

# 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**

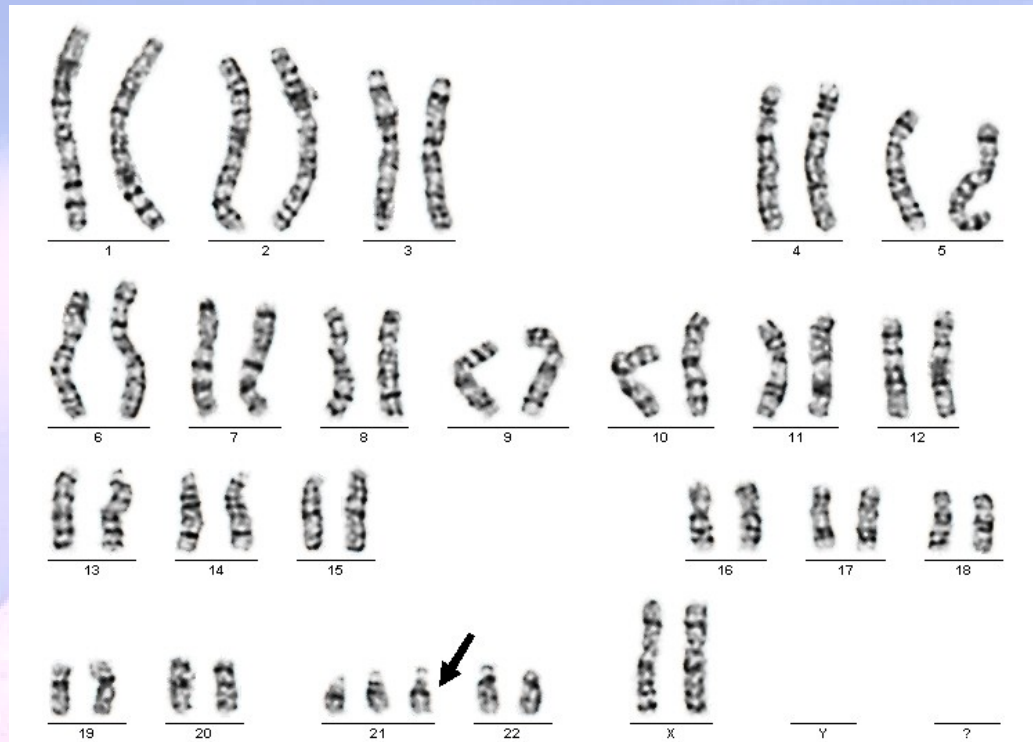
- tento stav je vždy spojen s poruchou fyzického nebo mentálního vývoje

# 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





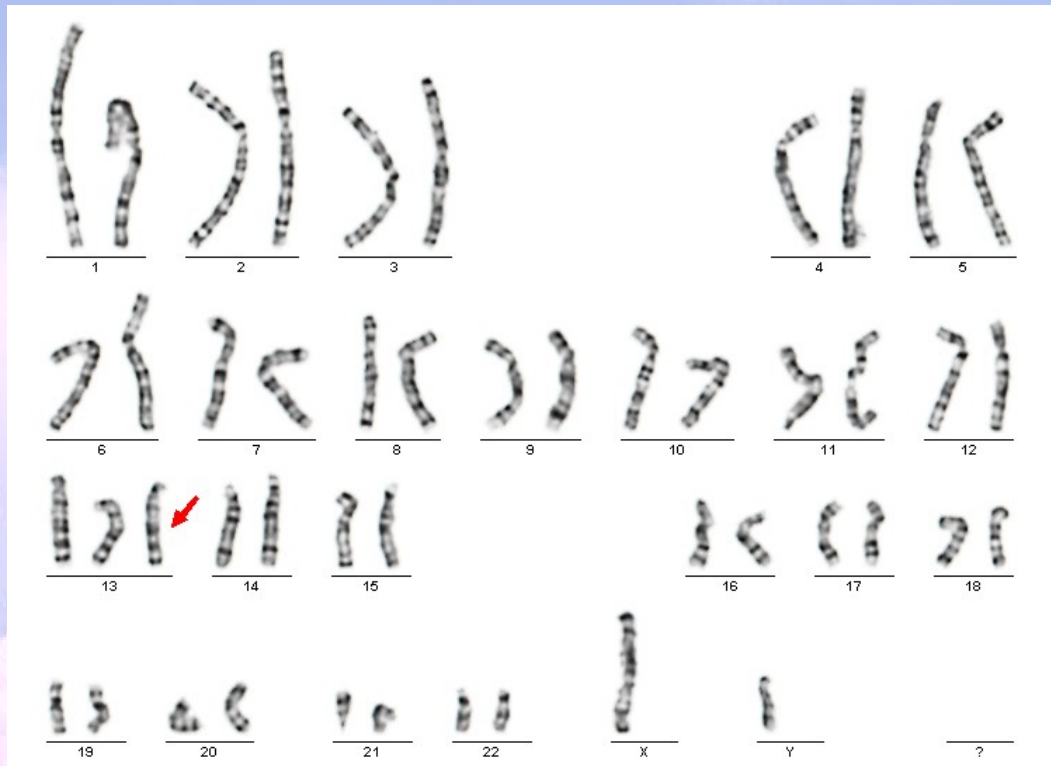
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů Edwardsův syndrom

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)

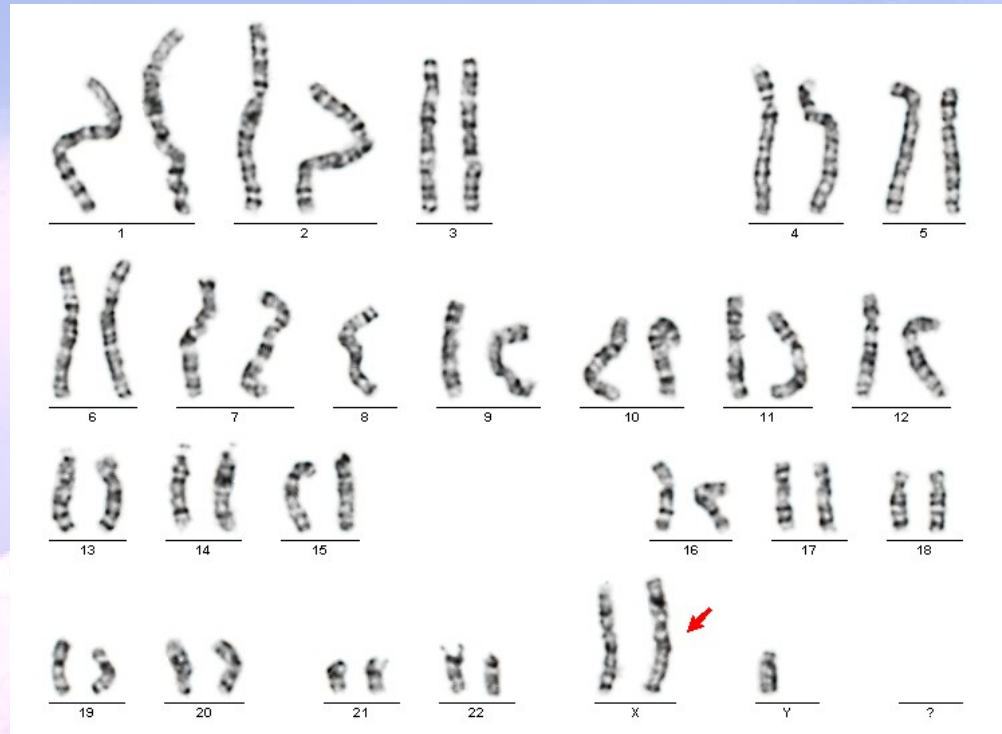
abnormality počtu autosomů  
syndrom Warkany

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



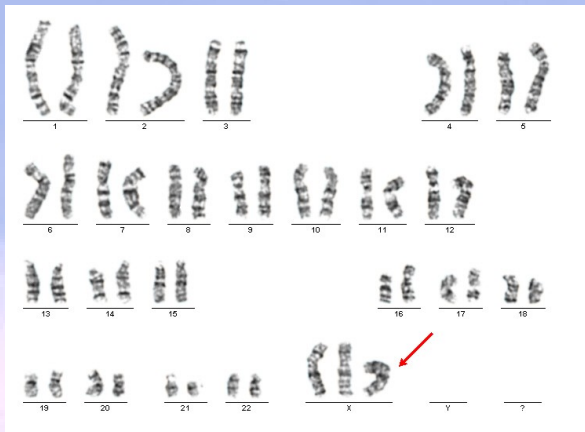
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu gonosomů Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom 47,XXY

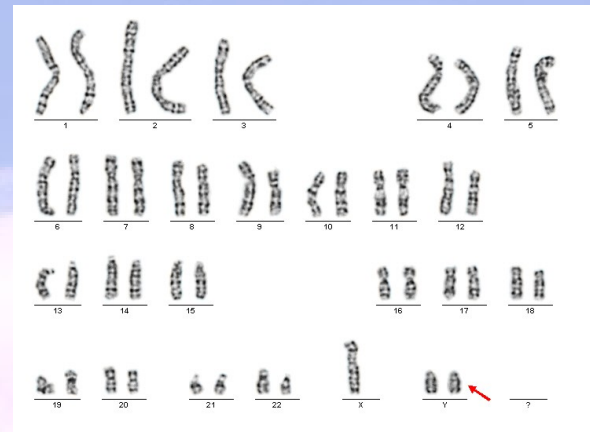


# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu gonosomů méně časté nálezy

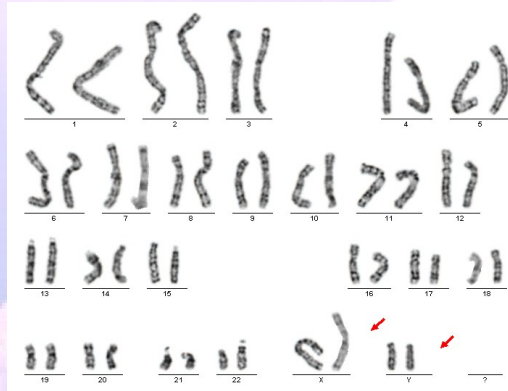
47,XXX



47,XYY



48,XXYY



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

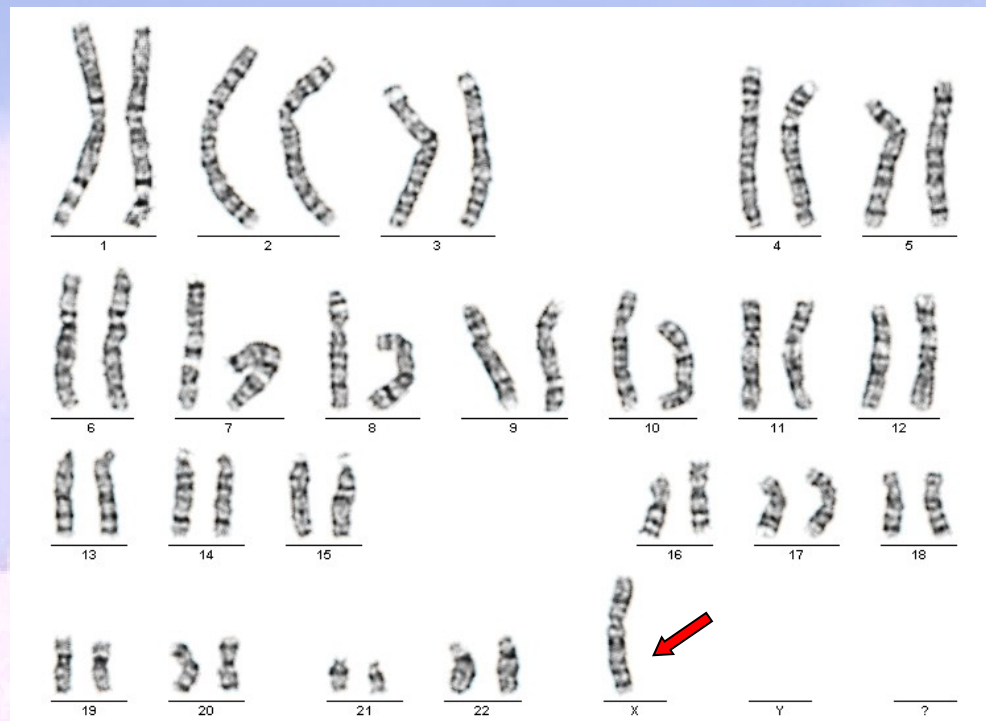
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu chromosomů aneuploidie

- **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



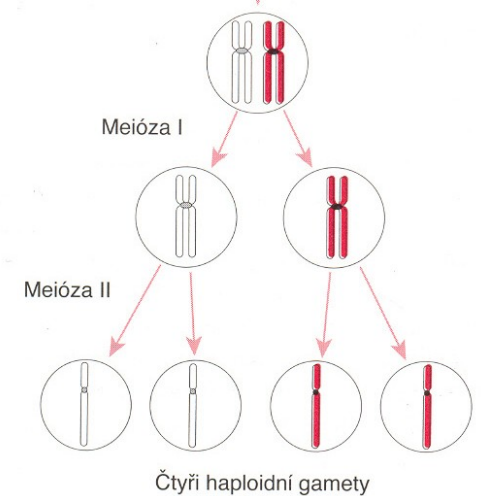
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# MEIÓZA

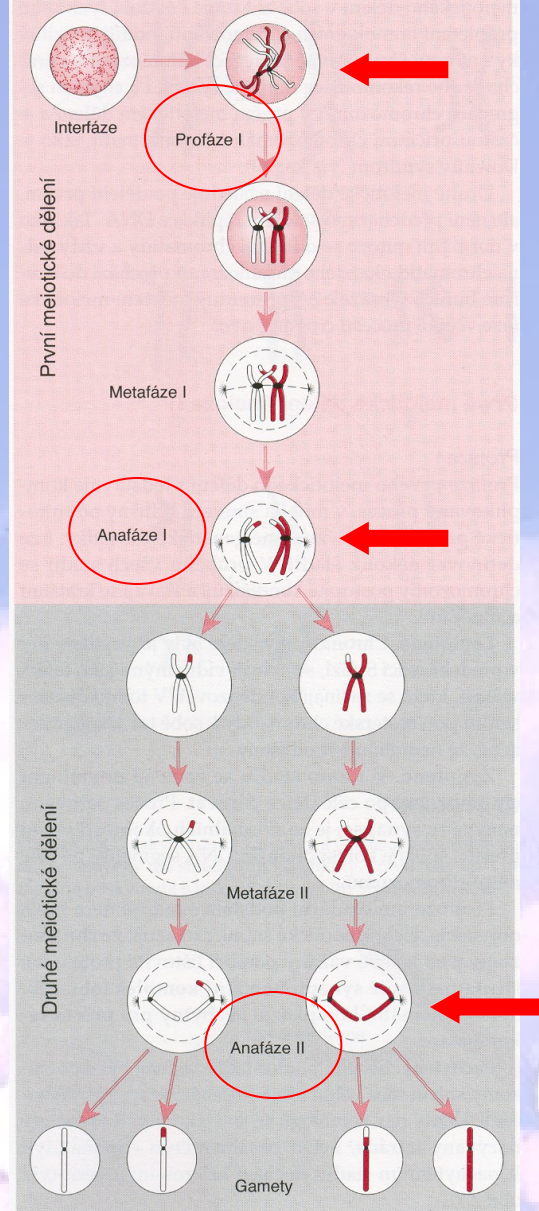
- typ buněčného dělení, při kterém z diploidních zárodečných buněk (primárních oocytů a primárních spermatocytů) vznikají haploidní gamety

**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

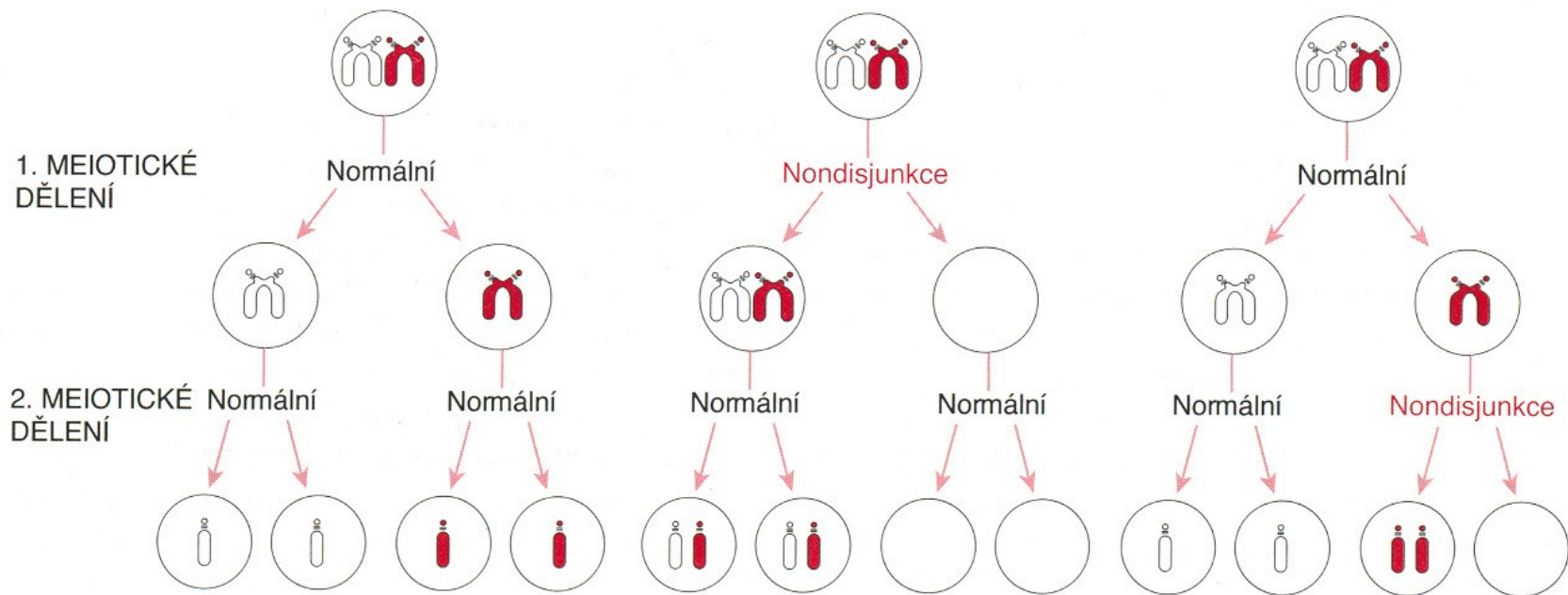


Obrázek 2.7 Schematické znázornění meiotického dělení a jeho důsledků. Je ukázán jeden chromozomální pár a jeden crossing-over vedoucí k produkci čtyř odlišných gamet.

# 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



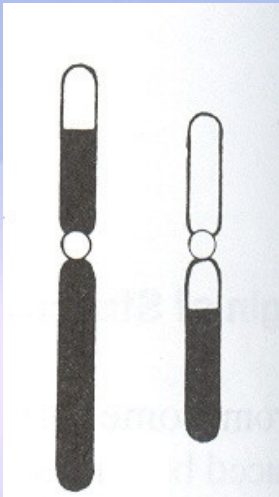
**Obrázek 9.7** Odlišné důsledky nondisjunkce v prvním (uprostřed) a druhém meiotickém dělení (vpravo) ve srovnání s normálním rozchodem chromozomů (vlevo). Jestliže k poruše dojde v prvním meiotickém dělení, gamety buď obsahují oba chromozomy 21 nebo v nich chromozom 21 zcela chybí. Pokud se nondisjunkce 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

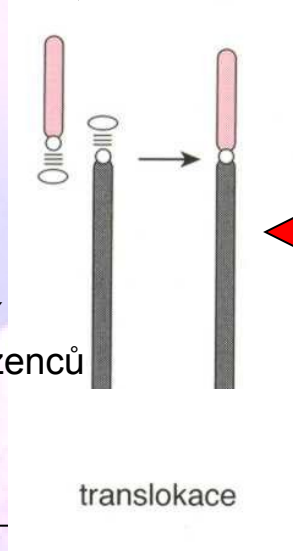


reciproké translokace se vyskytují s frekvencí přibližně 1:600 novorozenců



**reciproké translokace** –

výměny chromosomových segmentů mezi dvěma, zpravidla nehomologními, chromosomy



translokace

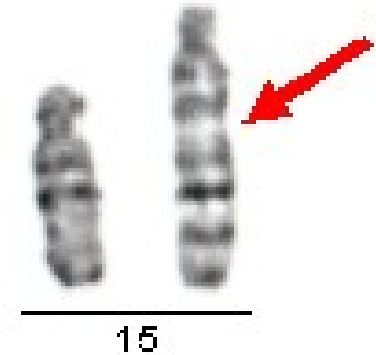
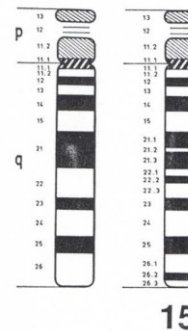
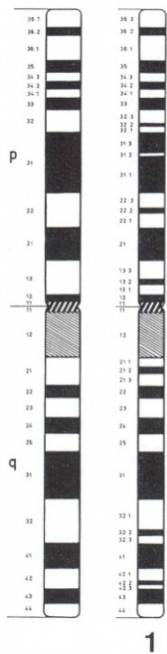


**robertsonovské translokace** –

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





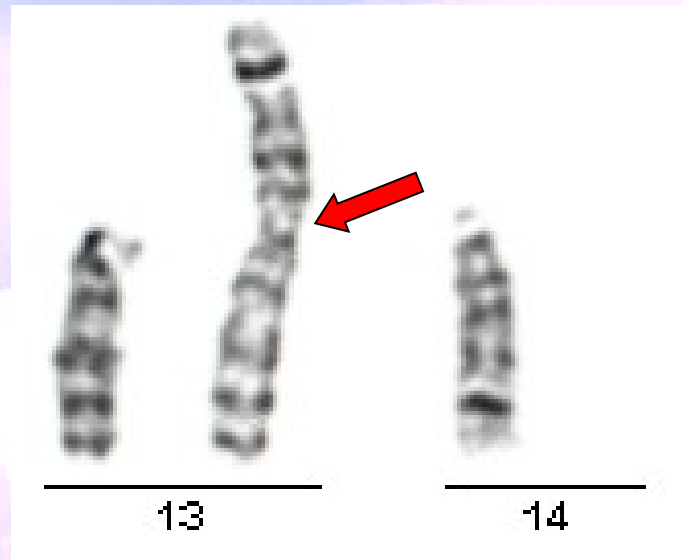
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby reciproká translokace t(1;15)



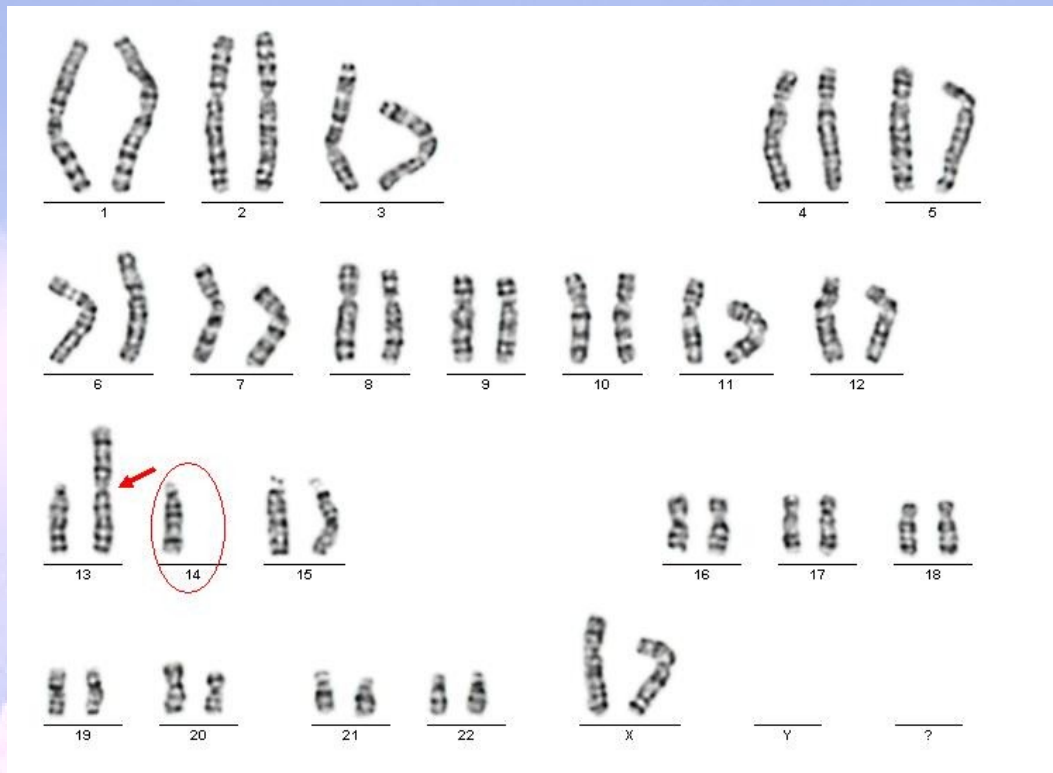
**46,XX,t(1;15)(q12;q22)**

# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby translokace

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

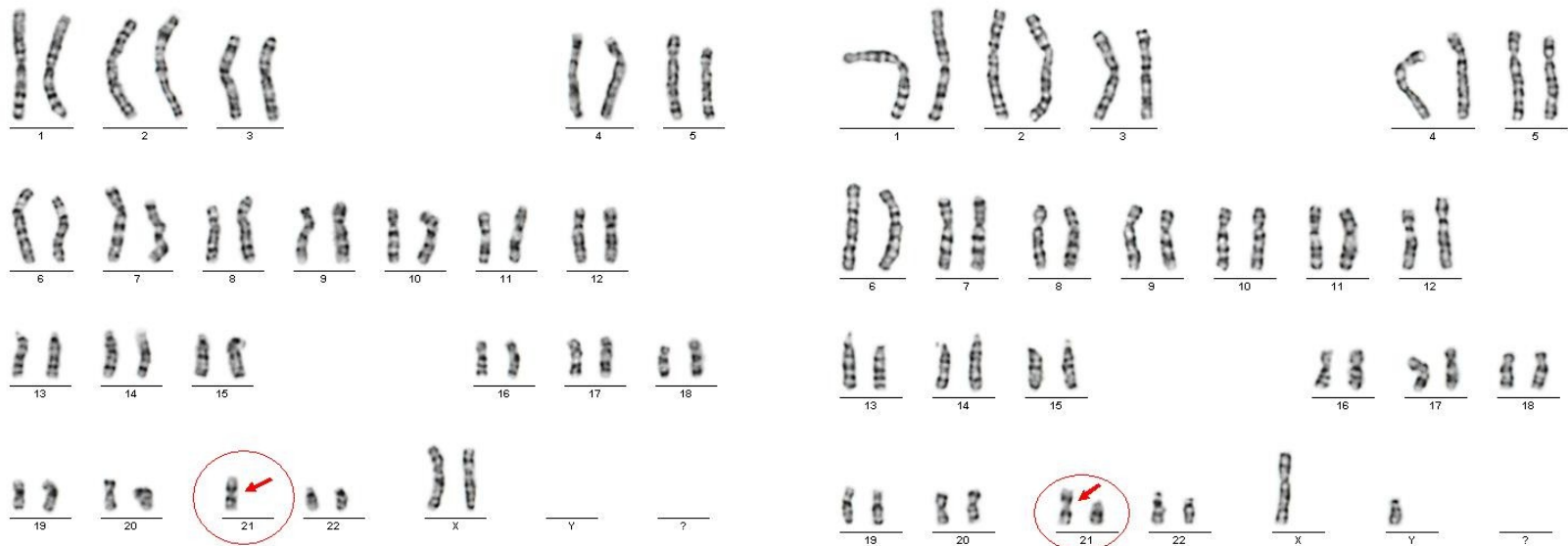


# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby robertsonovská translokace



**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)**

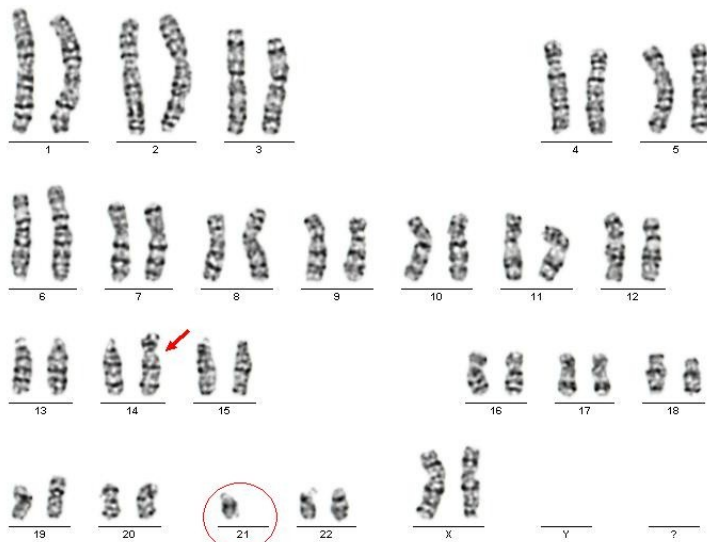
fenotyp normální

potomek

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

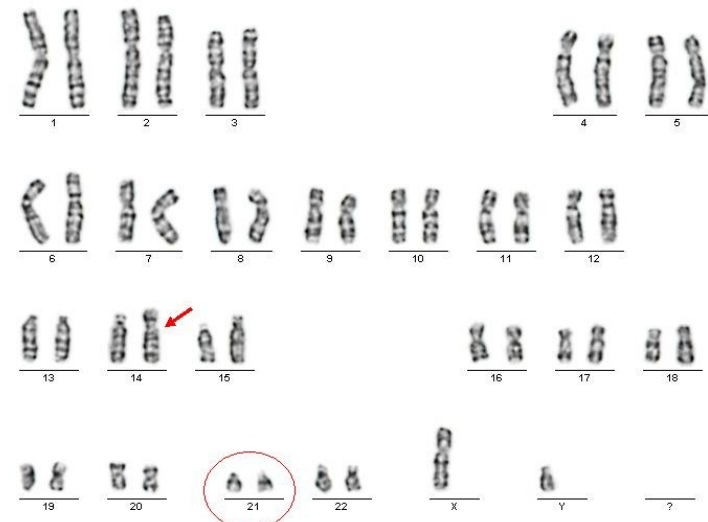
postižený

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



rodič

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

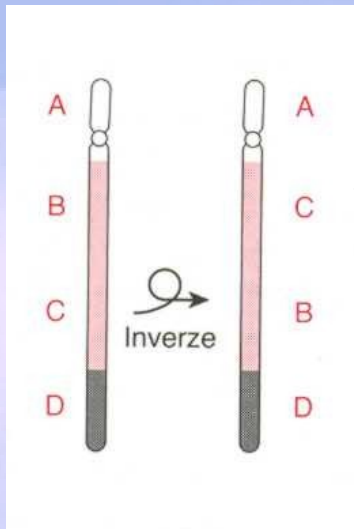


potomek

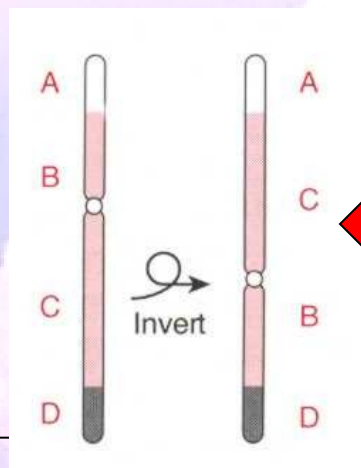
**46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21**

# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inverze

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



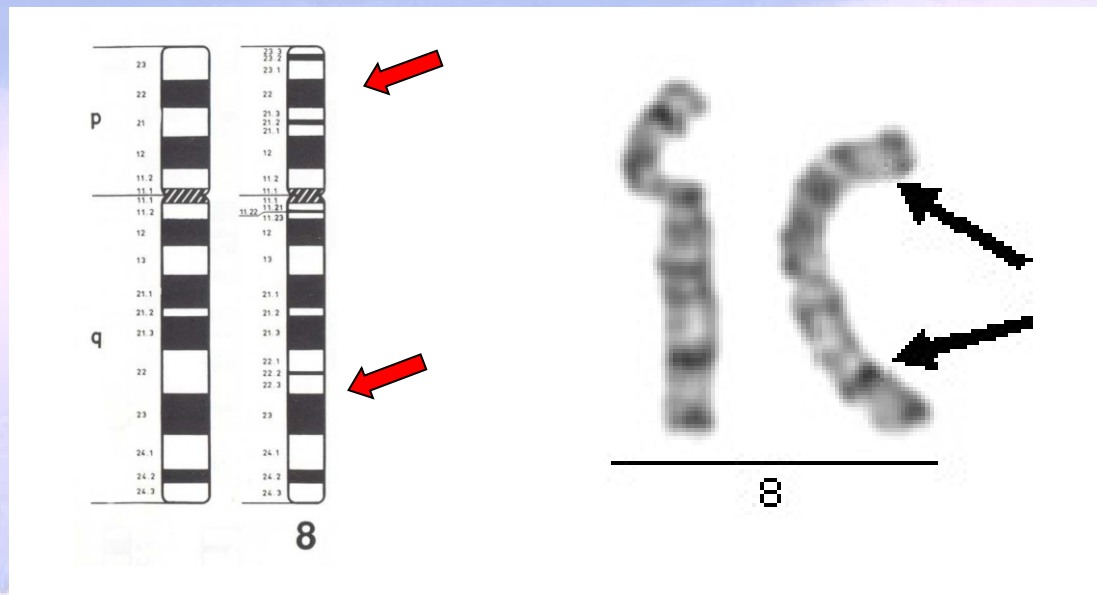
**paracentrická** inverze –  
oba zlomy jsou na stejném raménku,  
úsek nezahrnuje centromeru



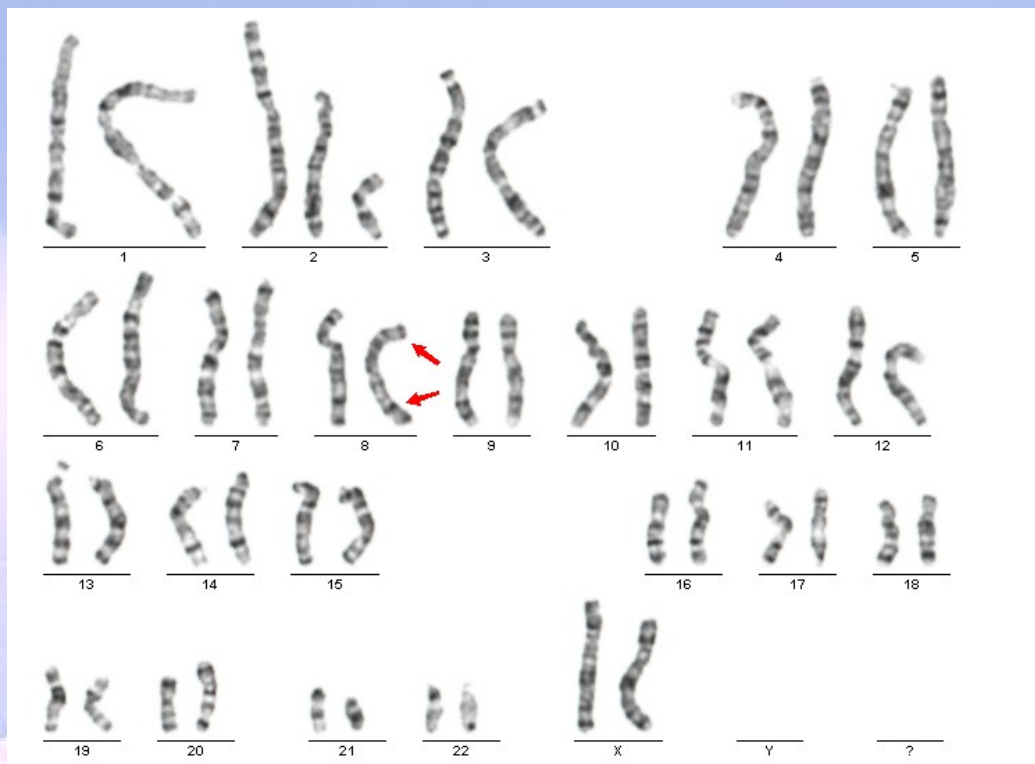
**pericentrická** inverze –  
na každém raménku je jeden zlom,  
invertovaný úsek zahrnuje  
centromeru  
(změna polohy centrometry – změna  
morfologie chromosomu)

# 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

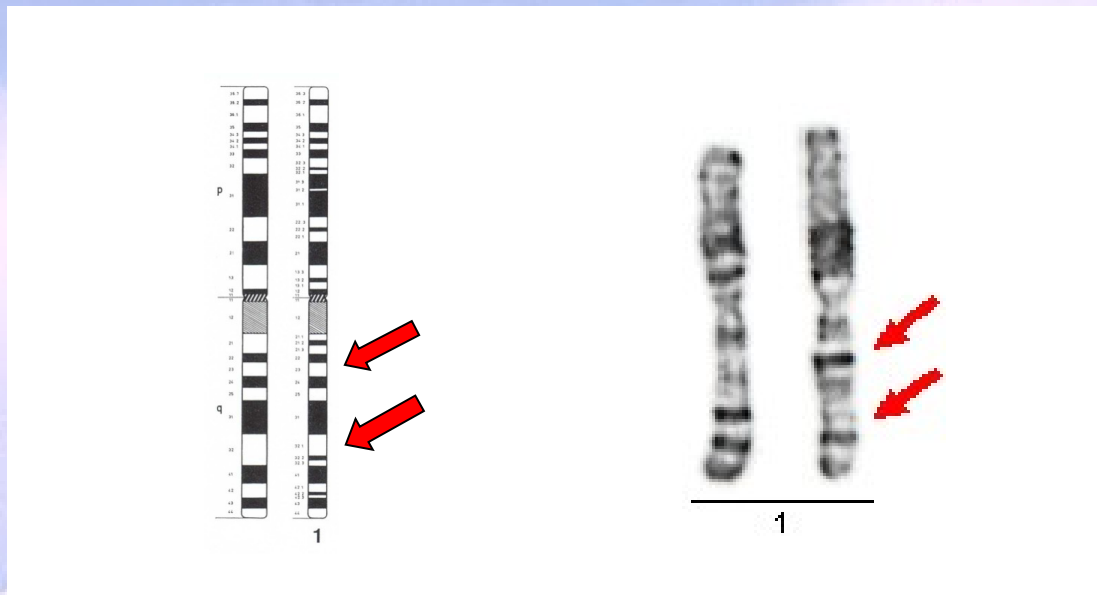


**46,X,inv(Y)**

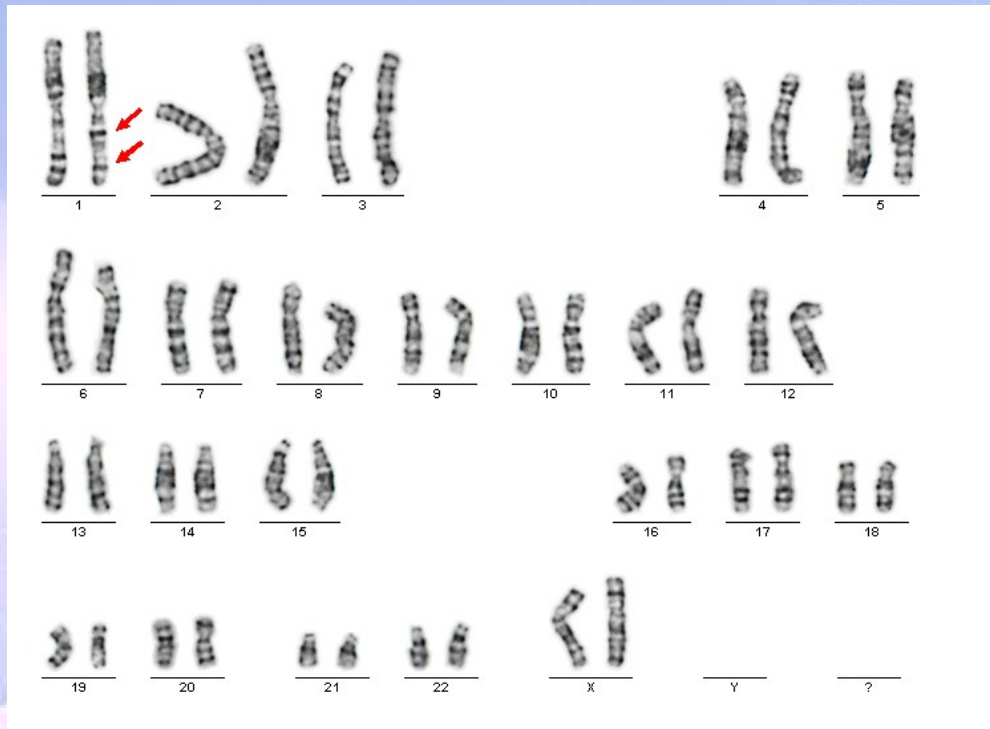
souvislost s poruchami fertility  
u mužů

# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inverze

## paracentrická inverze inv(1)



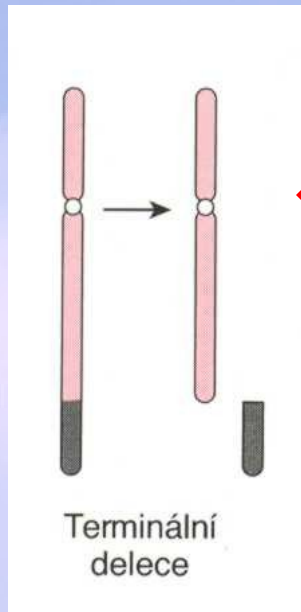
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inverze



**46,XX,inv(1)(q21q32)**

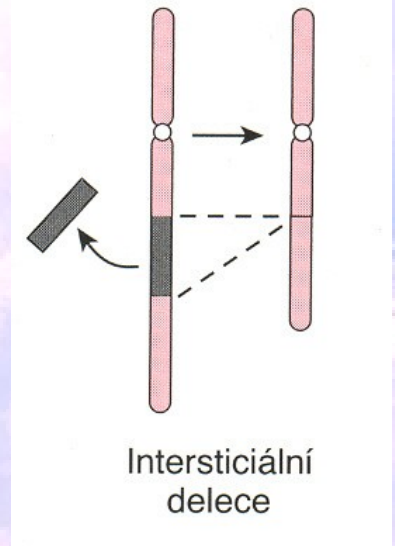
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece

- **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

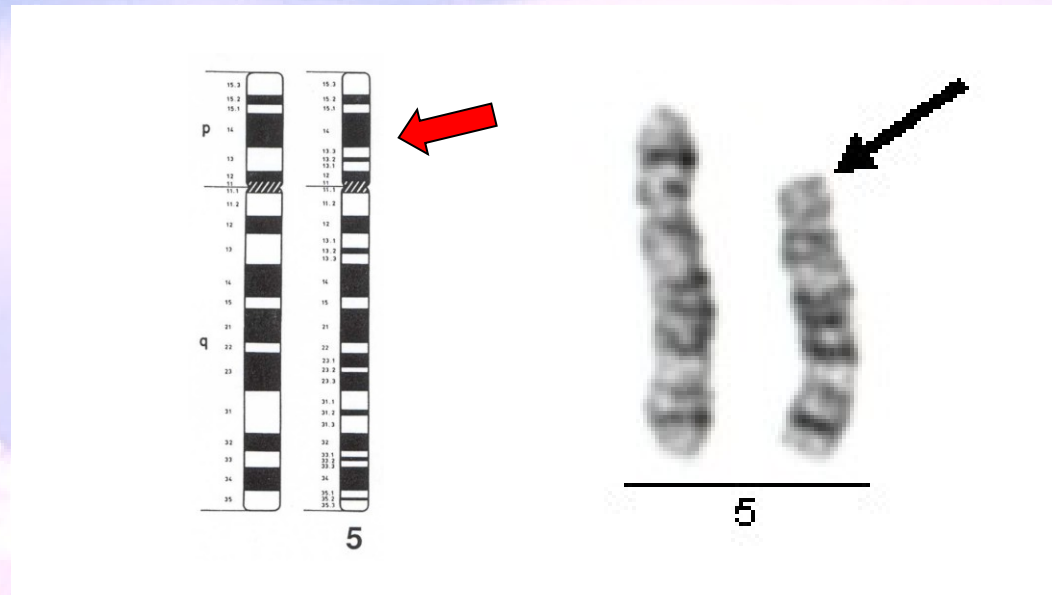
intersticiální delece – vznik dvou zlomů, ztráta segmentu uloženého mezi centromerou a terminální částí



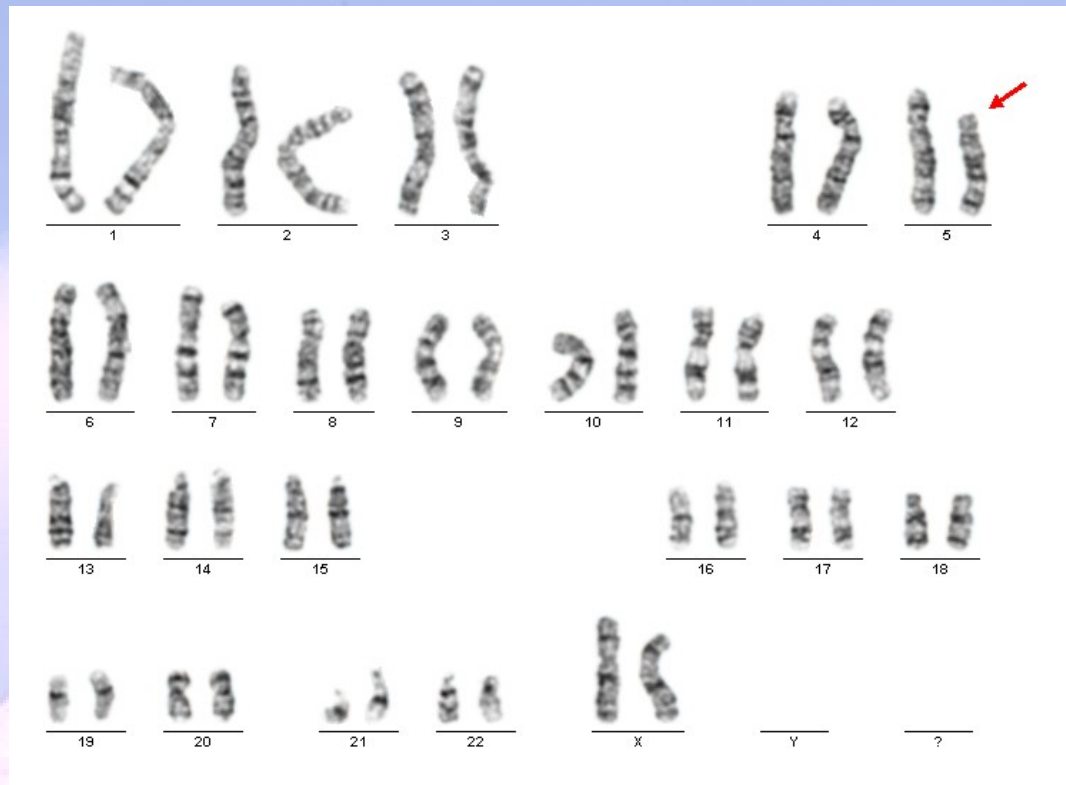
incidence cytogeneticky pozorovatelných delecí je asi 1:700 živě narozených dětí

# 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

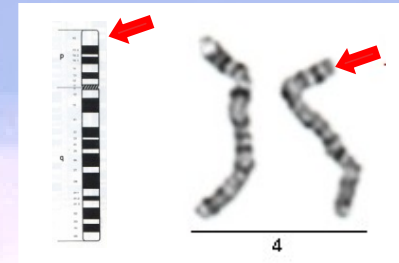


**46,XX,del(5)(p14.1)**

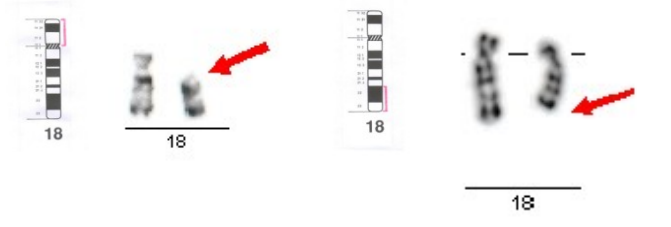
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece

## 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



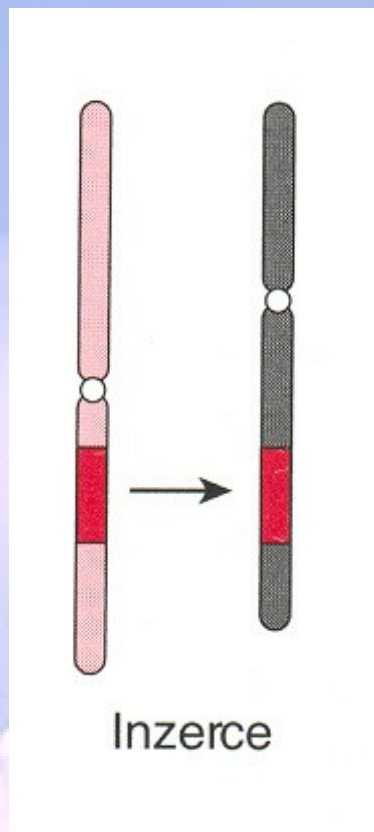
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece



fenotyp podobný Turnerovu syndromu  
(klíčový význam – chybění Xp)

**46,XX,del(Xp)**

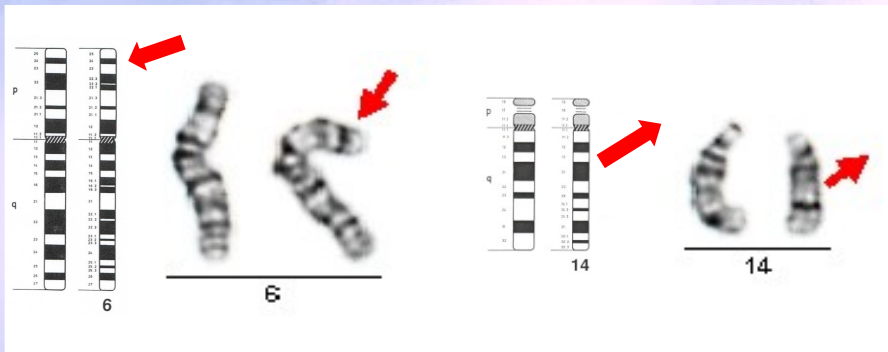
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inzerce



- **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

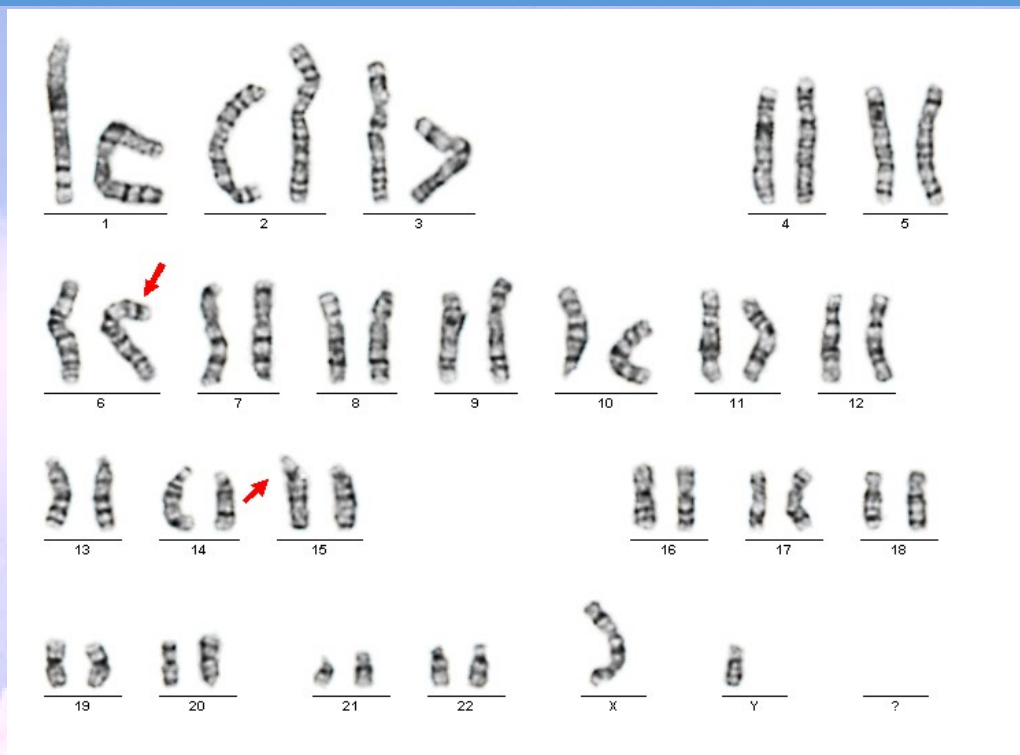
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inzerce

inzerce úseku chromosomu č. 14 do chromosomu č. 6



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

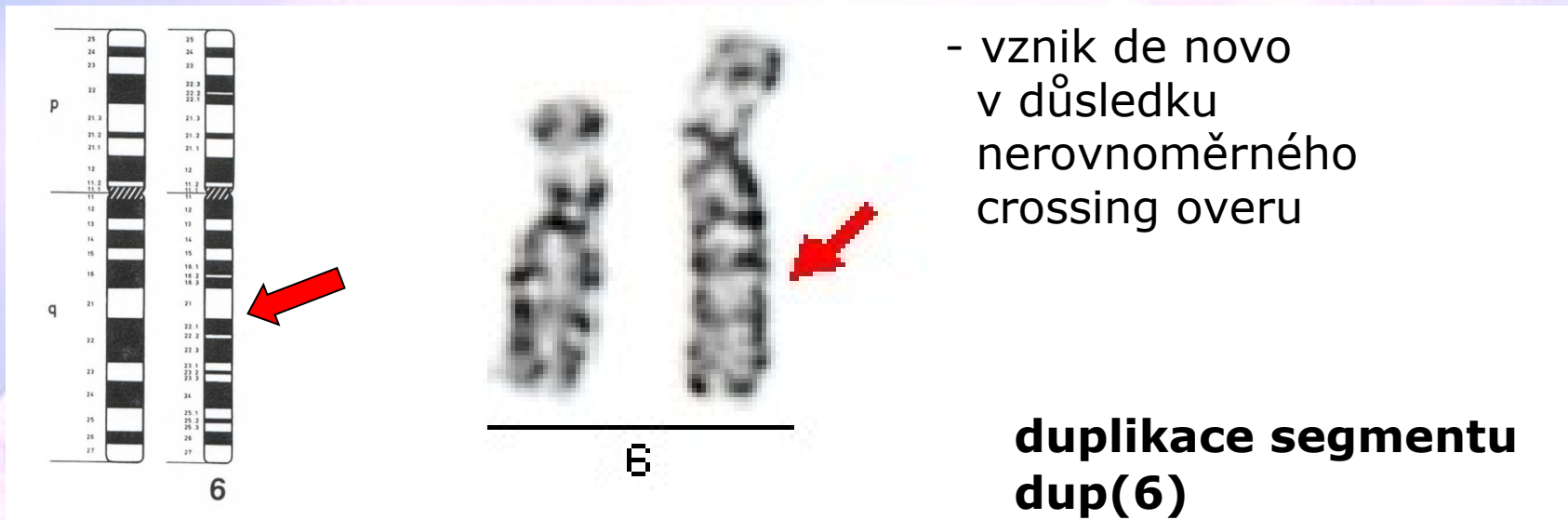
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inzerce



**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



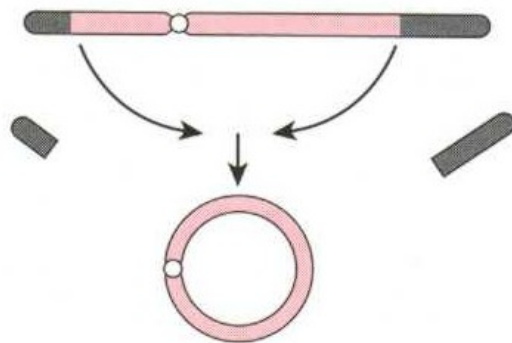
**46,XX,dup(6)(q22q23)**

# 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



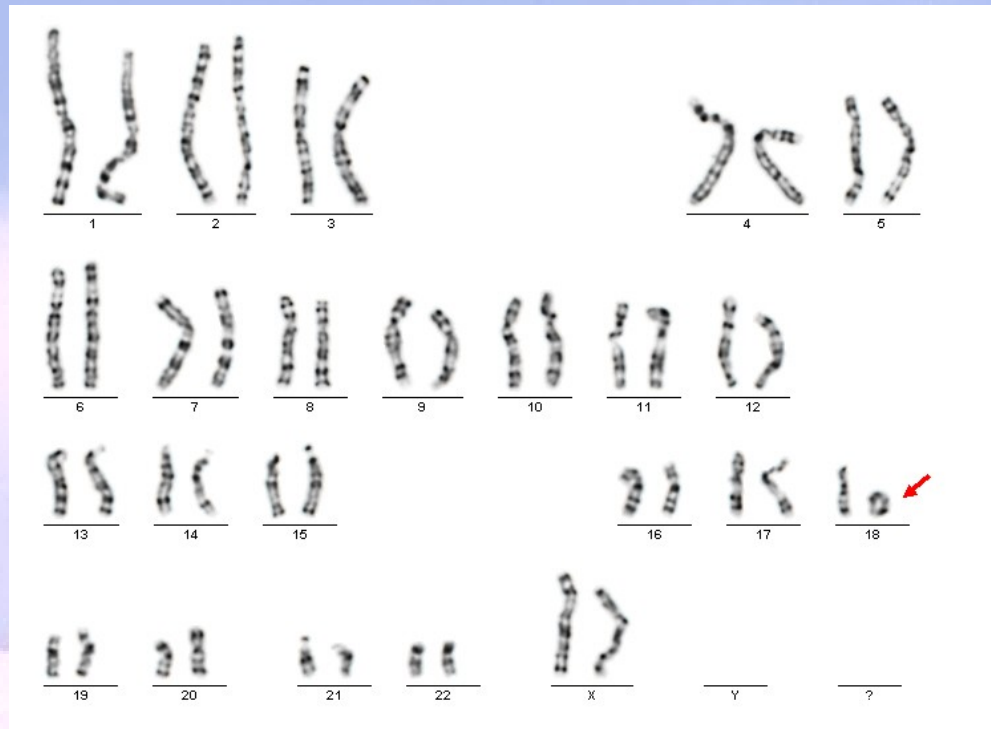
Kruhový  
chromozom



## 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

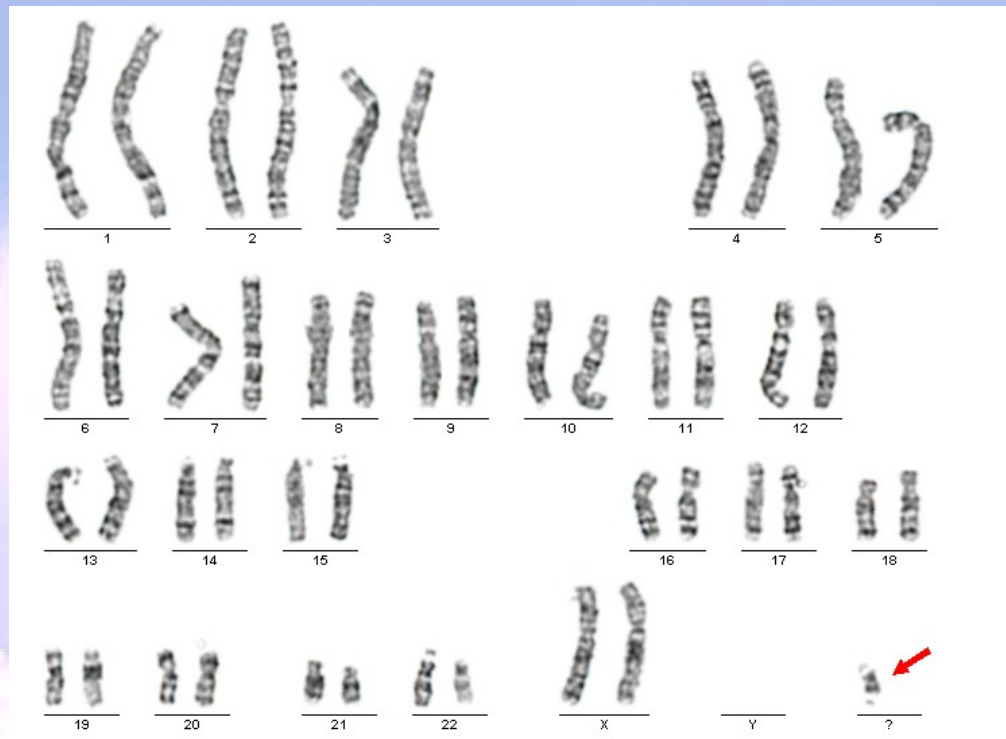
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby ring chromosom



**46,XX,r(18)**



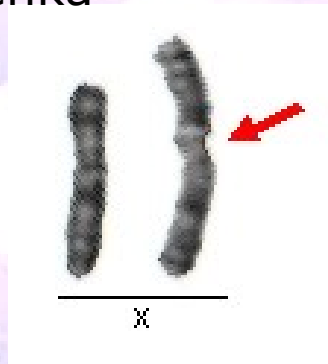
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby marker chromosom



**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

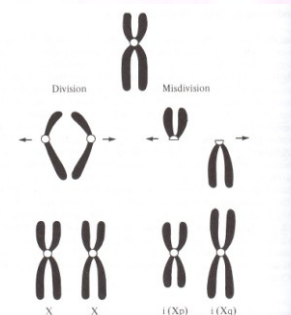


Figure 19.2. Misdvision of the human X chromosome resulting in the formation of a long-arm isochromosome i(Xq) and a short-arm isochromosome i(Xp) (presumably inviable).

- výměna celého raménka

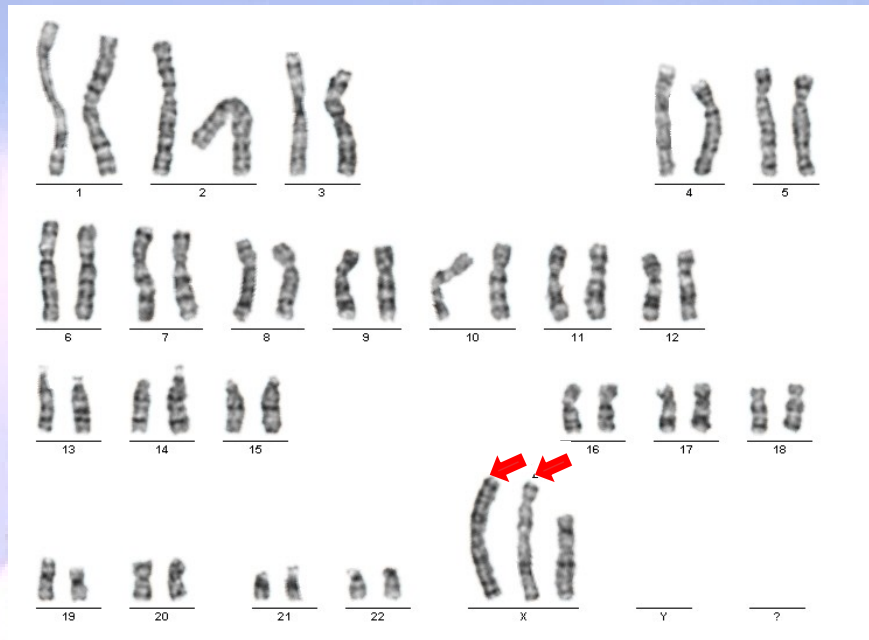
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby izochromosom



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**

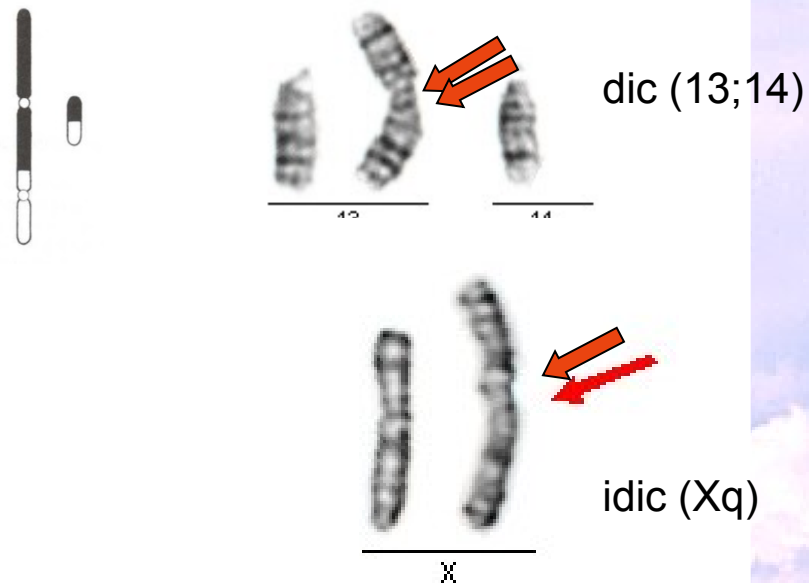
(robertsonovská translokace)

- 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

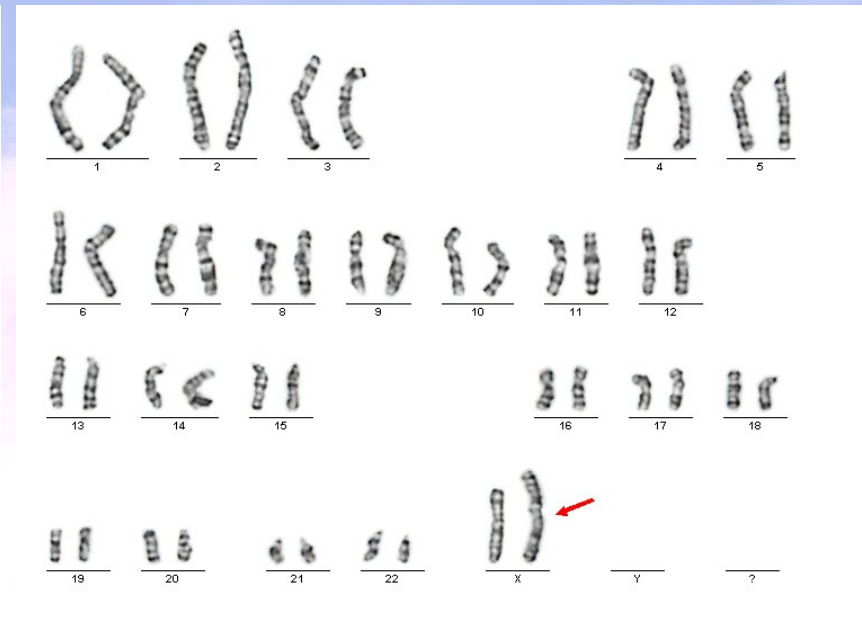


robertsonovské translokace, izochromosomy

# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby dicentrický chromosom



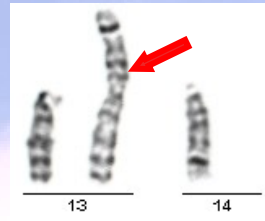
**46,XY,dic(13;14)(q11;q11)**



**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

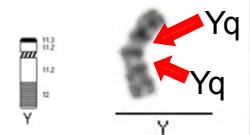


karyotyp **matky**  
46,XX,t(16;21)

**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



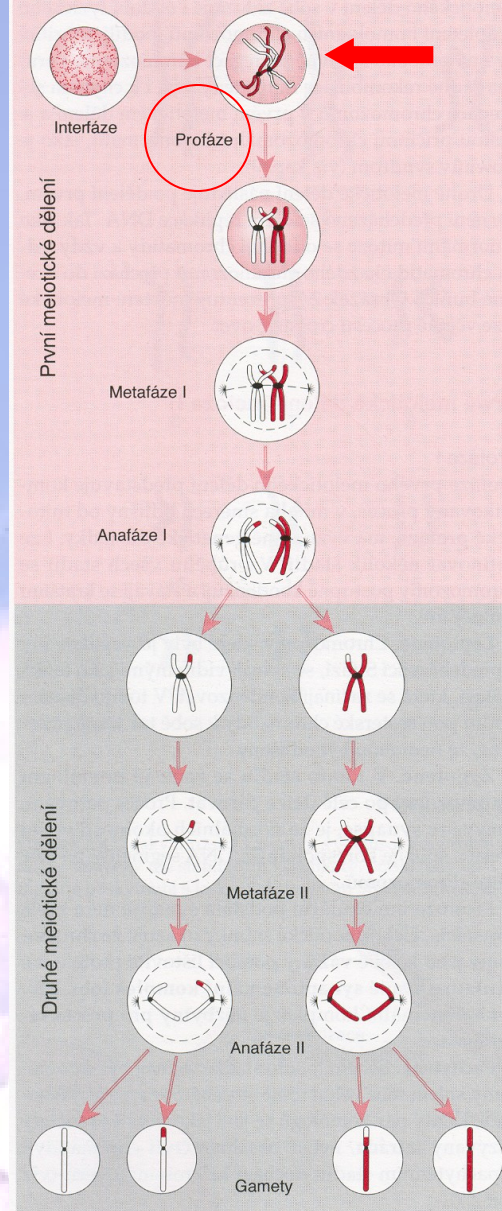
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno





# 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**

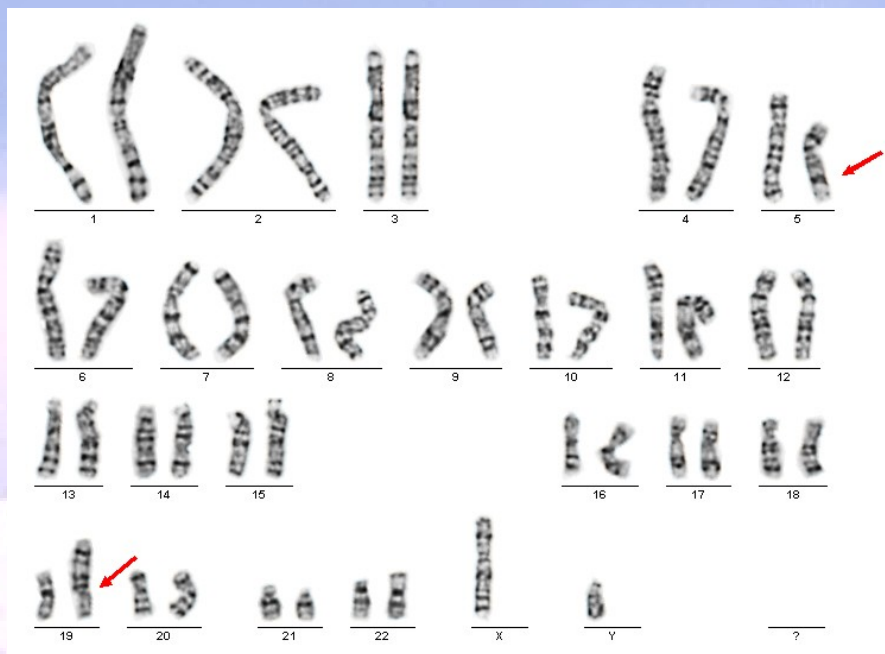


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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

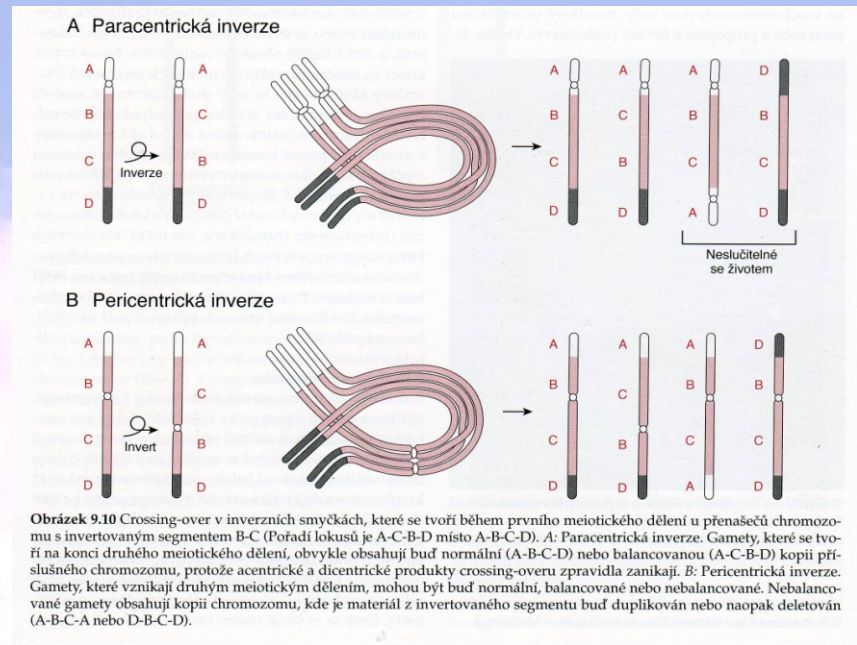
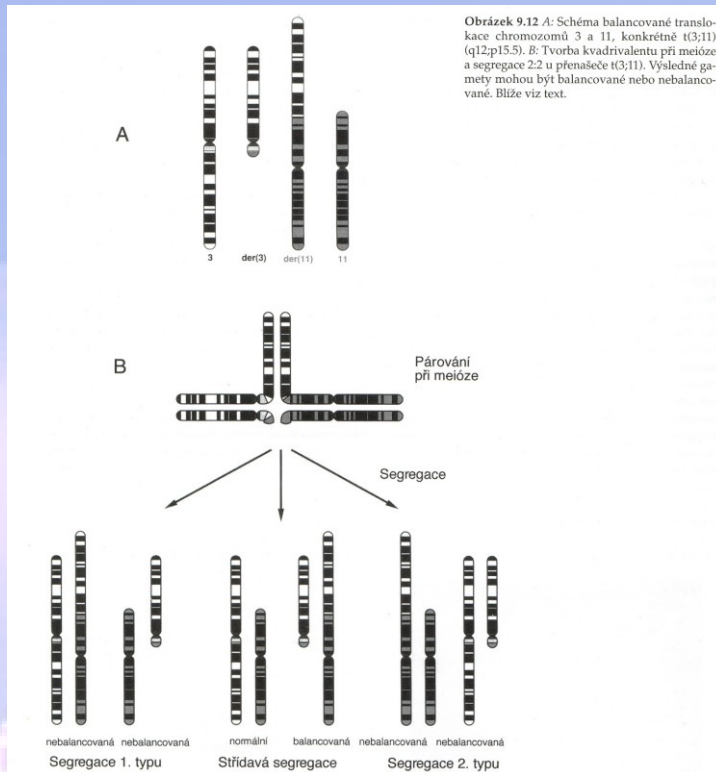
translokace a pericentrická inverze u svých nositelů většinou nezpůsobují abnormální fenotyp, ale jsou spjaty s **rizikem vzniku nebalancovaných gamet a narození postižených potomků**



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



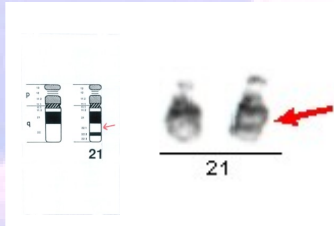
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

**strukturní změny**

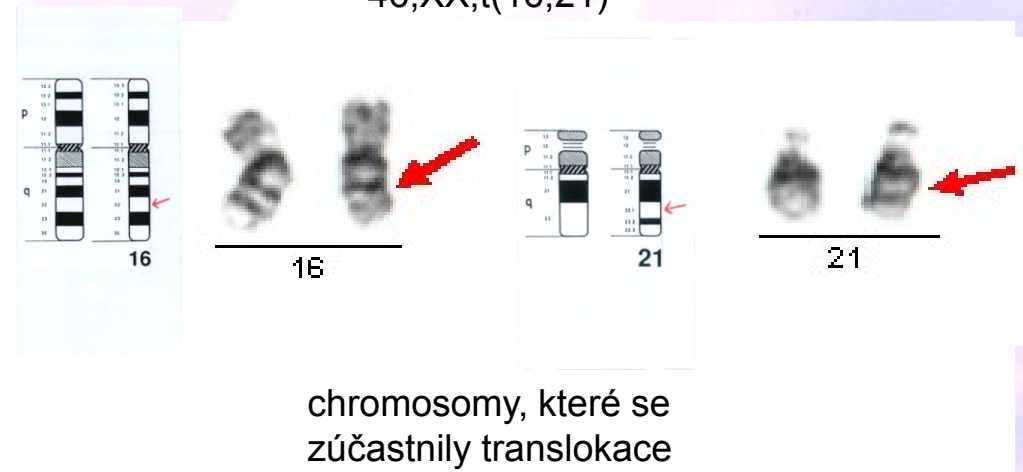
– např. translokace - derivovaný chromosom  
**vztah mezi balancovaným karyotypem  
a zděděnou formou nebalancovaného karyotypu**

**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)

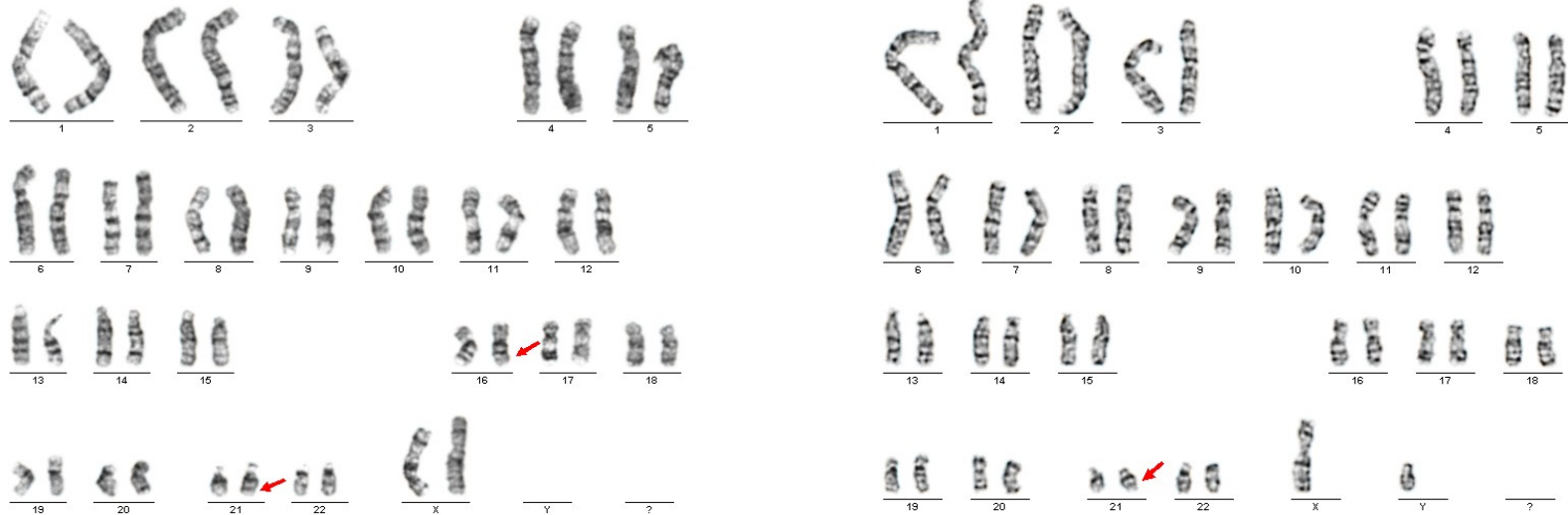


# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

**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

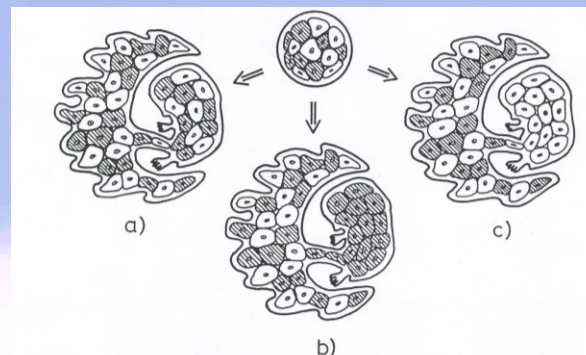
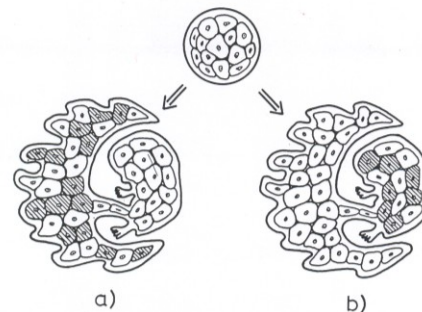


Fig. 1. Diagrammatic representation of the development of a mosaic morula resulting in a conceptus with chromosomal mosaicism involving both the chorion and the embryo; b, c conceptus with a nonmosaic embryo and mosaicism confined to the chorion



# VZNIK MOZAIKY (vždy de novo, nedědí se)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# MITÓZA (proces dělení somatických buněk)

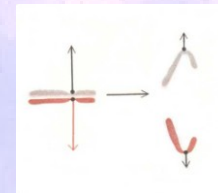
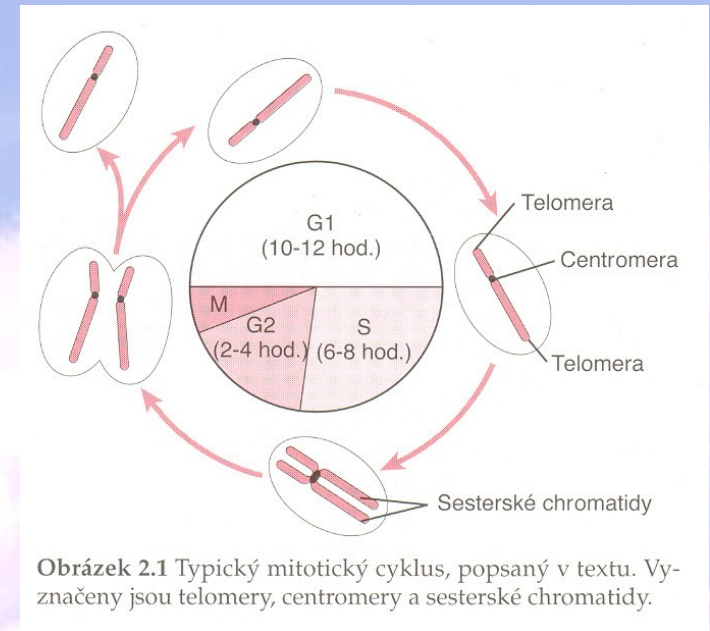
## M fáze buněčného cyklu = MITÓZA

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

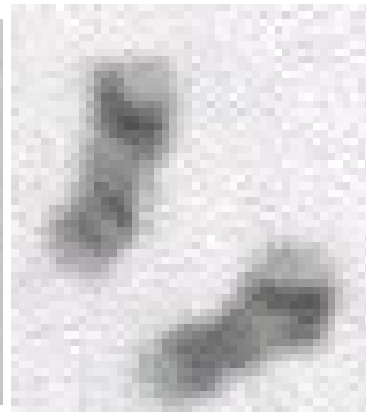
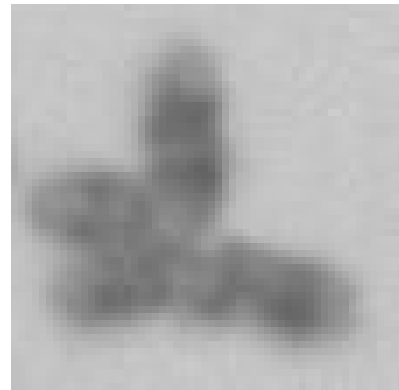
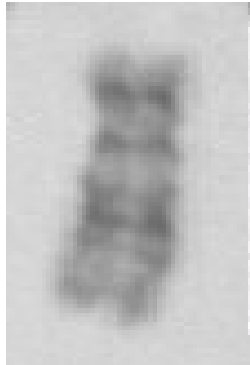
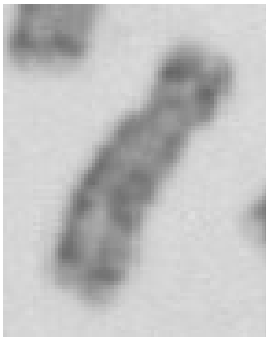
# ROZESTUP SESTERSKÝCH CHROMATID V ANAFÁZI MITÓZY

**M fáze = MITÓZA**

chromosomy v anafázi mitózy



metafázní  
dvouchromatidový  
chromosom



dva  
jednochromatidové  
chromosomy

průběh rozchodu chromatid



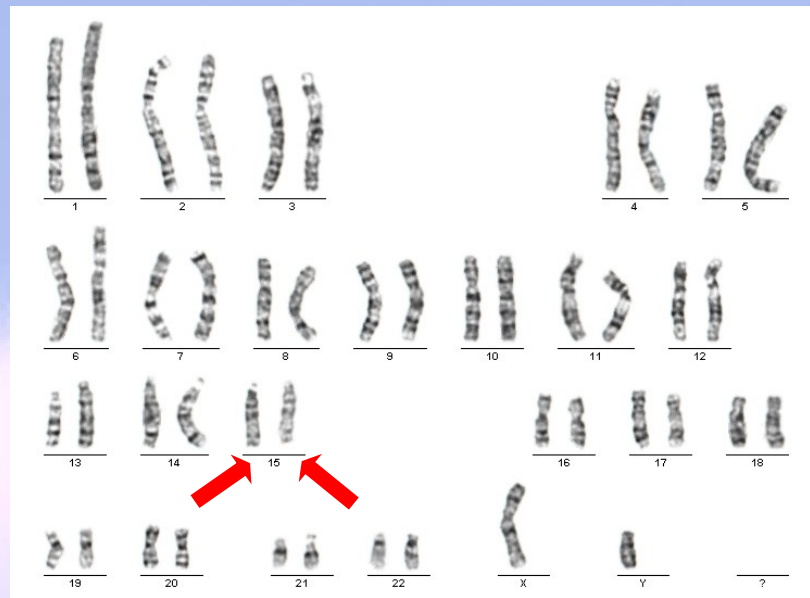


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno





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



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



**Děkuji za pozornost**

