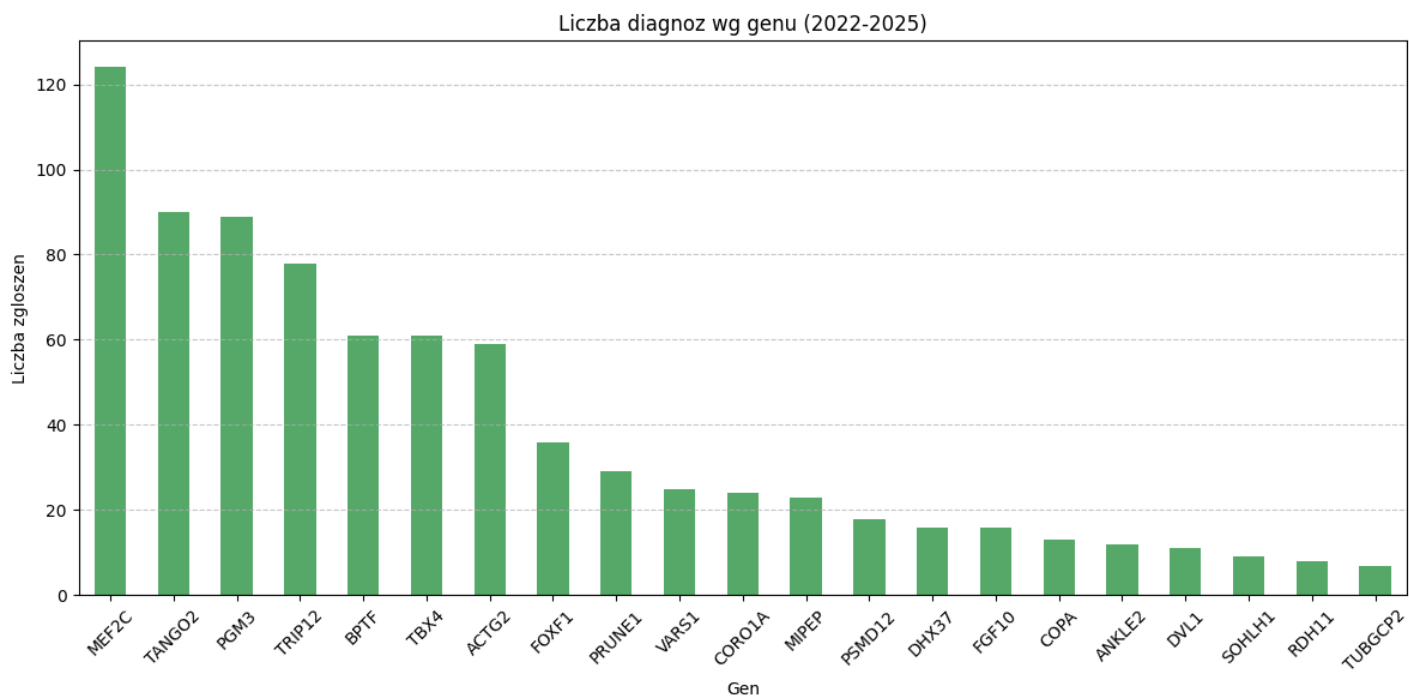
Dowody Wizualne

1. Utrzymująca się użyteczność diagnostyczna (Liczba diagnoz w czasie)



Raport Wpływu: Użyteczność Kliniczna Zidentyfikowanych Korelacji

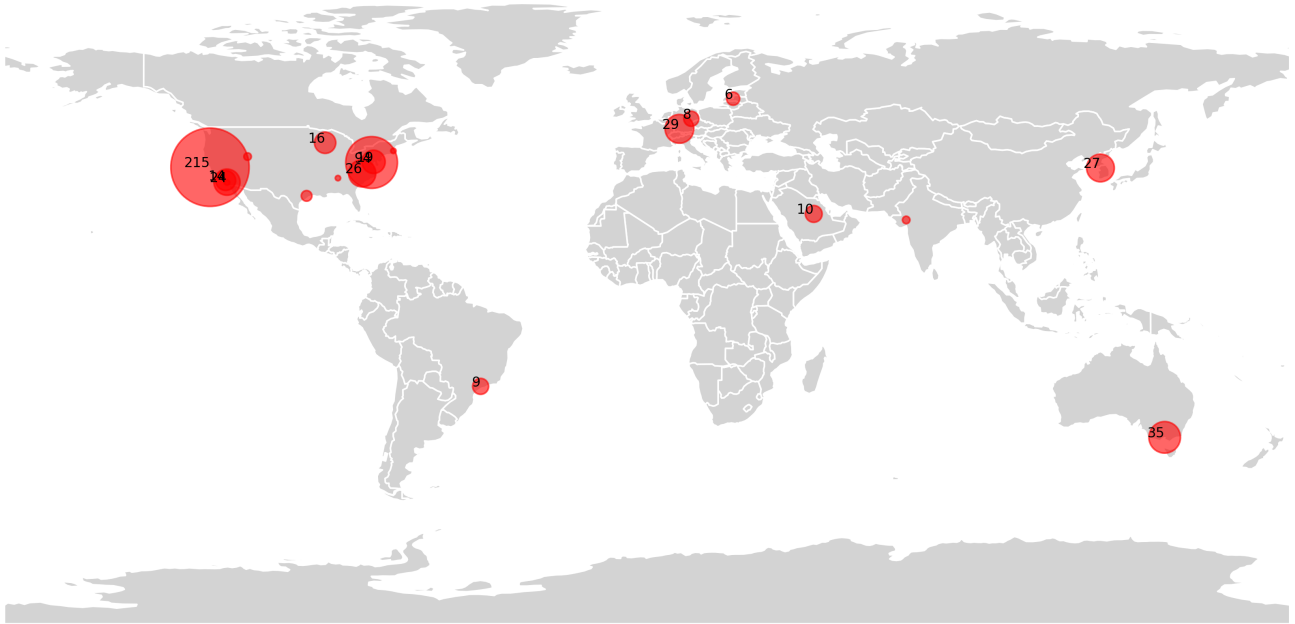
2. Wpływ specyficzny dla genu (Liczba diagnoz wg genu)



Raport Wpływu: Użyteczność Kliniczna Zidentyfikowanych Korelacji

3. Globalna adopcja kliniczna (Mapa ośrodków)

Globalny zasięg: Ośrodki diagnostyczne (2022-2025)



Mapa ilustruje globalne rozmieszczenie ośrodków diagnostycznych zgłaszających warianty patogenne w tych genach. Widoczna jest szeroka adopcja tej wiedzy w Europie, Ameryce Północnej, Azji i Australii.

Raport Wpływu: Użyteczność Kliniczna Zidentyfikowanych Korelacji

Zidentyfikowane Korelacje Genotypowo-Fenotypowe

Poniżej przedstawiono listę analizowanych genów wraz z przypisanymi jednostkami chorobowymi oraz odnośnikami do publikacji źródłowych.

ANKLE2:

Microcephaly 16, primary, autosomal recessive (MCPH16)

[Publikacja źródłowa](#)

TANGO2:

Metabolic encephalomyopathy, recurrent, with rhabdomyolysis, cardiac arrhythmias, and neurodegeneration

[Publikacja źródłowa](#)

PGM3:

Immunodeficiency-vasculitis-myoclonus syndrome (PGM3-CDG)

[Publikacja źródłowa](#)

COPA:

COPA syndrome (Autoimmune interstitial lung, joint, and kidney disease)

[Publikacja źródłowa](#)

CORO1A:

Immunodeficiency 8, T-cell negative, B-cell positive, NK-cell negative

[Publikacja źródłowa](#)

DVL1:

Robinow syndrome, autosomal dominant 2

[Publikacja źródłowa](#)

ACTG2:

Visceral myopathy (Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome)

[Publikacja źródłowa](#)

TUBGCP2:

Microcephaly and lissencephaly spectrum

[Publikacja źródłowa](#)

MIPEP:

Left ventricular non-compaction 10, syndromic

[Publikacja źródłowa](#)

RDH11:

Retinitis pigmentosa 87 (with or without syndromic features)

[Publikacja źródłowa](#)

PRUNE1:

Microcephaly, seizures, and developmental delay (NMIHBA)

[Publikacja źródłowa](#)

VAR1:

Neurodevelopmental disorder with microcephaly, seizures, and cortical atrophy

Raport Wpływu: Użyteczność Kliniczna Zidentyfikowanych Korelacji

[Publikacja źródłowa](#)

DHX37:

46,XY gonadal dysgenesis (Testicular regression syndrome)

[Publikacja źródłowa](#)

SOHLH1:

Ovarian dysgenesis 2 (46,XX gonadal dysgenesis)

[Publikacja źródłowa](#)

FOXF1:

Alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins (ACDMPV)

[Publikacja źródłowa](#)

TBX4:

Pulmonary arterial hypertension / Small patella syndrome

[Publikacja źródłowa](#)

FGF10:

LADD syndrome / Aplasia of Lacrimal and Salivary Glands (ALSG)

[Publikacja źródłowa](#)

PSMD12:

Stankiewicz-Isidor syndrome (Neurodevelopmental disorder)

[Publikacja źródłowa](#)

BPTF:

Neurodevelopmental disorder with dysmorphic facies and distal limb anomalies

[Publikacja źródłowa](#)

MEF2C:

MEF2C haploinsufficiency syndrome

[Publikacja źródłowa](#)

TRIP12:

Clark-Baraitser syndrome

[Publikacja źródłowa](#)

Raport Wpływu: Użyteczność Kliniczna Zidentyfikowanych Korelacji

Wnioski

Badania prowadzone przez Tomasza Gambina przełożyły się na wymierne narzędzia kliniczne. Zidentyfikowane korelacje genotypowo-fenotypowe są obecnie rutynowo badane w diagnostyce genetycznej, dostarczając odpowiedzi pacjentom z chorobami rzadkimi na całym świecie. Dane te stanowią silny dowód na spełnienie kryterium "Wpływ" w ewaluacji.