

Molekulárně cytogenetická analýza heterochromatinové oblasti chromozomu 9: výsledky vyšetření u 20 osob

**Antonín Šípek jr.^{1,2}, Romana Mihalová¹, Aleš Panczak¹, Lenka Hřčková¹,
Antonín Šípek^{2,3}, Vladimír Gregor^{2,3}, Petr Lonský³, Mimoza Janashia¹, Milada Kohoutová¹**

1) Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

2) Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha

3) Oddělení lékařské genetiky, Sanatorium Pronatal, Praha



Úvod:

Variety heterochromatinové oblasti chromozomu 9 patří k nejčastějším přestavbám lidského karyotypu (1-4 % v běžné populaci). Mezi nejčastější variety patří zkrácení (qh-) či zvětšení (qh+) heterochromatinového úseku, často se také setkáváme s pericentrickou inverzí - inv(9)(p12q13); další variety jsou již vzácnější. Z medicínského hlediska jsou tyto nálezy dosud považovány za variety bez klinického významu. V současné době Evropská cytogenetická asociace (ECA) doporučuje dokonce zmíněné variety v zápisu karyotypu neuvádět vůbec. Nicméně existují četné starší i recentní studie, které však upozorňují na možnou asociaci těchto nálezů s různými klinickými diagnózami, zejména poruchami reprodukce.

Molekulárně cytogenetická charakteristika oblasti je relativně nový přístup pro podrobnou charakterizaci nalezených variant chromozomu 9. Pomocí multiprobové FISH analýzy byla v nedávné době popsána řada (sub)variant chromozomu 9, jejichž rozlišení klasickými metodami (G-pruhování a C-pruhování) není možné. Rovněž moderní array metody (SNP-array, array-CGH) heterochromatinovou oblast chromozomu 9 prakticky nepokrývají.

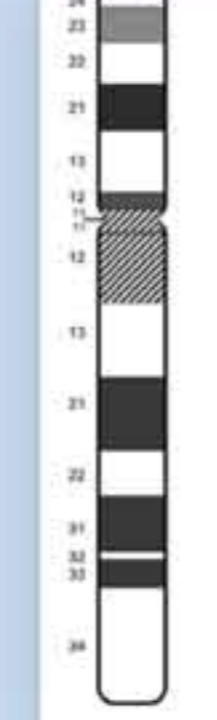
Variety chromozomu 9

Pericentrická inverze



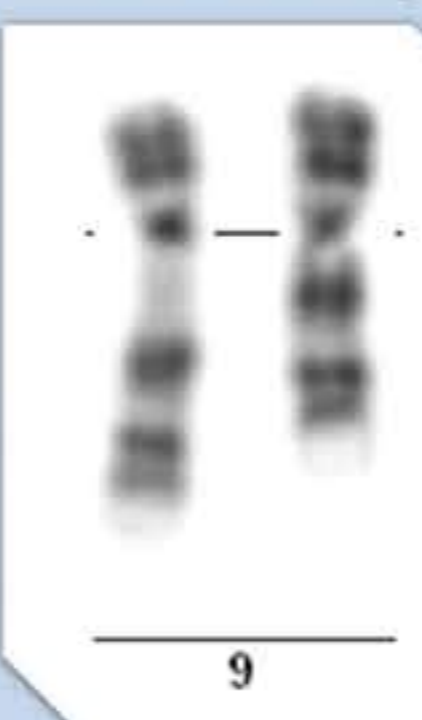
inv(9)(p12q13)

chr. 9



chr. 9

Délkové variety



9qh+/9qh-

Používané FISH sondy



BAC sonda

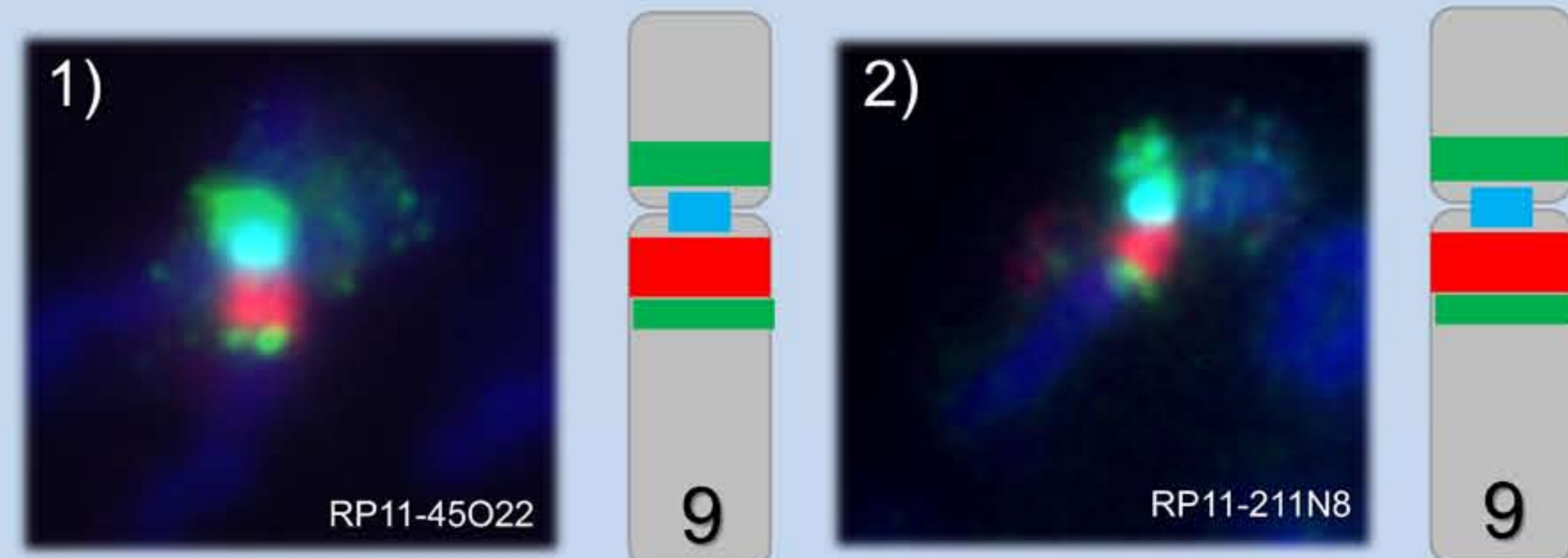
Centromerická alfa-satelitní

Centromerická III-DNA satelitní

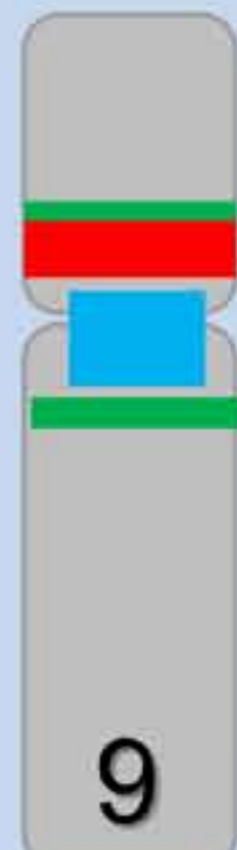
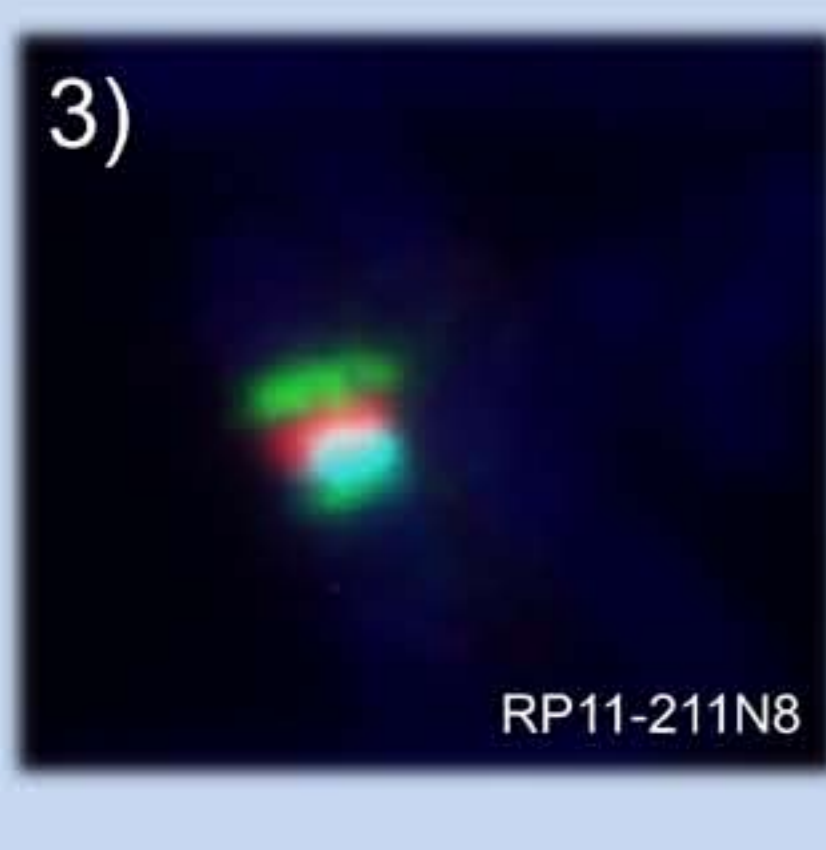
BAC sonda

Metodika:

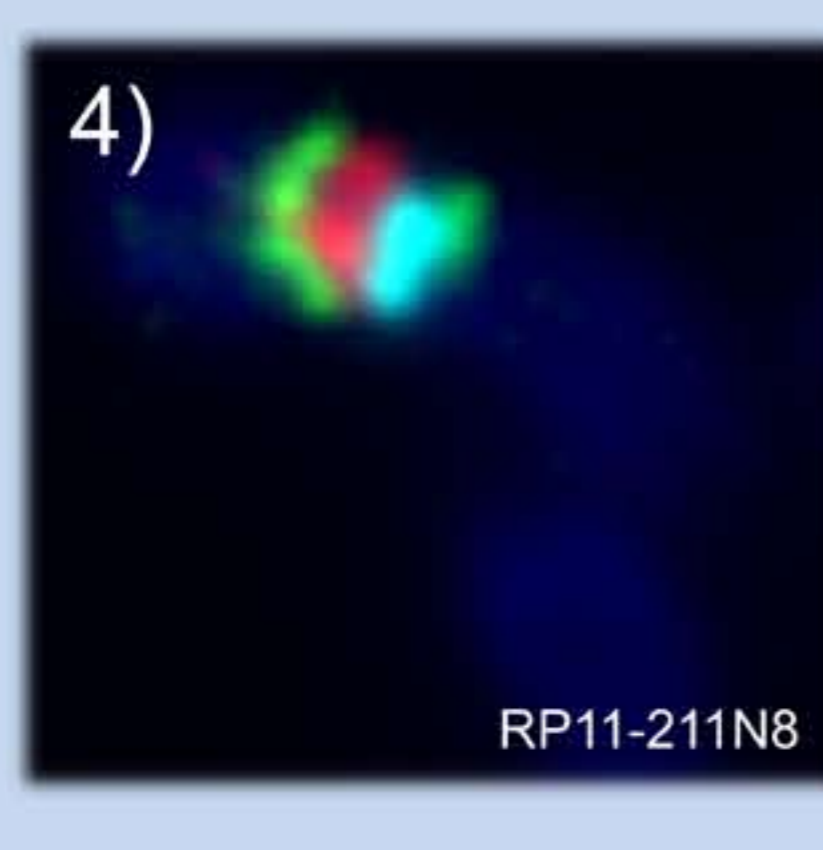
Naše analýza využívá metodu FISH založenou na různých kombinacích centromerických a specifických BAC sond. Námí použitá metoda se osvědčila pro vizualizaci inverzí, duplikací, delecí, či jiných přestaveb ve sledované oblasti. Představujeme výsledky vyšetření 20 osob s různými klinickými indikacemi k cytogenetickému vyšetření a různými variabilitami heterochromatinové oblasti chromozomu 9 při použití uvedené metody.



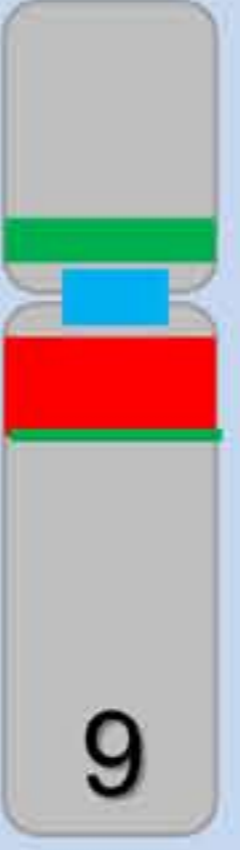
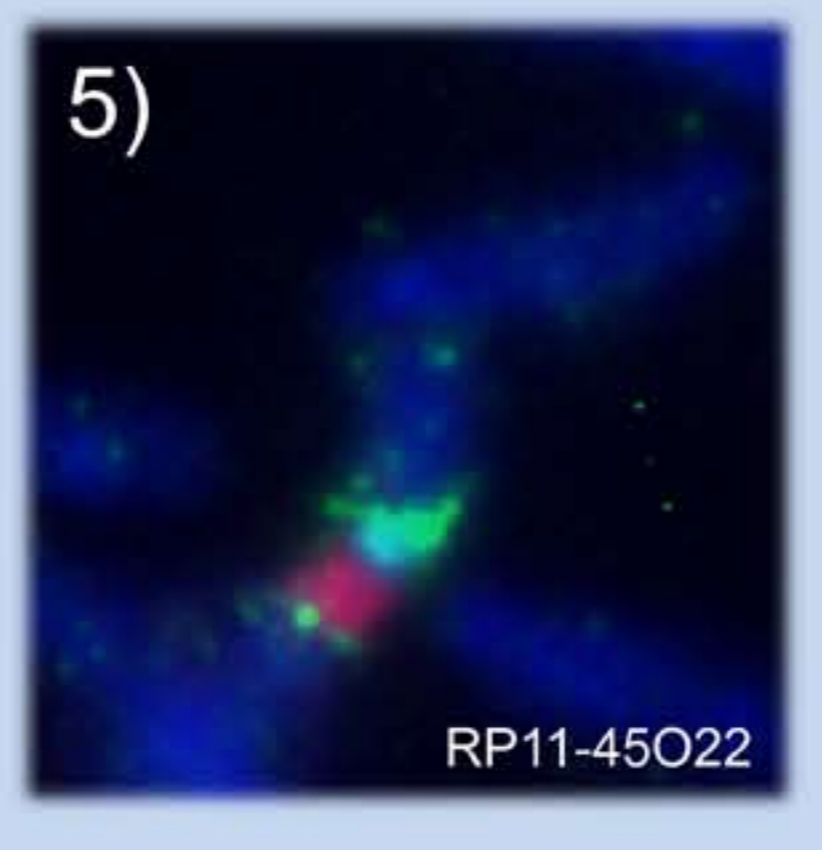
Kontrola: Muž (43 let), zdravý
46,XY (normální chromozom 9)



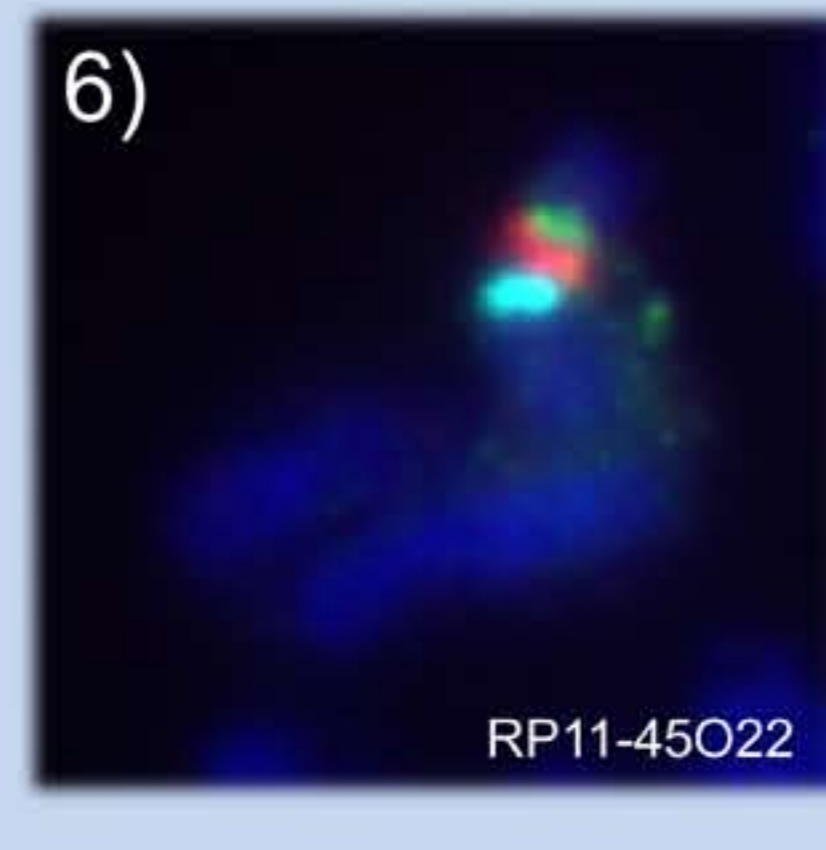
Žena (32 let), zdravá
46,XX,inv(9)(p12q13)



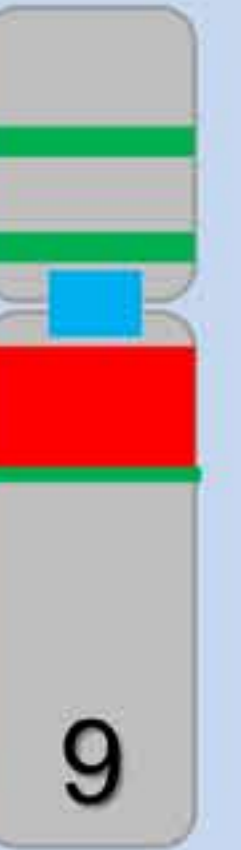
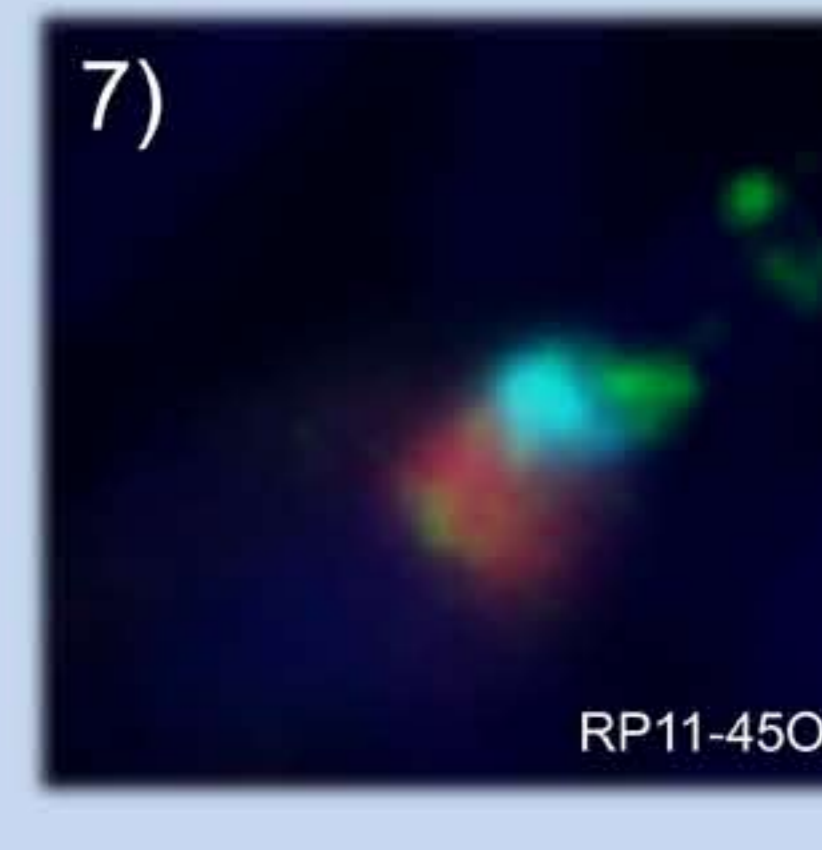
Muž (32 let), sterilita
46,XY,inv(9)(p12q13)



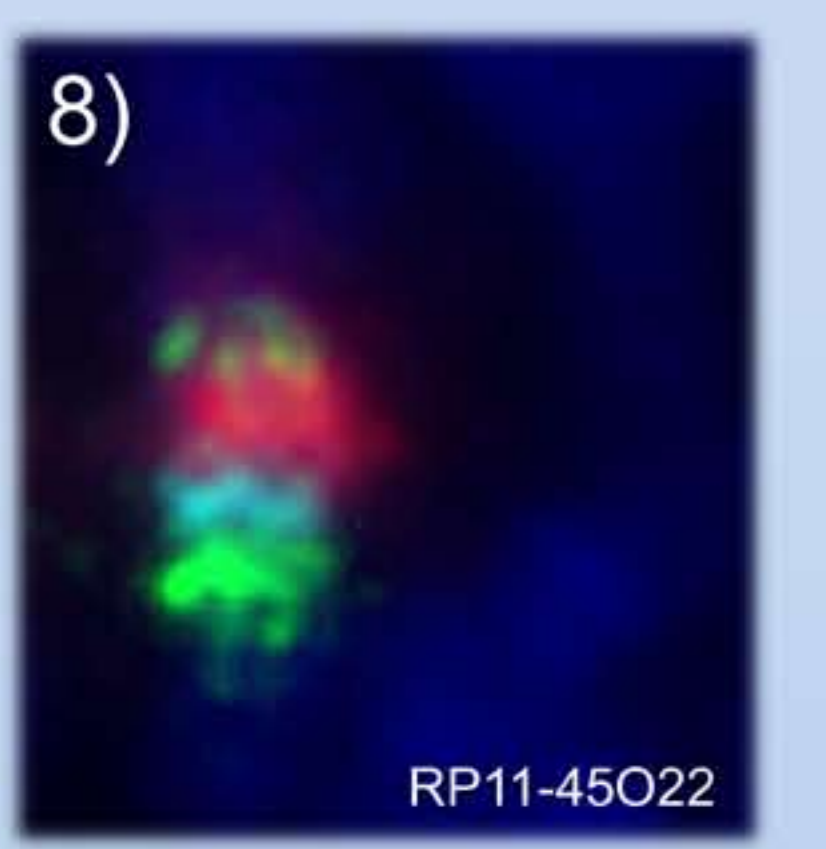
Muž (36 let), sterilita
46,XY,inv(9)(q21.2q34.2)



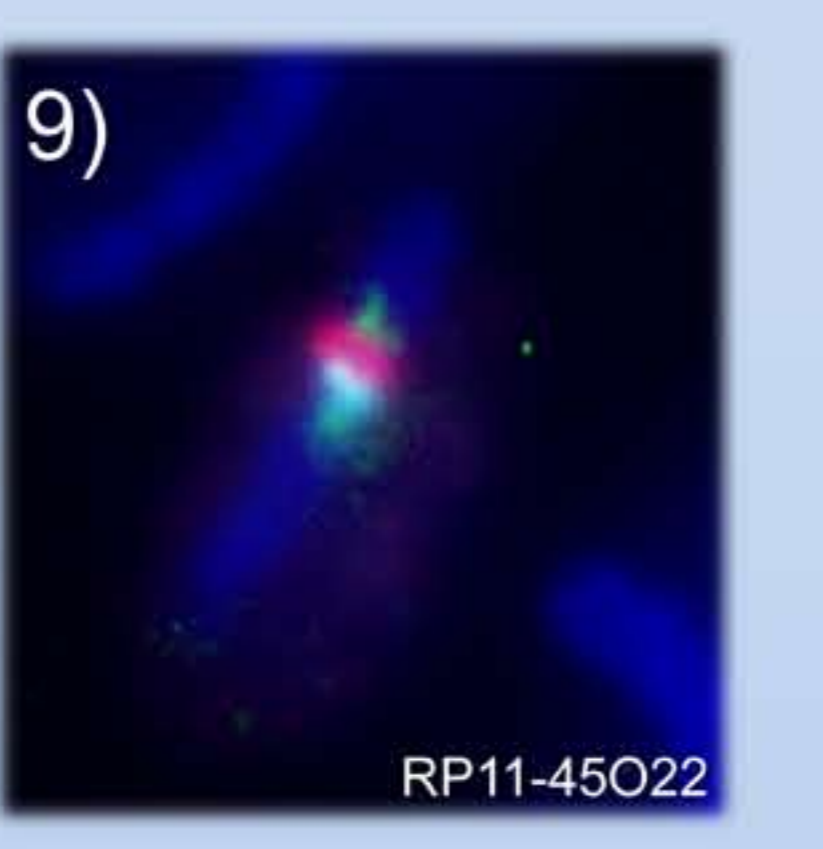
Chlapec (2 roky), epilepsie,
mentální retardace
46,XY,inv(9)(p12q21)



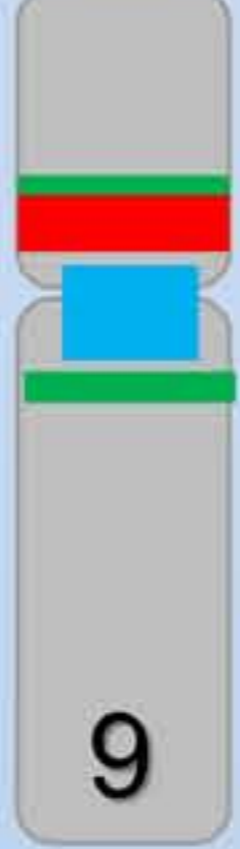
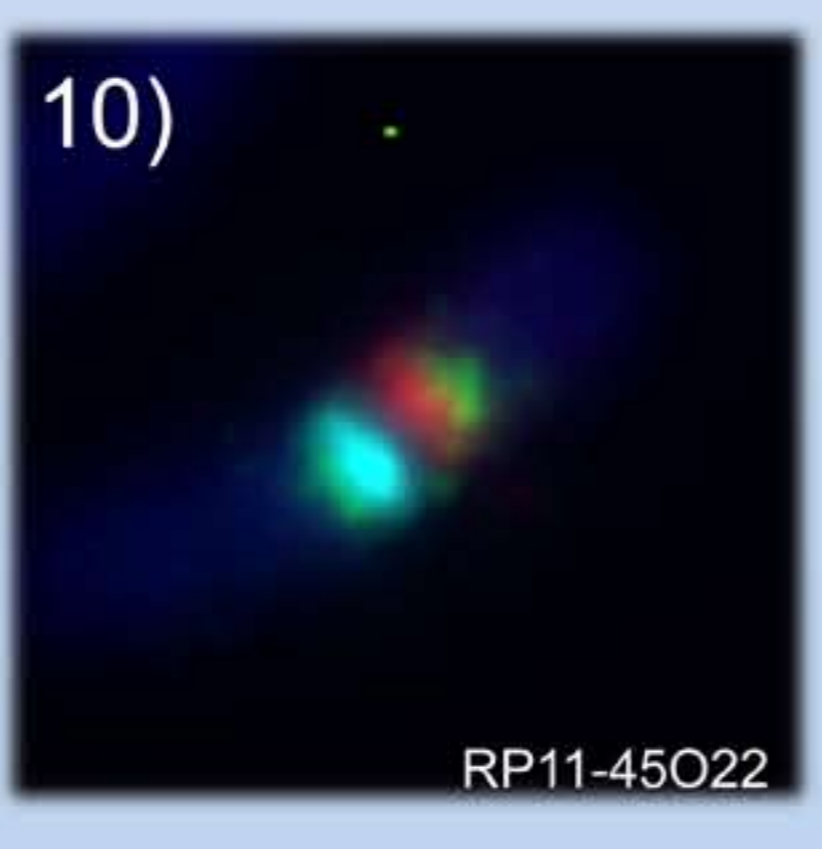
Chlapec (1 rok), dysmorfie,
mentální retardace
47,XY,inv(9)(p12p24)



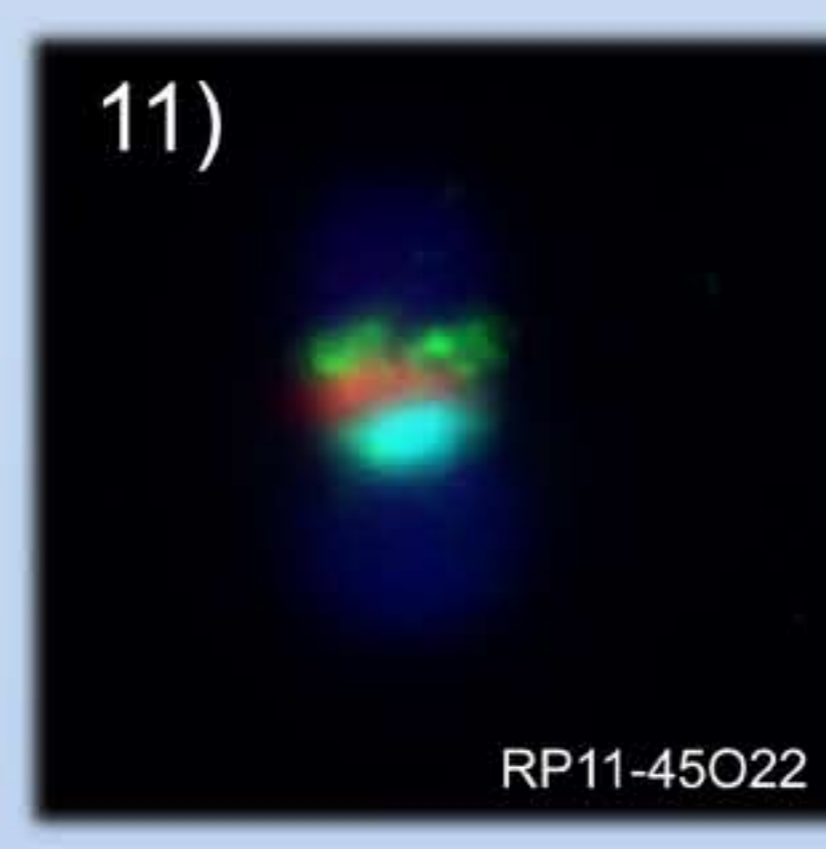
Žena (33 let), sterilita
**46,XX,inv(9)(p12q13),
t(15;22)(q26.1;p12)**



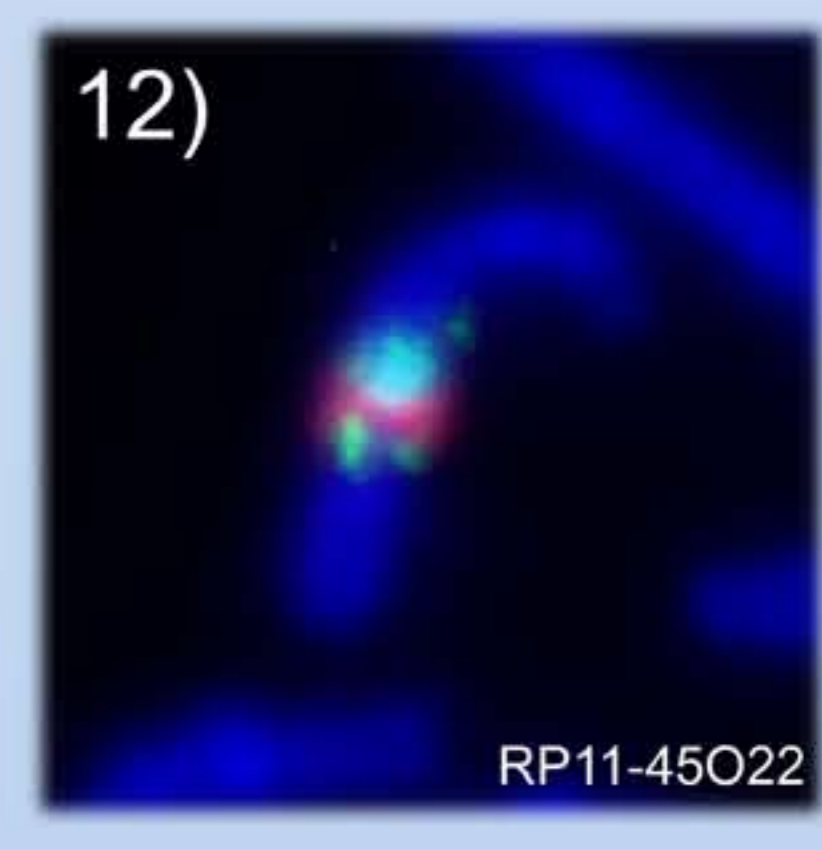
Žena (56 let), zdravá, matka
probandky č. 8
46,XX,inv(9)(p12q13)



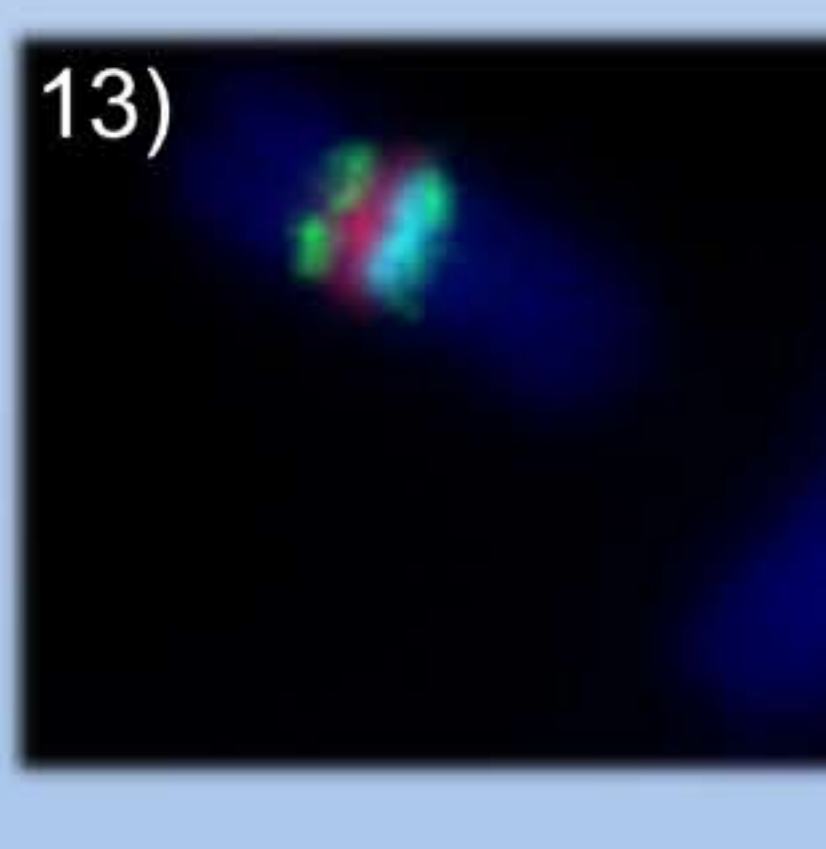
Muž (42 let), sterilita
46,XY,inv(9)(p12q13)



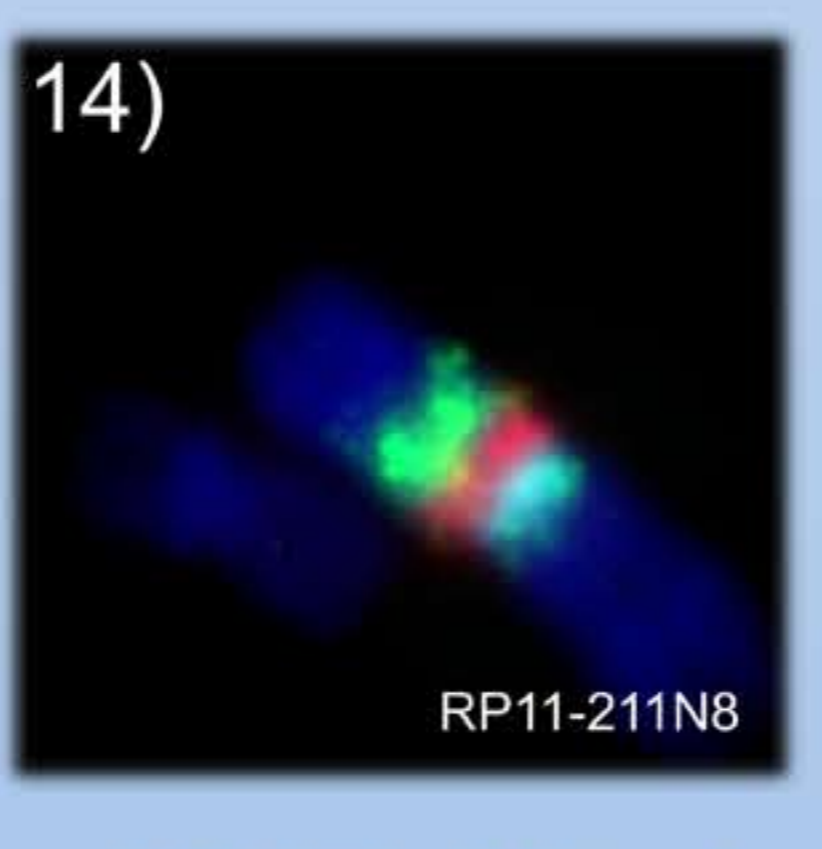
Žena (28 let), sterilita
46,XX,inv(9)(p12q13)



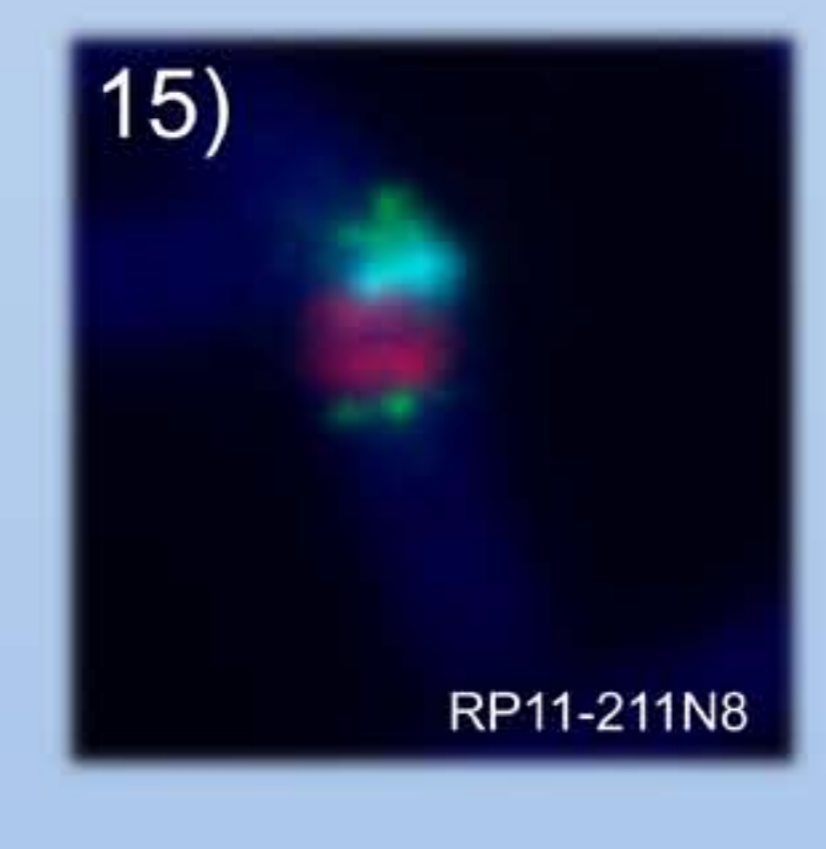
Žena (28 let), sterilita
46,XX,inv(9)(p12q13)



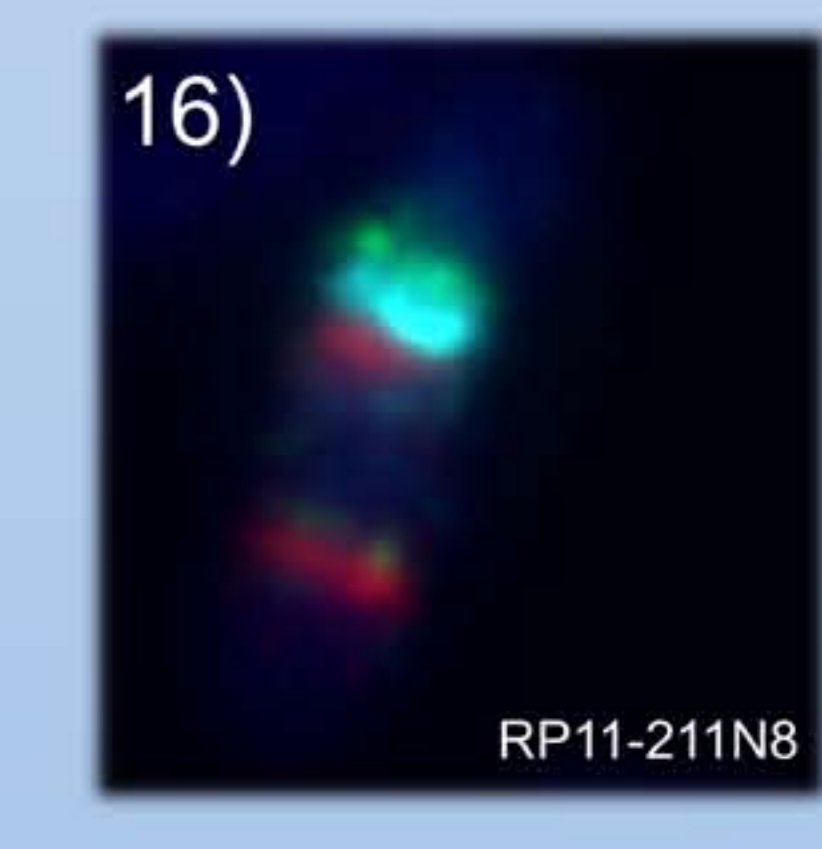
Žena (25 let), dárkyně gamet
46,XX,9qh+,inv(9)(p12q13)



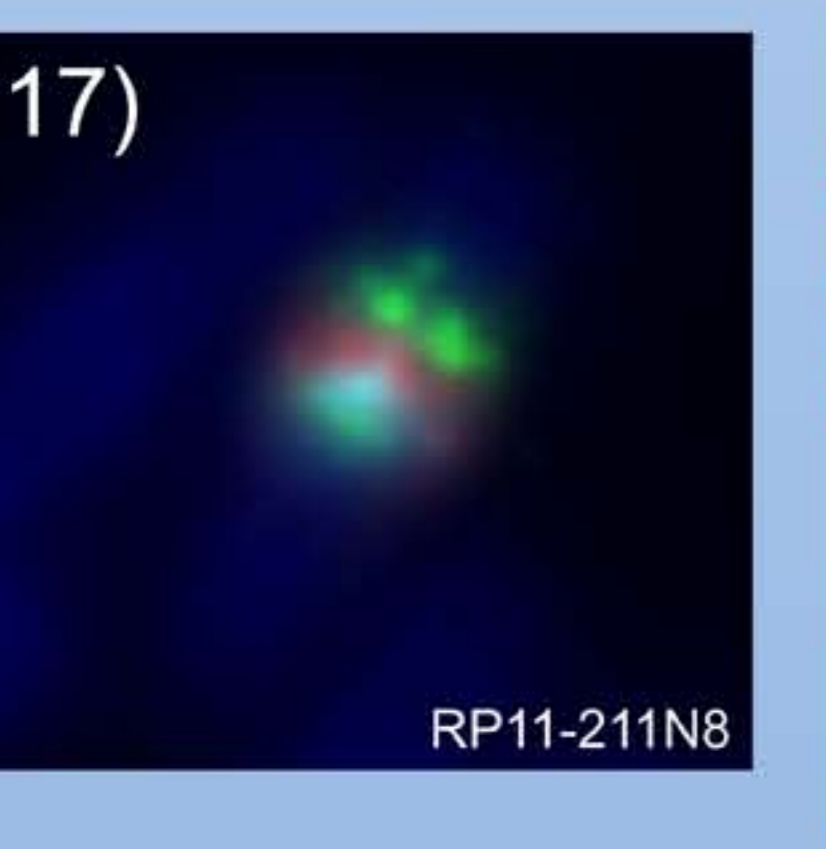
Žena (26 let), dárkyně gamet
**46,XX,der(9)dup(9)(p11.2p12)
inv(9)(p12q13)**



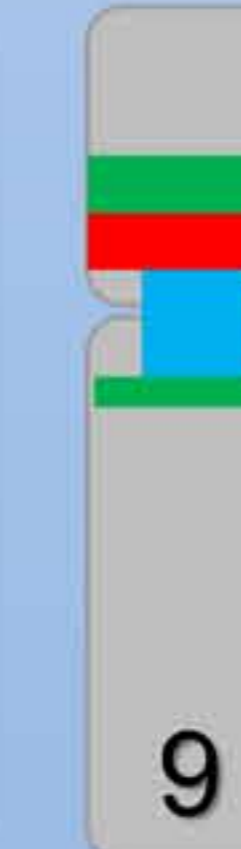
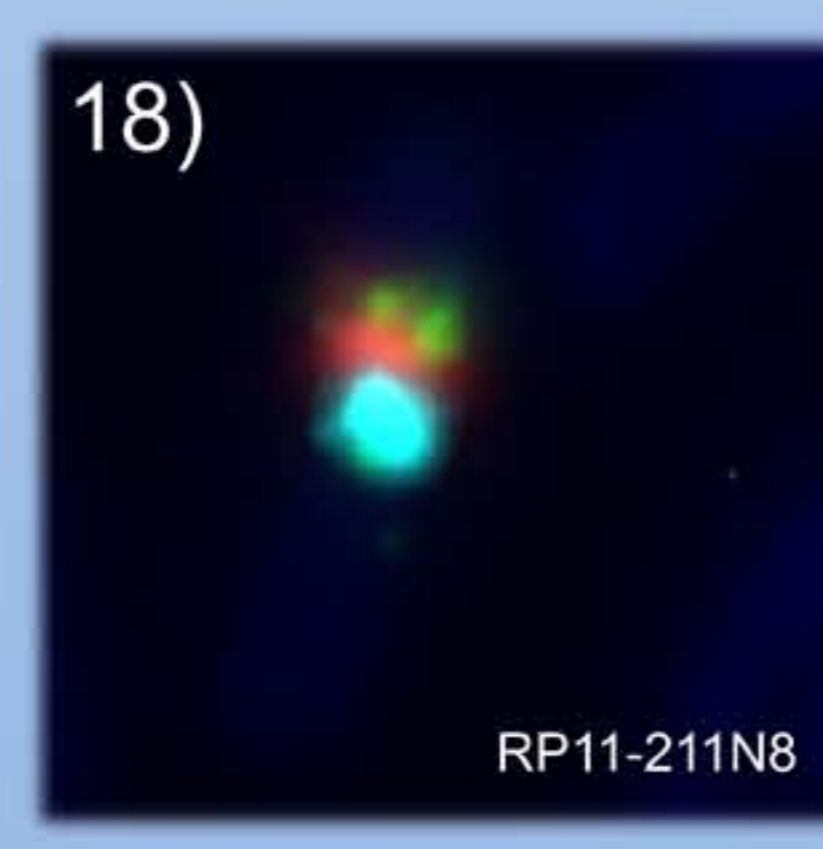
Žena (28 let), dárkyně gamet
46,XX,der(9)dup(9)(q12q13)



Žena (34 let), sterilita
46,XX,inv(9)(q12q31.1)



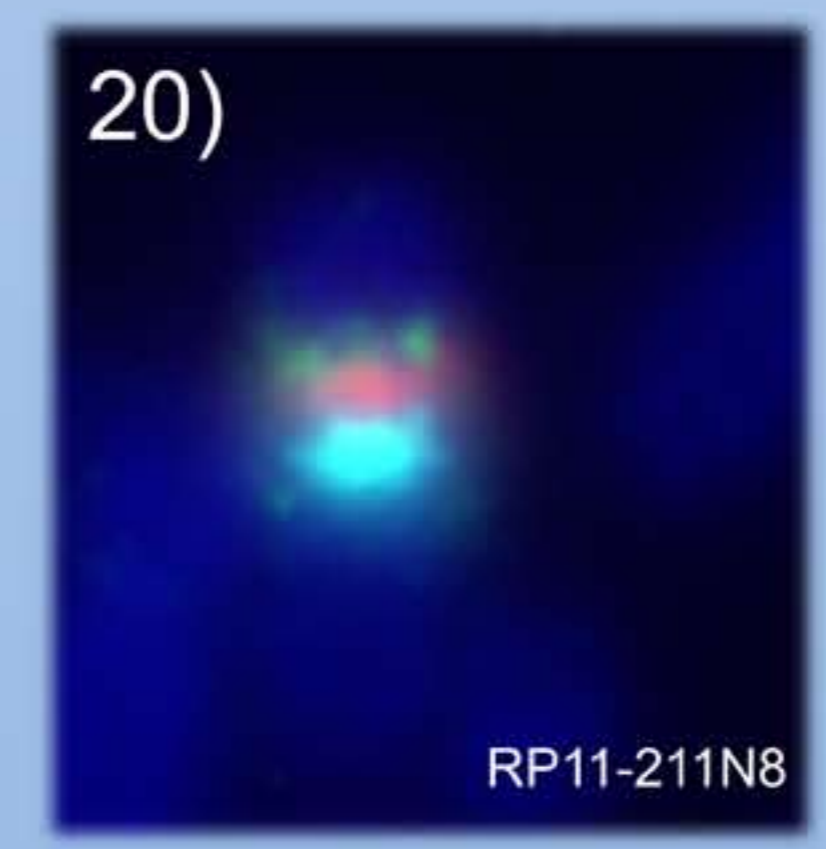
Žena (34 let), dárkyně gamet
46,XX,inv(9)(p12q13)



Divka (2 roky), malý vzrůst
46,XX,inv(9)(p12q13)



Plod (16 týdnů), zdravý
46,XY,dic(9)(pter->q13::p12->qter)



Žena (36 let), těhotná,
matka probanda č. 19
46,XX,inv(9)(p12q13)

Literatura:

- Kehrer-Sawatzi H et al. Molecular characterization of the pericentric inversion of chimpanzee chromosome 11 homologous to human chromosome 9. *Genomics*. 2005; 85(5):542-50.
- Minocherhomji, S. et al. A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype. *Fertil Steril*. 2009; 92(1):88-95.
- Sahin, F. I. et al. Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2008; 25(5):191-195.
- Schaffer, L. G. et al. ISCN 2013. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. 2012, Basel, Karger, 140 pp.
- Starke, H. et al. Homologous sequences at human chromosome 9 bands p12 and q13-21.1 are involved in different patterns of pericentric rearrangements. *Eur J Hum Genet*. 2002; 10(12):790-800.
- Kosyakov N. et al. Heteromorphic variants of chromosome 9. *Mol Cytogenet*. 2013; 6(1):14.
- Šípek, A. Jr et al. Heterochromatin variants in human karyotypes: a possible association with reproductive failure. *Reproductive Biomedicine online* 2014. doi:10.1016/j.rbmo.2014.04.021

Závěr: Multiprobóvá FISH metoda je účinným nástrojem pro identifikaci různých variant chromozomu 9.