



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



Variabilita heterochromatinové oblasti lidského chromosomu 9 z evolučního a klinického hlediska

*A. Šípek jr.⁽¹⁾, R. Mihalová⁽¹⁾, A. Panczak⁽¹⁾, L. Hrčková⁽¹⁾,
P. Lonský⁽²⁾, M. Janashia⁽¹⁾, M. Kohoutová⁽¹⁾*

(1) Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha

(2) Genetická laboratoř – Pronatal s.r.o., Praha



Purkyňův ústav,
Albertov 4, Praha 2, 128 00





Heterochromatinové varianty

- Oblasti konstitutivního heterochromatinu jsou typické především pro chromosomy **1**, **9**, **16** a **Y**
- Alternativní uspořádání těchto oblastí je dlouhodobě považováno za **klinicky nevýznamnou** variabilitu
- Jako variabilní jsou tyto oblasti dlouhodobě označovány v mezinárodní nomenklatuře (**ISCN**)
- Některé odborné organizace (**E.C.A.**) nedoporučují uvádět nálezy těchto variant do výsledků pro kliniky



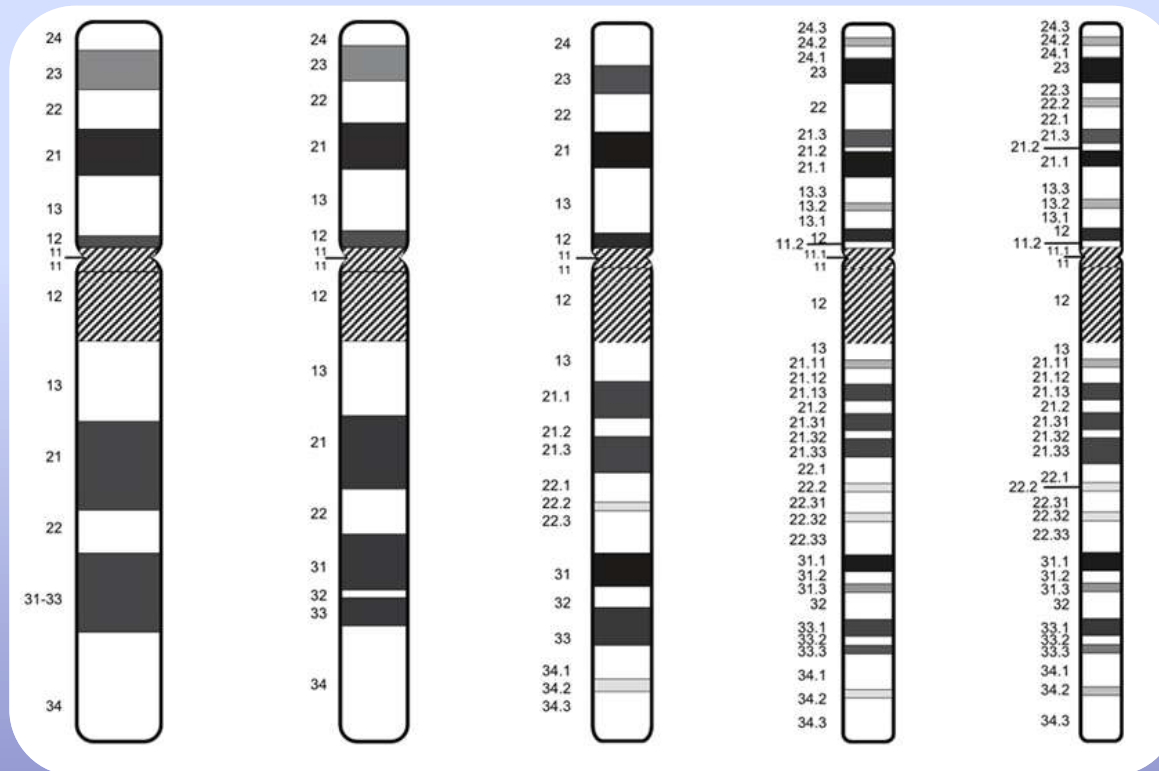
Heterochromatinové varianty chr. 9



Inv(9)(p12q13)



9qh-



inv(9)(p12q13)

inv(9)(p12q21)

9qh+

9qh-

9ph

9phqh



Varianty a satelitní DNA

α

- **Alfa-satelitní DNA:** monomer 171bp, centromerická oblast všech lidských chromosomů

β

- **Beta-satelitní DNA:** monomer 68bp, centromerická oblast chromosomů 1, 9, 13, 14, 15, 21, 22 a Y

γ

- **Gama-satelitní DNA:** monomer 220bp, pericentrická oblast chromosomů 8, X a Y

I

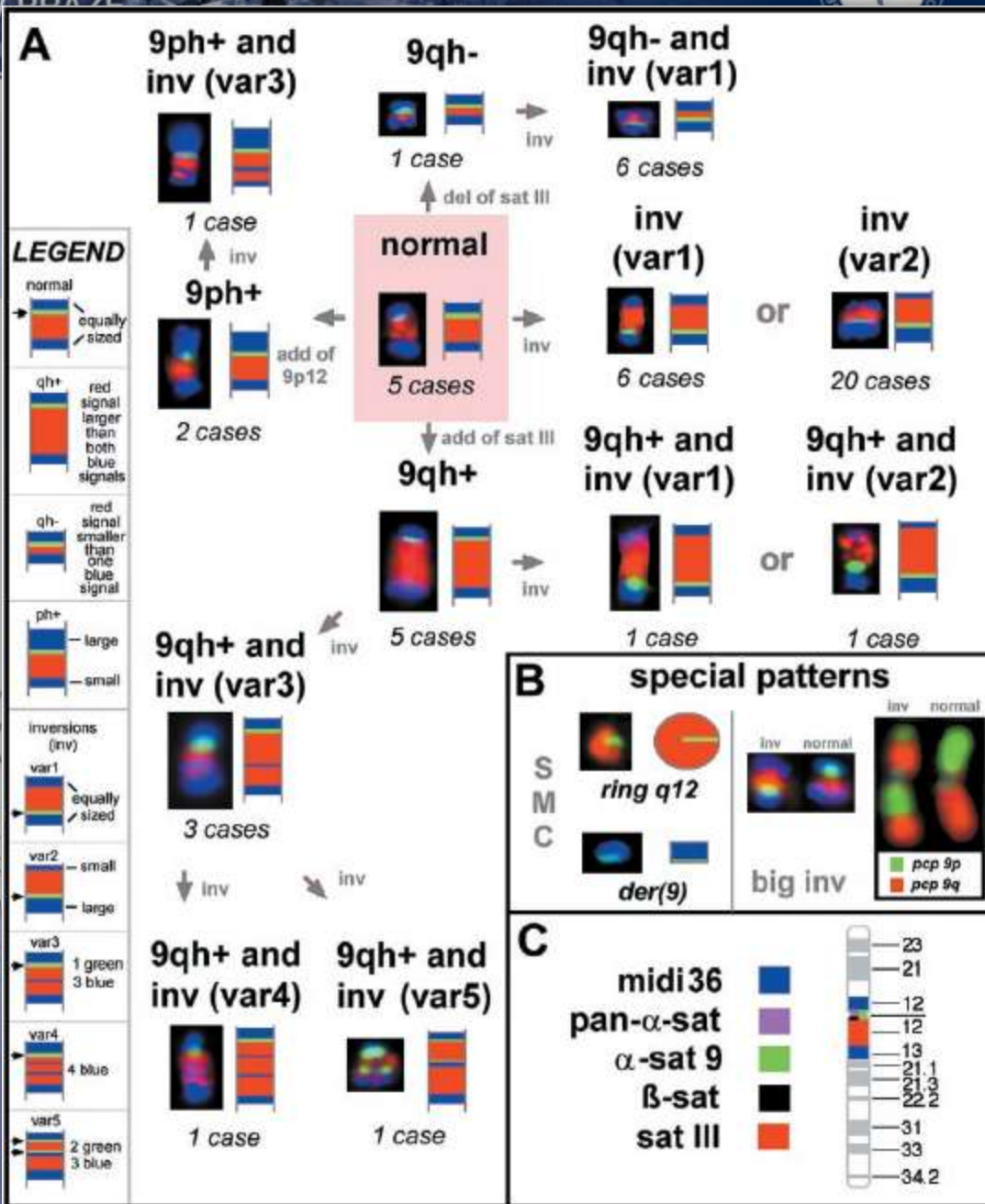
- **I-satelitní DNA:** monomer 25-48bp, zejména pericentromerická oblast chromosomů 3, 4, 13, 14, 15, 21, 22 a Y

II

- **II-satelitní DNA:** monomer 5bp, zejména heterochromatinová oblast 1q a 16q, dále pericentromerická oblast chromosomů 2 a 10

III

- **III-satelitní DNA:** monomer 5bp, oblasti 13p, 14p, 15p, 21p, 22p, a heterochromatin v oblastech 1q, 9q a Yq





1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

(sub)varianty

Kosyakova et al. Molecular Cytogenetics 2013, 6:14
<http://www.molecularcytogenetics.org/content/6/1/14>



RESEARCH

Open Access

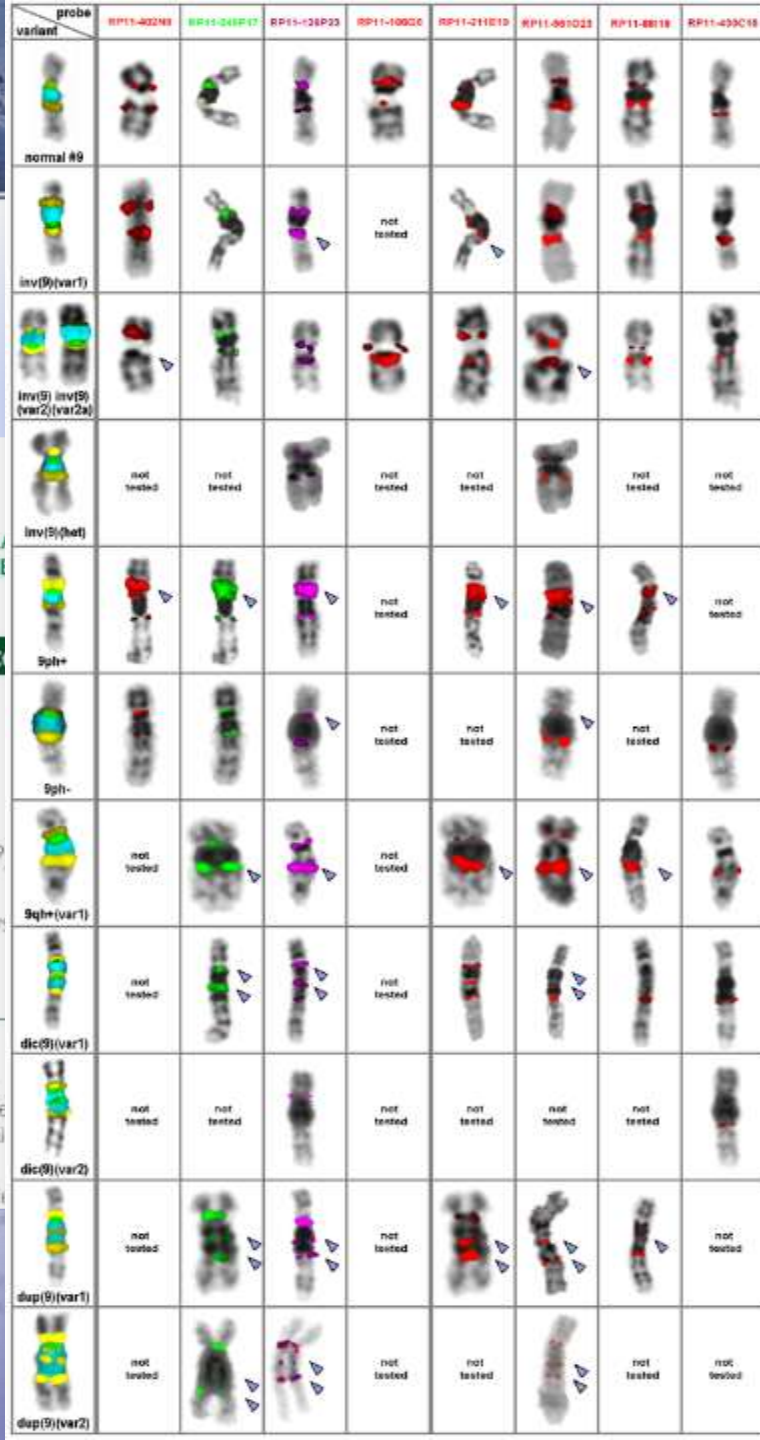
Heteromorphic variants of chromosome 9

Nadezda Kosyakova¹, Ani Grigorian^{1,2}, Thomas Liehr^{1*}, Marina Manvelyan^{1,2,3}, Isabella Simonyan², Hasmik Mkrtchyan^{1,2,3}, Rouben Arotounian⁴, Anna D Polityko^{1,5}, Anna I Kulpanovich^{1,5}, Tatiana Egorova⁵, Evgenia Jaroshevich⁵, Alla Frolova⁶, Natalia Shorokh⁷, Irina V Naumchik⁵, Marianne Volleth⁸, Isolde Schreyer^{1,9}, Heike Nelle^{1,9,10}, Markus Stumm¹¹, Rolf-Dieter Wegner¹¹, Gisela Reising-Ackermann¹², Martina Merkas¹³, Lukretija Brecevic¹³, Thomas Martin¹⁴, Laura Rodriguez¹⁵, Samarth Bhatt¹, Monika Ziegler¹, Katharina Kreskowiak¹, Anja Weise¹, Ali Sazci¹⁶, Svetlana Vorsanova¹⁷, Marcelo de Bello Cioffi¹⁸ and Emel Ergul^{1,16}

Abstract

Background: Heterochromatic variants of pericentromere of chromosome 9 are reported and discussed since decades concerning their detailed structure and clinical meaning. However, detailed studies are scarce. Thus, here we provide the largest ever done molecular cytogenetic research based on >300 chromosome 9 heteromorphous carriers.

Results: In this study, 334 carriers of heterochromatic variants of chromosome 9 were included, being 192 patients





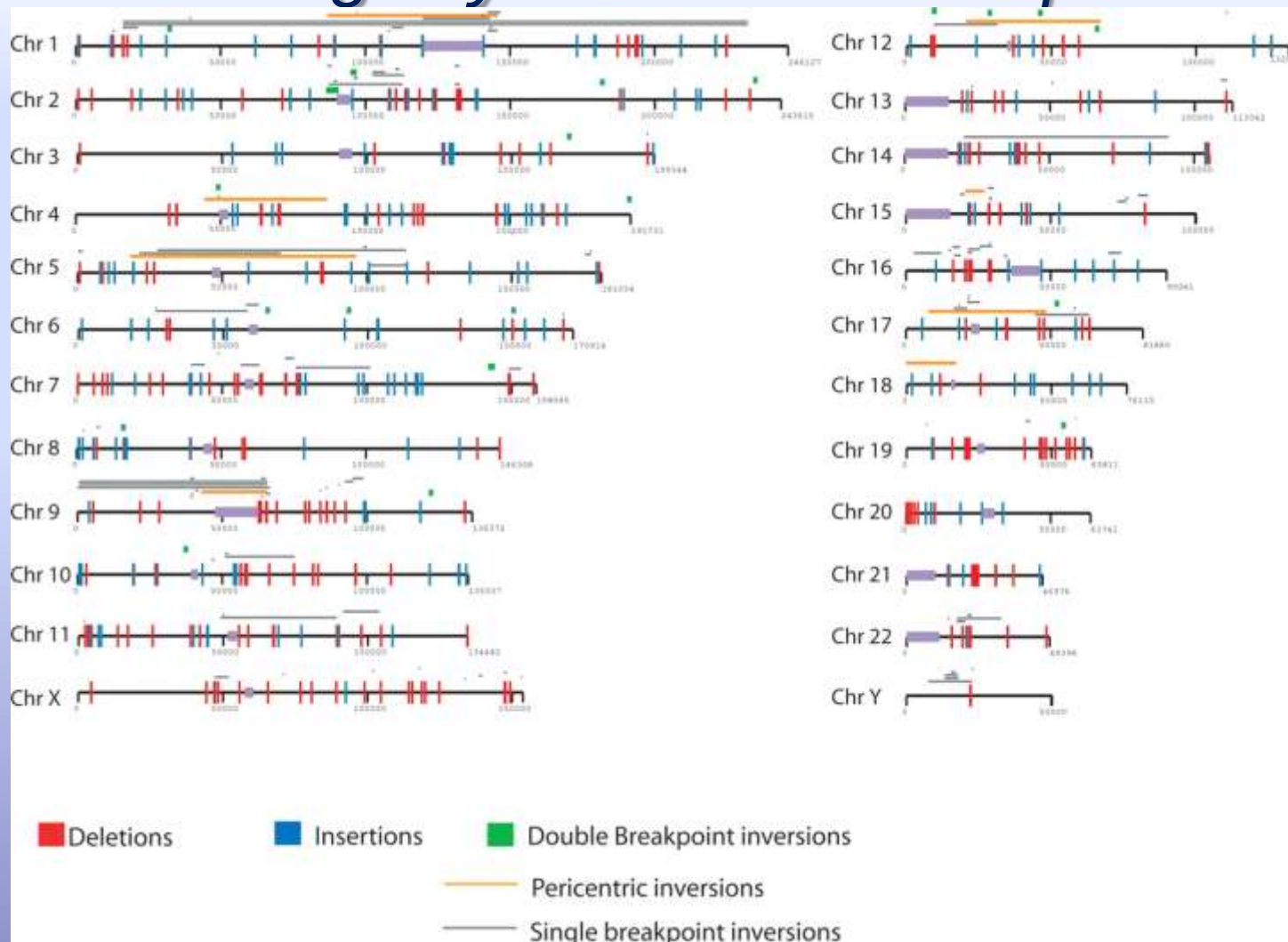
Pan troglodytes vs. Homo sapiens

- 48,XX/XY vs. 46,XY/XY
- Lidský chromosom 2 vzniklý fúzí chromozomů 12 a 13 (2a a 2b).
- Pericentrická inverze na chromozomech:

- 1
- 4
- 5
- 9
- 12
- 15
- 16
- 17
- 18

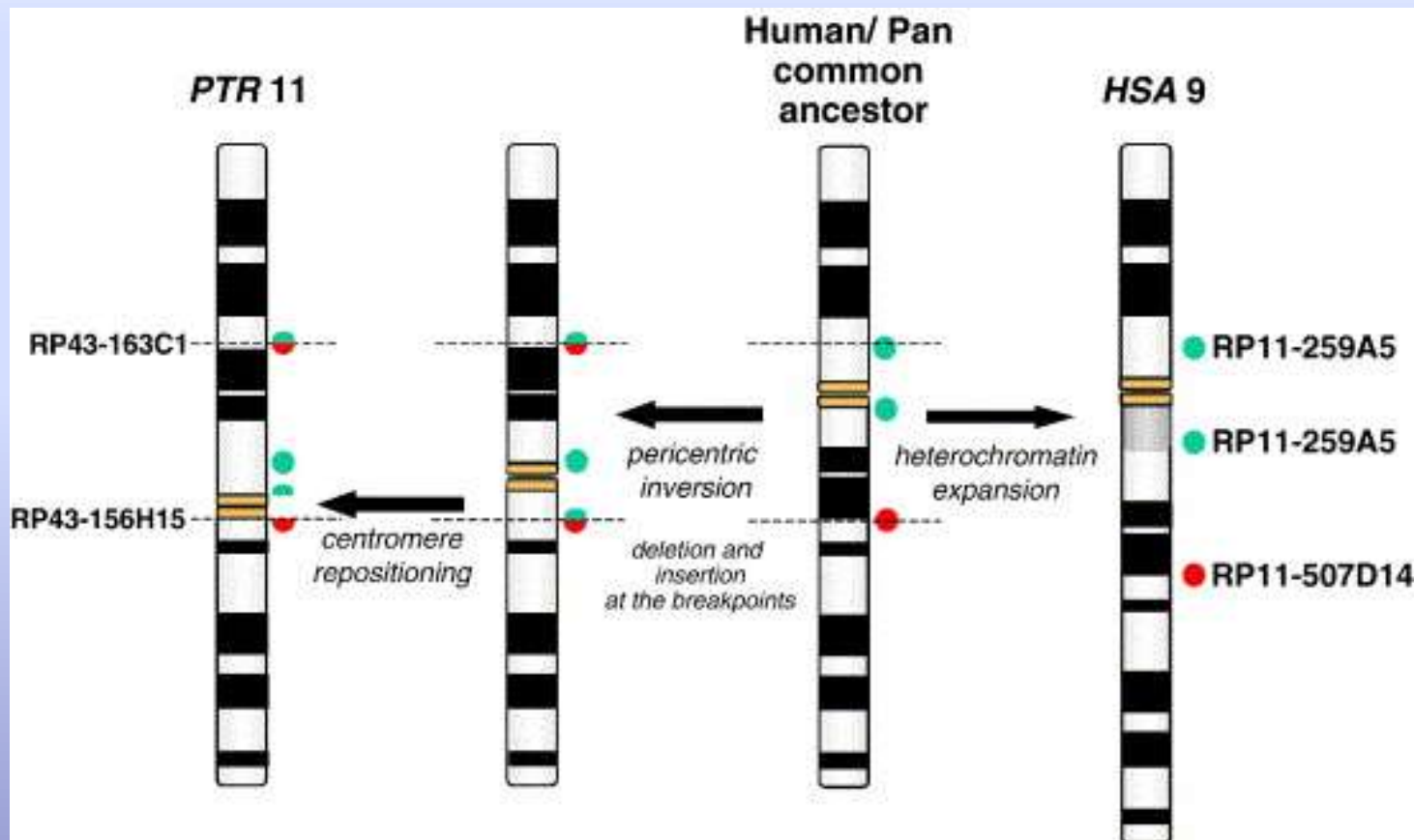


Pan troglodytes vs. Homo sapiens



Newman TL et al. A genome-wide survey of structural variation between human and chimpanzee. *Genome Res.* 2005 15(10):1344-56.

HSA 9 – PTR 11 Homologie



Kehrer-Sawatzki H et al. Molecular characterization of the pericentric inversion of chimpanzee chromosome 11 homologous to human chromosome 9. *Genomics*. 2005 85(5):542-50.



Autor	Možná asociace
<i>de la Chapelle et al., 1974</i>	děti s vrozenými vadami
<i>Boué et al., 1975</i>	reprodukční porucha
<i>Fuenmayor et al., 1981</i>	ektodermální dysplázie
<i>Serra et al., 1990</i>	riziko Downova syndromu u potomků
<i>Uehara et al., 1992</i>	reprodukční porucha
<i>Lee et al., 1998</i>	schizofrenie
<i>Kunugi et al., 1999</i>	schizofrenie
<i>Baltaci et al., 1999</i>	Walker - Warburgův syndrom
<i>Miyaoka et al., 1999</i>	mozgová cysta, schizofrenii podobná psychóza
<i>Wan et al., 1999</i>	esenciální trombocytopenie
<i>Stanojević et al., 2000</i>	Goldenharův syndrom
<i>Keung et al., 2003</i>	akutní leukémie

Autor	Možná asociace
<i>Parmar a Serra, 2003</i>	Downův syndrom u potomka
<i>Demirhan a Taştemir, 2003</i>	schizofrenie
<i>Srebniak et al., 2004</i>	reprodukční porucha
<i>Betz et al., 2005</i>	hematologické abnormality
<i>And et al., 2005</i>	vrozené vady u dětí
<i>Colloidel et al., 2006</i>	reprodukční porucha u mužů
<i>Ramagonda et al., 2007</i>	vrozená vada srdeční
<i>Mozdarani et al., 2007</i>	sterilita / infertilita
<i>Ceylan et al., 2008</i>	primární sterilita
<i>Demirhan et al., 2008</i>	žádná, popsány děti s vrozenými vadami
<i>Udayakumar et al., 2009</i>	akutní myeloidní leukémie
<i>Abkas et al., 2010</i>	kraniofaciální dysmorfie, malformace genitálu
<i>Yeong et al., 2010</i>	děti s různými vývojovými vadami



GENETICS

A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype

Shrey Minocherhanji, M.S.,^{a,b} Anandkati S. Ashok,^a Probst E. Bhandari,^a Dharmajay Kulkarni, M.S.,^a Shivali A. Vaidya,^a and Firoza E. Pawale,^a

^aDepartment of Animal Reproduction and Genetics, and ^bFertility Research Program, Asolk Hospital and Research Centre, Mumbai, India

Objective: To study the association of chromosomal polymorphic variations with infertility and subfertility.
Design: A comparative case-controlled association study using cytogenetic techniques to compare the frequency of chromosomal variations in infertile individuals versus fertile controls.
Setting: Department of Infertility Management and Assisted Reproduction, Asolk Hospital and Research Centre, Mumbai, India.
Patients: 79 infertile individuals and 535 fertile controls.

J Assist Reprod Genet (2008) 25:100–104
DOI 10.1007/s10883-008-9316-3

GENETICS

Chromosome heteromorphisms and their impact on infertility

Feride Elif Sahin · Zerrin Yilmaz · Ozge Ozalp Yuregir ·
Tugce Bulutbasli · Ozge Ozer · Hulusi Bulent Zeyneloglu

Received: 10 October 2007 / Accepted: 17 March 2008 / Published online: 22 May 2008
© Springer Science + Business Media, LLC 2008

Abstract

Introduction Cytogenetic heteromorphisms are described as heritable variations at specific chromosomal regions without a proven impact on phenotype.

Materials and methods We compared the presence of chromosome heteromorphisms in the karyotypes of two patient groups. The first group of patients consisted of 276 individuals of 138 infertile couples. The second group,

Conclusion These results suggest that chromosome heteromorphisms may have deleterious effects on the genetic outcomes of infertile men with heterochromatin polymorphism.

Keywords Chromosomes · Infertility · Cytogenetics

Introduction

International Journal of Urology (2005) 12, 984–989

Original Article

Is there a possible correlation between chromosomal variants and spermatogenesis?

KAYHAN YAKIN, BASAK BALABAN AND BULENT URMAL
Assisted Reproduction Unit, American Hospital of Istanbul, Istanbul, Turkey

Aim: Heterochromatin polymorphism is considered a variant of a normal karyotype but is more frequent in infertile men. The aim of this study was to evaluate the correlation between heterochromatic variants and male infertility and to discuss the possible

polymorphism might affect spermatogenesis. **Methods:** Taken into assisted reproductive techniques (ART), C-bands were performed with heterochromatin polymorphism. Sperm was applied in 200 infertile men karyotype presenting either normal or abnormal with heterochromatin polymorphism. The outcomes of assisted reproductive techniques (ART) were compared between men with heterochromatin polymorphism and men without. **Results:** The frequency of heterochromatin polymorphism was higher in infertile men. The most frequent chromosome involved was chromosome 9. Sperm FISH analysis revealed a significant increase in aneuploidy in men with heterochromatin polymorphism. **Conclusion:** The results suggest that heterochromatin polymorphism and clinical outcomes in assisted reproductive techniques were compromised in men with heterochromatin polymorphism. **Conclusion:** Heterochromatin polymorphism seems to be more than an incidental finding, it varies with the frequency of heterochromatin polymorphism. Heterochromatin polymorphism may have deleterious effects on the genetic outcomes of infertile men with heterochromatin polymorphism.

MEJCA - a Journal of Clinical Medicine

ORIGINAL PAPERS

Association of Pericentric Inversion of Chromosome 9 and Infertility in Romanian Population

Mierla DANA, MD^{*}; Veronica STOIAN, PhD^{*}

^{*}Life Memorial Hospital, Bucharest, Romania

^{*}Department of Genetics, Faculty of Biology, University of Bucharest, Romania

Statistická
významnost

Kauzalita
neprokázána



Pohled cytogenetiků na problematiku variant

226 respondentů,
prakticky výhradně z USA

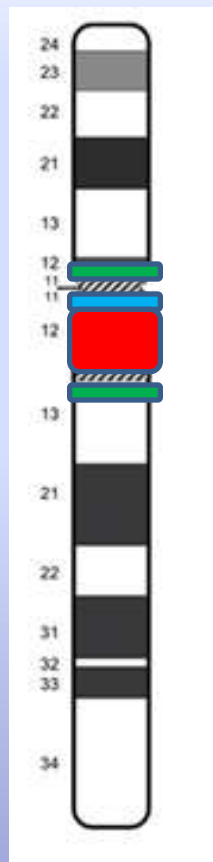
Chromosomal Region	Percentage of Participants Responding "Yes"	
	Consider Heteromorphism	Would Report
Prominent acrocentric short arms	91	36
Prominent acrocentric satellites	95	26
Double acrocentric satellites	95	33
Increased acrocentric stalks	95	24
Double acrocentric stalks	95	33
inv(1)(p13q21)	46	86
inv(2)(p11.2q13)	51	95
inv(3)(p11.2q12)	46	84
inv(3)(p12q12)	33	91
inv(3)(p13q12)	28	95
inv(5)(p13q13)	27	97
inv(9)(p12q13)	86	75
inv(10)(p11.2q11.2)	35	91
inv(16)(p11.2q12.1)	47	89
inv(Y)(p11.2q11.2)	50	95
1,9,16 or Yqh+ or qh-	97†	24†

* CyRC indicates Cytogenetics Resource Committee.
† Participants responded virtually the same for each of these regions.
Other regions reported by multiple participants: increased size of any centromere, 6ph+, inv(9)(p11q12), 9ph+, 18qh+, inv(19)(p12)(q13.1).

Brothman, A.R., Schnedier, N.R., Saikevych, I., et al. Cytogenetic heteromorphisms: survey results and reporting practices of giemsa-band regions that we have pondered for years. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130(7), p. 947–949.

Molekulárně cytogenetický přístup

Specifická kombinace 3 sond



9p12 + 9q13 specifická BAC
sonda

Alfa-satelitní centromerická
sonda

DNA III-satelitní sonda

9p12 + 9q13 specifická BAC
sonda

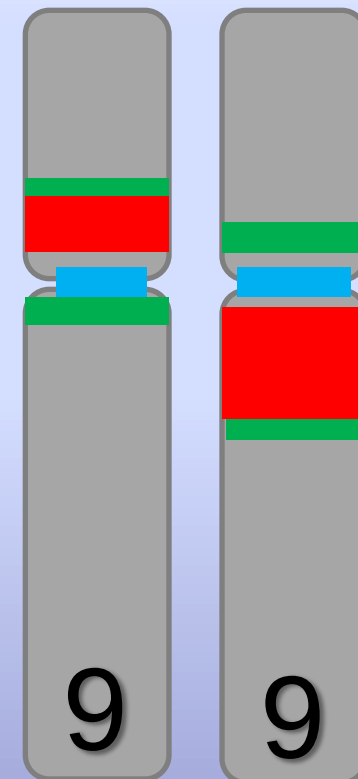
Používané bakteriální klony

RP11-45O22: chr9:41,665,371-41,867,393
(202,023 bp)

RP11-211-N8: chr9:46,791,317-46,947,612
(156,296 bp)

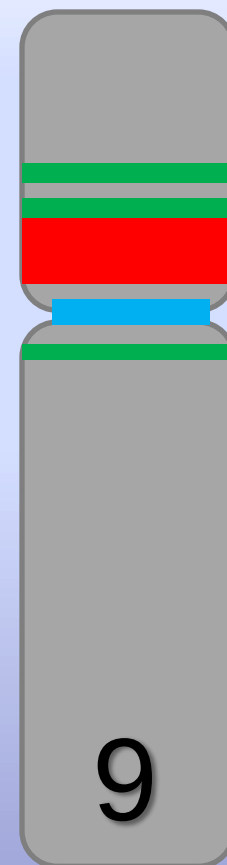
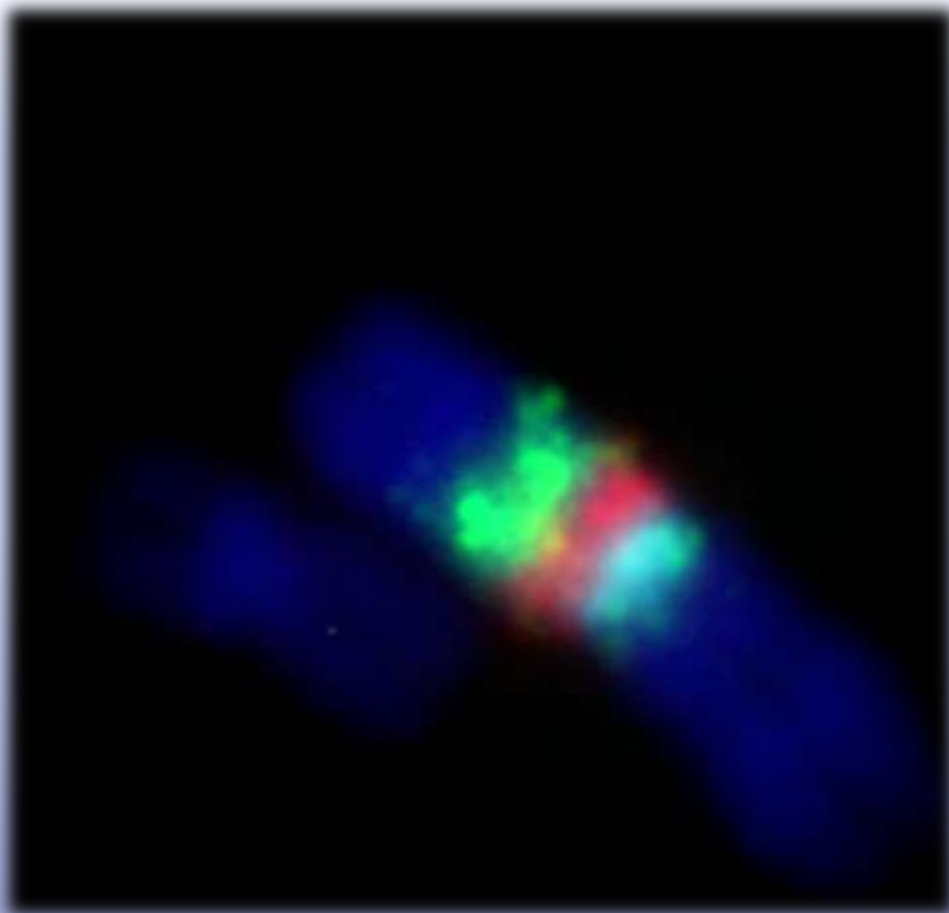


Případ 1



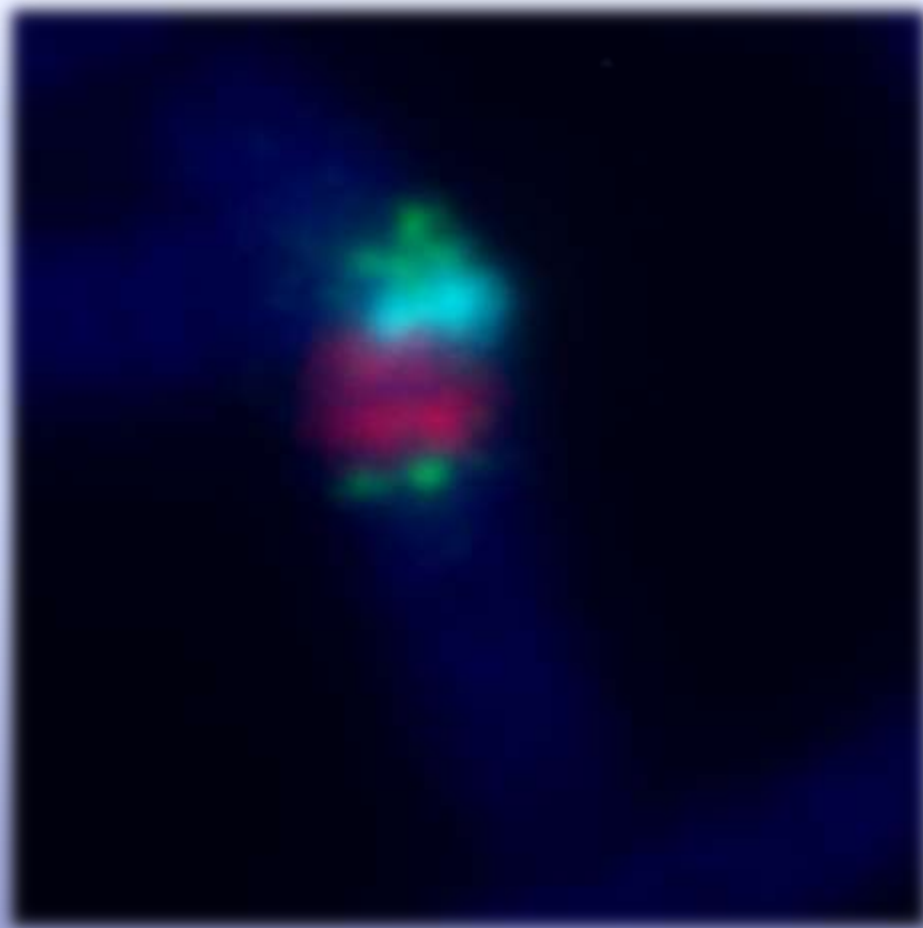
Dárkyně oocytů, 25 let
46,XY,9qh+,inv(9)(p12q13)

Případ 2

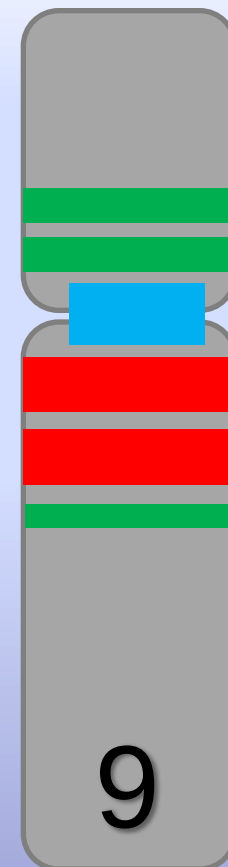


Dárkyně oocytů, 28 let

46,XX,der(9)dup(9)(p12)inv(9)(p12q13)



Případ 3



Dárkyně oocytů, 28 let

46,XX,der(9)dup(9)(q12q21.12)



Závěry

- Heterochromatinové varianty chromosomu 9 jsou častým nálezem při rutinním cytogenetickém vyšetření.
- Dosud publikované studie zvažující možnou asociaci těchto variant s různými patologiemi (např. neplodností) nepředstavily bezvýhradné vysvětlení možné kauzality.
- Vzhledem ke komplikované stavbě různých (sub)variant na molekulárně (cyto)genetické úrovni, může být popis konkrétní varianty v klasickém barvení velmi obtížný, ne-li nemožný.
- Aktuální klinická otázka je spíše než na průkaz možných asociací zaměřena například na dárce pohlavních buněk (otázka přípustnosti častých, ale i extrémních variant).



Poděkování

- Laboratorním pracovníkům i lékařům obou pracovišť za pomoc se zajišťováním a transportem vzorků
- Vedení obou pracovišť za vstřícný postoj k výzkumnému projektu
- Všem vyšetřovaným osobám za dobrovolný souhlas s účastí ve studii.

Studie vznikla v rámci projektu " Molekulárně cytogenetická charakteristika variant heterochromatinové oblasti lidského chromozomu 9" (GAUK č. 565312)



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



Děkuji Vám za pozornost!



MUDr. Antonín Šípek jr.
ÚBLG 1. LF UK a VFN
antonin.sipek@lf1.cuni.cz



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

