

**Використання порівняльної геномної
гібридизації (ПГГ) у пренатальній
діагностиці.
Які ультразвукові ознаки можуть бути
показанням для ретельного
генетичного аналізу?**

**Яна Гончарова,
Олексій Соловйов**

Перевагами ПГГ перед звичайним цитогенетичним дослідженням є:

- чутливість – ПГГ зазвичай може будь-де у геномі знаходити дрібні надлишки або втрати хромосомного матеріалу за розмірами (від 0.05–0.1Мб до 50–100 кб), які у 100 разів менші за зміни, що можуть визначатися із допомогою звичайних цитогенетичних способів. Таке значне підвищення чутливості відкриває **третю еру цитогенетики**.
- мала кількість матеріалу для дослідження. Для успішного виконання ПГГ дослідникам достатньо тієї кількості ДНК, яка міститься лише в 1 мл оплідної рідини.
- швидкість - результати дослідження можна одержати вже за кілька днів (оскільки немає потреби у культивації клітин) на відмінність від звичайних для каріотипування 10-14 днів

Недоліки:

- у разі допологового здійснення ПГГ одночасно із відбиранням оплідної рідини слід також одержати зразки крові обох батьків
- ще один суттєвий методологічний недолік – так звана “проблема вибору” буде оговорено наприкінці цієї доповіді



- ПГГ має перевагу в оцінці викиднів або внутрішньоутробної загибелі плодів, включаючи випадки попередніх хибних висновків по культурі клітин *in vitro*

Chromosomal abnormalities

	Incidence ¹
First trimester spontaneous abortions	1 / 2.5
Neonatal deaths and stillbirths	1 / 16
Live births	1 / 156

¹South ST, Chen Z, Brothman AR. Genomic medicine in prenatal diagnosis. Clin Obstet and Gynecol. 2008;51(1):62-73.



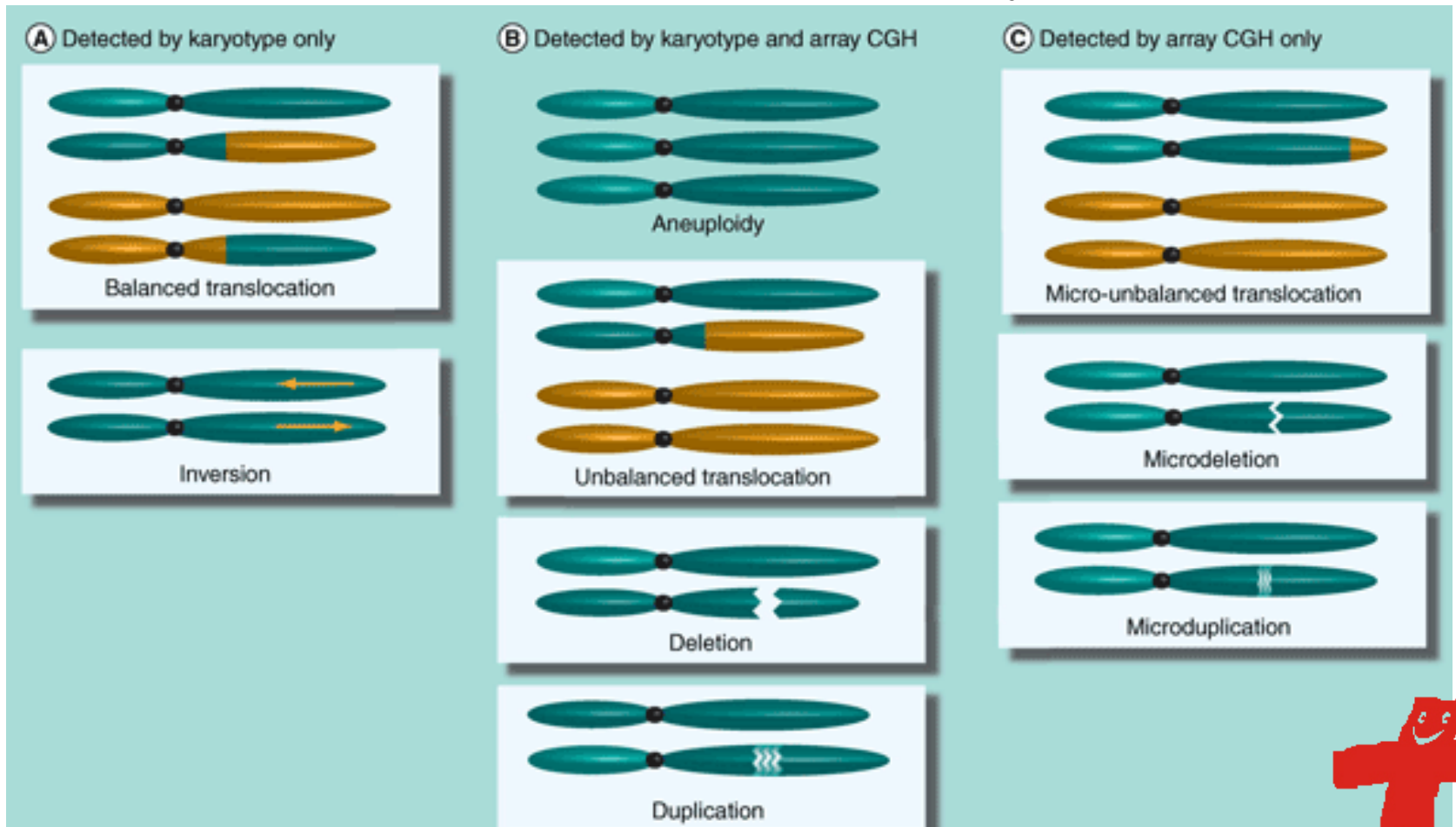
Попередні сумніви щодо того, чи буде ПГГ чутливою до мозаїчних хромосомних порушень виявилися безпідставними –

насправді ПГГ знаходить мозаїцизм краще за звичайне цитогенетичне дослідження

(Ballif et al., 2006; Cheung et al., 2007)



ПГГ є дослідженням для пошуку геномних порушень, але не може визначити еуплоїдних хромосомних аномалій, наприклад, XXX триплоїдії або хромосомних перебудов, що збалансовані на геномному рівні. Збалансовані хромосомні транслокації та інверсії знаходять шляхом звичайного цитогенетичного дослідження, але не визначаються через ПГГ, оскільки у цьому разі не відбувається додавання чи втрати генетичного матеріалу



- ПГГ має бути додатковим обстеженням для тих вагітностей, де вже знайдено за допомогою УЗД якісь вади розвитку або ультразвукові ознаки можливих ХА (але визначений каріотип при цьому звичайний), або якісь стигми дізембріогенезу.
- Наразі виглядає так, що подібні пренатальні знахідки мають націлювати на ретельні спеціалізовані проби, включаючи ПГГ.

Array CGH in prenatal specimens

- **Products of conception from spontaneous abortions (SABs)**
- **Cell-free fetal DNA**
- **Fetuses with multiple malformations**
- **Cultured amniocytes and chorionic villi**
- **Direct analysis of prenatal specimens**

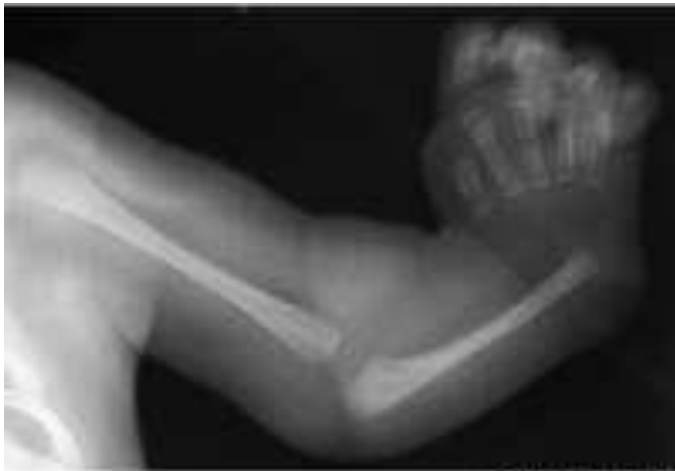


- **Делеційні синдроми:**

- [синдром делеції 1p36](#)
- [синдром делеції 2q37](#)
- [синдром делеції 16p11.2](#)
- [синдром делеції 22q11.2](#)
- [синдром делеції 22q13.3](#)
- [синдром неплідности Y хромосоми](#)
- [синдром тромбоцитопенії-відсутньої променевої кістки](#)
- [синдром Wolf-Hirschhorn](#)
- [м'язова лицьово-лопатково-плечева дистрофія](#)
- [синдром кошачого крику](#)
- [синдром цефалополісиндактилії Greig](#)
- [синдром Williams](#)
- [синдром Langer-Giedion](#)
- [синдром рекомбінантної 8 хромосоми](#)
- [синдром Jacobsen](#)
- [синдром пухлини Wilms, аніридії, сечостатевих вад та розумового відставання](#)
- [синдром Rubinstein-Taybi](#)
- [синдром Smith-Magenis](#)
- [синдром Opitz G/BBB](#)
- [синдром мікрофтальмії та лінійних дефектів шкіри](#)



- синдром тромбоцитопенії-відсутньої променевої кістки
- Делеція довгого плеча 1 хромосоми (1q21.1)
- Аномальний розвиток передпліччя
- Кровотечі
- Не у всіх носіїв делеції розвиваються симптоми (навіть в межах однієї родини)



© 2001 Elsevier Inc.



- синдром цефалополісиндактилії Greig
- Аномалії короткого плеча 7 хромосоми (делеції або транслокації)
- характерні аномалії розвитку кінцівок, голови, обличчя
- затримка розвитку
- судоми
- розумове відставання

Прошу запам'ятати ці знімки



A



B



C



- [синдром Langer-Giedion](#)
- Делеція або мутація декількох генів довгого плеча 8 хромосоми (8q24.1)
- Множинні екзостози, інші аномалії кісток та обличчя



- [синдром Wolf-Hirschhorn](#)

(1 : 50000 новонароджених)



- Делеція короткого плеча 4-ї хромосоми (4p16.3)
- Затримка внутрішньоутробного розвитку, мікроцефалія, дзьобовидний ніс, епікант, антимонголоїдний розріз очей, аномалії вушних раковин, розколина верхньої губи й піднебіння, маленький рот, деформація ступней та інше
- Вади серця, нирок
- Симптоми, пов'язані з утратою великої кількості генів
- Більшість делецій виникає de novo - 90%, близько 10 % - внаслідок транслокацій у батьків (2:1 – чоловік : жінка).
- Затримка розумового і психомоторного розвитку

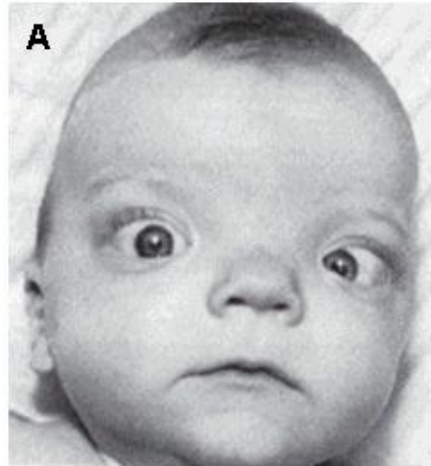




- [синдром делеції 22q11.2](#)
- Делеція 22 хромосоми
- Вади серця, розколини піднебіння, характерні риси обличчя
- низький рівень кальцію
- Розлади поведінки, психічні захворювання

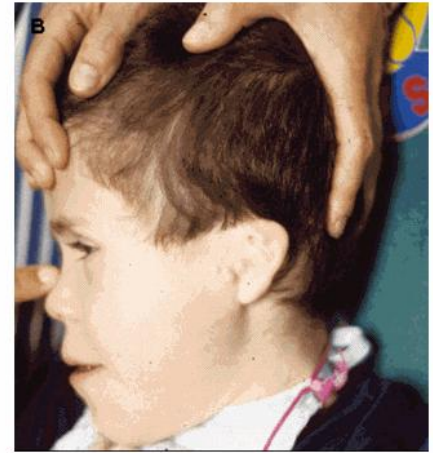


- синдром Jacobsen
- Делеція довгого плеча 11 хромосоми (11q terminal deletion disorder)
- гіпертелоризм,
випнуте чоло



- [синдром Rubinstein-Taybi](#)
- Делеція короткого плеча 16 хромосоми (16p13.3)
- широкі великі пальці на китицях та ступнях (?), характерні риси обличчя
- При наявності делеції в усіх клітинах – нездатність набирати вагу, підвищений ризик інфекцій, що загрожують життю, розумове відставання

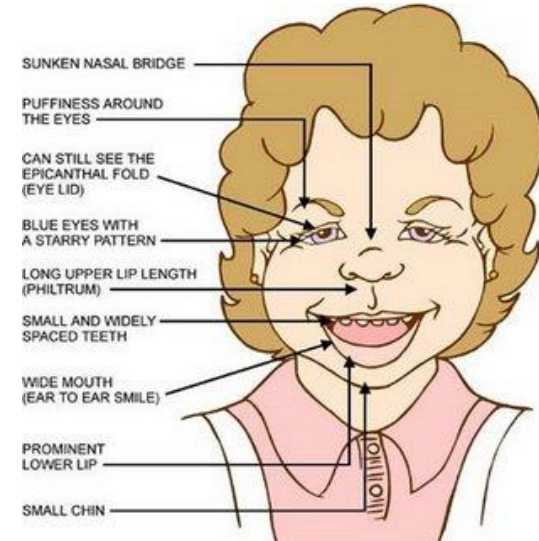




- синдром делеції 1p36
 - Характерні риси обличчя
 - Розумове відставання
 - Структурні аномалії декількох систем
- синдром делеції 2q37
 - Прояви розладу (розумова відсталість, аутизм, коротка статура, ожиріння, характерні риси обличчя) ймовірно пов'язані з втратою великої кількості генів
- м'язова лицьово-лопатково-плечева дистрофія
(1:20,000)
 - Делеція довгого плеча 4 хромосоми (4q35)
 - Прогресуюча м'язова слабкість



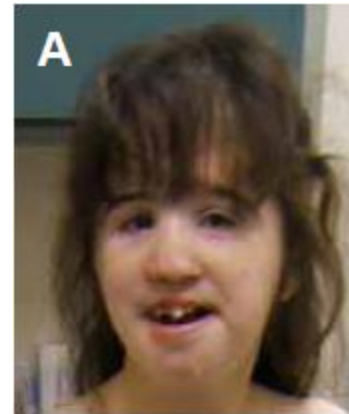
- [синдром Williams](#)
- Делеція довгого плеча 7 хромосоми (7q11.23)
- “обличчя ельфа” (широке чоло, опущені повні щоки, великий повні губи (особливо нижня), пласке перенісся, маленьке під сині очі, синюваті склери, довгі, рідкі зуби)
- Прояви розладу ймовірно пов'язані з втратою великої кількості генів
- Своєрідна затримка розумового розвитку (проблеми з читанням, письмом, математикою, проте, дуже добре розвинута усна мова, емоційна, виразна, поетична)
- Крім того, ці люди мають помітний музичні здібности



- [синдром делеції 16p11.2](#)
- Делеція короткого плеча 16 хромосоми
- Затримка розвитку
- Розумове відставання, розлади поведінки
- Більшість, проте не всі носії делеції, мають симптоми

Common Features

- Frontal bossing
- Midface hypoplasia
- Hypotelorism
- Down-slanting palpebral fissures
- Deep-set eyes
- Develop. delay



- [синдром кошачого крику](#)(1:45000)
- Делеція короткого плеча 5 хромосоми (5p15.3 – кошачий крик, 5p15.2 – розумова відсталість, мікроцефалія, характерні риси обличчя)
- Можливі вади серця, кістково-м'язової системи, внутрішніх органів, мікроцефалія, птоз, низьке розташування й деформація вушних раковин, шкіряні складки спереду від вух, гіпертелоризм, епікант, антимонголоїдний розріз очей
- місяцеподібне обличчя з широко поставленими очима
- Затримка розвитку, м'язова гіпотонія
- Типовий плач дитини (зміни гортані) (зникає наприкінці першого року життя)



- синдром пухлини Wilms, аніридії, сечостатевих вад та розумового відставання (WAGR синдром)
- Делеція короткого плеча 11 хромосоми (11p13)
- Сечостатеві аномалії,
підвищений ризик пухлини Wilms'а
- Порушення розвитку очей, мозку

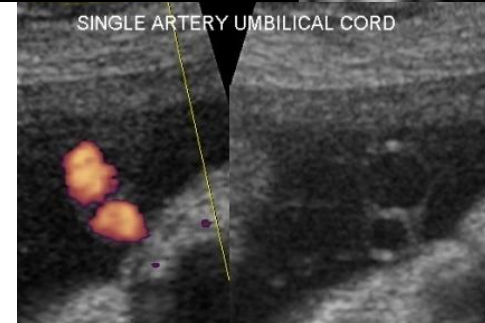
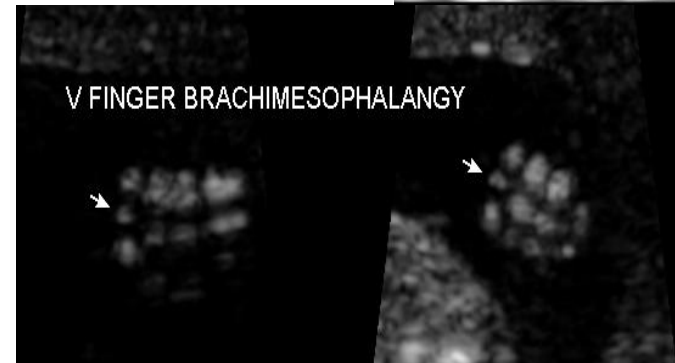
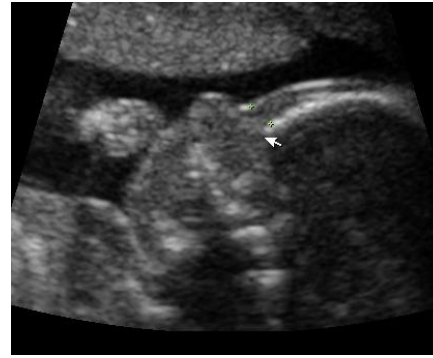
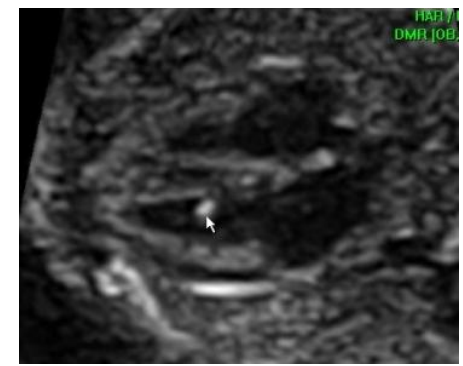
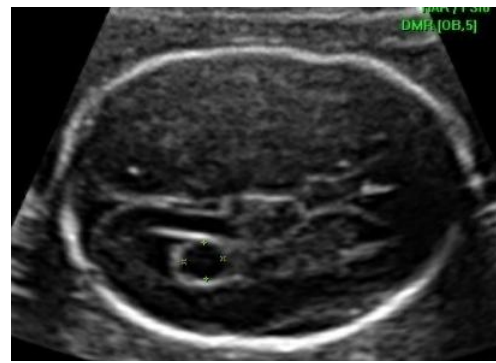


- [синдром делеції 22q13.3](#) (синдром Phelan-McDermid)
- Делеція довгого плеча 22 хромосоми (22q13.3)
- Затримка розвитку, розумове відставання, німота або затримка оволодіння мовою



Ультразвукові м'які ознаки ХА:

- Помірна вентрикуломеґалія
- Пухирі судинних сплетінь
- Потовщення потиличної складки
- Відсутність носової кістки чи її зменшення
- Цистозні гідроми
- Ознаки “гольфного м'яча” у серці
- Підвищена ехогенність кишки
- Розширення ниркових мисок
- Вкорочення плеча та стегна
- Brachysephaly
- Широкий кут клубових кісток
- Зменшення середньої кістки 5-го пальця китиці
- “Сандальна щілина”
- Єдина артерія пуповини
- Затримка росту плода



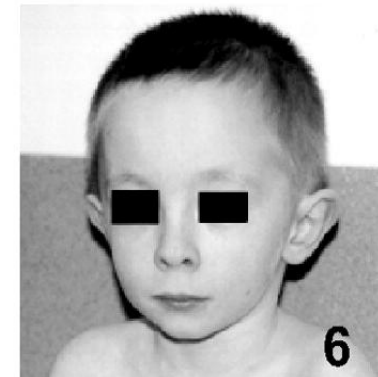
Стани, пов'язані з однобатьківськими дісоміями:

- БОБД 6 – транзиторна цукриця новонароджених;
- МОБД 7 – синдром Russell-Silver;
- БОБД 11p – синдром Beckwith-Wiedemann;
- МОБД 14 - ЗРП, передчасне статеве дозрівання, низький зріст;
- БОБД 14 – вузька грудна клітка, специфічна конфігурація ребер («ознака вішалки»);
- МОБД 15 – синдром Prader-Willi;
- БОБД 15 – синдром Angelman;
- МОБД 16 - ЗРП, вади розвитку



МОБД 7 (описано ~50 випадків):

- В ~ 5-10 % випадків Silver-Russell syndrome;
- пре- й постнатальна асиметрична затримка росту; мікрогнатія; клінодактилія;
- відставання кісткового віку;
- гемігіпотрофія;
- дизморфізм обличчя (відносна макроцефалія, трикутне обличчя)



БОБД 11р:

- В ~ 20% випадків Beckwith-Wiedemann syndrome:
 - **Пренатально:**
 - макросомія (вісцеромегалія);
 - пупкова кила;
 - великоязиччя;
 - потовщення ложиська, пуповини;
 - багатоводдя;
 - **Постнатально:**
 - дефекти передньої черевної стінки;
 - дизморфізм обличчя;
 - гіпоглікемія;
 - насічки на мочках вух;
 - підвищений ризик розвитку зародкових пухлин



МОБД 15 і БОБД 15 (найчастіші варіанти):

- **Фенотип МОБД 15 (в 25-30% випадків синдрому Prader-Willi):**

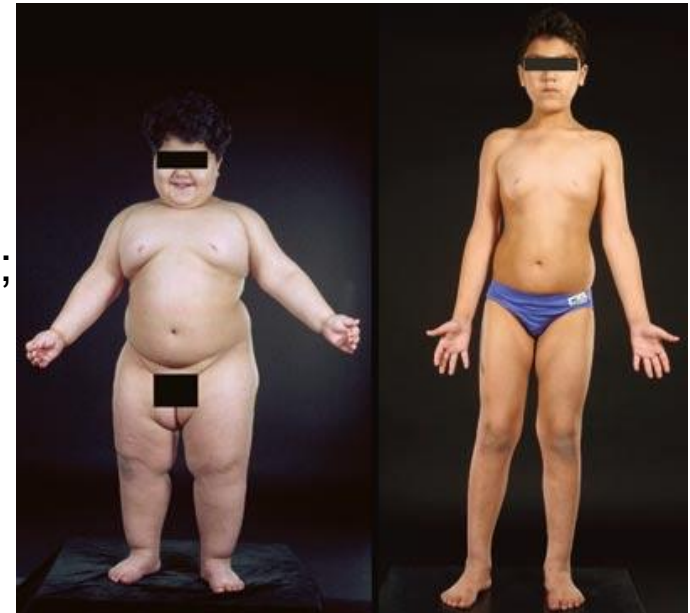
Пренатально:

- зниження рухливості плода;
- багатоводдя



Постнатально:

- затримка росту;
- м'язова гіпотонія;
- складності при годуванні з подальшою гіперфагією й ожирінням;
- помірне розумове відставання;
- гіпогонадотропний гіпогонадізм;
- дизморфізм обличчя;
- маленькі китиці й ступні



МОБД 15 і БОБД 15 (найчастіші варіанти):

- **Фенотип БОБД 15 (в ~ 7% випадків синдром Angelman)**

(синдром «радісної ляльки»):

- тяжке розумове відставання,
- атаксія («хода механічної ляльки»),
переривисті рухи;
- алексія;
- судоми,
- мікроцефалія;
- відхилення на ЕЕГ;
- недоречний сміх;
- дизморфізм обличчя



Prenatal Disorders	Frequency, 1 in n live births	Rate of detection via gain-losses
DiGeorge	4,000	95%
Williams-Beuren	7,500	95%
Prader-Willi	10,000	70%
Angelman	15,000	85%
Smith-Magenis	15,000	90%
Wolf-Hirshhorn	50,000	95%
Cri-du-chat	30,000	99%
Langer-Giedion	200,000	95%
Miller-Dieker	200,000	90%

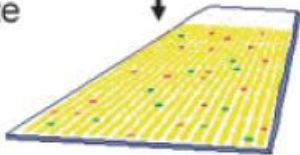


Patient DNA

Reference DNA

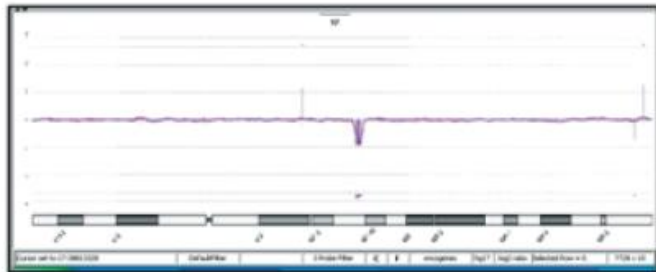


Hybridize



Scan

Bioinformatic Analysis



Non-prenatal use of array CGH

Detection rate for chromosomal imbalances in patients with mental retardation¹:

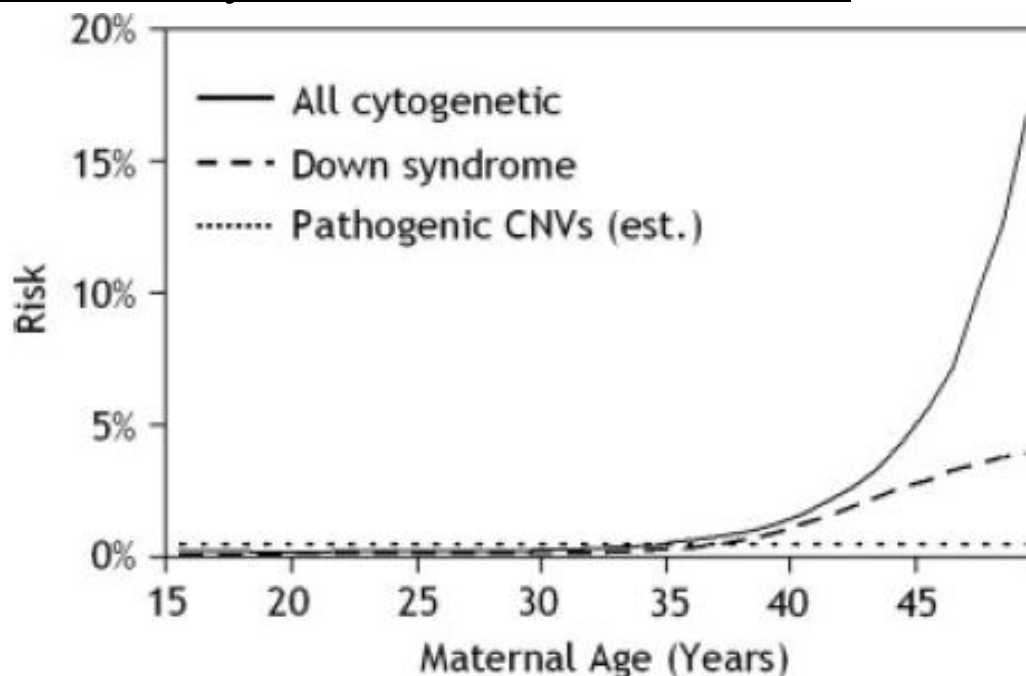
- Standard karyotype and FISH: ~10%
- Array CGH: additional 10% detected

deRavel TJL et al. What's new in karyotyping? The move towards array comparative genomic hybridisation (CGH). 2007. Eur J Pediatr 166:637-643.



Повернемося до недоліків ПГГ

- більшість дрібних перебудов хромосомного матеріалу не є хворобливими: вони не призводять до розумового відставання чи якихось дефектів
- висока вірогідність того, що визначаться якісь знахідки із невідомим значенням
- відрізнити ці доброякісні дрібні перебудови хромосомного матеріалу від тих, що можуть спричинити розумову затримку чи якісь інші дефекти, є найістотнішим викликом рутинному використанню ПГГ у допологовій діагностиці



In Progress.....

NIH MULTICENTER
CLINICAL TRIAL
ON POTENTIAL USE OF
MICROARRAYS
IN
PRENATAL DIAGNOSIS



???



Виявлення змін хромосомного набору з невизначеними наслідками можуть призводити до:

- Зайвої стурбованості батьків
- Рішення перервати вагітність
- Євгеніки



ВИСНОВКИ:

- ПГГ є додатковим обстеженням.
- ПГГ може бути важливим для вагітностей зі знайденими за допомогою УЗД якимись вадами розвитку, ультразвуковими ознаками можливих ХА, якимись стигмами дізембріогенезу, але важливо розуміти, що багато синдромів мікроделецій чи мікроподвоєння генетичного матеріалу можуть ніяк не проявити себе через видимі під час УЗД ознаки.
- Вже накопичені дані щодо ролі дрібних надлишків або втрат хромосомного матеріалу у випадках розумової затримки чи аутизму підказують, що у таких випадках не слід очікувати на знахідки якихось аномалій під час пренатальних УЗД, відповідно, у таких випадках показання для пренатального застосування ПГГ практично неможливо визначити.



**Тому безсумнівної важливості
набуває
експертне медико-генетичне
консультування батьків та родин!!!**



Приклад з телемедичного гурту iPath

“дитина від 1 ваг.пологи 1 термінові.в анамнезі мама носій torch-інфекцій(герпес, токсоплазмоз,цитомегаловіруса)зі сторони батька обтяжена спадковість(оперована вдитинстві вроджена вада серця,полісиндактилія пальців стопи)дитина(дів)2940гр,52см.консультована ортопедом-полісиндактилія пальців обох стоп.зі сторони серця на час перебування в відділенні змін не виявлено.

1.чи доцільно дитину дообстежувати на 3-му рівні?”



Приклад з телемедичного гурту iPath

Відповіді:

1. “Обстеження на III рівні не доцільно, патологія не впливає на життєзабезпечення. З повагою, канд.мед.наук, ст.наук.співр. відділу неонатології Писарєв А.О., ДУ ІПАГ АМН У”
2. “Обследовать на III уровне сейчас не надо. Когда родители морально подготовятся к операции (возможно, что и через несколько лет) все же лучше обратиться в специализированное отделение (микрохирургии).

Anton Vladzimirskyu

Dep.of Informatics and Telemedicine Donetsk”



Приклад з телемедичного гурту iPath

Відповіді:

3. Незалежно від рівня, бажано б дитину показати досвідченому медичному генетику та зробити дослідження з метою пошуку можливих мікрделецій або транслокацій. Наприклад, 7 хромосоми (синдром цефалополісиндактилії Greig'a).

Якщо підтвердиться, на дитину чекатимуть судоми, затримка розвитку, розумова затримка. Для пошуку таких речей може допомогти так звана порівняльна геномна гібридизація (ПГГ).

21.05.10 наша клініка "Надія" якраз проводитиме медичну конференцію щодо застосування цієї технології у перинатології та репродуктології. До конференції можна долучитись наживо або через Павутиння.

З пошаною, Ол.



Дякую за увагу !

