

Клинические эффекты моногенной дупликации Xp11.4 с вовлечением гена TSPAN7

Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А., Беляева Е.О., Салюкова О.А., Фонова Е.А., Лопаткина М.Е., Дроздов Г.В., Федотов Д.А., Лебедев И.Н.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
634050, г.Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10

Моногенная микродупликация *TSPAN7* часто классифицируется либо как перестройка с неясной клинической значимостью, либо как условно патогенная. При этом у гемизиготных носителей кроме нарушений интеллектуального развития и/или аутизма, наблюдаются и дисморфии, что характерно для синдромальных форм интеллектуальной недостаточности. В настоящей работе мы анализировали патогенетическую роль микродупликации в формировании клинического фенотипа XLID у двух пациентов. Результаты работы позволяют предположить, что внутригенная дупликация *TSPAN7* является патогенной и имеет тенденцию к формированию у гемизиготных носителей синдромальной формы XLID.

Ключевые слова: нарушения интеллектуального развития, X-сцепленная интеллектуальная недостаточность, моногенная микродупликация, ген *TSPAN7*.

Для цитирования: Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А., Беляева Е.О., Салюкова О.А., Фонова Е.А., Лопаткина М.Е., Дроздов Г.В., Федотов Д.А., Лебедев И.Н. Клинические эффекты моногенной дупликации Xp11.4 с вовлечением гена *TSPAN7*. *Медицинская генетика* 2021; 20(9): 45-47.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.09.45-47

Автор для корреспонденции: Толмачева Е. Н.; e-mail: katetolmacheva35@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта РФФИ № 21-65-00017, <https://rscf.ru/project/21-65-00017/>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила: 25.09.2021.

Clinical effects of single-gene duplication of Xp11.4 involving the TSPAN7 gene

Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A., Belyaeva E.O., Salyukova O.A., Fonova E.A., Lopatkina M.E., Drozdov G.V., Fedotov D.A., Lebedev I.N.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
10 Naberejnaya Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

Single-gene microduplication of the *TSPAN7* gene is often classified as either a rearrangement of uncertain clinical significance or likely pathogenic, although other clinical features are often observed in hemizygous carriers in addition to intellectual disability or autism. This is characteristic of syndromic intellectual disability. In this study, we analyzed the pathogenetic significance of the microduplication in the XLID phenotype in two patients.

Keywords: intellectual disability, XLID, single-gene microduplication, *TSPAN7* gene, Hunter syndrome, *IDS* gene.

For citation: Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A., Belyaeva E.O., Salyukova O.A., Fonova E.A., Lopatkina M.E., Drozdov G.V., Fedotov D.A., Lebedev I.N. Clinical effects of single-gene duplication of Xp11.4 involving the *TSPAN7* gene. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2021; 20(9): 45-47. (In Russ.)

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.09.45-47

Corresponding author: Ekaterina N. Tolmacheva, e-mail: katetolmacheva35@gmail.com

Funding. The research was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 21-65-00017, <https://rscf.ru/project/21-65-00017/>.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 25.09.2021.

Введение

X-сцепленная интеллектуальная недостаточность (X-linked intellectual disability, XLID) составляет 5–10% всех интеллектуальных нарушений [1] и является наиболее частой причиной нарушений интеллекта у мужчин. X-сцепленные формы умственной отсталости можно разделить на

две группы в зависимости от фенотипа. Синдромальные формы включают неврологические или поведенческие проявления, структурные аномалии мозга, при которых у пациентов часто проявляется аутизм и/или судороги, дисморфии [2]. Напротив, при несиндромальных формах интеллектуальная недо-

статочность является единственным проявлением заболевания.

Несмотря на то, что уже описано 109 X-сцепленных синдромов, связанных с умственной отсталостью (ОМИМ), постоянно появляются сведения о новых формах XLID. Помимо точковых мутаций причиной XLID могут быть и изменения числа копий соответствующих генов [3]. Если влияние делеций отдельных регионов X-хромосомы, затрагивающих один или несколько генов, на фенотип гемизиготного носителя доказать несложно, то вопрос о патогенетической значимости той или иной дупликации часто остается открытым.

Цель исследования: анализ роли моногенной дупликации в регионе Xp11.4, затрагивающей ген *TSPAN7*, в формировании клинической картины XLID у гемизиготных носителей.

Методы

В работе использован метод сравнительной матричной геномной гибридизации с использованием чипа SurePrint G3 Human CGH Microarray 8×60K (Agilent Technologies, США). Обследованы два пациента.

Пациент К. Возраст 9 лет. Наблюдается задержка психо-речевого развития, отсутствие контактов с окружающими, нарушения поведения, агрессивность. На момент обследования ребенок не разговаривал, обращенную речь не понимал, инструкции не выполнял.

Пациент П. Возраст 8 лет. У пациента диагностирована задержка психо-речевого развития, отме-

чаются аутистические черты (ограничение общения с окружающими, стереотипные движения, ритуальные действия), нарушение сна, периодические приступы беспокойства.

Результаты и обсуждение

Микродупликация атг[GRCh37] Xp11.4(38491539_38547951)×2 была выявлена у двух пациентов мужского пола. Дупликация имела размер 56,41 т.п.н. и затрагивала экзоны 2-8 гена *TSPAN7*. Микроперестройка была подтверждена у обоих пациентов методом количественной ПЦР в режиме реального времени. У пациента К. не проводился семейный анализ возможной сегрегации микродупликации. У второго пациента дупликация была унаследована от клинически здоровой матери.

Ген *TSPAN7* (ОМИМ#300096) кодирует белок, который является членом семейства тетраспанинов. Тетраспанины регулируют морфологию клеток, подвижность и передачу сигналов в головном мозге и других органах, иммунной системе, опухолях. Многие из 33 тетраспанинов млекопитающих экспрессируются в нервной системе, играя роль в росте нейритов, миелинизации и контроле количества глиальных клеток [4]. Ген *TSPAN7* высоко экспрессируется в головном мозге, и некоторые генные мутации *TSPAN7* связаны с формированием XLID (XLID58; ОМИМ#300210). Роль микродупликаций, затрагивающих этот ген, в формировании XLID до сих пор остается неясной, несмотря на то, что данных о таких перестройках уже

Таблица

Клинические признаки у пациентов с дупликацией гена *TSPAN7*

Клинические черты	Пациент 1	Пациент 2	Частота признака (с учетом пациентов из литературных и интернет-источников ¹⁾)
Умственная отсталость	+	+	36% (12/33)
Расстройства аутистического спектра	+	+	42% (14/33)
Задержка психо-речевого развития	+	+	12% (4/33)
Задержка психомоторного развития	-	-	18% (6/33)
Мышечная гипотония	-	-	15% (5/33)
Дисморфии	-	-	21 (7/33)
Судороги	-	-	3% (1/33)
Поражения головного мозга	-	-	6% (2/33)
Нарушения органов слуха	-	-	3% (1/33)
Аномалии кожи	-	-	6% (2/33)
Гипермобильность суставов	-	-	6% (2/33)
Ожирение	-	-	3% (1/33)

достаточно много. Чаще всего эти дубликации классифицируются как перестройки неопределенной клинической значимости.

Мы провели поиск перекрывающихся дубликаций в базе данных DICIPHER и нашли информацию по 29 индивидам. Все отобранные нами пациенты были гемизиготами по моногенной дубликации. Протяженность дубликаций у них составляла от 41,71 до 140,91 т.п.н., перестройка обязательно затрагивала внутреннюю область *TSPAN7*. Мы провели анализ клинических симптомов у этих 29 пациентов, двух пациентов из нашего исследования и двух братьев с такой же дубликацией на X-хромосоме, описанных в литературе ранее [6]. Данные анализа представлены в **таблице**.

Суммарные нарушения интеллектуальной сферы, включающие умственную отсталость, задержку психического развития, задержку развития речи и расстройства аутистического спектра наблюдались практически у 100% пациентов, мышечная гипотония наблюдалась в 15% случаев. Также были зарегистрированы поражения головного мозга (гетеротопия серого вещества, атрофия мозжечка, энцефалопатии), патология слуха, аномалии кожи, гипермобильность суставов, ожирение. Кроме того, у 20% гемизиготных носителей дубликации встречались такие дисморфические особенности, как аномальные формы черепа (микроцефалия, брахицефалия, долихоцефалия), присосшая мочка уха, гипертелоризм, недоразвитые крылья носа, короткий сглаженный фильтр, высокое небо, тремы зубов.

Гетерозиготные носительницы моногенной дубликации в большинстве случаев оказывались условно здоровыми, либо в базе данных DICIPHER отсутствовали сведения о патологических проявлениях в их фенотипе, за исключением одного случая, когда у гетерозиготной носительницы были отмечены умственная отсталость, эпилептические припадки, периодические эмоциональные срывы.

Таким образом, можно предположить, что внутренняя дубликация *TSPAN7* является патогенной и имеет тенденцию к формированию у гемизиготных носителей синдромальной формы XLID.

Литература/ References

1. Bassani S., Zapata J., Gerosa L., Moretto E., Murru L., Passafaro M. The neurobiology of X-linked intellectual disability. *The Neuroscientist* 2013;19:541–542.
2. Stevenson R.E., Holden K.R., Rogers R.C., Schwartz C.E. Seizures and X-linked intellectual disability. *Eur. J. Med. Genet.* 2012;55: 307–312.
3. Thunstrom A., Sodermark L., Ivarsson L., Samuelsson L., Stefanova M. UBE2A deficiency syndrome: a report of two unrelated cases with large Xq24 deletions encompassing UBE2A gene. *Am. J. Med. Genet. A.* 2015;167A: 204–10.
4. Perot B. P., Ménager M. M. Tetraspanin 7 and its closest paralog tetraspanin 6: membrane organizers with key functions in brain development, viral infection, innate immunity, diabetes and cancer. *Med Microbiol Immunol.* 2020; 209:427–436.
5. Utine G.E., Kiper P.Ö., Alanay Y., Haliloğlu G., Aktaş D., Boduroğlu K., Tunçbilek E., Alikasıfoğlu M. Searching for Copy Number Changes in Nonsyndromic X-Linked Intellectual Disability. *Mol. Syndromol.* 2012; 2(2): 64–71.