



Малые сверхчисленные маркерные хромосомы (мСМХ)

Малые сверхчисленные маркерные хромосомы (мСМХ)

В этой брошюре представлены наши знания о примерно 3,5 миллионах человек во всем мире, которые имеют малые сверхчисленные маркерные хромосомы (мСМХ). Впервые мСМХ были зафиксированы еще в 1961 году. Детально мСМХ изучены и описаны в медицинской литературе только у небольшой группы людей [~6,700 (2020)]. Полученных данных все равно не так много, как хотелось бы. Тем не менее, на специальном сайте, посвященном мСМХ, собрана вся актуальная и опубликованная информация по этой теме. Ознакомиться с ней можно по следующим ссылкам:

<http://cs-tl.de>

или

<http://markerchromosomes.wg.am>

или

<http://markerchromosomes.ag.vu>

Информация в этой брошюре носит крайтки и ознакомительный характер. Для получения более подробной информации рекомендуется обратиться к лечащему врачу, врачу-генетику или связаться с представителями *Unique*. Все данные, представленные в брошюре, были взяты из открытых источников, перечисленных выше.

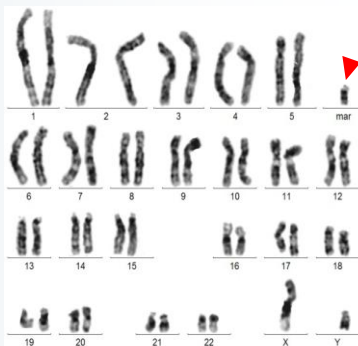
Что из себя представляют малые сверхчисленные маркерные хромосомы (мСМХ)?

Хромосомы — это структуры, расположенные в каждой клетке организма, которые несут генетическую информацию о развитии и функционировании конкретного организма. Они объединены в пары (по одной хромосоме мы получаем от каждого из родителей) и пронумерованы от 1 до 22, от наибольшей к наименьшей, а 23я пара не нумеруется — это половые хромосомы X и Y. Половые хромосомы являются последней парой (XY у мужчин и XX у женщин). У каждой хромосомы есть короткое (p) и длинное (q) плечо.

Таким образом, обычно у человека 46 хромосом. Генетики записывают это в формате кода (кариотипа): 46,XX (у женщин) или 46,XY (у мужчин). Кариотип человека с мСМХ показывает, что в дополнение к 46 хромосомам есть 47-я хромосома, которую называют маркерной и обозначают mar, кариотип при этом описывают так: 47,XX,+mar (у женщин) или 47,XY,+mar (у мужчин). Сама по себе мСМХ может относиться по структуре и виду к любой из хромосом, то есть из хромосом 1-22, X или Y.

Хромосомы человека мужского пола с мСМХ, относящейся к 15ой паре (помечена ►)

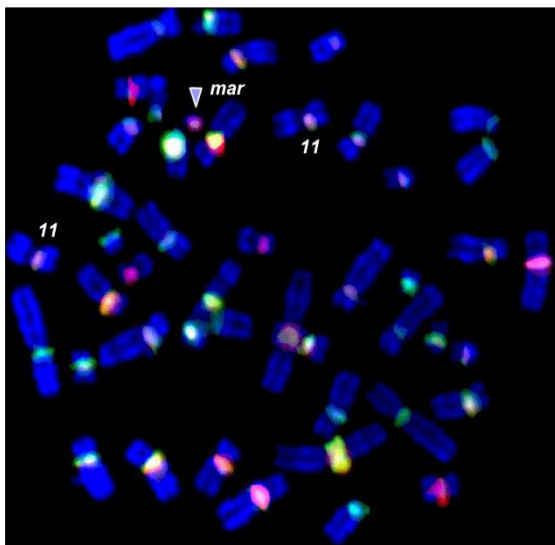
**Такой кариотип будет описан следующим образом:
47,XY,+mar(15)**



Результат,
показывающий наличие
мСМХ, относящейся к 11-
й паре, анализ проведен
методом FISH.

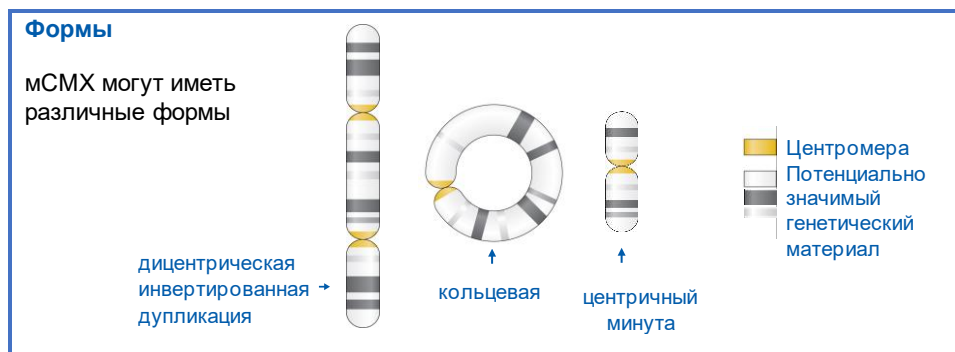
мСМХ помечена
стрелкой *mar*

Две исходные
хромосомы из 11ой пары
помечены как *11*



Названия

В медицинской литературе по маркерным хромосомам можно найти множество различных названий и сокращений. Вот несколько примеров: сверхчисленная маркерная хромосома (SMC, CMX), малая добавочная хромосома (SAC), экстраструктурная аномальная хромосома (ESAC), дополнительная или добавочная маркерная хромосома, бисателлитная маркерная хромосома или сверхчисленная кольцевая хромосома (SRC). Но не дайте себя запутать! Все это - мСМХ.



У каждой формы своё описание в кариотипе. Например:

- 47,XX,+inv dup - женщина с инвертированной дупликацией
- 47,XY,+r - мужчина с кольцевой хромосомой
- 47,XX,+min - женщина с минутным маркером

Каковы последствия мСМХ?

Последствия могут быть разными. В 70% случаев не наблюдается никаких проблем со здоровьем или развитием (за исключением возможного влияния на репродуктивную функцию). В этой брошюре говорится о тех людях (около 30% от всех носителей мСМХ), на здоровье, рост и развитие которых наличие маркерной хромосомы оказало влияние.

Некоторые мСМХ могут проявляться в виде определенных генетических заболеваний. Например, синдром Паллистера-Киллиана, при котором удвоено короткое плечо 12-й хромосомы (см. брошюру *Unique* о синдроме Паллистера-Киллиана). мСМХ, состоящая из материала короткого плеча 18-й хромосомы, вызывает состояние, называемое изохромосомой 18p (i18p). Если мСМХ копирует материал короткого плеча 22-й хромосомы и ее длинного плеча 22q11, у человека проявляется синдром «кошачьего глаза». Синдром Эмануэль (синдром деривата хромосомы 22) обусловлен наличием дополнительной хромосомы, содержащей скопированный генетический материал хромосом 22 и 11. В последнее время все чаще уделяется внимание влиянию мозаицизма на проявление этих синдромов. Если определенная мСМХ, например, i18p, присутствует в небольшой доле клеток организма, человек может иметь незначительные симптомы или не иметь симптомов вообще. В случае с мозаичными формами других мСМХ на данный момент последствия предсказать невозможно, однако по мере диагностики новых случаев ученые смогут сравнить симптоматику людей с одинаковым диагнозом и сделать более точные выводы.

В какой момент возможно обнаружение мСМХ?

Существует три этапа, на которых может быть диагностировано наличие мСМХ:

- во время беременности, с помощью пренатальной диагностики (подробнее ниже);
- после рождения ребенка, если у него есть проблемы со здоровьем, либо он имеет нетипичные (дисморфические) черты лица;
- в зрелом возрасте, если здоровый взрослый человек имеет нарушения репродуктивной функции. Известно, что среди людей с бесплодием носителей мСМХ больше, чем среди населения в целом.

Как происходит диагностика мСМХ во время беременности?

Чаще всего наличие мСМХ у плода можно заподозрить во время пренатального скрининга, когда с учетом возраста матери, УЗИ и анализов крови (в том числе скрининг сыворотки крови беременной) получен повышенный риск в отношении хромосомных аномалий. В таком случае, производится инвазивная пренатальная диагностика с последующим хромосомным анализом. Для исследования может быть проведена БВХ – биопсия ворсин хориона (структуры, образующие плаценту) или амниоцентез – процедура взятия амниотической жидкости (околоплодных вод). Результаты зависят от типа конкретного анализа, но это помогает выявить мСМХ.

Если дополнительную хромосому обнаружили благодаря амниоцентезу, то мы можем считать, что сам плод является носителем мСМХ.

Анализ материала, полученного с помощью БВХ, производится двумя способами. Первый — это экспресс-анализ (например, FISH или ПЦР), результаты получают в течение двух дней. При проведении второго типа теста клетки хориона культивируют (выращивают), поэтому для получения результата требуются около 3 недель.

Необходимо дождаться результата обоих тестов. Если оба показывают наличие мСМХ, вероятность того, что сам плод является носителем мСМХ - довольно высокая. Если же только один тест показал наличие мСМХ, необходимо провести

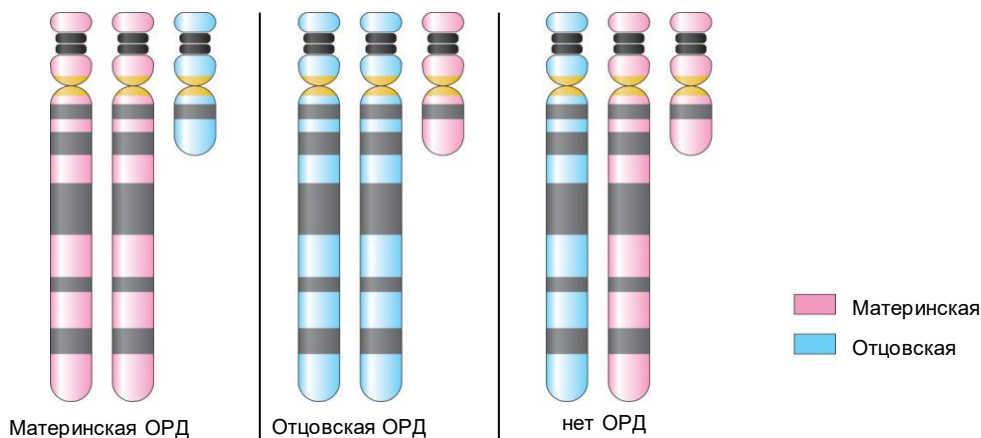
дополнительные исследования - амниоцентез или кордоцентез (когда кровь берется непосредственно из пуповины), они помогут выявить, есть ли действительно у плода мСМХ или результат теста был ложноположительным. Подозрения на мСМХ также могут возникнуть при проведении неинвазивного пренатального теста (НИПТ). Но при НИПТ анализируется ДНК плаценты, а не самого плода, что важно. Иногда бывает, что плацента содержит мСМХ, а сам плод - нет, и наоборот.

Анализы выявили наличие мСМХ: что это значит?

На этот вопрос нет однозначного ответа, однако полезно знать следующее:

- Если мСМХ была унаследована от одного из родителей и он здоров, высока вероятность того, что ребенок тоже родится здоровым.
- Однако, согласно отчетам, из этого правила есть исключения. Соответственно, важно выяснить, есть ли вероятность негативного воздействия генетического материала этой мСМХ на развитие плода. Важно отметить, что существуют новейшие молекулярные (цитогенетические) технологии, которые используются для оценки генетического материала мСМХ. Только когда у нас есть эта полная информация, можно сравнить конкретный случай мСМХ с другими и сделать выводы о том, к чему это может привести.
- Еще одно явление, заслуживающее внимания, это однородительская дисомия (или ОРД - см. диаграмму ниже). Обычно в каждой хромосомной паре одна хромосома наследуется от матери, а другая от отца. В случае ОРД две полноценные хромосомы, которые соотносятся с мСМХ, наследуются от одного родителя, а мСМХ – от другого. Примерно у 5% людей с мСМХ есть ОРД. В особенности это касается хромосом 6, 7, 11, 14, 15, 16 и 20. ОРД, затрагивающая другие пары хромосом, в редких случаях тоже может вызвать проблемы, поэтому обычно при выявлении мСМХ делают тест и на ОРД.

Информация об ОРД также доступна по ссылке <http://cs-tl.de/DB/CA/UPD/0-Start.html>



Насколько важно количество дополнительного материала?

Генетический материал мСМХ может быть как значимым для развития организма, так и нет. Для клинического исхода наиболее важным фактором является количество значимого генетического материала, который мСМХ содержит. Также, в случае некоторых хромосом, следует учитывать вероятность наличия ОРД (см. стр. 5).

Все, что нам известно о возможном влиянии мСМХ со значимым генетическим материалом, взято из медицинских отчетов. Последние данные были собраны на сайте, посвященном мСМХ. Там опубликована информация о приблизительных медицинских прогнозах в зависимости от части хромосомы. Они известны как гено-фенотипические корреляции.

Еще одним источником информации является сообщество Unique, где собраны данные множества семей, в которых есть взрослый или ребенок с мСМХ.

Важно ли соотношение мСМХ к общему числу клеток?

Во многих случаях мСМХ присутствуют лишь в некоторых клетках. Например, такой кариотип может выглядеть следующим образом:

47,XX,+mar(21)[30]/46,XX[20]

Число в круглых скобках (21) обозначает номер хромосомы, здесь это хромосома 21. Числа в квадратных скобках [30 и 20] указывают на количество исследованных клеток. Соответственно, у этого ребенка, девочки, обнаружен небольшой дополнительный фрагмент хромосомы 21 в 30 из 50 исследуемых клеток, а в остальных 20 клетках – нормальное количество хромосом – 46.

В большинстве случаев соотношение мСМХ никак не влияет на клинический исход. Это связано с тем, что обычно исследуется только один тип биологического материала (например, кровь, амниотическая жидкость или клетки из развивающейся плаценты), хотя соотношение мСМХ различается в разных тканях. К сожалению, это означает, что данная информация не позволяет сделать никаких выводов. [Узнайте больше тут: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6859531/> (Liehr and Al-Rikabi 2019)].

Будет ли здоровым ребенок с мСМХ?

К сожалению, на этот вопрос пока нельзя дать определенный ответ. Дети с мСМХ сильно отличаются друг от друга, даже при наличии вызванного мСМХ соответствующего синдрома. Клинический исход (прогноз) может варьировать от благоприятного до сомнительного или весьма неблагоприятного. Самое важное при прогнозировании – точный, подробный диагноз, сопровождающийся комплексным описанием мСМХ. Можно сделать некоторые выводы, сравнив случаи из опыта Unique с описанными в медицинской литературе. Если у ребенка возникли нарушения роста или развития, есть вероятность, что причина в мСМХ. Однако не стоит делать поспешных выводов. Проблемы со здоровьем и развитием могут быть вызваны не мСМХ, а чем-то другим.

Каково влияние мСМХ на репродуктивную функцию?

У нарушений репродуктивной функции существует множество причин, и оценить роль генетического фактора в каждом конкретном случае достаточно трудно. Однако наличие мСМХ может вызывать проблемы с зачатием и повторяющиеся потери беременности. Таким образом, нарушения репродуктивной функции у людей с мСМХ более вероятны, но не обязательны. Как ни странно, более 50% людей с нарушениями репродуктивной функции и мСМХ унаследовали маркерную хромосому от одного из родителей. Это доказывает, что люди с мСМХ вполне способны иметь детей, несмотря на повышенный риск возникновения нарушения репродуктивной функции. Некоторые из детей унаследуют маркерную хромосому, у других хромосомы будут нормальными.

У людей, имеющих нарушения репродуктивной функции, мСМХ обнаруживают в три раза чаще, чем в общей популяции. В среднем их обнаруживают у 0,044% населения, тогда как среди людей с нарушениями репродуктивной функции этот показатель составляет 0,125%.

Что касается половых различий, то, согласно исследованиям, у мужчин с нарушениями репродуктивной функции вероятность наличия мСМХ в 7,5 раз выше, чем у женщин. Отбор против передачи мСМХ происходит при развитии сперматозоидов, а не яйцеклеток. Это означает, что вероятность наследования мСМХ от матери в два раза выше, чем от отца.

У мужчин выявлена четкая связь между мСМХ и низким количеством сперматозоидов (олигоспермией), а также отклонением, известным как ОАТ-синдром (олигоастенотератозооспермия), при котором количество сперматозоидов низкое, а доля аномально сформированных и подвижных сперматозоидов необычно высока. Семь процентов мужчин с ОАТ-синдромом имеют мСМХ.

Хотя известно, что мСМХ, полученные из любой хромосомы, могут привести к нарушениям репродуктивной функции, пока не понятно, как именно это происходит. Только примерно у 30% мужчин с нарушениями репродуктивной функции обнаружена мСМХ, содержащая генетически значимый материал.

Почему это произошло, может ли это повториться?

У большинства людей (70%) с мСМХ родители имеют нормальные хромосомы. Некоторые люди наследуют мСМХ от одного из родителей.

Если у одного из родителей есть такая же мСМХ, как и у ребенка, она передается по наследству так же, как и другие хромосомы. Этот тип мСМХ называется семейным. В этом случае мСМХ может передаваться и далее из поколения в поколение. В большинстве случаев, но не во всех, семейные мСМХ не вызывают проблем со здоровьем или развитием.

Если у обоих родителей нормальные хромосомы, то мСМХ возникла как единичный случай и вряд ли повторится при следующей беременности. Генетики называют этот случай *de novo*.

Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями,
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, United Kingdom
Тел.: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Uniquе — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Если вы можете поддержать нашу работу, любым, даже самым маленьким пожертвованием, пожалуйста, сделайте благотворительный взнос через наш веб-сайт:

<http://www.rarechromo.org/donate> Помогите нам помочь вам!

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся диагностирования генетических отклонений, симптомов и их лечения обращайтесь к специалистам. Научная информация о генетических нарушениях быстро обновляется и несмотря на то, что информация в руководстве считается наиболее актуальной на момент публикации, некоторые данные со временем могут измениться. Участники проекта *Uniquе* делают все возможное, чтобы быть в курсе последних исследований в данной области, при необходимости внося коррективы в ранее выпущенные брошюры с учетом всех последних изменений. Данный материал является наиболее достоверным на момент публикации и был собран и подготовлен для *Uniquе* приват-доцентом доктором Томасом Лиром (Privatdozent Dr Thomas Liehr), Институт человеческой генетики, Йенский университет, Германия.

Version 1.1 2007 (TL); Version 1.2 2017 (TL/AP); Version 1.2.1 2019 (TL/CA/AP)

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта *Uniquе*. Куратор переводческого проекта – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Кокорина Ольга Сергеевна, врач – генетик, Клиника Фомина, Москва, Россия.

Russian translation 2025 (EV/AP)

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

Зарегистрирована в реестре компаний Англии и Уэльса

Номер в реестре благотворительных организаций 1110661

Номер организации 5460413