

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.11.56-58>

Динамический тканеспецифичный мозаицизм кольцевой хромосомы 13

Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Тарлычева А.А., Юрченко Д.А. Табаков В.Ю., Боровиков А.О.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»

115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д.1

Кольцевая хромосома 13 является редкой структурной хромосомной аномалией. Изменение структуры хромосомы из линейной в кольцевую вызывает ее митотическую нестабильность, приводящую к соматическому динамическому мозаицизму вследствие которого формируются клоны клеток с различным вторичными числовыми и структурными хромосомными перестройками. Цитогеномный анализ культивированных лимфоцитов и фибробластов кожи в представленном случае кольцевой хромосомы 13 в кариотипе пациента с задержкой физического развития, микроцефалией и аномалиями развития выявил различную структуру вторичного геномного дисбаланса, вариабельный уровень динамического мозаицизма и избирательную эволюцию кариотипа.

Ключевые слова: кольцевая хромосома 13, динамический мозаицизм, культура фибробластов кожи, FISH, хромосомный микроматричный анализ.

Для цитирования: Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Тарлычева А.А., Юрченко Д.А. Табаков В.Ю., Боровиков А.О. Динамический тканеспецифичный мозаицизм кольцевой хромосомы 13. *Медицинская генетика* 2022; 21(11): 56-58.

Автор для корреспонденции: Шилова Н.В.; e-mail: nvsh05@mail.ru

Финансирование: Исследование проведено в рамках темы НИР № 122032300370-1 «Изучение структурно-функциональных особенностей и механизмов формирования хромосомных аномалий и геномного дисбаланса».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.10.2022

Dynamic Tissue-Specific Mosaicism of a ring chromosome 13

Shilova N.V., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Tarlycheva A.A., Yurchenko D.A., Tabakov V.Yu., Borovikov A.O.

Research Centre for Medical Genetics

1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

Ring chromosome 13 is a rare type of chromosome structural abnormalities. A change in the linear structure of the chromosome into a circular one causes its mitotic instability, leading to somatic dynamic mosaicism, which results in the formation of cell clones with various secondary numerical and structural chromosomal rearrangements. We report here a study on ring chromosome 13 instability in lymphocyte and fibroblast cultures established from a child with developmental delay, microcephaly and congenital abnormalities. The cytogenomic analysis revealed a different structure of secondary genomic imbalance, variable levels of dynamic mosaicism and selective karyotype evolution.

Keywords: ring chromosome 13, somatic dynamic mosaicism, fibroblast culture, FISH, chromosomal microarray analysis.

For citation: Shilova N.V., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Tarlycheva A.A., Yurchenko D.A., Tabakov V.Yu., Borovikov A.O. Dynamic Tissue-Specific Mosaicism of a ring chromosome 13. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2022; 21(11): 56-58. (In Russ.)

Corresponding author: Shilova N.V.; e-mail: nvsh05@mail.ru

Funding: The study was supported by research № 122032300370-1 "Study of structure-functional features and mechanisms of formation of the chromosomal abnormalities and genomic imbalance".

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

Accepted: 20.10.2022

Введение

Кольцевые хромосомы (КХ) формируются вследствие разрывов на обоих плечах одной хромосомы и последующего их соединения с образованием кольцевой структуры, сопровождающихся в большинстве случаев потерей генетического материала. Любые изменения топологии хромосом, в том чис-

ле формирование кольцевой структуры, могут приводить к митотической нестабильности вследствие нарушения нормального расхождения таких хромосом при каждом постзиготическом митотическом клеточном делении. Сестринские хроматидные обмены в КХ приводят к формированию вторичных хромосомных пе-

реструк. Следствием такой митотической нестабильности может быть частичная или полная анеуплоидия (трисомия или моносомия) по соответствующей изначально кольцевой хромосоме, так называемый динамический мозаицизм (ДМ). Этот процесс может приводить либо к гибели дочерних клеток, либо к их выживанию в мозаичном статусе, что может, наряду с терминальной делецией на самой КХ, оказывать влияние на степень выраженности аномалий фенотипа [1]. КХ(13) наблюдается примерно в 20% от всех случаев КХ, зарегистрированных у новорожденных с частотой 1:58 000 [2]. По данным регистра случаев конституциональных КХ в Китае, КХ(13) выявлена в 14% случаев и являлась самой частой у пациентов с КХ [3]. Как любая нелинейная хромосома, КХ(13) является митотически нестабильной. В данной работе представлена характеристика ДМ в различных тканях пациента с КХ(13) в кариотипе при использовании цитогеномного подхода к диагностике вторичных хромосомных перестроек.

Цель и задачи: изучить феномен тканеспецифичной митотической нестабильности КХ(13) при оценке частоты и спектра вторичного геномного дисбаланса в культивированных лимфоцитах и фибробластах кожи.

Методы

Девочка, 2 г. 10 мес., направлена на исследование кариотипа по поводу задержки роста и психоречевого развития в сочетании с аномалиями развития. При осмотре: низкий рост – 73 см (1,00% (<-3σ)), низкая масса тела – 8 кг (1.00% (-2,94σ)), относительная

микроцефалия (1,00% (<-3σ)), выступающие лобные бугры, широкая переносица, двойной эпикант, короткие пальцы кистей, вальгусная деформация стоп. Кариотип при стандартном цитогенетическом исследовании 46,XX,r(13)(p13q34).

FISH на препаратах из культуры лимфоцитов периферической крови (КЛ) и фибробластов кожи (КФ) проводили с использованием ДНК-зондов на субтеломерный район 13q (D13S1160), 13q14 (LSI RB1), короткие плечи акроцентрических хромосом (Acro-P-Arms NOR) (Kreatech, Нидерланды), прицентромерный район хромосомы 13 (CCP13 - 13p11-q11, CytoTest, США) по протоколам производителей. Анализ выполняли на эпифлуоресцентном микроскопе «AxioImager M.1» (Carl Zeiss, Германия) с использованием компьютерной программы обработки цифровых изображений «Isis» (MetaSystems). Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) проводили с использованием олигонуклеотидных микроматриц CytoScan HD (Affymetrix, США).

Результаты и обсуждение

КХ(13) была выявлена при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦГИ) и идентифицирована методом FISH как в КЛ, так и в КФ. При ХМА выявлен различный паттерн гибридизации в образцах ДНК, полученных из периферической крови и КФ. Если в образце крови выявлена только патогенная терминальная делеция хромосомы 13 размером 4,2 млн п.н., то в КФ в дополнительно обнаружена мозаичная делеция эухроматина всего длинного плеча хромосомы 13 с предположительно высоким уровнем этого аномального клона клеток. ДМ с наличием не-

Результаты цитогеномного анализа различных тканей

Results of cytogenomic analysis of various tissues

Исследуемая ткань	СЦГИ, FISH	Результат ХМА	Размер CNV млн.п.н.
Периферическая кровь (КЛ)	46,XX,r(13)(p11.2q34)[11] ish r(13) (p11.2q34)(NOR+,D13Z1+,RB1+, D13S1160-)[40]/(NOR+, D13Z1++,RB1++, D13S1160-)[8] nuc ish(D13Z1,RB1)x2[75]/(D13Z1++,RB1++)[16]/ (D13Z1,RB1)x1[9]	13q34 (110863259_115107733)x1	4, 2
Фибробласты кожи (КФ)	46,XX,r(13)(p11.2q34)[6]/45XX,-13[4]/ 46,XX,-13,+mar[10] ish r(13)(p11.2q34) (NOR+,D13Z1+,RB1+, D13S1160-)[3]/(NOR-,D13Z1+,RB1-)[10] nuc ish(D13Z1,RB1)x2[30]/(D13Z1,RB1)x1[19]/ (D13Z1x2,RB1x1)[51]	13q34 (110863259_115107733)x1 13q11q34 (19586754_110863259)x1~2	4, 2 91,3

скольких клонов клеток был обнаружен и в КЛ, и в КФ. В КЛ выявлены клоны клеток с КХ(13) (75%), потерей КХ(13), ассоциированной с моносомией по хромосоме 13 (9%), и с удвоенной КХ(13) (16%). В КФ на 3-м пассаже культивирования присутствовали клоны клеток с КХ(13) (30%), моносомией по хромосоме 13 (19%) и с маркерной хромосомой, содержащей только прицентромерный район хромосомы 13 при полном отсутствии короткого плеча — *mar*(13) (51%) (таблица). На 6-м пассаже культивирования частота этого клона клеток составляла 60%; в 40% клеток выявлена потеря *r*(13) при полной элиминации клона клеток с КХ(13).

Как правило, в традиционно исследуемых КЛ, при наличии в кариотипе КХ(13) с терминальной делецией, вторичный геномный дисбаланс представлен, в основном, моносомией по хромосоме 13 и удвоенной КХ(13) [4,5]. Клон клеток с *mar*(13) практически на выявляется или выявляется с низкой частотой при повторном СЦГИ пациентов уже в более старшем возрасте [6, 7]. В КФ частота клеток с центромеро-содержащим фрагментом хромосомы 13 может достигать 42% на ранних пассажах культивирования, и выявляется более комплексный по сравнению с КЛ кариотип с низкой частотой клона с КХ(13) [8, 9]. Аналогичный паттерн динамического тканеспецифичного мозаицизма наблюдался в двух различных случаях пренатальной диагностики, когда клоны клеток с КХ(13), дицентрической КХ(13) и моносомией 13 обнаружили в культивированных амниоцитах и лимфоцитах пуповинной крови, в то время как только небольшая маркерная хромосома, производная хромосомы 13, и моносомия 13 выявлялись в ткани плаценты [10, 11]. При ХМА в первом случае выявлена делеция размером 4,22 млн п.н. в регионе 13q34 в клетках плода и делеция 13q11-q34 размером 91,8 млн п.н. в клетках плаценты. Авторы предполагают, что такая фето-плацентарная дискордантность является результатом тканеспецифичной эволюции кариотипа вследствие коррекции КХ(13) в маркерную хромосому в виде остаточного фрагмента. По-видимому, крайняя степень нестабильности КХ(13) обусловлена тканеспецифичной инициальной потерей спутничных нитей короткого плеча, которые играют важную роль в стабилизации акроцентрических хромосом при репликации ДНК [8].

Выводы

Результаты цитогеномного анализа продемонстрировали митотическую нестабильность *r*(13)(p13q34). Митотическое поведение КХ(13) различалось в различных тканях. Отмечена фрагментация КХ(13) до полной моносомии в фибробластах кожи *in vitro*. Полученные данные подтверждают универсальность митотического поведения и спектра вторичных хромосомных перестроек КХ(13) в различных тканях. Дальнейшее накопление эмпирических данных, детальное исследование и описание каждого случая КХ необходимо для изучения феномена динамического мозаицизма.

Литература/ References

1. Kosztolányi G. The genetics and clinical characteristics of constitutional ring chromosomes. J. Assoc. Genet. Technol. 2009;35:44–48.
2. Martin N.J., Harvey P.J., Pearn J.H. The ring chromosome 13 syndrome. Hum Genet 1982;61:18–23
3. Hu O., Chai H., Shu W. and Li P. Human ring chromosome registry for cases in the Chinese population: re-emphasizing cytogenomic and clinical heterogeneity and reviewing diagnostic and treatment strategies. Molecular Cytogenetics. 2018;11:19 <https://doi.org/10.1186/s13039-018-0367-3>
4. Brandt C.A., Hertz J.M., Petersen M.B., et al. Ring chromosome 13 lack of distinct syndromes based on different breakpoints on 13q. J. Med. Genet. 1992;29: 704–708.
5. Kim S.Y., Oh S.M., Kim M.J., et al. A case of mosaic ring chromosome 13 syndrome Korean J Pediatr. 2009;52:242–246
6. Su P.H., Chen C.P., Su Y.N. et al. Smallest critical region for microcephaly in a patient with mosaic ring chromosome 13. Genetics and Molecular Research. 2013;12(2):1311–1317
7. Petter C., Moreira L.M. and Riegel M. Towards New Approaches to Evaluate Dynamic Mosaicism in Ring Chromosome 13 Syndrome. Case Reports in Genetics. 2019, ID 7250838, 10 pages <https://doi.org/10.1155/2019/7250838>
8. McCorquodale M.M., Kolacki P., Kurczynski T. W., Baugh E. Tissue-specific mosaicism for the stability of a ring 13 chromosome. J. Ment. Defic. Res. 1986;30:389–399
9. Nikitina T.V., Kashevarova A.A., Gridina M.M. et al. Complex biology of constitutional ring chromosomes structure and (in)stability revealed by somatic cell reprogramming. Scientific reports. 2021;11:4325
10. Chen C.P., Tsai C.H., Chern S.R., et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of mosaic ring chromosome 13. Gene. 2013;529:163–8
11. Chen C.P., Chen C.Y., Chern S.R., et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of mosaicism for *r*(13), monosomy 13 and *idic* *r*(13) by amniocentesis Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology. 2020;59:130–134