



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Делеции 20q13.33



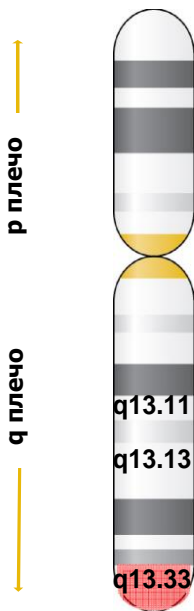
rarechromo.org

Делеция 20q13.33

Делеция 20q13.33 — это редкое генетическое заболевание, при котором отсутствует участок длинного плеча хромосомы 20. Для здорового развития организма в хромосомах должно содержаться строго определенное количество генетического материала — не больше и не меньше. Делеция 20q13.33 может стать причиной задержки развития и/или умственной отсталости, а также к возникновению судорог или эпилепсии, которые со временем могут прекратиться самостоятельно.

Что такое хромосомы?

Хромосомы находятся в ядрах всех клеток и состоят из ДНК, где в форме генов зашифрована генетическая информация о том, как развиваться, расти и функционировать организму. Хромосомы образуют пары. Как правило, от каждого из родителей наследуется одна из хромосом в каждой паре. 44 из 46 хромосом объединяются в 22 пары, каждая из которых маркируется от 1 до 22. Оставшиеся две хромосомы из 46 называются половые хромосомы: они определяют пол. Мужской набор хромосом обычно содержит одну X-хромосому и одну Y-хромосому (XY), а женский — две X-хромосомы (XX). Каждая хромосома состоит из двух «плеч», соединенных узким перешейком, который называется «центромера». Плечо с меньшей длиной (короткое плечо) обозначается буквой «р», с большей длиной (длинное плечо) обозначается буквой «q».



Хромосома 20

Рассмотрим участок 20q13.33

Хромосомы не видны невооруженным глазом. Но в клетках, подготовленных особым образом, хромосомы можно окрасить и увидеть под микроскопом. Можно заметить, что каждая хромосома обладает характерным рисунком из чередующихся светлых и темных поперечных полос (участков). Одна из таких полос — участок 20q13.33. Наблюдая хромосомы под микроскопом, можно увидеть дефекты генетического материала, особенно если утраченная часть достаточно велика. Тем не менее существуют редкие хромосомные заболевания, которые вызваны столь малыми изменениями, что их нельзя увидеть даже в микроскоп. Молекулярные методы изучения ДНК позволяют точно определить размер и местоположение делеции. Консультирующий вас врач-генетик расскажет, на каком участке хромосомы 20 отсутствует генетический материал у вашего ребенка. Более подробную информацию о молекулярных методах изучения ДНК можно найти на стр. 12–13.

Делеция 20q13.33

Первый случай делеции 20q13.33 был описан в медицинской литературе в 1981 году. На 2015 год зафиксировано 29 случаев делеции 20q13.33 (см. ниже в разделе «**Источники и ссылки**»).

В каждом из описанных случаев наблюдалась частичная или полная, однако неодинаковая по размеру, делеция 20q13.33. У некоторых детей она затрагивала другие участки длинного плеча хромосомы 20: например, могла начинаться на участке q13.11 и включать участок q13.33.

Несмотря на то, что зарегистрировано всего 29 случаев, детей с делецией 20q13.33 может быть больше. В международных базах данных зарегистрированы и другие случаи заболевания, однако зачастую объем информации о них ограничен. Кроме того, некоторые случаи никогда не упоминались в медицинских статьях.



Основные проявления делеции 20q13.33

Особенности, представленные в этой брошюре, были обнаружены у детей с делецией 20q13.33 и описаны в медицинской литературе. До конца неизвестно, все ли особенности были вызваны делецией или некоторые из них не связаны с ней. Часть симптомов также может наблюдаться у детей без делеции.

Всего было изучено лишь несколько случаев делеции, поэтому известны еще не все признаки данного генетического заболевания. Проявления у детей различаются, однако типичными являются один или несколько из следующих: эпилепсия, задержка психомоторного, речевого и языкового развития.

Источники и ссылки

Информация для данной брошюры частично взята из медицинской литературы. Воспользуйтесь именем первого автора и датой публикации для ознакомления с оригинальными статьями или их аннотациями в интернете или онлайн-базе научных публикаций PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). При составлении данной брошюры по возможности использовались полные тексты статей, однако в некоторых случаях были доступны только их аннотации. На 2015 год в медицинской литературе было описано 29 случаев синдрома делеции 20q13.33 (Fraisse 1981; Aldred 2002; Roberts 2003; Ravnan 2006; Beri-Deixheimer 2007; Bena 2007; Kroepfl 2008; Kurahashi 2009; Traylor 2010; Solomon 2011; Mefford 2012; Pascual 2013; Zara 2013; Allen 2014; Okumura 2015).

На момент написания брошюры в *Unique* у нас были данные о 9 представителях с делецией 20q13.33 без каких-либо других хромосомных перестроек. Данную брошюру прокомментировали четыре семьи. Материалы *Unique* расположены на сером фоне и помечены логотипом *Unique*.

Как часто встречается делеция 20q13.33?

На данный момент точно неизвестно, насколько распространена эта делеция. Как уже отмечалось ранее, в медицинской литературе упоминаются 29 таких случаев. Кроме того, описан случай, когда делеция присутствует лишь в части клеток организма человека. Такой вариант делеции 20q13.33 называется мозаичным (Shabtai 1993).

Прогноз жизни

Люди с делецией, не имеющие серьезных проблем со здоровьем или физическим состоянием, скорее всего, будут иметь нормальную продолжительность жизни. В медицинской литературе описаны случаи троих взрослых с вышеописанным видом делеции (Aldred 2002; Zara 2013).

Беременность

У большинства матерей, родивших ребенка с делецией 20q13, беременность и роды проходили без осложнений, а о наличии хромосомных перестроек у ребенка становилось известно только после его появления на свет.

Информация о протекании периода беременности включена в описание лишь для 11 случаев, описанных в медицинской литературе. В трех из этих случаев беременность протекала без осложнений (Beri-Deixheimer 2007; Kroepfl 2008). Пятеро детей были рождены с помощью кесарева сечения. В одном случае причиной осложнений послужила преэклампсия у матери (Vena 2007). Еще один ребенок был рожден преждевременно, на 30-й неделе беременности, после того как было диагностировано маловодие и у ребенка наблюдалась дыхательная недостаточность (Traylor 2010). В другом случае, при беременности на сроке 35 недель, так же наблюдалось маловодие и младенец находился в тазовом предлежании (Traylor 2010). В двух случаях причина кесарева сечения не указана (Traylor 2010; Allen 2014).

Среди других случаев беременности был еще один, при которой объем околоплодных вод был низким (Pascual 2013). У одной из матерей начались преждевременные роды (Roberts 2003).

Uniqe обладает данными о двух беременностях. Одна из них прошла без осложнений; другая закончилась экстренным кесаревым сечением на 33-й неделе.



Новорожденные

У новорожденных с делецией 20q13.33 не всегда проявляются какие-либо признаки или симптомы этого синдрома. Однако у 19 из 29 новорожденных с делецией, о которых сообщалось в медицинской литературе, вскоре после их рождения начинались судороги и/или эпилептические приступы. У одного из младенцев судороги начались через 4 дня после рождения. В раннем возрасте судороги у многих младенцев проходят спонтанно. Медикаментозное лечение, использованное при необходимости для лечения эпилепсии, оказывало необходимый эффект (Fraisse 1981; Beri-Deixheimer 2007; Kurahashi 2009; Traylor 2010; Mefford 2012; Allen 2013; Pascual 2013; Zara 2013; Okumura 2015). В одной из статей описывается 4-летняя девочка, у которой эпилепсия не поддавалась медикаментозному лечению (Traylor 2010).

Статистика, в которой указано, что у 19 из 29 детей с делецией 20q13.33 наблюдается эпилепсия, может быть завышена. Это связано с тем, что в некоторых статьях наличие эпилепсии было основной причиной для проведения хромосомного

анализа (Kurahashi 2009; Zara 2013).

Ученые считают, что эпилепсия вызвана утратой двух генов, *KCNQ2* и *CHRNA4*, которые расположены на участке 20q13.33 и, соответственно, отсутствуют у людей с делецией 20q13.33. (стр. 14–15).

У шести из семи детей *Unique* была или есть эпилепсия. У одного младенца приступы начались в возрасте 5 дней. У одной десятилетней девочки не было ни одного приступа. В другом случае нейровизуализация показала, что у ребёнка нет сплетения нервных волокон, соединяющего два полушария мозга (*corpus callosum*).



в больнице
на ЭЭГ

“У нашей дочери эпилепсия, это очень тяжело. Ей 7 лет, а она уже прошла множество курсов лечения. Некоторые лекарства помогали, благодаря им мы контролировали состояние дочери, но в конце концов одно лечение переставало действовать, а другое — усиливало нервную деятельность, и приходилось менять курс лечения. В этом году дочери поставили диагноз ESES (электрический эпилептический статус сна). Это тяжелая степень эпилепсии, при которой эпилептический статус длится почти всю ночь (для постановки диагноза приступов должно быть более 85 %), а также появляются когнитивные и/или поведенческие трудности. Диагноз ESES можно поставить только с помощью

ЭЭГ-мониторинга сна (электроэнцефалография). Вероятно, семьям следует знать о возможности развития ESES. Из-за диагноза у нашей дочери были большие трудности с поведением, тогда ее эпилепсия была особенно тяжелой.”



Кормление и рост

Проблемы с кормлением не характерны для детей с делецией 20q13.33. В медицинской литературе есть упоминания о двух детях, у которых были подобные трудности. Мальчик в возрасте 3 лет и 3 месяцев отставал в физическом развитии, в результате чего не мог есть самостоятельно. Кроме того, из-за гипотонии он был вялым и пассивным. Другой мальчик, которому сейчас 9 лет, имел трудности с грудным вскармливанием. Он тоже страдал от гипотонии и диспраксии. Диспраксия — это задержка развития координации, проявляющаяся в трудностях выполнения сложных действий (Traylor 2010). У другого ребенка тоже диагностирована гипотония (Mefford 2012).

Некоторые семьи испытывали значительные трудности при кормлении. Два комментария:

“У нее не получалось правильно захватить грудь, а судороги отнимали все силы, поэтому ела она мало. В итоге худела и отказывалась от бутылочки, так что пару недель нам пришлось кормить ее через зонд. Без груди отказывалась от бутылочек и сосок, кормление с ложки ей тоже не нравилось. В конце концов мы приучили ее к твердой пище методом самоприкорма (BLW), еще давали слизывать еду у нас с пальцев. Сейчас у нее разнообразный рацион, но ест по-прежнему не очень. Похоже, естественного чувства жажды у нее нет, приходится заставлять пить”. 4 года 9 месяцев

“После диагноза мы легче смирились с ее особенностями питания и маленьким весом. Было непросто: она не могла есть из бутылочки из-за расщелины нёба и слабости. 9 месяцев мы кормили ее через зонд и только на последнем



Рост у детей с делецией 20q13.33 чаще всего в пределах нормы. Единственным исключением стала девушка с аномалиями развития скелета, описанная в медицинской литературе (стр. 9) (Adnan 2002).

2 из 3 детей *Unique* крайне низкого роста. Третий обладает ростом выше среднего, а также худобой. Ни у одного ребенка не был выявлен дефицит гормона роста.



Внешность



Большинство детей с делецией 20q13.33 похожи на других членов своей семьи. У 10 детей, описываемых в медицинской литературе, присутствуют некоторые отличительные, хотя и изменчивые, внешние особенности (Fraise 1981; Aldred 2002; Roberts 2003; Beri-Deixheimer 2007; Kroepfl 2008; Traylor 2010).

У 3 детей были широко посаженные глаза (гипертелоризм); у 5 детей был монголоидный разрез глаз (приподняты наружные углы), у одного — антимонголоидный (опущены наружные углы). У 2 детей отмечена кожная складка во внутренних углах глаз (эпикант). У 4 детей был бульбовидный нос, еще у 4 — тонкая верхняя губа. У 3 детей были низко посаженные или неправильной формы уши. 4 ребенка имели необычную форму черепа. Также было три случая, когда на черепе наблюдалась височная ямка — часть черепа, находящаяся по его бокам сверху от ушей. Наконец, у одного ребенка отличительных черт выявлено не было.

К другим необычным чертам лица, наблюдаемым у детей *Unique*, относится большой или округлый лоб, плагиоцефалия (плоская форма головы сзади или сбоку) и расщелина нёба.

2 ребенка из 10, не описанные в этой брошюре, были рождены с расщелиной нёба. Одному из них для устранения патологии потребовалось 6 хирургических вмешательств. У 2 детей из 4, включая одного с расщелиной нёба, присутствуют разнообразные стоматологические проблемы, в том числе позднее прорезывание зубов, слишком маленький для них рот и тонкая эмаль.



Развитие

У 15 из 29 детей, упомянутых в медицинской литературе, была задержка развития и/или умственная отсталость, степень которой варьировала от средней до тяжелой (Fraise 1981; Aldred 2002; Roberts 2003; Ravnán 2006; Bena 2007; Beri-Dreixheimer 2007; Kroepfl 2008; Traylor 2010; Mefford 2012; Allen 2014; Okumura 2015).

Способность сидеть, двигаться и ходить

У детей может наблюдаться задержка в переходах между этапами развития моторики. У 7 детей, упомянутых в медицинской литературе, информация об этих этапах приводится. 6 из них стали самостоятельно садиться в возрасте примерно 11,5 месяцев (от 6 месяцев до 1 года и 9 месяцев). 6 детей научились ходить в возрасте около 2 лет (от 1 года и 3 месяцев до 3 лет и 3 месяцев). Один ребенок,

которому сейчас 2 года и 6 месяцев, стал ходить с поддержкой в 2 года и 5 месяцев (Aldred 2002; Roberts 2003; Bena 2007; Beri-Dreixheimer 2007; Kroepfl 2008; Traylor 2010).

Одна девочка *Unique* научилась садиться и ходить в соответствии с возрастными нормами. Однако она и двое других детей испытывали трудности с равновесием. 6-летняя девочка до сих пор не может прыгать и чередовать ноги при подъеме по лестнице.

“Она пошла в 1 год и 10 месяцев благодаря физиотерапии и ортопедическим стелькам. Хотя девчонка бойкая и вечно носится, все остальное ей дается с трудом: быстро устает. Если пройдет 3 километра, выдохнется на весь день”. 10 лет



Обучение, общение и речь

Относительно 4 детей с делецией 20q13.33 есть информация о задержке развития или трудностях обучения без дальнейших подробностей насчет степени тяжести (Aldred 2002; Ravnar 2006; Traylor 2010; Okumura 2015). 2 статьи описывают детей с легкой задержкой психомоторного, речевого и языкового развития. У них были незначительные проблемы с вниманием (Beri-Dreixheimer 2007; Allen 2013). Вероятно, один мальчик имел тяжелую степень умственной отсталости (Fraisie 1981). Другой мальчик до 6 месяцев развивался нормально, однако в дальнейшем ему потребовалось логопедическое лечение (Solomon 2011).

2-летний мальчик был на уровне развития ребенка 9–12 месяцев. В 7 лет он не был приучен к туалету. Одна девочка в возрасте 2 лет и 4 месяцев еще не умела говорить (Beri-Dreixheimer 2007). Другая девочка не разговаривала в возрасте 2 лет и 6 месяцев и имела уровень развития 10-месячного ребенка (Kroepfl 2008). Еще один мальчик был на уровне развития ребенка 12–15 месяцев, тогда как ему было 2 года и 8 месяцев. У него была задержка речи, он говорил несколько отдельных слов. 4-летняя девочка не была приучена к туалету, не могла самостоятельно есть и говорила очень мало слов (Traylor 2010). Также сообщается, что другая девочка имела трудности в обучении. В возрасте 6 лет и 8 месяцев она разговаривала простыми предложениями (Bena 2007). 9-летний мальчик с умственной отсталостью произнес первое слово в 3 года, а в 5 мог говорить простыми предложениями (Roberts 2003).

В медицинской литературе коэффициент интеллекта упоминается только у одного ребенка — 9-летнего мальчика с IQ 40 (Traylor 2010).

Проектом *Unique* были зарегистрированы некоторые трудности в обучении различной степени тяжести, однако в большинстве своем они были достаточно легкими. У девочки 4 лет и 9 месяцев были обнаружены проблемы с концентрацией внимания. У нее наблюдалась задержка развития речи, которую удалось вылечить к 2 годам, однако в 3,5 года у нее появились трудности со следованием указаниям. У девочки 7 лет наблюдались небольшие трудности в обучении. Девочка 10 лет отстает от сверстников в обучении примерно на 1,5 года. Особенно плохо ей дается запоминание услышанного, поэтому необходимо несколько повторений, чтобы удержать информацию в памяти. Она не говорила до 3 лет, а жесты использовала до начала школьного возраста. Логопедическое лечение завершила в 10 лет.



Поведение



Поведенческие особенности были обнаружены у 6 детей с делецией 20q13.33. У мальчика в возрасте 3 лет и 3 месяцев наблюдалась гиперактивность и склонность к деструктивному поведению (Traylor 2010). Девочка в возрасте 4 лет проявляла тревожность и замкнутость (Vena 2007). 3 ребенка практически никак не взаимодействовали с окружающей средой. Двое из этих детей проявляли аутистические черты: повторяющееся поведение и характерную жестикуляцию. (Beri-Dreixheimer 2007; Kroepfl 2008; Traylor 2010). Одному мальчику диагностировали расстройство аутистического спектра (Mefford 2008). У девочки с аутистическими чертами также были выявлены проблемы со сном (Beri-Dreixheimer 2007).

3/4 семей *Unique* отмечают, что у их детей есть поведенческие особенности. Они включают в себя неуверенность, тревожность, нарушение сенсорной интеграции, проблемы с принятием перемен и сложности с выполнением ежедневных дел. В одной из семей уверены, что у их дочери есть расстройство аутистического спектра — ПИТ (патологическое избегание требований).

У каждого десятого ребенка все просто прекрасно.

“Счастливая девочка: общительная, заботливая, со всеми в школе дружит”.



Медицинские проблемы

■ Голова и мозг

Как было упомянуто на стр. 4, эпилепсия / эпилептические приступы наблюдаются у значительной части детей с делецией 20q13.33 (см. «Новорожденные», стр. 4–5).

Были зарегистрированы показатели 9 детей, которые прошли КТ и МРТ головного мозга (Beri-Dreixheimer 2007; Kroepfl 2008; Traylor 2010; Mefford 2012; Pascual 2013; Allen 2014). Показатели 4 детей были в пределах нормы, но у 5 детей наблюдались нарушения.

У одной девочки было тонкое мозолистое тело (структура мозга, соединяющая левую и правую части мозга) (Beri-Dreixheimer 2007). У другой девочки был замедлен процесс миелинизации (естественный процесс изоляции нервного волокна в мозге). МРТ другого мальчика показала то же самое, однако результаты повторной МРТ, проведенной в 11 месяцев, были в пределах нормы (Mefford 2012). У одной девочки наблюдалась асимметрия желудочков мозга. МРТ другого мальчика показала нарушения вокруг кровеносных сосудов: кистозное образование в левой половине мозга (Traylor 2010).

■ Сердце

У большинства детей с делецией 20q13.33 нет нарушений сердечной деятельности. Однако у 3 детей были замечены подобные проблемы.

У мальчика в возрасте 6 месяцев было обнаружено 2 отверстия между нижними камерами сердца (дефект межжелудочковой перегородки). У девочки 8 лет были обнаружены проблемы в развитии аортального корня (части главного кровеносного сосуда, идущего от сердца к остальному телу). У нее также было отверстие между верхними и нижними камерами сердца. Она родилась раньше срока с помощью кесарева сечения на 30-й неделе беременности из-за дыхательных проблем и малого количества околоплодной жидкости. После этого у нее было несколько проблем со здоровьем: недостаточное количество тромбоцитов, гидронефроз (слабый отток мочи от почек к мочевому пузырю) и инфекция кишечника, которая привела к некрозу (некротизирующему энтероколиту). Некротизирующий энтероколит, возможно, развился из-за преждевременных родов. К сожалению, она умерла вследствие инфекции (Traylor 2010).

У 4-летней девочки основные кровеносные сосуды были неправильно соединены с сердцем, что стало причиной затрудненного дыхания (Berl 2007).

У всех детей *Unique* сердце в норме. У одного был открытый артериальный проток (ОАП), который закрылся, когда ребенку был 1 год и 4 месяца. ОАП — это проток между выходящими из сердца кровеносными сосудами, который обычно закрывается естественным образом сразу после рождения.



■ Кисти, стопы и скелет

У 4 детей наблюдались аномалии развития стоп, кистей и/или рук. У одного ребенка было сильное искривление пальцев на руках и сращение II и III пальцев ног. У другого ребенка фаланги кистей и стоп были недоразвиты. Один мальчик родился с косолапостью, вывихнутым тазобедренным суставом, короткими голеньями и сакральной ямкой. Его пальцы были длинными и коническими. Он не мог контролировать движения голеней (Traylor 2010).

У 2 из 10 детей *Unique* наблюдаются аномалии развития кистей и стоп. Один ребенок появился на свет с искривленными пальцами на правой руке и правой ноге, другая девочка — с перекрещивающимися пальцами ног, которые распрямились к 10 годам. Стопы плоские и очень худые, из-за этого сложно подобрать обувь.

“У нее очень липкие подошвы. Папа называет их стопы-липучки”.



У 18-летней девушки наблюдались значительные нарушения строения скелета. Ее рост составлял 127 сантиметров. У нее были короткие плечи, кисти рук, включая пальцы, и ноги. Также диагностирован лордоз (чрезмерное искривление позвоночника с выпуклостью вперед), а оба ее тазобедренных сустава были вывихнуты при рождении. Эти признаки могли указывать на наследственную остеодистрофию Олбрайта (Aldred 2002).

68-летний мужчина с мозаичной делецией 20q13.33 (делецией, наблюдаемой лишь в части клеток), также имел нарушения строения скелета (Shabtai 1993).

У одной девочки выявили небольшое опережение костного возраста (Kroepfl 2008).

■ Заболевания желудочно-кишечного тракта

Заболевания желудочно-кишечного тракта у детей с делецией 20q13.33 упоминаются в медицинской литературе нечасто. У полугодовалого мальчика был

трахео-пищеводный свищ (отклонение, при котором существует соединение между трахеей и пищеводом — каналом, по которому пища поступает в желудок). Его пищевод был недоразвит (Solomon 2011). У другого мальчика, возраста 9 лет, был хронический запор (Roberts 2003).

Единственным заболеванием желудочно-кишечного тракта, о котором известно *Unique*, является хронический запор у 10-летней девочки, которую вылечили с помощью медикаментов.



■ Глаза и зрение

Один ребенок с делецией 20q13.33 слепой (Mefford 2012). У 4-летней девочки были страбизм (косоглазие), дальновзоркость и астигматизм, то есть аномальная кривизна роговицы глаза (Vena 2007). У 2 детей диагностировали нистагм (неконтролируемые движения глазных яблок) (Kroepfl 2008; Mefford 2012). У одного мальчика был птоз, то есть опущение верхнего века (Traylor 2010).

2 из 10 семей *Unique* сообщали о наличии у их детей проблем со зрением. У одного ребенка косоглазие (страбизм) и глазной альбинизм, при котором глаза выглядят бледнее и ухудшается зрение. У другого ребенка присутствует патология развития радужки — участка глаза, содержащего пигмент.



■ Слух

В медицинской литературе проблемы со слухом у детей с делецией 20q13.33 не были зарегистрированы.

У 3 из 10 детей *Unique* есть некоторая степень потери слуха. У одного ребенка наблюдается потеря слуха на одно ухо, у двух других — экссудативный средний отит, колеблющаяся глухота, часто встречающаяся у детей младшего возраста; по этой причине один из них носит слуховой аппарат.



■ Кожа

У 9-летнего мальчика была экзема и пятно цвета кофе (Roberts 2003).

■ Другое

У двух мальчиков с делецией 20q13.33 была гипоспадия (смещение вниз отверстия мочеиспускательного канала, в норме находящегося на головке полового члена). Кроме того, у одного из мальчиков была маленькая мошонка. У другого мальчика в мошонке образовались доброкачественные кисты — гидроцеле и кистозная гигрома (Traylor 2010; Solomon 2011).

У одной девочки отмечалась гипермобильность суставов (Vena 2007).

Половое созревание и фертильность

Поскольку зарегистрировано всего несколько случаев делеции 20q13.33 у взрослых, информация о половом созревании у детей с данной делецией отсутствует. Зачастую половое развитие проходит нормально. В одной из семей делеция передавалась по наследству в трех поколениях: от матери к дочери, а от дочери к ее сыну. Единственным признаком наличия делеции в этой семье были эпилепсии в детстве.

Взрослые с делецией 20q13.33

В медицинской литературе описаны случаи 3 взрослых с делецией 20q13.33. Подробные сведения есть лишь об одном из них — молодой женщине с многочисленными аномалиями скелета (см. также «**Кисти, стопы и скелет**», стр. 9) и трудностями в обучении (Aldred 2002).

Если у одного члена семьи с делецией 20q13.33 наблюдаются незначительные симптомы, у других будут такие же легкие проявления?

На данный вопрос трудно ответить в силу того, что в большинстве описанных случаев делеция наблюдалась только у одного члена семьи (делеция *de novo*, см. ниже). В одной из семей делеция передавалась в трех поколениях. Единственным признаком ее наличия в семье были эпилепсии в детстве (Zara 2013). Один из отцов сообщал, что делеция передалась его дочери, но информация о самом отце не зарегистрирована (Traylor 2010).

Почему возникает делеция?

При зачатии в яйцеклетке происходит слияние генетического материала родителей, и образуется зародыш. Механизм копирования генетического материала несовершенен, поэтому иногда в генетическом коде детей случайным образом возникают редкие мутации, которых нет в ДНК родителей. Врачи называют это явление *de novo*.

Мутации происходят самопроизвольно, независимо от образа жизни или других факторов. У большинства родителей детей с делецией 20q13.33 таковая отсутствовала. Однако есть и семья, в которой она передавалась из поколения в поколение. Поэтому при рождении ребенка с данным диагнозом важно провести анализ хромосом обоих родителей. В любом случае это невозможно было предотвратить, так что винить некого.

Может ли это произойти снова при следующей беременности?

Риск рождения еще одного ребенка с редким хромосомным отклонением определяется генетическим кодом родителей. Если у матери и отца нормальный набор хромосом, вероятность повторения мутации крайне мала.

Тем не менее существует незначительный риск того, что некоторые яйцеклетки матери или сперматозоиды отца несут делецию. Врачи называют это **мозаицизмом клеток зародышевой линии**. Анализ крови, который показал, что родители не являются носителями делеции, не исключает малейшей вероятности рождения еще одного ребенка с подобной мутацией. В медицинской литературе о делециях 20q13.33 подобные случаи не описаны. Другая редкая причина — это соматический мозаицизм. Был описан мужчина, у которого в некоторых, но не во всех клетках была найдена делеция (мозаицизм). У него было четверо детей, но об унаследовании ими делеции данных нет (Shabtai 1993).

Вероятность рождения еще одного ребенка с делецией сильно возрастает, если один из родителей является носителем той же делеции или хромосомной перестройки, затрагивающей хромосому 20. Случай каждой семьи уникален, поэтому только врач-генетик может точнее проконсультировать вас о вероятности повторного появления делеции в вашей семье и вариантах пренатальной диагностики и преимплантационной генетической диагностики (ПГД). Для проведения ПГД необходимо экстракорпоральное оплодотворение и биопсия

эмбрионов. В матку при этом помещают только здоровые эмбрионы. Если же родители выбирают естественное зачатие, то выявление патологии в хромосомах ребенка осуществляется путем проведения пренатальной диагностики, включая биопсию хориона и амниоцентез.

Приложение

Результаты хромосомного анализа

В случае делеции 20q13.33 результаты могут выглядеть следующим образом:

arr 20q13.33 (59,627,821_ 60,329,092)x1 dn

arr При анализе была использована технология микрочипов для сравнительной геномной гибридизации (CGH) или SNP-олигонуклеотидных микрочипов.

20q13.33

Анализ выявил аномалию ДНК на участке 13.33 длинного плеча (q) хромосомы 20.

(59,627,821_ 60,329,092)x1

Аномалия ДНК выявляется при сопоставлении номеров пар оснований – конкретных участков, на которых произошли хромосомные изменения. В данном примере пары оснований между **59 627 821** и **60 329 092** присутствуют один раз (**x1**) вместо двух. Это и есть делеция. Если вычесть меньшее число из большего, получится 701 271 (приблизительно 700 000 пар оснований или 700 Кб, то есть 0,7 Мб). Таким образом, врачи называют такое нарушение делецией 20q13.33, размером 700 Кб. и утратой участка ДНК между 59 627 821 и 60 329 092 парами оснований на длинном плече хромосомы 20,



1 пара оснований = bp
1000 пар оснований = 1 Кб
1 000 000 пар оснований = 1 Мб

dn Сокращение от *de novo* (стр. 12).

Другой пример:

ish del (20)(qter)(20qSUBTEL-)

ish del (20)(qter) При анализе была использована технология гибридизации *in situ*.

Анализ выявил **делецию длинного плеча хромосомы 20**. Делеция затронула терминальную часть (концевой участок, **qter**) длинного плеча (q) хромосомы 20.

(20qSUBTEL-)

При проведении тестирования использовался маркер для субтеломерного региона (**SUBTEL**). Теломеры — это концевые участки хромосомы. Маркер — это известная последовательность ДНК. В данном примере маркер отсутствовал.

Сборка генома

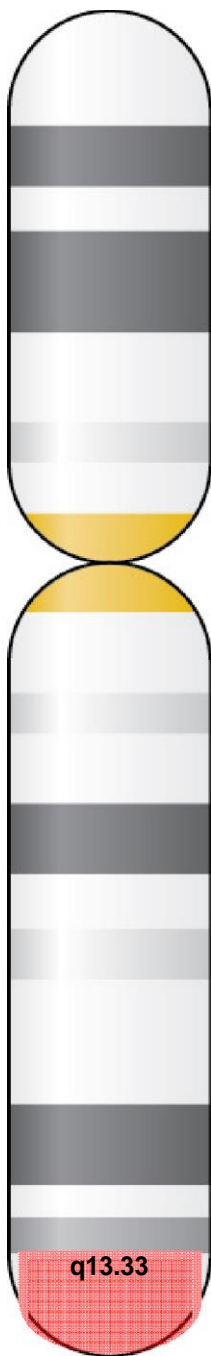
В 2003 году было объявлено о завершении международного проекта «Геном человека», главной целью которого было полное прочтение последовательности ДНК человека и создание карты генов. Однако в секвенировании и картографических данных оставалось еще много пробелов, поэтому ученые до сих пор постоянно работают над их устранением. Каждый раз, когда появляется новая информация о нуклеотидной последовательности, нумерация пар оснований хромосом и, следовательно, координаты генов, делеций и дупликаций меняются. Эти изменения в нумерации могут быть как незначительными, так и весьма важными.

Каждую новую версию генома часто называют сборкой или построением. Новые сборки генома происходят каждые несколько лет. Генетическая информация в этой брошюре основана на сборке № 37 (GRCh37), опубликованной международным консорциумом по референсу генома (Genome Reference Consortium) в 2009 году. Данные о последовательности ДНК в генетическом отчете о вас/вашем ребенке, представленные на основании этой сборки, зачастую обозначаются как hg19 (human genome 19).

Базы данных, которыми пользуются клинические генетики и *Unique*, в скором времени будут основаны на более новой сборке GRCh38/hg38, созданной в 2014 году.

Данные генетических отчетов также будут обновляться, вследствие чего изменится нумерация пар оснований генов и генетических изменений.

Гены



CHRNA4 — аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE)

KCNQ2 — доброкачественные семейные неонатальные судороги (ДСНС)

Дальнейшее исследование делеции 20q13.33

В результате делеции 20q13.33, отсутствует генетический материал и гены, расположенные в этой части хромосомы. Именно поэтому важно определить точное местоположение и длину недостающего материала. При сравнении особенностей людей с делецией этого участка хромосомы, ученые могут выделить гены, которые способствуют появлению различных признаков делеции 20q13.33. В результате ранее проведенных исследований ученые установили наличие возможной взаимосвязи между генами *KCNQ2* и *CHRNA4* и процессами развития эпилепсии.

Ген *KCNQ2* локализован на участке 20q13.33 между парами оснований 62 037 542 и 62 103 993.

Мутации в гене *KCNQ2* могут приводить к развитию судорожных приступов, также известных как доброкачественные семейные неонатальные судороги (ДСНС). При данном расстройстве у новорожденных возникают судороги в первые дни жизни. Как правило, эти проявления купируются спонтанно в течение месяца. Люди с ДСНС находятся в группе высокого риска (10–15%) развития эпилепсии и в более позднем возрасте.

Иногда при мутации в гене функции нормально сформированного белка нарушаются. Однако эффекты генетических мутаций и делеции могут различаться. Вместе с тем исследования семей с ДСНС показывают, что в некоторых случаях нарушения могут быть вызваны делецией гена *KCNQ2*.

Ген *CHRNA4* расположен на участке 20q13.33 между парами оснований 61 975 240 и 62 009 753.

Люди с мутацией гена *CHRNA4* могут страдать от судорожного синдрома, получившего название «аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия» (АДНЛЭ). Подобные нарушения предполагают развитие приступов в ночные часы. Как правило, они продолжаются в зрелом возрасте.

Эти гены являются возможным источником развития эпилепсии у детей с делецией 20q13.33 (OMIM; Pascual 2013).

Установление роли каждого отдельного гена имеет большое значение и может существенным образом помочь в проведении дальнейших исследований. Однако работа в данном направлении редко приводит к появлению усовершенствованных средств лечения. Более того, делеция гена не всегда указывает на действительное наличие ожидаемых патологических нарушений. Риск развития подобных расстройств зависит и от других факторов: наследственных и окружающей среды.

Информация и поддержка



Группа поддержки людей с редкими хромосомными нарушениями
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE United Kingdom
Тел./факс: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Проект *Unique* — это благотворительная негосударственная организация, функционирующая благодаря финансовой поддержке в виде грантов и пожертвований. Если у вас есть возможность каким-либо образом оказать поддержку нашему проекту, вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте

www.rarechromo.org/html/MakingADonation.asp Помогите нам помочь вам!

20q13.33 Deletion Children — сообщество в Facebook* для семей:
<https://www.facebook.com/groups/20q13.33/>

Данная брошюра создана при поддержке: *Fonds NutsOhra, Erfocentrum,*



Chromosome Foundation



Unique информирует о форумах и сайтах других организаций, которые могут быть полезны семьям, ищущим информацию и поддержку. Это не означает, что мы подтверждаем их содержание или несем ответственность за представленную на них информацию.

Настоящая брошюра не заменяет личную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающихся здоровья, генетических заболеваний и их лечения, необходимо проконсультироваться со специалистом. Научная информация о генетических нарушениях быстро обновляется и несмотря на то, что информация в брошюре считается наиболее актуальной на момент публикации, некоторые данные со временем могут измениться. Группа *Unique* следит за результатами последних исследований и при необходимости обновляет уже опубликованные материалы. Материал подготовлен Лаурой ван Дюссен, доктором медицинских наук, сотрудником Erfocentrum (Dr Laura van Dussen, MD, Erfocentrum, Netherlands), совместно с группой *Unique* и проверен профессором К. ван Рафенсвай-Артс (Prof Dr C. van Ravenswaaij-Arts, UMC Groningen) и Мике ван Леувен (Mieke van Leeuwen, VGnetwerken). Особая благодарность выражается Аннет ван Бетюв (Annet van Betuw, компания организационного консультирования VanBetuwAdvies), Марье де Киндерен (Marja de Kinderen, компания по управлению проектами и организации обучения PROK), Джойс Шапер (Joyce Schaper, благотворительный фонд Chromosome Foundation) и Саре Винн, бакалавру наук (с отличием), кандидат наук Имперского колледжа Лондона (Sarah Wynn, Unique). Версия 1 2016 hg19. (LvD-PM)

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта Unique. Куратор переводческого проекта – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию выполнили Опарина Наталья Вячеславовна, врач-лабораторный генетик лаборатории медицинской генетики ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б. В. Петровского», заведующая лабораторией цитогенетики ЦПМ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия, и Бабаджанова Чинчи Владимировна, врач-лабораторный генетик, ГБУЗ "ГКОБ №1 ДЗМ", ЦПМ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия.
Russian translation 2024 (EV/AP)

Copyright © Unique 2016

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями
Номер в реестре компаний Англии и Уэльса

Номер в реестре благотворительных организаций 1110661
Регистрационный номер 5460413

* Деятельность Мета (соцсети Facebook и Instagram) запрещена в России как экстремистская.