



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



Varianty lidského chromosomu 9 z klinického i evolučního hlediska

*Antonín Šípek jr., Aleš Panczak, Romana Mihalová, Lenka Hrčková,
Eva Suttrová, Mimoza Janashia a Milada Kohoutová*

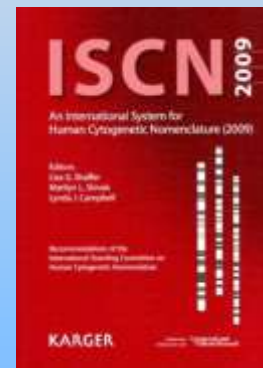
Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha





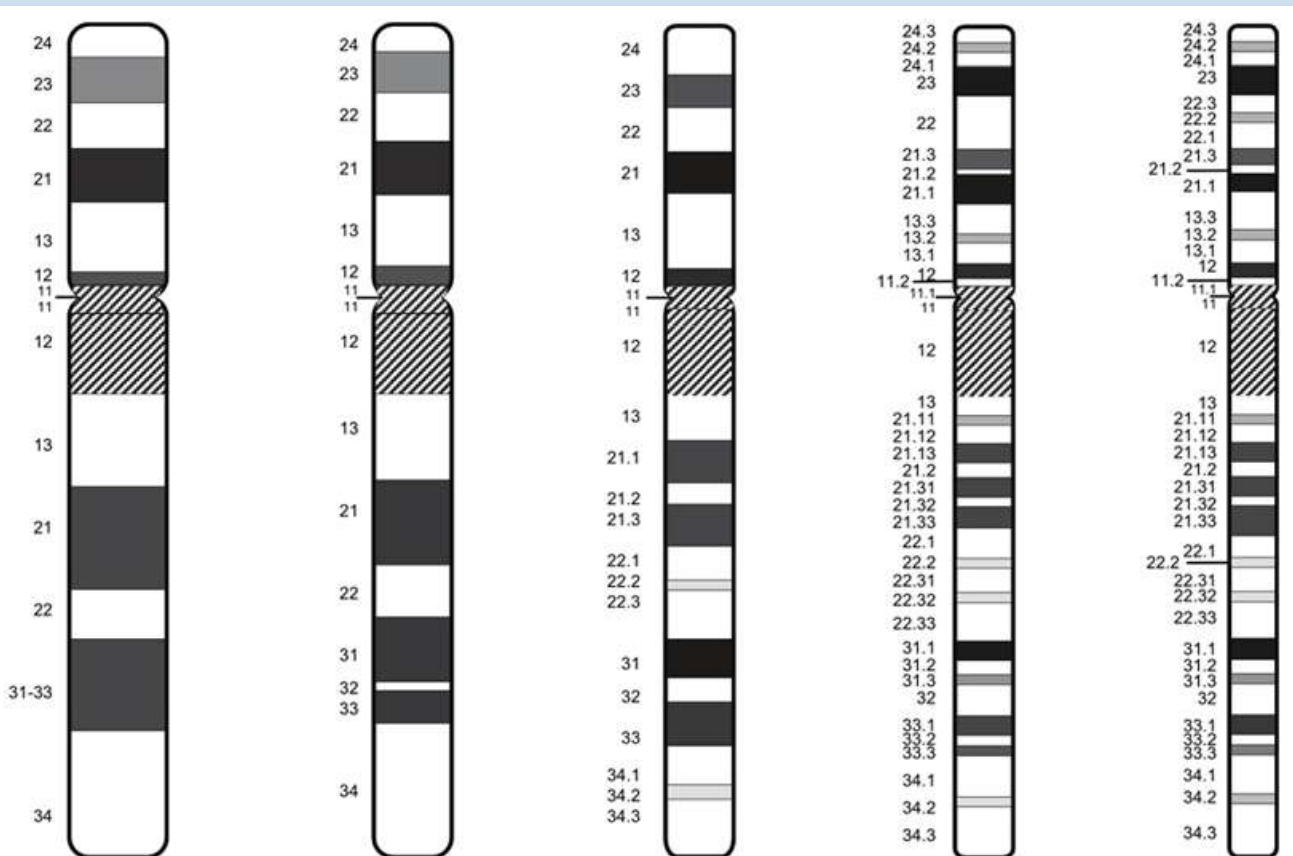
Heterochromatinové varianty

- 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 opakovaně označovány v mezinárodní nomenklatuře (**ISCN**)
- Některé odborné organizace (**E.C.A.**) nedoporučují uvádět nálezy těchto variant do výsledků pro kliniky



Heterochromatinové varianty

Chromosom 9



inv(9)(p12q13)

inv(9)(p12q21)

9qh+

9ph

9phqh

9qh-





Heterochromatinové varianty u osob s reprodukční poruchou

GENETICS

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

Shreyas Minocherhanji, M.S.,^{1,2*} Anandhathi S. Athikeyan, M.S.,^{2*} Prochi F. Madon, Ph.D.,³ Dhyanrajy Kalikurni, M.S.,^{2*} Shivali

¹Department of Assisted Reproduction and

Objective: To study the association of chromosomal variations in infertile men.

Design: A comparative case-controlled study.

Setting: Department of Infertility, Mumbai, India.

Patients: 750 infertile individuals.

Intervention(s): ICSI, IVF, karyotyping.

Main Outcome Measure(s): Fecundity.

Result(s): A highly statistically significant association was observed between chromosomal variations and infertility.

Conclusion(s): The statistically significant association between chromosomal variations and infertility.

Key Words: Chromosomal variations, infertility, male factor infertility, epigenetic

Polymorphic variations, particularly in the heterochromatin region of chromosomes 1, 9, 16, Y and the centromeric region (NOR) of acrocentric chromosomes, are found in the general population (1, 2). However,

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

Original Article

Is there a possible correlation between chromosomal variants and spermatogenesis?

J Assist Reprod Genet (2008) 25:191–195
DOI 10.1007/s10815-008-9216-3

GENETICS

Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility

Feride Iffet Sahin • Zerrin Yilmaz • Ozge Ozalp Yuregir •
Tugce Bulakbasi • Ozge Ozer • Hulusi Bulent Zeyneloglu

Received: 10 October 2007 / Accepted: 19 March 2008 / Published online: 7 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

Conclusion These results are consistent with other similar studies that suggest the yet undefined relationship between chromosome heteromorphisms and infertility.

Keywords Chromosome heteromorphism • Infertility

Key

words but is more frequent in infertile men. The aim of this study was to discuss the possible

relationship between chromosomal variations and infertility in men taken into assisted reproductive techniques (ART) with heterochromatin polymorphism. Sperm

karyotype presenting either normal or abnormal karyotypes of assisted reproductive techniques (ART) chromatin polymorphism.

Conclusion The most frequent chromosome involved in ART was the Y chromosome. The most frequent chromosome involved in ART was the Y chromosome. The most frequent chromosome involved in ART was the Y chromosome.

Keywords sperm FISH.



Naše studie

**je zaměřena zejména na heterochromatinové
varianty chromosomu 9.**

**V současné době máme k dispozici data celkem ze sedmi
pracovišť lékařské genetiky z ČR i SR**

- **Odhad populačních incidencí**
- **Geneticko-epidemiologická analýza** indikačních diagnóz
- **Analýza četnosti** heterochromatinových variant u neplodných párů
- **Molekulárně-cytogenetická studie** heterochromatinové oblasti chromosomu 9

Soubory

Soubor pacientů s variantou chromosomu 9

- inv(9), 9qh+, 9qh-, 9phqh
- celkem **427** osob v období 1986 – 2011 (3,27 %)
- U 28 osob byla varianta přítomna spolu s patologickou aberací

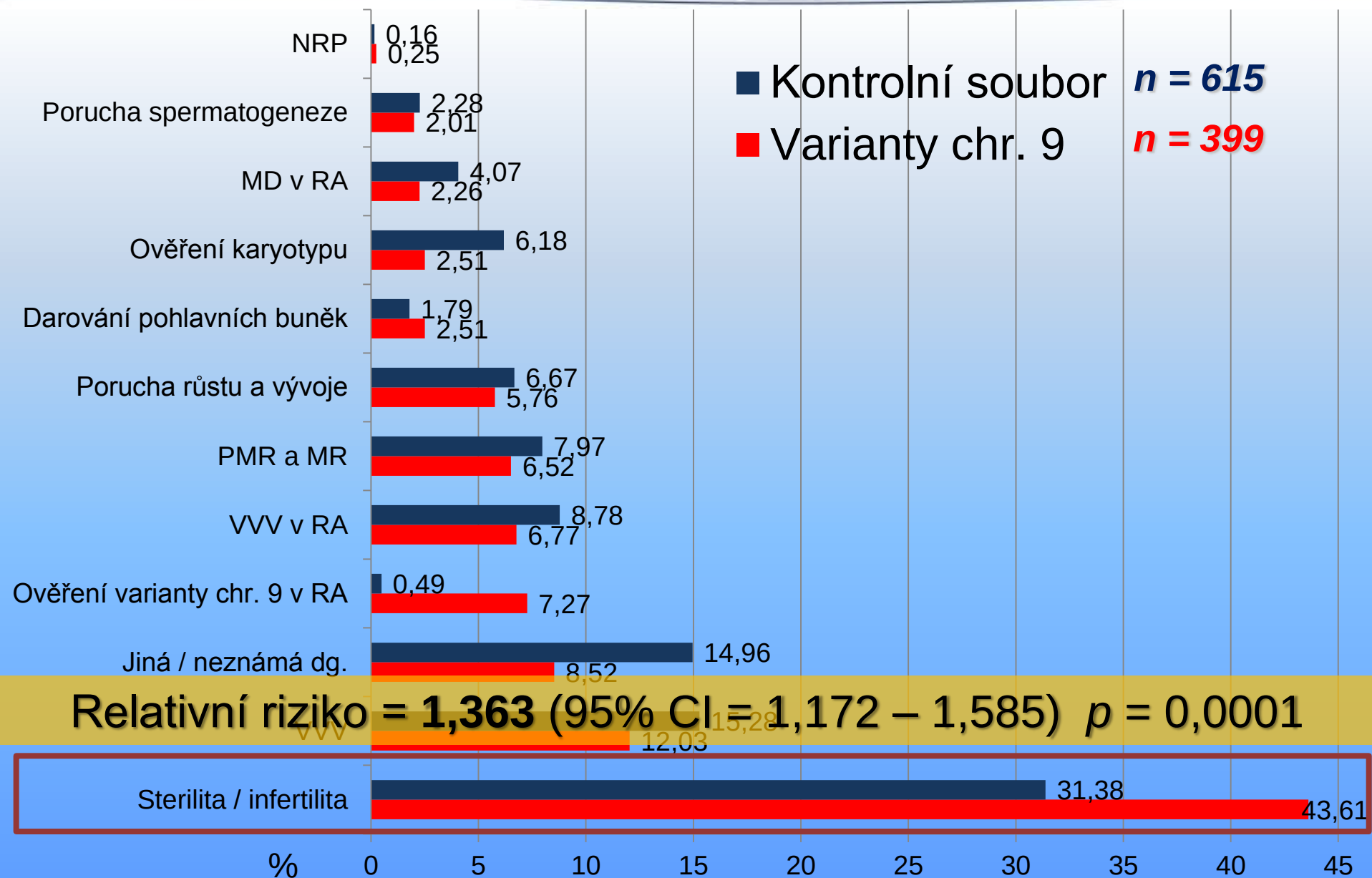


Kontrolní soubor

- Osoby indikované k vyšetření karyotypu
- Zcela normální karyotyp (bez variant či patologií)
- Náhodný výběr za stejné období (*systematic sampling*)
- Celkem **615** osob



**Rozdělení případů dle indikačních diagnóz
a porovnání jejich četností**



Heterochromatinové varianty u osob s reprodukční poruchou

**Skupina osob s
reprodukční poruchou**



**Kontrolní skupina plodů
vyšetřovaných pro AMA**





Heterochromatinové varianty u osob s reprodukční poruchou

Skupina osob s reprodukční poruchou

- $n = 761$
- osoby vyšetřované z důvodu reprodukční poruchy
- 334 párů a 93 samostatných jedinců
- průměrný věk mužů: 34,97 r.
- průměrný věk žen: 32,7 r.

Kontrolní skupina plodů vyšetřovaných pro AMA

- $n = 855$
- plody vyšetřované pouze a jedině z důvodu pokročilého věku matky
- nebyly zahrnuty případy se současným patologickým výsledkem biochemického či USG screeningu
- průměrný věk těhotných: 37,8 r.



ÚBLG 1. LF UK a VFN,
2003 – 2009

**Osoby s reprodukční
poruchou
(n = 761)**

**Kontrolní skupina
(zdravé plody)
(n = 855)**

**Relativní riziko a
statistická významnost**

Varianta	Počet	Frekvence (%)	Počet	Frekvence (%)	Relativní riziko	p
1qh+	15	1.75	10	1.17	1,50	0.2276
9qh+	33	3.86	17	1.99	1,94	0.0090
9qh-	4	0.47	7	0.82	0,57	0.5551
inv(9)(p12q13)	14	1.64	7	0.82	2,00	0.0804
inv(9)(p12q21)	0	0.00	1	0.12	0,00	-
16qh+	24	2.81	16	1.87	1,50	0.1097
16qh-	0	0.00	1	0.12	0,00	-
Yqh+	7	0.82	3	0.35	2,33	0.2052
Yqh-	9	1.05	12	1.40	0,75	0.8268
Varianty chr. 9 celkem	51	5.97	32	3.74	1,59	0.0091
Varianty chr. 16 celkem	24	2.81	17	1.99	1,41	0.1571
Varianty chr. Y celkem	16	1.87	15	1.75	1,07	0.7171
Celkem (Všechny varianty)	106	13.93	74	8.65	1,50	0.0009



Kudy dál?

European Journal of Human Genetics (2002) 10, 790–800
© 2002 Nature Publishing Group. All rights reserved. 1018–481X/02 \$25.00
www.nature.com/ejhg

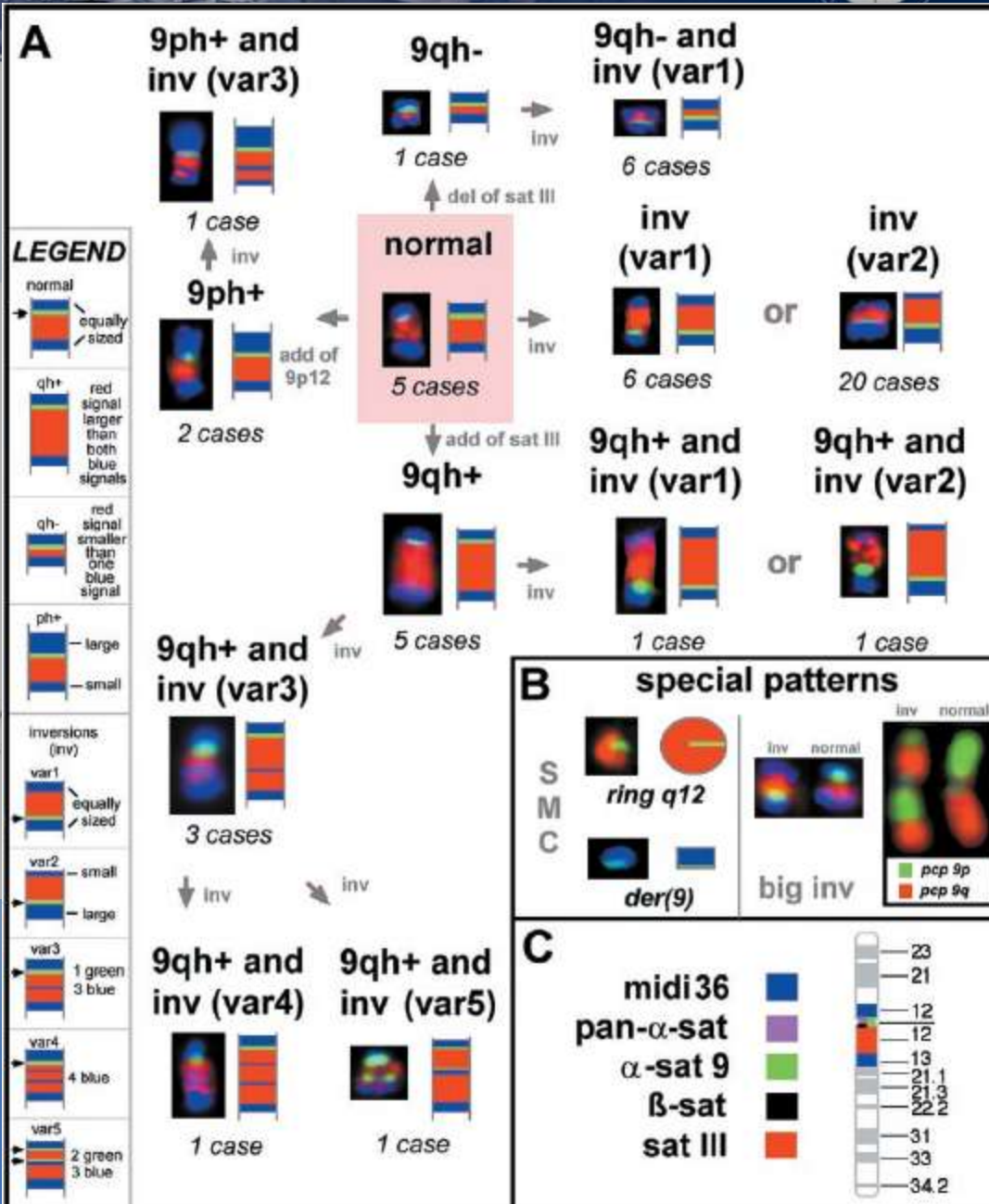
ARTICLE

Homologous sequences at human chromosome 9 bands p12 and q13-21.1 are involved in different patterns of pericentric rearrangements

Heike Starke¹, Jörg Seidel², Wolfram Henn³, Sylvia Reichardt³, Marianne Volleth⁴, Markus Stumm⁴, Christine Behrend⁵, Klaus R Sandig⁶, Christine Kelbova⁷, Gabriele Senger⁸, Beate Albrecht⁹, Ingo Hansmann¹⁰, Anita Heller¹, Uwe Claussen¹ and Thomas Liehr^{1*}

¹Institute of Human Genetics and Anthropology, Jena, Germany; ²Clinic for Children Diseases, Jena, Germany; ³Institute of Human Genetics, Homburg/Saar, Germany; ⁴Institute of Human Genetics, Magdeburg, Germany; ⁵Practice of Medical Genetics, Düsseldorf, Germany; ⁶Practice of Medical Genetics, Leipzig, Germany; ⁷Practice of Medical Genetics, Cottbus, Germany; ⁸Practice of Medical Genetics and Gynaecology, Regensburg, Germany; ⁹Institute of Human Genetics, Essen, Germany; ¹⁰Institute of Human Genetics and Medical Biology, Halle/Saale, Germany.

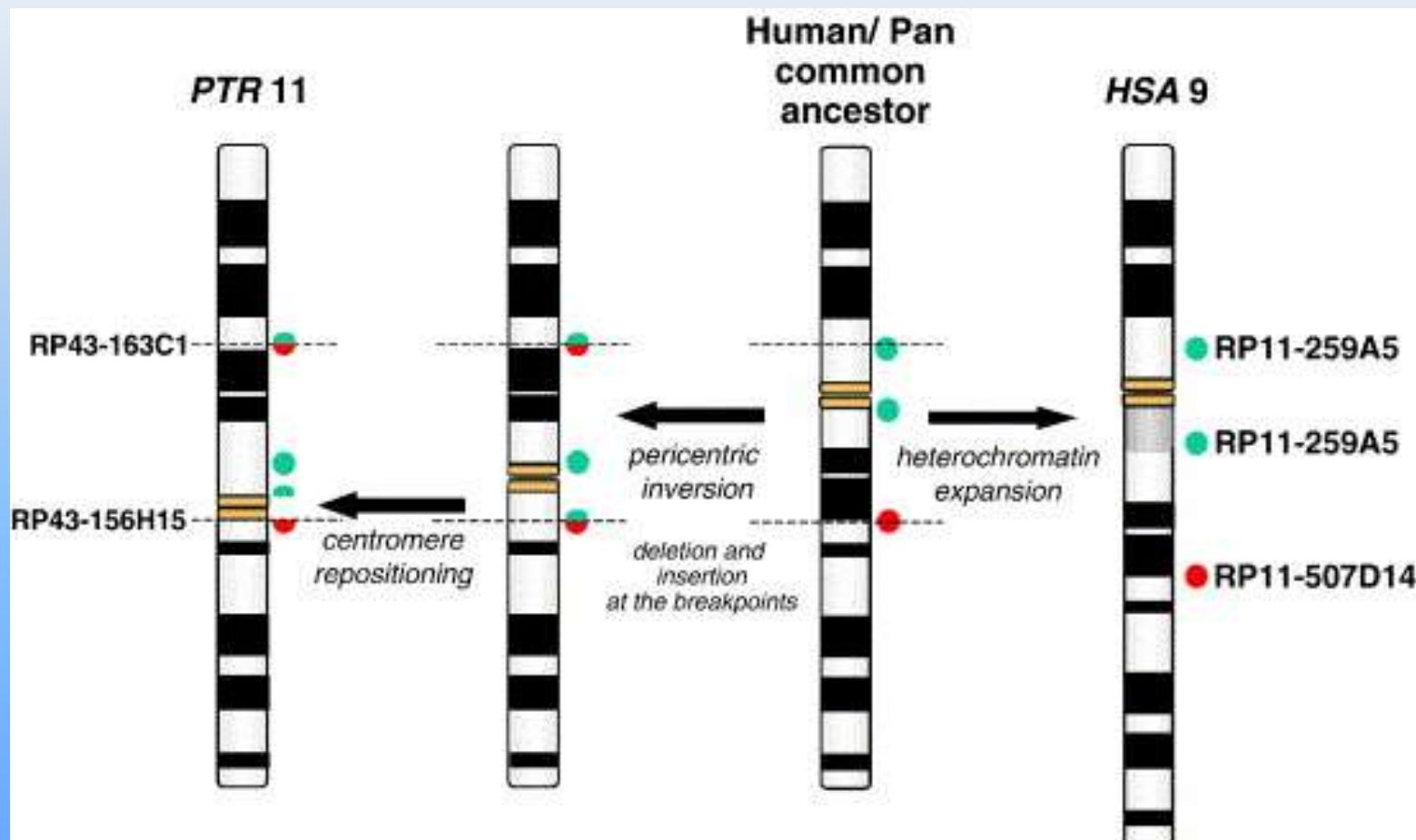
A thorough study of the heterochromatin organisation in the pericentromeric region and the proximal long (q) and short (p) arms of human chromosome 9 (HSA 9) revealed homology between 9p12 and 9q13-21.1, two regions that are usually not distinguishable by molecular cytogenetic techniques. Furthermore, the chromosomal regions 9p12 and 9q13-21.1 showed some level of homology with the short arms of the human acrocentric chromosomes. We studied five normal controls and 51 clinical cases: 48 with chromosome 9 heterochromatins, one with an exceptionally large inversion and two with an additional



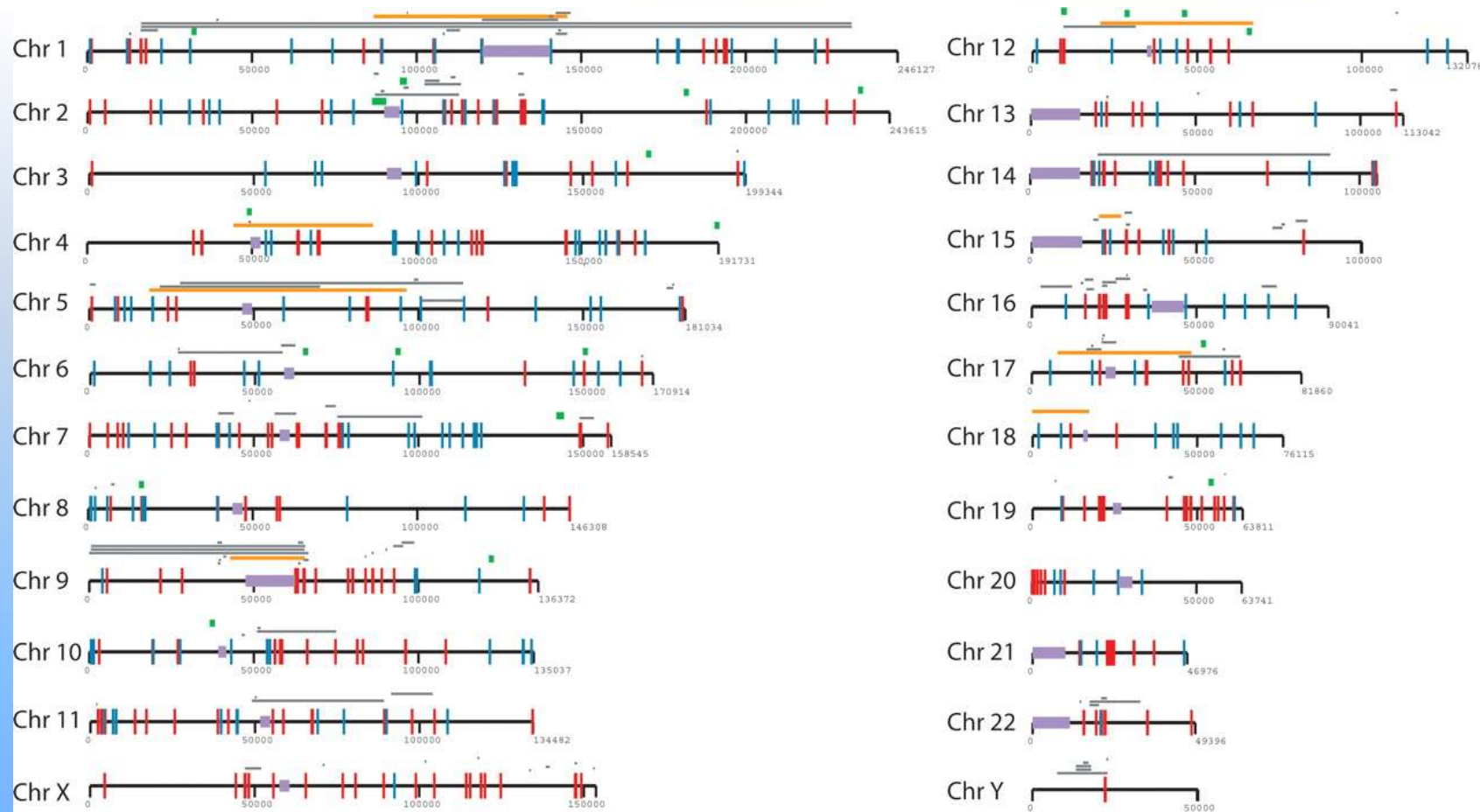


1
4
5
9
12
15
16
17
18

HSA9 – PTR11 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.



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.

Naše metodika

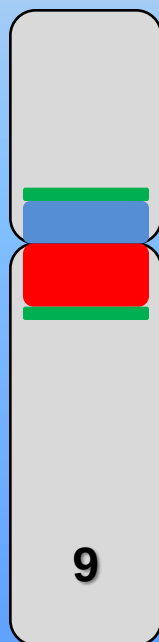
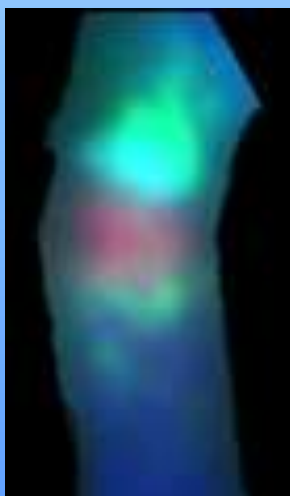
Využíváme specifickou kombinaci tří FISH sond

Centromerická
alfa satelitní

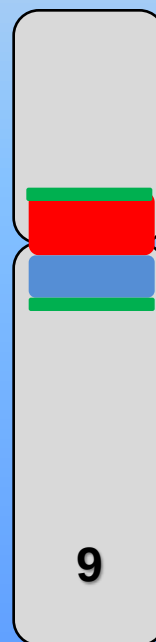
Centromerická
III satelitní

9p12 + 9q12
BAC sonda

Norma 9

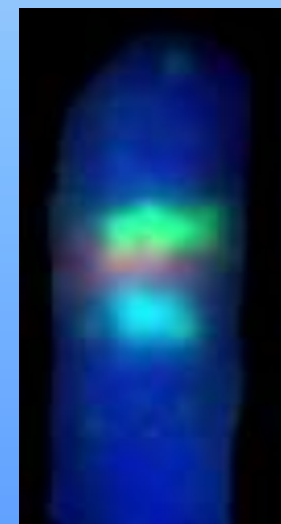


9



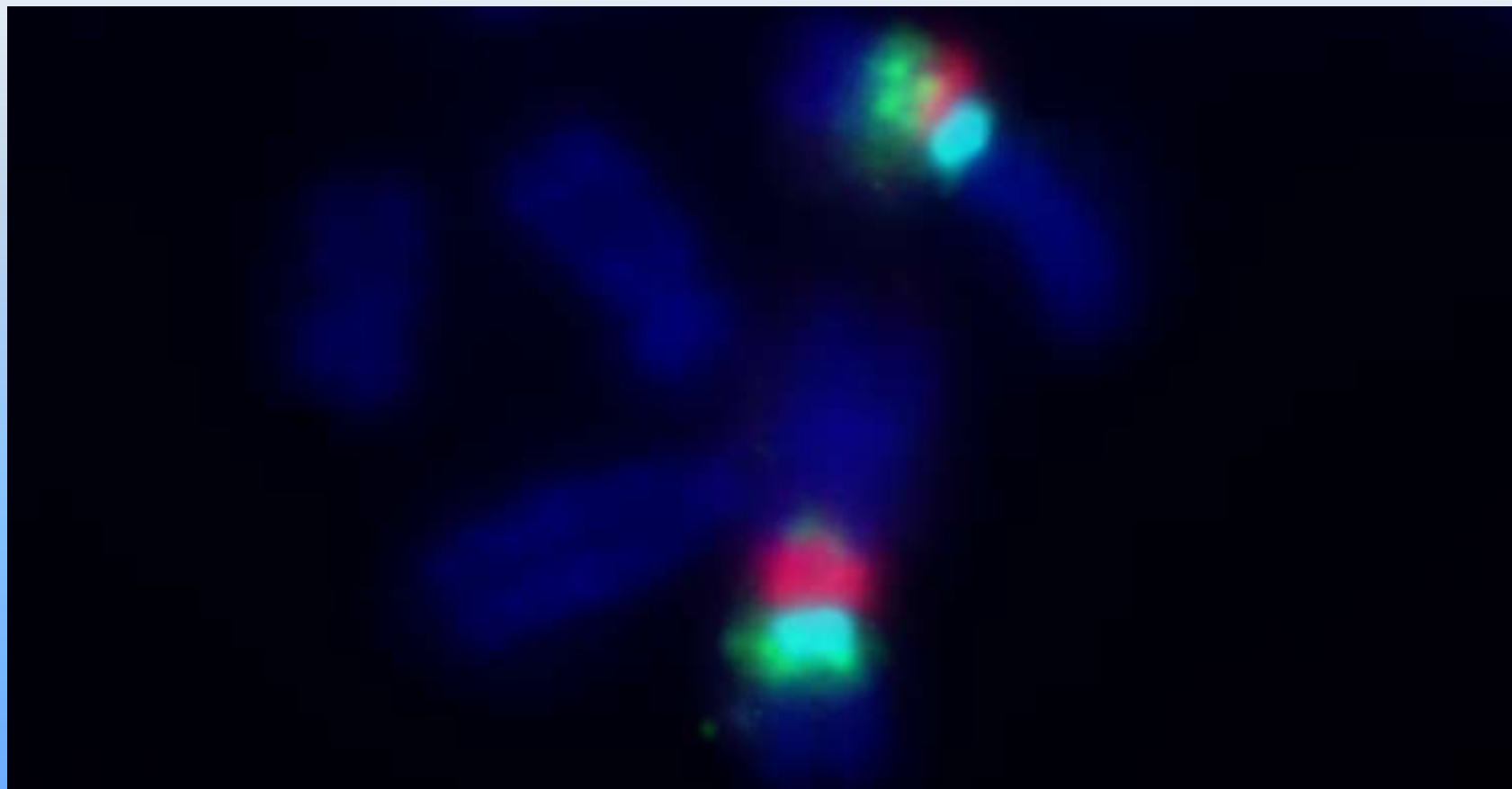
9

Inv(9)





1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE





9p12 + 9q12 BAC sonda RP11-211N8

e!Ensembl BLAST/BLAT | BioMart | Tools | Downloads | Help & Documentation | Blog | Mirrors

Human (GRCh37) Location: 9:46,842,616-46,844,326 Gene: RP11-211N8.3

Location-based displays

- Whole genome
- Chromosome summary
- Region overview
- Region in detail**
- Comparative Genomics
 - Alignments (image) (62)
 - Alignments (text) (62)
 - Region Comparison (64)
 - Synteny (15)
- Genetic Variation
 - Resequencing (14)
 - Linkage Data
- Markers
- Other genome browsers
 - UCSC
 - NCBI
 - Vega

Configure this page

Manage your data

Export data

Bookmark this page

Chromosome 9: 46,842,616-46,844,326

Assembly excepti... chromosome 9

Assembly excepti... H5CHR9_1_CT G1

H5CHR9_1_CT G35

H5CHR9_2_CT G35

H5CHR9_3_CT G35

HG962_PAT CH

HG79_P

HGS

HGS

Region in detail

1.00 Mb

Forward strand

Chromosome bands

Contigs

ncRNA genes

Genes (Merged E....

Ensembl/Havana....

Gene Legend

RNA gene

protein coding

merged Ensembl/Havana

processed transcript

pseudogene

Ensembl Homo sapiens version 68.37 (GRCh37) Chromosome 9: 46,343,472 - 47,343,471



Závěry

- **Zahraničních studie** (v posledních letech) - možná spojitost reprodukčních poruch a heterochromatinových variant.

Naše vlastní výsledky tuto možnou spojitost potvrzují.

- **Vysvětlení** tohoto - v naší studii statisticky významného - fenoménu není aktuálně dostupné; heterochromatinové varianty jsou běžně považovány za klinicky benigní a je zřejmé, že velká většina těchto variant opravdu benigní je.
- Existují možnosti **molekulárně-cytogenetické diagnostiky** použitelné pro podrobnější klasifikaci jednotlivých variant chromosomu 9.

Právě tuto cestu považujeme za vhodnou pro bližší popis variant a odhalení těch potenciálně patologických



Poděkování

- Vedení ÚBLG 1. LF UK a VFN
- Pracovníci spolupracujících pracovišť:
 - Oddělení lékařské genetiky, TNsP
 - ÚBLG 2. LF UK a FNM
 - Gennet a.s.
 - Sanatorium Pronatal
 - Centrum lékařské genetiky s.r.o., České Budějovice
 - Medirex Bratislava
- Pracovníci Oddělení biomedicínské statistiky (BIOSTAT) 1. LF UK

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