

Strukturní chromozomové aberace

Strukturní chromozomové aberace vznikají jako následek chromozomální nestability (projevující se vznikem zlomů), způsobené nadměrnou expozicí jedince **klastogenům**, nebo zhoršenou funkcí reparačních mechanismů. Kritickou lézí, vedoucí ke vzniku zlomů chromozomů, jsou dvouvláknové zlomy DNA. Následky těchto odchylek závisí na tom, zda je i po strukturní přestavbě zachováno normální množství genetické informace. Pokud ne, potom dochází k fenotypovým projevům, které se odvíjejí od toho, jak velká a jaká část genomu chybí či naopak přebývá. Balancované strukturní aberace, kdy je genetický materiál kvantitativně zachován, jsou obvykle bez klinických příznaků, ale hrozí riziko pro potomstvo, které může zdědit přestavbu v nebalancované podobě.

Typy strukturních přestaveb chromosomů

Základní podmínkou vzniku **strukturálních aberací** je přerušení kontinuity chromosomů.

Spontánní

- působením **indukujících mutagenních vlivů** (ionizující záření, chemické látky)
- vznikají tak **chromosomové** nebo **chromatidové zlomy**
- obnažené konce DNA mají tendenci k **opětovnému napojení** na původní nebo jiný volný konec na základě komplementarity **terminálních bází** – vznik abnormálních struktur a při větším počtu zlomů komplexní **strukturální přestavby**

Stabilní aberace

- změněný chromosom obsahuje **centromery a telomery**
- je předáván pravidelně do **dceřiných buněk**

Nestabilní aberace

- dojde ke **ztrátě centromery** (acentrický fragment) nebo **telomer** (ring chromosom)
- segregace do dceřiných buněk není **pravidelná**, vede k eliminaci nebo dalším změnám těchto struktur

Vrozené

- **fenotypový efekt** se liší u jednotlivých typů
- rozlišujeme změny balancované a nebalancované

Balancované

- v buňkách je **normální množství** genetického materiálu
- nedošlo ke ztrátě ani k přebývání části **chromosomální výbavy**
- nositelé obvykle nemají **žádné fenotypové projevy**, kromě vzácných situací, kdy se **chromosomálním zlomem** poškodí nějaký významný **funkční gen**
- závažné je riziko pro jejich potomstvo – může docházet ke tvorbě gamet s **nebalancovanou chromosomální výbavou**
- translokace, inverze, inzerce

Nebalancované

- změna genomu ve smyslu **chybění nebo přebývání** určité části genetického materiálu
- tento stav s sebou nese většinou **závažné klinické důsledky**
- delece, duplikace, ring chromosom, isochromosom

Získané

- stanovujeme při **testování mutagenních a genotoxických účinků** chemických látek a životního prostředí na člověka
- pro hodnocení **počtu chromosomových zlomů** a přestaveb využíváme metody klasické **cytogenetické analýzy**
- hodnotíme v **preparátech** z krátkodobě (48 hodin) **kultivovaných** lymfocytů periferní krve - zjišťujeme strukturální a početní **odchylky** u 100-200 mitos
- v praxi testujeme expozici různým **škodlivinám** na vybraných pracovištích (ve zdravotnictví chemické látky, jedy a cytostatika v laboratořích a na klinických odděleních)- hodnotíme tzv. **skupinové riziko** pro zaměstnance jednoho pracoviště jako průměrnou hodnotu výskytu ZCHA ve skupině
- normální nález je výskyt **aberantních mitos** do 2%, vyšší hodnoty jsou důvodem pro zpřísnění **bezpečnostních opatření** na pracovišti

- **hraniční hodnoty** jsou 2-5% - důvod pro opakování vyšetření s časovým odstupem
- hodnoty **nad 5%** svědčí o vysoké mutagenní expozici nebo o zvýšené citlivosti jedince

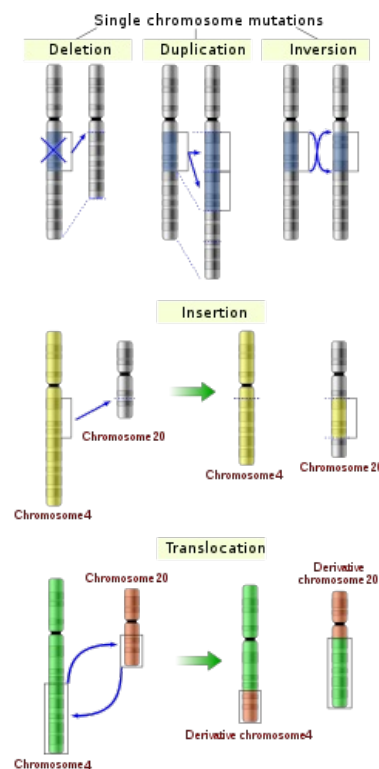
Příklady strukturních aberací

BALANCOVANÉ

Translokace

Translokace je výměna dvou odlomených segmentů dvou chromozomů. Translokace mohou být **balancované** (kdy je zachováno stejné množství genetické informace v buňce) nebo **nebalancované** (kdy původní množství není zachováno a dodrženo).

- **Reciproké translokace** jsou vzájemné, reciproké výměny segmentů mezi dvěma nehomologními chromozomy. Počet chromozomů zůstává stejný. Např.: translokace t(9;22) u myeloidní leukémie – **Filadelfský chromosom**, translokace t(8;14) u **Burkittova lymfomu**
- **Robertsonské translokace** vzniká zlomem dvou akrocentrických chromozomů v oblasti centromery a následným **spojením dlouhých ramen** - přestavba označována jako **centrická fúze**, (po ztrátě krátkých ramének, satelitních stopek a satelitů) – např. fúze 14q a 21q. Jedinec s takovouto translokací má o chromozom méně (45), původní množství genetické informace sice není úplně zachováno (ztráta reciprokého produktu tvořeného oblastmi krátkých ramen - obsahují jen geny pro rRNA, které se vyskytují mnohonásobně i na jiných **akrocentrech**), ale nosič této translokace nemá žádné klinické projevy, řadíme ji tedy také mezi balancované aberace. Nosič balancované Robertsonské fúze má však významné riziko, že jeho děti budou postiženy nebalancovanou formou Robertsonské translokace. Existuje například translokační forma Downova syndromu.



Schématu vybraných strukturních chromozomálních aberací

Inverze

Při vzniku **inverze** dochází ke dvěma zlomům na jednom chromozomu, k přetočení segmentu mezi zlomy a následnému spojení s distálními segmenty. Například důsledkem inverze na chromozomu s původní sekvencí A-B-**C-D-E-F**-G-H by byla sekvence A-B-**F-E-D-C**-G-H. Podle toho zda jsou zlomy na krátkém i dlouhém rameni chromozomu, nebo dva zlomy na jednom rameni rozlišujeme:

- **pericentrické inverze** - invertovaný úsek chromozomu centromeru **obsahuje**;
- **paracentrické inverze** - invertovaný úsek chromozomu centromeru **neobsahuje**.

Inverze patří mezi balancované aberace, obvykle se neprojeví ve fenotypu, ale nosič inverze má riziko nebalancované aberace pro své potomstvo, a to v případě, že dojde k meiotické rekombinaci (crossing-overu) mezi normálním a invertovaným chromozomem.

Inzerce

- **vložení chromosomového segmentu** na kterékoli místo jiného nebo téhož chromosomu
- vyžaduje **nejméně 3 zlomy** a postihuje jeden nebo dva chromosomy
- **insertovaný úsek** může být na novém místě v normální nebo obrácené poloze (přímá, resp- invertovaná inserce)
- **inserce je balancovaná** přestavba bez ovlivnění fenotypu
- při **postižení dvou různých chromosomů** představuje pro svého nositele 50% riziko tvorby **nebalancovaných gamet**, nesoucích buď deletovaný nebo insertovaný chromosom

NEBALANCOVANÉ

Duplikace (částečná trizomie)

Zdvojení úseku chromozomu. Může být způsobeno mimo jiné nerovnoměrným crossing-overem, jehož následkem dojde na jednom chromozomu k duplikaci sledovaného úseku, zatímco na druhém je tentýž úsek deletován (viz níže).

Delece (částečná monozomie)

Část chromozomu **chybí**. Deletován může být terminální konec raménka (potom jde o **terminální deleci**) nebo střední část některého z ramének chromozomu (**intersticiální delece**). Delece vznikají jako následek zlomu (terminální delece), dvou zlomů (intersticiální delece) nebo nerovnoměrného crossing-overu (viz výše).

Dicentrický chromozom

Dicentrický chromozom vzniká jako důsledek zlomů dvou chromozomů a fúzí chromozomů zlomenými konci, takže vzniklý abnormální chromozom má dvě centromery. Pokud se vyskytuje jako vrozená chromozomální aberace, je jedna z centromer inaktivní, pak chromozom vypadá a chová se jako monocentrický a může přežívat opakovaná buněčná dělení.

Izochromozom

Izochromozom je chromozom, který má duplikované jedno rameno, zatímco druhé je deletované. Vzniká chybným (příčným) štěpením centromery (namísto podélného) v druhém meiotickém dělení nebo v mitóze. Nejčastějším případem izochromozomu u živě narozených je izochromozom pro dlouhá ramena X chromozomu, přítomný u části pacientek s Turnerovým syndromem. Pacientka s takovýmto chromozomálním nálezem může být fertilní (je zachována kritická oblast genů na dlouhých ramenech X). Často se isochromosomy vyskytují v **karyotypech nádorových buněk**.

Ring chromozom

Pokud dojde u chromozomu k delecí konců obou ramének, může se tento chromozom stočit, zlomené konce se spojí a vznikne **kruhový chromozom** (ring chromozom, prstencový chromozom). Tato nebalancovaná aberace je spojena se ztrátou distálních částí obou ramen. Jedním z nejčastějších nálezů této aberace je **ring chromosom X**, obvykle přítomný v **mozaikové formě**, další linií může být např. 46,XX, 45,X nebo také 46,XY.



20

Ring chromozom

Marker chromozom

Marker chromozom je malý, nadpočetný chromozom jehož původ nelze standardními cytogenetickými technikami určit. Jeho původ je různý, může to být reciprokový produkt Robertsonské fúze, tvořený oblastmi krátkých ramen akrocentrů, nebo izochromozom pro krátká ramena např. 18. chromozomu, nebo pericentromerická oblast nějakého chromozomu apod. Dle toho, zda obsahuje, či neobsahuje euchromatin, může, ale nemusí být spojen s klinickými příznaky. Původ markeru můžeme určit metodami FISH s centromerickými probami. Relativně častý je výskyt marker chromozomu v **mozaice**, nejčastějším nálezem bývá **marker chromosom** z části materiálu **15. chromozomu**. Klasickým příkladem je **Filadelfský chromosom** – marker chronické myeloidní leukémie.

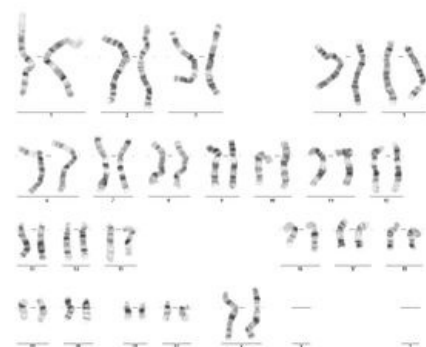
Fragilní místa

Při vyšetření nacházíme na **některých chromosomech** oblasti, ve kterých není chromatin plně **spiralizován** a obě chromatidy jsou jakoby **přerušeny**. Tyto nebarví se mezery (gapy) jsou **fragilní místa** (fragile site) – v těchto bodech se jednotlivé chromatidy častěji **lámou**. Přítomnost fragilních míst je prokazatelná po **kultivaci buněk** v médiu se sníženým obsahem **kyseliny listové nebo thymidinu**, pro **detekci** se častěji užívají techniky **molekulární diagnostiky**. Fragilní místa se vyskytují poměrně **vzácně**, zvláštní postavení má fragilní místo na **dlouhém rameni chromozomu X**.

Vybrané syndromy

Syndrom Cri du chat

Syndrom Cri du chat (neboli syndrom kočičího křiku – či mňoukání, OMIM 123450 (<https://www.omim.org/entry/123450>)), je způsoben **delecí** na krátkém raménku chromozomu 5. Rozsah této delecce může být různý, může jít až o delecí celého krátkého raménka, pak je ale rozsah postižení závažnější. Nejtypičtějším příznakem je charakteristický zvuk, způsobený anomálií hrtanu, který postižení jedinci vydávají a podle kterého dostal syndrom své jméno. Další příznaky zahrnují těžkou mentální retardaci, mikrocefalii, poruchy motoriky, růstovou retardaci, vrozené vady srdce aj.



Karyotyp 46,XX,del(5p)

Wolfův-Hirschhornův syndrom

Wolfův-Hirschhornův syndrom (OMIM 194190 (<https://www.omim.org/entry/194190>)) je způsoben **delecí** krátkých ramen 4. chromozomu. Pacienti jsou retardováni, mají dymorfické rysy, rozštěpy rtu a patra, mikrocefalii, srdeční vady, hypospadii.

Turnerův syndrom - deleční forma

a) delecce na krátkém rameni Xp

- přítomny **znaky Turnerova syndromu**, hlavně malá postava a skeletální odchylky
- změny souvisejí s chyběním distální části Xp, kde je lokalizován **gen SHOX** (Short stature Homeobox-containing gene), nepodléhající **inaktivaci**
- tento gen má klíčovou roli ve **vývoji skeletu**
- přítomnost poruchy vývoje **sekundárních pohlavních znaků** a sterility je variabilní podle **rozsahu** chybějící části Xp

b) delece na dlouhém rameni Xq

- poměrně **vzácné případy**
- ze znaků Turnerova syndromu je především **ovariální dysgeneze** s primární amenoreou a **sterilitou**
- **růstová porucha** přitomna být nemusí

Prader-Willyho syndrom a Angelmanův syndrom

- **kritická oblast** spojená s Prader-Willyho a Angelmanovým syndromem je lokalizována na dlouhém rameni chromosomu 15 (15q11-13)
- v této oblasti se v **70% případů** vyskytuje intersticiální delece různého rozsahu a pokud delece postihuje chromosom 15 **pocházející od otce**, vyvíjí se **klinický obraz** Prader-Willyho syndromu
- **delece maternálního** původu vede ke vzniku **Angelmanova syndromu**
- **vliv původu delece** na vývoj syndromu vysvětluje existence **genomického imprintingu** v kritické oblasti 15q
 - v dané oblasti leží **dva genové úseky**, první (PWCR – Prader-Willy critical region) je aktivní pouze na **paternálním chromosomu** 15 a analogický úsek na **maternálním** je vlivem imprintingu **umlčen**
 - **druhý úsek** je aktivní pouze na **maternálním chromosomu** 15 (ACR – Angelman critical region) a **neaktivní** na chromosomu **otcovském**
 - za normální situace je přítomen jeden otcovský a jeden mateřský chromosom – jedinec má po jedné **aktivní kopii obou** kritických genových úseků a jeho fenotyp není **postižen**
 - v případě delece ale **jeden kritický úsek** chybí a vzniká tak podle původu deletovaného úseku **konkrétní syndrom**
- oba syndromy ale mohou být způsobeny **jinou příčinou** bez delece
- nejčastější je **uniparentální disomie** – původ obou chromosomů nebo jejich kritických oblastí pouze od **jednoho rodiče**
- pokud oba **pocházejí od otce** = Angelmanův syndrom (chybí aktivní ACR a oba analogické úseky paternálního chromosomu jsou inaktivní imprintingem)
- pokud oba **pocházejí od matky** = Prader-Williho syndrom (chybí aktivní PWCR)
- **Angelmanův syndrom** může být způsoben i mutací v genu UBE3A v ACR úseku a asi u 10% je příčina nejištěna
- ve **vzácných případech** obou syndromů může nastat porucha vlastního imprintingu (mutace imprintingového centra, IC) a aktivace/inaktivace kritických oblastí je chybná
- klinicky se řadí **oba syndromy** mezi behaviorální syndromy s typickým chováním
- fenotyp obou jednotek je **značně odlišný**

Prader-Willyho syndrom

- 1 : 10 000 – 15 000 dětí
- u novorozenců nápadná těžká **hypotonie**
- kojenci problém s kojením, polykáním – **neprospívají**
- od dvou let se projevuje **patologické přejídání** až žravost – extrémní obezita
- mentální retardace bývá jen mírná
- nápadné jsou **změny nálad**, poruchy chování ve smyslu agresivity
- nesnášenlivost při změně **rutinních situací** a poruchy spánku
- prognóza závisí na výskytu **komplikací obezity** (diabetes, kardiovaskulární komplikace, poruchy metabolismu)
- lze ovlivnit **omezením příjmu potravy** a úpravou pohybového režimu

Angelmanův syndrom

- 1 : 12 000 dětí
- těžká **psychomotorická retardace**, děti se obvykle nenaučí mluvit
- u třetiny patologické EEG a **epileptické záchvaty**
- typická **toporná chůze**, stereotypní ataktické pohyby končetin
- nemotivované **záchvaty smíchu**
- děti se syndromem milují vodu, plastové předměty, zvukové hračky a balony
- **fascinace vodou** jim může být životně nebezpečná, proto vyžadují stálý dozor
- pro zvláštní chůzi a veselý výraz se tomuto syndromu dříve říkalo **happy puppet**

Odkazy

Související odkazy

- Chromozomální abnormality
 - Numerické chromozomové abnormality
 - Získané chromozomální aberace
- Mikrodeleční syndromy
- Stavba metafázního chromozomu
- Identifikace chromozomů
- Příčiny vzniku chromozomálních aberací
- Nádorová cytogenetika

- Chromozomální mozaika

Použitá literatura

- PRITCHARD, Dorian J. a Bruce R KORF. *Základy lékařské genetiky*. 1. vydání. Praha : Galén, 2007. 182 s. ISBN 978-80-7262-449-2.
- NUSSBAUM, R. L., R. R. MCINNES a H. W WILLARD. *Klinická genetiká (Thompson&Thompson)*. 6. vydání. Praha : Triton, 2004. 426 s. ISBN 80-7254-475-6.
- ŠÍPEK, Antonín. *Genetika* [online]. [cit. 1. 6. 2009]. <<http://www.genetika-biologie.cz/chromozomove-aberace>>.