

Základy klinické cytogenetiky I

Mgr. Hanáková



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno

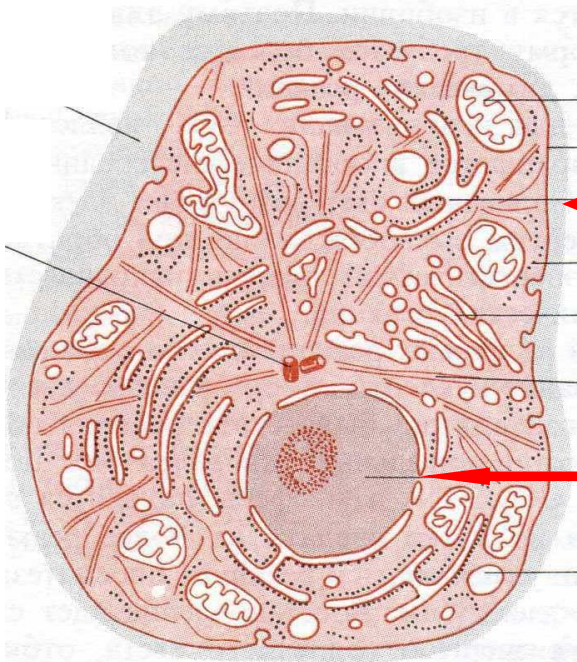


DEFINICE A HISTORIE

- **klinická cytogenetika** se zabývá analýzou **chromosomů** (jejich počtem a morfologií), jejich segregací v meióze a mitóze a vztahem mezi nálezy chromosomových aberací a fenotypovými projevy.
- **vznik moderní lidské cytogenetiky** se datuje od roku 1956, kdy Tjio a Levan vyvinuli efektivní metodiky analýzy chromosomů a stanovili, že normální počet lidských chromosomů je 46.



SCHEMA LIDSKÉ SOMATICKÉ BUŇKY



cytoplasma s organelami

buněčné jádro

GENETICKÝ MATERIÁL JÁDRA BĚHEM BUNĚČNÉHO CYKLU

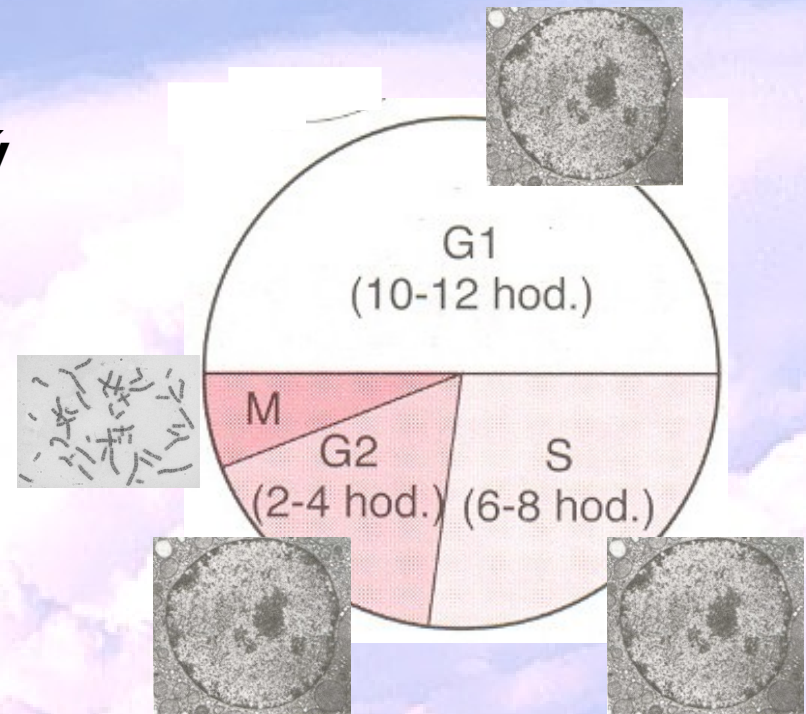
buněčný cyklus **somatických** buněk
(interfáze, mitóza, cytokineze)

- G1, S, G2 fáze = INTERFÁZE

nejdelší fáze buněčného cyklu,
chromatin je **málo kondenzovaný**
nebo dekondenzovaný
(pouze konstitutivní
heterochromatin zůstává trvale
kondenzován)

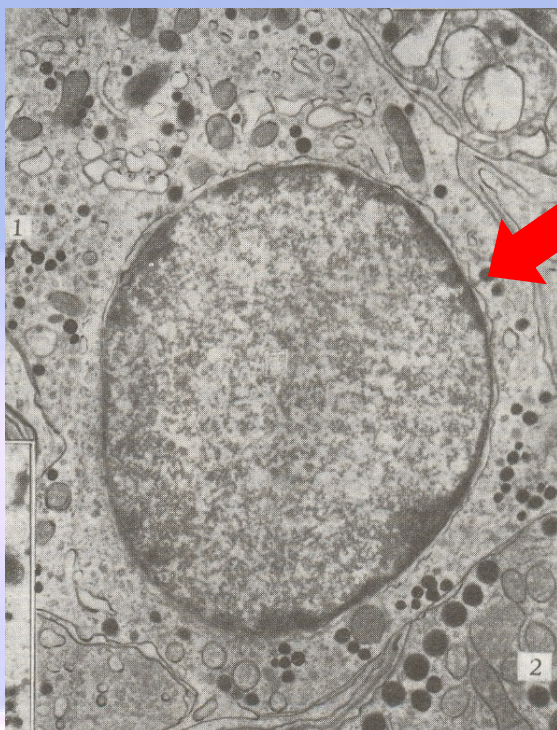
- M fáze = MITÓZA + cytokineze

dělení jádra a následně buňky
kondenzace chromatinu
vznik chromosomů, rozchod
chromosomů do dceřiných buněk

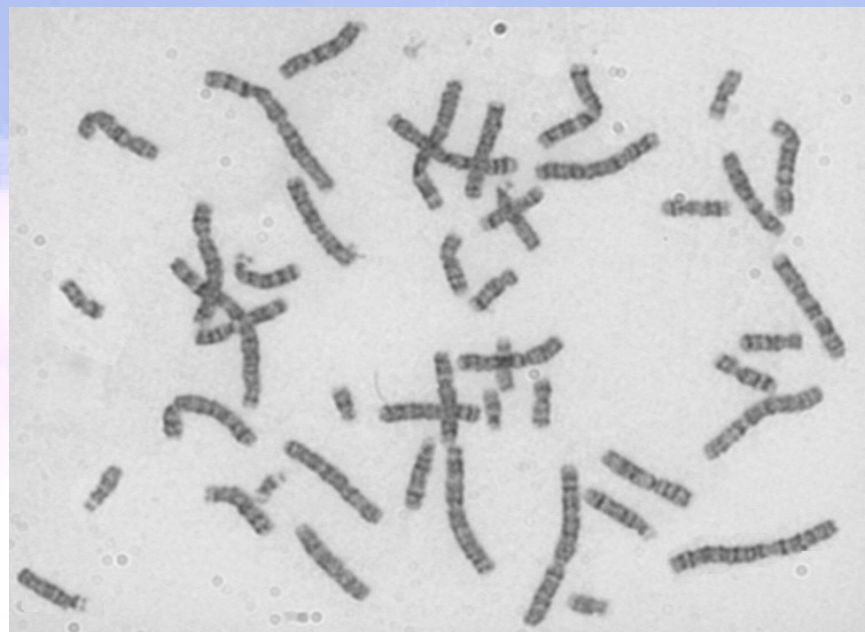


DEFINICE KLINICKÉ CYTOGENETIKY

chromosomy vznikají při buněčném dělení



DNA rozptýlená v buněčném jádře
(interfáze)

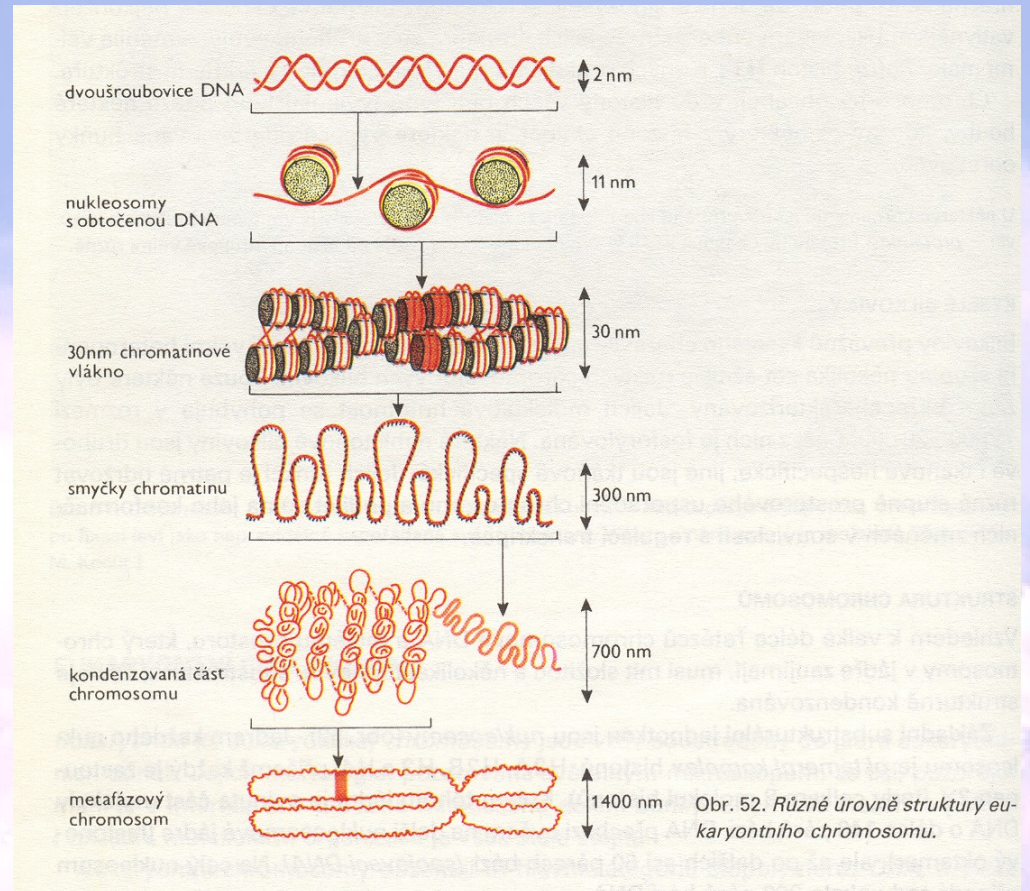


chromosomy = spiralizované molekuly DNA
počet chromosomů člověka = 46
(metafáze mitózy)

CHROMATIN A CHROMOSOMY BĚHEM BUNĚČNÉHO CYKLU

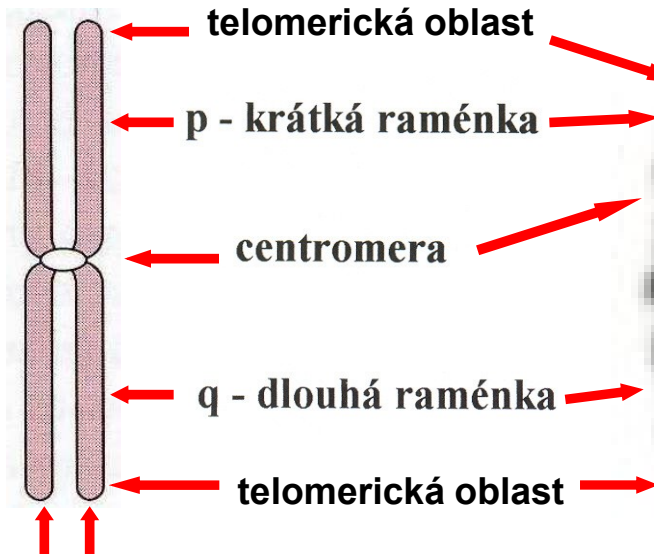
kondenzace chromatinu, vznik chromosomů

během buněčného cyklu se chromatin nachází v různých fázích spiralizace (v interfázi nízký stupeň spiralizace, během mitózy postupná kondenzace, maximální v metafázi mitózy)



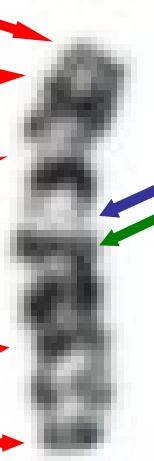
CHROMOSOMY V PRAXI

schema chromosomu

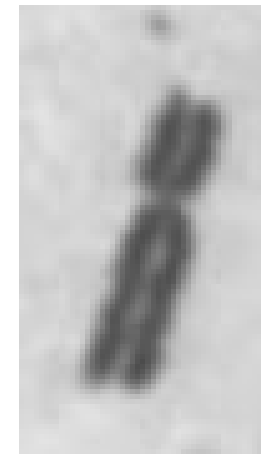


sesterské chromatidy
(identické kopie)

Chromosom s G- pruhy



Chromosom obarvený
po celé délce



dvouchromatidový metafázní chromosom

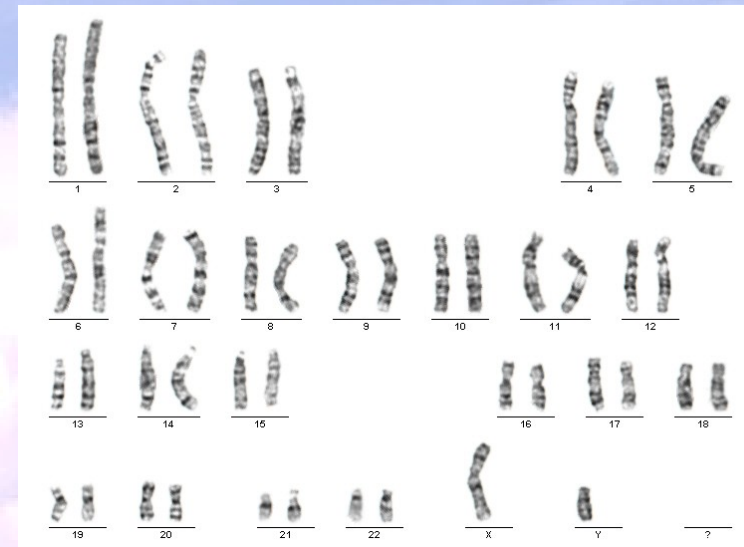
CHROMOSOM

- **centromera** = heterochromatinová oblast (konstitutivní heterochromatin), místo rozdělení krátkých a dlouhých ramének, místo spojení sesterských chromatid, místo tvorby kinetochorů v meióze a mitóze, (primární konstrikce, zaškrcení)
- **telomera** = specifická DNA sekvence na koncích každého chromosomu (každé chromatidy, dvoušroubovice DNA), která zajišťuje integritu chromosomu během buněčného dělení (repetitivní hexamer (TTAGGG)_n)

CHROMOSOMY V PRAXI

karyotyp

- **soubor chromosomů** v jádrech somatických buněk jedince, označujeme **počet chromosomů, typ pohlavních chromosomů** a případné **aberrace** (zápis karyotypu např. 46,XY)
- normální lidský karyotyp se skládá ze **46 chromosomů**, z toho **22 párů autosomů** (nepohlavních chromosomů) a **2 gonosomů** (pohlavních chromosomů)
- chromosomový pár je tvořen **homologními** chromosomy, z nichž jeden je zděděn od otce a druhý od matky, nepárové chromosomy jsou **nehomologní** (somatické diploidní buňky)



ZÁPIS KARYOTYPU

46,XX - normální ženský karyotyp

46,XY - normální mužský karyotyp

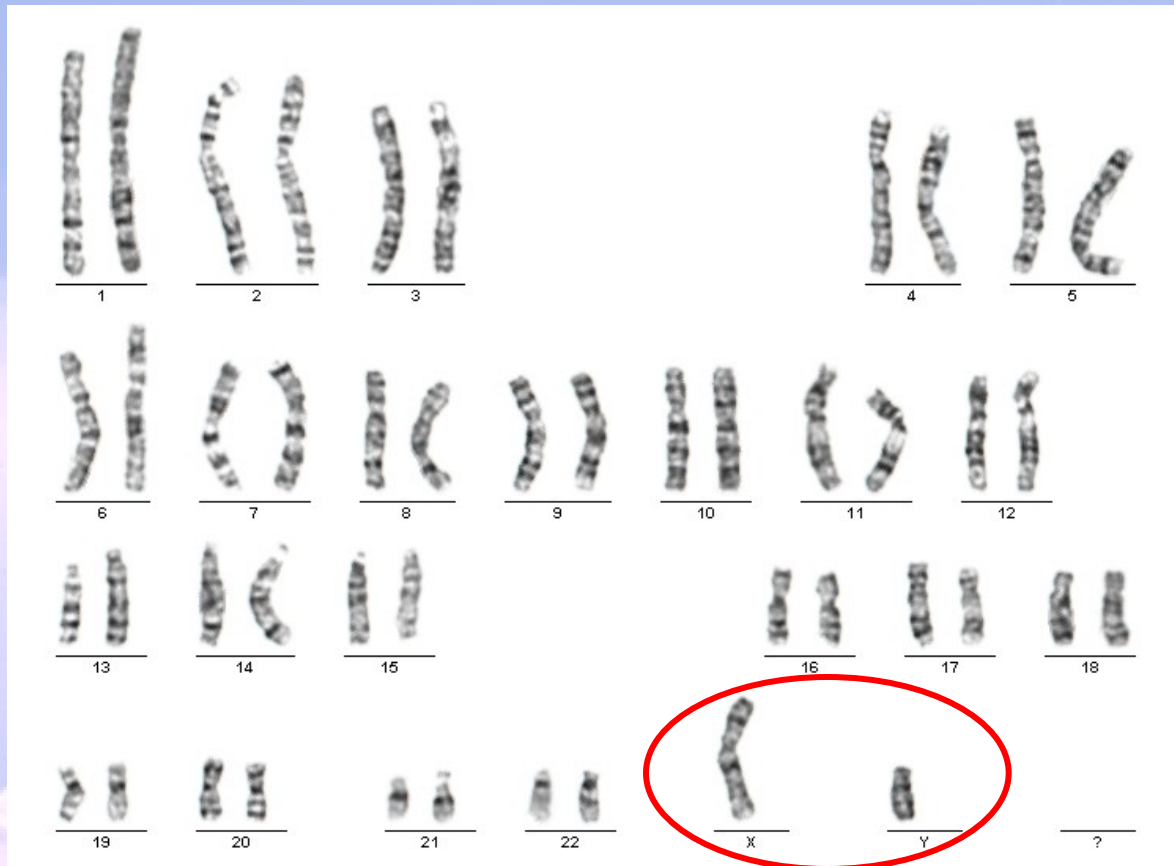
počet chromosomů v jádrech buněk jedince

typ pohlavních chromosomů

CHROMOSOMY V PRAXI

normální mužský karyotyp

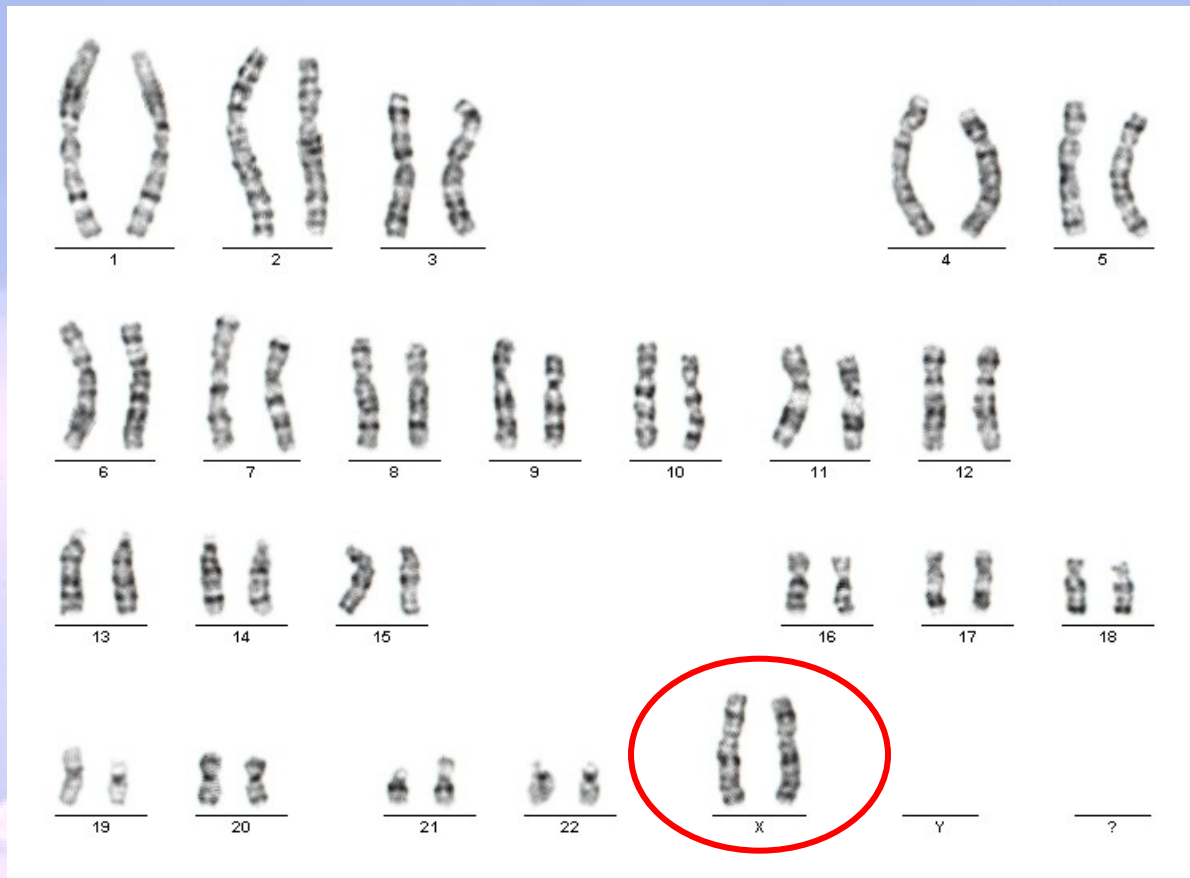
46,XY



CHROMOSOMY V PRAXI

normální ženský karyotyp

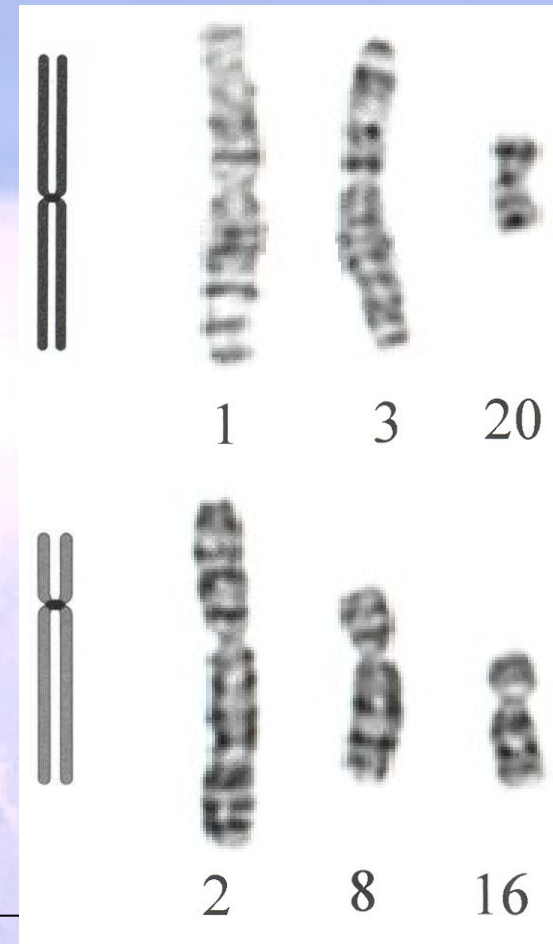
46,XX



CHROMOSOMY V PRAXI

třídění chromosomů podle umístění centromery

- **metacentrické chromosomy**
centromera téměř nebo úplně uprostřed, tedy krátká a dlouhá raménka jsou (téměř) stejně dlouhá
- **submetacentrické chromosomy**
centromera mimo střed chromosomu, p a q raménka jsou jasně délkově odlišena



CHROMOSOMY V PRAXI

třídění chromosomů podle umístění centromery

- **akrocentrické chromosomy**
centromera je umístěna velmi blízko jednomu konci;
od krátkých ramének jsou odškrceny satelity (malé výrazné části chromatinu);
místo odškrcení = sekundární konstriktce (tenké stopky);
(sekundární konstriktce obsahuje kopie genů kódujících rRNA = organizátor jadérka)



CHROMOSOMY V PRAXI

třídění chromosomů do skupin

podle velikosti a pozice centromery

normální mužský karyotyp 46, XY



F vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno

METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

- odběr materiálu
 - kultivace – **získání dostatečného množství dělicích se buněk**
 - zpracování suspenze buněk – získání **suspenze jader**
 - vykapání suspenze na podložní sklíčka
 - pruhování / barvení chromosomů
- metody 1. volby v indikovaných případech
- relativně levné metody (ve srovnání s metodami molekulární cytogenetiky)



METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

odběr materiálu

Odběr materiálu pro účely **cytogenetického vyšetření**, vždy za sterilních podmínek!!!

- do **heparinu** (nesrážlivá krev) – periferní krev, krev plodu (obv. 3 ml)
- do heparinu a transportního média – kostní dřeň (obv. 1-2 ml)
- do transportního média – solidní tumory, kůže (obv. 1x1 cm), choriové klky (obv. 20 mg)
- **bez přídavku** média a dalších látek – plodová voda (obv. 20 ml)



METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

odběr materiálu



periferní krev



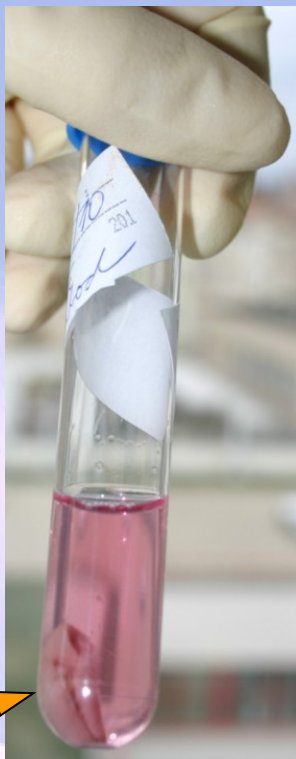
solidní nádor



kostní dřeň

METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

odběr materiálu



kůže (potracený plod,
placenta)



choriové klky



odběr plodové vody pod kontrolou
ultrazvuku

METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY nasazení do kultivačního média

Sterilní práce v laminárním boxu

!!!!!!STERILNÍ PROSTŘEDÍ!!!!!!



METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

kultivace materiálu

- **délka kultivace**

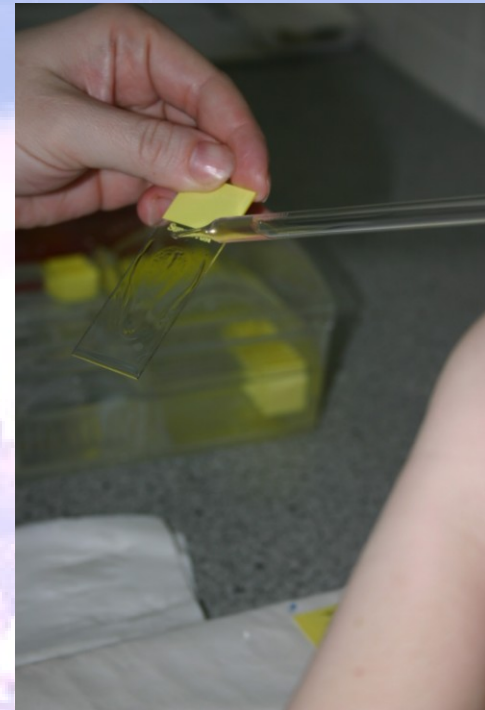
- **periferní krev – 72 hodin (stanovení karyotypu)**
 - **48 hodin (stanovení ZCA)**
kratší doba kultivace - podmínkou je zachytit 1. buněčné dělení, později dochází k reparaci chromosomů nebo k zániku buněk s aberací
- krev plodu 72 hodin (stanovení karyotypu)
- **plodová voda – průměrně 10 dní (stanovení karyotypu)**
- choriové klky – přes noc (stanovení karyotypu)
- **kostní dřev – přímé zpracování** buněk
ihned po odběru
 - **24 hodin** (48 hodin spec. případy)
(stanovení karyotypu maligních klonů v KD)
- kůže – variabilní doba růstu (průměrně 2 týdny)
- solidní tumory – minimálně 3 týdny
(stanovení karyotypu maligních klonů v tumoru)



METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

zpracování suspenze

- vykapání suspenze na mokrá podložní sklíčka



METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

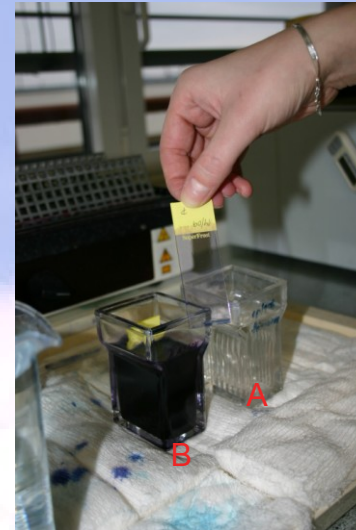
pruhování chromosomů

• pruhování chromosomů

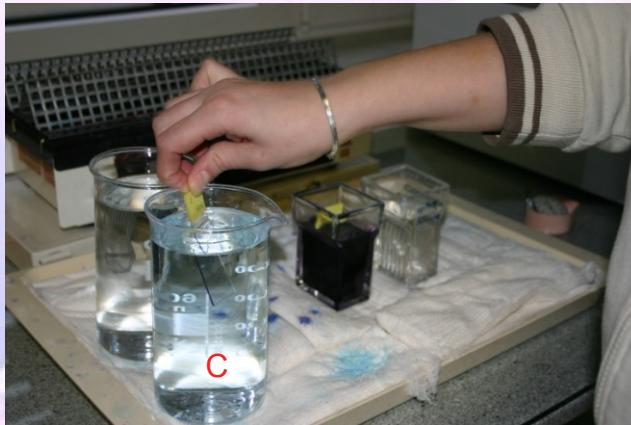
1 – inkubace
preparátu
v roztoku
trypsinu
(dochází
k **natrávení**
chromosomových
proteinů)



2 – barvení
barvivem
Giemsa-
Romanowski (B)



3 – oplach



4 – sušení
sklíček
na sušící
plotýnce



METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

hodnocení

zvětšení přibližně 1000x



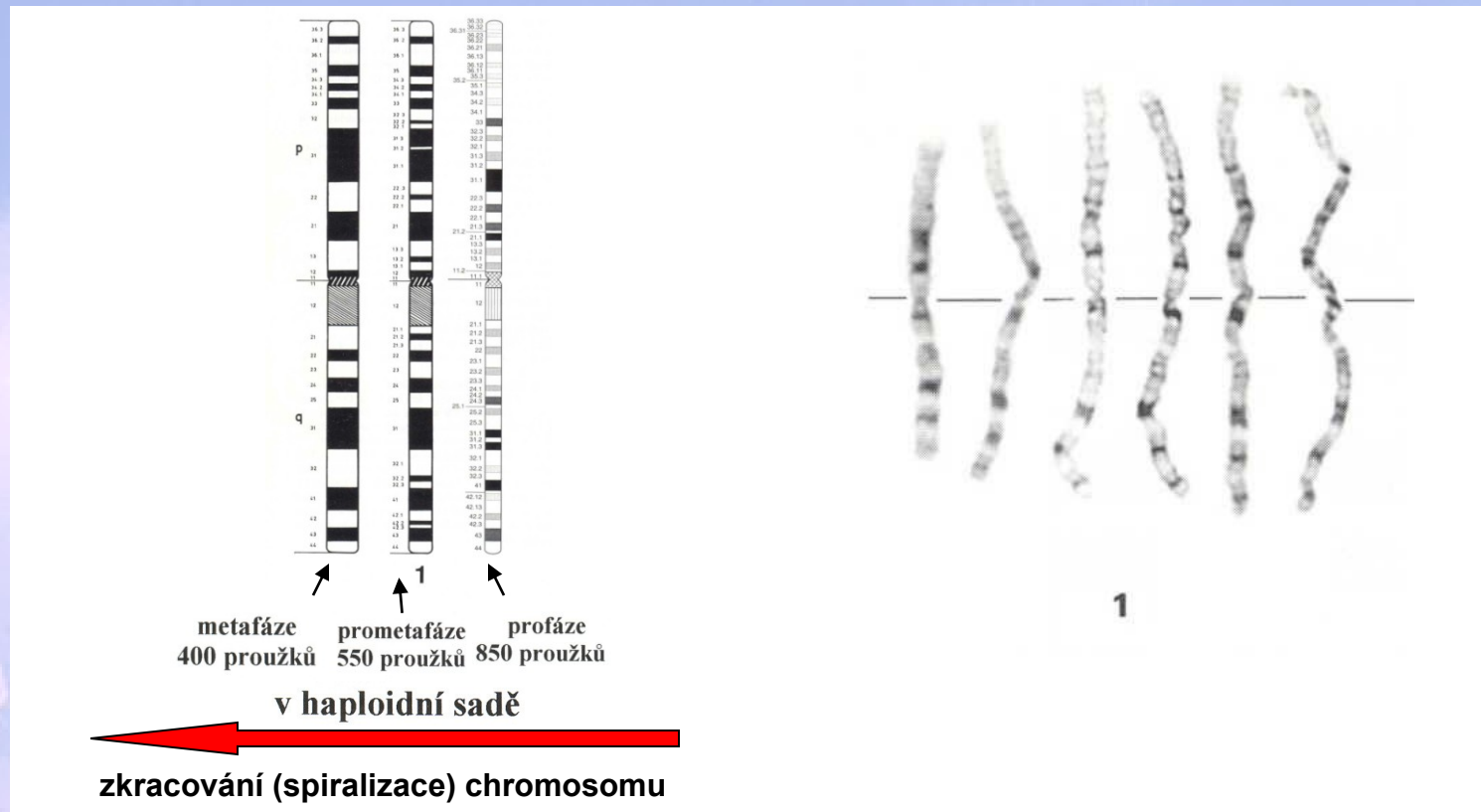
mitóza – proces buněčného dělení

mitóza – soubor chromosomů jednoho
jádra na podložním sklíčku

METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

pruhování chromosomů

G – pruhování chromosomu č. 1 – vzor a reálné chromosomy



METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

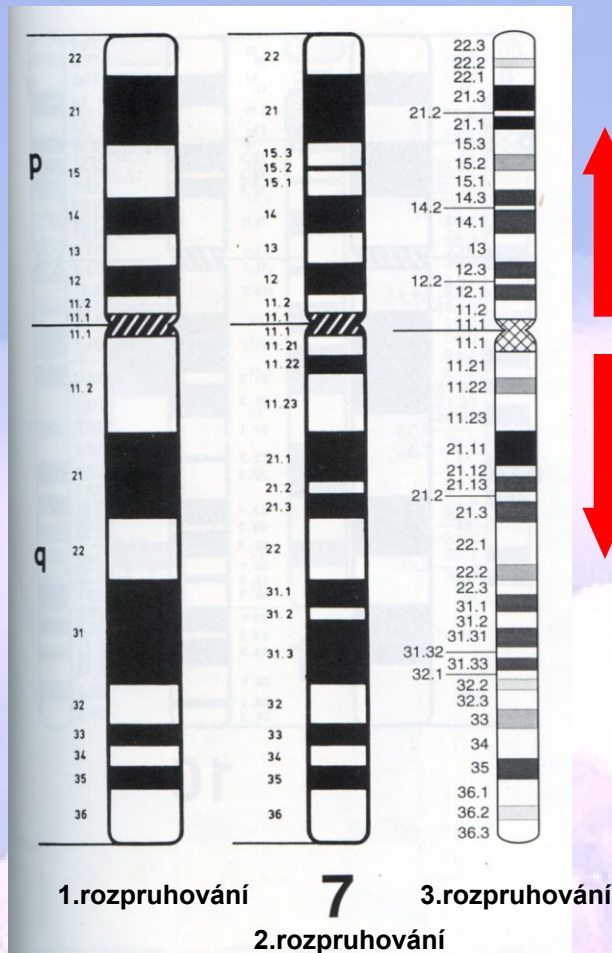
pruhování chromosomů

číslování pruhů na chromosomech

pruhy na každém raménku jsou očíslovány
vzestupně od centromery k telomeře

s postupnou kondenzací chromosomu
se zmenšuje počet pruhů

číslo pruhu umožňuje jednoznačnou identifikaci
každého pruhu



METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

význam pruhování chromosomů

- rozeznáme chromosomy podobné morfologie (specifické pruhy každý chromosom)
- lze zkontrolovat genetický materiál chromosomu po celé délce
- zápis strukturních přestaveb – v zápisu strukturní přestavby jsou uvedena čísla pruhů na ramenech chromosomů, které vstoupily do přestavby, ve kterých došlo ke zlomu.



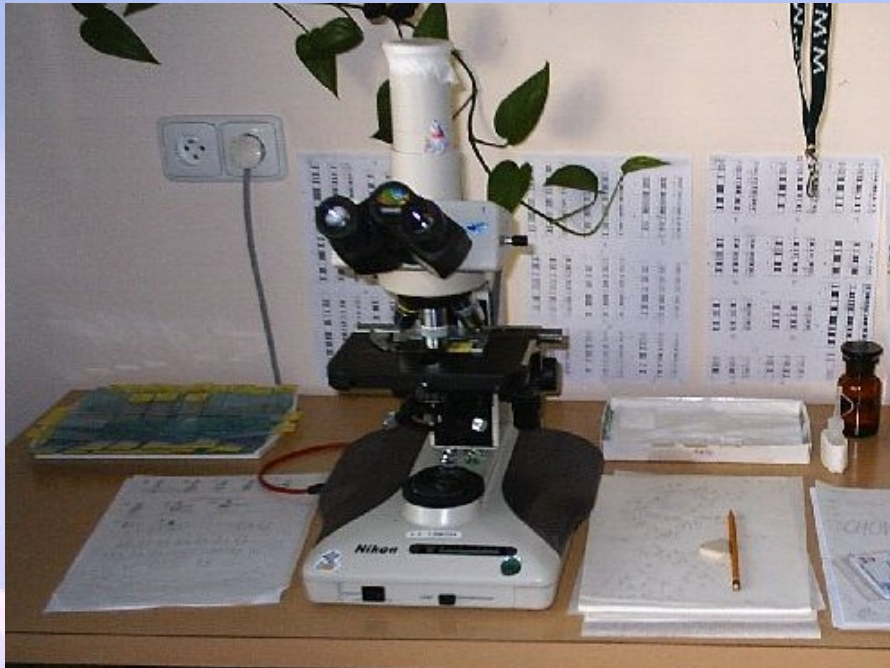
**definován
rozsah
a lokalizace
abnormality**

46,XX,t(1;15)(q12;q22)

METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

hodnocení

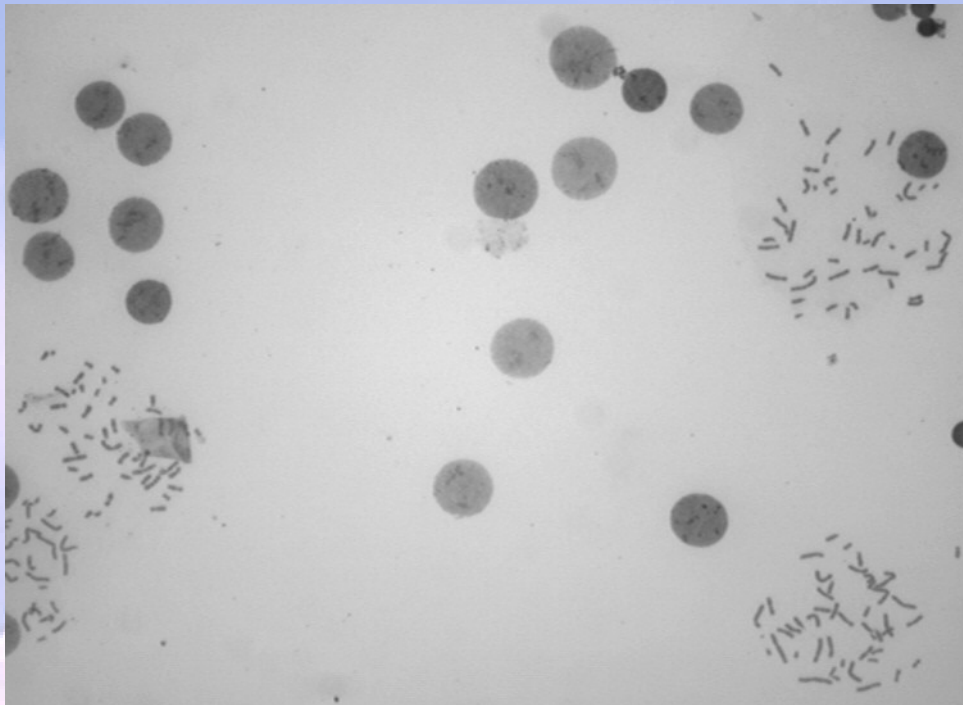
chromosomy hodnotíme ve **světelném mikroskopu** při zvětšení přibližně 1000x za použití imerzních objektivů



METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

hodnocení

zvětšení 100 - 200x
vyhledávání mitóz



zvětšení přibližně 1000x
hodnocení

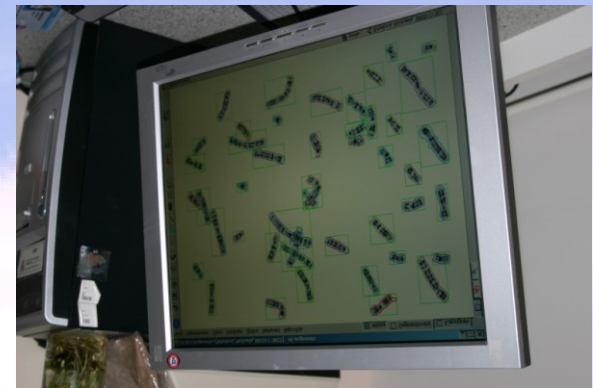


METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

hodnocení

ke třídění chromosomů a sestavení karyotypu lze využít počítačového programu Lucia

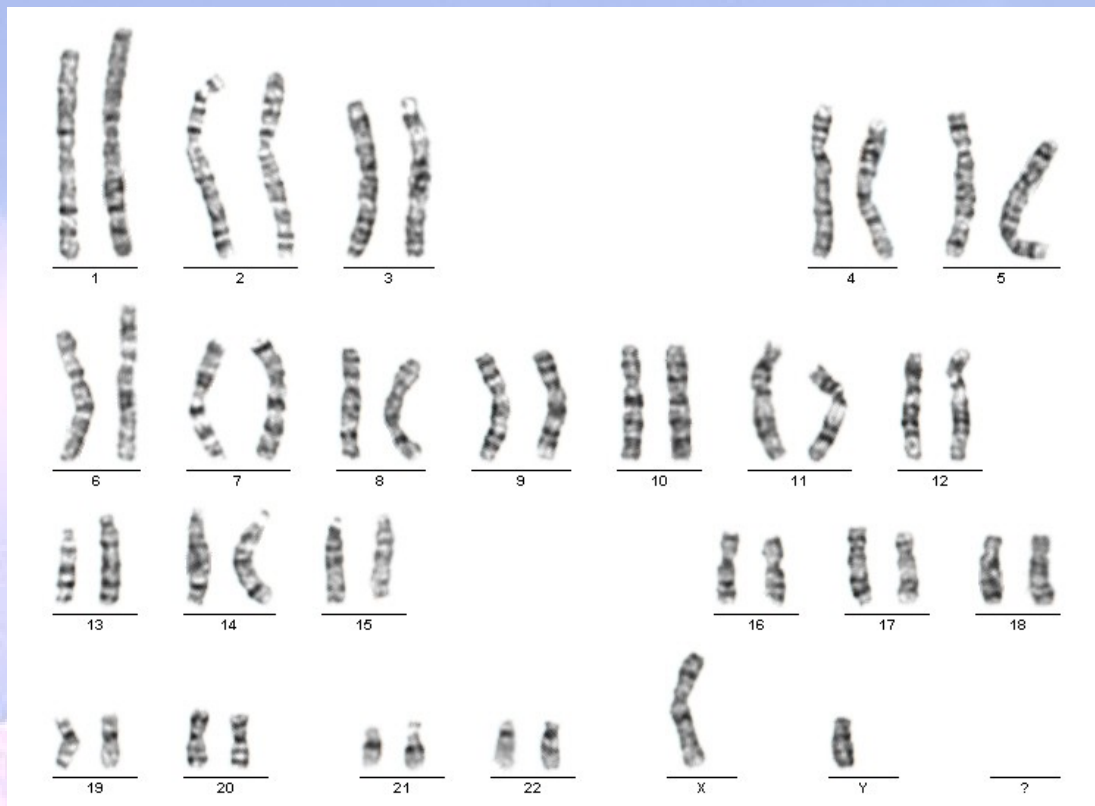
světelný mikroskop
s CCD kamerou
napojený na počítač

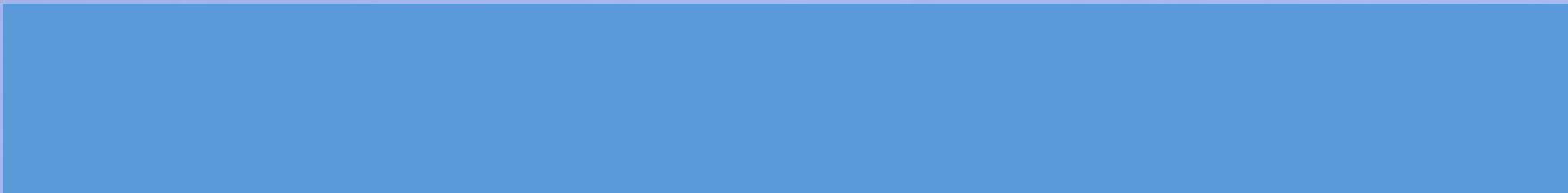


METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

hodnocení

karyotyp setříděný a upravený pomocí počítačového programu Lucia

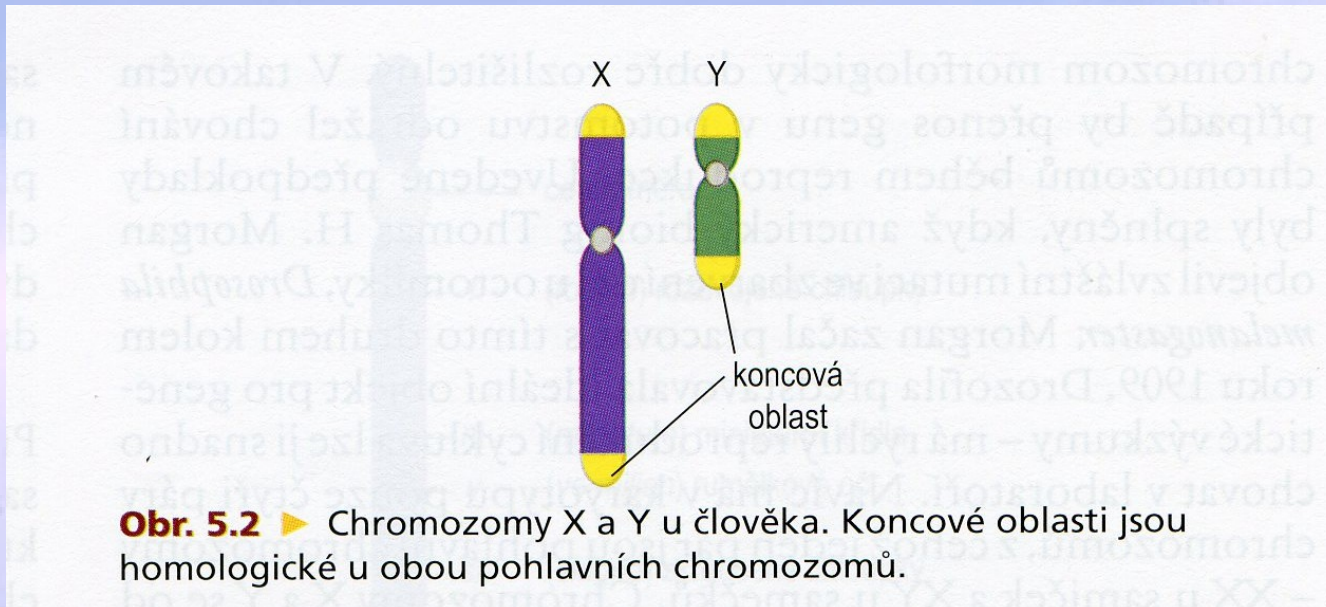




Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno

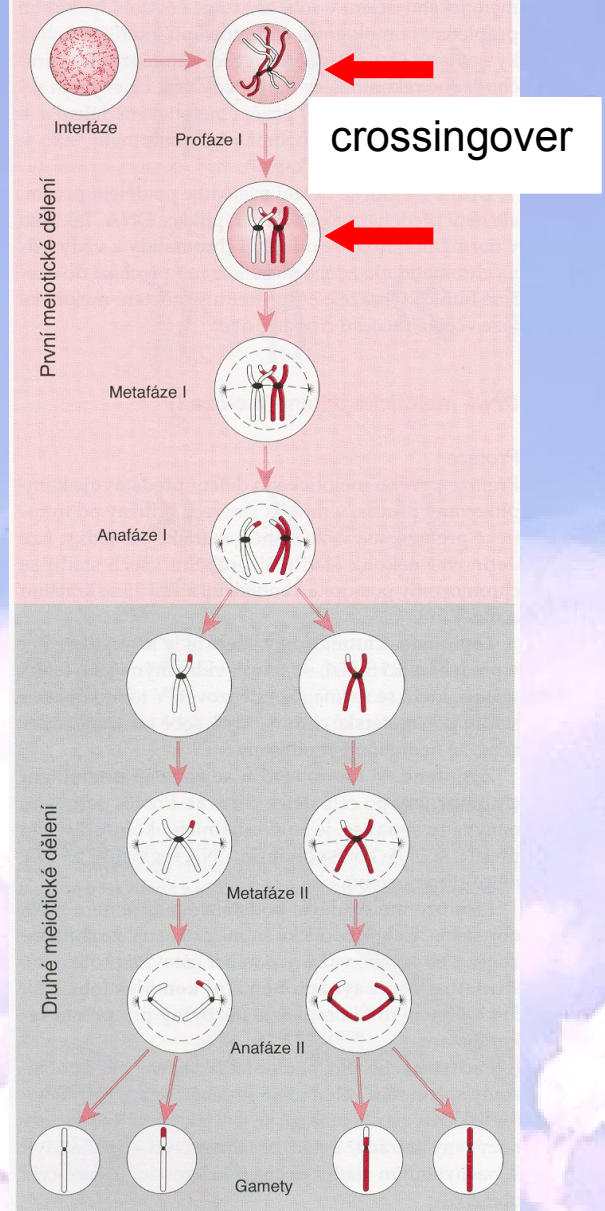


GONOSOMY – CHROMOSOMY X, Y



autosomy v chromosomovém páru – homologní po celé délce chromosomů

MEIÓZA



Obrázek 2.7 Schematické znázornění meiotického dělení a jeho důsledků. Je ukázán jeden chromozomální pár a jeden crossing-over vedoucí k produkci čtyř odlišných gamet.

GONOSOMY – CHROMOSOMY X, Y

ODLIŠNOSTI MEZI X A Y CHROMOSOMEM:

- odlišná morfologie (Y menší než X, u chromosomu Y centromera blíže ke konci krátkých ramének než u X)
- chromosomy X a Y obsahují jen malé množství homologního genetického materiálu (**PSEUDOAUTOSOMÁLNÍ OBLASTI** + některé geny mimo pseudoautosomální oblasti)

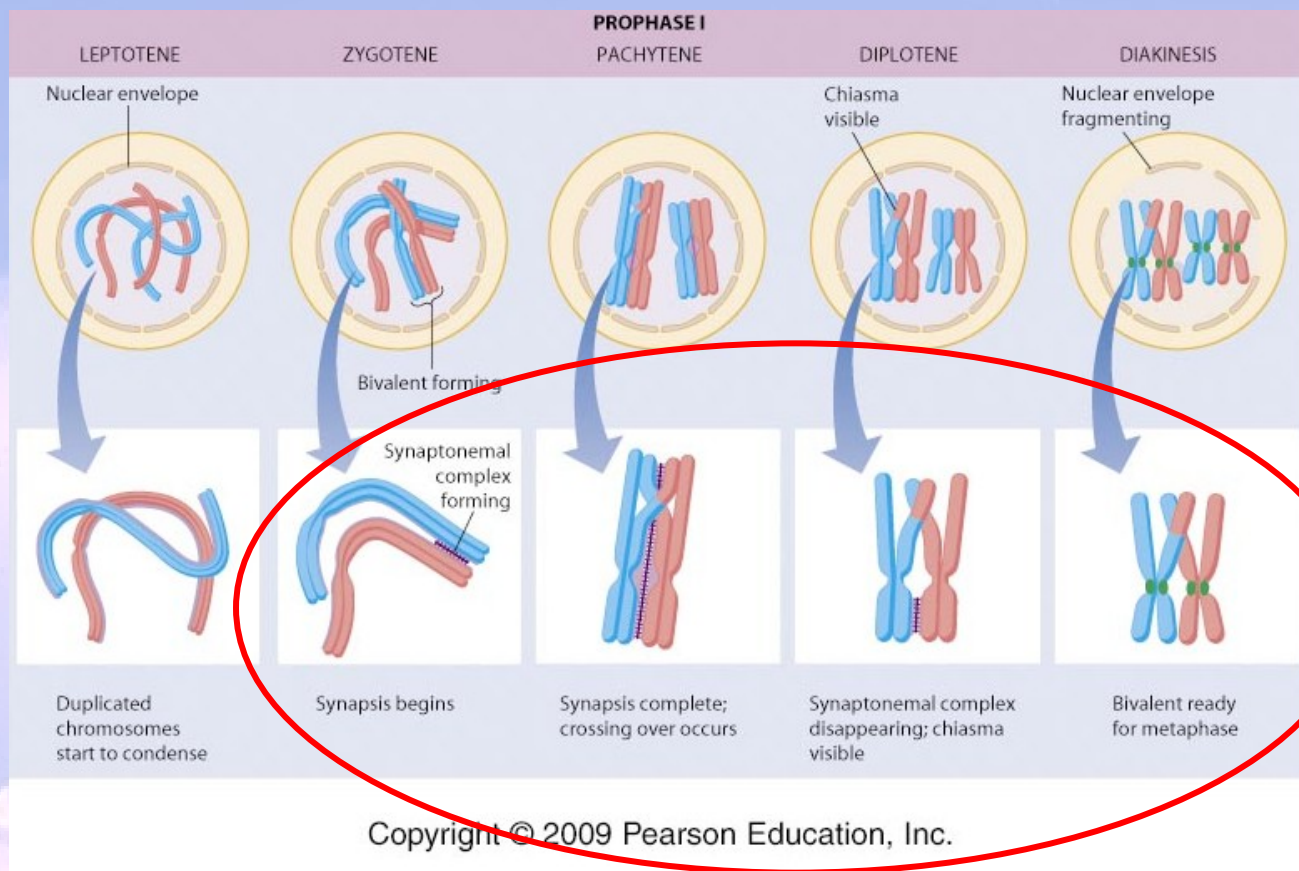
ODLIŠNOST MEZI CHROMOSOMY X A Y A AUTOSOMY:

- u autosomů dochází v profázi meiózy I k párování **homologních chromosomů po celé jejich délce** a k výměně genetického materiálu mezi chromatidami homologních chromosomů (rekombinace genetického materiálu (crossing over))
význam – zvýšení genetické variability
- u chromosomů X a Y dochází k párování pouze v **pseudoautosomálních (homologních) oblastech** (na koncích krátkých a dlouhých ramének)



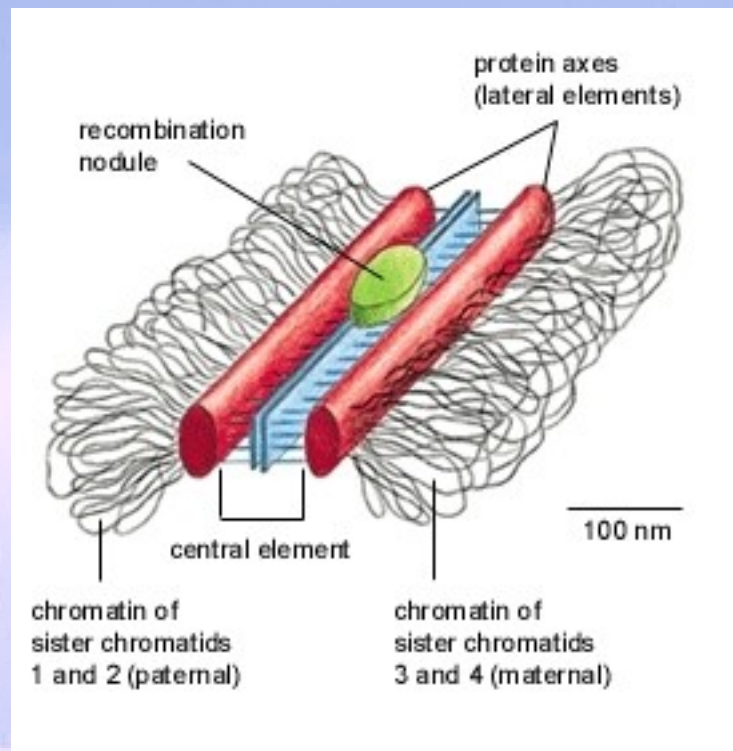
AUTOSOMY – crossing over

(párování po celé délce chromosom v profázi meiózy I
- proces vzniku spermií)



AUTOSOMY – crossing over

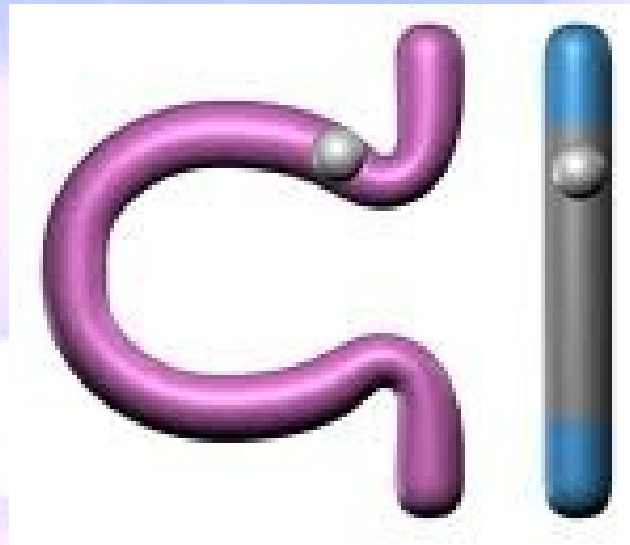
(párování po celé délce chromosomů v profázi meiózy I
- párování homologních úseků)



CHROMOSOMY X, Y – crossing over

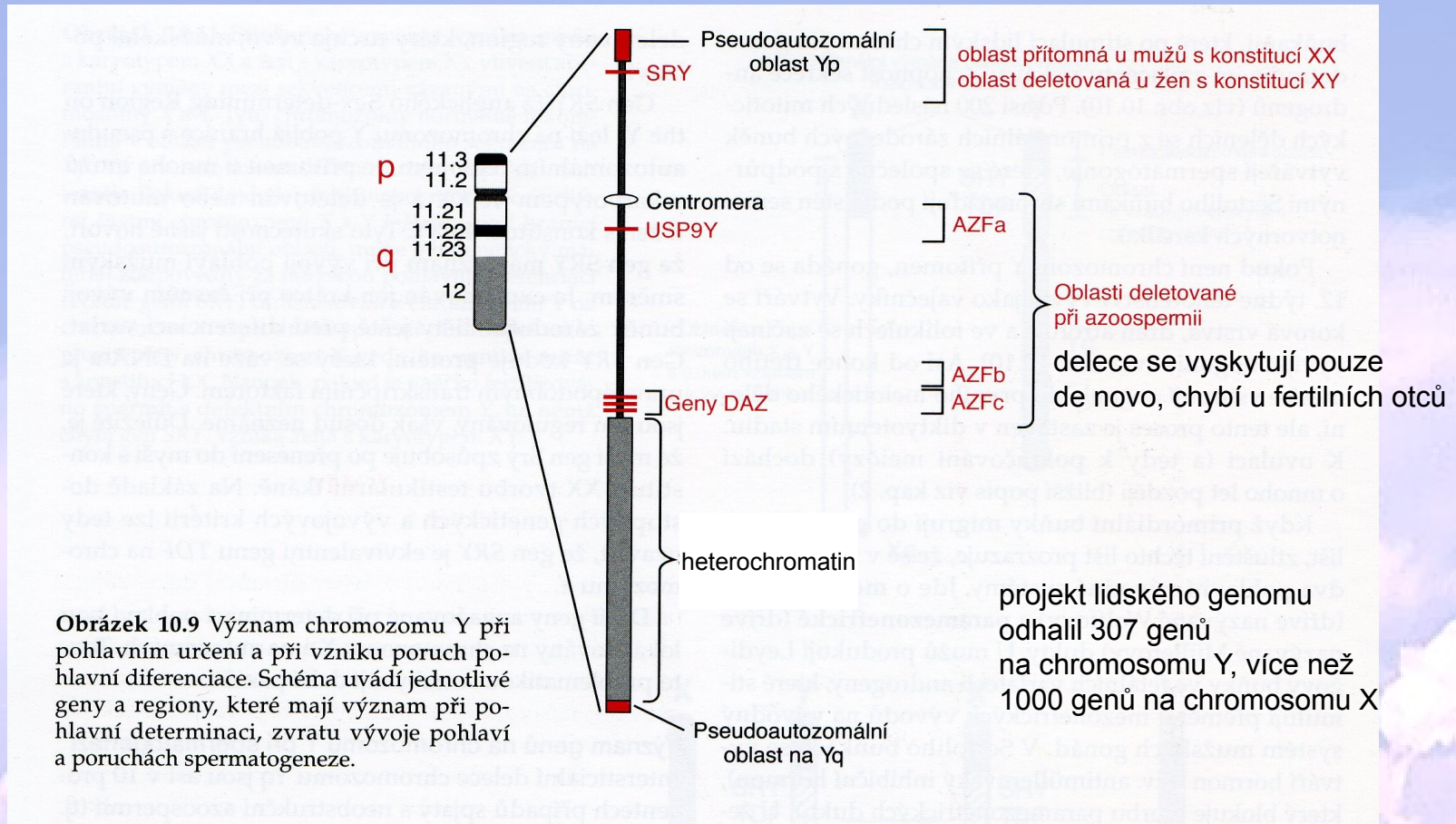
(párování pouze v pseudoautosomálních oblastech
v profázi meiózy I u mužů – párování homologních
úseků)

k párování v meióze I dochází pouze v pseudoautosomálních oblastech
na koncích krátkých a dlouhých ramen chromosomů X a Y



dědičnost genů v pseudoautosomálních oblastech připomíná dědičnost autosomálních genů –
pseudoautosomální dědičnost

CHROMOSOM Y

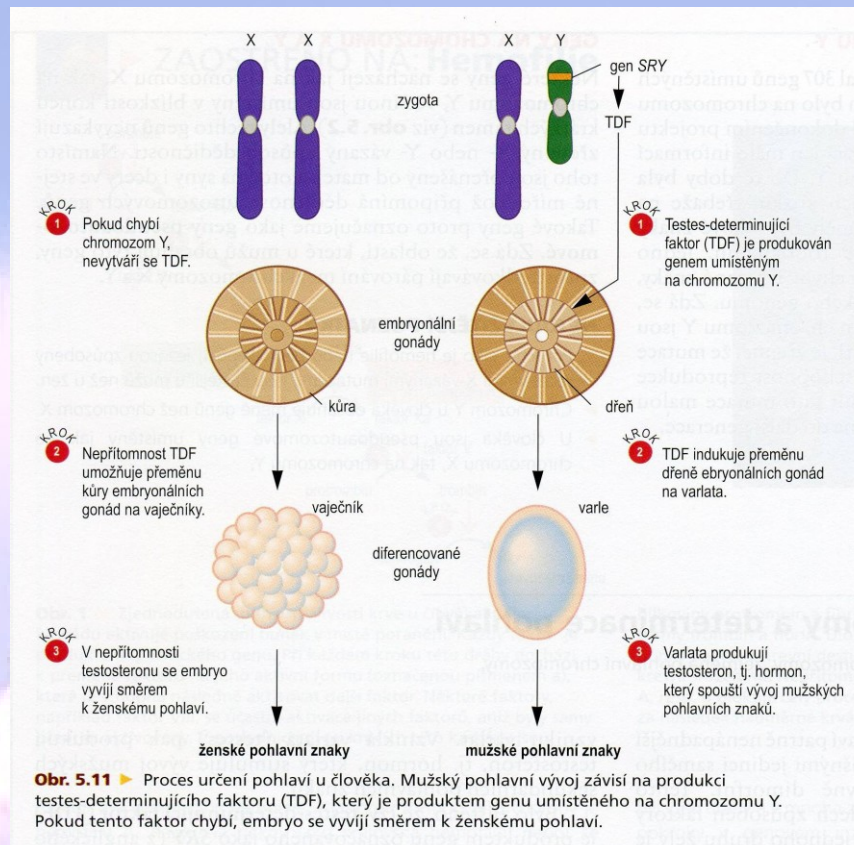


Obrázek 10.9 Význam chromozomu Y při pohlavním určení a při vzniku poruch pohlavní diference. Schéma uvádí jednotlivé geny a regiony, které mají význam při pohlavní determinaci, zvratu vývoje pohlaví a poruchách spermatogeneze.

gen SRY – „sex determining region Y“ – produktem je testes determinující faktor (TDF)

CHROMOSOM Y

pohlaví u člověka je určeno přítomností či absencí genu SRY, který řídí vývoj primordiálních gonád směrem ke vzniku testes



Nesoulad mezi typem pohlavních chromosomů v karyotypu a pohlavím pacienta

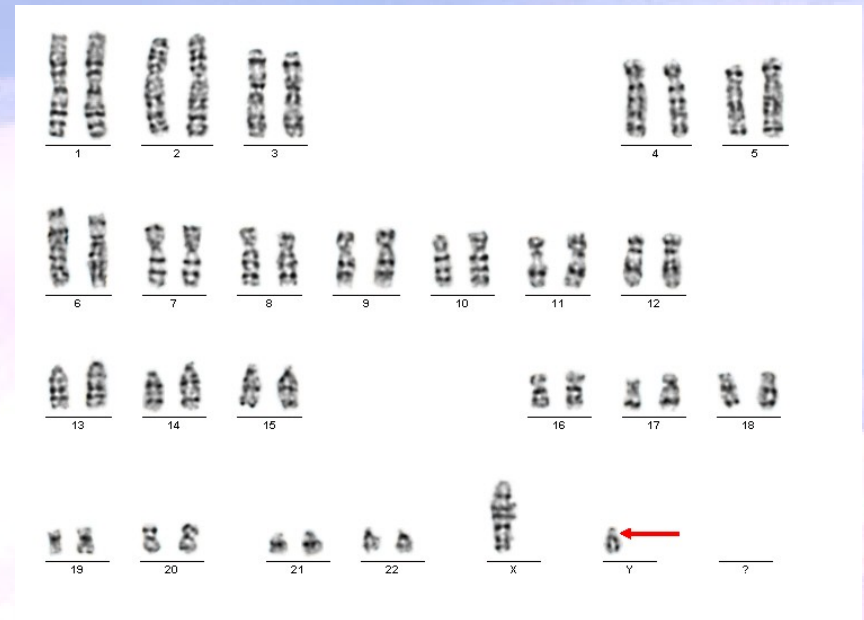
46,XYfemale

46,XXmale

Nesoulad mezi typem pohlavních chromosomů v karyotypu a pohlavím pacienta



46,XXmale



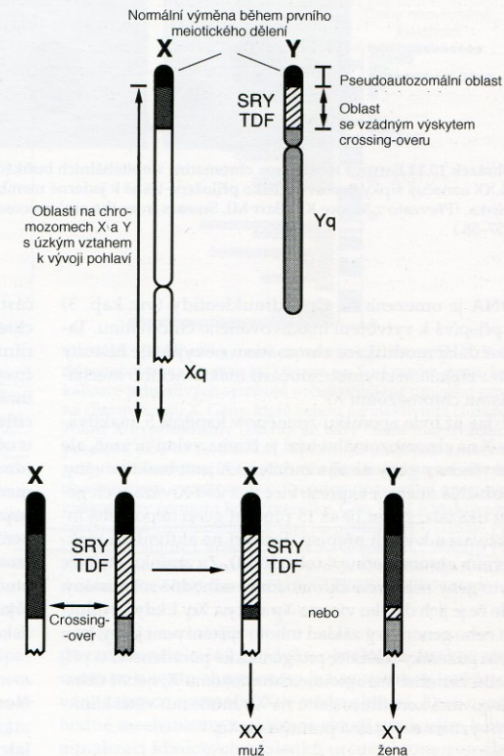
46,XYfemale

46,XY female; 46,XX male vznik fenotypů může mít spojitost

vznik v důsledku **abnormální rekombinace** mezi Xp a Yp v meióze v zárodečných buňkách otce, dochází k **přenosu genu SRY na chromosom X / ztráta genu SRY na chromosomu Y**

(gen SRY je lokalizován v blízkosti pseudoautosomální oblasti na Yp, obvykle do rekombinace zahrnován nebývá, normální rekombinace se týká pouze pseudoautosomálních oblastí)

Obrázek 10.11 Etiologické aspekty vzniku mužů s karyotypem XX a žen s karyotypem XY vlivem abnormální výměny mezi sekvencemi vázanými na chromozomy X a Y. Tyto chromozomy normálně rekombinují v oblasti pseudoautosomálního segmentu na Xp/Yp při meiotickém dělení mužských pohlavních buněk. Pokud dojde k rekombinaci mezi specifickými částmi chromozomů X a Y ležícími pod hranicí pseudoautosomální oblasti, může být genetický materiál zodpovědný za mužskou pohlavní diferenciaci (včetně genu SRY) translokován z chromozomu Y na chromozom X. Oplození spermií obsahující takto pozměněný chromozom X vede ke vzniku muže s konstitucí XX. Naopak, pokud je vajíčko fertilizováno spermií s defektním chromozomem Y, na němž chybí gen SRY, vzniká žena s karyotypem XY.



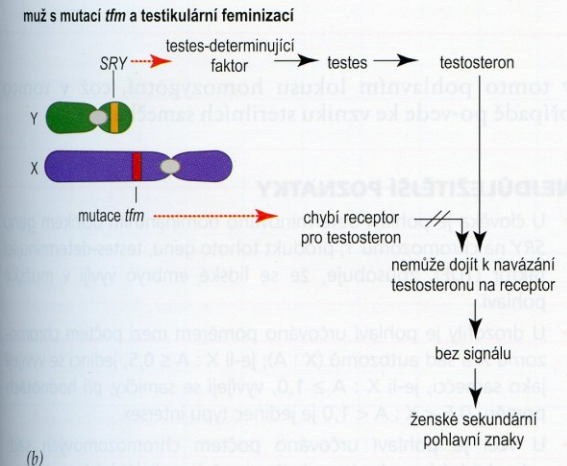
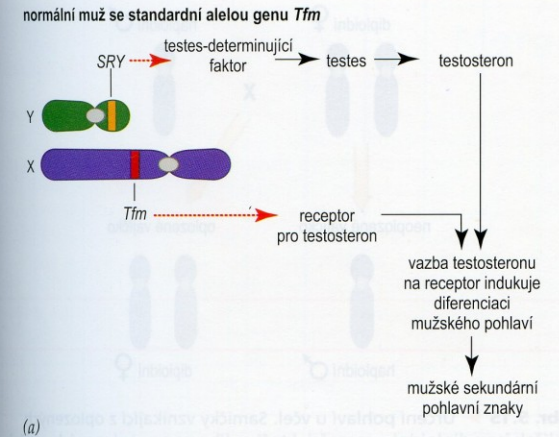
46,XYfemale – další možnosti vzniku

- mutace genů na jiných chromosomech nebo chromosomové změny
 - delece či mutace v genu Tfm na chromosomu X – syndrom testikulární feminizace (viz obrázek)
 - duplikace části Xp v oblasti Xp21 s lokalizací genu DAX1 – transkripční faktor, hraje roli při určení pohlaví, působení je závislé na genové dávce (nadbytek SRY produktu – tvorba varlat, nadbytek produktu DAX1 – tvorba vaječníků)
 - mutace na autosomech
 - chromosom 17q gen SOX9, gen nezbytný pro tvorbu varlat
 - chromosom 9 pruh p24, gen DMRT1 delece – oblast nezbytná pro normální vývoj mužského pohlaví
 - chromosom 11 pruh p13 gen WT1 – dominantní mutace vede k výrazné poruše vývoje testikulární tkáně (ženský nebo obojetný genitál)
 - a další (pseudhermafroditismus...)



46,XY female – další možnosti vzniku

delece či mutace genu *Tfm* na chromosomu X – kóduje receptory pro testosteron – **rezistence cílových orgánů k androgenům** (SRY gen přítomen a je funkční) – **syndrom testikulární feminizace (androgen insensitivity syndrome)** – ženský fenotyp, přítomny testes v malé pánvi, predispozice k malignímu zvrhnutí



Obr. 5.13 ▶ Testikulární feminizace, odchylka způsobená X-vázanou mutací *tfm*, která zabraňuje produkci testosteronových receptorů. (a) Normální muž. (b) Feminizovaný muž s mutací *tfm*.

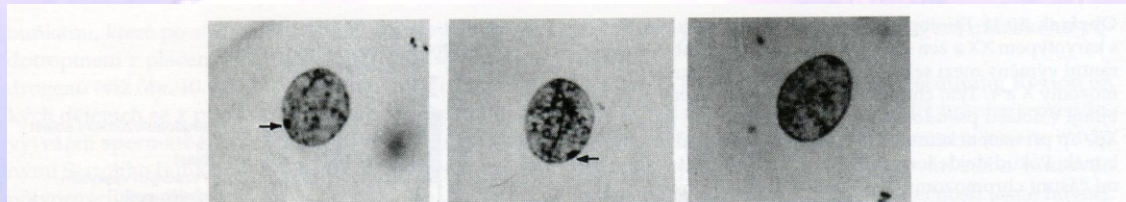
CHROMOSOM X

- normální ženský karyotyp – 2 chromosomy X
- normální mužský karyotyp – 1 chromosom X

autosomy – každý gen přítomen ve 2 kopiích, odchylky mohou vést k abnormálnímu fenotypu, v některých případech ke smrti jedince

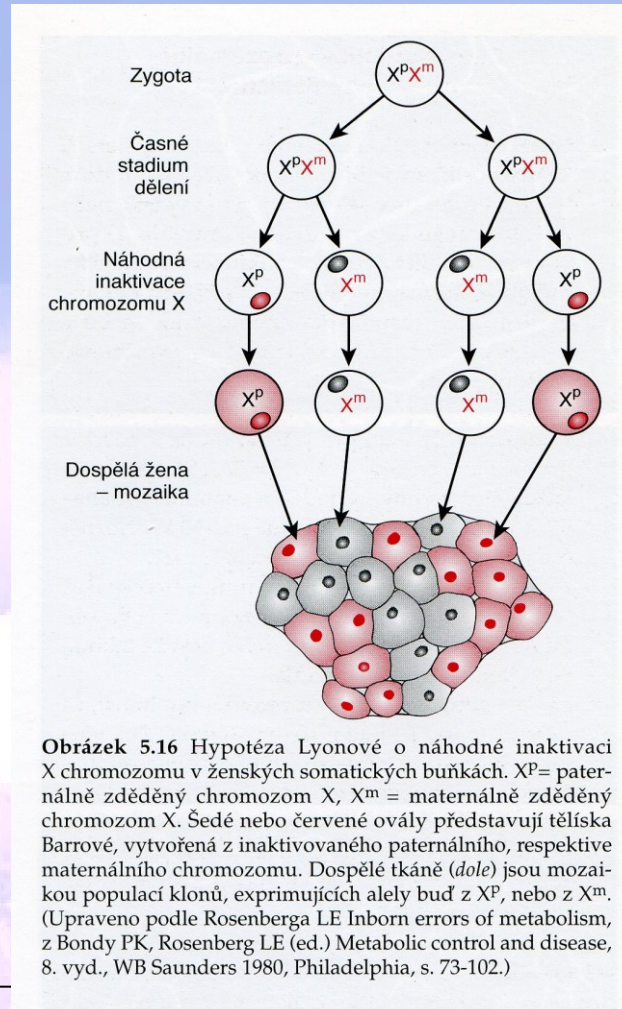
kompence rozdílu v počtu kopií X vázaných genů (**dávky genových produktů**)
u žen – **náhodná inaktivace jednoho X chromosomu (lyonizace)**
(Mary Lyonová 1961)

- jeden chromosom X se stává transkripčně inaktivním, v interfázních jádrech je viditelný v podobě Barrova tělíska (heterochromatin, sex chromatin) (Murray Barr)



Obrázek 10.12 Barrova tělíska (sex chromatin) v epiteliálních buňkách lidské ústní sliznice. U ženských buněk s karyotypem 46,XX označují šípky Barrovo tělísko přiložené těsně k jaderné membráně. Mužská buňka (vpravo) neobsahuje žádné Barrova tělíska. (Převzato z Moore KL, Barr ML Smears from the oral mucosa in the determination of chromosomal sex. Lancet 1955; 2:57-58.)

CHROMOSOM X

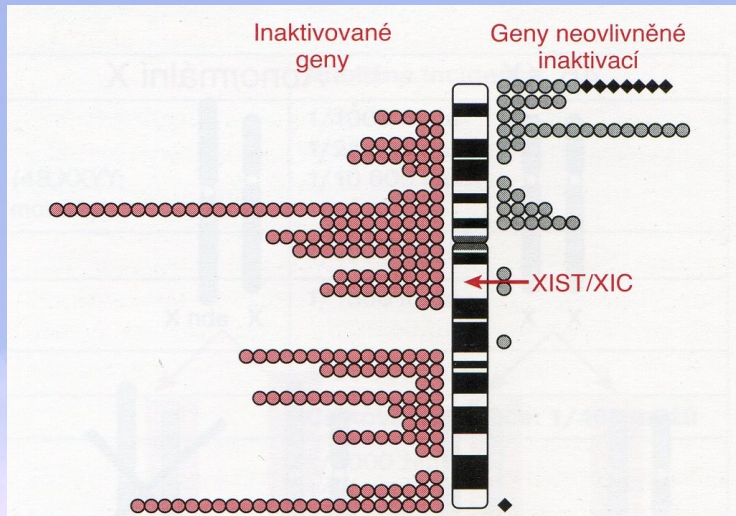


CHROMOSOM X

- k inaktivaci jednoho X chromosomu dochází v časném stádiu vývoje embrya
- inaktivace chromosomu maternálního či paternálního původu je náhodná (tkáně – mozaika populací klonů, které exprimují alely genů buď z paternálního nebo maternálního chromosomu X)
- jakmile k inaktivaci dojde, jedná se o jev trvalý (v somatických buňkách) a všechny buňky, které vzniknou dělením buňky mateřské, mají inaktivovaný stejný chromosom X
- v zárodečné linii je inaktivovaný X chromosom reaktivován (pravděpodobně důležité pro úspěšné dokončení oogeneze)
- u karyotypů s početními aberacemi – nadbytečnými chromosomy X – jsou vždy všechny X chromosomy, kromě jednoho, inaktivovány, každý X chromosom může tvořit samostatné Baarovo tělísko nebo mohou vytvářet jen 1



CHROMOSOM X



Obrázek 10.14 Profil genové exprese na chromozomu X. Každý symbol ukazuje stav inaktivace na X-vázaném genu. Lokalizace jednotlivých symbolů určují přibližné umístění genu na chromozomu X. Geny, které nejsou na inaktivním chromozomu X exprimovány (stávají se tedy cílem inaktivačních procesů), jsou na levé straně. Vpravo jsou naopak označeny geny, které inaktivaci nepodléhají a jsou tedy i na inaktivním chromozomu exprimovány. Pseudoautozomální geny jsou znázorněny černými kosočtverečky. Gen *XIST* a inaktivační centrum na chromozomu X leží na pruhu Xq13. (Údaje vycházejí ze studie Carrel L, Cottle A, Goglin KC, Willard HF A first-generation X inactivation profile of the human X chromosome. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:14440–14444.)

na inaktivovaném X chromosomu je inaktivována většina **genů**, ale **některé zůstávají aktivní** (10 – 15% genů), k jejich přepisu dochází na inaktivovaném i neinaktivovaném chromosomu, více je jich lokalizováno na **Xp**

význam – kompenzace genové dávky (geny, které mají kopii na chromosomu Y (v pseudoautosomálních oblastech i mimo ně), které jsou u žen exprimovány ve vyšší míře než u mužů)

- **klinický význam – vysvětlení fenotypu Turnerova syndromu (a dalších abnormalit vedoucích k podobnému fenotypu – delece Xp) – nesprávná dávka genů**

X inaktivační centrum (**XIC**) – oblast, která zahrnuje **gen XIST** (lokalizace Xq13) – klíčový regulační lokus X inaktivace

CHROMOSOM X

náhodná inaktivace chromosomu X

nenáhodná inaktivace chromosomu X – speciální případy

- nebalancovaná strukturní aberace chromosomu X (delece, duplikace, izochromosomy) – **preferenční inaktivace strukturně abnormálního chromosomu**
- balancovaná translokace chromosomu X s autosome – **normální X chromosom je preferenčně inaktivován** (při inaktivaci X s translokací by došlo k inaktivaci autosomálního úseku a k projevu abnormálního fenotypu jako u nebalancovaného karyotypu)
- **nebalancovaný karyotyp** (část chromosomu X zahrnující oblast XIC, na němž je translokována část autosomu) – potomci přenašeče balancované translokace X chromosomu s autosome – **postižený chromosom vždy inaktivován**

klinický význam – minimalizace následků chromosomové poruchy



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno





Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



TYPY CHROMOSOMOVÝCH ABERACÍ

OLG FN BRNO

- VYŠETŘENÍ VROZENÝCH CHROMOSOMOVÝCH ABERACÍ – prenatální a postnatální vyšetření
- VYŠETŘENÍ ZÍSKANÝCH CHROMOSOMOVÝCH ABERACÍ (vznikajících v důsledku působení mutagenních faktorů prostředí na člověka) – postnatální vyšetření

IHOK FN BRNO

- VYŠETŘENÍ ZÍSKANÝCH CHROMOSOMOVÝCH ABERACÍ (u onkologických onemocnění)
vyšetření z kostní dřeně a tkáně solidních tumorů



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE

Vznik VCA - **de novo** - poruchy v procesu **meiózy** (tvorby gamet z primárních oocytů a spermatocytů); během procesu **mitózy** (mozaika)
- **zděděné** – **potomci** rodičů – **nositelů balancovaných přestaveb**

- **početní abnormality**
- polyploidie – znásobení počtu chromosomových sad (samovolné aborty)
- abnormality počtu chromosomů v páru
 - **aneuploidie** (trisomie chromosomů 21, 18, 13, gonosomů, monosomie chromosomu X)- viz základní přednáška
- **strukturní abnormality**
- **translokace, inverze, delece**, duplikace, inserce, zvláštní typy chromosomů – viz základní přednáška



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE u onkologických pacientů

– souvisí se vznikem a progresí onkologického onemocnění (poruchy dělení somatických buněk), vyšetřujeme buňky postižené nádorovým bujením

- **početní abnormality**

- abnormality počtu chromosomových sad
 - polyploidie (hypo-, hyper- (di-, tri- atd.) ploidie)
- abnormality počtu chromosomů v páru
 - aneuploidie (trisomie, monosomie)- často se týká jiných chromosomů než u vrozených chromosomových aberací

- **strukturní abnormality**

- translokace, inverze, delece, duplikace, inserce, zvláštní typy chromosomů – konkrétní aberace odlišné od VCA
- amplifikace (mnohonásobné zmnožení onkogenu, detekovatelné cytogeneticky)
 - pouze u onkologických pacientů



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VYŠETŘENÍ **ZÍSKANÝCH** CHROMOSOMOVÝCH ABERACÍ v důsledku působení mutagenních faktorů prostředí - z periferní krve



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE

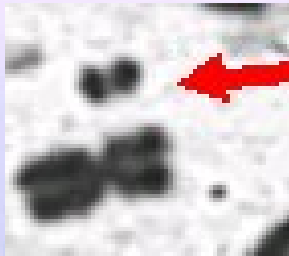
(vliv mutagenních faktorů prostředí)

- vlivem mutagenních faktorů prostředí dochází na chromosomech ke změnám (zlomy, vznik di-, tricentrických chromosomů, ring chromosomů ad.)
 - **nacházíme různé změny v různých buňkách**

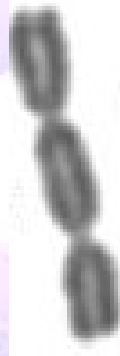
(v každé buňce jinou – nejedná se o mozaiku, ale o náhodné změny)

(stanovení % aberantních buněk, hraniční patologie opakovaně 5% ab. b.)

vyšetření z periferní krve metodou klasické cytogenetiky – konvenční barvení chromosomů



chrB



dic



ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE

(vliv mutagenních faktorů prostředí)
vyšetření z periferní krve

Stanovení % aberantních buněk – buněk s poškozeným chromosomem

Přítomnost aberací v somatických buňkách

- rychlejší stárnutí organismu
- vznik degenerativních onemocnění
- možné maligní zvrhnutí

Přítomnost aberací v gametách

- zvýšené riziko narození postiženého dítěte

Konvenční barvení chromosomů



ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA) příčiny vzniku

působení - **fyzikálních faktorů**

(ionizující záření)

- **chemických látek**

(cytostatika, imunosupresiva, oxidační,
alkylační činidla ad. látky používané
v průmyslu)

- **biologických faktorů**

(virové infekce – pravé neštovice, spalničky,
zarděnky ad.)



ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA) typy aberací

- chromatidové aberace – gap na 1 chromatidě
 - zlom na 1 chromatidě
 - chromatidové výměny
- chromosomové aberace – gapy na 2 chromatidách
 - zlomy na 2 chromatidách
 - kruhové chromosomy
 - di- a vícecetrické chromosomy

ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA)

- vyšetření provádíme na chromosomech obarvených konvenčně

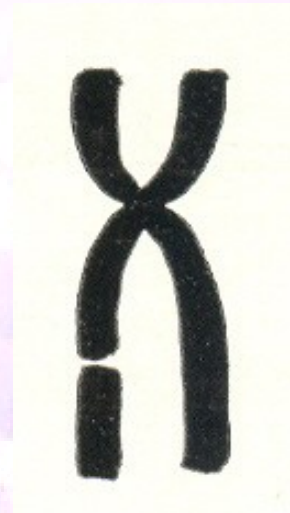
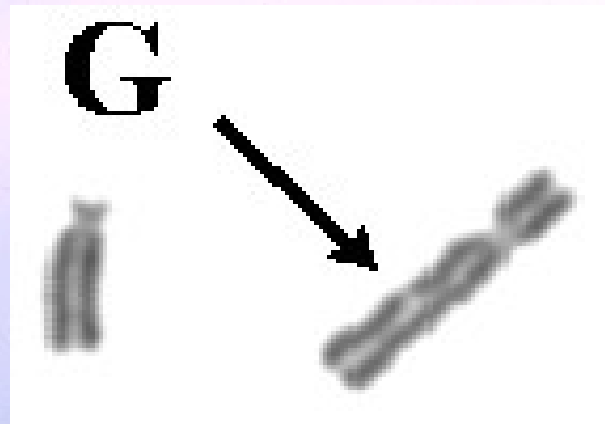


- délka kultivace buněk kratší (48 hodin), nutné zachytit 1. buněčné dělení, později dochází k reparaci vyšetřovaných aberací
- hraniční patologie – **opakovaný nálezn 5% aberantních buněk** (v různých buňkách nacházíme různé aberace, **není podstatné jakou chromosomovou abnormalitu v mitóze nalezneme – aberace přítomna (alespoň 1) / aberace nepřítomna**)

ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA)- typ poškození – chromatidové aberace označení cht

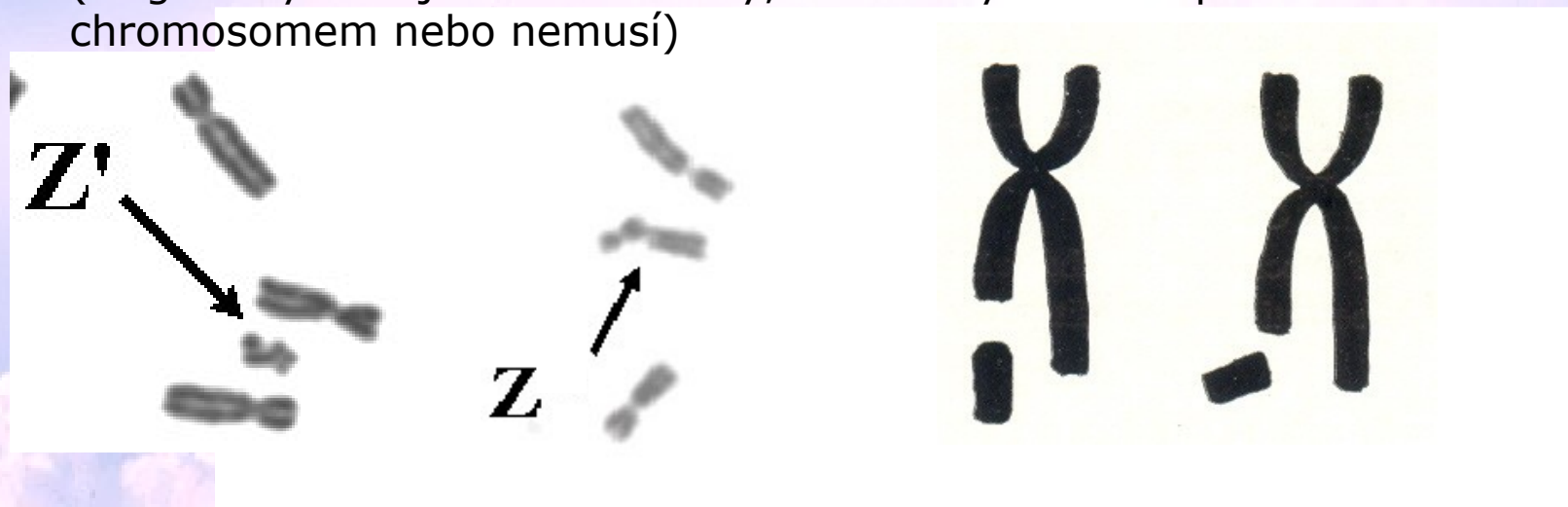
- **jednochromatidové gapy** (mezery)

(G´ nebo chtg – chromatid gap) – příčně slabě se barvící část chromatidy (achromatické léze), také úplné přerušení chromatidy nepřesahující její šířku



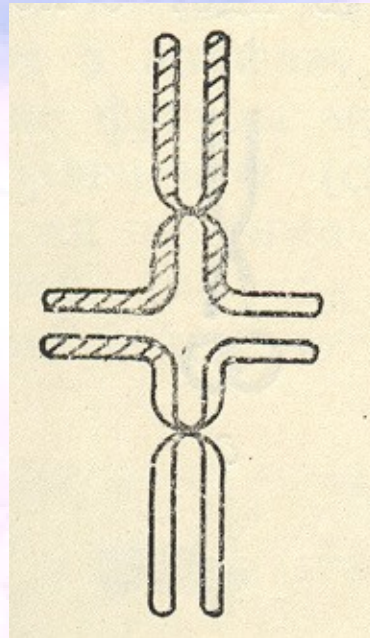
ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA)- typ poškození – chromatidové aberace označení cht

- **jednochromatidové zlomy (Z' nebo chtb - chromatid brake), oddělení samostatného fragmentu**
(F) – úplné přerušení chromatidy, pravděpodobně koncová delece (fragменты мívají různé rozměry, mohou být v ose s původním chromosomem nebo nemusí)

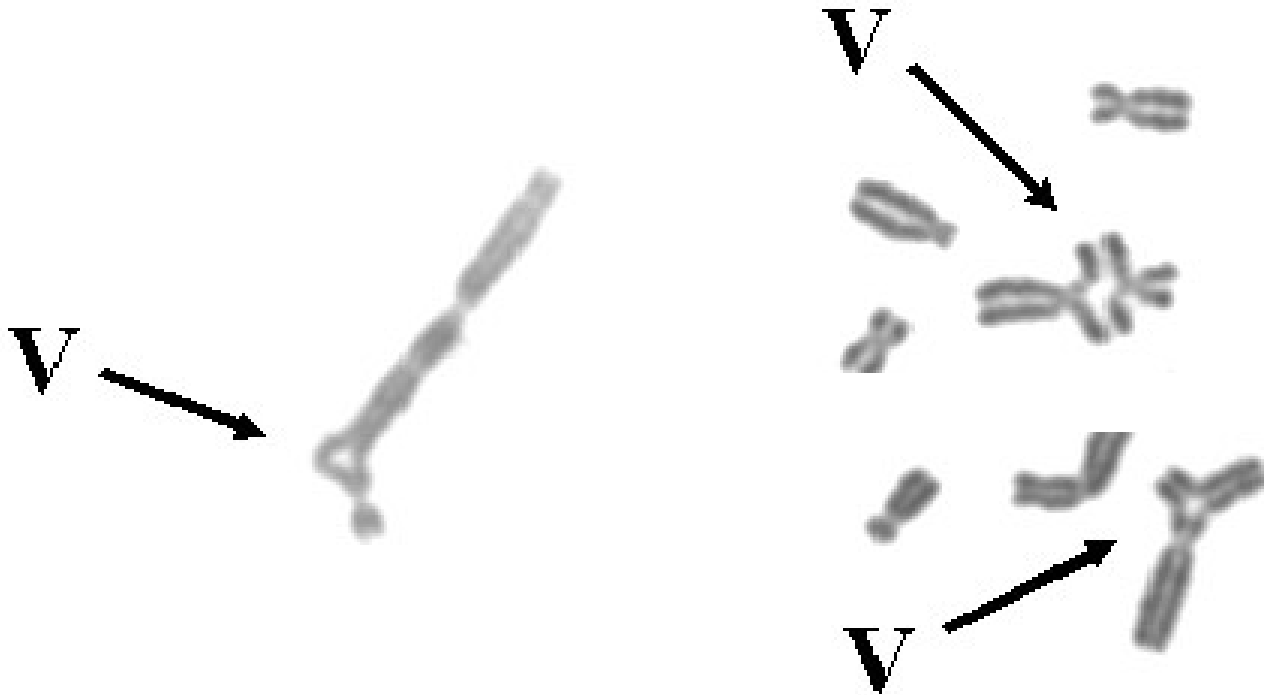


ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA)- typ poškození – chromatidové aberace označení cht

- **výměny (V nebo chte – chromatid exchange)** – výměny části chromatid v rámci jednoho nebo více chromosomů

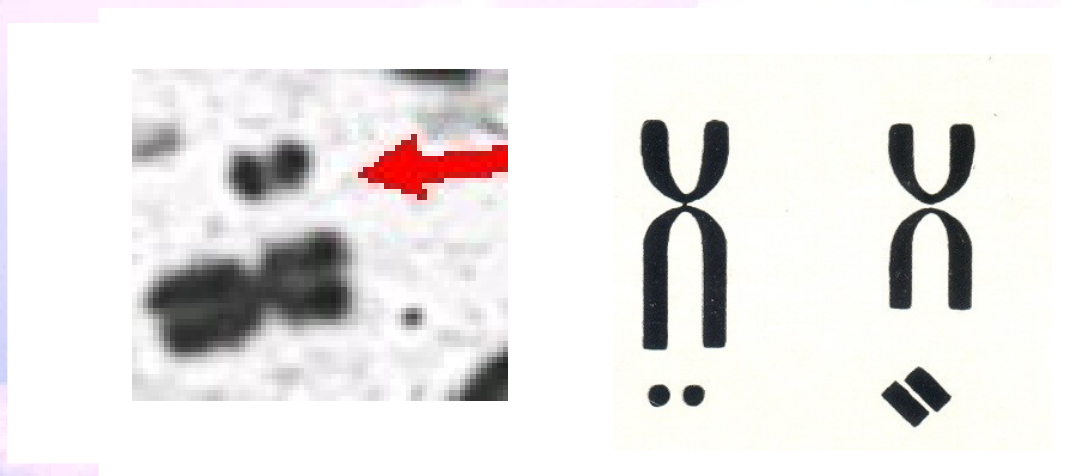


ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA)- typ poškození – chromatidové aberace - výměny



ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA)- typ poškození – chromosomové aberace označení chr

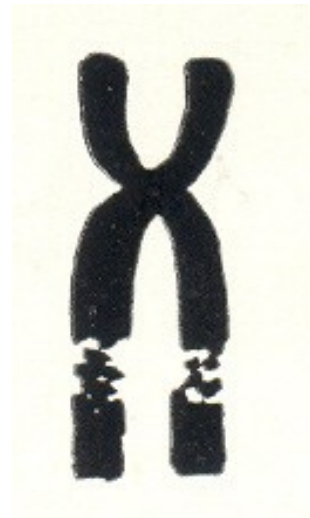
- **chromosomové zlomy (Z´´ nebo chrB - chromosome break), oddělení párových fragmentů (DF)**- úplné přerušení obou chromatid, pravděpodobně koncová delece (fragment obvykle leží paralelně, mívají různé rozměry, mohou být v ose s původním chromosomem nebo nemusí)



ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA)-

typ poškození – chromosomové aberace označení chr

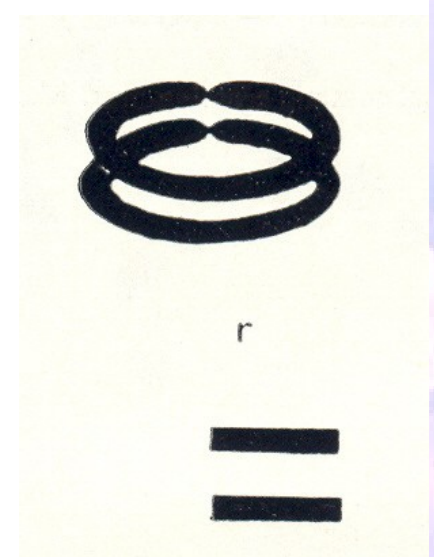
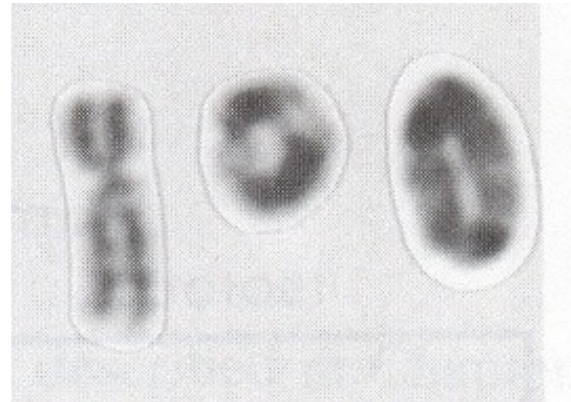
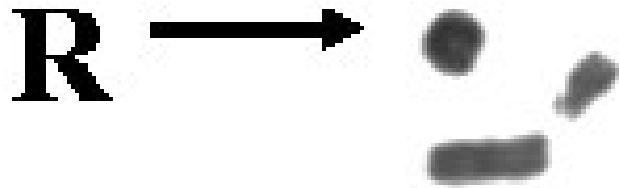
- **chromosomové gapy** (mezery) (**G''** nebo **chr_G**
– **chromosome gap**) – příčně slabě se barvící část chromosomu
(achromatické léze), také úplné přerušení chromosomu nepřesahující šířku
chromatidy



ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA)-

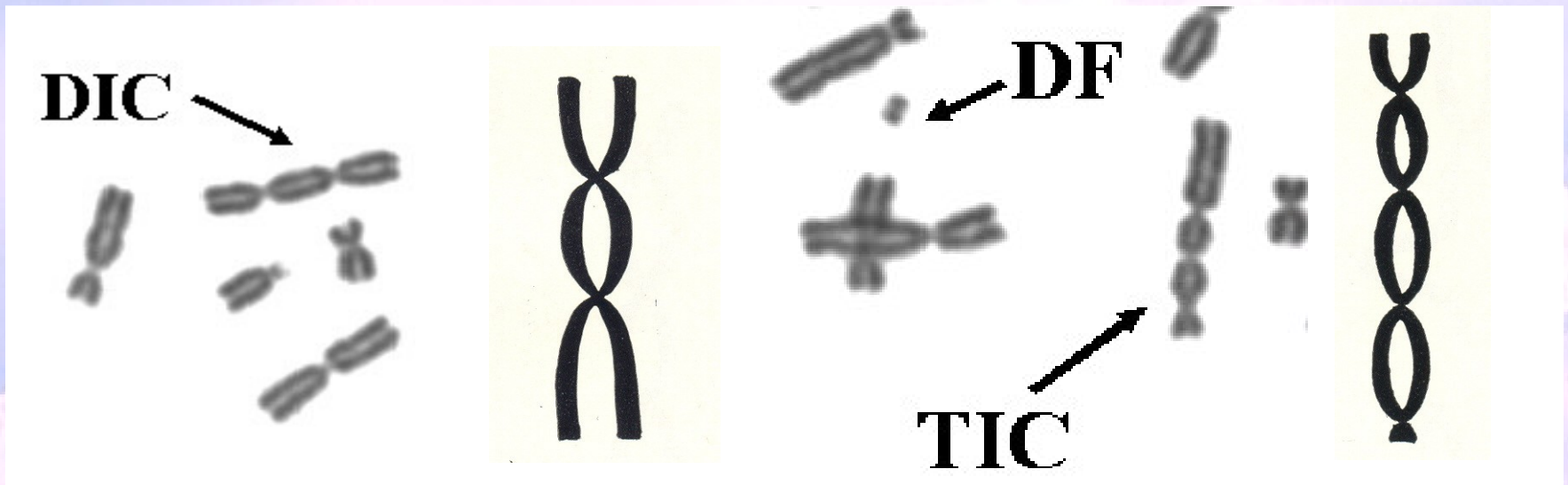
typ poškození – chromosomové aberace označení chr

- **acentrické ringy, kruhové chromosomy-**
uzavřené struktury, vznik dvou zlomů na jednom chromosomu, dojde ke spojení – acentrické ringy jsou bez centromery, kruhové chromosomy zahrnují centromeru



ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA)- typ poškození – chromosomové aberace označení chr

- chromosomy zahrnující více než 1 centromeru-
dicentrické, tricentrické chromosomy...



Klinické indikace k vyšetření ZCA

- práce v riziku (kontakt se škodlivými látkami, zářením), vstupní prohlídky na pracovištích se zvýšeným rizikem
- před chemoterapií, po chemoterapii, po jiné dlouhodobé léčbě
- kontrolní vyšetření u podchycených případů

aberrace vymizí po léčbě (vitamíny)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Doporučená literatura

- Klinická genetika, Thompson 2001
- Základy klinickéj genetiky, Sršeň, Sršňová 1995
- Základy lékařské genetiky, Pritchard, Korf 2003



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Děkuji za pozornost

