

# Základy klinické cytogenetiky I

Mgr. Hanáková



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno

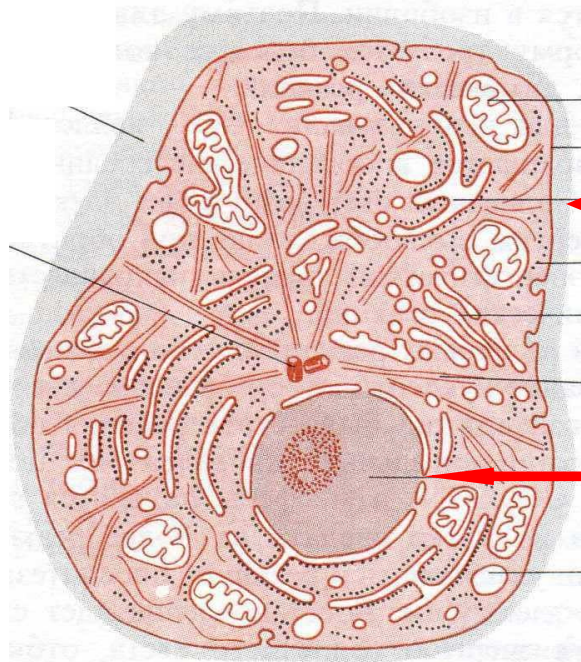


# DEFINICE A HISTORIE

- **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

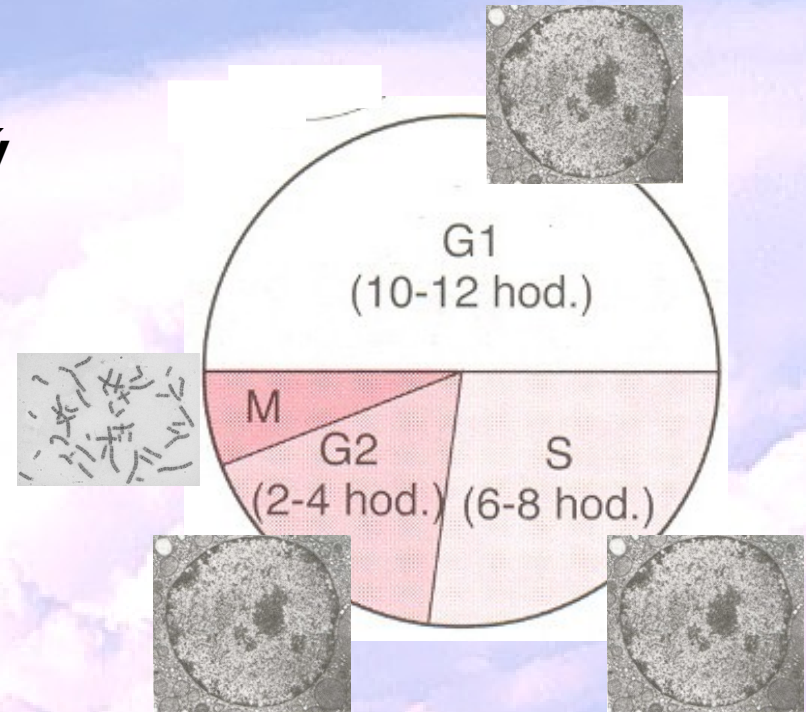
buněčný cyklus **somatických** buněk  
(interfáze, mitóza, cytokineze)

## - **G1, S, G2 fáze = INTERFÁZE**

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

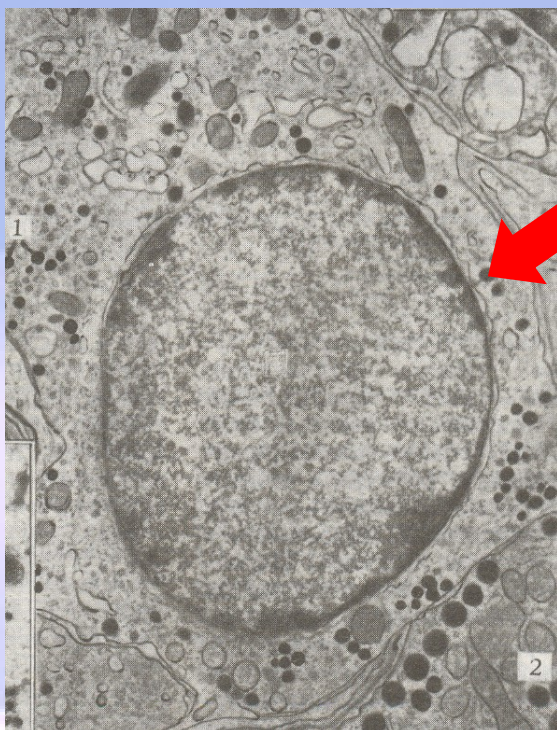
## - **M fáze = MITÓZA + cytokineze**

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

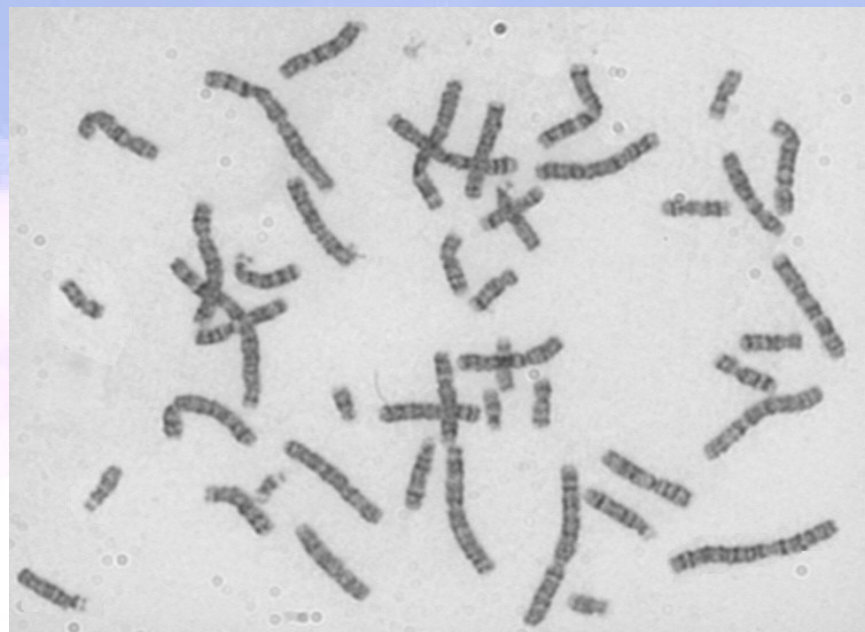


# DEFINICE KLINICKÉ CYTOGENETIKY

chromosomy vznikají při buněčném dělení



DNA rozptýlená v buněčném jádře  
(interfáze)

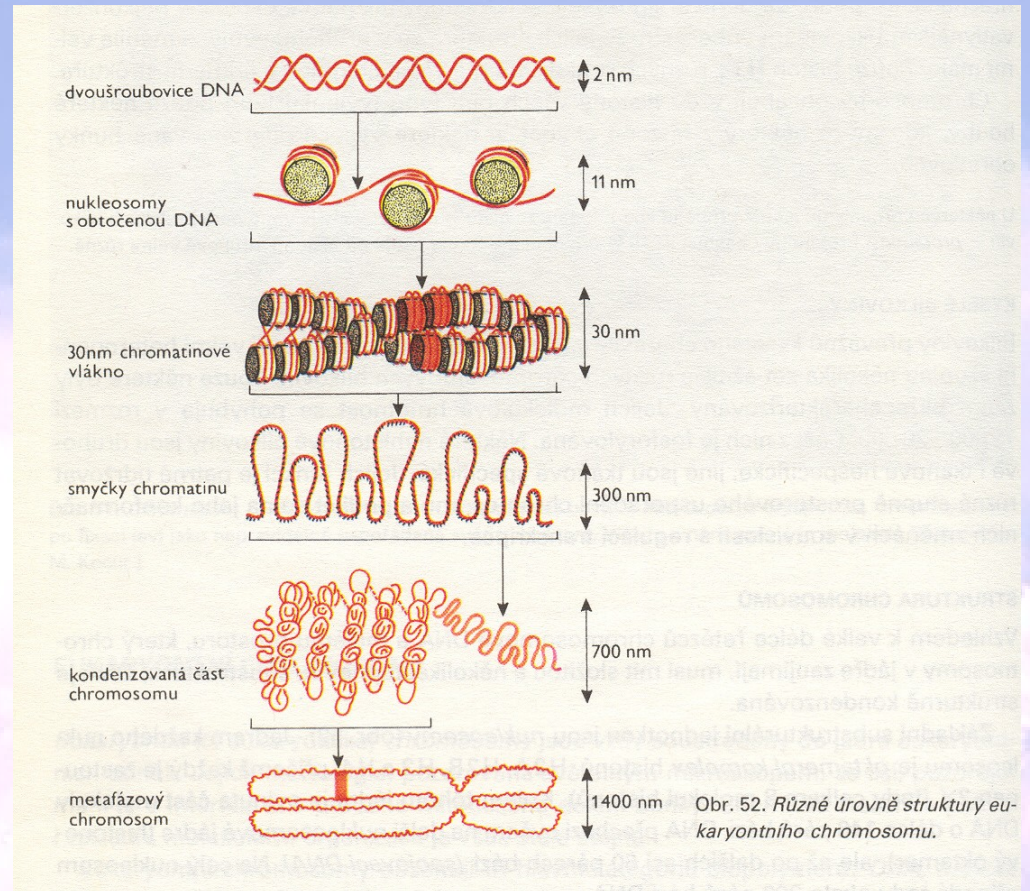


chromosomy = spiralizované molekuly DNA  
počet chromosomů člověka = 46  
(metafáze mitózy)

# CHROMATIN A CHROMOSOMY BĚHEM BUNĚČNÉHO CYKLU

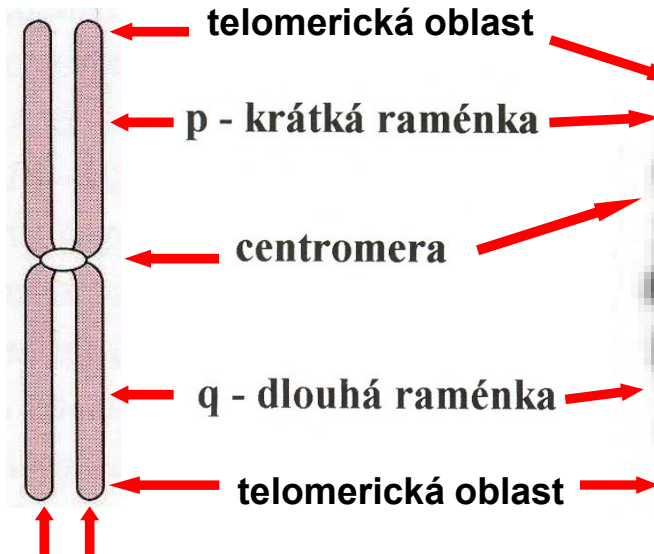
## kondenzace chromatinu, vznik chromosomů

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



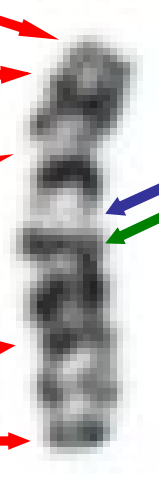
# CHROMOSOMY V PRAXI

schema chromosomu

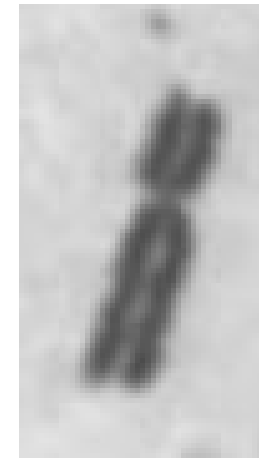


sesterské chromatidy  
(identické kopie)

Chromosom s G- pruhy



Chromosom obarvený  
po celé délce



dvouchromatidový metafázní chromosom

# CHROMOSOM

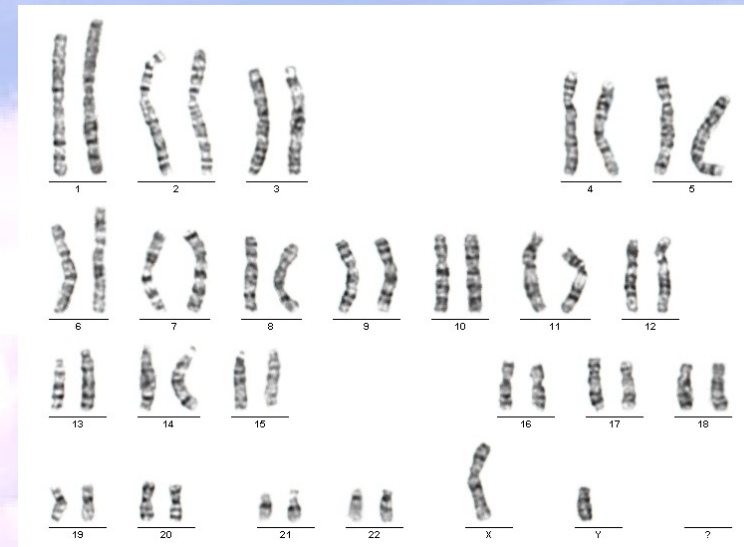
- **centromera** = heterochromatinová oblast (konstitutivní heterochromatin), místo rozdělení krátkých a dlouhých ramének, místo spojení sesterských chromatid, místo tvorby kinetochorů v meióze a mitóze, (primární konstrikce, zaškrcení)
- **telomera** = specifická DNA sekvence na koncích každého chromosomu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



# 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

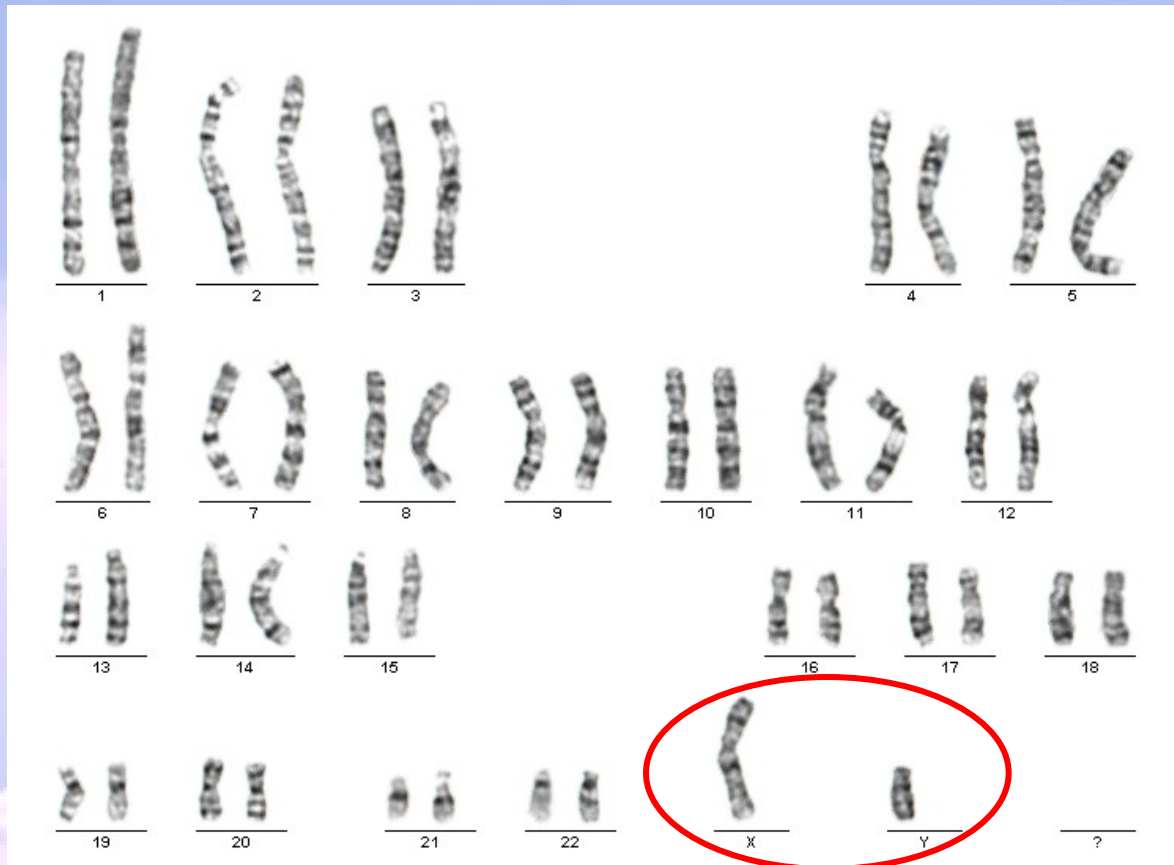
počet chromosomů v jádrech buněk jedince

typ pohlavních chromosomů

# CHROMOSOMY V PRAXI

## normální mužský karyotyp

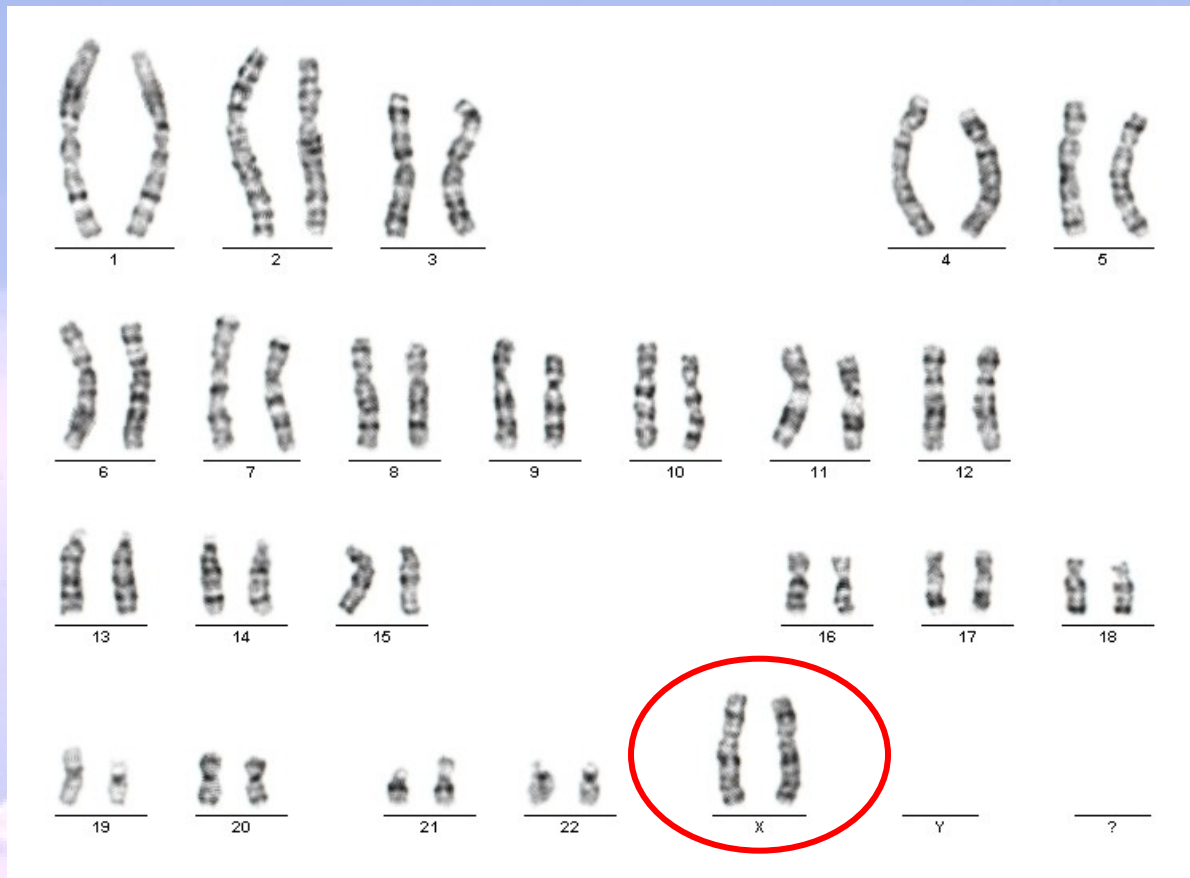
### 46,XY



# CHROMOSOMY V PRAXI

## normální ženský karyotyp

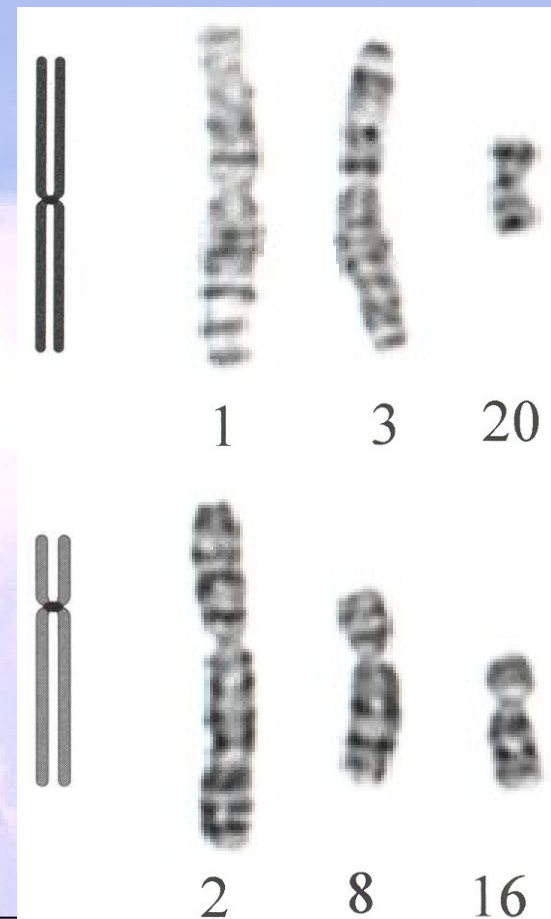
### 46,XX



# 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

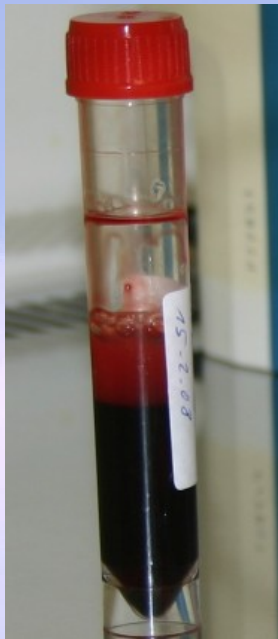
Odběr materiálu pro účely **cytogenetického vyšetření**, vždy za sterilních podmínek!!!

- 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**

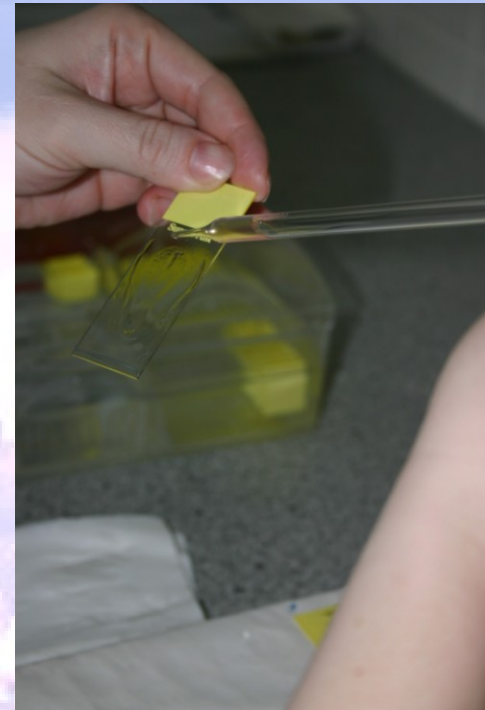
- **periferní krev – 72 hodin (stanovení karyotypu)**
  - **48 hodin (stanovení ZCA)**  
kratší doba kultivace - podmínkou je zachytit 1. buněčné dělení, později dochází k reparaci chromosomů nebo k zániku buněk s aberací
- krev plodu 72 hodin (stanovení karyotypu)
- **plodová voda – průměrně 10 dní (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

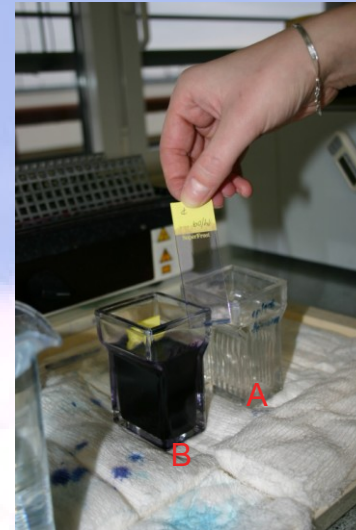
## pruhování chromosomů

### • pruhování chromosomů

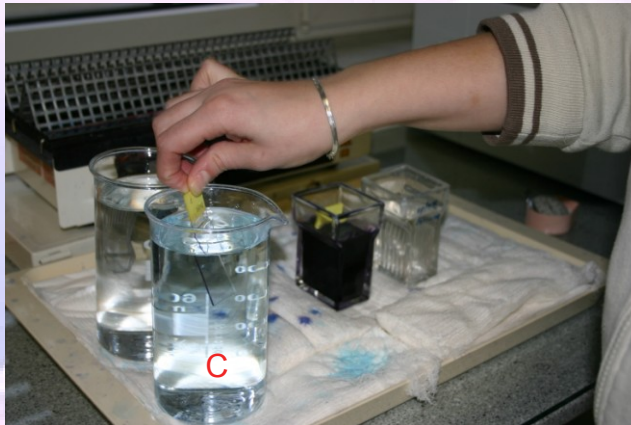
1 – inkubace  
preparátu  
v roztoku  
**trypsinu**  
(dochází  
k **natrávení**  
chromosomových  
proteinů)



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

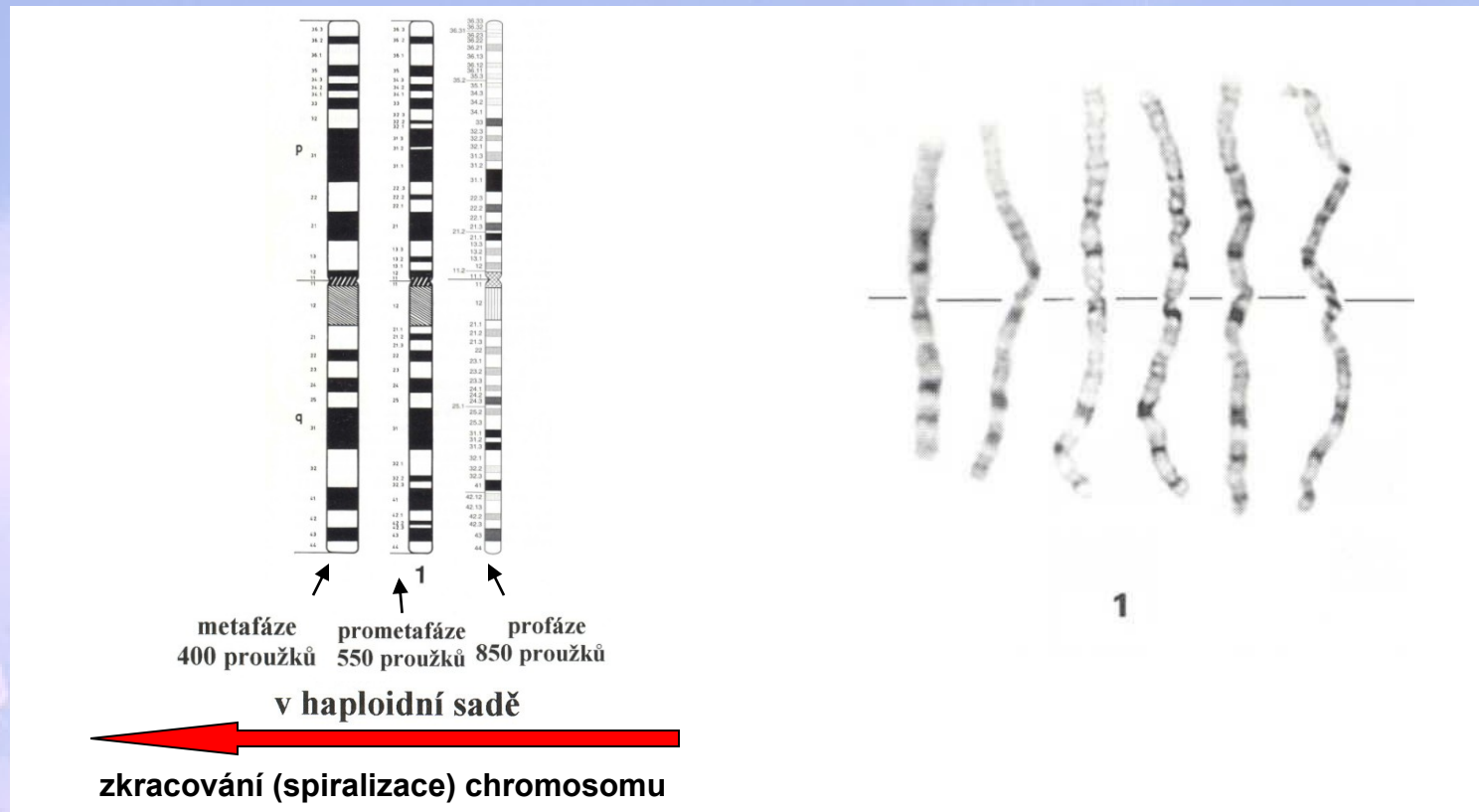
mitóza – soubor chromosomů jednoho  
jádra na podložním sklíčku



# METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

## pruhování chromosomů

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



# METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

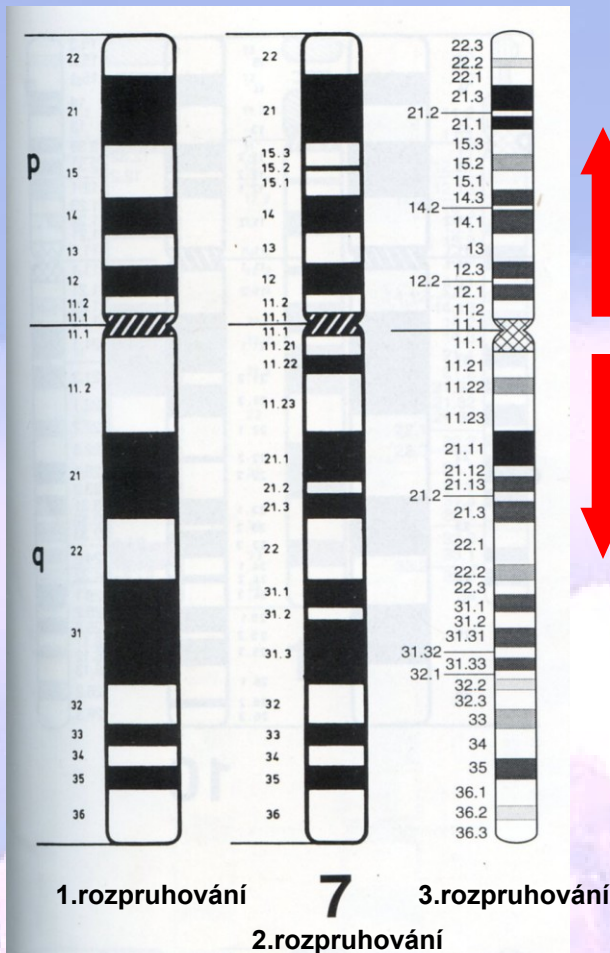
## pruhování chromosomů

### 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

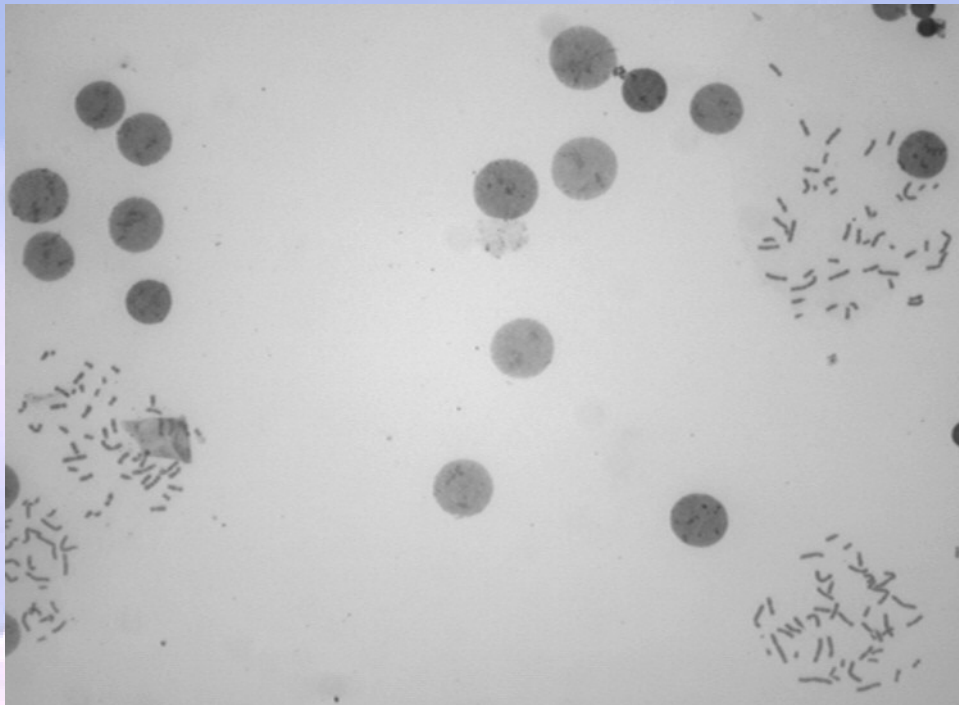
chromosomy hodnotíme ve **světelném mikroskopu** při zvětšení přibližně 1000x za použití imerzních objektivů



# METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

## hodnocení

zvětšení 100 - 200x  
vyhledávání mitóz



zvětšení přibližně 1000x  
hodnocení

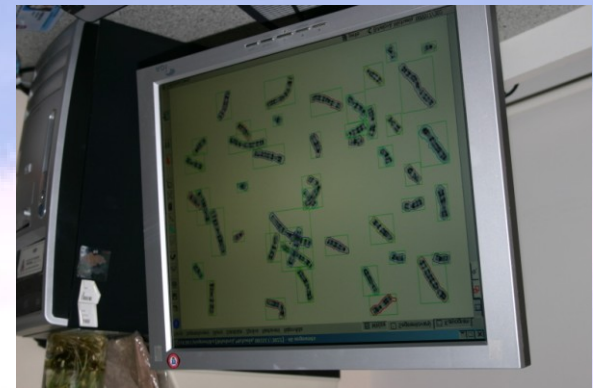


# METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

## hodnocení

ke třídění chromosomů a sestavení karyotypu lze využít počítačového programu Lucia

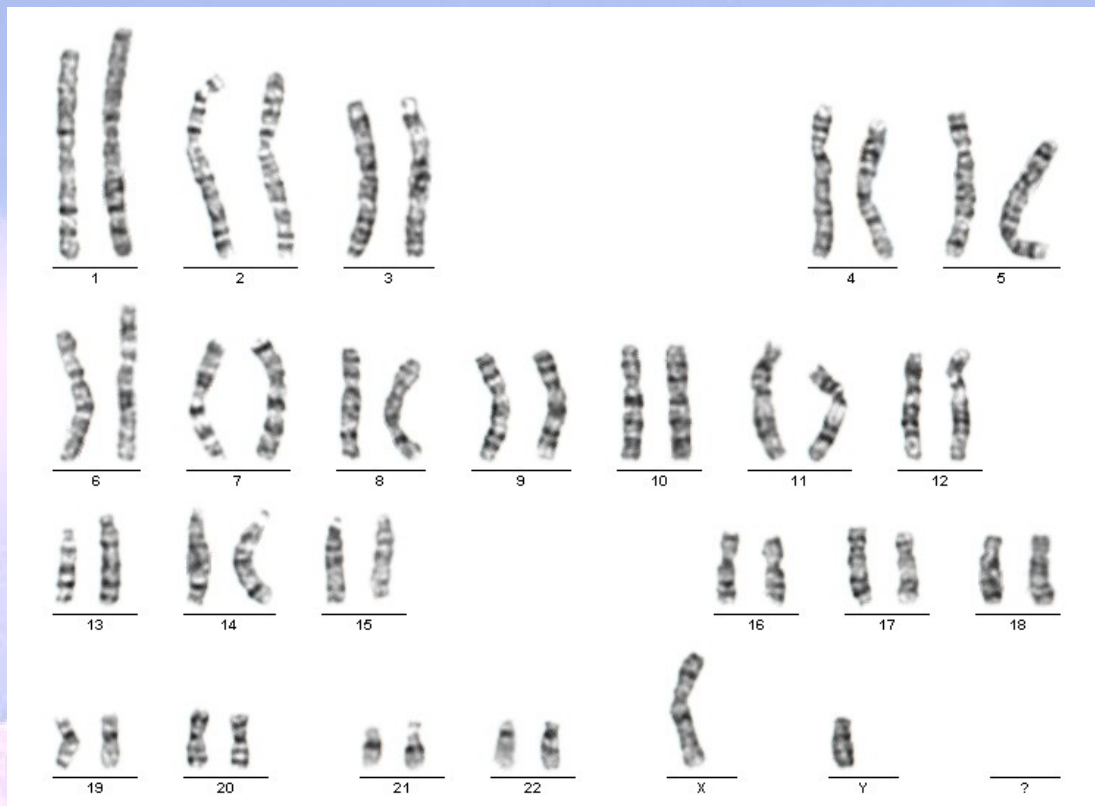
světelný mikroskop  
s CCD kamerou  
napojený na počítač

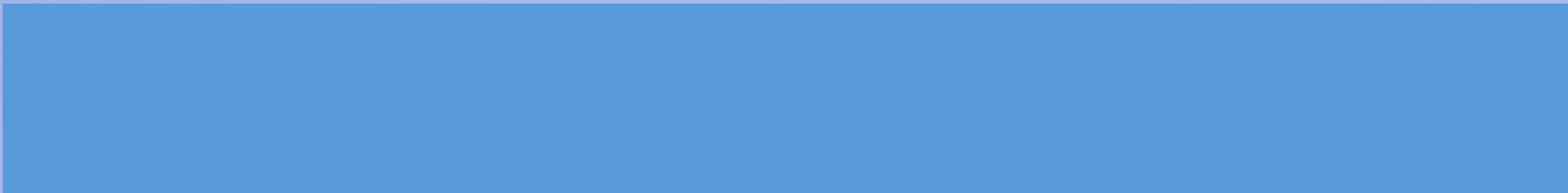


# METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

## hodnocení

karyotyp setříděný a upravený pomocí počítačového programu Lucia



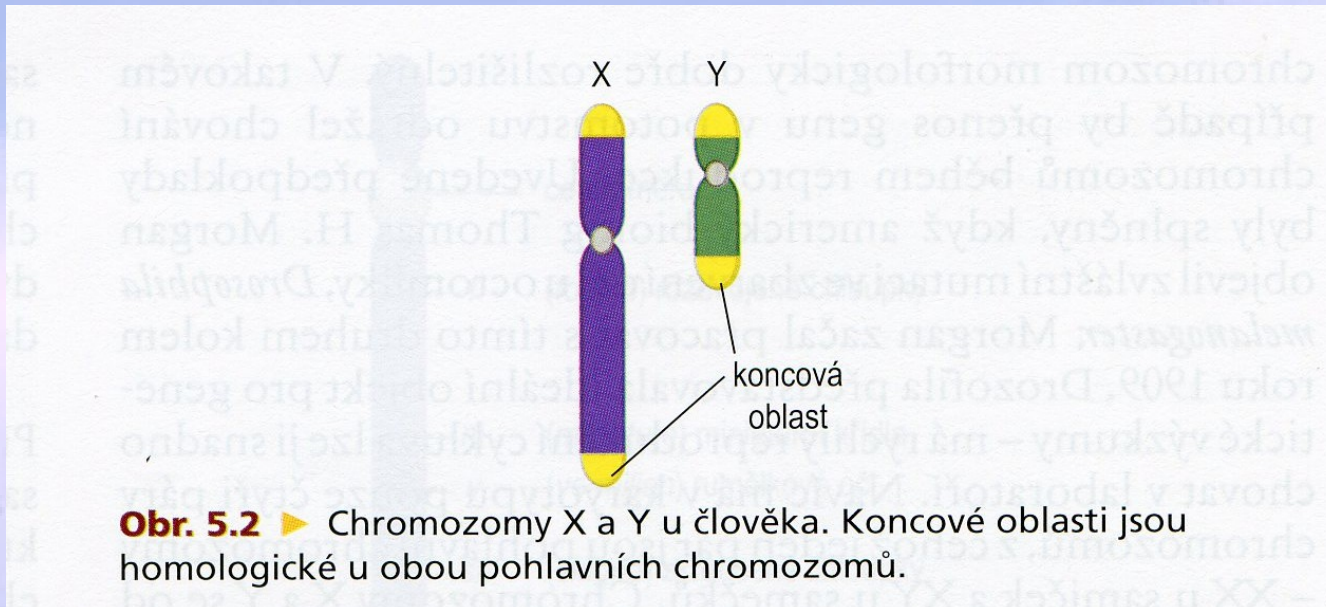


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



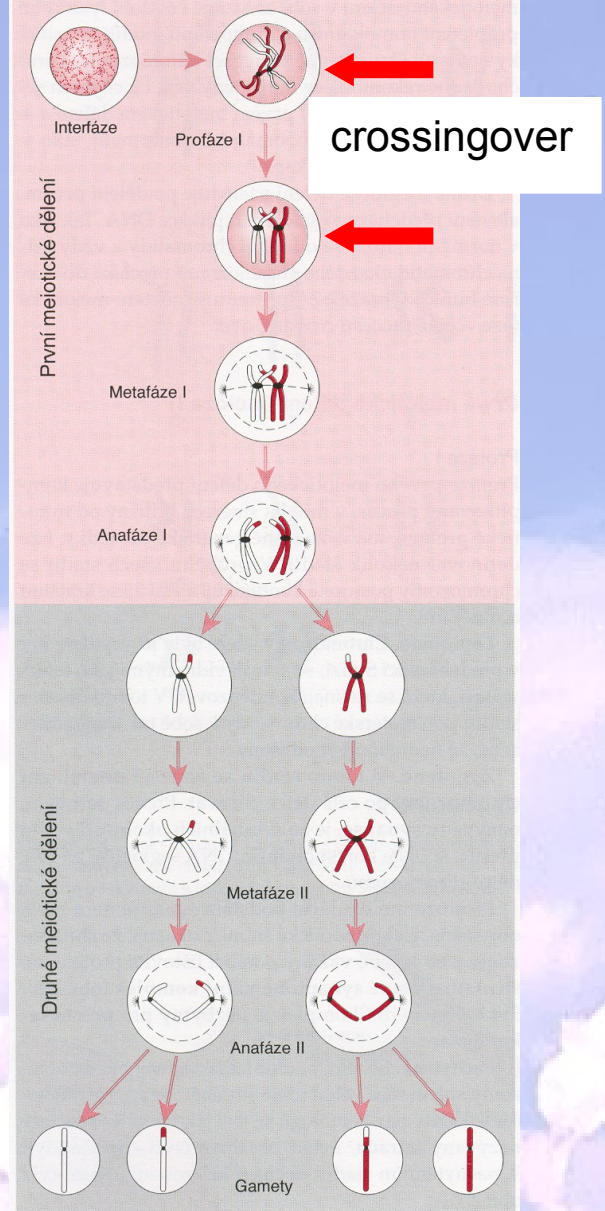


# GONOSOMY – CHROMOSOMY X, Y



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)

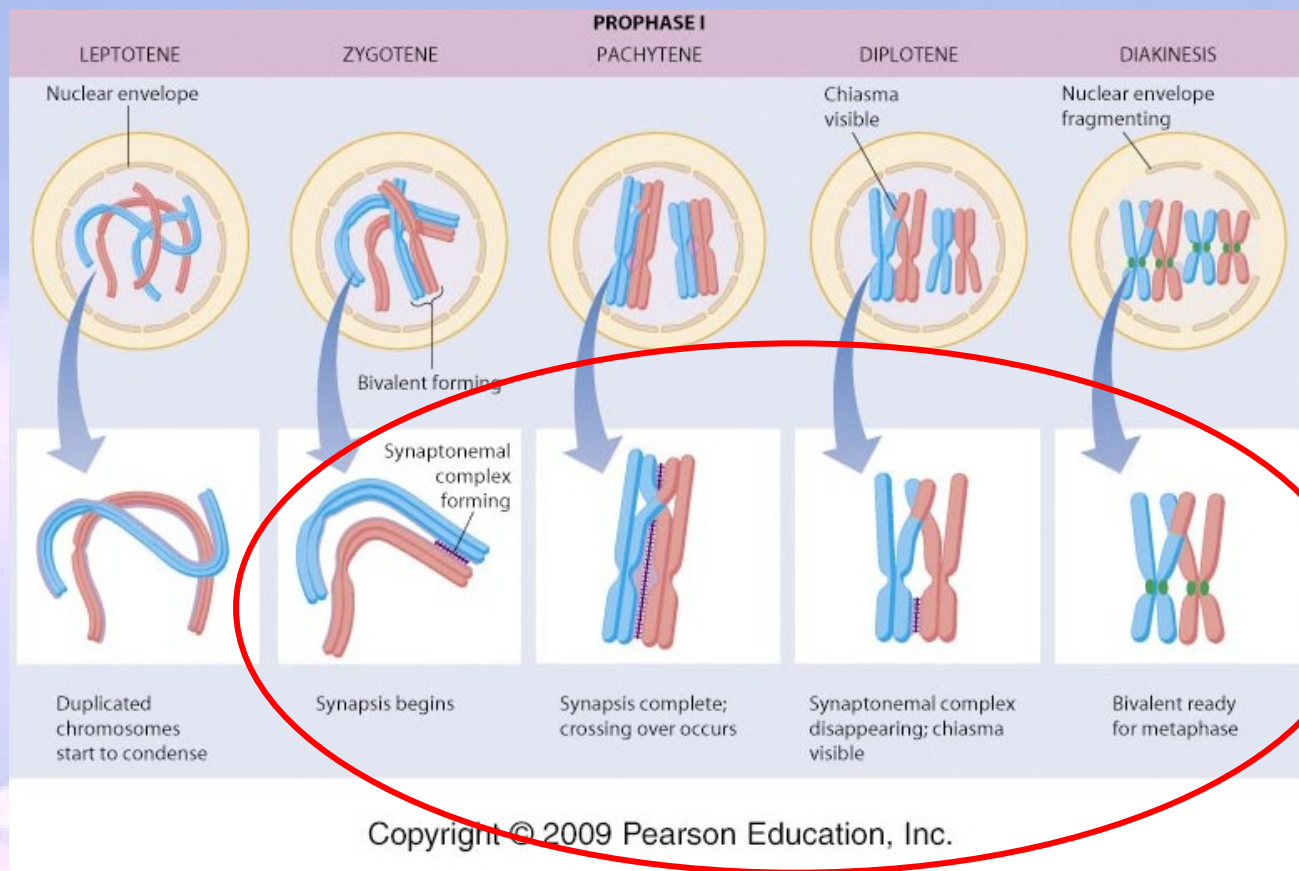
## ODLIŠNOST MEZI CHROMOSOMY X A Y A AUTOSOMY:

- 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)



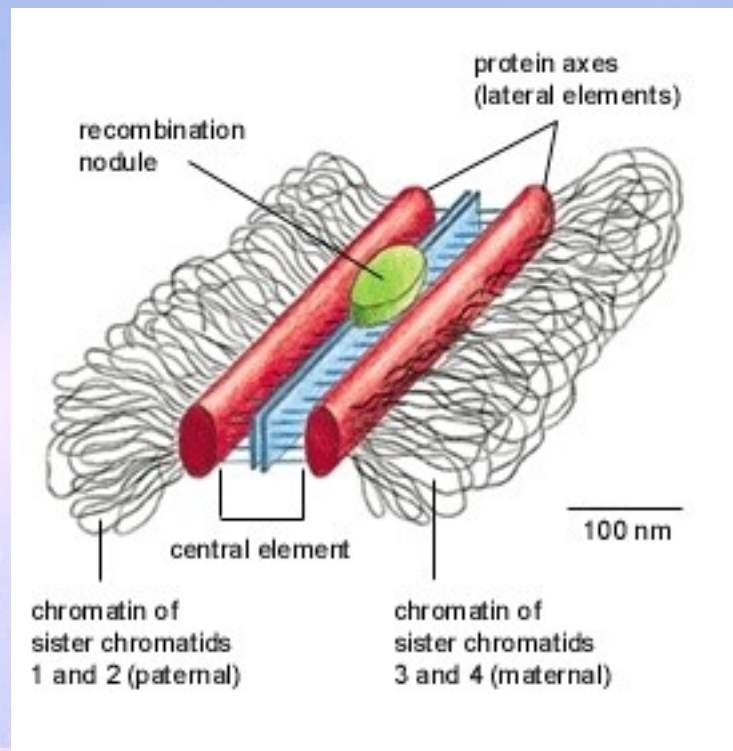
# AUTOSOMY – crossing over

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



# AUTOSOMY – crossing over

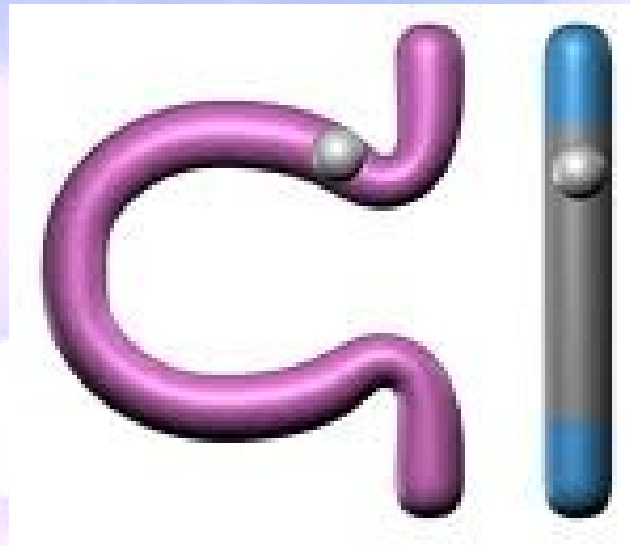
(párování po celé délce chromosomů v profázi meiózy I  
- párování homologních úseků)



# CHROMOSOMY X, Y – crossing over

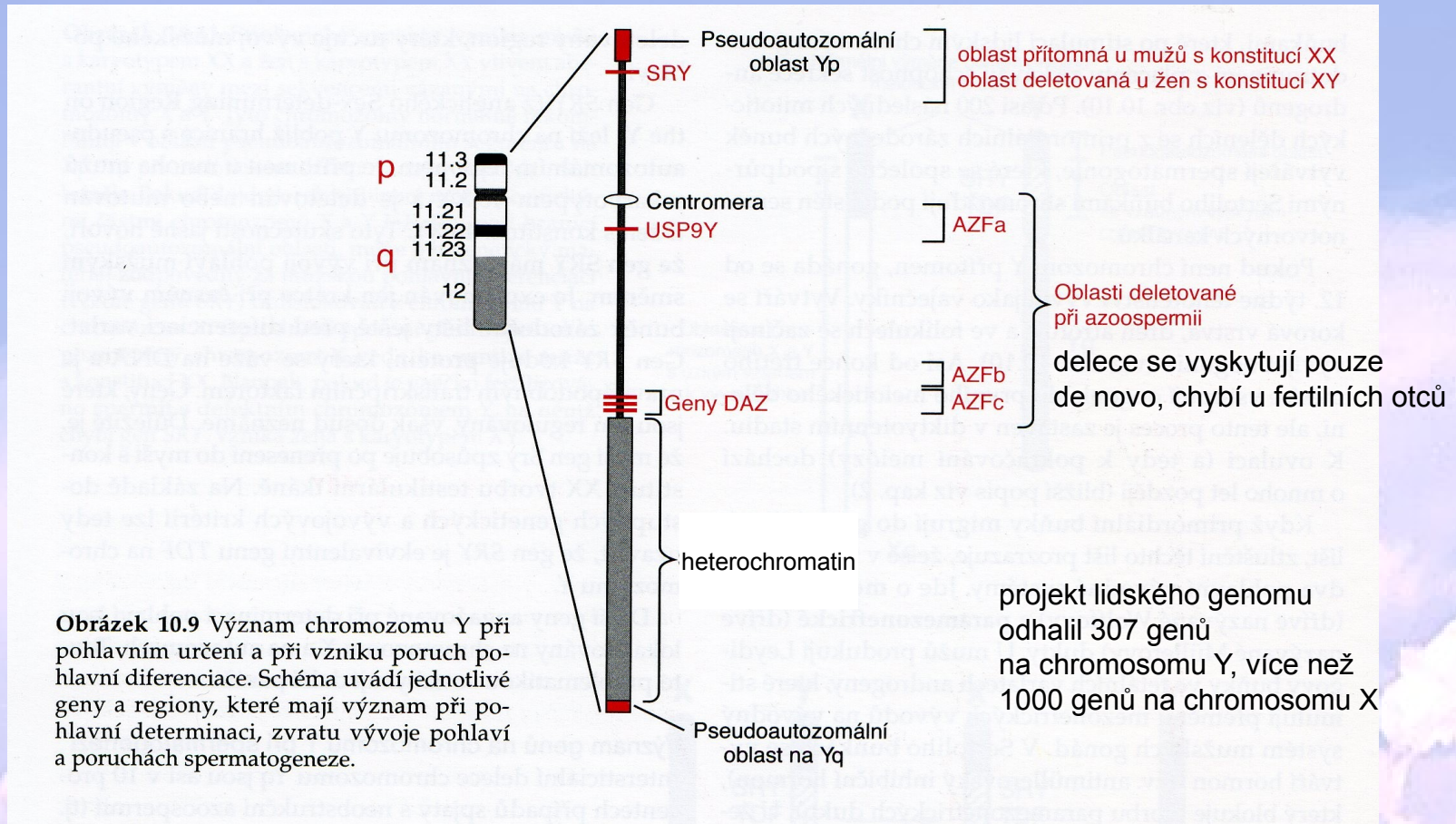
(párování pouze v pseudoautosomálních oblastech  
v profázi meiózy I u mužů – párování homologních  
úseků)

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

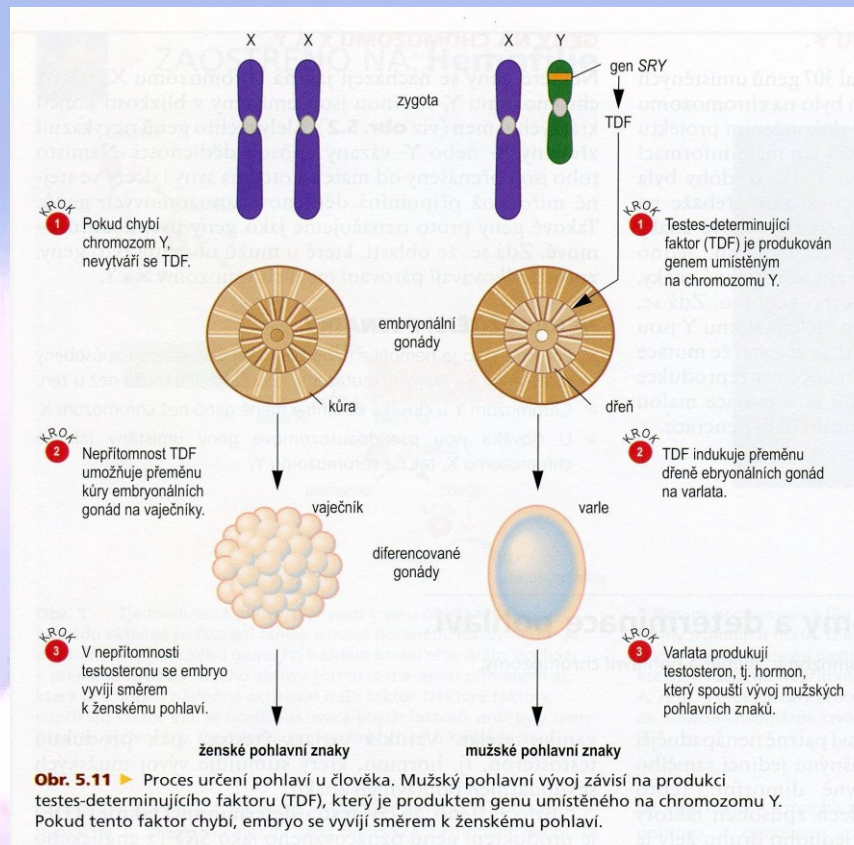


**Obrázek 10.9** Význam chromozomu Y při pohlavním určení a při vzniku poruch pohlavní diference. Schéma uvádí jednotlivé geny a regiony, které mají význam při pohlavní determinaci, zvratu vývoje pohlaví a poruchách spermatogeneze.

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**

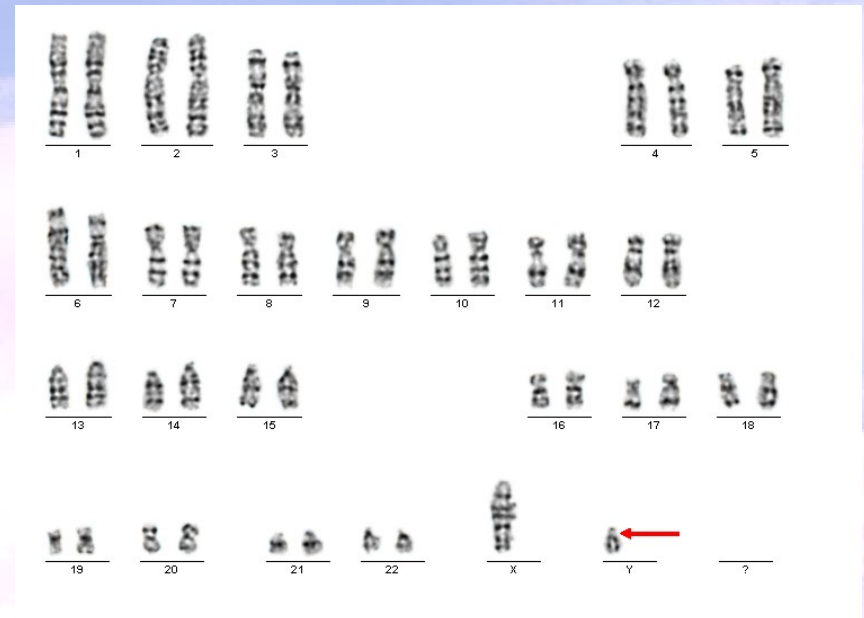
**46,XXmale**



# Nesoulad mezi typem pohlavních chromosomů v karyotypu a pohlavím pacienta



46,XXmale



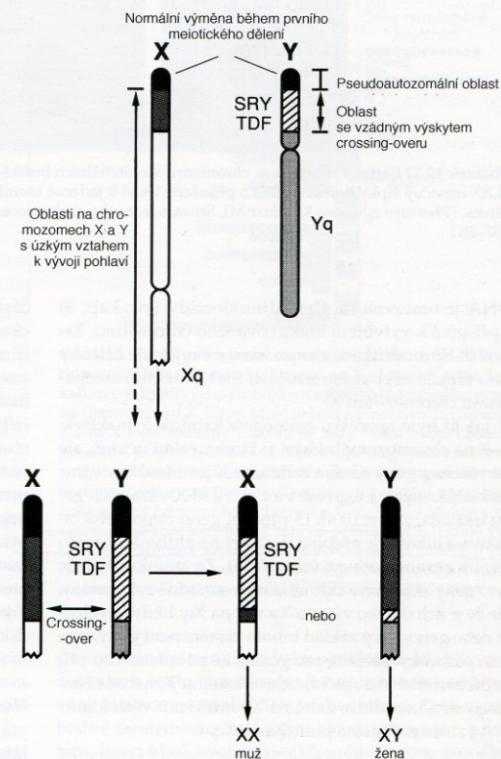
46,XYfemale

# 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.

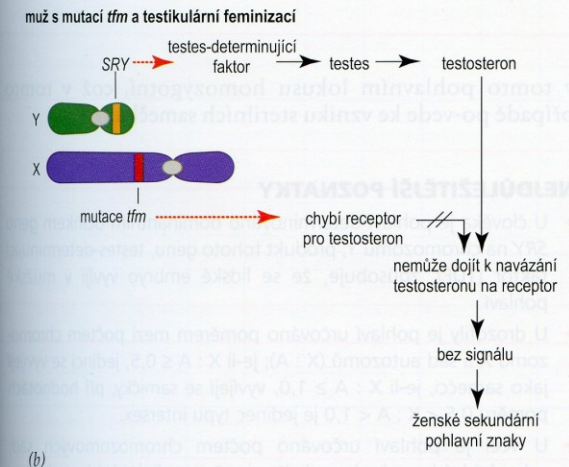
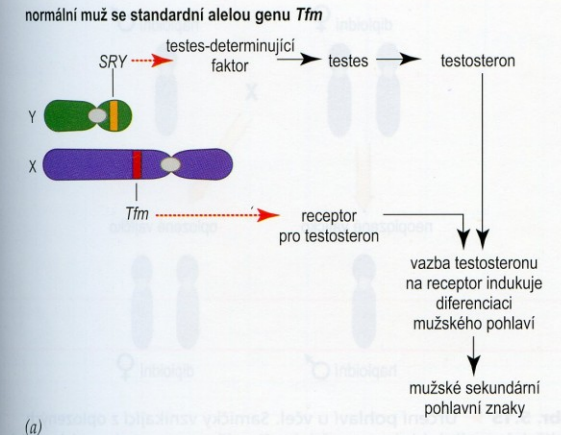


# 46,XYfemale – další možnosti vzniku

- 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 (pseudohermafroditismus...)

# 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*.

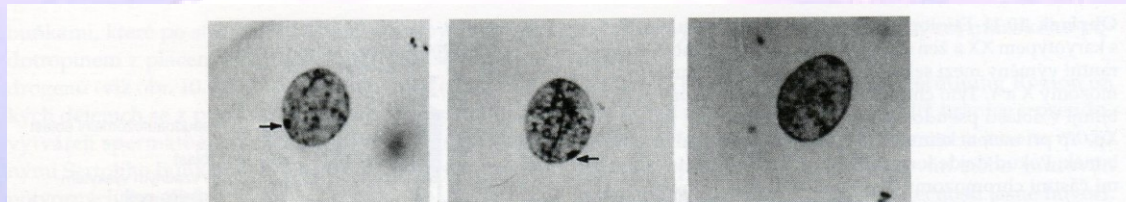
# CHROMOSOM X

- 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

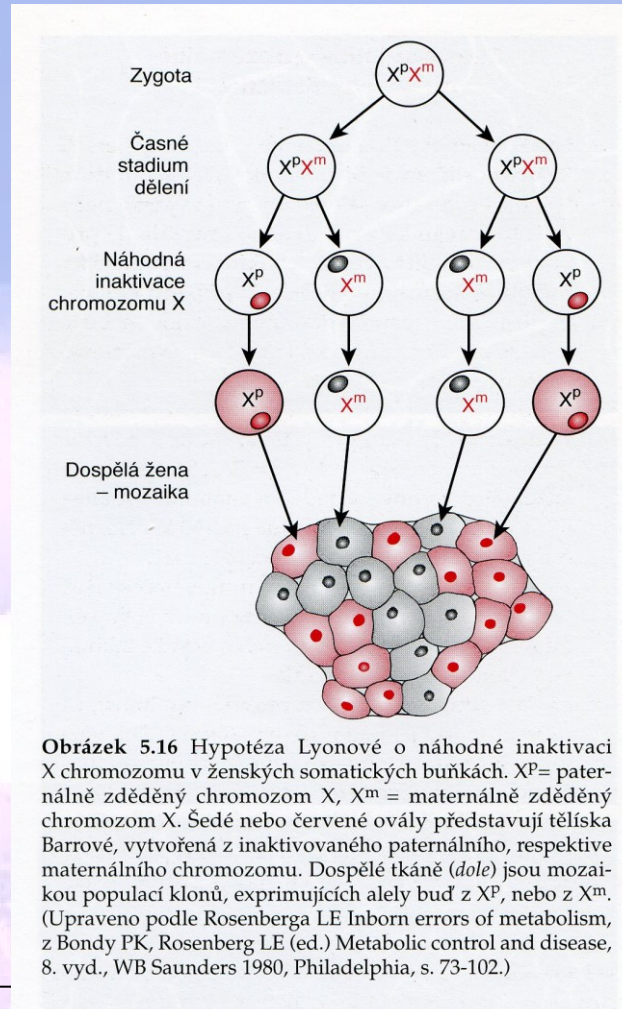
**kompence** rozdílu v počtu kopií X vázaných genů (**dávky genových produktů**)  
u žen – **náhodná inaktivace jednoho X chromosomu (lyonizace)**  
(Mary Lyonová 1961)

- 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



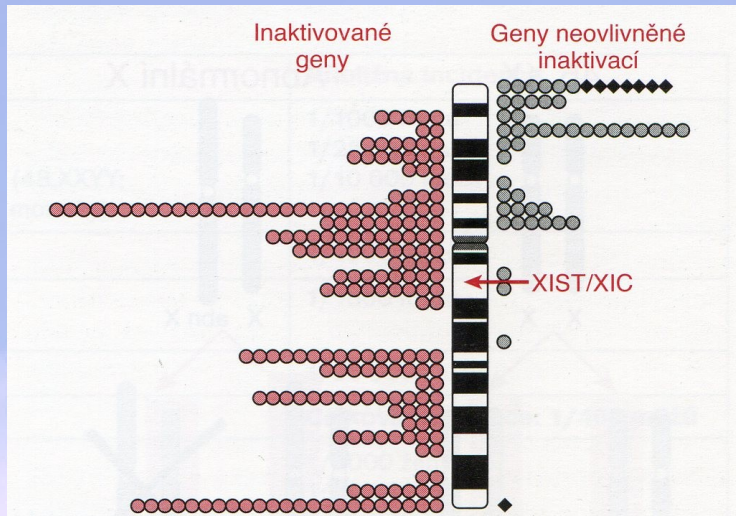
# CHROMOSOM X

- 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



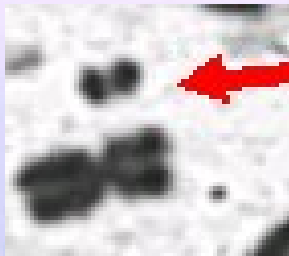
# ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE

## (vliv mutagenních faktorů prostředí)

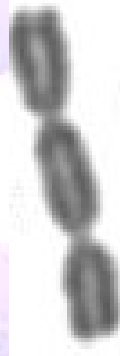
- vlivem mutagenních faktorů prostředí dochází na chromosomech ke změnám (zlomy, vznik di-, tricentrických chromosomů, ring chromosomů ad.)
    - **nacházíme různé změny v různých buňkách**
- (v každé buňce jinou – nejedná se o mozaiku, ale o náhodné změny)**

(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

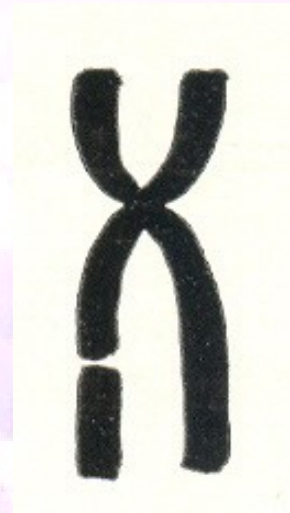
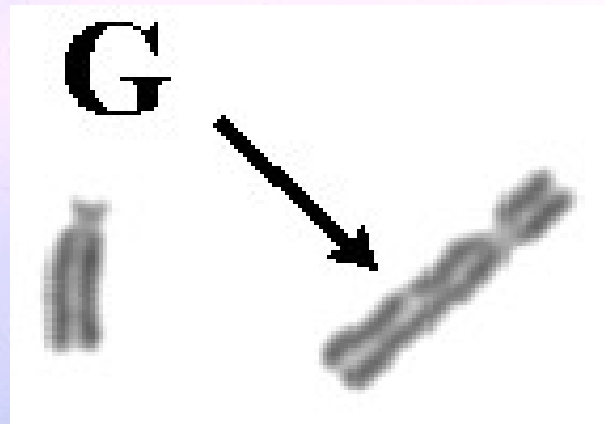


- délka kultivace buněk kratší (48 hodin), nutné zachytit 1. buněčné dělení, později dochází k reparaci vyšetřovaných aberací
- hraniční patologie – **opakovaný nálezn 5% aberantních buněk** (v různých buňkách nacházíme různé aberace, **není podstatné jakou chromosomovou abnormalitu v mitóze nalezneme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

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

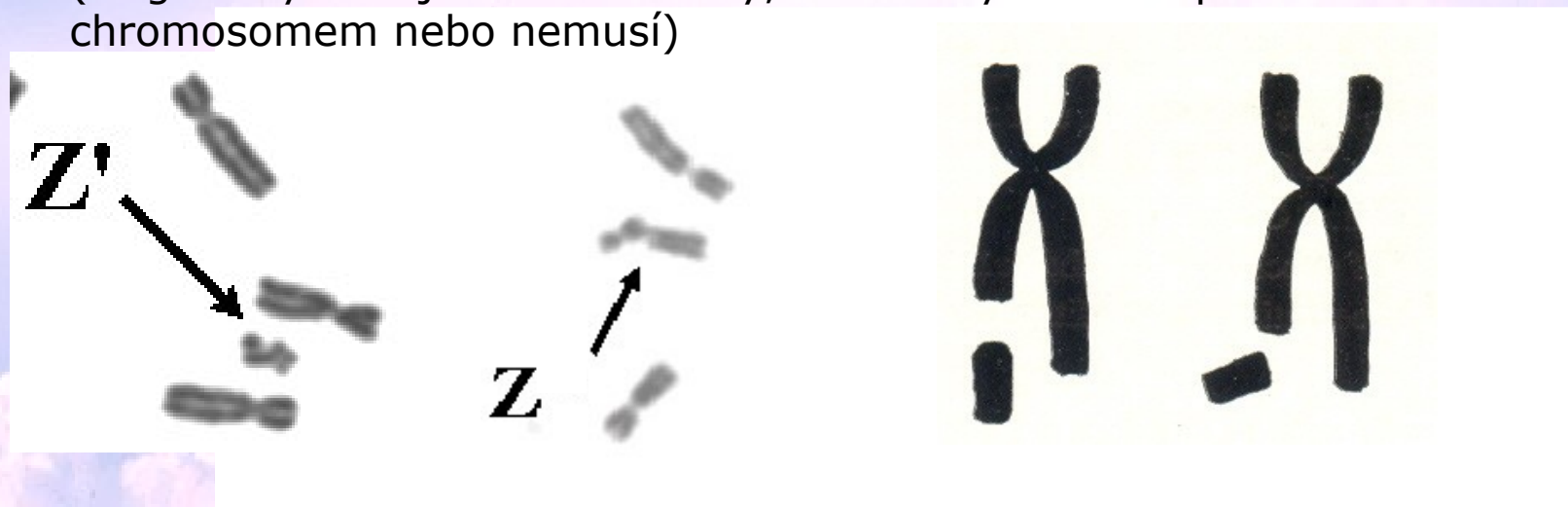
- **jednochromatidové gapy** (mezery)

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



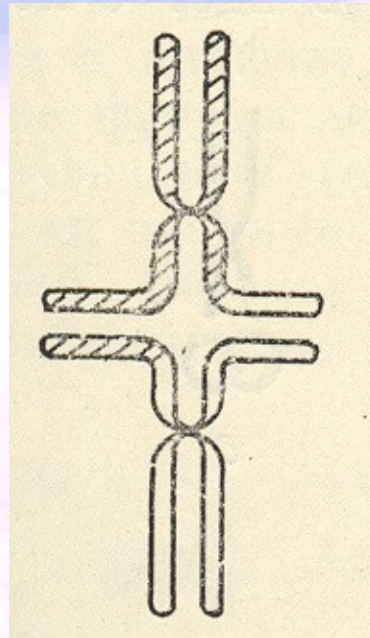
# ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA)- typ poškození – chromatidové aberace označení cht

- **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)

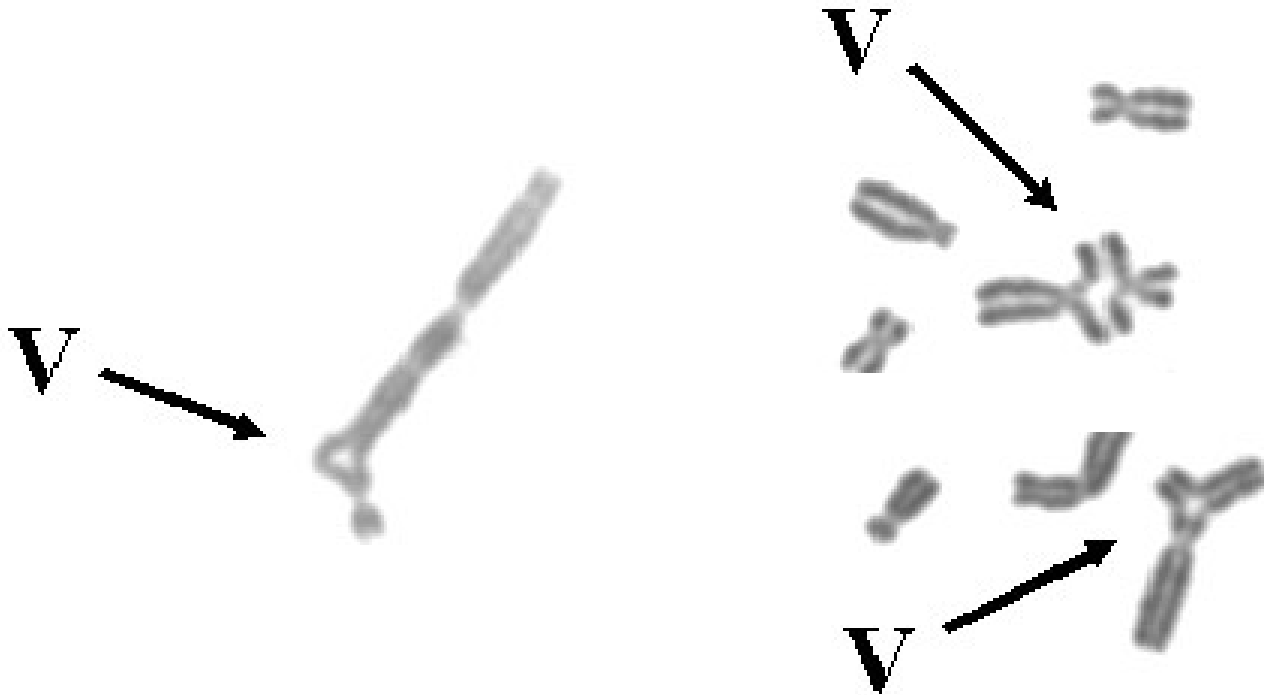


# ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA)- typ poškození – chromatidové aberace označení cht

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



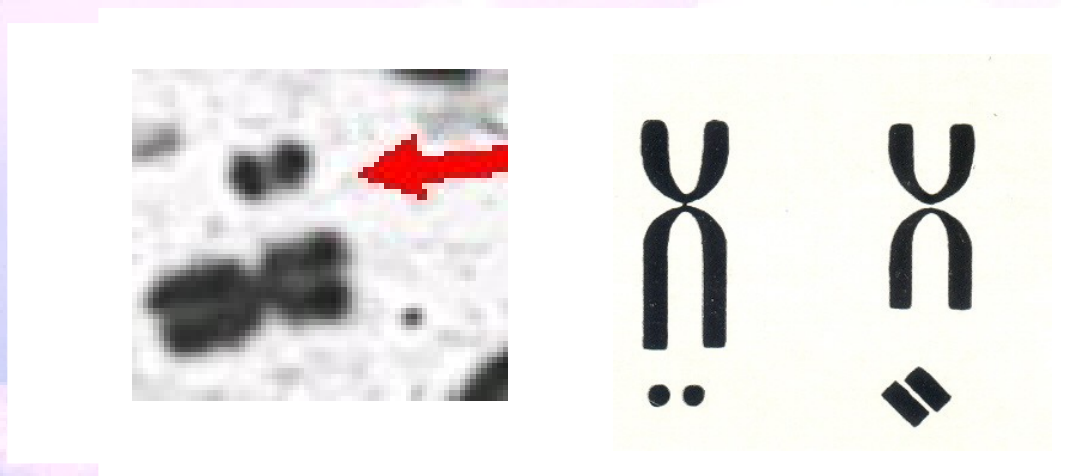
# ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA)- typ poškození – chromatidové aberace - výměny





# 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

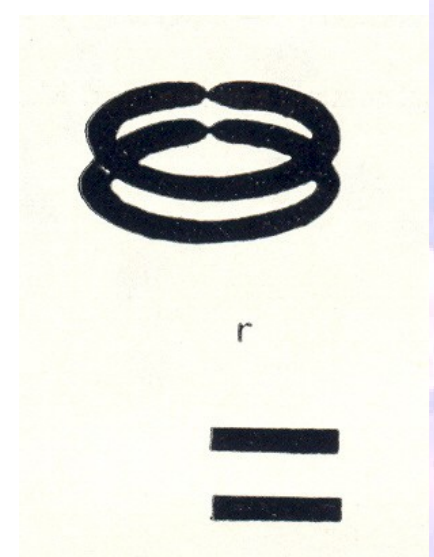
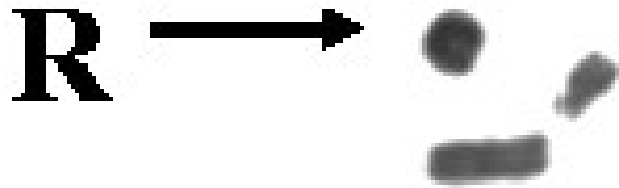
- **chromosomové gapy** (mezery) (**G''** nebo **chr<sub>G</sub>**  
– **chromosome gap**) – příčně slabě se barví část chromosomu  
(achromatické léze), také úplné přerušení chromosomu nepřesahující šířku  
chromatidy



# ZÍSKANÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (ZCA)-

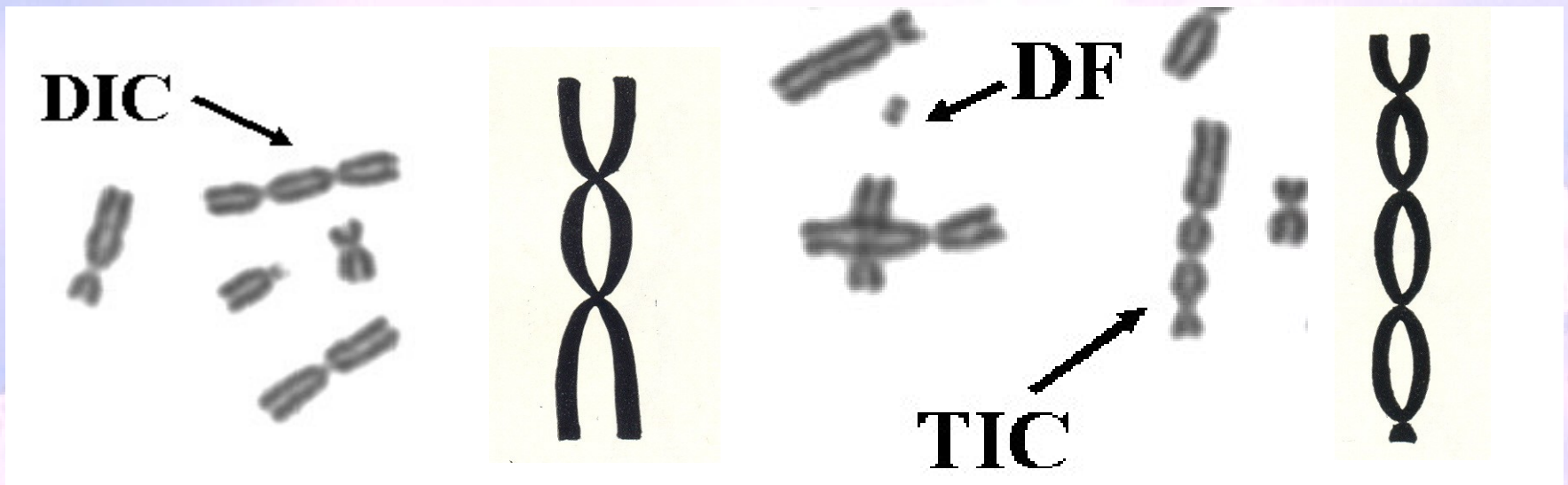
## typ poškození – chromosomové aberace označení chr

- **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 klinické genetiky, Sršeň, Sršňová 1995
- Základy lékařské genetiky, Pritchard, Korf 2003



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



**Děkuji za pozornost**

