

ÉRTEKEZÉSEK
EMLÉKEZÉSEK

MÉHES KÁROLY

A CENTROMÉRASZÉTVÁLÁS
SORRENDJE



97

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST



ÉRTEKEZÉSEK
EMLÉKEZÉSEK

ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

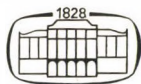
SZERKESZTI
TOLNAI MÁRTON

MÉHES KÁROLY

A CENTROMÉRASZÉTVÁLÁS
SORRENDJE

AKADÉMIAI SZÉKFOGLALÓ

1991. MÁRCIUS 12.



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

A kiadványsorozatban a Magyar Tudományos Akadémia 1982. évi CXLII. Közgyűlése időpontjától megválasztott rendes és levelező tagok székfoglalói — önálló kötetben — látnak napvilágot.

A sorozat indításáról az Akadémia főtitkárának 22/1/1982. számú állásfoglalása rendelkezett.

ISBN 963 05 6445 9

Kiadja az Akadémiai Kiadó, Budapest

© Méhes Károly, 1992

Minden jog fenntartva, beleértve a sokszorosítás, a nyilvános előadás, a rádió- és televízióadás, valamint a fordítás jogát, az egyes fejezeteket illetően is.

Printed in Hungary

TARTALOMJEGYZÉK

A centromérák különböző időben történő szétválása, a szeparáció sorrendje	9
A szétválási sorrend állandósága	13
Egyedi kromoszómák túl korai vagy túl késői szétválása és aneuploidiaja	14
A szétválási sorrend felborulása, mint a kromoszóma-instabilitás jele; esetleges kapcsolata a daganatképződéssel	18
A centromérák rendellenes szétválása, hasadása, felpuffadása különböző kórképekben	20
A szétválási sorrend tanulmányozásának perspektívái	23
Irodalom	25

A molekuláris genetika rohamos fejlődése révén több öröklődő betegség gén-szintű diagnosztikája a fejlettebb központokban már rutinmódszerré vált. Ugyanakkor lelassult a haladás a kromoszóma-rendellenességek kutatásában, pedig ezek az aberrációk okozzák a meddőségi panaszok 10%-át, a spontán vetélések csaknem felét és az értelmi fogyatékoság és a fejlődési rendellenességek jelentős hányadát. Az ezekhez vezető okok egy része ismert, de életünkből nem iktatható ki, mint pl. a vírusfertőzések, a háttérsugárzás vagy egyes vegyi hatások. Az okok további feltárása és felszámolása mellett jó lehetőséget adna a megelőzésre, ha ismernénk a kialakulás mechanizmusát, és abba beavatkozhatnánk.

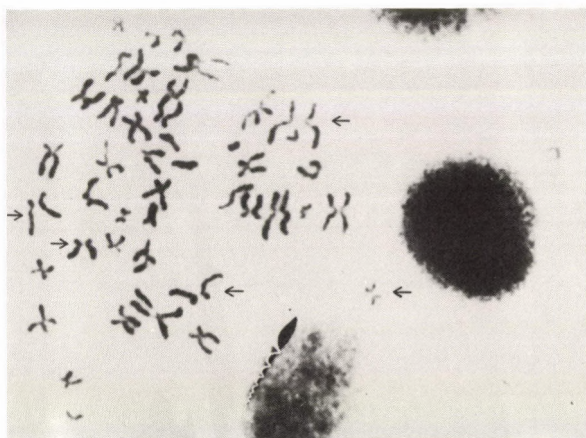
A számbeli kromoszóma-hibák (aneuploidiak) keletkezésének klasszikus módja a non-disjunctio. Erről akkor beszélünk, ha egy kromoszómapár tagjai a sejtosztódás során nem válnak szét, hanem együtt maradnak az egyik leánysejtben, miáltal ott az adott kromoszómából többlet, a másik utódsejtben viszont hiány jön létre. A non-disjunctióhoz vezető tényezők és jelenségek korábbi irodalmából itt csak a *szatellita-asszociációt* említjük meg. Ennek lényege az akrocentrikus kromoszómák

szatellitáinak összetapadása, amely a transzlokációhoz hasonlóan az „összetapadt” kromoszómák vándorlását megakadályozva okozhat számbeli rendellenességet. A kérdés részletezése nélkül itt csak azt említjük meg, hogy a hatvanas évek számos közlésével egyetértésben magunk is észleltünk összefüggést a triszómiák és a szatellita-asszociációk előfordulása között [30]. A Down-kórosok családjában megfigyelt korrelációt azonban nem tartjuk még elég egyértelműnek ahhoz, hogy ezt a genetikai tanácsadásban komolyan mérlegeljük, másrészt a jelenség elsősorban az akrocentrikusokat érinti, és így aligha játszhat szerepet az egyéb kromoszómák rendellenességeiben.

A jelen munkában részletesen foglalkozunk a kialakulási mechanizmus jórészt általunk feltárt új lehetőségével, a centromérák szétválási hibáival.

A CENTROMÉRÁK KÜLÖNBÖZŐ IDŐBEN TÖRTÉNŐ SZÉTVÁLÁSA, A SZEPARÁCIÓ SORRENDJE

A hatvanas évek végén figyeltünk fel arra, hogy a klinikai rutindiagnosztikában vizsgált emberi lymphocyta-tenyészetekben a metafázis végén az egyes kromoszómák centromerái nem egyszerre válnak szét (1. ábra). Feltűnőnek találtuk, hogy míg a C-metafázisban lévő kromoszómák zöme még intakt volt, a 17–18. és gyakran az akkori módszerekkel is könnyen azonosítható 2. pár egyik vagy mindkét tagjának kromatidái már egyértelműen szétváltak.



1. ábra. Normális karyotypusú leánygyermek lymphocyta-tenyészetéből származó sejtosztódás késői metafázis-stáduma. A nyíllal jelölt kromoszómák centromerái már teljesen vagy részben szétváltak

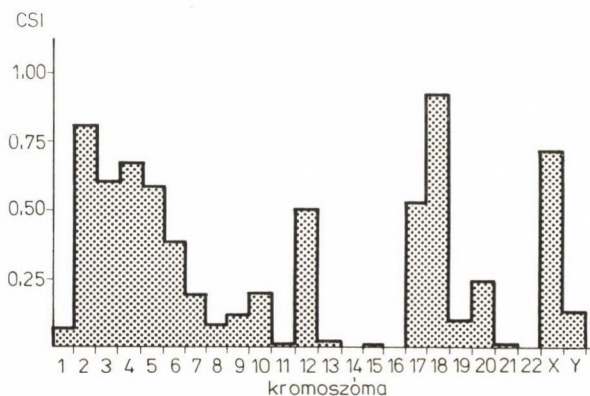
Ugyanakkor az akrocentrikusok kromatidái még akkor is együtt maradtak, amikor a többi kromoszómáé már messze eltávolodtak egymástól. Tíz-tíz egészséges, normális karyotypusú nő és férfi lymphocytá-tenyészetin tett megfigyeléseinket először 1973-ban nyújtottuk be közlésre, de rövid közleményünk végül is 1975-ben jelent meg [32]. Időközben tőlünk függetlenül egy férfi lymphocytá-preparátumából azonos következtetésre jutott Vig és Wodnicki is [61]. A centroméraszétválás sorrendjének megállapításához a következő években is ennek a két munkacsoportnak a munkái vezettek el [33, 53, 54]. Különösen fontosnak bizonyultak G-sávfestésű mitózisokon végzett elemzéseink [35]. Ilyen vizsgálat azóta sem történt, hiszen a sejtosztódások ezreit kell átnézni ahhoz, hogy olyan késői metafázist találjunk, amelyben megindult már a centromérák szétválása, de a sávminta alapján a kromoszómák még megbízhatóan azonosíthatók.

A sorrend meghatározását e nehézségen túl az értékelés szubjektivitása is nehezíti. A megítélés mindmáig két módszerrel történik:

1. A korai centroméraszétválás (*early centromere division* = ECD vagy *premature centromere division* = PCD) alapján elsősorban az idő előtti szeparációra való hajlam mutatható ki. Az értékelésben csak azokat a mitózisokat vesszük figyelembe, amelyekben csak 1, 2 vagy 3 kromoszóma vált szét. Szétválásnak azt te-

kintjük, ha a mikroszkópos vizsgálatkor a két testvérkromatida között semmilyen összeköttetést sem látunk. Nagyszámú mitózisban az egyes kromoszómákban észlelt szétválások számát elosztva a *random* eloszlást feltételezve várt értékkel, a kapott szám kifejezi az adott kromoszóma korai szeparációra való hajlamát [32].

2. Vig [54] módszerével az összes kromoszómának a szétválás mértékének megfelelő pontértéket adunk. 0 ponttal jellemezzük, ha a kromoszómán a szétválás jelei egyáltalán nem észlelhetők; 1 pontot kapnak azok a kromoszómák, amelyek testvérkromatidái egymástól eltávolodtak már, de közöttük még finom szálcás összeköttetés látható; 2 pontot adunk, ha



2. ábra. Normális karyotipusú férfi egyedi kromoszómáinak centroméra-szeparációs index- (CSI-) értékei. A magas oszlopok korai szétválásra utalnak

a kromatidák egymást teljesen elhagyták. Az ún. centroméra-szeparációs indexet (CSI) úgy számítjuk ki, hogy a legmagasabb pontszámot elért kromoszómapár értékével, mint egységgel elosztjuk a többiek pontszámát, és így megkapjuk azok relatív értékét és egyben „helyezését” is.

Mivel a kromoszómák a tárgylemezen nem teljesen azonos síkban kerülnek szét, a szétválás mértékének megítéléséhez mikroszkópos vizsgálatra, az adott kromoszóma biztonságos azonosításához viszont a mikrofotogram (karyotypus) értékelésére van szükség. A párhuzamos vizsgálatok nagyon idő- és munkaigényesek, de a módszer bizonyos szubjektivitásával így is számolni kell.

Az értékelési nehézségek ellenére különböző laboratóriumokban végzett, ismételt vizsgálatok alapján igazoltnak tekinthető, hogy az emberi lymphocyta-tenyészetek mitózisaiban a metafázis végén a különböző kromoszómák szétválása nem egyszerre kezdődik. Biztosra vehető, hogy a szeparációs sorrend élén a 18. és a 2. kromoszóma van, ezeket követi a 4–5., X, 12., 3. és 17. pár, késői szétváló az 1., 7., 8., 9., 11., 16. kromoszóma, míg a sort az akrocentrikusok zárják (2. ábra). Minél szélsőségebb egy kromoszóma helyzete, annál megbízhatóbban állapítható meg a „helyezése”, a rangsor közepén viszont fokozottan kell számolni a szubjektivitásból eredő bizonytalansággal.

A szétválási sorrend állandósága

Különböző élőlényekben a speciesre jellemző szekvenciát találtak [55, 56, 62, 63], az ember különböző szöveteiben nagymértékben hasonló szétválási sorrendet figyeltek meg. E téren elsősorban Bajnóczky vizsgálatai jelentősek, aki a lymphocyták mellett tenyésztett és „direkt” csontvelő-készítményekben [2], amnion-sejtekben [3] és chorion-preparátumokban [5] is azonos szekvenciát észlelt. Ezt eddigi ismereteink szerint sem a sejtosztódásra *in vitro* ható tényezők: a tenyésztés időtartama, a hőmérséklet, egyes ionok (kalcium, vanádium), a kolchicinkezelés és a hypotonizálás változtatása, sem *in vivo* faktorok: gyógyszerek, sugárhatás nem befolyásolja [35, 40, 62]. Nincs különbség a nemek között sem [32, 35].

A fajspecifitás és a nagyfokú állandóság alapján egyértelműnek látszott, hogy a szétválás sorrendjét genetikus tényezők szabályozzák. Ezt erősítették meg azok a beszámolók, amelyek egy-egy családban a normálistól eltérő szekvencia domináns öröklődését írták le [18, 31, 46, 57]. Magunk 10 család elemzésekor egy esetben egy egészséges apában és ugyancsak egészséges lányában észleltük az egyébként korán szétváló 12. kromoszóma feltűnően késői szeparálódását [36].

Mindezek alapján az emberi kromoszómák centroméráinak fajspecifikus, genetikusan de-

terminált, „normális” szétválási sorrendje igazoltnak tekinthető.

E helyen nem foglalkozhatunk a centromérák szubmikroszkopikus szerkezete, biokémiai tulajdonságai és a szeparáció folyamata és szabályozása közötti összefüggések részleteivel. Csak utalunk rá, hogy az eddigi kutatások nem tudtak kimutatni a szétválási sorrendet és annak esetenkénti megváltozását megmagyarázó okot az alfoid-DNS, a centromerikus proteinek vagy a kinetochor finomabb felépítésében [26]. Feltételezhető, hogy a variabilitást a microtubulusok funkciójának eltéréseiben kell keresni, de a kérdés még messzemenően nem tisztázott.

A továbbiakban a szétválási sorrend és egyes kóros állapotok kapcsolatának tárgyalására szorítkozunk.

Egyedi kromoszómák túl korai vagy túl késői szétválása és aneuploidiója

Jacobs és mtsai [27] már a karyotypizálás első éveiben felfigyeltek arra, hogy az egészséges emberekben „műtermékként” előforduló kromoszóma-többletek és hiányok gyakorisága az életkorral nő, és különösen a 80 évesek X kromoszómái ugyanazon személyben a monoszómiától a pentaszómiáig különféle változatokban jelenhetnek meg. Fritzgerald és mtsai [14] mutatták ki, hogy az idős egyéneknél a

korral előrehaladva egyre több idő előtt szétváló X található, és ez a jelenség vezet a gyakori X-aneuploidiához. Ezt a feltételezést többen megerősítették [12, 15, 19, 25], és bár Bajnóczky [1] az X kromoszómák viselkedésének életkorral való változását nem tudta egyértelműen igazolni, ma elfogadott nézet, hogy az idős emberek X-aneuploidiájához a túl korai szétválás legalábbis hozzájárul. Ez azonban nem magyarázza meg az aneuploidiák keletkezését általában, mert itt nem veleszületett számbeli kromoszómahibáról, hanem az idős korban az *in vitro* osztódási hibára való fokozódó hajlamról van szó.

A centroméra-szétválási sorrend megváltozásának szerepére a jellegzetes tüneteket okozó congenitalis aneuploidiák kialakulásában elsőként triszómiás gyermekeken és szüleiken végzett vizsgálataink utaltak [33]. Ebben a tanulmányban a 13- és 21-triszómiás gyermekekben és szüleikben a szokásos szétválási szekvenciát észleltük, de három 18-triszómiás újszülött közül kettőnek az anyjában a 18. kromoszómák feltűnően késői szétválását találtuk.

Ez a megfigyelés arra utalt, hogy a normális karyotipusú szülőben egy adott kromoszóma túl korai vagy túl késői, a „normális szekvenciának” nem megfelelő időben (*out-of-phase*) történő szétválásra való hajlama non-disjunkcióhoz és az utód aneuploidiájához vezethet [58].

Eredményeinket megerősítették Fitzgerald [13] és saját újabb vizsgálataink is [4], amelyekben Down-kóros gyermekek szüleinek egy részében a 21. kromoszóma túl korai szétválását is leírtuk. Igen meggyőző volt az az esetismertetés, amelyben egy asszony három egymás után született Down-kóros gyermekéről számoltak be [16]. Az anya karyotypusa a hagyományos értékelés szerint normális volt, de amikor a centromérák szétválását is figyelembe vették, kiderült, hogy a 21. centromérái, amelyek egyébként utolsóként szeparálódnak, az összes többi kromoszómát megelőzve váltak szét.

A tetszetős összefüggést világszerte méltányolták, de ezzel kapcsolatban két komoly bírálatot is hangoztattak:

1. A szétválási sorrend megállapításában túl sok a szubjektív elem. Ez valóban így van, de a sorrend két szélén álló 18., ill. 21. kromoszómapár értékelése megbízhatónak látszik; az ezekben könnyen kimutatható változás és az aneuploidia közötti összefüggés igazoltnak tekinthető. A további kutatásokhoz azonban feltétlenül metodikai áttörésre van szükség.

2. A túl korai vagy késői centroméraszétválás és a kromoszómahiba közötti kapcsolat csak az érintett családok egy részében igazolható. Újabb adataink ezt a kérdést tisztázni látszanak: a korábbi vizsgálatokban a szétválási sorrend meghatározása a leszámolt sejtek

átlagából történt. A közelmúltban három 18-triszómiás újszülött egy-egy szülőjében a sejteket egyedileg is értékelve azt találtuk, hogy az összes sejt átlagában normális szétválási sorrenden belül néhány mitózisban kifejezetten későn szeparálódó 18. kromoszóma is előfordult (1. táblázat). Ha ezt mozaicizmusnak fogjuk fel, és feltételezzük, hogy ilyen későn szeparálódó 18-asok az ivarsejtek egy részében is megjelennek, akkor a rendellenes szétválás következtében kialakuló non-disjunctio és triszómia a látszólag normális sorrendű családokban is elképzelhető [38, 39a].

Az osztódási hiba és a centromérák szétválási sorrendje közötti kapcsolatra utal az is, hogy egyes *strukturális rendellenességekben* is jelentkezhet túl korai vagy túl késői szeparálódás. Ezt először egy retinoblastomás kislány mitózisaiban észleltük, amelyekben a 13q14 deletiós kromoszóma „idő előtti” szeparáló-

1. táblázat

Centroméraszétválás 3 Edwards-szindrómás gyermek szüleiben

	I.		II.		III.	
	Anya	Apa	Anya	Apa	Anya	Apa
Vizsgált mitózis A 18. kromoszóma szétválási „helye- zése”	50	26	50	38	25	41
1-3.	39	22	45	29	17	31
4-10.	6	4	5	6	5	10
11. után	5	—	—	3	3	—

dása tűnt fel [37]. Az összefüggés eddigi legmeggyőzőbb példáját a közelmúltban közöltük: egy 3p; 19q transzlokációs apának és fetális hydropsban meghalt leány újszülöttjének az átrendeződés miatt rövidült 3. kromoszómája minden sejtben előbb vált szét, mint az intakt 3-as homológ [39]. A jelenséget nem tudjuk értelmezni, de nem tartjuk véletlennek.

*A szétválási sorrend felborulása,
mint a kromoszóma-instabilitás jele;
esetleges kapcsolata a daganatképződéssel*

Többen is megfigyelték, hogy egyes betegekben, akikben a kromoszóma-instabilitás jelei (törések, kis acentrikus fragmentumok, idő előtti kondenzáció stb.) mutatkoztak, egyidejűleg az adott kromoszómák váratlanul korai szétválása is előfordult [8, 48, 51]. Bár egyik idevágó tanulmány sem foglalkozott a kromoszómaszerelvény összes centromérájának szétválási sorrendjével, hanem csak egy-egy kromoszómapár szokatlanul korai szeparációjára figyelt fel, valószínűnek látszik, hogy a sorrend felborulása mutagén hatást tükröz. Bühler és mtsai [8] tetszetős sémát is szerkesztettek a kémiai, sugár- és vírusmutagének, a cytogenetikai jelenségek, valamint az immundefektusok és daganatok közötti kapcsolatrendszer ábrázolására. Ebben helyett kapott a centroméráknak a sorrendtől eltérő szétválása is.

Az eddigi vizsgálatok egyszerre több kromoszóma idő előtti szeparációját jelezték Burkitt-lymphomában és garatrákban [71], hólyag-karcinómában [7], továbbá akut myeloid leukaemiában [29]. Az egyik G-csoportbeli kis akrocentrikus izolált korai szeparációját írták le Philadelphia-negatív krónikus myeloid leukaemiában [59], Bajnóczky [2] azonban 10-10 Philadelphia-negatív és pozitív CML-es beteg tenyésztetlen csontvelősejtjeiben a 21–22. kromoszóma szokásos késői szétválását találta. Ugyanakkor más kromoszómák „helyezésében” változást észlelt; különösen szembeűnő volt a Philadelphia-negatív betegek 3. kromoszómáinak szokatlanul késői szeparációja.

Gebhart [20] emlő-, végbél- és petefészekrákos betegek primer tumorában és metasztatáisaiban különféle aneuploidiákat talált. Ezekből semmiféle törvényszerűséget sem tudott kiolvasni, de a többletben lévő, hiányzó vagy szerkezetileg átalakult kromoszómákban egyértelműen több korai centroméraszétválást észlelt.

A még nagyon hiányos és szórványos adatok tehát összefüggést látszanak igazolni a centroméraszétválás sorrendjének megváltozása és a daganatképződés között. Világosan kell azonban látni, hogy a centroméra-szeparáció, mint fénymikroszkóposan érzékelhető jelenség csak „végterméke” a centromerakinetocho-microtubulus struktúra és funkció

bonyolult szerveződésének [65], és csak az alapfolyamatok kutatása vezethet el az összefüggések részletes megismeréséhez.

A centromérák rendellenes szétválása, hasadása, felpuffadása különböző kórképekben

1973-ban Judge [28], majd 1974-ben Freeman és mtsai [17] végtag-rendellenességekkel, archasadékkal és más malformációkkal született csecsemők lymphocytá-tenyészteteiben az összes kromoszómát érintő centroméra-szétválást észleltek. További esetismertetések sorozata igazolta, hogy az ún. SC-phocomelia vagy pseudothalidomid-szindróma és az ezzel valószínűleg azonos, bár súlyosabb manifesztációjú Roberts-szindróma részjelensége a generalizált centromérahasadás, felpuffadás vagy korai szétválás [21, 23, 26, 43, 45, 50, 52, 70]. Hasonló cytogenetikai leletet találtak Baller-Gerold-szindrómában is, és ennek alapján felmerült, hogy ez a Roberts-szindróma variánsa [24]. Leírtak ugyan centroméra-érintettség nélküli Roberts-szindrómát [44] és klinikai tünetekkel nem járó általános centroméraszétválást is [68], vitatható továbbá, hogy a szóban forgó kórképek ugyanazon genetikai és klinikai entitásba sorolhatók-e [22], az összefüggést a legtöbben mégis annyira erősnek tartják, hogy a centromérahasadás vizsgálatát a veszélyeztetett családokban az autoszomális

recesszív öröklődésű károsodás praenatalis felismerésére is ajánlják [47, 49].

A kapcsolatot más oldalról megerősíti az is, hogy a tágabb értelemben vett Roberts-szindrómában a malignitásra való fokozott hajlamot is megfigyelték [42, 67]. Ez újabb empirikus adat a kromoszóma-instabilitás — fejlődési rendellenesség — malignitás összefüggésének megerősítésére.

A generalizált vagy legalábbis több kromoszómát érintő korai szétválás, felpuffadás jelenségét más kóros folyamatokban is leírták, így többek között Alzheimer-betegségben [6, 41], Dupuytren-kontraktúrában [69], fertilitási zavarban [18], achondroplasiában [10], spontán vetélésekben és tumorokban [65].

A fenti jelenségeket egy Roberts-szindrómás gyermekben, két Alzheimer-kóros betegben és egy habituálisan vetelő asszonyban magunk is észleltük. A részletek mellőzésével itt csak annak a következtetésünknek adunk hangot, hogy az ezekben az esetekben több vagy valamennyi kromoszómában észlelt centromérasasadás, -szétválás, esetenként hipokrómia morfológiailag sem azonos a centroméraszétválás sorrendjét megváltoztató, egyedi centromérákra lokalizálódó túl korai vagy késői szétválással. Utóbbi esetben a fénymikroszkópos kép végig normális, az adott centroméra szeparációja csak időben történik előbb vagy később, mint ahogy azt a „normális szekvencia” megkívánná. Ezzel szemben Roberts-szindró-

mában és egyes tumorokban az időbeni eltérések mellett durva morfológiai változások is láthatók: a centromérák duzzadtak, esetleg „felfúvódtak”, „feloldódtak”, C-sávozásakor túlzottan vagy éppen elégtelenül festődnek, a testvérkromatidák a centroméránál eltávolodnak egymástól, de teloméráknál néha összeta-padva együttmaradnak.

Mint már említettük, az egyedi kromoszómáknak a sorrendből „kilógó” (*out-of-phase*) centroméraszétválásáról csak részletelképzeléseink vannak. A rendellenes centroméraszeperáció egyszerre több kromoszómában való megjelenésében jelentősnek tartjuk a Chamla és mtsai [9, 10] által leírt C-anafázis jelenségét. Eszerint a kolchicinnel végzett mitózisgátlás egyes embereknél és bizonyos kóros sejtekben nem a metafázisban, hanem később, a korai anafázisban állítja le a sejtosztódást. Ekkor a kromatidák már egységesen elhagyták egymást, de még egymás közelében találhatóak. A jelenség oka valószínűleg a sejtek kolchicinnel szembeni rezisztenciája a membrán csökkent permeabilitása miatt [11]. A C-anafázis kolchicin-függőségére utal az a tény, hogy nem kolchicinezett, vagy más mitózisgátlóval kezelt sejtenyészetben még nem észlelték. Ezt ismételt vetélések miatt vizsgált nőbetegeink esetében magunk is megerősíthettük. Ugyanakkor, amint ezt már hangsúlyoztuk, a centroméraszétválás sorrendjét a mitózisgátlás nem befolyásolja.

Mindezek alapján, egyes irodalmi nézetekkel ellentétben, a két jelenséget cytogenetikai és klinikai szempontból élesen elkülönítjük, és külön-külön értékelését javasoljuk.

*A szétválási sorrend tanulmányozásának
perspektívái*

A „normális szekvencia” kimutatása ösztönzőleg hatott a centroméraszerkezet és -működés és ezen keresztül a sejtosztódás egészének kutatására. Ennek egyik irányzata a multicentrikus kromoszómák elemzése, amelytől az eddigi értékes részeredményekén túl még további új adatok várhatók [60, 63, 64, 66].

Különösen fontosnak látszik a szétválási sorrendet meghatározó genetikai szabályozás, és ezzel kapcsolatban a sorrend megváltozását előidéző mutációk természetének megismerése. Ez elvben lehetővé tenné a folyamatokba való beavatkozást vagy még inkább a károsan ható tényezők kerülését, semlegesítését és ezzel pl. az aneuploidiák megelőzését.

A klinikai gyakorlat számára közelebbi, reális célnak tartjuk a szétválási sorrend rendelle-
nességei és a fenotípus kóros elváltozásai, ill. variánsai közötti összefüggés pontos dokumentálását. Ennek határfokát mindkét oldalról növelni lehet: a szétválás értékelésére ki kellene dolgozni egy, a jelenleginél kevésbé szubjektív, nemzetközileg egységes módszert,

de törekedni kellene a fenotípus részletesebb, objektív leírására is. Utóbbihoz a finom testi elváltozások (dysmorfiák, informatív morfo-genetikai variánsok) általunk ismételten propagált gondos regisztrálása is hozzájárulhat [34]. Az orvosi gyakorlatban ez úgy valósulhat meg, hogy adott esetekben a lehető legrészlete-sebb klinikai kivizsgálást kiegészítjük a centromérák szétválási sorrendjének megállapításá-val. Nagyon valószínű, hogy az aprólékos adatgyűjtés — akár a jelenlegi metodikákkal is — olyan összefüggéseket tud feltárni vagy megerősíteni, amelyeket a genetikai tanács-adásban már a közeljövőben is figyelembe ve-hetünk. Így például az Edwards-szindróma is-métlődési kockázatának meghatározásában már most rizikónövelő faktornak tartjuk, ha az egyik szülő 18. kromoszómáiban szokatla-nul késői centroméra-szeparációt találunk. Ez egy újabb terhességben járulékos indikáció a korionbiopsziás praenatalis diagnosztikához.

A centroméraszétválás sorrendjének vizsgálata az alap kutatás és az orvosi gyakorlat szá-mára is jelentős lehet, de ez a modern — rész-ben már molekuláris — cytogenetikának csak egy kicsiny, kevésbé ismert területe. Művelése azonban nem csak hasznos lehet, hanem arra is példa, hogy egy új szempontok szerint érté-kelt hagyományos eljárásnak, jelen esetben a „közönséges” kromoszómavizsgálatnak a ro-hamosan fejlődő molekuláris biológia korá-ban is jelentősége és értelme lehet.

IRODALOM

1. BAJNÓCZKY K. (1985): Centromere separation sequence in aged women and men. *Acta Biol Hung* **36**: 313–318.
2. BAJNÓCZKY K. (1986): Sequence of centromere division in bone marrow cells of patients with chronic myelocytic leukaemia. *Cancer Genet Cytogenet* **21**: 31–33.
3. BAJNÓCZKY K, BÜHLER EM. (1983): Sequence of centromere separation in cultured human amniotic cells. *Acta Biol Hung* **34**: 107–110.
4. BAJNÓCZKY K, MÉHES K. (1988): Parental centromere separation sequence and aneuploidy in the offspring. *Hum Genet* **78**: 286–288.
5. BAJNÓCZKY K, MÉHES K. (1989): Centromere separation sequence in human chorionic cells. *Acta Biol Hung* **40**: 401–406.
6. BERGENER M, JUNGKLASS FK. (1970): Genetische Befunde bei Morbus Alzheimer und seniler Demenz. *Gerontol Clin* **12**: 71–75.
7. BERROZPE G, CABALLIN MR, MIRÓ R, EGOZCUE J. (1990): Centromere splitting in bladder cancer. *Hum Genet* **85**: 184–186.
8. BÜHLER EM, FESSLER R, BEUTLER C, GARGANO G. (1987): Incidental finding of double minutes (DM), single minutes (SM), homogeneously staining regions (HSR), premature chromosome condensation (PCC), and premature centromere division (PCD)? *Ann Génét (Paris)* **30**: 75–79.
9. CHAMLA Y. (1988): C-anaphase in lymphocyte cultures versus premature centromere division syndromes. *Hum Genet* **78**: 111–114.
10. CHAMLA Y, ROUMY M, LASSÉGUES M, BATTIN J. (1980): Altered sensitivity to colchicine and PHA in human cultured cells. *Hum Genet* **53**: 249–253.

11. CHAMLA Y, BEGUERET J. (1982): Colchicine resistance in human cell lines. Pleiotropic phenotype and decreased membrane permeability. *Hum Genet* **61**: 73–75.
12. FITZGERALD PH. (1975): A mechanism of X chromosome aneuploidy in lymphocytes of aging women. *Human-genetik* **28**: 153–158.
13. FITZGERALD PH. (1987): Premature centromere division and aneuploidy. In: VIG BK, SANDBERG AA (eds): *Aneuploidy*. Part A: *Incidence and Etiology*. AR Liss, New York, pp 249–264.
14. FITZGERALD PH, PICKERING AF, MERCER JM, MIETHKE PM (1975): Premature centromere division: A mechanism of non-disjunction causing X chromosome aneuploidy in somatic cells of man. *Ann Hum Genet (Lond)* **38**: 417–428.
15. FITZGERALD PH, McEWAN CM (1977): Total aneuploidy and age-related sex chromosome aneuploidy in cultured lymphocytes of normal men and women. *Hum Genet* **39**: 329–337.
16. FITZGERALD PH, ARCHER SA, MORRIS CM (1986): Evidence for the repeated primary non-disjunction of chromosome 21 as a result of premature centromere division (PCD). *Hum Genet* **72**: 58–62.
17. FREEMAN MVR, WILLIAMS DW, SCHIMKE RM, TEMTAMY SA, VACHIER E, GERMAN J (1974): The Roberts syndrome. *Clin Genet* **5**: 1–16.
18. GABARRON J, JIMENEZ A, GLOVER G (1986): Premature centromere division dominantly inherited in a subfertile family. *Cytogenet Cell Genet* **43**: 69–71.
19. GALLOWAY SM, BUCKTON KE (1978): Aneuploidy and aging: Chromosome studies on a random sample of the population using C-banding. *Cytogenet Cell Genet* **20**: 78–95.
20. GEBHART ERE (1989): Patterns of early centromere separation and aneuploidy in human carcinoma cells. In: RESNICK MA, VIG BK (eds): *Mechanisms of Chromosome Distribution and Aneuploidy*. AR Liss, New York, pp 129–135.

21. GERMAN J (1979): Roberts' syndrome. I. Cytological evidence for a disturbance in chromatid pairing. *Clin Genet* **16**: 441–447.
22. HERRMANN J, OPITZ JM (1977): The SC phocomelia and the Roberts syndrome: Nosologic aspects. *Eur J Pediatr* **125**: 117–134.
23. HOLMES-SIEDLE M, SERES-SANTAMARIA A, CROCKER M, HALL JG, CROUCHMAN M (1990): A sibship with Roberts/SC phocomelia syndrome. *Am J Med Genet* **37**: 18–22.
24. HUSON SM, RODGERS CS, HALL CM, WINTER RM (1990): The Baller-Gerold syndrome: phenotypic and cytogenetic overlap with Roberts syndrome. *J Med Genet* **27**: 371–375.
25. IZAKOVIČ V, VAHANČIK A (1984): Karyotyp lymfocytov obvodovej krvi a buniek kostnej drene u 80-ročných a starších osôb. *Vnitřni lékařství* **30**: 974–983.
26. JABS EW, TUCK-MULLER CM, CUSANO R, RATTNER JB (1989): Centromere separation and aneuploidy in human mitotic mutants: Roberts syndrome. In: RESNICK MA, VIG BK (eds): *Mechanisms of Chromosome Distribution and Aneuploidy*. AR Liss, New York, pp 111–118.
27. JACOBS PA, COURT BROWN WM, DOLL R (1961): Distribution of human chromosome counts in relation to age. *Nature* **191**: 1178–1180.
28. JUDGE C (1973): A sibship with the pseudothalidomide syndrome and an association with Rh incompatibility. *Med J Austr* **2**: 280–281.
29. LITTLEFIELD LG, JOINER EE, SAYER AM (1985): Premature separation of centromeres in marrow chromosomes from an untreated patient with acute myelogenous leukaemia. *Cancer Genet Cytogenet* **16**: 109–116.
30. LUCHSINGER U, BÜHLER E, MÉHES K, STALDER G (1969): Satellitenassoziationen bei autosomalen und gonosomalen Chromosomenanomalien und bei Hypothyreosen. *Humangenetik* **8**: 53–61.
31. MADAN K, LINDHOUT D, PALAN A (1987): Premature centromere division (PCD): a dominantly inherited cytogenetic anomaly. *Hum Genet* **77**: 193–196.

32. MÉHES K (1975): Nonrandom anaphase segregation of mitotic chromosomes. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* **24**: 175.
33. MÉHES K (1978): Non-random centromere division: A mechanism of non-disjunction causing aneuploidy? *Hum Hered* **28**: 255–260.
34. MÉHES K (1988): *Informative Morphogenetic Variants in the Newborn Infant*. Akadémiai Kiadó, Budapest, pp 1–228.
35. MÉHES K, BAJNÓCZKY K (1981): Non-random centromere division: Analysis of G-banded human chromosomes. *Acta Biol Acad Sci Hung* **32**: 55–59.
36. MÉHES K, BAJNÓCZKY K (1981): Early centromere division: analysis of G-banded human chromosomes and family investigations (abstract). *Clin Genet* **19**: 522.
37. MÉHES K, BAJNÓCZKY K (1982): Unusually early dividing chromosomes 13–15 in a child with retinoblastoma and 13q deletion. *Hum Genet* **61**: 78.
38. MÉHES K, KOSZTOLÁNYI GY (1990): A mozaicizmus mai értelmezéséről. *Orv Hetil* **131**: 1815–1819.
39. MÉHES K, KOSZTOLÁNYI G (1990): Premature centromere division of a translocation-carrier autosome. *Hum Genet* **85**: 379–380.
- 39.a MÉHES K, KOSZTOLÁNYI G (1992): A possible mosaic form of delayed centromere separation and aneuploidy. *Hum Genet* **88**: 477–478.
40. MILTENBURGER HG, SINGH JR, BARTH BM (1980): The effect of Cyclophosphamide and Isoniazid (INH) alone and in combination on the centromere separation sequence in Chinese hamster bone marrow cells. *Hum Genet* **54**: 93–96.
41. MOORHEAD PS, HEYMAN A (1983): Chromosome studies of patients with Alzheimer disease. *Am J Med Genet* **14**: 545–556.
42. PARRY DM, MULVIHILL JJ, TSAI S, KAISER-KUPFER MI, COWAN JM (1986): SC phocomelia syndrome, premature centromere separation, and congenital cranial nerve paralysis in two sisters, one with malignant melanoma. *Am J Med Genet* **24**: 653–672.

43. PETRINELLI P, ANTONELLI A, MARCUCCI L, DAL-LAPICCOLA B (1984): Premature centromere splitting in a presumptive mild form of Roberts syndrome. *Hum Genet* **66**: 96–99.
44. PFEIFFER RA, ZWERNER H (1982): Das Roberts-Syndrom. Bericht über eine Beobachtung (ohne Anomalie der Centromerregion). *Monatschr Kinderheilk* **130**: 296–298.
45. RÖMKE C, FROSTER-ISKENIUS U, HEYNE K, HÖHN W, HOF M, GRZEJSZCZYK G, RAUSKOLB R, REHDER H, SCHWINGER E (1987): Roberts syndrome and SC phocomelia. A single genetic entity. *Clin Genet* **31**: 170–177.
46. RUDD NL, TESHIMA IE, MARTIN RH, SISKEN JE, WEKSBERG R (1983): A dominantly inherited cytogenetic anomaly: A possible cell division mutant. *Hum Genet* **65**: 117–121.
47. STANLEY WS, PAI GS, HORGER EO, YONGSHAN Y, McNEAL KS (1988): Incidental detection of premature centromere separation in amniocytes associated with a mild form of Roberts syndrome. *Prenat Diagn* **8**: 565–569.
48. STOBETSKY V (1988): On the nature of three cytogenetic phenomena—delayed spiralization of metaphase chromosome portions, delayed disruption of telomeric links between chromosomes, and premature centromere division of the X-chromosome. *Citologia (Moscow)* **30**: 1270–1272.
49. TOMKINS D (1989): Premature centromere separation and the prenatal diagnosis of Roberts syndrome. *Prenat Diagn* **9**: 450–451.
50. TOMKINS DJ, SISKEN JE (1984): Abnormalities in the cell-division cycle in Roberts syndrome fibroblast: A cellular basis for the phenotypic characteristics? *Am J Hum Genet* **36**: 1332–1340.
51. UNTEREGGER G, HUSTINX TWJ, SCHERES JMJC (1987): Changes in the nuclear protein pattern in fibroblasts from a patient with premature centromere division (PCD). *Ann Univ Sarav Med Suppl* **7**: 331–334.

52. VERLOES A, HERENS C, VAN MALDERGEM L, RETZ MC, DODINVAL P (1989): Roberts-SC phocomelia syndrome with exencephaly. *Ann Génét (Paris)* **32**: 169-170.
53. VIG BK (1981): Centromere separation: Existence of sequences. *Experientia* **37**: 566-567.
54. VIG BK (1981): Sequences of centromere separation: Analysis of mitotic chromosomes in man. *Hum Genet* **57**: 247-252.
55. VIG BK (1981): Sequence of centromere separation: An analysis of mitotic chromosomes from long-term cultures of *Potorus* cells. *Cytogenet Cell Genet* **31**: 129-136.
56. VIG BK (1982): Sequence of centromere separation: Role of centromeric heterochromatin. *Genetics* **102**: 795-806.
57. VIG BK (1983): Sequence of centromere separation: Occurrence, possible significance, and control. *Cancer Genet Cytogenet* **8**: 249-274.
58. VIG BK (1984): Sequence of centromere separation, another mechanism for the origin of nondisjunction. *Hum Genet* **66**: 239-243.
59. VIG BK (1984): Out-of-phase separation of a G-group chromosome in a woman with chronic myelogenous leukaemia. *Cancer Genet Cytogenet* **12**: 167-169.
60. VIG BK (1987): Sequential centromere separation in multicentric chromosomes: Relationship to aneuploidy. In: VIG BK, SANDBERG AA (eds): *Aneuploidy, Part A, Incidence and Etiology*. AR Liss, New York, pp 265-272.
61. VIG BK, WODNICKI J (1974): Separation of sister centromere in some chromosomes from cultured human leukocytes. *J Hered* **65**: 149-152.
62. VIG BK, MILTENBURGER HG (1976): Sequence of centromere separation of mitotic chromosomes in Chinese hamster. *Chromosoma (Berl)* **55**: 75-80.
63. VIG BK, SWEARNGIN SE (1985): Sequence of centromere separation: Premature centromere separation in multicentric chromosomes. *Cytobios* **43**: 253-262.
64. VIG BK, BROCCOLI D (1988): Sequence of centromere separation: differential replication of pericentric hetero-

- matin in multicentric chromosomes. *Chromosoma (Berl)* **96**: 311–317.
65. VIG BK, STERNES KL, PAWELETZ N (1989): Centromere structure and function in neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* **43**: 151–178.
 66. VIG BK, SCHROETER D, PAWELETZ N (1990): Centromere separation. Early replication of repetitive DNA associated with inactive centromeres. *Cancer Genet Cytogenet* **50**: 57–65.
 67. WENGER SL, BLATT J, STEELE MW, LLOYD DA, BELLINGER M, PHEBUS CK, HORN M, JAFFE R (1988): Rhabdomyosarcoma in Roberts syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* **31**: 285–289.
 68. WERTELECKI W, LOGSDON P, DEV VG (1985): Multiple premature centromere separation in a patient without Roberts syndrome (abstract). *Am J Hum Genet* **35**: 160A.
 69. WURSTER-HILL DH, BROWN F, PARK JP, GIBSON SH (1988): Cytogenetic studies in Dupuytren contracture. *Am J Hum Genet* **43**: 285–292.
 70. ZERGOLLERN L, HITREC V (1982): Four siblings with Roberts' syndrome. *Clin Genet* **21**: 1–6.
 71. ZHANG S (1986): Centromere spreading and out-of-phase chromatid separation in Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* **23**: 211–217.

A kiadásért felelős
az Akadémiai Kiadó és Nyomda Vállalat igazgatója
A nyomdai munkálatokat
az Akadémiai Kiadó és Nyomda Vállalat végezte
Felelős vezető: Zöld Ferenc
Budapest, 1992
Nyomdai táskaszám: 21483
Felelős szerkesztő: Vecsenyiné Magyar Mária
Műszaki szerkesztő: Kiss Zsuzsa
Kiadványszám: 82
Megjelent: 1,6 (A/5) ív terjedelemben
HU ISSN 0236-6258



Ára: 110,- Ft áfával