

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.11.59-61>

Гетерогенность механизмов формирования хромосомного дисбаланса при синдроме Вольфа-Хиршхорна

Юрченко Д.А., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Тарлычева А.А., Дадали Е.Л., Демина Н.А., Маркова Т.В., Анисимова И.В., Шилова Н.В.

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

Синдром Вольфа-Хиршхорна (WHS, OMIM 194190) — это один из наиболее частых микроделеционных синдромов, представленный гетерозиготной делецией короткого плеча хромосомы 4 (4p16.3). К основным клиническим проявлениям относят характерные черепно-лицевые дизморфии («шлем греческого воина»), пренатальный и постнатальный дефицит роста, задержку психо-речевого развития и судороги. На сегодняшний день описано несколько механизмов формирования делеций 4p16.3 и несколько критических областей, ответственных за фенотипические проявления у пациентов. В нашем исследовании мы представляем пять случаев делеции 4p16.3, имеющей различное происхождение и механизмы формирования.

Ключевые слова: делеция 4p16.3, патологическая мейотическая сегрегация, FISH, хромосомный микроматричный анализ.

Для цитирования: Юрченко Д.А., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Тарлычева А.А., Дадали Е.Л., Демина Н.А., Маркова Т.В., Анисимова И.В., Шилова Н.В. Гетерогенность механизмов формирования хромосомного дисбаланса при синдроме Вольфа-Хиршхорна. *Медицинская генетика* 2022; 21(11): 59-61.

Автор для корреспонденции: Юрченко Дарья Александровна; **e-mail:** dashalbv@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

Variability of Formation Mechanisms of Chromosomal imbalance in Wolf-Hirschhorn Syndrome

Yurchenko D.A., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Tarlycheva A.A., Dadali E.L., Demina N.A., Markova T.V., Anisimova I.V., Shilova N.V.

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

Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS, OMIM 194190) is one of the most common microdeletion syndromes, represented by a heterozygous deletion of the short arm of chromosome 4 (4p16.3). The main clinical features of patients with WHS include: craniofacial features – “Greek warrior helmet”, prenatal and postnatal growth deficiency, developmental disability of variable degree, and seizures. To date, several mechanisms for the formation of 4p16.3 deletions and several critical regions responsible for phenotypic manifestations in patients have been described. In our study, we present five cases of 4p16.3 deletion with different origins and mechanisms of formation.

Keywords: 4p16.3 deletion, malsegregation, FISH, chromosomal microarray.

For citation: Yurchenko D.A., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Tarlycheva A.A., Dadali E.L., Demina N.A., Markova T.V., Anisimova I.V., Shilova N.V. Variability of Formation Mechanisms of Chromosomal imbalance in Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2022; 21(11): 59-61. (In Russ.)

Corresponding author: Yurchenko Darya; **e-mail:** dashalbv@mail.ru

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

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

Accepted: 20.10.2022

Введение

Синдром Вольфа-Хиршхорна (WHS, OMIM 194190) – смежный генный синдром (распространенность 1:20000–50000 новорожденных), характеризующийся делецией дистальной части короткого плеча хромосомы 4. Основными клиническими проявлениями WHS являются задержка пре- и постнатального роста, умственная отсталость, эпилепсия и специфический черепно-лицевой дизморфизм («шлем греческого воина»). На сегодняшний день описано несколько критических регионов, вклад в формирование фенотипа которых широко обсуждается в литературе [1,2]. Несмотря на то, что WHS характеризуется высокой клинической вариабельностью, важно подчеркнуть, что для него также характерны и большая вариабельность размера делеции и механизмов формирования. Большинство делеций 4p16.3, связанные с WHS, являются событиями *de novo* [2]. Однако в некоторых случаях они являются результатом патологической мейотической сегрегации родительской сбалансированной транслокации [3], в связи с чем необходимо проводить (молекулярно)-цитогенетические исследования родителям для определения статуса носительства. В нашей работе мы представляем пять случаев делеции 4p16.3, имеющих различное происхождение и механизмы формирования.

Цель: изучить этиологию и механизмы формирования хромосомных аномалий при WHS.

Методы

Молекулярно-цитогенетическое исследование проводилось пяти пробандам с фенотипом WHS и их родителям. Хромосомный микроматричный анализ (ХМА)

проводили на платформе «Affymetrix» Cytoscan™ HD (Affymetrix®, США). Флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH) проводили с ДНК-зондами на субтеломерные районы хромосом 4p, 4q, 5p, 8p, с локус-специфичным ДНК-зондом на критический регион WHS (ген *WHSC1*) и на прицентромерный район хромосомы 4 по протоколу производителя (Kreatech, Нидерланды).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного ХМА у пяти неродственных пробандов была детектирована делеция короткого плеча хромосомы 4: в двух случаях изолированная, в трех случаях в сочетании с другими вариациями числа копий участков ДНК (CNV) (таблица).

При использовании цитогенетического и молекулярно-цитогенетического методов было установлено, что в двух случаях делеция 4p была сформирована *de novo* (случаи 1 и 2 из таблицы). В случае 1 делеция 4p16.3 была интерстициальной и включала критическую область с вовлечением гена *WHSC1* (Wolf–Hirschhorn Syndrome Candidate 1), фенотип пациента частично соответствовал WHS, судороги не отмечались. При анализе хромосомного дисбаланса у пациента 2 помимо делеции 4p16.3 была также детектирована и делеция на длинном плече хромосомы 4. Такой паттерн дисбаланса наиболее характерен для кольцевой хромосомы. На сегодняшний день в литературе описано всего 49 случаев кольцевых хромосом 4 [4]. Фенотип пациента соответствовал классическому фенотипу WHS [1,2]. Важно отметить, что истинную структуру хромосомной перестройки в случае 2 удалось установить только после FISH-исследования – кольцевая структура не подтвердилась, более того эти две делеции были локализованы на разных гомологах и, как уже от-

Результаты молекулярно-цитогенетического обследования

Results of molecular cytogenetic analysis

N	Результат ХМА, arr[hg19]	Происхождение/ механизм формирования
1	4p16.3 (1293211_2165916)x1	<i>de novo</i>
2	4p16.3(68346_3063817)x1, 4q35.2(189331196_190957473)x1	<i>de novo / mat</i>
3	4p16.3(68345_3128345)x1, 8p23.3p23.1(158048_7044046)x3	патологическая мейотическая сегрегация материнской t(4;8)(p16.3;p23.1)
4	4p16.3p15.32(68345_16290674)x1, 5p15.33p15.1(113576_17160112)x3	патологическая мейотическая сегрегация материнской t(4;5)(p15.3;p15.1)
5	4p16.3(68346_1613710)x1	мейотическое увеличение размера материнской делеции: arr[hg19] 4p16.3(68346_522743)x1

мечалось ранее, происхождение делеции 4p16.3 было *de novo*, а делеция 4q35.2 была унаследована от матери.

Особый интерес представляют пациенты 3 и 4, генотипный паттерн хромосомной перестройки которых был охарактеризован как несбалансированная транслокация — *der(4)t(4;5)* и *der(4)t(4;8)*. Обе дериватные хромосомы были результатом патологической мейотической сегрегации материнских реципрокных транслокаций по совместному 1 типу. Фенотип обоих пациентов полностью соответствовал классическому WHS, однако у пробанда 4 отмечался порок сердца. Это можно объяснить более протяженным размером делеции 4p16.3, что согласуется с литературными данными [2].

В последнем обсуждаемом случае 5 был установлен уникальный механизм формирования *del(4)(p16.3)* — наследование хромосомного дисбаланса от фенотипически здоровой матери с субтеломерной делецией 4p16.3 меньшего размера. В литературе имеется всего одна публикация с похожим случаем, авторы назвали данный механизм увеличения материнской делеции «мейотической амплификацией» делеции, но гипотезы о молекулярной природе формирования такой хромосомной перестройки не предложено [5]. Интересен тот факт, что несмотря на сравнительно небольшой размер делеции 4p16.3 у пациента 5 (1,5 млн п.н.), фенотип был все-таки характерным для WHS («шлем греческого воина», судороги и задержка психо-речевого развития). Но важно отметить, что «классический» критический регион (с вовлечением гена *WHSC1*) в хромосомный дисбаланс не вовлечен. Мы предполагаем, что в формирование фенотипа WHS у пациента 5 внес

вклад другой критический регион, локализованный дистальнее гена *WHSC1* с вовлечением генов *CPLX1* и *CTBP1* [2, 6, 7].

Таким образом, представленные результаты демонстрируют разнообразие механизмов формирования, а также целесообразность комплексного лабораторного подхода в изучении структуры и происхождения делеции короткого плеча хромосомы 4.

Литература/References

1. Gavril E.-C., Luca A.C., Curpan A.-S. et al. Wolf-Hirschhorn Syndrome: Clinical and Genetic Study of 7 New Cases, and Mini Review. *Children*. 2021; 8:751.
2. Shimizu K., Wakui K., Kosho T. et al. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A:597-60
3. Gardner R.J., Amor D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling (5 ed.). Oxford University Press. 2018.
4. Paz-y-Miño C., Proaño A., Verdezoto S. D. et al. Clinical, cytogenetic, and molecular findings in a patient with ring chromosome 4: case report and literature review. *BMC Medical Genomics*. 2019; 12
5. Faravelli F., Murdolo M., Marangi G. et al. Mother to son amplification of a small subtelomeric deletion: A new mechanism of familial recurrence in microdeletion syndromes. *Am J Med Genet Part A*. 2007; 143A:1169–1173.
6. Andersen E.F., Carey J.C., Earl D.L., Corzo D. Deletions involving genes *WHSC1* and *LETM1* may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22: 464–470.
7. Bi W., Cheung S.-W., Breman A.M., Bacino C.A. 4p16.3 microdeletions and microduplications detected by chromosomal microarray analysis: New insights into mechanisms and critical regions. *Am J Med Genet Part A*. 2016; 9999A:1–11.