

Understanding the genetic nature of some mental disorders. 1q21.1 chromosome deletion syndrome. Short review

Nataliia Orlova

Medical Center

By studying genes, genetic variation and heredity, genetics opens the veil and enriches us with new knowledge about the nature of neuropsychiatric diseases. Appears, that both widespread and well-known diseases and very rare disorders not quite understood to science mostly are genetically determined and occupy certain areas (loci) in certain chromosomes, like books on the shelves in the library. Many chromosomal abnormalities manifesting behavioural and mental disorders are already known today.

The article highlights new knowledge about behaviour disorders associated with the first largest human chromosome. Various failures, such as deletion, microdeletion, or duplication at certain loci of this chromosome, it seems to play a significant role in the appearance of both well-known and poorly understanding neuropsychiatric disorders. Emphasis is placed on the deletion syndrome of its long shoulder - 1q21.1 chromosome deletion syndrome. The ideogram of the first chromosome is pointed below, and the abnormal loci are clearly identified and discussed. Modern diagnostic techniques used to determine chromosomal abnormalities are highlighted, and the possible mechanisms of the heritability is analyzed and discussed. Examples of possible clinical manifestations that have ever been found in carriers with this syndrome and methods of treatment and rehabilitation are underlined as well.

An important point is that an attempt is made to summarize knowledge of disorders caused by deletion and duplication of the long arm of chromosome 1q21.1. Scientists are actively seeking all possible links in the development of schizophrenia and autism in carriers.

The importance of understanding and knowing this is an integral part of the diagnostic and therapeutic processes for a modern psychiatrist. It is important to take this into account during the first meeting and talking with relatives or the patient himself. In addition, it is of great importance for the management of patients with the syndrome and for understanding the consequences and prognosis of neuropsychiatric disorders.

Актуальність

Великим досягненням та проривом у світовій науці та медицині ХХ -ХІ ст. стало встановлення генетичного походження більшості захворювань. Нейропсихіатричні розлади не поступаються соматичним за наявністю порушень у тій або іншій хромосомі. Насьогодні вже доказано генетичне походження та встановлені механізми устаткування більшості нейропсихіатричних хвороб, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Гентингтона, синдрому Турета та багатьох інших захворювань, що мають маніфестацію порушенням поведінки. Тому вивчення та розуміння цього є невід'ємним етапом у лікарській практиці сьогодення.

Обговорення

Перша хромосома (далі хромосома 1) - це найбільша хромосома людини [1]. Люди мають дві копії хромосоми 1, як і всіх аутосом, які не є статевими. Хромосома 1 охоплює близько 249

мільйонів пар нуклеотидних баз, які є основними одиницями інформації для ДНК [2]. Це становить близько 8% від загальної ДНК в клітинах людини [3] (Рис.1). Люди мають дві копії хромосоми 1, як і всіх аутосом, які не є статевими. Хромосома 1 охоплює близько 249 мільйонів пар нуклеотидних баз, які є основними одиницями інформації для ДНК [2]. Це становить близько 8% від загальної ДНК в клітинах людини [3] (Рис. 1).



Рисунок 1. Хромосома 1

Відомо, що хромосома 1 містить в собі багато різних генів, що відповідають за важливі біохімічні процеси, що відбуваються в нашому організмі та відповідають за ті чи інші порушення (Рис. 2) [4].

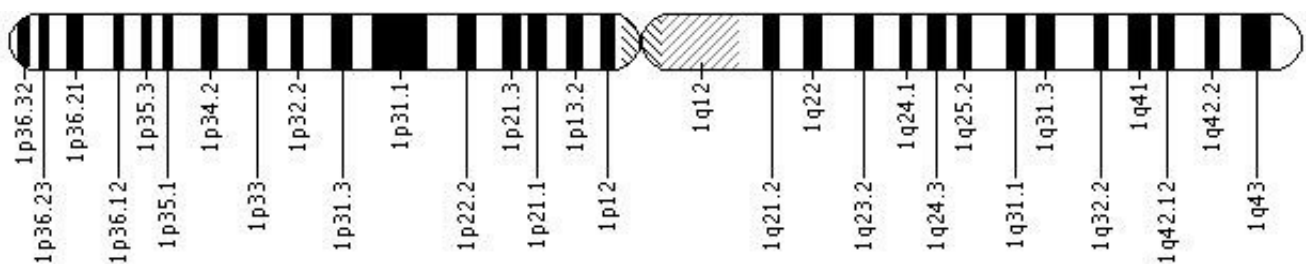


Рисунок 2. Ідіограма хромосоми 1

Ця хромосома містить також декілька генів, що грають значну роль у розвитку нейропсихічних хвороб.

Так, PARK7(1p36) ген [5], відомий як протеїн хвороби Паркінсона 7, відповідає за розвиток саме цієї хвороби. Порушення у PARK7 гені призводить до розвитку хвороби Паркінсона з раннім початком та аутосомно-рецесивним типом встаткування.

За розвиток іншої не менш відомої хвороби - хвороби Альцгеймера - відповідає ген PSEN2 (1q42) [6, 7], що регулює синтез білку пресенилін 2. Вважається, що саме пресенилін 2 грає значну роль в формуванні білка-попередника амілоїду, який знаходиться в мозку та інших тканинах.

Синдром делеції 1q21.1 або 1q21.1 (рецидивної) мікроделеції [8] - це рідкісна аберація хромосоми 1. Тобто делеція знаходиться у 21.1 позиції довгого плеча 1 хромосоми. При делеції хромосома втрачає частину послідовностей, тому одна хромосома пари становиться не повною. Одна хромосома має нормальну довжину, а інша - занадто коротка.

Делеція 1q21.1 веде до дуже змінного фенотипу, а прояви у людей досить різні. Деякі люди з синдромом є асимптомними та живуть нормальним життям, в той час як у інших відзначаються симптоми розумової відсталості та різні фізичні аномалії.

Мікрodelеція 1q21.1 є дуже рідкісною хромосомною аномалією. В медичній літературі описано від 46 до 64 осіб з генетично підтвердженими випадками цього феномену по всьому світу [9, 10].

З-за процесів делеції та дублювання хромосоми, які об'єднуються в новій клітині при поділі, хромосоми можуть бути коротшими або довшими. Результатом цієї спонтанної зміни в структурі ДНК є так звана «варіація номера копії». Через «варіацію номера копії» хромосоми різних розмірів можуть бути об'єднані в нову клітинку. Якщо це відбувається при зачатті, результатом стане клітина людини з генетичною варіацією. Це може мати як позитивні, так і негативні наслідки. У позитивних випадках ця нова людина зможе отримати спеціальну майстерність, яка проявляється позитивно, наприклад, у спорті чи науці. У негативних випадках ми маємо справу з синдромом або важкою інвалідністю, як у цьому випадку синдром делеції 1q21.1.

Синдром може виникати двома способами при поділі клітин:

- спонтанна делеція (de novo): дві хромосоми зібрані разом, у яких один варіант зміни копії в результаті процесу поділу;
- батько несвідомо є носієм хромосоми з «варіацією номера копії» і передає його при зачатті з різними наслідками для дитини.

Через цю генетичну помилку ембріон може мати проблеми з розвитком протягом перших місяців вагітності. Приблизно через 20-40 днів після запліднення, щось йде не так в розвитку частин тіла та мозку. [11]

Тая як на двох хромосомах функціонує лише один набір генів (гаплонедостатність) в людині розвиваються різні прояви. Перелік можливих проявів наводиться нижче [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]:

- Тромбоцитопенія – відсутність радіальної кістки;
- Неврологічно-психіатричні проблеми: аутизм; шизофренія; епілепсія; проблеми навчання; когнітивні порушення - легкі або помірні; затримка розвитку - від легкого до помірного (віхи, такі як сидіння, стояння та ходьба, приходять пізніше в дитинстві); діти проявляють атаксичну ходу і багато падають;
- Дисморфізм: трохи незвичайний вигляд обличчя; порушення зростання; вади розвитку скелету; мікроцефалія; видатний лоб; глибокі очі; широкі великі пальці ніг; широкі пальці; дуже гнучкі суглоби; кліщівний псевдоартроз (ключиця не розвивається нормально); додаткова поперечна складка п'ятого пальця; проблеми з розвитком піхви (мюллерівська аплазія);
- Очі: катаракта;
- Аномалії серця та серцево-судинні аномалії (30% випадків): аномальне походження коронарної артерії;
- Нирки: відсутні нирки або «плаваючі нирки»;
- Рак: нейробластома;
- Порушення сну.

Незрозуміло, чи список симптомів закінчений. Дуже мало інформації про синдром. Синдром може мати абсолютно різні наслідки для членів однієї родини.

De novo мутація виникає приблизно в 75% випадків. У 25% випадків один із батьків є носієм синдрому, залишаючи їх асимптомними. Іноді дорослі мають незначні проблеми. Для того, щоб дізнатись, чи має один із батьків синдром, обидва батьки повинні бути протестовані. У кількох випадках синдром був ідентифікований у дитини з розладом аутистичного спектру або іншої проблеми, а згодом з'ясувалося, що це вплинуло і на батьків. У сім'ях, де обидва батьки виявили негативний тест на синдром, шанси на другу дитину з цим синдромом надзвичайно

низькі. Якщо синдром був виявлений у сім'ї, шанси на другу дитину з синдромом становлять 50%, оскільки синдром є аутосомно-домінантним [20]. Прояви синдрому у дитини неможливо передбачити.

Порушення у хромосомі можна виявити за допомогою порівняльної флуоресцентної гібридизації *in situ* [21] та неможливо за допомогою рутинного хромосомного аналізу.

Для батьків, що вже мають дитину з синдромом, рекомендується звернутися до лікаря ще до наступної вагітності.

Через генетичну причину лікування синдрому з аутосомно доміантним типом наслідування неможливе.

Однак, в подальшому проводиться рутинне симптоматичне лікування офтальмологічних, серцевих та неврологічних знахідок; мовної, професійної та фізичної терапії; спеціалізовані програми навчання для задоволення індивідуальних потреб; антиепілептичні або антипсихотичні препарати, коли це необхідно.

Рутинна педіатрична допомога; планові оцінки розвитку; моніторинг конкретних виявлених медичних питань - основні задачі нагляду за пацієнтами з синдромом.

Дослідники вважають, що існує зв'язок між аутизмом та шизофренією. Література показує, що в ДНК людини виявлено дев'ять місць, де можна знайти синдроми, пов'язані з аутизмом або шизофренією, так звані "гарячі точки": 1q21.1, 3q29, 15q13.3, 16p11.2, 16p13.1, 16q21, 17p12, 21q11.2 та 21q13.3. в деяких точках доступу спостерігалися як аутизм, так і шизофренія в одному місці. В інших випадках спостерігається або аутизм, або шизофренія [22]. Але дослідження ще тривають.

Статистичні дослідження показали, що шизофренія частіше зустрічалась у поєднанні із синдромом делеції 1q21.1 [23]. З іншого боку, аутизм значно частіший з синдромом дублювання 1q21.1 [24]. Подальші дослідження підтвердили, що шанс на зв'язок між шизофренією та делеціями при 1q21.1, 3q29, 15q13.3, 22q11.21 і нейрексину 1 (neurexin 1) (NRXN1) і дублювання при 16p11.2 становить 7.5% або вище [25, 26, 27]

Автори наводять очікувані зв'язки дуплікації або делеції 1q21.1 (Рис. 3).

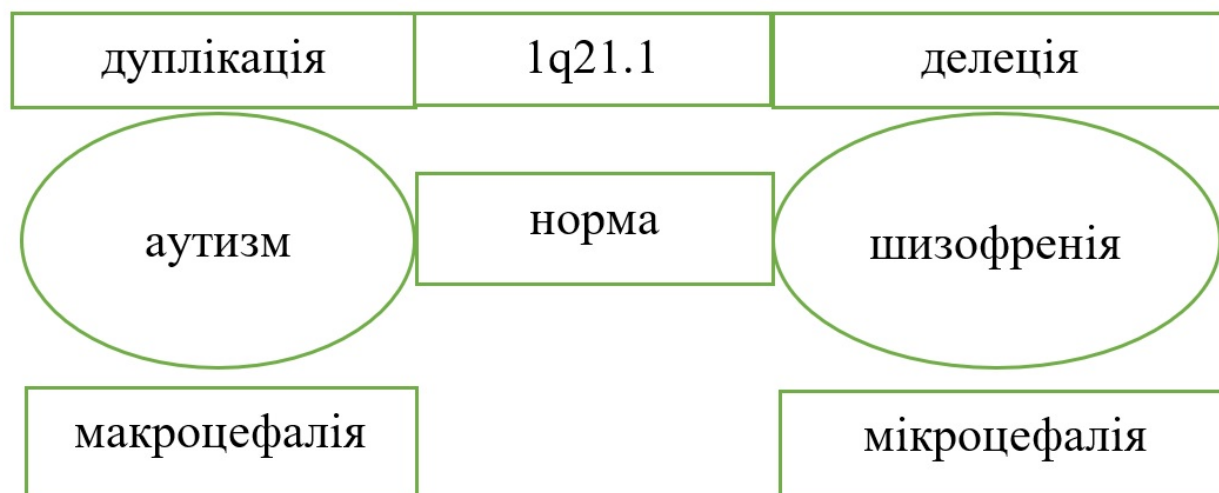


Рисунок 3. Очікувані зв'язки 1q21.1

Висновки

В статті висвітлено сучасне уявлення про природу деяких психічних захворювань. Виявляється, що розвиток шизофренії та аутизму може бути пов'язаний з порушеннями в одній і тій же хромосомі. Однак, розвиток шизофренії пов'язаний з делецією хромосоми 1q21.1, проте аутизм проявляється у індивідів з дуплікацією в ній. Це має практичне значення при генетичному консультуванні. Вилікування пацієнтів з-за генетичної природи цих хвороб, на жаль, не можливо, але можливе симптоматичне підтримання супутніх проявів, реабілітація та відповідний нагляд за індивідами з встановленою патологією.

References

1. Attiyeh EF, London WB, Mosse YP, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 353(21):2243-53. [DOI](#) | [PubMed](#)
2. Harrow J1, Frankish A, Gonzalez JM, et al. GENCODE: the reference human genome annotation for The ENCODE Project. *Genome Res*. 2012; 22(9):1760-74. [DOI](#) | [PubMed](#)
3. Gregory SG, Barlow KF, McLay KE, et al. The DNA sequence and biological annotation of human chromosome 1. *Nature*. 2006; 441(7091):315-21. [DOI](#) | [PubMed](#)
4. Millington K, Hudnall SD, Northup J, Panova N, Velagaleti G. Role of chromosome 1 pericentric heterochromatin (1q) in pathogenesis of myelodysplastic syndromes: report of 2 new cases. *Exp Mol Pathol*. 2008; 84(2):189-93. [DOI](#) | [PubMed](#)
5. Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Hum Mutat*. 2010; 31(7):763-80. [DOI](#) | [PubMed](#)
6. Rocchi A, Pellegrini S, Siciliano G, Murri L. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. *Brain Res Bull*. 2003; 61(1):1-24. [DOI](#) | [PubMed](#)
7. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*. 2001; 81(2):741-66. [DOI](#) | [PubMed](#)
8. Haldeman-Englert CR, Jewett T. 1q211 Recurrent Microdeletion. Washington: GeneReviews; 2011. [Publisher Full Text](#)
9. GARD. Overview: 1q211 microdeletion syndrome. Gaithersburg: Office of Rare Diseases Research; 2011. [Publisher Full Text](#)
10. Rare Chromosome Disorder Support Group. Chromosome 1-1q211 microdeletion. Oxted: Unique; 2012. [Publisher Full Text](#)
11. Ploeger A. Towards an integration of evolutionary psychology and developmental science: New insights from evolutionary developmental biology. Amsterdam: University of Amsterdam; 2008. [Publisher Full Text](#)
12. Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q211 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med*. 2008; 359(16):1685-99. [DOI](#) | [PubMed](#)
13. Ichimura K, Vogazianou AP, Liu L, et al. 1p36 is a preferential target of chromosome 1 deletions in astrocytic tumours and homozygously deleted in a subset of glioblastomas. *Oncogene*. 2008; 27(14):2097-108. [DOI](#) | [PubMed](#)
14. Klopocki E, Schulze H, Strauss G, et al. Complex inheritance pattern resembling autosomal recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome. *Am J Hum Genet*. 2007; 80(2):232-40. [DOI](#) | [PubMed](#)
15. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*. 2008; 455(7210):232-6. [DOI](#) | [PubMed](#)
16. Stone JL, O'Donovan MC, Gurling H, et al. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*. 2008; 455(7210):237-41. [DOI](#) | [PubMed](#)
17. Velinov M, Dolzhanskaya N. Clavicular pseudoarthrosis, anomalous coronary artery and extra crease of the fifth finger-previously unreported features in individuals with class II 1q211 microdeletions. *Eur J Med Genet*. 2010; 53(4):213-6. [DOI](#) | [PubMed](#)

18. Diskin SJ, Hou C, Glessner JT, et al. Copy number variation at 1q211 associated with neuroblastoma. *Nature*. 2009; 459(7249):987-991. [Publisher Full Text](#) | [DOI](#)
19. Kushner BH, Cheung NK. Neuroblastoma from genetic profiles to clinical challenge. *N Engl J Med* 2005;. 24; 353(21):2215-57. [DOI](#) | [PubMed](#)
20. Shiel MSJ. New York: WebMD; 2015. [Publisher Full Text](#)
21. Morichon-Delvallez N. 1q211 microdeletion syndrome. Gaithersburg: Office of Rare Diseases Research; 2011. [Publisher Full Text](#)
22. Rosenfeld JA, Traylor RN, Schaefer GB, et al. Proximal microdeletions and microduplications of 1q211 contribute to variable abnormal phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2012; 20(7):754-61. [DOI](#) | [PubMed](#)
23. Nielsen J, Fejgin K, Sotty F, et al. A mouse model of the schizophrenia-associated 1q211 microdeletion syndrome exhibits altered mesolimbic dopamine transmission. *Transl Psychiatry*. 2017; 7(11):1261. [DOI](#) | [PubMed](#)
24. Dolcetti A, Silversides CK, Marshall CR et al. 1q211 Microduplication expression in adults. *Genet Med*. 2013; 15(4):282-9. [DOI](#) | [PubMed](#)
25. Brunetti-Pierri N, Berg JS, Scaglia F, et al Recurrent reciprocal 1q211 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat Genet*. 2008; 40(12):1466-71. [DOI](#) | [PubMed](#)
26. Levinson DF, Duan J, Oh S, et al. Copy number variants in schizophrenia: confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 microdeletions and VIPR2 duplications. *Am J Psychiatry*. 2011; 168(3):302-16. [DOI](#) | [PubMed](#)
27. Ikeda M, Aleksic B, Kirov G, et al. Copy number variation in schizophrenia in the Japanese population. *Biol Psychiatry*. 2010; 67(3):283-6. [DOI](#) | [PubMed](#)