Идентификация модифицирующих хромосомных вариантов у здоровых носителей патогенетически значимых CNV

Беляева Е.О., Кашеварова А.А., Васильев С.А., Скрябин Н.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

Присутствие дополнительных хромосомных вариантов в геноме пациента или бессимптомное носительство аберрации может приводить к фенотипической вариабельности проявлений патогенетически значимой CNV. Высказана гипотеза, что сочетанное действие CNV оказывает модифицирующий эффект, который может быть кумулятивным или компенсаторным, и, соответственно, изменять риск, связанный с определённой CNV, что имеет принципиальное значение для медико-генетического консультирования.

Ключевые слова: интеллектуальные расстройства, унаследованные CNV, неполная пенетрантность, межлокусные взаимодействия CNV.

Для цитирования: Беляева Е.О., Кашеварова А.А., Васильев С.А., Скрябин Н.А., Лопаткина М.Е., Дроздов Г.В., Федотов Д.А., Лебедев И.Н. Идентификация модифицирующих хромосомных вариантов у здоровых носителей патогенетически значимых CNV. *Медицинская генетика* 2021; 20(10): 47-49.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.10.47-49

Автор для корреспонденции: Беляева Елена Олеговна, e-mail: elena.belyaeva@medgenetics.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 21-75-00112.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила: 25.09.2021.

Identification of modifying copy number variations in healthy carriers of pathogenetically significant CNVs

Belyaeva E.O., Kashevarova A.A., Vasiliev S.A., Skryabin N.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

The presence of concomitant chromosomal variants in the genome of a patient or an asymptomatic carrier of aberrations may lead to phenotypic variability of pathogenetically significant CNV. It is supposed, that multiple CNVs has a modifying effect, which can be cumulative or compensatory. The risk associated with a particular CNV changes accordingly. This is of fundamental importance for genetic counseling.

Keywords: intellectual disorders, copy number variation (CNV), inherited CNV, incomplete penetrance, CNV interlocus interactions.

For citation: Belyaeva E.O., Kashevarova A.A., Vasiliev S.A., Skryabin N.A., Lopatkina M.E., Drozdov G.V., Fedotov D.A., Lebedev I.N. Identification of modifying copy number variations in healthy carriers of pathogenetically significant CNVs. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(10): 47-49. (In Russ.)

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.10.47-49

Corresponding author: Elena O. Belyaeva, e-mail: elena.belyaeva@medgenetics.ru

Funding. The research was supported by Russian Science Foundation, grant no. 21-75-00112.

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

Accepted: 25.09.2021.

Введение

В практической деятельности клинических специалистов существенную сложность составляет определение патогенетической значимости вариаций числа копий участков ДНК (сору

number variation, CNV), наследуемых от условно здоровых родителей. Установление гено-фенотипических корреляций при унаследованных хромосомных микроаномалиях часто осложняется наличием

дополнительных модифицирующих элементов, таких как присутствие других CNVs в геноме пациента или бессимптомного носителя аберрации. В значительной степени не изучен характер взаимодействия CNVs, находящихся в разных локусах, который может обуславливать фенотипическую вариабельность проявлений CNV у родственников в пределах одной родословной. Сочетанный эффект комбинации разных типов микроструктурных перестроек оказывается кумулятивным в случаях, когда в геноме больного ребёнка дополнительная хромосомная аберрация приводит к проявлению или усилению эффекта другой, патогенетически значимой, CNV. Данное явление в качестве объяснения одного из типов взаимодействия CNV описано в «двухударной модели» [1]. В настоящее время наименее изученным остаётся обратный эффект – компенсаторный, который у клинически здоровых родителей проявляется снижением пенетрантности микроструктурной аномалии, вызывающей заболевание у унаследовавшего её ребёнка. Предположительно, в основе взаимодействий CNV разных локусов хромосом могут лежать механистические пути, аналогичные взаимодействиям неаллельных генов – комплементарности, полимерии и эпистаза. Следовательно, родитель-носитель патогенетически значимой хромосомной микроаномалии может оказываться здоровым вследствие подавления или компенсации её действия другой дополнительной CNV, посредством эпистатического взаимодействия генов.

Цель: поиск дополнительных микроструктурных перестроек у родителей-носителей CNV, дети которых с аналогичными аберрациями имеют выраженные отклонения в интеллектуальном развитии.

Методы

Обследовано 5 семей, имеющих детей с интеллектуальными расстройствами и унаследованными от условно здоровых родителей микроделециями локуса 7q31.1, методом матричной сравнительной геномной гибридизации на микрочипах SurePrint G3 Human CGH Microarray Kit, 8×60K (Agilent Technologies, США). Патогенетически значимые CNVs верифицированы у носителей методом количественной ПЦР в режиме реального времени на приборе AriaMX Real-Time PCR System (Agilent Technologies, США). Интерпретация клинической значимости CNVs проводилась с использованием данных биоинформационных ресурсов (DGV, OMIM, DECIPHER, PubMed). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Результаты

Локализованный в регионе 7q31.1 ген *IMMP2L* кодирует белок внутренней мембраны митохондрий и расположен в критической области в локусе восприимчивости к аутизму на хромосоме 7q (AUTS1). Мутации в данном гене описаны у пациентов с синдромом Туретта (OMIM #137580), неврологическим заболеванием с моторными и голосовыми тиками, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройствами аутистического спектра (РАС) [3], а также у пациентов с эпилепсией, нарушениями речи и движений [4].

Семья 1

Пробанд (девочка, 11 лет) страдает задержкой психо-речевого и моторного развития, атонически-астатической формой ДЦП, сенсомоторной алалией. Выявлено, что микроделеция 7q31.1 унаследована от отца, а также носителем перестройки является родной брат. У здорового сибса идентифицированы дополнительные CNV:

arr[hg19] 4q31.21(144722583_144939143)×3, 9p12p11.2(43588066_43836428)×3, 16p11.2(32066967_33773163)×1, 17q21.31(44199517_44577208)×3.

Семья 2

У пробанда (мальчик, 7 лет) отмечают задержку психического и речевого развития, нарушение звукопроизношения, РАС. Установлено отцовское происхождение микроделеции. У отца дополнительно обнаружена микродупликация arr[hg19] 16p11.2p11.1(33967926-35204414)×3.

Семья 3

У пробанда диагностированы задержка психомоторного развития, детский церебральный паралич, спастический тетрапарез. Мать является носителем аналогичной микроделеции 7q31.1, в её кариотипе были идентифицированы две сопутствующие микродупликации: arr[hg19] 9p13.1(39176840_40614884)×3, 16p11.2p11.1(32833891_35204414)×3.

Семья 4

У пробанда (мальчик, 6 лет, пробанд 3.1 [2]) наблюдаются признаки РАС, СДВГ, дизартрия и эхолалия. Верифицированная микроделеция *IMMP2L* унаследована от матери, в кариотипе которой выявлена микродупликация arr[hg19] 17q21.31(44210763_44345038)×3.

Семья 5

В семье два больных ребёнка, у старшего четырнадцатилетнего мальчика (пробанд 2.1 [2]) диагности-

рована умственная отсталость средней степени тяжести (IQ 67, F70), у младшего четырехлетнего мальчика (пробанд 2.2 [2]) отсутствует речь. У матери-носительницы микроделеции 7q31.1 обнаружена дополнительная микроделеция arr[hg19] 14q11.2(22387418_22866795)×1.

Таким образом, здоровые носители в 3 семьях имеют CNV в общей области 16p11.2, которая содержит ген *TP53TG3*. Важно, что экспрессия *TP53TG3* связана с эпистатическими взаимодействиями CNV-CNV [5]. Другой пересекающейся CNV для родителей двоих пробандов является микродупликация региона 17q21.31, точка разрыва которой затрагивает ген *KANSL1*, ассоциированный с синдромом Кулена-де Ври (OMIM 610443).

Заключение

Результаты предполагают возможную частичную компенсацию гаплонедостаточности гена *IMMP2L* у здоровых носителей микроделеции 7q31.1, предпо-

ложительно, за счёт наличия в их геноме дополнительных CNVs, которые, вероятно, обладают модифицирующим эффектом вследствие эпистатического взаимодействия CNV-CNV и требуют дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Girirajan S., Eichler E.E. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(R2): R176-R187.
2. Vasilyev S.A., Skryabin N.A., Kashevarova A.A., et al. Differential DNA Methylation of the *IMMP2L* Gene in Families with Maternally Inherited 7q31.1 Microdeletions is Associated with Intellectual Disability and Developmental Delay. *Cytogenetic and Genome Research* 2021; 161(4): 105–119.
3. Elia J., Gai X., Xie H.M., et al. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Mol Psychiatry* 2010; 15(6): 637–46.
4. Gimelli S., Capra V., Di Rocco M., et al. Interstitial 7q31.1 copy number variations disrupting *IMMP2L* gene are associated with a wide spectrum of neurodevelopmental disorders. *Mol Cytogenet.* 2014; 7: 54.
5. Sun Y.V., Kardis S.L. Identification of epistatic effects using a protein-protein interaction database. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(22): 4345–52.