

16号染色体三体、嵌合体、单亲二体—更新的认识

彭小芳^{1#} 林少宾^{2#} 萧晓琴¹ 刘洋³ 郝颖³ 罗彩群^{4*} 李晓娟^{1*}

(1. 中山大学孙逸仙纪念医院 细胞分子诊断中心, 广东 广州 510120; 2. 中山大学附属第一医院 产科, 广东 广州 510080; 3. 南方医科大学附属深圳市妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 深圳 518028; 4. 南方医科大学附属深圳市妇幼保健院 产前诊断中心, 广东 深圳 518028)

【摘要】 16号染色体在生殖细胞减数分裂过程中发生染色体不分离的概率相对较高,易于形成胎儿/胎盘的16号染色体三体、单亲二体(uniparental disomy, UPD)或嵌合体。非嵌合型的16号染色体三体胚胎是致死性的,一般于早孕期自然流产;嵌合型的胎儿/胎盘16号染色体三体和(或)UPD(16)往往是非致死性的,但可能导致生长迟缓(产前和产后)、先天畸形以及异常面容等异常表型,也可能与早产、妊娠期高血压/子痫前期及未足月胎膜早破等孕妇围产期并发症具有相关性。本综述汇总既往的文献报道,对16号染色体的三体/嵌合体/UPD的形成机制、实验室诊断、临床特征、治疗、预后及再发风险评估等进行总结,以期对产前诊断和临床遗传咨询提供参考。

【关键词】 16号染色体; 三体; 嵌合体; 单亲二体

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

人类16号染色体属于E组染色体,是23对染色体中长度较小的染色体,其长度大小约90.35 Mb (GRCh37/hg19 chr16:1-90354753)。目前已知16号染色体上大约有885个编码基因(约占人类全部基因的4%),其中OMIM数据库收录的基因约186个。16号染色体是基因组上片段重复序列最丰富的常染色体之一^[1]。SD序列主要集中在16p,其中最大的区域位于16p11区域,这种结构的特殊性造成16号染色体上基因组拷贝数变异的发生率较高。在无创性胎儿染色体非整倍体筛查中,16号染色体三体(trisomy 16, T16)阳性率仅次于7号染色体三体^[2]。这提示人类16号染色体在细胞分裂过程中发生染色体不分离的概率相对较高,其后果是造成早孕期自然流产,或胎儿、胎盘的16号染色体三体

嵌合体、单亲二体(uniparental disomy, UPD)。现就16号染色体三体、嵌合体、单亲二体进行文献综述,以期对产前诊断和临床遗传咨询提供参考。

1 16号染色体三体

1.1 概述 16号染色体三体是人类最常见的常染色体三体,在所有临床可识别的妊娠中,其发生率约为1%~2%^[3,4]。人类各号染色体三体的形成机制均类似,16号染色体三体多数也是由于减数分裂或受精卵早期卵裂过程中发生染色体不分离导致的。16号染色体三体的发生也与母亲年龄高度相关,一般认为染色体不分离发生在母亲配子形成期的第一次减数分裂过程中^[5]。

1.2 临床特征 16号染色体三体通常会导致早孕期胚胎停育,是早孕期自然流产物中最常见的染色体异常,约占24%^[6,7]。16号染色体三体是致死性的,到目前为止,尚无非嵌合型16号染色体三体的活产儿或成人病例报道。

doi: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.01.003

#为共同第一作者

*通信作者: 李晓娟, E-mail: lixj75@mail.sysu.edu.cn; 罗彩群, E-mail: 13928469858@163.com

基金项目: 广东省医学技术研究基金(A2020237)

1.3 治疗和预后 非嵌合型 16 号染色体三体胚胎无法存活,目前尚无治疗手段。

1.4 鉴别诊断 需与其他染色体异常或其他因素(如免疫因素相关自然流产)所致的早孕期自然流产相鉴别。

1.5 再发风险评估及遗传咨询意见 16 号染色体三体一般是新发突变。但是,染色体三体阳性孕产史的孕妇,其再发风险较普通人群高,需要考虑的风险因素包括但不限于:①夫妇一方可能是低水平生殖细胞嵌合体;②可能存在与生殖细胞减数分裂过程中染色体不分离相关的易感性因素。

2 16 号染色体三体嵌合体和单亲二体

2.1 概况 大约 10% 的 16 号染色体三体胚胎在发育早期可通过三体自救机制存活下来^[4]。16 号染色体三体自救的结果往往会造成 16 号染色体三体嵌合体,嵌合体的组成可能是 16 号染色体三体细胞与正常 16 号染色体二体细胞(biparental disomy, BPD)的嵌合,16 号染色体三体细胞与单亲二体的嵌合体,或者是 16 号染色体三体细胞、正常 16 号染色体二体细胞与 UPD(16)细胞的嵌合体。嵌合体可以发生在胎盘和(或)胎儿。由于 16 号染色体三体嵌合体和单亲二体密切相关,两者往往同时或分别存在于胎盘和(或)胎儿中,因此,本文不严格将两者分别描述,以 16 号染色体三体嵌合体、BPD(16)、UPD(16)统一描述。

16 号染色体三体嵌合体、BPD(16)、UPD(16)的表型效应主要取决于 3 个方面:①16 号染色体上是否存在与临床表型或疾病相关的印迹基因;②UPD(16)的 isodisomy 区域是否存在常染色体隐性突变基因的纯合化(homozygosity);③16 号染色体三体嵌合体、BPD(16)、UPD(16)各自所占比例的多少。根据 Liehr 创建的 UPD 数据库(<http://upd-tl.com/upd.html>;2018 年 8 月 31 日更新)收录的信息,UPD(16)约占各种染色体 UPD 的 3.0%。UPD(16)绝大多数(96.4%)为 16 号染色体完全性 UPD,极少数(3.6%)情况是 16 号染色体片段性 UPD。UPD(16)绝大多数(89%~97.6%)为母源性 UPD(16)^[8]。并且,由于第一次减数分裂过程

中 16 号同源染色体联会过程中可发生交叉互换而重组,可导致 UPD(16)染色体出现基因组大片段纯合区域(regions of heterozygosity, ROH)区域,即 UPD(16)mat 染色体通常表现为包含 isodisomy 区域和 heterodisomy 区域的混合型单亲异二体(uniparental heterodisomy, UPhD)^[5]。父源 UPD(16)较为罕见(2.4%~11%),其形成机制大多是 16 号单体精子和 16 号缺体卵子受精后发生单体自救^[8]。因此,绝大多数 UPD(16)pat 属于单亲同二体(uniparental isodisomy, UPiD),其表型一般是由父源 16 号染色体上隐性致病基因突变的纯合化(homozygosity)导致的。

Geneimprint 数据库(<http://www.geneimprint.com/site/home>)显示 16 号染色体上的印迹基因(包括已明确或预测的基因)有 7 个。除此之外,近期也有研究表明 16 号染色体可能存在其他一些印迹基因参与 UPD(16)mat 相关表型的产生^[9]。但是,16 号染色体上印迹基因的功能及其与 UPD(16)相关表型的关系并不明确,并且 UPD(16)mat 或 UPD(16)pat 病例的临床表型特征缺乏一致性,变异度较大,从无临床表现的正常个体到严重先天畸形的个体均有报道。因此,现有的数据并不支持 UPD(16)mat 或 UPD(16)pat 作为一种明确的印迹综合征。文献关于 UPD(16)的报道多为个别病例报道,其在普通人群中的发生率未知。这类病例报道存在选择偏倚,容易高估了 UPD(16)的表型效应。另外,在一些特定疾病的群体研究中有报道 UPD(16)的发生率。在具有 Silver-Russell 综合征(Silver-Russellsyndrome, SRS)表型特征但病因未明的病例中,约 2.1% 的病例可检出 UPD(16)mat^[10,11]。在一项包含 2883 例自闭症患者的全基因组关联研究中,检出 1 例 UPD(16)mat。在产前诊断中,若绒毛染色体显示为 16 号染色体三体或其嵌合体时,胎儿羊水 UPD(16)的发生率约为 15%^[12]。

据 Scheuvels 等^[13]统计已报道的产前诊断的 UPD(16)mat 病例,大约 70.9%(39/55)的病例表现为 16 号染色体三体和 UPD(16)的嵌合体。

2.2 临床特征 目前已知 16 号染色体三体嵌合体

和(或)UPD(16)病例的临床表型缺乏特异性,该类患者已报道的表型主要包括生长迟缓(产前和产后)、先天性心血管/骨骼/泌尿生殖系统结构畸形以及异常面容。文献已报道的胎儿UPD(16)mat的表型谱与16号染色体三体嵌合体(CPM或TFM)的表型谱具有相似性^[14,15]。Scheuvens等^[13]总结了16号染色体三体、UPD(16)mat嵌合体病例和16号染色体三体、BPD(16)嵌合体病例的表型谱,发现两者之间的表型特征并不存在显著差异。据此认为UPD(16)mat可能不是导致表型的主要因素,嵌合的16号染色体三体才是导致表型的关键因素^[13]。然而需要注意的是,大多数产前诊断的UPD(16)mat病例同时伴有16号染色体三体限制性胎盘嵌合体(confined placental mosaicism, CPM)或真性胎儿嵌合体(true fetal mosaicism, TFM),因此,在分析胎儿UPD(16)mat的潜在表型效应时,必须同时考虑16号染色体三体嵌合体CPM或TFM的可能^[13]。

2.2.1 围产期并发症 胎儿期最常见的表型是胎儿宫内生长受限(fetal growth restriction, FGR),大约56%的病例在中孕期开始出现FGR^[13]。但是,UPD(16)mat是否为FGR的主要病因尚存争议。目前尚无研究证实胎儿UPD(16)mat引起的印记基因表达失衡可导致FGR。虽然某些染色体(如6、7和11号染色体)UPD已明确与FGR相关,但是,由于UPD(16)mat病例大多数表现为胎盘和胎儿的16号染色体三体、UPD(16)嵌合体,16号染色体三体胎盘可引起胎盘功能不全,从而导致FGR^[9,13,16]。Grati等^[14]的研究也表明,16号染色体三体CPM与FGR或低出生体重具有显著相关性。此外,也有个别UPD(16)mat胎儿发生宫内死亡、羊水过少的病例报道^[17]。

16号染色体三体嵌合体和(或)UPD(16)还与孕妇围产期并发症相关,其中早产的发生率约为78%,妊娠期高血压和子痫前期的发生率约为8.3%^[11]。近期2篇文献分析了16号染色体三体嵌合体/BPD(16)、UPD(16)(CPM或TFM)与围产期并发症的关系,研究显示产前诊断的16号染色体三体嵌合体和(或)UPD(16)病例,其围产期并发症和

先天畸形的发生率较高^[14,15]。剖宫产、早产、妊娠期高血压/子痫前期、未足月胎膜早破及妊娠期糖尿病的发生率分别为73.8%、71.4%、38.1%、11.9%及4.8%。低出生体重儿发生率和新生儿NICU入住率分别为73.8%和88.1%^[15]。因此,对于产前诊断为16号染色体三体嵌合体和(或)UPD(16)的病例,不仅要定期监测胎儿的宫内生长发育状况,而且也要密切关注潜在的产科并发症以及新生儿期并发症。

2.2.2 先天畸形

2.2.2.1 心血管系统 心血管畸形相对较为常见。已报道的类型包括:室间隔缺损、房间隔缺损、卵圆孔未闭、动脉导管未闭、主动脉缩窄、右室双出口、持续性左上腔静脉、单脐动脉和三尖瓣关闭不全等。

2.2.2.2 骨骼系统 骨骼系统畸形的发生率仅次于心血管系统。已报道的类型包括:长头/斜头/小头畸形、颅骨不对称、宽额头、下颌畸形、脊柱侧凸、长骨短、屈曲指和并指/趾等。

2.2.2.3 泌尿生殖系统 尿道下裂较为常见,在男性个体中发生率约为29.2%。其他已报道的类型包括:肾发育不良、肾积水、肾缺如、异位肾和隐睾等。

2.2.2.4 异常面容 面部特征不显著,且个体间变异度较大。

其他已报道的先天畸形还包括肛门闭锁、肺发育不良、小脑发育不全、体蒂异常、气管食管瘘和胆囊缺如等。

2.2.3 神经发育障碍性疾病或精神疾病风险 Sparks等^[15]的研究显示,大部分16号染色体三体嵌合体和(或)UPD(16)儿童具有正常的神经发育水平和良好的生活质量。其中,约81.8%的16号染色体三体嵌合体学龄期儿童可以接受正常教育,只有6.1%的儿童需要接受特殊教育。

非嵌合型的UPD(16)mat尚缺乏长期预后的随访研究,该类患者神经发育障碍性疾病或精神疾病等的患病风险未知。但是,目前或许可以参考16号染色体三体嵌合体的相关研究。绝大部分UPD(16)mat病例(不包括UPiD引起隐性致病基因突变纯合化的病例)无智力障碍表型的报道^[8,13],但

是,在 Inoue 等^[10]报道的 2 个具有 SRS 表型特征的 UPD(16)mat 病例,却表现为轻度智力障碍(IQ 分别为 51 和 67)。此外,极个别病例表现出自闭症、轻度语言或运动发育迟滞^[10,13,18]。

2.3 治疗与预后 16 号染色体三体嵌合体、BPD(16)、UPD(16)病例多为散发的病例报道。目前尚无大样本量的治疗与预后的评估研究。

2.3.1 围产期及新生儿期监测与治疗 16 号染色体三体嵌合体、BPD(16)、UPD(16)常合并 FGR、妊娠期高血压、子痫前期及早产等围产期并发症,因此,孕期应该通过胎儿医学医师和产科医师的评估与指导,做好高危产妇和胎儿的密切监测、管理与治疗。同时,16 号染色体三体嵌合体、BPD(16)、UPD(16)也与低出生体重儿及新生儿低 Apgar 评分相关,新生儿可能需要转诊至新生儿科监测及治疗。

2.3.2 生长 需转诊至儿科,进行生长水平及生长速度的监测、评估和治疗。

2.3.3 先天畸形的治疗 已报道的 16 号染色体三体嵌合体、BPD(16)、UPD(16)相关先天畸形表型异质性高,但是较常见的是心血管、骨骼及泌尿生殖系统等的发育异常,可转诊至相应专科进行药物和/或手术治疗。文献已报道的各种先天畸形并不是严重的致死致残畸形,出生后的医学干预及治疗或许可以极大地改善这类患者的生存及生活质量。

2.3.4 神经发育障碍性疾病 对于有发育迟滞证据的儿童,需早期进行适当的评估测试,并进行相关干预治疗;对于学龄期儿童,通过适当的神经心理学测试,有助于制订个性化教育计划。

2.4 实验室检查 如上所述,16 号染色体三体嵌合体、BPD(16)、UPD(16)病例通常不具有高度特异性表型,一般不进行靶向性产前检测,但是临床上对于非整倍体无创筛查阳性(16 号染色体数目异常)但产前样本(绒毛、羊水或脐血)核型分析、FISH、多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification,MLPA)或实时荧光定量 PCR 结果为阴性或提示 16 号染色体三体嵌合体时,尤其是胎儿超声提示 FGR、胎儿心血管、骨骼、泌尿生殖系统结构畸形或胎盘功能不全等情况,应考虑采用进行 UPD(16)检测。

2.5 再发风险评估及遗传咨询意见 UPD(16)的形成与 16 号染色体三体密切相关。UPD(16)的形成机制主要包括:三体自救、配子互补、单体自救和有丝分裂不分离。16 号染色体三体嵌合体、BPD(16)、UPD(16)可能的机制是单体自救和有丝分裂不分离(合子后可以形成三体的合子),可以排除其他类型机制(单体自救和配子互补一般不产生嵌合体,也不会形成三体的合子)。

16 号染色体三体嵌合体、BPD(16)、UPD(16)的再发风险评估还需考虑 UPD(16)的形式。①16 号染色体完全性 UPD:先证者的亲代染色体一般为正常核型。因为完全性 UPD(16)主要是合子后的三体或单体自救机制导致,通常为新发的,再发风险非常低。②16 号染色体片段性 UPD:若先证者的亲代染色体为正常核型,则再发风险较低;若先证者的亲代携带 16 号标记染色体或累及 16 号染色体的易位或倒位,则需要根据染色体异常的类型进行再发风险的评估。

参考文献

- [1] MARTIN J, HAN C, GORDON LA, et al. The sequence and analysis of duplication-rich human chromosome 16[J]. *Nature*, 2004, 432(7020):988-994.
- [2] SCOTT F, BONIFACIO M, SANDOW R, et al. Rare autosomal trisomies: Important and not so rare[J]. *Prenat Diagn*, 2018, 38(10):765-771.
- [3] HASSOLD T, ABRUZZO M, ADKINS K, et al. Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology[J]. *Environ Mol Mutagen*, 1996, 28(3):167-175.
- [4] WOLSTENHOLME J. An audit of trisomy 16 in man[J]. *Prenat Diagn*, 1995, 15(2):109-121.
- [5] HASSOLD T, MERRILL M, ADKINS K, et al. Recombination and maternal age-dependent nondisjunction: molecular studies of trisomy 16 [J]. *Am J Hum Genet*, 1995, 57(4):867-874.
- [6] SAHOO T, DZIDIC N, STRECKER MN, et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges[J]. *Genet Med*, 2017, 19(1):83-89.
- [7] LIN SB, XIE YJ, CHEN Z, et al. Improved assay performance of single nucleotide polymorphism array over conventional karyotyping in analyzing products of conception [J]. *J Chin*

- Med Assoc, 2015, 78(7):408-413.
- [8] KOTZOT D, UTERMANN G. Uniparental disomy (UPD) other than 15: phenotypes and bibliography updated[J]. Am J Med Genet A, 2005, 136(3):287-305.
- [9] SCHULZE KV, SZAFRANSKI P, LESMANA H, et al. Novel parent-of-origin-specific differentially methylated loci on chromosome 16[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1):60.
- [10] INOUE T, YAGASAKI H, NISHIOKA J, et al. Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown aetiology[J]. J Med Genet, 2019, 56(6):413-418.
- [11] AZZI S, SALEM J, THIBAUD N, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome[J]. J Med Genet, 2015, 52(7):446-453.
- [12] MALVESTITI F, AGRATI C, GRIMI B, et al. Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis [J]. Prenat Diagn, 2015, 35(11):1117-1127.
- [13] SCHEUVENS R, BEGEMANN M, SOELLNER L, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 16 [upd(16)mat]: clinical features are rather caused by (hidden) trisomy 16 mosaicism than by upd(16)mat itself[J]. Clin Genet, 2017, 92(1):45-51.
- [14] GRATI FR, FERREIRA J, BENN P, et al. Outcomes in pregnancies with a confined placental mosaicism and implications for prenatal screening using cell-free DNA[J]. Genet Med, 2020, 22(2):309-316.
- [15] Sparks TN, Thao K and Norton ME. Mosaic trisomy 16: what are the obstetric and long-term childhood outcomes? [J]. Genet Med, 2017, 19(10):1164-1170.
- [16] WANG H, LUO C, LIU Y, et al. UPD16 itself is not a cause of intrauterine growth restriction [J]. Fetal Pediatr Pathol, 2018, 37(6):452-464.
- [17] VAN OPSTAL D, DIDERICH KEM, JOOSTEN M, et al. Unexpected finding of uniparental disomy mosaicism in term placentas: Is it a common feature in trisomic placentas? [J]. Prenat Diagn, 2018, 38(12):911-919.
- [18] ROBERSON ED, PEVSNER J. Visualization of shared genomic regions and meiotic recombination in high-density SNP data [J]. PLoS One, 2009, 4(8):e6711.

(收稿日期:2020-10-15)

编辑:熊诗诣