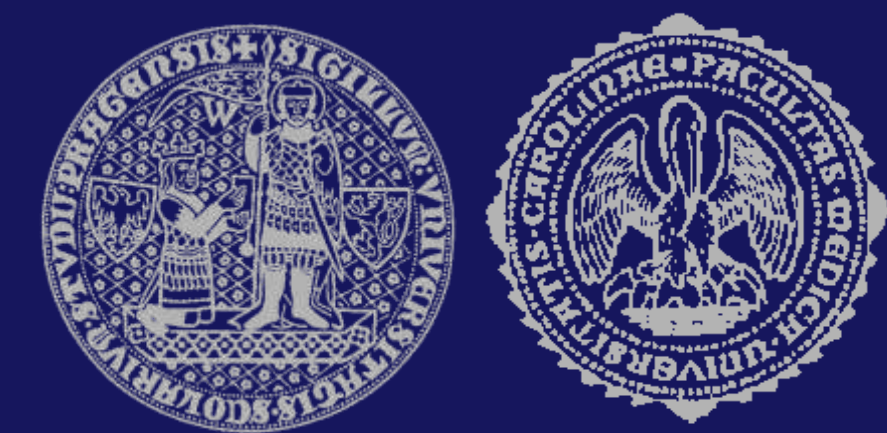




Zvýšené riziko reprodukčních poruch pro nositele heterochromatinových variant



***Antonín Šípek jr.¹, Aleš Panczak¹, Romana Mihalová¹, Lenka Celbová¹,
Mimoza Janashia¹, Milada Kohoutová¹***



**¹ Ústav biologie a lékařské genetiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a
Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, Praha**

<http://biol.lf1.cuni.cz/>

Úvod:

Heterochromatinové varianty chromosomů jsou považovány za klinicky nevýznamné varianty lidského karyotypu. Běžně postihují zejména chromosomy s oblastmi konstitutivního heterochromatinu (**1, 9, 16 a Y**). Přesto se stále objevují práce, které upozorňují na možnou souvislost těchto odchylek a různých klinických diagnóz, především pak s **poruchami reprodukce**. Nejčastěji jsou v této souvislosti zmiňovány heterochromatinové varianty chromosomu 9, zejména pak pericentrická inverze chromosomu 9 – **inv(9)**. V této studii jsme ověřovali tuto možnou závislost pomocí dat z naší laboratoře.

Četnost heteromorfismů u reprodukčních poruch:

V první části studie jsme porovnávali četnost **heterochromatinových variant** u skupiny **osob s reprodukční poruchou** (761 osob) a **kontrolní skupiny zdravých plodů** (885 plodů vyšetřovaných [amniocentézou] pouze kvůli vyššímu věku matky). Celkově jsme našli heterochromatinové varianty u **106 osob (13,9 %)** s poruchou reprodukce, ovšem pouze u **74 plodů** z kontrolní skupiny (**8,7 %**). Tento rozdíl je statisticky významný (**$p < 0,001$**). Nejčastějšími odchylkami byly **heterochromatinové varianty chromosomu 9**, které byly zachyceny u 51 osob (6,7 %) s reprodukční poruchou a u 32 plodů (3,7 %). I zde byl rozdíl statisticky významný ($p < 0,01$).

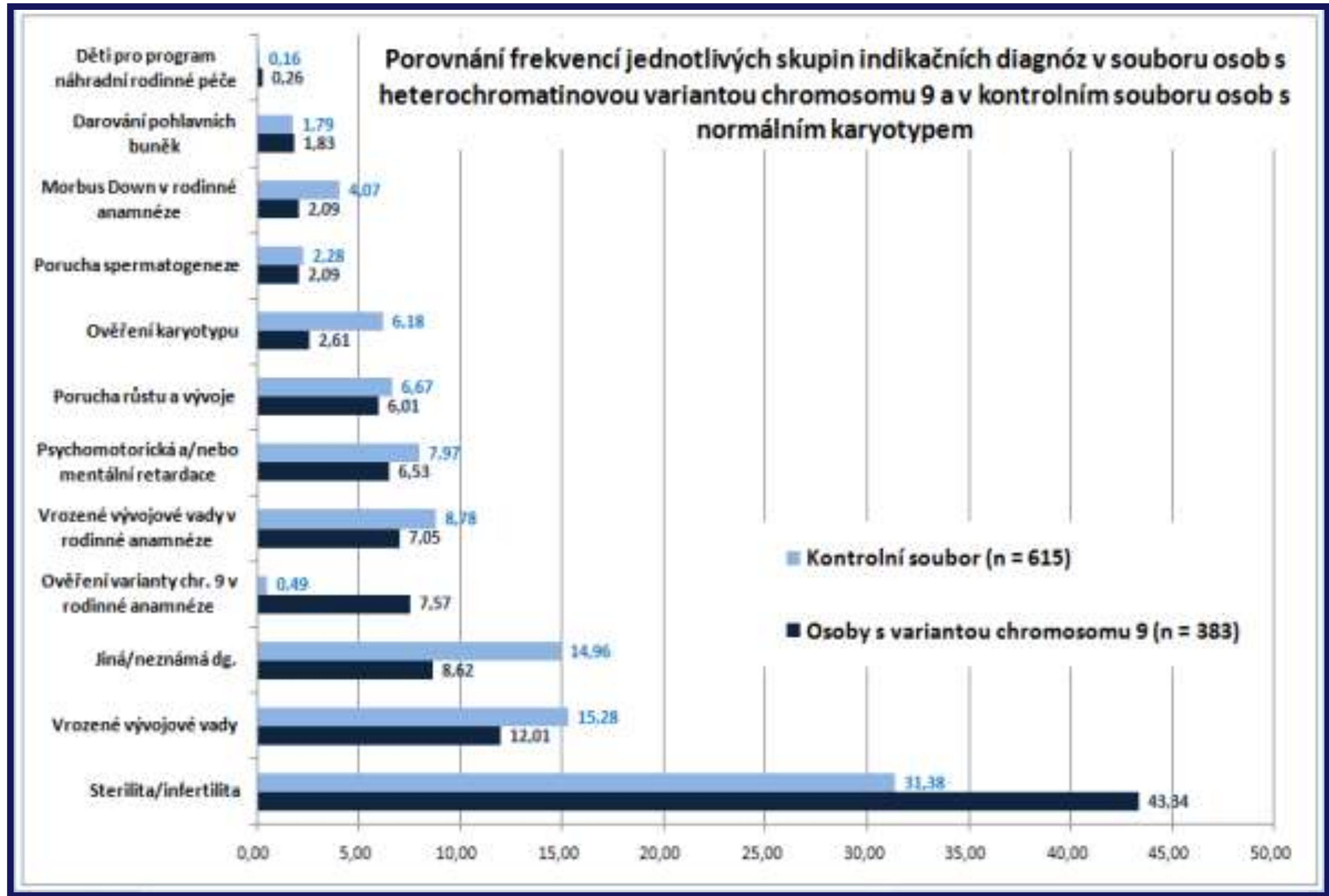
Výsledky I (ÚBLG 1. LF UK a VFN, 2003 – 2009)	Osoby s reprodukční poruchou (n = 761)		Kontrolní skupina (zdravé plody) (n = 855)		Relativní riziko a statistická významnost	
	Počet	Frekvence (%)	Počet	Frekvence (%)	Relativní riziko	p
1qh+	15	1.75	10	1.17	1,50	0.2276
9qh+	33	3.86	17	1.99	1,94	0.0090
9qh-	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

Heterochromatinové varianty u neplodných párů	
Nositel varianty	Počet
Muž	39
Žena	38
Oba partneři	4
Žádný z partnerů	253
Celkem neplodných párů	334

Poměr pohlaví	Osoby s reprodukční poruchou (n = 761)			Kontrolní skupina (n = 855)		
Varianta	Muži (M)	Ženy (F)	Poměr F/M	Muži (M)	Ženy (F)	Poměr F/M
1qh+	5	10	2.00	7	3	0.43
9qh+	14	19	1.36	12	5	0.42
9qh-	1	3	3.00	3	4	1.33
inv(9)(p12q13)	7	7	1.00	3	4	1.33
inv(9)(p12q21)	0	0	-	0	1	-
16qh+	11	13	1.18	7	9	1.29
16qh-	0	0	-	1	0	-
Yqh+	7	0	-	3	0	-
Yqh-	9	0	-	12	0	-
Varianty autosomů celkem	38	52	1.37	33	26	0.79
Všechny varianty	54	52	0.96	48	26	0.54

Reprodukční poruchy u osob s variantami chromosomu 9:

V druhé části studie jsme porovnávali četnost **reprodukčních poruch** u osob s **heterochromatinovou variantou chromosomu 9** (nejčastější skupina z první části studie) a u osob se zcela normálním karyotypem. Z celkem 383 osob s variantami chromosomu 9 byla reprodukční porucha indikační diagnózou k vyšetření karyotypu u **166 z nich (43,3 %)**. V kontrolní skupině 615 náhodně vybraných osob se zcela normálním karyotypem bez jakýchkoliv variant (ovšem indikovaných k cytogenetickému vyšetření), byla reprodukční porucha indikační diagnózou u **193 z nich (31,4 %)**. Tento rozdíl je statisticky vysoce významný (**$p < 0,0001$**); relativní riziko reprodukční poruchy pro osoby s heterochromatinovou variantou chromosomu 9 činí **1,38** (95% CI = 1,17 - 1,63).

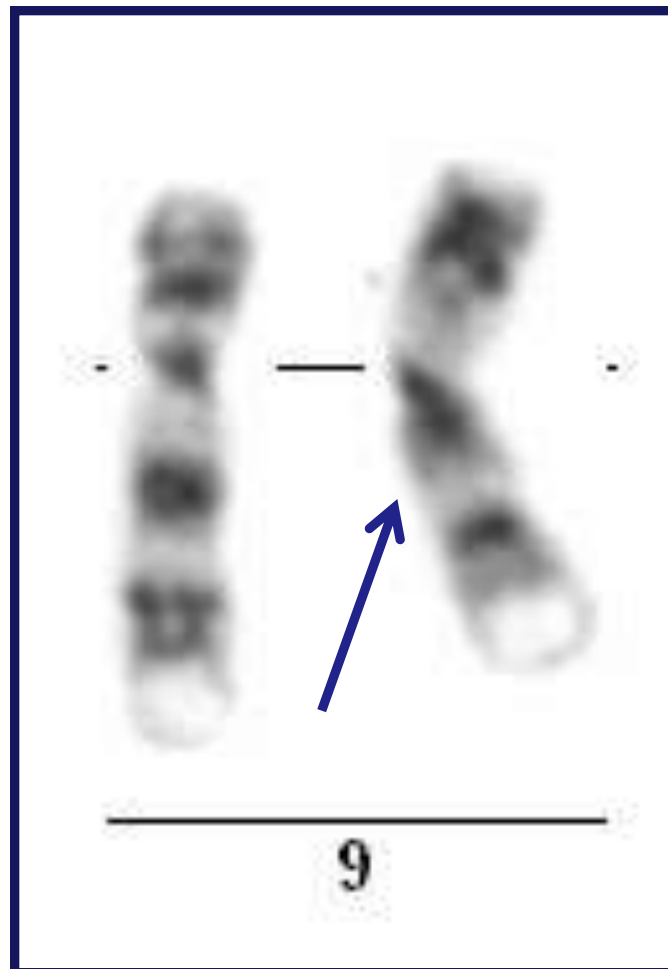


Skupina osob s heterochromatinovou variantou chromosomu 9 - zastoupení jednotlivých typů		
Typ varianty	Počet osob	% (n = 383)
inv(9)	159	41,5
9qh+	187	48,8
9qh-	40	10,4
9phqh	1	0,3
Více než jedna varianta chromosomu 9 v karyotypu	15	3,9

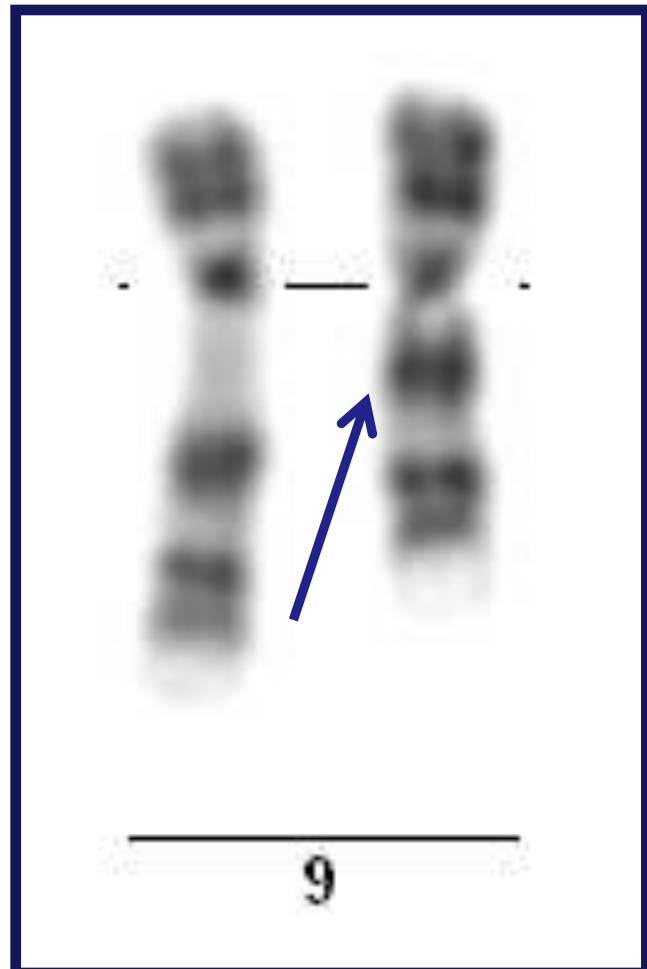
Výsledky II (ÚBLG 1. LF UK a VFN, 1986 – 2010)	Osoby s variantou chromosomu 9 (n = 383)		Kontrolní soubor (n = 615)	
Indikační diagnóza	Počet	%	Počet	%
Sterilita/infertilita	166	43,34	193	31,38
Vrozené vývojové vady	46	12,01	94	15,28
Jiná/neznámá diagnóza	33	8,62	92	14,96
Ověření varianty chr. 9 v rodinné anamnéze	29	7,57	3	0,49
Vrozené vývojové vady v rodinné anamnéze	27	7,05	54	8,78
Psychomotorická a/nebo mentální retardace	25	6,53	49	7,97
Porucha růstu a vývoje	23	6,01	41	6,67
Ověření karyotypu	10	2,61	38	6,18
Porucha spermatogeneze	8	2,09	14	2,28
Morbus Down v rodinné anamnéze	8	2,09	25	4,07
Darování pohlavních buněk	7	1,83	11	1,79
Děti pro program náhradní rodinné péče	1	0,26	1	0,16
Celkem	383	100	615	100

Závěr a zhodnocení:

Naše výsledky na české populaci jsou ve shodě s nálezy jiných autorů. Bude zapotřebí podrobnějších studií a přesné molekulárně-cytogenetické charakteristiky uvedených variant k vysvětlení příčiny tohoto jevu a k definitivnímu ověření jejich klinické významnosti.



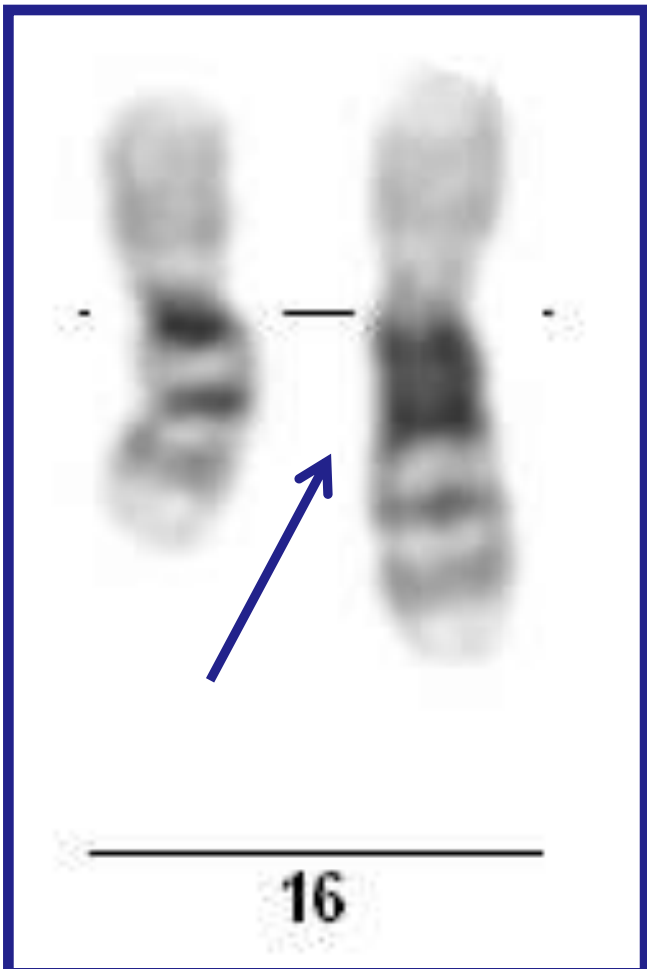
Inv(9)(p12q13)



9qh-



Yqh+



16qh+

Literatura:

- Cortes-Gutierrez, E. I., R. M. Cerda-Flores, et al. (2004). "Chromosomal abnormalities and polymorphisms in Mexican infertile men." Arch Androl 50(4): 261-265.
- Minocherhomji, S., A. S. Athalye, et al. (2009). "A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype." Fertil Steril 92(1): 88-95.
- Sahin, F. I., Z. Yilmaz, et al. (2008). "Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility." J Assist Reprod Genet 25(5): 191-195.
- Shaffer, L. G., Slovak, M. L., Campbell, L. J. ISCN 2009: An international system for human cytogenetic nomenclature (2009). Basel: Karger, 2009, 138 p.
- Yakin, K., B. Balaban, et al. (2005). "Is there a possible correlation between chromosomal variants and spermatogenesis?" Int J Urol 12(11): 984-989.