

# Геномный дисбаланс у пациента с двумя сбалансированными транслокациями и аномалиями фенотипа

Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Муртазина А.Ф., Шилова Н.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»  
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д.1

Представлены клинические и молекулярно-генетические результаты обследования пациента с задержкой психомоторного развития, аномалиями фенотипа и множественными врожденными пороками систем и органов. При стандартном цитогенетическом исследовании определены две реципрокные транслокации между хромосомами 2 и 6 и хромосомами 7 и 11, подтвержденные FISH-методом. Хромосомный микроматричный анализ позволил выявить делецию 6q14.1 в точке разрыва на длинном плече хромосомы 6. Делеция включает несколько десятков генов, в том числе гены *PHIP*, *FILIP1*, *MYO6*, *HTR1B*, *IMPG1*, *EVOLV4*, *TENT5A*, которые вероятнее всего ассоциированы с клиническими проявлениями у пациента.

**Ключевые слова:** делеция 6q14.1, XMA, CNV, сбалансированная транслокация, ген *PHIP*.

**Для цитирования:** Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Муртазина А.Ф., Шилова Н.В. Геномный дисбаланс у пациента с двумя сбалансированными транслокациями и аномалиями фенотипа. *Медицинская генетика* 2021; 20(10): 40-43.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2021.10.40-43

**Автор для корреспонденции:** Миньженкова Марина Евгеньевна, e-mail: maramin@mail.ru

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на выполнение НИР в 2021 году.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 25.09.2021.

## Genomic imbalance in a patient with two balanced translocations and abnormal phenotype

Minzhenkova M.E., Markova Z.G., Murtazina A.F., Shilova N.V.

Research Centre for Medical Genetics  
1 Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

The results of clinical and molecular genetic study of the patient with psychomotor delay, phenotype abnormalities and multiple congenital malformations of systems and organs are presented. A standard cytogenetic study determined a double translocation between chromosomes 2 and 6 and chromosomes 7 and 11, confirmed by the FISH method. Chromosomal microarray analysis revealed a deletion of 6q14.1 region at the break point on the long arm of chromosome 6. The deletion involves several dozen genes, including *PHIP*, *FILIP1*, *MYO6*, *HTR1B*, *IMPG1*, *EVOLV4*, *TENT5A* genes, which are most likely associated with clinical symptoms in the patient.

**Keywords:** deletion 6q14.1, CMA, CNV, balanced translocation, *PHIP* gene.

**For citation:** Minzhenkova M.E., Markova Z.G., Murtazina A.F., Shilova N.V. Genomic imbalance in a patient with two balanced translocations and abnormal phenotype. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(10): 40-43. (In Russ.)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2021.10.40-43

**Corresponding author:** Marina E. Minzhenkova, e-mail: maramin@mail.ru

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 25.09.2021.

Выявление патогенных вариантов числа копий (CNV, copy number variations) при сбалансированных хромосомных перестройках и их связи с аномалиями развития является основным направлением исследований современных цитогенетических лабораторий.

Целью исследования стало установление этиологии аномального фенотипа у пациента с двумя сбалансиро-

ванными транслокациями и определение корреляции между выявленной делецией 6q14.1 и имеющимися у пациента аномалиями развития.

### Методы

Анализ кариотипа был выполнен на хромосомных препаратах, полученных по стандартным про-

токалам из культуры лимфоцитов периферической крови при GTG-окрашивании метафазных хромосом. FISH анализ выполняли по протоколам фирм-производителей с использованием ДНК-зондов на субтеломерные районы хромосом 2, 6, 7, 11 (Kreatech, Нидерланды) и мультиплексным mFISH (MetaSystems, Германия). Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) проводили на платформе «Affymetrix» с использованием олигонуклеотидных микроматриц высокой плотности Cytoscan HD в соответствии с протоколом производителя (Affymetrix, США).

### Результаты исследования и их обсуждение

Пробанд — юноша 18 лет, обследован по поводу множественных врожденных аномалий развития. Из анамнеза известно, что ребенок от 2 беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные, самостоятельные, ягодичное предлежание, тяжелое течение родов. Вес и рост при рождении 3100 г/51 см. С раннего детства задержка психомоторного и физического развития: ходит с 3-х лет, находится на домашнем обучении. Особенности фенотипа на момент осмотра: рост 166 см, вес 59 кг. Череп долихоцефалической формы, низко посаженные крупные ушные раковины, синопсиз, птоз слева, нос с тонкими крыльями и широким вздернутым кончиком, длинный сглаженный фильтр, высокое небо, тонкая верхняя губа. Нарушение осанки по кифосколиотическому типу, контрактуры тазобедренных суставов, сгибательные установки голеней, эквино-поло-вальгусные стопы с тугоподвижностью в голеностопном суставе, деформация пальцев стоп. Осмотр офтальмолога: птоз 2 степени, гиперметропия, амблиопия, астигматизм. Дополнительные исследования выявили правостороннюю калкозктазию, неполное удвоение правой почки, выра-

женное варикоцеле слева, гипотрофию правого яичка, сперматоцеле, билиарную дисфункцию на фоне аномалии развития желчного пузыря.

При стандартном цитогенетическом исследовании пациента и родителей определен его кариотип — 46,XY,t(2;6)(p13;q13),t(7;11)(q31.2;p15.3)dn (рис. 1). mFISH и анализ с ДНК-зондами на субтеломерные районы хромосом 2, 6, 7, 11 подтвердили наличие двух реципрокных транслокаций. ХМА выявил делецию участка длинного плеча хромосомы 6 в районе q14.1 с позиции 75917165 до позиции 83621563 (hg19) размером 7,7 млн п.н., затрагивающую 20 аннотированных в OMIM генов.

Стоит отметить, что при анализе кариотипа с комплексными хромосомными перестройками иногда довольно сложно определить точные геномные координаты точек разрывов и в некоторых случаях данные стандартного цитогенетического исследования не совпадают с результатами молекулярно-генетического анализа. В соответствии с действующей цитогеномной номенклатурой ISCN2020 [1] это не является ошибкой записи, а лишь подчеркивает тот факт, что только комплексный подход позволяет полностью охарактеризовать структуру сложной хромосомной перестройки.

Многими исследователями предпринимались попытки идентифицировать гены, попадающие в область делеции 6q14.1, ответственные за проявление клинических признаков у пациентов. В базе данных DECIPHER зарегистрированы случаи делеций 6q14.1, координаты которых перекрываются с представленной в нашей работе делецией (рис. 2). Клинические проявления у этих пациентов в основном характеризуются задержкой психомоторного развития, гипотонией, лицевыми дизморфиями в виде антимонголоидного разреза глаз, эпиканта, крупных ушных раковин, носа

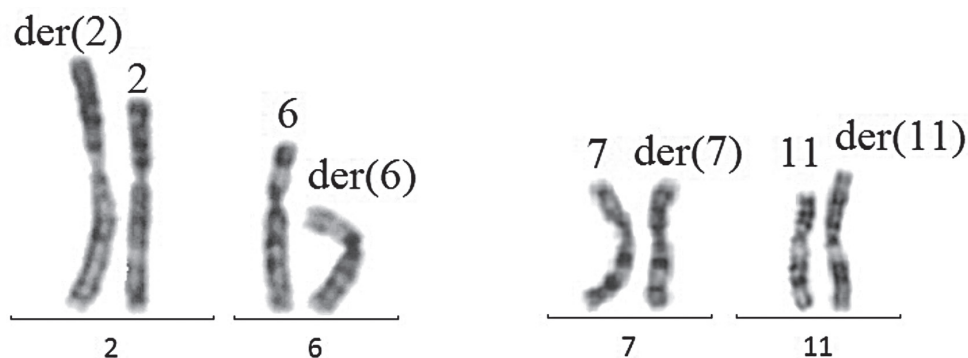


Рис. 1. Фрагмент кариограммы GTG-окрашенных хромосом пациента с транслокациями t(2;6)(p13;q13),t(7;11)(q31.2;p15.3).

с тонкими крыльями и широким вздернутым кончиком, длинного фильтра и тонкой верхней губы.

При анализе литературных данных очевидно, что генами, ответственными за нарушение психомоторного развития, некоторые авторы считают *FILIP1*, *MYO6*, *HTR1B*. Van Esch H. с соавт. опубликованы данные о четырех пациентах с делециями 6q13-q14.1, у которых наблюдались задержка психомоторного развития и легкие дизморфические особенности, включая тонкую верхнюю губу и сглаженный длинный фильтр [2]. В качестве возможного кандидата авторы рассматривали ген *FILIP1* (OMIM #607307), белковый продукт которого участвует в миграции клеток коры головного мозга. Также было показано, что ген *MYO6* (OMIM 600970), белковый продукт которого экспрессируется в гиппокампе мыши, играет определенную роль в синаптической функции. Следует отметить, что мутации гена *MYO6* связаны с аутосомно-доминантной и рецессивной глухотой. Однако нарушение слуха было зарегистрировано только у двух пациентов с делецией этого гена (пациент 3 Van Esch H., DECIPHER #258166). Другим геном в области 6q14, который был выдвинут Lespinasse J. с соавт. в качестве гена-кандидата, влияющего на психомоторное развитие, является *HTR1B* (OMIM #182131)[3]. Ген кодирует серотониновый (5-HT) рецептор 1В и непосредственно принимает участие в нескольких физиологических функциях, нарушение которых приводит к аномальному поведению

и различным нервно-психическим расстройствам у человека, а также к старению мозга у мышей. Becker K. с соавт. при анализе двух случаев делеции 6q13-q14.1 приходят к выводу, что даже если эти делетированные гены и играют определенную роль в проявлении патологических симптомов у пациентов, четко проследить зависимость фенотипа от генотипа достаточно сложно [4]. Более того, в этих работах авторы делают акцент лишь на этиологии задержки интеллектуального и психомоторного развития, почти не обсуждая зависимость аномального фенотипа от генного состава делеций.

В нашем поиске гено-фенотипических корреляций, геном-кандидатом, ассоциированным с клиническими симптомами у пациента, оказался ген *PHIP* (OMIM #612870), патогенные варианты в котором могут приводить к синдрому Chung-Jansen (# 617991). Ген *PHIP* посредством альтернативного сплайсинга кодирует 3 белка: PHIP, PHIP1 (альтернативное название DCAF14) и NDRP. DCAF14 действует как рецептор субстрата в убиквитин-лигазном пути и опосредованно влияет на специфический протеолиз, а NDRP является нейрональным белком, связанным с дифференцировкой нейронов [5]. NDRP экспрессируется в нервных тканях эмбрионов мышей, что указывает на его важную роль в нормальном развитии нервной системы. В недавних исследованиях было показано, что гаплонедостаточность гена *PHIP* ассоциирована с задержкой интеллектуального и психомоторного развития, ожирением и лицевыми дизморфиями

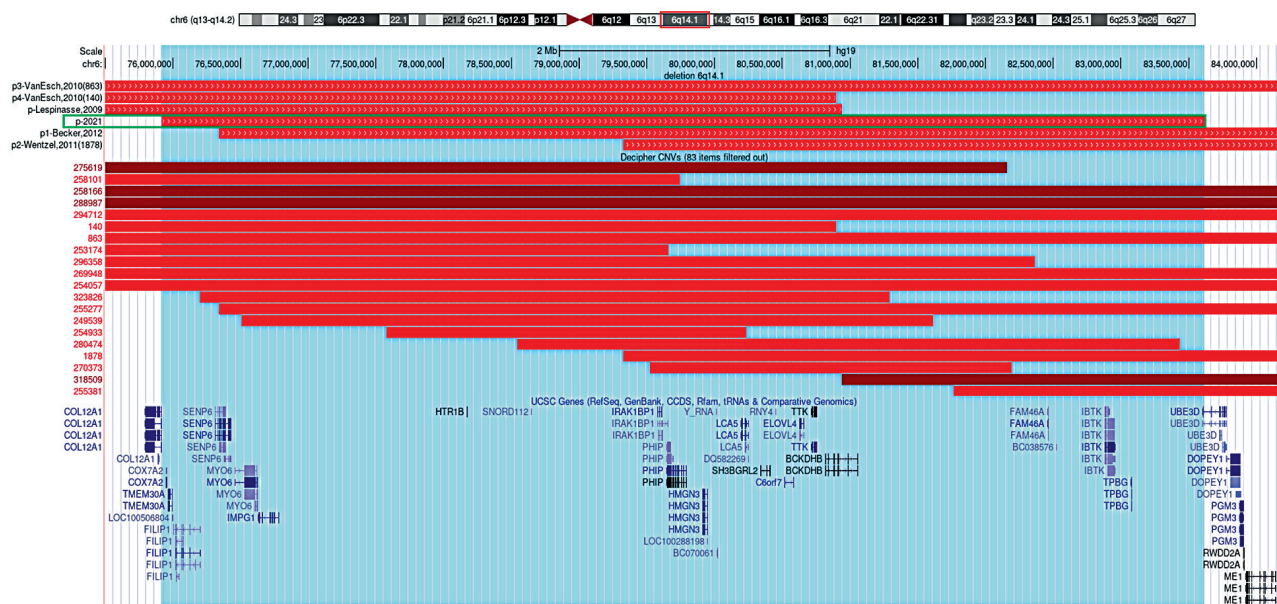


Рис. 2. Графическое изображение геномной карты описанных в литературе и зарегистрированных в DECIPHER делеций 6q14.1, полученное с использованием геномной базы данных UCSC hg19.

(синофриз, нос с вздернутым кончиком и узкими крыльями, длинный фильтр, крупные ушные раковины, тонкая верхняя губа, аномалии пальцев) [6]. У некоторых пациентов отмечены пороки глаз и мочеполовой системы. Примечательно, что ген *PHIP* является единственным делетированным геном у пациента DECIPHER #254933 с наименьшим размером делеции, полностью входящей в область делеции нашего пациента.

Наличие глазных аномалий можно объяснить вовлечением в делецию генов *IMPG1* (OMIM #616151) и *EVOLV4* (OMIM 600110). Патогенные варианты в гене *IMPG1* ассоциированы с аутосомно-доминантной макулярной дистрофией, мутации в гене *EVOLV4* приводят к болезни Штаргарта 3, что также проявляется макулярной дегенерацией. Аномалии со стороны костной системы у пациента возможно связаны с делецией гена *TENT5A* (OMIM #611357), патогенные варианты в котором могут приводить к аутосомно-рецессивному несовершенному остеогенезу XVIII.

Слаженное функционирование всех генов необходимо для правильного функционирования сложных процессов, таких как интеллектуальное и психомоторное развитие. Делеции в одном районе с перекрываю-

щимися координатами могут вовлекать различные гены и вносить свой вклад в появление аномалий развития и вариаций этих признаков у пациентов.

### Литература/References

1. ISCN 2020. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020) Editor(s): McGowan-Jordan J., Hastings R. J., Moore S., Karger. 2020; 503. Reprint of: *Cytogenetic and Genome Research* 2020; 160(7-8).
2. Van Esch H., Rosser E.M. et al. Developmental delay and connective tissue disorder in four patients sharing a common microdeletion at 6q13-14. *J Med Genet.* 2010; 47: 717–720.
3. Lespinasse J., Gimelli S. et al. Characterization of an interstitial deletion 6q13- q14.1 in a female with mild mental retardation, language delay and minor dysmorphisms. *Eur J Med Genet.* 2009; 52: 49–52.
4. Becker K., Di Donato N., et al. De novo microdeletions of chromosome 6q14.1-q14.3 and 6q12.1-q14.1 in two patients with intellectual disability-further delineation of the 6q14 microdeletion syndrome and review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2012; 55: 490–497.
5. Webster E., Cho M.T., Alexander N., et al. De novo PHIP-predicted deleterious variants are associated with developmental delay, intellectual disability, obesity, and dysmorphic features. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2016; 2(6): a001172.
6. Jansen S., Hoischen A., et al. A genotype-first approach identifies an intellectual disability/overweight syndrome caused by PHIP haploinsufficiency. *Eur J Hum Genet.* 2018; 26: 54–63.