

УДК 616.89/.159:159.9

ТРИПЛИКАЦИЯ ДЛИННОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ Y (YQ11.223Q11.23) У МАЛЬЧИКА С ЗАДЕРЖКОЙ ПСИХОРЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ И АУТИЗМОМ

^{1,2}Колотий А.Д., ^{1,2,3}Ворсанова С.Г., ^{1,2,3}Юров Ю.Б., ^{1,2}Васин К.С.,
¹Кузнецова С.Ю., ¹Гордеева М.Л., ^{1,2,4}Юров И.Ю.

¹Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: svorsanova@mail.ru;

²ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, e-mail: y_yurov@hotmail.com;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, e-mail: svorsanova@mail.ru;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, e-mail: ivan.iourov@gmail.com

С момента внедрения в генетическую диагностику метода молекулярного кариотипирования, все чаще выявляются случаи структурных несбалансированных перестроек хромосомы Y у мальчиков с умственной отсталостью, аномалиями развития и аутизмом. В статье приводится клиническое и генетическое описание мальчика с задержкой психоречевого развития, аутизмом, микроцефалией, микроаномалиями развития, аномалиями скелета, у которого в результате цитогенетического и молекулярно-цитогенетического (SNParray) исследований была обнаружена трипликация длинного плеча хромосомы Y размером 3,5 млн пн в участке Yq11.223q11.23. Трипликация хромосомы Y затронула 112 генов, 10 из которых индексированы в OMIM. Эти 10 генов связаны со сперматогенезом, функции остальных генов изучены еще не в полной мере и, возможно, некоторые из них могут быть связаны с экспрессией генов. Помимо перестройки хромосомы Y у ребенка были выявлены интрагенные делеции в двух аутомсомных генах. Обсуждается вопрос влияния обнаруженных генетических изменений на фенотип, основным из которых, вероятно, является трипликация хромосомы Y.

Ключевые слова: трипликация хромосомы Y, задержка психоречевого развития, аутизм, молекулярное кариотипирование, arrayCGH, SNParray

THE LONG ARM OF Y CHROMOSOME TRIPLICATION (YQ11.223Q11.23) IN A BOY WITH SPEECH DEVELOPMENT DELAY AND AUTISM.

^{1,2}Kolotiy A.D., ^{1,2,3}Vorsanova S.G., ^{1,2,3}Yurov Yu.B., ^{1,2}Vasin K.S.,
¹Kuznetsova S.Yu., ¹Gordeeva M.L., ^{1,2,4}Iourov I.Yu.

¹Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: svorsanova@mail.ru;

²FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, e-mail: y_yurov@hotmail.com;

³Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, e-mail: svorsanova@mail.ru;

⁴FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: ivan.iourov@gmail.com

Since the introduction of molecular karyotyping method in genetic diagnostics, cases of structural unbalanced rearrangements of chromosome Y in boys with mental retardation, developmental anomalies and autism have been increasingly revealed. We present a clinical and genetic description of a boy with speech development delay, autism, microcephaly, microanomalies, skeletal anomalies with triplication of the Yq11.223q11.23 segment, of 3.5 million bp size, revealed by cytogenetic and molecular-cytogenetic (SNParray) researches. The triplication of Y chromosome affected 112 genes, 10 of which are indexed in OMIM. These 10 genes are associated with spermatogenesis, the functions of the remaining genes have not yet been fully explored, and it is possible that some of them may be associated with gene expression. In addition to this rearrangement, intragene deletions in 2 autosomal genes in a child were identified by molecular karyotyping. The effect of the detected genetic changes on the phenotype is discussed, the main one of which is probably the triplication of Y chromosome.

Keywords: Y chromosome triplication, speech development delay, autism, molecular karyotyping, arrayCGH, SNParray

Долгое время считалось, что структурные перестройки хромосомы Y не могут оказывать клинического эффекта в виде умственной отсталости и задержки развития, поскольку гены, вовлечённые в перестройки хромосомы Y, в основном связаны

с поддержанием репродуктивных функций у мужчин. Однако с момента внедрения в диагностику методов молекулярного кариотипирования (arrayCGH, SNParray) появляется всё больше данных за то, что микро-дупликации и делеции хромосомы Y могут

являться причиной умственной отсталости, аутизма, нарушения поведения и аномалий развития [3–5, 8, 9, 12, 17]. Стандартным кариотипированием, как правило, невозможно выявить микроструктурные перестройки хромосомы Y в силу разрешающей способности метода. В представленном нами случае перестройка была обнаружена цитогенетическим методом благодаря CBG-окрашиванию, тогда как GTG-окраска была неэффективна. Влияние структурных изменений хромосомы Y на фенотип остаются дискуссионным вопросом по той причине, что перестройки хромосомы Y редко встречаются в изолированном виде, без других изменений генома, которые также могут оказывать свое влияние на клинические проявления [5, 7, 10, 21]. Мы приводим описание мальчика с подобными геномными изменениями.

Материалы и методы исследования

В работе обследовался ребёнок мужского пола 4,5 лет. Цитогенетические исследования 72-часовой культуры лимфоцитов периферической крови с применением дифференциальной окраски хромосом по длине (GTG- и CBG-окрашивание) проводились по стандартным методикам [2]. Дополнительно ребенку проводилось молекулярное кариотипирование с использованием SNP/олигонуклеотидной микроматрицы Affymetrix Cytoscan HD, содержащей более 2,5 млн проб, с последующим биоинформатическим анализом [16].

Результаты исследования и их обсуждение

Поступивший на обследование мальчик 4,5 лет – ребёнок от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания. Роды протекали срочно, стремительно. Масса тела пробанда при рождении составляла 3380 г., длина тела – 53 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Голову стал держать с 1 мес., сидеть – с 7 мес., ходить – с 14 мес. Походка была неуверенная, шаткая. Во время рождения ребёнка возраст обоих родителей составлял 36 лет. Старший sibс (15 лет) здоров.

В результате обследования у ребенка были отмечены следующие клинические признаки: задержка психоречевого развития, аутистические черты в поведении, микроцефалия (окружность головы 49 см). Наблюдались такие клинические изменения, как короткая шея, S-образный грудкопоясничный сколиоз, узкая грудная клетка с килевидной деформацией, деформация нижних конечностей, плоско-вальгусные стопы, гепатоспленомегалия. Из микроаномалий развития выявлялись: краниостеноз, эпикант, рост волос на лбу в виде «мыса вдовы». При МРТ головного мозга патоло-

гии не выявлено. У ребенка отмечался аллергический ринит.

Кариотипирование по месту жительства патологии не выявило. Кариотип – 46,XY. Повторное цитогенетическое исследование в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева с использованием GTG и CBG окрашивания позволило обнаружить увеличение эухроматина в длинном плече хромосомы Y с одновременным уменьшением конституционного гетерохроматина (рис. 1, а, б, в). Эти изменения в хромосоме были видны только при CBG-окраске (рис. 1, б). На рис. 1 для сравнения приведена нормальная хромосома Y (рис. 1, в).



Рис. 1. Хромосома Y пробанда (а, б) и нормальная хромосома Y (в) – приведена для сравнения. а) GTG-окраска дает гомогенное окрашивание хромосомы Y, б) CBG-окраска позволяет отобразить эухроматиновый (светлый) и гетерохроматиновый (темный) участки хромосомы. При сравнении CBG-окрашивания хромосомы пробанда и нормальной хромосомы Y (в) заметно значительное увеличение эухроматина в длинном плече и уменьшение гетерохроматинового участка в хромосоме Y пробанда

Увеличение эухроматина было предположительно расценено как дупликация. Кариотип ребенка после цитогенетического исследования: 46,X,dup(Y)(q11.2?1q11.2?3)qh-. Для уточнения хромосомной аномалии проводилось молекулярное кариотипирование (SNParray), в результате которого увеличение эухроматина хромосомы Y было определено как трипликация Yq11.223q11.23 (геномная локализация: 24985261-28451874; размер 3.466.613 пн) (рис. 2), затронувшая 112 генов, десять из которых индексированы в OMIM: TTTY17A, TTTY4, TTTY3, BPY2, DAZ1, DAZ3, DAZ2, CDY1, CSPG4LY, GOLGA2P2Y. Перечисленные гены экспрессируются в клетках яичек и связаны с мужской фертильностью или являются псевдогенами (нефункциональными генами) (CSPG4LY, GOLGA2P2Y).

Помимо этого, были обнаружены изменения в 2 аутосомных генах: делеция в гене *KYNU*, локализованном в участке длинного плеча хромосомы 2 (2q22.2), размером 1782 пн, затронувшая девятый (десятый, в зависимости от изоформы) экзон этого гена, данный ген вовлечён в две геномные сети [KEGG ID: hsa00380 (tryptophan metabolism), hsa01100 (metabolic pathways)]; и делеция в гене *ETSI*, локализованном в участке длинного плеча хромосомы 11 (11q24.3), размером 3488 пн, затронувшая с третьего по четвёртый (с седьмого по восьмой, с девятого по десятый, в зависимости от изоформы) экзоны гена *ETSI*. Данный ген вовлечён в пять геномных сетей [KEGG ID: hsa04014 (ras signaling pathway), hsa04320 (dorso-ventral axis formation), hsa05166 (HTLV-I infection), hsa05200 (pathways in cancer), hsa05211 (renal cell carcinoma)].



Рис. 2. Графическое отображение участка трипликации хромосомы Y после проведения молекулярного кариотипирования

Дупликации и делеции длинного плеча хромосомы Y, в участке Yq11.223q11.23, вовлечённом в трипликацию у нашего ребёнка, являются рекуррентными, неоднократно наблюдались в нашей практике и были опи-

саны в литературе [4, 7, 9, 11]. В частности, такие перестройки были отмечены у детей с задержкой интеллектуального развития и аутизмом. Трипликации этого участка, как в нашем случае, встречаются редко. Анализ приведённых генетических изменений, обнаруженных у нашего ребёнка, указывает на то, что перечисленные 10 генов хромосомы Y, расположенные в участке трипликации и индексированные в OMIM, с малой долей вероятности могли бы быть ответственны за фенотипические проявления, поскольку связаны со сперматогенезом. Мутации в гене *KYNU* ассоциированы с аутосомно-рецессивным заболеванием гидроксикинуруниурией (hydroxykynureninuria [OMIM:236800]), известным как синдром Кнаппа – Комровера [13, 19, 20]. Синдром характеризуется задержкой психомоторной и речевого развития, вегетативной дистонией, церебеллярной атаксией, эпилепсией, повышенным содержанием в моче кинуренина, 3-гидроксикинуренина и ксантуреновой кислоты. Однако, учитывая наличие у ребёнка мутации лишь в гетерозиготном состоянии и отсутствие характерных для синдрома биохимических изменений в моче, говорить о данном синдроме у пробанда не представляется возможным. Ген *ETSI* является прото-онкогеном и фактором транскрипции, участвующим в регуляции многих генов, которые связаны с развитием стволовых клеток, клеточным старением и гибелью клетки [15]. Ген экспрессируется в основном в лимфатических узлах и в селезёнке. Мутации в этом гене связаны с онкологическими и иммунными заболеваниями. Таким образом, в данное время обнаруженные делеции в генах *KYNU* и *ETSI* не могут быть причиной клинических особенностей ребёнка. Однако, помимо генов, индексированных в базе OMIM, в участке Yq11.223q11.23 расположено около 100 генов, одни из которых являются псевдогенами, но другие сохраняют свою кодирующую способность. Некоторые функции этих генов недостаточно изучены, и можно сделать предположение о возможной связи этих, не индексированных в OMIM, генов с задержкой развития и аутизмом. Известно, что дупликации хромосомы Y в некоторых случаях не вызывают таких клинических признаков, какие отмечены у пробанда, но связаны с нарушениями репродуктивной функции и особенностями поведения [1, 6]. В литературе известны некоторые микродупликационные синдромы, при которых родители – носители дупликации фенотипически здоровы, тогда как ребёнок, имеющий такую же дупликацию – болен. Примером может служить синдром

дупликации длинного плеча хромосомы 22 (22q11.2) [OMIM:608363], при котором в 70% случаев дупликация наследуется от одного из родителей, являющегося бессимптомным носителем [22]. Размер дупликации 22q11.2 может достигать 3 млн пн. Механизмы возникновения или отсутствия симптомокомплекса при этом синдроме неясны. Возможно, дупликации хромосомы Y также связаны с такими же, неизвестными пока, механизмами. В нашем случае у ребенка имелась трипликация, и можно предположить, что трипликации могут оказывать более значительное влияние на фенотип.

Заключение

С внедрением в генетическую диагностику метода молекулярного кариотипирования выявляемость геномных нарушений по сравнению с цитогенетическим анализом увеличилась во много раз, при этом множественные изменения генома у одного индивидуума наблюдаются достаточно часто [5, 7, 9, 18]. Однако трактовка обнаруженных генетических изменений при корреляции генотип-фенотип может быть связана с определенными сложностями, особенно в случаях сочетания нескольких аномалий. Гены, индексированные в базе OMIM, составляют только часть всех функциональных генов, значение, взаимодействие и роль в развитии организма которых пока недостаточно изучены. Остается много вопросов относительно различной проявляемости клинических признаков и их полиморфизма при одинаковой генетической аномалии у разных индивидов. Учитывая данные литературы и собственные наблюдения группы детей мужского пола с задержкой развития, аутизмом и особенностями поведения, имеющих аналогичную нашему случаю перестройку хромосомы Y, мы считаем, что основные фенотипические проявления у нашего ребёнка связаны с трипликацией хромосомы Y. Последнее время в литературе появляются данные о том, что некоторые «молчащие» гены могут быть регуляторами экспрессии генов, в частности связанными с нейродегенеративными заболеваниями, умственной отсталостью и аутизмом [14]. По-видимому, дальнейшие исследования функционирования большего числа генов и их взаимодействий, помимо генов, индексированных в базе OMIM, позволят найти ответы на многие вопросы, касающиеся корреляции генотип-фенотип в подобных случаях.

Работа поддержана грантами РФФИ (проекты № 16-54-76016 ЭРА_a и № 17-04-01366 А).

Список литературы

1. Ворсанова С.Г., Шаронин В.О., Курило Л.Ф. Аномалии половых хромосом при нарушении репродуктивной функции у мужчин: Обзор литературы // Пробл. репродукции. – 1998. – № 2. – С. 12–21.
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская генетика. – М.: Медпрактика, – 2006. – 300 с.
3. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Юров Ю.Б. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах in situ (HR CGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (arrayCGH) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 8. – С. 46–49.
4. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова И.А., Юров И.Ю. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 4–2. – С. 356–367.
5. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Зеленова М.А., Васин К.С., Сильванович А.П., Юров Ю.Б. «Вариом» при аутизме: обнаружение генов-кандидатов с помощью SNP- молекулярного кариотипирования и биоинформатического анализа. // Мультидисциплинарные аспекты молекулярной медицины: сборник материалов 3-го Российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное». – 2015. – С. 59–61.
6. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Куринная О.С., Зеленова М.А., Демидова И.А., Юров И.Ю. Геномные аномалии при аутизме: поиск биомаркеров с помощью молекулярно-цитогенетических технологий. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – 14 с.
7. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Демидова И.А., Кравец В.С., Юров Ю.Б. Цитогенетика и молекулярная цитогенетика аутизма. – М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2016. – 144 с.
8. Зеленова М.А., Юров Ю.Б., Васин К.С., Куринная О.С., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. Молекулярное кариотипирование в группе детей с макроцефалией, умственной отсталостью и/или аутизмом и врожденными пороками развития. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 194.
9. Зеленова М.А., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Воинова В.Ю., Куринная О.С., Юров И.Ю. Микроделеции и микродупликации длинного плеча хромосомы Y у мальчиков с аутизмом и умственной отсталостью. // Психиатрия. – 2014. – № 3(63). – С.43–44.
10. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Зеленова М.А., Васин К.С., Юров Ю.Б. Биоинформатическая технология оценки функциональных последствий геномных вариаций. // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2–19. – С. 4209–4214.
11. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики // Вестник РАМН. – 2001. – № 7. – С. 26–31.
12. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Куринная О.С., Зеленова М.А., Юров Ю.Б. Молекулярное кариотипирование детей с умственной отсталостью и аутизмом. // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–6. – С. 1210–1214.
13. Christensen M., Duno M., Lund A.M., Skovby F., Christensen E. Xanthurenic aciduria due to a mutation in KYNU encoding kynureninase. // J. Inherit. Metab. Dis. – 2007 – № 30. – P. 248–255.
14. Devanna P., Chen X.S., Ho J., Gajewski D., Smith S.D., Gialluisi A., Francks C., Fisher S.E., Newbury D.F., Vernes S.C. Next-generation sequencing identifies non-coding variation disrupting miRNA-binding sites in neurological disorders. // Molecular Psychiatry (online publication). – 2017. – 3, doi: 10.1038/mp.2017.30.

15. Dwyer J., Li H., Xu D., Liu J.P. Transcriptional regulation of telomerase activity: roles of the (sic) Ets transcription factor family. // *Ann. New York Acad. Sci.* – 2007. – 1114. – P. 36–47.
16. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. In silico molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. // *Molecular cytogenetics.* – 2014. – № 7(1). – P. 1–11.
17. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Monakhov V.V., Soloviev I.V., Yurov Y.B. Dynamic mosaicism manifesting as loss, gain and rearrangement of an isodicentric Y chromosome in a male child with growth retardation and abnormal external genitalia // *Cytogenet. Genome Res.* – 2008. – Vol. 121 (3–4). – P. 302–306.
18. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Silvanovich A.P., Yurov Y.B. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies // *Mol. Cytogenet.* – 2012. – Vol. 5 (1). – P. 46.
19. Komrower G.M., Wilson V., Clamp J.R., Westall R.G. Hydroxykynureninuria: a case of abnormal tryptophane metabolism probably due to a deficiency of kynureninase. // *Arch. Dis. Child.* – 1964. – 39. – P. 250–256.
20. Tada K., Yokoyama Y., Nakagawa H., Yoshida T., Arakawa T. Vitamin B6 dependent xanthurenic aciduria. – 1967. – *Tohoku J. Exp. Med.* 93. – P. 115–124.
21. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Korostelev S.A., Zelenova M.A., Vasin K.S., Silvanovich A.P., Yurov Y.B. Autistic variome: gene hunting through SNP-microarray genome analysis and bioinformatics. // *European Journal of Human Genetics.* – 2015. – № 23. – Suppl.1 – P. 170.
22. Wentzel C., Fernström M., Ohner Y., Annerén G., Thureson A.C. Clinical variability of the 22q11.2 duplication syndrome. // *Eur. J. Med. Genet.* – 2008. – № 51(6). – P. 501–510.