

# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE

vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno  
s podporou projektu OPvK



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

zpracovala Mgr. Hanáková



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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**



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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**



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno





# CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (ABERACE)

- **vrozené chromosomové aberace (VCA)**

**(vyšetření karyotypu) – početní**

**- strukturní**

prenatální a postnatální stanovení karyotypu



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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)



# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

- **abnormality počtu chromosomů**
  - **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
      - TRISOMIE
      - MONOSOMIE



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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
  - **aneuploidie gonosomů** (fenotypové důsledky jsou méně závažné než u trisomie autosomů)
    - **Klinefelterův syndrom 47,XXY (muž)**
    - další syndromy

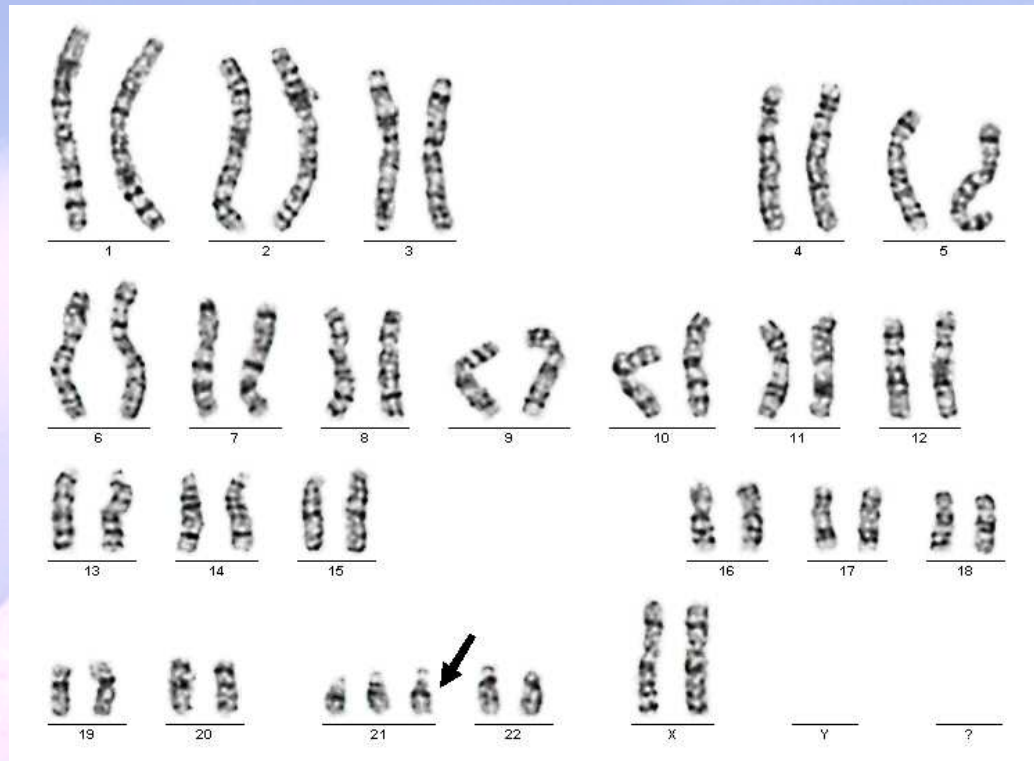


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů

**Downův syndrom** 47, XX, +21 – volná trisomie



Obr. 1 (Dokumentace OLG FN Brno)

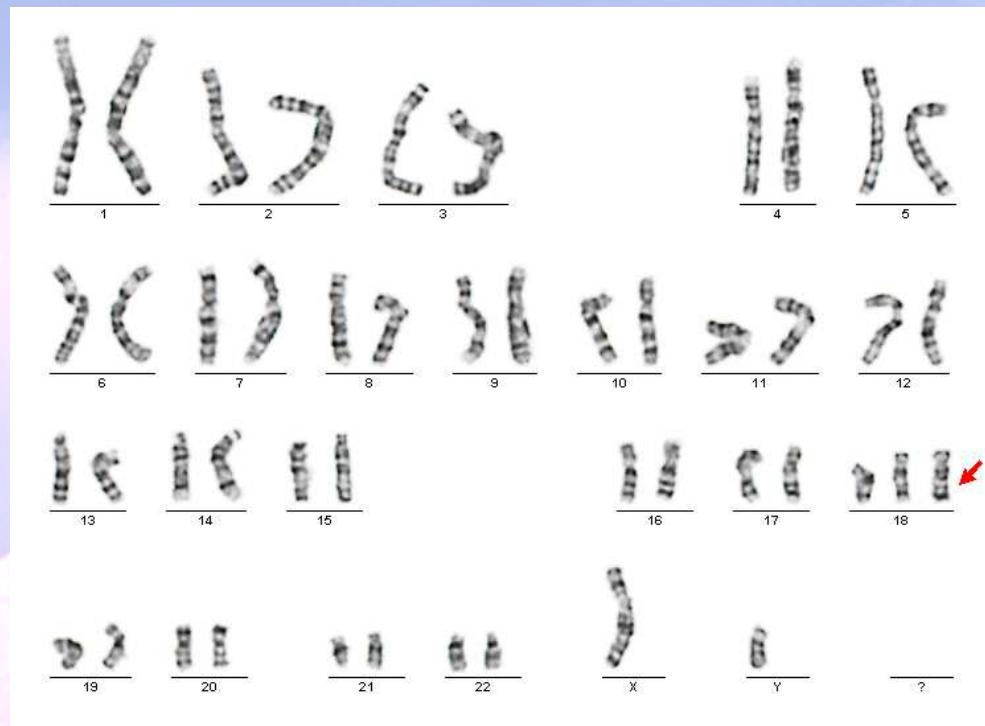


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů

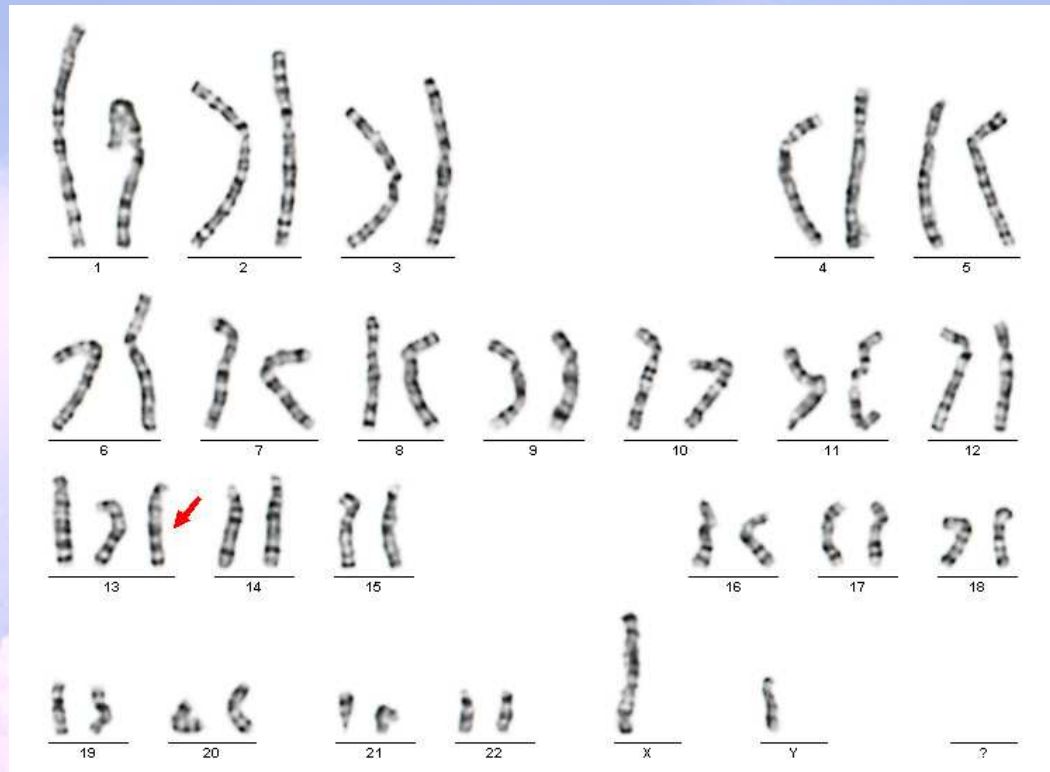
**Edwardsův syndrom 47,XY,+18**



Obr. 2 (Dokumentace OLG FN Brno)

# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů

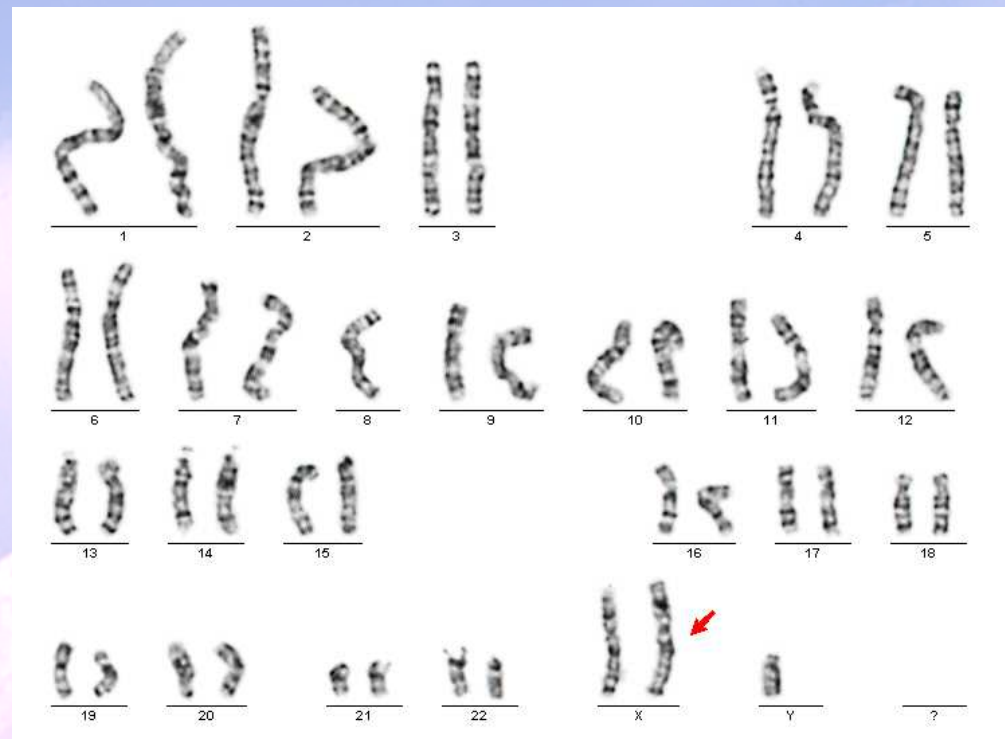
## Patauův syndrom 47,XY,+13



Obr. 3 (Dokumentace OLG FN Brno)

# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu gonosomů

## Klinefelterův syndrom 47,XXY



Obr. 6 (Dokumentace OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno

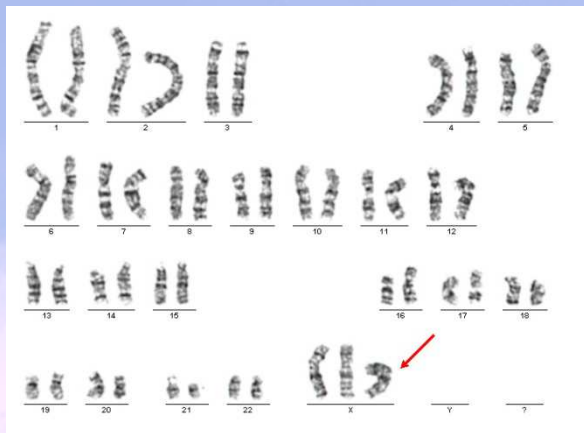




# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

abnormality počtu gonosomů  
méně časté nálezy

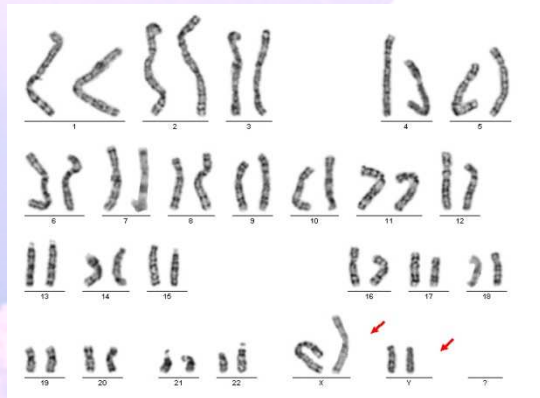
47,XXX



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]**



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu gonosomů

**Turnerův** syndrom 45,X



Obr. 8 (Dokumentace OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky 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



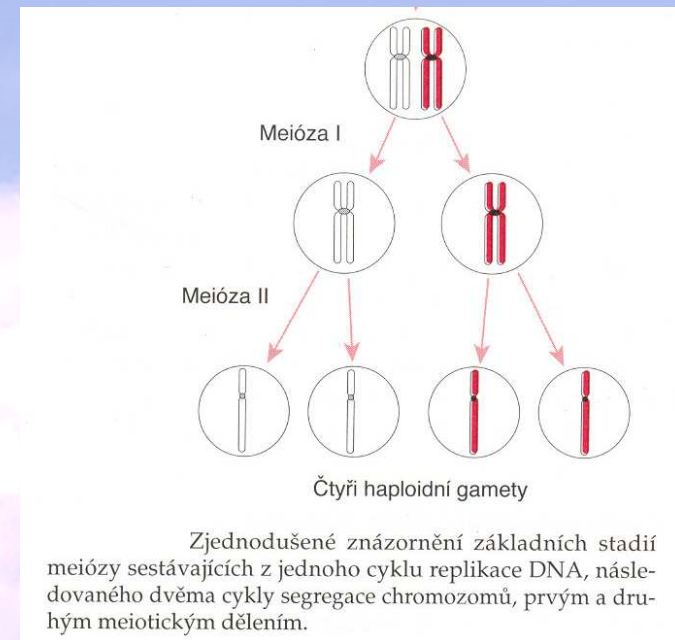
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# MEIÓZA

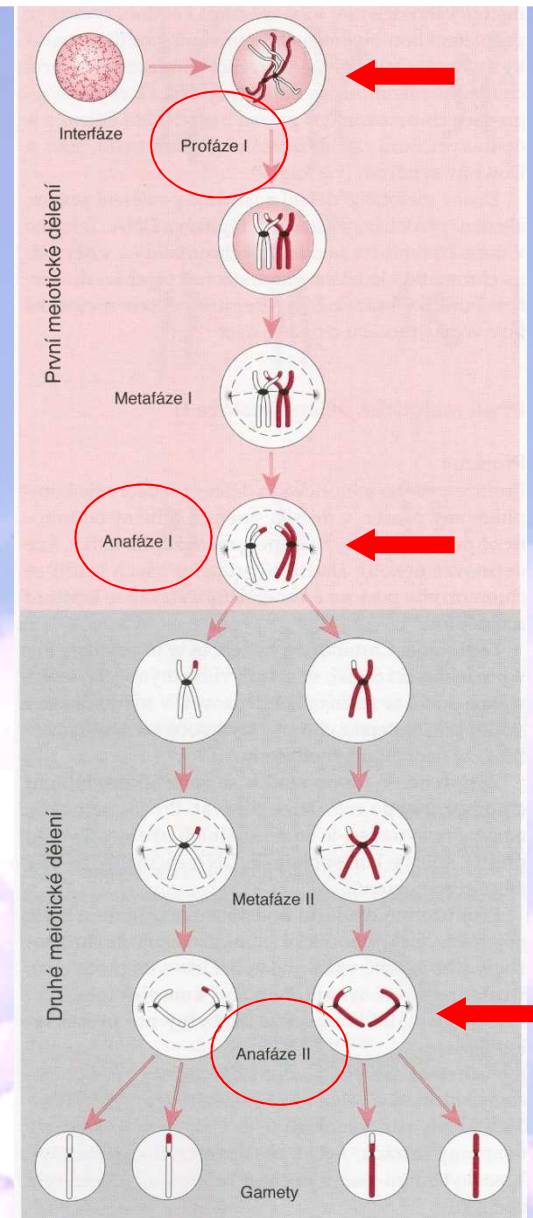
- typ buněčného dělení, při kterém z diploidních zárodečných buněk (primárních oocytů a primárních spermatocytů) vznikají haploidní gamety

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



Obr. 9 (Nussbaum, 2004)

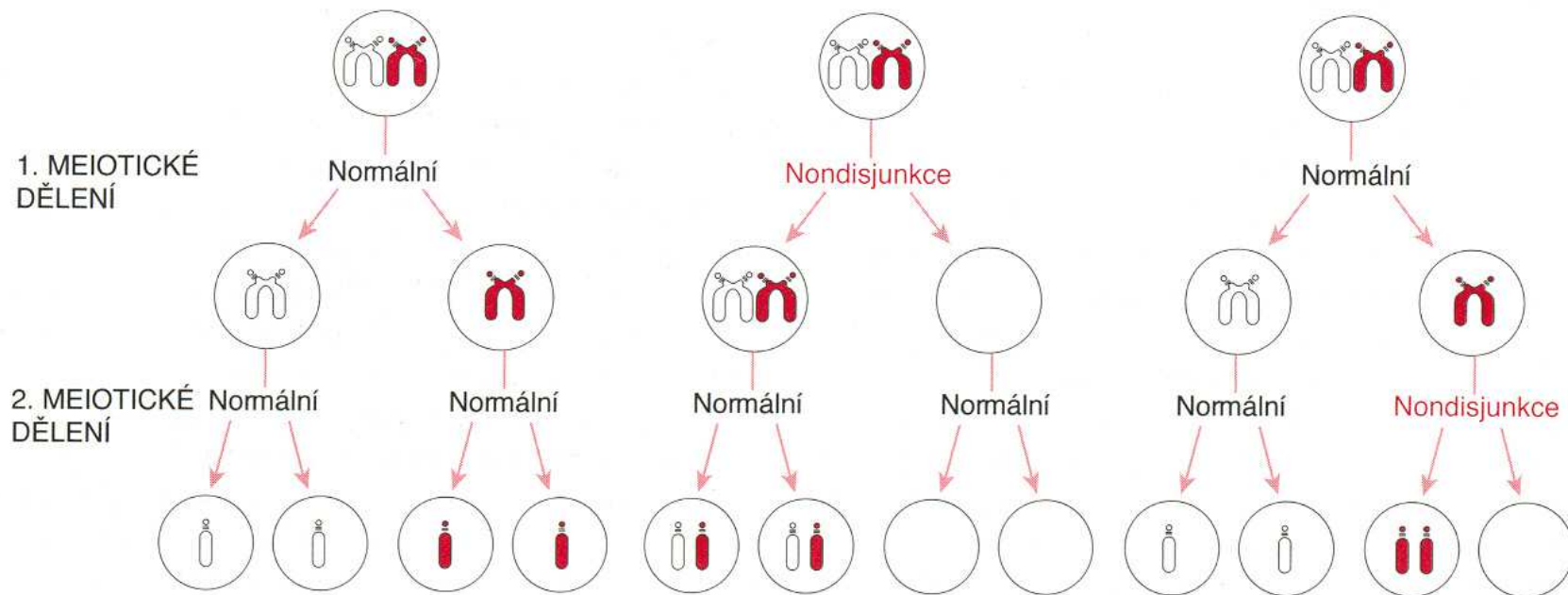
# MEIÓZA



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)



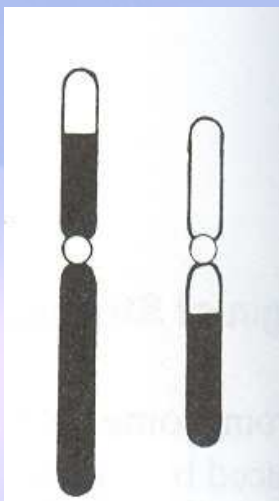
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno





# 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



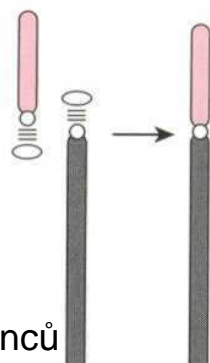
reciproké translokace se vyskytují s frekvencí přibližně 1:600 novorozenců

Obr. 12 Schemata přestaveb (Nussbaum, 2004)



**reciproké translokace** –

výměny chromosomových segmentů mezi dvěma, zpravidla nehomologními, chromosomy



translokace

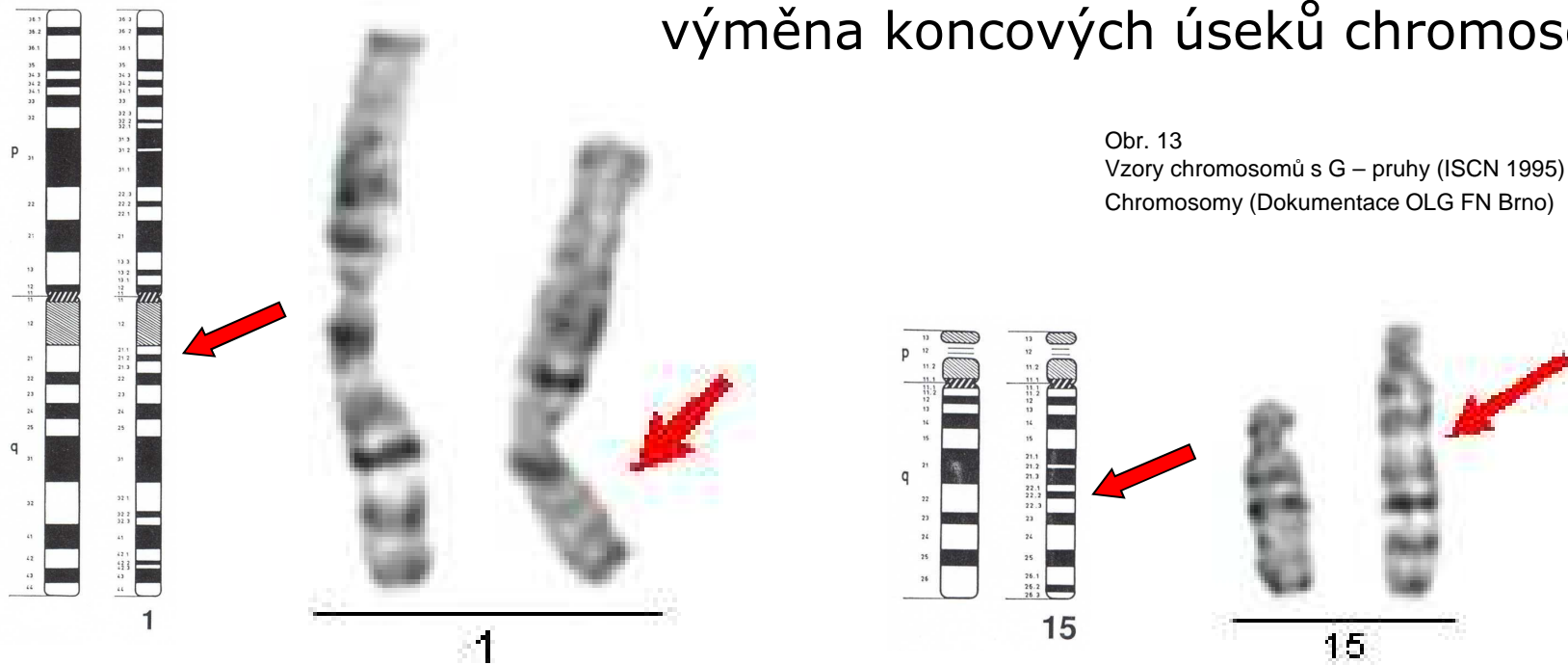


**robertsonské translokace** –

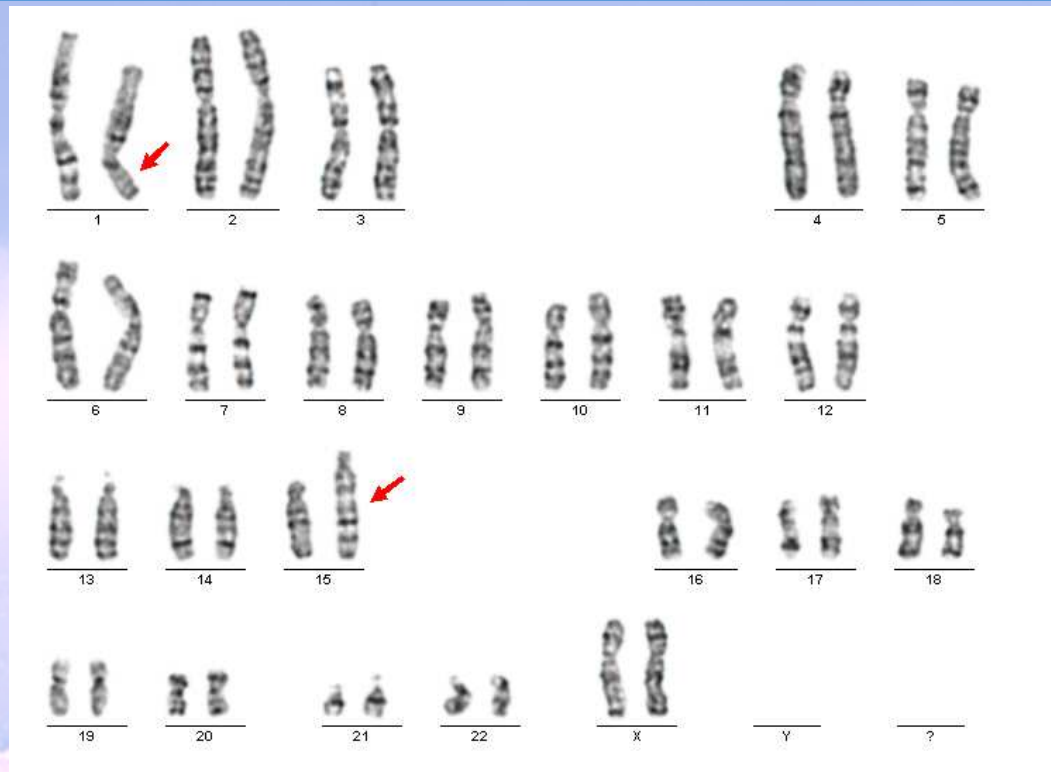
2 **akrocentrické** chromosomy fúzíjí v oblasti centromery a ztrácejí svá krátká raménka (ztráta nemá vliv na fenotyp), vznik zlomů v oblasti centromery

# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

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



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



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

Obr. 14 (Dokumentace OLG FN Brno)

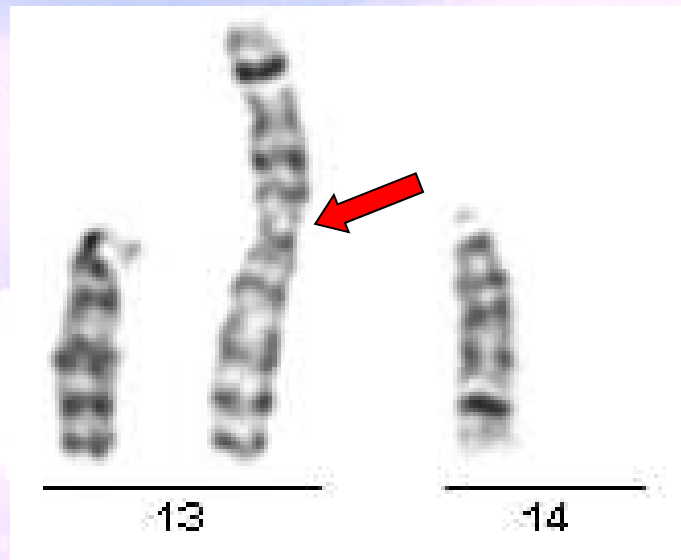


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



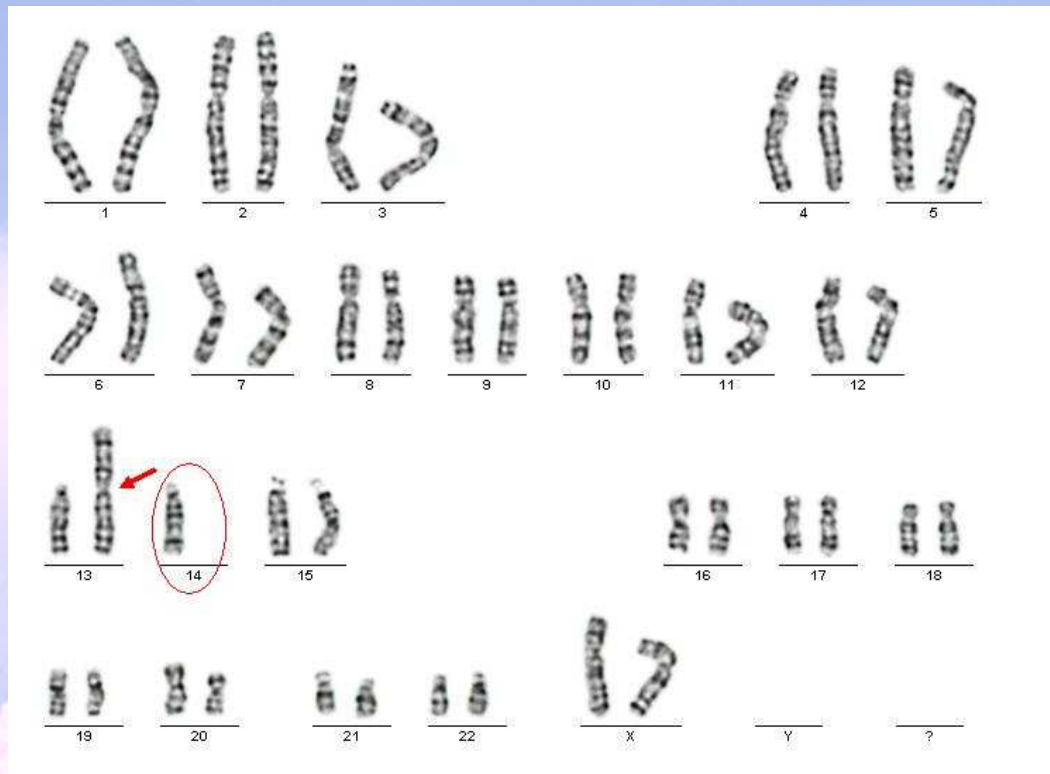
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

**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)

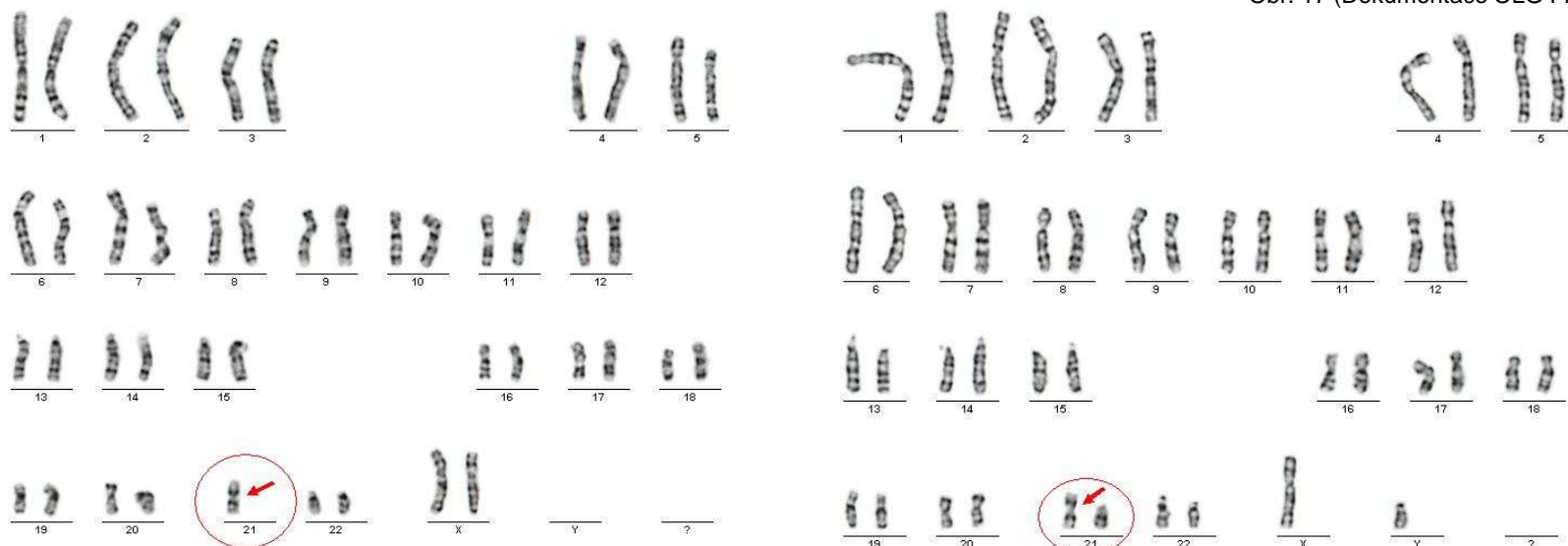


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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**

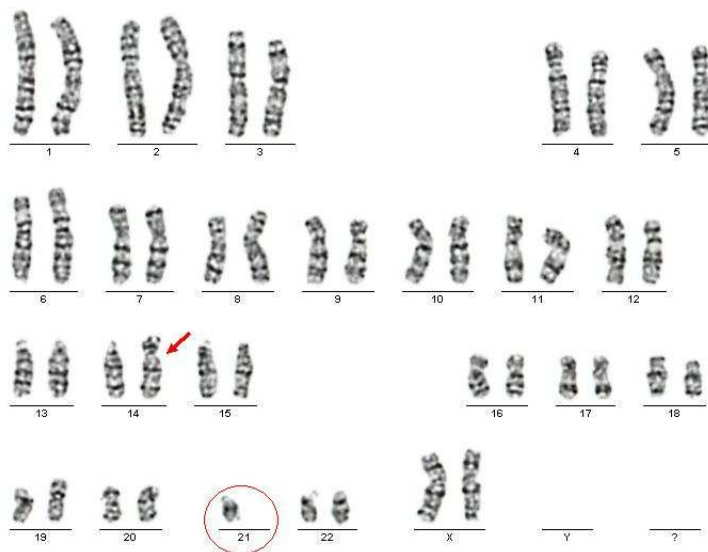
**46,XY,der(21;21)(q10;q10),+21**  
postižený



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno

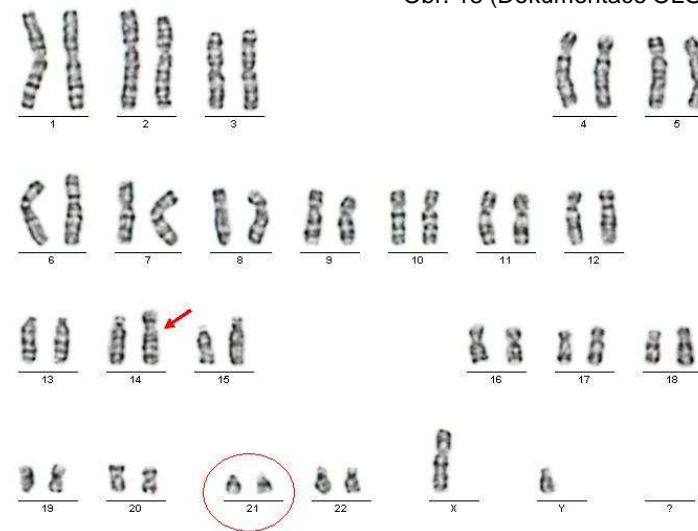


# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby translokační forma Downova syndromu



rodič

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

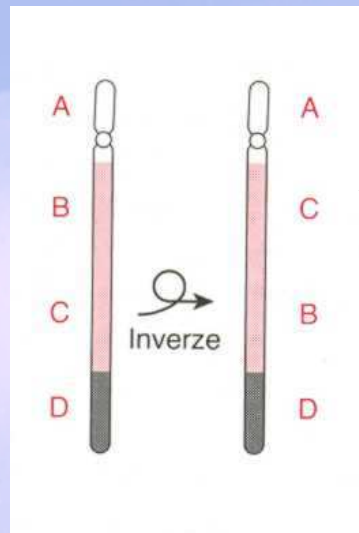


potomek

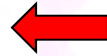
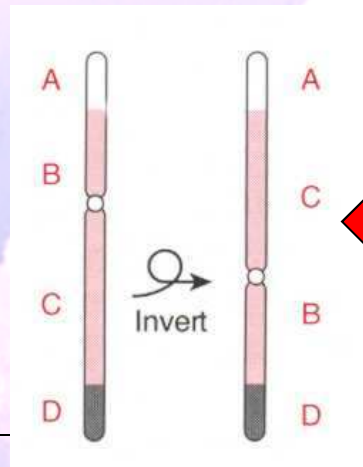
**46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21**

# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

- **inverze** – 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



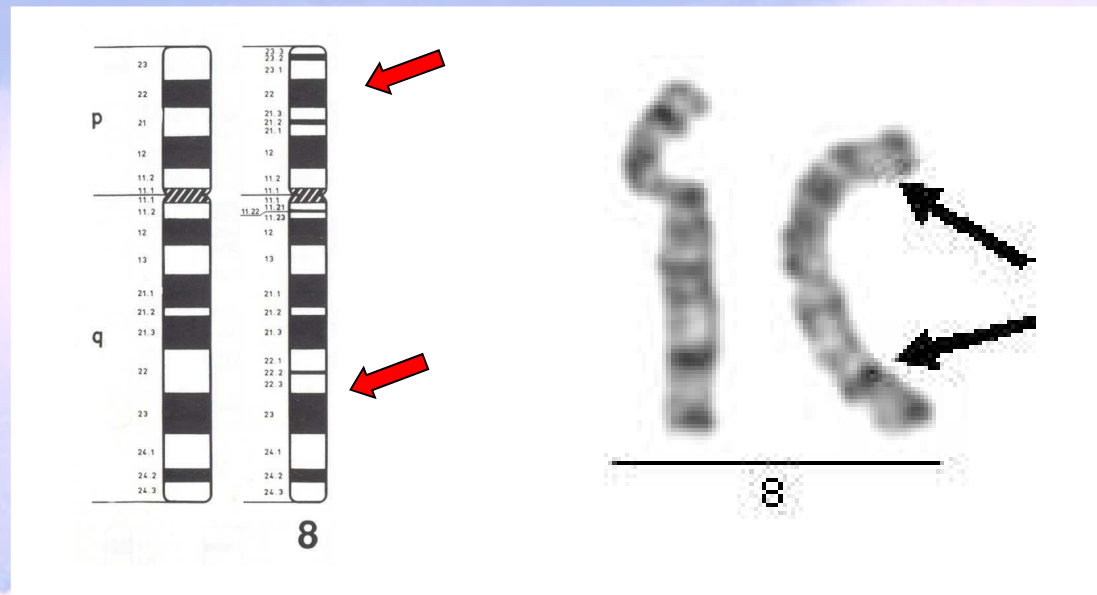
**pericentrická** inverze –  
na každém raménku je jeden zlom,  
invertovaný úsek zahrnuje  
centromeru  
(změna polohy centromery – změna  
morfologie chromosomu)

Obr. 19 Schemata přestavby  
(Nussbaum, 2004)



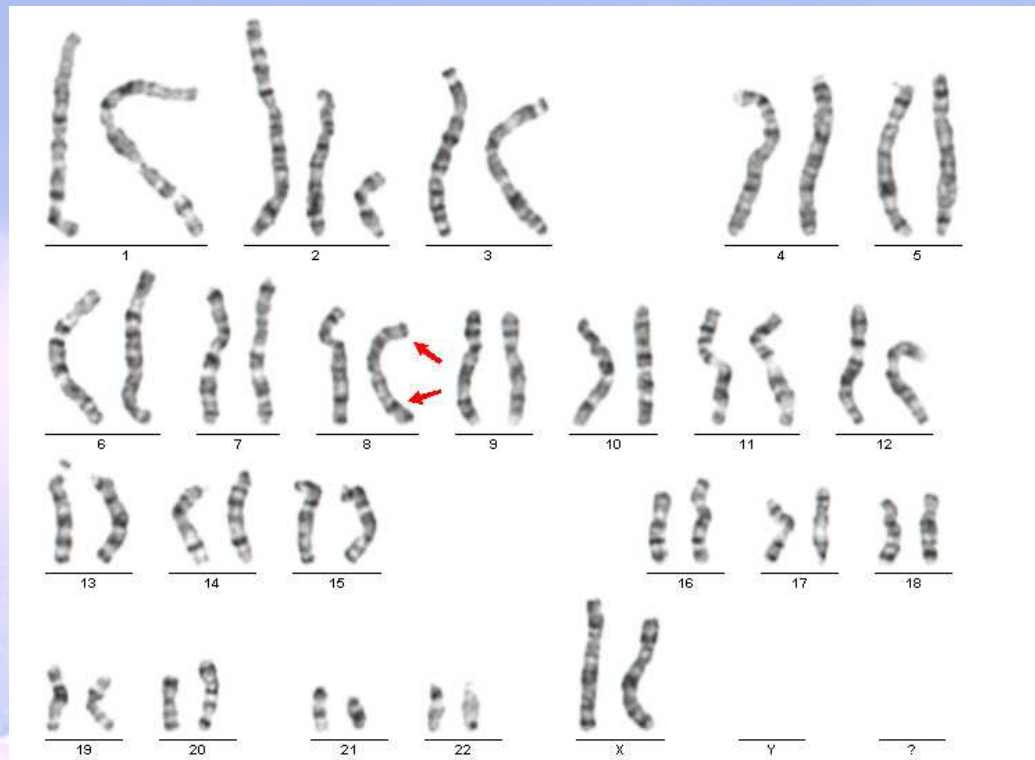
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

## pericentrická inverze $inv(8)$



Obr. 20  
Vzory chromosomů s G-pruhou (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)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby



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

souvislost s poruchami fertility  
u mužů

Obr. 22 (Dokumentace OLG FN Brno)

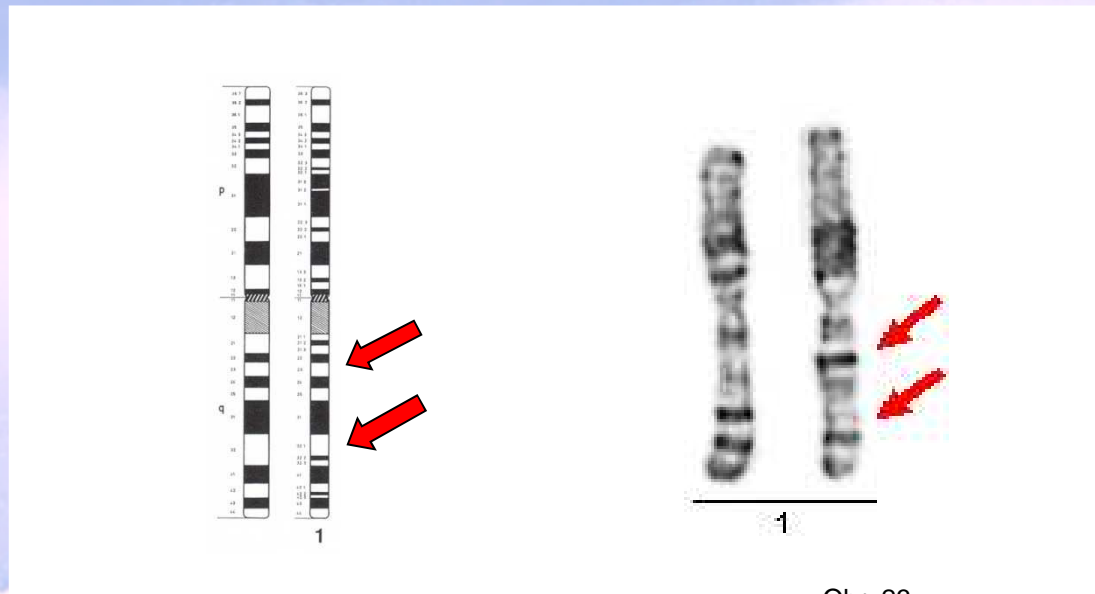


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



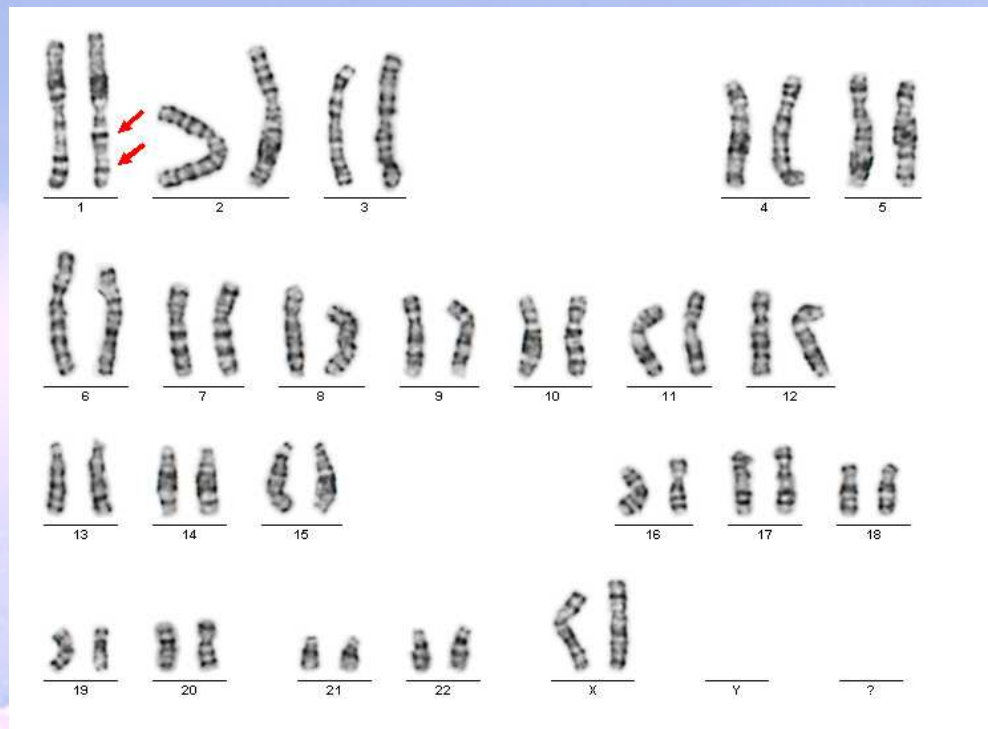
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

## 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)

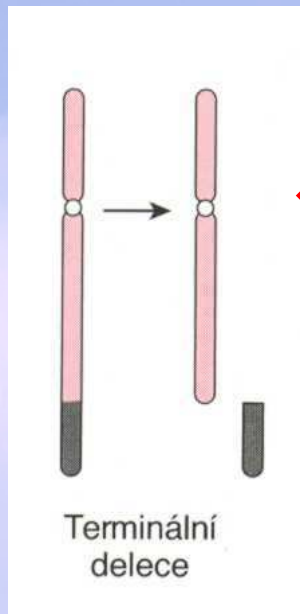


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



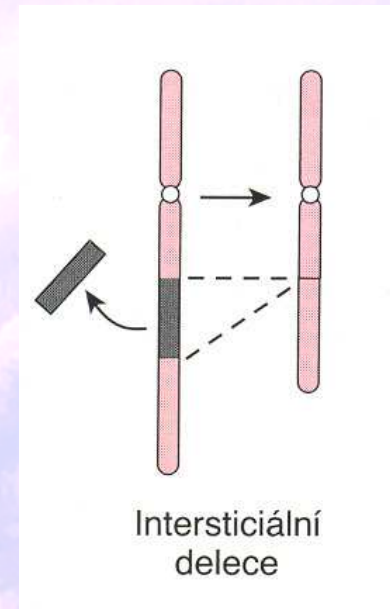
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

- **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

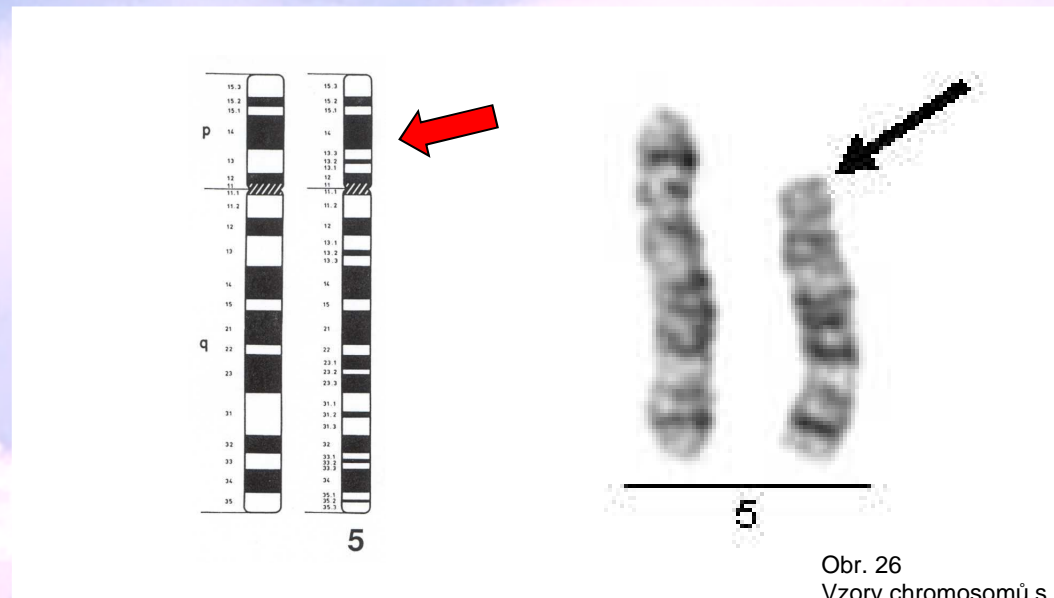


incidence cytogeneticky pozorovatelných delecí je asi 1:700 živě narozených dětí

Obr. 25 Schemata přestavby  
(Nussbaum, 2004)

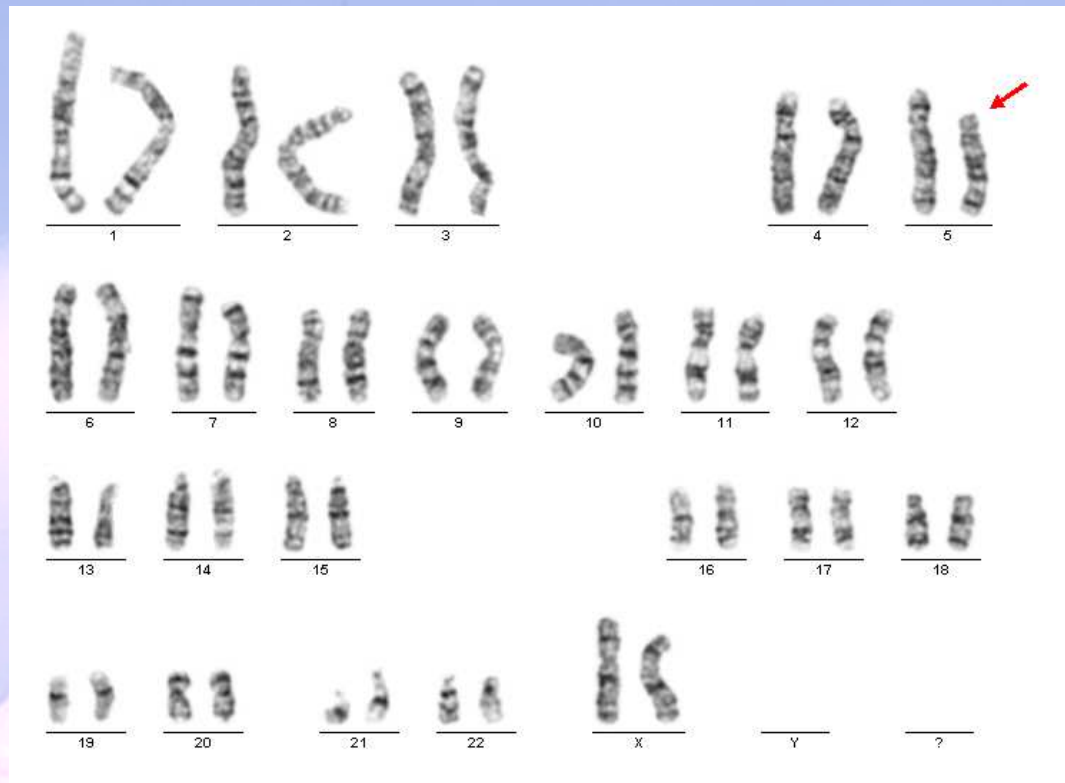
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

**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)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno





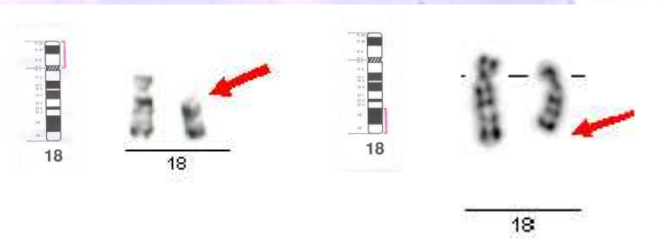
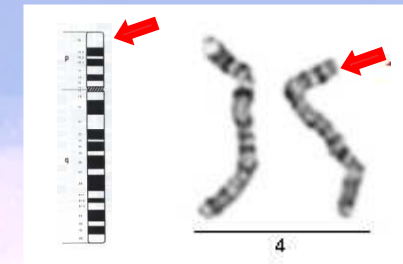
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece

## 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)

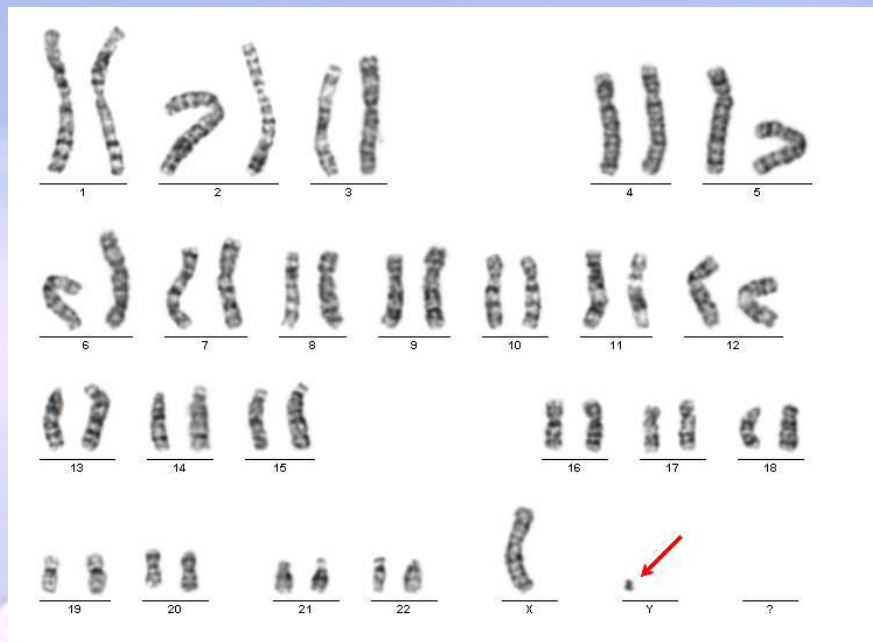
Obr. 28  
Vzory chromosomů s G-pruhy (ISCN 1995)  
Reálné chromosomy (Dokumentace OLG FN Brno)

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



# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece

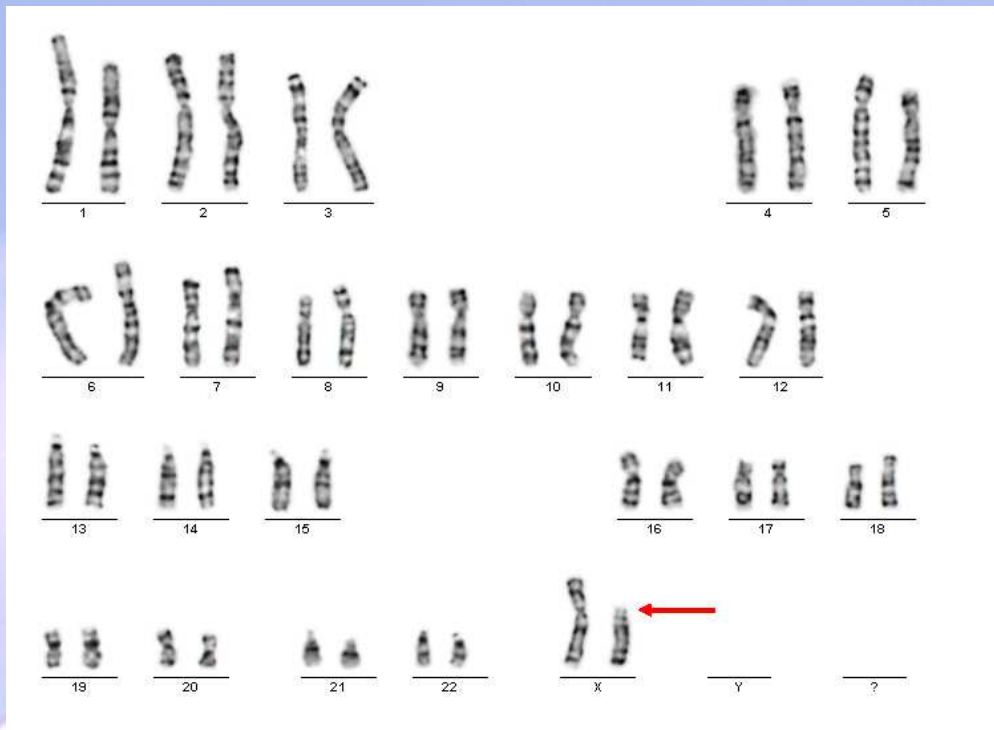
delece Y – často souvisí se sterilitou u mužů



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)

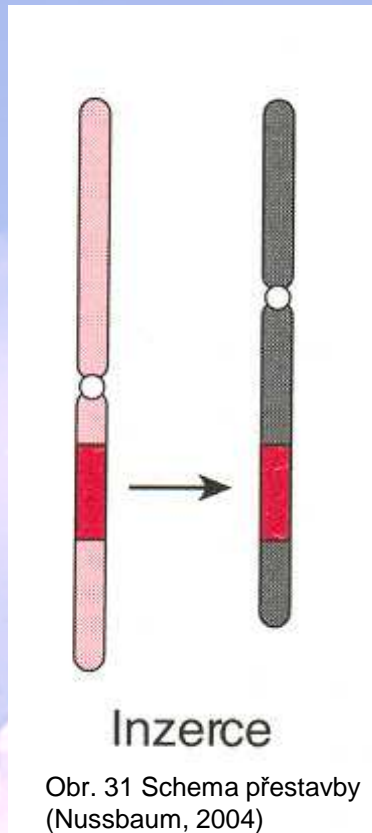
**46,XX,del(Xp)**



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



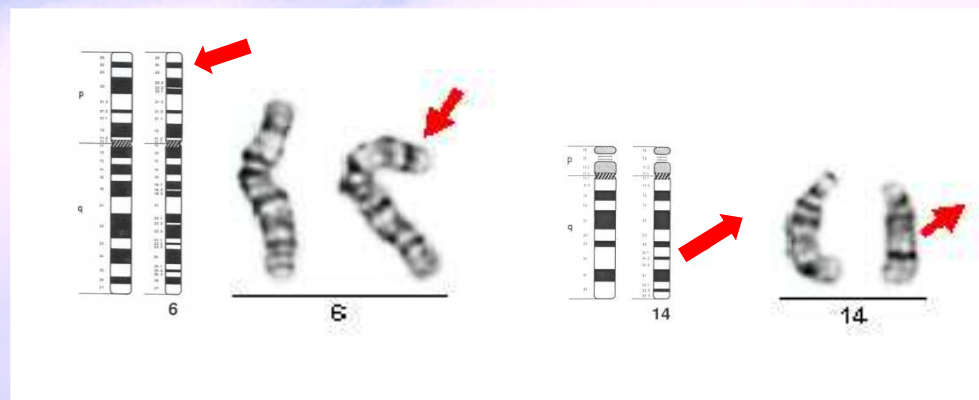
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby



- **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



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

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



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inzerce



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

Obr. 33 (Dokumentace OLG FN Brno)



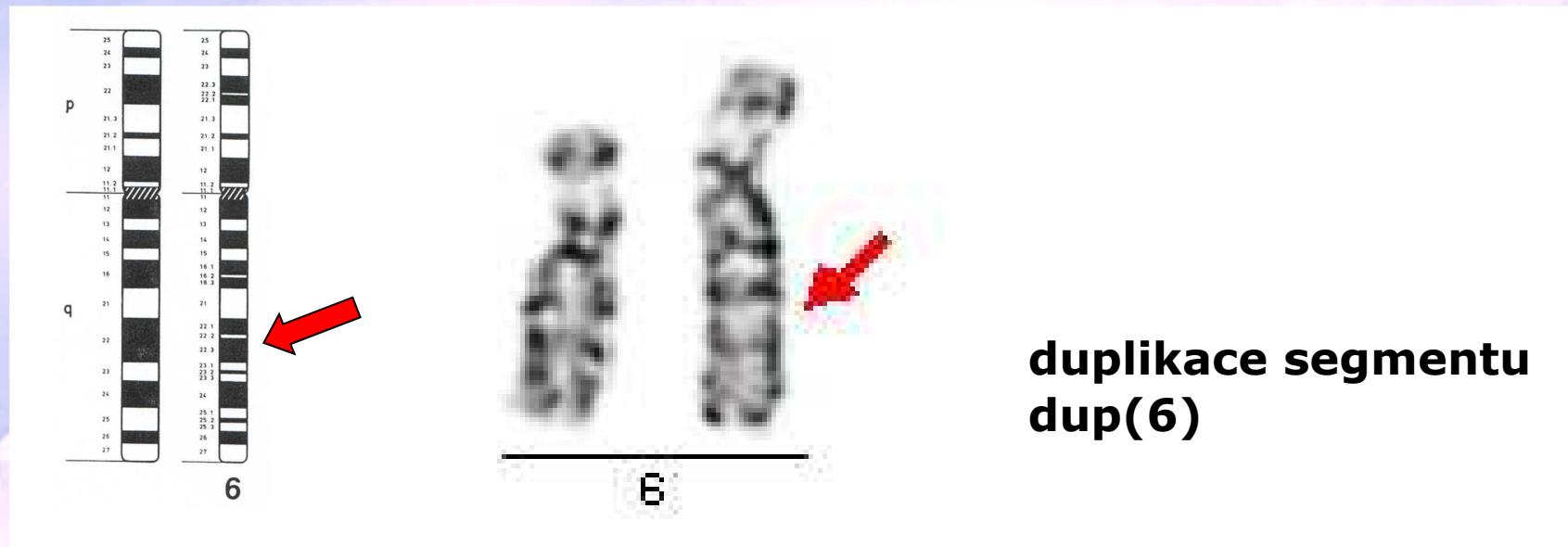
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



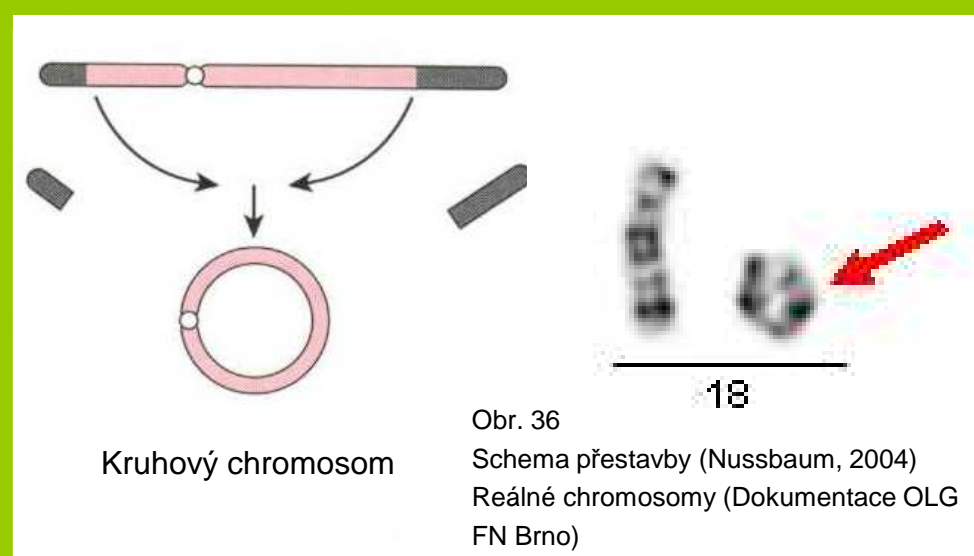
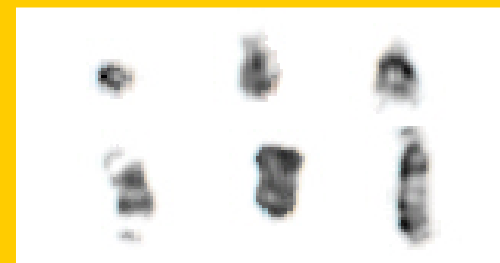


# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby neobvyklé typy chromosomů

## 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

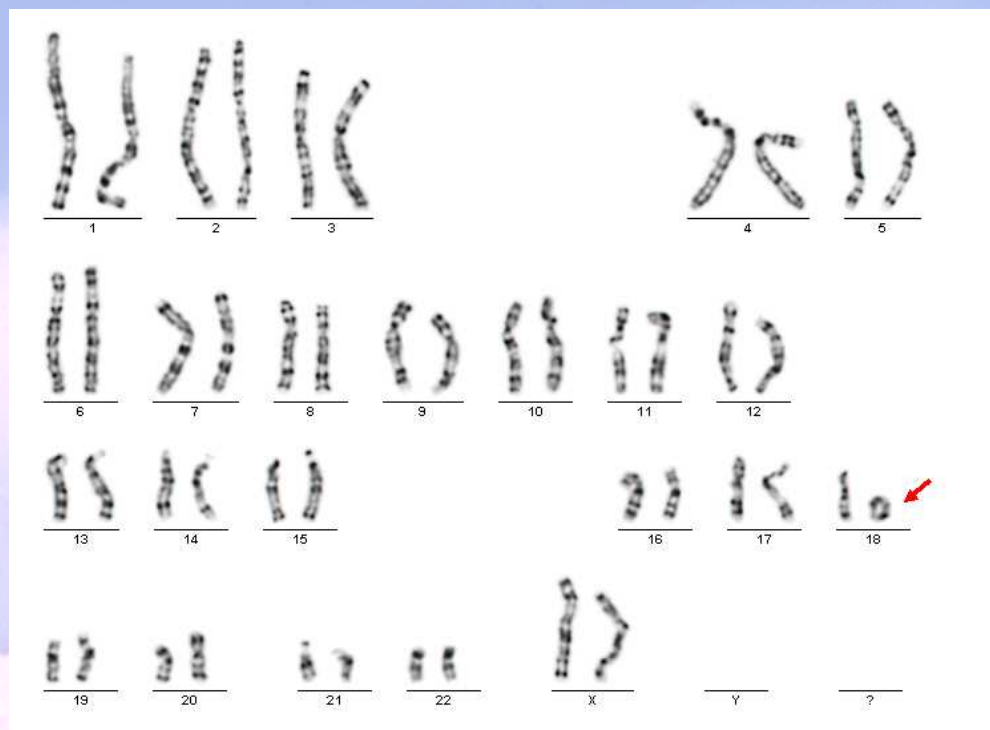


Obr. 36  
Schema přestavby (Nussbaum, 2004)  
Reálné chromosomy (Dokumentace OLG  
FN Brno)

## 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)**

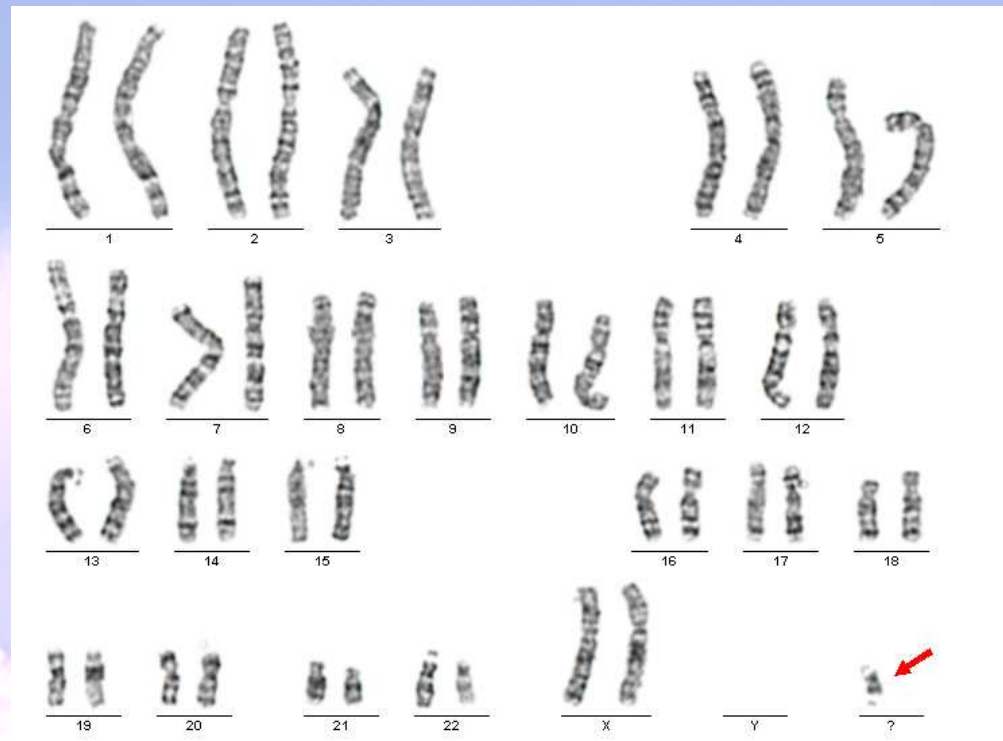
Obr. 37 (Dokumentace OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby marker chromosom



**47,XX,+mar**

Obr. 38 (Dokumentace OLG FN Brno)

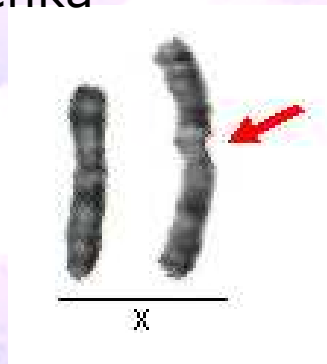


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby neobvyklé typy chromosomů

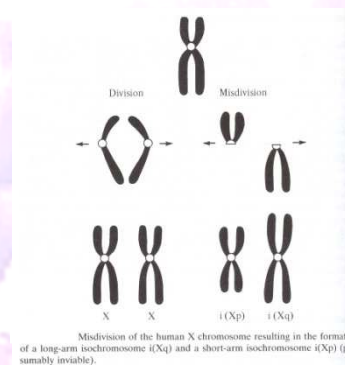
- **izochromosomy** – metacentrické chromosomy, jejichž 1 raménko chybí a druhé je duplikováno (parciální monosomie 1 raménka a parciální trisomie 2. raménka)



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

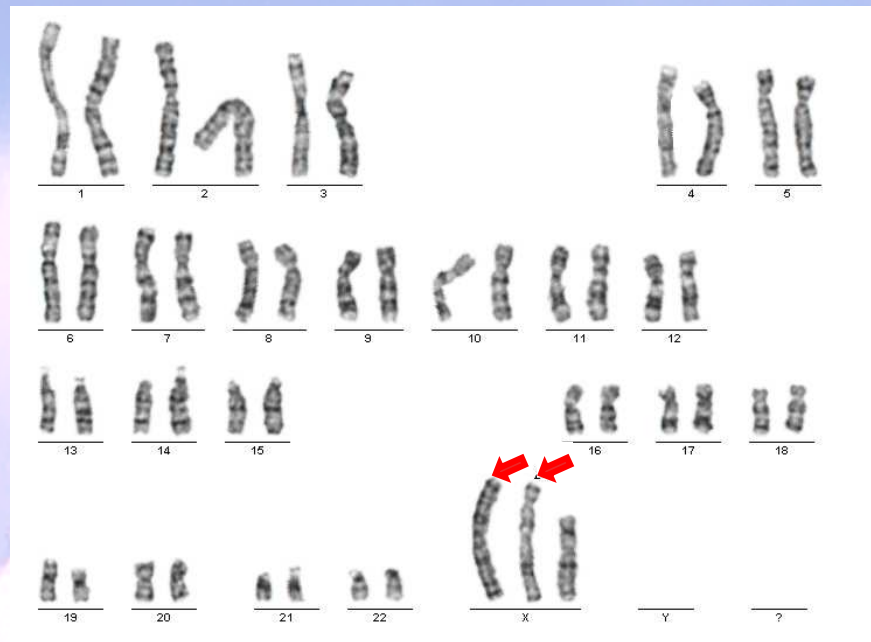


**46,X,i(Xq)**

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)**



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby neobvyklé typy chromosomů

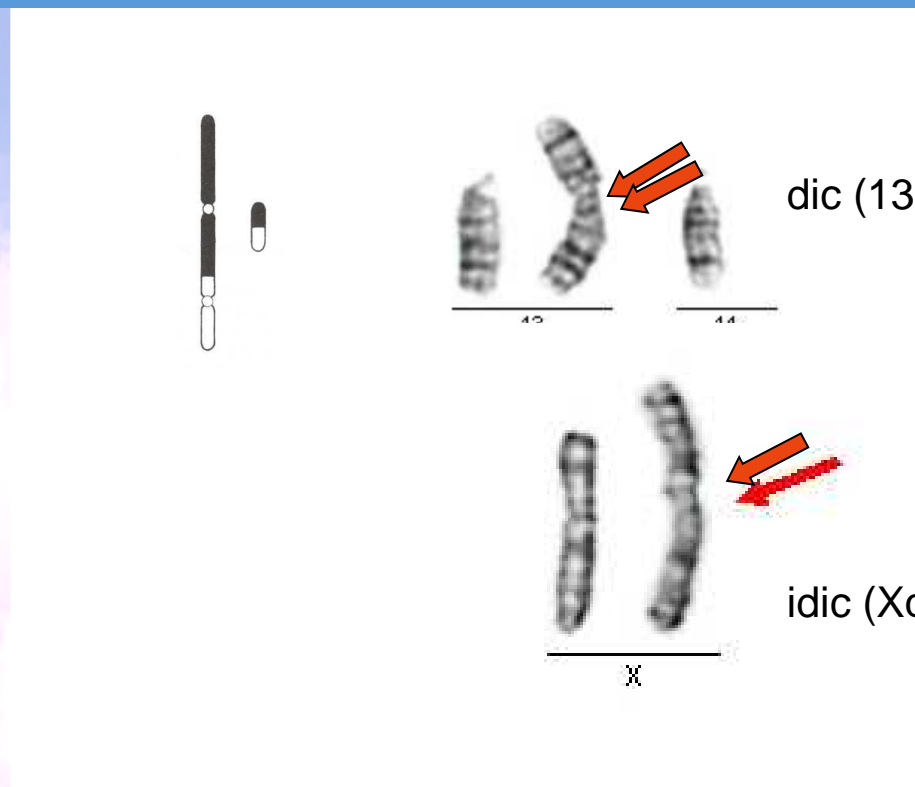
- **dicentrické chromosomy**  
(robertsonovská translokace)
  - na dvou chromosomech dojde ke zlomu
  - vznikne dicentrický chromosom fúzí úseků s centromerou a acentrický fragment spojením úseků bez centromery (satelity akrocentrických chromosomů se obvykle z mitózy ztratí)

- **dicentrické chromosomy**  
(izochromosomy)  
viz mechanismus vzniku izochromosomů

Obr. 43

Schema přestavby (Nussbaum, 2004)

Reálné chromosomy (Dokumentace OLG FN Brno)



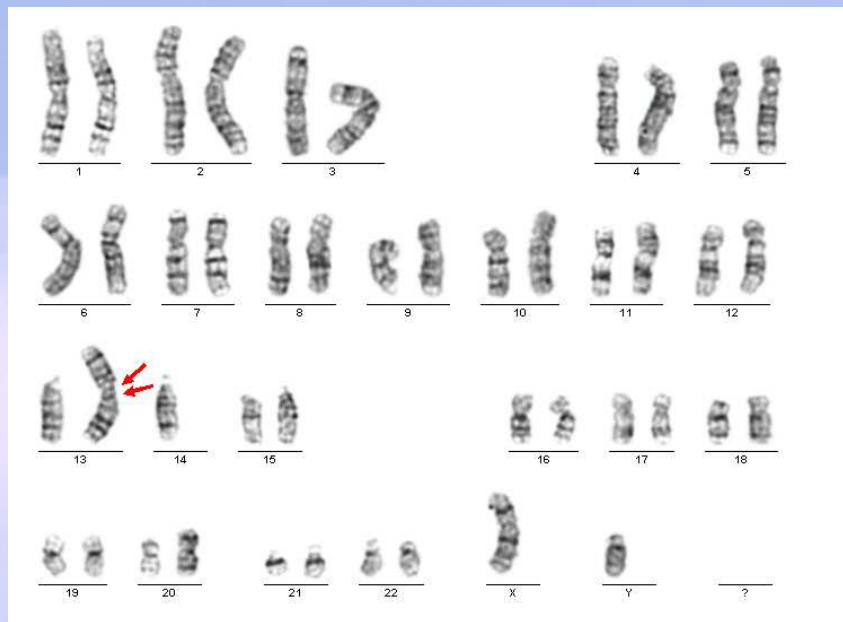
**robertsonovské translokace, izochromosomy**



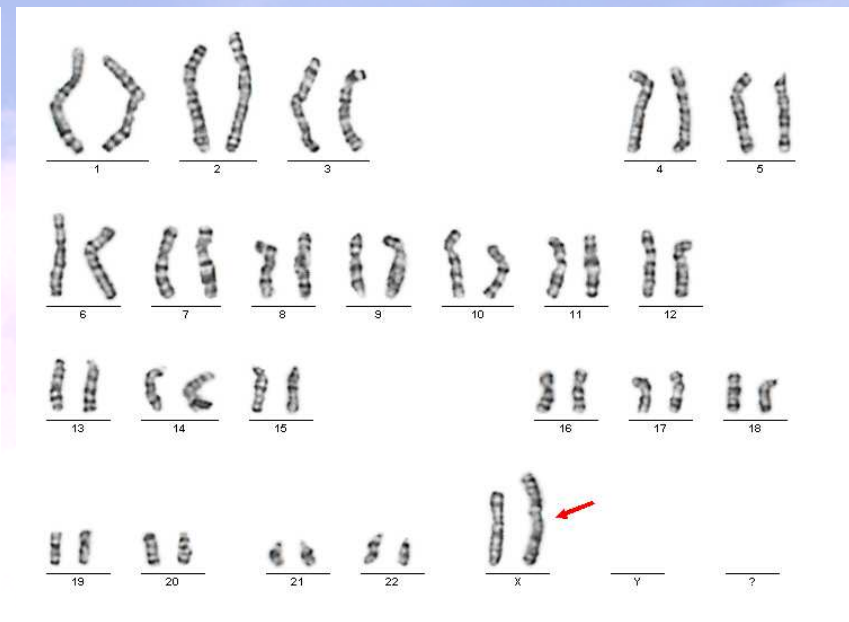
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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)



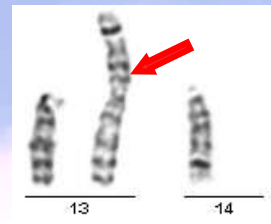
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno





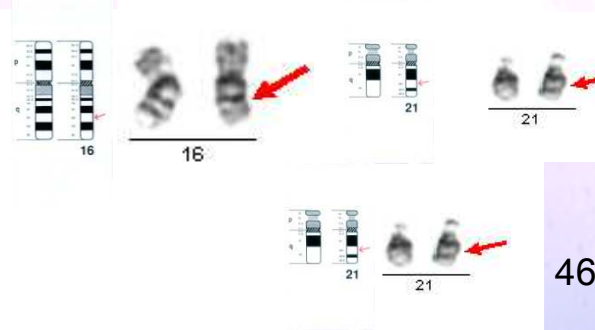
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby derivovaný chromosom

- robertsonovská translokace



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

- chromosom u nebalancovaného potomka rodičů – nositelů  
balancované přestavby



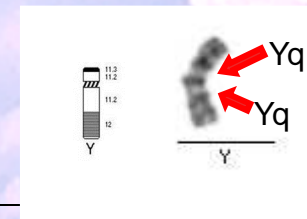
karyotyp **matky**  
46,XX,t(16;21)

**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 změněnou 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



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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**

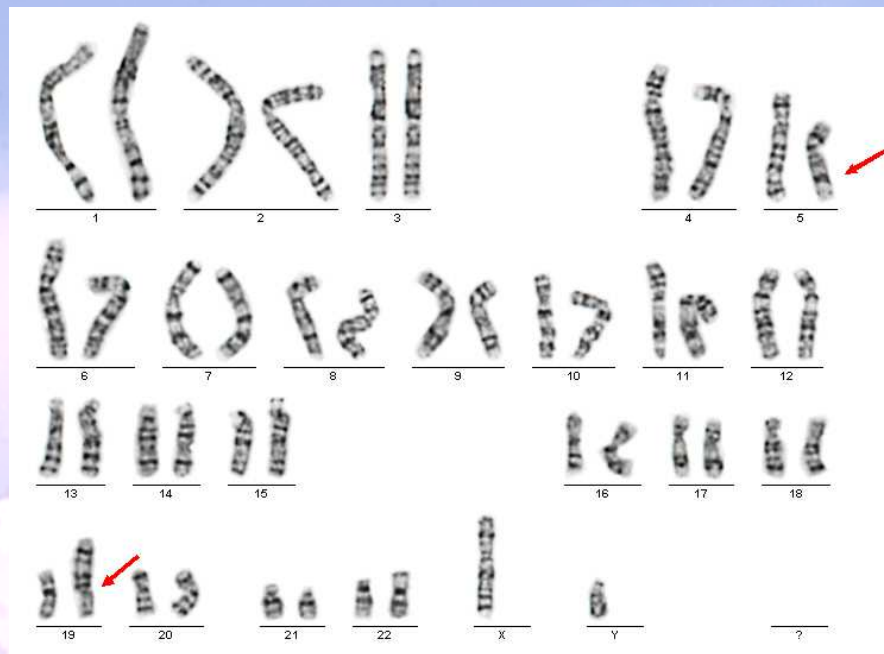


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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**



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

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

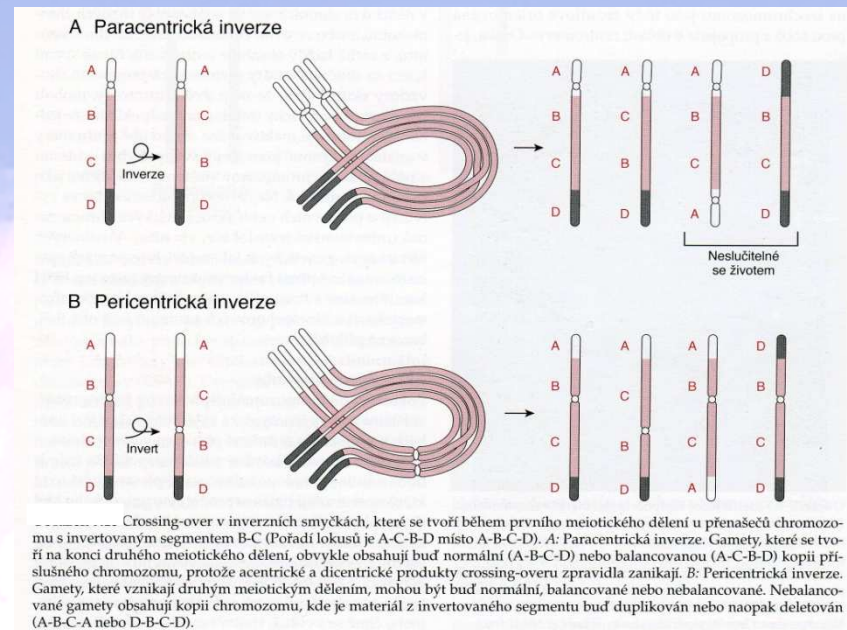
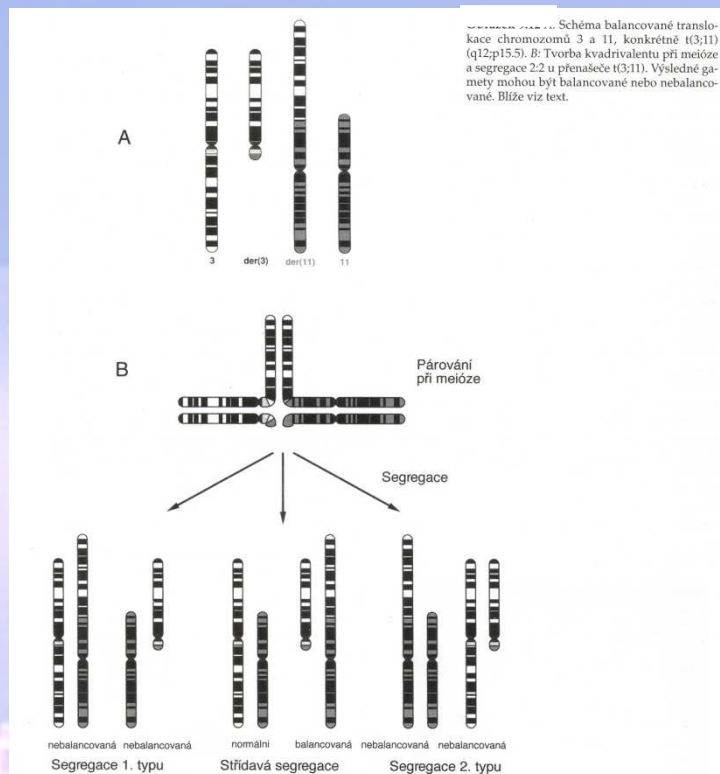
- **translokace a pericentrické inverze** u svých nositelů většinou **nezpůsobují abnormální fenotyp**
- **vysoké riziko vzniku nebalancovaných gamet – samovolné aborty**
- **narození postižených dětí (nebalancovaný karyotyp - parciální monosomie jednoho a parciální trisomie druhého chromosomu)**



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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 nenes 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



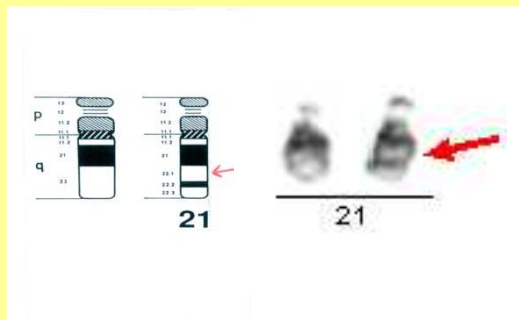
# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

## strukturní změny

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

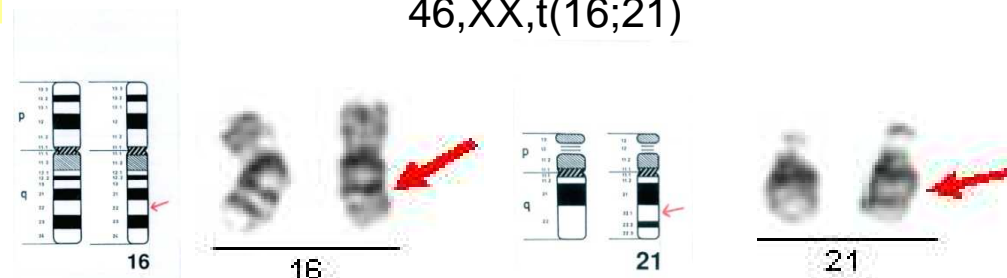
**nebalancovaný karyotyp** (parciální monosomie jednoho a parciální trisomie druhého chromosomu) – potomek rodiče – nositele balancované translokace

**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)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



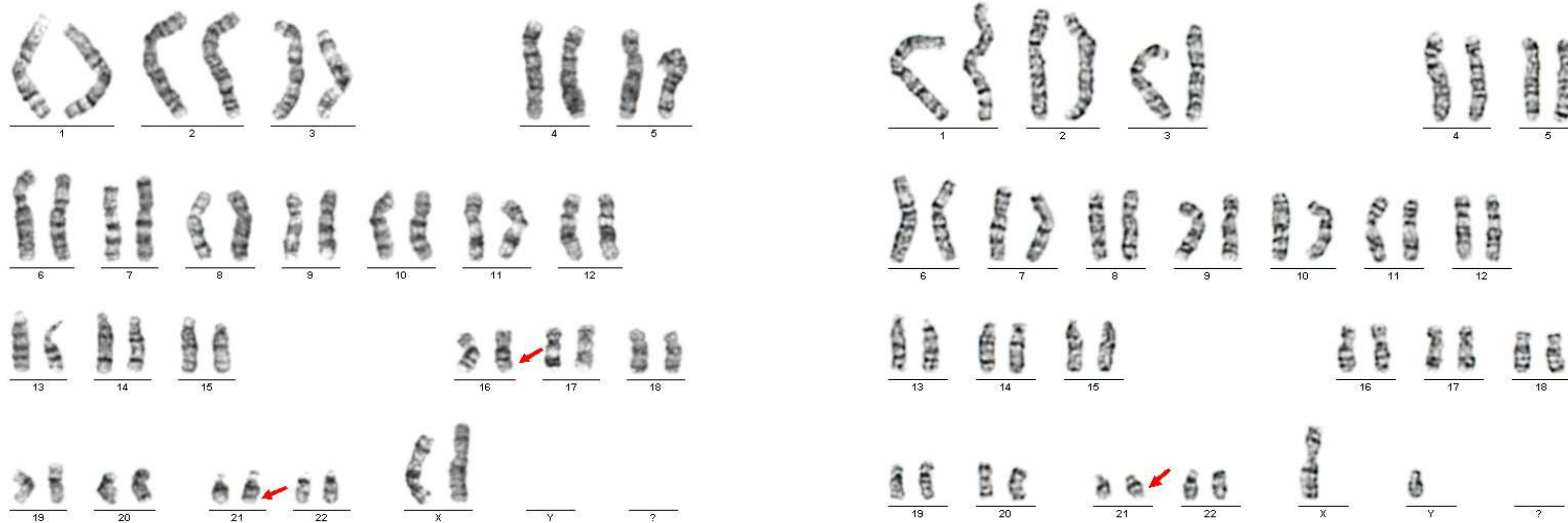


# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

**strukturní změny**

**– např. translokace - derivovaný chromosom  
vztah mezi balancovaným karyotypem**

**a zděděnou formou nebalancovaného karyotypu**



**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)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky 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





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)  
 $45,X[6]/47,XXX[4]/46,XX[190]$  – malá mozaika aneuploidie chromosomu X u žen (aneuploidie gonosomů u mužů)
  - 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.

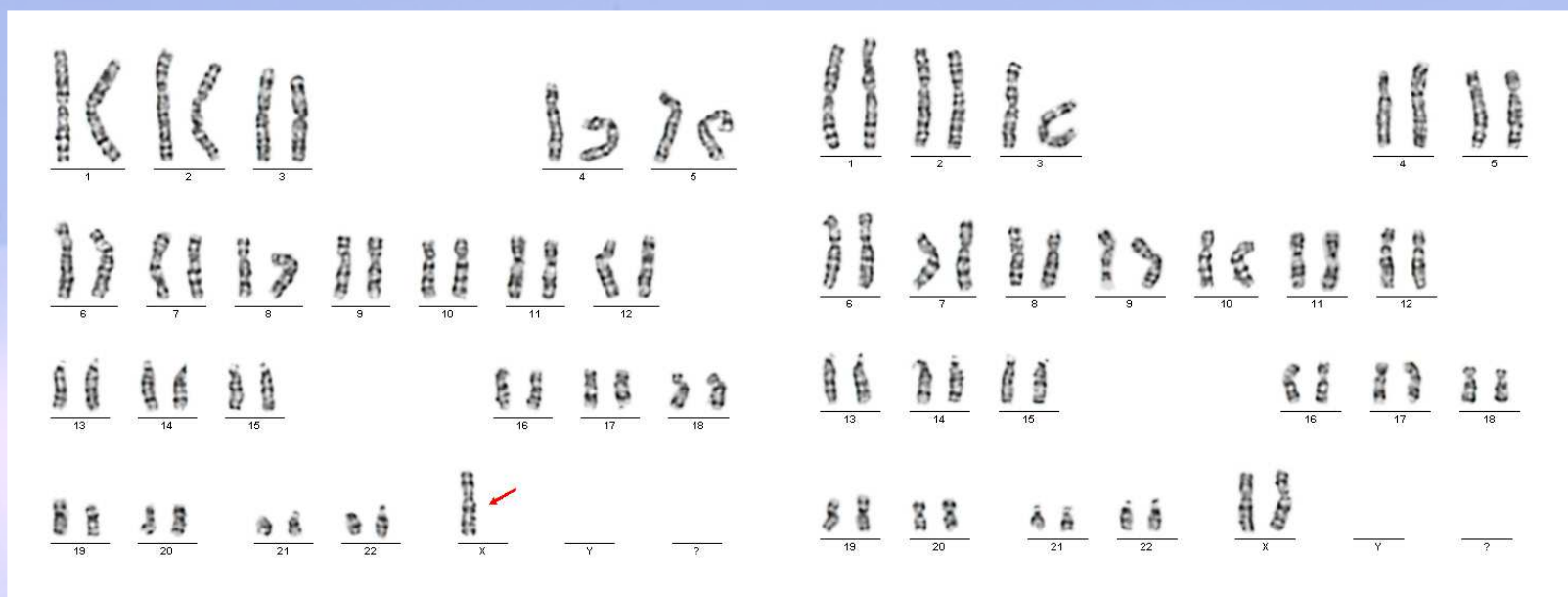
(Chiméra – buňky jedince pocházejí z více zygot.)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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 nálezu 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**

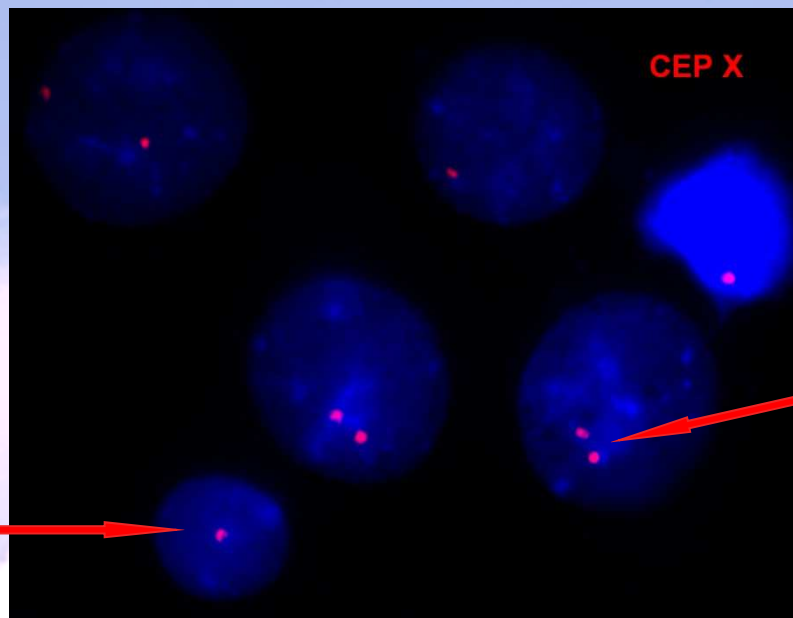


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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-lymfocyту)

**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)



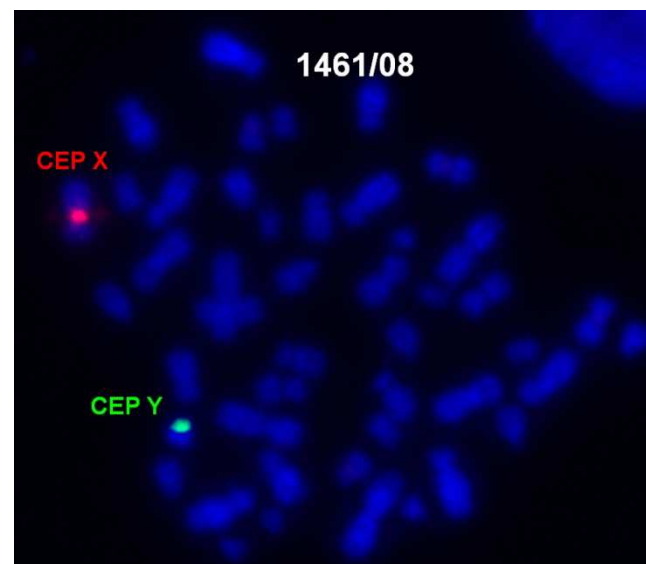
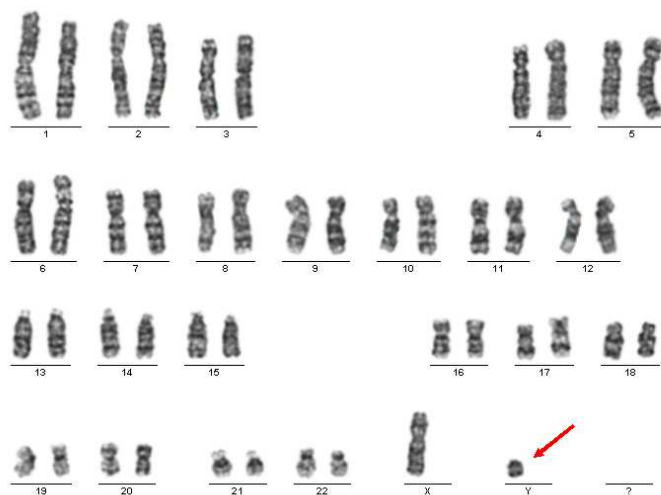
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno





# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

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



Obr. 54 (Dokumentace OLG FN Brno)

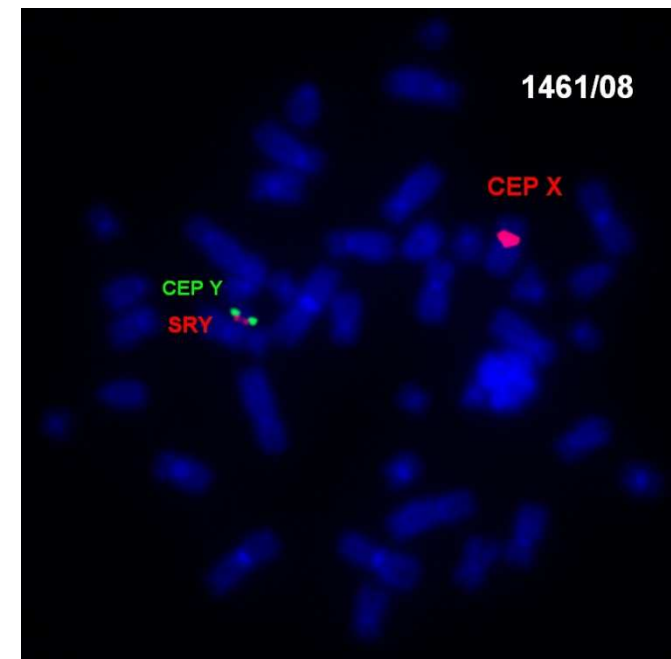
buněčná linie 46,X,r(Y)?



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS – kombinace početní a strukturní aberace



Obr. 55 (Dokumentace OLG FN Brno)

buněčná linie 46,X,mar(Y)?

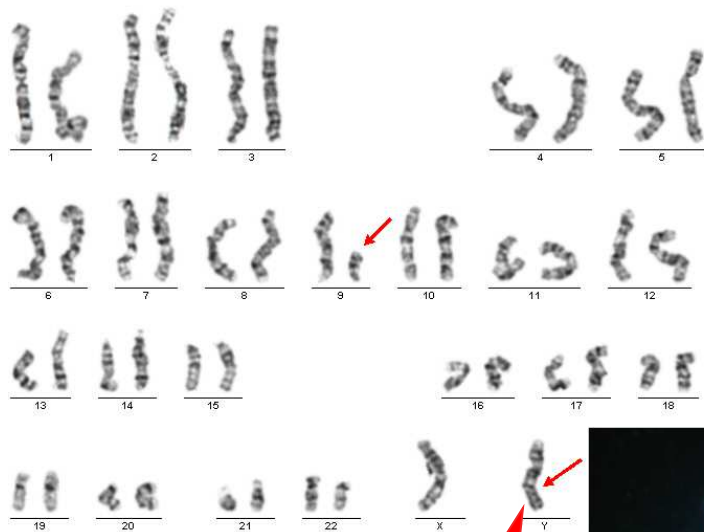


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno

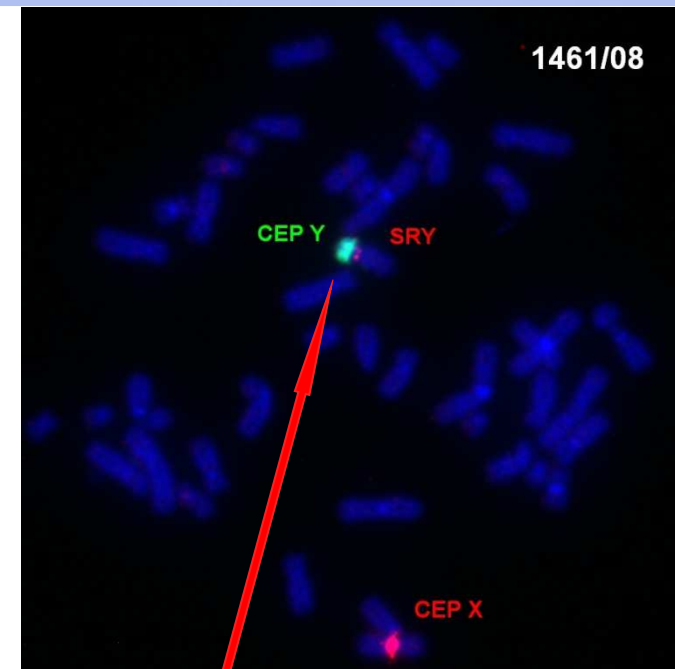
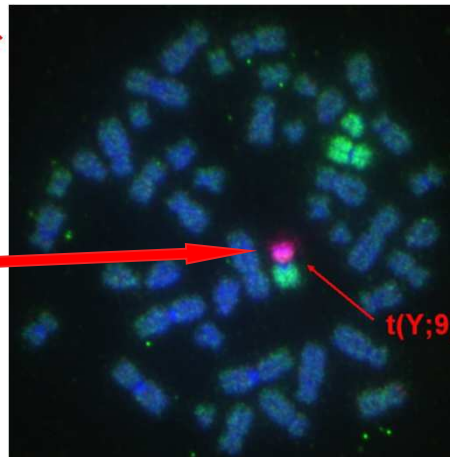


# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

MOZAICISMUS – kombinace početní a strukturní aberace



buněčná linie 46,X,t(Y;9)(p11?;q12?)



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

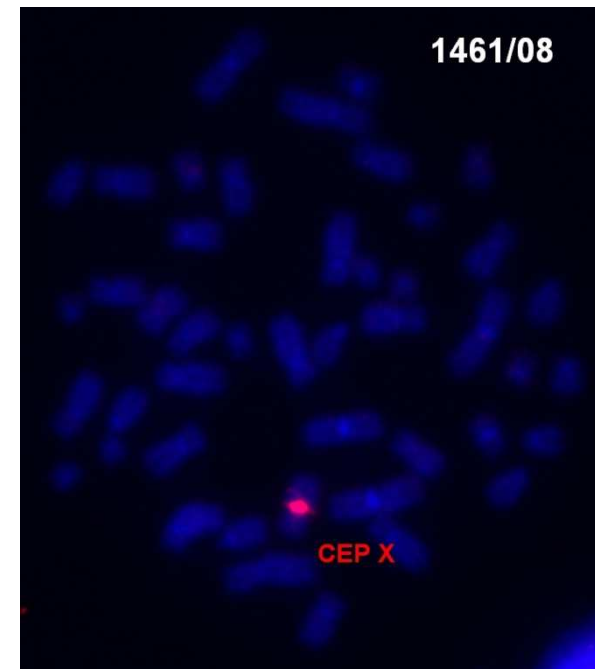
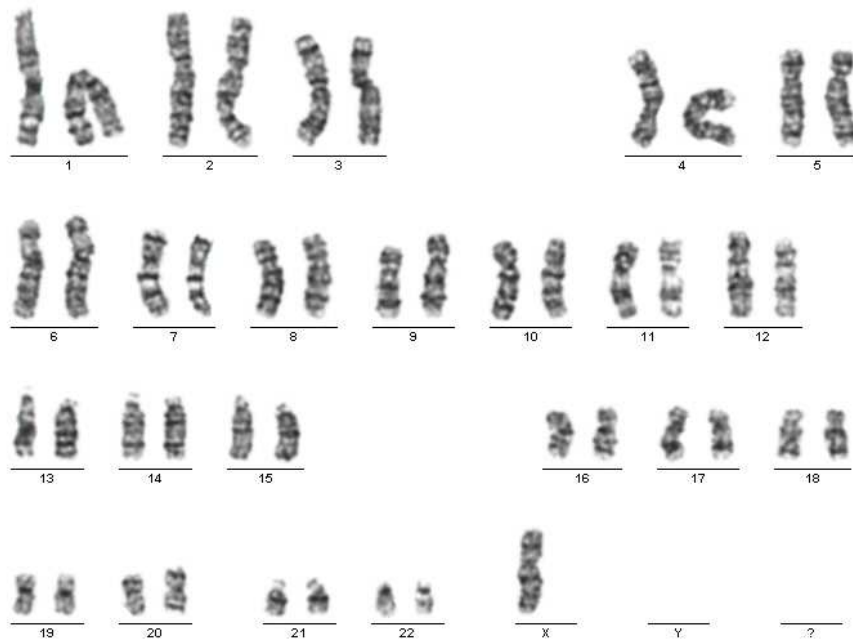
Obr. 56 (Dokumentace OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS – kombinace početní a strukturní aberace



buněčná linie 45,X

Obr. 57 (Dokumentace OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky 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]



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# 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 klkách, 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 nevedí** (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.



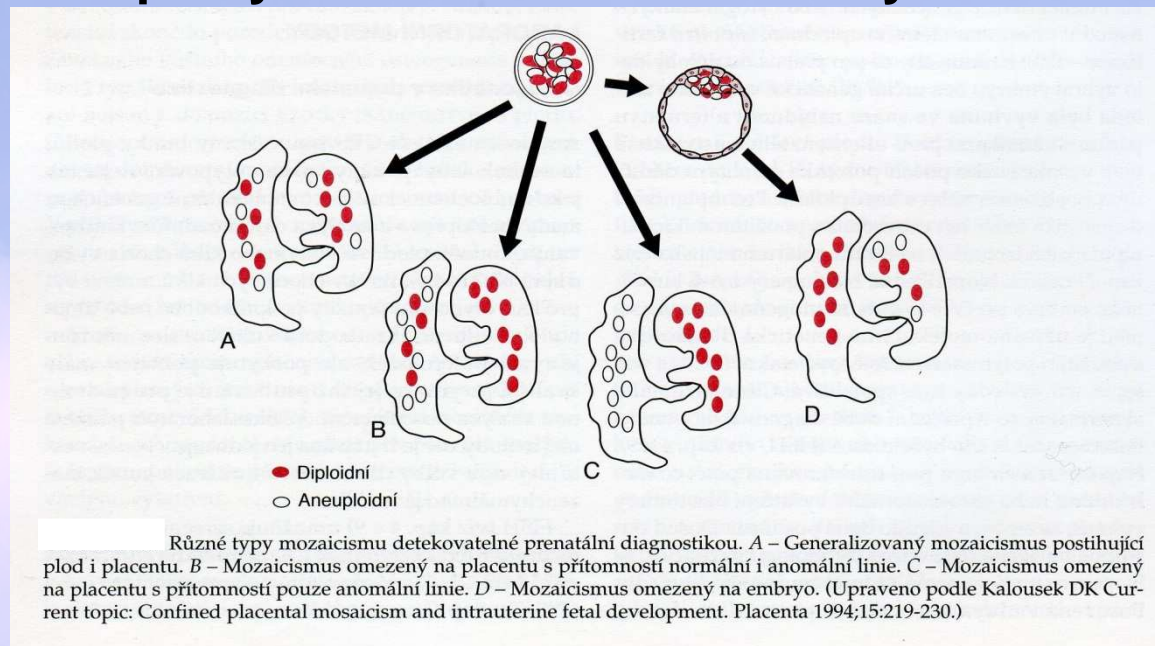
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno





# 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 tkáň  
- 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)

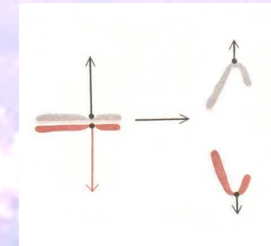
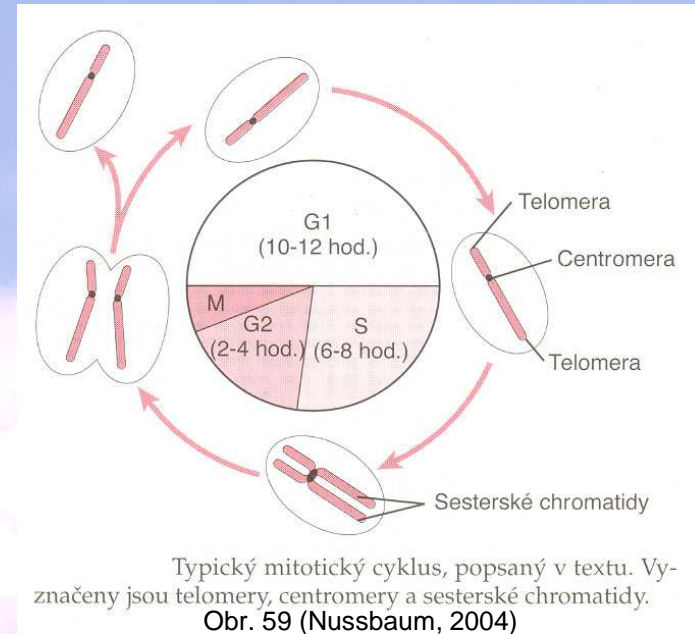
## M fáze buněčného cyklu = MITÓZA

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

oddělení sesterských chromatid v centroměře 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)



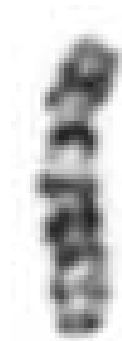
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



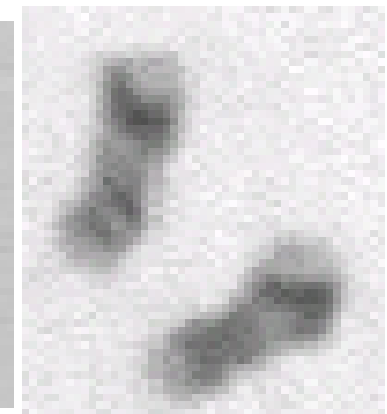
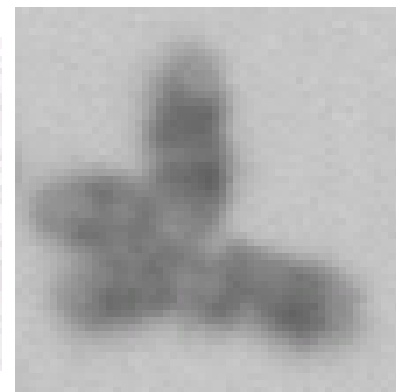
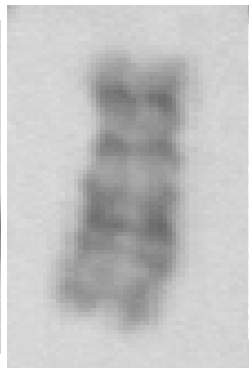
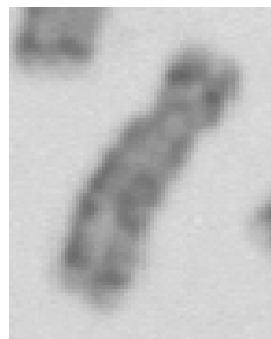
# ROZESTUP SESTERSKÝCH CHROMATID V ANAFÁZI MITÓZY

**M fáze = MITÓZA**

chromosomy během metafáze a anafáze mitózy



metafázní  
dvouchromatidový  
chromosom



dva  
jednochromatidové  
chromosomy

průběh rozchodu chromatid

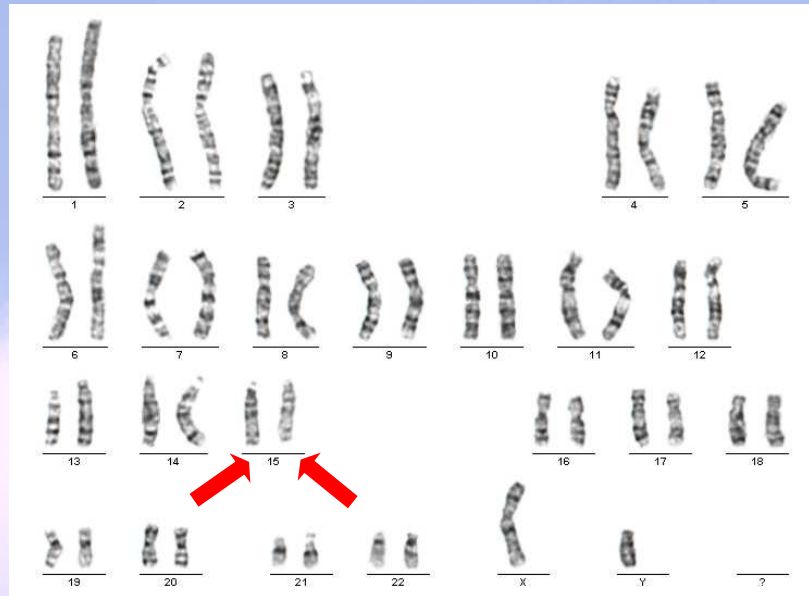
Obr. 61 (Dokumentace OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky 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



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno

