

Základy klinické cytogenetiky II

Mgr. Hanáková



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

OLG FN BRNO

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



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE

patologické změny na chromosomech



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

- významně se podílejí na mnoha případech poruch reprodukce, vrozených malformací, mentálních retardací, vývojových vad
- cytogenetické poruchy jsou přítomny přibližně u 0,6% živě narozených dětí

CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (ABERACE)

- **vrozené chromosomové aberace (VCA)**

(vyšetření karyotypu) – početní

- strukturní

prenatální a postnatální stanovení karyotypu

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu chromosomů

- **abnormality počtu chromosomů**

- **polyploidie**

- **abnormality počtu chromosomových sad**

- počet chromosomů v jádrech somatických buněk je více než dvojnásobkem haploidního počtu ($n = 23$) (triploidie $3n = 69$, tetraploidie $4n = 92$)

- **většinou pouze u plodů** (samovolné aborty)

- **aneuploidie**

- nejčastější a klinicky velmi významný typ chromosomových poruch

- **abnormality počtu chromosomů v páru**

- tento stav je vždy spojen s poruchou fyzického nebo mentálního vývoje



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu chromosomů aneuploidie

- **trisomie** – nejčastější porucha
(přítomnost **nadbytečného** chromosomu v páru)
 - **trisomie autosomů** (trisomie celého chromosomu
je jen vzácně slučitelná se životem)
 - **Downův syndrom 47,XX,+21 47,XY, +21**
 - **Edwardsův syndrom 47,XX,+18 47,XY, +18**
 - **Patauův syndrom 47,XX, +13 47,XY, +13**
 - syndrom Rethore 47,XY, +9 47,XY,+9
 - Warkanyho syndrom 47,XX,+8/46,XX nebo
47,XY,+8/46,XY - vždy v mozaice
 - **trisomie gonosomů** (fenotypové důsledky jsou méně
závažné než u trisomie autosomů)
 - **Klinefelterův syndrom 47,XXY (muž)**
 - další syndromy

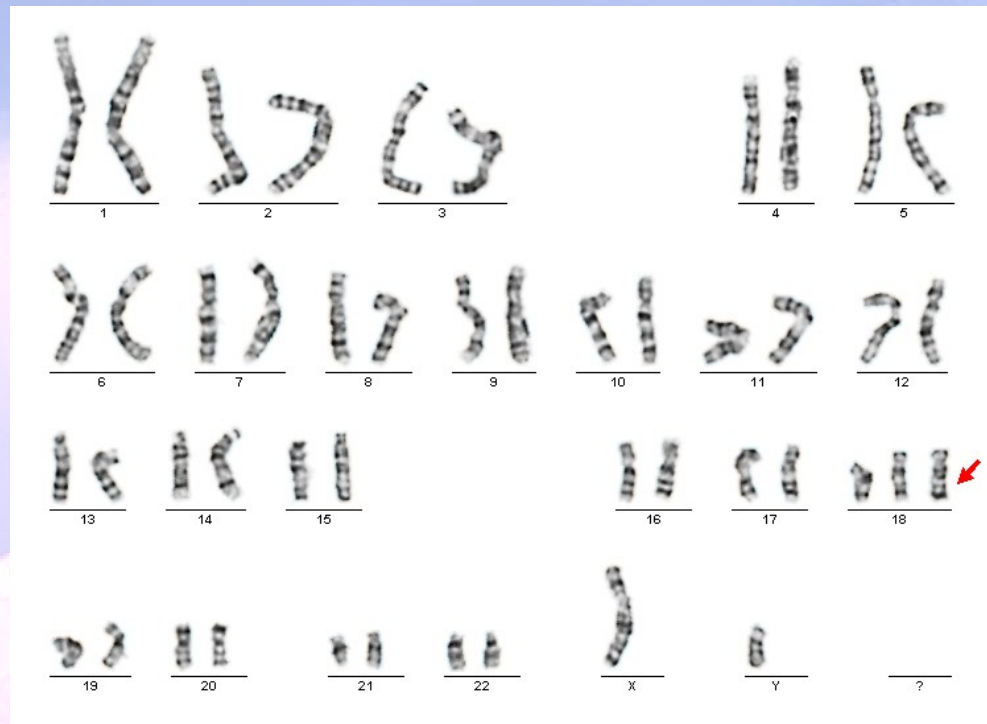
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů Downův syndrom

Downův syndrom 47, XX, +21 – volná trisomie



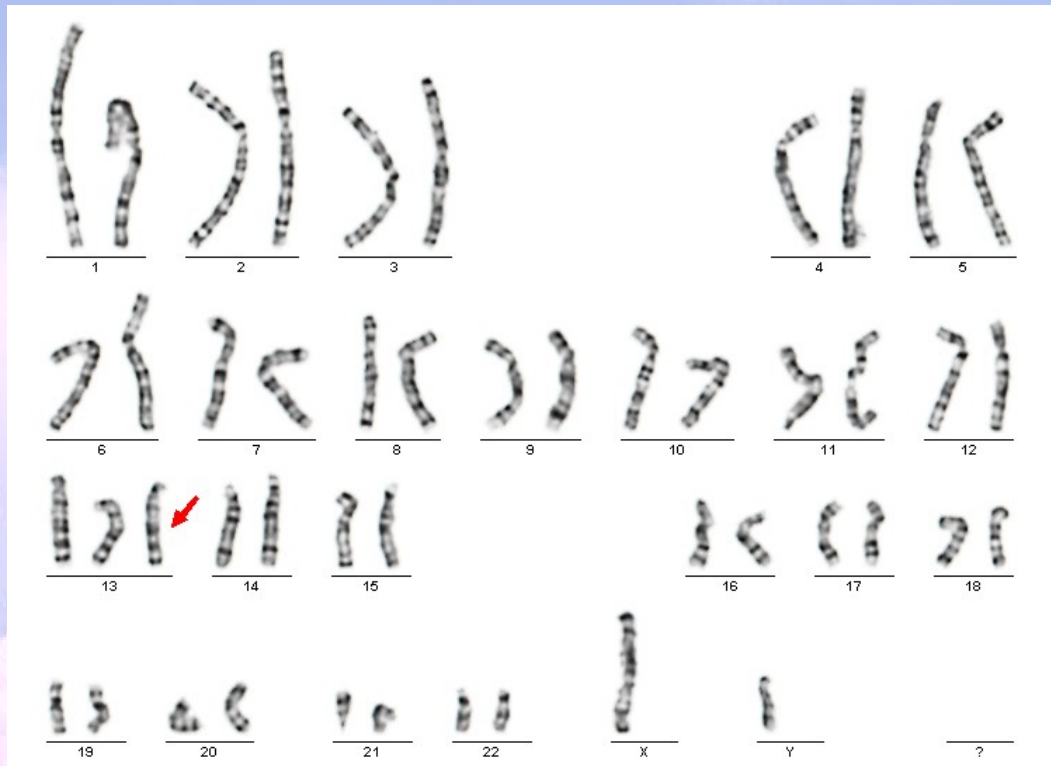
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů Edwardsův syndrom

Edwardsův syndrom 47,XY,+18



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů Patauův syndrom

Patauův syndrom 47,XY,+13



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů syndrom Rethore

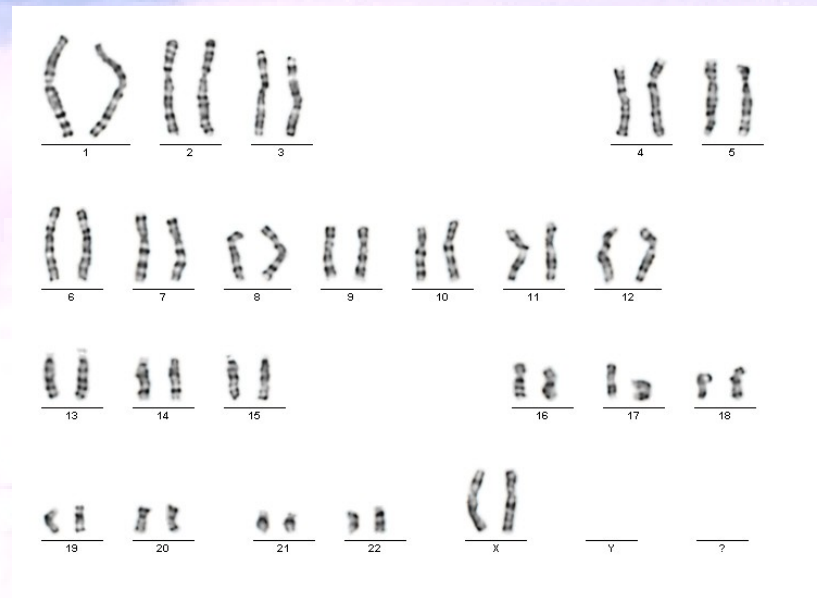
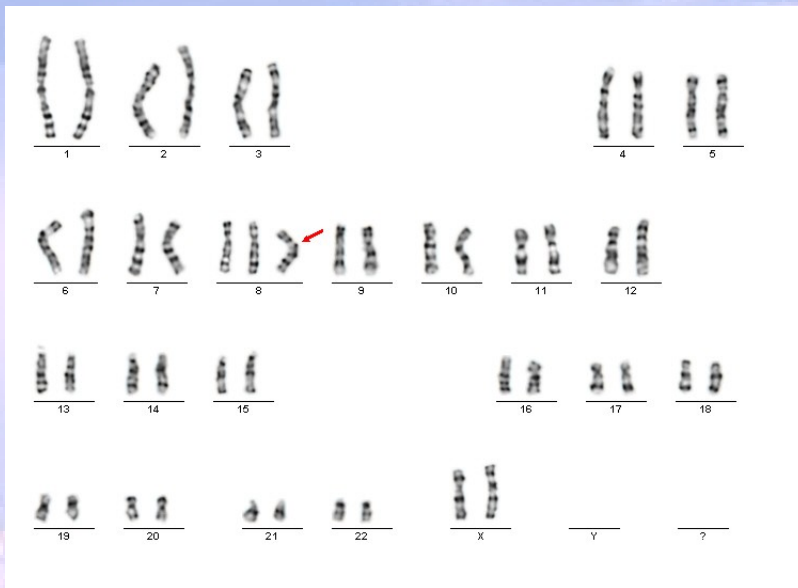
syndrom Rethore 47,XY,+9



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

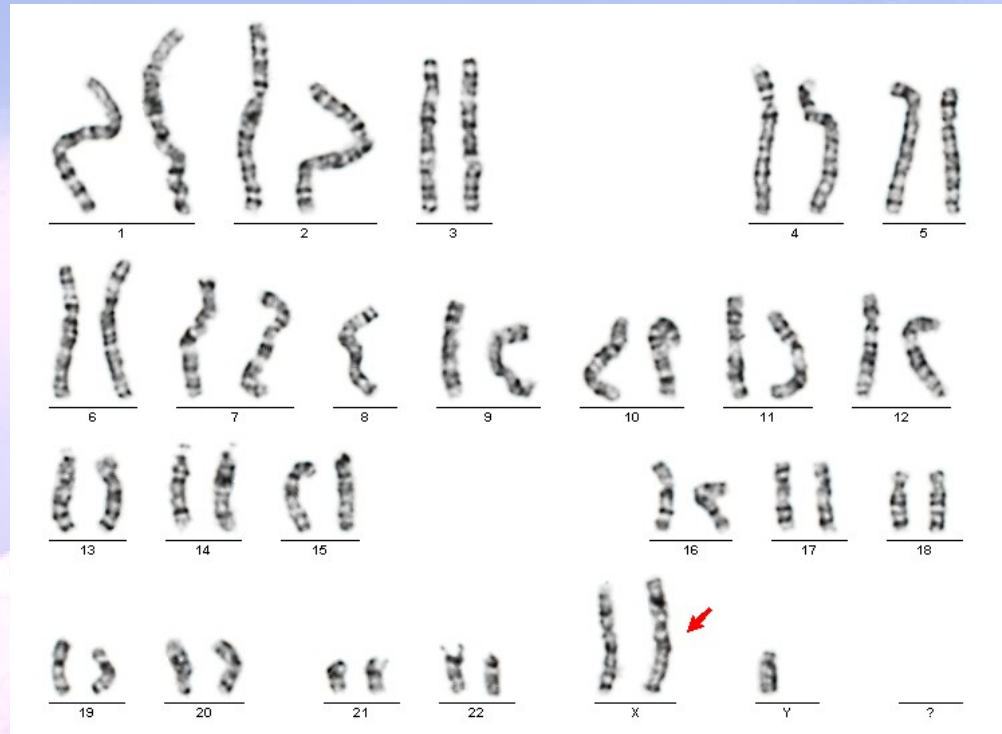
abnormality počtu autosomů
syndrom Warkany

Warkanyho syndrom $47,XX,+8/46,XX$
vždy v mozaice



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu gonosomů Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom 47,XXY

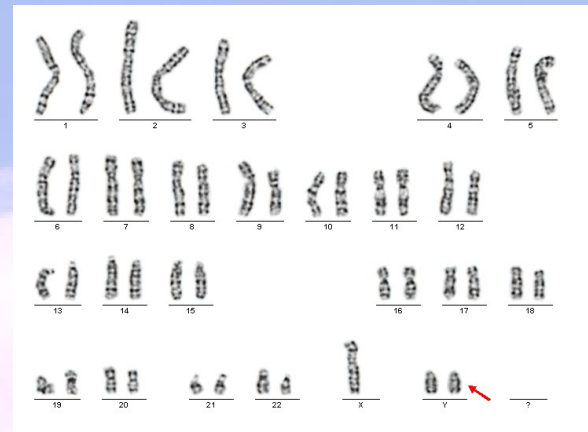


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu gonosomů méně časté nálezy

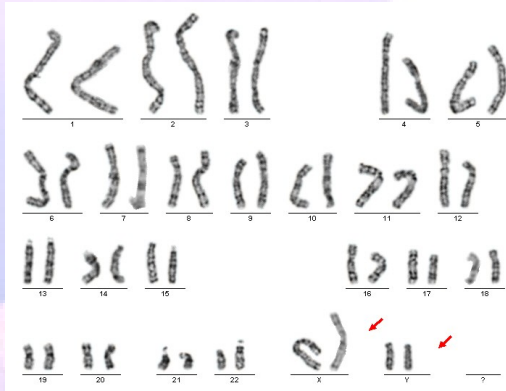
47,XXX



47,XYY



48,XXYY



aberrace gonosomů jsou tolerovány
lépe než podobné aberrace u autosomů
(týká se početních i strukturních aberrací)

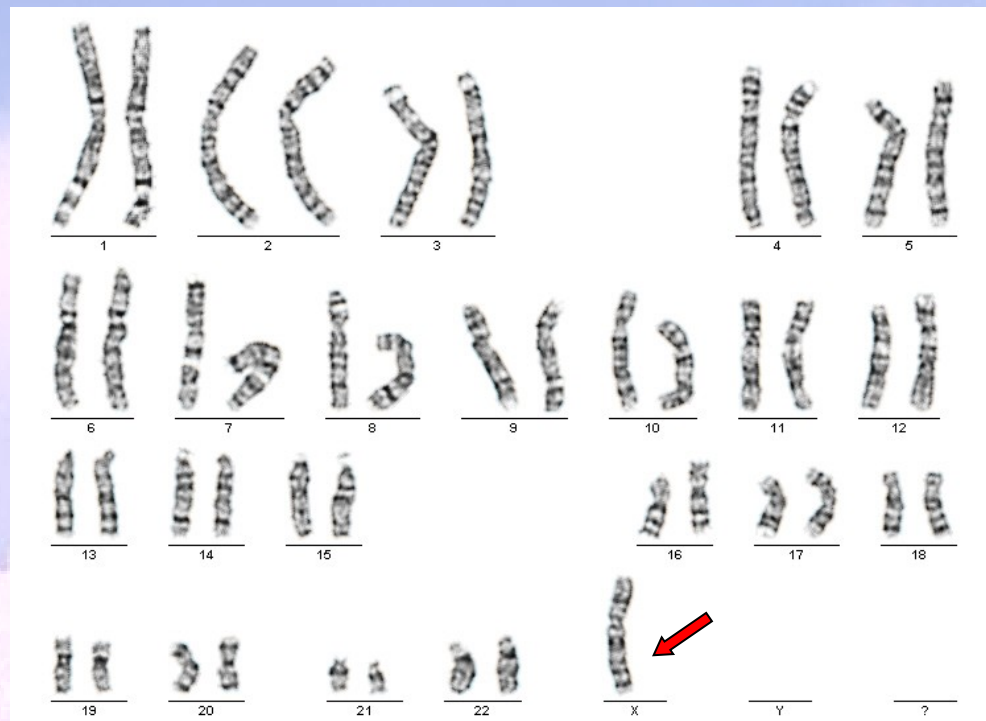
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu chromosomů aneuploidie

- **monosomie**
 - méně častá porucha
(chybění chromosomu v páru)
 - **monosomie gonosomu X** (Turnerův syndrom)
45,X (žena)
častý výskyt
 - **monosomie autosomů** – **výjimečně** se vyskytující porucha, slučitelná se životem jen u některých chromosomů a to v **mozaice** (v těle jedince mohou být přítomny 2 nebo více buněčné linie s různou chromosomovou sestavou, např. linie normální s linií s monosomií chromosomu č.18)
45,XX,-18[10]/46,XX,r(18)[190]



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu gonosomů Turnerův syndrom

Turnerův syndrom 45,X



VZNIK POČETNÍCH VCA de novo



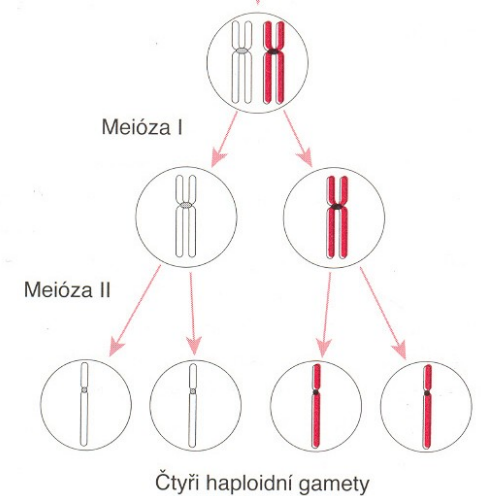
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



MEIÓZA

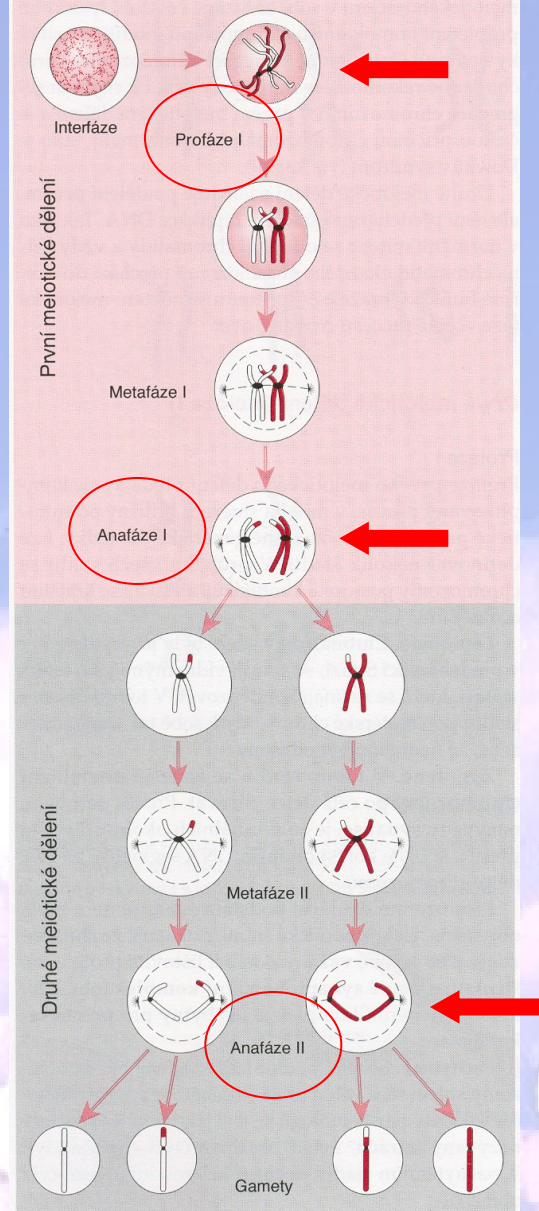
- typ buněčného dělení, při kterém z diploidních zárodečných buněk (primárních oocytů a primárních spermatocytů) vznikají haploidní gamety

**z 1 diploidní zárodečné buňky
vzniknou 4 haploidní gamety**



Obrázek 2.6 Zjednodušené znázornění základních stadií meiózy sestávajících z jednoho cyklu replikace DNA, následovaného dvěma cykly segregace chromozomů, prvním a druhým meiotickým dělením.

MEIÓZA

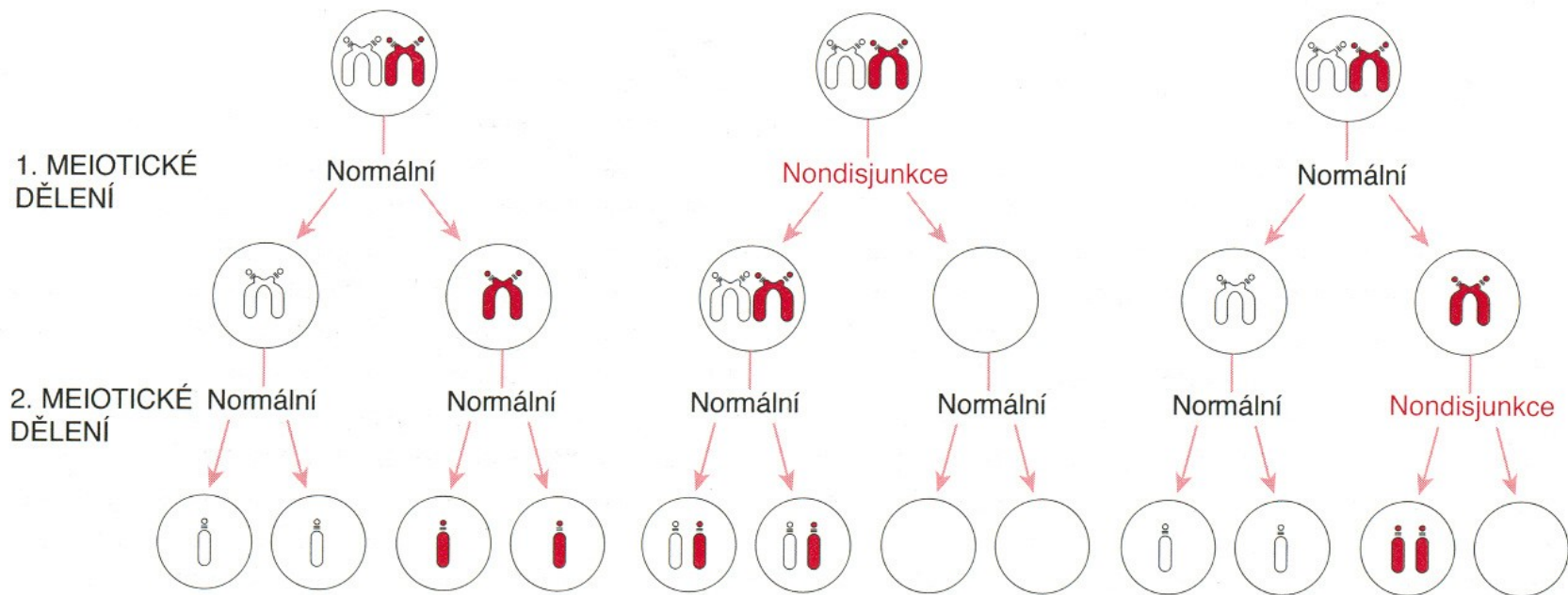


Obrázek 2.7 Schematické znázornění meiotického dělení a jeho důsledků. Je ukázán jeden chromozomální pár a jeden crossing-over vedoucí k produkci čtyř odlišných gamet.

PORUCHY V MEIÓZE

- **meiotická nondisjunkce - porucha rozchodu páru chromosomů** v anafázi meiózy I nebo II (většinou v průběhu meiózy I)
- důsledkem nondisjunkce je **aneuploidie** – abnormální počet chromosomů v chromosomovém páru v karyotypu - **absence chromosomu nebo přítomnost nadbytečného chromosomu**
- oba chromosomy v páru v anafázi meiotického dělení přemístí ke stejnému pólu místo aby segregovaly k opačným pólům dělicího vřeténka
- nejčastější mutační mechanismus našeho druhu

PORUCHY ROZCHODU CHROMOSOMŮ V MEIÓZE



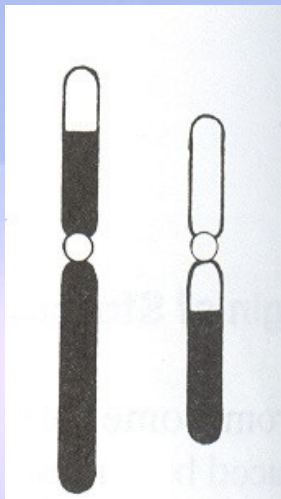
Obrázek 9.7 Odlišné důsledky nondisjunkce v prvním (uprostřed) a druhém meiotickém dělení (vpravo) ve srovnání s normálním rozchodem chromozomů (vlevo). Jestliže k poruše dojde v prvním meiotickém dělení, gamety buď obsahují oba chromozomy 21 nebo v nich chromozom 21 zcela chybí. Pokud se nondisjunkce uskuteční až ve druhém meiotickém dělení, obsahují abnormální gamety dvě kopie chromozomu 21 (obě od jediného rodiče) anebo v nich chromozom 21 není přítomen.

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

- méně časté než aneuploidie
- změna struktury chromosomů (autosomů i gonosomů)
- podmínkou je vznik zlomů na chromosomech
- metodami klasické cytogenetiky (ve světelném mikroskopu) lze na chromosomech rozlišit pouze strukturní změny o určité velikosti (>5-10Mb)
- změny menší lze detekovat metodami s vyšší rozlišovací schopností – metodami molekulární cytogenetiky

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby translokace

- **translokace** – nejčastější ze strukturních aberací (výskyt možný u všech chromosomů), předpokladem je vznik dvou zlomů, každý na jednom chromosomu

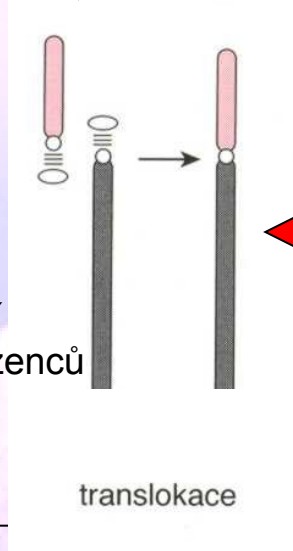


reciproké translokace se vyskytují s frekvencí přibližně 1:600 novorozenců



reciproké translokace –

výměny chromosomových segmentů mezi dvěma, zpravidla nehomologními, chromosomy



translokace

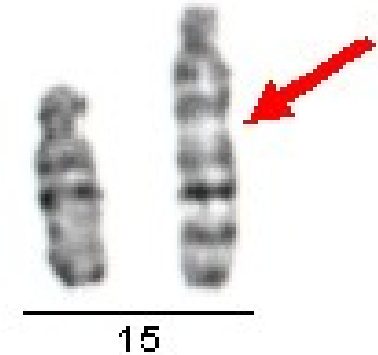
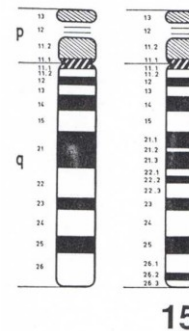
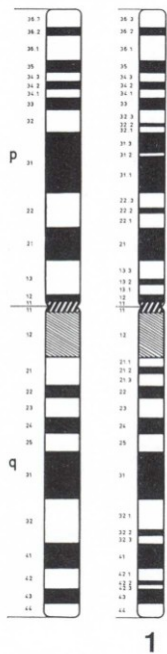


robertsonovské translokace –

2 **akrocentrické** chromosomy fúzují v oblasti centromery a ztrácejí svá krátká raménka (ztráta nemá vliv na fenotyp), vznik zlomů v oblasti centromery

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby translokace

reciproká translokace t(1;15)
výměna koncových úseků chromosomů



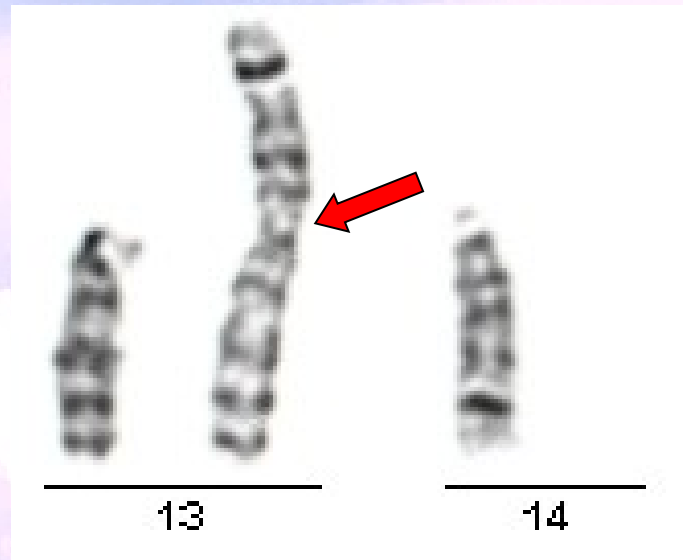
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby reciproká translokace t(1;15)



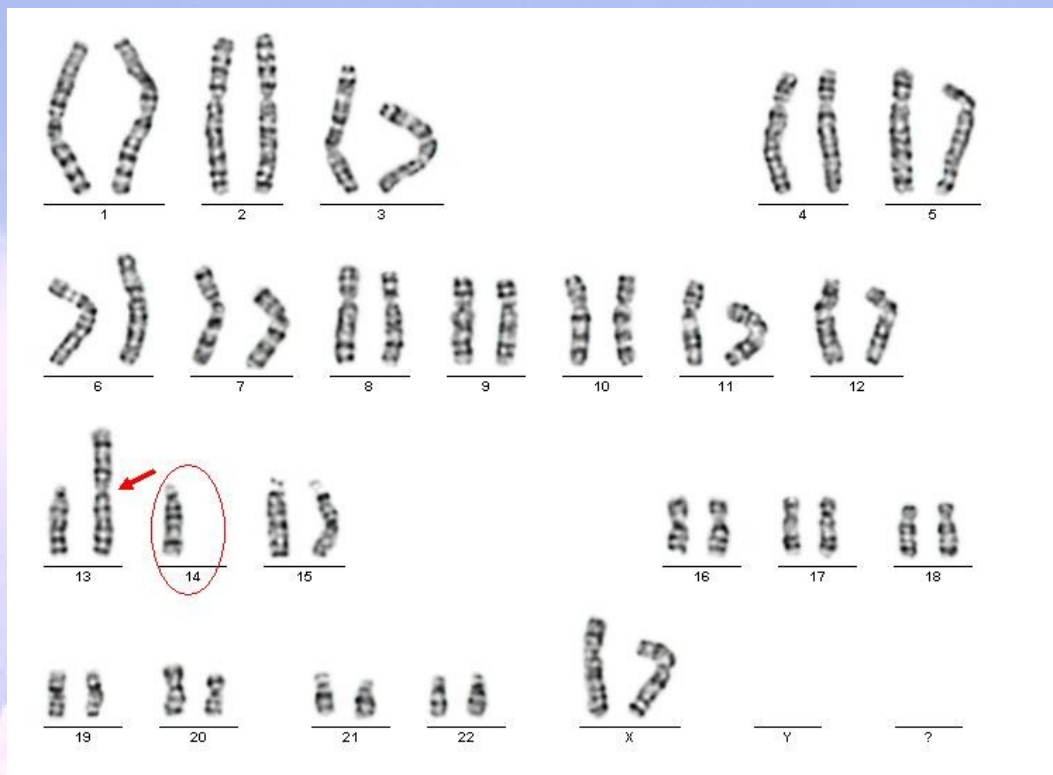
46,XX,t(1;15)(q12;q22)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby translokace

robertsonovská translokace der(13;14)
(derivovaný chromosom)

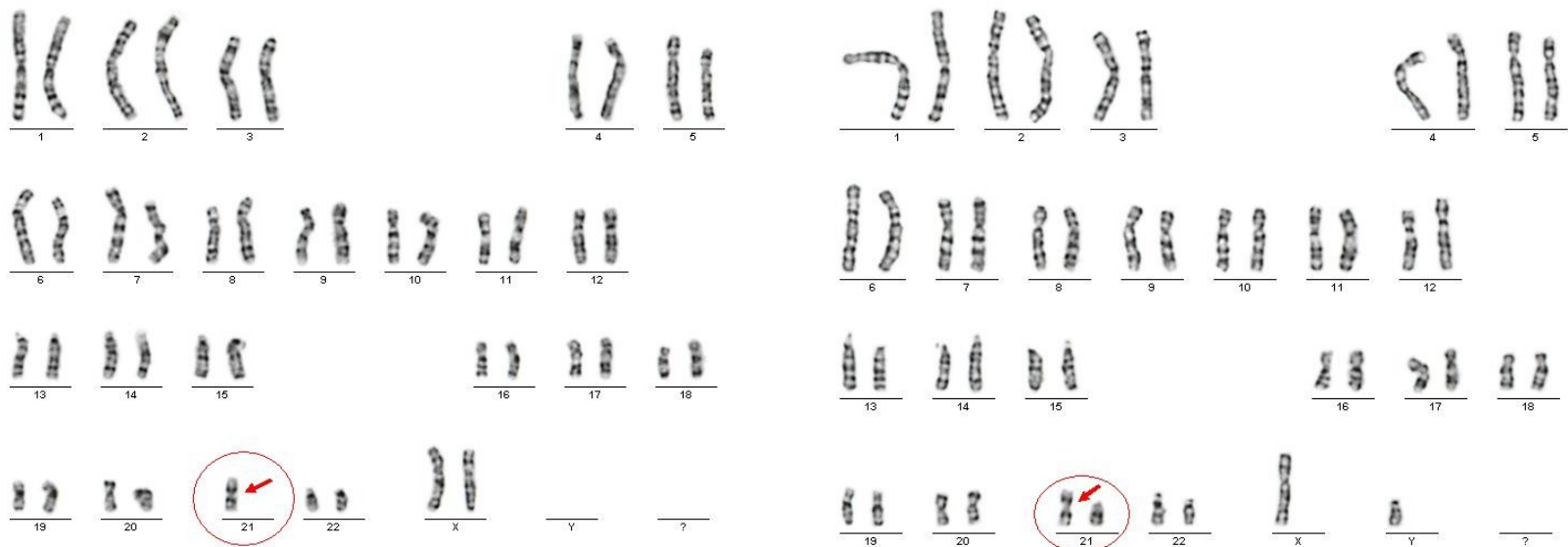


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby robertsonovská translokace



45,XX,der(13;14)(q10;q10)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby translokační forma Downova syndromu



rodič

45,XX,der(21;21)(q10;q10)

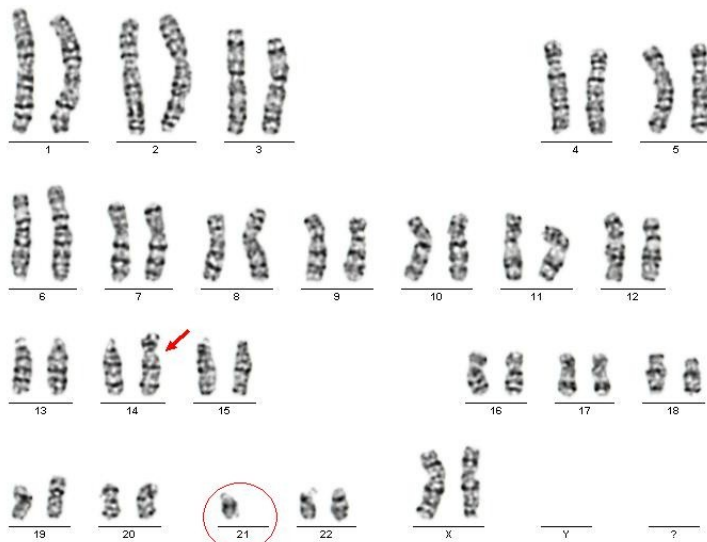
fenotyp normální

potomek

46,XY,der(21;21)(q10;q10),+21

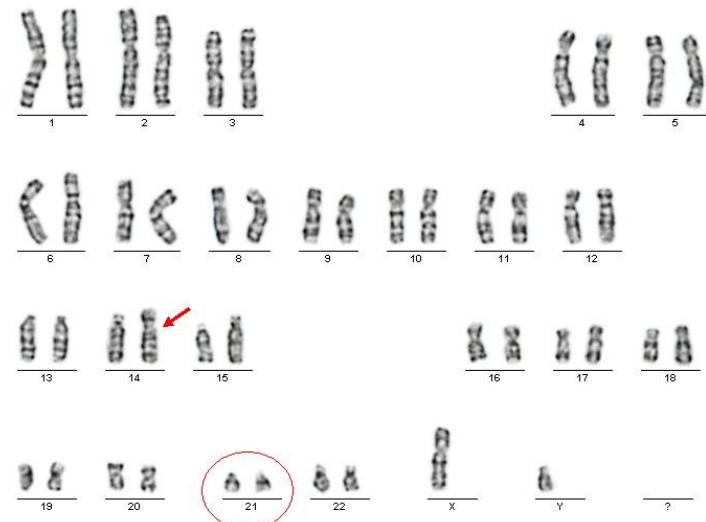
postižený

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby translokační forma Downova syndromu



rodič

45,XX,der(14;21)(q10;q10)

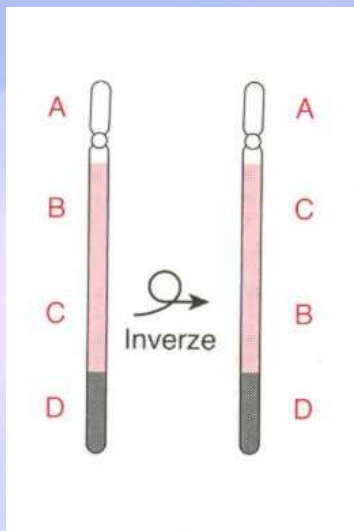


potomek

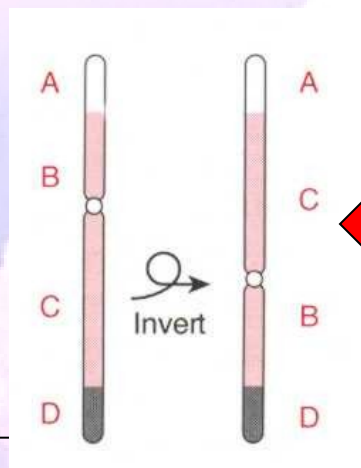
46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inverze

- **inverze** – na jednom chromosomu vzniknou 2 zlomy, segment mezi nimi se otočí o 180° a opět se začlení do chromosomu



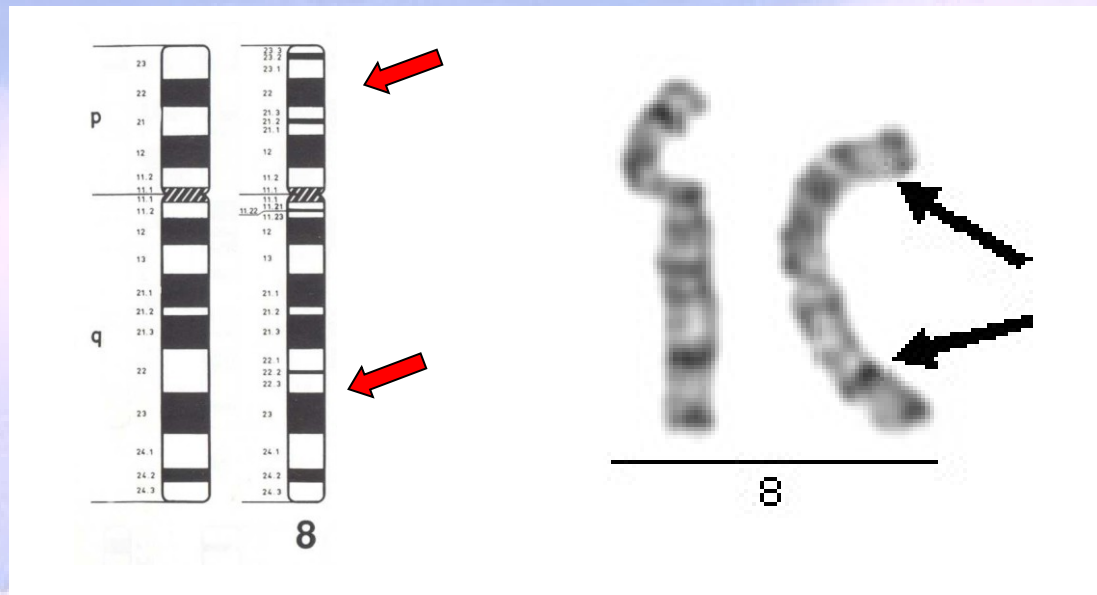
paracentrická inverze –
oba zlomy jsou na stejném raménku,
úsek nezahrnuje centromeru



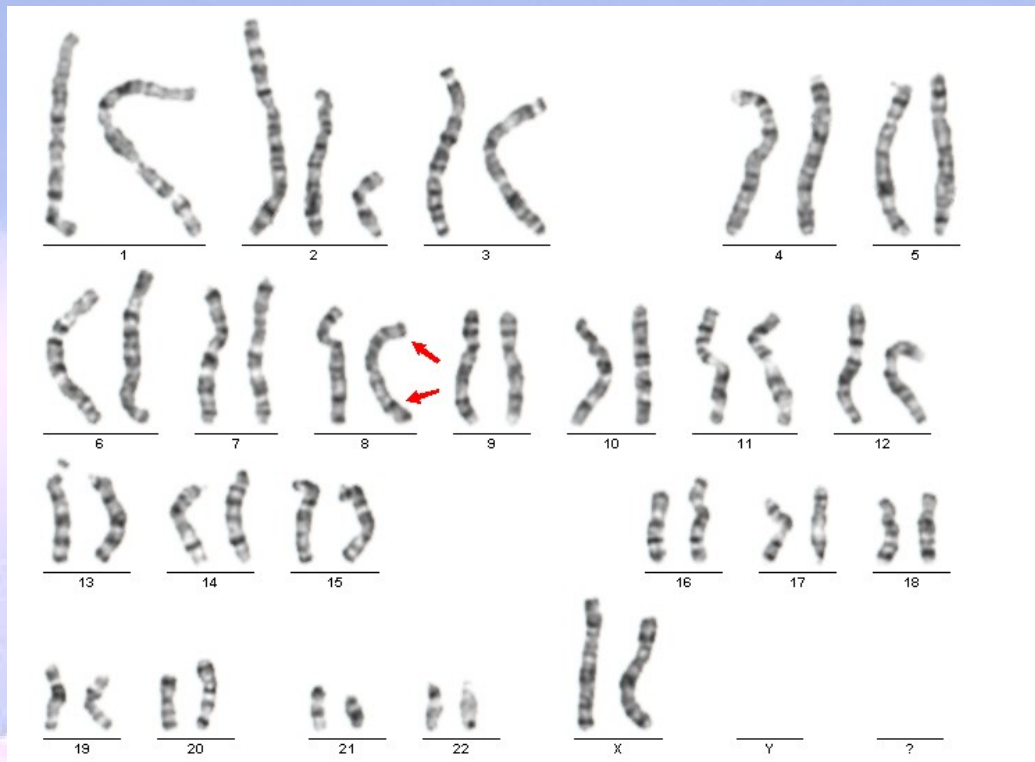
pericentrická inverze –
na každém raménku je jeden zlom,
invertovaný úsek zahrnuje
centromeru
(změna polohy centrometry – změna
morfologie chromosomu)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inverze

pericentrická inverze inv(8)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inverze



46,XX,inv(8)(p23.1?q23?)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inverze

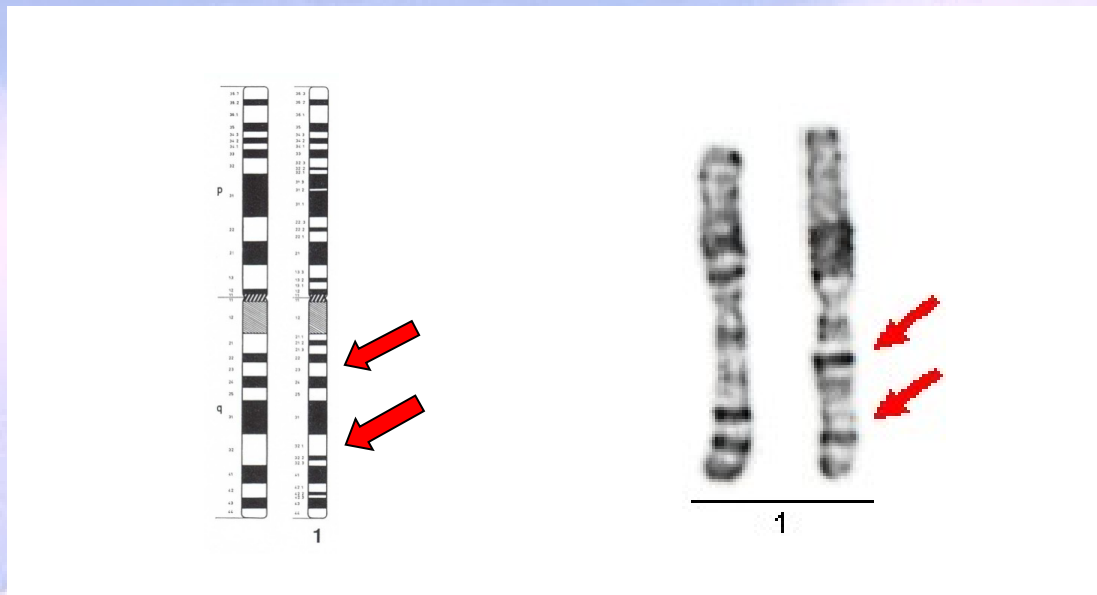


souvislost s poruchami fertility
u mužů

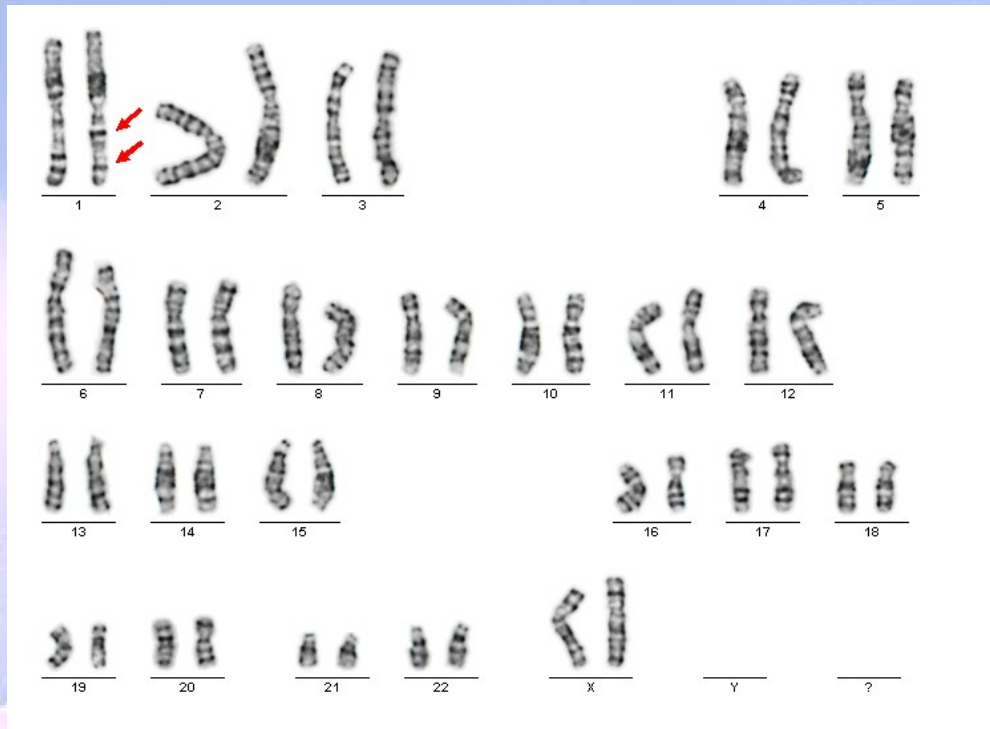
46,X,inv(Y)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inverze

paracentrická inverze inv(1)



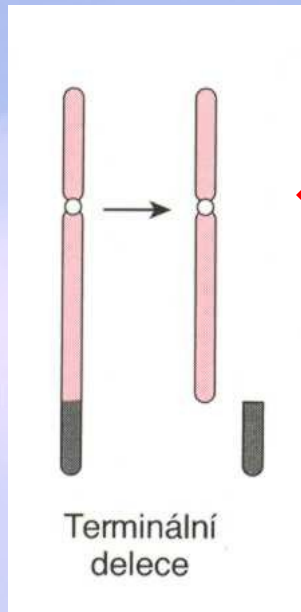
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inverze



46,XX,inv(1)(q21q32)

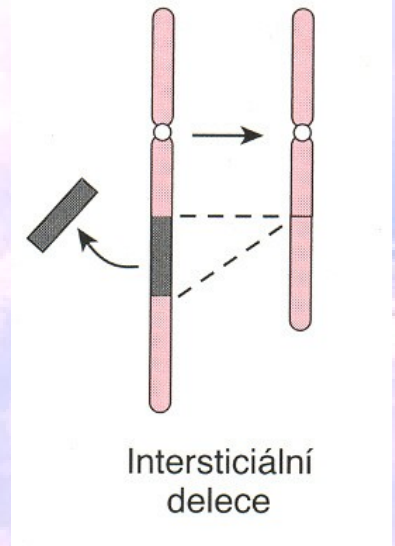
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece

- **delece** – vznik zlomů a ztráta úseku chromosomu, který způsobuje vznik nebalancovaného karyotypu (**parciální monosomie**) – na 1 chromosomu v páru úsek přítomen je, na druhém chybí



← terminální delece – vznik jednoho zlomu, ztráta koncového úseku chromosomu

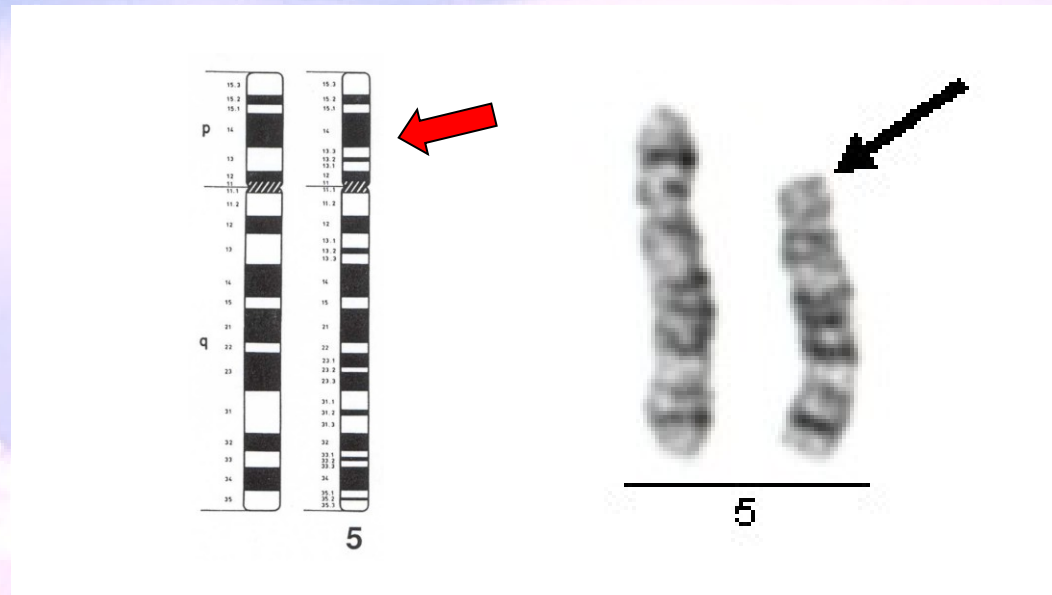
intersticiální delece – vznik dvou zlomů, ztráta segmentu uloženého mezi centromerou a terminální částí



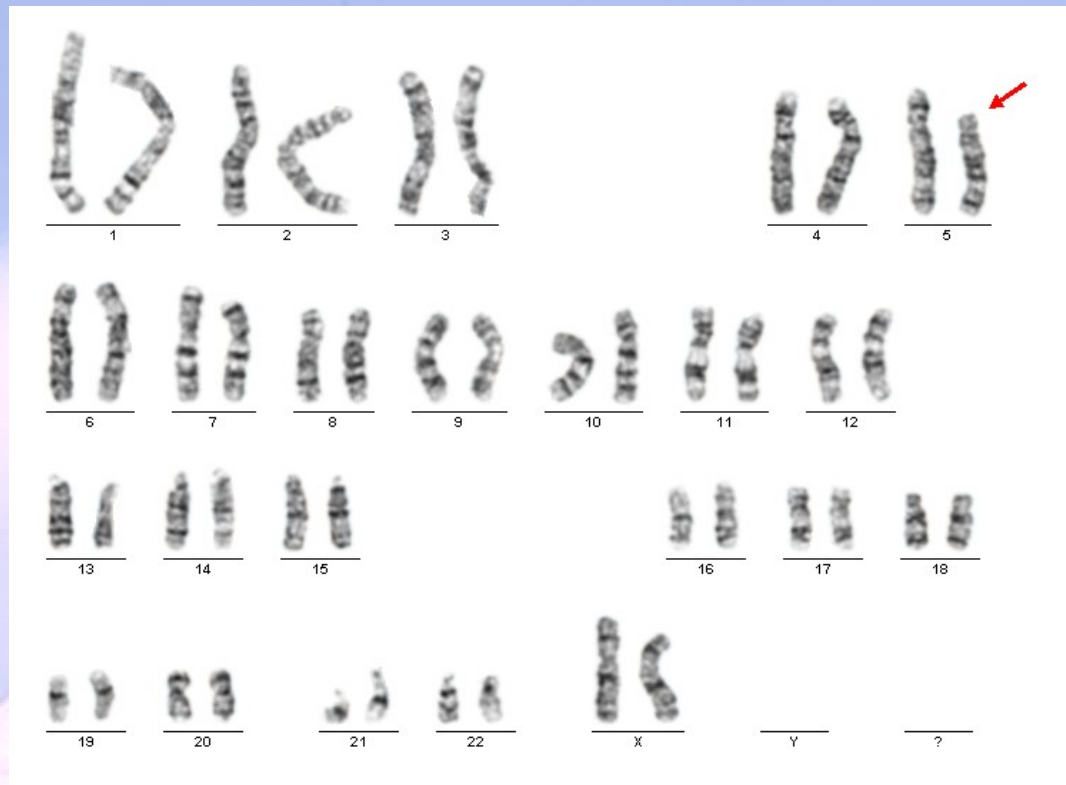
incidence cytogeneticky pozorovatelných delecí je asi 1:700 živě narozených dětí

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece

terminální delece del (5p)
syndrom Cri du chat (syndrom kočičího křiku)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece

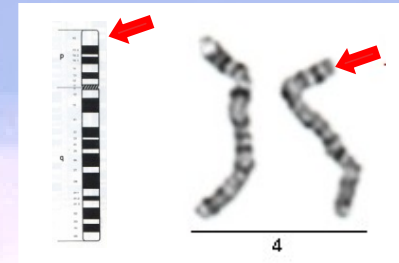


46,XX,del(5)(p14.1)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece

Další důležité deleční syndromy:

- **Wolf – Hirschhornův syndrom** – $46,XX,del(4p)$ / $46,XY,del(4p)$
delece části 4p
- **De Grouchy syndrom** – $46,XX,del(18p)$ / $46,XY,del(18p)$
delece části 18p nebo celého 18p
(nebo i části 18q)



některé delece nemusí souviset s fenotypem, který je zařazen do kategorie syndrom (málo častý výskyt)



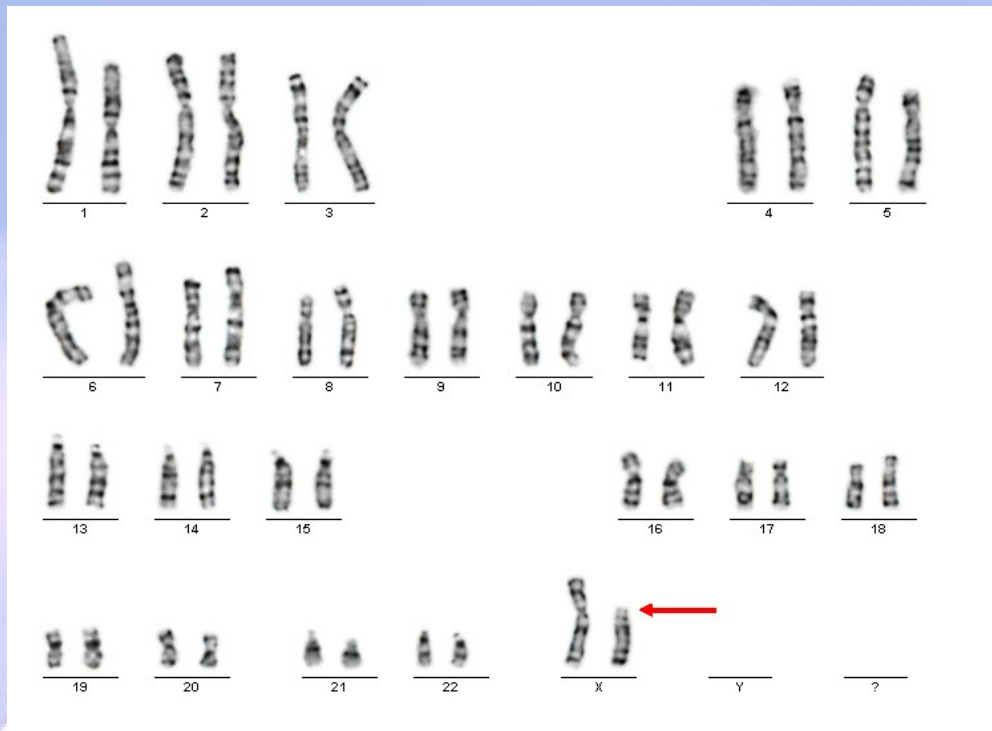
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece

delece Y – často souvisí se sterilitou u mužů



mohou být i mikrodelece
(nelze nalézt metodami klasické
cytogenetiky) – delece
oblastí AZF na Yq

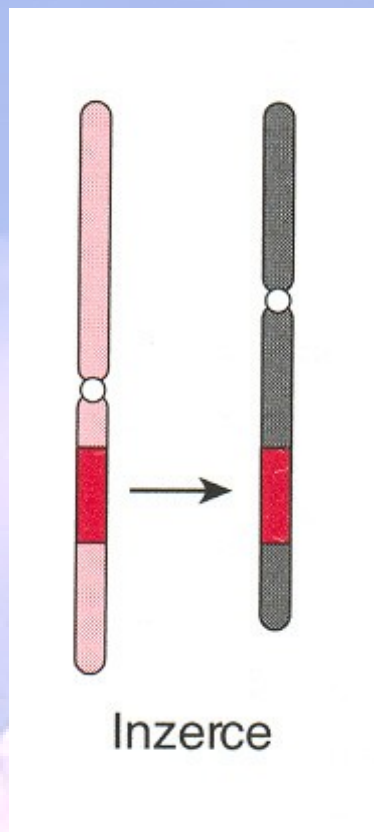
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece



fenotyp podobný Turnerovu syndromu
(klíčový význam – chybění Xp)

46,XX,del(Xp)

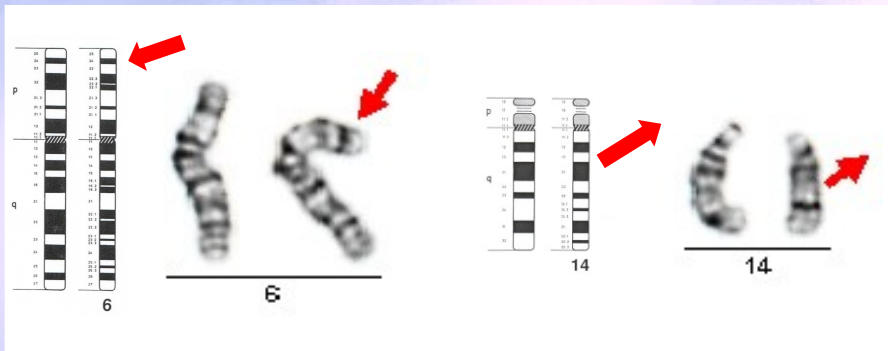
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inzerce



- **inzerce** – nerekiproký typ translokace
 - segment z jednoho chromosomu je odstraněn a vložen do jiného chromosomu buď ve své původní orientaci nebo opačné
 - k jejich vzniku jsou potřeba 3 body zlomu, 2 na jednom chromosomu a 1 na druhém
 - jsou poměrně vzácné (1:80000)
 - hrozí vznik nebalancovaných gamet a narození abnormálních potomků

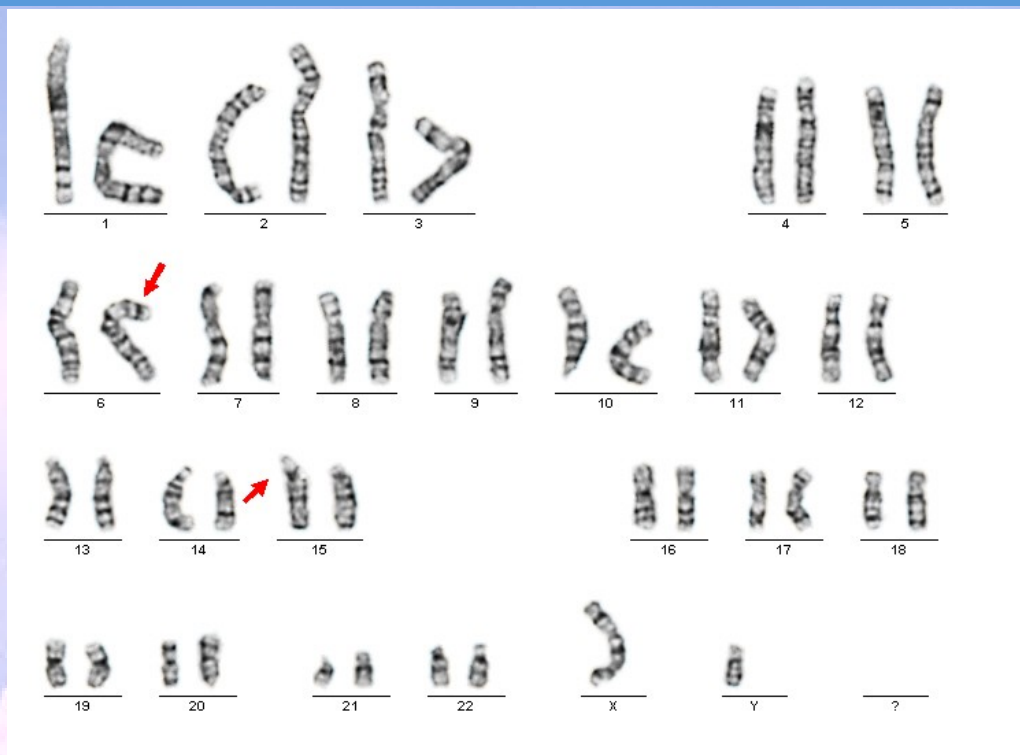
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inzerce

inzerce úseku chromosomu č. 14 do chromosomu č. 6



karyotyp probanda
46,XY,ins (6;14), de novo

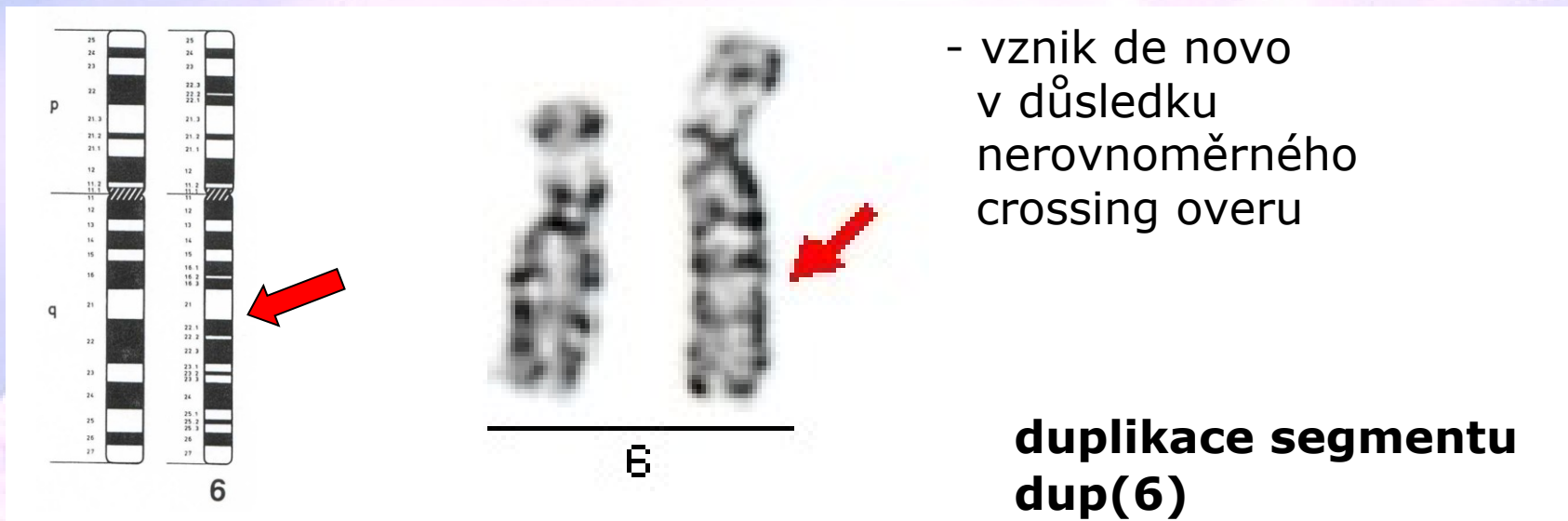
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inzerce



46,XY,ins(6;14)(p24;q13q22)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby duplikace

- **duplikace** – nadbytečný chromosomový segment, který způsobuje vznik nebalancovaného karyotypu (**parciální trisomie**)
 - bývají méně nebezpečné než delece



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby duplikace



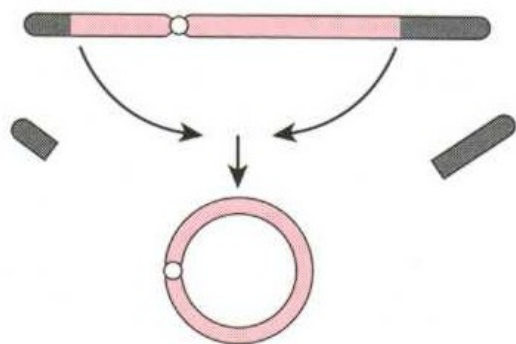
46,XX,dup(6)(q22q23)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby neobvyklé typy chromosomů

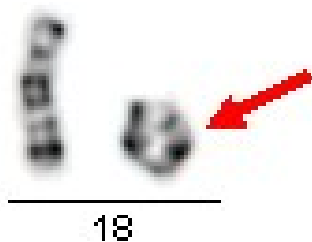
marker chromosomy

- malé chromosomy (s centromerou), často v mozaice, obtížně identifikovatelné (mohou být vrozené nebo kultivačního původu)

marker chromosomy představují nadbytečný genetický materiál v karyotypu



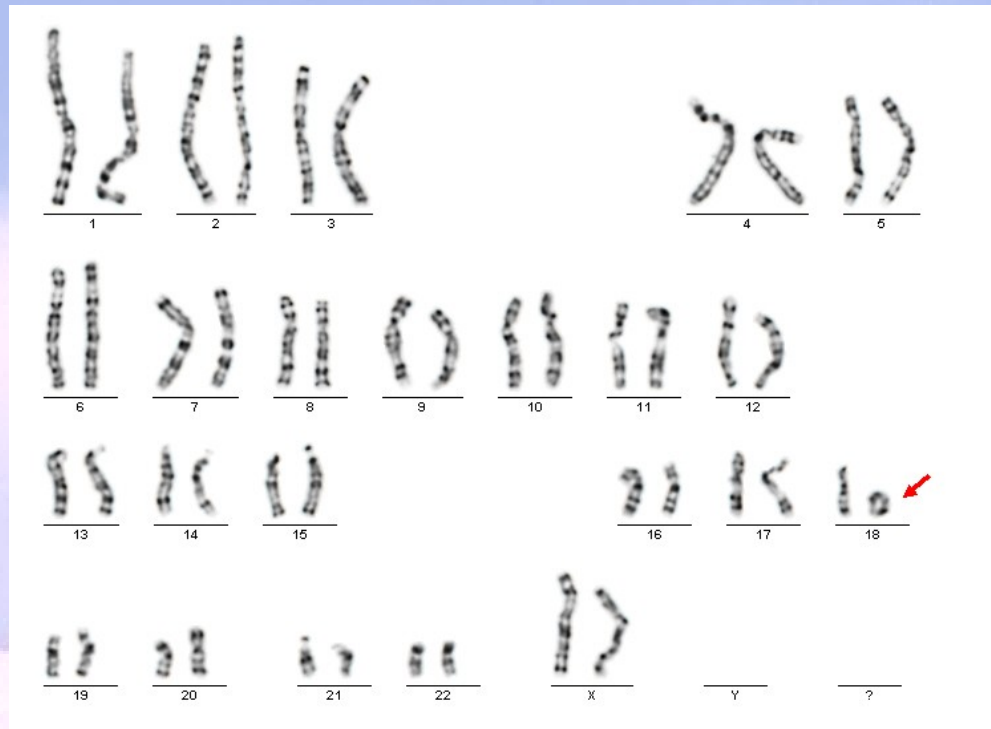
Kruhový
chromozom



kruhové chromosomy (ring chromosomy)

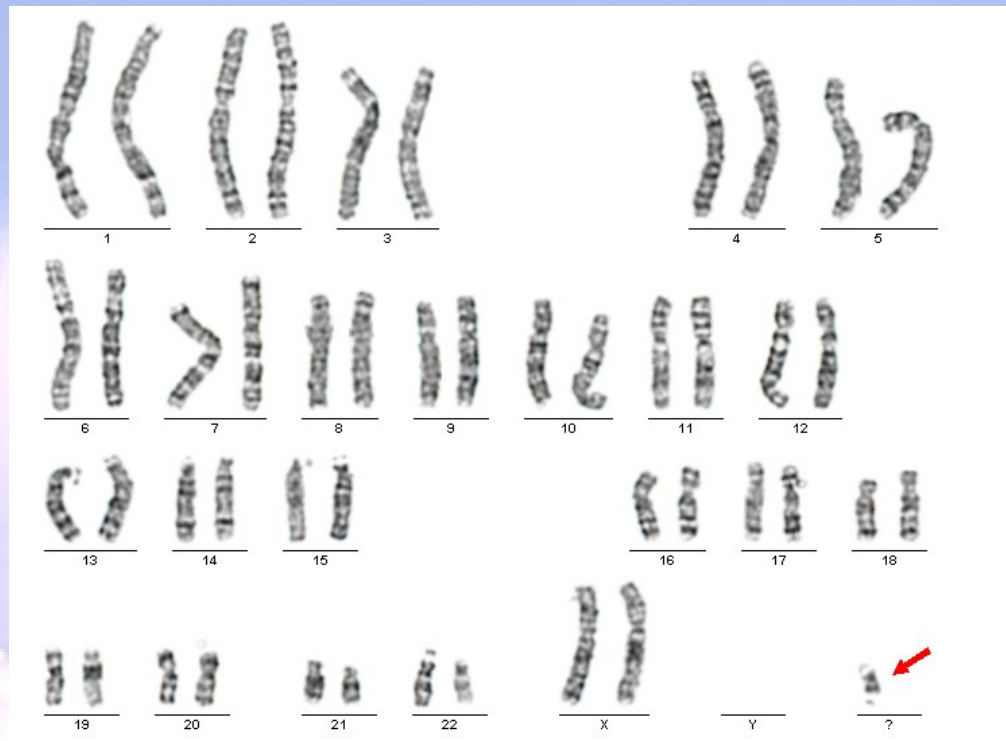
- na obou koncích chromosomu vzniknou zlomy, dojde ke ztrátě koncových úseků, zbytek chromosomu se spojí
- jsou poměrně vzácné, ale byly zjištěny u všech lidských chromosomů

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby ring chromosom



46,XX,r(18)

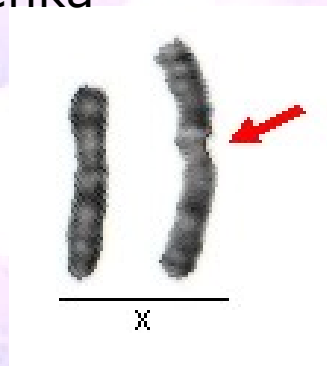
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby marker chromosom



47,XX,+mar

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby neobvyklé typy chromosomů

- **izochromosomy** – metacentrické chromosomy, jejichž 1 raménko chybí a druhé je duplikováno (parciální monosomie 1 raménka a parciální trisomie 2. raménka)



podstata tvorby izochromosomu není přesně známa, jsou popsány alespoň 2 mechanismy:

- porucha dělení centromery (příčné), následné dosyntetizování celého raménka v S fázi buněčného cyklu

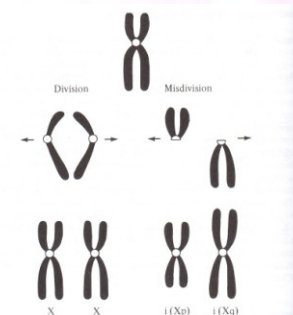


Figure 19.2. Misdivision of the human X chromosome resulting in the formation of a long-arm isochromosome $i(Xq)$ and a short-arm isochromosome $i(Xp)$ (presumably inviable).

- výměna celého raménka

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby izochromosom



fenotyp podobný Turnerovu syndromu
(klíčový význam – chybění Xp)

46,X,i(Xq)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby izochromosom



46,X,i(Xq),i(Xq)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby neobvyklé typy chromosomů

- **dicentrické chromosomy**

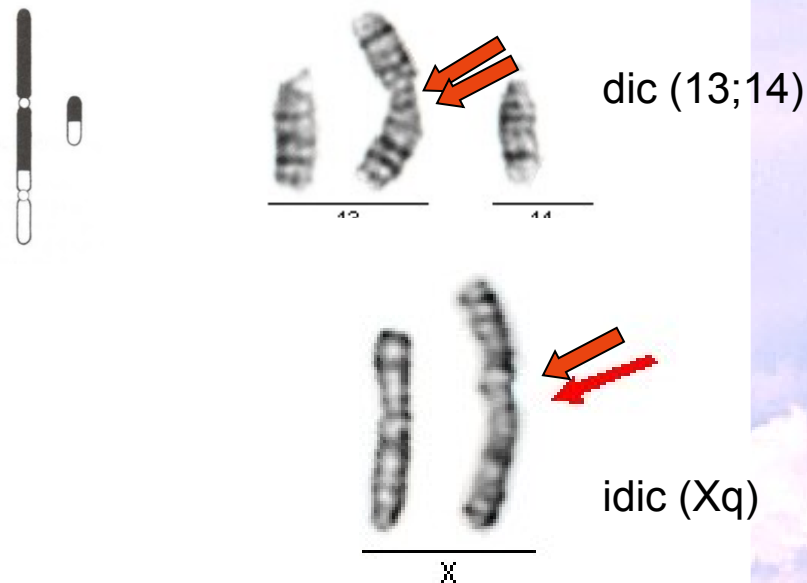
(robertsonovská translokace)

- na dvou chromosomech dojde ke zlomu
- vznikne dicentrický chromosom fúzí úseků s centromerou a acentrický fragment spojením úseků bez centromery

- **dicentrické chromosomy**

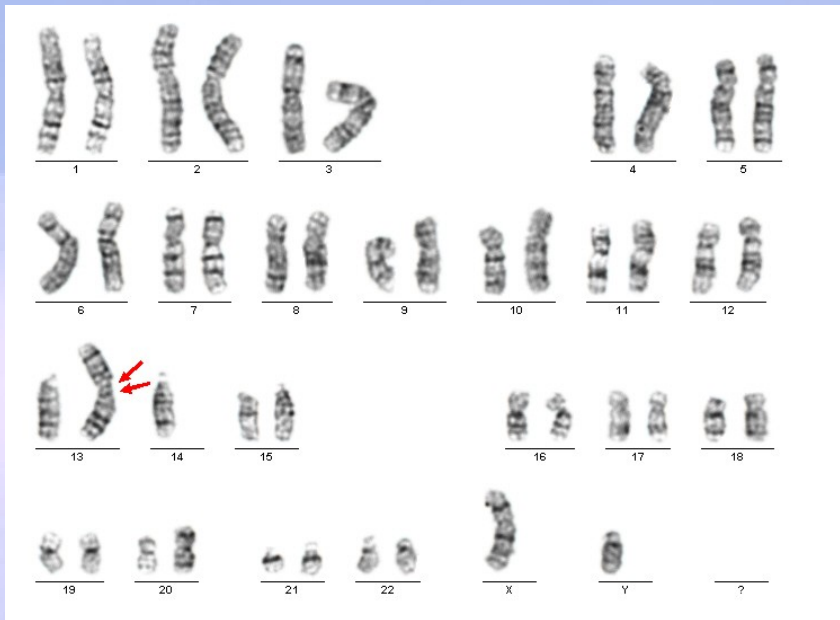
(izochromosomy)

viz mechanismus vzniku izochromosomů

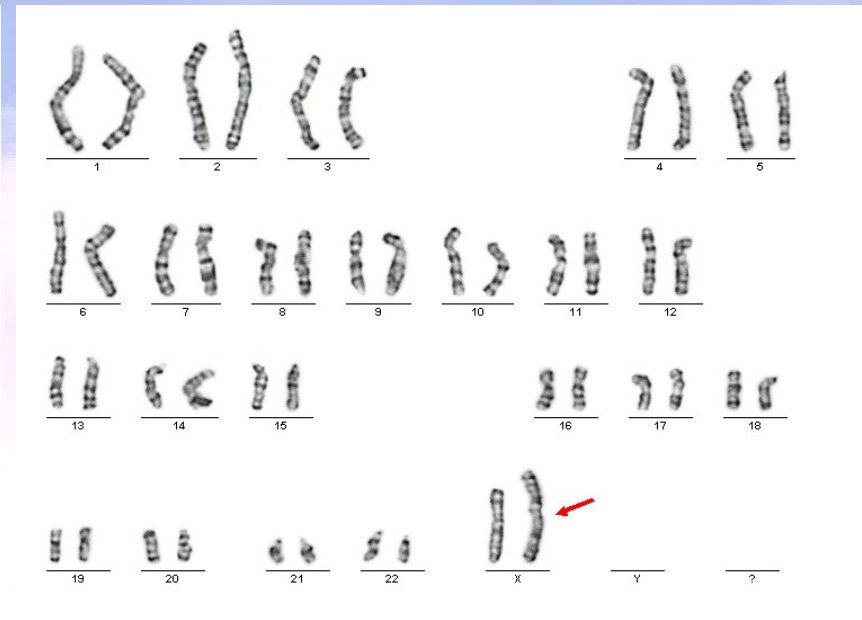


robertsonovské translokace, izochromosomy

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby dicentrický chromosom



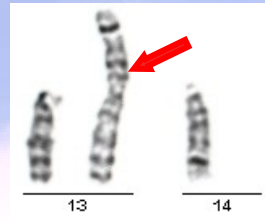
46,XY,dic(13;14)(q11;q11)



46,X,idic(Xq)

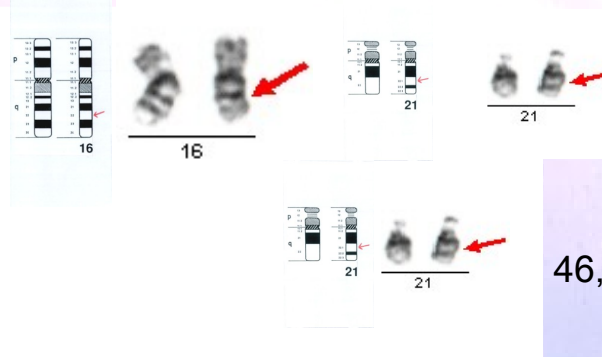
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby derivovaný chromosom

- robertsonovská translokace



45,XX,**der(13;14)**

- chromosom u nebalancovaného potomka rodičů – nositelů
balancované přestavby

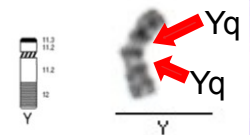


karyotyp **matky**
46,XX,t(16;21)

dítě s nebalancovaným
karyotypem
46,XY,**der(21)**t(16;21)mat

- chromosom se změnou strukturou oproti normě

46,X,**der(Y)**



VZNIK STRUKTURNÍCH VCA de novo

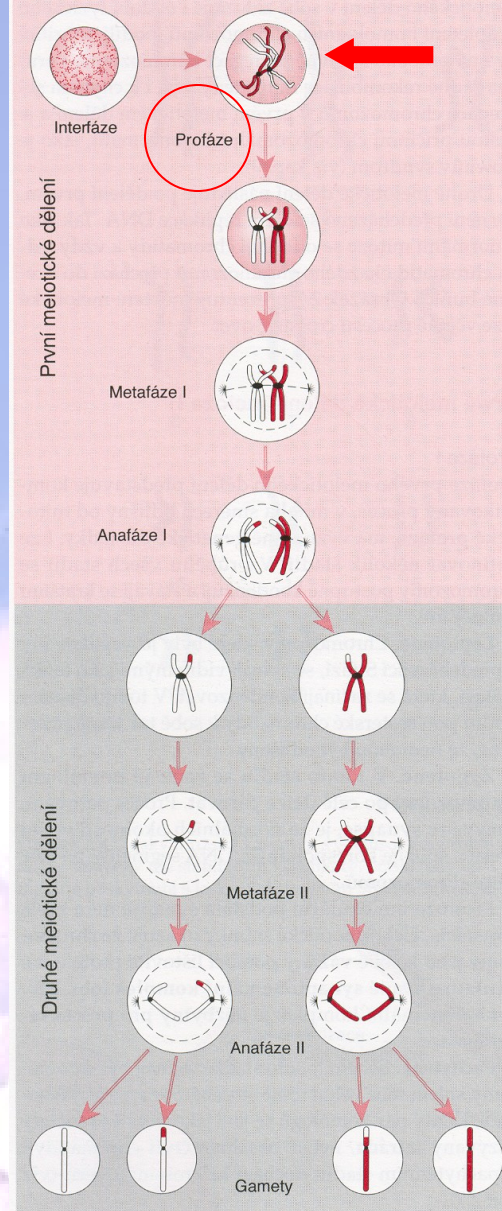


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



MEIÓZA

rekombinační mutace
(poruchy v procesu crossing overu
– při výměně genetického materiálu
mezi homologními chromosomy v meióze)



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.

KARYOTYP BALANCOVANÝ

(genetický materiál nechybí ani nepřebývá)

- balancované **strukturní** přestavby
(translokace, inverze)

KARYOTYP NEBALANCOVANÝ

(část genetického materiálu chybí a část přebývá, event. je možné pouze chybění nebo pouze nadbytek genetického materiálu)

- nebalancované **strukturní** přestavby
(nebalancovaní **potomci** rodičů s balancovanou přestavbou, delece, duplikace vzniklá **de novo**)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

karyotyp balancovaný/nebalancovaný
strukturní aberace

balancovaný karyotyp – genetický materiál v buněčném jádře
nechybí ani nepřebývá, ale může být jinak
organizován (přestavby)

nebalancovaný karyotyp – genetický materiál v buněčném jádře

- chybí i přebývá
- nebo pouze chybí či pouze přebývá



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

karyotyp balancovaný/nebalancovaný
strukturní aberace

**Nebalancovaný genetický materiál –
u potomků rodičů s balancovanou chromosomovou přestavbou**

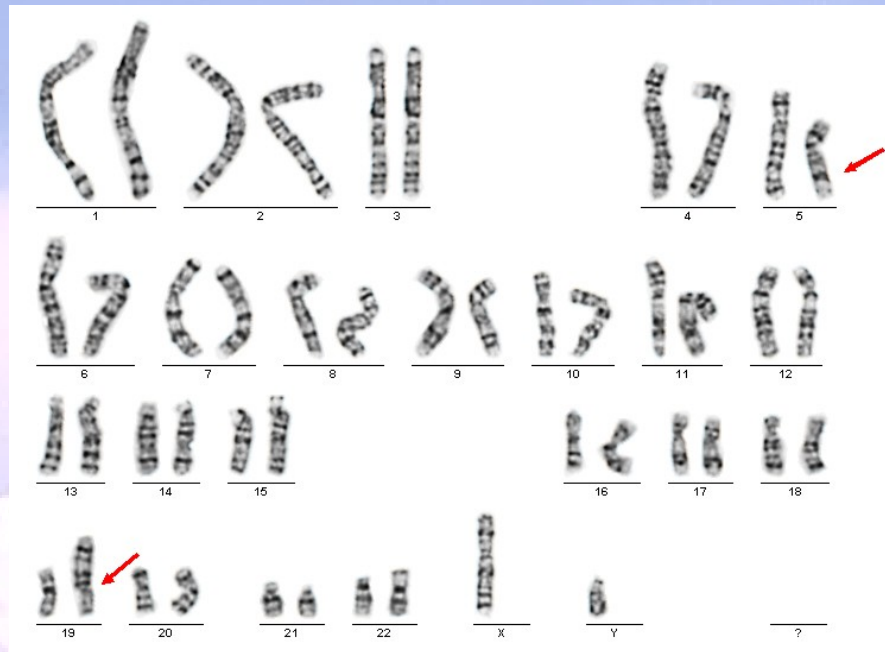


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) - příklady

strukturní změny – balancované přestavby
– např. reciproká translokace
balancovaný karyotyp



46,XY,t(5;19)(q15;p12)

nositelé vrozených balancovaných přestaveb většinou nemají žádné změny fenotypu

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

**strukturní změny – vztah mezi balancovanou
a zděděnou formou nebalancované přestavby**
– přenos na potomky
- reciproká translokace, inverze

- **translokace a pericentrické inverze** u svých nositelů většinou **nezpůsobují abnormální fenotyp**
- **vysoké riziko vzniku nebalancovaných gamet – samovolné aborty**
- **narození postižených dětí (nebalancovaný karyotyp - parciální monosomie jednoho a parciální trisomie druhého chromosomu)**

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby translokace a inverze

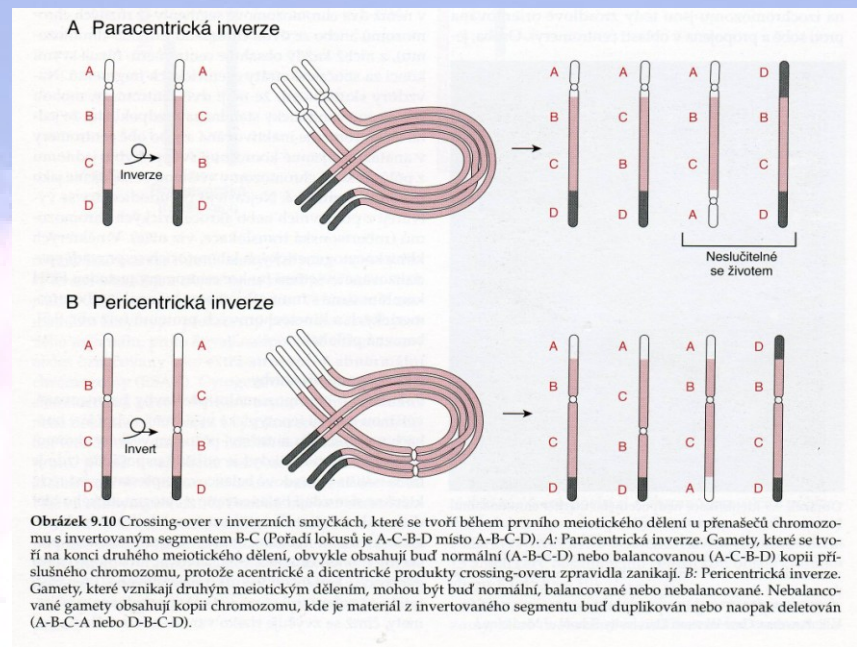
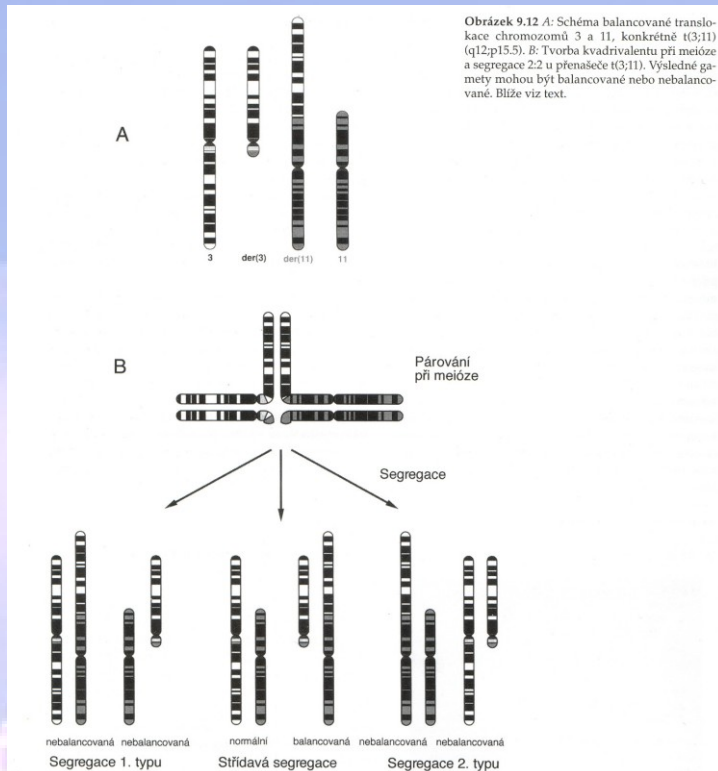
translokace a pericentrická inverze u svých nositelů většinou nezpůsobují abnormální fenotyp, ale jsou spjaty s **rizikem vzniku nebalancovaných gamet a narození postižených potomků**



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby translokace a inverze



schemata vzniku gamet s balancovanou a nebalancovanou chromosomovou sestavou u nosičů balancovaných přestaveb – reciproké translokace a inverze

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

**strukturní změny – vztah mezi balancovanou
a zděděnou formou nebalancované přestavby
– přenos na potomky
- reciproká translokace, inverze**

Možné typy gamet rodiče s balancovanou translokací :

- bez přestavby (normální haploidní sada chromosomů)
- s balancovanou přestavbou (oba translokované chromosomy)
- s nebalancovanou přestavbou (1 část translokace - chybí část jednoho chromosomu, přebývá část druhého chromosomu) !!!!!!!!!!!!!

Zygota (embryo), při jejichž vzniku se uplatnila gameta :

- s normální chromosomovou sestavou:

velká pravděpodobnost narození zdravého potomka, který nenese balancovanou přestavbu v karyotypu

- s balancovanou přestavbou

lze očekávat narození zdravého potomka – nosiče balancované přestavby

- s nebalancovaným genetickým materiálem:

parciální monosomie jednoho, parciální trisomie druhého chromosomu



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



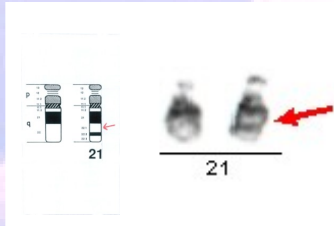
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

strukturní změny

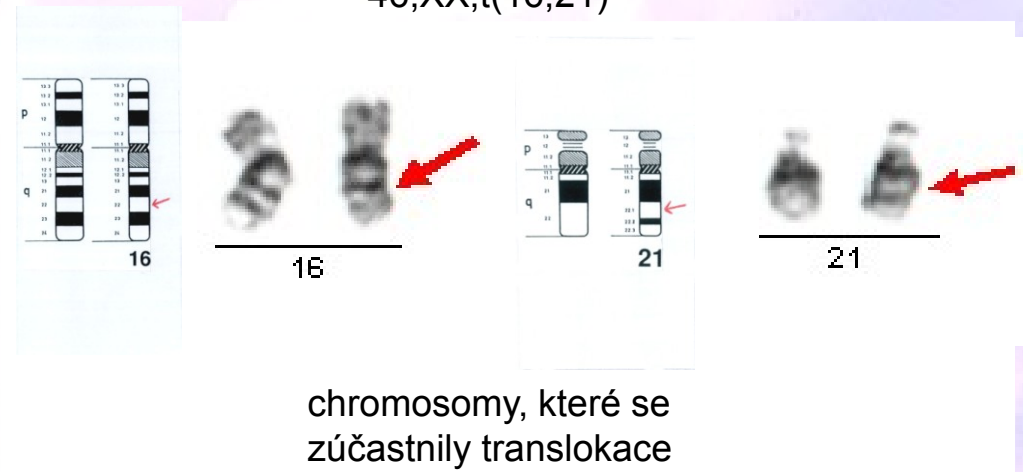
– např. translokace - derivovaný chromosom
**vztah mezi balancovaným karyotypem
a zděděnou formou nebalancovaného karyotypu**

nebalancovaný karyotyp (parciální monosomie jednoho a parciální trisomie druhého chromosomu) – potomek rodiče – nositele balancované translokace

**dítě s nebalancovaným
karyotypem**
46,XY,der(21)t(16;21)mat



karyotyp matky
46,XX,t(16;21)



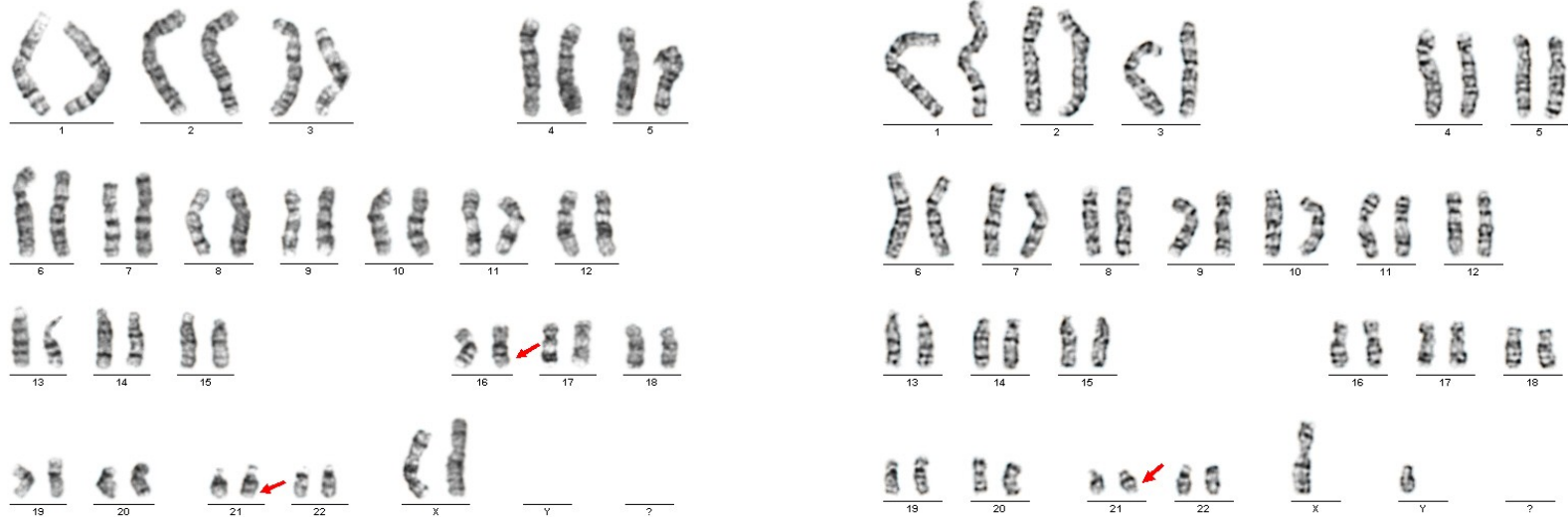
chromosomy, které se
zúčastnily translokace

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

strukturní změny

– např. translokace - derivovaný chromosom
vztah mezi balancovaným karyotypem

a zděděnou formou nebalancovaného karyotypu



rodič

46,XX,t(16;21)(q22;q22.1)

potomek

46,XY,der(21)t(16;21)(q22;q22.1)mat

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

karyotyp balancovaný/nebalancovaný
strukturní aberace

Nebalancovaný genetický materiál – vznik de novo



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

strukturní změny – nebalancované aberace
– např. **koncová delece de novo**

G-pruhování chromosomů (klasická cytogenetika)

potomek rodičů s normálním karyotypem



46,XX,del(5)(p14.1)

syndrom Cri du Chat



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS

- má – li osoba chromosomovou abnormalitu, bývá většinou aberace přítomna ve všech jejích buňkách
- mozaicismus = v těle jedince jsou přítomny 2 nebo více linie buněk s odlišnou chromosomovou konstitucí
 - nejčastější výskyt mozaiky gonosomů
45,X[6]/47,XXX[4]/46,XX[190]
 - zřídka mozaika autosomů
 - např. linie s normálním karyotypem s linií s monosomií chromosomu č.18 45,XX,-18[10]/46,XX[190]
 - mozaika linie s normálním karyotypem s linií s Downovým syndromem 47,XY,+21[172]/46,XY[28]
- ve formě mozaiky mohou být přítomny numerické aberace i strukturní přestavby, početní se vyskytují častěji
- nejčastější příčinou mozaicismu je **nondisjunkce v časném postzygotickém mitotickém dělení** (např. ztráta chromosomu č.21 z buňky zygoty s trisomií tohoto chromosomu)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) DEFINICE MOZAIKY

Jedinec nebo tkáň obsahuje 2 nebo více geneticky odlišných buněčných klonů pocházejících z **jediné zygoty**, které vznikly v důsledku mutace nebo **nondisjunkce** na různých úrovních postzygotického dělení (mitotického dělení).

(Chiméra – buňky jedince pocházejí z více zygot.)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS - gonosomy



45,X[6]/46,XX[194]

10-30 mitóz hodnotíme z chromosomů s G-pruhy, zbytek vyšetření metodou FISH z interfázních jader
3% hraniční patologický nález

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS - význam

- je **obtížné posoudit** význam nálezu mozaiky
 - záleží na typu chromosomové abnormality
 - význam má % zastoupení linie s patologickým karyotypem
 - % zastoupení jednotlivých buněčných linií může být v různých tkáních rozdílné (vyšetření z periferní krve, stěru z bukalní sliznice pro ověření a porovnání)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS – prenatální diagnostika

- riziko vzniku **pseudomozaiky kultivačního původu**, potíže při interpretaci (kultivace 2 paralelních kultur, opakovaný odběr)
- vyšetření **choriových klků – extraembryonální tkáň, častý výskyt mozaikových karyotypů** (mitotická nondisjunkce) – diskrepance v nálezech u embrya a extraembryonální tkáni (embryo má kontrolní mechanismy limitující dělení abnormálních buněk, v choriu se abnormální buňky dělí)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS – prenatální diagnostika

- CVS – diskrepance v karyotypu embrya a extraembryonální tkáně
- vznik mozaiky v blastocystě před diferenciací na embryo a extraembryonální tkáň – mozaika přítomna v obou
 - vznik mozaiky v pozdějším stádiu v embryu nebo v extraembryonální tkáni (častěji) – mozaika přítomna jen tam, kde vznikla

placentární mozaicismus – zdroj falešně pozitivních výsledků

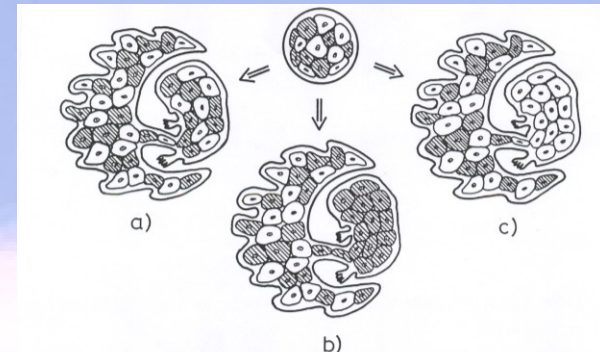
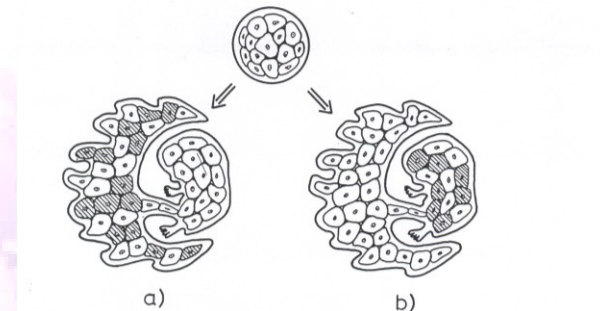


Fig. 1. Diagrammatic representation of the development of a mosaic morula resulting in a conceptus with chromosomal mosaicism involving both the chorion and the embryo; b, c conceptus with a nonmosaic embryo and mosaicism confined to the chorion



VZNIK MOZAIKY (vždy de novo, nedědí se)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



MITÓZA (proces dělení somatických buněk)

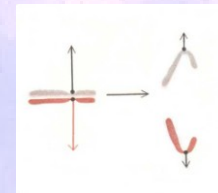
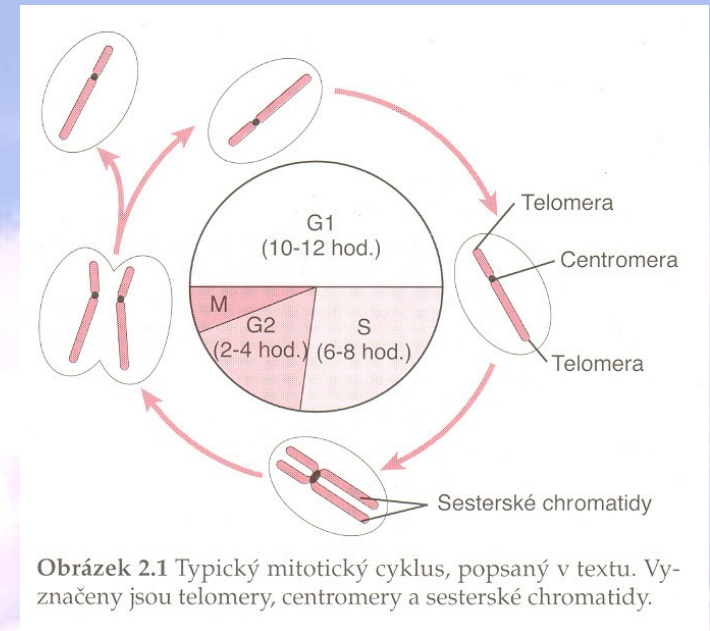
M fáze buněčného cyklu = MITÓZA

postupná kondenzace chromatinu až do maxima v **metafázi**, vznik chromosomů (chromosomy tvořeny **dvěma chromatidami**)

oddělení sesterských chromatid v centromere v **anafázi** (chromosomů je dvojnásobný počet a jsou tvořeny **jednou chromatidou**) – **podélné dělení centromery**

segregace dceřinných chromatid (samostatných chromosomů), pohybují se k protilehlým pólům buňky
VZNIK MOZAICISMU - SESTERSKÉ CHROMATIDY SE NEROZEJDOU K OPAČNÝM PÓLŮM
(abnormální rozchod, mitotická nondisjunkce)

mitóza je dokončena cytokinezí - rozdělením cytoplazmy původně mateřské buňky za vzniku dvou dceřinných buněk, jejichž jádra obsahují stejnou genetickou výbavu jako buňka mateřská (**dělení buňky**)



rozchod dceřinných chromatid v anafázi mitózy

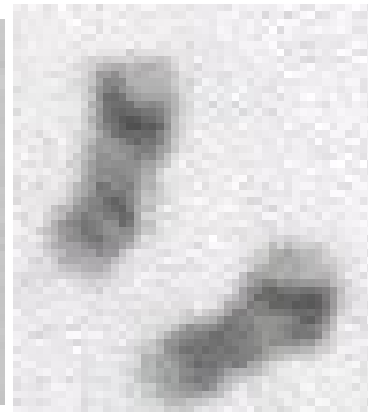
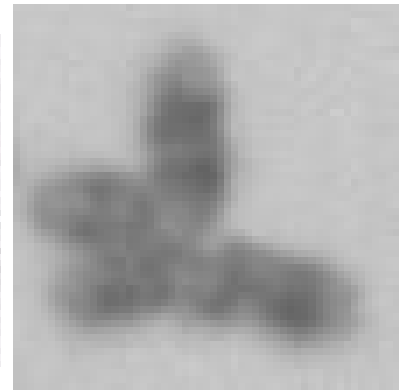
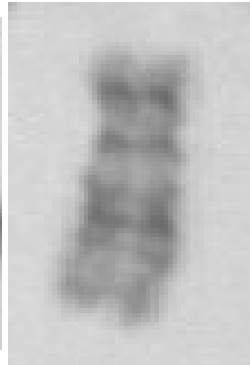
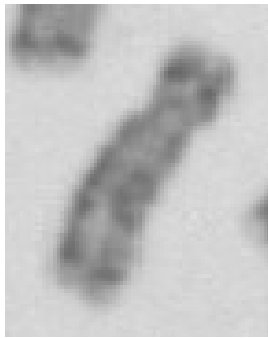
ROZESTUP SESTERSKÝCH CHROMATID V ANAFÁZI MITÓZY

M fáze = MITÓZA

chromosomy v anafázi mitózy



metafázní
dvouchromatidový
chromosom



průběh rozchodu chromatid

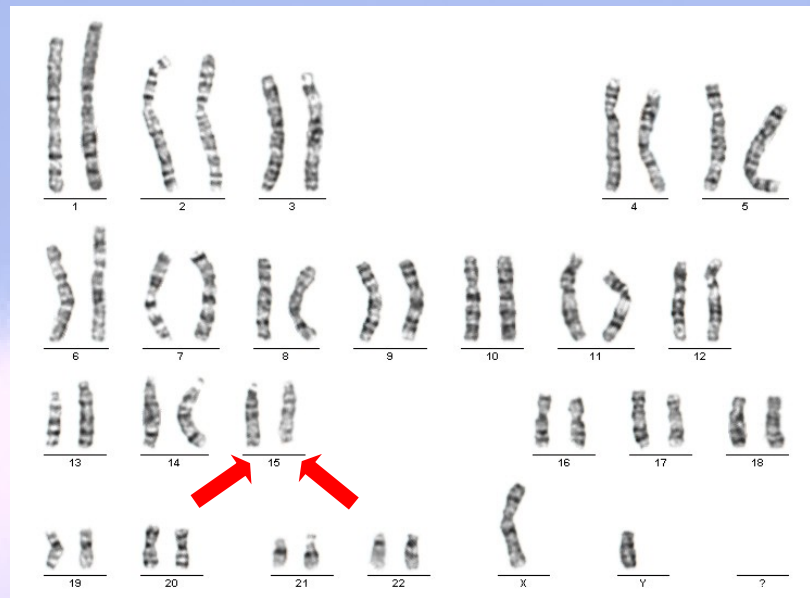
dva
jednochromatidové
chromosomy



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



CHROMOSOMY V PÁRU (HOMOLOGNÍ CHROMOSOMY)



- jeden chromosom pochází od jednoho, druhý od druhého rodiče
- abnormalita s klinickými důsledky (postižení jedince) – **chromosomy v páru jsou zděděny od 1 rodiče (uniparentální disomie)** – abnormalitu nelze prokázat vyšetřením karyotypu, ale molekulárně genetickými metodami

UNIPARENTÁLNÍ DISOMIE (UPD) klinický význam

chromosomy v páru zděděny od stejného rodiče genomový imprinting

- existují **rozdíly v genové expresi** mezi alelami, které se nacházejí na chromosomech, zděděných od otce a od matky – jsou důsledkem genomového imprintingu (**metylace** chromatinu, různý metylační vzor na chromosomu mateřského a otcovského původu, **dochází k ovlivnění exprese genů**, nedochází ke změně sekvence DNA) – genová exprese párových chromosomů se vzájemně doplňuje, společně se podílejí na vzniku normálního fenotypu jedince
- párové chromosomy pocházejí od stejného rodiče – mají **stejný metylační vzor** – **abnormální fenotyp** (např. syndrom Prader Willi / Angelman, chromosom 15 – uniparentální disomie simuluje mikrodeleční syndrom, geny se neexprimují buď v důsledku chybění oblasti (delece) nebo zametylování (inaktivace) stejné oblasti na obou párových chromosomech – **chybí funkční (nezametylovaná) alela od druhého rodiče**)
- imprinting je reverzibilní – **v germinální linii** v procesu vzniku gamet dochází ke změně imprintingu – **podle pohlaví rodiče**

mechanismy vzniku – „**trisomy rescue**“ (ztráta nadbytečného chromosomu v buňkách embrya), „**monosomy rescue**“ (duplikace přítomného chromosomu)

nemendelovská dědičnost



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VÝZNAM VYŠETŘENÍ VCA

- objasnit **příčinu** zdravotních potíží pacienta
- stanovit **prognózu** onemocnění, nabídnout pacientovi **možnosti léčby** a péče
- **prevence výskytu** vrozených chromosomových aberací v rodině

VCA léčbou nevymizí



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

