

# Синдромы микроструктурных аномалий хромосом



- Никто из нас не совершенен. Всё больше генетических тестов становится доступно, и каждый из нас, в конечном счете, обнаружит у себя мутацию, предрасполагающую к какой-нибудь болезни.

Ф. Колинз

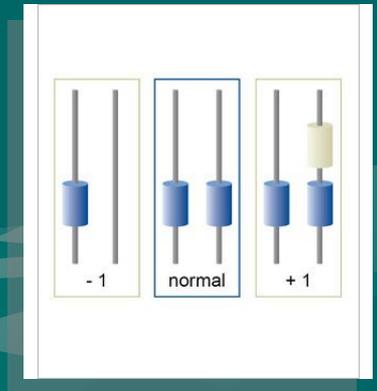
Руководитель международного проекта

«Геном человека»

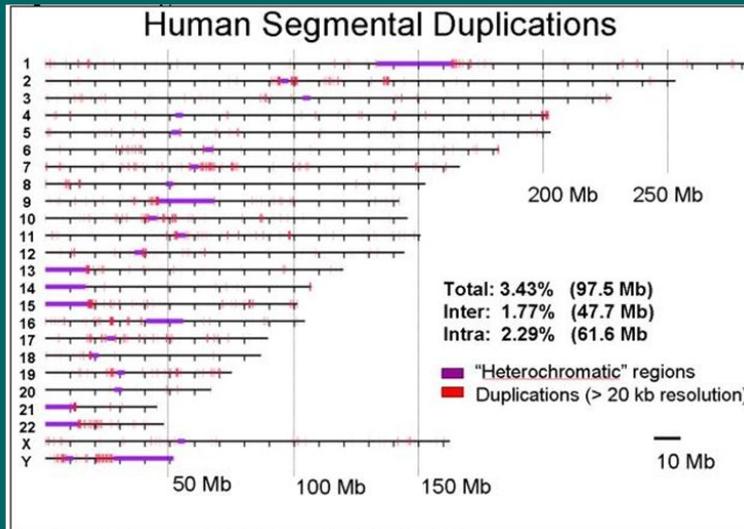
# CNV

## Copy Number Variations

- Фрагмент ДНК, размером более 1 т.п.н., по числу копий отличающийся от референсного генома
- В геноме человека идентифицировано около 7 млн CNV (Database of Genomic Variants).
- Патогенетическая значимость определена примерно для 27 тысяч вариантов (0,4%) (DECIPHER).

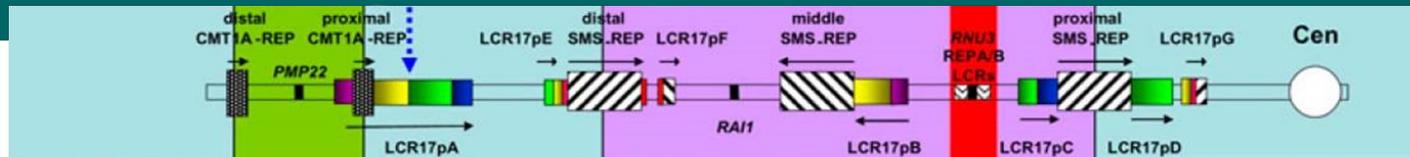


# Сегментные дупликации в геноме человека

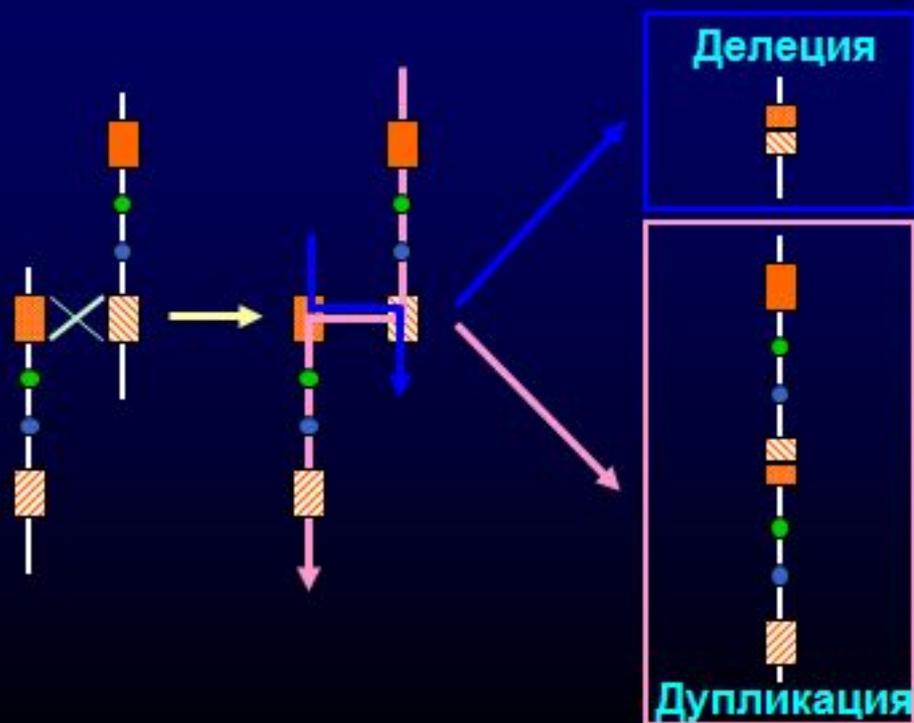


Data from Bailey et al., (2001) *Genome Res.* 11:1005-1017.

- Типичный размер: 10-500 kb
- Идентичность – >98%
- Прицентромерные, субтеломерные, интерстициальные
- Внутри- и межхромосомные
- Могут содержать фрагменты генов или целые гены
- Субстрат для aberrантных рекомбинационных процессов
- Обеспечивают формирование CNV
- Сайты эволюционных реорганизаций кариотипа



**Механизм формирования микроделеций  
и микродупликаций в результате неаллельной гомологичной  
рекомбинации между блоками сегментных дупликаций**



- Лocus-специфичная частота CNV варьирует от 0,0001 до 0,00001.
- Патогенные дупликации встречаются реже, чем делеции, т.к. их сложнее выявить, поскольку проявляются более мягко.
- CNV, как правило, встречаются с одинаковой частотой в разных популяциях, кроме нескольких синдромов.

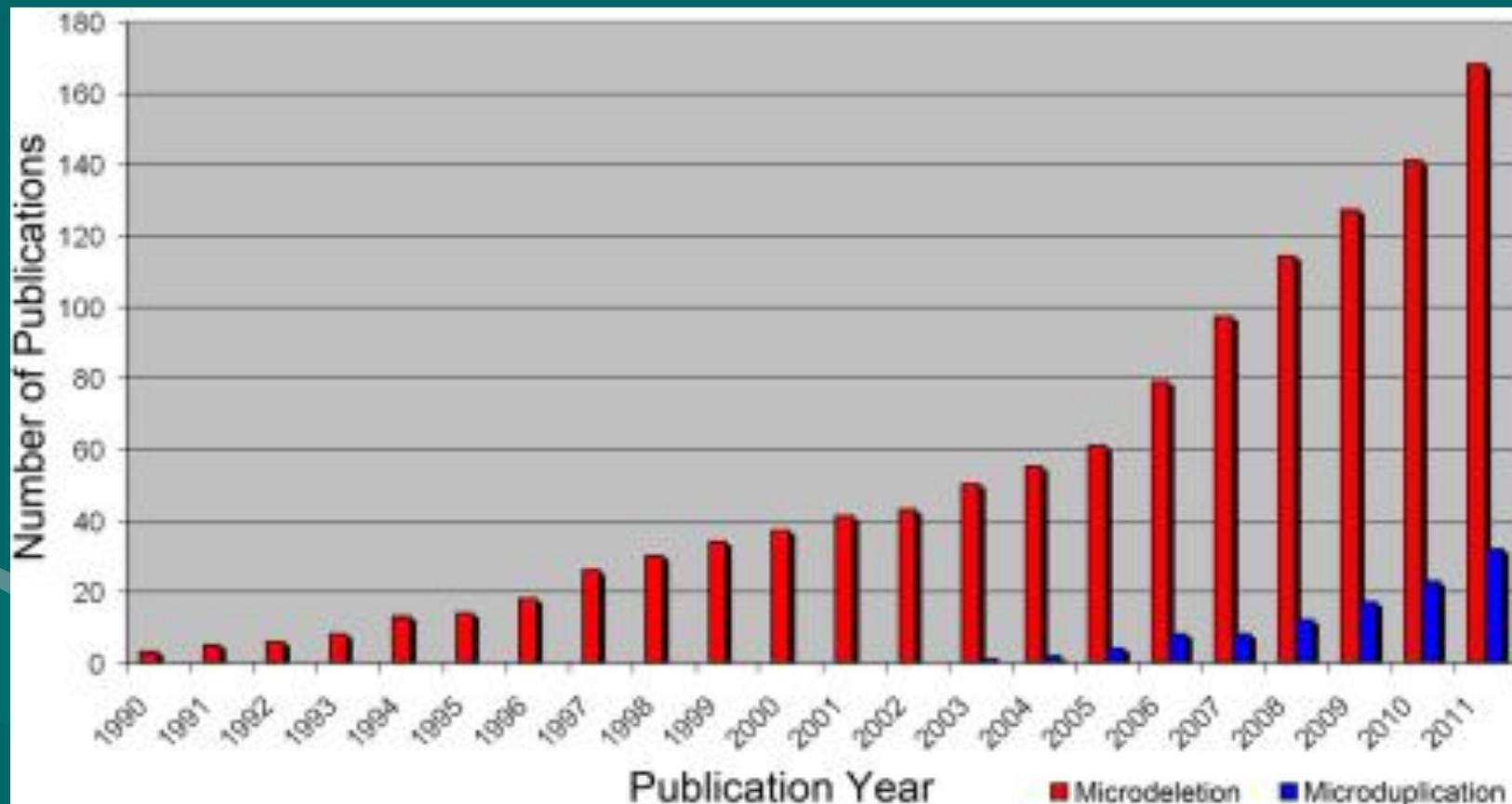
# Патогенетические механизмы развития заболеваний:

- изменение дозы генов
- эффект положения
- разрыв кодирующей последовательности гена
- образование химерного гена
- гемизиготизация рецессивных мутаций
- манифестация эффектов импринтинга

# Клиническое значение

- Точки разрыва аберрации могут нарушать кодирующую последовательность гена или приводить к возникновению нового гибридного гена.
- Через CNV могут удаляться или дублироваться регуляторные механизмы гена, изменяющие его функционирование при неизменной белок-кодирующей последовательности

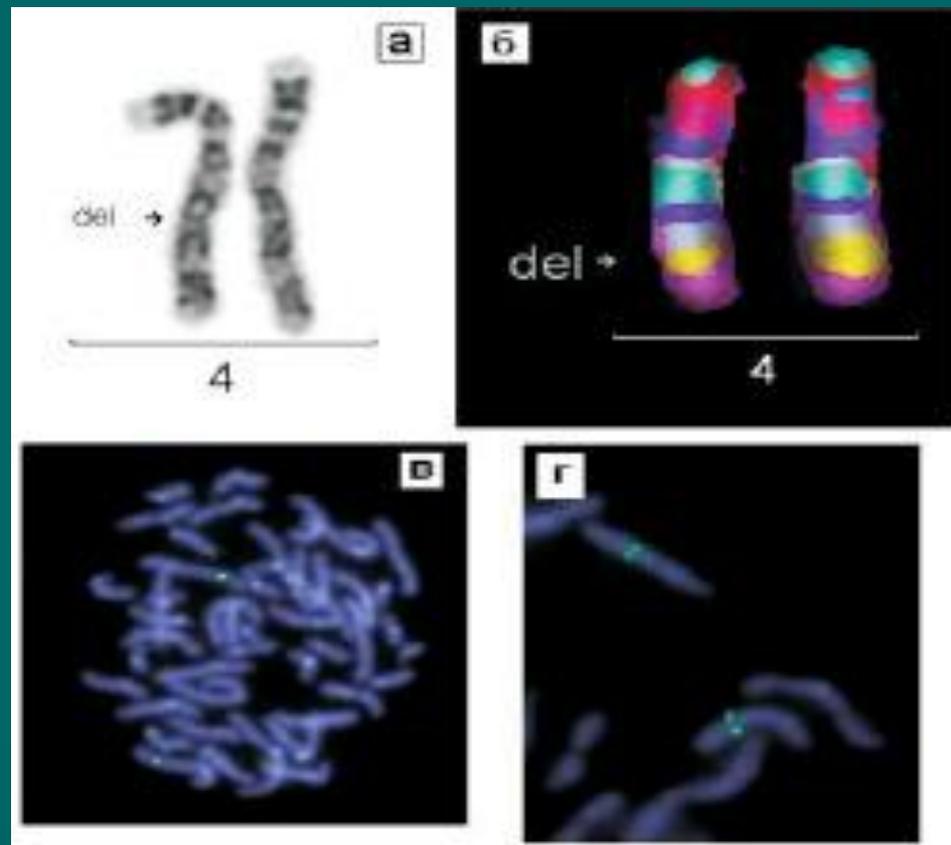
# Динамика описания микроделеционных и микродупликационных синдромов



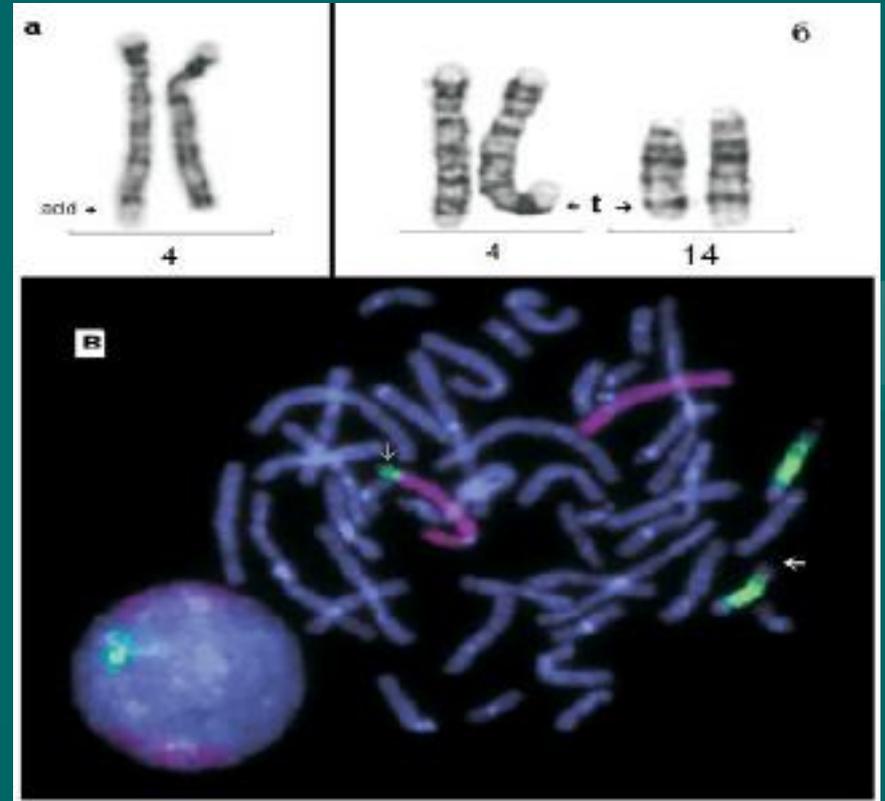
Weiss A. et al. Microdeletion and  
Microduplication Syndromes

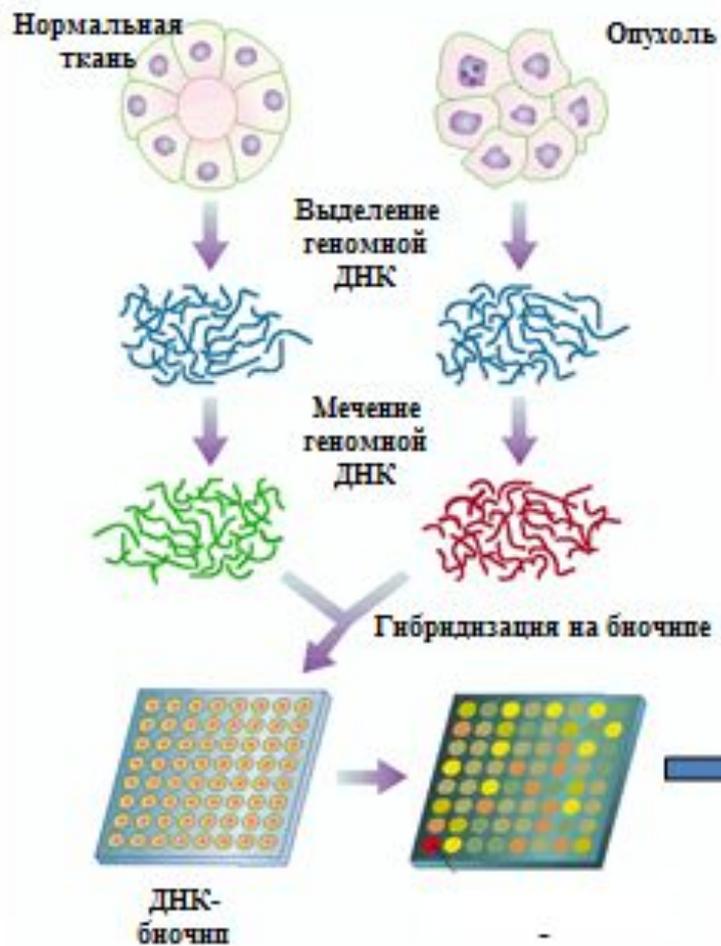
J Histochem Cytochem. 2012. 60(5). 346-358

- Микроделеция - это утрата участка хромосомы, размеры которого находятся за гранью разрешающей возможности световой микроскопии.

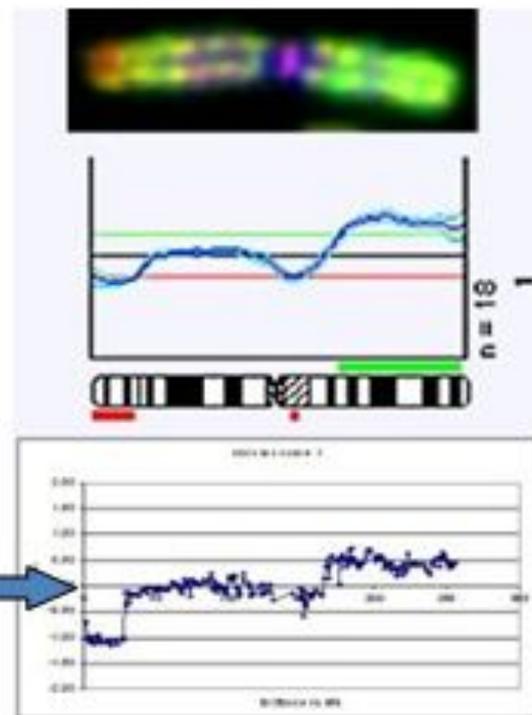


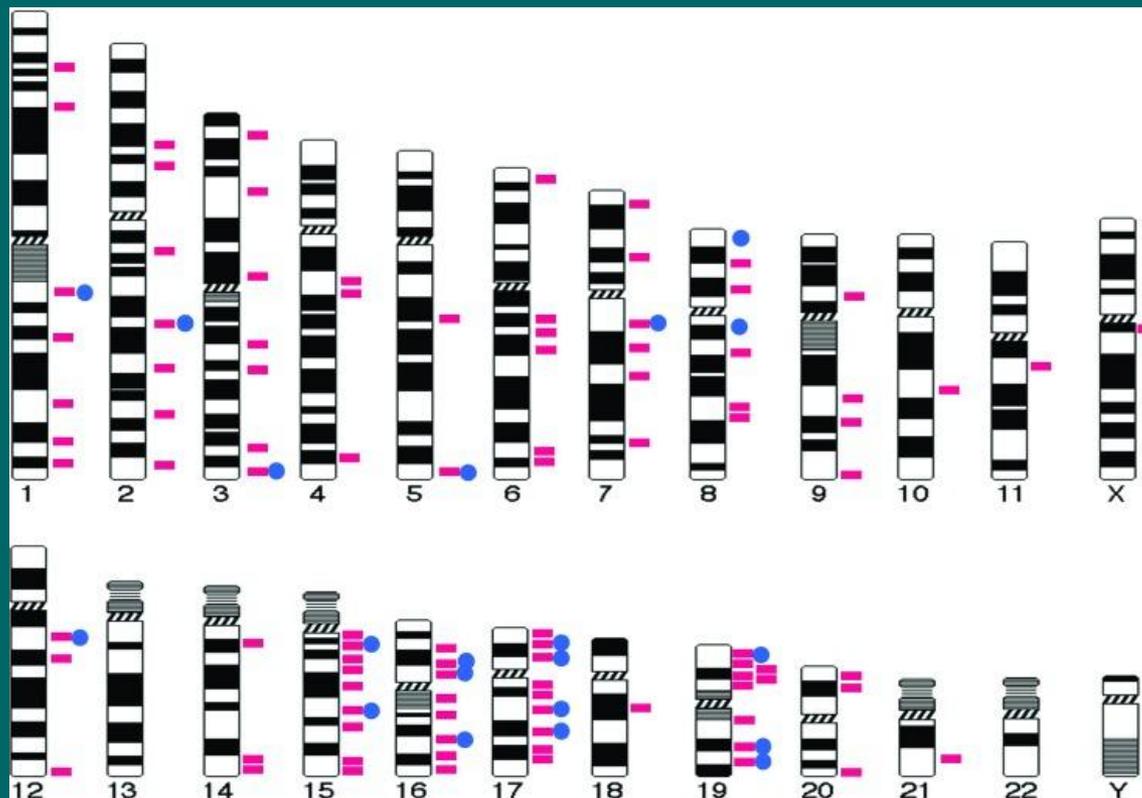
- **Микродупликация**  
- наличие  
дополнительной  
копии крошечного  
фрагмента  
хромосомы.





## Array-based Comparative Genomic Hybridization (aCGH)





● - микродупликации

■ - микроделеции

Nevado et al. New microdeletion and microduplication syndromes: A comprehensive review

Genet Mol Biol. 2014. V. 37. P. 210-219

# СИНДРОМЫ МИКРОДЕЛЕЦИЙ

## СИНДРОМ ВИЛЬЯМСА (7q11.23)

- Синдром «лица эльфов» - заболевание, вызванное делецией размером 1,5 – 1,8 миллионов нуклеотидных пар
- Охватывает 28 генов.
- Точный диагноз может быть установлен с помощью FISH (флюоресцентной гибридизации *in situ*) или ДНК-микрочипа, показывающих отсутствие данного участка хромосомы.

# СИНДРОМ ВИЛЬЯМСА (7q11.23)



- **Клинические признаки:**
- Необычное лицо, низкий рост, короткий нос, полные щеки, маленькая нижняя челюсть, умственная отсталость, аномалии внутренних органов.
- **Тип наследования – аутосомно-доминантный**
- **Популяционная частота 1 : 10000**

# СИНДРОМ МИКРОДЕЛЕЦИИ СИНДРОМ РУБИНШТЕЙНА- ТЕЙБИ (16p13.3)

- Заболевание, вызванное делецией или мутациями в генах CREBBP (локус 16p13.3 ) или EP300 (локус 22q)
- Мутации разнообразны, от точковых замен до крупных делеций, которые приводят к образованию преждевременного стоп-кодона и вызывают преждевременный обрыв цепи мРНК при транскрипции.

# СИНДРОМ МИКРОДЕЛЕЦИИ СИНДРОМ РУБИНШТЕЙНА- ТЕЙБИ (16p13.3)



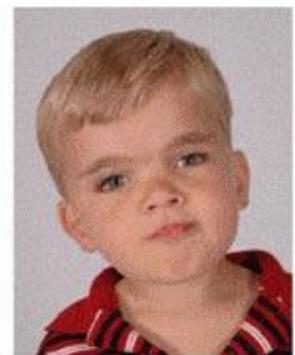
- **Клинические признаки:**
- Микроцефалия, брахицефалия, приподнятые брови, антимонголоидный разрез глазных щелей, постнатальное отставание в росте гипоплазия верхней челюсти с узким нёбом, широкий 1 палец руки и ноги .
- **Тип наследования – аутосомно-доминантный**
- **Популяционная частота 1 : 100000-125000**

# СИНДРОМ МИКРОДЕЛЕЦИИ СИНДРОМ СМИТ-МАГЕНИС (17p11.2)

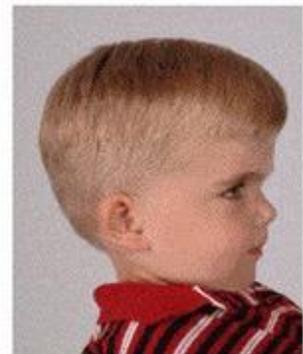
- Заболевание, вызванное делецией 3,7 миллионов нуклеотидных пар или мутациями в гене RA11
- Спорадические случаи, но описано наследование от матери, имевшей мозаицизм по данной делеции.

# СИНДРОМ СМИТ МАГЕНИС

- **Клинические признаки:**
- Черпно-лицевые аномалии: брахицефалия, выпуклый лоб гипоплазия средней части лица, брахидактилия, пороки развития почек задержка речевого развития, умственная отсталость .
- **Тип наследования – аутосомно-доминантный**
- **Популяционная частота 1 : 25000**



Early school age



(M, 4y, del 17p11.2)



(F, 5y; del 17p11.2)

# СИНДРОМ МИКРОДУПЛИКАЦИИ

## 22q11.2

- Синдром Ди Джорджи, велокардиофациальный синдром, делеция центрального участка длинного плеча хромосомы в 1,5 -3 млн пар нуклеотидов., которая проходит во время мейоза спермато- и овогенеза.
- В 5-10% случаев дефектная хромосома наследуется по аутосомно-доминантному типу.
- Болеют дети обоих полов

# СИНДРОМ МИКРОДЕЛЕЦИИ

## 22q11.2



- **Клинические признаки:**
- Имеются пороки сердца, гипоплазия тимуса, гипоплазия паращитовидных желез .
- **Тип наследования – аутосомно-доминантный**
- **Популяционная частота 1 : 3000-20000**

# СИНДРОМЫ ХРОМОСОМНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ

- Синдромы хромосомной нестабильности, также известные как синдромы хромосомной поломки - это группа генетических нарушений, которые обычно передаются в аутосомно-рецессивной схеме наследования, при этом наблюдается повышенная скорость хромосомной нестабильности, что приводит к хромосомным перестройкам.
- Часто приводит к усилению тенденции к развитию определенных типов злокачественных новообразований.

# Анемия Фанкони

- 13 генов, мутации в которых вызывают развитие анемии Фанкони: FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCI, FANCI, FANCI, FANCI, FANCI, FANCI и FANCN.
- FANCB можно назвать исключением, то есть когда происходит мутация этого гена, то болезнь не считается аутосомно-рецессивной, ведь этот ген находится на X хромосоме.
- Нарушение функционирования гематологических компонентов, участвующих в образовании лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, приводит к тому, что возможности организма бороться с инфекцией, переносить кислород и образовывать тромбы - существенно уменьшаются.

# Анемия Фанкони

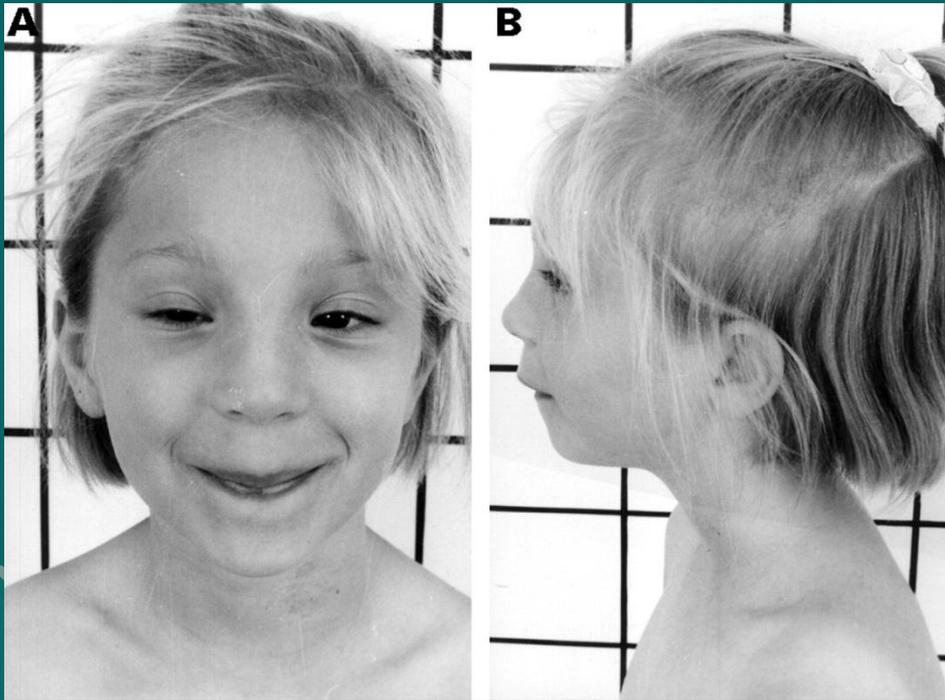


- **Клинические признаки:**
- Недостаточность костного мозга, небольшой рост, различные повреждения кожи, рук, головы, глаз, почек, ушей, а также отклонения в развитии.
- **Тип наследования – аутосомно-рецессивный, 2% сцепленные с X-хромосомой**
- **Популяционная частота 1 : 350000**

# Ниймеген синдром (8q21)

- Ген NBN, мутации в котором приводят к развитию синдрома, состоит из 50 тыс.п.н. и 16 экзонов.
- Ген кодирует белок нибрин, который участвует в процессах клеточного цикла репарации двойных разрывов ДНК.
- У большинства больных делеция в 6 экзоне гена NBN.

# Ниймеген синдром



- **Клинические признаки:**
- Микроцефалия, задержка умственного развития, отсталость физ. развития, комбинированный иммунодефицит, «птичье лицо» .
- **Тип наследования – аутосомно-рецессивный**
- **Популяционная частота 1 : 3000000**

# Синдром Блума (15q26.1)

- Причиной заболевания служит мутация в гене BLM (RECQL3), который имеет 22 экзона.
- Кодировает белок из семейства ДНК-геликаз RecQ, обладающий ДНК-зависимой АТФазной активностью и одноцепочечной ДНК-транслакационной активностью.

# Синдром Блума



- **Клинические признаки:**
- Не высокий рост, характерные высыпания на коже, высокий голос, специфические черты лица, умеренным иммунодефицитом
- **Тип наследования – аутосомно-рецессивный**
- **Популяционная частота 1 : 2000-5000**

# Атаксия телеангиэктазия (синдром Луи-Бара) 11q22-23

- Белковый продукт гена АТМ относится к семейству фосфатидилинозитолкиназ, контролирует клеточный цикл, приостановка митоза в ответ на разрыв двойной цепи ДНК с целью предоставления клетке возможности репарации.
- У больных атаксией-телеангиэктазией описано свыше 270 мутаций в гене АТМ.

# Атаксия телеангиэктазия



- **Клинические признаки:**
- Мозжечковая атаксия, интенционный тремор, нарушения движений глазного яблока, косоглазие, нистагм, отставание в росте, пигментные пятна
- **Тип наследования – аутосомно-рецессивный**
- **Популяционная частота 1 : 50000-100000**

# Пигментная ксеродерма

- Пигментная ксеродерма – генетически разнородное, панэтническое, аутосомно-рецессивное заболевание репарации ДНК.
- Вызвана мутациями, влияющими на геномную нуклеотидную эксцизионную репарацию или пострепликационную репарацию.
- Снижение или полное отсутствие возможности глобальной геномной репарации или пострепликационной репарации приводит к потере функций, необходимых для поддержания целостности генома, и вызывает накопление онкогенных мутаций.

# Пигментная ксеродерма



- **Клинические признаки:** фотофобия, повышенная чувствительность к УФЛ, развитие рака и атрофии кожи, гиперпигментация типа веснушек, кератоз, ангиомы, рубцы роговицы и опухоли конъюнктивы и век, дефекты зубов. У новорожденных только фотофобия. Кожные изменения появляются к 3-4 годам. Продолжительность жизни – 20 лет
- **Тип наследования:** аутосомно-рецессивный
- **Популяционная частота** – 1 : 1000000, Япония – 1 : 100000

СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!

