

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.11.48-51>

Диагностика X-сцепленных CNV в семьях с задержкой нервно-психического развития

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

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

Проведено молекулярное кариотипирование 1176 больных с задержкой нервно-психического развития и выявлено 53 пациента с X-сцепленными CNV. На основе результатов исследования разработан и апробирован алгоритм диагностики для пациентов, несущих X-сцепленные CNV, который предполагает анализ патогенетической значимости CNV с использованием баз данных (DGV, OMIM и DECIPHER) и исследование статуса инактивации X-хромосомы у носительниц CNV. Предложенный комплексный подход позволяет выявлять патогенетически значимые микроперестройки на хромосоме X в семьях и проводить для этих семей персонализированное медико-генетическое консультирование.

Ключевые слова: X-сцепленная умственная отсталость, вариации числа копий ДНК, инактивация X-хромосомы.

Для цитирования: Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А., Беляева Е.О., Салюкова О.А., Фонова Е.А., Лопаткина М.Е., Федотов Д.А., Лебедев И.Н. Диагностика X-сцепленных CNV в семьях с задержкой нервно-психического развития. *Медицинская генетика* 2022; 21(11): 48-51.

Автор для корреспонденции: Толмачева Е. Н.; e-mail: kate.tolmacheva@medgenetics.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90111.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.10.2022

Diagnosis of X-linked CNV in families with intellectual disorders

Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A., Belyaeva E.O., Salyukova O.A., Fonova E.A., Lopatkina M.E., 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

Molecular karyotyping of 1176 patients with neuropsychiatric development delay was performed and 53 patients with X-linked CNVs were identified. Based on the results, a diagnostic algorithm was developed and tested for patients carrying X-linked CNV. The algorithm involves the analysis of pathogenic significance of CNV using databases (DGV, OMIM and DECIPHER) and investigating the X-chromosome inactivation in CNV carriers. An integrated approach makes it possible to identify pathogenetically significant rearrangements on the X-chromosome in families and perform personalized genetic counseling for these families.

Keywords: X-linked intellectual disability (XLID), copy number variations, X-chromosome inactivation.

For citation: Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A., Belyaeva E.O., Salyukova O.A., Fonova E.A., Lopatkina M.E., Fedotov D.A., Lebedev I.N. Diagnosis of X-linked CNV in families with intellectual disorders. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2022; 21(11): 48-51. (In Russ.)

Corresponding author: Tolmacheva E.N., e-mail: kate.tolmacheva@medgenetics.ru

Funding. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project No. 20-315-90111.

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

Accepted: 20.10.2022

Известно, что зачастую даже патогенные CNV, связанные с известными синдромами, не обладают 100% пенетрантностью и могут наследоваться больными детьми от здоровых родителей [1]. Кроме того, CNV, внутри которых локализованы гены, ассоциированные с X-сцепленной умственной отсталостью, не всегда являются патогенетически значимыми, особенно это

касается дупликаций. Для адекватной интерпретации X-сцепленных CNV, идентифицированных у пациента с интеллектуальными расстройствами, необходимо учитывать несколько моментов. Во-первых, это особенность сегрегации X-сцепленной перестройки. У пациентов мужского пола перестройка всегда будет наследоваться от матери, тогда как у пациенток женского

пола X-хромосома с исследуемым генетическим вариантом может передаваться как от матери, так и от отца. Во-вторых, у мужчин чаще наблюдаются более тяжелые фенотипические проявления X-сцепленных вариантов, чем у женщин, у которых X-сцепленный вариант может либо проявляться в более мягкой форме, либо не проявляться совсем. Это зависит от конкретного гена на X-хромосоме и от статуса инактивации X-хромосомы. Поэтому анализ статуса инактивации X-хромосомы необходим для любой носительницы X-сцепленных CNV: облигатной либо больной. Кроме того, необходим детальный анализ геномного состава хромосомной микроперестройки [2].

С помощью сравнительной геномной гибридизации нами было проведено молекулярное кариотипирование 1176 пациентов с нарушениями нервно-психического развития и нормальным кариотипом (740 пациентов мужского и 436 женского пола). У 53 пациентов (38 мужского и 15 женского пола) выявлены X-сцепленные CNV. Все X-сцепленные CNV были проанализированы с помощью баз данных — DGV (Database of Genome Variants), OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), DECIPHER (v11.12: Mapping the clinical genome), а также с использованием отдельных публикаций, полученных преимущественно из базы данных PubMed NCBI. Выявленные CNV у пациентов были классифицированы как «доброкачественные», «патогенные или вероятно патогенные» и «неопределенной клинической значимости» (таблица).

Исходя из полученных данных, мы разработали алгоритм диагностики и интерпретации X-сцепленных

CNV в первую очередь для пациентов мужского пола (рис., А). Для пациенток женского пола к этому алгоритму необходимо добавить анализ статуса инактивации X-хромосомы у пациентки и ее матери, если CNV имеют материнское происхождение (рис., Б). При обращении на консультацию к врачу-генетику семьи с ребенком с нарушением психомоторного развития на первом этапе обследования необходимо исключить числовые и крупные структурные хромосомные аномалии, наследственные нарушения обмена веществ и моногенные наследственные синдромы, проявляющиеся нарушениями интеллектуального развития (Мартина-Белл, Прадера-Вилли, Ангельмана и другие). Если причина заболевания остается не установленной, проводится поиск микроструктурных хромосомных аберраций с помощью матричной сравнительной геномной гибридизации (aCGH). Результаты aCGH требуют обязательного подтверждения альтернативными методами — ПЦР в реальном времени, FISH, MLPA. Выбор метода подтверждающей диагностики зависит от типа (делеция, дупликация) и размера CNV, а также возможностей лаборатории. Дополнительно проводится анализ статуса инактивации X-хромосомы у всех носительниц патогенных и вероятно патогенных X-сцепленных CNV. В семьях, планирующих деторождение, показано проведение инвазивной пренатальной диагностики в ходе уже наступившей беременности или участие в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с преимплантационным генетическим тестированием с целью исключения у эмбриона унаследованной патогенной CNV.

Классификация X-сцепленных CNV у пациентов с нарушениями нервно-психического развития

Classification of X-linked CNVs in patients with neuropsychiatric development delay

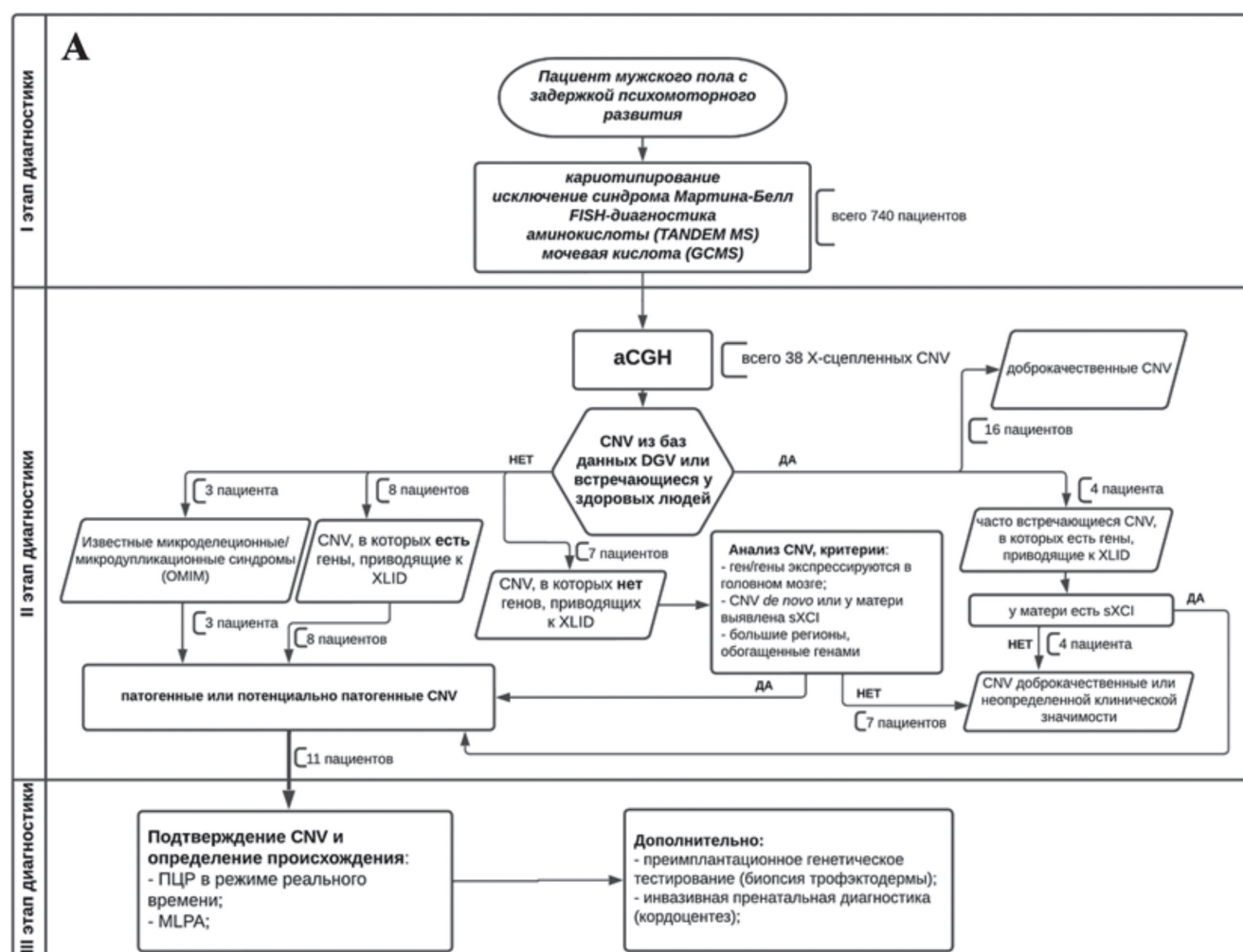
Критерии отбора CNV в соответствии с DGV	Критерии отбора CNV по геномному составу	Число пациентов с CNV	Классификация CNV
CNV, встречающиеся у здоровых людей	Часто встречающиеся CNV, в составе которых нет генов, приводящих к XLID*	18	Вероятно доброкачественные
	Часто встречающиеся CNV, в составе которых локализованы гены, приводящие к XLID*, при этом у матерей пациентов нет асимметричной X-инактивации	10	Неопределенная клиническая значимость
CNV, не выявленные у здоровых людей	Известные микроделеционные или микродупликационные синдромы	3	Патогенные
	CNV, в составе которых локализованы гены, приводящие к XLID*	10	Патогенные или вероятно патогенные
	CNV, в составе которых нет генов, приводящих к XLID*.	12	Неопределенная клиническая значимость

Примечание: * XLID — X-linked intellectual disability, X-сцепленная умственная отсталость

Одним из примеров целесообразности использования такого алгоритма является клинический случай выявленной делеции региона Xq24 у пациента мужского пола (arr[hg18] Xq24(118557756_118725305)×0 mat) [3]. В области этой микроперестройки локализованы шесть генов, том числе ген *UBE2A*, делеции и генные мутации которого являются причиной развития синдрома Насименто. Мать и бабушка пациента по материнской линии являются носительницами аналогичной перестройки, у обеих наблюдается экстремальная асимметричная инактивация X-хромосомы (96-100%). Первая беременность у матери пробанда была прервана в связи с множественными врожденными пороками развития у плода, затем родился больной ребенок, ко-

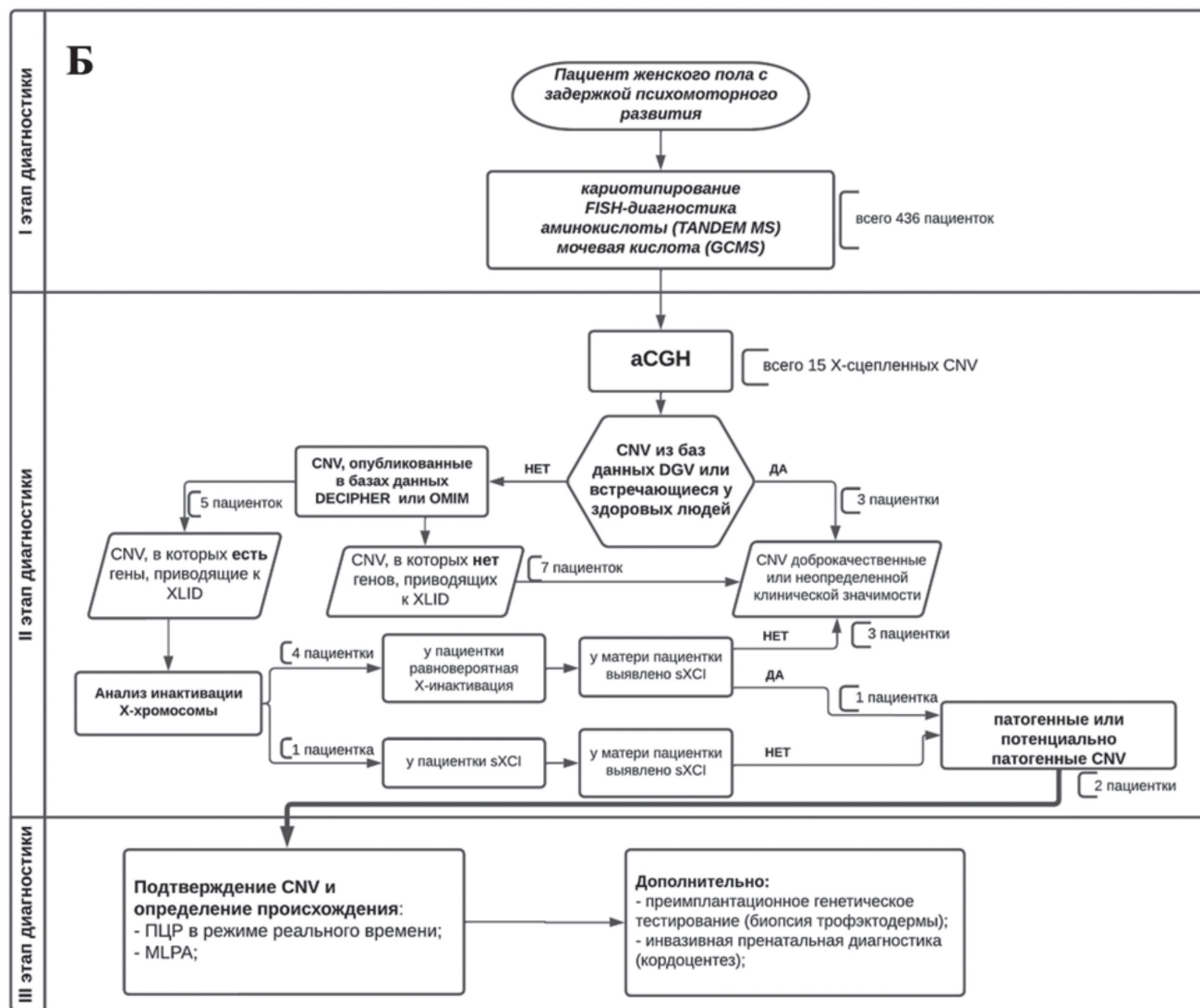
торому, соответственно, после проведения аCGH был поставлен диагноз «синдром Насименто». При третьей и четвертой беременностях женщине была проведена инвазивная пренатальная диагностика с использованием комбинации методов микроматричного анализа и ПЦР в реальном времени с праймерами на гены *UBE2A* и *SEPT6*. Обе беременности завершились рождением здоровых девочек, не являющихся носительницами микроделеции Xq24.

В заключение следует отметить, что в случаях семейной умственной отсталости, когда выявленные на X-хромосоме CNV не имеют ясной клинической значимости, пациентам может быть рекомендовано полноэкзомное либо полногеномное секвенирование.



Литература/References

1. Kirov G. CNVs in neuropsychiatric disorders. Hum Mol Genet. 2015; 24:45-49.
2. Isrie M., Froyen G., Devriendt K. et al. Sporadic male patients with intellectual disability: contribution of X-chromosome copy number variants. Eur J Med Genet. 2012; 55(11):577-585.
3. Tolmacheva E., Kashevarova A., Nazarenko L. et al. Delineation of clinical manifestations of the inherited Xq24 microdeletion segregating with sXCI in mothers: two novel cases with distinct phenotypes ranging from UBE2A deficiency syndrome to recurrent pregnancy loss. Cytogenet Genome Res. 2020; 160(5): 245-254.



Алгоритм диагностики X-сцепленных CNV в семьях с задержкой нервно-психического развития. А – вариант для пациентов мужского пола, Б – вариант для пациентов женского пола.

Примечание: XLID – X-сцепленная умственная отсталость; sXCI – смещенная инактивация X-хромосомы.

Diagnostic algorithm for X-linked CNV in families with neuropsychiatric development delay. A – variant for male patients, B – variant for female patients.

Note: XLID – X-linked intellectual disability; sXCI – skewed X-chromosome inactivation.