

· 罕见病研究 ·

染色体微阵列分析检测22号同源性染色体罗伯逊易位单亲二倍体一例*

吴淑花* 刘庆芝 罗彩群

深圳市妇幼保健院生殖免疫综合科 (广东 深圳 518028)

【摘要】目的 染色体微阵列分析对一例同源性染色体罗伯逊易位单亲二倍体发生机制的探讨。方法 针对一例妻子反复自然流产的男性，其染色体核型为45, XY, rob(22; 22)(q10; q10)，为同源性染色体罗伯逊易位。外周血进行微阵列分析，检测是否为单亲二倍体。结果 该男性染色体微阵列分析提示为22号染色体单亲二倍体。结论 对于同源性染色体罗伯逊易位的携带者，增加了单亲二倍体的风险。而染色体微阵列分析为单亲二倍体的检测提供高效的技术平台。

【关键词】同源性染色体罗伯逊易位；微阵列分析；单亲二倍体

【中图分类号】R596.1

【文献标识码】A

【基金编号】深圳市卫计委项目(SZFZ2017002)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.03.003

Chromosome Microarray Analysis Was Used to Detect a Uniparental Disomy with Robertson Translocation of Homologous Chromosome 22*

WU Shu-hua*, LIU Qing-zhi, LUO Cai-qun.

Department of Reproductive Immunology, Shenzhen Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen 518028, Guangdong Province, China

Abstract: *Objective* Chromosomal microarray analysis of uniparental disomy with Robertson translocation of homologous chromosomes. *Methods* The karyotype of a male whose wife suffered recurrent spontaneous abortion was 45, XY, rob (22; 22) (q10; Q10) is the Robertson translocation of the homologous chromosome. Peripheral blood was microarray analyzed to detect whether it was uniparental disomy. *Results* The analysis of the male chromosome microarray revealed a uniparental disomy of chromosome 22. *Conclusion* For carriers of the Robertson translocation of homologous chromosomes, the risk of UPD is increased. Thus, chromosome microarray provides an efficient technology platform for the detection of uniparental disomy.

Keywords: Robertson Translocation of Homologous Chromosomes; Chromosome Microarray Analysis; Uniparental Disomy

染色体罗伯逊易位是导致复发性流产及胎儿染色体异常的常见原因，在人群中的发病几率为1/900~1/1000^[1]，它的发生机制通常是两条近端着丝粒染色体(D、G组)分别在着丝粒附近断裂后重新连接，由于两条长臂基因并未丢失，表型及智力发育一般正常。按照染色体的不同，可分为同源性染色体罗伯逊易位及非同源性染色体罗伯逊易位。对于同源性的染色体罗伯逊易位，增加了染色体单亲二倍体(uniparental disomy, UPD)的风险，Berend等^[2]报道6例同源性染色体罗伯逊易位，有4例为单亲二倍体(66%)，而单亲二倍体与常染色体隐性遗传病、基因印记障碍性疾病、复杂型综合征等密切相关^[3]。本文一例妻子反复自然流产的男性，其外周血染色体核型为45, XY, rob(22; 22)(q10; q10)，通过染色体微阵列分析检测，提示为22号染色体单亲二倍体(UPD)。

1 资料与方法

1.1 对象 男性，35岁，妻子孕4产0，反复自然流产4次，每次胚胎于孕7周左右停育。该男性外周血染色体提示为22号染色体同源性罗伯逊易位[45, XY, rob(22; 22)(q10; q10)](见图1)。

1.2 研究方法

1.2.1 DNA提取 采用Centra puregene试剂盒(美国Qiagen公司)提取孕妇外周血DNA。

1.2.2 染色体微阵列芯片检测 采用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)-Array分析平台，应用美国Affymetrix公司生产的全基因组CytoScan 750k芯片(55万

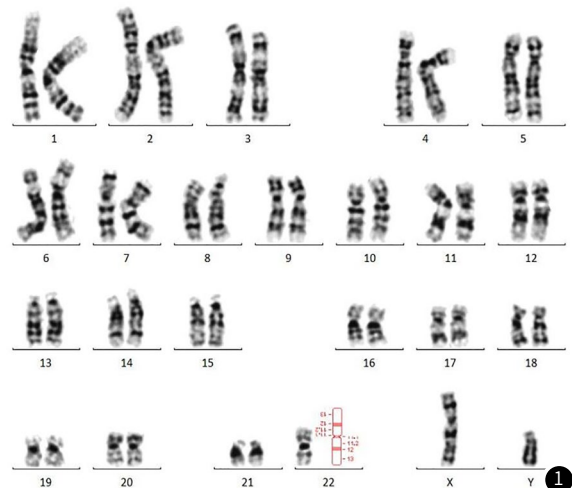


图1 染色体核型为45, XY, rob(22; 22)(q10; q10)。

【第一作者】吴淑花，女，主治医师，主要研究方向：妇科内分泌、生殖免疫。E-mail: 39028018@qq.com

【通讯作者】吴淑花

CNVs探针+20万SNP探针),严格按照芯片标准操作流程分别对提取的基因组DNA进行酶切、连接、扩增、纯化、片段纯化、标记、芯片杂交、洗涤及扫描。对所得的原始数据应用ChAs 3.0软件进行分析。

3 结果

基因芯片提示该男性外周血的两条22号染色体为同一亲本,为22染色体单亲二倍体。孕妇的外周血分子核型为arr(22)×2hmz。

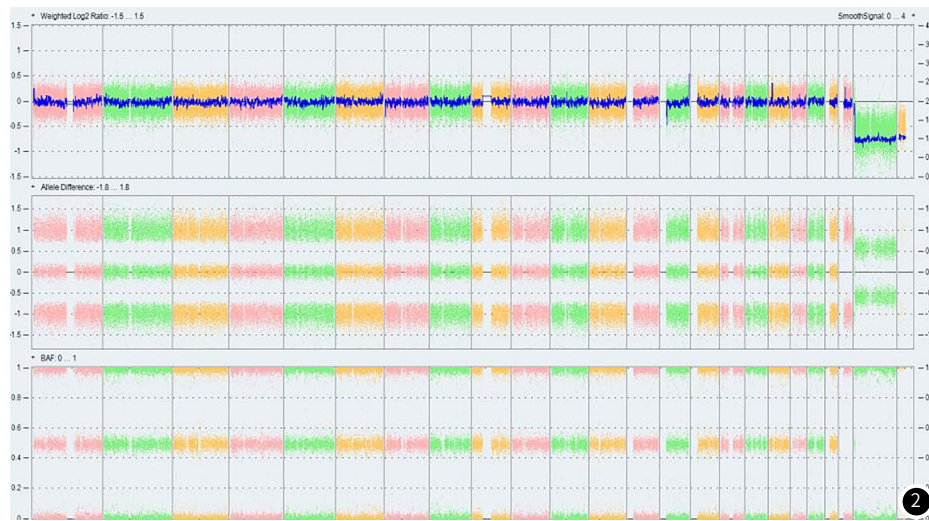


图2 染色体微阵列分析结果为arr(22)×2hmz, 22号染色体单亲二倍体。

4 讨论

该例男性染色体G显带核型为45, XY, rob(22; 22)(q10; q10),为同源性染色体平衡易位,从理论上讲,当其与正常配子结合后,只能形成单体或三体,无法生育正常的孩子,这也是其妻子多次发生流产的原因。然而,这类携带者有可能在减数分裂中,同源的罗伯逊易位染色体形成两条独立的染色单体,形成有23条正常染色体的配子,从而有生育正常后代的可能性^[4]。Berend等^[2]提出对所有的同源性染色体罗伯逊易位,均应提供分子检测,排除染色体单亲二倍体的风险,为很多的隐性遗传病提供分析证据,特别是14号及15号染色体,与不良临床后果相关。

单亲二倍体是指在染色体核型中,某些同源的染色体或染色体的部分片段来源于父母的一方,而没有另一方染色体的存在^[5]。而单亲二倍体发生的几率为1/3500^[6],单亲二倍体的发生机制包括配子互补、三体自救、单体复制、有丝分裂异常等,其发生的易感因素可能包括孕妇高龄和试管婴儿促排卵等^[7-8]。本研究利用染色体核型分析检测出该例男子为22号同源性染色体罗伯逊易位,利用CMA检测提示其22号染色体的所有SNP位点均为纯合子基因型,但拷贝数为正常的二倍体,提示其22号染色体单亲二倍体。该染色体的发生机制考虑为单体复制,即在正常精子受精后产生染色体单体合子,常染色体单染色体在胚胎发生早期可能是致命的,可以通过单染色体的合子后复制来挽救。通过单染色体的复制形成单染色体自救,而导致了UPD。越来越多隐性遗传病是由UPD引起的,如自闭症、软骨发育不良、杜氏肌营养不良症以及血友病A等^[9]。基因印迹障碍性疾病,如母源性15q11~13UPD会导致Prader-Willi综合征,如父源性15q11~13UPD会导致Angelman综合征等。而单亲二倍体

的检出,提高了常染色体隐性遗传病及基因印迹性疾病的检出。所以本研究认为对同源性染色体罗伯逊易位进行单亲二倍体的排除是非常有必要的。

与细胞遗传学分析比较,染色体微阵列基因芯片具有高分辨率,高通量分析基因组拷贝数变异的特点,为染色体微缺失、微重复、杂合性缺失及单亲二倍体检测提供了高效的技术平台。

参考文献

- [1] Jacobs P A, Melville M, Ratcliffe S, et al. A cytogenetic survey of 11680 newborn infants[J]. *Ann Hum Genet*, 1974, 37: 359-376.
- [2] Berend S A, Horwitz J, McCaskill C, et al. Identification of uniparental disomy following prenatal detection of Robertsonian translocations and isochromosomes[J]. *Am J Hum Genet*. 2000, 66 (6): 1787-1793.
- [3] 贾静, 何梦舟, 张婧怡, 等. 单亲二倍体染色体异常的研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2017, (5): 408-411.
- [4] 夏家辉. 医学遗传学[M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 143-148.
- [5] Engel E. A new genetic concept: uniparental disomy and its potential effect, isodisomy [J]. *Am J Med Genet*, 1980, 6 (2): 137-143.
- [6] Robinson W P. Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences [J]. *Bioessays*, 2000, 22 (5): 452-459.
- [7] Matsubara K, Ogata T. Advanced maternal age at childbirth and the development of uniparental disomy. A commentary on the proportion of uniparental disomy is increased in Prader-Willi syndrome due to an advanced maternal childbearing age in Korea [J]. *J Hum Genet*, 2013, 58 (3): 118-119.
- [8] Cho S Y, Ki C S, Sohn Y B, et al. The proportion of uniparental disomy is increased in Prader-Willi syndrome due to an advanced maternal childbearing age in Korea [J]. *J Hum Genet*, 2013, 58 (3): 150-154.
- [9] Robinson W P. Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences [J]. *Bioessays*, 2000, 22 (5): 452-459.

(收稿日期: 2020-02-05)