

Синдром Леви–Шанске: случай мозаичной тетрасомии 15q25.3→qter и обзор литературы

Миньженкова М.Е.¹, Маркова Ж.Г.¹, Демина Н.А.¹, Тарлычева А.А.¹, Канивец И.В.², Шилова Н.В.¹

1 – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»
115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д.1

2 – ООО «Геномед»
115093, Россия, Москва, Подольское шоссе, д.8 корп.5

Введение. Тетрасомия дистального района длинного плеча хромосомы 15 является довольно редким событием. В электронной базе данных по сверхчисленным маркерным хромосомам имеются сведения о 24 зарегистрированных случаях с инвертированной дупликацией дистального района длинного плеча хромосомы 15. Частичная тетрасомия 15q может наблюдаться вследствие появления сверхчисленной анальфоидной маркерной хромосомы, состоящей из инвертированной дупликации дистальной части длинного плеча хромосомы 15. Представлен случай мозаичной тетрасомии 15q25.3→qter, у пациента со множественными признаками дизэмбриогенеза.

Цель. Молекулярно-цитогенетическая диагностика мозаичного случая инвертированной дупликации 15q25.3→qter у пациента с множественными врожденными аномалиями развития и обзор аналогичных случаев.

Методы. Для идентификации малой сверхчисленной маркерной хромосомы и определения уровня мозаицизма использовали комплексную молекулярно-цитогенетическую диагностику, включающую хромосомный микроматричный анализ и FISH-исследование.

Результаты. При стандартном цитогенетическом исследовании обнаружена сверхчисленная маркерная хромосома в мозаичном состоянии: 47,XX,+mar[8]/46,XX[23]. Для идентификации геномного дисбаланса использовали хромосомный микроматричный анализ, выявивший дупликацию участка длинного плеча хромосомы 15 размером 16,4 млн п.н. FISH-исследование позволило установить, что сверхчисленная маркерная хромосома представлена инвертированной дупликацией района q25.3→qter хромосомы 15 с неоцентромерой, и помогло уточнить уровень мозаицизма, который составил 35%.

Заключение. Идентификация структуры и происхождения сверхчисленных маркерных хромосом у пациентов с множественными врожденными аномалиями развития является важной задачей цитогенетической лаборатории. Современные молекулярно-цитогенетические методы диагностики хромосомных аномалий позволяют выявить и охарактеризовать любой случай неоцентромерной формации.

Ключевые слова: малая сверхчисленная маркерная хромосома, тетрасомия 15q, неоцентромера, мозаицизм, FISH, хромосомный микроматричный анализ.

Для цитирования: Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Демина Н.А., Тарлычева А.А., Канивец И.В., Шилова Н.В. Синдром Леви–Шанске: случай мозаичной тетрасомии 15q25.3→qter и обзор литературы. *Медицинская генетика* 2019; 18(7): 40–47.

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.07.40-47

Автор для корреспонденции: Миньженкова Марина Евгеньевна; e-mail: maramin@mail.ru

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России на выполнение НИР.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 22.07.2019

Levy-Shanske syndrome: mosaic tetrasomy 15q25.3→qter and review of the literature

Minzhenkova M.E.¹, Markova Z.G.¹, Demina N.A.¹, Tarlycheva A.A.¹, Kanivets I.V.², Shilova N.V.¹

1 – Federal State budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics»,
115522, Russia, Moscow, Moscovrechye str., 1

2 – Genomed Ltd., 1
15093, Russia, Moscow, Podolskoe shosse, 1/8

Introduction: Tetrasomy for the distal chromosome 15q is rare. Only 24 cases have been described in the literature to date. Tetrasomy for the distal portion of chromosome 15q can be due to a supernumerary analphoid marker chromosome consisting of an inverted duplication of the distal long arm of chromosome 15. We report on a molecular cytogenetic diagnosis of mosaic tetrasomy 15q25.3→qter in a patient with multiple congenital anomalies.

Aim: Molecular cytogenetic diagnosis of mosaic case with inverted duplication for the distal portion of 15q25.3→qter in a patient with multiple congenital anomalies and review of the literature.

Methods: The case of mosaic supernumerary marker chromosome was characterized by GTG-banding, chromosomal microarray analysis and FISH diagnosis.

Results: The chromosome analysis of a child revealed a supernumerary marker chromosome in mosaicism: 47,XX,+mar[8]/46,XX[23]. Chromosomal microarray analysis detected a copy gain of 16.4 Mb from the distal long arm of chromosome 15. Further FISH analysis showed an inverted duplication of distal long arm of chromosome 15 with neocentromere.

Conclusion: Identification of structure and origin supernumerical marker chromosomes at patients with multiple congenital anomalies is an important problem of cytogenetic diagnostics. Modern molecular -cytogenetic diagnostic methods of chromosomal anomalies allow identifying and characterizing any case of neocentromeres.

Keywords: Small supernumerary marker chromosome, tetrasomy 15q, neocentromere, mosaicism, FISH, array-CGH.

For citation: Minzhenkova M.E., Markova Z.G., Demina N.A., Tarlycheva A.A., Kanivets I.V., Shilova N.V. Levy-Shanske syndrome: mosaic tetrasomy 15q25.3→qter and review of the literature. *Medical genetics* 2019; 18(7): 40-47 [In Rus]

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.07.40-47

Corresponding author: Minzhenkova Marina; **e-mail:** maramin@mail.ru

Funding: The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

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

Accepted: 22.07.2019

Введение

Тетрасомия дистального района длинного плеча хромосомы 15 — крайне редкое событие. По литературным данным до выявления нами пациента с частичной тетрасомией 15q были описаны всего 24 таких случая. Частичная тетрасомия 15q может наблюдаться вследствие появления сверхчисленной анальфоидной маркерной хромосомы, состоящей из инвертированной дупликации дистальной части длинного плеча хромосомы 15. Сверхчисленные анальфоидные маркерные хромосомы представляют собой редко встречающуюся группу структурно перестроенных хромосом, в которых формируются неоцентромеры — эктопические центромеры не содержащие альфа-сателлитную ДНК [1]. Несмотря на отсутствие высокоповторяющейся альфа-сателлитной ДНК, в районе неоцентромер могут формироваться функционально активный кинетохор и первичная перетяжка, что позволяет анальфоидным хромосомам оставаться митотически стабильными. Предполагается, что возникновение неоцентромеры является эпигенетическим феноменом [2]. В электронной базе данных по сверхчисленным маркерным хромосомам имеются сведения о 25 зарегистрированных случаях с инвертированной дупликацией дистального района длинного плеча хромосомы 15 [3]. За исключением шести пациентов с неизвестными клиническими данными, у остальных наблюдается схожая клиническая картина лицевых аномалий, включающая деформацию костей черепа, дисплазию ушных раковин, монголоидный разрез глаз, укорочение глазных щелей, выступающий нос с широкими корнем и кончиком, а также аномалии почек, сердечно-сосудистой системы, гипертрофию и отставание в развитии. Установлено, что большинство случаев частичной тетрасомии 15q представлено в мозаичном состоянии. Целью

данного исследования явилась молекулярно-цитогенетическая диагностика редкого случая мозаичной тетрасомии 15q и обзор литературы.

Методы исследования

Анализ кариотипа пациента и его родителей был выполнен на хромосомных препаратах, полученных по стандартным протоколам из культуры лимфоцитов периферической крови с применением дифференциального GTG-окрашивания метафазных хромосом. FISH-анализ с использованием ДНК-зондов на хромосому 15 SE15(D15Z1), 15q11.2 (D15S11), Sub Telomere 15qter и WCP 15 осуществляли по протоколу, предложенному фирмой-производителем (Kreatech, Нидерланды). Многоцветную FISH проводили с набором mBAND (XCyte15) (MetaSystems, Германия) по протоколу фирмы-производителя. Денатурацию и гибридизацию проводили с использованием гибридизационной системы ThermoBrite (Abbott Molecular, США). Для контрокрашивания хромосом использовали флуоресцентный краситель DAPI. Молекулярно-цитогенетический анализ проводили на флуоресцентном микроскопе AxioImager M.1 (Zeiss) с соответствующим набором светофильтров и с использованием компьютерной программы обработки FISH-изображения (Isis, MetaSystems, Германия). Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) проводили на платформе «Affymetrix» с использованием олигонуклеотидных микроматриц высокой плотности Cytoscan™ HD (Affymetrix®, США), содержащих 2696550 маркеров (1953246 непалиморфных маркеров и 749157 SNPs) (Applied Biosystems). Все стадии лабораторного этапа анализа выполняли в соответствии с протоколом производителя. Анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Chromosome Analysis Suite

(ChAS) (версия 2.0). Оценка патогенности обнаруженного дисбаланса проводилась с использованием баз данных OMIM, ISCA, DECIPHER и DGV. Кариотип указан в соответствии с международной цитогенетической номенклатурой ISCN, 2016.

Результаты

Пробанд — девочка 3 месяцев, обследована по поводу множественных врожденных пороков развития. Из анамнеза известно, что ребенок первый и единственный в семье. Беременность наступила с помощью ЭКО ИКСИ, протекала с фетоплацентарной недостаточностью. При ультразвуковом исследовании плода на 38 неделе обнаружена вентрикуломегалия. Роды путем планового кесарева сечения на 39 неделе из-за ягодичного предлежания плода. Вес и рост при рождении: 3305 г (4-5 центилей)/51 см (5 центилей), соответственно, окружность головы — 37 см (>8 центилей). Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. При рождении выявлены особенности фенотипа: синостоз метопического шва, тригоноцефалия. Фенотип пациента на момент осмотра в возрасте 3 месяцев: рост — 60 см (5 центилей), вес — 5200 г (3-4 центиля), окружность головы — 40 см (5-6 центилей), тригоноцефалия, большой родничок закрыт, сглаженные надбровные дуги, монголоидный разрез глаз, укорочение глазных щелей, скрытый эпикант, телекант, страбизм, гипертелоризм, выступающий нос с широким корнем и кончиком, трапезиевидная губа, короткий фильтр, дисплазия ушных раковин, макростомия, арахнодактилия, неправильное положение пальцев правой стопы (камптодактилия). МРТ головного мозга: асимметрия боковых желудочков. УЗИ почек: пиелозктазия правой почки.

При стандартном цитогенетическом исследовании обнаружена малая сверхчисленная маркерная хромосома (мСМХ) в мозаичном состоянии: 47,XX,+mar[8]/46,XX[23]. Кариотипы родителей нормальные.

Для идентификации геномного дисбаланса использовали ХМА, который выявил мозаичную дупликацию участка длинного плеча хромосомы 15 с позиции 86007930 до позиции 102429112, захватывающую регион 15q25.3-q26.3, размером 16,4 млн п.н.. Для верификации полученных данных и определения уровня мозаицизма проведено FISH-исследование, которое позволило установить, что мСМХ являлась дериватной хромосомой 15 с неоцентромерой, представленной в виде инвертированной дупликации района q25.3-qter хромосомы 15.

Обсуждение результатов

Идентификация структуры и происхождения сверхчисленных маркерных хромосом у пациентов со множественными врожденными аномалиями развития является важной задачей цитогенетической диагностики. Приблизительно 1–3% от всех мСМХ составляют нецентрические хромосомы, формирование которых является экстремально редким событием. Согласно опубликованным сообщениям, среди всех известных случаев образования конституциональных нецентрических хромосом наиболее часто они выявляются на хромосоме 15. По данным Liehr T. с соавт. из 145 случаев диагностированных к настоящему времени мСМХ с нецентрическими 33 представлены производными хромосомы 15, 24 из них — случаи тетрасомии дистального района длинного плеча хромосомы 15 [3].



Рис. 1. Пробанд. А – вид спереди. Б – вид сверху (тригоноцефалия). В – кариограмма пациента – клон с мСМХ.

Возникновение конституциональных неоцентриромер можно связать с двумя основными классами хромосомных перестроек. В большинстве случаев это инвертированные дупликации терминального района хромосомного плеча (класс 1), которые приводят к несбалансированному кариотипу с образованием неоцентриромерных мСМХ. Другим механизмом формирования неоцентриромеры считают интерстициальные делеции с образованием сверхчисленных линейных и кольцевых хромосом (класс 2). Стоит отметить, что кариотип в этом случае будет сбалансированным, причем с неоцентриромерой может быть как кольцевая, так и линейная хромосома [4].

Как видно из результатов молекулярно-цитогенетического исследования, мСМХ с неоцентриромерой,

представленная в кариотипе данного пациента, является следствием хромосомной перестройки класса 1. Из всех неоцентрических хромосом первого класса примерно 80% составляют мСМХ, приводящие к частичной тетрасомии по дистальному хромосомному участку. Как правило, такие хромосомы присутствуют в кариотипе в мозаичной форме, и при исследовании разных тканей установлено наличие тканеспецифичного мозаицизма.

Неоцентриромеры могут формироваться в различных районах практически любой хромосомы. Однако имеет место кластеризация сайтов формирования неоцентриромер в определенных «горячих точках» генома, к которым относятся дистальные районы длинных плеч хромосом 3, 13, 15, а также дистальный район корот-

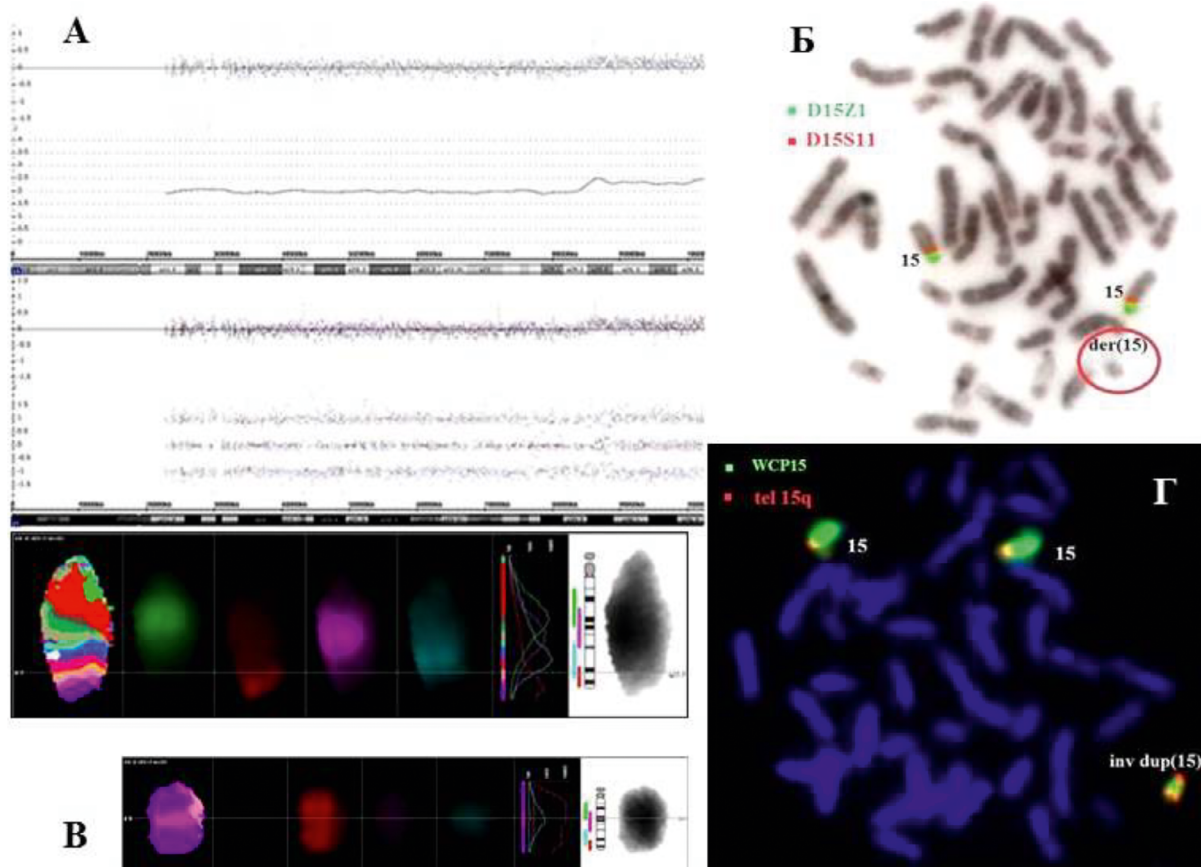


Рис. 2. Данные молекулярно-цитогенетического анализа.

А – Результат ХМА. Геномные профили для хромосомы 15.

Б – Результат FISH с ДНК-зондами на центромерный (D15Z1)/локус-специфичный (D15S11) районы длинного плеча хромосомы 15 (инвертированное DAPI изображение).

В – mBAND15 (нормальный гомолог и маркерная хромосома).

Г – Результат FISH с цельнохромосомными зондами и ДНК-зондами на субтеломерный район хромосомы 15.

кого плеча хромосомы 8 [2]. Наиболее часто в публикациях встречаются сведения о формировании неоцентримеры в районе 15q24-q26. Одной из гипотез появления «горячих точек» в этом районе считается реактивация латентной центромеры в районе 15q25.2, которая была инактивирована более 25 миллионов лет назад [5,6]. Формирование неоцентример в районе q24-q26 на хромосоме 15 представляет особый интерес, поскольку эта область генома богата участками сегментных дупликаций, которые также присутствуют в прицентримерных областях этой акроцентрической хромосомы. Хорошо известно, что неаллельная рекомбинация гомологичных хромосом в регионах локализации сегментных дупликаций генома играет значительную роль в появлении микроструктурных aberrаций хромосом в целом, и инвертированных дупликаций в этих участках в частности [7].

Клиническое описание пациента, а также подробная характеристика всех ранее опубликованных пре- и постнатально диагностированных случаев частичной тетрасомии терминального района длинного плеча хромосомы 15 представлены в **таблице 1**. Изначально фенотипические проявления тетрасомии 15q связывали с «синдромом гипертрофии» (15q overgrowth syndrome, ORPHA:314585), однако недавно, благодаря работе Levy с соавт., была выделена отдельная синдромальная форма тетрасомии 15q26, с альтернативным названием «синдром Леви-Шанске» (Levy-Shanske syndrome: OMIM #614846) [8]. Levy с соавт. подробно охарактеризовали 4 случая тетрасомии 15q26 и привели литературный обзор 10 подобных случаев. У всех пациентов наблюдалась типичная клиническая картина, характерная для частичной тетрасомии 15q вследствие появления мСМХ с неоцентримерой. Как и у нашего пациента, были выявлены следующие фенотипические признаки: деформация черепа и/или краниосиностоз, лицевые аномалии, включающие низко посаженные диспластичные уши, гипертелоризм и/или телекант, выступающий нос с широким корнем и кончиком. У большинства пациентов была обнаружена арахнодактилия и/или камптодактилия/контрактуры. У всех пациентов, психомоторное развитие которых можно было оценить в соответствии с возрастом, наблюдалась его задержка, причем патология центральной нервной системы наблюдалась в 6 из 7 диагностированных случаев. У подавляющего большинства были определены почечные аномалии, включая подковообразную почку, пиелозектазию, гидронефроз, двустороннюю опухоль Вильмса. Врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы отмечены у нескольких пациентов, но, как и в нашем случае, ни в одном из представленных Levy с соавт. случаев не было врожденных пороков

сердца, что авторы связывают с локализацией точек разрывов при образовании мСМХ с неоцентримерой.

При формировании сверхчисленной неоцентрической хромосомы 15, локализация стартовой точки разрыва варьирует в пределах от 15q23 до 15q26.1, что влияет на генный состав перестройки. Однако из представленных в публикациях данных видно, что степень тяжести клинической картины у пациентов не зависит от размера геномного дисбаланса. Более того, отмечено, что не наблюдается значительных фенотипических различий между группами пациентов с мозаичными и не мозаичными формами мСМХ с неоцентримерой. Следовательно, размер сегмента тетрасомии или уровень мозаицизма не имеют четкой корреляции со степенью тяжести клинических проявлений. Возможно, это связано с эпигенетическими особенностями формирования неоцентример, когда на интактных гомологичных хромосомах изменений последовательности ДНК не происходит, а реализация аномального фенотипа определяется каскадным эффектом увеличения копийности различных генов критического региона 15q24-q26 [6]. Можно предположить, что у пациентов имеет место тканеспецифичный мозаицизм, что и оказывает влияние на тяжесть поражения определенной системы органов и тканей. Вероятно, что некоторые публикации, представляющие случаи частичной тетрасомии 15q, не содержат полной информации о поражении органов. Еще одно объяснение связано с отсутствием при диагностике первых подобных случаев высокоразрешающих молекулярных технологий, что не позволяло в то время четко локализовать точки разрывов и определить размер и генный состав хромосомного дисбаланса.

Район 15q25.3-q26.3, представленный у нашего пациента в виде частичной тетрасомии, содержит более 150 генов, многие из которых все еще не охарактеризованы. Очевидно, что дистальный район 15q включает дозозависимые гены, амплификация которых приводит к появлению типичных фенотипических отклонений, таких как деформация костей черепа, специфические лицевые дизморфии, гипертрофия, аномалии почек и сердечно-сосудистой системы. Однако какие именно гены однозначно оказывают влияние на фенотип пациентов с инвертированной дупликацией 15q установить весьма сложно из-за варьирующего размера геномного дисбаланса и наличия мозаицизма в некоторых случаях.

Заключение

Тетрасомия дистального района 15q является редкой хромосомной аномалией, идентификация и харак-

Таблица 1

Характеристика диагностированных случаев частичной тетрасомии 15q

Случаи inv dup(15) с неоцентромерой	Пол	Возраст	Точка разрыва inv dup(15)	Мозаицизм	Деформация черепа	Лицевые дизморфии			Арахнодактилия	Аномалии почек	Аномалии CCC ³	Задержка развития	Гипертрофия
						уши	глаза	нос					
Blennow et al. [1994] Case A [9]	М ¹	2 года	15q23	mos 70%	+	+	+	+	+	?	?	+	+
Blennow et al. [1994] Case B [9]	Ж ²	3 года	15q24	mos 80%	+	+	+	+	+	?	—	+	+
Van den Enden et al. [1996] [10]	М ¹	Новорожд. (погиб)	15q25	mos 79%	+	+	+	+	+	+	+	?	?
Depinet et al. [1997] Case 1 [11]	Ж ²	1 нед.	15q25.3	mos 82%	?	?	?	?	?	?	?	+	?
Case 2 [11]	М ¹	1 нед.	15q25.3	mos 74%	?	?	?	?	?	?	?	+	?
Case 3 [11]	М ¹	1 нед.	15q26.1	mos 86%	?	?	?	?	?	?	?	+	?
Huang et al. [1998] [12]	Ж ²	Новорожд. (погиб)	15q25	нет	+	+	—	—	?	?	+	?	?
Rowe et al. [2000] [13]	Ж ²	10 лет	15q25	mos 50%	+	+	+	—	+	?	—	+	+
Hu et al. [2002] [14]	Ж ²	4,5 года	15q25.3	mos 95%	+	—	+	—	+	+	—	+	+
Ventura et al. [2003] [6]	?	18 лет	15q25.2	?	+	—	+	—	+	?	?	+	?
Spiegel et al. [2003] [15]	Ж ²	плод	15q24	mos 50%	?	?	?	?	?	+	+	?	?
Chen et al. [2004] [16]	М ¹	плод	15q25.3	mos 95,2%	+	+	+	?	+	?	?	?	?
Dalpra et al. [2005] [17]	Ж ²	плод	15q24	mos 50%	?	?	?	?	?	?	+	?	?
Mahjoubi et al. [2005] [18]	М ¹	Новорожд. (погиб)	15q26.1	mos 70%	?	+	+	+	+	+	—	?	?
Huang et al. [2005] [19]	М ¹	3 мес.	15q25	mos 80%	+	+	+	+	+	?	—	+	+
Polityko et al. [2005] [20]	Ж ²	3 года	15q24~25	mos 50%	+	+	+	+	?	?	?	+	?
Tonnies et al. [2007] [21]	Ж ²	11 лет	15q24.1	mos 8%	+	?	+	?	?	?	+	+	+
Tatton-Brown et al. [2009] [22]	М ¹	6,5 лет	15q25.3	mos 50%	+	?	+	+	?	+	+	+	+
Levy et al. [2012] Case 1 [8]	М ¹	10 лет	15q25.2	нет	+	+	+	+	+	+	—	+	—
Case 2 [8]	Ж ²	19 лет	15q25.3	нет	+	+	+	+	+	+	—	+	+
Case 3 [8]	Ж ²	9 лет	15q25.3	нет	+	+	+	+	+	+	—	+	+
Case 4 [8]	М ¹	32 года	15q26.1	нет	+	+	+	+	?	—	—	+	+
George-Abraham et al. [2012] [23]	М ¹	Новорожд. (погиб)	15q25.2	нет	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Xu et al. [2014] [24]	М ¹	1 год	15q25.2	нет	+	+	+	—	+	—	—	+	—
Представленный случай	Ж ²	3 мес.	15q25.3	mos 35%	+	+	+	+	+	+	—	?	—

1-мужской пол; 2-женский пол; CCC — сердечно-сосудистая система; ? — данные не известны.

теристика структуры которой возможна только с использованием современных молекулярно-цитогенетических методов исследования. Определение локализации точек разрывов и генного состава конкретной хромосомной аномалии необходимы для дальнейшего анализа корреляции генотип-фенотип. Однако из-за многообразных генетических факторов, например, наличия тканеспецифичного мозаицизма, один и тот же хромосомный дисбаланс может приводить к различным фенотипическим эффектам. Это значительно осложняет дифференцировку клинических проявлений редких хромосомных аномалий, таких как маркерные хромосомы с неоцентримерой. Современные молекулярно-цитогенетические методы диагностики хромосомных аномалий позволяют легко идентифицировать любую мСМХ с неоцентримерой, а наша работа демонстрирует необходимость и важность комплексного подхода в диагностике подобных хромосомных аномалий. Аккумуляция значительного количества клинических случаев мСМХ с неоцентримерой и опыт в диагностике таких редких хромосомных аномалий необходимы для установления точной корреляции генотипа и фенотипа при медико-генетическом консультировании.

Список литературы

1. Шилова Н.В. Неоцентримеры. *Медицинская генетика*. 2016; 15(11): 3-8.
2. Amor D.J., Choo K. Neocentromeres: role in human disease, evolution, and centromere study. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 695-714. DOI:10.1086/342730
3. Liehr T. Small supernumerary marker chromosome (sSMC). 2011. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.med.uni-jena.de/fish/sSMC/03.htm> Дата обращения: 13.05.2019.
4. Marshall O.J., Chueh A.C., Wong L.H., Choo K.H. Neocentromeres: new insights into centromere structure, disease development, and karyotype evolution. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 261-82. DOI:10.1016/j.ajhg.2007.11.009
5. du Sart D., Cancilla M.R., Earle E. et al. A functional neo-centromere formed through activation of a latent human centromere and-consisting of non-alpha-satellite DNA. *Nat Genet* 1997; 16(2): 144-53. DOI: 10.1038/ng0697-144
6. Ventura M., Mudge J.M., Palumbo V. et al. Neocentromeres in 15q24-26 map to duplicons which flanked an ancestral centromere in 15q25. *Genom Res* 2003; 13(9): 2059-68. DOI: 10.1101/gr.1155103
7. Stankiewicz P., Lupski J.R. Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends Genet* 2002; 18(2): 74-82.
8. Levy B., Tegay D., Papenhausen P. et al. Tetrasomy 15q26: a distinct syndrome or Shprintzen-Goldberg syndrome phenocopy? *Genet Med* 2012; 14(9): 811-8. DOI: 10.1038/gim.2012.54
9. Blennow E., Telenius H., De Vos D. et al. Tetrasomy 15q: two marker chromosomes with no detectable alpha-satellite DNA. *Am J Hum Genet* 1994; 54(5): 877-883.
10. Van den Enden A., Verschraegen-Spaie M.R., Van Roy N. et al. Mosaic tetrasomy 15q25->qter in a newborn infant with multiple anomalies. *Am J Med Genet* 1996; 63(3): 482-485.
11. Depinet T.W., Zackowski J.L., Earnshaw W.C. et al. Characterization of neo-centromeres in marker chromosomes lacking detectable alpha-satellite DNA. *Hum Mol Genet* 1997; 6(8): 1195-204. DOI: 10.1093/hmg/6.8.1195
12. Huang B., Ning Y., Lamb A.N., et al. Identification of an unusual marker chromosome by spectral karyotyping. *Am J Med Genet* 1998; 80(4): 368-72.
13. Rowe A.G., Abrams L., Qu Y. et al. Tetrasomy 15q25->qter: cytogenetic and molecular characterization of an analphoid supernumerary marker chromosome. *Am J Med Genet* 2000; 93(15): 393-398.
14. Hu J., McPherson E., Surti U. et al. Tetrasomy 15q25.3->qter resulting from an analphoid supernumerary marker chromosome in a patient with multiple anomalies and bilateral Wilms tumors. *Am J Med Genet* 2002; 113(1): 82-88. DOI: 10.1002/ajmg.10708
15. Spiegel M., Hickmann G., Senger G. et al. Two new cases of analphoid marker chromosomes. *Am J Med Genet* 2003; 116A(3): 284-9. DOI: 10.1002/ajmg.a.10916
16. Chen C.P., Lin C.C., Li Y.C. et al. Clinical, cytogenetic, and molecular analyses of prenatally diagnosed mosaic tetrasomy for distal chromosome 15q and review of the literature. *Prenat Diagn* 2004; 24(10): 767-73. DOI: 10.1002/pd.977
17. Dalpra L., Giardino D., Finelli P. et al. Cytogenetic and molecular evaluation of 241 small supernumerary marker chromosomes: Cooperative study of 19 Italian laboratories. *Genet Med* 2005; 7: 620-625.
18. Mahjoubi F., Peters G.B., Malafie P. et al. An analphoid marker chromosome inv dup(15)(q26.1qter), detected during prenatal diagnosis and characterized via chromosome microdissection. *Cytogenet Genome Res* 2005; 109(4): 485-90. DOI: 10.1159/000084207
19. Huang X.L., de Michelena M.I., Mark H.F.L. et al. Characterization of an analphoid supernumerary marker chromosome derived from 15q25->qter using high-resolution CGH and multiplex FISH analyses. *Clin Genet* 2005; 68: 513-519.
20. Polityko A.D., Romyantseva N.V., Starke H., Liehr T. Small supernumerary marker chromosomes characterized by multicolor FISH techniques: database of Belarusian National Registry of Chromosomal Abnormalities. *Europ J Hum Genet* 2005; 13 (1): 141-142.
21. Tonnie H., Pietrzak J., Bocian E. et al. New immortalized cell lines of patients with small supernumerary marker chromosome (sSMC): Towards the establishment of a cell bank. *J Histochem Cytochem* 2007; 55: 651-660.
22. Tatton-Brown K., Pilz D.T., Orstavik K.H. et al. 15q overgrowth syndrome: a newly recognized phenotype associated with overgrowth, learning difficulties, characteristic facial appearance, renal anomalies and increased dosage of distal chromosome 15q. *Am J Med Genet* 2009; 149A(2): 147-54. DOI: 10.1002/ajmg.a.32534
23. George-Abraham J.K., Zimmerman S.L., Hinton R.B. et al. Tetrasomy 15q25.2->qter identified with SNP microarray in a patient with multiple anomalies including complex cardiovascular malformation. *Am J Hum Genet* 2012; 158 (Part A): 1971-1976.
24. Xu H., Xiao B., Ji X. et al. Nonmosaic tetrasomy 15q25.2/qter identified with SNP microarray in a patient with characteristic facial appearance and review of the literature. *Europ J Med Genet* 2014; 57: 329-333.

References

1. Shilova N.V. Neocentromeres [Neocentromeres]. *Meditsinskaya genetika* [Medical Genetics]. 2016; 15(11): 3-8. (In Russ.)
2. Amor D.J., Choo K. Neocentromeres: role in human disease, evolution, and centromere study. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 695-714. DOI:10.1086/342730
3. Liehr T. Small supernumerary marker chromosome (sSMC). 2011. Available at: <http://www.med.uni-jena.de/fish/sSMC/03.htm> Accessed: 13.05.2019.

4. Marshall O.J., Chueh A.C., Wong L.H., Choo K.H. Neocentromeres: new insights into centromere structure, disease development, and karyotype evolution. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 261–82. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.11.009
5. du Sart D., Cancilla M.R., Earle E. et al. A functional neo-centromere formed through activation of a latent human centromere and consisting of non-alpha-satellite DNA. *Nat Genet* 1997; 16(2): 144–53. DOI: 10.1038/ng0697-144
6. Ventura M., Mudge J.M., Palumbo V. et al. Neocentromeres in 15q24–26 map to duplicons which flanked an ancestral centromere in 15q25. *Genom Res* 2003; 13(9): 2059–68. DOI: 10.1101/gr.1155103
7. Stankiewicz P., Lupski J.R. Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends Genet* 2002; 18(2): 74–82.
8. Levy B., Tegay D., Papenhausen P. et al. Tetrasomy 15q26: a distinct syndrome or Shprintzen-Goldberg syndrome phenocopy? *Genet Med* 2012; 14(9): 811–8. DOI: 10.1038/gim.2012.54
9. Blennow E., Telenius H., De Vos D. et al. Tetrasomy 15q: two marker chromosomes with no detectable alpha-satellite DNA. *Am J Hum Genet* 1994; 54(5): 877–883.
10. Van den Enden A., Verschraegen-Spae M.R., Van Roy N. et al. Mosaic tetrasomy 15q25→qter in a newborn infant with multiple anomalies. *Am J Med Genet* 1996; 63(3): 482–485.
11. Depinet T.W., Zackowski J.L., Earnshaw W.C. et al. Characterization of neo-centromeres in marker chromosomes lacking detectable alpha-satellite DNA. *Hum Mol Genet* 1997; 6(8): 1195–204. DOI: 10.1093/hmg/6.8.1195
12. Huang B., Ning Y., Lamb A.N. et al. Identification of an unusual marker chromosome by spectral karyotyping. *Am J Med Genet* 1998; 80(4): 368–72.
13. Rowe A.G., Abrams L., Qu Y. et al. Tetrasomy 15q25→qter: cytogenetic and molecular characterization of an analphoid supernumerary marker chromosome. *Am J Med Genet* 2000; 93(15): 393–398.
14. Hu J., McPherson E., Surti U. et al. Tetrasomy 15q25.3→qter resulting from an analphoid supernumerary marker chromosome in a patient with multiple anomalies and bilateral Wilms tumors. *Am J Med Genet* 2002; 113(1): 82–88. DOI: 10.1002/ajmg.10708
15. Spiegel M., Hickmann G., Senger G. et al. Two new cases of analphoid marker chromosomes. *Am J Med Genet* 2003; 116A(3): 284–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.10916
16. Chen C.P., Lin C.C., Li Y.C. et al. Clinical, cytogenetic, and molecular analyses of prenatally diagnosed mosaic tetrasomy for distal chromosome 15q and review of the literature. *Prenat Diagn* 2004; 24(10): 767–73. DOI: 10.1002/pd.977
17. Dalpra L., Giardino D., Finelli P. et al. Cytogenetic and molecular evaluation of 241 small supernumerary marker chromosomes: Cooperative study of 19 Italian laboratories. *Genet Med* 2005; 7: 620–625.
18. Mahjoubi F., Peters G.B., Malafiej P. et al. An analphoid marker chromosome inv dup(15)(q26.1qter), detected during prenatal diagnosis and characterized via chromosome microdissection. *Cytogenet Genome Res* 2005; 109(4): 485–90. DOI: 10.1159/000084207
19. Huang X.L., de Michelena M.I., Mark H.F.L. et al. Characterization of an analphoid supernumerary marker chromosome derived from 15q25→qter using high-resolution CGH and multiplex FISH analyses. *Clin Genet* 2005; 68: 513–519.
20. Polityko A.D., Rumyantseva N.V., Starke H., Liehr T. Small supernumerary marker chromosomes characterized by multicolor FISH techniques: database of Belarusian National Registry of Chromosomal Abnormalities. *Europ J Hum Genet* 2005; 13 (1): 141–142.
21. Tonnie H., Pietrzak J., Bocian E. et al. New immortalized cell lines of patients with small supernumerary marker chromosome (sSMC): Towards the establishment of a cell bank. *J Histochem Cytochem* 2007; 55: 651–660
22. Tatton-Brown K., Pilz D.T., Orstavik K.H. et al. 15q overgrowth syndrome: a newly recognized phenotype associated with overgrowth, learning difficulties, characteristic facial appearance, renal anomalies and increased dosage of distal chromosome 15q. *Am J Med Genet* 2009; 149A(2): 147–54. DOI: 10.1002/ajmg.a.32534
23. George-Abraham J.K., Zimmerman S.L., Hinton R.B. et al. Tetrasomy 15q25.2→qter identified with SNP microarray in a patient with multiple anomalies including complex cardiovascular malformation. *Am J Hum Genet* 2012; 158 (Part A): 1971–1976.
24. Xu H., Xiao B., Ji X. et al. Nonmosaic tetrasomy 15q25.2/qter identified with SNP microarray in a patient with characteristic facial appearance and review of the literature. *Europ J Med Genet* 2014; 57: 329–333.