

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПЛЕЙОТРОПИЯ ГЕНОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В CNV У СПОНТАННЫХ АБОРТУСОВ ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. А. А. Кашеварова¹, *, Н. А. Скрябин¹, Т. В. Никитина¹, М. Е. Лопаткина¹,
Е. А. Саженова¹, Д. И. Жигалина¹, Р. Р. Савченко¹, И. Н. Лебедев¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

*e-mail: anna.kashevarova@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 07.05.2019 г.

После доработки 21.05.2019 г.

Принята к публикации 30.05.2019 г.

С помощью микроматричного хромосомного анализа исследованы 52 образца плацентарных тканей спонтанных абортусов человека первого триместра беременности. Выявлены 120 вариаций числа копий участков ДНК (CNV), затрагивающих один или несколько генов (всего 427 генов). С использованием биоинформационного алгоритма анализа обогащения при применении онтологии “Фенотип млекопитающих” все гены были разделены на 183 категории ($p \leq 0.05$). Категория “Эмбриогенез” включала 22 гена: *AIP*, *BMP4*, *BMP5*, *CDKN1C*, *EXT1*, *GAB1*, *H19*, *HOXD13*, *IGF2*, *KIT*, *LDHA*, *NKX2-5*, *NRK*, *PEG3*, *PHLDA2*, *SMCHD1*, *SMN1*, *TBX3*, *TGIF1*, *TH*, *TLX2*, *TRRAP*. Рассмотрены функции каждого из приведенных генов и патологические состояния, ассоциированные с мутациями в них; высказана гипотеза о плейотропном эффекте генов, вовлеченных в CNV у спонтанных абортусов.

Ключевые слова: вариации числа копий участков ДНК (CNV), плейотропия, спонтанные абортусы.

DOI: 10.1134/S0016675819100060

Вариации числа копий участков ДНК (Copy Number Variation, CNV) – фрагменты ДНК размером более 1000 пн, по числу копий отличающиеся от референсного генома [1]. С развитием высоко-разрешающих технологий (матричная сравнительная геномная гибридизация (array Comparative Genomic Hybridization, aCGH), массовое параллельное секвенирование (Massively Parallel Sequencing, MPS)) размер выявляемых CNV значительно уменьшился; они могут быть не только протяженными, включая несколько генов, но и моногенными, затрагивая отдельные экзоны и/или интроны. В связи с этим в настоящее время минимальный размер CNV считается от 50 пн [2]. Вариации числа копий участков ДНК не только вносят вклад в генетическое разнообразие наряду с однонуклеотидными полиморфными вариантами (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), но и обуславливают развитие различных заболеваний: рак, сердечно-сосудистые, аутоиммунные и нейрорепродуктивные патологии, включая расстройства аутистического спектра (РАС, Autism Spectrum Disorder, ASD) и шизофрению.

На 2019-й год опубликовано чуть более двух десятков работ, посвященных поиску патогенетически значимых CNV у более 3000 внутриутробно

погибших зародышей человека первого триместра беременности [3–21]. Первые исследования с использованием микрочипов низкого разрешения выявляли CNV у 1–13% ранних выкидышей [3, 6, 8, 9]. В более поздних исследованиях с помощью чипов более высокого разрешения было показано, что около 1.6% зародышей с эуплоидным кариотипом имеют клинически значимые рекуррентные CNV (ассоциированные с известными микроделеционными и микродупликационными синдромами, патологическими фенотипами со сниженной пенетрантностью). В то же время установлено, что от 1 до 40% спорадических и привычных эуплоидных выкидышей имеют редкие CNV с неясной клинической значимостью [11, 12, 15, 17–19].

До недавнего времени все внимание было сфокусировано на изучении таких редких вариаций при нарушении эмбрионального развития, не обнаруженных у здоровых индивидов. В то же время было показано, что частые полиморфные CNV богаты генами, экспрессирующимися в плаценте. Так, например, была обнаружена амплификация в области 5p13.3 размером 61.6 тпн, встречающаяся с частотой 6.6–7.5% среди женщин с привычным невынашиванием беременности, по сравнению с 0.7–1.2% в группе условно здоровых лиц из

Базы данных геномных вариантов (Database of Genomic Variants, DGV) [22]. Данная CNV включает гены *PDZD2* и *GOLPH3*, главным образом экспрессирующиеся в плаценте. Продукт гена *PDZD2* принадлежит к семейству белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала, и расположен на эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР). Ген *GOLPH3* кодирует белок комплекса Гольджи, участвующего в транспорте белков ЭПР.

При проведении полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) установлено, что многие локусы в геноме человека содержат варианты, ассоциированные с перекрестными фенотипическими ассоциациями. По данным разных авторов, перекрестные фенотипические ассоциации отмечены для 4.6–70% SNP [23, 24]. Перекрестные фенотипические ассоциации указывают на то, что перечисленные патологии имеют общие патогенетические пути и подчеркивают значимость плейотропии в заболеваниях человека. Несомненно плейотропное действие генов может иметь место также при нарушении эмбрионального развития и заболеваниях, проявляющихся в постнатальном периоде жизни человека. Так, Rajcan-Separovich с соавт. впервые описали CNV, затрагивающие гены *TIMP2* и *CTNNA3*, являющиеся импринтированными и экспрессирующиеся в плаценте [11]. Интересно, что мутации в гене *CTNNA3* также ассоциированы с отклонениями в нейропсихическом развитии [25].

Целью данного исследования было идентифицировать гены, ассоциированные с течением эмбрионального развития, и описать их возможный плейотропный эффект.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы 52 образца плацентарных тканей спонтанных абортусов первого триместра беременности. Все спонтанные абортусы имели нормальный кариотип, установленный в ходе стандартного метафазного анализа. Срок беременности, определенный по дате последней менструации, варьировал от 6 до 16.1 нед. (среднее значение 9.5 ± 2.7 нед.), а по данным ультразвукового обследования беременных женщин – от 3.5 до 12 нед. (среднее значение 6.4 ± 2.2 нед.). В контрольную группу включены девять образцов внезародышевых тканей медицинских абортусов (МА) первого триместра беременности.

ДНК для молекулярно-цитогенетического анализа выделяли с использованием стандартного протокола фенол-хлороформной экстракции. В качестве контрольного образца для проведения конкурентной сравнительной геномной гибридизации использовалась контрольная ДНК (#5190–3796, Human Reference DNA; Agilent

Technologies, США). Мечение обеих геномных ДНК-библиотек (анализируемой и контрольной) проводилось с использованием набора SureTag Complete DNA Labeling Kit в соответствии с протоколом производителя (Agilent Technologies). Гибридизацию проводили на ДНК-микрочипах высокого разрешения SurePrint G3 Human Genome CGH+SNP Microarray Kit, 4×180 К или SurePrint G3 Human CGH Microarray Kit, 4×180 К также в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем (Agilent Technologies). В структуру микрочипа CGH+SNP входят 110 712 олигонуклеотидных ДНК-мишеней и 59 647 однонуклеотидных полиморфных вариантов. Средняя разрешающая возможность микрочипа составляет 25.3 тпн. В структуру CGH-микрочипа входят 170 334 ДНК-мишени, а среднее расстояние между пробами составляет 13 тпн.

Детекция гибридизационных сигналов была проведена на сканере SureScan Microarray Scanner (Agilent Technologies). Сканированные изображения были обработаны с помощью программы Feature Extraction, v. 3.0.2.11 (Agilent Technologies). Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения CytoGenomics v. 3.0.2.11 (Agilent Technologies).

Для исключения полиморфных CNV использовали DGV [26]. Полиморфными были определены те вариации, которые полностью или более 50% перекрывались с CNV, каталогизированными в DGV, совпадали с ними по типу (делеция или дупликация) и неоднократно регистрировались у здоровых индивидов. Информация о функциях генов была получена из web-ресурса Gene [27], базы OMIM [28] и данных литературы. Координаты CNV использованы в 19-й версии генома (GRCh37/hg19). Анализ обогащения для генов был проведен с использованием ресурса Enrichr и онтологии “Фенотип млекопитающих” [29]. Результаты анализа обогащения считались значимыми при $p \leq 0.05$.

Исследование выполнено на базе Центра коллективного пользования “Медицинская геномика” с использованием ресурсов биологической коллекции “Биобанк населения Северной Евразии” НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Широкогеномный анализ с использованием высокоразрешающих микрочипов Agilent Technologies 180K был проведен в общей сложности для 52 образцов плацентарных тканей спонтанных абортусов (СА) человека первого триместра беременности. В одном случае была идентифицирована крупная делеция области 4p16.3–p15.2 размером 26.7 млн пн. Поскольку очевидно, что данная хромосомная мутация является патогенной для эмбрионального развития вследствие своего

размера и большого числа вовлеченных генов, этот эмбрион был исключен из дальнейшего анализа. Таким образом, всего в работу включен 51 образец.

В качестве контрольной группы были исследованы девять образцов внезародышевых тканей медицинских абортусов первого триместра беременности. После исключения полиморфных вариантов, присутствующих в контрольной ДНК, осталось 13 CNV, содержащих гены. Данные вариации в большинстве своем, согласно базе DGV, широко представлены среди здоровых индивидов. Размер выявленных CNV варьировал от 0.2 до 730 тпн. Соотношение микродупликаций и микроделеций составило 9 : 4.

Далее из всех CNV, обнаруженных в 51 образце внезародышевых тканей СА, были также исключены полиморфные варианты контрольной ДНК, вариации, выявленные у МА, а также полиморфные варианты, представленные в DGV. Всего в оставшихся 26 образцах выявлены 120 CNV размером от 1 тпн до 5 млн пн, затрагивающих один или несколько генов, аннотированных в базе Ref-Seq (Приложение, табл. 1). В общей сложности в состав идентифицированных CNV было вовлечено 427 генов (Приложение, табл. 2). Для данных генов проведен анализ обогащения с использованием ресурса Enrichr и онтологии “Фенотип млекопитающих”, включающей наблюдаемые морфологические, физиологические и другие характеристики млекопитающих, проявляющиеся в процессе пренатального и постнатального развития. С уровнем значимости $p \leq 0.05$ получены 183 категории. Категория “Эмбриогенез” включала 22 гена: *AIP, BMP4, BMP5, CDKN1C, EXT1, GAB1, H19, HOXD13, IGF2, KIT, LDHA, NKX2-5, NRK, PEG3, PHLDA2, SMCHD1, SMN1, TBX3, TGIF1, TH, TLX2, TRRAP*. Информация о генах и нарушениях, обусловленных точковыми мутациями в данных генах или затрагивающими их структурными мутациями, представлены в табл. 1.

Таким образом, при проведении исследования с использованием молекулярно-генетических и биоинформационных подходов на материале спонтанных абортусов человека первого триместра беременности получен список 22 генов, потенциально имеющих отношение как к нарушению эмбрионального развития, так и к различным заболеваниям в постнатальном периоде. Примечательно, что до настоящего времени в литературе не описано ни одной патогенной CNV, однозначно ассоциированной исключительно с эмбриональной летальностью. Выявляемый спектр CNV у внутриутробно погибших зародышей достаточно широк, а повторяемость очень низкая. Лишь единичные CNV зафиксированы более одного раза в материале СА. Но даже, несмотря на это, например ген *CTNNA3*, ассоциированный Rajcan-Separovich с коллегами

с нарушением эмбриогенеза, также играет важную роль в регуляции активности мозга [11]. Микроделеция в данном гене была зафиксирована у плода с множественными пороками развития [73], а компаундная гетерозиготная делеция — у пациентов с расстройствами аутистического спектра [74].

При анализе полученных нами данных обращает на себя внимание тот факт, что каждый из указанных 22 генов, ассоциированных с эмбриогенезом, дополнительно связан с той или иной патологией в постнатальном периоде, при этом удивительно, что большая часть этих генов (59%) важна для нормального развития и функционирования центральной нервной системы (*AIP, BMP4, BMP5, GAB1, IGF2, LDHA, PEG3, PHLDA2, SMCHD1, SMN1, TGIF1, TH, TRRAP*). В связи с этим встает ряд вопросов. Почему один и тот же ген может приводить к нарушению эмбриогенеза и работы мозга? Вероятно, “гены мозга” — самая распространенная группа генов в геноме человека, и некоторым из этих генов эволюционно “пришлось” взять на себя функцию регуляции эмбриогенеза. Что обуславливает такие разные эффекты при нарушении функций одних и тех же генов? Тип мутации — точковая или структурная, в том числе связанная с изменением копийности (CNV)? Полярность CNV — микроделеция или микродупликация? Очевидно, что протяженные микроделеции и микродупликации могут иметь другие последствия, может быть более выраженные, затрагивая несколько дозозависимых генов. Моногенные CNV должны иметь эффект, близкий к точковым мутациям. Однако не стоит забывать, что в интронах генов могут располагаться регуляторные элементы, а, следовательно, патогенетические последствия могут отличаться от тех, что отмечены при точковых мутациях. Кроме того, дополнительно может иметь место позиционный эффект, когда наряду, например, с гаплонедостаточностью делетированного гена следующий за ним ген попадет под чужой промотор, и изменение его экспрессии будет давать дополнительный эффект. Известно, что микродупликации имеют, как правило, менее выраженные патологические последствия по сравнению с микроделециями в тех же областях. Однако в настоящем исследовании у СА в большинстве случаев зарегистрированы именно микродупликации. Несомненно, что некоторый вклад в наблюдаемый феномен онтогенетической плейотропии CNV могут вносить другие генетические и средовые факторы, которые зачастую выявить и учесть очень сложно.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 14-04-32047) и темы государственного задания НИИ медицинской генетики ФГБНУ “Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН” (номер го-

Таблица 1. Гены, вовлеченные в CNV у спонтанных абортусов, и фенотипические аномалии при мутациях в этих генах

Ген	Идентификатор	Продукт/функция	Фенотипические аномалии при мутации в гене, CNV, затрагивающей ген, или при аномальной экспрессии		Данное исследование*
			у мыши	у человека	
<i>AIP</i>	Gene ID 9049	Белок, взаимодействующий с арил-гидрокарбонным рецептором	Гомозиготная делеция: сниженный приток крови к голове и конечностям, пороки сердца и перикардиальный отек, эмбриональная гибель [44]	Делеция: аденома гипофиза [45, 46]	del11q13.2, 170 тпн (№ 76)
<i>VMR4</i>	Gene ID 652	Костный морфогенетический белок 4	Инсерции, делеции: нарушение эмбрионального развития, пороки сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной систем и др. Гомозиготная мутация: нарушение гаструляции и формирования мезодермы [47]	Делеция: плод с черепно-лицевыми аномалиями и полидактилией [48]. Регион ассоциирован с редким хромосомным синдромом, проявляющимся микрофтальмией/анофтальмией, аномалиями гипофиза, полидактилией/синдактилией, микрогнатией/ретрогнатией [49]	dup14q22.2, 2 и 9 тпн (№ 88 и 89)
<i>VMR5</i>	Gene ID 653	Костный морфогенетический белок 5	Гетерозиготная делеция: черепно-лицевые аномалии, нарушения роста и формы тела, аномалии вестibuлярного аппарата (Gene ID 653)	—	dupбр12.1, 1.091 млн пн (№ 45)
<i>CDKN1C</i>	Gene ID 1028	Ингибитор циклин-зависимой киназы, опухолевый супрессор	Инсерции, делеции: заболевания сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной, мочевыделительной, дыхательной, репродуктивной систем, неврологические проблемы, нарушение поведения, задержка эмбрионального развития, аномальная морфология плаценты [50, 51]	Мутации, делеции: синдромы Видеманна–Беквига (OMIM 130650) и IMAGE (Intrauterine growth retardation, Metaphyscal dysplasia, Adrenal hypoplasia congenital, and Genital anomalies, OMIM 614732), внутриутробная гибель [52]	dup1p15.5-p15.4, 2.535 млн пн (№ 81)

Таблица 1. Продолжение

Ген	Идентификатор	Продукт/функция	Фенотипические аномалии при мутации в гене, CNV, затрагивающей ген, или при аномальной экспрессии		Данное исследование*
			у мыши	у человека	
<i>EXT1</i>	OMIM 608177	Экзостотин-гликозилтрансфераза 1, входящая в состав комплекса, катализирующего полимеризацию гепарансульфата. Данный комплекс участвует в регуляции дифференцировки хондроцитов, оссификации и апоптоза [30]	Инсерции, делеции: нарушение гастрюляции, аномалии внезародышевых тканей, задержка эмбрионального развития [54]	Мутации, делеции: множественные остеохондромы [53]	dup8q24.11, 25 тпн (№ 62)
<i>GAB1</i>	Gene ID 2549	Белок, участвующий в регуляции клеточного роста, трансформации и апоптоза; входит в состав возбуждающего нейрон-специфического SHP2-ERK сигнального пути, регулирующего пластичность синапсов и память [31]	Мутации: аномалии сердечно-сосудистой системы, плаценты, задержка эмбрионального развития, эмбриональная гибель [55]	—	dup4q31.21, 767 тпн (№ 33)
<i>H19</i>	OMIM 103280	Длинная некодирующая РНК, которая экспрессируется только с материнского аллеля; в хорione спонтанных абортусов человека (6–10 нед. беременности) экспрессия <i>H19</i> на уровне мРНК и белка снижена, по сравнению с медицинскими абортусами. Сниженная экспрессия <i>H19</i> коррелировала со способностью клеток линии HTR-8, нокаутированных по гену <i>H19</i> , к адгезии и инвазии [32]	—	Мутации: синдромы Видеманна–Беквита (OMIM 130650), Рассела–Сильвера (OMIM 180860) и опухоль Вильмса, тип 2 (OMIM 194071) [56, 57]	dup 11p15.5, 174 тпн (№ 80)
<i>HOXD13</i>	OMIM 142989	Главный регулятор морфогенеза скелета конечностей	—	Мутации: брахидактилия, синдактилия, тип 4 и синполидактилия 1 [58, 59]	dup2q31.1, 353 тпн (№ 16 и 18)

Таблица 1. Продолжение

Ген	Идентификатор	Продукт/функция	Фенотипические аномалии при мутации в гене, CNV, затрагивающей ген, или при аномальной экспрессии		Данное исследование*
			у мыши	у человека	
<i>IGF2</i>	OMIM 147470	Белок, участвующий в регуляции клеточной пролиферации, роста, миграции, дифференцировки и выживания	–	Дупликация на опловской хромосоме: опухоль Вильмса [60]	dup11p15.5, 174 тпн (№ 80)
<i>KIT</i>	Gene ID 3815	Рецептор для трансмембранной тирозинкиназы	Мутации: аномалии репродуктивной, кровеносной, иммунной и других систем, нарушение пигментации, эмбриональная гибель (MGI 96677)	Мутации: рак, кожный и системный мастоцитоз, пиебаллизм (OMIM 164920) [61]	dup4q12, 129 тпн (№ 31)
<i>LDHA</i>	OMIM 150000	Субъединица А лактатдегидрогеназы, катализирующей превращение лактата в пируват. Лактаг является важным “клеточным топливом”, включая нервные клетки гиппокампа. Он вовлечен в такие сложные процессы, как формирование памяти и защита нейронов [33]. Показано, что экспрессия данного гена в клетках кумулюса может являться потенциальным маркером жизнеспособности эмбриона [34]	–	Мутации: болезнь накопления гликогена, тип XI (OMIM 612933)	dup11p15.1, 46 тпн (№ 78)
<i>МКХ2-5</i>	OMIM 600584	Белок ассоциирован с порочками сердца (OMIM 600584), необходим для выживания эмбрионов мышей далее 12.5 дня эмбриогенеза, поскольку он регулирует экспрессию генов, важных для морфогенеза и сокращения сердца [35]	–	–	dup5q35.1, 1 тпн (№ 40)

Таблица 1. Продолжение

Ген	Идентификатор	Продукт/функция	Фенотипические аномалии при мутации в гене, CNV, затрагивающей ген, или при аномальной экспрессии		Данное исследование*
			у мыши	у человека	
<i>NRK</i>	OMIM 300791	Белок NRK участвует в регуляции пролиферации трофобласта и правильного формирования плаценты [36]	—	Дупликация: низкорослость у мальчиков [62]	dupXq22.3, 1.38 млн пн (№ 119)
<i>PEG3</i>	OMIM 601483	Белок участвует в контроле роста плода и регуляции материнских инстинктов [37], подавляет транскрипцию <i>Msi1</i> и <i>Msi3</i> , влияя, таким образом, на уровень ацетилированного гистона H4K16ac в геноме во время эмбриогенеза. Полное отсутствие PEG3 приводит к повышению уровня H4K16ac в промоторах большого количества генов, включая гомеобоксные гены [38]. На мышях показано, что <i>Peg3</i> активно экспрессируется в гипоталамусе и в некоторых базальных структурах переднего мозга в эмбриогенезе и раннем постнатальном периоде и участвует в p53-зависимом пути апоптоза [39]	—	—	dup19q13.43, 2 тпн (№ 107)

Таблица 1. Продолжение

Ген	Идентификатор	Продукт/функция	Фенотипические аномалии при мутации в гене, CNV, затрагивающей ген, или при аномальной экспрессии		Данное исследование*
			у мыши	у человека	
<i>PHLDA2</i>	Gene ID 7262	Опухолевый супрессор. Данный ген экспрессируется в плаценте и печени и ассоциирован с такими болезнями человека, как синдром Вилеманна–Беквита, опухоль Вильмса, рабдомиосаркома и др. (Gene ID: 7262). В материале спонтанных абортусов, полученных от пар с привычным невынашиванием беременности, путем секвенирования РНК выявлена повышенная экспрессия <i>PHLDA2</i> [40]. Установлено, что экспрессия данного гена отличается у новорожденных с нейрорепродуктивными отклонениями (сниженная подвижность, асимметричные и неоптимальные рефлексы, признаки физиологического стресса и абстиненции), что указывает на значимость контроля экспрессии ряда импринтированных генов в плаценте для нервного развития [41]	—	—	dup11p15.5-p15.4, 2.535 млн пн (№ 81)
<i>SMCHD1</i>	Gene ID 23347	Хроматиновый белок, вовлеченный в эпигенетическую регуляцию активности ряда генов и X-инактивацию	Мутации: уменьшение объема морулы, количества бластомеров, формирования бластоцисты и хэтчинга, нарушение эмбриогенеза [63]	Мутации, делеции: синдром аринии и микрофтальмии Босма (OMIM 603457) и лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия 2 (OMIM 158901); нарушение интеллектуального развития [64]	dup18p11.32-p11.31, 5.154 млн пн (№ 99)

Таблица 1. Продолжение

Ген	Идентификатор	Продукт/функция	Фенотипические аномалии при мутации в гене, CNV, затрагивающей ген, или при аномальной экспрессии		Данное исследование*
			у мыши	у человека	
<i>SMN1</i>	Gene ID: 6606	Белки семейства SMN необходимы для сборки малых ядерных рибонуклеопротеиновых комплексов	Делеции: эмбриональная гибель [65]	Мутации в теломерной копии гена ассоциированы со спинальной мышечной атрофией, а в центромерной – не приводят к заболеванию. Центромерная копия может выступать модификатором болезни, обусловленной мутацией в теломерной копии гена. Гомозиготная делеция гена <i>SMN1</i> наблюдается примерно у 95% пациентов со спинальной мышечной атрофией, тогда как потеря гена <i>SMN2</i> не приводит к данному заболеванию [66]	dup5q13.2, 1.52 млн пн (№ 38)
<i>TBX3</i>	Gene ID 6926	Транскрипционный фактор	Мутации: летальные аритмии [67]	Гетерозиготные мутации, делеции: синдром, характеризующийся аномалиями нижних конечностей, гипоплазией молочных/апокринных желез и/или их дисфункцией, аномалиями зубов и гениталий (OMIM 181450); пороки конечностей и сердца [68]	dup12q24.21, 1.724 млн пн (№ 87)
<i>TGIF1</i>	Gene ID 7050	Гомеобоксный белок, выполняющий функцию регуляции транскрипции; может участвовать в передаче ядерных сигналов во время эмбриогенеза и в постнатальном периоде; является потенциальным регулятором дифференцировки трофобласта, а его дефицит ассоциирован с задержкой развития плода [42]	–	Мутации, микроделеции: голопроэнцефалия, тип 4 [69]	dup18p11.32-p11.31, 5.154 млн пн (№ 99)

Таблица 1. Окончание

Ген	Идентификатор	Продукт/функция	Фенотипические аномалии при мутации в гене, CNV, затрагивающей ген, или при аномальной экспрессии		Данное исследование*
			у мыши	у человека	
<i>TH</i>	Gene ID 7054	Фермент, участвующий в конверсии тирозина в дофамин; данный белок ограничивает скорость синтеза катехоламинов, играя важную роль в функционировании адренергических нейронов	–	Мутации: аутосомно-рецессивный синдром Сегавы (OMIM 605407), являющийся неврологическим заболеванием. В литературе описаны три семьи с однородительской изодисомией локуса TH01 тирозингидроксилазы, у которых диагностированы морфологические изменения ворсин хоридона и клинические проявления, сходные с истинным пузырным заносом [70]	dup11p15.5, 2.535 млн ппн (№ 81)
<i>TLX2</i>	Gene ID: 3196	Белок принадлежит к семейству орфанных гомеобокс-содержащих транскрипционных факторов; нарушение его функции приводит к аномалиям гастроляции и ранней эмбриональной гибели мышей [43]	–	Мутации: желудочно-кишечные формы рака	dup2p13.1, 156 тпн (№ 11)
<i>TRRAP</i>	Gene ID: 8295	Белок, входящий в состав многих гистонацетилтрансферазных комплексов и участвующий в регуляции транскрипции и репарации ДНК	Гомозиготная мутация: гибель на стадии до имплантации вследствие блокировки пролиферации бластоцисты [71]	Мутации: некоторые формы рака, включая глиобластому; аутизм и синдромальные интеллектуальные нарушения [72]	dup7q22.1, 103 тпн (№ 57)

* В скобках даны номера в Приложении, табл. 1.

сударственного учета НИОКТР АААА-А19-119020890005-5).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kearney H.M., Thorland E.C., Brown K.K. et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants // *Genet. Med.* 2011. V. 13. № 7. P. 680–685. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182217a3a>
2. Capalbo A., Rienzi L., Ubaldi F.M. Diagnosis and clinical management of duplications and deletions // *Fertil. Steril.* 2017. V. 107. № 1. P. 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.002>
3. Schaeffer A.J., Chung J., Heretis K. et al. Comparative genomic hybridization—array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. № 6. P. 1168–1174. <https://doi.org/10.1086/421250>
4. Benkhalifa M., Kasakyan S., Clement P. et al. Array comparative genomic hybridization profiling of first-trimester spontaneous abortions that fail to grow *in vitro* // *Prenat. Diagn.* 2005. V. 25. № 10. P. 894–900. <https://doi.org/10.1002/pd.1230>
5. Ballif B.C., Kashork C.D., Saleki R. et al. Detecting sex chromosome anomalies and common triploidies in products of conception by array-based comparative genomic hybridization // *Prenat. Diagn.* 2006. V. 26. № 4. P. 333–339. <https://doi.org/10.1002/pd.1411>
6. Shimokawa O., Harada N., Miyake N. et al. Array comparative genomic hybridization analysis in first-trimester spontaneous abortions with ‘normal’ karyotypes // *Am. J. Med. Genet.* 2006. V. 140. № 18. P. 1931–1935. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31421>
7. Zhang Y.X., Zhang Y.P., Gu Y. et al. Genetic analysis of first-trimester miscarriages with a combination of cytogenetic karyotyping, microsatellite genotyping and arrayCGH // *Clin. Genet.* 2009. V. 75. № 2. P. 133–140. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01131.x>
8. Robberecht C., Schuddinck V., Fryns J.P., Vermeesch J.R. Diagnosis of miscarriages by molecular karyotyping: benefits and pitfalls // *Genet. Med.* 2009. V. 11. № 9. P. 646–654. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181abc92a>
9. Menten B., Swerts K., Delle Chiaie B. et al. Array comparative genomic hybridization and flow cytometry analysis of spontaneous abortions and mors *in utero* samples // *BMC Med. Genet.* 2009. V. 10. P. 89–93. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-89>
10. Warren J.E., Turok D.K., Maxwell T.M. et al. Array comparative genomic hybridization for genetic evaluation of fetal loss between 10 and 20 weeks of gestation // *Obstet. Gynecol.* 2009. V. 114. № 5. P. 1093–1102. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181bc6ab0>
11. Rajcan-Separovic E., Diego-Alvarez D., Robinson W.P. et al. Identification of copy number variants in miscarriages from couples with idiopathic recurrent pregnancy loss // *Hum. Reprod.* 2010. V. 25. № 11. P. 2913–2922. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq202>
12. Rajcan-Separovic E., Qiao Y., Tyson C. et al. Genomic changes detected by array CGH in human embryos with developmental defects // *Mol. Hum. Reprod.* 2010. V. 16. № 2. P. 125–134. <https://doi.org/10.1093/molehr/gap083>
13. Lathi R.B., Massie J.A., Loring M. et al. Informatics enhanced SNP microarray analysis of 30 miscarriage samples compared to routine cytogenetics // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 3. e31282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031282>
14. Gao J., Liu C., Yao F. et al. Array-based comparative genomic hybridization is more informative than conventional karyotyping and fluorescence *in situ* hybridization in the analysis of first-trimester spontaneous abortion // *Mol. Cytogenet.* 2012. V. 5. № 1:33. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-5-33>
15. Robberecht C., Pexsters A., Deprest J. et al. Cytogenetic and morphological analysis of early products of conception following hystero-embryoscopy from couples with recurrent pregnancy loss // *Prenat. Diagn.* 2012. V. 32. № 10. P. 933–942. <https://doi.org/10.1002/pd.3936>
16. Лебедев И.Н., Кашеварова А.А., Скрябин Н.А. и др. Матричная сравнительная геномная гибридизация (array-CGH) в диагностике хромосомного дисбаланса и CNV-полиморфизма при анэмбрионии // *Журн. акушерства и женских болезней.* 2013. Т. LXII. № 2. С. 117–125.
17. Viaggi C.D., Cavani S., Malacarne M. et al. First-trimester euploid miscarriages analysed by array-CGH // *J. Appl. Genet.* 2013. V. 54. № 3. P. 353–359. <https://doi.org/10.1007/s13353-013-0157-x>
18. Bug S., Solfrank B., Schmitz F. et al. Diagnostic utility of novel combined arrays for genome-wide simultaneous detection of aneuploidy and uniparental isodisomy in losses of pregnancy // *Mol. Cytogenet.* 2014. V. 7: 43. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-7-43>
19. Levy B., Sigurjonsson S., Pettersen B. et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis // *Obstet. Gynecol.* 2014. V. 124. P. 202–209. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000325>
20. Bagheri H., Mercier E., Qiao Y. et al. Genomic characteristics of miscarriage copy number variants // *Mol. Hum. Reprod.* 2015. V. 21. № 8. P. 655–661. <https://doi.org/10.1093/molehr/gav030>
21. Kasak L., Rull K., Söber S., Laan M. Copy number variation profile in the placental and parental genomes of recur-

- rent pregnancy loss families // *Sci. Rep.* 2017. V. 7: 45327. <https://doi.org/10.1038/srep45327>
22. Nagirnaja L., Palta P., Kasak L. et al. Structural genomic variation as risk factor for idiopathic recurrent miscarriage // *Hum. Mutat.* 2014. V. 35. № 8. P. 972–982. <https://doi.org/10.1002/humu.22589>
 23. Sivakumaran S., Agakov F., Theodoratou E. et al. Abundant pleiotropy in human complex diseases and traits // *Am. J. Hum. Genet.* 2011. V. 89. № 5. P. 607–618. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.10.004>
 24. Solovieff N., Cotsapas C., Lee P.H. et al. Pleiotropy in complex traits: challenges and strategies // *Nat. Rev. Genet.* 2013. V. 14. № 7. P. 483–495. <https://doi.org/10.1038/nrg3461>
 25. Chiarella S.E., Rabin E.E., Ostilla L.A. et al. aT-catenin: A developmentally dispensable, disease-linked member of the a-catenin family // *Tissue Barriers.* 2018. V. 6. № 2. e1463896. <https://doi.org/10.1080/21688370.2018.1463896>
 26. Database of Genomic Variants, DGV. <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>.
 27. NCBI. Gene. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>.
 28. OMIM. <https://www.omim.org/>.
 29. Enrichr. <http://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr/#>.
 30. Heinritz W., Hüffmeier U., Strenge S. et al. New mutations of *EXT1* and *EXT2* genes in German patients with multiple osteochondromas // *Ann. Hum. Genet.* 2009. V. 73. P. 283–291. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00508.x>
 31. Ryu H.H., Kim T., Kim J.W. et al. Excitatory neuron-specific SHP2-ERK signaling network regulates synaptic plasticity and memory // *Sci. Signal.* 2019. V. 12. № 571; pii eaau5755. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aau5755>
 32. He D., Zeng H., Chen J. et al. H19 regulates trophoblastic spheroid adhesion by competitively binding to let-7 // *Reproduction.* 2019. V. 157. № 5. P. 423–430. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0339>
 33. Proia P., Di Liegro C.M., Schiera G. et al. Lactate as a metabolite and a regulator in the central nervous system // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 9: 1450. <https://doi.org/10.3390/ijms17091450>
 34. Hammond E.R., Stewart B., Peek J.C. et al. Assessing embryo quality by combining non-invasive markers: early time-lapse parameters reflect gene expression in associated cumulus cells // *Hum. Reprod.* 2015. V. 30. № 8. P. 1850–1860. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev121>
 35. Terada R., Warren S., Lu J.T. et al. Ablation of Nkx2-5 at mid-embryonic stage results in premature lethality and cardiac malformation // *Cardiovasc. Res.* 2011. V. 91. № 2. P. 289–299. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr037>
 36. Morioka Y., Nam J.M., Ohashi T. Nik-related kinase regulates trophoblast proliferation and placental development by modulating AKT phosphorylation // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 2. e0171503. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171503>
 37. Frey W.D., Kim J. Tissue-specific contributions of paternally expressed gene 3 in lactation and maternal care of *Mus musculus* // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 12. e0144459. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144459>
 38. Ye A., Kim H., Kim J. PEG3 control on the mammalian MSL complex // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 6. e0178363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178363>
 39. Broad K.D., Curley J.P., Keverne E.B. Increased apoptosis during neonatal brain development underlies the adult behavioral deficits seen in mice lacking a functional paternally expressed gene 3 (*Peg3*) // *Dev. Neurobiol.* 2009. V. 69. № 5. P. 314–325. <https://doi.org/10.1002/dneu.20702>
 40. Söber S., Rull K., Reiman M. et al. RNA sequencing of chorionic villi from recurrent pregnancy loss patients reveals impaired function of basic nuclear and cellular machinery // *Sci. Rep.* 2016. V. 6: 38439. <https://doi.org/10.1038/srep38439>
 41. Green B.B., Kappil M., Lambertini L. et al. Expression of imprinted genes in placenta is associated with infant neurobehavioral development // *Epigenetics.* 2015. V. 10. № 9. P. 834–841. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1073880>
 42. Pathirage N.A., Cocquebert M., Sadovsky Y. et al. Homeobox gene transforming growth factor β -induced factor-1 (*TGIF-1*) is a regulator of villous trophoblast differentiation and its expression is increased in human idiopathic fetal growth restriction // *Mol. Hum. Reprod.* 2013. V. 19. № 10. P. 665–675. <https://doi.org/10.1093/molehr/gat042>
 43. Tang S.J., Hoodless P.A., Lu Z. et al. The *Tlx-2* homeobox gene is a downstream target of BMP signalling and is required for mouse mesoderm development // *Development.* 1998. V. 125. № 10. P. 1877–1887.
 44. Lin B.C., Sullivan R., Lee Y. et al. Deletion of the aryl hydrocarbon receptor-associated protein 9 leads to cardiac malformation and embryonic lethality // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 49. P. 35924–35932. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705471200>
 45. Chen B., Liu P., Hujber E.J. et al. AIP limits neurotransmitter release by inhibiting calcium bursts from the ryanodine receptor // *Nat. Commun.* 2017. V. 8 № 1: 1380. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01704-z>
 46. Georgitsi M., Heliövaara E., Paschke R. et al. Large genomic deletions in *AIP* in pituitary adenoma predisposition // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 93. № 10. P. 4146–4151. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1003>
 47. Winnier G., Blessing M., Labosky P.A., Hogan B.L. Bone morphogenetic protein-4 is required for mesoderm formation and patterning in the mouse // *Genes Dev.* 1995. V. 9. № 17. P. 2105–2116.
 48. Capkova P., Santava A., Markova I. et al. Haploinsufficiency of *BMP4* and *OTX2* in the foetus with an abnormal facial profile detected in the first trimester of pregnancy // *Mol. Cytogenet.* 2017. V. 10: 47. <https://doi.org/10.1186/s13039-017-0351-3>
 49. Nolen L.D., Amor D., Haywood A. et al. Deletion at 14q22-23 indicates a contiguous gene syndrome comprising anophthalmia, pituitary hypoplasia, and ear anomalies // *Am. J. Med. Genet A.* 2006. V. 140. № 16. P. 1711–1718. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31335>
 50. Takahashi K., Nakayama K., Nakayama K. Mice lacking a CDK inhibitor, p57Kip2, exhibit skeletal abnormalities and growth retardation // *J. Biochem.* 2000. V. 127. № 1. P. 73–83.

51. Zhang P., Liégeois N.J., Wong C. et al. Altered cell differentiation and proliferation in mice lacking p57KIP2 indicates a role in Beckwith–Wiedemann syndrome // *Nature*. 1997. V. 387. № 6629. P. 151–158. <https://doi.org/10.1038/387151a0>
52. De Crescenzo A., Sparago A., Cerrato F. et al. Paternal deletion of the 11p15.5 centromeric-imprinting control region is associated with alteration of imprinted gene expression and recurrent severe intrauterine growth restriction // *J. Med. Genet.* 2013. V. 50. № 2. P. 99–103. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101352>
53. Zhuang L., Gerber S.D., Kuchen S. et al. Deletion of exon 8 from the *EXT1* gene causes multiple osteochondromas (MO) in a family with three affected members // *Springerplus*. 2016. V. 5: 71. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1695-6>
54. Lin X., Wei G., Shi Z. et al. Disruption of gastrulation and heparan sulfate biosynthesis in *EXT1*-deficient mice // *Dev. Biol.* 2000. V. 224. № 2. P. 299–311. <https://doi.org/10.1006/dbio.2000.9798>
55. Itoh M., Yoshida Y., Nishida K. et al. Role of *Gab1* in heart, placenta, and skin development and growth factor- and cytokine-induced extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase activation // *Mol. Cell Biol.* 2000. V. 20. № 10. P. 3695–3704.
56. Fryssira H., Amenta S., Kanber D. et al. A novel large deletion of the ICR1 region including *H19* and putative enhancer elements // *BMC Med. Genet.* 2015. V. 16: 30. <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0173-2>
57. Grankov K., Poole R.L., Hahnemann J.M. et al. Deletions and rearrangements of the H19/IGF2 enhancer region in patients with Silver–Russell syndrome and growth retardation // *J. Med. Genet.* 2011. V. 48. № 5. P. 308–311. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.086504>
58. Radhakrishnan P., Nayak S.S., Pai M.V. et al. Occurrence of synpolydactyly and omphalocele in a fetus with a *HOXD13* mutation // *J. Pediatr. Genet.* 2017. V. 6. № 3. P. 194–197. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602142>
59. Goodman F., Giovannucci-Uzielli M.L., Hall C. et al. Deletions in *HOXD13* segregate with an identical, novel foot malformation in two unrelated families // *Am. J. Hum. Genet.* 1998. V. 63. № 4. P. 992–1000. <https://doi.org/10.1086/302070>
60. Haruta M., Arai Y., Sugawara W. et al. Duplication of paternal *IGF2* or loss of maternal *IGF2* imprinting occurs in half of Wilms tumors with various structural WT1 abnormalities // *Genes Chromosomes Cancer*. 2008. V. 47. № 8. P. 712–727. <https://doi.org/10.1002/gcc.20572>
61. Quek R., Farid M., Kanjanapan Y. et al. Prognostic significance of *KIT* exon 11 deletion mutation in intermediate-risk gastrointestinal stromal tumor // *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2017. V. 13. № 3. P. 115–124. <https://doi.org/10.1111/ajco.12603>
62. Wit J.M., van Duyvenvoorde H.A., van Klinken J.B. et al. Copy number variants in short children born small for gestational age // *Horm. Res. Paediatr.* 2014. V. 82. № 5. P. 310–318. <https://doi.org/10.1159/000367712>
63. Midic U., Vincent K.A., Wang K. et al. Novel key roles for structural maintenance of chromosome flexible domain containing 1 (*Smchd1*) during preimplantation mouse development // *Mol. Reprod. Dev.* 2018. V. 85. № 7. P. 635–648. <https://doi.org/10.1002/mrd.23001>
64. Kashevarova A.A., Nazarenko L.P., Skryabin N.A. et al. A mosaic intragenic microduplication of *LAMA1* and a constitutional 18p11.32 microduplication in a patient with keratosis pilaris and intellectual disability // *Am. J. Med. Genet. A*. 2018. V. 176. № 11. P. 2395–2403. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40478>
65. Monani U.R., Sendtner M., Coovert D.D. et al. The human centromeric survival motor neuron gene (*SMN2*) rescues embryonic lethality in *Smn*(–/–) mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy // *Hum. Mol. Genet.* 2000. V. 9. № 3. P. 333–339.
66. Cogulu O., Durmaz B., Pehlivan S. et al. Evaluation of the *SMN* and *NAIP* genes in a family: homozygous deletion of the *SMN2* gene in the fetus and outcome of the pregnancy // *Genet. Test Mol. Biomarkers*. 2009. V. 13. № 3. P. 287–288. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2008.0139>
67. Frank D.U., Carter K.L., Thomas K.R. et al. Lethal arrhythmias in *Tbx3*-deficient mice reveal extreme dosage sensitivity of cardiac conduction system function and homeostasis // *PNAS USA*. 2012. V. 109. № 3. E154–E163. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115165109>
68. Forzano F., Foley P.A., Keane M.R. et al. Contiguous gene deletion of *TBX5* and *TBX3*: report of another case // *Clin. Dysmorphol.* 2018. V. 27. № 1. P. 6–8. <https://doi.org/10.1097/MCD.0000000000000199>
69. Rosenfeld J.A., Ballif B.C., Martin D.M. et al. Clinical characterization of individuals with deletions of genes in holoprosencephaly pathways by aCGH refines the phenotypic spectrum of HPE // *Hum. Genet.* 2010. V. 127. № 4. P. 421–440. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0778-7>
70. Buza N., McGregor S.M., Barroilhet L. et al. Paternal uniparental isodisomy of tyrosine hydroxylase locus at chromosome 11p15.4: spectrum of phenotypical presentations simulating hydatidiform moles // *Mod. Pathol.* 2019. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0266-0>
71. Herczeg Z., Hulla W., Gell D. et al. Disruption of *Trrap* causes early embryonic lethality and defects in cell cycle progression // *Nat. Genet.* 2001. V. 29. № 2. P. 206–211. <https://doi.org/10.1038/ng725>
72. Cogné B., Ehresmann S., Beaugregard-Lacroix E. et al. Missense variants in the histone acetyltransferase complex component gene *Trrap* cause autism and syndromic intellectual disability // *Am. J. Hum. Genet.* 2019. V. 104. № 3. P. 530–541. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.01.010>
73. Cancemi D., Urciuoli M., Morelli F. et al. A case of polymalformed fetus with a microdeletion of *CTNNA3* gene // *J. Prenat. Med.* 2016. V. 10. № 3–4. P. 20–22. <https://doi.org/10.11138/jpm/2016.10.3.020>
74. Bacchelli E., Ceroni F., Pinto D. et al. A *CTNNA3* compound heterozygous deletion implicates a role for α T-catenin in susceptibility to autism spectrum disorder // *J. Neurodev. Disord.* 2014. V. 6. № 1: 17. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-6-17>

Ontogenetic Pleiotropy of Genes Involved in CNVs in Human Spontaneous Abortions

A. A. Kashevarova^{a, *}, N. A. Skryabin^a, T. V. Nikitina^a, M. E. Lopatkina^a,
E. A. Sazhenova^a, D. I. Zhigalina^a, R. R. Savchenko^a, and I. N. Lebedev^a

^aResearch Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, 634050 Russia

*e-mail: anna.kashevarova@medgenetics.ru

Using chromosome microarrays analysis, 52 samples of placental tissues from the first trimester human spontaneous abortions were examined. One hundred and twenty copy number variations (CNVs) were identified, affecting one or more genes (total 427 genes). Using the enrichment analysis with the Mammalian Phenotype ontology all genes were divided into 183 categories ($p \leq 0.05$). The Embryogenesis category included 22 genes: *AIP*, *BMP4*, *BMP5*, *CDKN1C*, *EXT1*, *GAB1*, *H19*, *HOXD13*, *IGF2*, *KIT*, *LDHA*, *NKX2-5*, *NRK*, *PEG3*, *PHLDA2*, *SMCHD1*, *SMN1*, *TBX3*, *TGIF1*, *TH*, *TLX2*, and *TRR*. In this paper, the functions of each of the above genes and pathological phenotypes associated with mutations in them are discussed. The hypothesis of the pleiotropic effect of genes involved in CNVs in spontaneous abortions has been proposed.

Keywords: copy number variations (CNV), pleiotropy, spontaneous abortions.