

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Chromozomové aberace

Bakalářská práce

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Chromosome Aberrations

Bachelor thesis

2023

Vojtěch Janáč

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Vojtěch Janáč**
Osobní číslo: **C20184**
Studijní program: **B0512A130006 Analýza biologických materiálů**
Téma práce: **Chromozomové aberace**
Téma práce anglicky: **Chromosome Aberrations**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se chromozomových aberací
2. V úvodu krátce popsat historii výzkumu chromozomových aberací
3. Uvést příčiny vzniku chromozomových aberací
4. V dalších kapitolách popsat strukturní a numerické aberace
5. V závěru práce uvést možný význam chromozomových aberací

Rozsah pracovní zprávy: 25 s.
Rozsah grafických prací: dle potřeby
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: 23. prosince 2022

Termín odevzdání bakalářské práce: 30. června 2023

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem Chromozomové aberace jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30. 6. 2023

Vojtěch Janáč v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych chtěl především poděkovat vedoucí bakalářské práce paní Mgr. Šárce Štěpánkové Ph.D. za vstřícný a ochotný přístup, cenné rady a připomínky, které mi během psaní poskytla. Dále bych chtěl poděkovat rodině a přátelům, kteří mě podporovali.

ANOTACE

Chromozomová aberace je změna genetického materiálu na chromozomální úrovni. Tato bakalářská práce se věnuje v první části výzkumu chromozomových aberací v minulosti a příčině jejich vzniku. V další části se zaměřuje na rozdělení aberací na numerické a strukturní. To je doplněno i příklady některých syndromů a jejich krátkou charakteristikou. V závěru se práce věnuje významu chromozomových aberací v lékařské diagnostice a metodám pro její stanovení.

KLÍČOVÁ SLOVA

Chromozomové aberace, strukturní aberace, aneuploidie, Downův syndrom, prenatální vyšetření

TITLE

Chromosome Aberrations

ANNOTATION

A chromosomal aberration is a change in the genetic material at the chromosomal level. The first part of this bachelor's thesis is devoted to the research of chromosome aberrations in the past and the causes of their occurrence. The next part refers to the division of aberrations into numerical and structural. This is supplemented by examples of some syndromes and their brief characteristics. In the conclusion, the thesis deals with the importance of chromosome aberrations in medical diagnosis and methods for its determination.

KEYWORDS

Chromosome aberrations, structural aberration, aneuploidy, Down syndrome, prenatal diagnosis

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ	9
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	10
ÚVOD	11
1 Historie výzkumu chromozomových aberací	12
2 Příčiny vzniku chromozomových aberací.....	14
2.1 Poruchy při dělení buněk	14
2.2 Působení mutagenních vlivů	16
3 Strukturní aberace	18
3.1 Delece	18
3.2 Inverze	21
3.3 Duplikace	22
3.4 Translokace	23
4 Numerické aberace	26
4.1 Aneuploidie.....	27
4.2 Polyploidie	34
5. Metody stanovení chromozomových aberací	35
5.1 Fluorescenční in situ hybridizace	35
5.2 Komparativní genomová hybridizace	36
5.3 Polymerázová řetězová reakce.....	36
6. Závěr	37
POUŽITÁ LITERATURA:	38

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Příklady vzniku mozaiky.....	15
Obrázek 2: Terminální a intersticiální delece	19
Obrázek 3: Pericentrická a paracentrická inverze.....	22
Obrázek 4: Balancovaná a nebalancovaná reciproká translokace	23
Obrázek 5: Jednoduchá terminální translokace	24
Obrázek 6: Normální karyotyp ženy	26
Obrázek 7: Karyotyp ženy trpícím Turnerovým syndromem.....	28
Obrázek 8: Karyotyp ženy s Downovým syndromem.....	31
Obrázek 9: FISH chromozomů pšenice	35

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AS	Angelmanův syndrom
CGH	komparativní genomová hybridizace (comparative genome hybridization)
CML	chronická myeloidní leukémie (chronic myeloid leukaemia)
CVS	odběr choriových klků (chorionic villus sampling)
CNS	centrální nervová soustava
DCR	kritická oblast Downova syndromu (Down syndrom critical region)
DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
DS	Downův syndrom
FISH	fluorescenční in situ hybridizace
GH	růstový hormon (growth hormon)PWS Praderův-Williho syndrom
QF-PCR	kvantitativní fluorescenční polymerázová řetězová reakce (quantitative fluorescent polymerase chain reaction)
TESE	extrakce spermií z tkáně varlat (testicular sperm extraction)

ÚVOD

Chromozomy jsou tvořeny z histonů a deoxyribonukleové kyseliny (DNA), která je nositelkou dědičné informace. V lidských buňkách najdeme 23 párů chromozomů, z toho jeden pár určuje naše pohlaví. Chromozomová aberace je odchylkou od tohoto normálního stavu, ať už mluvíme o změně počtu chromozomů (numerické aberace) nebo jenom o jejich struktuře (strukturní aberace). Chromozomové aberace mají značný vliv na vývoj a zdraví jedince. Záleží na rozsahu aberace, ale i na tom v jaké fázi vývoje plodu k ní dojde.

Fenotyp je soubor všech vlastností a znaků, které se projevují u jedince na venek. U chromozomových aberací můžeme pozorovat drobné poruchy chování a mentální retardace až po těžké postižení CNS, srdce a jiných orgánů. V mnoha případech vedou chromozomové aberace k potratu. Pro jejich diagnózu během embryonální fáze vývoje plodu se používají prenatalní vyšetření. Díky nimž je dokážeme odhalit v karyotypu.

Tato bakalářská práce se zabývá komplexním pohledem na chromozomové aberace. V úvodních kapitolách se zaměří na to, jaké události přispěly k jejich objevení a kdo se na nich podílel. Dále se bude věnovat mechanismům jejich vzniku, kam řadíme chyby při dělení buňky, vliv vnějších vlivů a chyby opravných mechanismů. Potom se bude blíže věnovat strukturním aberacím: delecii, translokaci, inverzi a duplikaci chromozomů a uvede příklady syndromů, které způsobují. Zaměří se také na typické projevy onemocnění. U každého syndromu bude také uvedena prevalence (výskyt v populaci), pro lepší porozumění jejich mimořádného výskytu. Kromě strukturních aberací bude pojednáno i o numerických aberacích, které jsou v populaci poměrně běžné. Jedná se například o Downův nebo Edwardsův syndrom.

V závěrečné části se blíže podíváme na některé metody jejich stanovení, konkrétně na jejich výhody a využití.

1 Historie výzkumu chromozomových aberací

Syndromy způsobené chromozomovými aberacemi byly objeveny nejčastěji na základě typického chování nebo znaků na těle postižených. K tomu abychom zjistili, jakou aberací byly tyto syndromy způsobeny, musíme začít u Gregora Johanna Mendela. Přírodovědec, učitel a mnich, pocházející z vesničky ležící na území dnešní Moravy, je některými označován jako otec moderní genetiky. Je to díky tomu, že mezi lety 1856 a 1863 provedl tisíce pokusů, v kterých se věnoval křížení rostlin hrachu (*Pisum Sativum*). Sledoval při nich odlišné znaky rostlin, jako třeba barvu nebo tvar semen a lusků. Zajímalo ho, jak se tyto znaky dále předávají z generace na generaci a v jakém poměru se dědí. Díky obrovskému množství získaných dat docela přesně definoval dominantní a recesivní znaky. Mendel se domníval, že každý znak je v buňkách rostlin zastoupen dvěma elementy, přičemž potomek dostává od každého rodiče jeden. Tyto dva elementy rozlišil na dominantní (značeny A) a na recesivní (a). Existují tedy tři možnosti, ve kterých se znak může vyskytovat: dominantní homozygot (AA), recesivní homozygot (aa) a heterozygot (Aa). U jedinců, kde je přítomna dominantní alela, se projeví dominantní znak. Recesivní homozygot tedy má jiný znak. V přírodě však může mít jeden gen více než dvě alely, proto tato pravidla nejsou aplikovatelná kdekoliv. Po publikování svých experimentů se Mendel nesetkal s pochopením. Jeho práce však měla značný dopad na další výzkum v oblasti dědičnosti na přelomu 19. a 20. století. [1, 2]

Ve stejné době jako žil Mendel byl popsán chromatin W. Flemmingem. Ten ho charakterizoval jako útvary nacházející se v jádře, které je možno obarvit. Popsal také to, že během dělení buněk (mitózy) dochází k vytvoření vláken. V té době však nepřipisoval chromatinu žádný význam v otázce dědičnosti. [3, 4]

To se změnilo s prací zabývající se mouchou rodu *Drosophila*. Thomas H. Morgan nejdříve zkoumal tyto mušky, protože se snažil určit, jestli u živočichů dochází k velkým mutacím. Snažil se tak prokázat stejný fenomén, který nastínil Hugo de Vries u rostlin. Když však Morgan objevil mutaci u jednoho ze samců, začal se věnovat jinému problému. Zajímalo ho, jakým způsobem se přenáší tyto změny na potomstvo. Se svou skupinou z Kolumbijské univerzity zkoumali barvu a velikost očí těchto much a zajímalo je, jaký na to má vliv struktura a pohyb chromozomů. Výsledkem jejich práce bylo prokázání, že chromozomy jsou nositeli Mendelových elementů, tedy dědičnosti. Pro roce 1912 byly tyto elementy označovány jako geny. Morgan a jeho kolegové také dokázali, že geny jsou uloženy na určitých místech (lokusech) na chromozomu a vzdálenost mezi nimi je měřitelná. Ačkoliv Morgan obdržel v roce 1933 Nobelovu cenu, výzkum odrážel práci skvělé a produktivní skupiny. Touto prací

položili základní kámen pro studium struktury chromozomů a jejich významu při diagnostice. [5, 6]

Přestože bylo dokázáno že chromozomy jsou nositeli dědičné informace, nebylo na začátku 20. století známo, kolik jich je v jádře lidské buňky. V roce 1912 Hans von Winiwarter publikoval práci, v které tvrdil, že muži mají 47 chromozomů a ženy 48. Domníval se, že muži mají jen jeden pohlavní chromozom X a ženy dva. V roce 1921 T. S. Painter objevil v buňkách varlat tří mužů chromozom Y a podpořil tak teorii o 48 chromozomech, teď už tedy pro obě pohlaví. V roce 1953 objevil Murray Barr tělísko, které mohlo být nalezeno pouze v jádrech buněk žen. Bylo po něm nazváno barrovo tělísko a jedná se o inaktivovaný chromozom X, který tvoří hrudkovitý útvar u vnitřní membrány jádra. Díky tomuto pozorování byla v Kodani od roku 1960 umožněna diagnostika onemocnění spojeného s chromozomem X. V roce 1955 všechny vyvedl z omylu Joe Hin Tjio, který získal několik vynikajících vzorků mitózy z embryonálních kultur lidských buněk. Všechny buňky měly 46 chromozomů. Jistý o svém zjištění publikoval svou práci a prezentoval ji na různých setkáních. Následující rok Ford a Hamerton potvrdili stálou přítomnost 46 chromozomů v somatických buňkách člověka. Po zjištění počtu chromozomů bylo vše připraveno pro zkoumání abnormalit v počtu chromozomů, tedy numerických aberací. [7]

Do této doby byly známé syndromy jako třeba Downův, Turnerův nebo Klinefelterův. Downův syndrom byl objeven již v roce 1866 britským lékařem J. L. Downem. Turnerův syndrom v roce 1938 byl popsán Henry Turnerem a Klinefelterův syndrom v roce 1942 Harrym Klinefelterem. Ale nebyla známá příčina jejich vzniku. I když někteří předpokládali, že se může jednat o abnormalitu v počtu nebo struktuře chromozomů, nebyl pro to ale žádný důkaz. Až roku 1959 došlo k prvnímu zaznamenanému pozorování lidských chromozomů, kde byly nalezeny tři chromozomy 21 u tří dětí s Downovým syndromem. Ve stejném roce byl zaznamenán pokrok ve zkoumání Turnerova syndromu, kde u pacientů chyběl chromozom X, a Klinefelterova syndromu, který je způsoben nadbytečným chromozomem X u mužů. V následující letech byly popsány další chromozomové aberace. Pro numerické aberace bylo možno použít nejjednodušší metodu karyotypizace, proto byly pozorovány jako jedny z prvních.. Se stanovením menších strukturních aberací pomohl rozvoj fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) a mikročipové analýzy. Díky nim bylo možné určit přesný úsek chromozomu, který se liší od normálního stavu. [7]

2 Příčiny vzniku chromozomových aberací

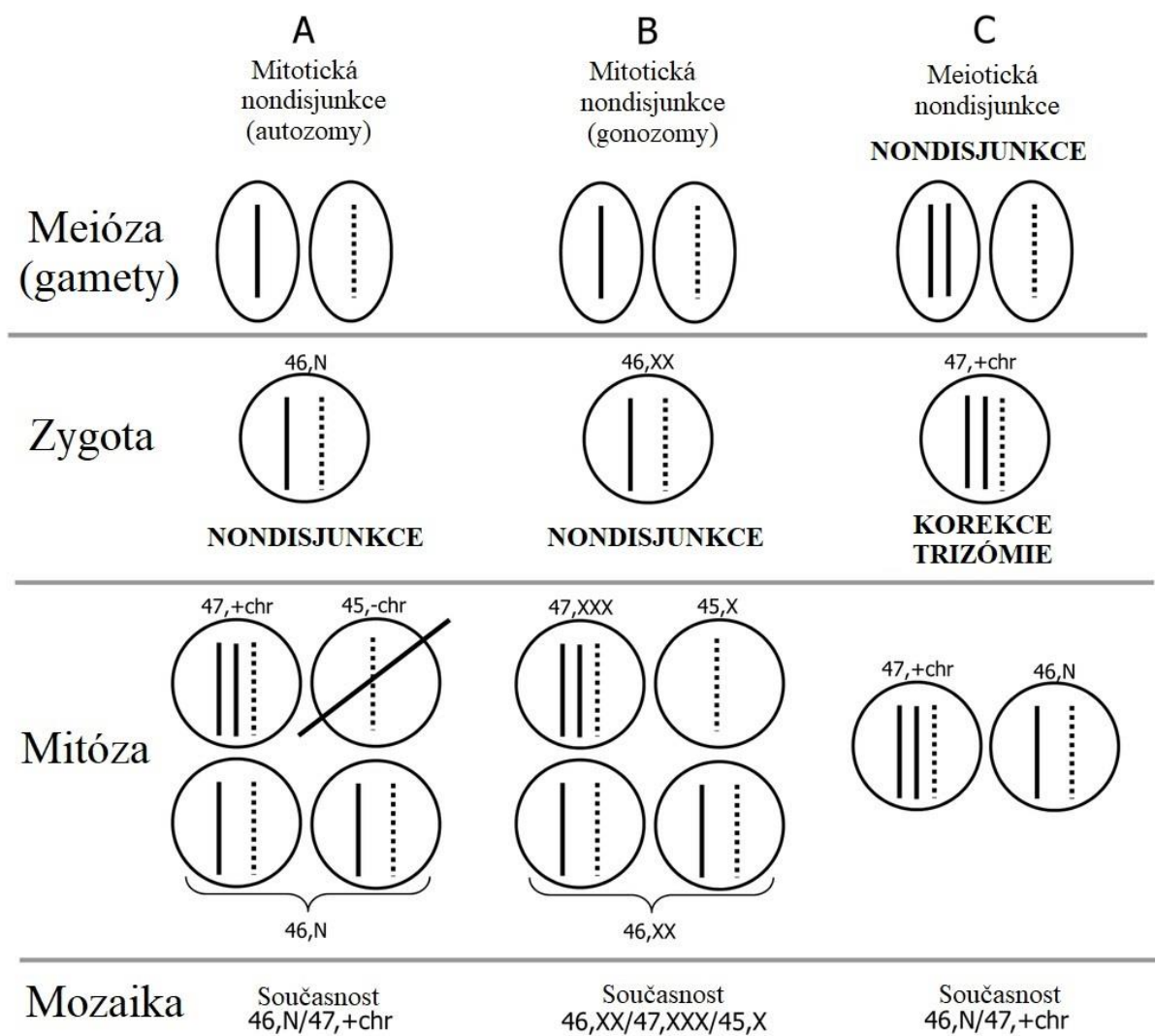
Chromozomové aberace vzniklé při meióze (dělení buněk, při kterém vznikají pohlavní buňky, jinak označované jako gamety) vedou ke tvorbě nebalancovaných gamet. Některé změny nemusejí být tak velké a v tom případě sice jedinci mohou být postiženi vývojovými a psychickými vadami, ale jsou schopni života. U větší chromozomových aberací dochází k potratu. Aberace vznikající při mitotickém dělení nemají tak velký dopad na celý organismus, z hlediska vrozených vad a mentálního postižení. Takto změněná genetická informace se může dále předávat do dceřiných buněk a může mít vliv na expresi genů nebo i na jejich ztrátu. To může vést ke špatné funkci metabolismu nebo špatné funkci orgánů. Při velkém poškození genomu může buňka zahájit proces buněčné smrti. To je mechanismus, jehož účelem je zničení nepotřebných nebo poškozených buněk. [8]

Chromozomové aberace mohou vznikat buď spontánně při chybném rozdělení genetického materiálu, nebo jejich vznik může být podpořen vnějšími vlivy. Mezi ně například patří ionizující záření, alkylační činidla, radiomimetické látky a další. Obecně označujeme mutagenní faktory, které způsobují zlom chromozomů jako klastogeny. [8, 9]

2.1 Poruchy při dělení buněk

Nondisjunkce je porucha chromatid nebo homologních chromozomů, při které dochází k jejich nesprávnému rozdělení k pólům pomocí dělicího vřeténka. Nondisjunkce tedy vede k produkci dceřiných buněk, které jsou aneuploidní. Takové buňky mají chromozomy navíc nebo jim nějaké chybějí. V extrémních případech, kdy se nedokáží oddělit všechny chromatidy nebo homologní chromozomy může dojít k polyploidii. Rozdíl v nondisjunkci v mitóze a v meióze je zřejmý, pokud se podíváme na výsledky obou dějů. Pokud při mitóze vzniknou aneuploidní dceřiné buňky, bude to mít vliv pouze na buňky samotné, popřípadě na jejich další kopie. Nutno také podotknout, že takto postižené buňky nemusejí být zdravé a životaschopné, díky nevyváženému uspořádání chromozomů a genové expresi. Naproti tomu aneuploidie vznikající během meiózy bude mít za následek chromozomálně nevyrovnané embryo po oplození. U lidí a jiných savců vede aneuploidie k vážným poruchám vývoje. Největší vliv na vznik nondisjunkce mají tři hlavní faktory. Nejdůležitějším je pokročilý věk matky, věk otce nehraje tak významnou roli. Druhým vlivem na poruchu při meióze je výskyt heterozygotních chromozomálních translokací, které zvyšují riziko nondisjunkce u mužů i žen. Posledním faktorem je vystavení mutagenním vlivům. [10, 11] Těm se blíže budu věnovat v další kapitole.

Kromě klasické aneuploidie může díky nondisjunkci vzniknout chromozomální mozaika (mozaicismus). Jedná se o biologický jev, při kterém má jedinec dvě a více chromozomálně odlišných buněčných linií. Základní mechanismus tvorby mozaiky zahrnuje chybu při mitóze nebo meióze a následnou postzygotní opravou aneuploidie. Na obrázku 1 jsou zobrazeny tři druhy vzniku mozaicismu. Sloupec A nám ukazuje mozaiku vznikající nondisjunkcí autozomů. Karyotyp buněčné linie 45, -ch je obvykle výrazně znevýhodněn v růstu, proto ho ve vzorku většinou nenajdeme. Sloupec B popisuje mozaiku pro gonozomy, kdy jako příklad postiženého místa je uveden chromozom X. Poslední sloupec C ukazuje na případ, kdy došlo k nondisjunkci už před vytvoření zygoty při meióze. Díky opravnému mechanismu došlo k tvorbě mozaiky místo čisté trizomie. [12]



Obrázek 1: Příklady vzniku mozaiky (převzato a upraveno z [12])

Dříve se předpokládalo že karyotyp placenty odráží i karyotyp plodu. Později se zjistilo, že tomu tak není a poměr mezi normálními a abnormálními buněčnými liniemi je dán dobou a typem tkáně. Takže se například může stát, že placenta bude mít mozaiku nebo trisomii a plod bude mít normální karyotyp nebo naopak. Může dojít i k tomu, že plod i placenta budou mít mozaikovitý charakter. Problém mozaiky ve srovnání s čistou trisomií je v tom, že její detekce pomocí invazivních prenatalních vyšetření je obtížná a vyžaduje pečlivé zpracování, včetně analýzy velkého počtu buněk. Mnohé moderní metody tuto diagnostiku zjednodušují. Fenotypové projevy jsou ovlivněny druhem tkáně, distribucí postižených buněk a zapojeným chromozomem nebo jeho oblastí, proto se projevy onemocnění mohou značně lišit. [12, 13]

Kromě mozaiky se můžeme setkat i s uniparentální disomií, kdy jedinec zdědí oba homologní chromozomy nebo jejich části od jednoho z rodičů. Uniparentální disomii můžeme najít u Angelmanova (AS) a Praderova-Williho syndromu (PWS). [13]

2.2 Působení mutagenních vlivů

Vznik chromozomových abnormalit nemusí být jenom spontánní. K častějšímu výskytu může docházet působením vnějších vlivů, na některé z nich se nyní podíváme.

Souvislost rentgenového záření a chromozomových změn poprvé uvedl H. J. Muller. Při působení ionizačního záření dochází k tvorbě zlomů na chromozomech. Pokud není chromozom pomocí opravných mechanismů znovu správně spojen, dochází ke tvorbě strukturních aberací, jakou jsou například delece nebo translokace. Platí lineární závislost mezi množstvím dávky radioaktivního záření a vznikem zlomů. Ovšem to, jestli vznikne strukturní aberace, je spojeno spíše s opravnými mechanismy, které nejsou schopny zlom opravit. Vliv na způsobené poškození má nejspíše druh tkáně/buněk, intenzita záření, podmínky a délka expozice a dalších genetických, epigenetických a metabolických faktorech. [8, 14] Dlouhotrvající vystavení malé dávky ionizačního záření může vést ke změnám ve fenotypu. Tímto problémem se zabývala studie sledující skupinu pracovníků vystavených těmto podmínkám oproti skupině, která jim vystavena nebyla. Výsledky ukázaly že pracovníci vystavení malé dávce záření vykazovali jasné odlišnosti ve fenotypu od druhé skupiny. [15]

Chromozomové aberace mohou být indukovány různými chemickými látkami. Řadíme mezi ně například radiomimetické látky, kam patří bleomycin. Jsou to látky, které mají podobný efekt jako ionizující záření, tedy že indukují vznik zlomů chromozomů. Bleomycin navíc velice často napadá koncové části chromozomů (telomery) a mitochondriální DNA. Studie ukázaly, že tato látka nemůže jen za jednoduché aberace, ale někdy se vytvářejí i komplexní aberace,

kdy dochází ke třem či více zlomů na dvou a více chromozomech. Díky těmto vlastnostem se také používá v chemoterapii na léčbu různých druhů rakoviny. [16]

Jiný mechanismus účinku mají látky, které vytváří mezi chromozomy kovalentní vazby mezi dvěma vlákny DNA. Tímto brání základním buněčným procesům jako je replikace a transkripce. Mezi tyto látky řadíme mitomyciny, psolareny, dusíkaté yperity a sloučeniny obsahující platinu. Chyby v opravách těchto kovalentních vazeb mohou vést ke vzniku chromozomových aberací a podpořit tak tumorigenezi (vznik, vývoj a růst nádoru). Všechny tyto látky se také využívají v chemoterapii. [17–19]

Mezi faktory ovlivňující tvorbu chromozomových aberací může patřit třeba i kouření. Bylo pozorováno, že vliv na frekvenci výskytu aberací měla hlavně míra kouření. Délka kouření nebyla ovlivňujícím faktorem. Ukázalo se také, že lidé s odlišným povoláním, měli odlišný výskyt abnormalit. Tyto výsledky naznačují, že analýza chromozomových aberací je cenným nástrojem na hodnocení vlivů prostředí a dědičnosti. [20]

Přítomnost chromozomových aberací v buňkách tkáňové kultury infikovaných virem herpes simplex a v krvinkách pacientů se spalničkami upoutal pozornost na viry jako na faktory, které jsou schopné ovlivnit genetické složení savčích buněk. Další výskyt chromozomových aberací byl pozorován například u jedinců nakažených opičím polyomavirem sv40 nebo virem hepatitidy B. Studie ukázaly, že vznik hepatocelulárního karcinomu u dětí je nejspíše spojen s virem hepatitidy B. Za normálních okolností dochází k vzniku maligního nádoru spojeného s virem hepatitidy B u dospělých až po několika dekadách. U dětí trpících hepatocelulárním karcinomem byl prokázán zvýšený výskyt chromozomových abnormalit, jako je ztráta nebo zisk genetického materiálu. Zejména nadbytečná část chromozomu 19 se zdála velmi častá a důležitá. [21, 22] Další studie se věnovaly například již zmíněnému viru sv40, u kterého bylo prokázáno že může být původcem genových mutací a chromozomových aberací v savčích buňkách. Děje se tak hlavně v časném stádiu infekce. [23]

3 Strukturní aberace

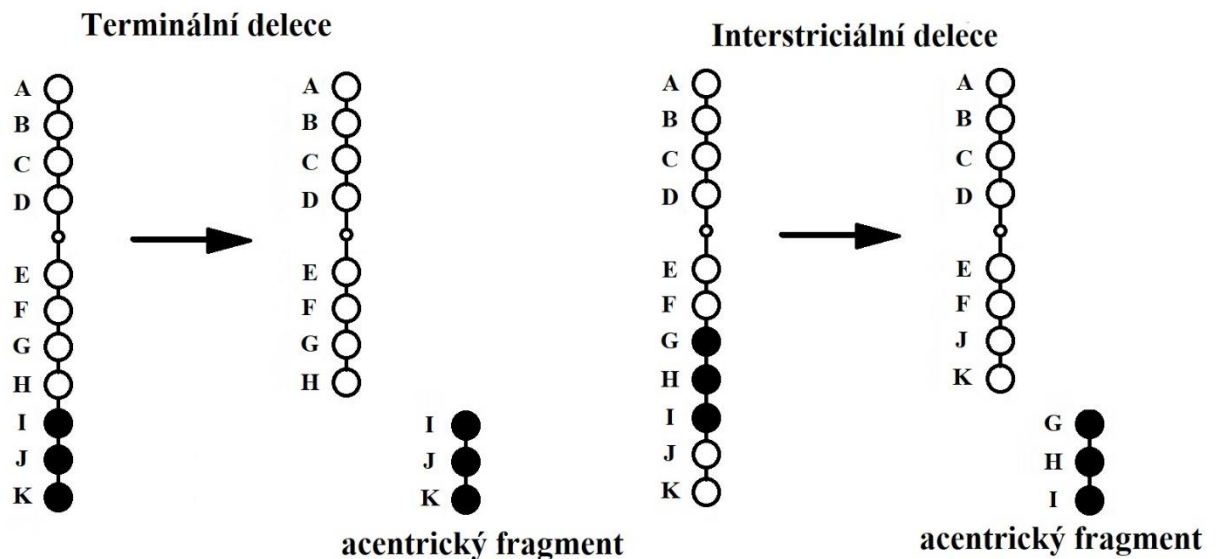
Strukturní aberace je pojem, který označuje změnu ve struktuře chromozomu. Vznikají díky chromozomovým zlomům. Při nich dochází k roztržení vlákna DNA a vznikají fragmenty chromozomu. Pokud se vytvořený fragment nevrátí na původní místo dochází ke strukturní aberaci. Na základě toho, jestli dochází ke ztrátě nebo přídavku genetického materiálu můžeme rozdělit strukturní aberace na balancované a nebalancované. Při balancovaných se nemění množství genetického materiálu. To se nemusí nutně projevit ve fenotypu, ale mohou způsobovat problémy při meióze, kdy častěji dochází k nerovnoměrnému rozdělení genetického materiálu do gamet. Mezi balancované aberace řadíme inverzi a translokaci, přičemž translokace může být i nebalancovaná. Jedná se o druh reciproké translokace, u níž dochází ke ztrátě acentrického fragmentu. To je fragment, který neobsahuje centromeru, takže při dělení není přitahován k pólům buňky. Jeho genetická informace tedy není předána dceřiným buňkám. U nebalancovaných aberací, jak už bylo zmíněno, dochází ke ztrátě části chromozomu, to označujeme jako delece, anebo k přídavku (duplikaci). Dalším druhem strukturní aberace je kruhový chromozom, který vzniká, pokud dojde ke dvěma zlomům na koncích ramének a zbylý chromozom vytvoří kruh. Odtržené fragmenty nemají centromeru, proto jsou při dalším dělení ztraceny. [24]

V následujících několika kapitolách se budu věnovat některým druhům strukturních aberací a zaměřím se i na několik syndromů, které způsobují.

3.1 Delece

Jedná se o ztrátu segmentu genetického materiálu v chromozomu. Pokud dojde k jednomu zlomu chromozomového raménka, označujeme tuto delecí jako terminální. V případě že dojde ke dvěma zlomům uvnitř chromozomu a segment s telomerou se spojí se zbytkem chromozomu, nazýváme tuto delecí intersticiální. Oba druhy delecí můžeme vidět na obrázku 2. V obou těchto případech vzniká acentrický fragment, který neobsahuje centromeru. Poškozený chromozom stále centromeru obsahuje, proto se při mitóze a meióze může chovat normálně. Acentrický fragment ovšem při dělení není přitahován k pólům buňky, proto není součástí genetické informace dceřiných buněk, dochází tedy k jeho ztrátě v cytoplazmě vně jádra dceřiných buněk. Míra poškození chromozomu je závislá na velikosti oblasti chromozomu, která byla ztracena. Obecně čím menší segment je odstraněn, tím dochází k menším fenotypovým změnám. Malá delece může odstranit jenom jeden nebo několik málo genů. Pokud se jedná o velkou delecí dochází ke ztrátě mnoha genů. Delece mohou způsobit vážné vrozené poruchy a závažné

poškození mentálních a fyzických schopností. Klinické příznaky jsou prvním vodítkem v postnatální diagnóze, k potvrzení onemocnění je použita karyotypizace (v případě relativně velké delecce) nebo se používají jiné cytogenetické techniky jako je FISH nebo analýza DNA mikročipu. Jedním z příkladů chromozomových delecí je třeba Syndrom kočičího křiku nebo AS a PWS. Poslední dva jsou způsobené delecí na chromozomu 15. [9; 25]



Obrázek 2: Terminální a intersticiální delece (převzato a upraveno z [24])

3.1.1 Lejeunův syndrom

Syndrom kočičího křiku známý také jako syndrom cri-du-chat je onemocnění způsobené delecí na krátkém ramenu chromozomu 5. Jako první ho popsal Jérôme Lejeune v roce 1963. Velikost poškozeného úseku chromozomu je často odlišná, může jít jen o kritickou oblast 5p15.2 až po celé raménko. Nemoc se u dětí projevuje zejména pronikavým křikem nebo pláčem, který připomíná kočičí mňoukání. Dalšími projevy jsou mikrocefalie (zakrnění mozku a obvykle i celé hlavy), kulatý obličej, hypertelorismus (nadměrná vzdálenost očí), mikrognatie (abnormálně málo vyvinutá čelist), epikantus, nízko posazené uši, hypotonie. U jedinců trpících tímto onemocněním je běžná i výrazná psychomotorická a mentální retardace. Díky včasné diagnóze se může využít terapie v oblasti motorických a mentálních dovedností a pomoci tak s rozvojem těchto schopností u postiženého dítěte. Původní diagnóza je založena na pozorování projevů onemocnění, jako je třeba obličejový dysmorfismus, hypotonie a charakteristický kočičí křik. K potvrzení diagnózy se provádí analýza karyotypu. Pro prokázání syndromu cri-du-chat se například používá metoda FISH. Toto onemocnění je vzácné, hovoříme o četnosti okolo 1:50 000 u novorozenců. Jedná se však pravděpodobně o jedno z nejběžnějších onemocnění způsobené delecí u lidí. [26–28]

3.1.2 Williamsův syndrom

Williamsův nebo Williams-Beurenův syndrom je výsledkem heterozygotní delecce sousedících genů na dlouhém rameni jednoho ze dvou chromozomů 7. Jedná se o oblast 7q11.23. Ve většině případů dochází k delecí 25–30 genů, ale najdeme i výjimky několika pacientů s menší delecí, u kterých byly popsány celé nebo částečné projevy ve fenotypu. Onemocnění se projevuje výraznými rysy obličeje, růstovou poruchou, poruchami učení a mentální retardací. Často najdeme u pacientů supraavalvulární aortální stenózu a další formy zúžení tepen. Právě u rodin s autozomálně dominantní supraavalvulární aortální stenózou můžeme najít klasický Williamsův syndrom. Za zmínku stojí také to, že většina pacientů se vyznačuje společenským a přátelským chováním. Toto chování je podpořeno dobrými jazykovými schopnostmi, velmi sociálními mezilidskými interakcemi a dobrou schopností rozpoznat tváře. Jejich inteligence se může velmi odlišovat od normálních hodnot až po vážnou retardaci. Odhadovaná prevalence se pohybuje okolo 1:10 000 novorozenců. [29,30]

3.1.3 Angelmanův syndrom

AS poprvé popsal Harry Angelman na třech dětech, které měly podobné příznaky. Podle nich je nazval jako „Puppet Children“ neboli česky jako loutkové děti. AS může být zapříčiněn několika možnostmi. Největší část případů způsobuje maternální delecce de-novo na chromozomu 15q11-13. Další příčiny mohou být třeba díky uniparentální disomii. V tomto případě má potomek dvě identické kopie chromozomu 15 od jednoho z rodičů. Další faktor může být také mutace genu UBE3A nebo díky genomickému imprintingu. Všechny tyto změny vedou ke špatné expresi genu UBE3A, díky čemuž se u pacientů projeví AS. Toto onemocnění se projevuje zejména zpožděním vývoje, problémy s mluvou, těžkou mentální retardací, motorickými problémy (projevují se ataktickými pohyby, které připomínají loutku), neřízené záchvaty smíchu, neobvyklé spánkové rytmy a hyperaktivita. Časté jsou i nezvladatelné epileptické záchvaty spojené s neobvyklými výsledky elektroencefalografie. Výskyt v populaci se pohybuje okolo 1:12 000 novorozenců. [31–33]

3.1.4 Praderův-Williho syndrom

PWS je podobný AS v tom, že delecí, která ho způsobuje, najdeme ve stejné oblasti 15q11-13. V tomto případě se ale jedná o delecí na paternálním chromozomu. Nedochází tedy k expresi genů z otcovského chromozomu. Jako u AS může mít více příčin, ale delecce způsobuje asi 65–75 % případů. PWS je charakteristický vážnou svalovou hypotonií s obtížemi při sání a krmení v kojeneckém věku. V pozdějším věku jedinci trpí extrémní obezitou, malým vzrůstem (spojený s nedostatkem růstového hormonu GH), zpožděným vývojem. Běžné jsou záchvaty

vzteku spojené s manipulativním chováním Často jsou přítomny charakteristické rysy obličeje, strabismus (šilhání), skolióza (trvalé vychýlení páteře do strany) a zvýšený výskyt poruch spánku a diabetes mellitus II. typu, posledně jmenovaný zejména u obézních. Odhadovaná prevalence se pohybuje okolo 1:10 000 až 1:30 000 podle různých studií. [34, 35]

3.1.5 Wolfův-Hirschhornův syndrom

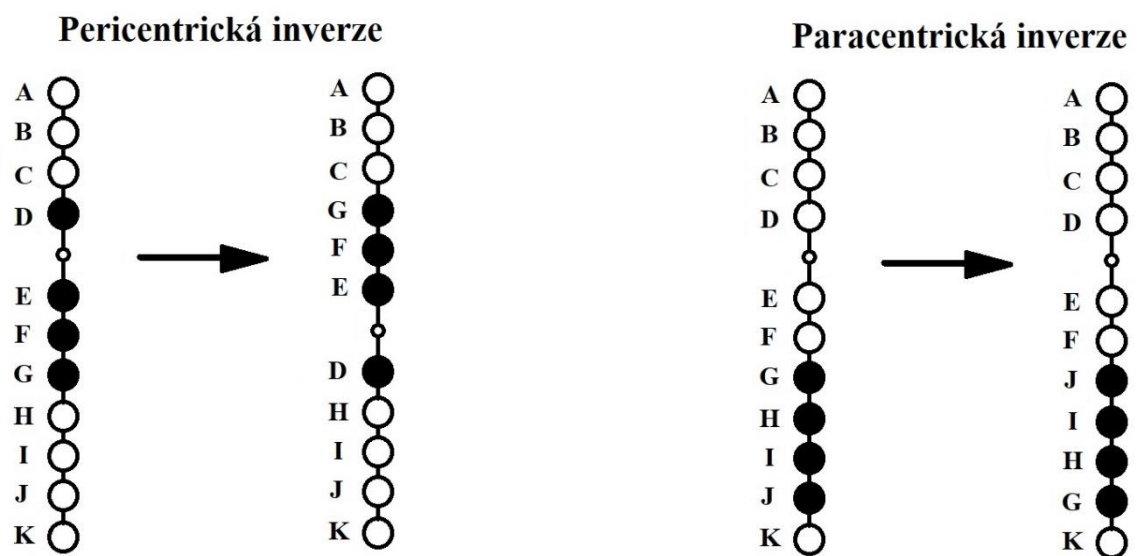
Mezi další syndromy způsobené delecí patří třeba Wolfův-Hirschhornův syndrom, což je vzácná porucha s odhadovanou prevalencí kolem 1:50 000. Syndrom je způsoben delecí kritické oblasti na chromozomu 4p16.3. Wolfův-Hirschhornův syndrom je klinicky charakterizován prenatálním a postnatálním omezením růstu, hypotonií, intelektuálním postižením. Klinické příznaky se mohou lišit v závislosti na velikosti delece. [36]

Syndromů způsobených delecí je celá řada. Jako malý příklad jsem uvedl některé z nich výše. Fenotyp jedinců se může lišit podle toho kolik genů bylo odstraněno z chromozomu nebo i tím, na jakém chromozomu k delecí dochází. Toho jsou příkladem syndromy AS a PWS, které mají jiné fenotypové projevy podle toho, jestli dojde k delecí na maternálním nebo parentálním chromozomu. Obecně platí, že čím menší je delece, tím méně škody je způsobeno. Většina těchto syndromů se vyskytuje vzácně. Studie se často odlišují v jejich výskytu, a proto musíme hodnoty prevalence brát spíše orientačně.

3.2 Inverze

Jako inverzi popisujeme chromozomový segment, který má otočenou orientaci v chromozomu. Tedy pokud dojde ke dvěma zlomům na chromozomu a vzniklý segment je špatně orientován při včlenění zpátky. Při inverzi nedochází ke ztrátě nebo k přidavku genetického materiálu, jen dojde k jeho přeskládání. Inverze rozdělujeme podle toho, jestli obráceně orientovaný segment obsahuje centromeru nebo ne. Pokud ji obsahuje označujeme tuto inverzi jako pericentrickou, v případě že ji neobsahuje, jedná se o paracentrickou inverzi. Obě inverze jsou zobrazeny na obrázku 3. Pokud je zlom uprostřed genu, dochází ke ztrátě funkce tohoto genu. Ovšem geny, které jsou uvnitř, zůstávají nezměněny. Inverze jsou často stabilní, obzvláště v případě, kdy jsou všichni jedinci v populaci homozygotní pro danou inverzi. Inverze tak mohou zůstat v populaci a mohou se stát nejběžnější formou uspořádání v chromozomu v populaci a odlišit danou populaci od jiných, které inverzi nenesou. U heterozygotů se inverze nachází jen na jednom z homologních chromozomů. Při párování tedy nastává problém, protože chromozomy se nemůžou párovat normálně. Inverzní úseky vytvářejí při párování smyčku, kdy jsou stejné oblasti u sebe. Takové uspořádání nemá žádný vliv na segregaci chromozomů při

meióze, za předpokladu, že nedochází ke crossing-overu ve smyčce. Pokud k němu ovšem dojde, genetický materiál ve vzniklých gametách je díky tomu značně nevyvážený. Dochází tak k velkým delecím a duplikacím. Takto poškozené gamety mohou přenést delece a duplikace do zygoty. Embryo, které zdědí tak rozsáhlé poškození chromozomálního materiálu obvykle umírá. Frekvence crossing-overu ve smyčce je podmíněná velikostí inverze. Takže heterozygoté s velkou inverzí mají výrazně sníženou plodnost. Naopak homozygoté s inverzí, neztrácí plodnost, protože se u nich nevytváří inverzní smyčka, díky tomu nedochází k delecím ani duplikacím. [8, 9]



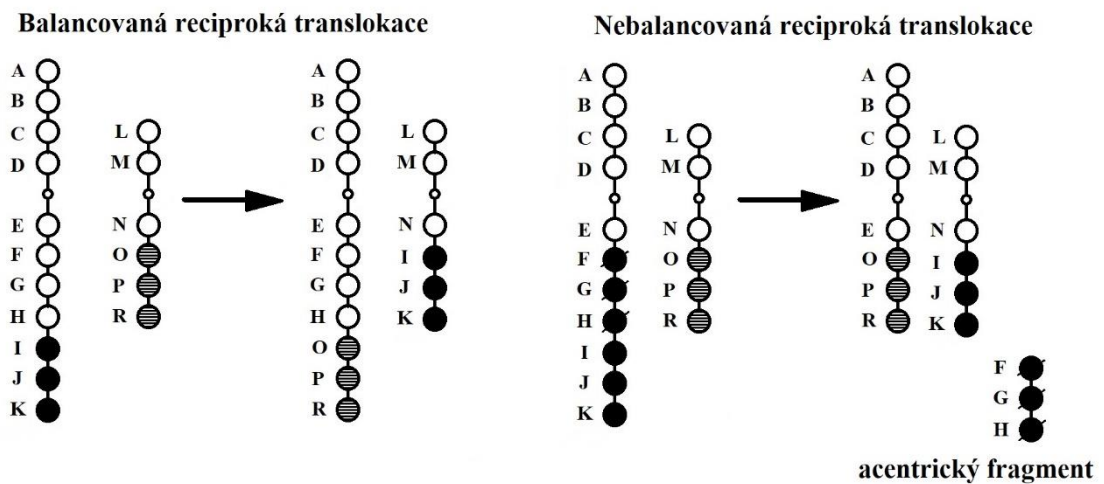
Obrázek 3: Pericentrická a paracentrická inverze (převzato a upraveno z [24])

3.3 Duplikace

Duplikace je opakující se segment chromozomu. Mohou vzniknout hned několika cestami. Jednou z nich je například důsledkem translokace nebo inverze. Opakující se sekvence, které najdeme vedle sebe na chromozomu, nazýváme jako tandemové duplikace. Tyto duplikace nejsou neobvyklé. Počet opakování tandemových duplikací se může snížit nebo zvýšit v případě, že dojde k nerovnému crossing-overu. Dochází k němu při špatném párování úseků tandemových duplikací homologních chromozomů, tedy pokud se duplikované úseky na homologních chromozomech nespárují rovnoměrně a některé úseky zůstanou nespárovány. Následný crossing-over nerovnoměrně spárovaných segmentů má za následek zvýšení opakování v jedné chromatidě a snížení ve druhé. Duplikace se mohou a nemusí promítnout do fenotypu. [9]

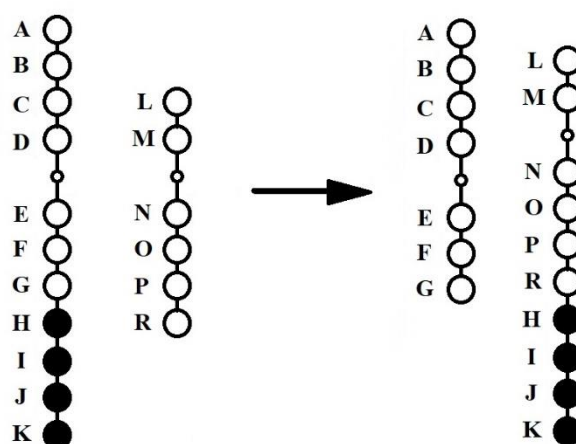
3.4 Translokace

Při translokaci dochází k přesunu segmentu mezi chromozomy. Nejčastěji se můžeme setkat s reciprokou translokací. Dochází k ní při odtržení dvou fragmentů ze dvou nehomologních chromozomů. Fragmenty si při této translokaci vyměňují místa. Reciprokou translokaci můžeme ještě rozdělit podle toho, jestli při ní dochází ke ztrátě genetické informace nebo nikoliv. Nejčastější je, že si dva acentrické fragmenty pouze vymění pozice a pak hovoříme o balancované translokaci. V případě že dochází k translokaci, ale jejím důsledkem je vznik acentrického fragmentu, který se nemá kam navázat, hovoříme o nebalancované reciproké translokaci. Rozdíl balancované a nebalancované je zobrazen na obrázku 4. Druhým typem translokace je jednoduchá terminální translokace, která je zobrazena na obrázku 5. Ta vzniká díky zlomu v chromozomu a odtržení acentrického fragmentu, který se může připojit k jinému chromozomu. Ve většině případů má však jiný chromozom neporušené telomery, které brání fragmentu k připojení. Fragment se tedy může připojit na své původní místo nebo může být ztracen. V tom případě by se jednalo o terminální delecii. Avšak při vzácných okolnostech se fragment může připojit ke konci jiného chromozomu. Dochází k tomu obvykle, když je telomera tohoto chromozomu porušena. Jedná se tedy o přesun jen jednoho acentrického fragmentu. [24, 25]



Obrázek 4: Balancovaná a nebalancovaná reciproká translokace (převzato z [24])

Jednoduchá translokace



Obrázek 5: Jednoduchá terminální translokace (převzato a upraveno z [24])

Dalším typem je tak zvaná Robertsonova translokace (rob). K této translokaci dochází při fúzi dvou akrocentrických chromozomů. To jsou chromozomy, u nichž je centromera umístěna na kraji chromozomu, tedy v podstatě až u telomery. Dochází při ní ke spojení dvou dlouhých ramen dvou chromozomů buď přímo v centromere, nebo v její bezprostřední blízkosti. Z krátkých ramen potom vzniká buď centrický fragment (je přítomná centromera z jednoho z chromozomů), anebo acentrický fragment, který je většinou ztracen. U člověka najdeme šest akrocentrických chromozomů: 13, 14, 15, 21, 22 a Y. Asi nejčastějším typem této translokace je rob mezi chromozomy 13 a 14. Nosiči balancované formy této translokace nemají žádné zvláštní projevy ve fenotypu, ale je u nich větší náchylnosti k neplodnosti a opakovaným potratům. Děje se tak v důsledku vyšší tvorby nevybalancovaných gamet, díky nimž mohou vznikat trisomie a monosomie, které následně vedou k potratům. [37]

3.4.1 Filadelfský chromozom

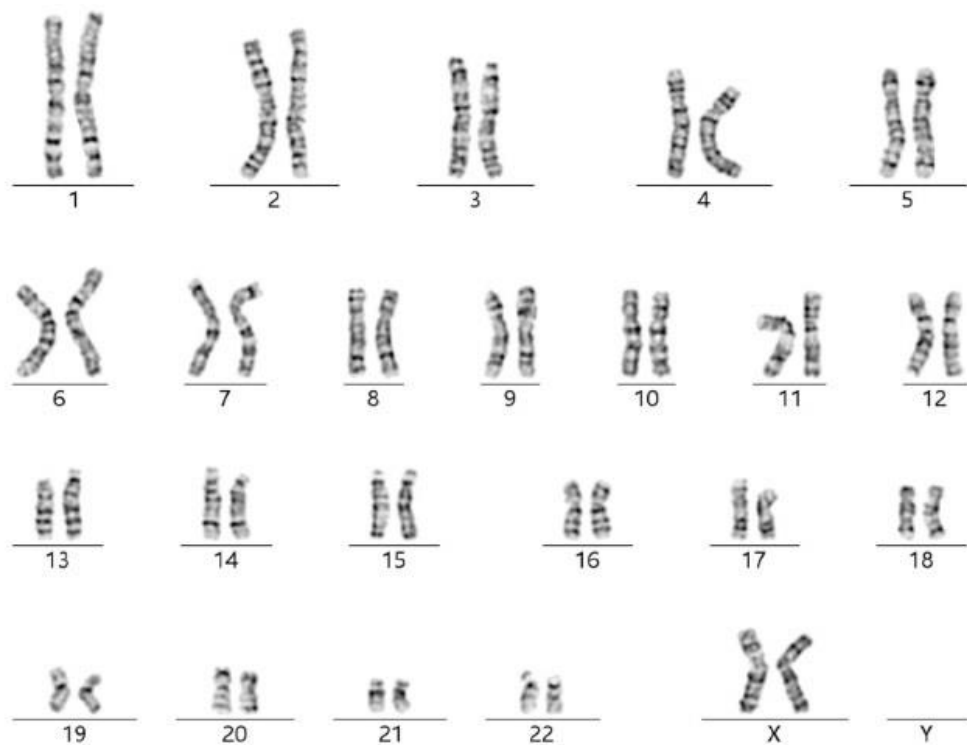
Filadelfský chromozom je způsoben reciprokou translokací mezi chromozomy 9 a 22. Touto úpravou vzniká aktivní onkogen, díky kterému se tvoří neregulovaný onkoprotein BCR-Abl, který způsobuje abnormální proliferaci bílých krvinek. Důsledkem tvorby Filadelfského chromozomu je chronická myeloidní leukémie (CML), což je maligní klonální hematologické onemocnění, které tvoří asi 15 % všech případů leukémie. Pro toto onemocnění je charakteristická leukocytóza (zvýšený počet bílých krvinek). Kompletní krevní obraz často vykazuje nízký počet červených krvinek, krevních destiček nebo obojího. I když tyto nálezy mohou naznačovat leukémii, tato diagnóza musí být obvykle potvrzena jinými testy včetně testů kostní dřeně. Znamky a příznaky CML mohou zahrnovat horečku, bolest kostí, nevysvětlitelný

úbytek hmotnosti, únavu a pocit plnosti břicha. Diagnóza chronické myeloidní leukémie je obvykle založena na detekci Filadelfského chromozomu pomocí konvenční cytogenetické analýzy (karyotypizace) a analýzou pomocí FISH vzorků kostní dřeně. Střední věk v době diagnózy je 67 let. Peter Nowell a David Hungerford poprvé popsali tento abnormální chromozom u CML v roce 1960, což představuje první specifickou cytogenetickou změnu spojenou s rakovinou člověka. Janet Rowley později objevila, že Filadelfský chromozom vzniká reciprokovou translokací, která má za následek prodloužení chromozomu 9 a zkrácení chromozomu 22. [38, 39]

4 Numerické aberace

Numerická aberace je pojem, který označuje změnu v počtu chromozomů. Na rozdíl od strukturních aberací tedy nejde o změnu části chromozomu, ale spíše o nesprávný počet chromozomů. Tyto změny se ve většině případů podepisují do fenotypu jedinců a mohou vést až k potratu. [9]

Lidské somatické buňky mají zpravidla dvě sady chromozomů, tedy 46 chromozomů neboli 23 párů. Všechny 23 párů můžeme vidět na obrázku 6. Konkrétně se jedná o karyotyp ženy. Protože různé druhy živočichů mají jiný počet chromozomů v jedné sadě, zavedl se univerzální symbol n pro haploidní počet u všech druhů. Pro člověka tedy platí $2n = 46$ chromozomů. Pro jiný druh by byla hodnota n odlišná. Numerické aberace můžeme rozdělit na aneuploidie a polyploidie. U aneuploidií neobsahují buňky chromozomy v rovnocenném poměru, například jeden chybí nebo přebývá. Jako příklad můžeme uvést trisomii, u které je jeden chromozom navíc a číselně to značíme jako $2n + 1$. Druhou možností je, že dochází k polyploidii, kde má jedinec jiný počet sad chromozomů (např. $3n$). Chromozomy jsou sice v balancovaném poměru, ale takový zásah do genetické výbavy vede u savců vždy k potratu. Jinak tomu je u rostlin, kde je polyploidie možná. Nejčastějšími numerickými aberacemi u lidí je již zmíněná trisomie a monosomie, u které naopak jeden chromozom chybí. Značíme ji $2n - 1$. [9, 40]



Obrázek 6: Normální karyotyp ženy (převzato z [41])

4.1 Aneuploidie

Při euploidii je počet chromozomů v buňce diploidní tedy 46. Při aneuploidii dochází většinou ke špatnému rozdělení chromozomů při meióze, díky čemuž vzniká nevyvážený karyotyp. Jak již bylo zmíněno, nejčastěji se jedná o trisomii a monosomii, ale v některých případech dochází k méně častým změnám. Jedná se například o nuliosomii, v tomto případě chybí obě kopie daného chromozomu, číselně ji značíme $2n - 2$. Dvojitá trisomie je trisomie, kterou najdeme u dvou odlišných chromozomových párů ($2n + 1 + 1$). Při tetrasomii najdeme v jádře dvě kopie stejného chromozomu navíc. [9]

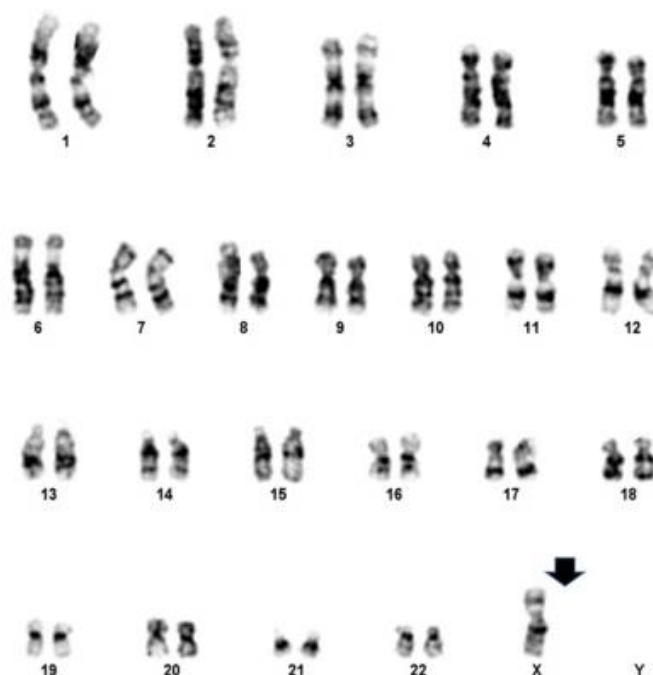
Aneuploidie může vzniknout hned několika způsoby. Nejběžnější příčinou je nondisjunkce během meiózy. Nondisjunkce je chyba při dělení, kdy se homologní chromozomové páry nerozdělí a neputují k opačným pólům buňky během meiózy I, nebo tato chyba proběhne při meióze II, kdy se sesterské chromatidy nerozpojí a neputují k opačným pólům buňky. Díky tomu je v jedné z dceřiných buněk o chromozom navíc a v jedné o chromozom méně. Nondisjunkce je reciproká, to znamená že vzniká stejné množství gamet $n + 1$ jako $n - 1$. Proto by čistě teoreticky mělo vznikat stejné množství zygot s trisomii a monosomii. Ovšem u člověka a většiny zvířat jsou trisomie mnohem více časté. Je to dáno tím, že plody s monosomií autozomů nepřežívají těhotenství. Výjimkou u gonozomů je Turnerův syndrom, kde pacientky s monosomií přežívají až do dospělosti. [40]

4.1.1 Gonozomální aneuploidie

Z 23 párů chromozomů máme 1 pár gonozomálních chromozomů, které určují pohlaví jedince. Jsou jimi známé chromozomy X a Y. Muži mají chromozom X i Y a ženy mají dva chromozomy X. Zbylých 22 párů chromozomů nijak neovlivňuje pohlaví a nazýváme je autozomy. Mezi nejčastěji se vyskytující syndromy v populaci patří syndrom 47, XYY. Jedinci s tímto syndromem se někdy označují jako „super muži“. Podobně se označují ženy s karyotepem 47, XXX, tedy jako „super ženy“. V obou případech nedochází k velkým fenotypovým změnám a v mnoha případech ani není identifikován karyotyp, protože jedinci žijí naprosto normální život. Dalším častým syndromem je Klinefelterův syndrom, který se vyskytuje pouze u mužů a způsobuje neplodnost, ale jinak většinou nejsou jedinci výrazně postiženi. Posledním syndromem, kterému se budu věnovat v dalších kapitolách, je Turnerův syndrom. Ten postihuje svoje nositele (ženy) hned v několika ohledech a je z těchto tří karyotypů nejzávažnější. [9]

4.1.1.1 Turnerův syndrom

Turnerův syndrom je považován za jednu z nejčastějších aberací vyskytující se na gonozomech u žen. V asi polovině případů dochází ke ztrátě jednoho chromozomu X, hovoříme tedy o monosomii. Tu můžeme vidět na obrázku 7. Další možností je mozaika, při které má jedinec dvě a více buněčných linií s různým karyotypem. Příkladem je třeba nález dvou buněčných linií 45, X/46, XY. U těchto pacientů se ovšem nemusí příznaky projevit v takové míře. U části pacientů můžeme také detekovat fragmenty chromozomu Y. Toto onemocnění se vyskytuje asi u 1:2 500 nově narozených dívek. [42, 43]



Obrázek 7: Karyotyp ženy trpícím Turnerovým syndromem (převzato z [44])

Jedná se o syndrom, který způsobuje poruchu růstu a vývoje. To může být do jisté míry léčeno podáváním GH, aby se tak v dospělosti dosáhlo vyšší postavy. Diagnóza je někdy provedeno již při narození díky typickým znakům jako je třeba kongenitální řasa krku nebo lymfedém (otok, který vzniká při dysfunkci mízního systému). Jinak je syndrom diagnostikován v pozdějším věku díky některému z projevů. Mezi ty patří třeba předčasné selhání vaječnicků, chyba růstu v dětství nebo opožděná puberta. Pacienti s Turnerovým syndromem mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění, pravděpodobně díky riziku zvýšeného krevního tlaku a kardiovaskulárních malformací. Osteoporóza a zlomeniny jsou také časté u žen s Turnerovým syndromem. Podle některých studií mají pacientky i zvýšené riziko obezity a diabetes mellitus II. typu. [43]

Těhotenství u žen je velmi obtížné. Ženy s čistým Turnerovým syndromem (45, X) díky pozdnímu pubertálnímu vývoji a předčasnému selhání vaječnicků nejsou schopné reprodukce.

U případů mozaicismu je možné běžné otěhotnění, ale děje se tak v méně než 10 % případů. Proto je možné využít oplodnění *in vitro* neboli oplodnění ve zkumavce. Ovšem takovéto dcery mohou zdědit tento syndrom od své matky a mají i vyšší riziko neplodnosti. [45]

4.1.1.2 Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom (KS) byl poprvé popsán v roce 1942 H. F. Klinefelterem. KS je většinou trisomie chromozomu X, která se vyskytuje pouze u mužů. Asi v 90 % případů se vyskytuje karyotyp 47, XXY. Ale můžeme najít i případy, kdy má pacient nadbytečný více než jeden chromozom X. Mozaicismus je také možný u tohoto onemocnění. Zajímavostí je, že i jedinci se stejným karyotypem mohou mít odlišné příznaky, od žádných známek onemocnění až po hypogonadismus (nízká hladina testosteronu v krvi), obezitu, azoospermii, neurologické poruchy a opoždění vývoj. Prevalence u tohoto syndromu se pohybuje okolo 1 z 500 až 700 nově narozených chlapců. [46, 47]

Až do roku 1998 byl KS považován za příčinu úplné neplodnosti. U většiny mužů s KS se totiž v ejakulátu nenachází žádné spermie (azoospermie), takže tito muži byli považováni za neschopné reprodukce. To se změnilo se studií, která ukázala že je možné spermie extrahovat z tkáně varlat metodou TESE a poté pomocí metody intracytoplazmatické injekce je možné oplodnění vajíčka a těhotenství. Zajímavé je, že děti takto narozené mají většinou normální karyotyp. V několika dalších studiích se zkoumal vliv androgenní terapie na odběr spermií z varlat. Při této terapii pacienti podstupují léčbu podáváním testosteronu, kterého mají nedostatek. Výsledky se shodují, že podstoupená terapie nijak neovlivňuje efektivitu odběru. Dalším sledovaným faktorem byl věk, kdy u pacientů starších 35 let účinnost metody TESE klesá. Pro odběr je doporučen co nejmladší věk, kdy je pravděpodobnost úspěchu největší. [46, 48]

4.1.1.3 Syndrom 47, XYY

Karyotyp 47, XYY je podobný předchozímu syndromu. Jedná se také o trisomii gonozomu, ale v tomto případě má pacient o jeden chromozom Y navíc. Tento syndrom postihuje jenom muže. Studie se shodují, že tito muži mají často vyšší vzrůst, ale jinak nejsou většinou nijak postiženi. Karyotyp 47, XYY nemá obvykle žádný vliv na plodnost ani na hladiny testosteronu, které jsou podobné jako u mužů s karyotypem 46, XY. Některé studie uvádí mírně snížené IQ. V některých případech se může v dětství vyskytnout zpoždění vývoje řeči, problémy se psaním a poruchy učení. Nedávno byly popsány případy s poruchou pozornosti a hyperaktivitou, sklonem k autismu, nekontrolovaným chováním, záchvaty hněvu a antisociálními poruchami

osobnosti. Avšak mnoho autorů zdůraznilo důležitost zohlednění nejen přítomnosti nadbytečného chromozomu Y, ale také vliv prostředí a rodinného zázemí. Což se může odrazit v jejich chování. Výskyt se pohybuje okolo 1:1 000 narozených chlapců. Přičemž se předpokládá že až 75 % mužů s tímto karyotypem není nikdy diagnostikováno. [49, 50]

V posledních 50 letech se hodně prací zabývalo zvýšenou agresivitou a delikvencí spojenou s touto chromozomovou aberací. Díky čemuž byla vyslovena otázka, jestli jsme se narodili vinní. Jsou lidé s tímto typem abnormálního karyotypu biologicky předurčeni ke spáchání trestného činu? Studie se ve výsledcích rozcházejí a nebyl předložen důkaz, že by tomu tak skutečně bylo. Vysoká frekvence nadbytečného chromozomu Y mezi zločinci byla prohlašována za výsledek řady faktorů; tři z nich, zejména agresivita, výška a nízká inteligence. Někteří taky přikládali důležitost vlivům prostředí, zejména v jakých sociálních poměrech tito muži vyrůstali. [49]

4.1.1.4 Syndrom 47, XXX

Trisomie chromozomu X u žen má oproti Turnerovu syndromu mnohem lepší prognózu. S tímto karyotypem není spojena žádná malformace. Většina žen s tímto karyotypem není nějak vážně ovlivněna. Mají normální nebo nadprůměrnou výšku. Může u nich docházet k mírnému vývojovému opoždění a k problémům s učením a chováním. Obecně však procházejí normálním vývojem v pubertě. Odhaduje se, že většina žen s tímto karyotypem není nikdy identifikována díky mírné změně fenotypu. Výskyt v populaci se odhaduje na 1:1 000 narozených dívek. [51]

S tímto karyotypem jsou spojeny urogenitální anomálie. Jedná se třeba o mírnou nepravidelnost menstruačního cyklu, poruchy činnosti vaječníků, časná menopauza nebo špatným vývojem prsou. Ve vzácných případech může docházet i k předčasnému selhání vaječníků. [51, 52]

4.1.2 Autozomální aneuploidie

Autozomální aneuploidie jsou stejně jako ty ovlivňující gonozomy vcelku časté. Ovšem u autozomů dochází ve velké části případů k potratům. Jsou známy jen tři syndromy s čistou trisomií, u kterých se dítě narodí živé, a to jsou trisomie 21, 18 a 13. Projevy ve fenotypu se mohou lišit podle toho, jestli dochází k mozaicismu, translokacím nebo dochází k neúplné trisomii (v karyotypu je jen část chromozomu navíc). [24] Více o projevech, prevalenci a jejich diagnostice v dalších kapitolách.

Výskyt dalších trisomií je možný jen v případě mozaicismu, tedy že jedinec má dvě a více buněčných linií. Trisomie se tedy nachází je v části buněk jedince. Jako příklad můžeme uvést

třeba mozaiku trisomie 8. Klinický fenotyp spojený s mozaikou trisomie 8 je velmi variabilní. Nejčastějšími rysy jsou mentální retardace a dysmorfismy obličeje, včetně hypertelorismu, mikrognatie a velkých uší. Mozaicismus trisomie 8 je v prenatalní diagnostice vzácný a poradenství je obtížné, protože je již dlouhou dobu dobře známo, že tato chromozomální aberace lze při analýze plodové vody přehlédnout. [53] Naopak trisomie 12. chromozomu je jednou z běžně popisovaných mozaik při amniocentéze. Fenotyp se opět může lišit, ale mezi popsané abnormality patří třeba opožděný vývoj, vrozené srdeční vady, mikrocefalie, nesymetrický obličej, velké uši, hypotonie, střevní malrotace (špatná rotace střeva), retinopatie a ztráta sluchu. [54]

4.1.2.1 Downův syndrom

Downův syndrom (DS) je asi nejznámější syndrom způsobený chromozomovou aberací. Způsobuje ho část nebo celý chromozom 21, který je v karyotypu jedince navíc (viz obrázek 8). Poprvé byl popsán již v 19. století. Výskyt DS se odhaduje okolo 1 z 700 až 1 000 nově narozených dětí. Jedná se tedy o jednu z nejčastějších chromozomových aberací, která je považována za jednu z hlavních příčin výskytu mentální retardace v populaci. Dalšími fenotypovými znaky jsou například krátké ruce s krátkými prsty, malá postava, epikantus (kožní řasa překrývající vnitřní oční koutek). Epikantus je důvod, proč byl pro syndrom nesprávně používán výraz mongolismus. Dnes už se ale tento výraz nepoužívá. [9, 55]



Obrázek 8: Karyotyp ženy s Downovým syndromem (převzato z [56])

Předpokládá se že díky další kopii chromozomu 21 a genů v něm obsažených, dochází k nadměrné expresi určitých genů. To vyvolává specifické mechanismy, které jsou zodpovědné za typické projevy ve fenotypu. Po porovnání fenotypových projevů jedinců s částečnou trisomií 21 a jedince s plnou trisomií bylo možné určit úseky s různými sadami genů. Několik výzkumných skupin identifikovalo oblast na chromozomu 21, o které se tvrdilo že obsahuje hlavní geny odpovědné za patogenezi poruchy. Tato oblast od 21q21 do 21q22.3 se nazývá kritická oblast Downova syndromu (DCR). V roce 1997 byla nakonec schválena společná nomenklatura definující DCR-1 jako oblast s největším počtem přidružených rysů, včetně fenotypové změny obličeje, rukou a mentální retardace. Stanovení míst na chromozomu, která jsou zodpovědná za změnu ve fenotypu je důležité, protože by nám to mohlo v budoucnu pomoci s léčbou tohoto onemocnění. Už teď se pacienti dožívají vyššího věku než kdy dřív, díky zdravotní péči, které se jim dostává. Důvodem je především úspěšná chirurgická léčba vrozených srdečních vad, očkování, antibiotika, antikonvulzivní léky (léky používané pro léčbu a prevenci epileptických záchvatů) a zlepšená léčba vrozených anomálií gastrointestinálního traktu. Záslouhou toho očekávaná délka života, která byla v 60. letech 20. století sotva 30 let, nyní dosahuje více než 50 let. [57]

Díky relativně častému výskytu se běžně provádějí prenatalní vyšetření u matek. Studie dokazují že u matek starších 35 let stoupá riziko DS a jiných chromozomových aberací. Pro odhalení Downova syndromu se používá řada metod. Neinvazivní screeningové metody jsou důležité pro odhad individuálních rizik jak u mladých žen, tak u starších matek. Jednou z metod je neinvazivní prenatalní test, který je založen na analýze volné fetální DNA nacházející se v mateřské krvi. Tento test je obvykle prováděn mezi 10. a 12. týdnem těhotenství. Mimo Downova syndromu se používá k identifikaci Edwardsova nebo Patauova syndromu, kterým se budu blíže věnovat v dalších kapitolách. Další neinvazivní metodou jsou ultrazvukové screeniny. Toto vyšetření slouží k odhalení například šíjového projasnění, to je prosáknutí v zátylku plodu, přičemž rozšířená zóna může znamenat postižení plodu. Dalšími fenotypovými znaky, které pozorujeme je kost nosní, tlukot srdce plodu, nebo třeba frontomaxilární úhel obličeje. Ovšem tato metoda neposkytuje dokonalou diagnózu chromozomových aberací a často je doplněna jinou metodou. Definitivní diagnóza je provedena pomocí karyotypizace nebo FISH kultivovaných fetálních buněk. Tyto buňky jsou získávány invazivními metodami jako je amniocentéza (odběr plodové vody) nebo odběrem choriových klků (CVS). Nevýhodou invazivních metod je, že díky nim může docházet k potratům. [56, 58, 59]

4.1.2.2 Edwardsův syndrom

Edwardsův syndrom je způsoben trisomií 18. chromozomu. Jedná se o druhou nejčastější autozomální trisomii hned po DS. Odhadovaná prevalence se pohybuje okolo 1:6 000 živě narozených dětí. Děti narozené s trisomií 18 často čelí četným vrozeným anomáliím v raných fázích života a až 85 % pacientů se potýká s vrozenou srdeční vadou. Nejčastějšími srdečními problémy jsou defekty síňového a komorového septa, Fallotova tetralogie a otevřená Botallova dučeň. V minulosti díky těmto lézím lékaři považovali diagnózu trisomie 18 za letální diagnózu. Některé studie uváděly až téměř 97 % úmrtnost do 1 roku života. Teprve kolem roku 2000 se začalo jinak přistupovat k pacientům s trisomiemi 13 a 18. Začali se provádět chirurgické operace, díky čemuž klesla úmrtnost. Pacienti s vrozenou vadou srdce po podstoupení operace dosahují úmrtnosti pouze 12 až 15 %. [60]

Tento syndrom je většinou odhalen během prvního trimestru těhotenství. Pro odhalení četných malformací se používá vyšetření ultrazvuku. Pro úplnou diagnózu se jako u DS používá karyotypizace spojená s aminocentézou nebo CVS. [60, 61]

4.1.2.3 Pataův syndrom

Trisomie 13 nebo také Pataův syndrom představuje třetí autozomální numerickou aberaci, která může vést k porodu živého dítěte. Na rozdíl od DS pacienti s touto trisomií trpí závažnějšími vrozenými vadami, psychomotorickými problémy a mentální retardací. Úmrtnost je velmi vysoká, Magenis a kol. ve své studii na 172 pacientech s plnou trisomií 13 zjistili úmrtnost 28 % během prvního týdne, 44 % během prvního měsíce a 86 % v prvním roce. Přežití po prvním roce je neobvyklé a po prvním desetiletí opravdu výjimečné. Vlastně se jedná o nejzávažnější čistou autozomální trisomii, kterou může embryo vydržet a přežít. Prevalence je odhadována mezi 1 z 12 000 až 29 000 nově narozených. [62, 63]

Obzvláště citlivá se zdá být CNS, kde velmi často dochází k holoprosencefalii (vyvinutí pouze jedné hemisféry). Srdeční onemocnění jsou taky velmi častá. Dále se běžně u pacientů vyskytuje mikrocefalie, střední deformace obličeje, cyklopie (částečné nebo úplné splynutí očí), rozštěp rtu i patra, mikroftalmie (zmenšení oka) a anoftalmie (deficit všech očních tkání). Dalšími postiženými orgány jsou plíce, játra, ledviny, urogenitální trakt, trávicí trakt a slinivka břišní. Pacienti, kteří přežijí dětství, trpí významnými psychomotorickými problémy, neschopností vzkvétat, mentálním postižením a záchvaty. Možnosti léčby jsou velmi omezené, hlavně díky kombinaci vysoké úmrtnosti a závažných kognitivních a emočních poruch. [63]

4.2 Polyploidie

Polyploidie je charakterizována jako nadbytečný obsah genomové DNA. Jedná se vždy o násobek haploidního počtu chromozomů organismu. Jak už bylo zmíněno v předešlých kapitolách, i jedinci s jedním chromozomem navíc mohou mít problém s přežitím a normálním životem. Je zřejmé, že embryo se sadou 23 chromozomů navíc není schopno života. Polyploidie se jako taková vyskytuje častěji u rostlin, ale i u živočichů bychom našli buňky, které ve svém jádře mají několik kopií chromozomů. U savců můžeme nalézt buňky (megakaryocyty), které obsahují polytenní chromozomy. To jsou obří chromozomy, u kterých došlo k replikaci nových chromatid, ale nedošlo k jejich oddělení. Vzniklé chromozomy jsou tedy složeny ze stejného genetického materiálu. Důsledkem takto velkých chromozomů jsou i obří rozměry celé buňky. Nárůst velikosti buněk spojený se zvýšeným obsahem DNA může být dramatický a může produkovat buňky viditelné pouhým okem, jako jsou obří neurony u slimáků (průměr 1 mm) a polyploidní trichomové buňky *Arabidopsis* (houseníček) dosahující 1 mm na délku. I u bakterií je velikost buněk koordinována s obsahem DNA. [64, 65]

Megakaryocyty musejí mít svoje velké rozměry, aby plnily svou funkci při produkci krevních destiček, ke které dochází prostřednictvím pučení z cytoplazmy. Polyploidie je nezbytná pro produkci megakaryocytů s adekvátním cytoplazmatickým objemem pro produkci dostatečného počtu krevních destiček. Některé typy polyploidních buněk jsou vysoce metabolicky aktivní, jako například buňky *Drosophila*, které syntetizují a poskytují oocytu mRNA, proteiny, organely pro translaci a mitochondrie. Díky zvýšenému počtu kopií by polyploidní buňky mohly být využity k rychlé biosyntéze látek. To však zatím zůstává pouze hypotézou, dokud nebudou provedeny studie zabývající se tímto tématem. Vztah mezi polyploidii a vznikem nádorů se také začíná teprve objasňovat. Studie zabývající se mouchou rodu *Drosophila* by mohly vysvětlit tvorbu nádorových polyploidních buněk. [65, 66]

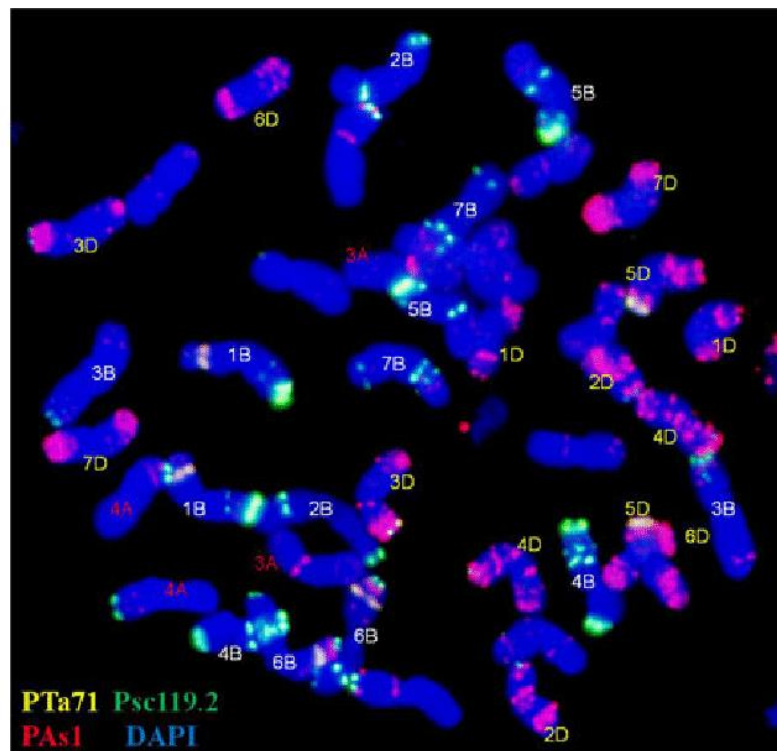
U rostlin se běžně můžeme setkat s polyploidii. Dokonce i v zemědělství se v některých případech upřednostňují polyploidní rostliny, díky velikosti, barvě a chuti konzumované části. Příkladem rostlin, které jsou polyploidní a běžně se pěstují, mohou být banány, pšenice, oves a další. Polyploidie u rostlin bezpochyby sehrála důležitou roli v jejich evoluci. Některé studie dokonce uvádějí, že rostliny rostoucí v městské zástavbě se v diploidní formě nedokáží tak dobře přizpůsobit a odolat náročnějšímu prostředí. U rostlin tedy polyploidie nemusí být příčina anomálií a vrozených vad, naopak se může jednat o výhodu, která je zvýhodňuje od diploidních rostlin. Studium těchto polyploidních rostlin by nám může pomoci i v jejich šlechtění. [67, 68]

5 Metody stanovení chromozomových aberací

Stanovení chromozomových aberací je důležité z hlediska prenatalní diagnózy nebo studia rakoviny. Dříve se používaly metody jako například karyotypizace. Ta dokázala poměrně snadno určit větší aberace, ale ke zkoumání menších aberací nebo mozaiky nebyla moc vhodná. S příchodem novějších metod se výrazně zlepšila diagnostika chromozomových aberací. Mezi tyto metody patří například FISH, kvantitativní fluorescenční polymerázová řetězová reakce (QF-PCR), metoda komparativní genomové hybridizace (CGH), mikročipová analýza nebo sekvenování nové generace. [12] V další části se některým z nich budu věnovat.

5.1 Fluorescenční in situ hybridizace

FISH je technika, která se používá pro prostorovou detekci a kvantifikaci nukleových kyselin. V diagnostice je považována za zlatou střední cestu pro detekci nemocných nebo maligních buněk obsahujících chromozomové přestavby. Díky tomu je hojně využívána a její použití je běžné. Metoda je založená na navázání sondy na specifickou část DNA nebo RNA uvnitř buňky. Sonda nese fluorescenční značku, která se po navázání na molekulu DNA rozsvítí a tím umožní detekci hledaného úseku na DNA (viz obrázek 9). Principy mechanismu navázání a rozsvícení sondy se mohou lišit. Dříve se používaly radioaktivní sondy, které nejsou tak specifické jako fluorescenční, takže jimi byly nahrazeny. Tato metoda se využívá zejména v prenatalní diagnostice nebo onkologii (obor zabývající se studiem, prevencí, diagnostikou



Obrázek 9: FISH chromozomů pšenice (převzato z [70])

nádorových onemocnění) nebo na analýzu strukturních chromozomových aberací. V dnešní době se pracuje na užití FISH ve spojení s mikrofluidikou (studuje chování a manipulaci s tekutinami v malém měřítku). Malá velikost v kombinaci s jedinečnými fyzikálními jevy jako je laminární proudění, kapilární síly a vysoký poměr povrchu ku objemu jsou výhodou při aplikaci s FISH. Další výhodou je třeba i nízká spotřeba činidel a vzorků nebo zvýšená reakční rychlost, takových výsledků klasická FISH zdaleka nedosahuje. Vzhledem k těmto výhodám se mikrofluidika ve spojení s FISH používá stále častěji. [9, 69]

5.2 Komparativní genomová hybridizace

GCH je technika vyvinutá pro prenatalní screening. Tradičně se ke stanovení aberací používala analýza karyotypu barvením chromozomů pomocí Giemse. Tato analýza není dostatečně citlivá pro zachycení drobného přeskládání genetického materiálu v chromozomech. Po zavedení FISH se analýza značně zlepšila. Ovšem FISH je časově náročná a jedná se o specifickou metodu, kdy už po předchozí znalosti hledáme přímo místo (lokus) postižené delecí. Neposkytuje ovšem screening v celém genomu jako CGH. CGH je založena na porovnání genetického materiálu mezi dvěma vzorky DNA. K tomu se využívá speciální mikročip, který obsahuje tisíce sond. To nám umožňuje odhalit další genomové nerovnováhy, které bychom pomocí metod zaměřených na lokus neodhalili. Kromě této výhody také detekuje genomové duplikace, které nelze detekovat pomocí FISH. Díky tomu je vhodná k diagnostice autismu, který je často způsoben delecemi a duplikacemi. Je možná detekce i chromozomální mozaiky. Nevýhodou naopak je omezená detekce balancovaných změn jako jsou translokace a inverze nebo polyploidii. Další nevýhodou je cena takové analýzy. [71, 72]

5.3 Polymerázová řetězová reakce

Pro stanovení chromozomových aberací se používá varianta s fluorescenčně značenou sondou. Výhoda této metody spočívá v rychlé analýze (24–48 hodin) a dá se použít pro stanovení aneuploidii. Ovšem QF-PCR je omezena přítomností alely na chromozomu. Stanovení je možné pouze pro heterozygoty. Alely v tomto případě nejsou na homologních chromozomech stejné. Normální výsledek by ukázal velikosti dvou píků v poměru 1:1. V případě tří píků nebo dvojnásobné velikosti jednoho z píků se jedná o trisomii. [73]

Této metody je možno využít pro neinvazivní stanovení pohlaví dítěte v časně fázi těhotenství. Tradičně se při brzkém vyšetření pohlaví dítěte spoléhalo na invazivní metody jako je CVS nebo amniocentéza, ale s objevením volné cirkulární DNA v matčině plazmě je možné využít QF-PCR bez rizika potratu. [74]

6 Závěr

Chromozomové aberace hrají důležitou roli ve vývoji genetických poruch, syndromů a nádorů. Jejich studium nám může pomoci porozumět mechanismům, které vznikají kvůli nadbytečnému nebo chybějícímu genetickému materiálu. Skvělým příkladem je výzkum Downova syndromu, díky srovnání jedinců s čistou a částečnou trisomií bylo možné určit místo, které se podílí nejvíce na fenotypových projevech tohoto syndromu. Důkazem úspěšnosti studií a z nich odvozené léčby je vyšší průměrný věk pacientů trpícím DS. Podobný nárůst průměrného věku můžeme pozorovat i u Edwardsova nebo Patauova syndromu. Další studium by mohlo přinést lepší péči a léčbu pro pacienty postižené chromozomovými aberacemi.

Stanovení chromozomových aberací pomocí FISH nebo jiné cytogenetické metody má nezpochybnitelný význam v prenatalní diagnostice, při identifikaci a potvrzení genetických poruch. Jejich stanovení má také význam v onkologii. Mnoho druhů nádorů je spojeno se specifickými aberacemi, které mohou ovlivňovat růst a buněčné dělení. Zajímavé je, že mezi chemoterapeutické látky spadají i látky, které mohou aberace i způsobovat.

Budoucnost metody FISH spočívá ve spojení s mikrofluidikou, která zvyšuje její rychlost a umožňuje menší spotřebu činidel a vzorku. FISH je jinak výborná pro stavení postižených lokusů, které se nejčastěji vyskytují v populaci, a tedy jejich diagnóza je běžná. Pro odhalení nových aberací se může používat metody CGH, která na rozdíl od FISH vyniká ve stanovení také onemocnění způsobených delecí a duplikací.

Významnou úlohu hrají aberace i z hlediska evoluce a adaptace. Jedná se například o polyploidii u rostlin, kdy rostliny s vyšším počtem chromozomových sad mohou být odolnější a dokáží se lépe přizpůsobit. Polyploidní rostliny se často používají v zemědělství pro své vlastnosti.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] CHENG, Shifeng. Gregor Mendel: The father of genetics who opened a biological world full of wonders. *Molecular Plant* [online]. 2022, **15**(11), 1641-1645. ISSN 16742052. Dostupné z: doi:10.1016/j.molp.2022.10.013.
- [2] ALLEN, Garland E. Mendel and modern genetics: the legacy for today. *Endeavour* [online]. 2003, **27**(2), 63-68. ISSN 01609327. Dostupné z: doi:10.1016/S0160-9327(03)00065-6.
- [3] HARDY, Paul a Helmut ZACHARIAS. Walther Flemming on histology in medicine 1878: A newly discovered letter to his father. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* [online]. 2009, **191**(2), 171-185. ISSN 09409602. Dostupné z: doi:10.1016/j.aanat.2009.01.002.
- [4] MESHORER, Eran a Kathrin PLATH. Chromatin and Nuclear Architecture in Stem Cells. *Stem Cell Reports* [online]. 2020, **15**(6), 1155-1157. ISSN 22136711. Dostupné z: doi:10.1016/j.stemcr.2020.11.012.
- [5] ALLEN, Garland E. Thomas Hunt Morgan: Materialism and experimentalism in the development of modern genetics. *Trends in Genetics* [online]. 1985, **1**, 186-190. ISSN 01689525. Dostupné z: doi:10.1016/0168-9525(85)90075-7.
- [6] RIEDER, Leila a Erica LARSCHAN. Wisdom from the fly. *Trends in Genetics* [online]. 2014, **30**(11), 479-481. ISSN 01689525. Dostupné z: doi:10.1016/j.tig.2014.08.003.
- [7] GILGENKRANTZ, Simone. The history of cytogenetics Portraits of some pioneers◇1Translated. *Annales de Génétique* [online]. 2003, **46**(4), 433-442. ISSN 00033995. Dostupné z: doi:10.1016/S0003-3995(03)00012-1.
- [8] NATARAJAN, Adayapalam Chromosome aberrations: past, present and future. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* [online]. 2002, **504**(1-2), 3-16. ISSN 00275107. Dostupné z: doi:10.1016/S0027-5107(02)00075-1.

- [9] FAIRBANKS, Daniel a William ANDERSEN. *Genetics: the continuity of life*. Pacific Grove: Brooks/Cole, 1999. ISBN 0-534-25272-9.
- [10] EICHENLAUB-RITTER, Ursula. *8 Mechanisms of Nondisjunction in Mammalian Meiosis* [online]. In: . Elsevier, 1994, s. 281-324. *Current Topics in Developmental Biology*. ISBN 9780121531294. Dostupné z: doi:10.1016/S0070-2153(08)60553-0.
- [11] HASSOLD, Terry 12 Nondisjunction in the Human Male. In: *Current Topics in Developmental Biology Volume 37* [online]. Elsevier, 1997, s. 383-406. *Current Topics in Developmental Biology*. ISBN 9780121531379. Dostupné z: doi:10.1016/S0070-2153(08)60181-7.
- [12] GRATI, Francesca. Chromosomal Mosaicism in Human Feto-Placental Development: Implications for Prenatal Diagnosis. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2014, **3**(3), 809-837. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm3030809.
- [13] EGGERMANN, Thomas, Lukas SOELLNER, Karin BUITING a Dieter KOTZOT. Mosaicism and uniparental disomy in prenatal diagnosis. *Trends in Molecular Medicine* [online]. 2015, **21**(2), 77-87. ISSN 14714914. Dostupné z: doi:10.1016/j.molmed.2014.11.010.
- [14] DURANTE, Marco, Joel BEDFORD, David CHEN, Sandro CONRAD, Michael CORNFORTH, Adayapalam NATARAJAN, Dik VAN GENT a Guenter OBE. From DNA damage to chromosome aberrations: Joining the break. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* [online]. 2013, **756**(1-2), 5-13. ISSN 13835718. Dostupné z: doi:10.1016/j.mrgentox.2013.05.014.
- [15] GUO, Liang, Bin WU, Xuhong WANG et al. Long-term low-dose ionizing radiation induced chromosome-aberration-specific metabolic phenotype changes in radiation workers. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2022, **214**. ISSN 07317085. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpba.2022.114718.
- [16] BOLZÁN, Alejandro a Martha BIANCHI. DNA and chromosome damage induced by bleomycin in mammalian cells: An update. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* [online]. 2018, **775**, 51-62. ISSN 13835742. Dostupné z: doi:10.1016/j.mrrev.2018.02.003.

- [17] RYCENGA, Halley a David LONG. The evolving role of DNA inter-strand crosslinks in chemotherapy. *Current Opinion in Pharmacology* [online]. 2018, **41**, 20-26. ISSN 14714892. Dostupné z: doi:10.1016/j.coph.2018.04.004.
- [18] MAHABIR, Anuska, Mirjam SCHAAP, Jeroen PENNING, Jan VAN BENTHEM, Coenraad HENDRIKSEN a Harry VAN STEEG. Comparison of clastogen-induced gene expression profiles in wild-type and DNA repair-deficient Rad54/Rad54B cells. *BMC Genomics* [online]. 2010, **11**(1). ISSN 1471-2164. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2164-11-24.
- [19] ADLER, Ilse-Dore. Aberration induction by mitomycin C in early primary spermatocytes of mice. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* [online]. 1976, **35**(2), 247-256. ISSN 00275107. Dostupné z: doi:10.1016/0027-5107(76)90189-5.
- [20] FARKAS, Gyöngyi, Zsuzsa KOCSIS, Gábor SZÉKELY, Mária DOBOZI, István KENESSEY, Csaba POLGÁR a Zsolt JURÁNYI. Smoking, chromosomal aberrations, and cancer incidence in healthy subjects. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* [online]. 2021, **867**. ISSN 13835718. Dostupné z: doi:10.1016/j.mrgentox.2021.503373.
- [21] STICH, Hans, Gerald VAN HOOSIER a John TRENTIN. Viruses and mammalian chromosomes chromosome aberrations by human adenovirus type 12. *Experimental Cell Research* [online]. 1964, **34**(2), 400-403. ISSN 00144827. Dostupné z: doi:10.1016/0014-4827(64)90375-1.
- [22] TAN, Lu, Tatiana MEIER, Mareike KUHLMANN, Feng XIE, Claas BAIER, Zhen ZHU, Wen-ming CONG a Ludwig WILKENS. Distinct set of chromosomal aberrations in childhood hepatocellular carcinoma is correlated to hepatitis B virus infection. *Cancer Genetics* [online]. 2016, **209**(3), 87-96. ISSN 22107762. Dostupné z: doi:10.1016/j.cancergen.2015.12.010.
- [23] MARSHAK, Marina, Nina VARSHAVER a N.I. SHAPIRO. Induction of gene mutations and chromosomal aberrations by simian virus 40 in cultured mammalian cells. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*

- [online]. 1975, **30**(3), 383-395. ISSN 00275107. Dostupné z: doi:10.1016/0027-5107(75)90009-3.
- [24] SRŠEŇ, Štefan a Klára SRŠŇOVÁ. *Základy klinickej genetiky a jej molekulárna podstata*. 4., preprac. a rozšír. vyd. Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2005. ISBN 80-8063-185-9.
- [25] BIGNOLD, Leon. Mechanisms of clastogen-induced chromosomal aberrations: A critical review and description of a model based on failures of tethering of DNA strand ends to strand-breaking enzymes. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* [online]. 2009, **681**(2-3), 271-298. ISSN 13835742. Dostupné z: doi:10.1016/j.mrrev.2008.11.004.
- [26] NIEBUHR, Erik The cri du chat syndrome. *Human Genetics* [online]. 1978, **44**(3), 227-275. ISSN 0340-6717. Dostupné z: doi:10.1007/BF00394291.
- [27] CUMING, Lyndsay, Donna DIAMOND, Rouin AMIRFEYZ a Martin GARGAN. Cri du Chat syndrome. *Orthopaedics and Trauma* [online]. 2010, **24**(2), 164-166. ISSN 18771327. Dostupné z: doi:10.1016/j.mporth.2009.11.002.
- [28] MAINARDI, Paola, Guido PASTORE, Chiara CASTRONOVO et al. The natural history of Cri du Chat Syndrome. A report from the Italian Register. *European Journal of Medical Genetics* [online]. 2006, **49**(5), 363-383. ISSN 17697212. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmg.2005.12.004.
- [29] MORRIS, Colleen, Susan DEMSEY, Claire LEONARD, Constance DILTS a Brent BLACKBURN. Natural history of Williams syndrome: Physical characteristics. *The Journal of Pediatrics* [online]. 1988, **113**(2), 318-326. ISSN 00223476. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-3476(88)80272-5.
- [30] HSU, Ching-Fen a Pei LV. Investigating basic emotion knowledge of people with Williams syndrome. *Research in Developmental Disabilities* [online]. 2022, **129**. ISSN 08914222. Dostupné z: doi:10.1016/j.ridd.2022.104308.
- [31] MABB, Angela, Matthew JUDSON, Mark ZYLKA a Benjamin PHILPOT. Angelman syndrome: insights into genomic imprinting and neurodevelopmental phenotypes.

- Trends in Neurosciences* [online]. 2011, **34**(6), 293-303. ISSN 01662236. Dostupné z: doi:10.1016/j.tins.2011.04.001.
- [32] SAMANTA, Debopam. Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain and Development* [online]. 2021, **43**(1), 32-44. ISSN 03877604. Dostupné z: doi:10.1016/j.braindev.2020.08.014.
- [33] THIBERT, Ronald, Anna LARSON, David HSIEH, Annabel RABY a Elizabeth THIELE. Neurologic Manifestations of Angelman Syndrome. *Pediatric Neurology* [online]. 2013, **48**(4), 271-279 [cit. 2023-04-06]. ISSN 08878994. Dostupné z: doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.015.
- [34] CASSIDY, Suzanne, Stuart SCHWARTZ, Jennifer MILLER a Daniel DRISCOLL. Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine* [online]. 2012, **14**(1), 10-26. ISSN 10983600. Dostupné z: doi:10.1038/gim.0b013e31822bead0.
- [35] MANN, Nicholas a Gary BUTLER. Prader–Willi syndrome: clinical features and management. *Paediatrics and Child Health* [online]. 2009, **19**(10), 473-478 [cit. 2023-04-11]. ISSN 17517222. Dostupné z: doi:10.1016/j.paed.2009.05.012.
- [36] PAPROCKA, Justyna, Konrad KAMINIÓW, Ozgun YETKIN, Pınar TEKTURK, Betül BAYKAN, Steffen LEIZ, Gerhard KLUGER a Pasquale STRIANO. Clinical and epilepsy characteristics in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): A review. *Seizure* [online]. 2022 [cit. 2023-04-11]. ISSN 10591311. Dostupné z: doi:10.1016/j.seizure.2022.12.001.
- [37] TUNÇ, Erdal a Seda ILGAZ. Robertsonian translocation (13;14) and its clinical manifestations: a literature review. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. 2022, **45**(3), 563-573. ISSN 14726483. Dostupné z: doi:10.1016/j.rbmo.2022.05.019.
- [38] CORTES, Jorge, Carolina PAVLOVSKY a Susanne SAUßELE. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet* [online]. 2021, **398**(10314), 1914-1926. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(21)01204-6.
- [39] AN, Xin, Amit TIWARI, Yibo SUN, Pei-Rong DING, Charles ASHBY a Zhe-Sheng CHEN. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: A review. *Leukemia Research*

- [online]. 2010, **34**(10), 1255-1268. ISSN 01452126. Dostupné z: doi:10.1016/j.leukres.2010.04.016.
- [40] KIRSCH-VOLDERS, Micheline a Michael FENECH. Aneuploidy, inflammation and diseases. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* [online]. 2022, **824**. ISSN 00275107. Dostupné z: doi:10.1016/j.mrfmmm.2022.111777.
- [41] BU, Xiufen, Xu LI, Shihao ZHOU, Liangcheng SHI, Xuanyu JIANG, Can PENG, Hongyu LI a Jun HE. Prenatal diagnosis of complete paternal uniparental isodisomy for chromosome 3: a case report. *Molecular Cytogenetics* [online]. 2021, **14**(1). ISSN 1755-8166. Dostupné z: doi:10.1186/s13039-021-00569-8.
- [42] DUYZEND, Michael H. 50 Years Ago in T J P. *The Journal of Pediatrics* [online]. 2022, **243**. ISSN 00223476. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpeds.2021.12.063
- [43] STEINER, Margaret a Paul SAENGER. Turner Syndrome. *Advances in Pediatrics* [online]. 2022, **69**(1), 177-202. ISSN 00653101. Dostupné z: doi:10.1016/j.yapd.2022.03.004.
- [44] KUMAR, Mohit, Vandana LAL, Shilpa CHAPADGAONKAR a Saurabh BHATTACHARYA. A rare case of mosaic 45,X/47,XX,+13 in 28-year-old women with secondary amenorrhoea: A case report and literature review. *Meta Gene* [online]. 2015, **3**, 8-13. ISSN 22145400. Dostupné z: doi:10.1016/j.mgene.2014.11.004.
- [45] ACET, Ferruh, Gulnaz SAHIN, Abdullah UCAR, Volkan EMIRDAR, Emin KARACA, Burak DURMAZ, Ege GOKER a Erol TAVMERGEN. In vitro fertilization and preimplantation genetic diagnosis outcomes in mosaic Turner's syndrome: A retrospective cohort study from a single referral center experience. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* [online]. 2022, **51**(7). ISSN 24687847. Dostupné z: doi:10.1016/j.jogoh.2022.102405.
- [46] PLOTTON, Ingrid, Lucie RENAULT, Marion LAPOIRIE et al. Fertility in men with Klinefelter's syndrome. *Annales d'Endocrinologie* [online]. 2022, **83**(3), 172-176. ISSN 00034266. Dostupné z: doi:10.1016/j.ando.2022.05.002.

- [47] MENDONÇA, Fernando, Selma SOUTO, Sofia DÓRIA a Davide CARVALHO. Klinefelter syndrome: The characterization of the clinical and sociological features of 51 patients. *Revista Internacional de Andrología* [online]. 2023, **21**(3). ISSN 1698031X. Dostupné z: doi:10.1016/j.androl.2023.100349.
- [48] LY, Anna, Nathalie SERMONDADE, Frederic BRIOUDE et al. Fertility preservation in young men with Klinefelter syndrome: A systematic review. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* [online]. 2021, **50**(9). ISSN 24687847. Dostupné z: doi:10.1016/j.jogoh.2021.102177.
- [49] RE, Laura a Jutta BIRKHOFF. The 47,XYY syndrome, 50 years of certainties and doubts: A systematic review. *Aggression and Violent Behavior* [online]. 2015, **22**, 9-17. ISSN 13591789. Dostupné z: doi:10.1016/j.avb.2015.02.003.
- [50] CLOSE, Sharron a Amy TALBOY. Congenital adrenal hyperplasia in a child with 47, XYY: Case report. *Journal of Pediatric Nursing* [online]. 2022, **65**, 127-128. ISSN 08825963. Dostupné z: doi:10.1016/j.pedn.2022.06.002.
- [51] KHOURY-COLLADO, Fady, Ammar WEHBEH, Allan FISHER, Allan BOMBARD a Zeev WEINER. Prenatal diagnosis of 47,XXX. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2005, **192**(5), 1469-1471. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2004.12.037.
- [52] HOLLAND, Cynthia M. 47,XXX in an Adolescent with Premature Ovarian Failure and Autoimmune Disease. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [online]. 2001, **14**(2), 77-80. ISSN 10833188. Dostupné z: doi:10.1016/S1083-3188(01)00075-4.
- [53] CASSINA, Matteo, Annapaola CALò, Leonardo SALVIATI, Alberta ALGHISI, Annamaria MONTALDI a Maurizio CLEMENTI. Prenatal detection of trisomy 8 mosaicism: Pregnancy outcome and follow up of a series of 17 consecutive cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. 2018, **221**, 23-27. ISSN 03012115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2017.12.012.
- [54] CHEN, Chih-Ping, Yi-Ning SU, Jun-Wei SU, Schu-Rern CHERN, Yu-Ting CHEN, Li-Feng CHEN a Wayseen WANG. Mosaic trisomy 12 at amniocentesis: Prenatal

- diagnosis and molecular genetic analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2013, **52**(1), 97-105. ISSN 10284559. Dostupné z: doi:10.1016/j.tjog.2013.01.012.
- [55] VIČIĆ, Ana, Tomislav HAFNER, Ivanka BEKAVAC VLATKOVIĆ, Petra KORAĆ, Dubravko HABEK a Feodora STIPOLJEV. Prenatal diagnosis of Down syndrome: A 13-year retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2017, **56**(6), 731-735. ISSN 10284559. Dostupné z: doi:10.1016/j.tjog.2017.10.004.
- [56] THIRUMULU, Kannan. Cytogenetic Techniques in Diagnosing Genetic Disorders. In: IKEHARA, Kenji, ed., Kenji IKEHARA. *Advances in the Study of Genetic Disorders* [online]. InTech, 2011. ISBN 978-953-307-305-7. Dostupné z: doi:10.5772/17481.
- [57] MÉGARBANÉ, André, Aimé RAVEL, Clotilde MIRCHER, Franck STURTZ, Yann GRATTAU, Marie-Odile RETHORÉ, Jean-Maurice DELABAR a William MOBLEY. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: The past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genetics in Medicine* [online]. 2009, **11**(9), 611-616. ISSN 10983600. Dostupné z: doi:10.1097/GIM.0b013e3181b2e34c.
- [58] ZANNONI, Letizia, Ilana LÖWY a Silvia. CAMPORESI. Localizing NIPT: Practices and meanings of non-invasive prenatal testing in China, Italy, Brazil and the UK. *Ethics, Medicine and Public Health* [online]. 2016, **2**(3), 392-401. ISSN 23525525. Dostupné z: doi:10.1016/j.jemep.2016.06.004.
- [59] ARJUNAN, Sridhar a Mary Christeena THOMAS. A Review of Ultrasound Imaging Techniques for the Detection of Down Syndrome. *IRBM* [online]. 2020, **41**(2), 115-123. ISSN 19590318. Dostupné z: doi:10.1016/j.irbm.2019.10.004.
- [60] FICK, Tyler a Sara SEXSON TEJTEL. Trisomy 18 Trends over the Last 20 Years. *The Journal of Pediatrics* [online]. 2021, **239**, 206-2111. ISSN 00223476. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpeds.2021.07.062.
- [61] BOUZAGLOU, Ana, Gregoire DUMERY, Alexandra LETOURNEAU, Alexandra BENACHI, Alexandre VIVANTI a Anne-Gael CORDIER. Management and survival of fetuses with trisomy 18 in a French retrospective cohort. *Journal of Gynecology*

- Obstetrics and Human Reproduction* [online]. 2023, **52**(4). ISSN 24687847. Dostupné z: doi:10.1016/j.jogoh.2023.102565.
- [62] KHAN, Ubaid, Ahmad HUSSAIN, Muhammad USMAN a Zain ABIDDIN. An infant with patau syndrome associated with congenital heart defects. *Annals of Medicine & Surgery* [online]. 2022, **80**. ISSN 2049-0801. Dostupné z: doi:10.1016/j.amsu.2022.104100.
- [63] FOGU, Giuseppina, Emanuela MASERATI, Francesca CAMBOSU et al. Patau syndrome with long survival in a case of unusual mosaic trisomy 13. *European Journal of Medical Genetics* [online]. 2008, **51**(4), 303-314. ISSN 17697212. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmg.2008.03.004.
- [64] FRAWLEY, Laura a Terry ORR-WEAVER. Polyploidy. *Current Biology* [online]. 2015, **25**(9), 353-358 [cit. 2023-06-14]. ISSN 09609822. Dostupné z: doi:10.1016/j.cub.2015.03.037.
- [65] WU, Chen-Shiou, Wen-Hsin LU, Mien-Chie HUNG, Yi-Shuian HUANG a Hsu-Wen CHAO. From polyploidy to polyploidy reversal: its role in normal and disease states. *Trends in Genetics* [online]. 2022, **38**(10), 991-995. ISSN 01689525. Dostupné z: doi:10.1016/j.tig.2022.05.007.
- [66] ALMEIDA MACHADO COSTA, Caique, Xian-Feng WANG, Calder ELLSWORTH a Wu-Min DENG. Polyploidy in development and tumor models in *Drosophila*. *Seminars in Cancer Biology* [online]. 2022, **81**, 106-118. ISSN 1044579X. Dostupné z: doi:10.1016/j.semcancer.2021.09.011.
- [67] AKAGI, Takashi, Katharina JUNG, Kanae MASUDA a Kentaro SHIMIZU. Polyploidy before and after domestication of crop species. *Current Opinion in Plant Biology* [online]. 2022, **69**. ISSN 13695266. Dostupné z: doi:10.1016/j.pbi.2022.102255.
- [68] VAN DRUNEN, Wendy a Marc JOHNSON. Polyploidy in urban environments. *Trends in Ecology & Evolution* [online]. 2022, **37**(6), 507-516. ISSN 01695347. Dostupné z: doi:10.1016/j.tree.2022.02.005.

- [69] HUBER, Deborah, Lena VOITH VON VOITHEBERG a Govind KAIGALA. Fluorescence in situ hybridization (FISH): History, limitations and what to expect from micro-scale FISH?. *Micro and Nano Engineering* [online]. 2018, **1**, 15-24. ISSN 25900072. Dostupné z: doi:10.1016/j.mne.2018.10.006.
- [70] HAO, Ming, Jiangtao LUO, Lianquan ZHANG et al. Production of hexaploid triticales by a synthetic hexaploid wheat-rye hybrid method. *Euphytica* [online]. 2013, **193**(3), 347-357. ISSN 0014-2336. Dostupné z: doi:10.1007/s10681-013-0930-2.
- [71] SHINAWI, Marwan a Sau CHEUNG. The array CGH and its clinical applications. *Drug Discovery Today* [online]. 2008, **13**(17-18), 760-770. ISSN 13596446. Dostupné z: doi:10.1016/j.drudis.2008.06.007.
- [72] SAHOO, Trilochan, Sau CHEUNG, Patricia WARD et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities using array-based comparative genomic hybridization. *Genetics in Medicine* [online]. 2006, **8**(11), 719-727. ISSN 10983600. Dostupné z: doi:10.1097/01.gim.0000245576.47154.63.
- [73] TURRINA, Stefania, Giulia FILIPPINI a Domenico DE LEO. Rapid prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies by QF-PCR: Evaluation of two in vitro diagnostic test kits (Chromoquant and Aneufast). *Forensic Science International: Genetics Supplement Series* [online]. 2008, **1**(1), 582-583 [cit. 2023-06-16]. ISSN 18751768. Dostupné z: doi:10.1016/j.fsigss.2007.10.193.
- [74] KIM, Shin, Ji LIM, So PARK, Moon KIM, June CHOI a Hyun RYU. Non-invasive prenatal determination of fetal gender using QF-PCR analysis of cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Clinica Chimica Acta* [online]. 2012, **413**(5-6), 600-604. ISSN 00098981. Dostupné z: doi:10.1016/j.cca.2011.12.001.