

## MOZAIKOWOŚĆ CHROMOSOMOWA JAKO PRZYCZYNA ZABURZEŃ ROZWOJOWYCH U CZŁOWIEKA. CZĘŚĆ I. MECHANIZMY POWSTAWANIA \*

CHROMOSOMAL MOSAICISM AS A REASON OF DEVELOPMENTAL  
DISORDERS IN HUMAN. PART I. MECHANISMS OF FORMATION

Barbara PANASIUK, Magdalena GOGIEL, Alina Teresa MIDRO

Zakład Genetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

*Streszczenie:* Mozaikowość chromosomowa związana z powstawaniem niezrównoważonego kariotypu w części komórek na skutek aberracji liczbowych i /lub strukturalnych chromosomów może być przyczyną zaburzeń rozwojowych lub manifestować się obecnością niestabilności chromosomowej, jako objaw występujący w niektórych zespołach monogenowych u człowieka. Omówiono mechanizmy jej powstawania, do których należą nierozdzielanie się chromatyd siostrzanych podczas podziałów mitotycznych, opóźnienie stadium anafazy cyklu komórkowego, powstawanie duplikacji chromosomowej postzygotycznej, mutacje genów prowadzące do zaburzenia funkcji białek zaangażowanych w mechanizmy naprawy DNA i kontrolowanie cyklu komórkowego (ang. *cell cycle checkpoint*), rozdzielanie chromatyd siostrzanych lub długość telomerów. Czynnikiem predysponującym do nieuprawnionej rekombinacji somatycznej, a w konsekwencji do złamań i rearanzacji chromosomów może być również występowanie w genomie tzw. miejsc gorących – LCR (ang. *low copy repeats*). Zwrócono też uwagę na obecność specyficznej formy mozaikowości w układach disomicznych ze względu na zaburzenia funkcji genów podlegających piętnu rodzicielskiemu.

*Słowa kluczowe:* duplikacja postzygotyczna, mozaikowość, nierozdzielanie się chromatyd, niestabilność, opóźnienie anafazy, zaburzenia rozwojowe.

*Summary:* The chromosomal mosaicism connected with unbalanced karyotype due to numeric and structural chromosome aberrations may be a reason of the developmental disorders or by the presence of chromosome instability manifesting in some monogenic disorders in human. The mechanisms of formation the mosaicism like the postzygotic nondisjunction, anaphase lagging, postzygotic duplication, disturbances of protein function of genes responsible for repair of double-strand DNA breaks and control cell divisions, the genes controlling the separation of sisters chromatid or telomere length have been presented. In addition the hot spots – LCR (low copy repeats) as the predisposing factor of illegitimate somatic recombination responsible for chromosome breakage and chromosomal rearrangements were also considered. The specific form of mosaicism leading to developmental disturbances due to genomic imprinting of some genes being in disomy state of entire or segments of chromosomes were taken also into consideration.

*Key words:* anaphase lagging, chromosomal instability, developmental disorders, mosaicism, nondisjunction, postzygotic duplication.

\*Praca finansowana z projektu pracy statutowej UMwB – numer projektu 3-06668L.

## WSTĘP

Zjawisko mozaikowości (zwane inaczej: mozaiką) polegające na współwystępowaniu linii komórkowych różniących się genetycznie, dotyczy wszystkich gatunków zarówno roślin, jak i zwierząt. Opisywane różnice mogą dotyczyć pojedynczych genów czy też elementów całego genomu. Jedną z form mozaiki genomowej jest mozaikowość chromosomowa, którą charakteryzuje występowanie w jednym organizmie kilku linii komórkowych różniących się liczbą lub strukturą chromosomów w kariotypie. Mozaikowość chromosomowa może prowadzić do zaburzeń rozwojowych u człowieka i była obserwowana w niepłodności, niepowodzeniach ciąży (poronienia samoistne, ciążę obumarłe, wczesne zgony noworodków) oraz u potomstwa z wadami rozwojowymi i odmiennym rozwojem umysłowym [4, 17, 22, 23, 32, 42, 43, 53, 65, 66, 69, 74, 77, 82]. Opisano różne aberracje liczbowe i strukturalne w pojedynczych liniach komórkowych występujące obok linii z kariotypem prawidłowym bądź w wielu liniach różniących się kariotypem [28, 30, 31, 32, 41, 48, 51, 66, 70, 74]. Najczęściej linii prawidłowej towarzyszyła linia komórkowa z pojedynczą aberracją chromosomową. Poznano też zjawisko niestabilności chromosomowej, czyli predyspozycji pewnych chromosomów do tworzenia albo przegrupowań chromosomowych strukturalnych albo zmian liczbowych w wybranych tkankach lub narządach, jako wyraz zaburzeń w rozwoju niektórych schorzeń monogenowych.

Gwałtowny rozwój badań nad genomem człowieka i mechanizmami regulacji przebiegu cyklu komórkowego na poziomie molekularnym pozwolił na lepsze poznanie czynników predysponujących do powstawania zmian chromosomowych, a tym samym do tworzenia się tych zmian w układach mozaikowych. Z tego względu podjęto próbę dokonania przeglądu najnowszych doniesień o mechanizmach powstawania mozaikowości chromosomowej w zaburzeniach rozwojowych u człowieka. Poznanie tych mechanizmów może być kolejną przesłanką do poszukiwania sposobów ograniczenia jej negatywnych skutków.

## PODSTAWOWE FORMY MOZAIKOWOŚCI CHROMOSOMOWEJ

Mozaikowość chromosomowa może występować we wszystkich tkankach organizmu lub dotyczyć pojedynczej tkanki lub narządu [37,40]. Obserwowano różny zakres nieprawidłowości kariotypowych w poszczególnych tkankach [8, 27, 37, 40], co może być związane z okresem rozwoju powstawania tych zaburzeń, jak też z rodzajem mechanizmu odpowiedzialnego za błędy segregacji chromosomów. Mozaikowość chromosomowa, która powstaje w czasie życia zarodkowego, określana jest jako **konstytucyjna, czyli wrodzona** w przeciwieństwie do **mozaikowości chromosomowej nabytej** pojawiającej się już po urodzeniu, w różnym okresie życia osobniczego.

Błędy segregacji powstające podczas pierwszego lub drugiego podziału zapłodnionej komórki jajowej prowadzą do powstawania **mozaikowości konstytucyjnej uogólnionej**. Wówczas większość tkanek może zawierać linie z aberracją chromo-

somową obok linii prawidłowej. Błędy w podziałach komórkowych na etapie blastocysty powodują występowanie niższego odsetka komórek z aberracjami chromosomowymi w porównaniu do odsetka komórek linii z aberracją powstałą wcześniej. Określa się to, jako **ograniczoną mozaikowość chromosomową albo mikromozaikowość chromosomową** [8, 9, 69]. Szczególną formą mozaikowości chromosomowej konstytucyjnej jest mozaikowość komórek linii zarodkowej gonad określana **mozaikowością gonadalną lub germinalną**, w której nieprawidłowe linie komórkowe występują w gonadach, a kariotyp komórek krwi obwodowej zazwyczaj jest prawidłowy [40, 49, 65]. Mozaikowość germinalną podejrzewa się u par mających dwoje lub więcej dzieci z tą samą aberracją chromosomową, np. trisomią chromosomu 21 czy monosomią chromosomu X [1, 20, 40, 49].

Zmiany strukturalne mogą przechodzić dalszą ewolucję po kolejnych podziałach komórkowych i wówczas wyróżnia się **mozaikowość chromosomową dynamiczną** z występowaniem różnych linii komórkowych zawierających poszczególne przegrupowania strukturalne tego samego chromosomu, z jego podwojeniem lub utratą. Należy dodać, że mozaikowość chromosomowa nie zawsze jest związana z zaburzeniami rozwojowymi. Może być też przejawem procesów fizjologicznych, co znacznie utrudnia interpretację jej znaczenia w stanach patologicznych. Na przykład występuje w szybko proliferujących komórkach wątroby czy szpiku kostnego [37]. Ostatnio wykryto też mozaikowość chromosomową w embrionalnym ośrodkowym układzie nerwowym, jako cechę jego naturalnego rozwoju [81]. Liczba nieprawidłowych komórek zwłaszcza w zakresie zmian liczbowych chromosomów może też zwiększać się w wieku podeszłym [24].

## MECHANIZMY POWSTAWANIA MOZAIKOWOŚCI CHROMOSOMOWEJ

### Rodzaje mechanizmów

Mechanizmy powstawania mozaikowości chromosomowej przedstawiono w tabeli 1. Do najwcześniej poznanych mechanizmów prowadzących do powstawania mozaikowości chromosomowej należy nierozdzielanie się chromosomów (z ang. *non-disjunction*) oraz opóźnienie stadium anafazy cyklu komórkowego (ang. *anaphase lagging*) [16, 35, 36, 41]. Mogą one stanowić też element mechanizmów naprawczych, liczbowych nieprawidłowości chromosomów we wczesnych stadiach życia rozwojowego. Jeżeli występuje monosomia, to jej naprawa może być realizowana poprzez mechanizm postzygotycznej duplikacji chromosomów (ang. *postzygotic chromosome duplication*). W przypadku obecności trisomii chromosomowej mechanizmem naprawczym będzie utrata dodatkowego chromosomu w kolejnych cyklach podziału komórkowego [23, 58].

Obecność mozaiki chromosomowej może być wyrazem niestabilności chromosomowej w kariotypie osób ze schorzeniami monogenowymi związanymi z zaburzeniami funkcji genów kodujących białka zaangażowane w mechanizmy naprawy DNA i

TABELA 1. Mechanizmy powstawania mozaikowości chromosomowej i przykłady rodzaju zaburzeń rozwojowych  
 TABLE 1. The mechanisms of formation the chromosomal mosaicism and examples of developmental disorders

Lp.	Mechanizmy – rodzaje		Efekt	Przykłady zaburzeń rozwojowych	Piśmiennictwo
1	Nierozdzielanie się chromosomów w mejozie i postzygotyczna naprawa stanu trisomicznego	Nierozdzielanie się chromatyd siostrzanych w mitozie w części komórek	Mozaikowość z aneuploidią: trisomią lub monosomią	Poronienia samoistne, niepłodność, z. Turnera, z. Klinefeltera, z. Downa, z. Edwardsa, z. Patau i inne zespoły z trisomią autosomów 8, 9, 14, 15, 16, 22	[9,28,34,36,40,41,51,66,71,79]
2	Postzygotyczne opóźnienie w anafazie i późniejszy naprawczy nieprawidłowego kariotypu z monosomią	Postzygotyczne opóźnienie w anafazie i późniejszy naprawczy nieprawidłowego kariotypu z monosomią	Mozaikowość z aneuploidią: monosomią, mozaikowość z disomią, jednorodzicielską	Zaburzenia miesiączkowania, poronienia samoistne, z. Turnera, z. Pradera-Willego, z. Angelmana, z. Silvera-Ruseła, z. Beck witha-Wiedemanna i inne	[32,41,44,79]
3	Duplikacja chromosomów postzygotyczna, naprawa stanu monosomicznego zygoty	Duplikacja chromosomów postzygotyczna, naprawa stanu monosomicznego zygoty	Mozaikowość z aneuploidią: trisomią, mozaikowość z disomią, jednorodzicielską	jw.	[33,41,58]
4	Mutacje genów kodujących białka zaangażowane w mechanizmy naprawy DNA i kontrolujące cykl komórkowy	Mutacje genów kodujących białka zaangażowane w mechanizmy naprawy DNA i kontrolujące cykl komórkowy	Niestabilność chromosomowa	Zespoły monogenowe np. z. niezborności mózdzkowej, z. Nijmegen, anemia aplastyczna, z. Fanconiego	[10,15,63]
5	Mutacje genów kodujących białka związane z regulacją oddziaływania się chromatyd siostrzanych, np. kohezyny	Mutacje genów kodujących białka związane z regulacją oddziaływania się chromatyd siostrzanych, np. kohezyny	Mozaikowość dynamiczna z aneuploidią, obecność chromosomów z obrazem przedwczesnego oddzielenia się chromatyd siostrzanych	Zespoły monogenowe, np. MVA, z. Cornelia de Lange, z. Roberts, niepłodność męska, poronienia samoistne	[3,18,55,60,63]
6	Mozaikowość chromosomowa związana z zaburzoną funkcją telomerów wskutek niedoborów białek z grupy helikaz i in.	Mozaikowość chromosomowa związana z zaburzoną funkcją telomerów wskutek niedoborów białek z grupy helikaz i in.	Mozaikowość dynamiczna ze zmianami strukturalnymi chromosomów	Zespoły monogenowe np. z. Wernera, z. Fanconiego, zespół lamliowości typu Warsaw, niedokrwistość plastyczna wrodzona i inne (tab. 2)	[13,63,68,75,76,80]
7	Nieuprawniona rekombinacja somatyczna pomiędzy różnymi chromosomami na skutek obecności LCR w architekturze genomu	Nieuprawniona rekombinacja somatyczna pomiędzy różnymi chromosomami na skutek obecności LCR w architekturze genomu	Mozaikowość z aberracjami strukturalnymi chromosomów lub z segmentową UPD, translokacje skaczące (ang. <i>jumping translocations</i> )	Poronienia samoistne, niepłodność, zespoły wad rozwojowych, np. z. Wolfa Hirschhorna, z. Cri du Chat i inne z niezrównoważonym kariotypem, z. Silver-Russela, z. Beck witha-Wiedemanna i inne wskutek segmentowej UPD	[7,17,29,31,51,52,67]
8	Nieuprawniona rekombinacja somatyczna w obrębie tego samego chromosomu wskutek obecności LCR w architekturze genomu lub powstawania neocentromerów	Nieuprawniona rekombinacja somatyczna w obrębie tego samego chromosomu wskutek obecności LCR w architekturze genomu lub powstawania neocentromerów	Mozaikowość dynamiczna	Zaburzenia rozwojowe wskutek niezrównoważonego kariotypu związanego z chromosomami pierścieniowymi lub chromosomami markerowymi i in.	[2,26,42,56,67,70,72,78]

kontrolujące cykl komórkowy [10, 15, 63], a także zaburzeniami funkcji genów kodujących białka odpowiedzialne za rozdział chromatyd siostrzanych w czasie podziałów komórkowych [18, 55, 60, 75]. Podobnie skrócenie telomerów, np. wskutek obniżenia aktywności telomerazy kontrolowanej przez helikazy i inne białka z nią współpracujące, ma znaczący wpływ na występowanie niestabilności chromosomowej [13, 76, 80]. Przyjmuje ona albo formę aneuploidii chromosomowej lub zmian strukturalnych chromosomów wykazujących dalsze przegrupowania podczas kolejnych cykli podziałowych komórki.

Ważnym mechanizmem powstawania zmian chromosomowych, a tym samym mozaikowości jest predyspozycja do nieuprawnionej rekombinacji na skutek występowania indywidualnych zmian w architekturze genomu angażujące tzw. miejsca gorące (ang. *hot spots*) związane z obecnością sekwencji o niskiej powtarzalności – LCR (ang. *low copy repeats*) [29, 52]. Szczególnym przejawem tego mechanizmu może być mozaikowość dynamiczna w przypadku chromosomów pierścieniowych czy chromosomów markerowych, a także tzw. *jumping translocations*, w których sama struktura powstałego *de novo*, zmienionego chromosomu może predysponować do dalszej jego ewolucji w kolejnych podziałach komórkowych i tworzenia zmian chromosomowych w układach mozaikowych [67, 72].

### Nierozdzielanie się chromosomów

Jednym z podstawowych mechanizmów powstawania nieprawidłowej liczby chromosomów jest zmieniony przebieg segregacji chromosomów w czasie zarówno mejozy, jak i mitozy. Podczas podziałów komórkowych, segregacja chromosomów odbywa się zazwyczaj z wielką precyzją, prowadząc do powstania diploidalnych komórek potomnych. Pojawienie w jednym organizmie dwóch lub więcej linii komórkowych o różnym kariotypie wiąże się z błędem podczas segregacji chromosomów [64]. Nierozdzielenie się chromosomów powstaje w wyniku nieprawidłowej segregacji chromosomów lub chromatyd siostrzanych podczas podziałów komórkowych mejotycznych lub mitotycznych [14, 41, 59]. Kariotyp mozaikowy zawierający linię komórkową z aneuploidią oraz prawidłową linię komórkową powstaje wówczas, gdy błędy segregacji następują w okresie postzygotycznym. Mogą one zachodzić zarówno gdy zygota jest prawidłowa, jak też w przypadku zygoty z patologią, gdy w wyniku mechanizmów naprawczych następuje zmiana kariotypu w komórkach potomnych. Szczególną sytuację nierozdzielenia się chromosomów stanowią aberracje strukturalne chromosomów występujące rodzinnie, takie jak np. translokacje chromosomowe, inwersje i inne [5, 19, 50]. Klasycznym przykładem mozaikowości chromosomowej u potomstwa z wadami rozwojowymi jest mozaikowa forma trisomii chromosomu 21, 13 czy 18 z linią komórkową prawidłową odpowiedzialną odpowiednio za zespół Downa, zespół Patau czy zespół Edwardsa [28, 34, 35, 36, 40, 74], które występują również w postaci bez mozaiki, czyli wskutek prostej trisomii danego chromosomu. Trisomia prosta innych chromosomów autosomowych prowadzi zazwyczaj do zmian letalnych, a jedynie forma mozaikowa warunkuje przeżycie, jak na przykład trisomie chromosomów 8, 9, 14, 15, 16 czy 22 [9, 34, 41, 57, 66, 71, 79].

Prosta monosomia autosomów zazwyczaj nie jest obserwowana u żywo urodzonego potomstwa i z uwagi na rodzaj wad rozwojowych ograniczających przeżywalność *in utero* stwierdza się taki kariotyp jedynie w płodach poronionych samoistnie lub w czasie diagnostyki prenatalnej pierwszego i drugiego trymestru ciąży. Występowanie natomiast monosomii autosomów w układzie mozaikowym z linią z kariotypem prawidłowym poprawia stan płodu *in utero*. Przykładem może być doniesienie o mozaikowości chromosomowej chromosomu 20 w kariotypie u dziecka z odmiennym rozwojem psychoruchowym oraz zmianami fenotypu morfologicznego [73]. W limfocytach krwi obwodowej obserwowano linię komórkową z trisomią chromosomu 20, linię z monosomią chromosomu 20 oraz linię prawidłową. Autorzy sugerują, że kariotyp taki mógł powstać przez nieprawidłowy podział komórkowy w okresie zarodkowym [73].

Stosunkowo często opisywana jest mozaikowość chromosomowa z linią komórkową z monosomią chromosomów płci u osób z fenotypem zespołu Turnera lub Klinefeltera i kariotypem mozaikowym obejmującym monosomię/disomię chromosomu X [20, 32]. Uważa się nawet, że wszystkie osoby z zespołem Turnera i rozpoznaną prostą monosomią chromosomu X, to niewykryta postać mozaikowej formy kariotypu występującej w małym odsetku badanej tkanki lub występującej w innych tkankach niedostępnych ocenie diagnostycznej. Należy dodać, że na formę zaburzeń klinicznych u kobiet z zespołem Turnera i kariotypem mozaikowym ma wpływ mozaikowość funkcjonalna wynikająca z losowej inaktywacji jednego chromosomu X.

Zapis kariotypu mozaikowego zgodnie z obowiązującą nomenklaturą cytogenetyczną [38] uwzględnia wszystkie klony komórkowe (nieprawidłowe ze zmianami liczbowymi i strukturalnymi chromosomów oraz prawidłowe) z podaniem w nawiasach kwadratowych liczby zanotowanych komórek w poszczególnych klonach komórkowych, np. kariotyp mozaikowy w z. Turnera: mos 45,X[40]/46,XX[60].

Jedną z przyczyn zaburzeń rozdziału chromosomów jest nieprawidłowa funkcja centromeru znajdującego się w tzw. przewężeniu pierwotnym chromosomu. Centromer jest zaangażowany w wiele etapów cyklu podziałowego komórki i wpływa na dynamikę jego przebiegu. Odpowiada między innymi za zdolność połączenia się chromatyd siostrzanych, proces wiązania się mikrotubul wrzeciona kariokinetycznego, czy kontrolę przemieszczania się chromosomów podczas cyklu podziałowego [2, 40, 62].

Wykazano, że wystąpienie aneuploidii w części komórek u osób w podeszłym wieku może być związane z mechanizmem skracania się telomerów [24].

### Opóźnienie w stadium anafazy

Opóźnienie w przemieszczaniu się chromosomu ku biegunom komórki w stadium anafazy cyklu podziałowego komórki może prowadzić do jego utraty w kariotypie komórki potomnej, co jest określane monosomią [16]. W przypadku gdy zygota jest prawidłowa, a utrata chromosomu zachodzi podczas późniejszych podziałów mitotycznych komórek podczas rozwoju, wówczas powstaje kariotyp mozaikowy z monosomią danego chromosomu w jednej linii komórkowej przy zachowanym prawidłowym kariotypie drugiej linii komórkowej. Przykładem może być często opisywany w zespole Turnera kariotyp mozaikowy 45,X/46,XX [32].

Najczęściej jednak mechanizm utraty jednego chromosomu zachodzi podczas naprawy stanu trisomicznego zygoty prowadząc do kariotypu mozaikowego, co umożliwia przeżycie. W rezultacie mozaikowość obejmuje linię komórkową z trisomią obecną w zygocie oraz linię prawidłową powstałą w wyniku opóźnienia w anafazie. Przykładem naprawy stanu trisomicznego zygoty mogą być linie komórkowe z prawidłowym kariotypem i linie z zachowaną trisomią chromosomu 8 i 9 opisanymi u dzieci z zespołem Rethore [41, 44,79].

Dodatkowym efektem częściowej naprawy stanu trisomicznego zygoty może być wytworzenie się w części komórek linii disomicznej, czyli prawidłowej pod względem liczby chromosomów, ale z chromosomami pochodzącymi od tego samego rodzica. Wówczas, gdy obydwa chromosomy z pary są odziedziczone tylko po jednym z rodziców, występują różnice w ekspresji genów, co jest określane efektem jednorodzicielskiej disomii – UPD (ang. *uniparental disomy*) [11, 45, 46, 47]. Geny zlokalizowane w locus podlegającym piętnu rodzicielskiemu (ang. *imprinting*) w niektórych chromosomach, odpowiedzialne za powstanie stanu UPD wykazują zróżnicowaną ekspresję zależnie od pochodzenia rodzicielskiego. Stan disomii jednorodzicielskiej może w dalszej kolejności komplikować obraz fenotypu prowadząc do dalszego zróżnicowania w układach mozaikowych w formie całkowitej, jak i częściowej UPD. W przypadku całkowitego UPD w komórce mogą się znajdować dwie identyczne kopie homologiczne chromosomów pochodzące od jednego z rodziców (izodisomia) lub dwa różne chromosomy niehomologiczne, również pochodzenia jednorodzicielskiego (heterodisomia), gdy powstała w wyniku naprawy linia disomiczna będzie dotyczyła chromosomów zawierających geny podlegające piętnowaniu rodzicielskiemu, np. 7 czy 15 [45, 47]. Jest to jeden z mechanizmów powstawania matczyngo UPD chromosomu 7 lub częściowej UPD krótkiego ramienia chromosomu 11p u osób z fenotypem zespołu Silvera-Russella albo ojcowskiego pochodzenia obydwu chromosomów 15 w zespole Angelmanna czy matczyngo pochodzenia obydwu chromosomów 15 w zespole Pradera-Williego [6, 21, 22, 23]. Opisano osobę z kariotypem mozaikowym obejmującym jedną linię komórkową 47,XX,+15 oraz drugą prawidłową 46,XX [57]. Analiza molekularna wykazała matczyną uniparentalną heterodisomię chromosomu 15 w linii komórkowej 46,XX. Taki kariotyp powstał na skutek częściowej naprawy stanu trisomicznego zygoty. Prawdopodobnie w linii komórkowej z UPD znajdowały się dwa chromosomy 15 pochodzenia matczyngo, a w linii komórkowej z dodatkowym chromosomem 15 (47,XX,+15) dwa chromosomy matczyne i jeden ojcowski, który w następstwie dalszych procesów naprawczych został usunięty z części komórek [57].

Opisano mozaikowość łożyska jako efekt naprawy stanu trisomicznego zygoty [40]. Mozaikowość chromosomowa ograniczona do łożyska powstała poprzez wyodrębnienie prawidłowej linii komórkowej z trisomicznego trofoblastu. W tym przypadku płód miał kariotyp prawidłowy pomimo mozaikowości łożyska. Opóźnienie w stadium anafazy cyklu podziałowego w komórkach na dalszym etapie rozwojowym spowodowałoby także powstanie kariotypu mozaikowego u płodu [40]. Należy brać pod uwagę w tym procesie również zaburzenia funkcji centromeru, jakie opisano wcześniej.

### Duplikacja chromosomowa postzygotyczna

Duplikacja chromosomów postzygotyczna może zachodzić we wczesnym etapie cyklu rozwojowego zarodka prowadząc do powstania jego kariotypu mozaikowego. Powstawanie duplikacji chromosomowej związane jest zazwyczaj z naprawą stanu monosomicznego, obecnego wcześniej w zygocie poprzez między innymi mechanizm rekombinacji somatycznej. Mechanizm ten [33] także może prowadzić do stanu disomii jednorodzielskiej w przypadku, kiedy podwojeniu ulegnie chromosom zawierający geny z piętnem rodzicielskim. W tych badaniach za pomocą badań molekularnych stwierdzono kariotyp mozaikowy u dziewczynki z zespołem Pradera-Willego, który obejmował prawidłową linię komórkową z heterologicznymi chromosomami pary 15, utworzoną z chromosomu pochodzenia ojcowskiego i pochodzenia matczynego oraz linię komórkową z obydwoma chromosomami 15 tylko pochodzenia matczynego, co warunkowało wystąpienie fenotypu zespołu Pradera-Willego. Duplikacja chromosomów może mieć miejsce w części dzielących się komórek potomnych powstałych także z prawidłowej zygoty. Taki mechanizm prowadzi do mozaikowości występowania linii prawidłowej oraz linii komórkowej z trisomią. Duplikacja chromosomów obejmująca tylko część komórek również prowadzi do mozaikowości, w której UPD może być czynnikiem odpowiedzialnym za patologię i zaburzenia rozwojowe. Analiza molekularna u dwudziestu sześciu pacjentów z mozaikową trisomią chromosomu 8 wykazała u trzynastu osób postzygotyczną duplikację chromosomu 8 odziedziczoną po matce, a u siedmiu – po ojcu [41]. Opisano także występowanie kariotypu mozaikowego, który obejmował linię komórkową prawidłową oraz linię z trisomią chromosomu 7 warunkujące wystąpienie fenotypu zespołu Silvera-Russella [58]. Dalsze badania molekularne wykazały linię komórkową z całkowitą isodisomią chromosomu 7 oraz linię komórkową z trisomią chromosomu 7 powstałą postzygotycznie. Autorzy sugerują, że duplikacja postzygotyczna jest stosunkowo częstym mechanizmem prowadzącym do kariotypu mozaikowego, nie tylko w przypadku trisomii chromosomu 7, ale prawdopodobnie i innych chromosomów [58].

#### Mozaikowość chromosomowa w zespołach z zaburzeniami naprawy DNA

Mozaikowość chromosomowa może przejawiać się tzw. niestabilnością chromosomową (tab. 2). Obserwowana jest w przebiegu genetycznych schorzeń monogenowych wynikających z mutacji genów odpowiedzialnych za naprawę nieprawidłowych połączeń i pęknięć struktury nici DNA, regulację proliferacji komórek lub apoptozę, takich jak: *NBS1*, *ATM* oraz geny *FANC*: (*A, B, C, D1, D2E, F, G, I, J, L, M, N*). Do zespołów tych należą między innymi z. Nijmegen, z. *Ataxia Telangiectasia*, anemia Fanconiego [10, 15, 63].

Efekty niestabilności są widoczne w postaci różnorodnych zmian strukturalnych chromosomów i/lub obecności dodatkowego chromosomu w kariotypie czy też jego utraty w różnym odsetku analizowanych komórek. W obrazie kariotypu obserwuje się występowanie różnych linii komórkowych, w tym linii zawierających grupę strukturalnych aberracji chromosomowych, np. translokacji chromosomowych wzajemnych, czy inwersji głównie dotyczących chromosomów 7 i 14, np.



t(7;14)(q35;q11), inv(7)(p13q35), t(14;14)(q11q32), inv(14)(q11q32), z punktami złamań, w regionach których znajdują się geny immunoglobulin czy geny receptorów komórek T [63]. W zależności od specyfiki danego zespołu obserwowane mogą być też komórki ze zwiększoną częstością różnego typu złamań chromosomowych lub chromatydowych, obecność fragmentów acentrycznych lub chromosomów dwucentromerowych oraz inne.

#### Mozaikowość chromosomowa z aneuploidią na skutek przedwczesnego oddzielenia się chromatyd

Szczególną formą mozaikowości chromosomowej w zaburzeniach rozwojowych jest występowanie aneuploidii różnych chromosomów w zespołach monogenowych na skutek mutacji w genach kodujących białka związane z oddzieleniem się chromatyd siostrzanych podczas cyklu komórkowego mitotycznego lub mejotycznego. Do takich genów zalicza się między innymi geny *BUB1B*, *NIPBL*, *SMC1L1*, *ESCO2* (tab. 2a i b). Produkty białkowe genów *NIPBL*, *SMC1L1*, *ESCO2* są odpowiedzialne za syntezę białek wchodzących w skład tzw. kompleksu kohezyny, spajającego chromatyd siostrzane podczas podziału komórki [63]. Na skutek mutacji tych genów dochodzi do powstawania zespołów: MVA (ang. *Mosaic Variegated Aneuploidy*), z. Cornelia de Lange czy z. Robertsza [18, 55, 60, 63]. Mutacje w tych genach powodują przedwczesną separację chromatyd siostrzanych i mogą prowadzić do aneuploidii. Mozaikowość z aneuploidią różnych chromosomów, głównie w formie trisomii, jest wiodącym objawem zespołu MVA. Znalazło to odzwierciedlenie nawet w samej nazwie zespołu [55, 63]. Jest to schorzenie przebiegające z zaburzeniami fenotypu morfologicznego oraz skłonnością do powstawania nowotworów.

Inny gen, *SYCP3* (ang. *Synaptonemal Complex Protein 3*) jest natomiast odpowiedzialny za stabilizację białka kohezyny [3]. Inaktywacja białka SYCP3 powoduje wzrost częstości nierozdzielania się chromosomów w czasie pierwszego podziału mejotycznego komórki i jego mutacje są obserwowane w rodzinach z poronieniami nawykowymi i niepłodnością [63].

#### Mozaikowość chromosomowa związana z zaburzoną funkcją telomerów wskutek niedoborów białek z grupy helikaz

Kolejną grupę schorzeń monogenowych z występowaniem mozaikowości chromosomowej stanowią zespoły powstające na skutek mutacji w genach kodujących białka enzymatyczne z grupy helikaz, takich jak: *RECQL2*, *FANCF*, genu helikazy *XPD* z grupy *DDX11/ChIR1* oraz innych [75, 80] (tab. 2).

Mutacje w tych genach mogą powodować skrócenie telomerów [76] i jest to mechanizm odpowiadający za obserwowaną niestabilność genomową w zespole Wernera, w zespołach z anemią aplastyczną, w z. Fanconiego oraz ostatnio opisanym zespole niestabilności tzw. *Warsaw breakage syndrome* [75]. W zespole Wernera przebiegającym z objawami przedwczesnego starzenia się, w fibroblastach skóry obserwowano różne translokacje chromosomowe zrównoważone w mozaice

TABELA 2a. Rodzaje genów, których mutacje prowadzą do zespołów z niestabilnością chromosomową

TABLE 2a. The genes responsible for chromosome instability syndromes

Rodzaj genu	Nazwa genu ang.	Nr OMIM	Nazwa schorzenia pol.	Nazwa schorzenia ang.	Nr OMIM
1. Geny kodujące białka naprawy DNA					
<i>NBN</i>	NBS1	602667	z. łamliwości Nijmegen Niedokrwistość aplastyczna wrodzona	Nijmegen breakage Syndrome aplastic anemia	251260 609135
<i>ATM</i>	<i>Ataxia-Telangiectasia</i> mutated Gene	607585	z. niezborności mózdkowej	<i>Ataxia-Telangiectasia</i>	607585
<i>FANCA</i>	Fanconi Anemia complementation Group A gene	607139	z. Fanconiego	Fanconi Anemia	227650
<i>FANCB</i>	Fanconi Anemia-associated polypeptide	300515			
<i>FANCC</i>	Fanconi Anemia, complementation Group C	227645			
<i>FANCD1</i>	Fanconi Anemia, complementation Group D1	605724			
<i>FANCD2</i>	Fanconi Anemia, complementation Group D2	227646			
<i>FANCE</i>	Fanconi Anemia, complementation Group E	600901			
<i>FANCF</i>	Fanconi Anemia, complementation Group F	603467			
<i>FANCG</i>	Fanconi Anemia, complementation Group G	602956			
<i>FANCI</i>	Fanci Gene	611360			
<i>FANCI</i>	Fancj Gene BRCA1-associated C-terminal helicase - 1	605882			
<i>FANCL</i>	Fanconi Anemia, complementation Group L	608111			
<i>FANCM</i>	Fanconi Anemia, complementation Group M	609644			
<i>FANCN</i>	Fanconi Anemia, complementation Group N	610832			

[68]. Początkowo wiązano to z obniżoną aktywnością telomerazy, natomiast obecnie wiadomo, że przyczyną zespołu są mutacje genu helikazy *RECQ*, która reguluje telomerazę [13]. Niestabilność chromosomowa w anemii Fanconiego przejawia się powstawaniem spontanicznie, zmian chromatynowych i chromosomowych w różnym odsetku komórek [63].

TABELA 2b. Rodzaje genów, których mutacje prowadzą do zespołów z niestabilnością chromosomową  
 TABLE 2b. The genes responsible for chromosome instability syndromes

Rodzaj genu	Nazwa genu ang.	Nr OMIM	Nazwa schorzenia pol.	Nazwa schorzenia ang.	Nr OMIM
2. Geny kodujące białka związane z rozdziałaniem się chromatyd					
<i>BUB1B</i>	Budding Uninhibited by benzimidazoles	602860	z. ze zmienną mozaiką chromosomową liczbową	Mosaic Variegated aneuploidy Syndrome	257300
<i>NIPBL</i>	Nipped-B-Like	608667	z. Comella de Lange	Comella de Lange syndrome	122470
<i>SMC1L1</i>	Structural Maintenance of chromosomes 1A	300040			
<i>ESCO2</i>	Establishment of Cohesion 1	609353	z. Robertisa	Roberts syndrome	268300
<i>SYCP3</i>	Synaptonemal Complex protein 3	604759	Nieplodność męska	Azoospermia due to Perturbation of Meiosis	270960
3. Geny kodujące białka regulujące długość telomerów					
<i>RECQL2</i>	RECQ Protein-Like 2	604611	z. Wernera	Werner Syndrome	277700
<i>FANCF</i>	Fancj Gene, BRCA1-associated C-terminal helicase-1	605882	z. Fanconiego	Fanconi Anemia	227650
<i>DDX11</i>	CHL1-Related Helicase gene 1	601150	z. łamliwości typu Warsaw	Warsaw breakage syndrome	
<i>TERC</i>	Telomerase RNA component Gene	602322	Niedokrwiistość plastyczna wrodzona idiopatyczna Dyskeratoza wrodzona dominująca Zwłóknienie płuc typu Hamman Rich	Aplastic Anemia Dyskeratosis congenita Idiopathic Pulmonary fibrosis (Hamman Rich)	609135 127550 178500
<i>TERT</i>	Telomerase Reverse Transcriptase Gene	187270	Niedokrwiistość aplastyczna wrodzona Dyskeratoza wrodzona dominująca Zwłóknienie płuc typu Hamman Rich	Aplastic Anemia Dyskeratosis congenita Idiopathic Pulmonary fibrosis (Hamman Rich)	609135 127550 178500
<i>IFNG</i>	Interferon Gamma	147570	Z. Cri du Chat Choroba wieńcowa	Cri du Chat syndrome Coronary artery disease	123450
<i>PRF1</i>	Perforin 1	170280	Niedokrwiistość plastyczna wrodzona Niedokrwiistość plastyczna wrodzona Rodzinna limfocytoza (FHL)/ z. hemofagocyтары	Aplastic Anemia Aplastic Anemia Hemophagocytic lymphohistocytosis	609135 603553
<i>SBDS</i>	Shwachman-Bodian-Diamond syndrome Gene	607444	Niedokrwiistość plastyczna wrodzona z. Shwachmana-Bodiana i Diamonda	Aplastic Anemia Shwachman-Bodian-Diamond syndrome	609135 260400

### Mozaikowość chromosomowa na skutek nieuprawnionej rekombinacji somatycznej

*Architektura genomu sprzyjająca rekombinacji somatycznej.* W obrębie architektury genomu mogą występować swoiste struktury DNA, które predysponują do złamań i nieuprawnionej rekombinacji. Do takich struktur należą segmentalne duplikacje – SD (ang. *segmental duplications*) lub LCR (*low copy repeats*), czyli homologiczne sekwencje o długości 10–300 kb. Segmentalne duplikacje predysponują do niesymetrycznego *crossing-over* pomiędzy nieallelicznymi kopiami sekwencji homologicznych chromosomu lub chromosomów – NAHR (ang. *Non-Allelic Homologous Recombination*) lub niehomologicznego łączenia się końców chromosomów – NHEJ (ang. *Non-Homologous End Joining*) prowadząc do powstania szeregu aberracji chromosomowych, jak na przykład: delecje, inwersje, duplikacje, chromosomy pierścieniowe, chromosomy markerowe, translokacje chromosomowe wzajemne czy tzw. *jumping translocation* [7, 17, 29, 31, 51, 52]. Występowanie sekwencji bogatych w powtórzenia AT lub innych niewiążących struktur DNA (non-B DNA) mogą predysponować do rearanzacji genomowych [52, 67]. Zaburzenia związane ze specyficzną architekturą genomu, powstałe postzygotycznie w komórkach somatycznych we wczesnych etapach rozwoju embrionalnego, mogą prowadzić do mozaikowości chromosomowej, czasami ze złożonymi zmianami strukturalnymi chromosomów [7, 51].

*Mozaikowość chromosomowa dynamiczna.* Struktura utworzonego *de novo*, nieprawidłowego chromosomu może w kolejnych podziałach komórkowych predysponować do jego ewolucji i tworzenia zmian chromosomowych w układach mozaikowych, tzw. mozaikowości dynamicznej [67]. Polega ona na występowaniu różnych przegrupowań strukturalnych tego samego chromosomu pojawiających się po kolejnych podziałach komórkowych. Powstają różne formy zmian strukturalnych i liczbowych tworząc mozaikowość chromosomową przechodzącą ewolucję w różnych tkankach i narządach [56, 67]. Typowym przykładem jest chromosom pierścieniowy i jego ewolucja podczas rozwoju dziecka zazwyczaj ze zmienionym fenotypem uzależnionym od rodzaju i wielkości chromosomu pierścieniowego, a także przebiegu ewolucji klonalnej kariotypu [39, 42, 67, 70, 72]. Uważa się, że chromosom pierścieniowy powstaje na skutek pęknięcia w obrębie dystalnych części dwóch ramion jednego chromosomu. Segmenty dystalne do złamań, pozbawione centromerów mogą być utracone podczas kolejnego cyklu komórkowego prowadząc do monosomii tych odcinków i efektu fenotypowego [26]. Został przedstawiony także mechanizm powstawania chromosomu pierścieniowego [67] polegający na fuzji dwóch telomerów chromosomu, tzn. telomeru ramienia krótkiego i ramienia długiego chromosomu, z zachowaniem sekwencji telomerowych i subtelomerowych. Z uwagi na niestabilność struktury chromosomu pierścieniowego może dochodzić dodatkowo do mikrodelecji lub mikroduplikacji segmentów chromosomu położonych dystalnie do części subtelomerowej. Wykazano [56] za pomocą badań molekularnych, iż chromosom pierścieniowy r(21) może powstawać podczas podziałów komórkowych w wyniku asymetrycznych złamań telomerów chromosomu izodicytrycznego, czy też chromosomu zaangażowanego w translokację robertsonowską. Innym mechaniz-

mem powstawania chromosomu pierścieniowego jest obecność krótkich homologicznych kopii w danym chromosomie, co poprzez niealleliczną, nieuprawnioną ich rekombinację (NAHR) również prowadzi do powstania chromosomu pierścieniowego z delecją i duplikacją w miejscu pęknięcia. Ten sam mechanizm tłumaczy powstanie chromosomu z przegrupowaniem typu inv(inwersja), dup(duplikacja), del(delecja) pomiędzy homologicznymi segmentami zlokalizowanymi w punkcie złamania prowadzącymi do powstania chromosomu dwucentromerowego. Asymetryczne złamanie chromosomu dwucentromerowego powoduje powstanie dwóch różnej wielkości chromosomów – jednego inv dup del oraz drugiego z delecją. Stan taki ulega stabilizacji poprzez złamanie się i ponowne połączenie telomerów. Kolejne podziały komórkowe powodują dalsze zaburzenie struktury chromosomu poprzez nieprawidłowe rozejście się centromerów do przeciwległych biegunów komórki skutkując powstaniem chromosomów różnej wielkości lub/i aneuploidią [25, 26, 42, 67, 72]. Chromosom pierścieniowy wchodząc w podziały komórkowe ulega zmianom wtórnym i w rezultacie obserwuje się różne przegrupowania w tym chromosomy wielocentromerowe i zmienność obrazu chromosomów decydujących o układzie mozaikowym poszczególnych linii komórkowych [26].

Innym przykładem mozaikowości dynamicznej jest obecność linii komórek z chromosomami markerowymi utworzonymi w procesie neocentromeryzacji, czyli tworzenia się tzw. neocentromerów – NMC (ang. *Neocentromere Marker Chromosome*). Przypominają one centromery, ale nie zawierają sekwencji DNA alfa-satelitarne. Neocentromery powstają na skutek zmian konformacji DNA, zmian kondensacji chromatyny, jak również poprzez inne mechanizmy epigenetyczne [2, 54, 62, 78]. Z uwagi na niestabilność neocentromeru powstają różne linie komórkowe w wyniku jego utraty lub dalszych przegrupowań [39, 54, 78].

*Rekombinacja somatyczna prowadząca do segmentowej jednorodzicielskiej disomii.* Do zaburzeń rozwojowych mogą prowadzić także kariotypy mozaikowe z linią komórkową zmienioną na skutek tzw. segmentowego UPD (ang. *Segmental Uniparental Disomy*). Polega ono na obecności nie całego, ale fragmentu chromosomu pochodzenia jednorodzicielskiego, podczas gdy pozostałe segmenty chromosomu z homologicznej pary wykazują pochodzenie od obydwójga rodziców. Mechanizm powstania segmentowego UPD związany jest z dodatkową nieuprawnioną rekombinacją somatyczną zachodzącą pomiędzy fragmentami chromosomów należących do tej samej pary chromosomów homologicznych, ale zawierającymi ojcowskie i matczyne geny [6, 45, 46, 47]. Rekombinacja, która zaszła tylko w części komórek albo gdy wytworzenie segmentowego UPD zostało przekazane komórkom potomnym tworzącym jedną z linii komórkowych organizmu prowadzi do powstania układu mozaikowego. Występowanie mozaikowości na skutek segmentowego UPD prawdopodobnie nie jest zjawiskiem tak rzadkim, jak poprzednio przypuszczano. Dotyczy szczególnie krótkiego ramienia chromosomu 11, czego dowodem są konkretne obserwacje kliniczne. Segmentową, ojcowską izodisomię, 11p15.5 w mozaice stwierdzono u osób z zespołem Beckwitha-Wiedemanna [12]. Opisano mozaikową matczyną izodisomię tego chromosomu jako przyczynę występowania zespołu Silvera-

Russella [6]. Po wykluczeniu innych zmian genetycznych w tym zespole potwierdzono analizą mikrosatelitów STR (ang. *Short Tandem Repeat*) występowanie linii komórkowej z isodisomią chromosomu 11 oraz linii komórek prawidłowych i przyjęto, że mozaikowość segmentowa 11p mogła być odpowiedzialna za ukształtowanie fenotypu zespołu Silvera-Russella. Pojedyncze opisy segmentowego, matczynego UPD proksymalnego regionu długiego ramienia chromosomu 15 dotyczą zespołu Pradera-Willego [61].

## PODSUMOWANIE

Mozaikowość chromosomowa jest odpowiedzialna za powstawanie szeregu zaburzeń rozwojowych u człowieka. Obserwowana jest w niepłodności, w niepowodzeniach ciąży (poronienia samoistne, ciąży obumarłe, wczesne zgony noworodków) oraz występuje w karyotypie u potomstwa z wadami rozwojowymi i/lub z odmiennym rozwojem umysłowym. Może też występować w wielu schorzeniach monogenowych manifestujących różne formy niestabilności chromosomowej.

Konsekwencje kliniczne występowania karyotypu mozaikowego zależą od rodzaju tkanki z daną aberracją chromosomową, rodzaju zmiany chromosomowej, rodzaju i zakresu przegrupowania genomowego danego chromosomu, udziału genów piętna rodzicielskiego w zmianach chromosomowych, liczby linii komórkowych ze zmienionym karyotypem w danej tkance oraz odsetka komórek z nieprawidłowym karyotypem i/lub disomią jednorodzielską występujących w danej tkance.

Za błędy w podziale komórkowym prowadzące do nierozdzielenia się chromosomów lub utraty chromosomu podczas segregacji w czasie cyklu podziałowego komórki mogą być odpowiedzialne zaburzenia funkcji centromeru, mutacje genów regulujących cykl podziałowy komórki, oddzielanie się chromatyd siostrzanych lub nieprawidłowa funkcja białek regulujących długość telomerów. Obecność krótkich sekwencji powtórzeń nukleotydowych tzw. LCR w indywidualnej architekturze genomu danej osoby sprzyja powstawaniu nieuprawnionej rekombinacji somatycznej i tworzeniu się przegrupowań chromosomowych, nierzadko z tendencją do dalszej ewolucji zmian skutkującej mozaikowością.

Mechanizmy powstawania mozaikowości chromosomowej są różnorodne i złożone. Znajomość mechanizmów powstawania mozaikowości chromosomowej pozwala znacznie poszerzyć zakres wiedzy na temat wpływu jej na rozwój, funkcjonowanie, patogenezę wielu zaburzeń rozwojowych u człowieka oraz może być przesłanką do poszukiwania sposobów ograniczenia jej skutków.

## LITERATURA

- [1] AL AWADI SA, NAGUIB KK, BASTAKI L, GOUDA S, MOHAMMED FM, ABULHASAN SJ, AL-ATEGGI WA, KRISHNA MURTHY DS. Down Syndrome in Kuwait: Recurrent Familial Trisomy 21 in Siblings. *Med Principles Pract* 1999; 5: 131–137.
- [2] ALONSO A, HASSON D, CHEUNG F, WARBURTON PE. A paucity of heterochromatin at functional human neocentromeres. *Epigenetics Chromatin* 2010; 3: 6.

- [3] BOLOR H, MORIT T, NISHIYAMA S, ITO Y, HOSOBATA E, INAGAKI H, KOGO H, OHYE T, TSUTSUMI M, KATO T, TONG M, NISHIZAWA H, PRYOR-KOISHI K, KITAOKA E, SAWADA T, NISHIYAMA Y, UDAGAWA Y, KURAHASHI H. Mutations of the *SYCP3* gene in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Hum Genet* 2009; **84**: 14–20.
- [4] BRUYERE H, RUPPS R, KUCHINKA BD, FRIEDMAN JM, ROBINSON WP. Recurrent trisomy 21 in a couple with a child presenting trisomy 21 mosaicism and maternal uniparental disomy for chromosome 21 in the euploid cell line. *Am J Med Genet* 2000; **94**: 35–41.
- [5] BRUYERE H, WILSON RD, LANGLOIS S. Risk of mosaicism and uniparental disomy associated with the prenatal diagnosis of a non-homologous robertsonian translocation carrier. *Fetal Diagn Ther* 2004; **19**: 399–403.
- [6] BULLAMN H, LEVER M, ROBINSON DO, MACKAY DJ, HOLDER SE, WAKELING EL. Mosaic maternal uniparental disomy of chromosome 11 in a patient with Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2008; **45**: 396–399.
- [7] CHABCHOUB E, RODRIGUEZ L, GALAN E. Molecular characterization of a mosaicism with a complex chromosome rearrangement: evidence for coincident chromosome healing by telomere capture and neotelomere formation. *J Med Genet* 2007; **44**: 250–256.
- [8] CHEUNG SW, SHAW CA, SCOTT DA, PATELA, SAHOO T, BACINO CA, PURSLEY A, LI J, ERICKSON R, GROPMAN AL, MILLER DT, SEASHORE MR, SUMMERS AM, STANKIEWICZ P, CHI-NAULT AC, LUPSKI JR, BEAUDET AL, SUTTON VR. Microarray-Based CGH detects chromosomal mosaicism not revealed by conventional cytogenetics. *Am J Med Genet* 2007; **143A**: 1679–1686.
- [9] CHEUNG SW. Low-level mosaicism of trisomy 14: phenotypic and molecular characterization. *Am J Med Genet A* 2008; **146A**: 1395–1405.
- [10] CHRZANOWSKA KH. Nijmegen Breakage Syndrome. 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/1116869-overview>.
- [11] CONLIN LK, THIELBD, BONNEMANN CG, MEDNE L, ERNST LM, ZACKAI EH, DEARDORFF MA, KRANTZ ID, HAKONARSON H, SPINNER NB. Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis. *Hum Mol Genet* 2010; **19**: 1263–1275.
- [12] COOPER WN, CURLEY R, MACDONALD F, MAHER ER. Mitotic recombination and uniparental disomy in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Genomics* 2007; **89**: 613–617.
- [13] CRABBE L, VERDUN RE, HAGGBLOM CI, KARLSEDER J. Defective telomere lagging strand synthesis in cells lacking WRN helicase activity. *Science* 2004; **306**: 1951–1953.
- [14] CUPISTI S, CONN CM, FRAGOULI E, WHALLEY K, MILLS JA, FAED MJ, DELHANTY JD. Sequential FISH analysis of oocytes and polar bodies reveals aneuploidy mechanisms. *Prenat Diagn* 2003; **23**: 663–668.
- [15] CZORNAK K, CHUGHATI S, CHRZANOWSKA KH. Mystery of DNA repair: the role of the MRN complex and ATM kinase in DNA damage repair. *J Appl Genet* 2008; **49**: 383–396.
- [16] DELHANTY JD. Mechanisms of aneuploidy induction in human oogenesis and early embryogenesis. *Cytogenet Genome Res* 2005; **111**: 237–244.
- [17] DEMPSEY MA, SCHWARTZ S, WAGGONER DJ. Mosaicism del(22)(q11.2q11.2)/dup(22)(q11.2q11.2) in a patient with features of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; **143A**: 1082–1086.
- [18] DORSETT D, KRANTZ ID. On the molecular etiology of Cornelia de Lange syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2009; **115**: 22–37.
- [19] DOUET-GUILBERT N, BRIS MJ, AMICE V, MARCHETTI C, DELOBEL B, AMICE J, BRAEKELEER MD, MOREL F. Interchromosomal effect in sperm of males with translocations: report of 6 cases and review of the literature. *Int J Androl* 2005; **28**: 372–379.
- [20] DUNLAP DB, AUBRY R, LOURO JM. The occurrence of the 45,X Turner's Syndrome in Sisters. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; **34**: 491–497.
- [21] EGGERMANN T, EGGERMANN K, SCHONHER N. Growth retardation versus overgrowth: Silver-Russell syndrome is genetically opposite to Beckwith-Wiedemann syndrome. *Trends Genet* 2008; **24**: 195–204.
- [22] EGGERMANN T, MEYER E, OBERMANN C, HEIL I, SCHULER H, RANKE MB, EGGERMANN K, WOLLMANN HA. Is maternal duplication of 11p15 associated with Silver-Russell syndrome? *J Med Genet* 2005; **42**: e26.
- [23] FLORI E, GIRODON E, SAMAMA B, BECMEUR F, VIVILLE B, GIRARD-LEMAIRE F, DORAY B, SCHLUTH C, MARCELLIN L, BOEHM N, GOSENS M, PINGAULT V. Trisomy 7 mosaicism, maternal uniparental heterodisomy 7 and Hirschsprung's disease in a child with Silver-Russell syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005; **13**: 1013–1018.

- [24] GHOSH S, FEINGOLD E, CHAKRABORTY S, DEY SK. Telomere length is associated with types of chromosome 21 nondisjunction: a new insight into the maternal age effect on Down syndrome birth. *Hum Genet* 2010; **127**: 403–409.
- [25] GISSELISSON D. Ring chromosomes: vicious circles at the end and beginning of life. 2001. <http://atlasgeneticsoncology.org/Deep/RingChromosID20030.html>
- [26] GLASS IA, RAUEN KA, CHEN E, PARKES J, ALBERSTON DG, PINKEL D, COTTER PD. Ring chromosome 15: characterization by array CGH. *Hum Genet* 2006; **118**: 611–617.
- [27] GRATI FR, GRIMI B, FRASCOLI G, DI MECO AM, LIUTI R, MILANI S, TROTTA A, DULCETTI F, GROSSO E, MIOZZO M, MAGGI F, SIMONI G. Confirmation of mosaicism and uniparental disomy in amniocytes, after detection of mosaic chromosome abnormalities in chorionic villi. *Eur J Hum Genet* 2006; **14**: 282–288.
- [28] GRIFFITH CB, VANCE GH, WEAVER DD. Phenotypic variability in trisomy 13 mosaicism: two new patients and literature review. *Am J Med Genet A* 2009; **149A**: 1346–1358.
- [29] GU W, ZHANG F, LUPSKI JR. Mechanisms for human genomic rearrangements. *PathoGenetics* 2008; **1**: 4.
- [30] HAHNEMANN JM, NIR M, FRIBERG M, ENGEL U, BUGGE M. Trisomy 10 mosaicism and maternal uniparental disomy 10 in a liveborn infant with severe congenital malformations. *Am J Med Genet A* 2005; **138A**: 150–154.
- [31] HALDER A, JAIN M, KABRA M, GUPTA N. Mosaic 22q11.2 microdeletion syndrome: diagnosis and clinical manifestations of two cases. *Mol Cytogenet* 2008; **1**: 18.
- [32] HOMER L, MARTELOT MTL, MOREL F, AMICE V, KERLAN V, COLLET M, DE BRAEKELLER M. 45,X/46,XX mosaicism below 30% of aneuploidy: clinical implications in adult women from a reproductive medicine unit. *Eur J Endocrinol* 2010; **162**: 617–623.
- [33] HORSTHEMKE B, NAZLICAN H, HUSING J, KLEIN-HITPASS L, CLAUSSEN U, MICHEL S, LICH C, GILLESSEN-KAESBACH G, BUITING K. Somatic mosaicism for maternal uniparental disomy 15 in a girl with Prader-Willi syndrome: confirmation by cell cloning and identification of candidate downstream genes. *Hum Mol Genet* 2003; **12**: 2723–2732.
- [34] HOUGE G, LYBAEK H, GULATI S. Mosaicism for combined tetrasomy of chromosomes 8 and 18 in a dysmorphic child: a result of failed tetraploidy correction? *BMC Med Genet* 2009; **10**: 42.
- [35] HULTEN MA, PATEL S, JONASSON J, IWARSSON E. On the origin of the maternal age effect in trisomy 21 Down syndrome: the Oocyte Mosaicism Selection model. *Reproduction* 2010; **139**: 1–9.
- [36] HULTEN MA, PATEL SD, TANKIMANOVA M, WESTGREN M, PAPADIGIANNAKIS N, JONSSON AM, IWARSSON E. On the origin of trisomy 21 Down Syndrome. *Mol Cytogen* 2008; **1**: 21.
- [37] IOUROVIY, VORSANOVA SG, YUROV YB. Chromosomal mosaicism goes global. *Mol Cytogen* 2008; **1**: 26.
- [38] ISCN (2009): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, L.G. Shaffer, M.L. Slovak, L.J. Campbell (eds); S. Karger, Basel 2009.
- [39] JENA UNIVERSITY. Institute of Human Genetics and Anthropology. [www.med.uni-jena.de/fish/sSMC/formneo.htm](http://www.med.uni-jena.de/fish/sSMC/formneo.htm)
- [40] KALOUSEK DK. Pathogenesis of chromosomal mosaicism and its effect on early human development. *Am J Med Genet* 2000; **91**: 39–45.
- [41] KARADIMA G, BUGGE M, NICOLAIDES P, VASSILOPOULLOS D, ABRAMOPOULLOS D, GRIGORIADOU M, AALBRECHT B, PASSARGE E, AANNEREN G, et al. Origin of nondisjunction in trisomy 8 and trisomy 8 mosaicism. *Eur J Hum Genet* 1998; **6**: 432–438.
- [42] KNIJNENBURG J, HARRINGEN A, HANSSON KB, LANKESTER A, SMIT MJ, BELFROID RD, BAKKER E, ROSENBERG C, TANKE HJ, SZUHAI K. Ring chromosome formation as a novel escape mechanism in patients with inverted duplication and terminal deletion. *Eur J Hum Genet* 2007; **15**: 548–555.
- [43] KOCHAŃSKI A. Mozaikowość w chorobach jednogenowych – implikacje kliniczne. *Przegl Pediatr* 2006; **36**: 291–294.
- [44] KOSAKI R, HANAI S, H KAKISHIMA, OKADA MA, HAYASHI S, TAKAHASHI T, KOSAKI K, OOKUYAMA T. Discrepancies in cytogenetic results between amniocytes and postnatally obtained blood: trisomy 9 mosaicism. *Congenit Anom* 2006; **46**: 115–117.
- [45] KOTZOT D. Complex and segmental uniparental disomy updated. *J Med Genet* 2008; **45**: 545–556.
- [46] KOTZOT D, ROTHLISBERGER B, RIEGEL M, SCHINZEL A. Maternal uniparental isodisomy 11q13-qter in a dysmorphic and mentally retarded female with partial trisomy mosaicism 11q-qter. *J Med Genet* 2001; **38**: 876–881.
- [47] KOTZOT D. Complex and segmental uniparental disomy (UPD): review and lessons from rare chromosomal complements. *J Med Genet* 2001; **38**: 497–507.



- [48] KOVALEVA NV. Nonmosaic balanced homologous translocations of major clinical significance: some may be mosaic. *Am J Med Genet A* 2007; **143A**: 2843–2850.
- [49] KOVALEVA NV. Germ-line transmission of trisomy 21: Data from 80 families suggest an implication of grandmaternal age and a high frequency of female-specific trisomy rescue. *Mol Cytogenet* 2010; **3**: 7.
- [50] KULHARYAAS, LOVELL CM, FLANNERY DB. Unusual mosaic karyotype resulting from adjacent 1 segregation of t(11;22): importance of performing skin fibroblast karyotype in patients with unexplained multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2002; **113**: 367–370.
- [51] KULIKOWSKI LD, CHRIST LA, NOGUERIA SI, BRUNONI D, SCHWARTZ S, MELARAGNO MI. Breakpoint mapping in a case of mosaicism with partial monosomy 9p23 pter and partial trisomy 1q41qter suggests neo-telomere formation in stabilizing the deleted chromosome. *Am J Med Genet A* 2006; **140**: 82–87.
- [52] LUPSKI JR, STANKIEWICZ P. (eds) Genomic Disorders. The Genomic Basis of Disease. Humana Press Inc. 2006.
- [53] MALMGREN H, SAHLEN S, INZUNZA J, AHO M, ROSENLUND B, FRIDSTROM M, HOVATTA O, AHLUND-RICHTER L, NORDENSKJOLD M, BLENNOW E. Single cell CGH analysis reveals a high degree of mosaicism in human embryos from patients with balanced structural aberrations. *Mol Hum Reprod* 2002; **8**: 502–510.
- [54] MARSHALL OJ, CHUEH AC, WONG LH, CHOO KH. Neocentromeres: new insights into centromere structure, disease development, and karyotype evolution. *Am J Hum Genet* 2008; **82**: 261–282.
- [55] MATSUURA S, ITO E, TAUCHI H, KOMATSU K, IKEUCHI T, KAJII T. Chromosomal Instability Syndrome of Total Premature Chromatid Separation with Mosaic Variegated Aneuploidy Is Defective in Mitotic-Spindle Checkpoint. *Am J Hum Genet* 2000; **67**: 483–486.
- [56] MCGINNISS MJ, KAZAZIAN HH, STETTEN G, PETERSEN MB, BOMAN H, ENGEL E, GREENBERG F, HERTZ JM, JOHNSON A, LACA Z, et al. Mechanisms of ring chromosome formation in 11 cases of human ring chromosome 21. *Am J Hum Genet* 1992; **50**: 15–28.
- [57] MILUNSKY JM, WYANDT HE, HUANG XL, KANG XZ, ELIAS ER, MILUNSKY A. Trisomy 15 mosaicism and uniparental disomy (UPD) in a liveborn infant. *Am J Med Genet* 1996; **61**: 269–273.
- [58] MIOZZO M, GRATI FR, BULFAMANTE G, ROSSELLA F, CRIBIU M, RADAELLI T, CASSANI B, PERSICO T, CETIN I, PARDI G, SIMONI G. Post-Zygotic Origin of Complete Maternal Chromosome 7 Isodisomy and Consequent Loss of Placental PEG1/MEST Expression. *Placenta* 2001; **22**: 813–821.
- [59] MITRA A, DADA R, KUMAR R, GUPTA NP, KUCHERIA K, GUPTA SK. Y chromosome microdeletions in azoospermic patients with Klinefelter's syndrome. *Asian J Androl* 2006; **8**: 81–88.
- [60] MUSIO A, SELICORNI A, FOCARELLI ML, GERVANISI C, MILANI D, RUSSO S, VEZZONI P, LARIZZA L. X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat Genet* 2006; **38**: 528–530.
- [61] NAZARENKO S, SAZHENOWA E, BAUMER A, SCHINZEL A. Segmental maternal heterodisomy of the proximal part of chromosome 15 in an infant with Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2004; **12**: 411–414.
- [62] OLSZEWSKA MJ. Struktura i ewolucja kompleksu centromer/kinetochor. *Post Biol Kom* 2004; **31**: 5–19.
- [63] OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. [www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim).
- [64] PASIŃSKA M, HAUS O, PASIŃSKI M, PRZYBYLSKI G. Zespoły związane z otyłością w aspekcie problemów perinatologicznych i położniczych. *Ped Pol* 2008; **83**: 496–502.
- [65] POIRIER K, ABRIOL J, SOUVILLE I, LAROCHE-RAYNAUD C, BELDJORD C, GILBERT B, CHELLEY J, BIENVENU T. Maternal mosaicism for mutations in the ARX gene in a family with X linked mental retardation. *Hum Genet* 2005; **118**: 45–48.
- [66] RIEUBLAND C, FRANCIS D, HOUBEN L, CORRIE S, BANKIER A, WHITE SM. Two cases of trisomy 16 mosaicism ascertained postnatally. *Am J Med Genet A* 2009; **149A**: 1523–1528.
- [67] ROSSI E, RIEGEL M, MESSA J, GIMELLI S, MARASCHIO P, CICCONE R, STROPPI M, RIVA P, PERROTTA CS, MATTINA T, MEMO L, BAUMERA, KUCINSKAS V, CASTELLAN C, SCHINZELA, ZUFFARDI O. Duplications in addition to terminal deletions are present in a proportion of ring chromosomes: clues to the mechanisms of formation. *J Med Genet* 2008; **45**: 147–154.
- [68] SALK D, AU K, HOEHN H, MARTIN GM. Cytogenetics of Werner's syndrome cultured skin fibroblasts: variegated translocation mosaicism. *Cytogenet Cell Genet* 1981; **30**: 92–107.
- [69] SCHIFF JB, LUNA M, EVANS MI, PATEL Z, BERRY PK, BAR-CHAMA N. Sex chromosome micromosaicism in infertile men with normal karyotypes. *Fertil Steril* 2006; **86**: 348.

- [70] SHCHELOCHKOV OA, COOPER ML, OU Z, PEACOCK S, YATSENKO SA, BROWN CW, FANG P, STANKIEWICZ P, CHEUNG SW. Mosaicism for r(X) and der(X)del(X)(p11.23)dup(X)(p11.21p11.22) provides insight into the possible mechanism of rearrangement. *Mol Cytogenet* 2008; **1**: 16.
- [71] SHINAWI M, SHAO L, JENG LJ, SHAW CA, PATELA, BACINO C, SUTTON VR, BELMONT J. Low-level mosaicism of trisomy 14: phenotypic and molecular characterization. *Am J Med Genet A* 2008; **146A**: 1395–1405.
- [72] SODRE CP, GUILHERME RS, MELONI VF, BRUNONI D, JULIANO Y, ANDRADE JA, BELANGERO SI, CHRISTOFOLINI DM, KULIKOWSKI LD, MELARAGNO MI. Ring chromosome instability evaluation in six patients with autosomal rings. *Genet Mol Res* 2010; **9**: 134–143.
- [73] STEFANOUE EG, CROCKER M, BOON A, STEWART H. Cryptic mosaicism for monosomy 20 identified in renal tract cells. *Clin Genet* 2006; **70**: 228–232.
- [74] TUCKER ME, GARRINGER HJ, WEAVER DD. Phenotypic spectrum of mosaic trisomy 18: two new patients, a literature review, and counseling issues. *Am J Med Genet A* 2007; **143**: 505–517.
- [75] VAN DER LELIJ P, CHRZANOWSKA KH, GODTHELP BC, ROOIMANS MA, OOSTRA AB, STUUM M, ZDZIENNICKA MZ, JOENJE H, de WINTER JP. Warsaw breakage syndrome, a cohesionpathy associated with mutations in the XPD helicase family member DDX11/ChlR1. *Am J Hum Genet* 2010; **86**: 262–266.
- [76] VASA-NICOTERA M, BROUILLETTE S, MANGIMP M, THOMPSON JR, BRAUND P, CLEMPTSON JR, MASON A, BODYCOTE CL, RALEIGH SM, LOUIS E, SAMANI NJ. Mapping of a major locus that determines telomere length in humans. *Am J Hum Genet* 2005; **76**: 147–151.
- [77] VORSANOVA SG, KOLOTIAD, IOUROV IY, MONAKHOV VV, KIRILLOVA EA, SOLOVIEV IV, YUROV YB. Evidence for high frequency of chromosomal mosaicism in spontaneous abortions revealed by interphase FISH analysis. *J Histochem Cytochem* 2005; **53**: 375–380.
- [78] WARBUTON PE. Chromosomal dynamics of human neocentromere formation. *Chromosome Res* 2004; **12**: 617–626.
- [79] WISNIEWSKA M, MAZUREK M. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *J Appl Genet* 2002; **43**: 115–118.
- [80] WU Y, SUHASINIAN, BROSH RM. Welcome the family of FANCI-like helicases to the block of genome stability maintenance proteins. *Cell Mol Life Sci* 2009; **66**: 1209–1222.
- [81] YUROV YB, IOUROVI Y, VORSANOVA SG, LIEHR T, KOLOTTIAD, KUTSEV SI, PELLESTOR F, BERESHEVA AK, DEMIDOVA IA, KRAVETS VS, MONAKHOV VV, SOLOVIEV IV. Aneuploidy and confined chromosomal mosaicism in the developing human brain. *PLOS* 2007; **2**: 558.
- [82] YUROV YB, VORSANOVA SG, IOUROV YI, DEMIDOVA IA, BERESHEVA AK, KRAVETS VS, MONAKHOV VV, KOLOTTI AD, VOINOVA-ULAS VY, GORBACHEVSKAYA NL. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. *J Med Genet* 2007; **44**: 521–525.

*Redaktor prowadzący – Maria Olszewska*

*Otrzymano: 27.05. 2010 r.*

*Przyjęto: 30.07. 2010 r.*

*Alina Teresa Midro, Zakład Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego  
15-089 Białystok, ul. Waszyngtona 13, skr. poczt. 22  
e-mail: midro@umwb.edu.pl, genetyka@umwb.edu.pl*