



PRACA POGLĄDOWA / REVIEW PAPER

Lidia Perenc

Różnorodność genotypowa i fenotypowa w zespole pierścieniowego chromosomu 21

Genotypic and phenotypic variability in the ring chromosome 21 syndrome

Instytut Fizjoterapii Wydział Medyczny Uniwersytet Rzeszowski

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Zespół pierścieniowego chromosomu 21 należy do grupy chorób zależnych przede wszystkim od konstytucji genetycznej.

Cel. Celem tej pracy jest usystematyzowanie i synteza wiadomości dotyczących różnorodności genotypowej i fenotypowej występującej w tym zespole.

Materiał i metoda. Dokonano systematycznego przeglądu najnowszego piśmiennictwa odnoszącego się do etiopatogenezy oraz obrazu klinicznego zespołu pierścieniowego chromosomu 21.

Wniosek. Zespół pierścieniowego chromosomu 21 charakteryzuje się zarówno różnorodnością genotypową, jak i fenotypową. U podłoża zespołu leży złożony i przypadkowy proces rearanżacji genomu. Posiada on równocześnie cechy zespołu malformacyjnego i dysplastycznego.

Słowa kluczowe: aberracje strukturalne chromosomów, pierścieniowy chromosom 21

ABSTRACT

Introduction. The ring chromosome 21 belongs to a group of diseases dependent on the genetic constitution of an individual.

Aim. The aim of this paper is systematization and synthesis of the knowledge related to genotypic and phenotypic variability occurring in this syndrome.

Material and method. The author has carried out a systematic review of current literature related to etiopathogenesis and clinical picture of the ring chromosome 21 syndrome.

Conclusion. The ring chromosome 21 syndrome is characterized by genotypic and phenotypic variability. It possesses traits of both the malformed and dysplastic syndrome.

Key words: structural aberrations of chromosomes, ring chromosome 21

Wstęp

Zespół pierścieniowego chromosomu 21 jest zespołem niejednorodnym klinicznie. Budowa pierścieniowego chromosomu 21 jest odmienna w różnych przypadkach klinicznych, co prowadzi do odmienności genotypowej w tym zespole. Odmienności te wynikają z róż-

Introduction

The ring chromosome 21 syndrome is a condition which is not clinically homogenous. The structure of the ring chromosome 21 is different in various clinical cases, which results in genotypic variability. These dissimilarities are related to differences in location of chro-

Adres do korespondencji / Mailing address: Lidia Perenc, Instytut Fizjoterapii UR, ul. Warszawska 26A, Rzeszów,
e-mail: lidiaadam.perenc@wp.pl

Artykuł otrzymano / recived: 25.09.2015 | Zaakceptowano do publikacji / accepted: 20.12.2015

nic w zakresie lokalizacji pęknięć oraz utraconych lub dodanych genów. Ze zmiennością genotypową wiąże się fenotypowa, ale nie jest to jedyny czynnik wpływający na obraz kliniczny zespołu [1].

Etiopatogeneza

Częstość występowania wszystkich aberracji chromosomowych strukturalnych niezrównoważonych genetycznie wśród noworodków żywo urodzonych wynosi 0,05%. Uważa się, że tworzenie chromosomu pierścieniowego jest procesem wieloetapowym, podobnym do translokacji i predysponowane są do niego chromosomy akrocentryczne. Każdy z ludzkich chromosomów może ulec takiej aberracji, ale w 50% dotyczy ona chromosomów akrocentrycznych, z grupy D (13–15) i G (21–22). Zwykle dochodzi do niej *de novo* [1, 2].

Dla pierścieniowego chromosomu 21 pierwszym etapem jest utworzenie rearanzacji pośredniej, polegającej na duplikacji centromeru oraz ramienia długiego i utworzenia chromosomu dicentrycznego. Kolejnym etapem poprzedzającym powstanie chromosomu pierścieniowego jest utworzenie lepkich końców. W częściowo zduplikowanym chromosomie 21 dochodzi do dystalnego złamania ramienia długiego w regionie telomerowym oraz proksymalnego złamania zduplikowanego ramienia długiego. Utworzenie chromosomu pierścieniowego 21 łączy się z utratą chromatyny położonej dystalnie od miejsca złamań. Ubytek chromatyny z ramienia krótkiego chromosomu 21 nie powoduje zmian w fenotypie, ponieważ region ten jest odpowiedzialny za organizację jąderka. Utrata chromatyny z ramienia długiego jest związana z utratą przyległych genów, co w konsekwencji po odtworzeniu genomu diploidalnego prowadzi do zjawiska haploinsuficencji. Efekt fenotypowy jest zależny od rodzaju utraconych genów. Ze względu na przejściową rearanzację pierścieniowego chromosomu 21 oraz jego podatność na tandemową duplikację, niektóre geny położone na długim ramieniu chromosomu mogą ulec duplikacji, co po odtworzeniu genomu diploidalnego przyczynia się do kształtowania efektu fenotypowego związanego tym razem z obecnością potrójnej dawki genów [1, 3].

Ponadto chromosom pierścieniowy w sposób mechaniczny zakłóca przebieg mitozy i idealny podział materiału genetycznego, co sprzyja powstawaniu mozaicyzmu w okresie prenatalnym oraz mozaicyzmu dynamicznego w okresie postnatalnym [1]. Pierścieniowy chromosom 21 pary, może współwystępować w karyotypie mozaikowym z monosomią chromosomu 21, dicentrycznym chromosomem 21, czy pierścieniowym chromosomem 21 o podwójnym rozmiarze i z dwoma centromerami [4, 5, 6]. Mozaicyzm dynamiczny warunkuje nieprawidłowy przebieg hiperplazji związanej z procesem wzrastania, jak i regeneracji w okresie życia zewnątrzłonowego. Ostatecznie wpływa na ograniczenie wzrastania, zaburzenia rozwoju psychomotorycznego oraz wygląd cech dysmor-

fosomal breakages and translocation of genes. The genotypic variability is connected with the phenotypic one, but It is not the only factor influencing a clinical picture of the syndrome [1].

Etiopathogenesis

The frequency reported for all structural chromosomal abnormalities is 0.05% among live born newborns. It is assumed that the formation of the ring chromosome is a multi-stage process, similar to translocation, and the acrocentric chromosomes are especially vulnerable. Each human chromosomes could be subject to such an aberration, but in 50% of cases, it involves the acrocentric chromosomes from group D (13–15) and G (21–22). Usually, the ring chromosomes are *de novo* in origin [1, 2].

The first stage in the ring 21 configuration is the formation of an intermediate rearrangement with duplication of centromere and the long arm of the chromosome 21 resulting in the creation of a dicentric chromosome. The second stage, prior to the formation of the ring chromosome, is making of two sticky ends. In a partly duplicated chromosome 21, a breakage of one of the long arms occurs in the telemetric region and of the other long arm in the proximal region. The formation of the ring chromosome 21 is connected with a loss of chromatin which is located distally from the site of the breakage. The loss of chromatin in the short arm of chromosome 21 does not cause any changes in the phenotype because this region is responsible for organization of nucleoli. The loss of chromatin in the long arm is associated with a loss of adjacent genes, which, after reproduction of a diploid genome, leads to a phenomenon called haploinsufficiency. The phenotype effect depends on the kind of genes lost.

Due to transitional rearrangement of the ring chromosome 21 and its susceptibility to tandem duplication, some genes placed on the long arm of the chromosome might be duplicated, which, after reproduction of the diploid genome, contributes to the formation of a phenotypic effect related to the presence of a triple dose of genes [1, 3].

Moreover, the ring chromosome mechanically disturbs the course of mitosis and an ideal division of genetic material which, in turn, fosters the formation of mosaicism in the prenatal period and dynamic mosaicism in the postnatal period [1]. The ring chromosome 21 may coexist in a mosaic karyotype with monosomy of chromosome 21, dicentric chromosome 21 or the double-sized ring chromosome 21 with two centromeres [4, 5, 6]. The dynamic mosaicism is responsible for the abnormal course of hyperplasia related to a growth process, as well as regeneration in the extrauterine period of life. Finally, it influences growth restrictions, disorders of psychomotor development, an appearance of dysmor-

ficznych, czy rodzaj i stopień zaawansowania poważnych wad rozwojowych [1]. Fenotyp jak i rokowanie co do przeżycia w poszczególnych przypadkach jest zmienny i zależy od proporcji poszczególnych linii komórkowych mozaiki. Uważa się, że czysta monosomia chromosomu 21 skutkuje wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, a im większy odsetek komórek z monosomią chromosomu 21 w kariotypie mozaikowym, tym gorsze rokowanie co do przeżycia i rozwoju [6].

Wszystkie wyżej wymienione zjawiska związane z niestabilnością pierścieniowego chromosomu mieszczą się w pojęciu „ring syndrome” [6]. Mechanizmy te mają odzwierciedlenie w typologii zespołu pierścieniowego chromosomu 21. Wyróżnia się trzy typy zespołu – dwa pierwsze związane są z utratą materiału genetycznego. W pierwszym typie występuje przede wszystkim niedobór wzrostu, zwykle brak innych cech fenotypowych. Drugi typ wykazuje pewną zmienność fenotypową, najczęściej łączy się z niskim wzrostem, małą głową, napadami padaczkowymi, niepełnosprawnością umysłową, wadą serca, rozszczepem wargi, podniebienia, trombocytopenią. Trzeci typ jest konsekwencją potrójnej dawki genów, a cechy fenotypowe mogą przypominać zespół Downa [7, 8, 9].

Poznanie budowy chromosomu 21 pary umożliwiło powiązanie zmian jego struktury z obrazem klinicznym zespołu pierścieniowego chromosomu 21. Uważa się, że utrata materiału genetycznego od końca ramienia krótkiego chromosomu 21 do prążka ramienia długiego chromosomu 21 może pozostawać klinicznie niema. Jednak utrata genu z locus 21q21.1 może łączyć się z trudnościami w nauce. Gen NCAM2 (OMIM 602040, lokalizacja 21q21.1), którego produkt białkowy to cząsteczka adhezji komórek nerwowych 2 (*neural cell adhesion molecule 2*) – glikoproteina ulegająca ekspresji w układzie nerwowym, warunkująca wzajemne oddziaływanie komórek, wzrost neurytów, migrację, różnicowanie i przeżycie komórek nerwowych, powstawanie i plastyczność synaps – odpowiada za procesy uczenia się i zapamiętywania. NCAM2 może być kandydatem na gen autyzmu i innych zaburzeń neurobehawioralnych [5].

Delecja materiału genetycznego obejmująca 21q22 niesie ze sobą poważne konsekwencje kliniczne, bowiem w regionie tym mapują się ważne geny. Gen ITSN1 (intersection-1) OMIM 602442, 21q22.11, białko biorące udział w procesie endocytozy, bierze udział w regulacji recyklingu pęcherzyków synaptycznych. Haploinsuficjenca genu ITSN1 odpowiada za ciężki niedorozwój umysłowy [10].

Gen KCNE1 (*potassium voltage-gated channel subfamily E member 1*, OMIM 176261, lokalizacja 21q22.11-q22.12) koduje białko budujące kanał potasowy, wpływający na właściwości elektrofizjologiczne mięśnia sercowego, mutacja genu wywołuje zespół wydłużonego QT [11].

phic traits, and type and degree of serious developmental abnormalities [1]. Both phenotype and prognosis related to survival time in particular cases vary and depend on proportions in individual cellular lines of the mosaic. It is assumed that a pure monosomy of chromosome 21 results in an intrauterine atrophy of fetus. The higher percentage of cells with monosomy of chromosome 21 in the mosaic karyotype, the worse prognosis concerning the survival time and development [6].

All above mentioned phenomena associated with instability of the ring chromosome are included in the notion “the ring syndrome” [6]. Also, the mechanisms involved are represented in the typology of the ring chromosome 21 syndrome. There are three distinguished types of the syndrome, the first two are associated with the loss of genetic material. In the first type, which is characterized by the deficit of growth, there is a shortage of other phenotypic traits. The second type shows some phenotypic variability, usually associated with a short stature, microcephaly, epileptic seizures, mental deficiency, heart deficits, cleft lip, cleft palate, and thrombocytopenia. The third type is a consequence of the triple dose of genes and its phenotypic traits may be similar to Down syndrome [7, 8, 9],

Recognition of the structure of chromosome 21 enabled us to make connection between its composition and a clinical picture of the ring chromosome 21 syndrome. Now it is considered that the loss of genetic material from the end of the short arm of chromosome 21 to the stria of the long arm may be clinically mute. However, a loss of gene from locus 21q21.1 may be associated with learning difficulties. Gene NCAM2 (OMIM 602040, location 21q21.1), producing neural cell adhesion molecule 2 - a glycoprotein which undergoes an expression in the nervous system – plays a vital role because it regulates mutual interaction of cells, the growth of axons, migration, differentiation and survival of neurons, formation and plasticity of synapses. Also, it is involved in learning and memory processes. NCAM2 might be a candidate gene for autism and other neurobehavioral disorders [5]. Deletion of genetic material containing 21q22 leads to serious clinical consequences because in this region some important genes are located. Gene ITSN1 (intersection-1, OMIM 602442, 21q22.11, a protein involved in the process of endocytosis, also takes part in regulation of synaptic vesicle recycling. Haploinsufficiency of gene ITSN1 is responsible for severe mental retardation [10]. Gene KCNE1 (potassium voltage-gated channel subfamily E member 1, OMIM 176261, location 21q22.11-q22.12) encodes a protein building the potassium channel, influencing electrophysiological properties of the cardiac muscle. Mutation of this gene produces the long-QT syndrome [11].

Gene DSCR1 (Down syndrome critical region 1,

Gen DSCR1 (*Down syndrome critical region 1*, OMIM 602917, lokalizacja 21q22.11–q22.12) ulega ekspresji w sercu dorosłych i mózgu płodu. Jego potrójna obecność w zespole Downa odpowiada za zespół cech dymorficznych, wadę serca oraz rozwój choroby Alzheimera. Białko kodowane przez ten gen hamuje aktywowaną przez kalcyneurynę transkrypcję [12]. Zjawisko potrójnej dawki genu w zespole pierścieniowego chromosomu 21 daje wspólne z zespołem Downa efekty fenotypowe [6].

Produkt genu CLIC6 (*chloride intracellular channel protein 6*, OMIM 615321, lokalizacja 21q22.12) buduje kanał chlorkowy [5].

RUNX1 (*runt-related transcription factor 1*, OMIM 151385, lokalizacja 21q22.12) koduje czynnik transkrypcyjny, regulujący różnicowanie hematopoetycznych komórek macierzystych u zarodka. Mutacje genu prowadzą do rodzinnej małopłytkowości, a także rozwoju białaczek [13]. U osób z delecją genu występuje rozszczep podniebienia [14].

Haploinsuficjencja genów KCNE1, DSCR1, CLIC6 i RUNX1 związana jest z poważnymi wadami wrodzonymi serca [5].

Gen DYRK1A (*Drosophila minibrain homologue gene*, OMIM 600855, lokalizacja 21q22.13) odgrywa kluczową rolę w patologii mózgu w zespole Downa i monosomii 21. Uważa się, że zjawisko haploinsuficjencji genu związane jest z występowaniem zespołu cech dymorficznych (mikrognacja, wydłużona rynienka podnosowa, duże, nisko osadzone uszy), małogłowie, nieprawidłowej budowy ośrodkowego układu nerwowego, w tym ścięczenia ciała modelowego, heterotopii istoty szarej mózgu [14].

Od genu TTC3 (*tetratricopeptide repeat domain-containing protein 3*, OMIM 602259, lokalizacja 21q22.13) zależy synteza białka włączonego w cykl biochemicznych przemian związanych z proliferacją i różnicowaniem komórek nerwowych. Niedobór białka może być powiązany z zaburzeniami rozwoju poznawczego oraz budowy mózgu [14].

Gen TRPM2 (OMIM 603749, lokalizacja 21q22.3) koduje białko, które jest kanałem kationowym w sposób nieselektywnie przepuszczającym jony wapnia, stanowiącym część receptora chwilowego potencjału (*transient receptor potential cation channel subfamily M, member 2*). Receptor ten jest aktywowany przez adenylozynytrifosforan rybozy po połączeniu z wewnątrzkomórkowymi jonami wapnia. Zaobserwowano, że adenylozynytrifosforan rybozy powstaje w odpowiedzi na stres oksydacyjny lub zapalny komórki i indukuje śmierć komórki [5, 15].

Gen C21orf29 (*chromosome 21 open reading frame 29 peptide*), nazwa synonimowa TSPEAR (*thrombospondin-type laminating domain and ear repeats*, OMIM 612920, lokalizacja 21q22.3) jest genem padaczki. Mutacja w obu allelach genu prowadzi do głuchoty [5, 16]. Uważa się

OMIM 602917, location 21q22.11–q22.12) undergoes an expression in the heart of adults and in the brain of fetus. Its tripled presence in Down syndrome is responsible for a complex of dysmorphic traits, the heart defect and development of Alzheimer disease. The protein encoded by this gene suppresses transcription activated by calcineurine [12]. Occurrence of the triple dose of gene in the chromosome 21 syndrome results in phenotypic effects similar to Down syndrome [6]. The product of gene CLIC6 (chloride intercellular channel protein 6, OMIM 615321, location 21q22.12) builds a chloride channel [5].

RUNX1 (runt-related transcription factor 1, OMIM 151385, location 21q22.12) encodes a transcription factor which regulates differentiation in hematopoietic stem cells in an embryo. Mutations of this gene lead to family thrombocytopenia and development of leukemia [13]. In people with deletion of the gene, also a cleft palate occurs [14].

Haploinsufficiency of genes KCNE1, DSCR1, CLIC6 and RUNX1 is associated with serious congenital heart defects [5]. Gene DYRK1A (drosophila minibrain homologue gene, OMIM 600855, location 21q22.13) plays a key role in brain pathology in Down syndrome and monosomy 21. It is assumed that the haploinsufficiency of this gene is associated with occurrence of a complex of dysmorphic traits (micrognathia, subnasal sulcus, large low-embedded ears), microcephaly, abnormal structure of the central nervous system, including squeezing of corpus callosum, and heterotopias of grey matter [14].

Gene TTC3 (tetratricopeptide repeat domain-containing protein 3, OMIM 602259, location 21q22.13) is involved in a synthesis of protein included in a cycle of biochemical changes associated with proliferation and differentiation of nervous cells. Protein deficiency may be associated with disorders of cognitive development and brain structure [14].

Gene TRPM2 (OMIM 603749, location 21q22.3) encodes protein which is a cation channel non-selectively permeable for calcium ions, being a part of transient receptor potential (transient receptor potential cation channel subfamily M, member 2). This receptor is activated by ribose adenosine phosphate after binding with intracellular calcium ions. It was observed that ribose adenosine phosphate is formed in response to oxidative stress-induced cell death and inflammatory processes [5, 15].

Gene C21orf29 (chromosome 21 open reading frame 29 peptide), which is synonymous with TSPEAR (thrombospondin-type laminating domain and ear repeats, OMIM 612920, location 21q22.3), is an epilepsy gene. Mutation in both alleles of this gene leads to deafness [5, 16]. It is assumed that both TRPM2 and C21orf29 are candidate genes for a bipolar disorder [5].

oba geny TRPM2 i C21orf29 za kandydackie dla choroby afektywnej dwubiegunowej [5].

PCNT (OMIM 605925, 21q22.3) koduje pericentrin, istotny dla funkcjonowania centrosomów i prawidłowej segregacji chromosomów podczas mitozy. Mutacja pojedynczego genu prowadzi do osteodysplastycznej karłowatości pierwotnej przebiegającej z małogłowieiem (MOPD2) [17].

Produktem genu DIP2A (*disco-interacting protein 2 homolog A*, OMIM 607711, lokalizacja 21q22.3) jest białko o tej samej nazwie uczestniczące w recyklingu receptorów AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor). Receptor ten jest aktywowany syntetycznym analogiem glutaminy, uczestniczy w szybkiej transmisji synaptycznej w ośrodkowym układzie nerwowym. Nieprawidłowości recyklingu tego receptora wywołują dysregulację plastyczności synaptycznej [18].

S100B (*S100 calcium-binding protein beta*, OMIM 176990, lokalizacja 21q22.3) koduje białko S100 wydzielane przez komórki glejowe. Białko to jest czynnikiem neurotroficznym. Odgrywa ważną rolę w procesie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego [10, 19]. Rearanżacje chromosomu 21 obejmujące ten gen pozostają w związku z chorobą Alzheimera, zespołem Downa, padaczką [20].

PRMT2 (*protein arginine methyltransferase 2*, OMIM 601961, lokalizacja 21q22.3) koduje enzym zaangażowany w metabolizm mRNA oraz postranlacyjną modyfikację białek [5].

Geny PCNT, DIP2A, S100B oraz PRMT2 są genami kandydującymi do dysleksji [5].

Produkt genu COL6A1 (*collagen, type VI, alpha-1*, OMIM 120220, lokalizacja 21q22.3) został wyizolowany z różnych tkanek człowieka, między innymi z aorty. Badania prowadzone z użyciem mikroskopu elektronowego wskazują, że produkt białkowy tego genu uczestniczy w budowie kolagenu VI, a ten w budowie mikrofibrilli, obecnych w różnych tkankach. Oprócz znaczenia strukturalnego zakotwiczenia komórek w substancji międzykomórkowej, mikrofibrille te mają znaczenie funkcjonalne, związane z procesami różnicowania i migracji komórek zachodzącymi podczas rozwoju wewnątrzłonowego [21]. Różne typy mutacji tego genu przyczyniają się do powstania miopatii Bethlema, czy wrodzonej dystrofii mięśniowej Urlicha [22].

Produkt białkowy genu COL6A2 (*collagen, type VI, alpha-2*, OMIM 120240, lokalizacja 21q22.3) również stanowi podjednostkę kolagenu VI, odgrywa podobną rolę. Jego mutacja prowadzi również do powstania wyżej wymienionych chorób nerwowo-mięśniowych [23].

Gen COL18A1 (*collagen, type XVIII, alpha-1*, OMIM 120328, lokalizacja 21q22.3) odpowiada za syntezę kolagenu typu XVIII budującego ciało szkliste i siatkówkę. Mutacja tego genu prowadzi do wystąpienia zespołu Klobocha: krótkowzroczności, postępującej degeneracji

PCNT (OMIM 605925, location 21q22.3) encodes pericentrin which is significant for the normal functioning of centrosomes and correct segregation of chromosomes during mitosis. Mutation of a single gene results in osteodysplasia primordial dwarfism accompanied by microcephaly (MOPD2) [17]. Gene DIP2A (*disco-interacting protein 2 homolog A*, OMIM 607711, location 21q22.30 encodes protein which is involved in the AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor). This receptor is activated by synthetic glutamate analog participating in rapid synaptic transmission in the central nervous system. Disorders in recycling of this receptor result in the disorganization of synaptic plasticity [18].

S100B (*S100 calcium-binding protein beta*, OMIM 176990, location 21q22.3) encodes S100 calcium-binding protein which is secreted by glial cells. The protein is a neurotrophic factor. It plays an important role in the process of development of the central nervous system. Re-arrangement of chromosome 21 including this gene is associated with Alzheimer disease, Down syndrome and epilepsy [20].

PRMT2 (*protein arginine methyltransferase 2*, OMIM 601961, location 21q22.3) encodes an enzyme engaged in mRNA metabolism and post-translational modification of proteins [5]. PCNT, DIP2A, S100B and PRMT2 are candidate genes for dyslexia [5].

A product of gene COL6A1 (*collagen, type VI, alpha-1*, OMIM 120220, location 21q22.3) was isolated from different human tissues, among others from aorta. Research performed with the use of an electron microscope indicates that the protein product of this gene participates in the building of type VI collagen, which then participates in the building of microfibrils being present in various tissues. Apart from a structural role, i.e. anchoring the cells in intercellular substance, the microfibrils also play a functional role which is related to the process of differentiation and migration of cells during intrauterine development [21].

Different mutation types of this gene contribute to the development of Bethlem myopathy or Urlich congenital muscular dystrophy [22].

The protein product of gene COL6A2 (*collagen, type VI, alpha-2*, OMIM 120240, location 21q22.3), being also a sub-unit of collagen VI, plays a similar role. Its mutation results in the development of neuromuscular diseases mentioned above [23].

Gene COL18A1 (*collagen, type XVIII, alpha-1*, OMIM 120328, location 21q22.3) is responsible for the synthesis of type XVIII collagen involved in the building of vitreous body and retina. Mutation of this gene leads to the appearance of Kloboch syndrome, shortsightedness, progressive degeneration of vitreous body and retina, retinal detachment and cerebral hernia in the occipital area [24]. It is assumed that haploinsufficiency of the

ciała szklatego i siatkówki, odwarstwienia siatkówki oraz przepukliny mózgowej w okolicy potylicznej [24]. Uważa się, że haploinsuficjencja genów COL6A1 i COL6A2, COL18A1 może być związana z występowaniem tętniaka aorty wstępującej [5].

Region krytyczny HPE1 (*holoprosencephaly 1*, OMIM 236100, 21q22.3) stanowi jedno z kilkunastu loci genowych przyporządkowanych holoprosencefalii [25].

Gen LSS (*lanosterol synthase*, OMIM 600909) był traktowany jako kandydacki dla holoprosencefalii. Brano pod uwagę lokalizację (21q22.3) oraz fakt, że produkt genu syntaza lanosterolu, enzym biorący udział w złożonym procesie syntezy cholesterolu (cyklizacji), uczestniczy w modyfikacji białka SHH (*sonic hedgehog homolog*), koniecznej do jego aktywacji. Jak wiadomo, białko to reguluje proces organogenezy, a jego mutacja (HPE3, OMIM 142945, locus 7q36) wywołuje holoprosencefalię. Zależności takiej jednak nie udowodniono [26].

Obraz kliniczny

Pierścieniowemu chromosomowi 21 przypisano: zespół cech dysmorficznych, wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrastania, niskorosłość, małogłowie, zaburzenia napięcia mięśniowego, rozwoju psychomotorycznego oraz mowy, upośledzenie umysłowe, padaczkę, wrodzone wady rozwojowe układu nerwowego, krążenia, pokarmowego, moczowo-płciowego, szkieletowego, nieprawidłowości hematologiczne, nawracające zakażenia, choroby nowotworowe, bezpłodność, niepowodzenia rozrodu [1, 2, 5, 8, 14, 27, 28].

Cechy dymorficzne przyporządkowane pierścieniowemu chromosomowi 21 tworzą różne konstelacje, co łączy się zarówno z pewnym podobieństwem, jak i różnicami pomiędzy poszczególnymi przypadkami klinicznymi. Pod uwagę bierze się następujące cechy dysmorficzne: długa twarz, grube brwi, fałdy nakątne, hyperteloryzm bądź hypoteloryzm, antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych (skośnodolne), oczy głęboko osadzone, długie rzęsy, wypukłe czoło, nadmierne uwydatniona guzowatość potyliczna, szeroki grzbiet i czubek nosa, nozdrza ustawione w przodopochyleniu, długa rynienka podnosowa, cienka górna warga, małe usta, kąciaki ust skierowane do dołu, gotyckie podniebienie, rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, mikrognacja, zmieniony kształt koron siekaczy szczęki (półksiężycowaty), małżowiny uszne duże, osadzone nisko lub z szerokim obrąbkiem, szypuła przyuszna (ryc. 1), kampylodaktylia, klinodaktylia (ryc. 5), syndaktylia, palec piąty mały, małpia bruzda dłoni, krótkie palce stóp, z dużym odstępem pomiędzy pierwszym i drugim (ryc. 4), nakładające się na siebie palce stóp drugi i czwarty ponad trzeci), kręcone włosy (rys. 2), zatoka okolicy krzyżowej (ryc. 3), znamiona. Niektóre cechy dysmorficzne twarzy współwystępują z wadami ośrodkowego układu nerwowego, przykładowo hypoteloryzm z holoprosence-

collagen genes CGL6A1, COL6A2 and COL18A1 might be connected with the occurrence of the aneurysm of ascending aorta [5].

The critical region HPE1 (*holoprosencephaly 1*, OMIM 236100, location 21q22.3) belongs to several *genie loci* associated with holoprosencephaly [25]. Gene LSS (*lanosterol synthase*, OMIM 600909) was treated as a candidate gene for holoprosencephaly. Researchers took its location (21q22.3) into consideration and the fact that its product, i.e. lanosterol synthase - an enzyme participating in complex process of cholesterol synthesis (cyclization), also takes part in modification of SHH protein (*sonic hedgehog homolog*), which is necessary for its activation. As it is known, this protein regulates the process of organogenesis, and its mutation (HPE3, OMIM 142945, locus 7q36) is responsible for holoprosencephaly. However, such dependence has not been proven yet [26].

Clinical picture

It is assumed that the ring chromosome 21 is associated with: dysmorphic traits syndrome, intrauterine growth retardation, low-stature, microcephaly, disorders of muscular tone, psychomotor development and speech, mental retardation, epilepsy, congenital defects of nervous system, circulatory system, urinary system, skeletal system, hematologic disorders, recurring infections, neoplastic diseases, infertility and procreation failures [1,2,5,8,14,27,28]. Dysmorphic traits related to the ring chromosome 21 compose various constellations, which results in some similarities and differences between particular clinical cases. The following dysmorphic traits should be taken into consideration: long face, thick eyebrows, epicanthal folds, hypertelorism or hypotelorism, down-slanting palpebral fissures, deep-set eyes, long eyelashes, protruding forehead, excessively enhanced occipital tuberosity, broad nasal ridge and tip, nostrils tipped forward (anteverted), long subnasal sulcus, thin upper lip, small lips, down-turned corners of the mouth, Gothic palate, cleft lip, cleft palate, micrognathia, changed shape of incisors, large and low-set ears, parotid pedicle (Fig. 1), camptodactyly, clinodactyly (Fig. 5), syndactyly, small fifth finger, palm monkey furrow, short toes with, a broad gap between 1st and 2nd toes (Fig. 4), overlapping 2nd and 4th toes above 3rd toe, flat feet, small feet, small palms, deep-set nails, curly hair (Fig. 2), sinus of sacral area (Fig. 3), and birthmarks [1,5,6,7,14]. In the professional English language literature, the face of a child with the ring chromosome 21 syndrome is determined as "moody face" [14].

In the ring chromosome 21 syndrome, growth disorders occur such as short stature and obesity [14]. Abnormalities in the structure of the central nervous system are following: reduced volume of frontal and temporal lobes, thinned corpus callosum, thinned

falią [1, 5, 6, 7, 14]. W piśmiennictwie anglojęzycznym twarz dziecka z zespołem pierścieniowego chromosomu 21 określa się jako *moody faces* [14].

W zespole pierścieniowego chromosomu 21 występują zaburzenia wzrastania, takie jak niskorosłość, czy otyłość [14].

Nieprawidłowości w budowie ośrodkowego układu nerwowego: zmniejszona objętość płatów czołowych, skroniowych, ścieńczałe ciało modzelowate, ścieńczały pień mózgu, poszerzenie układu komorowego mózgu, opóźniony proces mielinizacji, a nawet ogniskową drobnozакrętowość, czy okołokomorową heterotopię istoty szarej (*periventricular nodular heterotopias*) powiązano z utratą materiału genetycznego w regionie 21q22 i haploinsuficjencji genu *DYRK1A* [14]. Donoszono o występowaniu holoprosencefalii u pacjentów z pierścieniowym chromosomu 21 lub małą delecją chromosomu 21q22.3 [5, 27]. Jako krytyczny region dla agenezji ciała modzelowatego (ACC, *agenesis corporis callosi*) uznano 21q22.2-q22.3. Agenezja ciała modzelowatego występowała również u pacjentów z delecją terminalną 21q22.1 [5].

Opisane wady narządu wzroku, to: zmętnienie rogówki, małowocze, choroba zezowa, nadwzroczność, zwyrodnienie siatkówki [28].

Pośród wad serca i dużych naczyń tętniczych występujących w zespole wymieniono: przetrwały przewód Botalla, drożny otwór owalny, otwór w przegrodzie międzykomorowej, zwężenie lub poszerzenie aorty [5, 6, 7, 27].

Pośród wad i chorób układu pokarmowego przyporządkowano: wady rozszczepowe podniebienia i wargi, próchnicę, zaparcia, refluks żołądkowo-przełykowy [14].

Z wad układu moczowo-płciowego przedstawiono: anomalie rozwojowe nerek, hipogonadyzm, przerost łechtaczki, wnętrostwo, mikropenis, obojnacze narządy płciowe. Uznano, że region krytyczny dla ujawnienia się wad układu moczowego znajduje się dystalnie od 21q22 [1].

Wady układu szkieletowego takie, jak: klatka piersiowa lejkowata i kurza, zniekształcenie krzywizn kręgosłupa, dysplazja stawów biodrowych, stopy płasko-koślawe, hipermobilność w stawach mogą również występować w zespole pierścieniowego chromosomu 21 [14, 28].

Pewne objawy: zwichnięcie soczewek (ectopia lentis), poszerzenie aorty wstępującej, przepukliny brzuszne, w tym pachwinowe wskazują na patologię tkanki łącznej [1, 29].

Wśród dzieci z zespołem pierścieniowego chromosomu 21 często występują nawracające infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, ucha środkowego, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość [14, 27, 36]. W piśmiennictwie udokumentowano przypadek pacjenta z pierścieniowym chromosomem 21 i towarzyszącą istotną klinicznie hipogammaglobulinemią, wymagającą leczenia substytucyjnego wynikającą z zaburzeń dojrzewania limfocytów B [27].

brain stem, widened system of the brain ventricles, and delayed process of myelination. Even focal polymicrogyria and periventricular nodular heterotopia is associated with the loss of genetic material in the 21q22 region and haploinsufficiency of gene *DYRK1A* [14]. Some authors reported on the occurrence of holoprosencephaly in patients with the ring chromosome 21 or minor deletion of chromosome 21q22.3 [5,27]. The region 21q22.2-q22.3 was considered critical for agenesis of corpus callosum (ACC). The corpus callosum agenesis also occurred in patients with terminal deletion of 21q22.1 [5]. Accompanying defects of the organ of vision are: corneal turbidity, microphthalmia, strabismus, hypermetropia, and retinal degeneration [28]. Among defects of the heart and large arterial vessels occurring in the syndrome there are: patent ductus arteriosus (PDA), patent foramen ovale, ventricular septal defect, and aortic stenosis or dilation [5,6,7,27]. Among defects and diseases of the alimentary system there are: cleft lip and palate, caries, constipation, and gastroesophagel reflux [14].

In the group of the urogenital system defects, the following occur: developmental anomalies of kidney, hypogonadism, clitoromegaly, cryptorchism, micropenis and hermaphroditism. It was recognized that the critical region for disclosure of urogenital defects is located distally from 21q22 [1]. Skeletal system defects such as pectus excavatum, pectus carinatum (pigeon chest), deformation of spinal axis, hip dysplasia, flat-abducted foot, and joint hypermobility also might be present in the ring chromosome 21 syndrome [14,28].

Some symptoms such as ectopia lentis, ascending aortic dilation, abdominal hernia, especially inguinal type, are indicators of the connective tissue pathology [1,29]. Among children with the ring chromosome 21 syndrome often the following occur: a recurrent infections of respiratory tract, inflammation of lungs and middle ear, anemia, neutropenia, and thrombocytopenia [14,27]. In the medical literature there is a documented case of a patient with the ring chromosome 21 and accompanying hypogammaglobulinemia, which required a substitutive treatment related to disorders in the lymphocyte B maturation [27].

A consequence of carrying the ring chromosome 21 might be procreation failure associated with ovarian insufficiency, azoospermia, infertility, spontaneous abortion, and production of genetically unbalanced gametes [30]. Although the ring chromosome 21 occurs sporadically [1,31], its presence in children and their parents might indicate a possibility of transferring it to offspring [4,32]. For a parent being an asymptomatic carrier of the ring chromosome 21, it is possible to have children with normal phenotype and genotype (46,XX; 46,XY) or normal phenotype and abnormal genotype with the ring chromosome 21 (46,XX,r(21); 46,XY,r(21)). Such a person can also have an offspring



Ryc. 1. Cechy dysmorficzne: zmarszczki nakątne, antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych, hyperteloryzm, szeroka, płaska nasada nosa, szeroki grzbiet i czubek nosa, długa rynienka podnosowa, wąska warga górna, szypuła przeduszną u 2-letniego chłopca z karyotypem MOS 46,XY,r(21)(p13q22.3)/45,XY,-21

Fig. 1. Dysmorphic traits: epicanthal folds, down-slanting palpebral fissures, hypertelorism, broad and flat nasal base, long subnasal sulcus, thin upper lip, and parotid pedicle in a 2-year-old boy with karyotype MOS 46,XY,r(21)(p13q22.3)/45,XY,-21



Ryc. 2. Dwa rodzaje włosów kręcone i proste u 2-letniego chłopca z karyotypem MOS 46,XY,r(21)(p13q22.3)/45,XY,-21

Fig. 2. Two types of hair: curly and straight in a 2-year-old boy with karyotype MOS 46,XY,r(21)(p13q22.3)/45,XY,-21



Ryc. 3. Zatoka skórna w okolicy krzyżowej, słabo wybarwione zmiany pigmentowe Na skórze tułowia układające się w podłużne wzory, przebiegające zgodnie z liniami Blaschko u 2-letniego chłopca z karyotypem MOS 46,XY,r(21)(p13q22.3)/45,XY,-21

Fig. 3. Sacro-coccygeal dimple, weakly dyeing pigment changes in trunk skin, set at longitudinal patterns, running consistently with Blaschko lines in a 2-year-old boy with karyotype MOS 46,XY,r(21)(p13q22.3)/45,XY,-21



Ryc. 4. Zwiększony odstęp między pierwszym palcem stopy a drugim, nakładające się palce stóp u 2-letniego chłopca z karyotypem MOS 46,XY,r(21)(p13q22.3)/45,XY,-21

Fig. 4. Enlarged gap between 1st and 2nd toes, overlapping toes in a 2-year-old boy with karyotype MOS 46,XY,r(21)(p13q22.3)/45,XY,-21



Ryc. 5. Klinodaktylia palców rąk: piątego i czwartego u 2-letniego chłopca z kariotypem MOS 46,XY,r(21)(p13q22.3)/45,XY,-21

Fig. 5. Clinodactyly of 4th and 5th fingers in a 2-year-old boy with karyotype MOS 46,XY,r(21)(p13q22.3)/45,XY,-21

Konsekwencją nosicielstwa pierścieniowego chromosomu 21 mogą być niepowodzenia rozrodu związane z niewydolnością jajników, azoospermią, niepłodnością, samoistnymi poronieniami, produkcją niezrównoważonych genetycznie gamet [30]. Chociaż pierścieniowy chromosom 21 w 99% występuje sporadycznie [1, 31], to jego obecność u dzieci i ich rodziców może świadczyć o możliwości przekazywania go potomstwu [4, 32]. Dla rodzica, bezobjawowego nosiciela pierścieniowego chromosomu 21 możliwe jest posiadanie potomstwa o prawidłowym fenotypie z prawidłowym genotypem (46,XX; 46,XY), z prawidłowym fenotypem i z nieprawidłowym genotypem – z 21 chromosomem pierścieniowym (46,XX,r(21); 46,XY,r(21)), potomstwa z nieprawidłowym fenotypem i genotypem – z 21 chromosomem pierścieniowym (46,XX,r(21); 46,XY,r(21)), z zespołem Downa i dodatkowym dicentrycznym pierścieniowym chromosomem 21 (47,XX,+dic r(21); 47,XY,+dic r(21)) lub dodatkowym 21 chromosomem pierścieniowym (47,XX,+ r(21); 47,XY,+ r(21)) [30]. Zespół Downa u potomstwa nosiciela pierścieniowego chromosomu 21 może być także konsekwencją translokacji Robertsonowskiej lub tandemowej duplikacji chromosomu 21 [1, 31]. Pierścieniowy chromosom 21 pary jest podatny na duplikację tandemową, co potwierdza obecność dicentrycznego pierścieniowego chromosomu 21 u dzieci rodziców z pierścieniowym chromosomem 21 [5, 33].

Diagnostyka genetyczna zespołu pierścieniowego chromosomu 21 opiera się na wykonaniu badania cytogenetycznego w celu określenia kariotypu różnych linii

with abnormal both phenotype and genotype - with the ring chromosome 21 (46,XX,r(21); 46,XY,r(21)) with Down syndrome and additional dicentric ring chromosome 21 (47,XX,+dicr(21); 47,XY,+dicr(21)) or additional ring chromosome 21 (47,XX,+r(21); 47,XY,+r(21)) [30]. Down syndrome in an offspring of the carrier of the ring chromosome 21 might also be a consequence of Robertsonian translocation or tandem duplication, which is evidenced by the presence of the dicentric ring chromosome 21 in children of parents with the ring chromosome 21 [5, 33].

Genetic diagnostics related to the ring chromosome 21 is based on cytogenetic examination aimed at determination of a karyotype of different cell lines: lymphocytes of peripheral blood, fibroblasts, and oral mucosa cells. A cytogenetic examination can be supplemented with various types of fluorescence in situ hybridization (FISH), which allows for a more precise analysis of the chromosomes number and their structure [6, 7, 33]. An accurate structure of the chromosome 21 can be obtained by making use of the method of DNA hybridization (aCGH - oligonucleotide-based array comparative genomic hybridization). It also enables us to analyze a re-arrangement of the chromosome structure, precise determination of breakage locations, and identification of genes lost and added - existing in three copies [5,27].

Similar methods are used in prenatal diagnostics. They are preceded with an ultrasonographic examination of the fetus. Suspicion of the presence of the ring

komórkowych: limfocytów krwi obwodowej, fibroblastów, komórek błony śluzowej policzka. Badanie cytogenetyczne może być uzupełnione przez różne typy hybrydyzacji fluorescencyjnej in situ (FISH, *fluorescence in situ hybridization*), co umożliwia dokładniejsze przeanalizowanie liczby chromosomów jak i ich budowy [6, 7, 33]. Szczegółową budowę pierścieniowego chromosomu 21 można uzyskać dzięki zastosowaniu metody hybrydyzacji DNA z zastosowaniem sond oligonukleotydowych umieszczonych na mikromacierzy (aCGH, *oligonucleotide-based array comparative genomic hybridization*), co pozwala na przeanalizowanie rearanżacji budowy chromosomu, uściślenie miejsc złamań, a także identyfikację utraconych lub dodanych genów – istniejących w trzech kopiach [5, 27].

Podobne metody mają zastosowanie w diagnostyce prenatalnej. Poprzedzone są badaniem ultrasonograficznym płodu. Podejrzenie zespołu pierścieniowego chromosomu 21, można wysunąć po stwierdzeniu wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu oraz/lub nieprawidłowości w budowie płodu. Cechy dysmorficzne powiązane z zespołem pierścieniowego chromosomu 21, widoczne w ultrasonografii 24-tygodniowego płodu to: długogłowie, mikrognacja, nadmiernie wypukłe: czoło, guzowatość potyliczna oraz grzbiet nosa. Badanie DNA amniocytów oraz limfocytów krwi pępowinowej przeprowadzone za pomocą wyżej wymienionych metod diagnostyki genetycznej pozwala na ustalenie rozpoznania [1, 3, 5, 27]. Dodatkowo zastosowanie metody polimorfizmu fragmentów restrykcyjnych DNA (RFLP, *Restriction Fragments Length Polymorphism*) w celu porównania genomu płodu i rodziców umożliwia ustalenie pochodzenia mutacji [5]. Uważa się, że zwiększona przezierność karkowa oceniana w 12 tygodniu ciąży towarzyszy raczej pełnej trisomii 21, czy monosomii 21 niż zespołowi pierścieniowego chromosomu 21 [35, 37].

Podsumowanie

Zespół pierścieniowego chromosomu 21 charakteryzuje różnorodność genotypowa oraz fenotypowa. Posiada on zarówno cechy zespołu malformacyjnego i dysplastycznego.

chromosome 21 can be formulated after confirmation of intrauterine growth inhibition and(or) anomalies in the structure of the fetus. The dysmorphic traits associated with the ring chromosome 21 syndrome, which are visible in an ultrasonographic examination of a 24-week old fetus, are: dolichocephaly, micrognathia, excessive convexity of forehead, occipital protuberance and nasal ridge. An examination of amniocyte DNA and cord blood lymphocytes performed with the above mentioned methods of genetic diagnostics is sufficient for a correct diagnostic procedure [1, 3, 5, 27]. Additionally, the use of the method of the restriction fragments length polymorphism (RFLP) aimed at comparison of the fetus and parents' genomes help to determine a location of the mutation origin [5].

It is regarded that enhanced nuchal translucency assessed in 12th week of pregnancy is rather associated with trisomy 21 or monosomy 21 than the ring chromosome 21 [35, 37].

Conclusion.

The ring chromosome 21 syndrome is characterized by genotypic and phenotypic variability. It possesses traits typical of both the malformed and dysplastic syndrome.

Bibliografia / Bibliography

1. Vallabhajosyula R., Tilak P., Rajangam S.: Ring chromosome 21: A Case Report. *Int J Hum Genet* 2009;9:235-238.
2. Spinner N.B., Saitta S.C., Emanuel B.S.: Deletions and other structural abnormalities of the autosomes. In: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics eds. Rimoin D.L., Connor J.M., Pyeritz R.E., Korf B.R. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia USA 2007;1;51:1061-1062.
3. Wong C., Kazazian H.H., Stetten G. et al.: Molecular mechanism in the formation of a human ring chromosome 21. *PNAS* 1989;86:1914-1918.
4. McGinniss M.J., Kazazian J.H.H., Stetten G. et al.: Mechanisms of ring chromosome formation in 11 cases of human ring chromosome 21. *Am J Hum Genet* 1992;50:15-28.
5. Chih-Ping Chen, Yi-Hui Lin, Szu-Yuan Chou, et al.: Mosaic ring chromosome 21, monosomy 21, and isodicentric ring chromosome 21: Prenatal diagnosis, molecular cytogenetic characterization, and association with 2-Mb deletion of 21q21.1-q21.2 and 5-Mb deletion of 21q22.3. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2012; 51:71-76.
6. Burgess T., Downie L., Pertile M.D. et al.: Monosomy 21 Seen in Live Born is Unlikely to Represent True. *Monosomy 21: A Case Report and Review of the Literature. Case Reports in Genetics* 2014, ID 965401,1-6.
7. Militti L., Alfonsi M., Palka Ch. et al.: A Mosaic Ring Chromosome 21 in a Patient with Mild Intellectual Disability

- not Evidenced by Array-Cgh J Genet Syndr Gene Ther 2013;4:6-11.
8. Specchio N., Carotenuto A., Trivisano M., Cappelletti S., Digilio C., Capolino R., et al. Ring 21 chromosome presenting with epilepsy and intellectual disability: clinical report and review of the literature. *Am J Med Genet* 2011;155A:911-4.
 9. Zhang H.Z., Xu F., Seashore M. et al.: Unique genomic structure and distinct mitotic behavior of ring chromosome 21 in two unrelated cases. *Cytogenet Genome Res* 2012;136:180-187.
 10. Pucharcos C., Fuentes J.-J., Casas, C. et al.: Alu-splice cloning of human intersectin (ITSN), a putative multivalent binding protein expressed in proliferating and differentiating neurons and overexpressed in Down syndrome. *Europ. J. Hum. Genet.* 1999;7:704-712.
 11. Splawski I., Shen J., Timothy K.W. et al.: Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2". *Circulation* 2000;102:1178-85.
 12. Fuentes J. J., Pritchard M. A., Estivill X.: Genomic organization, alternative splicing, and expression patterns of the DSCR1 (Down Syndrome Candidate Region 1) gene, *Genomics* 1997; 44:358.
 13. Knezevic K., Bee T., Wilson N.K. et al.: A Runx1-Smad6 rheostat controls Runx1 activity during embryonic hematopoiesis. *Mol Cell Biol* 2011; 31:2817-26.
 14. Oegema R., de Klein A., Verkerk A.J. et al.: Distinctive Phenotypic Abnormalities Associated with Submicroscopic 21q22 Deletion Including DYRK1A. *Mol Syndromol* 2010;3:113-120.
 15. Du, J., Xie, J., Yue, L.: Intracellular calcium activates TRPM2 and its alternative spliced isoforms. *Proc Nat Acad Sci* 2009;106: 7239-7244.
 16. Delmaghani S., Aghaie A., Michalski N. et al: Defect in the gene encoding the EAR/EPTP domain-containing protein TSPEAR causes DFNB98 profound deafness. *Hum Molec Genet* 2012;21:3835-3844.
 17. Rauch A., Thiel C. T., Schindler D. et al.: Mutations in the pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism. *Science* 2008;319: 816-819.
 18. Nakagawa T.: *The biochemistry, ultrastructure, and subunit assembly mechanism of AMPA receptors*. *Mol Neurobiol* 2010;42:161-84.
 19. Van Eldik L.J., Wainwright M.S.: The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor Neurol Neurosci* 2003;21:97-108.
 20. Mark R.E., Griffin W., Sue T.: Trisomy 21 and the Brain: *Journal of Neuropathology&Experimental Neurology* 2004;63:679-685.
 21. Engel, J., Furthmayr, H., Odermatt, E. et al: Structure and macromolecular organization of type VI collagen. *Ann N Y Acad Sci* 1985;460:25-37.
 22. Grumati, P., Coletto, L., Sabatelli, P. et al.: Autophagy is defective in collagen VI muscular dystrophies, and its reactivation rescues myofiber degeneration. *Nature Med* 2010;16:1313-1320.
 23. Lampe A. K., Dunn D. M., von Niederhausern A. C. et al: Automated genomic sequence analysis of the three collagen VI genes: applications to Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *J Med Genet* 2005;42:108-120.
 24. Aldahmesh M.A., Khan A.O., Mohamed J.Y.: Identification of ADAMTS18 as a gene mutated in Knobloch syndrome. *J Med Genet* 2011;48:597-601.
 25. Wallis D., Muenke M.: Mutations in holoprosencephaly. *Hum Mutat* 2000;16:99-108.
 26. Roessler, E., Mittaz, L., Du, Y. et al.: Structure of the human Lanosterol synthase gene and its analysis as a candidate for holoprosencephaly (HPE1) *Hum Genet* 1999;105:489-495.
 27. Shouichi O., Futoshi N., Osamu N. et al.: Hypogammaglobulinaemia in a patient with ring chromosome 21. *Archives of Disease in Childhood* 1997;77:252-254
 28. Roberson E.D.O., Squibb Wohler E., Hoover-Fong J. E. et al.: Genomic analysis of partial 21q monosomies with variable phenotypes, *European Journal of Human Genetics* 2011;19,235-238.
 29. Rope A.F., Hinton R.B., Spicer R.L. et al.: Dilated ascending aorta in a child with ring chromosome 21 syndrome. *AJMG A*2004;130:191-195.
 30. Hammoud I., Gomes D.M., Bergere M. et al.: Sperm chromosome analysis of an infertile patient with a 95% mosaic r(21) karyotype and normal phenotype. *Fertil Steril* 2009;91;930:13-5.
 31. Kosztolanyi G., Mehes K., Hook E.B.: Inherited ring chromosomes: An analysis of published cases. *Human Genetics* 1991;75:320-324.
 32. Melnyk A.R., Ahmed I., Taylor J.C.: Prenatal diagnosis of familial ring 21 chromosome. *Prenat Diagn* 1995;15:269-73.
 33. Frys J-P., Kleczkowska A.: Ring chromosome 21 in the mother and 21/21 translocation in the fetus: karyotype: 45, XX,-21,-21,pt(21;21)(p11;q11). *Ann Genet* 1987;30:109-10.
 34. Guilherme R.S., Klein E., Hamid A.B. at al: Human ring chromosomes – new insights for their clinical significance. *BJMG* 2013;6/1:13-20.
 35. Manolakos E., Peitsidis P., Eleftheriades E. et al.: Prenatal detection of full monosomy 21 in a fetus with increased nuchal translucency: Molecular cytogenetic analysis and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 2:435-440.
 36. Perenc L. Therapeutic issues in ring chromosome 21 abnormality – case study. In: *Česko-slovenska pediatrie* 2015;70,S1:75-77.
 37. Mazzaschi R, Love DR, Hayes I, George A. Inheritance of a Ring Chromosome 21 in a Couple Undergoing In Vitro Fertilization (IVF): A Case Report. *Case Reports in Genetics* 2011, Article ID 158086, 5 p. doi:10.1155/2011/158086.