

# Heterochromatinová oblast chromosomu 9: Evoluční aspekty a možnosti molekulárně cytogenetické diagnostiky pro klinickou praxi

Antonín Šípek jr.<sup>1</sup>, Romana Mihalová<sup>1</sup>, Aleš Panczak<sup>1</sup>, Lenka Hřčková<sup>1</sup>, Eva Suttrová<sup>1</sup>, Petr Lonský<sup>2</sup>, Antonín Šípek<sup>2,3</sup>, Mimoza Janashia<sup>1</sup>, Milada Kohoutová<sup>1</sup>

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

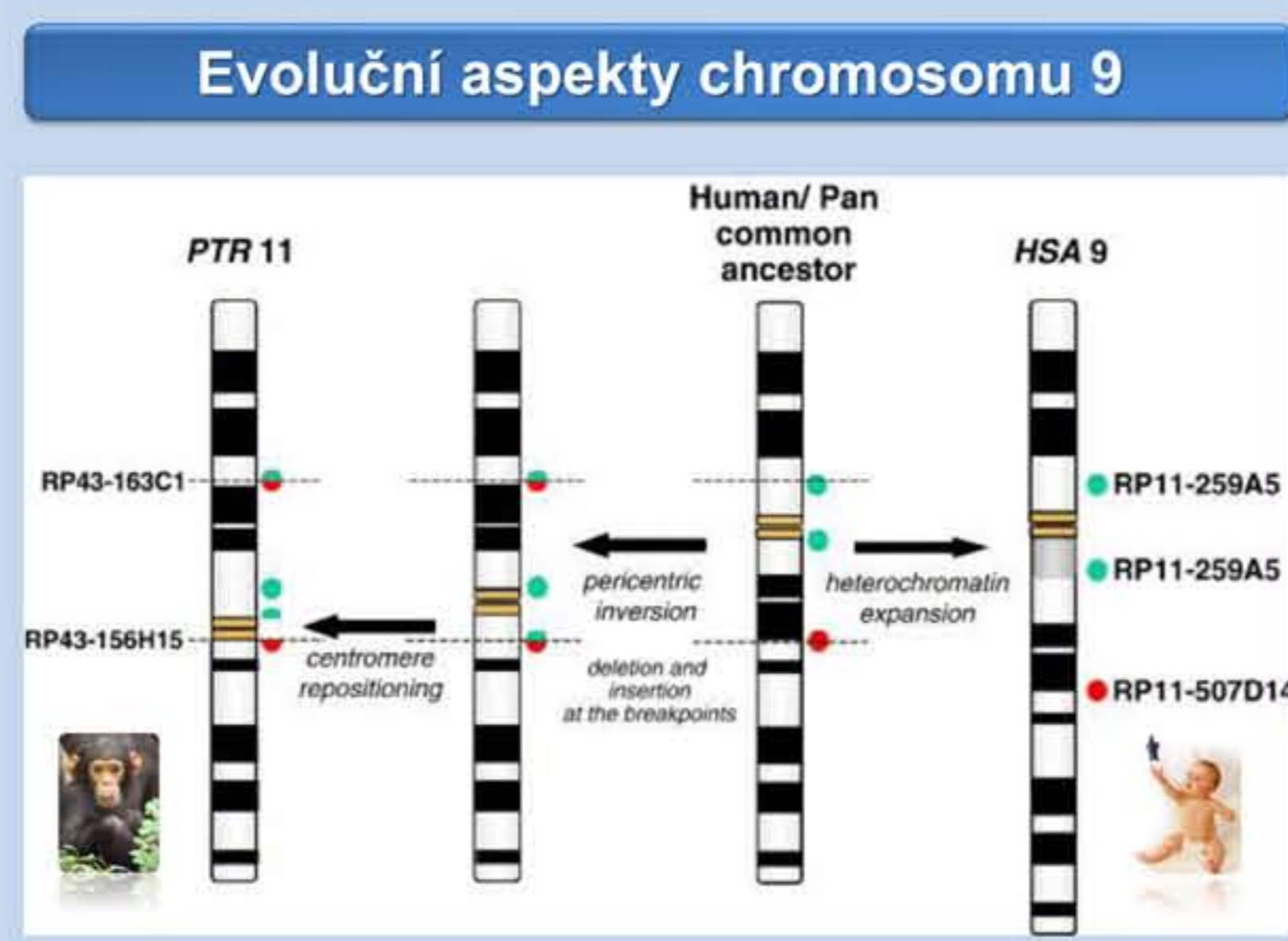
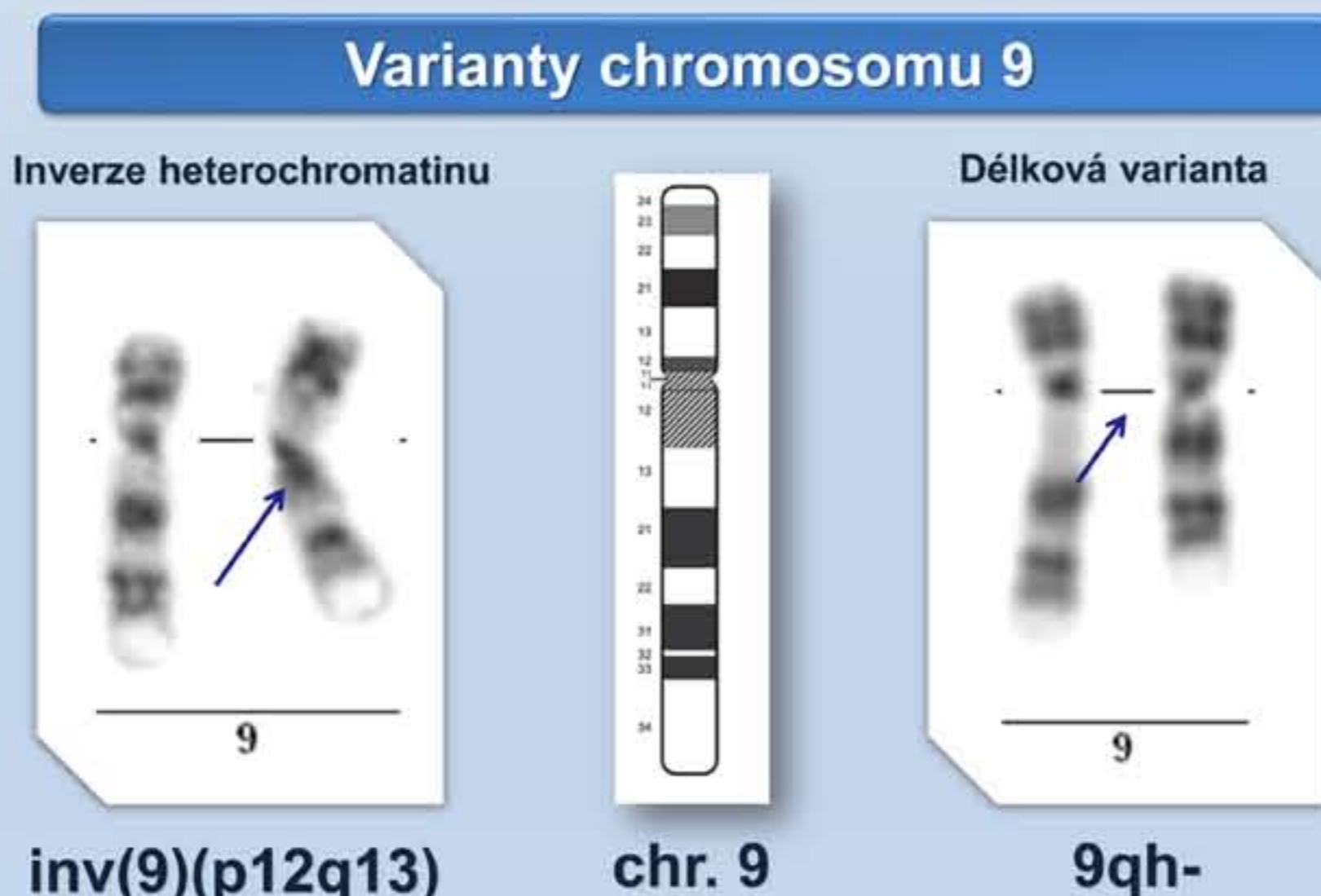
2) Genetická laboratoř – Pronatal s.r.o., Praha, Česká republika

3) Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha, Česká republika



## Úvod:

- Heterochromatinové varianty** se týkají především chromosomů s velkou oblastí konstitutivního heterochromatinu: u člověka 1, 9, 16 a Y.
- Alternativní uspořádání těchto oblastí je považováno za **klinicky nevýznamné**; varianty je dokonce doporučeno (evropská cytogenetická agentura – ECA) neuvádět do finální cytogenetické zprávy pro klinického lékaře.
- Podkladem heterochromatinových variant je například délková variabilita heterochromatinové oblasti (varianty qh+ a qh-), či abnormální uspořádání heterochromatinu vzhledem k centromere chromosomu (například pericentrická inverze heterochromatinu na chromosomu 9).
- Varianty heterochromatinové oblasti chromosomu 9 patří mezi vůbec **nejčastější**, dle našich dřívějších šetření dosahuje jejich četnost v populaci 3-4 %.
- S pokrokem molekulární cytogenetiky jsme dnes schopni rozlišovat mnohem více (**sub**)variant (nejen) chromosomu 9, jak je ukázáno níže.



Homologní chromosomy člověka (HSA 9) a šimpanze (PTR 11) se liší právě pericentrickou inverzí, u člověka pak dále došlo k expanzi heterochromatinu.

T  
Y  
P  
Y  
S  
A  
T  
E  
L  
I  
T  
N  
Í  
D  
N  
A

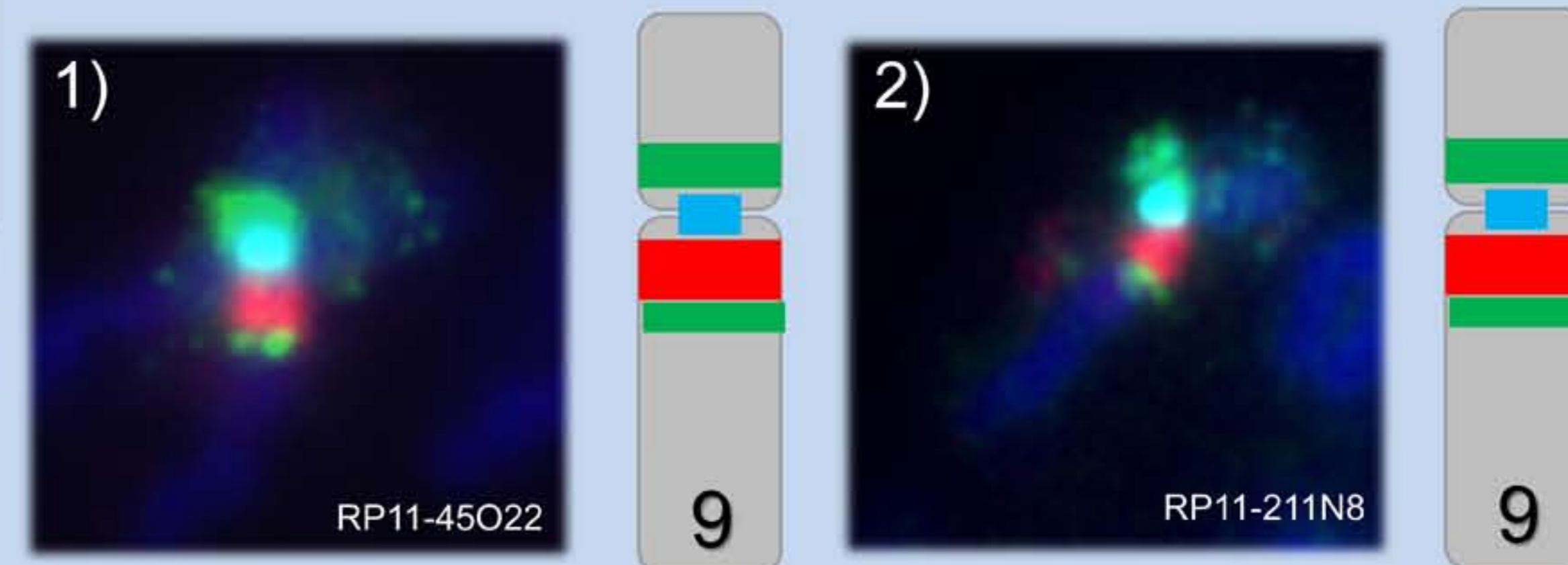
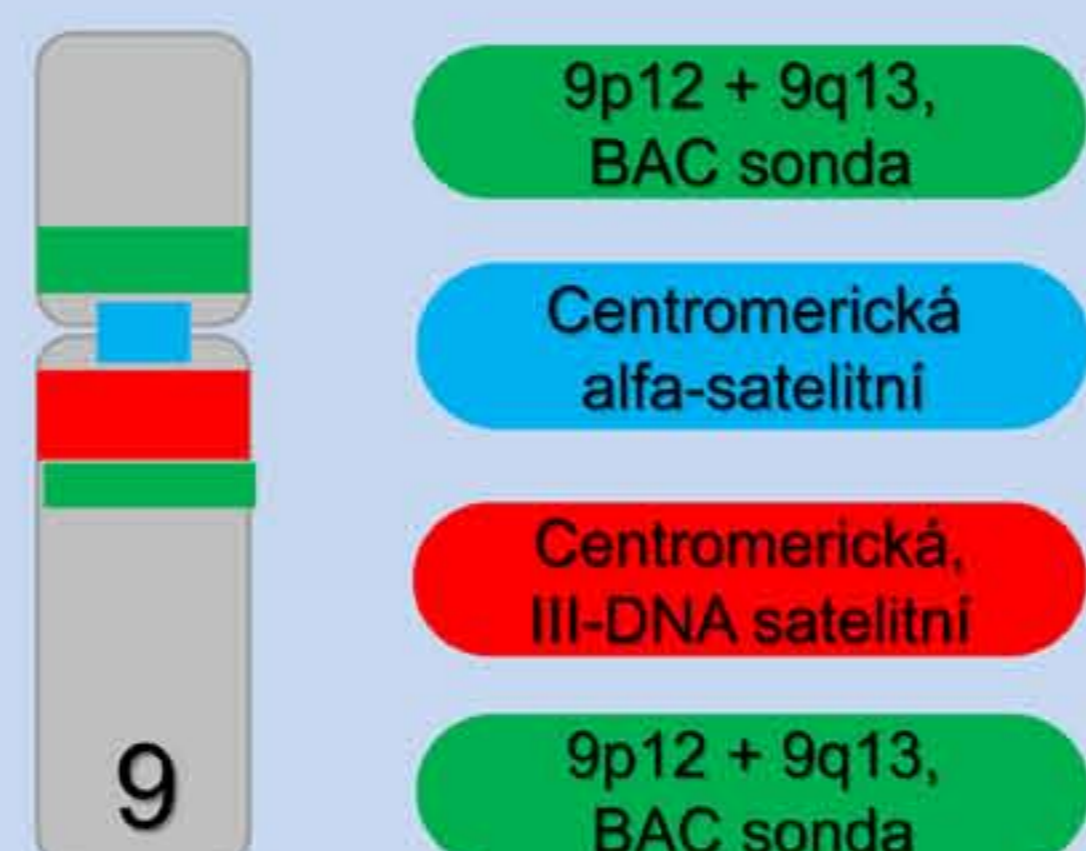
- Alfa-satelitní DNA:** monomer 171bp, centromerická oblast všech lidských chromosomů
- Beta-satelitní DNA:** monomer 68bp, centromerická oblast chromosomů 1, 9, 13, 14, 15, 21, 22 a Y
- Gama-satelitní DNA:** monomer 220bp, pericentrická oblast chromosomů 8, X a Y
- I-satelitní DNA:** monomer 25-48bp, zejména pericentromerická oblast chromosomů 3, 4, 13, 14, 15, 21, 22 a Y
- II-satelitní DNA:** monomer 5bp, zejména heterochromatinová oblast 1q a 16q, dále pericentromerická oblast chromosomů 2 a 10
- III-satelitní DNA:** monomer 5bp, oblasti 13p, 14p, 15p, 21p, 22p, a heterochromatin v oblastech 1q, 9q a Yq

## Klinika:

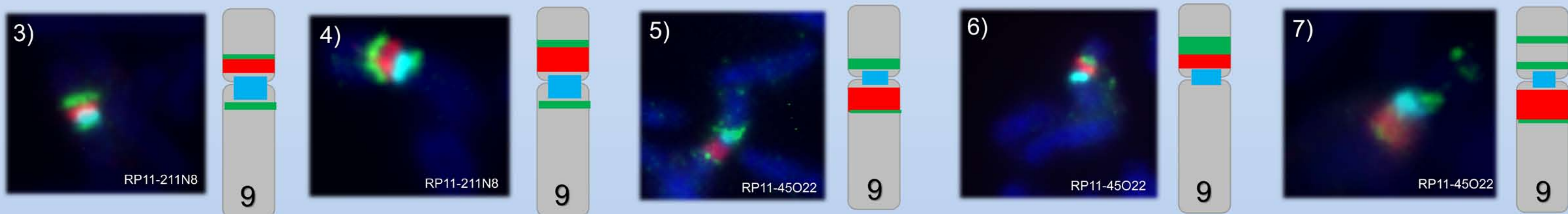
- Často je uváděna možná asociace heterochromatinových variant s poruchami reprodukce. Dosud však tato souvislost nebyla nikým prokázána (kauzální souvislost).

## Molekulárně cytogenetický přístup – metody:

- Klasické cytogenetické vyšetření (s pomocí G, respektive C-pruhování **nedokáže** přesně rozlišit jednotlivé (sub)varianty chromosomu 9. (Speciální přístup analýzy chromosomu 9 s využitím **multipróbové FISH** byl v literatuře opakovaně popsán (Starke et al., 2004; Kehrer-Sawatzki et al., 2005; Kosyakova et al., 2013).
- V naší modifikaci používáme **kombinaci** dvou centromerických sond (alfa satelitní a III-dna satelitní) a dále různé BACové sondy, hybridizující v homologních sekvencích pericentrické oblasti chromosomu 9 (9p12 a 9q13) (BACové klony RP11-45O22 nebo RP11-211N8).



Kontrola: Muž (43 let), zdravý, trisomie chromosomu 7 v předchozí graviditě partnerky **46,XY (norma)**



Žena (32 let), zdravá

Muž (32 let), sterilita

Muž (36 let), sterilita

Chlapec (2 roky), epilepsie, mentální retardace, mikropenis

Chlapec (1 rok) psychomotorická a mentální retardace, dysmorfie

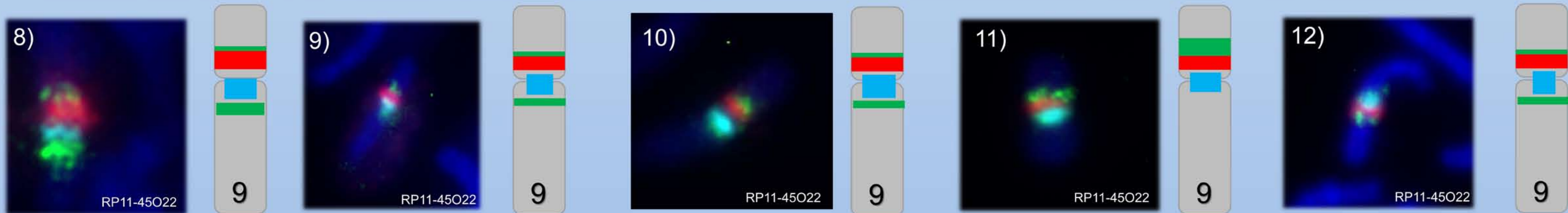
**46,XX,inv(9)(p12q13)**

**46,XY,inv(9)(p12q13)**

**46,XY,inv(9)(q21.2q34.2)**

**46,XY,inv(9)(p12q13)**

**47,YYY,inv(9)(p11.2p24)**



Žena (33 let), sterilita

Žena (56 let), zdravá, matka probandky č. 8

Muž (42 let), sterilita

Žena (28 let), sterilita

Žena (28 let), sterilita, IVF program

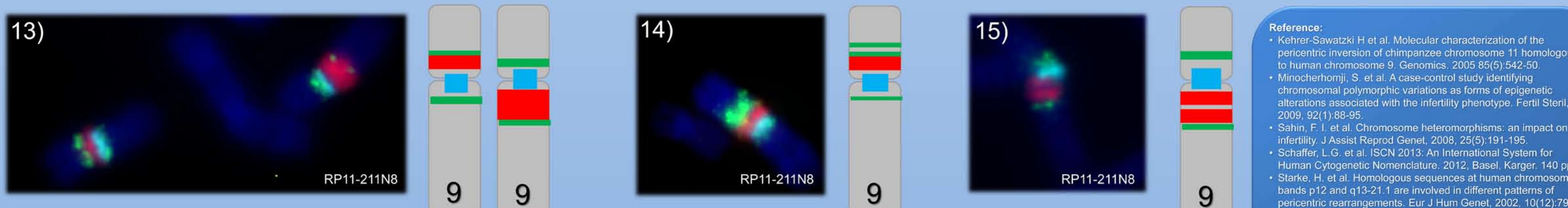
**46,XY,inv(9)(p12q13), t(15;22)(q26.1;p12)**

**46,XY,inv(9)(p12q13)**

**46,XY,inv(9)(p12q13)**

**46,XX,inv(9)(p12q13)**

**46,XX,inv(9)(p12q13)**



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

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

Žena (28 let), dárkyně gamet **46,XX,der(9)dup(9)(q12q21.12)**

Reference:  
 • 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.  
 • Minocherhanji, 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.  
 • Kosyakova N. et al. Heteromorphic variants of chromosome 9. *Mol Cytogenet*. 2013 6(1):14. .