

საქართველოში სარძევე ჯირკვლის კიბოს გამომწვევი მემკვიდრული მუტაციების ეპიდემიოლოგიური კვლევა პრეციზიული გენეტიკური ტესტირების დასაწერად

პროექტის მიმოხილვა

თანამედროვე პრეციზიული მედიცინა, დაავადებათა პროფილაქტიკის და მკურნალობის მეთოდებისა და სამკურნალო პრეპარატების შერჩევისას, ინდივიდუალური პაციენტის გენეტიკურ თავისებურებებს ითვალისწინებს. ეს მიდგომა, თავისთავად ეფუძნება პაციენტის გენეტიკური თავისებურებების წინასწარ შესწავლას, რაც განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს ისეთი გენეტიკური დაავადებების შემთხვევაში, როგორიცაა, მაგალითად, ავთვისებიანი სიმსივნეები. გენეტიკური დაავადებები ხშირად მემკვიდრულ ხასიათს ატარებს და შესაბამისად, შესაძლოა გარკვეული ოჯახის წარმომადგენლებსა და უფრო მეტიც, გარკვეულ ეთნიკურ ჯგუფებში დამახასიათებელი გენეტიკური მუტაციები გვხვდებოდეს. დამახასიათებელი მუტაციები განსაკუთრებით ხშირია მცირე ეთნოსების შემთხვევაში. ამ ფენომენს “founder effect”-ს უწოდებენ და იმით ხსნიან, რომ გარკვეულ ეთნოსთა წინაპრებს ინდივიდუალთა ძალზე მცირერიცხოვანი ჯგუფები ქმნიდა და ამის შედეგად, მათი ყველა შთამომავალი უპირატესად საერთო წინაპართათვის დამახასიათებელი ვიწრო გენეტიკური პოლიმორფიზმების მატარებელია.

სარძევე ჯირკვლის კიბო ავთვისებიანი სიმსივნური დაავადებების ყველაზე გავრცელებული ფორმაა ევროპული პოპულაციის ქალებს შორის. წლიურად მსოფლიოში ამ სიმსივნის დიაგნოსტიკა ხდება 1.300.000 ქალში, ხოლო 450.000 ქალი იღუპება. საქართველოში ეროვნული მონაცემების მიხედვით 2014 წელს ქალთა ონკოლოგიური ავადობის სტრუქტურაში პირველ ადგილზე იყო ძუძუს კიბო (მაჩვენებელი 100.000 ქალზე 52) (www.ncdc.ge/Handlers/GetFile.ashx?ID=9e2f4b53-41bc-4585). მხოლოდ 2015 წელს სარძევე ჯირკვლის კიბოს 2000-მდე შემთხვევა დაფიქსირდა (<https://www.allnews.ge/.../150443>), თუმცა აშკარად ჩანს მატების ტენდენცია, ისე რომ რეალურად ეს მაჩვენებელი შესაძლოა წლიურად 4500-ს აღემატებოდეს (<https://mkurnali.ge/onkologia/2944-sardzeve-jirkvli-kibo.html>).

ქალებში სიცოცხლის განმავლობაში სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების საშიშროება 10%-ს აჭარბებს, აქედან დაახლოებით 10%-ში დაავადება მემკვიდრეობითი ხასიათისაა (The Cancer Genome Atlas Research Network 2011; The Cancer Genome Atlas Network 2012). მემკვიდრეობითი ფორმა უაღრესად საშიშია. დღეისათვის ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარებას BRCA1 და BRCA2 გენების მუტაციები უწყობს ხელს და რომ კიბოს განვითარების ალბათობა ამ

გენებში ნაპოვნი მუტაციების ტიპზეა დამოკიდებული. მუტაციები BRCA1 და BRCA2 გენებში სარძევე ჯირკვლის კიბოს მემკვიდრეობითი ფორმების ყველაზე ხშირი მიზეზია. ჯამურად ამ გენებში 3800-მდე მუტაციაა რეგისტრირებული, მაგრამ ამათგან დაავადებასთან მხოლოდ გარკვეული, მაღალი სიხშირით ნაპოვნი მუტაციებია ასოცირებული. მაგალითად, აშკენაზი ებრაელებში გვხვდება სარძევე ჯირკვლის კიბოსთან დაკავშირებული სამი მუტაცია (BRCA1 c.68_69delAG, c.5266dupC და BRCA2 c.5946delT), რომელიც შეადგენს ყველა ამ დაავადებასთან დაკავშირებული მუტაციების 98–99%-ს. შესაბამისად, აშკენაზი ებრაელებში ამ სამი მუტაციის უპირატესი დამემკვიდრების შემთხვევასთან გვაქვს საქმე და ამ გარემოებიდან გამომდინარე, აშკენაზი ებრაელებისათვის ამ მუტაციების სკრინინგი დღეს ჩვეულებრივი კლინიკური პრაქტიკაა. ლიტვის პოპულაციისათვის BRCA1 გენის ორი მუტაცია (c.5266dupC და c.4035delA) შეადგენს ყველა ამოცნობილი მუტაციის 80% -ზე მეტს. ფინეთის მოსახლეობაში კი სამეტი მუტაცია (6 BRCA1 გენში და 7 BRCA2 გენში) შეადგენს ყველა ამოცნობილი მუტაციის ძირითად მასას (დაახლოებით 84 %). ესპანეთის მოსახლეობაში BRCA1 გენის ხუთი მუტაცია (c.187-188delAG [p.Q23fs], c.330A > G, [p.64-71del], c.5236G > A [p.G1706A], c.5242C > A [p.A1708E], c.589-590delCT [p.S157X]) შეადგენს BRCA1 გენის ყველა მუტაციის 46.6 %-ს და ოთხი მუტაცია BRCA2 გენში (c.3036-3039delACAA [p.K936fs], c.6857-6858delAA [p.E2210fs], c.9254-9258del5 [p.Y3009fs], c.9538-3539delAA [p.K3104fs]) შეადგენს ამ გენის ყველა მუტაციის 56.6 %-ს. ამ მონაცემების საფუძველზე შემუშავებულ იქნა ესპანური პოპულაციისათვის შესაფერისი იაფი სკრინინგის ტესტი.

ზემოთ მოყვანილი ფაქტები ცხადყოფს, რომ ჯერ ერთი, გენეტიკური პოლიმორფიზმის გამოკვლევა საყოველთაოდ მიღებული და ფართოდ გავრცელებული პრაქტიკაა ცივილიზებულ ქვეყნებში და მეორე, რომ ეს გამოკვლევები საფუძვლად ედება მოსახლეობისათვის შეღავათიანი და ქვეყნის სამედიცინო მომსახურებისათვის უპრიანი საყოველთაო ტესტების შექმნასა და დანერგვას. ამ სახის ტესტირებით ხდება მკურნალობის სქემის დაზუსტება, რაც აუმჯობესებს ინდივიდუალური პაციენტის მკურნალობის ხარისხს და ამას გარდა, მიიღწევა დადებითი ეკონომიკური ეფექტიც, რადგან ცნობილია დამოკიდებულება BRCA1/2 გენების გარკვეულ მუტაციებსა და კიბოს განვითარების ალბათობას შორის. ეს ცოდნა მკურნალობის სქემის ოპტიმიზაციის და დაკავშირებულ ხარჯების შემცირების საშუალებას იძლევა. ამრიგად, BRCA1/2 გენებში მუტაციის მატარებლების ამოცნობა აღიარებული სადიაგნოსტიკო პროცედურაა, რომლის მნიშვნელობაც კლინიკისათვის სულ უფრო მეტად იზრდება. უფრო მეტიც, დღეისათვის უკვე არსებობს BRCA1/2 გენებში მუტაციების მატარებელ ადამიანებთან პრევენციული მუშაობის ჩამოყალიბებული პროტოკოლები, რაც კიდევ უფრო ამცირებს ამ დაავადებასთან ბრძოლის ხარჯებს. მუტაციების მატარებელთა იდენტიფიკაცია საშუალებას იძლევა მოხდეს დაავადების განვითარების საგრძნობი

შეფერხება როგორც ცხოვრების სტილის და გარემოს გამიზნული მოდიფიკაციის, ისე ქემოპრევენციისა და ქირურგიული პრევენციის გზით. ჩვეულებრივ, გადანეშვითობა გენეტიკური ტესტირების საჭიროების შესახებ შემდეგი გარემოებების გათვალისწინებით მიიღება:

- თუ სარძევე ჯირკვლის კიბოს დიაგნოზი დასმულია 50 წლამდე ასაკში;
- თუ რეგისტრირებულია ორივე სარძევე ჯირკვლის კიბო;
- თუ რეგისტრირებულია სარძევე ჯირკვლისა და საკვერცხის კიბო ერთსა და იმავე პაციენტში ან ერთ ოჯახში;
- თუ რეგისტრირებულია ორი ან მეტი ტიპის კიბო, რომელიც შეიძლება დაკავშირებული იყოს BRCA1/2-ს მუტაციებთან ოჯახის ერთსა და იმავე წევრში;
- თუ სარძევე ჯირკვლის კიბოს შემთხვევა რეგისტრირებულია მამაკაცში;
- თუ პაციენტი ეთნიკურად მიეკუთვნება აშკენაზი ებრაელების ჯგუფს.

პროექტის მიზანი

დღესდღეობით საქართველოს მოსახლეობაში ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევა სარძევე ჯირკვლის კიბოსთან დაკავშირებული BRCA1/2 გენების ყველაზე ხშირი (ტიპური) მუტაციების გამოსავლენად არ ჩატარებულა, ნაწილობრივ ტექნიკური ბაზის სიმწირის გამო და ნაწილობრივ კი იმიტომ, რომ დაკავშირებული ხარჯები სამედიცინო დაზღვევის მიერ არ იფარება. შესაბამისად, ინფორმაცია BRCA1/2 გენების მუტაციების სიხშირისა და ხასიათის შესახებ არ არსებობს, ეს ინფორმაცია კი აუცილებელია საქართველოს მოსახლეობისათვის შესაფერისი გენეტიკური ტესტის შესაქმნელად და სწორედ ეს არის ამ პროექტის მიზანი. BRCA1 და BRCA2 გენებში მუტაციების გენეტიკურ ტესტის შემუშავებას დიდი მნიშვნელობა ექნება სარძევე ჯირკვლის კიბოს დროული პროფილაქტიკისა და შედეგიანი მკურნალობისათვის. ფართო სამეცნიერო კვლევის ჩატარება ჩვენს მოსახლეობაში BRCA1/2 გენების ყველაზე ხშირი მუტაციებს გამოვლენის მიზნით, უაღრესად მნიშვნელოვანი ნაბიჯი იქნება საქართველოში სარძევე ჯირკვლის კიბოს მემკვიდრეობით ფორმებთან ბრძოლის შედეგიანობისა და პაციენტთა სიცოცხლის ხარისხის ამაღლების გზაზე. ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევის შედეგად მიღებული ინფორმაცია დაგვეხმარება შევქმნათ ქართული პოპულაციისათვის შესაფერისი, ზედმინევნით ზუსტი, იაფი, სწრაფი და ხარისხიანი გენეტიკური ტესტი. კვლევის საბოლოო მიზანია BRCA1/2 გენების ტიპური მუტაციების გამოვლენის მეშვეობით სათანადოდ შერჩეული “სკრინინგის პანელის” შექმნა, რომელიც საფუძვლად დაედება საქართველოში სარძევე ჯირკვლის კიბოს მემკვიდრეობითი ფორმების დიაგნოსტიკას და აქედან გამომდინარე, პრეციზიული მკურნალობის მალევე ფექტური სქემების შემუშავებას.

კვლევის მეთოდი

სიმსივნურ დაავადებებთან დაკავშირებული გენური მუტაციების გამოსავლენად შექმნილია სპეციალური პანელები, რომელიც კომერციულადაც იწარმოება. არსებობს სპეციალური პანელები BRCA1/2 გენების გამიზნული ანალიზისათვისაც. აღსანიშნავია, რომ ასეთი პანელები ხშირად ისეთ გენთა ჯგუფების ანალიზს ითვალისწინებს, რომელთა ცვლილებებიც მაღალი ალბათობით გვხვდება გარკვეული ტიპის სიმსივნეში. მაგალითად, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებში BRCA1/2 გარდა ხშირად ტარდება აგრეთვე PALB2, ATM, CHEK2, NBN, BARD1, GATA3, RB1, MLL3, MAP3K1 და CDKN1B გენების ანალიზი (The Cancer Genome Atlas Network 2012; Couch et al. 2014; Kanchi et al. 2014; Rosenthal et al. 2017). არსებობს სარძევე კიბოს რისკის ამამალლებელი სხვა გენებიც (TP53, PTEN, STK11, და CDH1), რომელთა მუტაციები ასოცირებულია აგრეთვე სხვადასხვა მემკვიდრულ გენეტიკურ სინდრომებთან (FitzGerald et al. 1998; Hearle et al. 2006; Schrader et al. 2008; Gonzalez et al. 2009; Walsh et al. 2010). რადგანაც საქართველოში ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევისათვის საჭირო ბაზა ჯერ კიდევ ჩამოყალიბების პროცესშია, დასაწყისისათვის ამ პროექტში მხოლოდ BRCA1/2 გენების ანალიზით შემოვიფარგლებით, იმ რწმენით რომ წარმატებული საწყისი გამოკვლევა მისი შემდგომი განვრცობა-გაღრმავების საშუალებას მოგვცემს.

BRCA1 და BRCA2 გენების მუტაციების გამოვლენა სტანდარტულად ხორციელდება სენგერის მეთოდით მაკოდირებელი უბნების დნმ-ის სეკვენირებით, მაგრამ ეს მეთოდი ფრიად შრომატევადია, დიდ დროს მოითხოვს და ძალზე ძვირია. გარდა ამისა, შეუძლებელია სენგერის მეთოდით პაციენტთა დიდი ჯგუფების ერთდროულად გამოკვლევა (მაგალითად, ყველა იმ რეგისტრირებული პაციენტისა, ვისაც აქვს მკერდის ან საკვერცხის კიბო და ასევე, მათი უახლოესი ნათესავებისა). ამჟამად საუკეთესო არჩევანი ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევის ჩასატარებლად უახლესი NGS (Next Generation Sequencing) მეთოდია, რომელიც მაღალი წარმადობითა და შედარებით დაბალი ღირებულებით გამოირჩევა.

- დიდი წარმადობა: სენგერის სეკვენატორზე (მაგალითად, კაპილარულ სეკვენატორ 3500-ზე) ერთი ადამიანის BRCA1/2 გენების ანალიზს სჭირდება ერთი დღე-ღამე. იგივე დროში NGS სეკვენატორზე შეიძლება ჩატარდეს 96 ადამიანის BRCA1/2 გენების ანალიზი.
- დაბალი თვითღირებულება: მაგალითად, სარძევე ჯირკვლის კიბოს მემკვიდრეობითი ფორმების სკრინინგისას BRCA1/2 გენების სენგერის მეთოდით სეკვენირებისათვის საჭირო რეაქტივების თვითღირებულება შეადგენს 1500 აშშ დოლარს, ხოლო NGS მეთოდით სეკვენირებისათვის კი მხოლოდ 300 აშშ დოლარს.

პროექტში გამოიზრუნა BRCA1/2 გენების სეკვენირება AmpliSeq ტექნოლოგიით S5 ხელსაწყოზე (Thermo Fisher Scientific), რასაც თან დაერთვის მიღებული მონაცემების ბიოინფორმატიკული ანალიზი საგანგებოდ შემუშავებული პროგრამული ალგორითმების საშუალებით. კერძოდ, ბიოინფორმატიკული ანალიზი მდგომარეობს გამოვლენილი, საქართველოს მოსახლეობისათვის ტიპური მუტაციების შედარებაში მონაცემთა საერთაშორისო ბაზებში არსებული BRCA1/2 გენების ყველა არსებულ მუტაციასთან. რადგან NGS-ი მასობრივი და პარალელური სეკვენირების მეთოდია, მიღებული მონაცემების ვალიდირებისთვის საჭირო იქნება სინჯების გარკვეული რაოდენობის (სავარაუდოდ 10%) გადამოწმება სენგერის სეკვენირების მეთოდით. გენეტიკის ეროვნული ლაბორატორიის განკარგულებაშია როგორც S5 ხელსაწყო NGS-ისთვის, ისე სენგერის სეკვენატორი (Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer). აღსანიშნავია, რომ BRCA1 და BRCA2 გენებში ნაპოვნია აგრეთვე პათოგენური დიდი სტრუქტურული ცვლილებები. ასეთი ცვლილებების დასადგენად დაგჭირდება დამატებით MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) ანალიზების ჩატარება. გენეტიკის ეროვნულ ლაბორატორიას გააჩნია ხელსაწყო MLPA ანალიზების ჩატარებისათვის (Quantstudio 12). MLPA ანალიზები NGS ანალიზებთან ერთად სრულყოფილ ინფორმაციას მოგვანდის საქართველოში სარძევე ჯირკვლის სკრინინგის ეფექტური მეთოდის დასანერგად.

ქართულ პოპულაციაში BRCA1/2 გენების ყველაზე ხშირი მუტაციების სტატისტიკურად სანდო გამოვლინებისათვის საჭიროა 500 შერჩეული ადამიანის გამოკვლევა მაინც, რომელთაც უნდა ჩაუტარდეს BRCA1 და BRCA2 გენების ეგზონების და ეგზონების მიმდებარე უბნების სეკვენირება. გამოკვლეულთა ერთ ნაწილს უნდა შეადგენდნენ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნით დიაგნოსტირებული პაციენტები. ამ უკანასკნელთა შორის უნდა გამოცალკევდეს იმ პაციენტთა ჯგუფი, რომელთა ოჯახებშიც, ან ახლო ნათესავებში, სარძევე ჯირკვლის კიბოა რეგისტრირებული. გამოკვლეულთა მეორე ნაწილს უნდა შეადგენდეს პაციენტთა ჯგუფის შესაბამისი ასაკის ჯანმრთელი ქალები (პრობანდები), მესამე ნაწილს კი ისეთი ქალები, რომელთა ოჯახებსა და ახლო ნათესაობაში ავთვისებიანი სიმსივნეები არ არის რეგისტრირებული (კონტროლი):

- ა) 200 სარძევე ჯირკვლის კიბოთი დიაგნოსტირებული ქალი; ეს ჯგუფი სავარაუდოდ მოიცავს აგრეთვე ქალებს, რომელთა ოჯახებსა და ახლო ნათესაობაში ავთვისებიანი სიმსივნეებია რეგისტრირებული.
- ბ) 200 შესაბამისი ასაკის ჯანმრთელი ქალი (პრობანდები).
- გ) 100 ქალი, რომელთა ოჯახებსა და ახლო ნათესაობაში ავთვისებიანი სიმსივნეები არ არის რეგისტრირებული (კონტროლი).

ყველა პრობანდი და პაციენტი ინფორმირებული უნდა იყოს ღონისძიების მიზნისა და დანიშნულების შესახებ და ყველამ უნდა განაცხადოს თანხმობა გამოკვლევაზე. გამოკვლევა აპრობირებული უნდა იყოს საქართველოს ჯანმრთელობის სამინისტროს ეთიკის კომიტეტის მიერ.

ექსპერიმენტული პროცედურის მოკლე აღწერა

- აღებული იქნება ჯანმრთელი და სარძევე ჯირკვლის კიბოთი დიაგნოსტიკური ქალების პერიფერიული სისხლის სინჯები
- სინჯებიდან მოხდება ღნმ-ის ექსტრაქცია და მისი კონცენტრაციის განსაზღვრა
- NGS-ანალიზისათვის მოხდება ღნმ-ის მულტიპლექსური ამპლიფიკაცია
- შეიქმნება თვითოეული სინჯისთვის ცალ-ცალკე ბიბლიოთეკები Ampliseq სეკვენირებისათვის
- მოხდება ბიბლიოთეკების გაერთიანება და გასუფთავება მინარევებისაგან
- გაერთიანებული ბიბლიოთეკები ჩაიტვირთება სეკვენირების Chip-ზე
- სეკვენირება ჩატარდება S5 ხელსაწყოზე
- მონაცემების დამუშავება მოხდება Torrent სერვერზე Ion Torrent Suite Software-ს მეშვეობით
- მუტაციების ანალიზი განხორციელდება Ion Reporter Server System (Life Technologies) დახმარებით

მონაცემთა ინტერპრეტაცია მოხდება შემდეგი კრიტერიუმების მიხედვით:

- BRCA1 და BRCA2 გენების თანმიმდევრობები შედარდება პაციენტებს, პრობანდებსა და საკონტროლო ჯგუფებს შორის
- შეიქმნება მუტაციური პროფილი თვითოეული ჯგუფისათვის
- გამოვლენილი იქნება “founder” მუტაციები და შედარდება მათი სიხშირე პაციენტებსა და პრობანდებში
- მოხდება BRCA1 და BRCA2 გენების დიდი სტრუქტურული ცვლილებების რეგისტრაცია
- მოხდება იშვიათი მუტაციების ვალიდაცია სენგერის სეკვენირების მეთოდით
- მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით შეიქმნება შესაფერისი სადიაგნოსტიკო პანელი ქართული პოპულაციისათვის

BRCA1/2-ს გენეტიკური ტესტის მნიშვნელობა

- ტესტის გამოყენება შეიძლება მთელ ქვეყანაში საყოველთაო სკრინინგისათვის - სარძევე ჯირკვლების კიბოს მემკვიდრეობითი ფორმების გამოსავლენად და უკეთ გასაკონტროლებლად, აგრეთვე მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდის ასარჩევად.
- ეგრეთ წოდებული “founder” მუტაციების გამოაშკარავება საშუალებას მოგვცემს მომავალში მთლიანი გენების სეკვენირების ნაცვლად,

შემოვიფარგლოთ მხოლოდ სპეციფიკური გენური უბნების ანალიზით, რაც მნიშვნელოვნად გააიაფებს ტესტს.

- ახალი კრიტიკული მუტაციებისა და მათი ვალიდაციის შემთხვევაში, მოპოვებულ იქნება მნიშვნელოვანი ინფორმაცია ქართული პოპულაციისათვის სპეციფიკური, ზუსტი და ეფექტური გენეტიკური ტესტირების პანელების შესაქმნელად.
- BRCA1/BRCA2 -ს ტესტი დაეხმარება იმ პაციენტებს, რომელთაც გადატანილი აქვთ მკერდის კიბო იმის გაცნობიერებაში, რომ საჭიროა გამოკვლევების რეგულარული ჩატარება დაავადების განმეორებითი შემთხვევის დროული გამოვლენისათვის.
- დროული გენეტიკური ტესტირება დიაგნოზის დასმის შემდეგ დიდად დაეხმარება როგორც ქირურგიული ჩარევის (მაგ. მასტექტომია), ისე ქიმიოთერაპიის შერჩევას.
- კიბოგადატანილ პაციენტში BRCA1/2-ს ტესტის დადებითი შედეგის შემთხვევაში მოწმდებიან პაციენტის ნათესავები. სისხლით ნათესავებში მუტაციის არსებობის ანალიზი საშუალებას იძლევა გამოვლინდნენ ოჯახის ის წევრები, რომელთაც ემუქრებათ დაავადება.
- გაჩნდება პროფილაქტიკური ქირურგიული ოპერაციების ჩატარების შესაძლებლობა მუტაციის მატარებლებში სარძევე ჯირკვლის/საკვერცხის კიბოს განვითარების საშიშროების შესამცირებლად
- სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების საშიშროების მატარებელ პაციენტებში (BRCA1/2 გენებში მუტაციების მატარებელ ქალებში) ექიმი-გენეტიკოსის კონსულტაციის შედეგად შეიძლება გაიცეს რეკომენდაცია პროფილაქტიკისათვის ისეთი პრეპარატების მიღებისა, რომლებიც ამცირებს სარძევე ჯირკვლის კიბოს წარმოქმნის საშიშროებას.

პროექტის ხანგრძლივობა (2 წელი)

თვე 0-18: სინჯების მიღება, შენახვა

თვე 3-18: ღნმ-ის ექსტრაქცია, BRCA1/2 ანალიზი, ბიბლიოთეკების შექმნა,

მუტაციების იდენტიფიკაცია, მონაცემთა დაგროვება

თვე 6-20: მუტაციური “პროფილების” შექმნა

თვე 12-24: პაციენტების, პრობანდების და კონტროლის შედარებითი ანალიზი

თვე 15-24: “founder” მუტაციების ანალიზი, დიდი სტრუქტურული ცვლილებების და

ახალი იშვიათი მუტაციების ანალიზი

თვე 18-24: ახალი სკრინინგის პანელების შექმნა