



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Микродупликации 2q13



rarechromo.org

Микродупликации 2q13

Микродупликация 2q13 — это редкое генетическое состояние, вызванное наличием дополнительного генетического материала на хромосоме 2. Дупликации могут быть разных размеров. Иногда дупликации настолько малы, что их невозможно увидеть под микроскопом с помощью стандартных методов. Они называются микродупликациями.

Для здорового развития организма в хромосомах должно содержаться определенное количество генетического материала. Наличие дополнительных копий участка хромосомы 2, как и большинство других хромосомных отклонений, может повлиять на развитие ребенка и его интеллектуальные способности. Последствия микродупликации 2q13 очень разнообразны и зависят от того, какой генетический материал дублируется и в каком объеме.

Что такое хромосомы?

Наши тела состоят из множества разных клеток, в каждой из которых, чаще всего, находится одинаковое количество хромосом. Каждая хромосома содержит ДНК, в которой закодированы сотни и тысячи генов. Гены напоминают инструкции или рецепты, содержащие всю информацию о том, как организму развиваться, расти и функционировать. Хромосомы (и, следовательно, гены) наследуются парами — по одной от каждого из родителей.

Большинство клеток человеческого организма содержит 46 хромосом, т.е. 23 пары. Исключение составляют сперматозоиды и яйцеклетки, которые содержат 23 непарные хромосомы. Во время оплодотворения, после слияния сперматозоида и яйцеклетки, хромосом становится 46 и они образуют пары. 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, а женский — две X-хромосомы.



Пары хромосом 1-22, X и Y хромосомы (мужской кариотип)
2-я пара хромосом обведена красным

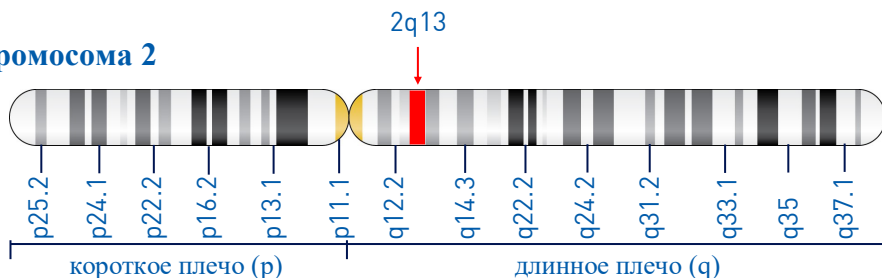
Хромосомные перестройки

В результате слияния сперматозоида и яйцеклетки образуется единая клетка, которая должна непрерывно делиться, копируя саму себя (а также и свой генетический материал), чтобы создать миллиарды клеток человеческого тела, необходимые для роста и развития. Иногда, во время этого сложного процесса деления или еще раньше, во время формирования яйцеклетки или сперматозоида, части хромосом утрачиваются, удваиваются и/или перестраиваются. Последствия любой хромосомной перестройки различны и зависят от того, какое количество генетического материала в нее вовлечено, и (в особенности) какие гены или участки, контролируемые гены, задействованы.

Подробнее о 2q13

Хромосомы нельзя увидеть невооруженным глазом, однако, если подготовить клетки определенным образом, хромосомы можно окрасить и рассмотреть на них под микроскопом характерное чередование светлых и темных полос – бэндов. Вы можете увидеть последовательность бэндов хромосомы 2 на изображении, представленном на предыдущей странице, а также на рисунке ниже.

Хромосома 2



Каждая хромосома имеет короткое (p) и длинное (q) плечо. Полосы пронумерованы, начиная с того места, где встречаются короткое и длинное плечо. Эта точка называется центромерой (она выделена на рисунке желтым цветом). Участок 2q13 расположен на длинном плече хромосомы 2, бэнд 13, рядом с центромерой (выделено красным цветом и отмечено красной стрелкой на рисунке выше).

Количество дублированной ДНК в каждом конкретном случае различно и зависит от протяженности дубликации. В случае если дубликация очень маленькая (микродубликация), то ее невозможно увидеть под микроскопом. Поэтому многим людям с микродубликациями, вероятно, ранее сообщали о том, что их стандартный хромосомный анализ в норме. Лабораторный метод, названный FISH (флуоресцентная *in situ* гибридизация), позволяет более детально анализировать участки хромосом и помогает обнаружить дубликацию. В ходе использования этого метода, участки ДНК, помеченные флуоресцентными красителями, связываются с аналогичными участками ДНК на определенной хромосоме. Именно поэтому анализ производится только при подозрении на изменение содержания ДНК на определенном участке хромосомы. Более современный метод, позволяющий еще детальнее анализировать ДНК, называется матричной сравнительной геномной гибридизацией (array CGH). Матричная сравнительная геномная гибридизация (array CGH) позволяет обнаружить очень маленькие дубликации, даже если на то нет никаких подозрений. С помощью матричной сравнительной геномной гибридизации (array CGH) также можно точнее определить границы измененного участка ДНК, однако, анализ не покажет, переместился ли новый фрагмент ДНК в другое место той же хромосомы или в другую хромосому.

Источники

Данная брошюра включает в себя информацию из медицинской литературы, а также сведения, полученные от семей Unique. Имя автора и дата публикации статей в медицинской литературе указаны для возможности поиска аннотаций или оригинальных статей в текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Большая часть статей доступна на сайте Unique. Первый опрос семей группы Unique был проведен в 2016 году.

Результаты хромосомного анализа

Ваш генетик или консультант по генетическим вопросам определит, какая часть генетического материала была дублирована, и какой хромосоме она принадлежала. Предоставленная информация будет включать данные о любых существенных генетических изменениях и о том, какие важные гены были подтверждены этим изменением. Микродупликации 2q13 обычно определяются при помощи матричной сравнительной геномной гибридизации (array CGH). Результаты анализа могут выглядеть следующим образом.

Пример результата матричной сравнительной геномной гибридизации (array CGH):

arr[hg19] 2q13(111392145-113094687) x3 dn

arr В анализе была использована технология микрочипов

hg19 Геном человека, версия сборки 19. Это контрольная последовательность ДНК, с которой сопоставляются номера пар оснований в исследуемой ДНК. С более подробной информацией можете ознакомиться на стр. 5.

2q13 Анализ выявил аномалию ДНК на участке q13 хромосомы 2.

(111392145-113094687) Аномалия ДНК выявляется при сопоставлении номеров пар оснований – конкретных участков, на которых произошли хромосомные изменения. В данном примере аномалия ДНК обнаружена между парами оснований 111392145 и 113094687 (этот участок охватывает 1 702 542 пары оснований)

x3 Имеется три копии указанного фрагмента ДНК. В норме должно быть две копии каждой хромосомы. Значит, одна копия конкретного фрагмента ДНК дублирована, и такая аномалия называется дупликацией

dn Дупликация имеет статус de novo (т.е. она возникла впервые). При проверке хромосом родителей на участке 2q13 не было обнаружено никаких хромосомных перестроек.

Если дупликация имеет статус de novo, это означает, что вероятность того, что она была унаследована от родителей, а также того, что следующий ребенок снова родится с такой же дупликацией, крайне мала. Пометка mat в результате анализа говорит о том, что дупликация была унаследована от матери (от англ. maternal – по материнской линии), а пометка pat – от отца (от англ. paternal – по отцовской линии).

Чтобы лучше понимать, как протекает развитие вашего ребенка, можно сравнить результаты анализа ребенка с результатами других детей, имеющих такую же или похожую микродупликацию. Это позволит выявить наиболее распространенные последствия данных хромосомных изменений, однако необходимо помнить, что одна и та же дупликация может проявляться по-разному. Даже для родных братьев и сестер степень и характер влияния одной и той же дупликации могут быть разными. Не вовлеченные в перестройку гены, индивидуальные особенности личности и условия, в которых растет ребенок, определяют его дальнейшее развитие, потребности и достижения. Важно помнить о том, что каждый ребенок уникален, и поэтому не стоит всецело полагаться на прямое сравнение с детьми, имеющими схожий кариотип.



Сборка генома

В 2003 году было объявлено о завершении международного проекта «Геном человека», главной целью которого было полное прочтение (секвенирование) последовательности генома человека и создание карты генов (картирование). Однако в полученных данных секвенирования и картирования осталось много пробелов, поэтому ученые до сих пор постоянно работают над выявлением недостающей информации. Каждый раз, когда появляется новая информация о геномной последовательности, нумерация пар оснований хромосом, а, следовательно, координаты генов, делеций и дупликаций меняется.

Каждую новую версию генома обычно называют «сборкой». Новые сборки генома публикуются каждые несколько лет. Генетическая информация в этой брошюре основана на сборке №37 (GRCh37), опубликованной международным консорциумом научных и исследовательских институтов (Genome Reference Consortium) в 2009 году. В генетическом отчете о вашем ребенке данные о последовательности ДНК при такой сборке часто будут обозначаться как hg19 (геном человека 19).

В скором времени в базах данных, используемых генетиками и группой Unique, информация будет обновлена на основе новейшей версии сборки GRCh38/hg38, которая появилась в 2014 году. Данные генетических отчетов также будут обновляться, вследствие чего изменится также нумерация пар оснований генов и генетических перестроек.

Как часто встречаются микродупликации 2q13?

Трудно оценить степень распространенности микродупликации 2q13, так как многие люди могут не знать о наличии у них отклонения, а диагностированные случаи не всегда описаны в литературе. На момент написания этой брошюры (2016 год) в медицинских источниках очень мало подробно описанных случаев микродупликации 2q13 (Baris 2006; Szatmari 2007; Rudd 2009; Pinto 2010; Cooper 2011; Kaminsky 2011; Yu 2012; Dittwald 2013; Costain 2013 & 2014; Roberts 2014; Yasuda 2014; Riley 2015; Rees 2016; Kendall 2016). Тем не менее, около 150 случаев были зафиксированы в различных специализированных базах данных, таких как DECIPHER (База данных геномных вариантов и фенотипов человека, созданная на основе технологий проекта Ensembl; <https://decipher.sanger.ac.uk>). Генетики и практикующие врачи используют подобные базы для анонимного отражения сведений о генетических отклонениях, с согласия пациентов, чтобы данные о возможных последствиях генетических изменений были доступны и другим специалистами. Такой обмен опытом и знаниями помогает повысить уровень осведомленности и понимания особенностей генетических изменений, что, в свою очередь, позволяет предоставить больше информации людям с точно такими же или схожими генетическими изменениями. Микродупликации 2q13 также были выявлены среди здорового населения. Поэтому, предполагается, что наличие у людей этой микродупликации не всегда оказывает видимое влияния на здоровье. Однако, у некоторых людей могут присутствовать незначительные отклонения, которые не были диагностированы (Kendall 2016). Было зафиксировано два случая рекуррентной микродупликации на участке 2q13. Протяженные микродупликации 2q13 встречаются редко. Чаще всего в здоровой популяции обнаруживаются микродупликации разной протяженности и локализации. Образцы ДНК, полученные от людей, испытывающих трудности в обучении или имеющих интеллектуальные нарушения и/или задержку развития, демонстрируют широкое

распространение микродупликаций 2q13 (как мелких, так и более крупных, Cooper 2011; Costain 2013).

В настоящее время в проекте Unique числятся 18 семей со всего мира с дупликацией, включающей участок 2q13. В одной из этих семей обнаружены другие хромосомные отклонения, у девяти семей есть крупные дупликации, распространяющиеся на другие сегменты (бэнды) хромосомы 2 вне участка q13. В данной брошюре рассматриваются только случаи чистых микродупликаций 2q13 (только мелкие дупликации в пределах участка 2q13), так как в иных случаях причиной клинических проявлений могут быть другие хромосомные перестройки. Тем не менее, данная брошюра может помочь объяснить некоторые из этих проявлений. В настоящее время в проекте Unique принимает участие восемь семей с чистой микродупликацией 2q13; четыре семьи завершили участие в исследовании в 2016 году.

Почему это произошло?

Микродупликация 2q13 может быть передана ребенку одним из родителей или может возникнуть de novo (Это значит, что ребенок – первый член семьи, у которого возникла дупликация). Причиной появления дупликации именно в этом участке хромосомы 2 является наличие цепочек ДНК с очень похожей последовательностью (см. стр. 17). Родителям необходимо понимать, что они никак не могли предотвратить возникновение дупликации. Как известно, ни факторы окружающей среды, ни питание, ни образ жизни не являются причиной появления микродупликации 2q13. Никакие действия родителей до, во время или после беременности не могли на это повлиять.

Может ли это произойти снова?

В случае, если у обоих родителей хромосомные отклонения не выявлены, вероятность того, что следующий ребенок также родится с микродупликацией 2q13 или другим хромосомным отклонением, мала. Встречаются редкие случаи (менее чем 1%), когда анализ крови показывает наличие нормальных хромосом у обоих родителей, но при этом несколько яйцеклеток или сперматозоидов содержат микродупликацию 2q13. Генетики называют такое явление мозаицизмом клеток зародышевой линии, то есть у таких родителей есть вероятность появления других детей с таким же хромосомным отклонением.

В семьях, где микродупликация 2q13 была унаследована от родителей, вероятность рождения еще одного ребенка с таким же нарушением составляет 50% при каждой беременности. Тем не менее, невозможно точно сказать, какое влияние микродупликация окажет на развитие, здоровье и поведение ребенка.

Перед следующей беременностью необходимо проконсультироваться в медико-генетическом центре.

Если человек с микродупликацией 2q13 планирует завести детей, вероятность передачи дупликации его ребенку составляет 50%. Микродупликация 2q13 еще недостаточно изучена: неизвестно, как она влияет на фертильность. Однако, в большинстве случаев проблемы с фертильностью не обнаружены. Способность людей с микродупликацией 2q13 ухаживать за своим ребенком зависит от их собственного поведения и способностей к обучению.

Возможные проявления

Признаки каждого хромосомного отклонения могут значительно отличаться, но некоторые проявления микродупликации 2q13 встречаются чаще других. Среди наиболее распространенных:

- Низкий мышечный тонус (гипотония);
- Трудности с регуляцией крупной и мелкой моторики (например, ходьбы и движений рук);
- Уменьшенный или увеличенный размер головы;
- Необычные черты лица;
- Задержка развития;
- Трудности в обучении или нарушение интеллектуального развития;
- Задержка речевого и языкового развития;
- Расстройство аутистического спектра или другие поведенческие отклонения;
- Тревожность.

Важно отметить, что встретить у одного человека сразу все признаки, перечисленные выше, невозможно, каждый человек уникален как в своем развитии, так и с точки зрения медицинских проблем. У одних нет ни одной из перечисленных выше особенностей, а у других их может быть несколько. Особенности проявления дупликации будут также зависеть от ее размера, характера перестройки и генов, входящих в область дупликации. Существуют и другие, встречающиеся намного реже, признаки микродупликации 2q13, они будут рассмотрены в следующих разделах брошюры.

Беременность и роды

Многие матери, вынашивавшие детей с дупликацией 2q13, сообщили, что беременность проходила без осложнений, и дети родились в срок или почти в срок. Ни у кого из участников Unique во время плановых УЗИ не было выявлено ничего необычного. Однако в базе данных есть информация о случаях изменения толщины воротникового пространства и задержки внутриутробного развития. Это было связано с микродупликацией 2q13. Если во время беременности у плода выявляются какие-либо отклонения, рекомендуется провести генетический анализ.

Новорожденные

Новорожденные с микродупликацией 2q13 обычно имеют низкий вес при рождении. Некоторые малыши, родившиеся с нормальным весом, позже отстают в физическом развитии, и их вес в первые месяцы жизни падает до отметки ниже средней (например, с 3-й до 10-й центили). Некоторых детей с микродупликацией 2q13 в период новорожденности характеризуют как «вялых». Специалисты называют это гипотонией, которая может затруднить процесс сосания, глотания и/или прикладывания к груди. Следствием гипотонии также может быть задержка основных этапов развития, таких как умение переворачиваться, сидеть, ползать и ходить.

Первые признаки

Поскольку проявления микродупликации 2q13 могут сильно различаться, у младенцев и детей ее обнаруживают на разных этапах развития. Детей, рожденных с явными физическими отклонениями, такими, например, как грыжа, обследуют сразу после рождения (или даже до рождения, внутритрубно, во время беременности, если отклонение обнаружено во время планового обследования беременной женщины). В других случаях при обнаружении необычных признаков, таких как низкий вес при рождении, необычные черты лица, форма пальцев рук и ног, предлагается пройти генетическое тестирование. У некоторых детей из группы Unique хромосомные отклонения были обнаружены в первые годы жизни. Признаками отклонений стали: задержка развития, мышечная гипотония, трудности при кормлении и проблемы с дыханием. Однако некоторым детям диагноз был поставлен позже, в связи с трудностями в обучении и нарушениями развития (например, расстройствами аутистического спектра, РАС).

Внешность

У детей с микродупликацией 2q13 могут быть немного необычные черты лица, например, слегка увеличенное расстояние между глазами (гипертелоризм), плоская и/или широкая переносица. Согласно данным Unique и данным, опубликованным в медицинской литературе, у детей с микродупликацией 2q13 могут так же быть обнаружены: высокое небо или расщелина неба, неправильно расположенные или слишком маленькие зубы, неправильный (патологический) прикус, маленькая челюсть, вздернутый нос с массивным кончиком, опущенные внешние уголки глаз или необычная форма ушей. У некоторых детей эти черты могут отсутствовать, или могут быть едва заметны. Такие дети внешне почти не будут отличаться от своих сверстников и будут очень похожи на своих родителей, братьев и сестер. Дети с микродупликацией 2q13 могут быть любого роста, как выше, так и ниже параметров, характерных для своего возраста. Однако те дети, у которых была задержка внутриутробного развития и которые сразу после рождения отставали в физическом развитии, могут быть ниже своих сверстников.

Сон

В некоторых случаях у детей с микродупликацией 2q13 наблюдается нарушение сна. У одного ребенка Unique были проблемы со сном с рождения и до шести лет, но потом они прекратились. Другой ребенок плохо спит и рано просыпается. Также сообщали, что ребенок ходит во сне. Нарушения сна могут быть обнаружены у детей с известными хромосомными отклонениями (например микроделецией 2q13), но пока нельзя утверждать, что это широко распространено среди детей с микродупликацией 2q13.

При нарушении сна могут возникнуть трудности при засыпании, бессонница, прерывистость сна, слишком раннее пробуждение. Причины проблем со сном не всегда можно точно определить.

Тяжело заботиться о ребенке, которого сложно уложить спать или который спит мало, поэтому у родителей могут возникать бытовые трудности из-за длительного недосыпания. Некоторым детям может помочь грамотно составленный распорядок дня, регулярное укладывание спать в одном и том же месте в одно и то же время. Можно разработать определенный процесс укладывания (не слишком долгий и не слишком быстрый). В некоторых семьях совсем маленьким детям помогал заснуть белый шум или расслабляющая музыка, хотя в ряде случаев это может вызвать и

обратный эффект. Для некоторых детей с сенсорными расстройствами обычные простыни или матрасы могут оказаться неудобными. В таком случае можно оборудовать спальное место ребенка так, чтобы ему было комфортно. Некоторые члены Unique предпочитают утяжеленные одеяла. Если ребенку нужен дневной сон, не стоит укладывать его ранним вечером. В таком случае, возможно, придется перестроить свой день так, чтобы не возить ребенка на машине и не гулять с коляской в вечернее время.

Освещение также играет важную роль, так как организм ребенка реагирует на него и в соответствии с ним устанавливает «биологические часы» (циркадный ритм). Плотные шторы или жалюзи могут помочь ребенку заснуть и не проснуться слишком рано. Также можно пройти курс светотерапии: ребенка помещают в специальный освещенный бокс на определенное время, чтобы синхронизировать его «биологические часы» с реальным временем. При светотерапии применяется только видимый свет и не допускается воздействие ультрафиолетовых лучей. Видимый свет стимулирует клетки мозга, отвечающие за выработку гормонов сна и бодрствования. Для синхронизации «биологических часов» некоторые семьи дают детям мелатонин — гормон, который вырабатывается в организме при смене дня и ночи. Перед началом приема мелатонина необходимо проконсультироваться с врачом.

Если ребенок уже достаточно взрослый, чтобы выполнять несложные физические упражнения, то можно включить их в распорядок дня, так как это положительно сказывается на качестве ночного сна. Кроме того, необходимо следить за рационом питания ребенка, так как употребление определенных продуктов оказывает негативное влияние на сон. Существуют также пищевые добавки, которые могут помочь в решении проблем со сном. Перед применением таких добавок необходимо проконсультироваться с врачом. Некоторые семьи прибегают к ароматерапии, гомеопатии и массажу. Причинами нарушения сна могут стать любые проявления боли и дискомфорта, например, запор или рефлюкс, при котором еда из желудка поднимается вверх по пищеводу. Рефлюкс можно сдерживать лекарствами, загустителями, которые добавляются в пищу, или правильным положением ребенка при кормлении. У детей более старшего возраста нарушение процесса засыпания может быть вызвано тревогой.

Кормление и рост

Некоторые семьи Unique сообщали о проблемах с кормлением детей как младшего, так и старшего возраста. Для детей с гипотонией (низким мышечным тонусом) кормление грудью или из бутылочки может быть сложным и утомительным процессом. Таким детям требуется более длительное или более частое кормление. Недоедание у детей приводит к нездоровому снижению веса и отставанию в физическом развитии. В медицинской литературе описано два подобных случая среди детей с микродупликацией 2q13 (Baris 2009). Таким детям могут потребоваться высокоэнергетические пищевые добавки.

Трудности при кормлении могут возникать из-за рефлюкса, неразвитого сосательного рефлекса или сложностей при контроле сосательных движений, глотании и дыхании. В некоторых случаях процесс кормления осложняется аномалиями развития неба. Трудности при кормлении могут возникнуть из-за косноязычия ребенка (изогнутый кончик языка упирается в дно ротовой полости) и/или короткой уздечки верхней губы (верхняя губа прикреплена близко к

верхним деснам). Кормление может быть затруднено необычным положением и/или движениями языка.

“ Кормление ему удается хуже, чем другим детям, из-за плохой координации движений языка и челюстей ”, — 1,5 года

Некоторым детям сложно перейти на пюре и в дальнейшем на твердую пищу. Причиной этому могут служить особенности развития моторных функций, ведущие к трудностям с пережевыванием пищи, и сенсорные расстройства. Логопед может помочь устранить трудности при кормлении. Нежелание ребенка употреблять в пищу те или иные продукты может быть вызвано различными нарушениями развития, например, нарушением сенсорной обработки, обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР), оппозиционно-вызывающим расстройством (ОВР) или расстройствами аутистического спектра (РАС). Одна семья Unique сообщила, что у их ребенка, помимо микродупликации 2q13 и аутизма, обнаружены серьезные сенсорные расстройства, которые негативно влияют на его пищевые привычки и часто приводят к недоеданию.

“ Из-за недоедания и обезвоживания врачам дважды пришлось вводить ему железо, несколько раз он попадал в больницу с кетоацидозом ”, — 4 года

Один участник Unique сообщил, что у его ребенка на первом месяце жизни были трудности при кормлении, а в семь лет кормление осложнилось в результате сенсорных расстройств. У другого участника Unique в младенчестве была непереносимость грудного молока. В одной семье у ребенка никогда не было трудностей при кормлении (сейчас ребенку семь лет).

Дети

Как только у ребенка начинает проявляться его индивидуальный характер развития, прогнозировать возможные долгосрочные проблемы становится проще. Члены Unique сообщили о широком спектре проблем, с которыми сталкиваются их дети. Согласно специализированным базам данных и данным медицинской литературы, в большинстве случаев наблюдается задержка развития от легкой до тяжелой степени. Однако задержки развития и другие видимые расстройства встречаются не у всех детей с микродупликацией 2q13.

Двигательная активность

Наличие микродупликации 2q13 может повлиять на крупную моторику ребенка (Baris 2009; Unique); кроме того, некоторые дети подвержены гипотонии (Baris 2009; Rudd 2009; Yu 2012; Unique). У таких детей наблюдаются задержки развития моторики. Так, им бывает сложно научиться ходить. Некоторые семьи Unique отметили, что у их ребенка одна или обе стопы повернуты внутрь или наружу, что негативно сказывается на двигательной активности ребенка и умении держать равновесие. Один из участников Unique сообщил, что у его ребенка короткие сухожилия и мышцы ног, из-за чего ребенок не мог ставить ноги на полную стопу и ходил на цыпочках. Ребенку установили ортезы для голеностопных суставов, которые фиксируют голень и стопу в правильном положении и предупреждают любые отклонения в движении. У другого ребенка Unique наблюдается гипермобильность суставов.

“ Начал поздно ходить — в год и восемь месяцев. Научился менять положение только к двум годам ”, — 7 лет (имеется в виду подъем из положения сидя для ходьбы и т.п.)

“ Начал ходить только в два года, до сих пор есть задержки развития крупной моторики ”, — 7 лет

Навыки мелкой моторики и уход за собой

У детей с микродупликацией 2q13 могут наблюдаться трудности с мелкой моторикой (Rudd 2009; Yu 2012; Unique). У двоих детей Unique была выявлена диспраксия (расстройство, при котором нарушена передача сигналов головного мозга к частям тела, в результате чего возникают нарушения двигательной активности и координации). Часто дети поздно начинают самостоятельно одеваться и пользоваться туалетом (Unique).

“ Значительная задержка развития мелкой моторики (все еще не умеет писать в 7 лет). Диагностированы дисграфия и диспраксия. Недостаточное развитие мелкой и крупной моторики и, как следствие, навыков координации ”, — 7 лет

“ Диспраксия. Недостаточная ловкость и сила рук. Слабые мышцы рук ”, — 7 лет

“ Благодаря работе эрготерапевта, его навыки мелкой моторики улучшились ”, — 1,5 года

Способность к обучению

Опыт Unique и примеры из медицинской литературы показывают, что у некоторых детей с микродупликацией 2q13 наблюдаются трудности в обучении. Кроме того, участники Unique сообщали о языковых трудностях. Чаще всего наблюдается задержка развития, однако в медицинской литературе был описан случай, когда у двух членов одной семьи, имеющих микродупликацию 2q13, была обнаружена неспособность к обучению (Riley 2015), а у еще одного члена Unique была выявлена средняя степень умственной отсталости. В крупномасштабном исследовании детей с умственной отсталостью и/или задержкой развития было описано 118 детей, обладающих небольшой повторяющейся (рекуррентной) микродупликацией 2q13 (включающей ген NRHP1, см. стр. 18), и восемь детей с более крупной повторяющейся микродупликацией (включающей ген MERTK, см. стр. 18; Cooper 2011).

Некоторые дети посещают обычную школу, при этом им может потребоваться помощь репетитора, другие посещают специальную школу для детей с особыми образовательными потребностями. Если ребенку поставлен диагноз в раннем возрасте, вы можете воспользоваться программами раннего вмешательства. Кроме того, дети могут посещать сеансы логопедии и эрготерапии.

“ Ходит в обычную школу, имеет особые образовательные потребности ”, — 7 лет

Раньше в Великобритании функционировала система, согласно которой ребенку с трудностями в обучении выдавался специальный документ, подтверждающий наличие особых образовательных потребностей. Недавно эта система была заменена программой ЕНС (от англ. Education, Health and Care — Образование, Здравоохранение и Социальное обеспечение), и теперь местные образовательные организации обязаны обеспечить выполнение всех положений по вопросам образования, здравоохранения и социального обеспечения, перечисленных в данной программе.

“ Находится на домашнем обучении. Раньше он ходил в общеобразовательную школу, но нам пришлось забрать документы. Несмотря на то, что он учился в классе специального образования, его потребности не удовлетворялись полностью, у него постоянно была тревожность. Полтора года назад мы решили перевести его на домашнее обучение. И теперь он демонстрирует поразительные успехи ”,
— 7 лет

Речь и общение

Способности к обучению тесно связаны со способностью понимать и использовать язык. Дети с микродупликацией 2q13 начинают говорить позднее своих сверстников. У них также могут быть обнаружены другие трудности, связанные с языком, например, сложности с подбором слов или с пониманием абстрактных понятий и расстройство слухового восприятия (нарушенный процесс обработки звуков головным мозгом). Консультация логопеда поможет определить наличие особых трудностей у ребенка. Если ребенку потребуются регулярные занятия с логопедом, программа таких занятий должна быть составлена в соответствии с его личными особенностями.

“ Ему четыре года, и он не говорит. Ему сложно правильно произносить звуки и складывать их в речь ”, — 4 года

“ Небольшая задержка в развитии речи, испытывает сложности с разговорным языком (семантико-прагматическое нарушение речи) ”, — 7 лет

Причинами семантико-прагматического нарушения речи могут являться аутизм и СДВГ. Подобные расстройства были выявлены у детей с нарушениями умственного развития и трудностями в обучении. Детям с семантико-прагматическим нарушением сложно использовать язык в каких-либо социальных ситуациях и понимать значение (семантику) сказанного.

Поведение

Не все дети и взрослые с микродупликацией 2q13 демонстрируют поведенческие проблемы, однако у некоторых все же диагностируют проблемы с поведением, социализацией и коммуникацией. Точная причина этого все еще неизвестна. Если ребенок демонстрирует расстройство поведения, ему необходимо наблюдение, а семье — немедленная поддержка. У детей с микродупликацией 2q13 наблюдаются следующие расстройства (Baris 2009; Rudd 2009; Yu 2015; Unique):

- РАС: Расстройства аутистического спектра;
- СДВГ: Синдром дефицита внимания и гиперактивности;
- ОКР: Обсессивно-компульсивное расстройство;
- НСО: Нарушение сенсорной обработки;
- Общее тревожное расстройство;
- Коммуникативное расстройство;
- Синдром Туретта (неврологическое расстройство, сопровождающееся нервными тиками);
- ПРР-БДУ: Первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений.

Также могут проявляться другие поведенческие проблемы, такие как асоциальное поведение, агрессивность, вспышки гнева и другие признаки аутистического поведения. Некоторые расстройства поведения могут быть вызваны тревожностью, возникающей из-за сложностей в общении.

В зависимости от места жительства большинство детей с рождения и, как минимум, до трех лет регулярно обследуются на каждом этапе развития. Если у врача или родителей возникают вопросы, касающиеся развития ребенка, то его необходимо направить на обследование, включающее проверку слуха и специальный тест на наличие аутистических особенностей.

Единого «медицинского теста» для диагностики аутизма не существует, поэтому дети проходят обследование на наличие аутистических особенностей под наблюдением специально подготовленных терапевта и психолога. Обследование адаптировано под возраст ребенка, оно может быть многоплановым и включать посещение логопеда и эрготерапевта. В зависимости от результатов может быть необходимо дальнейшее обследование у педиатра, невролога, психиатра или психолога.

Хотя крупномасштабные исследования выявили большое количество детей и взрослых с микродупликацией 2q13, в медицинской литературе описано очень мало трудностей, с которыми сталкиваются люди с данным хромосомным отклонением. На данном этапе сложно оценить процент детей, у которых могут быть обнаружены расстройства аутистического спектра или другие нарушения развития нервной системы.

С некоторыми поведенческими проблемами помогает эрготерапевт. Он дает ребенку развивающие игрушки, которые позволяют справиться с чувствительностью. Со сложностями в коммуникации и развитием навыков общения могут помочь специальные группы. Для родителей существуют специальные курсы, посещая которые, они учатся устанавливать доверительные отношения с ребенком, контролировать его поведение и помогать ему развивать навыки общения. Все это поможет улучшить эмоциональное состояние ребенка и родителей.

“ Он очень находчивый, дружелюбный и сопереживающий. Однако он испытывает проблемы с контролем эмоций и каждый день борется с необходимостью соблюдать режим ”, — 7 лет, общее тревожное и коммуникативное расстройства.

“ Возможно, нервозность и тревожность возникли из-за постоянных обследований. Он может расстроиться и рассердиться, если что-то не получается ”, — 7 лет

Проблемы со здоровьем

■ Уши и слух

На сегодняшний день микродупликация 2q13 обнаружена у небольшого количества детей, поэтому нельзя утверждать, что постоянные проблемы со слухом связаны именно с данным отклонением. Был выявлен только один случай легкой степени нейросенсорной тугоухости (проблема с внутренним ухом), вызванной микродупликацией 2q13 (Rudd 2009). Ни у одного участника Unique не было обнаружено проблем со слухом.

■ Глаза и зрение

О проблемах с глазами и зрением, связанных с микродупликацией 2q13, не сообщалось, однако в некоторых случаях аномалии глаз все же обнаруживались. Ни у одного члена Unique проблемы со зрением не были выявлены, однако у одного ребенка диагностировали синдром опсоклонуса-миоклонуса (быстрое и произвольное движение глаз).

В одной из медицинских публикаций описывается случай обнаружения билатеральной катаракты (помутнение хрусталика обоих глаз; Baris 2009) у ребенка с микродупликацией 2q13. При данной дупликации возможна утрата гена NRHP1 (см. стр. 19), ответственного за проблемы с движением глаз и скоплением жидкости между зрачком и роговицей (в передней камере глаза). В базе данных содержится анонимное сообщение о наличии глазо двигательной апраксии (проблема с контролем быстрого горизонтального движения глаз). Ребенок с апраксией не может следить глазами за предметами и компенсирует это поворотом головы.

У другого ребенка обнаружен пигментный ретинит (дегенеративное заболевание сетчатки, которое приводит к потере зрения; Rudd 2009). Возникновение пигментного ретинита связано с утратой гена MERTK (см. стр. 19), содержащегося на дублированном фрагменте ДНК. Еще одно анонимное сообщение содержало информацию об аномалии зрачка, однако подробная информация об этом отсутствует.

■ Позвоночник, суставы, кости

В медицинской литературе описан один тяжелый случай сколиоза (искривление позвоночника; Rudd 2009) у ребенка с микродупликацией 2q13. Однако ни у одного члена Unique с данной микродупликацией сколиоз не был обнаружен. В одном случае выявлена легкая степень гиперпластичности локтевых и коленных суставов, связанная с микродупликацией 2q13 (Baris 2009), а у одного члена Unique была выявлена гипермобильность суставов (повышенная подвижность суставов, при которой сустав совершает движения, выходящие за рамки его анатомических возможностей). В другом случае описывается контрактура лучезапястного, коленного и голеностопного суставов (тугоподвижность или ограничение амплитуды движения) (Rudd 2009).

■ Зубы

Нередко у детей с генетическими изменениями возникают проблемы с формированием и развитием зубочелюстной системы. Члены Unique сообщали о скученности зубов, микродентии (маленькие зубы), позднем прорезывании зубов и возникновении кариеса в связи с недоразвитостью структуры зубов (Rudd 2009; Baris 2009; Unique).

■ **Кисти и стопы**

Хотя ни у одного участника Unique не было выявлено никаких отклонений в строении кистей, в медицинской литературе описано несколько таких случаев. У одного ребенка оба больших пальца были искривлены и прижаты к ладони (Baris 2009), а у другого наблюдалась клинобрахидактилия (мизинец согнут (клино-) в сторону большого пальца, и его длина короче (брахи-) нормы; Rudd 2009).

Один из членов Unique отметил наличие у ребенка слишком высокого свода стопы и гиперпронации стоп (стопа наклоняется во внутреннюю сторону при переносе веса с пятки на подушечку стопы). Для фиксации стопы в правильном положении ребенку может помочь использование специального голеностопного ортеза (Supra Malleolar Orthosis, SMO). У другого ребенка было выявлено плоскостопие. В одной публикации описаны случаи синдактилии: у одного ребенка с микродупликацией 2q13 обнаружена неполная синдактилия указательного и среднего пальцев ног (перепончатость), а у другого — аналогичная синдактилия легкой степени (Baris 2009).

■ **Мозг и размер головы**

В медицинской литературе и специализированных базах данных сообщается о случаях микро- и макроцефалии. В обоих случаях мозг не развивается должным образом, что приводит к уменьшению (микроцефалия) или увеличению (макроцефалия) размера головы. Микро- и макроцефалия могут быть врожденными, но они также могут развиваться в течение первых лет жизни. Ни у одного участника Unique связь данных аномалий с микродупликацией 2q13 не подтвердилась. В базе данных содержится одно анонимное сообщение о церебральной атрофии (отмирание нейронов головного мозга) наряду со спастическим парализмом (расстройство нервной системы, которое приводит к тугоподвижности конечностей и может повлиять на зрение, слух и мозговую активность). Также в базе данных упоминаются случаи шизэнцефалии (формирование расщелин в головном мозге) и полимикрогирии (излишняя складчатость рельефа мозга).

■ **Судорожный синдром**

В медицинской литературе и среди членов Unique не было упоминаний о возникновении судорожного синдрома. Однако в базе данных было два анонимных сообщения о проявлении судорожного синдрома у людей с микродупликацией 2q13.

■ **Другие проявления**

В базе данных содержится информация о проявлении митохондриальной миопатии (нервно-мышечное заболевание, поражение «энергетических станций» клеток) и невропатии (нервная дисфункция). В одной медицинской публикации описывается ребенок, у которого, помимо микродупликации 2q13, был выявлен гипертрофический неврит (врожденное нервное расстройство, недостаток миелина, образующего защитную оболочку нервных клеток; Riley 2015). Заболевания сердца у людей с микродупликацией 2q13 встречаются нечасто, хотя был отмечен случай гипоплазии левых отделов сердца (недоразвитие левой стороны сердца, которое приводит к нарушению кровотока) и гипоплазии легких (неправильное формирование легких). В базе данных также описан случай менингоцеле (неполное закрытие спинного мозга костями позвоночника и

мембранами, обычно происходящее с образованием мешочка, содержащего жидкость), связанного с микродупликацией 2q13.

■ **Общее состояние здоровья и аллергические реакции**

Дети с хромосомными отклонениями часто подвержены инфекционным заболеваниям. Некоторые дети к ним особенно склонны, в таких случаях болезнь протекает тяжелее. Однако все члены Unique, участвовавшие в опросе 2016 года, отметили хорошее самочувствие у своих детей. В одной из медицинских публикаций сообщалось о повышенной восприимчивости к инфекциям у ребенка с микродупликацией 2q13 и первичным дефицитом иммуноглобулина G2 (IgG2).

■ **Половое созревание**

На данный момент имеется очень мало информации о половом созревании детей с микродупликациями 2q13. В 2016 году (на момент написания данной брошюры) самому старшему члену Unique с микродупликацией 2q13 (без других генетических изменений) было 7 лет. В медицинской литературе и базах данных не было сведений об особенностях, касающихся полового созревания. Вероятно, половое созревание будет протекать обычным образом.

■ **Взрослая жизнь**

Взрослые, у которых обнаружена микродупликация 2q13, как правило, являются родителями недавно диагностированных детей. У взрослых делеция не проявляется или проявляется незначительно. Родители часто не знают о наличии у них делеции и выясняют это лишь потому, что проходят обследование после обнаружения делеции у их ребенка. Иногда при проведении широкомасштабных исследований встречаются взрослые с более выраженными проблемами – интеллектуальными нарушениями или нарушениями развития. У этих людей также могут быть обнаружены другие генетические изменения (Costain 2013, 2014; Yasuda 2015).

■ **Каков прогноз?**

На данный момент у людей с микродупликацией 2q13 нет причин переживать за свое здоровье. Невозможно прогнозировать какие-либо осложнения, сопутствующие микродупликациям 2q13, с которыми человек может столкнуться в зрелом возрасте. На настоящий момент в медицинской литературе такие случаи не зафиксированы.

Семьи рассказывают...

“ Никогда не сдавайтесь. Поначалу, когда появились первые признаки отставания, было очень тяжело. Тяжело и сейчас, но не так, как раньше. Мой ребенок такой, какой он есть ”, — 7 лет

“ Избавьтесь от ожиданий, дайте детям расти своим путем и в своем темпе. Случилось не так, как вы планировали, но жизнь по-прежнему прекрасна ”, — 7 лет

Исследование

Чаще всего микродупликация 2q13 встречается на одной хромосоме из пары. Парная (гомологичная) хромосома остается неизменной и функционирует, как все остальные. Считается, что большинство отклонений вызваны наличием трех копий (вместо привычных двух) гена или целого ряда генов в дублированной части ДНК. Ученые продолжают исследовать необычные свойства и функции генов на данном участке хромосомы.

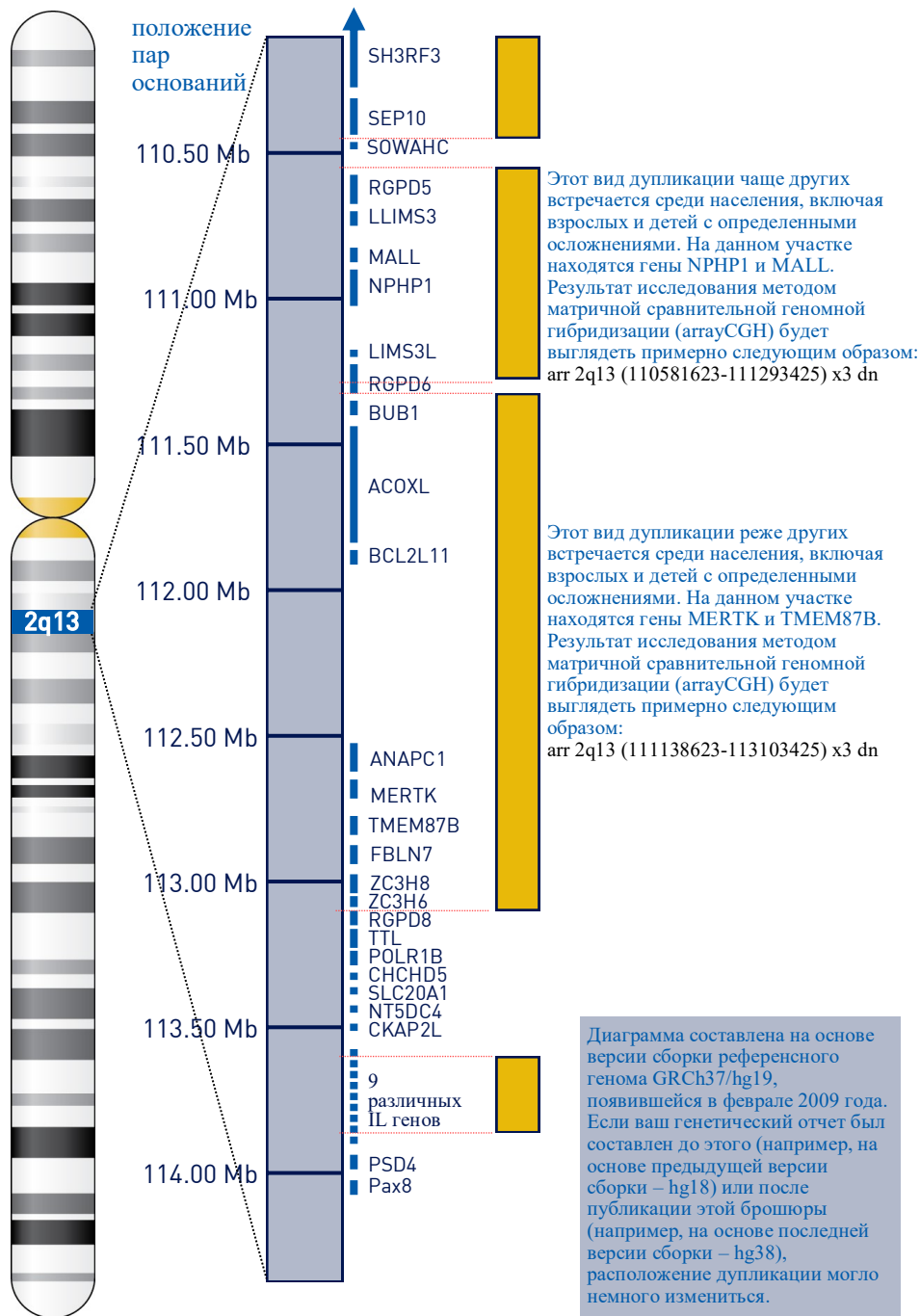
Причиной микродупликации 2q13 de novo является генетический сбой, произошедший на этапе образования сперматозоида или яйцеклетки или же в самые первые дни после оплодотворения. В ходе этих процессов пары хромосом объединяются и обмениваются генетическим материалом, создавая уникальный для каждого человека генетический код. Перед объединением хромосомы «распознают» относительно или очень похожие последовательности ДНК среди своих потенциальных хромосомных пар. Участок 2q13 имеет крайне сложную структуру с множеством идентичных, повторяющихся фрагментов ДНК. Именно в этих местах наиболее вероятно возникновение несовпадений и последующая дупликация ДНК. Так, не связанные родством люди имеют идентичные дупликации на участке q13 хромосомы 2. Чаще всего дублированная часть ДНК расположена рядом с матрицей на той же хромосоме. Однако иногда дублированная часть ДНК расположена в другом месте на той же или на другой хромосоме. Также она может быть развернута (инвертирована) по отношению к своей копии. В таких случаях на месте слияния могут быть затронуты несколько генов. Это можно выявить только при помощи генетического анализа, выполненного методом FISH (см. стр. 3).

На участке q13 хромосомы 2, а также на других участках ДНК, которые обладают функциональной значимостью и, например, контролируют экспрессию генов, известно около 65 генов. На рисунке на стр. 18 изображены как наиболее значимые и известные гены на участке 2q13, так и расположение некоторых часто встречающихся примеров дупликации. На рисунке отсутствуют некодирующие РНК (гены, не транслирующие белок, но регулирующие другие гены), псевдогены (гены, не кодирующие белок, но выполняющие регулятивную функцию) и прочие регуляторные последовательности. Иногда описания этих генов содержится в результатах генетического анализа. Это зависит от врача-генетика, а также от страны, в которой анализ был проведен. Расположение пар оснований ДНК на данном участке хромосомы 2 указано в мегабазах (1 Mbp = 1 миллион пар оснований). Это сделано для того, чтоб можно было составить примерное представление о дупликации у вашего ребенка на основе данных, полученные в ходе использования метода матричной сравнительной геномной гибридизации (arrayCGH). Если врачи-генетики считают, что нарушения у вашего ребенка могут быть вызваны не только дупликацией участка 2q13 (например, когда у ребенка выявлены значительные нарушения), то геном (ДНК) вашего ребенка следует изучить более детально, с помощью полноэкзомного секвенирования (ПЭС). В ходе такого анализа кодирующая последовательность каждого гена проверяется на наличие любых мутаций. Жители Великобритании могут дополнительно принять участие в проекте DDD («изучение/расшифровка нарушений развития») от англ. Deciphering Developmental Disorders).

Хромосома 2

гены

Примеры дупликаций



Гены

Ряд различных дупликаций на участке 2q13 уже изучен. Варианты дупликаций различаются по расположению на хромосоме, по пространственной ориентации дуплицированного сегмента (см. стр. 18) и по частоте встречаемости. Каждый тип дупликации включает различные гены и другие важные регуляторные последовательности. Не всегда точно известны роль каждого гена и степень его влияния на состояние здоровья и развитие. Однако данные о микродупликации 2q13 постоянно пополняются. Были изучены функции некоторых генов, вовлеченных в уже известные типы дупликаций и расположенных на участке 2q13, однако проявление нарушений в большей степени связано с мутациями и делециями этих генов.

- **NRHP1** Утрата или модификация обеих копий гена NRHP1 может привести к глазоподвижной апраксии (нарушение или полное отсутствие произвольных горизонтальных движений глазных яблок) и стать причиной развития патологии передней камеры глазного яблока. Ген NRHP1 также связывают с заболеванием почек и синдромом Жубера (аномалия развития определенной области в задней части головного мозга). Однако, связь перечисленных нарушений с дупликацией этого гена не выявлена.
- **BCL2L11** Пониженный уровень продукта этого гена отмечается у людей с расстройством аутистического спектра (Fatemi 2001; Araghi-Niknam 2003; Sheikh 2010). Продукт гена участвует в регулировании количества нейронов в процессе развития нервной системы. Увеличение количества продукта этого гена происходит в случае дупликации, при которой ген остается активным.
- **ANAPC1** Продукт гена связан с развитием мозга. Дупликация этого гена является причиной возникновения аутизма (Costain 2013 & 2014).
- **MERTK** При делеции или мутации данного гена возникает пигментный ретинит (Ostergaard 2011), а при дупликации — аутизм (Costain 2013 & 2014).
- **FBLN7** ген участвует в формировании зубов. Его экспрессия наблюдается в хрящевой ткани и может приводить к возникновению различных заболеваний сердца. Перестройки с участием этого гена могут спровоцировать появление аномалий черепно-лицевой области (Russell 2014). Одна из вариаций этого гена была выделена как возможная причина патологии нервной системы в ходе проекта DDD – «Расшифровка нарушений развития» (англ. Deciphering Developmental Disorders).
- **ACOXL** Ген связан с липидным обменом и приводит к ожирению (Vuillaume 2014) и трудностям в обучении (Yu 2012; Roberts 2014).
- **ILs** Это группа цитокинов, которые отвечают за иммунную и воспалительную реакции, а также влияют на передачу нервных импульсов. Изменения в генах этой группы могут сказаться не только на иммунитете и воспалительной реакции, но и на психосоциальном развитии и поведении (Srinivas 2016)
- **PAX8** Мутации этого гена могут повлиять на работу щитовидной железы и повлечь неврологические, психические и моторные нарушения, если в раннем возрасте не было пройдено лечение. Существуют доступные методы определения и лечения перечисленных проявлений.

* Целью проекта DDD («изучение/расшифровка нарушений развития») является развитие генетики в клинической практике Великобритании путем обеспечения семей с детьми, имеющими нарушения развития, доступом к новейшим методам секвенирования ДНК и технологиям микроматричного анализа. Почти 14 тысяч семей присоединились к проекту, а финансирования достаточно для изучения результатов в течение следующих пяти лет. Набор в проект в настоящее время остановлен.

Информация и поддержка



Rare Chromosome Disorder Support Group

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK

Tel: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Understanding Chromosome & Gene Disorders

Присоединяйтесь к сообществу UniqUe, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с аналогичной проблемой.

UniqUe — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Сделать пожертвование можно на нашем официальном сайте:

<http://www.rarechromo.org/html/donate> Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

Группы в Facebook

У UniqUe есть ряд общедоступных и закрытых групп в Facebook.

<https://www.facebook.com/groups/chromo2syndromes/> — одна из них. Данная группа посвящена хромосомным отклонениям, связанным с хромосомой 2.

UniqUe составили список других форумов и веб-сайтов, которые могут предоставить семьям информацию и оказать поддержку. Это не означает, что мы полностью одобряем или несем какую-либо ответственность за их содержание.

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических заболеваний и их лечения, семьям необходимо проконсультироваться у специалиста. В генетике информация меняется очень быстро, и, хотя на момент публикации этой брошюры представленная информация является наиболее актуальной, в дальнейшем некоторые факты могут измениться. UniqUe старается отслеживать все изменения в науке и, по мере необходимости, переиздает брошюры. Данная брошюра составлена группой UniqUe в 2016 (AP) году и проверена врачом-психиатром, доктором медицинских наук, доцентом кафедры психиатрии Лондонского университета Ником Бассом и аспиранткой нейробиотехнологического центра отделения психиатрии Лондонского университета Кейт Уолф.

Copyright © UniqUe 2018

Перевод выполнен в рамках волонтерского переводческого проекта UniqUe кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия.

Медицинскую редакцию осуществила Опарина Наталья Вячеславовна, врач-лабораторный генетик Медико-генетической лаборатории МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Russian translation 2020 (EV/AP)

Copyright © UniqUe 2020

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями.

Номер благотворительной организации 1110661

Номер в реестре компаний Англии и Уэльса 5460413