

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE

vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno
s podporou projektu OPvK



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

zpracovala Mgr. Hanáková



TYPY CHROMOSOMOVÝCH ABERACÍ

- VYŠETŘENÍ VROZENÝCH CHROMOSOMOVÝCH ABERACÍ – prenatální a postnatální vyšetření
- VYŠETŘENÍ ZÍSKANÝCH CHROMOSOMOVÝCH ABERACÍ (vznikajících v důsledku působení mutagenních faktorů prostředí na člověka) – postnatální vyšetření
- VYŠETŘENÍ ZÍSKANÝCH CHROMOSOMOVÝCH ABERACÍ (u onkologických onemocnění)
vyšetření z kostní dřeně a tkáně solidních tumorů



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

vrozené patologické změny v karyotypu

VYŠETŘENÍ KARYOTYPU



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Postnatální stanovení karyotypu (ověřujeme přítomnost / nepřítomnost VCA u dětí a dospělých)

- odběr periferní krve dětí a dospělých



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Klinické indikace k postnatálnímu stanovení karyotypu

- **problémy časného růstu a vývoje**
neprospívání, opoždění vývoje, dysmorfická facies, mnohočetné malformace, malá postava, obojetný genitál, mentální retardace
- **narození mrtvého plodu a úmrtí novorozence**
výskyt chromosomových abnormalit je vyšší u případů narození mrtvého plodu (téměř 10%) než u živě narozených dětí (asi 0,7%), zvýšený výskyt také u dětí, které umírají v novorozeneckém období (okolo 10%)
- **problémy s fertilitou**
ženy s amenoreou, infertilní páry, opakované spontánní aborty, partneři před IVF
- **rodinná anamnéza**
známá nebo suspektní chromosomová abnormalita u příbuzných
- **dárci gamet, děti k adopci**



Prenatální stanovení karyotypu (ověřujeme přítomnost / nepřítomnost VCA u plodu)

invazivní metody vyšetření karyotypu plodu:

- odběr plodové vody (amniocentéza, AMC) – klasická 16.-20.t.g.
- odběr krve plodu z pupečníku (kordocentéza, CC) – po 20. t.g.
- biopsie choriových klků (CVS) – časná CVS – 11. – 14. t.g.
 - pozdní CVS – II. a III. trimestr
(placentocentéza)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Klinické indikace k prenatálnímu stanovení karyotypu (VCA)

invazivní metody vyšetření karyotypu plodu – **při vyšším riziku narození dítěte s VCA**

- patologické hodnoty biochemických markerů (screening II., event. I. trimestru)
- VVV nalezené na UZ
- balancovaná VCA u rodičů
- výskyt VCA v rodině
- předchozí porod dítěte s VCA
- věk matky – 35 let v roce porodu – **pouze vyšší věk není indikací k vyšetření**
- věk otce – nad 40 let (riziko vyššího výskytu monogenních chorob) - -II-
- součet věku rodičů – nad 70 let - **pouze vyšší věk není indikací k vyšetření**



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**

- **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

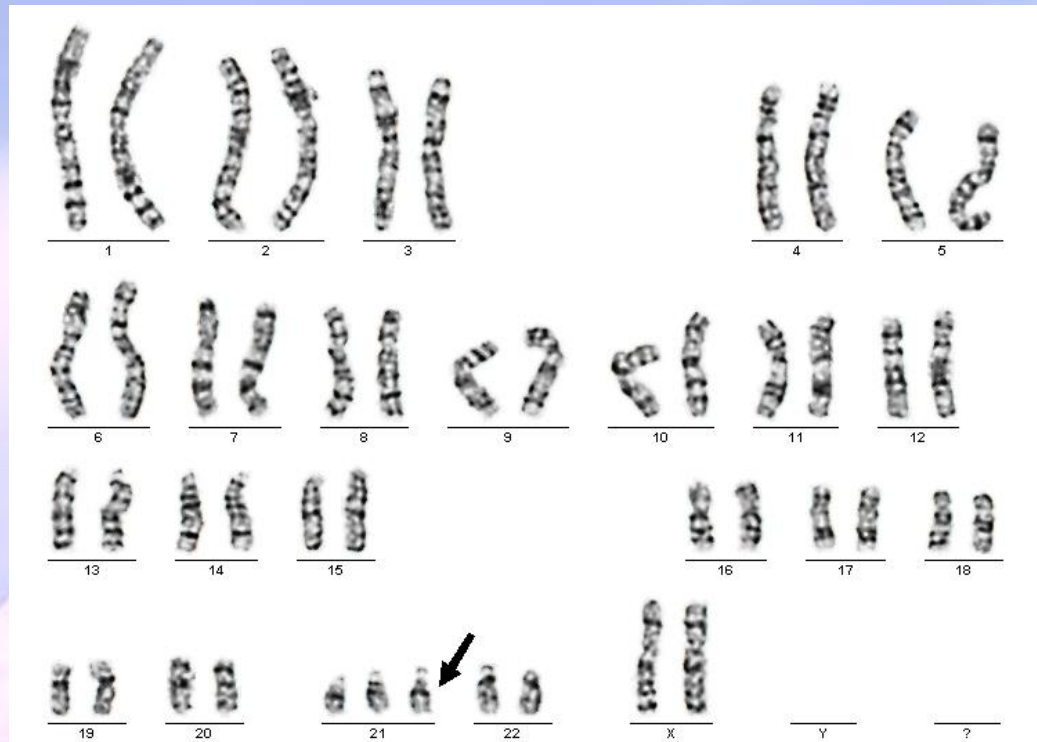
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu chromosomů aneuploidie

- **trisomie** – nejčastější porucha
(přítomnost **nadbytečného** chromosomu v páru)
 - **trisomie autosomů** (trisomie celého chromosomu je jen vzácně slčitelná 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

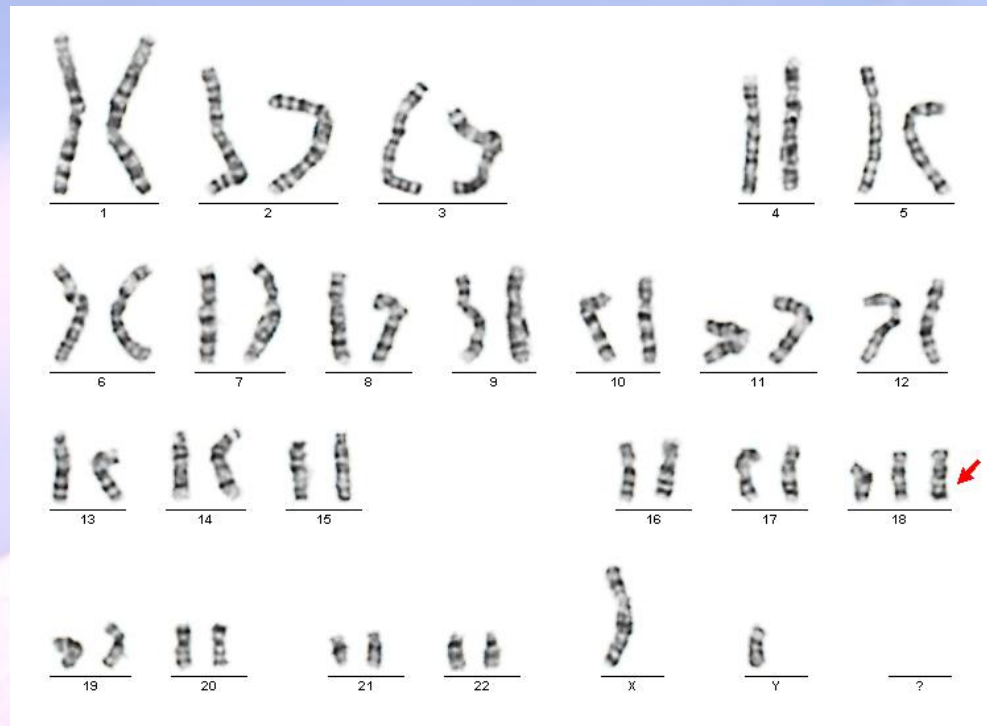
Downův syndrom 47, XX, +21 – volná trisomie



Obr. 1 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů

Edwardsův syndrom 47,XY,+18



Obr. 2 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů

Patauův syndrom 47,XY,+13



Obr. 3 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů

syndrom Rethore 47,XY,+9



Obr. 4 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů

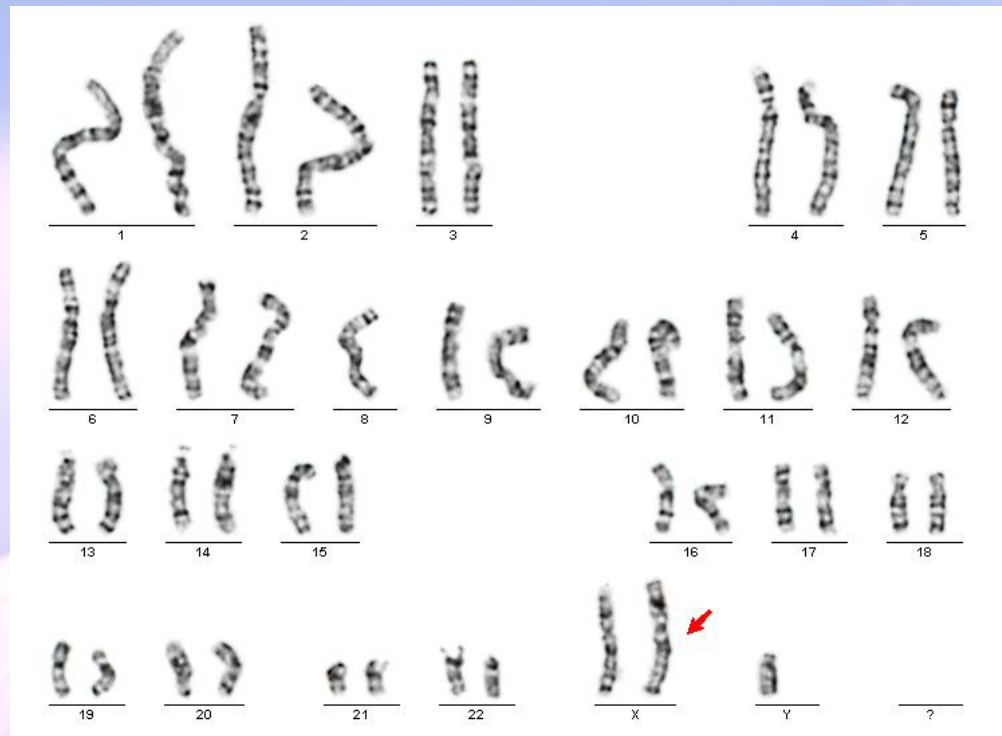
Warkanyho syndrom 47,XX,+8/46,XX
vždy v mozaice



Obr. 5 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu gonosomů

Klinefelterův syndrom 47,XXY



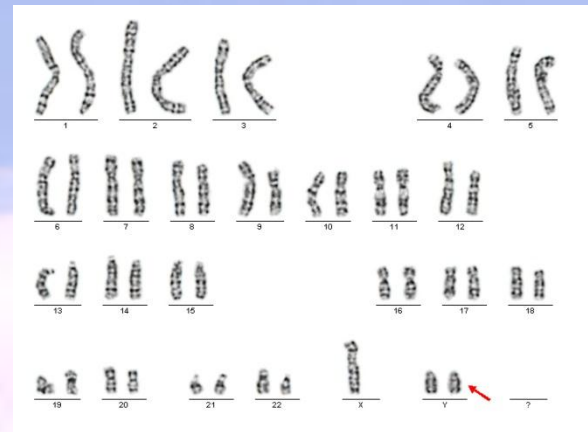
Obr. 6 (Dokumentace OLG FN Brno)

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

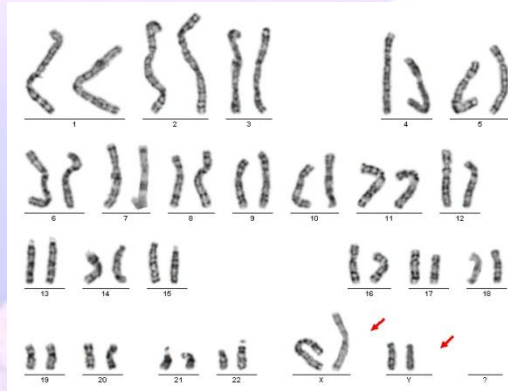
47,XXX



47,XYY



48,XXYY



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

Obr. 7 (Dokumentace OLG FN Brno)

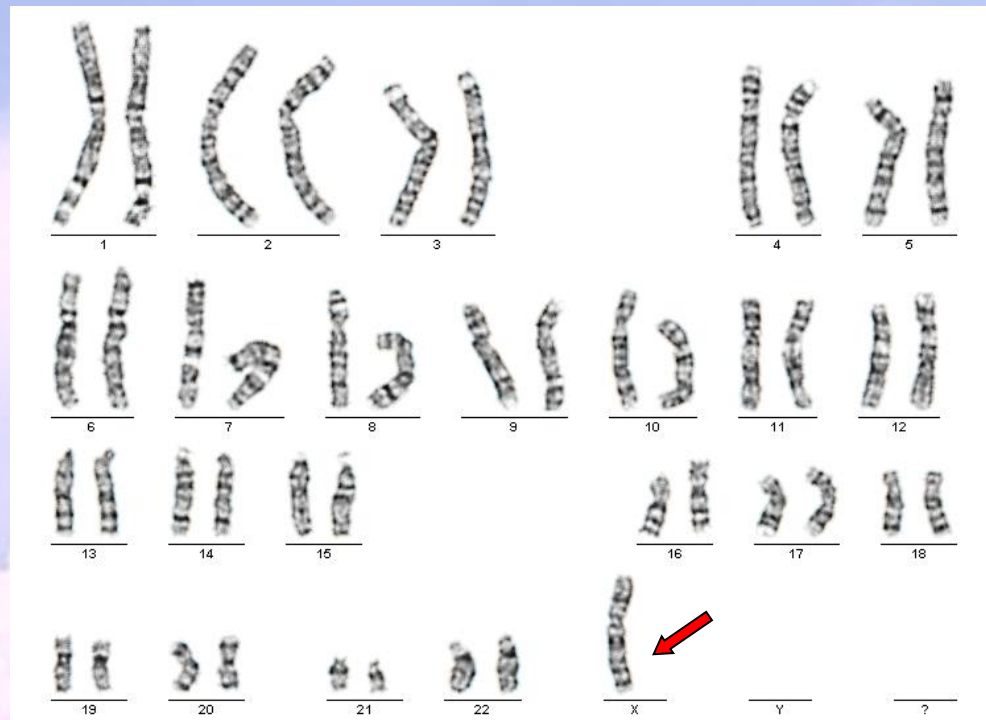
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu chromosomů aneuploidie

- **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 45,X



Obr. 8 (Dokumentace OLG FN Brno)

VZNIK POČETNÍCH ABERACÍ DE NOVO -PORUCHY V MEIÓZE

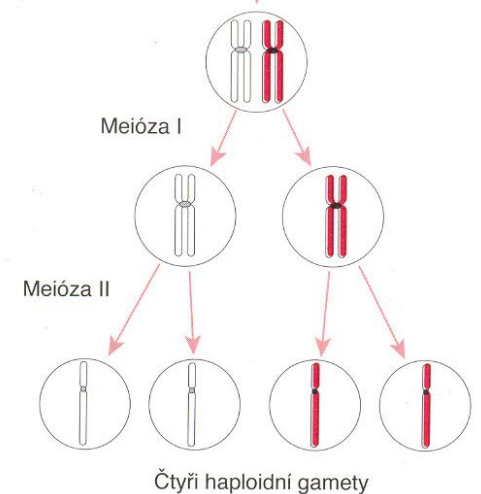
- **meiotická nondisjunkce** - porucha rozchodu páru chromosomů v anafázi meiózy I nebo II (většinou v průběhu meiózy I)
- důsledkem nondisjunkce je **aneuploidie** – abnormální počet chromosomů v chromosomovém páru v karyotypu - **absence chromosomu nebo přítomnost nadbytečného chromosomu**
- oba chromosomy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



MEIÓZA

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

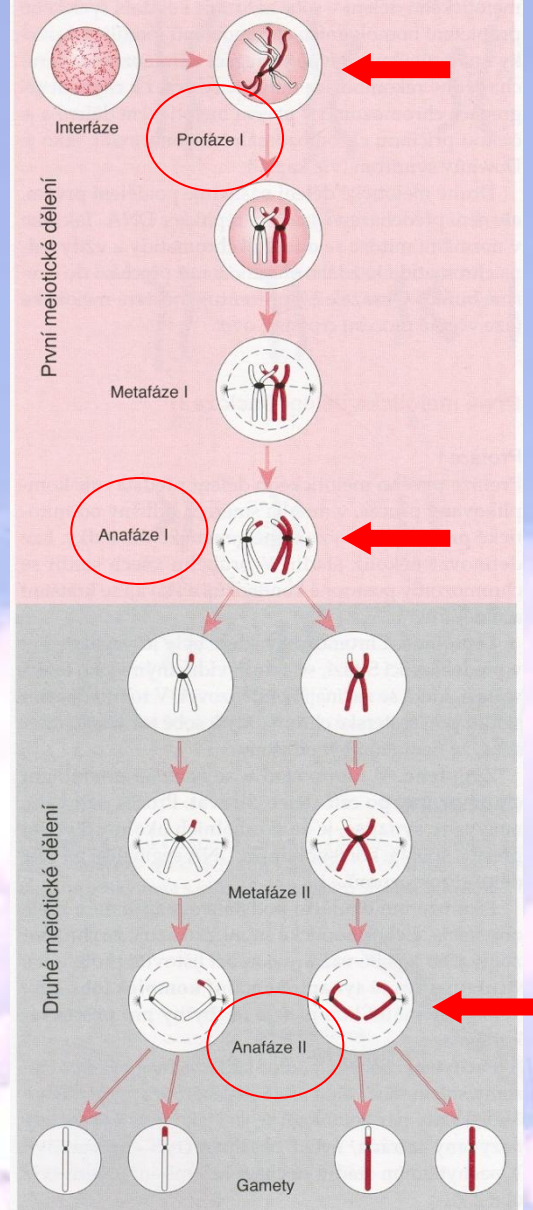
**z 1 diploidní zárodečné buňky
vzniknou 4 haploidní gamety**



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

Obr. 9 (Nussbaum, 2004)

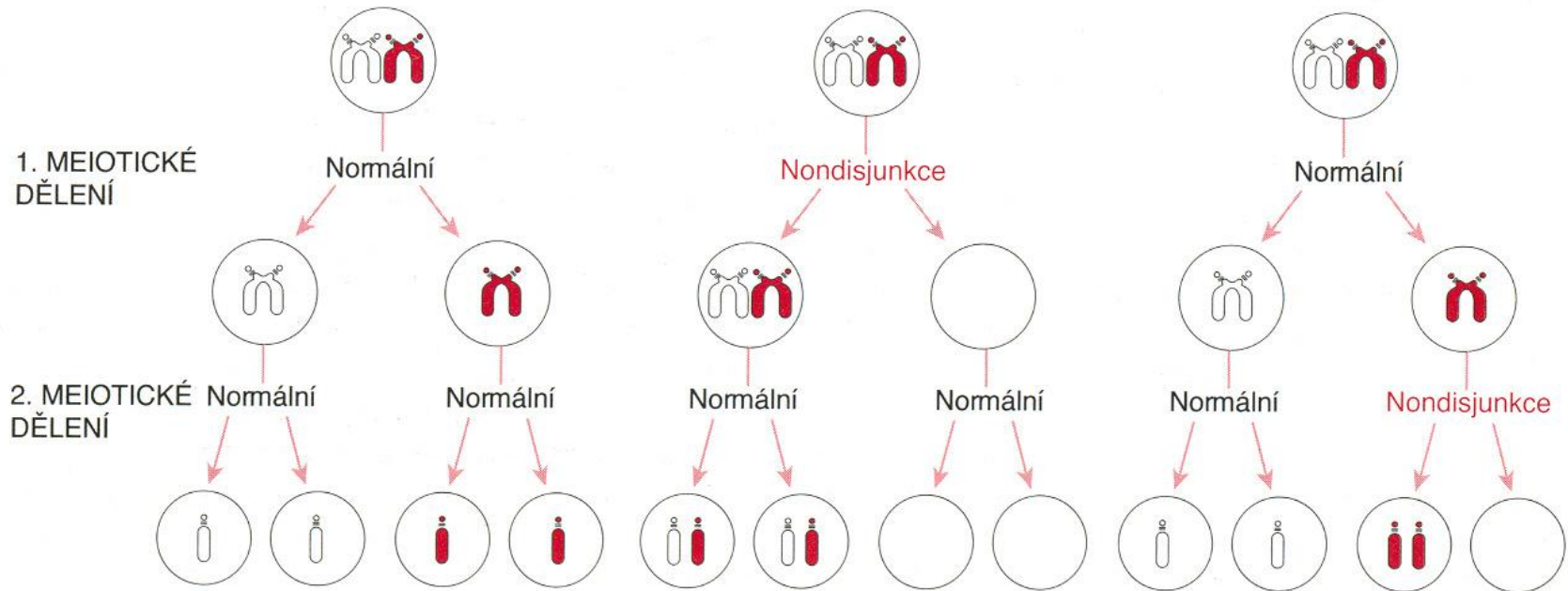
MEIÓZA



Obr. 10 (Nussbaum, 2004), upraveno

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

PORUCHY ROZCHODU CHROMOSOMŮ V MEIÓZE



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.

Obr. 11 (Nussbaum, 2004)

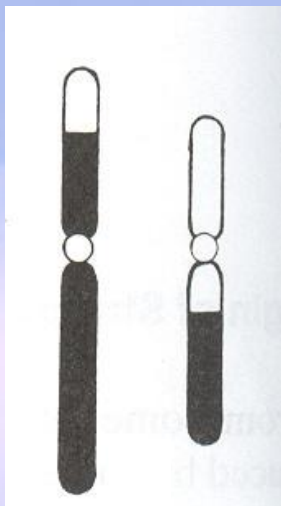
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

- 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
- strukturní aberace vznikají buď v souvislosti s opravou zlomů na chromosomech (interchromosomové přestavby) nebo v důsledku nerovnoměrného crossing-overu (delece, duplikace – intrachromosomové změny)



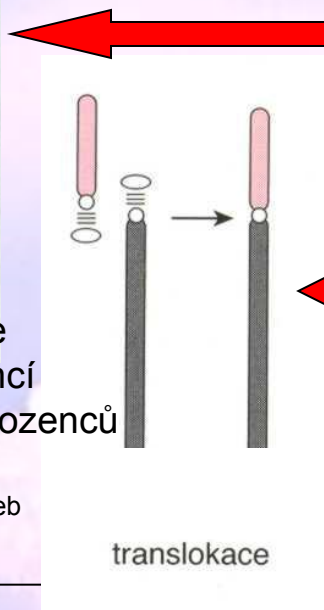
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

- **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

Obr. 12 Schemata přestaveb (Nussbaum, 2004)



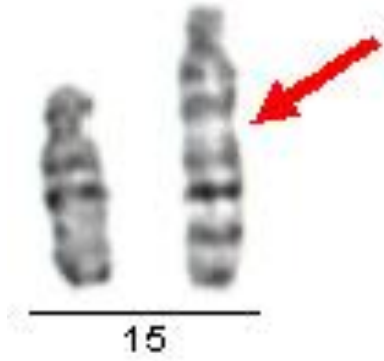
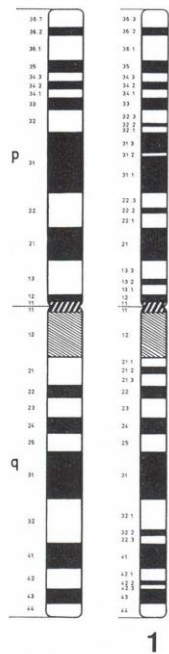
translokace

reciproké translokace –
výměny chromosomových segmentů mezi dvěma, zpravidla nehomologními, chromosomy

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

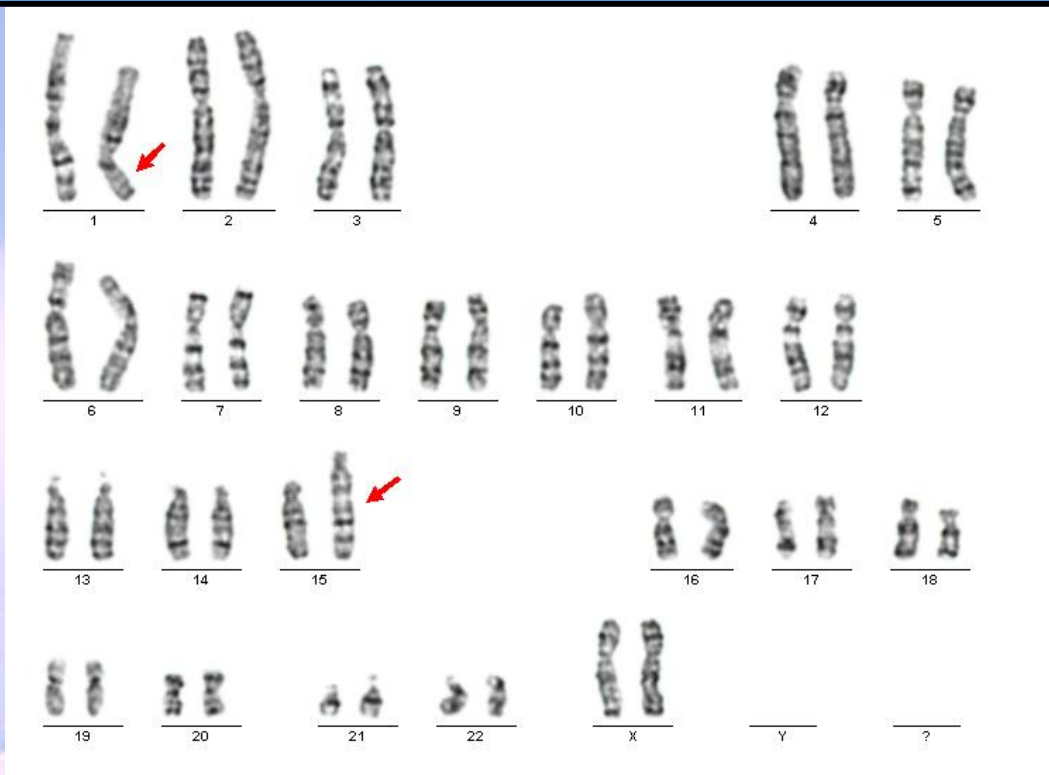
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

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



Obr. 13
Vzory chromosomů s G – pruhy (ISCN 1995)
Chromosomy (Dokumentace OLG FN Brno)

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

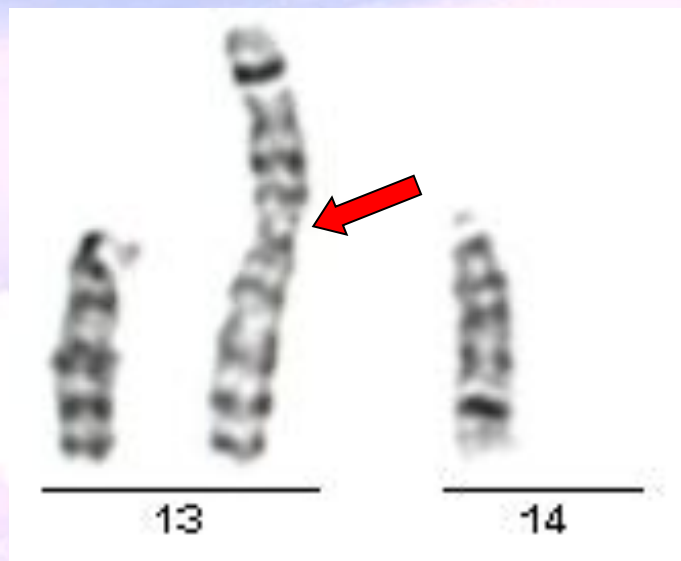


46,XX,t(1;15)(q12;q22)

Obr. 14 (Dokumentace OLG FN Brno)

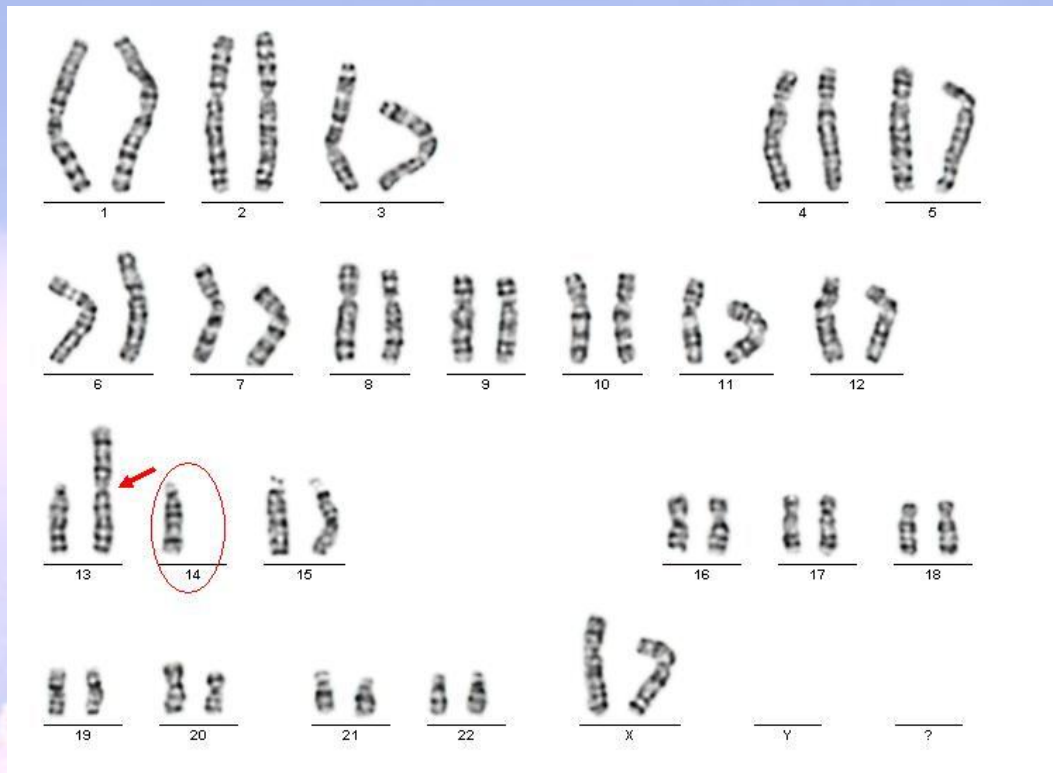
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

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



Obr. 15 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby robertsonovská translokace

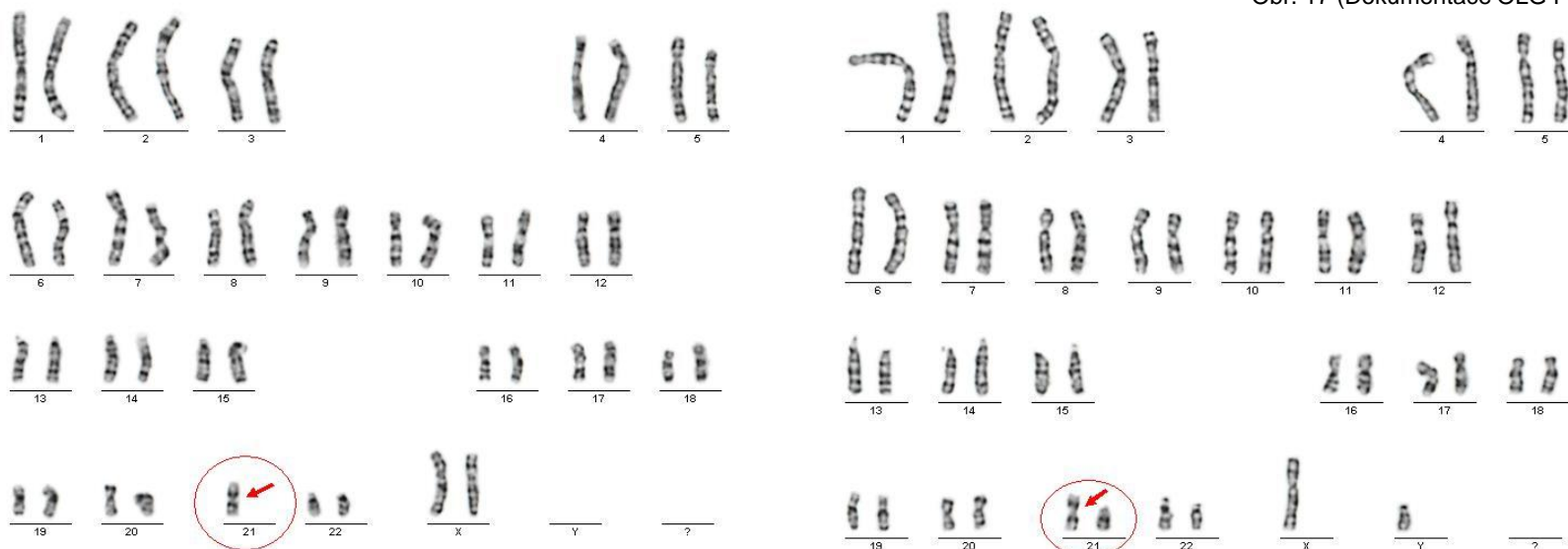


45,XX,der(13;14)(q10;q10)

Obr. 16 (Dokumentace OLG FN Brno)

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

Obr. 17 (Dokumentace OLG FN Brno)



rodič

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

fenotyp normální

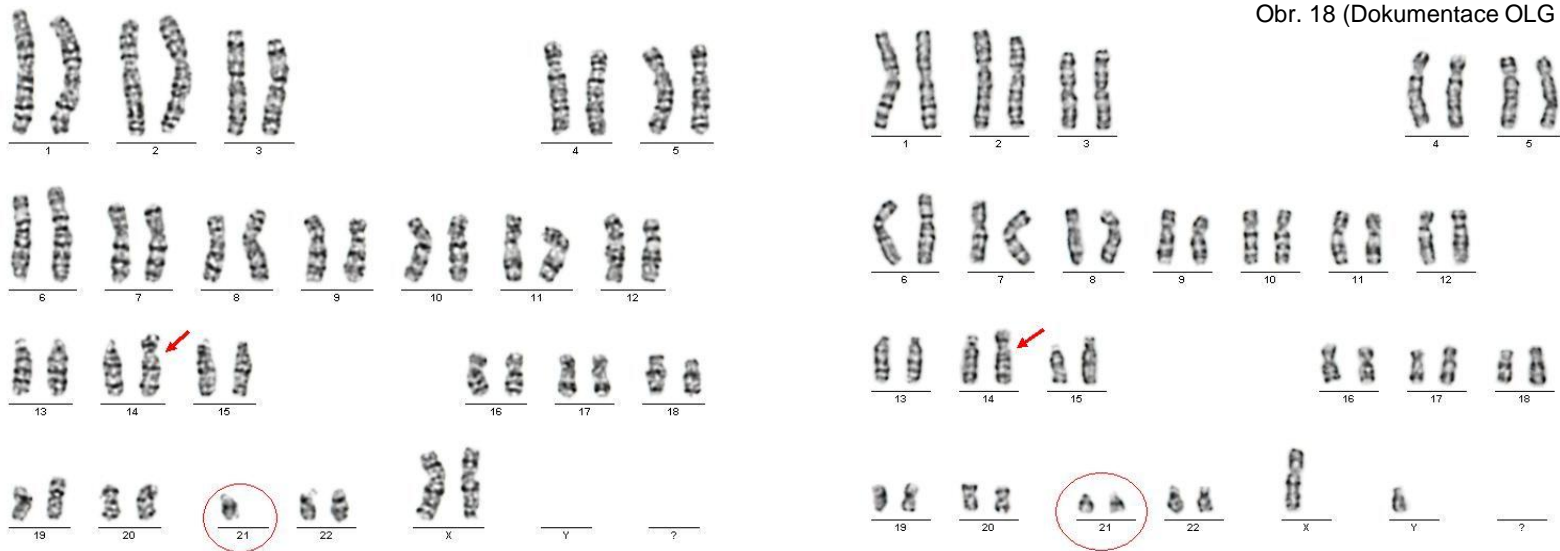
potomek

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

postižený

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

Obr. 18 (Dokumentace OLG FN Brno)



rodič

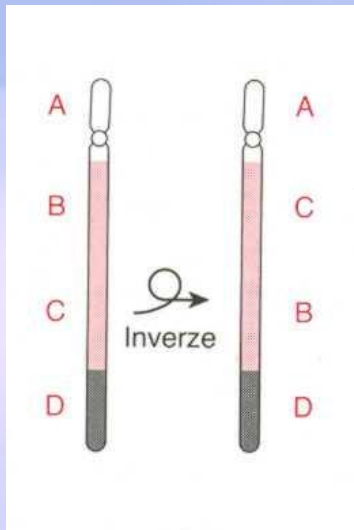
potomek

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

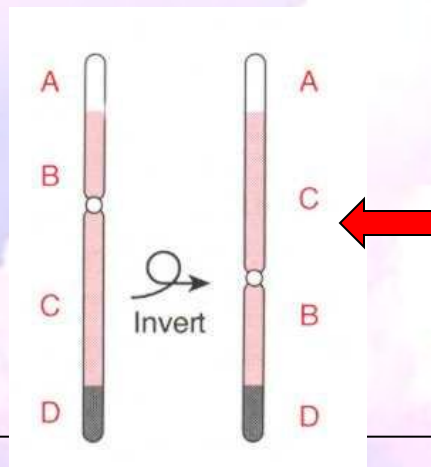
46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

- **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 centromery – změna
morfologie chromosomu)

Obr. 19 Schemata přestavby
(Nussbaum, 2004)

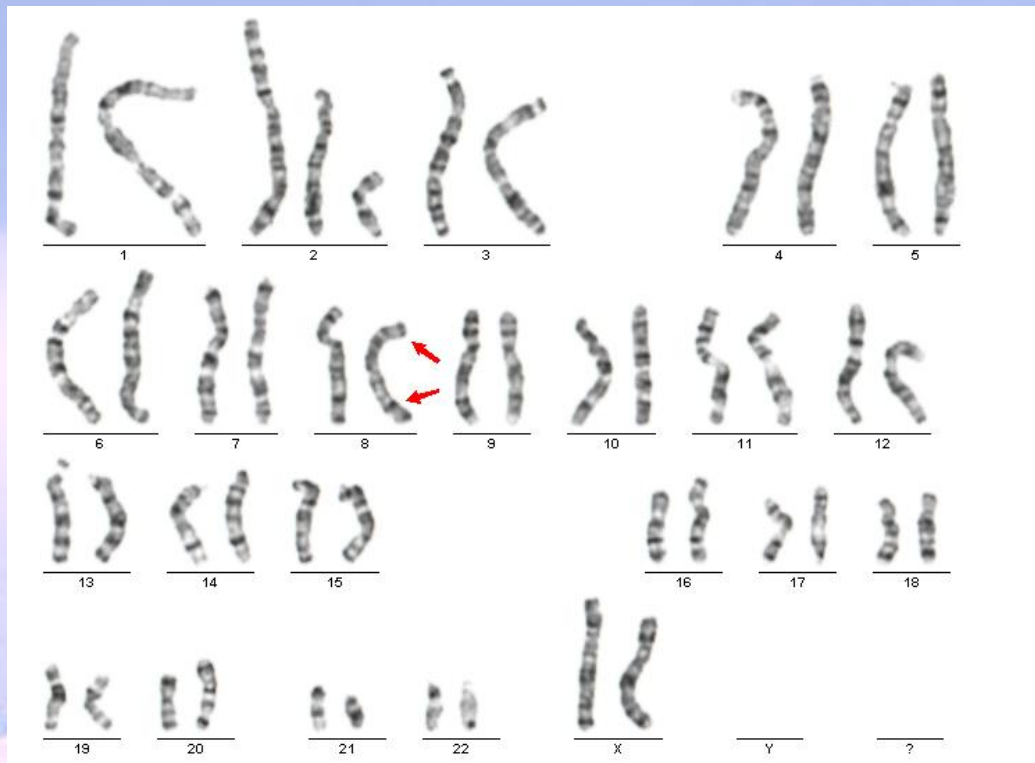
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

pericentrická inverze inv(8)



Obr. 20
Vzory chromosomů s G-pruhy (ISCN 1995)
Reálné chromosomy (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby



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

Obr. 21 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby



46,X,inv(Y)

souvislost s poruchami fertility
u mužů

Obr. 22 (Dokumentace OLG FN Brno)

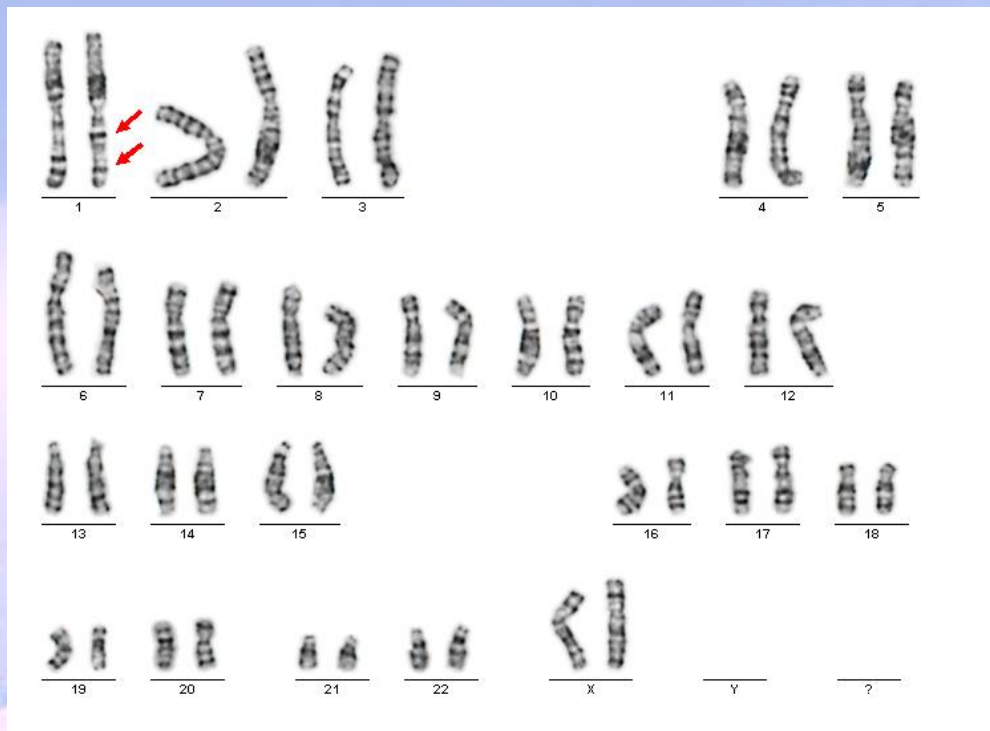
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

paracentrická inverze $inv(1)$



Obr. 23
Vzory chromosomů s G-pruhy (ISCN 1995)
Reálné chromosomy (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

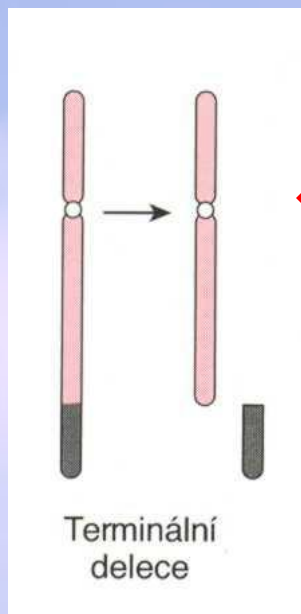


46,XX,inv(1)(q21q32)

Obr. 24 (Dokumentace OLG FN Brno)

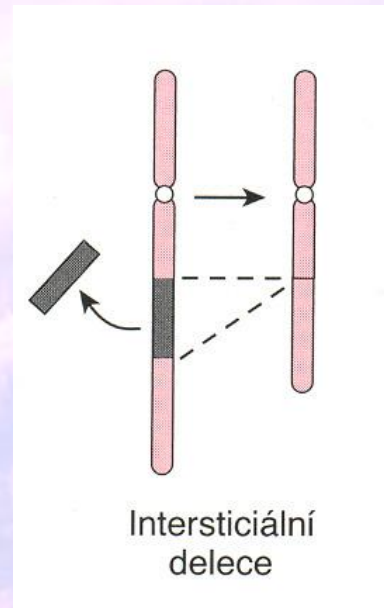
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

- **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

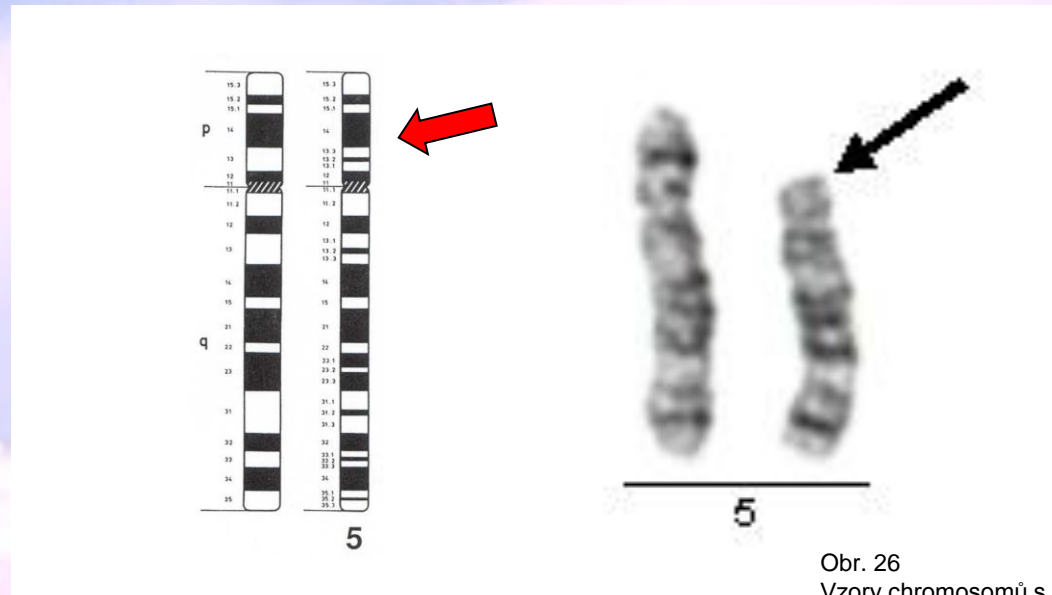


incidence cytogeneticky pozorovatelných delecí je asi 1:700 živě narozených dětí

Obr. 25 Schemata přestavby
(Nussbaum, 2004)

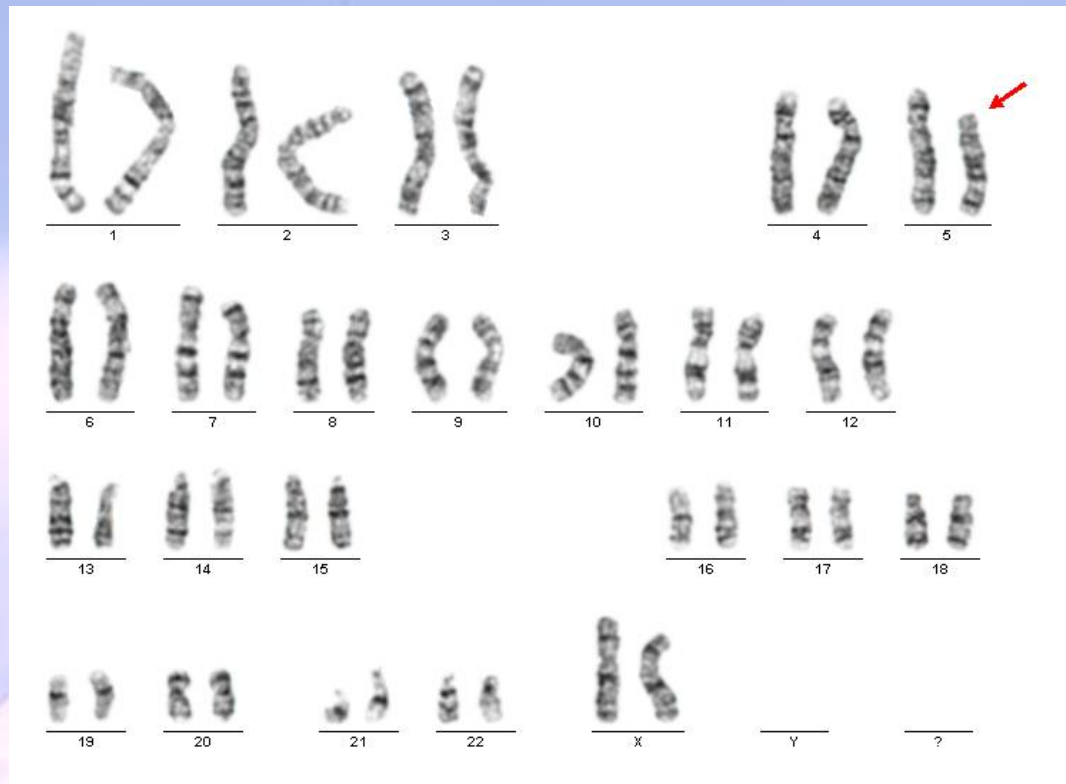
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

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



Obr. 26
Vzory chromosomů s G-pruhy (ISCN 1995)
Reálné chromosomy (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece



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

Obr. 27 (Dokumentace OLG FN Brno)

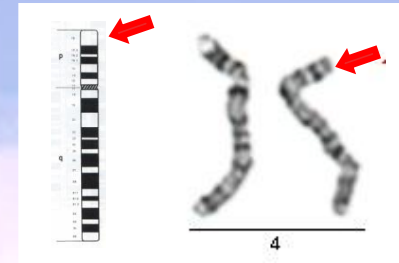
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece

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)

Obr. 28
Vzory chromosomů s G-pruhy (ISCN 1995)
Reálné chromosomy (Dokumentace OLG FN Brno)

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



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece

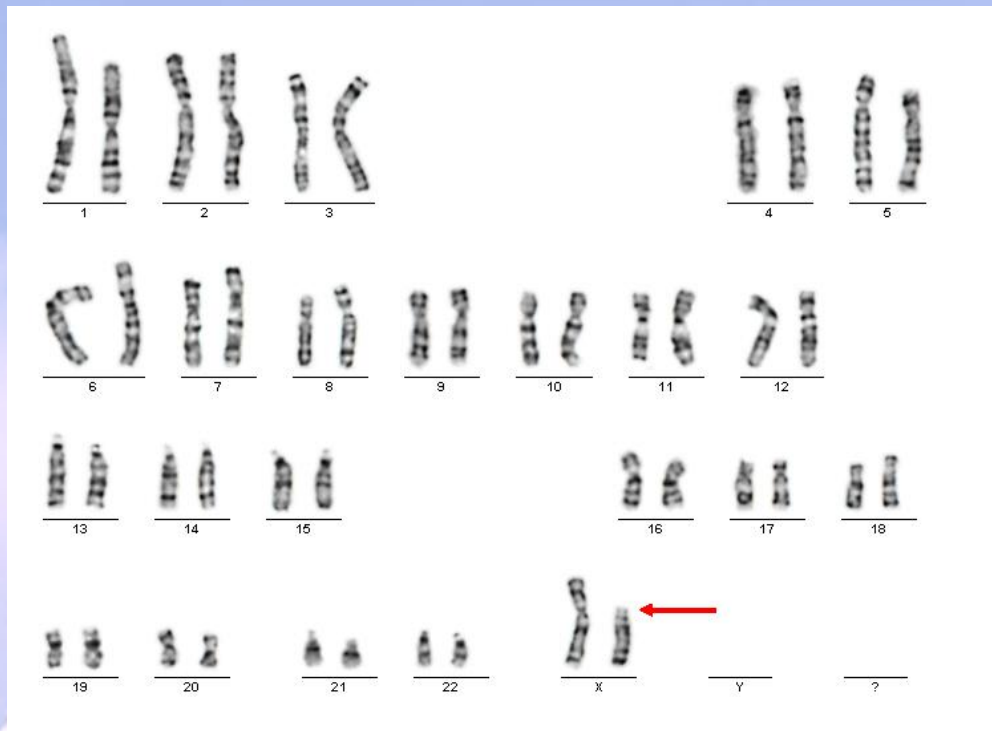
delece Y – často souvisí se sterilitou u mužů



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

Obr. 29 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece

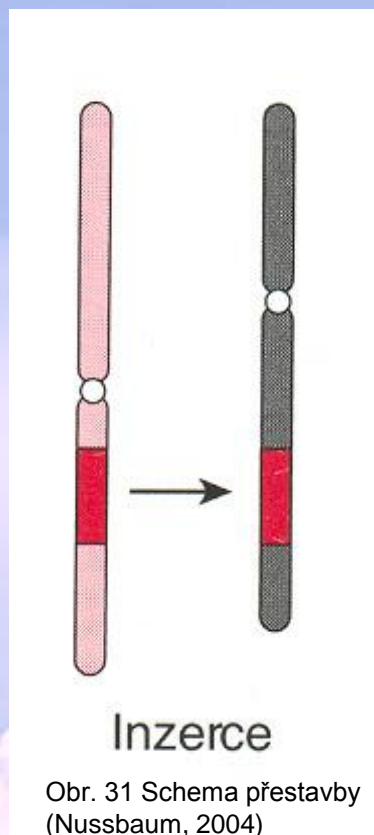


fenotyp podobný Turnerovu syndromu
(klíčový význam – chybění Xp)

Obr. 30 (Dokumentace OLG FN Brno)

46,XX,del(Xp)

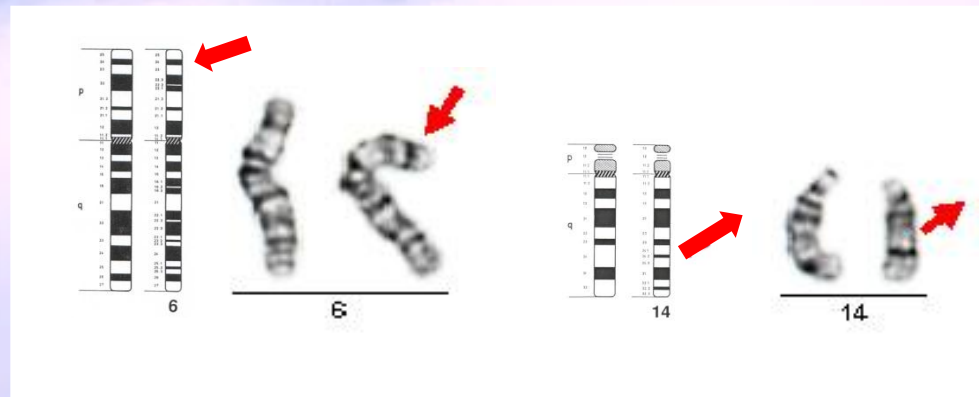
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby



- **inzerce** – nerekipoký 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

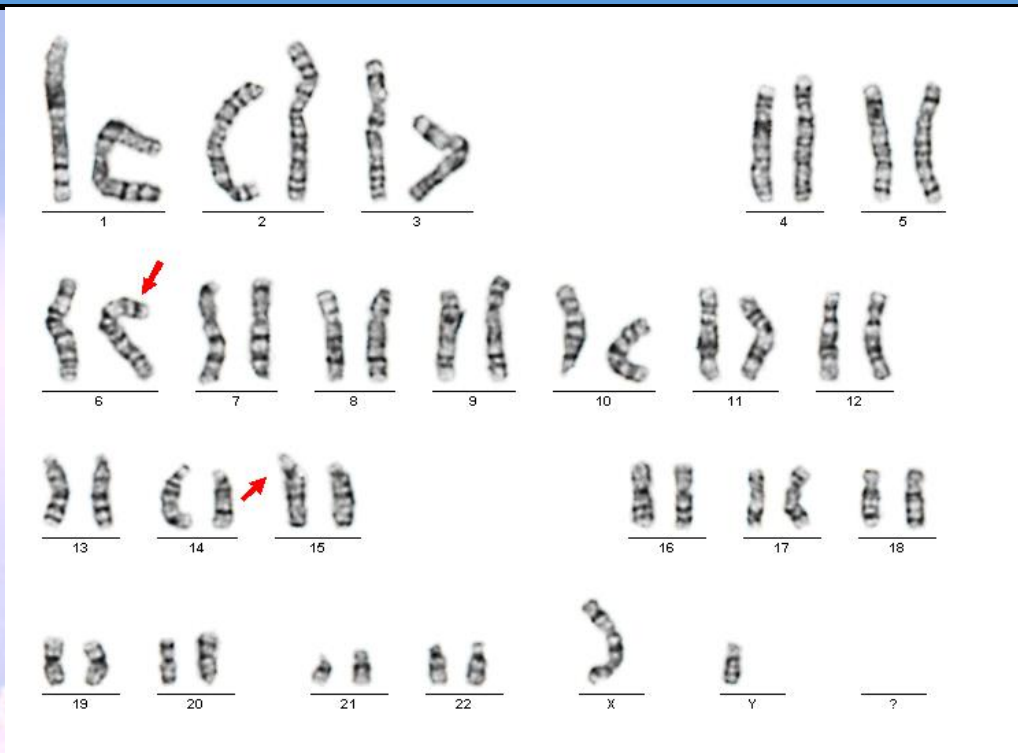
inzerce úseku chromosomu č. 14 do chromosomu č. 6



Obr. 32
Vzory chromosomů s G-pruhy (ISCN 1995)
Reálné chromosomy (Dokumentace OLG FN Brno)

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

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inzerce



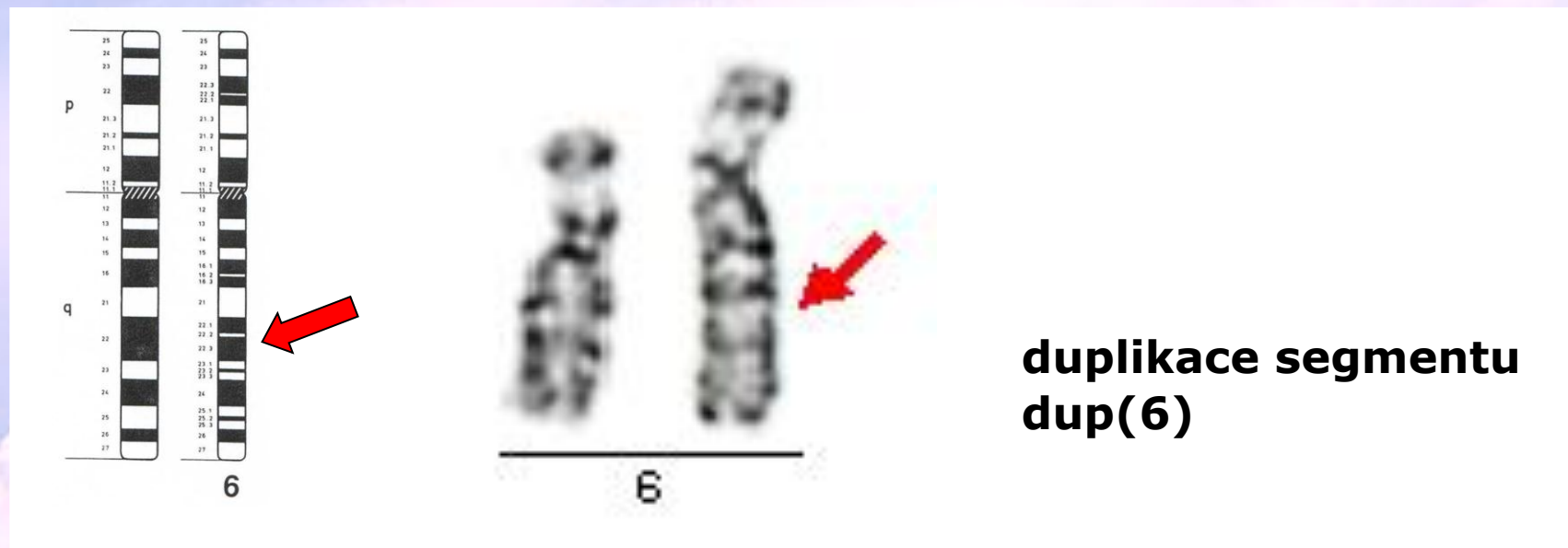
46,XY,ins(6;14)(p24;q13q22)

Obr. 33 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

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

Obr. 34
Vzory chromosomů s G-pruhy (ISCN 1995)
Reálné chromosomy (Dokumentace OLG FN Brno)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby duplikace



46,XX,dup(6)(q22q23)

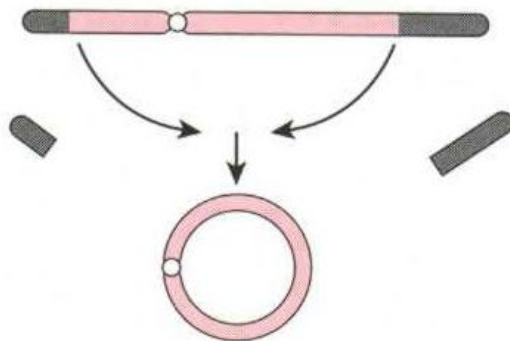
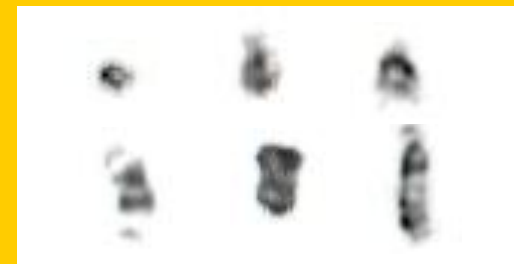
Obr. 35 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby neobvyklé typy chromosomů

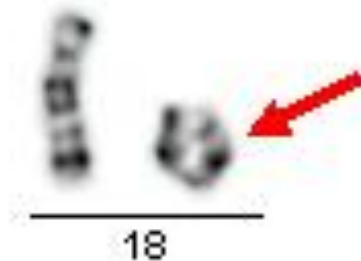
marker chromosomy

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

marker chromosomy představují nadbytečný genetický materiál v karyotypu



Kruhový chromosom

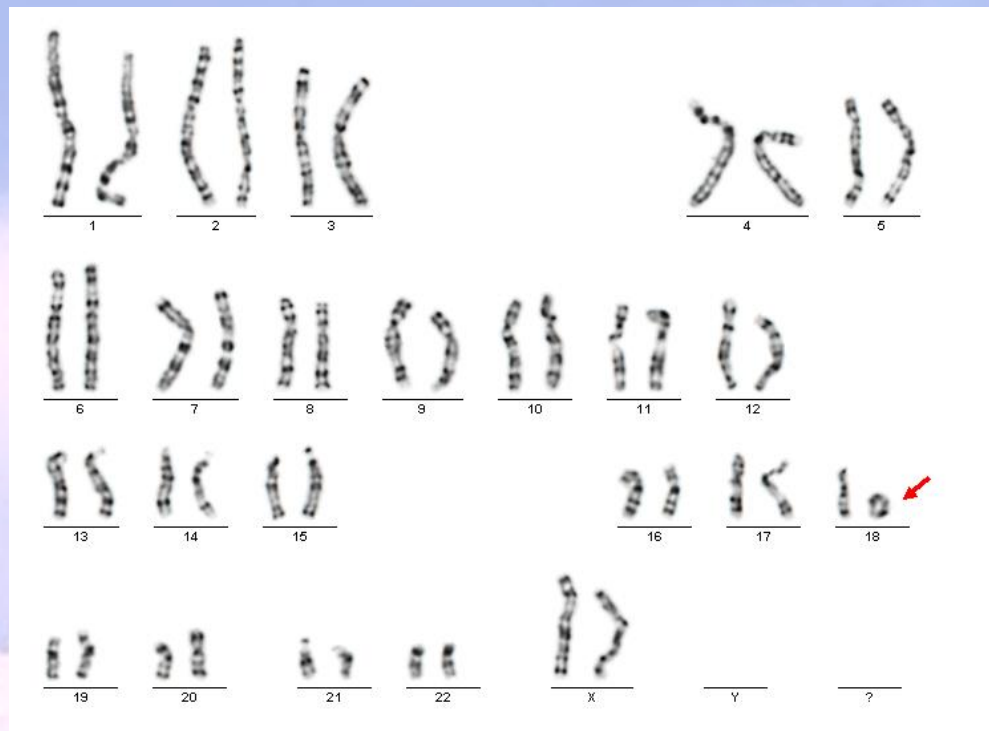


Obr. 36
Schema přestavby (Nussbaum, 2004)
Reálné chromosomy (Dokumentace OLG
FN Brno)

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

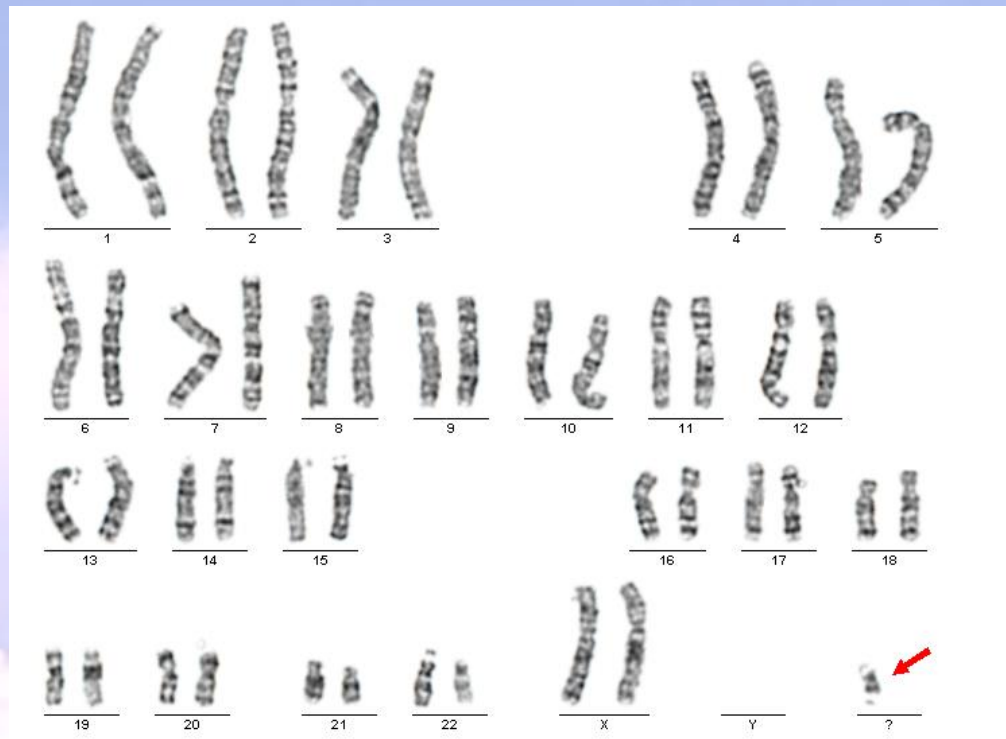
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby ring chromosom



46,XX,r(18)

Obr. 37 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby marker chromosom

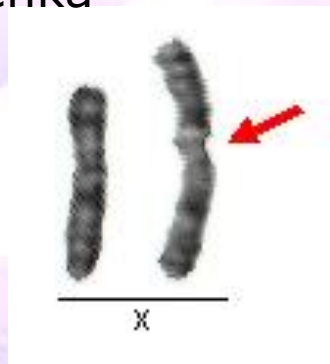


47,XX,+mar

Obr. 38 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby neobvyklé typy chromosomů

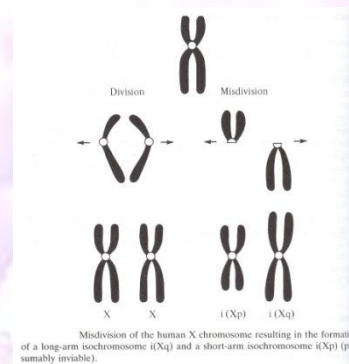
- **izochromosomy** – metacentrické chromosomy, jejichž 1 raménko chybí a druhé je duplikováno (parciální monosomie 1 raménka a parciální trisomie 2. raménka)



Obr. 39 (Dokumentace OLG FN Brno)

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

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



Obr. 40 (Therman, 1993)

- výměna celého raménka

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby izochromosom



46,X,i(Xq)

fenotyp podobný Turnerovu syndromu
(klíčový význam – chybění Xp)

Obr. 41 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby izochromosom



Obr. 42 (Dokumentace OLG FN Brno)

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 (satelity akrocentrických chromosomů se obvykle z mitózy ztratí)

- **dicentrické chromosomy**

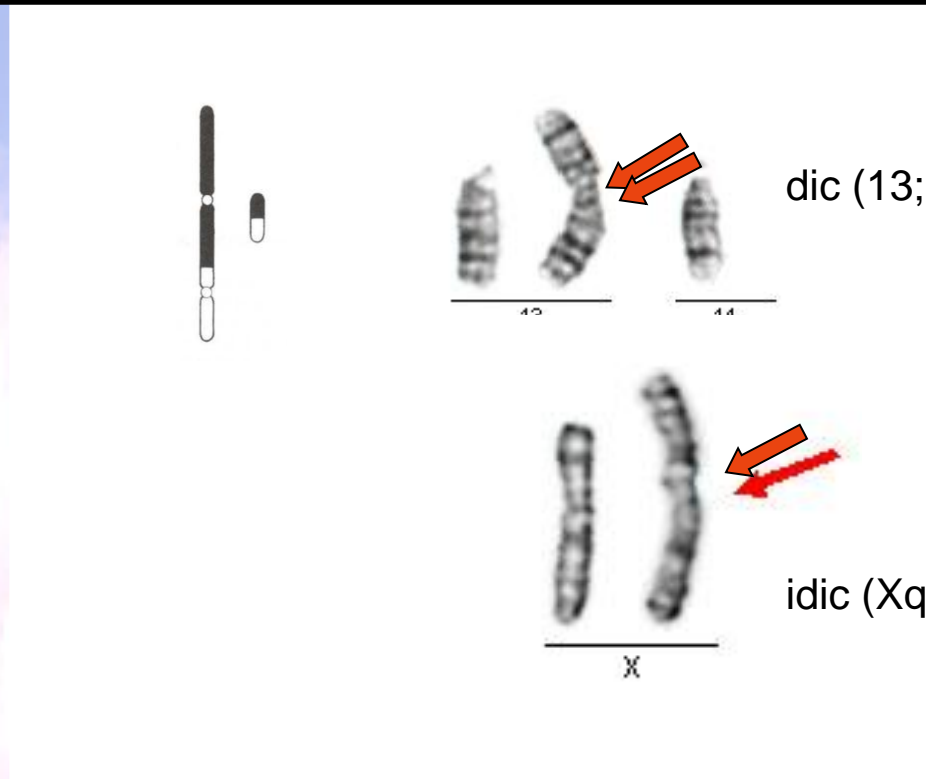
(izochromosomy)

viz mechanismus vzniku izochromosomů

Obr. 43

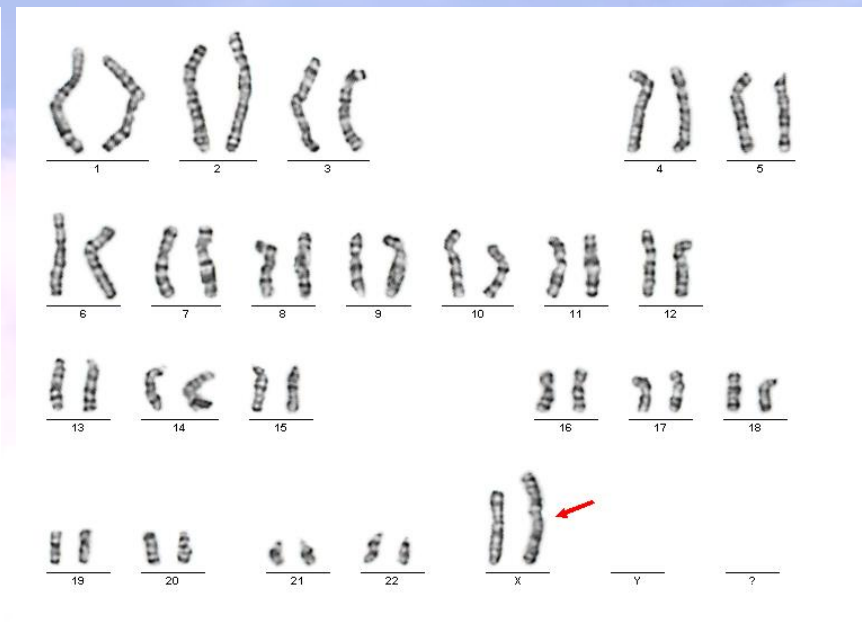
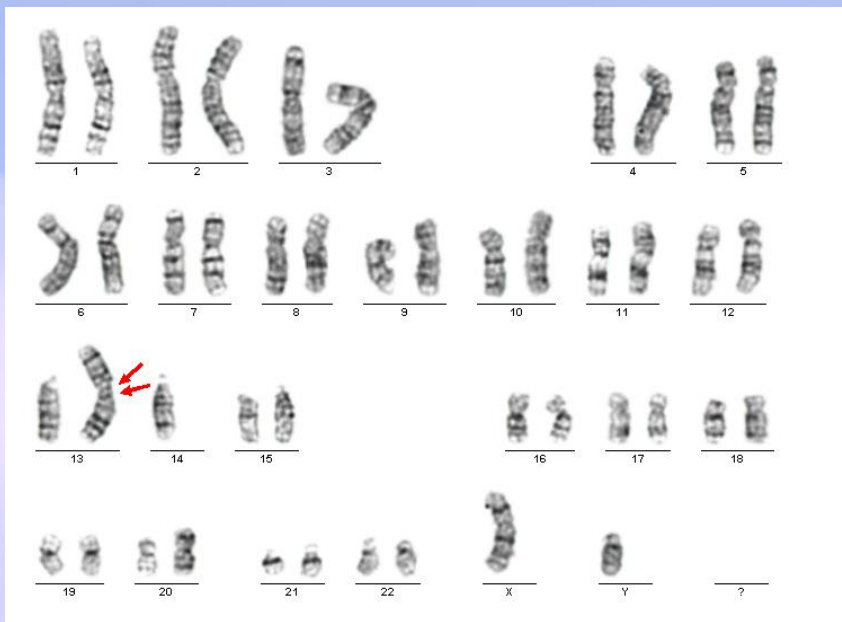
Schema přestavby (Nussbaum, 2004)

Reálné chromosomy (Dokumentace OLG FN Brno)



robertsonovské translokace, izochromosomy

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby dicentrický chromosom



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

46,X,idic(Xq)

Obr. 44 (Dokumentace OLG FN Brno)

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

Obr. 45
Vzory chromosomů s G-pruhy (ISCN 1995)
Reálné chromosomy (Dokumentace OLG FN Brno)

- chromosom se změnou strukturou oproti normě

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



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**

nebalancovaný genetický materiál je možné zdědit

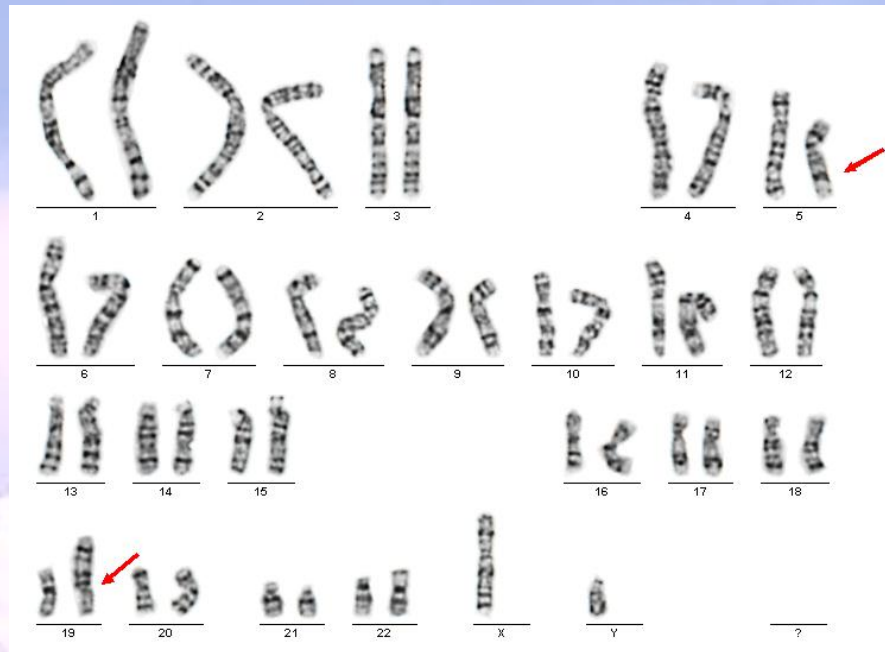


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) - příklady

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



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

Obr. 47 (Dokumentace OLG FN Brno)

nositelé vrozených balancovaných přestaveb většinou nemají žádné změny fenotypu

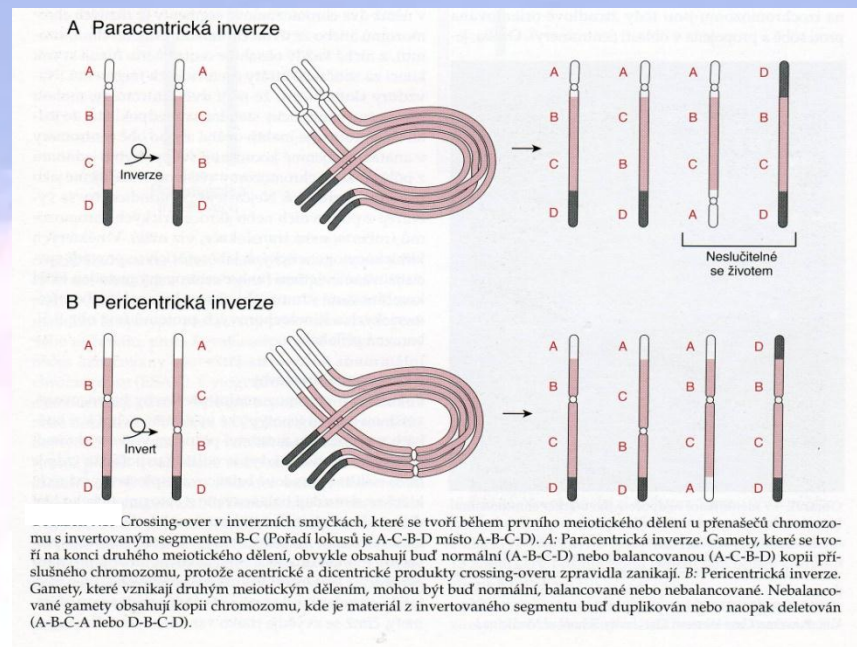
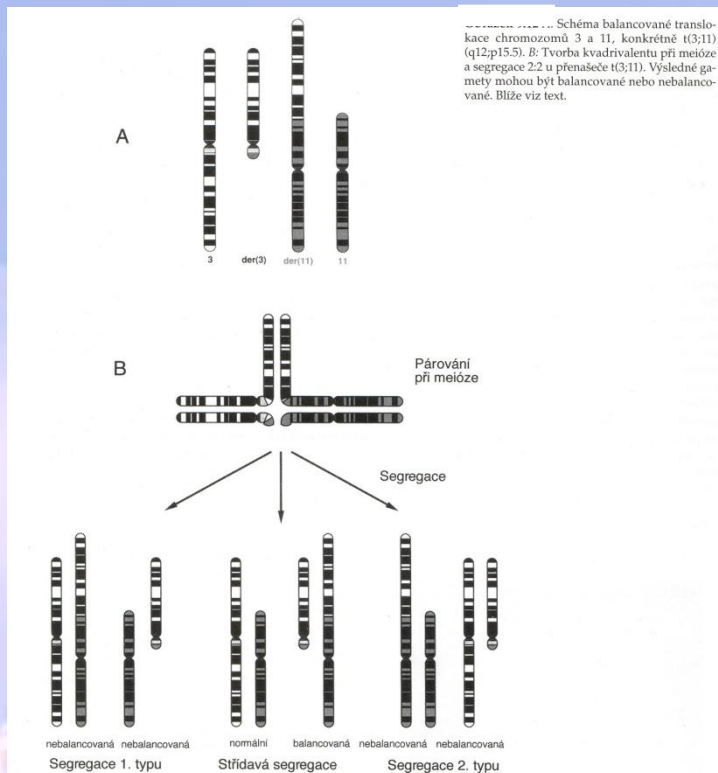
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

**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



Obr. 48 Schemata (Nussbaum, 2004)

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 –

postižený potomek nebo samovolný abort



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



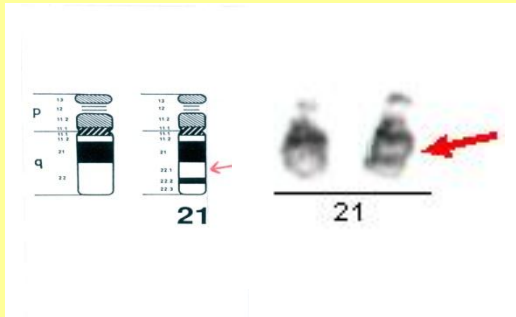
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

strukturní změny

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

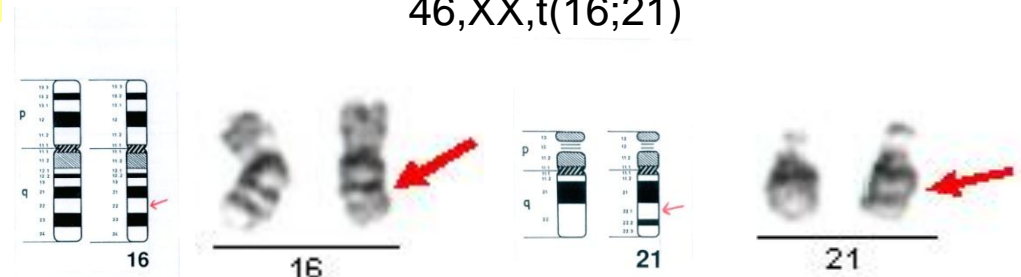
nebalancovaný karyotyp (parciální monosomie jednoho a parciální trisomie druhého chromosomu) – potomek rodiče – nositele balancované translokace

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



derivovaný chromosom 21, pochází z translokace u matky (parciální monosomie – chybění části chromosomu 21, parciální trisomie - nadbytek části chromosomu 16)

**matka s balancovanou
přestavbou v karyotypu**
46,XX,t(16;21)



chromosomy, které se
zúčastnily translokace

Obr. 49

Vzory chromosomů s G-pruhou (ISCN 1995)

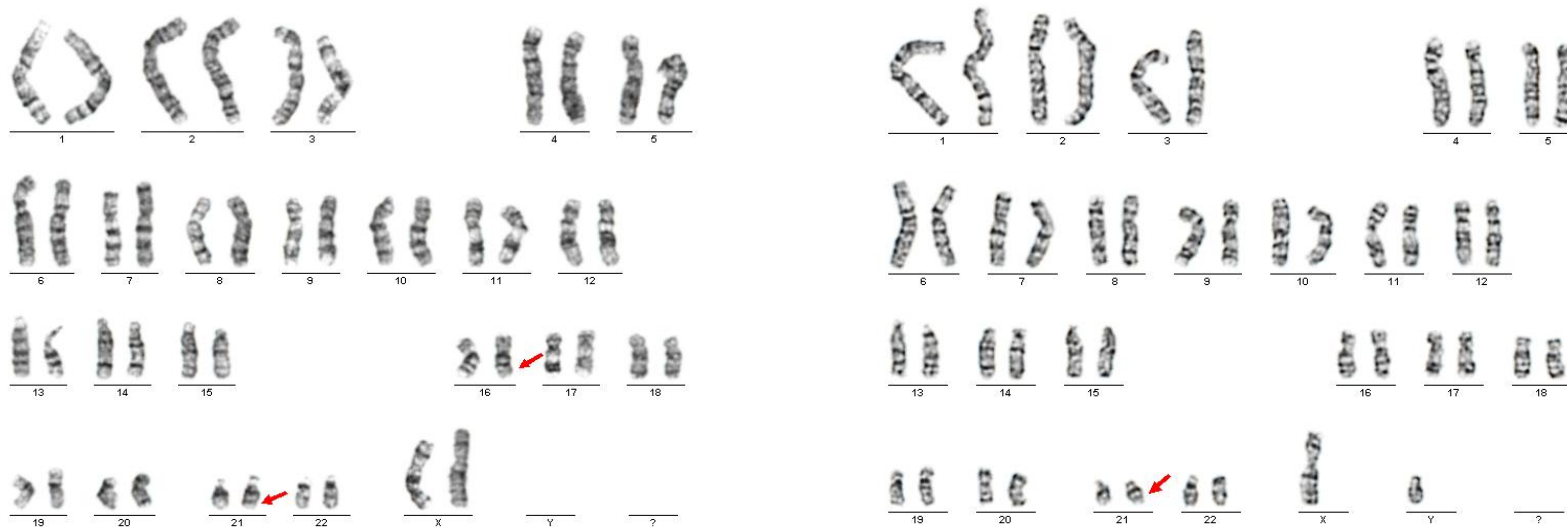
Reálné chromosomy (Dokumentace OLG FN Brno)

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

Obr. 50 (Dokumentace OLG FN Brno)

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



Obr. 51 (Dokumentace OLG FN Brno)

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 (často poruchy fertility)
 $45,X[6]/47,XXX[4]/46,XX[190]$
 - mozaika autosomů
 - Downův syndrom v mozaice s normálním karyotypem
 $47,XY,+21[172]/46,XY[28]$
- ve formě mozaiky mohou být přítomny numerické aberace i strukturní přestavby, početní se vyskytují výrazně 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 buněčných klonů s odlišným karyotypem pocházejících z **jediné zygoty**, které vznikly v důsledku **nondisjunkce** při mitotickém dělení.

(Chiméra – buňky jedince pocházejí z více zygot.)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS - gonosomy



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

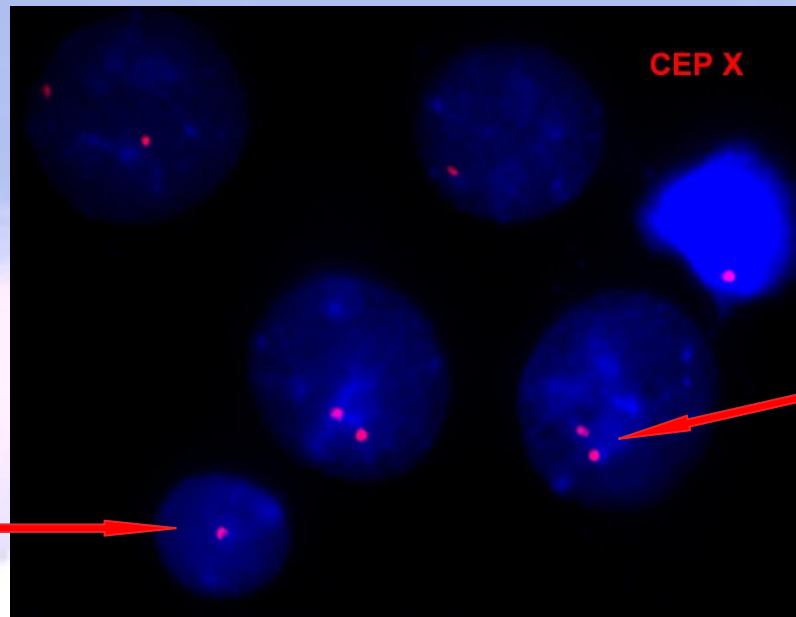
Obr. 52 (Dokumentace OLG FN Brno)

Karyotyp vyšetřujeme metodou analýzy chromosomů s G – pruhy. Při nálezů alespoň 1 mitózy s abnormálním počtem gonosomů materiál vyšetříme metodou I-FISH (analýza interfázních jader) za použití sond pro gonosomy. Touto metodou stanovíme zastoupení patologické linie v karyotypu vyšetřované tkáně.

3% = hraniční patologický nález

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS - gonosomy

Při vyšetření použita
centromerická sonda
chromosomu X
(cep X)



1 signál
(přítomen
1 chromosom X
(1 centromera)
v jádře buňky)

2 signály (přítomny
2 chromosomy X
(2 centromery)
v jádře T-lymfocytu)

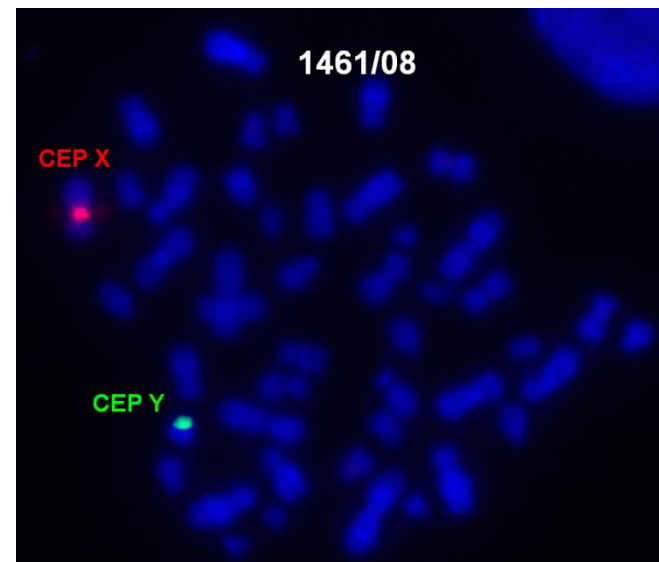
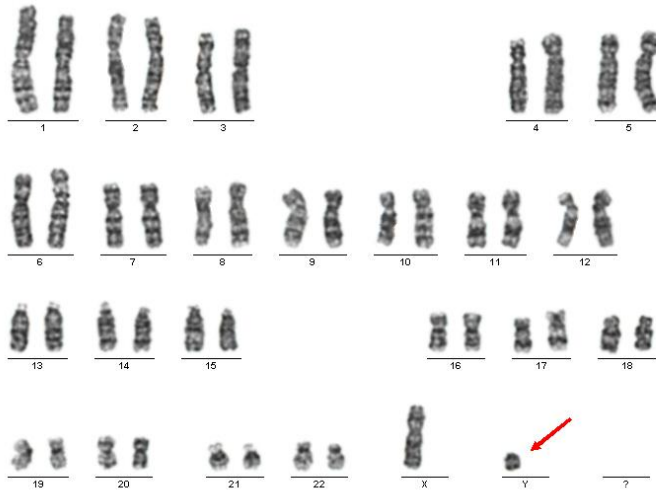
45,X[6]/46,XX[194]

Obr. 53 (Dokumentace OLG FN Brno)

vyšetření % zastoupení jednotlivých linií buněk v periferní krvi
pacientky metodou FISH z interfázních jader
(3% zastoupení buněčné linie 45,X)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

MOZAICISMUS – kombinace početní a strukturní aberace
12 letý pacient s diagnózou malý vzrůst

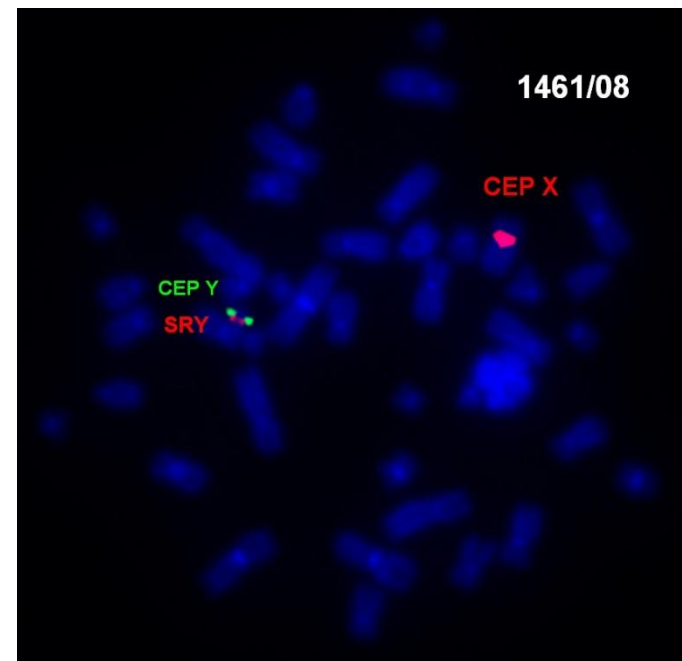


Obr. 54 (Dokumentace OLG FN Brno)

buněčná linie 46,X,r(Y)?

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

MOZAICISMUS – kombinace početní a strukturní aberace



Obr. 55 (Dokumentace OLG FN Brno)

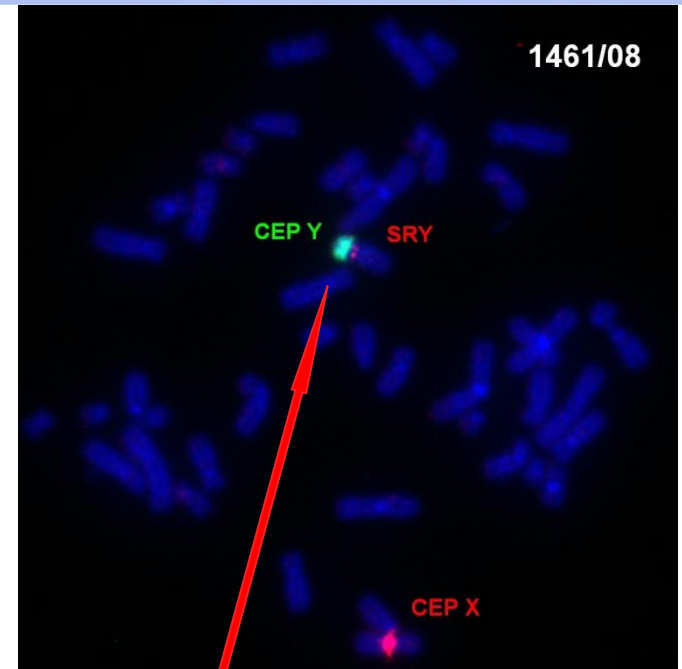
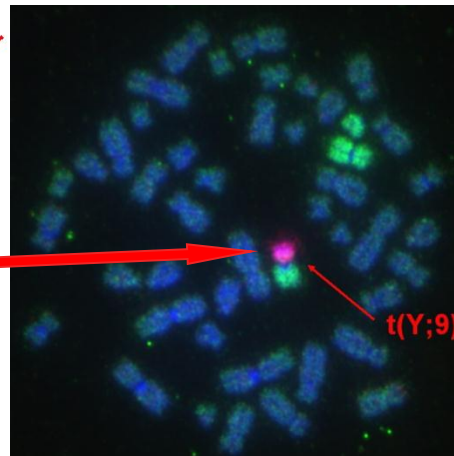
buněčná linie 46,X,mar(Y)?

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

MOZAICISMUS – kombinace početní a strukturní aberace



buněčná linie 46,X,t(Y;9)(p11?;q12?)

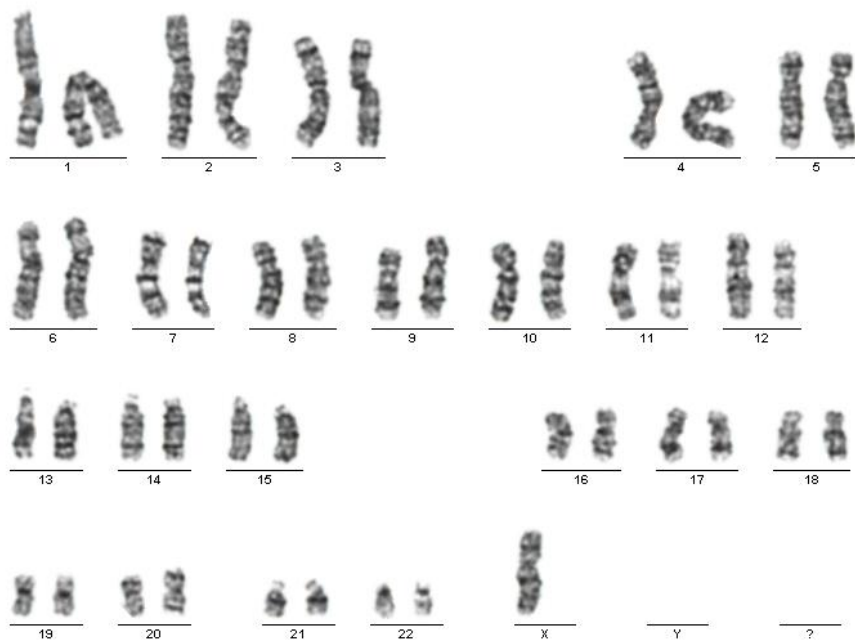


t(Y;?), přítomna oblast SRY
buněčná linie

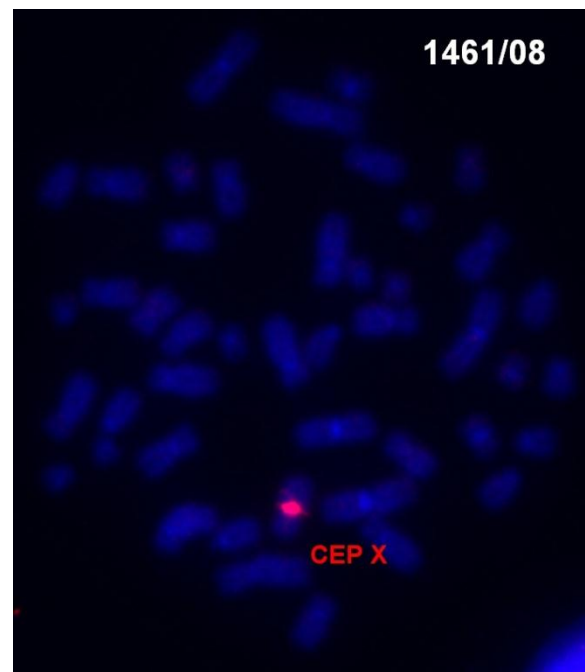
Obr. 56 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

MOZAICISMUS – kombinace početní a strukturní aberace



buněčná linie 45,X



Obr. 57 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

MOZAICISMUS – kombinace početní a strukturní aberace

složitý zápis i interpretace složitých karyotypů v mozaice

Karyotyp – chromosomy s G - pruhy:

46,X,r(Y)?[5]/46,X,t(Y;9)(p11.32?;q12?)[4]/45,X[1]

Nálezy metodou FISH:

Vyšetření na interfázních jádrech:

XY [120]

X [70]

Vyšetření na mitózách:

t(Y;?), přítomna oblast SRY [26]

X + marker z chromosomu Y, oblast SRY přítomna [17]

X [7]

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

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

AMC – odběr plodové vody

analýza buněk plodu

mozaicismus - přítomnost 2 nebo více buněčných linií ve vyšetřované tkáni, které se liší karyotypem - NE VŽDY SE JEDNÁ O PRAVÝ MOZAICISMUS

- přítomnost **pravého mozaicismu** u plodu (v těle plodu jsou přítomny 2 nebo více buněčných linií, jejichž karyotyp je odlišný) např. 47,XX,+21 [35] / 46,XX [65]
- riziko vzniku **pseudomozaiky kultivačního původu** (kultivační artefakt) (např. přítomnost nadbytečného chromosomu nebo strukturní přestavby v 1 mitóze)
vyloučení kultivačního artefaktu - kultivace 2 paralelních kultur z AMC
- opakovaný odběr (AMC, CVS)
- riziko **kontaminace mateřskou krví** při odběru - **po kultivaci nemůže ovlivnit výsledek karyotypu plodu**, protože buňky mateřské krve se nenakultivují v médiu specifickém pro kožní fibroblasty, (ale může **ovlivnit výsledek analýzy metodou PCR** – izolovaná DNA je směsí DNA kožních fibroblastů plodu a krevních buněk matky)
- riziko **kontaminace mateřskou tkání** při odběru – **může ovlivnit výsledek karyotypu plodu**, kožní fibroblasty matky i plodu podléhají kultivaci



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS – prenatální diagnostika

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

CVS - biopsie choriových klků (chorionic villi sampling) **analýza extraembryonální tkáně (plodový obal chorion)**

- **pravý mozaicismus** – rozdílný karyotyp u embrya a v extraembryonální tkáni (kromě toho jak u plodu, tak v klcích, může být karyotyp s pravou mozaikou nebo bez mozaiky)
- riziko vzniku **pseudomozaiky kultivačního původu hrozí u dlouhodobě kultivovaných vzorků**
- při dlouhodobé kultivaci existuje riziko vzniku pseudomozaiky způsobené **kontaminací mateřskou tkání** (pouze u plodů ženského pohlaví) – prevence – pečlivé oddělení mateřské tkáně před kultivací
- **kontaminace mateřskou krví** pro **cytogenetické** vyšetření **nevadí** (buňky krve se nenakultivují za podmínek kultivace choriových klků); pro molekulárně genetické vyšetření je kontaminace krví matky na závadu – izolujeme DNA současně z krve i klků – směs DNA plodu a matky)

Přibližně 2% vyšetření vzorků z CVS přinášejí nejednoznačný výsledek v důsledku chromosomového mozaicismu (zahrnuje pravý mozaicismus a pseudomozaicismus). V těchto případech je pro potvrzení případné chromosomové aberace doporučeno indikovat AMC.

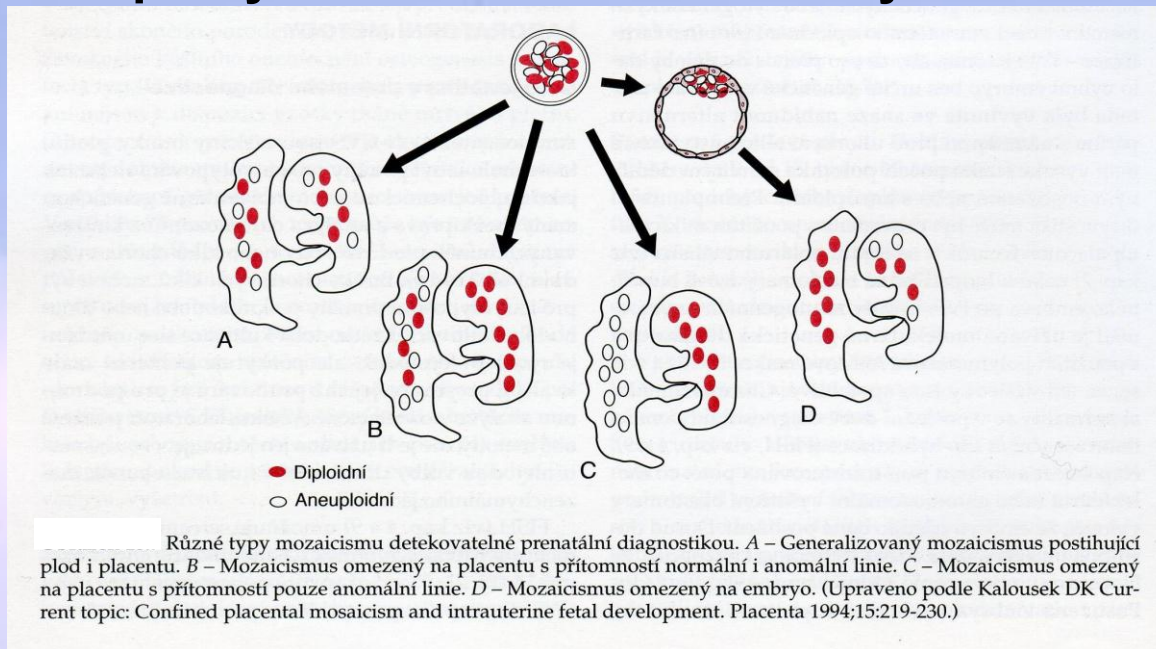


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS – prenatální diagnostika

pravý mozaicismus u choriových klků



Obr. 58 (Nussbaum, 2004)

**placentární mozaicismus –
možný zdroj falešně
pozitivních výsledků**

- je možný rozdílný nález karyotypu embrya a extraembryonální tkáně
- riziko, že placenta má normální karyotyp a plod trisomii je minimální
- sporné nálezy jsou potvrzovány AMC

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**)

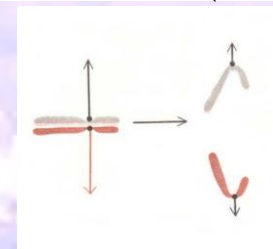
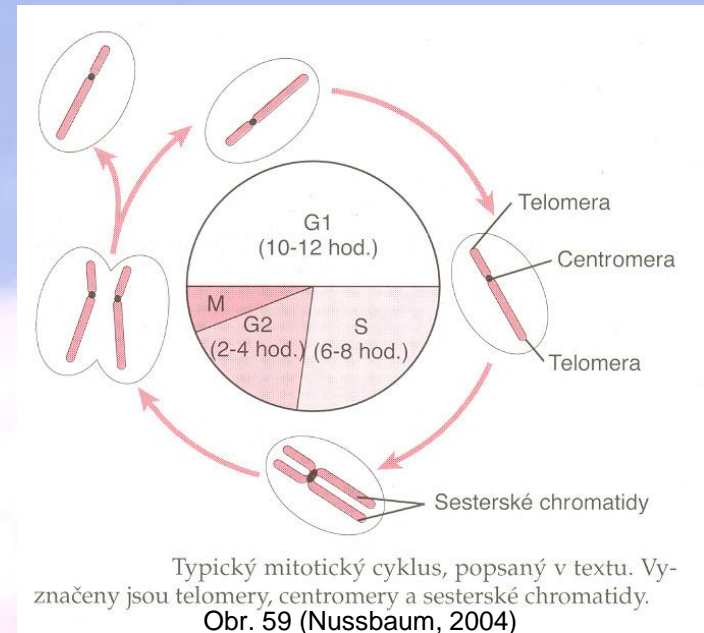
oddělení sesterských chromatid v centromere v **anafázi** (chromosomů je dvojnásobný počet a jsou tvořeny **jednou chromatidou**) – **podélné dělení centromery**

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**)



Obr. 60 (Alberts, 1986)

ROZESTUP SESTERSKÝCH CHROMATID V ANAFÁZI MITÓZY

M fáze = MITÓZA

chromosomy během metafáze a anafáze mitózy



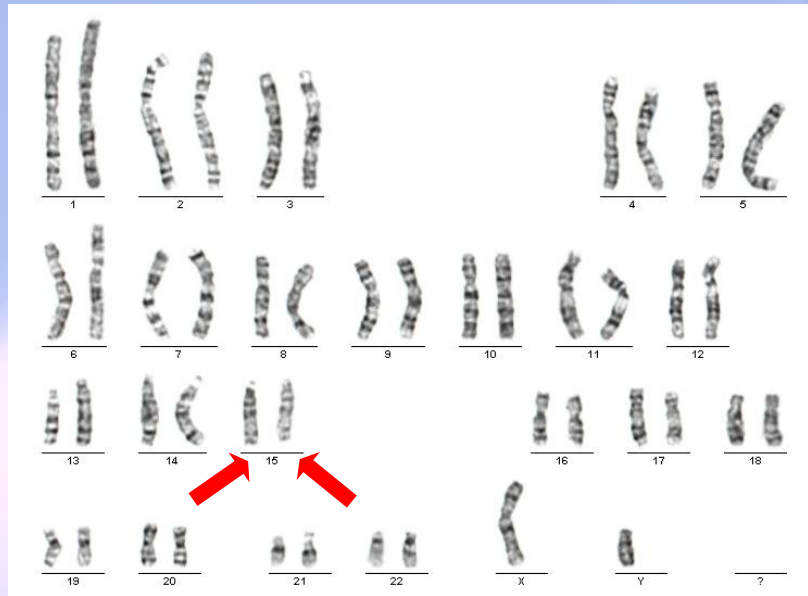
metafázní
dvouchromatidový
chromosom

průběh rozchodu chromatid

dva
jednochromatidové
chromosomy

Obr. 61 (Dokumentace OLG FN Brno)

CHROMOSOMY V PÁRU (HOMOLOGNÍ CHROMOSOMY)



Obr. 62 (Dokumentace OLG FN Brno)

- 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 mikroleční 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

- 1) Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F.: Klinická genetika, Triton, 6. vydání, 2004, ISBN 80-7254-475-6



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Použitá literatura

Text:

- 1) Balíček P.: Pericentrické inverze lidských chromozómů a jejich rizika. Časopis lékařů českých, 140, 2001, č.2
- 2) Balíček P.: Paracentrické inverze lidských chromozómů a jejich rizika. Časopis lékařů českých, 143, 2004, č.1
- 3) ISCN 1995, Mitelman (ed), S. Karger, Basel 1995, ISBN 3-8055-6226-8
- 4) Kotzot D.: Complex and segmental uniparental disomy (UPD): review and lessons from rare chromosomal complements. J Med Genet 2001;38:497-507
- 5) Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F.: Klinická genetika, Triton, 6. vydání, 2004, ISBN 80-7254-475-6
- 6) Vargas M.T., Fernández-Novoa M.C.: Balanced reciprocal translocation mosaicism: clinical implications. Two new cases. Genetic Counseling, Vol. 12, No 3, 2001, pp. 269-271

Obrázky:

- 1) Alberts a kol.: Molekulární biologie buňky, překlad do ruského jazyka, „Mir“ 1986
- 2) ISCN 1995, Mitelman (ed), S. Karger, Basel 1995, ISBN 3-8055-6226-8
- 3) Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F.: Klinická genetika, Triton, 6. vydání, 2004, ISBN 80-7254-475-6
- 4) Therman E., Susman M.: Human Chromosomes, Structure, Behavior, and Effects, Springer – Verlag, Third edition, 1993, ISBN 0-387-97871-2

