ГЕНЕТИКА, 2021, том 57, № 8, с. 964–969

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 575.21:575.224.232

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И РОДИТЕЛЬСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ХРОМОСОМНЫХ МИКРОДЕЛЕЦИЙ И МИКРОДУПЛИКАЦИЙ, ЗАТРАГИВАЮЩИХ ГЕН *CNTN6*, В ВЫБОРКЕ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И У ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДОВ

© 2021 г. М. Е. Лопаткина[1, *], С. А. Иванова[2], И. Н. Лебедев[1]

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

[2]*Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634014 Россия*

**e-mail: maria.lopatkina@medgenetics.ru*

Поступила в редакцию 01.09.2020 г.
После доработки 02.11.2020 г.
Принята к публикации 17.11.2020 г.

Проведен анализ распространенности микроделеций и микродупликаций гена *CNTN6* среди пациентов с нарушением нервно-психического развития и здоровых индивидов. С помощью матричной сравнительной геномной гибридизации и ПЦР в режиме реального времени в выборке 1070 пациентов с задержкой интеллектуального развития, 86 пациентов с клиническим диагнозом шизофрения и 200 здоровых индивидов выполнен скрининг изменений числа копий хромосомного региона 3p26.3, затрагивающих ген *CNTN6*. На основании полученных результатов и данных литературы оценена суммарная частота изолированных микроделеций и микродупликаций, составившая 1 : 711 (0.14%) в выборке пациентов с нарушением нервно-психического развития и 1 : 917 (0.11%) в группе здоровых индивидов. Среди здоровых индивидов статистически значимо преобладали микродупликации *CNTN6* ($p = 0.0372$). Для 43 из 100 описанных в литературе случаев хромосомных мутаций было показано их наследование от одного из родителей. В 12 случаях из 18 (67%) микроделеции и микродупликации были унаследованы пробандом от условно здорового родителя без фенотипических проявлений хромосомной мутации.

Ключевые слова: хромосомные болезни, вариации числа копий участков ДНК, синдромы микроделеций и микродупликаций, нарушение нервно-психического развития, неполная пенетрантность, геномный импринтинг.

DOI: 10.31857/S0016675821070109

Хромосомные болезни, возникающие в результате числовых и структурных аберраций хромосом, представляют собой обширную группу наследственных заболеваний, характеризующихся задержкой физического, психомоторного и речевого развития, неврологическими нарушениями, лицевыми дисморфизмами, аномалиями скелета и конечностей, врожденными пороками внутренних органов. Изучение патогенеза хромосомных болезней и возможностей реализации хромосомного дисбаланса остается одной из актуальных проблем в медицинской генетике. Несмотря на прогресс в разработке и внедрении молекулярно-генетических методов диагностики хромосомных аномалий, а также выявления большого числа микроструктурных хромосомных аберраций, или вариаций в числе копий участков ДНК (**CNV**), оценка патогенетической значимости данных перестроек осложняется наличием неспецифических фенотипических проявлений хромосомных мутаций, их неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью, клинической гетерогенностью хромосомного синдрома. В ряде случаев отсутствие фенотипических проявлений у носителей патогенетически значимой перестройки и проявление клинической картины заболевания у пробанда (при передаче мутации по материнской или отцовской линии) могут указывать на импринтированный характер действия локализованных в ней генов.

Уникальными в плане изучения эффектов хромосомного дисбаланса на фенотип пациента являются “моногенные и внутригенные CNV”, представляющие собой случаи хромосомных мутаций, затрагивающих единственный ген или его отдельную часть. Несмотря на сужение спектра

вовлеченных в перестройку генов, установление гено-фенотипических корреляций и оценка патогенетической значимости подобных CNV также могут осложняться неполной пенетрантностью мутации. В настоящее время накоплено достаточное количество информации о CNV данного типа, однако анализ частоты распространенности мутации и эффектов родительского происхождения перестройки на фенотип унаследовавшего ее пациента еще не проведен.

В ходе молекулярно-цитогенетической диагностики пациентов с задержкой развития и идиопатическими формами интеллектуальных нарушений ранее нами были описаны три уникальных случая реципрокных моногенных CNV (два случая микроделеции и один случай микродупликации) в регионе 3p26.3 [1]. В области перестройки локализован единственный ген *CNTN6*, экспрессирующийся в головном мозге и рассматривающийся в качестве кандидатного гена развития нервно-психических заболеваний [2, 3]. Цель настоящей работы – оценка распространенности и родительского происхождения хромосомных мутаций, затрагивающих ген *CNTN6*, в группе пациентов с нарушением интеллектуального развития и шизофренией.

В настоящем исследовании обследовано 1070 пациентов с задержкой развития и идиопатической формой интеллектуальных нарушений, 86 пациентов с клиническим диагнозом шизофрения и 200 здоровых индивидов (группа контроля). Обследование пациентов и сбор клинического материала осуществлялись на базе Генетической клиники НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ и Томской клинической психиатрической больницы. Информированное согласие от родителей пробандов с интеллектуальными нарушениями, пациентов с шизофренией и индивидов контрольной группы было получено во всех случаях. Перед проведением исследования было получено разрешение комитетов по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики и НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП “Медицинская геномика” Томского НИМЦ и ресурсов биоколлекции “Биобанк населения Северной Евразии” НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Для оценки распространенности микроделеций и микродупликаций, затрагивающих ген *CNTN6*, в группе пациентов с нервно-психическими заболеваниями был проведен скрининг с помощью методов ПЦР в режиме реального времени (200 пациентов [4]) и матричной сравнительной геномной гибридизации (870 пациентов). Проведена ПЦР-диагностика микроструктурных аберраций в регионе 3p26.3 для выявления вероятного носительства микроделеций и микродупликаций гена *CNTN6* в выборке больных шизофренией. При исследовании выборок пациентов с нарушением нервно-психического развития и контрольной группы не было обнаружено ни одного нового индивида с измененным числом копий гена *CNTN6* [1].

В литературе представлена информация о 103 пациентах с микроделециями и микродупликациями, затрагивающими ген *CNTN6*. Поскольку микроструктурные аберрации гена *CNTN6* у родственников в одной семье не могут быть рассмотрены как изолированные отдельные случаи хромосомной аномалии, общее число мутационных событий составило 100. Для 97 из 100 событий в литературе доступны данные об объемах выборок, в которых были проведены исследования (68 942 индивида). С учетом описанных нами ранее пациентов и данных литературы оценена суммарная частота микроделеций и микродупликаций, затрагивающих единственный ген *CNTN6*, которая составила 1 : 711 (0.14%) (табл. 1).

Стоит отметить, что хромосомные мутации, затрагивающие ген *CNTN6*, также встречаются у здоровых людей [2, 3]. С учетом результатов настоящего исследования, а также данных литературы частота микроделеций и микродупликаций гена *CNTN6* в выборке здоровых индивидов составила 1 : 917 (0.11%) (17 случаев выявленных CNV в контрольной выборке объемом 15596 человек). Соотношение случаев микроделеций и микродупликаций гена *CNTN6* среди здоровых индивидов составило 1 : 4.7. Примечательно, что аналогичный показатель в группе пациентов составил 1 : 1.3. Таким образом, в группе здоровых индивидов в сравнении с группой пациентов с нарушением нервно-психического развития отмечено статистически значимое преобладание микродупликаций гена *CNTN6* (точный критерий Фишера, $p = 0.0372$). Следовательно, отсутствие фенотипических проявлений перестройки у индивида более вероятно в случае наличия у него микродупликации *CNTN6*. Недостаток микроделеций среди всех выявленных хромосомных мутаций, затрагивающих ген *CNTN6*, в группе здоровых индивидов, вероятно, может указывать, с одной стороны, на их более тяжелое клиническое проявление, а с другой, – на неполную пенетрантность микродупликаций *CNTN6*.

Для 100 описанных в литературе случаев микроделеций и микродупликаций гена *CNTN6* данные о наследовании хромосомной перестройки были получены в 46 случаях (25 мутаций материнского, 18 – отцовского происхождения, 1 *de novo* мутация). В двух случаях авторами были представлены данные о том, что перестройка унаследована, но неизвестно от кого из родителей. Соотношение частоты перестроек материнского и отцовского происхождения у пациентов с делециями и дупликациями *CNTN6* составило 1.2 : 1 и 1.6 : 1 соответственно. Статистически значимых различий в частотах материнских и отцовских CNV у пациентов в зависимости от типа перестройки установлено не было ($p = 0.43$). В шести случаях микроделеции и

Таблица 1. Частота и родительское происхождение микроструктурных аберраций гена *CNTN6* в выборке пациентов с нарушением нервно-психического развития и в группе здоровых индивидов

Исследование	Делеция *CNTN6*		Дупликация *CNTN6*		Общее число CNV	Объем выборки	Наследование	Диагноз
Настоящее исследование + + Kashevarova et al., 2014 [1] + Лопаткина и др., 2016 [4]	2 (1 + 1[1])	1 отц., 1 унасл.	1	1 отц.	3	1070	2 отц., 1 унасл.	УО, ЗПР, РАС, СДВГ, задержка речевого развития, тревожность, гиперкинезы, дизартрия, аномалии сердечно-сосудистой и скелетно-мышечной систем
Настоящее исследование	0	–	0	–	0	86	–	Шизофрения
Szatmari et al., 2007 [5]	1	1 неизв.	0	–	1	6709	1 неизв.	РАС
Elia et al., 2010 [6]	1	1 отц.	1	1 мат.	2	335	1 мат., 1 отц.	СДВГ
Saus et al., 2010 [7]	1	1 неизв.	0	–	1	724	1 неизв.	РАС
Wang et al., 2010 [8]	0	–	1	1 неизв.	1	1033	1 неизв.	Нервная анорексия
Kaminsky et al., 2011 [9]	3	2 мат., 1 неизв.	4	1 мат., 1 отц., 2 неизв.	7	15749	3 мат., 1 отц., 3 неизв.	ЗПР, УО, РАС, ВПР, лицевые дисморфизмы
Van Daalen et al., 2011 [10]	0	–	1	1 *de novo*	1	50	1 *de novo*	РАС
Martin et al., 2014 [11]	0	–	2	1 унасл., 1 неизв.	2	1723	1 унасл., 1 неизв.	РАС, СДВГ
Pinto et al., 2014 [12]	3	3 мат.	4	3 мат., 1 отц.	7	2446	6 мат., 1 отц.	РАС
Hu et al., 2015 [13]	7 (6 + 1[1])	1 отц., 6 неизв.	5	1 мат., 1 отц., 3 неизв.	12	3724	1 мат., 2 отц., 9 неизв.	ЗПР, УО, РАС, СДВГ, БАР, ОВР, судороги, страбизм, нистагм, нарушение поведения, трудности в обучении, аномалии сердечно-сосудистой и скелетно-мышечной систем
Brain & Body Genetic Resource Exchange database (цит. по Mercati et al., 2016)	9	4 мат., 3 отц., 2 неизв.	6 (5 + 1[2])	2 мат., 1 отц., 2 неизв., 1 мат.[2]	15	5891	7 мат., 4 отц., 4 неизв.	ЗВУР, ЗПР, задержка речевого развития, РАС, СДВГ, ОКР, диспраксия, синдром Туретта, нарушение поведения, тревожность, кардиологические нарушения, лицевые дисморфизмы
Fry et al., 2016 [14]	0	–	1	1 неизв.	1	80	1 неизв.	ЗПР, УО, РАС, генерализованная эпилепсия, гипертонус мышц нижних конечностей
Mercati et al., 2016 [3]	4 (3 + 1[1])	1 мат., 3 отц.	0	–	4	633	1 мат., 3 отц.	РАС, фобии, диспраксия, гиперакузия

Таблица 1. Окончание

Исследование	Делеция *CNTN6*		Дупликация *CNTN6*		Общее число CNV	Объем выборки	Наследование	Диагноз
Huang et al., 2017 [2]	1	1 неизв.	9	9 неизв.	10	2434	10 неизв.	Синдром Туретта, СДВГ, ОКР
Juan-Perez et al., 2018 [15]	1	1 мат.	0	–	1	–	1 мат.	Шизофрения, эпилепсия, пограничная УО
Tassano et al., 2018 [16]	1	1 отц.	1	1 отц.	2	–	2 отц.	УО, РАС, РСП, ОКР
Thygesen et al., 2018 [17]	0	–	2	2 неизв.	2	599	2 неизв.	УО, нарушение поведения, шизофрения
Repnikova et al., 2019 [18]	6	1 мат., 5 неизв.	13	4 мат., 1 отц., 8 неизв.	19	20226	5 мат., 1 отц., 13 неизв.	ЗПР, УО, РАС, СДВГ, ОКР, депрессия, тревожность, гипотония, судороги, синдром Туретта, болезнь Паркинсона, апраксия, кардиологические нарушения, скелетные аномалии, лицевые дисморфизмы
Zarrei et al., 2019 [19]	1	1 неизв.	0	–	1	2691	1 неизв.	РАС
Higginbotham, 2020 [20]	2	2 неизв.	6	1 отц., 5 неизв.	8	2739	1 отц., 7 неизв.	Задержка речевого развития, РАС, СДВГ
Итого (пациенты с нервно-психическими заболеваниями)	43	12 мат., 10 отц., 1 унасл.[1], 20 неизв.	57 (56 + 1[2])	1 *de novo*, 13 мат., 8 отц., 1 унасл.[1], 34 неизв.	100	68942	1 *de novo*, 25 мат., 18 отц., 2 унасл.[1], 54 неизв.	1 : 711
Настоящее исследование	0	–	0	–	0	200	–	Здоровые индивиды
Elia et al., 2010 [6]	0	–	0	–	0	2026	–	»
Saus et al., 2010 [7]	1	1 неизв.	0	–	1	341	1 неизв.	»
Mercati et al., 2016 [3]	1	1 неизв.	12	12 неизв.	13	8936	13 неизв.	»
Huang et al., 2017 [2]	1	1 неизв.	2	2 неизв.	3	4093	3 неизв.	»
Итого (здоровые индивиды)	3	3 неизв.	14	14 неизв.	17	15596	17 неизв.	1 : 917

Примечание. Во втором и третьем столбцах представлена информация о количестве выявленных микроделеций и микродупликаций *CNTN6* и происхождении каждой конкретной перестройки: мат. – CNV унаследована от матери; отц. – CNV унаследована от отца; неизв. – нет данных о происхождении CNV; унасл. – представлены данные о наследовании перестройки от одного из родителей (без уточнения от матери или отца); [1] – семейный случай хромосомной мутации гена *CNTN6* (случаи микроделеции и микродупликации в одной семье у сибсов учитывались в расчетах как одно мутационное событие); [2] – трипликация *CNTN6*; БАР – биполярное аффективное расстройство; ВПР – врожденные пороки развития; ЗВУР – задержка внутриутробного развития; ЗПР – задержка психомоторного развития; ОВР – оппозиционно-вызывающее расстройство; ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство; РАС – расстройство аутистического спектра; РСП – расстройство социального поведения; СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности; УО – умственная отсталость. В исследованиях [1–3, 6, 9, 12, 18–20] представлены сведения о дополнительных CNV, полиморфных, либо с неясным клиническим значением, обнаруженных в кариотипе пациентов с микроделециями и микродупликациями гена *CNTN6*, которые при дальнейшем накоплении информации могут приобрести значение для интерпретации клинической значимости и неполной пенетрантности изучаемых хромосомных перестроек.

микродупликации *CNTN6* были унаследованы от родителей с различными нервно-психическими нарушениями (биполярным расстройством, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, расстройством аутистического спектра, трудностями в обучении, депрессивным расстройством, врожденным нарушением слуха, дислексией, судорогами). В 12 случаях в семьях с известным семейным анамнезом отмечено наследование хромосомной мутации от условно здоровых родителей и ее фенотипическое проявление у детей [1, 3, 13, 18]. Примечательно, что у четырех пациентов семейный анамнез по линии бессимптомного носителя перестройки был обогащен случаями нервно-психических нарушений [3, 18]. Отсутствие данных о возникновении перестройки *de novo* или наследовании микроделеций и микродупликаций *CNTN6* у здоровых индивидов не позволяет в настоящее время однозначно оценить влияние родительского происхождения мутации на ее фенотипическое проявление в группе пациентов с нарушением нервно-психического развития.

Проведенный анализ родительского происхождения CNV в случае описанного нами ранее пациента с микродупликацией гена *CNTN6* показал, что хромосомная аберрация была унаследована от условно здорового отца, который, в свою очередь, унаследовал ее от своей условно здоровой матери, что может указывать на моноаллельный характер экспрессии вероятно импринтированного гена *CNTN6* [1]. Примечательно, что в наших дальнейших исследованиях был выявлен феномен неравной аллельной экспрессии *CNTN6* в нейронах, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), полученных от пациентов с нормальным числом копий гена *CNTN6* и с его дупликацией [21]. Результаты анализа экспрессии *CNTN6* в нейронах, полученных из ИПСК здоровых доноров, указали на преобладание экспрессии материнского аллеля относительно отцовского. В нейронах с микродупликацией *CNTN6* наблюдалась преимущественная экспрессия гена с материнского гомолога – уровень экспрессии дуплицированного аллеля, унаследованного от отца, составил только 5–10% относительно активности аллеля дикого типа, наследованного от матери [21]. Более того, в нейронах, полученных из ИПСК отца пациента, уровень экспрессии *CNTN6* был сопоставим с уровнем экспрессии гена в нейронах, дифференцированных из ИПСК, полученных от здоровых доноров. При этом активность гена с дуплицированного аллеля материнского происхождения практически в 2 раза превышала экспрессию с аллеля дикого типа у здоровых доноров [22]. Таким образом, полученные данные могут объяснить отсутствие клинических проявлений у отца – бессимптомного носителя дупликации *CNTN6*, унаследовавшего ее от своей матери (компенсация эффектов хромосомного дисбаланса), и проявления заболевания при передаче хромосомной мутации от отца к детям.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-315-90105.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального 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. *Kashevarova A.A., Nazarenko L.P., Schultz-Pedersen S. et al.* Single gene microdeletions and microduplication of 3p26.3 in three unrelated families: *CNTN6* as a new candidate gene for intellectual disability // Mol. Cytogenet. 2014. V. 7. № 1: 97. https://doi.org/10.1186/s13039-014-0097-0
2. *Huang A.Y., Yu D., Davis L.K. et al.* Rare copy number variants in *NRXN1* and *CNTN6* increase risk for Tourette syndrome // Neuron. 2017. V. 94. № 6. P. 1101–1111.e7. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.010
3. *Mercati O., Huguet G., Danckaert A. et al. CNTN6* mutations are risk factors for abnormal auditory sensory perception in autism spectrum disorders // Mol. Psychiatry. 2016. V. 22. № 4. P. 625–633. https://doi.org/10.1038/mp.2016.61
4. *Лопаткина М.Е., Кашеварова А.А., Лебедев И.Н.* Оценка ассоциации вариаций числа копий гена *CNTN6* с идиопатическими интеллектуальными расстройствами // Генетика. 2016. Т. 52. № 9. С. 1109–1112. https://doi.org/10.7868/S0016675816090095
5. *Szatmari P., Paterson A.D., Zwaigenbaum L. et al.* Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements // Nat. Genet. 2007. V. 39. № 3. P. 319–328. https://doi.org/10.1038/ng1985
6. *Elia J., Gai X., Xie H.M. et al.* Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes // Mol. Psychiatry. 2010. V. 15. № 6. P. 637–646. https://doi.org/10.1038/mp.2009.57
7. *Saus E., Brunet A., Armengol L. et al.* Comprehensive copy number variant (CNV) analysis of neuronal pathways genes in psychiatric disorders identifies rare variants within patients // J. Psychiatr. Res. 2010. V. 44. № 14. P. 971–978. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.03.007
8. *Wang K., Zhang H., Bloss C.S. et al.* A genome-wide association study on common SNPs and rare CNVs in anorexia nervosa // Mol. Psychiatry. 2010. V. 16. № 9. P. 949–959. https://doi.org/10.1038/mp.2010.107
9. *Kaminsky E.B., Kaul V., Paschall J. et al.* An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities // Genet. Med. 2011. V. 13. № 9. P. 777–784. https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31822c79f9

10. *Van Daalen E., Kemner C., Verbeek N.E. et al.* Social responsiveness scale-aided analysis of the clinical impact of copy number variations in autism // Neurogenetics. 2011. V. 12. № 4. P. 315–323. https://doi.org/10.1007/s10048-011-0297-2
11. *Martin J., Cooper M., Hamshere M.L. et al.* Biological overlap of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: Evidence from copy number variants // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2014. V. 53. № 7. P. 761–770.e26. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.03.004
12. *Pinto D., Delaby E., Merico D. et al.* Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders // Am. J. Hum. Genet. 2014. V. 94. № 5. P. 677–694. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.03.018
13. *Hu J., Liao J., Sathanoori M. et al. CNTN6* copy number variations in 14 patients: A possible candidate gene for neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders // J. Neurodev. Disord. 2015. V. 7. № 1: 26. https://doi.org/10.1186/s11689-015-9122-9
14. *Fry A.E., Rees E., Thompson R. et al.* Pathogenic copy number variants and *SCN1A* mutations in patients with intellectual disability and childhood-onset epilepsy // BMC Med. Genet. 2016. V. 17. № 1: 34. https://doi.org/10.1186/s12881-016-0294-2
15. *Juan-Perez C., Farrand S., Velakoulis D.* Schizophrenia and epilepsy as a result of maternally inherited *CNTN6* copy number variant // Schizophr. Res. 2018. V. 202. P. 111–112. https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.062
16. *Tassano E., Uccella S., Giacomini T. et al.* Clinical and molecular characterization of two patients with *CNTN6* copy number variations // Cytogenet. Genome Res. 2018. V. 156. № 3. P. 144–149. https://doi.org/10.1159/000494152
17. *Thygesen J.H., Wolfe K., McQuillin A. et al.* Neurodevelopmental risk copy number variants in adults with intellectual disabilities and comorbid psychiatric disorders // Br. J. Psychiatry. 2018. V. 212. № 5. P. 287–294. https://doi.org/10.1192/bjp.2017.65
18. *Repnikova E.A., Lyalin D.A., McDonald K. et al. CNTN6* copy number variations: Uncertain clinical significance in individuals with neurodevelopmental disorders // Eur. J. Med. Genet. 2019. V. 63. № 1: 103636. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.02.008
19. *Zarrei M., Fehlings D.L., Mawjee K. et al.* De novo and rare inherited copy-number variations in the hemiplegic form of cerebral palsy // Genet. Med. 2019. V. 20. № 2. P. 172–180. https://doi.org/10.1038/gim.2017.83
20. *Higginbotham E.J.* Characterizing Genomic Duplication in Autism Spectrum Disorder. Univ. Toronto, 2020. 166 p.
21. *Gridina M.M., Matveeva N.M., Fishman V.S. et al.* Allele-specific biased expression of the *CNTN6* gene in iPS cell-derived neurons from a patient with intellectual disability and 3p26.3 microduplication involving the *CNTN6* gene // Mol. Neurobiol. 2018. V. 55. № 8. P. 6533–6546. https://doi.org/10.1007/s12035-017-0851-5
22. *Gridina M.M., Matveeva N.M., Menzorov A.G. et al. CNTN6* expression in human IPSC derived neurons from patient with neurodevelopmental disorders and 3p26.3 microduplication and the same microduplication healthy carrier // Mol. Cytogenet. 2019. V. 12 (Suppl. 1). 30. https://doi.org/10.1186/s13039-019-0439-z

Estimation of the Prevalence and Parental Origin of Chromosomal Microdeletions and Microduplications, Affecting *CNTN6* Gene, in Patients with Neurodevelopmental Disorders and Healthy Individuals

M. E. Lopatkina[a], *, S. A. Ivanova[b], and I. N. Lebedev[a]

[a] *Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia*

[b] *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634014 Russia*

**e-mail: maria.lopatkina@medgenetics.ru*

The analysis of the prevalence of the *CNTN6* gene microdeletions and microduplications in patients with neurodevelopmental disorders and healthy individuals was performed. Array comparative genomic hybridization and real-time PCR were used for screening of the *CNTN6* gene mutations among 1070 patients with intellectual disability, 86 schizophrenia patients and 200 healthy individuals. According to our current results and published data, the overall frequency of microdeletions and microduplications of the *CNTN6* gene was estimated as 1 : 711 (0.14%) in patients with neurodevelopmental disorders and 1 : 917 (0.1%) in healthy individuals.The increase in the number of *CNTN6* microduplication in a control group was statistically significant ($p = 0.0372$). For 43 out of 100 *CNTN6* chromosomal mutations, described in the literature, the inheritance from one of the parents was shown. In 12 cases out of 18 (67%), *CNTN6* gene microdeletions and microduplications were inherited from a conditionally healthy parent without phenotypic manifestations of the chromosomal mutation.

Keywords: chromosomal diseases, copy number variation, microdeletion and microduplication syndromes, neurodevelopmental disorders, incomplete penetrance, genomic imprinting.