

(19) **KG** (11) **1291** (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) 20090082.1

(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.; Карыпбаева Б.М. (KG)

(54) **Способ прогнозирования невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1В**

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии. Может быть использовано при прогнозировании невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1В у родственников. Задачей изобретения является разработка способа, обеспечивающего повышение точности прогнозирования невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1В у родственников. Способ осуществляют следующим образом. Супружеские пары, имеющие родственников с невральной амиоатрофией Шарко-Мари-Тута 1В, обследуются методом сравнительной геномной гибридизации (CGH) и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с центромеро-специфичными ДНК-зондами, для определения субмикроскопических транслокаций, делеций, дубликаций, делеций с дубликацией с участием сегмента 1q22 (тип 1В) и определяются различные варианты гамет, образующихся у носителя реципрокной транслокации при оплодотворении и соотношении наследования различных вариантов гамет между собой, где обнаружено, что при нормальном кариотипе в последующих поколениях рождаются дети с нормальным кариотипом. При наличии сбалансированной реципрокной транслокации (СБРЦТ) рождаются дети с нормальным кариотипом со сбалансированной реципрокной транслокацией и дети с несбалансированными кариотипами, с различными генотипическими формами: делецией, дубликацией и делецией/дубликацией несбалансированными кариотипами, с участием сегмента 1q22 (тип 1В). Тип наследования невральной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1В – реципрокный. 1 н. п. ф-лы, 3 табл., 1 фиг.

(21) 20090082.1

(22) 02.07.2009

(46) 10.29.2010, 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 1B type**

(57) The invention relates to medicine, namely to neurology. It can be used in predicting the Charcot-Marie-Tooth neural amyotrophy of 1B type among the relatives. Problem of the present invention is to provide a method to improve the accuracy of prediction of the Charcot-Marie-Tooth neural amyotrophy of 1B type among the relatives. The problem is solved as follows. Married couples who have relatives with the neural amyotrophy of the Charcot-Marie-Tooth 1B type are examined by the method of compar-

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

ative genomic hybridization (CGH) and by the method of fluorescent hybridization in situ (FISH) method with centromere-specific DNA probes to identify submicroscopic translocations, deletions, duplications, deletions with duplication involving the segment 1q22 (type 1B); and different versions of gametes are determined, which multiplied in the organism of reciprocal translocation carrier at fertilization and correlation of different gametes variants inheritance among each other, and, there was found, that in case of normal karyotype, next generations will have children with normal karyotype. In the presence of the balanced reciprocal translocation (BRT), children born with normal karyotype with the balanced reciprocal translocation and children with unbalanced karyotypes, and with different genotypic forms: deletion, duplication and deletion/duplication by unbalanced karyotypes, involving the segment 1q22 (type 1B). Type of inheritance of the Charcot-Marie-Tooth neural amyotrophy of 1B type is reciprocal. 1 independ. claim, 3 tables., 1 figure.

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии. Может быть использовано при прогнозировании наследования невралной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1B у родственников.

Ранее проводимые способы прогнозирования опирались на данные генеалогического анамнеза, заявляемый способ определяется по типам гамет, образующихся у родителей. Тщательное изучение невралной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1B, где ген находится на хромосоме 1q22, соотношения генотипа и фенотипа показало существование их многообразия, даже внутри семей при наличии идентичной генетической патологии (Мухамедзянов Р.З., Богданов Э.И. Генетическое разнообразие болезни Шарко-Мари-Тута и родственных наследственных невропатий. Республиканская клиническая больница, Казанский государственный медицинский университет // Неврологический вестник. – 2004. – Т. XXXVI, вып. 3-4. с. 43-48). По генеалогическим данным передается по аутосомно-рецессивно и аутосомно-доминантно, с различной пенетрантностью и экспрессивностью.

Задачей изобретения является разработка способа прогнозирования, обеспечивающего повышение точности прогнозирования невралной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута типа 1B у родственников.

Прогнозирование невралной амиоатрофии 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. Нами представлен механизм реципрокного наследования, который полностью объясняет различия наследования и клинический полиморфизм невралной амиоатрофии Шарко-Мари-Тута. Клинико-генеалогически обследованы 64 семьи больных с невралной амиоатрофией 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 невралной амиоатрофии 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 составило 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 невралной амиоатрофией 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), перцентрические 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.

Способ осуществляют следующим образом. Супружеские пары, имеющие родственников с невральной амиотрофией Шарко-Мари-Тута 1В, обследуются методом сравнительной геномной гибридизации (CGH) и флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) с центромеро-специфичными ДНК-зондами, для определения субмикроскопических транслокаций, делеций, дубликаций, делеций с дубликацией с участием сегмента 1q22 (тип 1В) и определяются различные варианты гамет, образующихся у носителя реципрокной транслокации при оплодотворении и соотношении наследования различных вариантов гамет между собой.

При наличии сбалансированной реципрокной транслокации (СБРЦТ) рождаются дети с нормальным кариотипом, со сбалансированной реципрокной транслокацией и дети с несбалансированными кариотипами, с различными генотипическими формами: делецией, дубликацией и делецией с дубликацией несбалансированными кариотипами, с участием сегмента 17p11.2 (тип 1А), передаются по доминантному типу. При реципрокном типе наследования в следующих поколениях наследование несбалансированных форм кариотипа и нормального кариотипа передаются как доминантный тип. Тип наследования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1В-реципрокный (табл. 3).

Таблица 3

Варианты гамет, образующиеся у носителей сбалансированных
реципрокных транслокаций (СБРЦТ)

вариант	набор гамет
1.	23, X
2.	23, X, t(1:Z)(q22:q)
3.	23, X, del 1q22, t(1:Z)(q22:q)
4.	23, X, + 1q22, t(1:Z)(q22:q)
5.	23, X, del 1q22,
6.	23, X, + 1q22
7.	23, X, + 1q22, delZq
8.	23, X, del 1q22, delZq
9.	23, X, del 1q22, + Zq
10.	23, X, + 1q22, + Zq
11.	23, X, + 1q22, delZq, t(1:Z)(q22:q)
12.	23, X, del 1q22, delZq, t(1:Z)(q22:q)
13.	23, X, del 1q22, + Zq, t(1:Z)(q22:q)
14.	23, X, + 1q22, + Zq, t(1:Z)(q22:q)

*Обозначения: Z – любая хромосома, принимающая участие в транслокации,
q – ее сегменты,*

23,X,t(1;Z)(q22;q) – субмикроскопическая сбалансированная транслокация с участием сегмента 1q22 (тип 1В) генотипическая форма невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута.

Вариант 1 – нормальный кариотип, который в дальнейшем в потомстве не дают рождения родственникам с невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В у родственников.

Вариант 2 – СБРЦТ, при которой в дальнейшем рождаются дети с нормальным кариотипом, со СБРЦТ и с несбалансированной транслокацией с делецией, дубликацией, делецией/дубликацией, невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В.

Вариант 3 – несбалансированная транслокация с делецией субмикроскопической с участием сегмента 1q22 (тип 1В) невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В.

Вариант 4 – трисомный вариант 1q22, со СБРЦТ, с дубликацией субмикроскопической с участием сегмента 1q22 (тип 1В), который обуславливает различные фенотипические формы невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В у родственников.

Вариант 5 – кариотип с делецией субмикроскопической с участием сегмента 1q22 (тип 1В) невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 6 – трисомный вариант с дубликацией субмикроскопической с участием сегмента 1q22 (тип 1В), невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу, без СБРЦТ, который обуславливает различные фенотипические формы невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В у родственников.

Вариант 7 – трисомный вариант с дубликацией субмикроскопической с участием сегмента 1q22 (тип 1В) невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В и делецией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 8 – делецией обоих сегментов: сегмента 1q22 (тип 1В) невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В и сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 9 – делецией сегмента 1q22 (тип 1В), невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В и дубликацией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральнoй амиoатрофии 1А Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 10 – дубликацией сегментов: сегмента 1q22 (тип 1В), невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В и дубликацией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

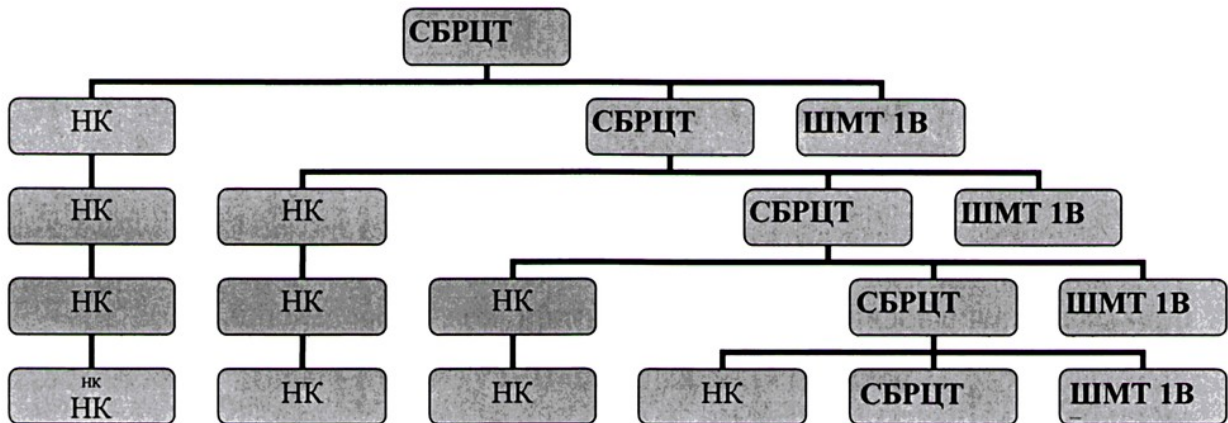
Вариант 11 – со СБРЦТ 23,X,t(1;Z)(q22;q), трисомный вариант с дубликацией субмикроскопической с участием сегмента 1q22 (тип 1В) невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В и делецией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новые клинические формы полиморфизма невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 12 – со СБРЦТ 23,X,t(1;Z)(q22;q), делецией обоих сегментов: 1q22, и сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 13 – со СБРЦТ 23,X,t(1;Z)(q22;q), делецией сегмента 1q22 (тип 1В), невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута и дубликацией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральнoй амиoатрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Вариант 14 – со СБРЦТ 23,X,t(1;Z) (q22;q), дубликацией сегмента 1q22 (тип 1В), невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута тип 1В и дубликацией сегмента другой любой хромосомы (Zq), участвующей в транслокации, дающий новый клинический полиморфизм невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута у родственников, который в дальнейшем наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Схема реципрокного типа наследования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1В



Фиг. 1

Обозначения:

СБРЦТ – сбалансированная реципрокная транслокация 23,X,t(1;Z)(q22;q), 1q22 (тип 1В), Z – любая другая хромосома, участвующая в транслокации, q – ее сегмент.

ШМТ 1В – больной с невральной амиотрофией Шарко-Мари-Тута тип 1В – несбалансированный кариотип, с участием сегмента 1q22 (тип 1В)

НК – нормальный кариотип.

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

При наличии СБРЦТ рождаются дети с нормальным кариотипом со сбалансированной реципрокной транслокацией и дети с несбалансированными кариотипами, с различными генотипическими формами: делецией, дубликацией и делецией/дубликацией несбалансированными кариотипами, с участием сегмента 1q22 (тип 1В). Тип наследования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1В – реципрокный.

Формула изобретения

Способ прогнозирования невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1В, заключающийся в том, что прогнозирование осуществляют по вариантам гамет, образующихся у носителей сбалансированной реципрокной транслокации, с участием сегмента 1q22, 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