

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY strukturní aberace

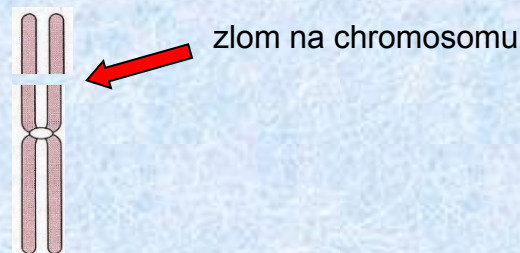
vytvořilo CMBG FN Brno

zpracovala Mgr. Navaříková



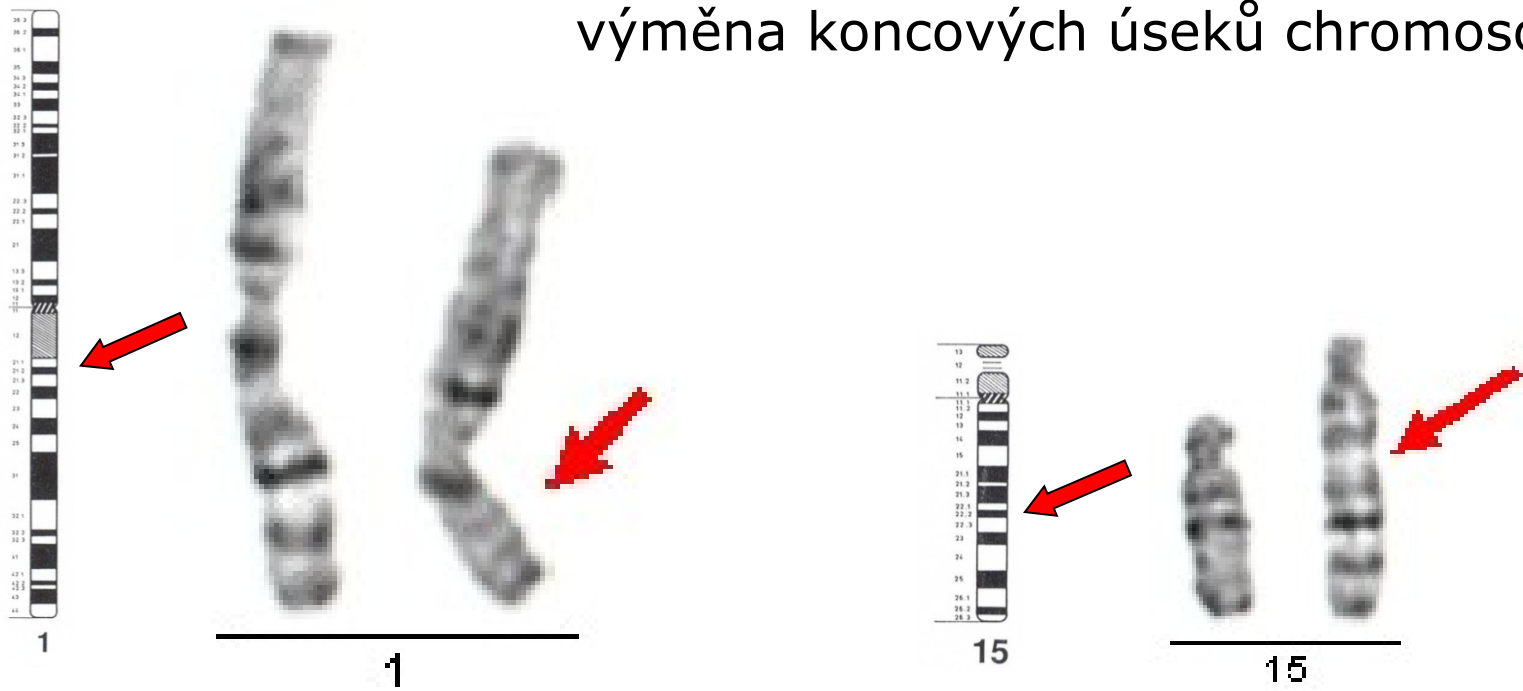
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

- 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 ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

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



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

karyotyp s balancovanou/nebalancovanou
strukturní aberací

balancované chromosomové aberace -

množství genetického materiálu v buněčném jádře **zůstává zachováno**,
materiál nechybí ani nepřebývá, ale je jinak organizován (přestavby)

fenotyp pacientů je v naprosté většině případů bez patologie

nebalancované chromosomové aberace –
genetický materiál v buněčném jádře buď

- **chybí i přebývá**

- **nebo pouze chybí či pouze přebývá**

fenotyp pacientů je v naprosté většině případů patologický



**VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ
ABNORMALITY (VCA)**
balancované chromosomové aberace



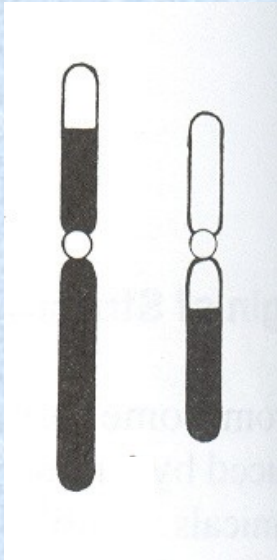
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

- **translokace** – nejčastější ze strukturních aberací, detekovatelných pomocí G-pruhování chromosomů
 - předpokladem je vznik zlomů, každý na jednom chromosomu
 - **reciproké translokace**
 - **Robertsonské translokace**



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

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



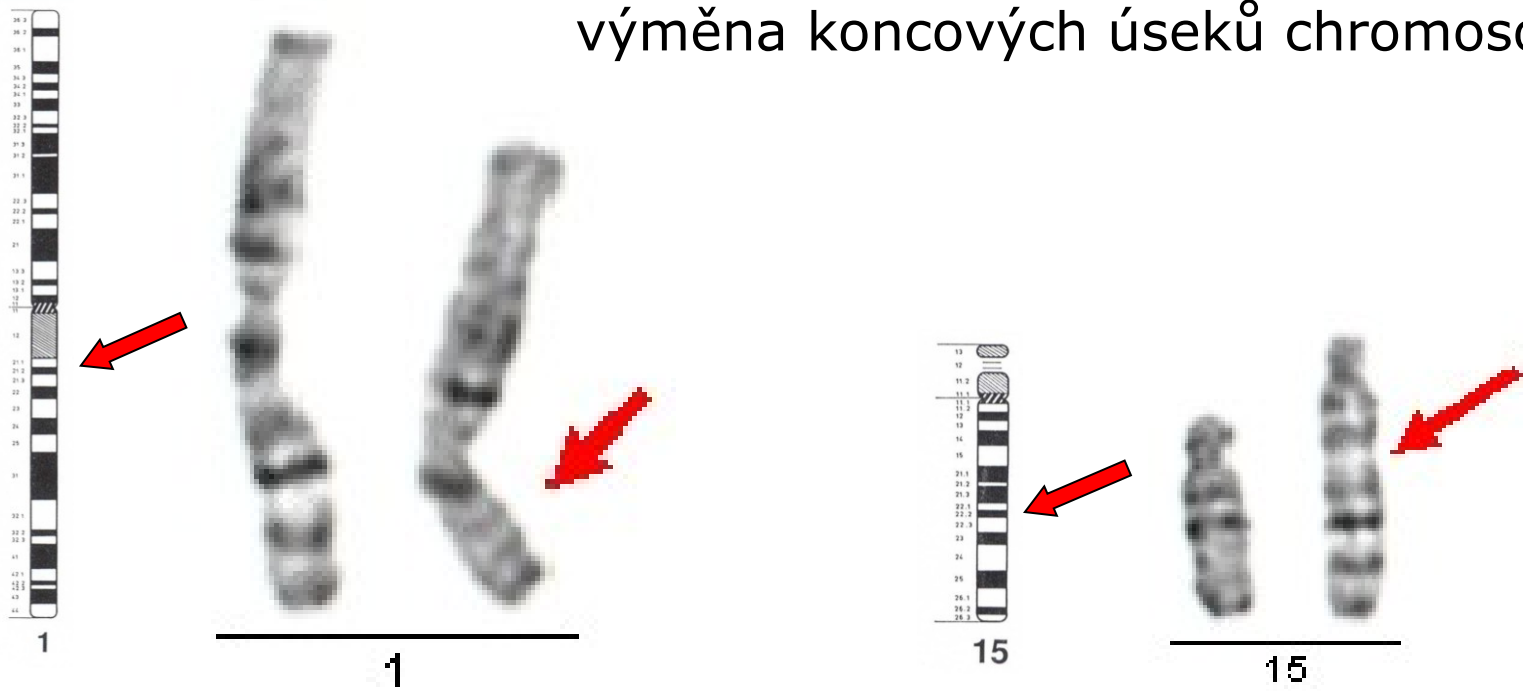
reciproké translokace
se vyskytují s frekvencí
přibližně 1:600 novorozenců

nosiči vrozených balancovaných přestaveb **většinou nemají žádné změny fenotypu**



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

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



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

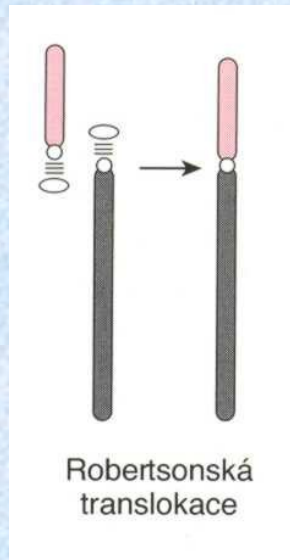


46,XX,t(1;15)(q21;q22)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

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

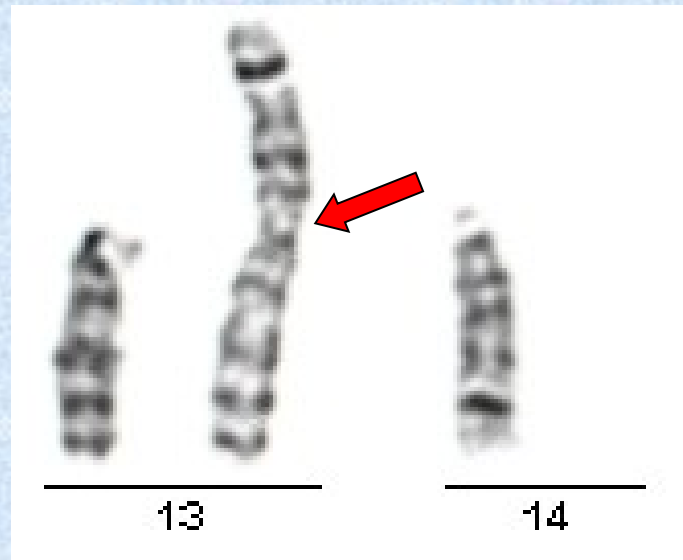


nosiči vrozených balancovaných přestaveb **většinou nemají žádné změny fenotypu**

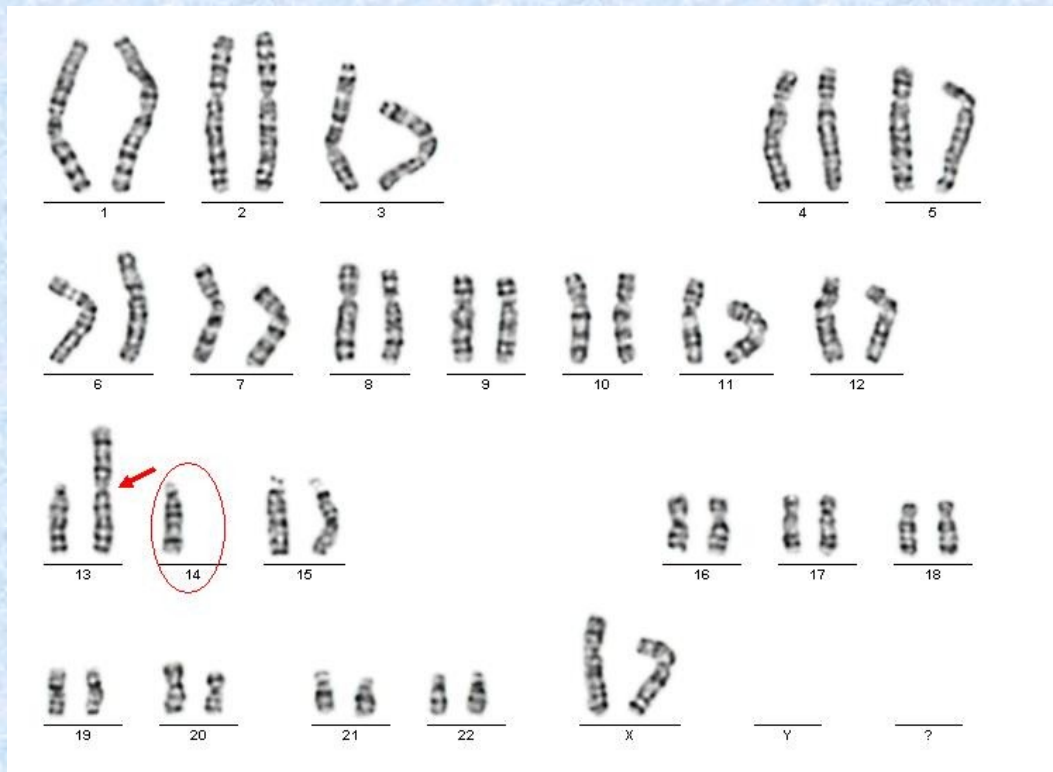


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

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



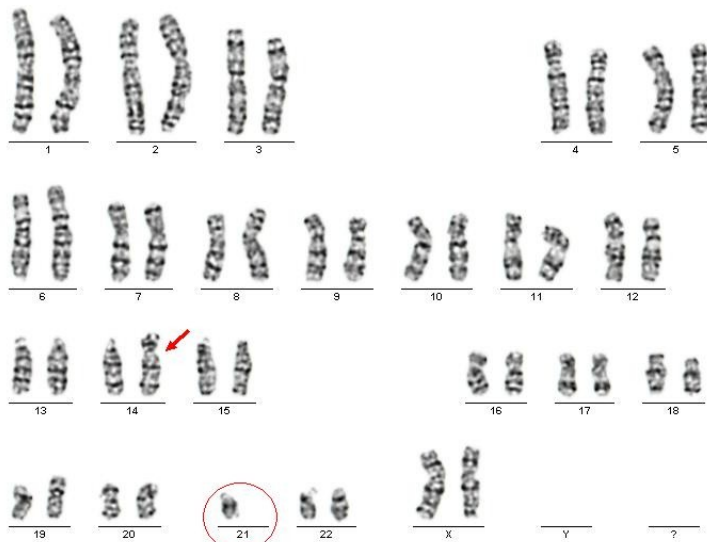
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby robertsonská translokace



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

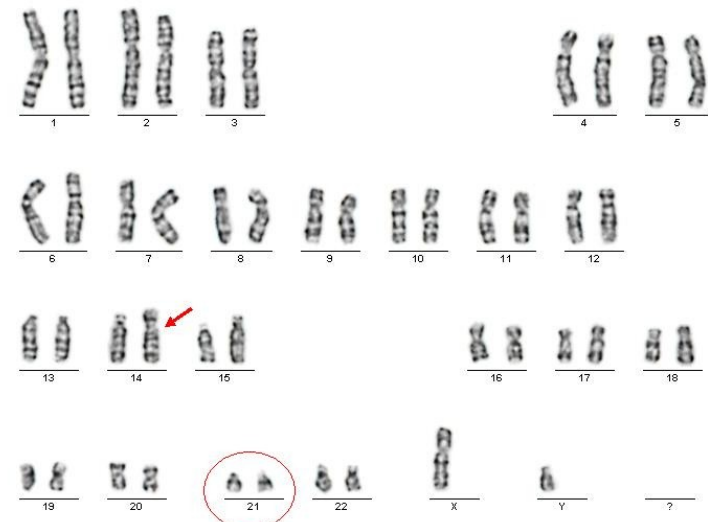


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby translokační forma Downova syndromu



rodič

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

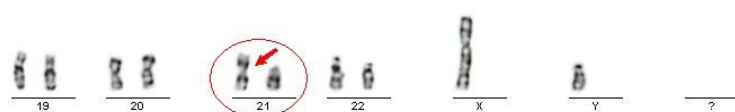
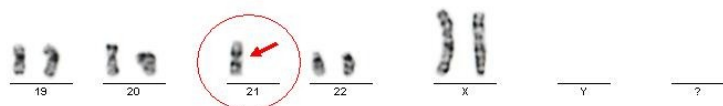
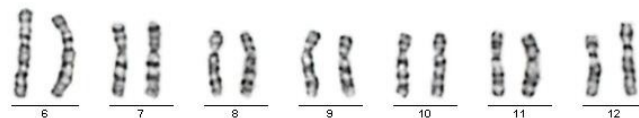
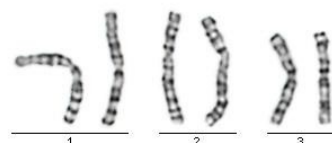
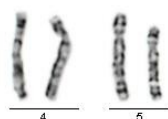
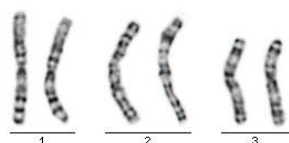


potomek

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



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



rodič

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

fenotyp normální

potomek

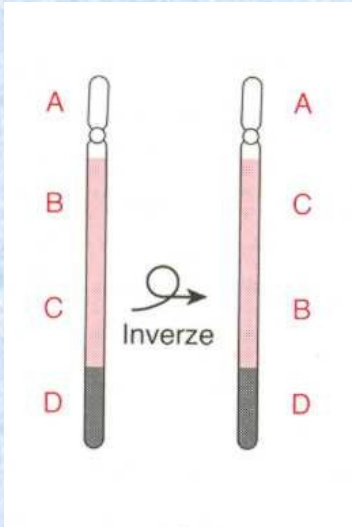
46,XY,+21,der(21;21)(q10;q10)

postižený

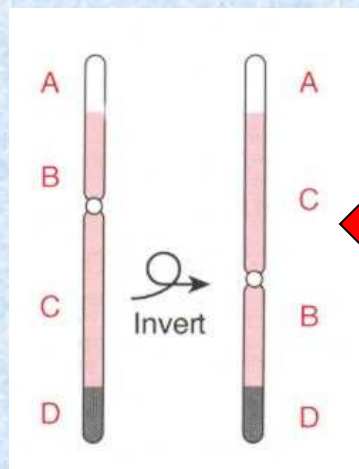


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

- **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)

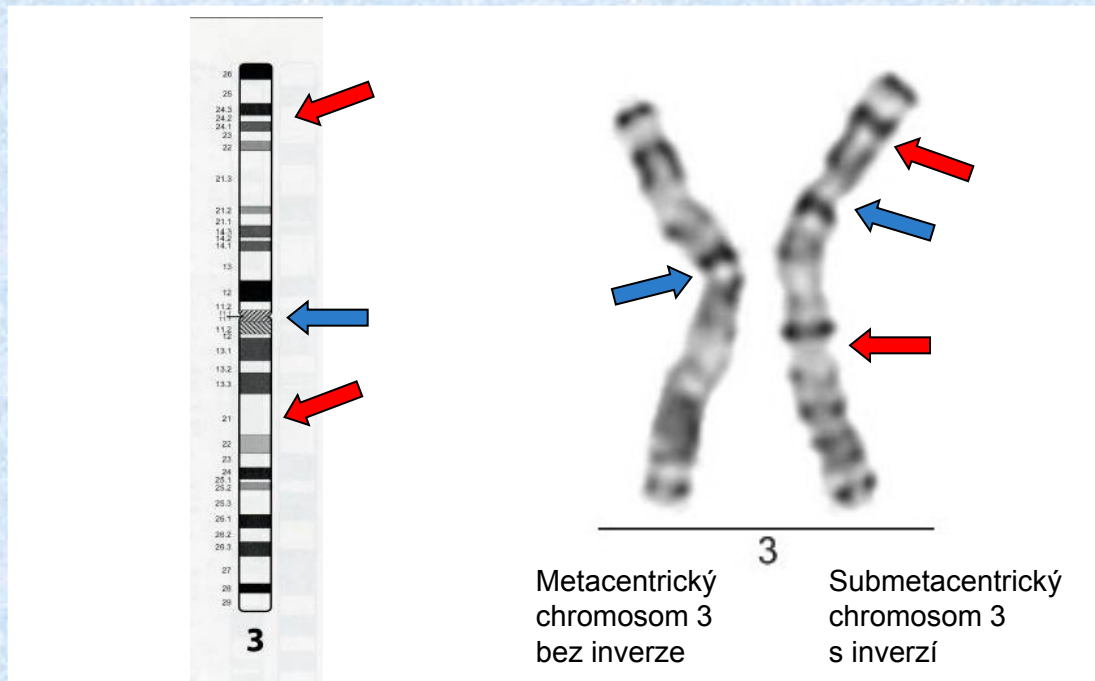


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

pericentrická inverze inv(3)

Poloha centromery
označena modrou
šipkou (díky inverzi
došlo ke změně její
polohy v rámci
chromosomu)

Místa zlomů označena
červenou šipkou



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

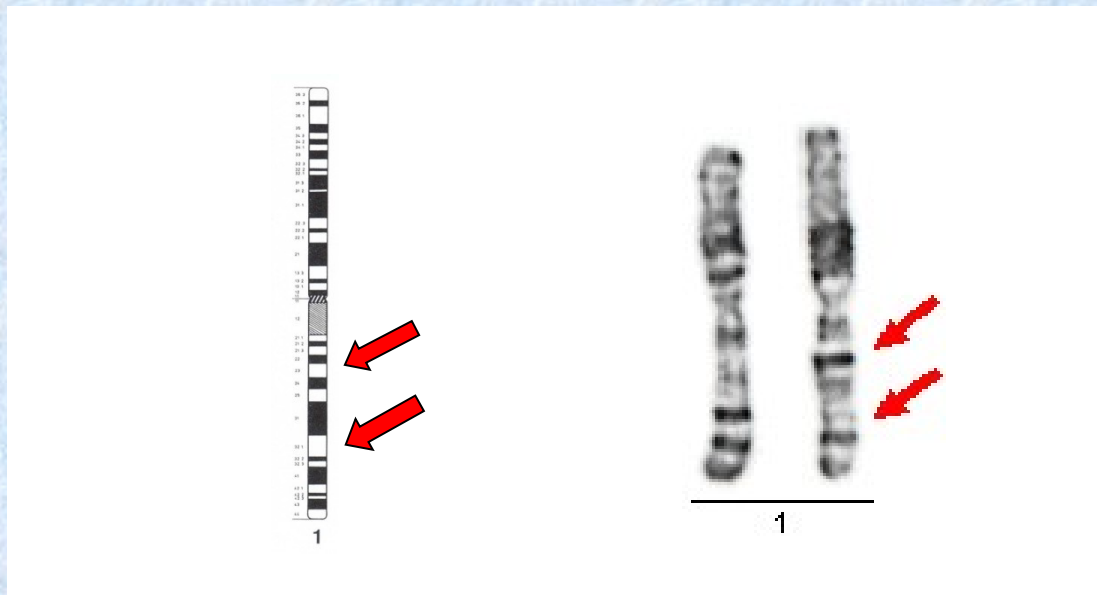


46,XX,inv(3)(p24.2?q21?)

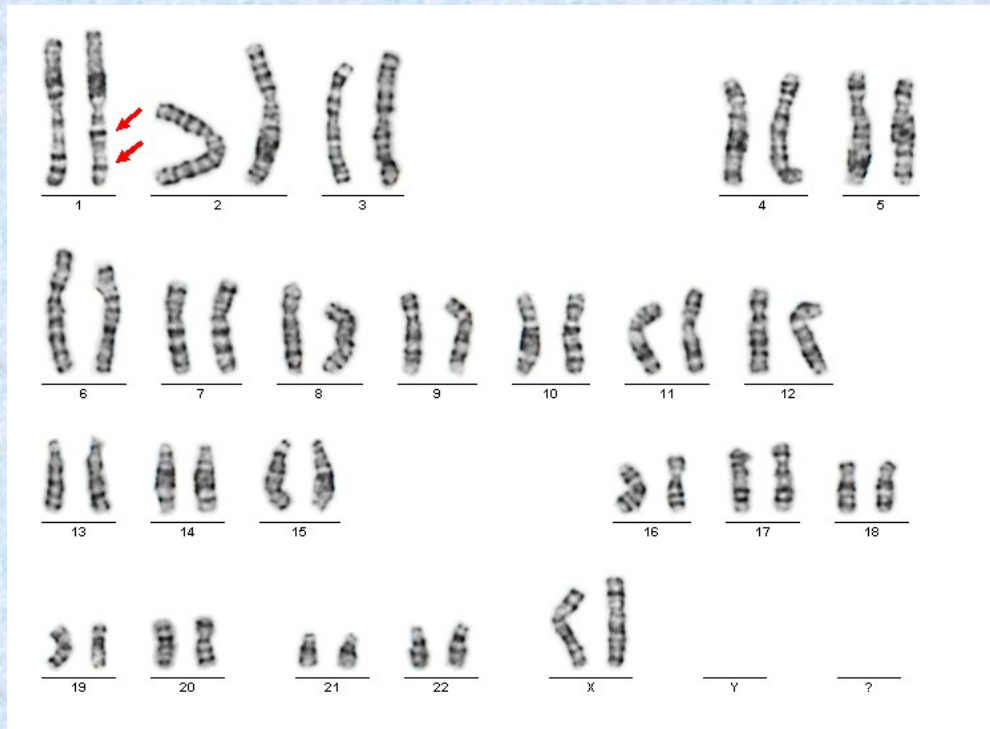


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

paracentrická inverze $\text{inv}(1)$



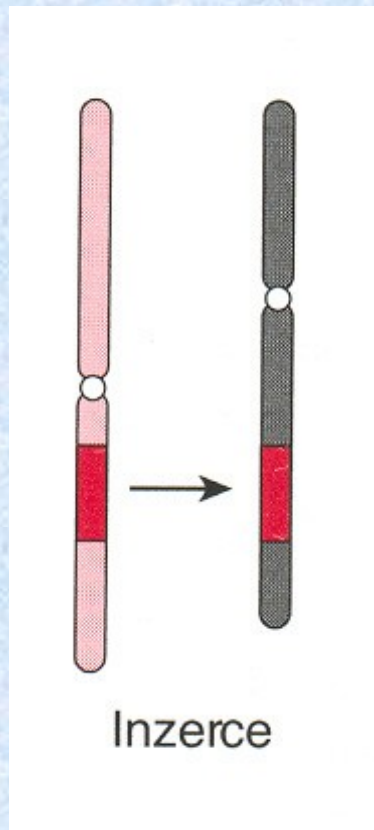
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby



46,XX,inv(1)(q21q32)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

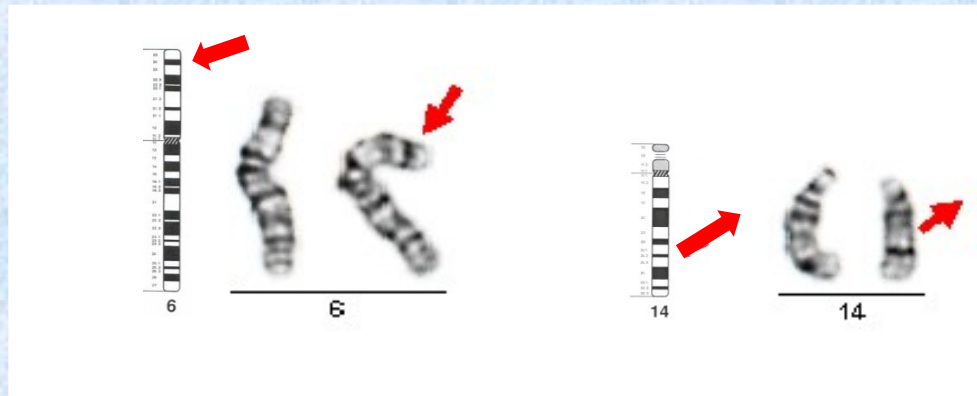


- **inzerce** – nerekipoký typ translokace
 - segment z jednoho chromosomu je odstraněn a vložen do jiného chromosomu buď ve své původní orientaci nebo opačné
 - k jejich vzniku jsou potřeba 3 body zlomu, 2 na jednom chromosomu a 1 na druhém
 - jsou poměrně vzácné (1:80000)
 - hrozí vznik nebalancovaných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



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby inzerce

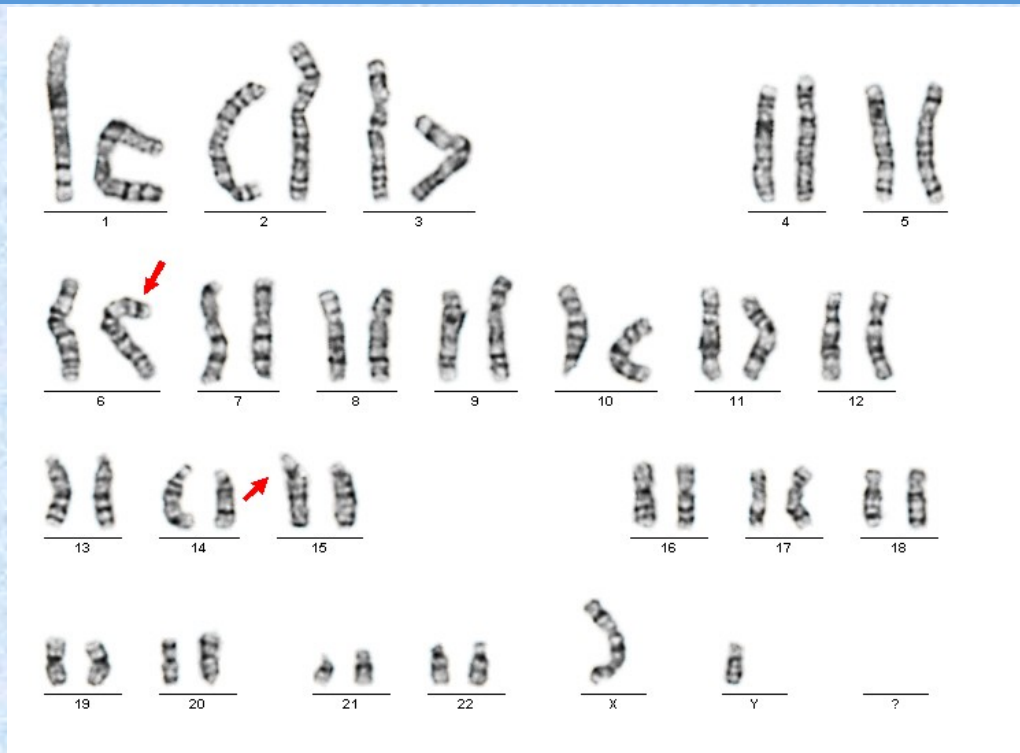
inzerce úseku chromosomu č. 14 do chromosomu č. 6



46,XY,ins(6;14)dn



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby inzerce



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

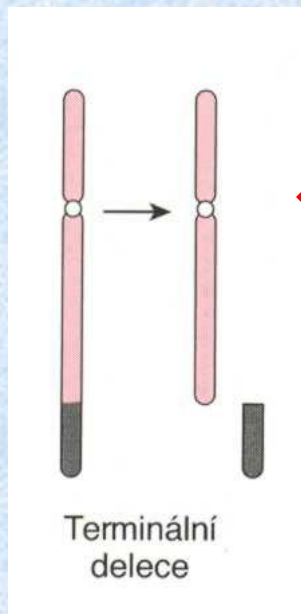


**VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ
ABNORMALITY (VCA)**
nebalancované chromosomové aberace



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (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

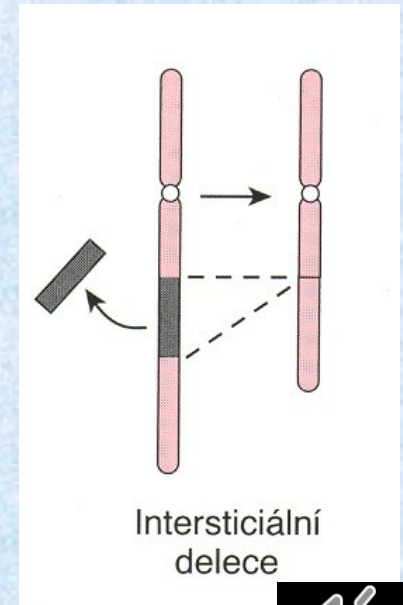


← terminální delece – vznik jednoho zlomu, ztráta koncového úseku chromosomu

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

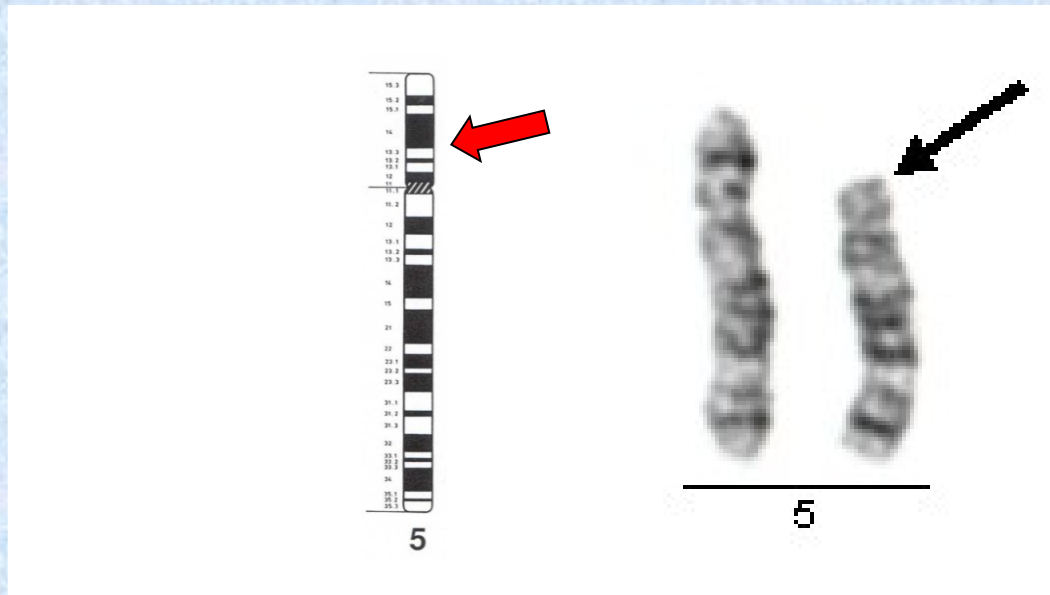


incidence cytogeneticky pozorovatelných delecí je asi 1:700 živě narozených dětí

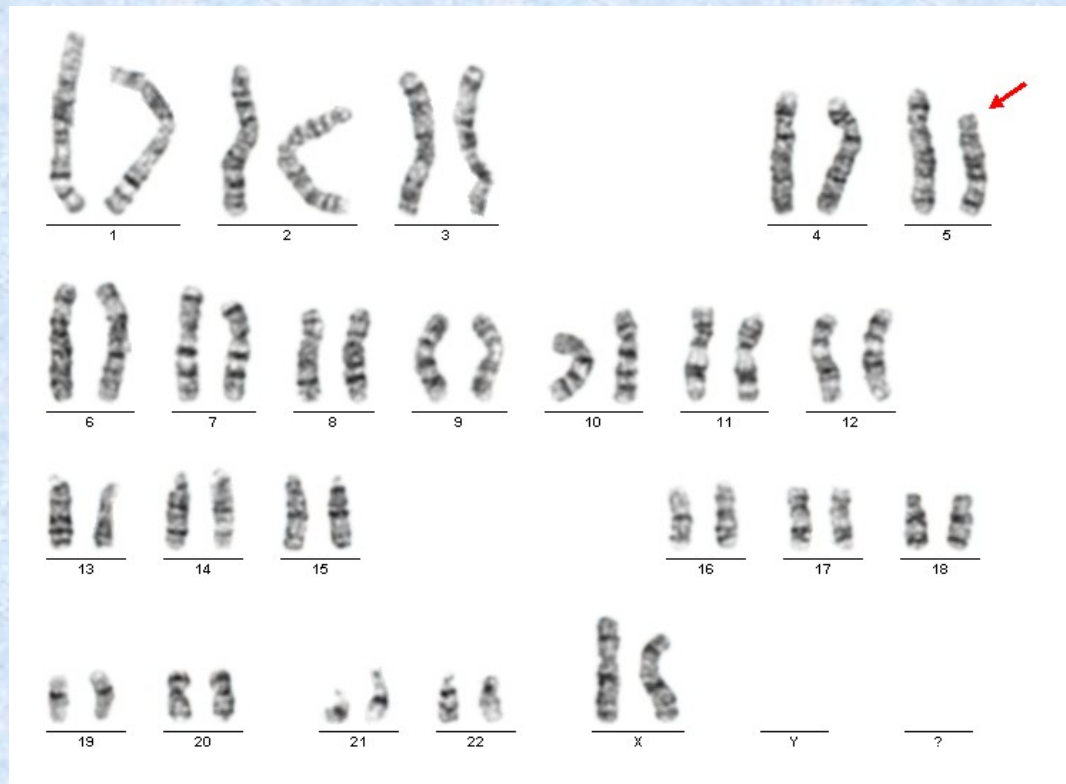


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY(VCA) strukturní přestavby

terminální delece del(5)(p14)
syndrom Cri du chat (syndrom kočičího křiku)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby delece



46,XX,del(5)(p14)

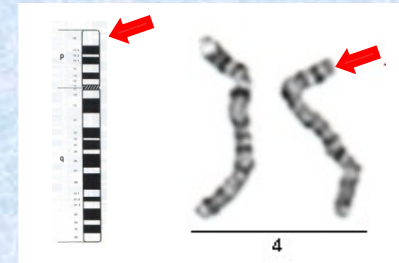


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby delece

další důležité deleční syndromy:

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

některé delece nemusejí být zařazeny do kategorie syndrom (málo častý výskyt)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby delece

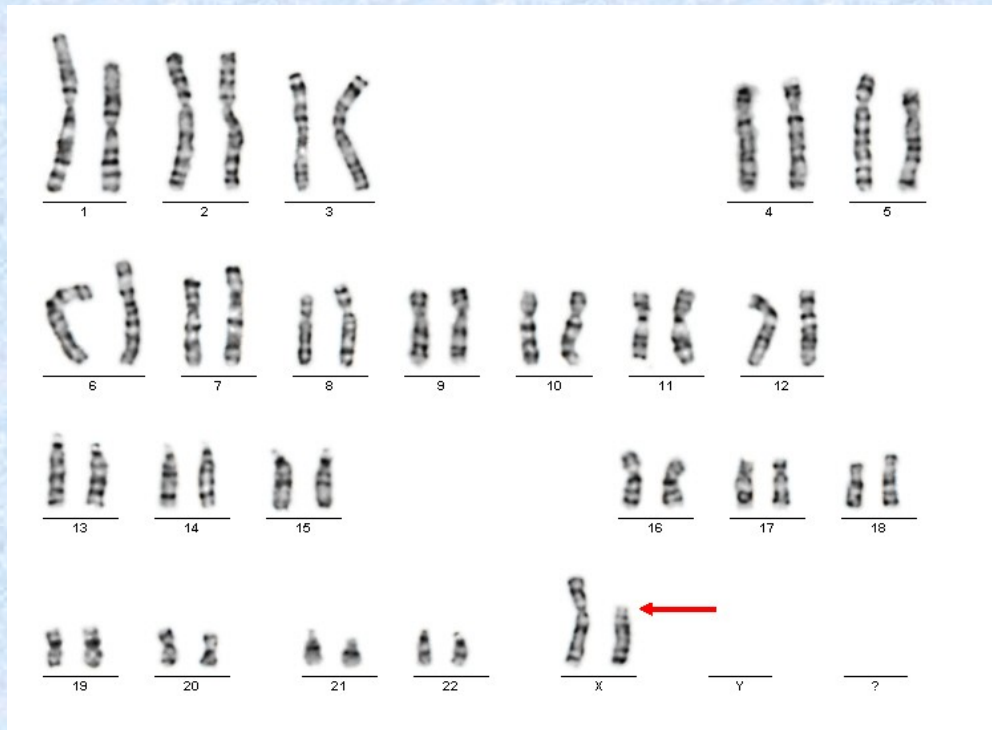
delece Y – mohou souviset se sterilitou u mužů



S mužskou neplodností souvisejí i velmi malé delece – mikrodelece oblastí AZF na Yq (pod rozlišovací schopností metod klasické cytogenetiky)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby delece



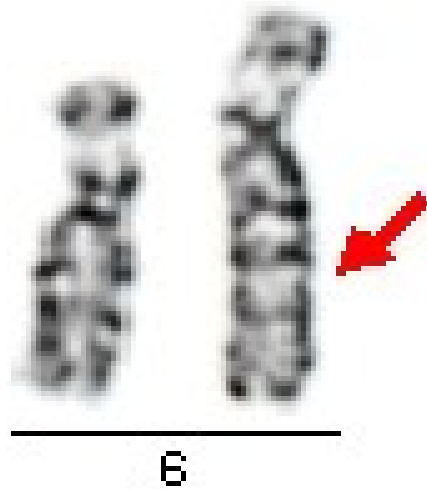
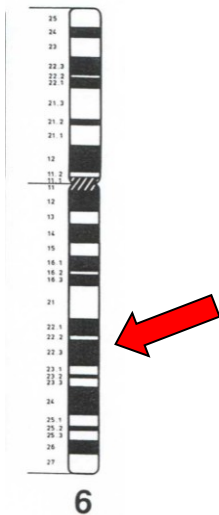
fenotyp podobný Turnerovu syndromu
(klíčový význam – chybění Xp)

46,X,del(X)(p?)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

- **duplikace** – nadbytečný chromosomový segment, který způsobuje vznik nebalancovaného karyotypu (**parciální trisomie**)
 - fenotyp pacientů bývá méně závažný než u delecí



**duplikace části chromosomu
dup(6)**



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby duplikace



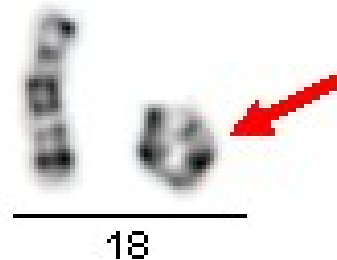
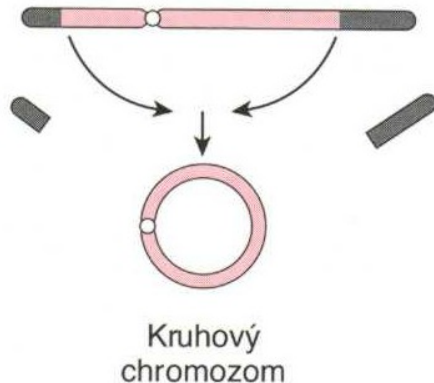
46,XX,dup(6)(q22q23)



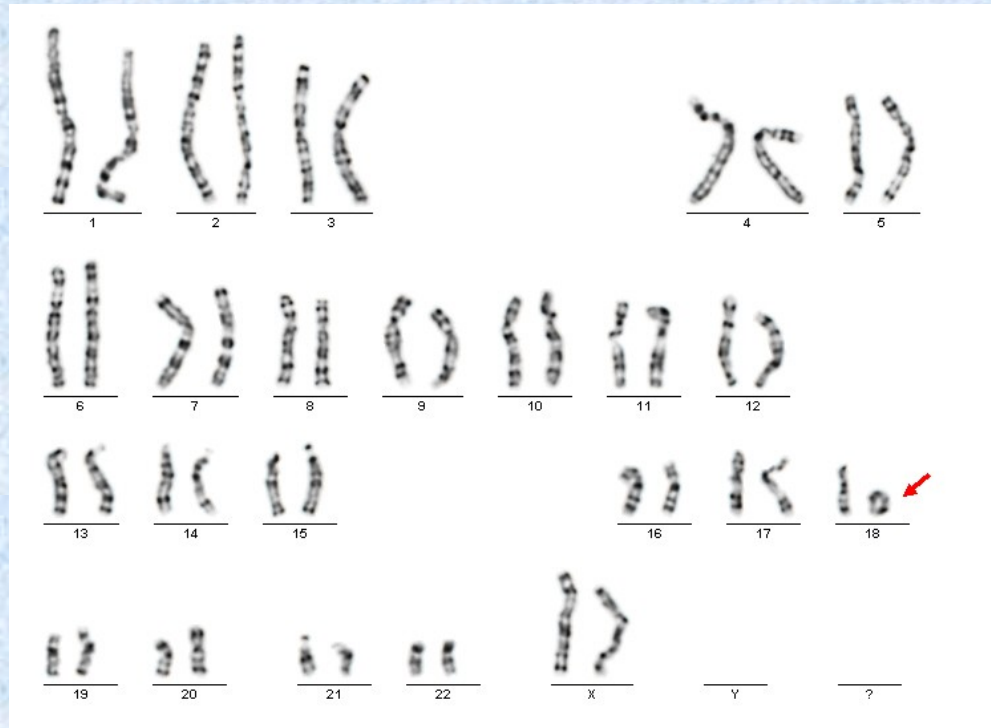
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby neobvyklé typy chromosomů

kruhové chromosomy (ring chromosomes)

- 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 ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby ring chromosom



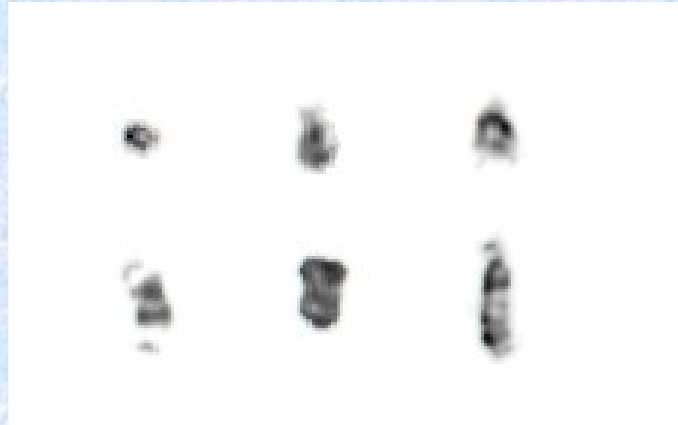
46,XX,r(18)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby neobvyklé typy chromosomů

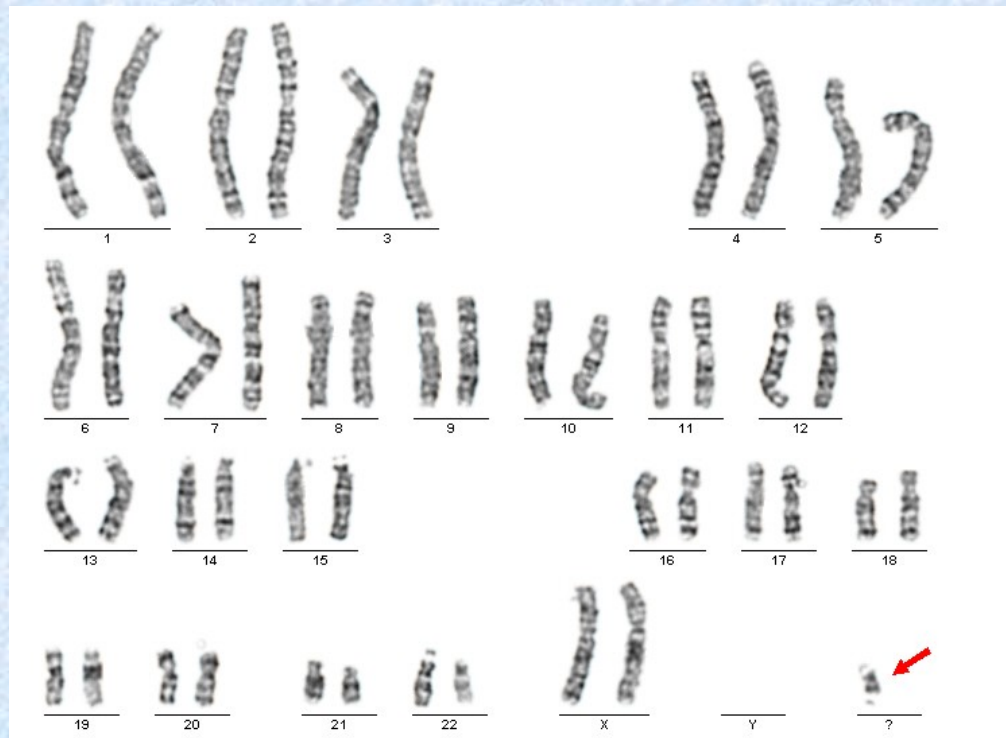
marker chromosomy

- malé chromosomy (s centromerou), často v mozaice, obtížně identifikovatelné (mohou být vrozené nebo kultivačního původu)
- marker chromosomy představují nadbytečný genetický materiál v karyotypu



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

strukturní přestavby
marker chromosom

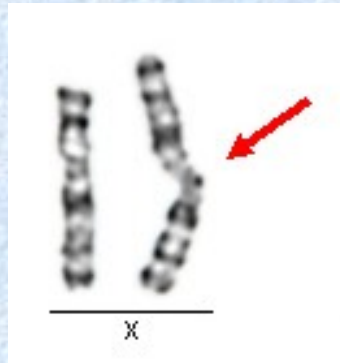


47,XX,+mar



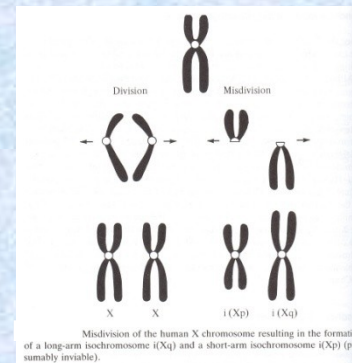
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby neobvyklé typy chromosomů

- **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



- výměna celého raménka



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby izochromosom



fenotyp podobný Turnerovu syndromu
(klíčový význam – chybění X(p))

46,X,i(X)(q10)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) nebalancovaný genetický materiál u pacienta

1

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

nebalancovaný genetický materiál je možné zdědit



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

strukturní změny

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



rodě

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



potomek

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



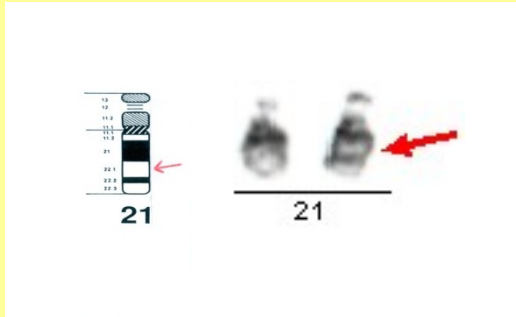
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

strukturní změny

- např. translokace u rodiče - derivovaný chromosom u potomka
vztah mezi balancovaným karyotypem a zděděnou formou nebalancovaného karyotypu

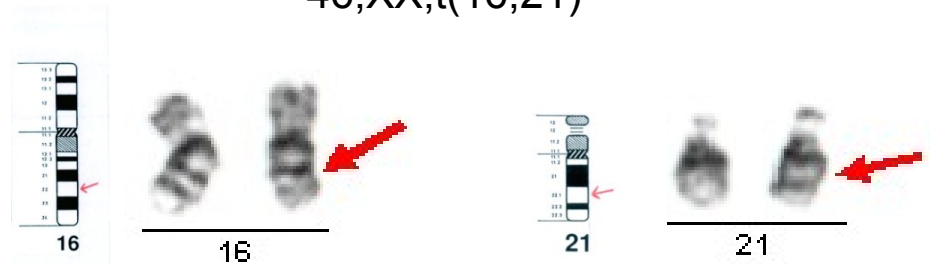
nebalancovaný karyotyp (parciální monosomie jednoho a parciální trisomie druhého chromosomu) – potomek rodiče – nosiče balancované translokace

**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



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

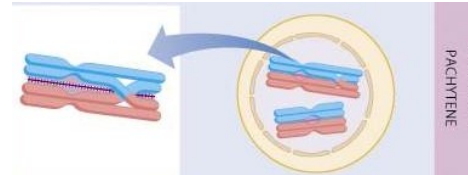
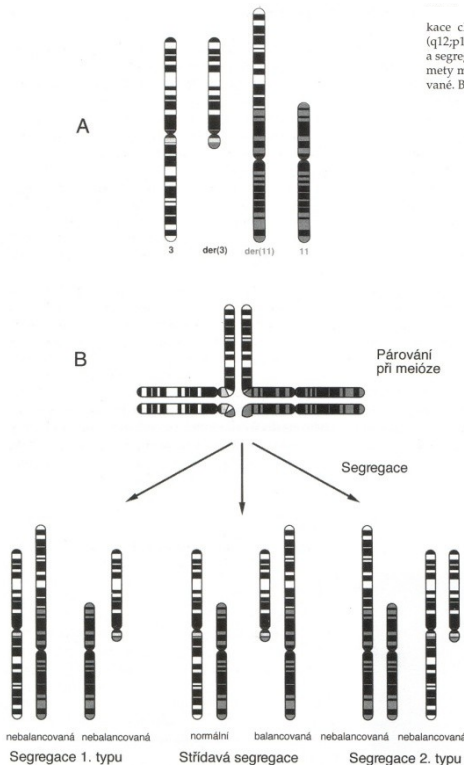
**strukturní změny – vztah mezi balancovanou
a zděděnou formou nebalancované přestavby**
– přenos na potomky
- reciproká translokace, inverze

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

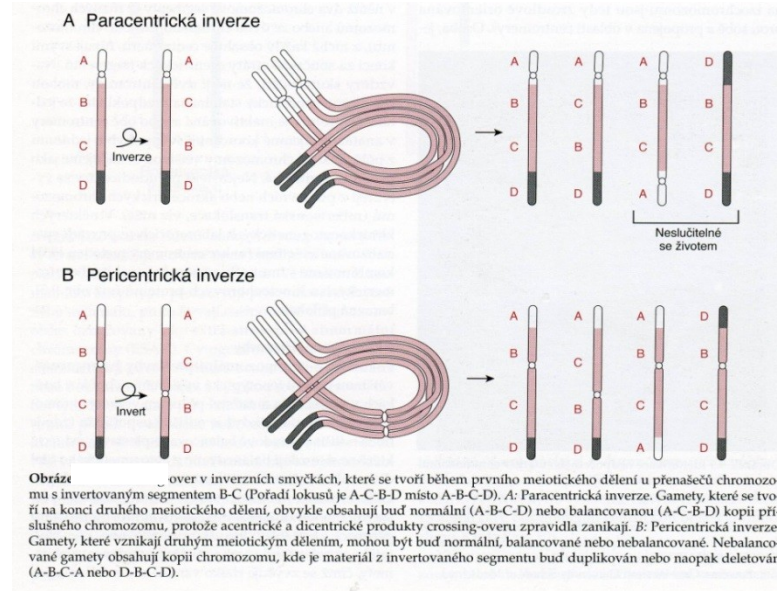


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby translokace a inverze

Schéma balancované translokace chromozomů 3 a 11, konkrétně t(3;11)(q12;p15.5). B: Tvorba kvadrivalentu při meióze a segregace 2:2 u přenašeče t(3;11). Výsledné gamety mohou být balancované nebo nebalancované. Blíže viz text.



Spárované párové chromosomy bez inverze (profáze meiózy I)



Spárované párové chromosomy - jeden nese inverzi (profáze meiózy I)

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



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) nebalancovaný genetický materiál u pacienta

2

nebalancovaný genetický materiál – vznik de novo



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (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



PORUCHY POHLAVNÍHO VÝVOJE (DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT – DSD)

- Odhad frekvence výskytu všech anomálií pohlavního vývoje je 1:4500 živě narozených dětí.
- Poruchy pohlavního vývoje definujeme jako komplexní vrozené vady, kde chromosomové, gonadální a anatomické pohlaví není ve vzájemném souladu. Problematika je široká, zahrnuje poruchy na úrovni genů, které hrají roli ve vývoji ovaríí a testes (SRY, NR0B1, SOX3, SOX9, NR5A1, WNT4, AR, CYP21A2), na úrovni karyotypu můžeme detekovat nesoulad chromosomového a fenotypového pohlaví.

Cytogenetické nálezy v souvislosti s DSD:

1) konstituční karyotyp jedince není v souladu s fenotypovým pohlavím jedince –

46,XY – 1) zdánlivě normální ženský fenotyp (kratší pochva, chybí děloha a vejcovody, varlata v páni), mužský karyotyp, identifikují se jako ženy

2) varlata a nekompletně maskulinizovaný nebo ženský genitál

46,XX – 1) mužský fenotyp (menší varlata, gynekomastie, infertilita, u některých hypospadie, kryptorchismus), ženský karyotyp, identifikují se jako muži

2) obojetné gonády

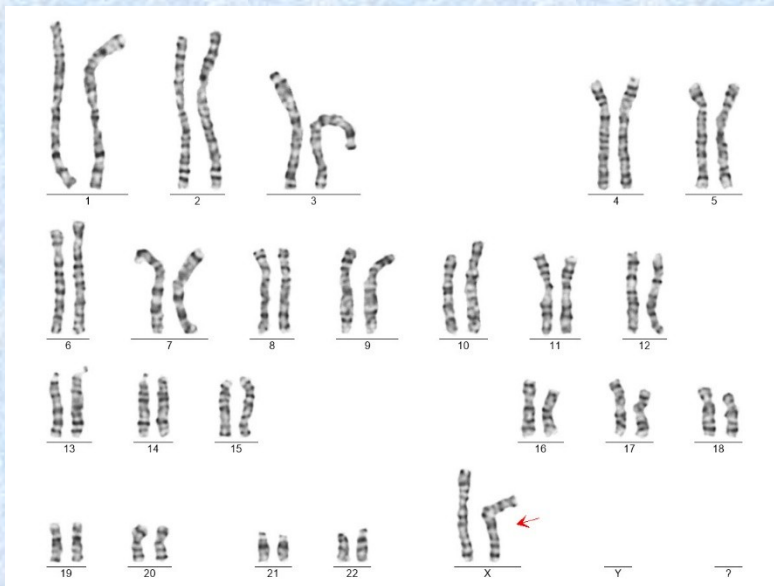
3) vaječníky, ale neurčitý nebo mužský genitál

2) v konstitučním karyotypu jedince je detekována chromosomová abnormalita pohlavních chromosomů - sex chromosome DSDs:

- karyotyp 45,X (ztráta germinálních buněk, degenerace oocytů, ovariální dysgeneze)
- karyotyp 47,XXY (selhání vývoje pohlavních buněk – azoospermie, infertilita)
- 45,X/46,XY – smíšená gonadální dysgeneze



Nesoulad mezi typem pohlavních chromosomů v karyotypu a pohlavím pacienta



46,XX u pacienta s mužským fenotypem



46,XY u pacienta s ženským fenotypem



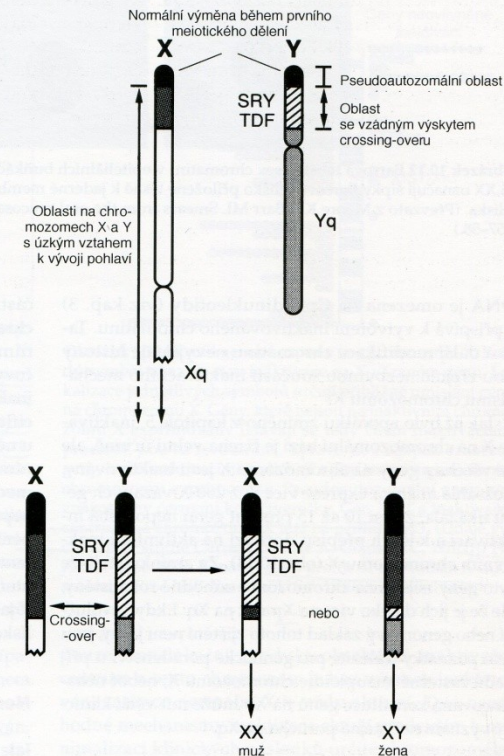
46,XX u jedinců s mužským fenotypem

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)

Fenotyp: normální mužský fenotyp, malý vzrůst, malá testes, gynekomastie, sterilita související s azoospermií. Cítí se být muži.

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 chromosom X. Oplození spermií obsahující takto pozměněný chromosom 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,XY u jedinců s ženským fenotypem (+ další fenotypové varianty)

Syndrom androgenní insensitivity (AIS) (dříve Syndrom testikulární feminizace)

Nejčastější mužský pseudohermafroditismus. Jedinec s tímto syndromem má **mužský karyotyp**, oboustranně založená varlata, ale organismu chybí androgenní receptory (AR). Příčinou receptorového deficitu je porucha genu AR, lokalizovaného na chromosomu X v pozici Xq11-12. Dosud bylo popsáno více než 1000 mutací AR genu. Mutace způsobí neschopnost cílové tkáně odpovědět úplně nebo částečně na androgenní podnět. Dochází k narušení sexuálního vývoje, klinický obraz je velmi variabilní, od fenotypických žen až po téměř normální muže s nedostatečnou virilizací a infertilitou.

Syndrom úplné (kompletní) androgenní insensitivity (CAIS) – zevní genitál ženský, krátká, slepě zakončená vagina, karyotyp mužský, infertilita, cítí se být ženami

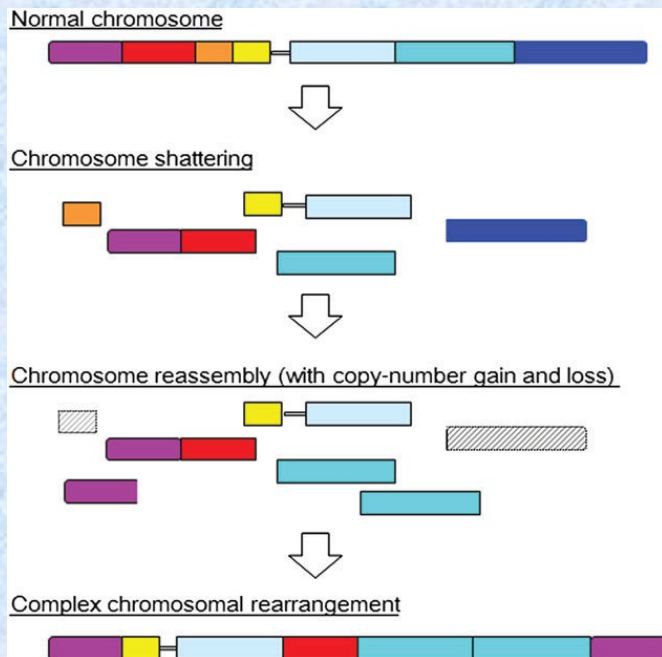
Pacientky jsou vyšetřovány pro primární amenoreu, výjimečně pro potíže při pohlavním styku. Jsou přítomna varlata v pánevní dutině, tříselném kanálu nebo velkých labiích. Hrozí malignizace varlat, riziko vzrůstá v pubertě. Odstranění gonád je indikováno co nejdříve po stanovení diagnózy.

Syndrom částečné (parciální) androgenní insensitivity (PAIS) – různě vyjádřený obojetný zevní genitál, karyotyp mužský

Syndrom mírné (mild) androgenní insensitivity (MAIS) – fenotyp mužský, hypospadie, gynekomastie, infertilita



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) komplexní chromosomové přestavby - chromothripsis



Komplexní chromosomové přestavby jsou klasicky definovány jako strukturální přestavby zahrnující více než 3 místa zlomů na více než dvou chromosomech. Avšak přestavby zahrnující pouze jediný chromosom mohou být také vysoce „komplexní“.

Dosud se věřilo, že komplexní chromosomové přestavby jsou výsledkem postupné akumulace poškození DNA. Současné studie však ukazují, že takové přestavby mohou vznikat během jedné katastrofické buněčné události. Tato událost pojmenovaná jako chromothripsis, chromoanasythesis a chromoanagenesis byla poprvé zdokumentována v nádorovém genomu a následně pozorována i v zárodečných liniích. De novo chromothripsis v zárodečných liniích má nejčastěji paternální původ.

Chromothripsis – komplexní přestavba postihující jeden nebo více chromosomů během jedné katastrofické události. Vznikají četné chromosomové zlomy, následně dojde k opětovnému náhodnému sestavení chromosomových fragmentů. Může docházet ke ztrátám či zisku genetického materiálu a ke vzniku inverzí nebo translokací.

Komplexní přestavby autosomů v zárodečných liniích často vedou k opoždění vývoje a projevu dysmorfických rysů, přestavby chromosomu X jsou obvykle asociovány s relativně mírnou klinickou manifestací.

Jednorázová katastrofická buněčná událost, která tvoří základ komplexních genomových přestaveb v zárodečných liniích.
(Fukami M. et.al. Catastrophic cellular events leading to complex chromosomal rearrangements in the germline Clin Genet 2017; 91: 653–660)



Kontakt pro dotazy: Navarikova.Marta@fnbrno.cz