УДК 575 https://doi.org/10.21603/-I-IC-112

СЛУЧАЙ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ СЕМЕЙНОЙ ПАРЫ, В КОТОРОЙ ОБА СУПРУГА - НОСИТЕЛИ АУТОСОМНЫХ РЕЦИПРОКНЫХ ТРАНЛОКАЦИЙ

И.Л. Пуппо*,**,***, З.Н. Тонян*,**,***, А.Ф. Сайфитдинова*, ****

*Международный центр репродуктивной медицины, г. Санкт-Петербург, Россия

** Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Россия

*** Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург, Россия

****Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В работе представлены результаты преимплантационного генетического тестирования для семейной пары, в которой оба супруга являются носителями сбалансированных аутосомных транслокаций. Определены паттерн сегрегации хромосом и индивидуальные характеристики квадривалентов для обеих перестроек, оценен риск репродуктивных проблем у потомка, унаследовавшего материнскую транслокацию.

Ключевые слова: аутосомные реципрокные транслокации, паттерн сегрегации, терминальные точки разрыва, асимметрия квадривалента, центрические и транслоцированные сегменты

Аутосомные реципрокные транслокации (АРТ) представляют собой взаимообмен фрагментами между негомологичными аутосомами. Для носителей АРТ характерно нарушение сегрегации хромосом в квадриваленте в первом мейотическом делении, что может приводить к образованию генетически несбалансированных гамет и к репродуктивным проблемам. Конфигурация квадривалента, зависящая от длин центрических (ЦС) и транслоцированных сегментов (ТС) аутосом, участвующих в перестройке, влияет на преимущественный тип сегрегации.

Носительство обоими супругами АРТ является редким событием и встречается в популяции с частотой 1:1200000 [1]. В работе представлены результаты преимплантационного генетического тестирования (ПГТ-СП) и оценки применения индивидуальных характеристик квадривалентов для анализа паттернов сегрегации хромосом у семейной пары, в которой оба супруга являются носителями АРТ: 46,XY,t(3;6)(p22.2;p21.2) и 46,XX,t(2;17)(p16.1;p12). Супруги с жалобами на бесплодие в течение 2 лет, астенозооспермию у мужчины и ожирение у женщины обратились в клинику и прошли 6 циклов вспомогательных репродуктивных технологий с ПГТ-СП методами FISH и aCGH с 2014 по 2020 г.г. Один из трех переносов сбалансированных эуплоидных эмбрионов завершился рождением фенотипически здорового сына. Постнатальное кариотипирование показало, что сын унаследовал транслокацию матери: 46,XY,t(2;17)(p16.1;p12)mat.

Оценка длин ТС и ЦС, их сумм и соотношения позволила спрогнозировать наиболее вероятный патологический тип сегрегации хромосом для обеих транслокаций как совместный-1, что было подтверждено данными ПГТ-СП и результатами FISH на сперматозоидах супруга. Такой паттерн наблюдался в 33,3% эмбрионов в случае t(2;17) и в 29,2% - для t(3;6). При анализе сперматозоидов совместный-1 тип сегрегации детектировался в 35,3% ядер, за которым следовали типы 3:1 (18,8%) и совместный-2 (5,3%).

Альтернативный тип сегрегации хромосом присутствовал у 41,7% эмбрионов для обеих транслокаций по данным ПГТ-СП и 40,6% при анализе сперматозоидов. В то же время

показано, что альтернативная сегрегация менее характерна для носителей АРТ с сильно асимметричными квадривалентами с терминальными точками разрыва, для которых характерен паттерн 3:1 [2, 3]. Транслокация t(2;17) способствует формированию сильно ассиметричного квадривалента, в то время как t(3;6) – умеренно асимметричного. В обоих квадривалентах отсутствуют терминальные точки разрыва. В случае t(2;17) тип 3:1 был детектирован у 12,5%, а совместный-2 у 4.2% эмбрионов по сравнению с 8,3% и 12,5% соответственно в случае t(3;6), что может быть связано с формированием сильно асимметричного квадривалента.

Анализ жизнеспособности эмбрионов с генетическим дисбалансом вследствие преимущественного патологического совместного-1 типа сегрегации хромосом с использованием модели «Размер хромосомного дисбаланса-выживаемость» показал, что образующиеся эмбрионы потенциально жизнеспособны.

Наследование материнской транслокации сыном заслуживает отдельного внимания для прогнозирования влияния этой транслокации на его репродуктивную функцию. Это связано как с формированием сильно асимметричного квадривалента и преимущественного патологического типа сегрегации совместный-1, предрасполагающего к формированию совместимых с внутриутробным развитием эмбрионов, так и с локализацией точек разрыва. Так, одна из них расположена в сегменте 17p12. С одной стороны, гомозиготное состояние по фрагильному сайту 17p12 не влияет на репродуктивную функцию [4]. Однако исследование частоты и происхождения сегментных анеуплоидий в ооцитах и преимплантационных эмбрионах человека показало, что точки разрыва на хромосомах, как правило, возникают в известных фрагильных сайтах [5]. Несмотря на то, что большинство сегментных анеуплоидий имеют митотическое происхождение, неизвестно, как присутствие точек разрыва при АРТ во фрагильном сайте у мужчины-носителя влияет на процессы двухцепочечных разрывов и последующего воссоединения при кроссинговере в сперматогенезе, для которого, в сравнении с оогенезом, характерна неэффективная репарация ДНК [6].

Вспомогательные репродуктивные технологии с ПГТ-СП помогают родить фенотипически здорового ребенка семейным парам, в которых оба супруга являются носителями АРТ. Однако, методы, рутинно использующиеся для ПГТ-СП, не позволяют отличить сбалансированный набор хромосом от нормального в эуплоидном эмбрионе. В то же время наследование сбалансированной транслокации от одного из родителей не исключает репродуктивных проблем у потомства. Универсальные характеристики АРТ, такие как асимметрия квадривалента, наличие терминальных точек разрыва, длины ТС и ЦС, оценка жизнеспособности эмбрионов с генетическим дисбалансом дают дополнительную информацию об АРТ, которую можно использовать в медико-генетическом консультировании.

Финансирование: работа выполнена в рамках темы фундаментальных научных исследований №1021062512052-5-3.2.2

Список литературы

1. Neu RL, Kousseff BG, Hardy DE, Essig YP, Miller KL, Jervis GA, Tedesco TA. Trisomy 3p23----pter and monosomy 11q23----qter in an infant with two translocation carrier parents. J Med Genet 1988;9:631–633. Doi: 10.1136/jmg.25.9.631.

2. Ye Y, Quian Y, Xu C, et al. Meiotic segregation analysis of embryos from reciprocal translocation carriers in PGD cycles. Reprod Biomed Online 2012;24:83–90. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.08.012.

3. Zhang Y, Zhu S, Wu J, et al. Quadrivalent asymmetry in reciprocal translocation carriers predicts meiotic segregation patterns in cleavage stage embryos. Reprod Biomed Online 2014;29:490–498. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.06.010.

4. Izakovic V. Homozygosity for fragile site at 17p12 in a 28-year-old healthy man. Hum Genet 1984;4:340–341. doi: 10.1007/BF00292597.

5. Babariya D, Fragouli E, Alfarawati S., et al. The incidence and origin of segmental aneuploidy in human oocytes and preimplantation embryos. Hum Reprod 2017;12:549–2560. doi: 10.1093/humrep/dex324.

6. Dada R. Sperm DNA damage diagnostics: when and why. Transl Androl Urol 2017;6:S691–S694. doi: 10.21037/tau.2017.05.26.

A CASE OF PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR A COUPLE IN WHICH BOTH SPOUSES ARE CARRIERS OF AUTOSOMAL RECIPROCAL TRANSLOCATIONS

I.L. Pupo*,**,***, Z.N. Tonyan*,**,***, A.F. Saifitdinova*, ****

*International Center for Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russia

** V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

*** D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia

****A.I. Herzen Russian State Pedagogical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

The paper presents the results of the preimplantation genetic testing for a couple in which both spouses are carriers of balanced autosomal translocations. The chromosome segregation pattern and individual characteristics of quadrivalents for both rearrangements were determined, and the risk of reproductive problems in a offspring who inherited a maternal translocation was assessed.

Keywords: autosomal reciprocal translocations, segregation pattern, terminal breakpoints, quadrivalent asymmetry, centric and translocated segments

References

1. Neu RL, Kousseff BG, Hardy DE, Essig YP, Miller KL, Jervis GA, Tedesco TA. Trisomy 3p23----pter and monosomy 11q23----qter in an infant with two translocation carrier parents. J Med Genet 1988;9:631–633. Doi: 10.1136/jmg.25.9.631.

2. Ye Y, Quian Y, Xu C, et al. Meiotic segregation analysis of embryos from reciprocal translocation carriers in PGD cycles. Reprod Biomed Online 2012;24:83–90. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.08.012.

3. Zhang Y, Zhu S, Wu J, et al. Quadrivalent asymmetry in reciprocal translocation carriers predicts meiotic segregation patterns in cleavage stage embryos. Reprod Biomed Online 2014;29:490–498. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.06.010.

4. Izakovic V. Homozygosity for fragile site at 17p12 in a 28-year-old healthy man. Hum Genet 1984;4:340–341. doi: 10.1007/BF00292597.

5. Babariya D, Fragouli E, Alfarawati S., et al. The incidence and origin of segmental aneuploidy in human oocytes and preimplantation embryos. Hum Reprod 2017;12:549–2560. doi: 10.1093/humrep/dex324.

6. Dada R. Sperm DNA damage diagnostics: when and why. Transl Androl Urol 2017;6:S691–S694. doi: 10.21037/tau.2017.05.26.