

О новой версии Международной системы цитогенетической номенклатуры ISCN-2016

Антоненко В.Г., Шилова Н.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: +7 (499) 612 80 40

В работе представлены характеристика новой версии Международной системы цитогеномной номенклатуры ISCN 2016 и ее отличия от предыдущей версии. Особое внимание уделено записи результатов, полученных при секвенировании.

Ключевые слова: международная система цитогеномной номенклатуры, цитогенетические аномалии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

About an International System for Human Cytogenomic Nomenclature — ISCN 2016

Antonenko V.G., Shilova N.V.

Federal State budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics»

We present a feature of the new version of An International System for Human Cytogenomic Nomenclature — ISCN 2016. This article contains indications of it differences from the ISCN 2013 and analysis of the chapter «Sequens-Based Assay».

Key words: international system for human cytogenomic nomenclature, cytogenetic anomaly.

В 2016 году вышла в свет новая версия Международной системы цитогеномной номенклатуры (ISCN) [1]. В нее внесены существенные изменения по сравнению с предыдущими версиями. Эти изменения отражают значительное увеличение роли молекулярных технологий в диагностике хромосомных нарушений за период, прошедший с момента выхода прошлой версии ISCN [2, 3]. Существенные изменения коснулись прежде всего названия: аббревиатура ISCN теперь расшифровывается не как Международная система цитогенетической номенклатуры, а как Международная система цитогеномной номенклатуры. Изменены и дополнены главы «Микроматричный анализ» и «Районспецифичные анализы», добавлена новая глава «Технологии, основанные на секвенировании».

Глава 1 «Введение в историю» дополнена сведениями о развитии ISCN в период 2014 — 2016 гг. В это время было решено систематизировать и связать с записью результатов, полученных при стандартном цитогенетическом исследовании, результаты, полученные с применением методов секвенирования. Была создана комиссия, результатом работы которой стала новая версия Международной системы цитогеномной номенклатуры — ISCN 2016.

Глава 2 «Нормальные хромосомы». Идиограммы хромосом, как и в предыдущей версии, представлены для пяти уровней разрешения 300, 400, 550, 700 и 850 бендов. Большой формат издания и расположение на странице делает их копирование и сканирование более удобным, чем в прошлой версии. Хорошим нововве-

дением является также то, что большинство изменений, внесенных в текст, отмечены серой полосой на полях страницы.

Глава 3 «Символы и аббревиатуры терминов». Из списка терминов были исключены символы: «dir», «hg», «gr», «ga», «sct» и добавлены символы: «{}» фигурные скобки (указывают различия при секвенировании структурно перестроенного сегмента); «inh» — унаследованный (может быть использован, если перестройка унаследована, но не известно от кого из родителей), «GRCh» — Genome Reference Consortium Human (заменил символ hg.); «seq» — секвенирование; «_» — нижнее подчеркивание — указывает границы нуклеотидов при секвенировании, термин «inv» сохранил свое значение для описания инверсии, но в значении «инвертированная» (делеция, дупликация) больше не используется.

В главах, посвященных записи результатов при стандартном цитогенетическом исследовании, изменения небольшие.

Глава 4 «Запись кариотипа». Дано определение эндоредупликации и помещено изображение метафазной пластинки с эндоредупликацией.

Указано, что если не известно, от кого из родителей получена перестройка, но известно, что она унаследована, можно использовать символ «inh», который ставят непосредственно после записи перестройки (так же как «mat» или «pat»).

Добавлено, что при описании одного и того же кариотипа или перестройки могут быть использованы различные уровни разрешения, а также, что следует указы-

вать версию сборки генома, если абберация установлена как изменение позиций нуклеотидов, обнаруженное с помощью микроматричного анализа, районспецифичных методик или секвенирования.

В раздел «Перестройки, связанные с двумя разрывами» добавлен пример инверсии длинного плеча хромосомы 2, таким образом подчеркнута, что при парацентрических инверсиях как в длинном, так и в коротком плече хромосомы первой указывают точку разрыва, расположенную ближе к центромере.

46,XX,inv(2)(p13p23)

46,XX,inv(2)(q11.2q32)

Главы 5 «Неопределенность в идентификации хромосом или бендов», 6 «Порядок записи хромосомных аномалий в формуле кариотипа», 7 «Нормальные варианты строения хромосом» и 8 «Численные аномалии хромосом» оставлены без изменений.

Глава 9 «Перестройки хромосом».

В раздел 9.2.2 «Делеции» добавлено определение делеции как утери сегмента хромосомы.

В раздел 9.2.3 «Производные хромосомы» добавлено, что символ «rec» следует употреблять только в тех случаях, когда известно, что перестроенная хромосома является следствием родительской инверсии, а также интерили интрахромосомной инсерции. Приведены 2 примера описания рекомбинантных хромосом в формуле кариотипа:

46,XX,rec(21)del(21)ins(21)(p13q22.2q22.3)pat

В рекомбинантной хромосоме 21 делегирован сегмент 21q22.2q22.3 вследствие мейотического кроссинговера у отца. У отца интрахромосомная инсерция сегмента 21q22.2-21q22.3 в сегмент p13.

46,XX,rec(1)dup(5q)ins(1;5)(q32;q11.2q22)inh,rec(5)del(1q)ins(1;5)inh

Рекомбинантные хромосомы 1 и 5 с дупликацией сегмента 5q22-5qter и делецией сегмента 1q32-1qter в результате мейотического кроссинговера у одного из родителей, имеющего интерхромосомную инсерцию сегмента 5q11.2-5q22 в сегмент 1q32.

Раздел 9.2.5 «Дупликации». Из описаний дупликаций исключены термины «direct» и «inverted» для обозначения характера дупликации, так как он очевиден из порядка указания точек разрывов. То же относится к инсерциям и трипликациям.

Раздел 9.2.9 «Инсерции». Добавлено, что для большей наглядности формулы кариотипа при описании инсерций рекомендуют использовать развернутую систему записи.

Раздел 9.2.11 «Изохромосомы». Добавлен пример альтернативной записи кариотипа: 46,XX,i(21)(q10), при синдроме Дауна, где хромосома, состоящая из длинных плеч хромосомы 21, описана как изохромосома, а не как Робертсоновская транслокация. Подчеркнуто, что при

такой форме записи, хотя фактически пациент имеет три копии длинного плеча хромосомы 21, наличие дополнительной хромосомы 21 не нужно отмечать в формуле, в отличие от более употребительных форм записи:

46,XX,+21,der(21;21)(q10;q10) и

46,XX,+21,rob(21;21)(q10;q10).

Раздел 9.2.13 «Неоцентромеры». Исключены термины «direct» и «inverted» для обозначения характера дупликации, так как он очевиден из порядка указания точек разрывов.

Глава 10 «Разрывы хромосом» оставлена без изменений.

Глава 11 «Неоплазии». Уточнено, что в запись формулы кариотипа нужно включать в качестве описания клона не только утерю или одинаковую перестройку хромосомы в двух клетках, но и наличие одной и той же сверхчисленной хромосомы, а также добавлен пример записи формулы мужского кариотипа опухоли с утерей половой хромосомы:

68<3n>,XY,-X[10]

Глава 12 «Мейотические хромосомы» оставлена без изменений.

Глава 13 «Гибридизация *in situ*». Введение в раздел «Профазная/метафазная гибридизация *in situ* (ish)» существенно дополнено и выглядит следующим образом: «Если было проведено стандартное цитогенетическое исследование, после формулы кариотипа ставят знак точка «.», затем символ «ish», затем, после пропуска, записывают результат. Если стандартное цитогенетическое исследование не было проведено, записывают только результаты ish. Обозначения локусов (заглавными буквами, но не курсивом) разделяют запятыми, состояние каждого локуса отмечают сразу после его обозначения. Если есть возможность, приводят название клона. Если название клона недоступно, обозначение локуса должно соответствовать геномным браузерам Калифорнийского университета в Санта-Крузе (University of California Santa Cruz — UCSC) или Ensembl (www.genome.ucsc.edu/) и www.ensembl.org/), порядок записи локусов соответствует их расположению на хромосоме от pter к qter. Если название локуса недоступно, можно использовать название гена в соответствии с одобренной Международной организацией по изучению генома человека (Human Genome Organisation — HUGO) номенклатурой (www.hugo-international.org/). Хотя акронимы генов обычно записывают курсивом, в ISCN это не принято. Таким образом, будет ли использовано название зонда, клона, принятый номер, название гена или D-номер, остается на усмотрение исследователя или руководителя лаборатории. Когда используют протяженные пробы, содержащие несколько локусов, каждый записанный локус отделяют знаком одной косой линии «/». Обозначение бендов, в которых локализованы локусы, должно соответствовать текущей версии геномного браузера UCSC.

При выявлении структурных аномалий хромосом после символа «ish» через пропуск записывают символ структурной хромосомной перестройки (выявленной

методами стандартного цитогенетического анализа и ish или только ish), затем в скобках номер хромосомы/хромосомом, точки разрывов и название локуса или локусов для которых были использованы зонды. Знак присутствия «+» или отсутствия «-» ставят в тех же скобках, что и обозначение локуса. Когда число сигналов от перестроенной хромосомы может быть подсчитано, это указывается соответствующим числом знаков «+».

При выявлении нормальных хромосом после символа «ish» следует пропуск, после чего (не в скобках) записывают номер хромосомы, района, бенда или суббенда, в которых располагаются тестируемые локусы, а затем (в скобках) указывают названия тестируемых локусов, ставят знак умножения (x) и записывают количество видимых сигналов».

Из данного раздела исключены несколько примеров записи результатов и включены пять новых примеров, в том числе:

46,XX.ish der(X)t(X;Y)(p22.3;p11.3)(SRY+)
несбалансированная транслокация между короткими плечами X- и Y-хромосом, в результате которой ген SRY локализован в районе Xp22.3.

46,XX.ish X(DXZ1x2,SRYx0)
при использовании центромерного зонда для X-хромосомы и зонда для гена SRY показано, что ген SRY отсутствует.

В раздел «Количество сигналов» добавлено, что нормальный результат при множественной гибридизации может быть представлен в виде одной записи в скобках с разделением косыми линиями.

В Главу 14 «Микроматричный анализ» внесены изменения в соответствии с рекомендациями Общества изучения вариантов генома человека (Human Genome Variation Society — HGVS). Дополнено, что при использовании как детальной, так и краткой системы записи, номера нуклеотидов не выделяют запятыми, а протяженность последовательности отмечают знаком «нижнее подчеркивание «_». Когда номера нуклеотидов используют для записи аномального результата, указание на версию сборки генома (например, g.[GRCh38]) помещают в строку таким образом, как это указано в приведенном ниже примере; после квадратных скобок следует пробел:

arr[GRCh38] Xp22.31(6467202_8091950)x0 mat
Микроматричный анализ выявил у мужчины потерю бенда p23.31, унаследованную от матери.

В раздел «Примеры номенклатуры для микроматричного анализа» добавлено, что если использован любой тип микроматричного анализа, при котором зонды перекрывают множественные локусы по всем хромосомам, и получен нормальный результат, его записывают

в скобках без пробела после символа «arr». Половые хромосомы отделяют от аутосом, которые записывают первыми.

arr(1-22,X)x2 *нормальная женщина*
arr(1-22)x2,(X,Y)x1 *нормальный мужчина*

В заключении или интерпретации результата следует указать, какое разрешение и какая платформа были использованы и одинаково ли представлен в ней весь геном и все хромосомы.

Если результат аномальный, указывают только перестройки. Независимо от того, увеличено или уменьшено количество копий, аберрации в хромосомах записывают в соответствии с их порядковым номером — от меньшего к большему. Аномалии половых хромосом записывают последними. Указывают только бенды, соответствующие аномальным клонам. Аномалии нуклеотидов записывают от pter к qter в соответствии с действующими версиями геномных браузеров UCSC или Ensembl (www.genome.ucsc.edu/ и www.ensembl.org/). Множественные нуклеотиды можно записывать, разделяя знаком запятая «,» или используя знак нижнее подчеркивание «_», чтобы указать на увеличение числа копий или утерю сегмента, расположенного между записанными клонами. В случае наличия смешанной популяции клеток доля клеток с аномалией может быть вычислена и указана в скобках после указания количества копий.

В раздел добавлено несколько примеров.

Глава 15 «Районспецифичные анализы». Введение в главу изменено и выглядит теперь так: «Существуют некоторые технологии, которые позволяют определить количество копий нуклеотидов в отдельных локусах. Для определения количества копий хромосом или хромосомных районов могут быть использованы: мультиплексная лигазозависимая амплификация (MLPA), количественная флуоресцентная полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в реальном времени, анализ на сферических биочипах. Все эти технологии рассмотрены в данной главе как технологии районспецифичного анализа (PCA). В случае использования готового набора (reagent kit), геномное расположение которого не известно, может быть приведено его название, однако для наибольшей точности необходимо указывать номера нуклеотидов. Как и в случае микроматричного анализа, интервал аномальных нуклеотидов выделяют знаком нижнего подчеркивания «_». Когда используют номера нуклеотидов, указание на версию сборки генома (например, GRCh38) помещают в строку так, как это показано в примерах этой главы:

rsa[GRCh38] 1p36.33(849466_2432509)x1
Аномальное количество копий нуклеотидов в районе 1p36, выявленное путем PCA, указывает на потерю в этой области.

Аберрации записывают в порядке от меньшего к большему номеру хромосомы, аномалии половых хромосом записывают в последнюю очередь. К методам PCA можно отнести также небольшие таргетные микроматричные анализы, имеющие ограниченное количество районов, которые могут быть описаны с помощью номенклатуры. Вопрос о том, указывать ли нормальные локусы, использованные при исследовании, решается лабораторией».

Глава 16 «Анализы, основанные на секвенировании» является новой. Так как особенности записи таких результатов часто вызывают вопросы у специалистов, мы приводим перевод этой главы.

16.1 Введение. Исторически ISCN охватывает описание численных и структурных аномалий хромосом, выявленных при использовании различных стандартных цитогенетических и молекулярно-цитогенетических технологий, в то время как рекомендации HGVS (www.HGVS.org/varnomen) определяют описание изменений последовательности нуклеотидных оснований, выявляемых при секвенировании. Принимая во внимание увеличение использования технологий секвенирования для характеристики хромосомных аномалий (Schluth-Bolard с соавт., 2013; Ordulu с соавт., 2014; Newman с соавт., 2015) и наличие уже установленных стандартов ISCN и HGVS, стало очевидным, что необходима комбинация этих стандартов для описания хромосомных перестроек. Представленные ниже способы комбинации ISCN-подобного описания хромосомных перестроек с HGVS-подобным описанием вариантов нуклеотидных последовательностей развивают связь между ISCN и HGVS.

16.2 Общие принципы. Ключевые аспекты комбинированных стандартов:

- записывают только аберрации;
- должны быть включены как ISCN-подобные описания хромосомных аберраций, так и HGVS-подобные описания последовательностей нуклеотидов для полной ясности и информативности;
- ISCN-подобную часть описания записывают первой, она может быть записана как в краткой, так и в детальной системе записи структурных перестроек;
- запись ISCN-подобной части описания начинают с символа «seq», чтобы указать, что аберрация была идентифицирована с использованием технологий, основанных на секвенировании. Версию сборки генома указывают в квадратных скобках после символа «seq»;
- наблюдения, комбинированные с другими технологиями, такими, как исследование исчерпленности хромосом или микроматричный анализ, могут быть записаны с использованием символа «.seq», при этом знак точки «.» предшествует записи результата секвенирования.;
- комбинированная номенклатура использует HGVS-стандарты для HGVS-подобной части (см. ниже и www.hgvs.org/mutnomen/) наряду с дополнительными

рекомендациями, представленными ниже для описания аберраций.

Кратко, существующие HGVS-стандарты включают следующее:

- нижнее подчеркивание указывает границы изменения нуклеотидной последовательности. Например, g.123_456del указывает делецию сегмента, включающую нуклеотиды от 123 до 456;
- неопределенность указывают с помощью заключения в скобки участка неопределенности. Таким образом, g.123_(450_856)del указывает, что делеция имеет неопределенную локализацию между нуклеотидами 450 и 856;
- по направлению идентификации нуклеотидов как вариант записывают основание, ближайшее к 3'. Это называют правилом «3'». Например, g.4delT (не g.2delT или g.3delT) описывает изменение СТТТА к СТТА;
- знак фигурные скобки «{ }» используют для указания различий в измененном сегменте по сравнению с референсным секвенированием при дупликациях, инверсиях, заменах, инсерциях и т.п., например, g.123_456dup{234G>A};
- для записи инвертированной последовательности используют символ «inv».

Для обеспечения общего стандарта записи хромосомных аномалий существующие рекомендации HGVS были расширены:

- аберрации аутосом записывают в первую очередь (от меньшего номера к большему), затем указывают поврежденные половые хромосомы (X и Y);
- локализацию точек разрывов устанавливают, как указано выше, т.е. первой записывают точку разрыва, расположенную первой от pter хромосомы с меньшим порядковым номером;
- множественные точки разрывов на одной хромосоме записывают в порядке от pter к qter.
- варианты описывают всегда в переднем направлении (от нуклеотида 1 к концу хромосомы), происхождение хромосомы устанавливают по интактной центромере;
- начало хромосомы обозначают «pter», конец — «qter». Так как геномное референсное секвенирование определило, что начало и конец хромосомы (теломеры), содержат большое количество коротких tandemных повторов (Ns), указание специфики расположения нуклеотидов в этих областях не имеет смысла;
- центромеру описывают как «cen», так как это помогает распознать производную хромосому;
- точки разрыва и воссоединения обозначают знаком «::»;
- не теломерные последовательности (инсерции) описывают, указывая точки разрывов в следующем формате — ::последовательность:: (::AAGTAC::);
- присутствие дополнительной последовательности (маркерные/кольцевые хромосомы) обозначают символом «add».

Чтобы определить локализацию точки разрыва, общим правилом HGVS является сохранение наиболее

длинной последовательности без изменения (правило 3')

Применение правила 3' к хромосомным перестройкам.

chr2:	TCAGC	A	CGTTGG
*der(2):	TCAGC	A	tctgcc
der(2):	<i>TCAGC</i>	<i>a</i>	<i>tctgcc</i>
der(X):	<i>cagtt</i>	A	CGTTGG
*der(X):	<i>cagtt</i>	a	CGTTGG
chrX:	<i>cagtt</i>	a	tctgcc

Транслоцирована часть хромосомы 2 (светлый тон) на X-хромосому (темный тон). В соответствии с последовательностями, относящимися к хромосоме 2 и X-хромосоме (выделены жирным), есть две возможности построения производных хромосом (показаны обычным шрифтом и курсивом). При этом запись точек разрывов для производной хромосомы 2: g.[chr2:6::chrX:7] или g.[chr2:5::chrX:6](курсив), зависит от того, посчитать ли нуклеотид A происходящим из хромосомы 2 или X-хромосомы. Правило 3' определяет, что начиная с хромосомы с меньшим порядковым номером (в данном случае хромосома 2) последовательность должна быть присоединена так далеко от 3' конца, как это возможно. При описании производной хромосомы 2 нуклеотид A следует считать принадлежащим этой хромосоме, и корректное описание точек разрывов должно быть следующим: g.[chr2:6::chrX:7]. Соответственно, при описании производной X-хромосомы корректной будет запись: g.[chrX:6::chr2:7].

16.3. Примеры записи хромосомных перестроек, выявленных при секвенировании.

16.3.1. Делеции

seq[GRCh38]del(X)(q21.31q22.1)
chrX:g.89555676_100352080del

На основании версии сборки генома GRCh38 (геномное референсное секвенирование NC_000023.11) идентифицирована делеция в длинном плече одной X-хромосомы от бенда Xq21 до бенда Xq22.1. Она включает сегмент с нуклеотидами от 89.555.676 до 100.352.080.

16.3.2 Производные хромосомы

seq[GRCh38]der(2)t(21;11)(p25.1;p15.2)
g.[chr2:pter_8247756delinschr11:pter_15825266]

Производная хромосомы 2 вследствие транслокации между короткими плечами хромосом 2 и 11 с точками разрывов 2p25.1 и 11p15.2. В результате имеется делеция первых 8 247 756 нуклеотидов хромосомы 2 и сверхчисленные копии первых 15 825 366 нуклеотидов хромосомы 11, по версии строения генома GRCh38.

seq[GRCh37]der(3)(3pter→3q25.32::8q24.21→8qter)

G.[chr3:158573187_qterdelinschr8:(128534000_128546000) qter]

Несбалансированная транслокация между длинными плечами хромосом 3 и 8. В результате образовалась производная хромосома 3 со сверхчисленными нуклеотидами дистальнее точки разрыва в хромосоме 8.

seq[GRCh37]der(4)ins(4;X)(q28.3;q22.2q21.31)
G.[chr4:134850793_134850794inschrX:89555676_100352080inv]

Несбалансированная интерхромосомная инсерция с вставленным повтором X-хромосомы, ориентированным в обратном направлении относительно последовательностей хромосомы 4, содержащих центромеру.

seq[GRCh37]der(5)t(5;10)(p13.3;q21.3)
g.[chr5:pter_29658442delinschr10:67539995_qterinv]

Несбалансированная транслокация между коротким плечом хромосомы 5 и длинным плечом хромосомы 10 с образованием производной хромосомы 5 — der(5). Сегмент, включающий короткое плечо хромосомы 5 от pter до нуклеотида 29.658.442, замещен нуклеотидами длинного плеча хромосомы 10 от qter до нуклеотида 67.539.995, ориентация которого противоположна обычной ориентации нуклеотидов в хромосоме 10. В данном случае существует гомология трех нуклеотидов в точках разрывов и соединения; в соответствии с правилом 3' точки разрыва определяют с 3' сдвигом внутри района гомологии в производной хромосоме, т.е. воссоединение между нуклеотидами 67.539.995 (а не 67.539.998) хромосомы 10 и нуклеотидом 29.658.443 (а не 29.658.440) хромосомы 5.

Seq[GRCh37]der(6)t(6;13)(q13.3;q31.1),der(13)t(6;13)
(q13.3;q31.1)inv(6)(q14.3q14.3)

g.[chr6:pter_cen_85897870::A::chr13:80659609_qter]
G.[chr13:pter_cen_80659606::chr6:85897899_85900540inv::85900541_86488291::93909933_qter]

Комплексная перестройка между хромосомами 6 и 13. Имеется неидентифицированная инсерция в точке разрыва на производной хромосомы 6. Имеется также делеция 2 п.н. материала хромосомы 13 (от 80659607 до 80659608) и делеция 28 п.н. (с 85897871 по 85897898) материала хромосомы 6 в точке разрыва. Производная хромосома 13 имеет инверсию размером 2641 п.н. (с 85897899 по 85900540) и делецию размером 7,4 млн п.н. (с 86488292 по 93909932) материала хромосомы 6.

16.3.3 Дупликации

seq[GRCh37] dup(8)(q24.21q24.21)
chr8:g.128746677_128749160dup

Дупликация размером 2484 п.н. хромосомы 8 в соответствии с секвенированием NC_000008.10, в пределах бенда q24.21 включает нуклеотиды от 128746677 по 128749160 по версии сборки генома GRCh37. Ориентация дуплицированного участка соответствует оригинальной.

seq[GRCh37] dup(8)(q24.21q24.21)
chr8:g.128746677_128749160dupinv

Дупликация размером 2484 п.н. хромосомы 8 в соответствии с секвенированием NC_000008.10 в пределах бенда q24.21 включает нуклеотиды от 128746677 до 128749160 по версии строения генома GRCh37. Ориентация дуплицированного участка противоположна оригинальной.

16.3.4 Инсерции

seq[GRCh37] ins(4;X)(q28.3;q21.31q22.2)
g.[chr4:134850793_134850794inschrX:89555676-100352080]
chrX:g.89555676_100352080del

Сбалансированная интерхромосомная инсерция материнского длинного плеча X-хромосомы в длинное плечо хромосомы 4. Последовательность инсерцированной части X-хромосомы имеет ту же ориентацию, что и последовательность хромосомы 4 относительно центромеры.

seq[GRCh37] ins(4;X)9q28.3; q22.2q21.31)
G.[chr4:134850793_134850794inschrX:89555676-100352080inv]

Сбалансированная интерхромосомная инсерция материнского длинного плеча X-хромосомы в длинное плечо хромосомы 4. Последовательность вставленной части X-хромосомы имеет ориентацию, противоположную последовательности хромосомы 4, относительно центромеры.

16.3.5 Инверсии

seq[GRCh37] inv(6)(pter→p25.3::q16.1→q25.3::q16.1→qter)
chr6:g.[776788_cen_93191545inv;93191546T>C]

Перицентрическая инверсия хромосомы 6 с заменой одного основания в точке разрыва.

seq[GRCh37] inv(2)(pter→p22.3::q31.1→p22.3::q31.1→qter)dn

chr2:g.[32310435_32310710del;32310711_171827243inv::G]
Перицентрическая инверсия хромосомы 2, возникшая de novo, с делецией размером 276 п.н. и инсерцией 1 п.н. в точке разрыва.

seq[GRCh37] inv(6)(p21.2p22.3)
chr6:g.[20000000_40000000inv;40000000T>C]
Парацентрическая инверсия короткого плеча хромосомы 6 с заменой одной п.н. в точке разрыва.

16.3.6 Кольцевые хромосомы

seq[GRCh37] r(8)(p23.2q24.3)
chr8:g.[pter_3300000del::140000000_qterdel]
Кольцевая хромосома 8 с точками разрывов в бендах p23.2 и q24.3 с присоединением нуклеотида 3300001 к нуклеотиду 139999999 по версии сборки генома GRCh37.

seq[GRCh37]+r(8)(p23.2q24.3)
chr8:g.[pter_3300000del::140000000_qterdel]add

Сверхчисленная кольцевая хромосома 8 с точками разрывов в бендах p23.2 и q24.3 с присоединением нуклеотида 3300001 к нуклеотиду 139999999, по версии сборки генома GRCh37.

16.3.7 Транслокации

46,XX,t(2;11)(p24;15.1).seq[GRCh38]t(2;11)(p25.1;p15.2)
g.[chr11:pter_15825272::chr2:8247757_cen_qter]
g.[chr2:pter_8247756::chr11:15825273_cen_qter]

Сбалансированная транслокация между короткими плечами хромосом 2 и 11. Точки разрывов, определенные в бендах 2p24 и 11p15.1 путем секвенирования, были детализированы как расположенные в бендах 2p25.1 и 11p15.2. На основании версии сборки генома GRCh38 произошло соединение нуклеотидов 15825272 хромосомы 2 и 8247757 хромосомы 2 на производной хромосоме 2 и соединение нуклеотидов 8247756 хромосомы 2 и нуклеотида 15825273 хромосомы 11 на производной хромосоме 11.

seq[GRCh37] t(9;9)(9qter→9q22.33::9p21.2→qter;9pter→9q22.33::9p21.1→9pter)

g.[chr9:102425452_qterinv::chr9:26393002_cen_qter]
g.[chr9:pter_cen_102425451::chr9:26393001_pteriniv]
Сбалансированная транслокация между гомологичными хромосомами с точками разрывов 9p21.2 и 9q22.33.

seq[GRCh37] t(2;11)(q31.1;q22.3)
g.[chr2:pter_cen_174500098::chr11:108111987_qter]
g.[chr11:pter_cen_108111981::chr2:1745000099_qter]

Транслокация между длинными плечами хромосом 2 и 11. Имеется делеция 5 п.н. в последовательности хромосомы 11 между точками разрывов 108111981 и 108111987.

seq[GRCh37] t(3;14)(14qter→14q12::3p22.2→3qter;14pter→14q12::3p22.2→3pter)

G.[chr14:29745314_qterinv::CATTTGTTCAAATTTAGTTCAAATGA::chr3:36969142_cen_ter]
g.[chr14:pter_cen_29745313::chr3:pter_36969141inv]

Транслокация между коротким плечом хромосомы 3 и длинным плечом хромосомы 14 с инсерцией не локализованной последовательности в точку разрыва на производной хромосоме 3.

По мнению авторов ISCN 2016, она является важным шагом для объединения двух хорошо развитых и проверенных временем систем записей результатов: международной системы цитогенетической номенклатуры (ISCN) для стандартной цитогенетики и рекомендаций HGVS для записей результатов, полученных при секвенировании. В заключении авторы выражают надежду, что электронная версия ISCN 2016 со временем станет доступной, как доступна версия HGVS. (www.HGVS.org/varnomen).

Список литературы

1. ISCN 2016 — An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2016) Ed. McGovan-Jordan J., Simons A, Schmid M. Karger. 2016.

2. ISCN 2013 — An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2013) Ed. Shaffer L.G., McGovan-Jordan J., Schmid M. Karger. 2013.

3. Miller K., Madan K The new ISCN 2016. European Cytogeneticists Association Newsletter. 2016;38:15-17.