



(19) KG (11) 1289 (13) C1 (46) 29.10.2010

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(51) A61B 5/00 (2010.01)
A61B 10/00 (2010.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя

(21) 20090080.1

(22) 02.07.2009

(46) 29.10.2010, Бюл. №10

(71)(73) Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева (КГМА) (KG)

(72) Бурканова Т.О., Мурзалиев А.М., Карапбаева Б.М. (KG)

(54) **Способ прогнозирования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута**

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии. Может быть использовано при прогнозировании невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута у родственников. Поставленная задача решается следующим способом. Супружеские пары, имеющие родственников с невральной амиотрофией Шарко-Мари-Тута обследуются методом сравнительной геномной гибридизации (CGH) и флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) с центромеро-специфичными ДНК-зондами, для определения субмикроскопических транслокаций, делеций, дубликаций, делеций с дубликацией с участием сегмента 17p11.2 (тип 1A), либо 1q22 (тип 1B), либо 1p36-p35 (тип 2A), 3q13-q22 (тип 2B), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4A), 11q23 (тип 4B), Xq13, Xp22.2.

При обнаружении носителя сбалансированной реципрокной транслокации (СБРЦТ), определяются различные варианты гамет, образующихся у носителя СБРЦТ при оплодотворении и соотношении различных вариантов гамет. При СБРЦТ у носителя рождаются дети с нормальным кариотипом со СБРЦТ и дети с несбалансированными кариотипами, с различными генотипическими формами: делецией, дубликацией и делецией/дубликацией несбалансированными кариотипами, с участием сегмента 17p11.2 (тип 1A), либо 1q22 (тип 1B), либо 1p36-p35 (тип 2A), 3q13-q22 (тип 2B), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4A), 11q23 (тип 4B), передают по доминантному типу. А х-домinantный тип с участием Xq13.1, сегмент Xp22.2, х-рецессивный. Наследования в следующих поколениях несбалансированных форм кариотипа передаются как доминантный и Х-цепленный: доминантный. Тип наследования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута – реципрокный. 1 н. п. ф-лы, 3 табл., 1 фиг.

(21) 20090080.1

(22) 02.07.2009

(46) 29.10.2010, Bull. №10

(71)(73) Kyrgyz State Medical Academy, named after I.K. Ahunbaev (KSMA) (KG)

(72) Burkanova T.O., Murzaliev A.M., Karypbaeva B.M. (KG)

(54) **Method of predicting neural amyotrophy of the Charcot-Marie-Tooth**

(57) The invention relates to medicine particularly to neurology. It can be used in prognosis of the Charcot-Marie-Tooth neural amyotrophy among the relatives. The posed problem is solved by means of the

(19) KG (11) 1326 (13) C1 (46) 31.01.2011

following method. Married couples, who have relatives with the Charcot-Marie-Tooth neural amyotrophy are examined by the method of comparative genomic hybridization (CGH) and by the method of fluorescent hybridization in situ (FISH) with centromere-specific DNA probes, to identify the submicroscopic translocations, deletions, duplications, deletions with duplication involving the segment 17p11.2 (type 1A) or 1q22 (type 1B), or 1p36-p35 (type 2A), 3q13-q22 (type 2B), 7p14 (type 2D), 8q13-q21 (type 4A), 11q23 (type 4B), Xq13, Xp22.2.

After detection of carrier of the balanced reciprocal translocation (BRT), various variants of gametes are identified, which are multiplied in the organism of BRT carrier at fertilization and correlation of different gametes variants. At the presence of BRT, there are children, who born with normal karyotype with BRT and who born with unbalanced karyotypes, with different genotypic forms: deletion, duplication and deletion/duplication unbalanced by karyotypes, involving segments 17p11.2 (type 1A) or 1q22 (type 1B), or 1p36-p35 (type 2A), 3q13-q22 (type 2B), 7p14 (type 2D), 8q13-q21 (type 4A), 11q23 (type 4B), which (genotypic forms) are inherited by dominant type. The x-dominant type involves Xq13.1 segment, but segment Xp22.2 presents when x-recessive. Inheritances of unbalanced karyotype in future generations is occurred as dominant type and X-interconnected dominant. Type of inheritance of the Charcot-Marie-Tooth neural amyotrophy is reciprocal. 1 independ. claim, 3 tables, 1 figure.

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии. Может быть использовано при прогнозировании невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута у родственников.

Ранее проводимые способы прогнозирования опирались на данные генеалогического анамнеза, заявляемый способ прогнозирования определяется по типам гамет, образующихся у родителей.

Тщательное изучение соотношения генотипа и фенотипа показало существование многообразия фенотипов в виде значительного расхождения клинических, электрофизиологических и гистологических данных между собой и даже внутри семей при наличии идентичной генетической патологии (Мухамедзянов Р.З., Богданов Э.И. Генетическое разнообразие болезни Шарко-Мари-Тута и родственных наследственных невропатий. Республикаанская клиническая больница, Казанский государственный медицинский университет // Неврологический вестник. – 2004. – Т. XXXVI, вып. 3-4. С. 43-48). Все еще нет объяснения тому разнообразию клинических форм и точному способу наследования. Вероятно, существует множество факторов внутренней и внешней среды и генов-модификаторов, которые до конца не изучены.

При невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута 1А имеется генетический дефект на хромосоме 17p11.2, невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута 1В ген находится на хромосоме 1q22-q23, при невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута 1С находится на хромосоме 16p13.1-p12, при невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута находится мутация гена на 10-й хромосоме. При X-сцепленных формах, невральная амиотрофия Шарко-Мари-Тута представлена генетическим вариантом, который наследуется X-сцепленно-доминантно с неполной пенетрантностью и экспрессивностью у женщин. В аутосомно-рецессивном варианте невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута определено расположение на 8q13-q21 хромосоме и вызывает аутосомно-рецессивную аксональную форму невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута 2, невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута 1 APB1 – это невропатия, вызванная мутацией в гене на хромосоме 11q22. Форма невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута 1А передается по способу наследования аутосомно рецессивно и доминантно.

Невральная амиотрофия Шарко-Мари-Тута 2 – генетически гетерогенная группа, ген находится на хромосоме 8q21, форма невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута 2А мутация гена находится на хромосоме 1p35-p36. За последний год были открыты гены на хромосоме 3q13-q22 и невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута 2D – на хромосоме 7p14. А X-сцепленная невральная амиотрофии Шарко-Мари-Тута 2 форма невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута 2Х связана с хромосомой Xq24-q26. Таким образом: различают аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленные формы: X-сцепленную доминантную форму и две X-сцепленные рецессивные и сцепленный доминантный невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута (Мухамедзянов Р.З., Богданов Э.И. Генетическое разнообразие болезни Шарко-Мари-Тута и родственных наследственных невропатий. Республикаанская клиническая больница, Казанский государственный медицинский университет // Неврологический вестник. – 2004. – Т. XXXVI, вып. 3-4. С. 43-48).

Наследование невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута представляет определенные трудности. Анализ генеалогических данных дает сведения о различных типах наследования;

аутосомно-доминантном, аутосомно-рецессивном, X-сцепленном доминантном, X-сцепленном рецессивном и спорадическом типе. Также отмечается значительный семейный клинический фенотипический и генотипический полиморфизм.

Задачей изобретения является разработка способа прогнозирования, обеспечивающего повышение точности прогнозирования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута у родственников.

Поставленная задача решается следующим образом. Супружеские пары, имеющие родственников с невральной амиотрофией Шарко-Мари-Тута обследуются методом сравнительной геномной гибридизации (CGH) и флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) с центромеро-специфичными ДНК-зондами, для определения субмикроскопических транслокаций, делеций, дубликаций, делеций с дубликацией с участием сегмента 17p11.2 (тип 1A), либо 1q22 (тип 1B), либо 1p36-p35 (тип 2A), 3q13-q22 (тип 2B), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4A), 11q23 (тип 4B), Xq13, Xp22.2. При обнаружении носителя сбалансированной реципрокной транслокации (СБРЦТ), определяются различные варианты гамет, образующихся у носителя СБРЦТ при оплодотворении и соотношении различных вариантов гамет. При СБРЦТ у носителя рождаются дети с нормальным кариотипом, со СБРЦТ и дети с несбалансированными кариотипами, с различными генотипическими формами: делецией, дубликацией и делецией/дубликацией несбалансированными кариотипами, с участием сегмента 17p11.2 (тип 1A), либо 1q22 (тип 1B), либо 1p36-p35 (тип 2A), 3q13-q22 (тип 2B), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4A), 11q23 (тип 4B), передают по доминантному типу. А х-доминантный тип с участием Xq13.1, сегмент Xp22.2, х-рецессивный.

Нами представлен механизм реципрокного наследования, который полностью объясняет различия наследования и клинический полиморфизм невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута. Клинико-генеалогически обследованы 64 семьи больных с невральной амиотрофией Шарко-Мари-Тута, из них 18 обследованы цитогенетически на кариотип в Кыргызском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии за период с 1978 по 1990 гг.

Обнаруженные типы наследования представлены в табл. 1.

Таблица 1
Варианты типа наследования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута

№	Количество семей	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	X-сцепленный	Спорадический
1.	64	38	5	5	16
2.	100 %	59,38 %	7,81 %	7,81 %	25,0 %

Из 64 семей с аутосомно-доминантным типом наследования составили 59,38 % (38), с аутосомно-рецессивным 7,81 % (5), X-сцепленный 7,81 % (5), из них 1 с X-сцепленным доминантным и 4 с X-сцепленным рецессивным, со спорадическим 25,0 % (16).

При цитогенетическом исследовании хромосом 18 больных с невральной амиотрофией Шарко-Мари-Тута не обнаружено отклонений хромосом у 72,22 % (13), отклонения обнаружены у 27,78 % (5), из них экстремальные варианты акроцентрических хромосом у 16,67 % (3), перицентрические инверсии 9 хромосомы у 11,11 % (2) больных (табл. 2).

Таблица 2
Цитогенетические данные больных с невральной амиотрофией Шарко-Мари-Тута

№	Количество семей	Инверсия 9 хромосомы	Экстремальные варианты акроцентрических хромосом	Отклонения хромосом	Не обнаружено
1.	18	2	3	5	13
2.	100 %	11,11 %	16,67 %	27,78 %	72,22 %

Данные обнаруженные хромосомные отклонения имеют большое значение в процессах гаметогенеза.

Наследования в следующих поколениях несбалансированных форм кариотипа передаются как доминантный и X-сцепленный: доминантный, рецессивный (табл. 3).

Таблица 3

Варианты гамет, образующиеся у носителей реципрокных транслокаций

вариант	набор гамет
1.	23, X
2.	23, X, t(СНТ;Z)(p:q)
3.	23, X, - delСНТр, t(СНТ;Z)(p:q)
4.	23, X, + СНТр, t(СНТ;Z)(p:q)
5.	23, X, delСНТр
6.	23, X, + СНТр
7.	23, X, + СНТр, del Zq
8.	23, X, delСНТр, delZq
9.	23, X, delСНТр, + Zq
10.	23, X, + СНТр, + Zq
11.	23, X, + СНТр, delZq, t(СНТ;Z)(p:q)
12.	23, X, delСНТр, delZq, t(СНТ;Z)(p:q)
13.	23, X, delСНТр, + Zq, t(СНТ;Z)(p:q)
14.	23, X, + СНТр, + Zq, t(СНТ;Z)(p:q)

Обозначения: Z – любая хромосома, принимающая в участии в транслокации, q – ее сегменты. 23,X,t(СНТ;Z)(p:q) – субмикроскопическая сбалансированная транслокация, СНТр – сегмент 17p11.2 (тип 1А), либо 1q22 (тип 1В), либо 1p36-p35 (тип 2А), 3q13-q22 (тип 2В), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4А), 11q23 (тип 4В), Xq13, Xp22.2 – генотипические формы невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута.

Вариант 1 – нормальный кариотип, который в дальнейшем в потомстве не дает рождения родственников с невральной амиоатрофией Шарко-Мари-Тута у родственников.

Вариант 2 – СБРЦТ, при которой в дальнейшем рождаются дети с нормальным кариотипом со СБРЦТ и с несбалансированной транслокацией с делецией, дубликацией, делецией/публикацией, невральной амиоатрофией Шарко-Мари-Тута.

Вариант 3 – несбалансированная транслокация с делецией субмикроскопической с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А), либо 1q22 (тип 1В), либо 1p36-p35 (тип 2А), 3q13-q22 (тип 2В), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4А), 11q23 (тип 4В), Xq13, Xp22.2, которые и обуславливают невральную амиоатрофию Шарко-Мари-Тута.

Вариант 4 – трисомный вариант 11p13, с реципрокной транслокацией, с дубликацией субмикроскопической с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А), либо 1q22 (тип 1В), либо 1p36-p35 (тип 2А), 3q13-q22 (тип 2В), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4А), 11q23 (тип 4В), Xq13, Xp22.2, которые обуславливают различные фенотипические формы невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников.

Вариант 5 – кариотип с делецией субмикроскопической с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А), либо 1q22 (тип 1В), либо 1p36-p35 (тип 2А), 3q13-q22 (тип 2В), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4А), 11q23 (тип 4В) невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, которые в дальнейшем наследуются по аутосомно-доминантному типу. Делеция Xq13 по X-доминантному, делеция Xp22.2 по X-сцепленному типу.

Вариант 6 – трисомный вариант с дубликацией субмикроскопической с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А), либо 1q22 (тип 1В), либо 1p36-p35 (тип 2А), 3q13-q22 (тип 2В), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4А), 11q23 (тип 4В) невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу. Дубликация Xq13 по X-доминантному, дубликация Xp22.2 по X-сцепленному типу, без реципрокной транслокации, кото-

рые обуславливают различные фенотипические формы невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников.

Вариант 7 – трисомный вариант с дубликацией субмикроскопической с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А), либо 1q22 (тип 1В), либо 1p36-p35 (тип любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 8 – делецией обоих сегментов: сегмента 17p11.2 (тип 1А), либо 1q22 (тип 1В), либо 1p36-p35 (тип 2А), 3q13-q22 (тип 2В), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4А), 11q23 (тип 4В) невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута и сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 9 – делецией сегмента 17p11.2 (тип 1А), либо 1q22 (тип 1В), либо 1p36-p35 (тип 2А), 3q13-q22 (тип 2В), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4А), 11q23 (тип 4В) невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута и дубликацией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии 1А Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 10 – дубликацией сегментов: сегмента 17p11.2 (тип 1А), либо 1q22 (тип 1В), либо 1p36-p35 (тип 2А), 3q13-q22 (тип 2В), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4А), 11q23 (тип 4В) невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута и дубликацией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

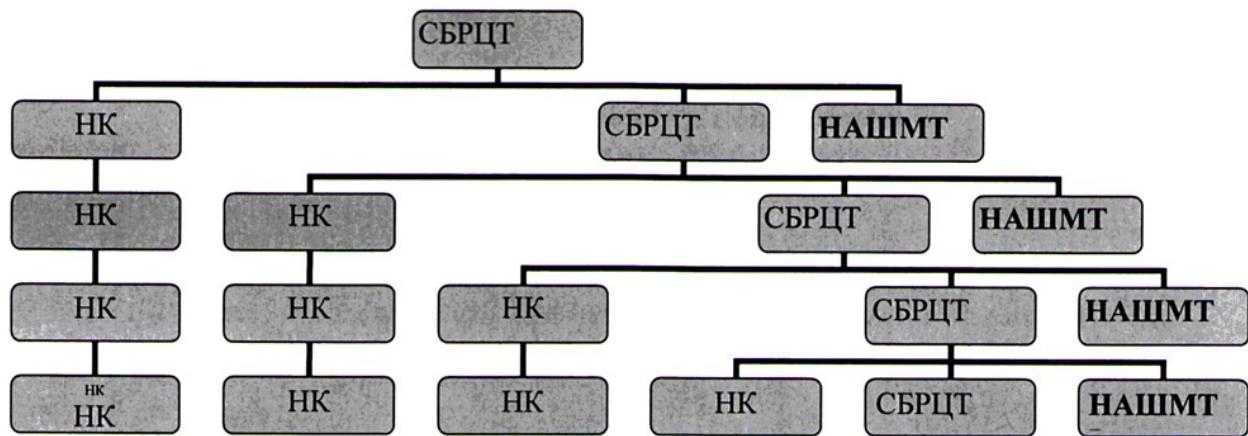
Вариант 11 – со СБРЦТ 23,X,t(17;Z) (p11.2:q), трисомный вариант с дубликацией субмикроскопической с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А), либо 1q22 (тип 1В), либо 1p36-p35 (тип 2А), 3q13-q22 (тип 2В), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4А), 11q23 (тип 4В) невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута и делецией сегмента другой любой хромосомы (Zq), 2D), 8q13-q21 (тип 4А), 11q23 (тип 4В) невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута и делецией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новые клинические формы невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 12 – со СБРЦТ 23,X,t(17;Z) (p11.2:q), делецией обоих сегментов: 17p11.2 и сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 13 – со СБРЦТ 23,X,t(17;Z) (p11.2:q), делецией сегмента 17p11.2 (тип 1А), либо 1q22 (тип 1В), либо 1p36-p35 (тип 2А), 3q13-q22 (тип 2В), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4А), 11q23 (тип 4В) невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута и дубликацией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 14 – со СБРЦТ 23,X,t(17;Z) (p11.2:q), дубликацией сегмента 17p11.2 (тип 1А), либо 1q22 (тип 1В), либо 1p36-p35 (тип 2А), 3q13-q22 (тип 2В), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4А), 11q23 (тип 4В) невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута и дубликацией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу. При наличии больных только в одном поколении (генотипическая форма), и когда больные не оставляют потомства (из-за болезни), создается картина рецессивного типа наследования.

Схема реципрокного типа наследования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута



Фиг. 1

Обозначения:

СБРЦТ – сбалансированная реципрокная транслокация, с участием сегмента 17p11.2 (тип 1A), либо 1q22 (тип 1B), либо 1p36-p35 (тип 2A), 3q13-q22 (тип 2B), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4A), 11q23 (тип 4B), Xq13, х-доминантный, Xp22.2, х-рецессивный.

НАШМТ – больной с невральной амиотрофиией Шарко-Мари-Тута – несбалансированный кариотип, с участием сегмента 17p11.2 (тип 1A), либо 1q22 (тип 1B), либо 1p36-p35 (тип 2A), 3q13-q22 (тип 2B), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4A), 11q23 (тип 4B), Xq13, х-доминантный, Xp22.2, х-рецессивный.

НК – нормальный кариотип.

При нормальном кариотипе в последующих поколениях рождаются дети с нормальным кариотипом.

При наличии СБРЦТ рождаются дети с нормальным кариотипом со СБРЦТ и дети с несбалансированными кариотипами, с различными генотипическими формами: делецией, дубликацией и делецией/дубликацией несбалансированными кариотипами, с участием сегмента 17p11.2 (тип 1A), либо 1q22 (тип 1B), либо 1p36-p35 (тип 2A), 3q13-q22 (тип 2B), 7p14 (тип 2D), 8q13-q21 (тип 4A), 11q23 (тип 4B), передают по доминантному типу. А х-доминантный тип с участием Xq13.1, сегмент Xp22.2, х-рецессивный.

При реципрокном типе наследования в следующих поколениях наследования несбалансированных форм кариотипа передаются как аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, и Х-сцепленный: доминантный и рецессивный. Тип наследования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута – реципрокный.

Формула изобретения

Способ прогнозирования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута, заключающийся в том, что прогнозирование осуществляют по вариантам гамет, образующихся у носителей сбалансированной реципрокной транслокации, с участием сегмента 17p11.2 – тип 1A, либо 1q22 – тип 1B, либо 1p36-p35 – тип 2A, 3q13-q22 – тип 2B, 7p14 – тип 2D, 8q13-q21 – тип 4A, 11q23 – тип 4B, Xq13 – Xp22.2 – где имеются гаметы со сбалансированной реципрокной транслокацией, с нормальным кариотипом и гаметы с несбалансированным кариотипом с различной индивидуальной семейной делецией и дубликацией, делецией с дубликацией.

Выпущено отделом подготовки материалов