

ACROCENTRIKUS ASSOCIATIÓK 21-TRISOMIASOK SZÜLEIBEN

Írta: BAKSAI ISTVÁN, VÁRADI ÉVA, HORVÁTH KLÁRA és PAPP ZOLTÁN
(Debreceni Orvostudományi Egyetem Női Klinikája, Debrecen)

BAKSAI, I.—VÁRADI, É.—HORVÁTH, K.—PAPP, Z.: *Acrocentric association patterns in parents of children with trisomy 21*. Association patterns of acrocentric chromosomes in 8256 metaphases, obtained from conventionally stained preparations in samples of parents of children with simple trisomy 21 and parents of normal children have been studied. Age-related variation is taken into account. The data are concerned with the frequency of association, frequency of different association types by the number and type of the associating chromosomes. A number of significant differences between the parental and control groups are established. These results confirm the postulated connection between satellite association and the etiology of Down syndrome. The data may also be useful for genetic counseling.

Key words: acrocentric association patterns, 21-trisomy.

Bevezetés

A human mitotikus metaphasisokban a chromosomák szétterülése nem véletlenszerű. A kérdés tanulmányozásával foglalkozó munkák két csoportra oszthatók. A kutatók egy része a chromosomák egymáshoz való viszonyát, míg mások a chromosomák elhelyezkedését vizsgálták a metaphasisokban.

A *chromosomák egymáshoz való viszonyával* foglalkozó közlemények arról számolnak be, hogy a homolog chromosomák általában közelebb fekszenek egymáshoz, mint azt a véletlenszerű eloszlás alapján várni lehetne (BARTON et al. 1963, GALPERIN 1968, 1969a, MERRINGTON és PENROSE 1964, SCHNEIDERMAN és SMITH 1962). Azt is megfigyelték, hogy az acrocentrikus D és C chromosomák hajlamosak rövid karjaikkal más acrocentrikus vagy akár metacentrikus chromosomán elhelyezkedő másodlagos befűződések irányába mutatni (COOKE 1971, FERGUSON-SMITH és HANDMAKER 1963, KOWARZYK et al. 1965, 1966, SHAW 1961).

A *chromosomák helyzetére vonatkozó megfigyelések* szerint az X és Y nemi chromosomák peripheriás (BARTON et al. 1964, MILLER et al. 1963), míg a D, G és E autosomák inkább centrálisabb elhelyezkedésűek (BARTON et al. 1965, MILLER et al. 1963). Feltételezik, hogy a metaphasisban látott elhelyezkedés az interphasiban levő helyzetnek közel megfelelő (COMINGS 1968).

A klinikai genetikában legnagyobb jelentőségű eddig a D és G chromosomák egymáshoz való viszonyának analízise volt (BACK és ZANG 1969, BRINK et al. 1962, COHEN és SHAW 1967, ENGMAN 1967, HANSSON 1970a, 1970b, REITALU 1964, ROSENKRANZ és FLECK 1969, ZANG és BACK 1968). Ennek több oka van.

E chromosomák alak és nagyságbeli tulajdonságaik révén a hagyományosan festett preparátumokban is könnyen felismerhetők. Nőkben a chromosomák hossza és elhelyezkedése minden tévedést kizár. Férfiakban az Y chromosoma G chromosomával történő összetévesztése okozhat zavart, gyakorlott vizsgáló számára azonban ez sem jelenthet problémát. Megfelelően értékelhető metafasisokban a homolog párok azonosítása sem jelent nehézséget.

Az acrocentrikus chromosomák gyakran láthatók speciális elrendeződésben. Amennyiben a kis karjukon elhelyezkedő satellitáik révén egymás felé tekintenek és a satellitáik közötti távolság rövidebb egy G chromosoma hosszú karjának hosszánál, *satellita associatióról* beszélünk (FERGUSON-SMITH és HANDMAKER 1961). Ezek az associatiók könnyen megfigyelhetők a metafasisokban (FORD és WOOLLAM 1967, NAKAGOME 1973, NANKIN et al. 1968, PATIL és LUBS 1971).

Az acrocentrikus chromosomák rövid karjain található satelliták és secundaer befűződések jelentőségét az associatiók kialakulásában viszonylag korán feltételezték (OHNO et al. 1961). Úgy gondolják, hogy a secundaer constrictiók által organizált nucleolusok játszanak szerepet a satellita associatiók létrehozásában (HENDERSON et al. 1972, JOHNSON és STREHLER 1972, NAKAGOME 1969, SCHMID és KRONE 1974). Mitotikus és meiotikus osztódó sejtekben persistáló nucleolusok non-disjunctiót, ezen keresztül pedig trisomiát, továbbá translocatiót, illetve mosaicismust eredményezhetnek (ABBO et al. 1966, HANSSON és MIKKELSEN 1974, MÉHES 1973, PAPP et al. 1974, 1975; ZELLWEGER et al. 1966). Mivel a satellita associatiók szerepet játszhatnak a chromosoma aberratiók kialakulásában, így ezek vizsgálata közelebb vihet ezek okainak jobb megértéséhez (CURTIS 1974, LUCHSINGER et al. 1969, SHAW et al. 1969, ZANG és BACK 1967).

E meg gondolásból számos szerző vizsgálta a satellita associatiók gyakoriságát Down syndromások szüleiben. Egyes szerzők az associatiók számát emelkedettnek találták (COOKE és CURTIS 1974, COTTON et al. 1973, MATTEI et al. 1974, SCHULER et al. 1970a, 1970b, TAJMIROVA és KLEIN 1971), míg mások ezt nem tudták alátámasztani (FROLAND és MIKKELSEN 1964, ROSENKRANZ és HOLZER 1972, TAYSI 1975).

Ezen irodalmi adatok ismeretében elhatároztuk, hogy tanulmányozzuk a satellita associatiók gyakoriságát 21-trisomiások szüleinek metafasisaiban, annak tisztázása céljából, hogy a módszer a trisomiás utódok százalékos kockázatának megítélésében a genetikai tanácsadás munkája során megnyugtató módon felhasználható-e.

Anyag és módszer

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Női Klinikájának Genetikai Laboratóriumában 1968 és 1972 között vizsgált és egyszerű 21-trisomiásnak bizonyult Down syndromás gyermekek szülei közül 38 nő és 32 férfi esetében, valamint hasonló életkorú egészséges felnőtt egyének közül, akiknek az eddig született gyermekeik egészségesek voltak, 16 esetben (8 férfi és 8 nő) analizáltuk a peripheriás vér lymphocyta kultúráinak metafasisait. Négy esetben a Down syndromás gyermekek preparátumait is feldolgoztuk.

A lymphocyta tenyésztés MOORHEAD és munkatársainak (1960) klasszikus leírása szerint történt. A blastos átalakulást a tápoldathoz juttatott phytohe-

magglutinin biztosította. 72 órás tenyésztés után a mitosis-gátlás 0,04%-os Colchicin oldattal, a hypotonizálás destillált vízzel, a fixálás ecetsav-methanol 1 : 3 arányú keverékével, a festés Giemsa-oldattal történt. Vizsgálatainkhoz az ilyen módon kezelt és tárgylemezre juttatott készítményeket használtuk fel.

Immerziós nagyítással csak olyan metaphasisokat vizsgáltunk, melyekben a chromosomák jól elkülöníthetők és értékelhetők voltak. Megszámoltuk a chromosomákat, és megkerestük az acrocentrikus autosomákat. Férfi mintákban az Y chromosomát morphologiai jegyei alapján (a hosszú karok hossza és párhuzamos helyzete; többnyire peripheriás elhelyezkedés; nincsenek satellitái) különítettük el a kis acrocentrikusoktól. A három pár D és két pár G chromosoma megtalálása után megfigyeltük e chromosomák egymáshoz való viszonyát. Följegyeztük a satellita associatiók és az abban részt vevő chromosomák jellegét és számát.

Az olyan metaphasisokat is felhasználtuk munkánk során, amelyekben két chromosoma között átfedés volt, feltéve, hogy azok nem acrocentrikusok voltak. Ha hiányzott egy chromosoma a metaphasisból, amennyiben nem D vagy G chromosomáról volt szó, értékelésétől nem tekintettünk el. A szülőkből észlelt trisomiás metaphasisokat, amennyiben a számfeletti chromosoma nem acrocentrikus volt, szintén felhasználtuk értékelésünkben.

Az olyan eseteket is associatióknak tekintettük, amelyekben a satelliták közötti távolság nagyobb volt, mint a G chromosoma hosszú karja, de nyilvánvaló összetartozás látszott az acrocentrikusok rövid karjai között. Általános szempontként tekintettük, hogy a chromosoma tengelyek találkozási pontja és a satelliták közötti távolság ne legyen nagyobb egy G csoportbeli chromosoma hosszánál, de a rövid karok végén a satelliták láthatósága nem volt kritériumunk.

Anyagunkat öt csoportba osztottuk:

1. 21-trisomiás gyermekek (2 fiú, 2 leány, életkoruk 8—16 hónap);
2. 21-trisomiás gyermekek anyái (30 évnél fiatalabb 27, 30 éves vagy idősebb 11);
3. 21-trisomiás gyermekek apái (30 évnél fiatalabb 21, 30 éves vagy idősebb 11);
4. Eddigiekben kizárólag egészséges gyermekeket szült anyák (8 nő, átlag-életkoruk egyezett a Down-szindrómás gyermekek anyáinak átlagos életkorával);
5. Eddigiekben kizárólag egészséges gyermekeket nemzett apák (8 férfi, átlag-életkoruk egyezett a Down-szindrómás gyermekek apáinak átlagos életkorával)

Megadtuk az analízis során értékelt sejtek számát, az associatiót tartalmazó sejtek számát és %-os arányát, az összes vizsgált associatiók számát, valamint az associatiók sejtenkénti átlagszámát (1. táblázat). A 2. táblázat az associatio-típusok számát és %-os megoszlását tartalmazza az egyes csoportokban. Az associatiókban részt vevő acrocentrikus chromosomák számát és sejtenkénti átlagszámát a 3. táblázat foglalja össze. Kigyűjtöttük azon sejtek adatait is, amelyekben azonos típusú associatióból kettő vagy három fordult elő (4. táblázat). A vizsgált adatokat a 21-trisomiás gyermekek anyái (5. táblázat) és apái (6. táblázat) esetén a kontrollokéval összevetettük, és megadtuk a 100 sejtre vonatkoztatott átlagot, standard deviatiót, a 95%-os megbízhatósági határokat, az egyedi értékek szórásait és a p-értéket. Az adatok feldolgozása Hewlett-Packard 25 típusú számítógépen történt.

Vizsgálati eredmények

A 8656 analizált sejt közül 6718-ban találtunk legalább egy associatiót. Legtöbb associatio a 21-trisomiás gyermekek metaphasisaiban volt (87,50%), míg a 21-trisomiások szüleiben a férfiakban és nőkben egyaránt azonos, de ennél kisebb gyakoriságot találtunk. A kontrollokban kb. 10%-kal volt még alacsonyabb az associatiót tartalmazó sejtek száma (1. táblázat). Átlagban az egy

1. táblázat

A vizsgált sejtek és asszociációk száma
Table 1. Number of the examined cells and associations

Csoport Group	A vizsgált sejtek száma Number of the examined cells	Asszociációt tartal- mazó sejtek száma % Number (%) of the cells containing asso- ciations	Az összes vizsgált asszociációk száma Number of all exam- ined associations	Az asszociációk át- lagos száma sejten- ként Average number of associations for each cell
1. 21-trisomiás gyermekek <i>Children with trisomy 21</i>	400	350 (87,50%)	482	1,205
2. 21-trisomiás gyermekek anyái <i>Mothers of children with trisomy 21</i>	3394	2694 (79,37%)	3822	1,126
3. 21-trisomiás gyermekek apái <i>Fathers of children with trisomy 21</i>	2862	2279 (79,63%)	3230	1,128
4. Kontroll anyák <i>Control mothers</i>	1000	692 (69,20%)	875	0,875
5. Kontroll apák <i>Control fathers</i>	1000	703 (70,30%)	879	0,879
Összesen <i>Total</i>	8656	6718	9288	1,073

sejtre jutó associációk száma az 1. csoportban volt a legmagasabb; alacsonyabb, de egymással azonos volt a 2. és 3. csoportban, még alacsonyabb, de szintén csaknem azonos a kontrollokban.

A 2. táblázat azt mutatja, hogy az egyes associatio típusok százalékos megoszlása mind az 5 csoportban hozzávetőlegesen azonos. Az associatiókban részt vevő acrocentrikus chromosomák sejtenkénti átlagszáma a 2. és 3. csoportban chromosománként azonos, míg a 4. és 5. csoportban jöllehet azonos, de néhány tizeddel alacsonyabb értéket mutat (3. táblázat). Egy sejten belül több azonos típusú associatio a 21-trisomiások szüleiben gyakrabban fordult elő a kontrollokhoz képest (4. táblázat).

Az anyák esetén az egyedi értékeket is figyelembe vevő összehasonlításból (5. táblázat) kiderül, hogy az associatiót tartalmazó sejtek számában, az associatiók összes számában, az associatiókban részt vevő D és G chromosomák számában és a D—G associatiók gyakoriságában erősen significans a különbség

2. táblázat

Az asszociáció-típusok száma és százalékos megoszlása
Table 2. Number and percentile distribution of association types

Csoport Group	Asszociáció típusa, száma és megoszlása (%) Type, number and distribution of association (%)			Az összes asszociációk száma Number of all associations
	D-D*	D-G**	G-G***	
1.	107 (22,20%)	262 (54,35%)	113 (23,45%)	482 (100%)
2.	899 (23,52%)	2200 (57,56%)	723 (18,92%)	3822 (100%)
3.	725 (22,45%)	1865 (57,74%)	640 (19,81%)	3230 (100%)
4.	210 (24,00%)	495 (56,57%)	170 (19,43%)	875 (100%)
5.	173 (19,68%)	520 (59,16%)	186 (21,16%)	879 (100%)

- * D-D = az asszociációban csak D kromoszómák vettek részt (pl. D-D, D-D-D stb.)
- * D-D = only D chromosomes took part in the association (e.g. D-D, D-D-D, etc.)
- ** D-G = az asszociációban mind D, mind G kromoszómák részt vettek (pl. D-G, D-D-G, D-G-G stb.)
- ** D-G = both D and G chromosomes took part in the association (e.g. D-G, D-D-G, D-G-G, etc.)
- *** G-G = az asszociációban csak G kromoszómák vettek részt (pl. G-G, G-G-G stb.)
- *** G-G = only G chromosomes took part in the association (e.g. G-G, G-G-G, etc.)

3. táblázat

Az asszociációban részt vevő acrocentrikus kromoszómák adatai
Table 3. Data of the acrocentric chromosomes taking part in the association

Csoport Group	Az asszociációban részt vevő acrocentrikusok száma Number of the acrocentrics taking part in the association		Az asszociációban részt vevő acrocentrikusok átlagos száma sejtenként Average number for each cell of the acrocentrics taking part in the association		D/G hányados D/G quotient
	D	G	D	G	
1.	514	533	1,285	1,332	0,964
2.	4480	4025	1,319	1,185	1,113
3.	3747	3473	1,309	1,213	1,078
4.	1037	906	1,037	0,906	1,144
5.	977	980	0,977	0,980	0,996

($p < 0,001$). Az apák esetében (6. táblázat) hasonló eredményeket kaptunk, azonban a különbség valamivel gyengébben significans ($p < 0,01$). A két vagy több azonos asszociációt tartalmazó sejtek adatainak statisztikai összehasonlításától a kis esetszám miatt eltekintettünk.

4. táblázat

Azon sejtek adatai, amelyekben azonos típusú asszociációból kettő fordult elő
 Table 4. Data of the cells in which two of an identical type of association occurred

Csoport Group	1D-1D	1D-1G	1G-1G	több D-1G several	több G-1D several	több D several	több G several
1.	7 (1,75%)	23** (5,75%)	4 (1,00%)	—	—	—	—
2.	24 (0,71%)	175*** (5,15%)	22 (0,65%)	3 (0,09%)	5 (0,15%)	1 (0,03%)	—
3.	27* (0,94%)	124**** (4,33%)	17 (0,59%)	5 (0,17%)	1 (0,03%)	—	—
4.	6 (0,60%)	20 (2,00%)	—	—	—	—	—
5.	—	35***** (3,50%)	1 (0,10%)	—	—	—	—

* további 1 sejtben három associatio fordult elő (0,03%) — in 1 further cell there occurred three associations (0.03%).
 ** további 4 sejtben három associatio fordult elő (1,00%) — in further 4 cells there occurred three associations (1.00%).
 *** további 8 sejtben három associatio fordult elő (0,24%) — in further 8 cells there occurred three associations (0.24%).
 **** további 12 sejtben három associatio fordult elő (0,41%) — in further 12 cells there occurred three associations (0.41%).
 ***** további 2 sejtben három associatio fordult elő (0,20%) — in further 2 cells there occurred three associations (0.20%).

Megbeszélés

A 21-trisomia létrejöttében régóta ismert az idős anyai életkor aetiologiai szerepe. A fiatal anyák által szült Down szindrómások trisomiáinak kialakulásáért részben translocatio, részben szülői mosaicismus tehető felelőssé, a fiatal anyák döntő részében azonban még mindig tisztázatlan az extra-chromosoma eredete. Nagyon valószínűnek tűnik, hogy az egyes egyéneknél az átlagnál nagyobb számban talált satellita-associatiók volna az indikátorai a non-disjunctióra való nagyobb hajlammal. EVANS (1967) úgy véli, hogy ezek a tényezők a nucleoluson keresztül hatnak. A nucleolusok gyakran egyesülnek az interphasiban, és a nucleolaris fusio a nucleolaris szervezésű chromosomák közeli kapcsolatba hozásával az osztódás során nondisjunctiót eredményezhet (EVANS et al. 1974).

Az associatiók frequentíája az életkorral változik (ARAGATZUNI 1967, BOGOMOV és DOROSHENKO 1962, COOKE 1972, GOODMAN et al. 1969, MATTEI et al. 1976, PROKOFIEVA-BELGOVSKAYA et al. 1968, WULFF et al. 1962). Egyes megfigyelések szerint a 72 órás tenyészetekben kevesebb az associatio, mint a 2 napig tenyésztett lymphocytákultúrákban (MATTEI és SALZANO 1975, NANKIN 1970, ZHDANOVA 1972). A satellita associatiók száma és az ezekben részt vevő acrocentrikusok aránya a technikai tényezőkön kívül elsősorban egyéni (HANSSON 1970a, 1970b) valószínűleg öröklött (MATTEI et al. 1977, PHILLIPS 1975, ZELLWEGER et al. 1966) sajátosságoktól függ. A korszerű sáv-festésekkel végzett vizsgálatok ezt még inkább megerősítették, és rámutattak az associatiók és az ún. normális variánsok összefüggésére is, anélkül, hogy ennek a phenotípusban nyomát lehetne felfedezni (JACOBS et al. 1976).

Elvileg az acrocentrikus D és G chromosomáknak azonos esélyük van az associatióra. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy az associatiókban részt vevő

5. táblázat

Az anyai adatok 100 sejtre vonatkoztatva
 Table 5. The maternal data referred to 100 cells

Vizsgált szempontok <i>The examined respects</i>	Down syndromás gyermekek anyái <i>Mothers of children with Down's syndrome</i>				Kontroll anyák <i>Control mothers</i>					
	\bar{x}	S.D.	95%-os megbízhatósági határok 95% limits	Szélső értékek <i>extremes</i>	\bar{x}	S.D.	95%-os megbízhatósági határok 95% limits	Szélső értékek <i>extremes</i>	Valószínűség <i>Probability</i>	
Asszociációt tartalmazó sejtek száma <i>Number of cells containing associations</i>	80,2	9,1	77,2—83,2	63—98	57,0	17,1	47,9—66,1	35—79	p < 0,001	
Az asszociációk összes száma <i>Total number of associations</i>	114,4	22,4	106,8—122,0	85—157	84,8	9,1	80,0—89,6	72—91	p < 0,001	
Asszociáció-típusok <i>Types of associations</i>	D—D	25,8	10,2	22,5—29,1	15—49	20,4	6,7	16,8—24,0	12—32	p < 0,05
	D—G	66,4	16,9	60,8—72,0	40—95	47,4	12,9	40,6—54,2	30—67	p < 0,001
	G—G	21,4	8,6	18,6—24,2	9—35	15,8	4,3	13,5—18,1	7—20	p < 0,05
Az asszociációban részt vevő D kromoszómák száma <i>Number of D chromosomes taking part in associations</i>	133,5	35,6	121,8—145,2	69—170	99,9	16,4	91,2—108,6	79—116	p < 0,001	
Az asszociációban részt vevő G kromoszómák száma <i>Number of G chromosomes taking part in associations</i>	119,7	30,6	109,6—129,8	79—161	86,5	13,0	79,6—93,4	71—112	p < 0,001	

6. táblázat

Az apai adatok 100 sejtre vonatkoztatva
 Table 6. The paternal data referred to 100 cells

Vizsgált szempontok <i>The examined respects</i>	Down syndromás gyermekek apái <i>Fathers of children with Down's syndrome</i>				Kontroll apák <i>Control fathers</i>				Valószínűség <i>Probability</i>	
	\bar{x}	SD	95%-os megbízhatósági határok <i>95% limits</i>	Szélső értékek <i>extremes</i>	\bar{x}	S.D.	95%-os megbízhatósági határok <i>95% limits</i>	Szélső értékek <i>extremes</i>		
Asszociációt tartalmazó sejtek száma <i>Number of cells containing associations</i>	79,8	12,4	75,4—84,2	53—99	68,6	11,7	62,4—74,8	45—81	p < 0,01	
Az asszociációk összes száma <i>Total number of associations</i>	111,6	27,3	101,8—121,4	79—151	84,9	20,5	74,0—95,8	51—117	p < 0,01	
Asszociáció-típusok <i>Types of associations</i>	D—D	23,9	10,1	20,3—27,5	9—40	17,6	2,7	16,2—19,0	13—22	p < 0,05
	D—G	66,5	18,9	59,7—73,3	44—98	49,8	15,4	41,7—57,9	21—61	p < 0,01
	G—G	21,1	8,2	18,2—24,0	5—35	17,4	5,8	14,4—8,8	6—24	nem significans
Az asszociációban részt vevő D kromoszómák száma <i>Number of D chromosomes taking part in associations</i>	127,8	39,7	113,5—142,1	85—208	92,9	21,2	81,7—104,1	60—131	p < 0,01	
Az asszociációban részt vevő G kromoszómák száma <i>Number of G chromosomes taking part in associations</i>	121,7	32,9	109,9—133,5	74—176	90,2	31,3	73,6—106,8	57—132	p < 0,01	

D és G chromosomák arányát (D/G arány) össze lehetne vetni a karyotypusban normálisan jelenlevő D és G chromosomák arányával. Mivel három pár nagy és két pár kis acrocentrikus chromosoma van a normál karyotypusban, így ez az arány normális karyotypusú egyénben 1,5. Az acrocentrikus chromosomák számából ki lehet számolni az associációk lehetséges számát is. Normál karyotypusban 45 féle associatio lehetséges (D—D esetén 15; D—G esetén 24; G—G esetén pedig 6). Természetesen egy adott metaphasisban maximum 5 associatio fordulhat elő (GALPERIN 1969b).

Vizsgálatainkban az associatiót tartalmazó sejtek számát 21-trisomiás gyermekekben találtuk a legmagasabbnak. Ez érthető, hiszen az associációk formálásában nem 10, hanem 11 acrocentrikus chromosoma vesz részt. Ez a megállapítás eddig is tudott volt, és jól alátámasztja eredményeink helyességét. Éppen ezért e csoportban az esetszámot feldolgozásunk során nem is növeltük.

Megállapítottuk, hogy a Down syndromások szüleiben elsősorban az anyákban ($p < 0,001$), de kisebb mértékben az apákban is ($p < 0,01$) a kontrollokhoz képest több az associatiót tartalmazó sejt, az összes associatio, az associációkban részt vevő D és G chromosoma és a D—G associációk száma. Továbbá az átlagosnál gyakrabban lehet találni 2 vagy 3 azonos típusú associatiót tartalmazó sejtet is. Nem találtunk viszont lényeges különbséget a D—D és a G—G associációk gyakoriságában. Eredményeink alapján úgy látszik tehát, hogy az előzőekben leírt methodika szerint preparált tenyészetekben a satellita associációk a Down syndromások szüleiben eltérően viselkednek a kontrollokhoz képest. Preparatumaink készítése idején még nem alkalmaztunk sávfestési módszereket, így csupán feltételezzük, hogy az associációkban részt vevő G chromosomák számának emelkedésében elsősorban a 21-es chromosoma játszott szerepet.

Eredményeink több eddigi megfigyeléssel egybehangzón alátámasztják a satellita associációk szerepét a Down syndroma aetiológiájában. Így a magas anyai életkor, a különböző szülői kiegyensúlyozott translocatiók, a szülői mosaicizmusok és a szülői aneuploidia mellett a satellita associációk gyakoribb előfordulása is egy predisponáló tényező a 21-trisomiás állapot kialakulására.

Értékeink gyakorlati alkalmazása a genetikai tanácsadásban konkrét egyedi esetek megítélésében akkor látszik hasznosíthatónak, ha egy Down syndromás magzat születésének kockázatát kívánjuk megközelíteni. Ha valamelyik szülőben a satellita associációs értékek magasabbak az átlagnál, úgy terhesség vállalása esetén intrauterin chromosoma analysis tanácsos. A kérdés gyakorlati jelentőségét akkor vesztí el, ha majd válogatás nélkül minden terhességben történik amniocentesis.

*

E tanulmány az Egészségügyi Minisztérium 3.1.1. számú Humánogenetika megnevezésű tárcaszintű kutatási főirányban elfogadott „Genetikai vizsgálatok a magzati rendellenességek . . .” című témában végzett kutatómunka (2—27—1101—01—2/P) alapján készült.

*

(Közlésre beérkezett 1977. december 8-án.)

IRODALOM

- ABBO, G.—ZELLWEGER, H.—CUANY, R. (1966): Satellite association in familial mosaicism. — *Helv. pediat. Acta* 21; 293—299.
- ARAGATZUNI, K. V. (1967): Association of acrocentric chromosomes in 80—86 year-old persons. — *Genetica* 6; 79—85.

- BACK, E.—ZANG, K. D. (1969): Untersuchungen über die Anordnung der menschlichen Metaphase Chromosomen. — *Humangenetik* 8; 47—52.
- BARTON, D. E.—DAVID, F. N.—MERRINGTON, M. (1963): Numerical analysis of chromosome patterns. — *Ann. hum. Genet.* 26; 349—353.
- — — (1964): The positions of the sex chromosomes in the human cell in mitosis. — *Ann. hum. Genet.* 28; 123—128.
- — — (1965): The relative positions of the chromosomes in the human cell in mitosis. — *Ann. hum. Genet.* 29; 139—146.
- BOGOMOZOV, E. A.—DOROSHENKO, N. K. (1962): Association of human acrocentric chromosomes and its dependence on the age of the individuals. — *Genetika* 33; 45—51.
- BRINK, J. M.—VAN LOS, P. L.—NIENHAUS, A. J. (1962): Satellite associations on the identification of the Y chromosome in man. — *Genetika* 33; 45—51.
- COHEN, M. M.—SHAW, M. W. (1967): The association of acrocentric chromosomes in 1000 normal human male metaphase cells. — *Ann. hum. Genet.* 31; 129—139.
- COMINGS, D. E. (1968): The rationale for an ordered arrangement of chromatin in the interphase nucleus. — *Amer. J. hum. Genet.* 20; 440—460.
- COOKE, P. (1971): Non-random participation of chromosomes 13, 14, and 15 in acrocentric associations. — *Humangenetik* 13; 309—314.
- — — (1972): Age related variation in the number of secondary associations between acrocentric chromosomes in normal females and patients with Turner's syndrome. — *Humangenetik* 17; 29—35.
- COOKE, P.—CURTIS, D. J. (1974): General and specific patterns of acrocentric association in parents of mongol children. — *Humangenetik* 23; 279—287.
- COTTON, J. E.—KAPLAN, A. R.—ZSAKO, S. (1973): Acrocentric chromosomes in cultured leukocytes from mothers of children with G₁-trisomy syndrome. — *Amer. J. ment. Defic.* 78; 249—254.
- CURTIS, D. J. (1974): Acrocentric association in mongol populations. — *Humangenetik* 22; 17—22.
- ENGMANN, F. R. (1967): Satellite-counts on mitotic chromosomes of monozygotic and dizygotic human twins. — *Lancet* 2; 1114—1115.
- EVANS, H. J. (1967): The nucleolus, virus infection, and trisomy in man. — *Nature (London)* 214; 361—363.
- EVANS, H. J.—BUCKLAND, R. A.—PARDUE, M. L. (1974): Location of the genes coding for 18S and 28S ribosomal RNA in the human genome. — *Chromosoma* 48; 405—426.
- FERGUSON-SMITH, M. A.—HANDMAKER, S. D. (1961): Observations on the satellited human chromosomes. — *Lancet* 1; 638—640.
- — — (1963): The association of satellited chromosomes with specific chromosomal regions in cultures human somatic cells. — *Ann. hum. Genet.* 27; 143—156.
- FORD, E. H. R.—WOOLLAM, D. H. M. (1967): Significance of variation in satellite incidence in normal human mitotic chromosomes. — *Lancet* 2; 26—27.
- FROLAND, A.—MIKKELSEN, M. (1964): Studies on satellite associations in human cells. — *Hereditas* 52; 248—248.
- GALPERIN, H. (1968): Comparative study of the association of human acrocentric chromosomes in male and female mitosis. *Cytogenetics* 7; 447—454.
- — — (1969a): Relative positions of homologous chromosomes or groups in male and female metaphase figures. — *Humangenetik* 7; 265—274.
- — — (1969b): Number of each type of acrocentric associations and probability of its occurrence in human male and female metaphase cells. — *Cytogenetics* 8; 439—446.
- GOODMAN, R. M.—FECHHEIMER, N. S.—MILLER, R.—ZARTMAN, D. (1969): Chromosomal alterations in three age groups of human females. — *Amer. J. med. Sci.* 258; 26—33.
- HANSSON, A. (1970a): Differences in the satellite association pattern in the human population. — *Hereditas* 66; 21—30.
- — — (1970b): The influence of culture method on the satellite association pattern in human lymphocytes: macroculture versus microculture. — *Hereditas* 66; 31—44.
- HANSSON, A.—MIKKELSEN, M. (1974): An increased tendency to satellite association of human chromosome 21: A factor in the aetiology of Down's syndrome. — *IRCS* 2; 1617—1617.
- HENDERSON, A. S.—WARBURTON, D.—ATWOOD, K. C. (1972): Location of ribosomal DNA in the human chromosome complement. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 69; 3394—3398.
- JACOBS, P. A.—MAYER, M.—MORTON, N. E. (1976): Acrocentric chromosome associations in man. — *Amer. J. hum. Genet.* 28; 567—576.
- JOHNSON, R.—STREHLER, B. L. (1972): Loss of genes coding for ribosomal RNA in ageing brain cells. — *Nature (London)* 240; 412—414.

- KOWARZYK, H.—STEINHAUS, H.—SZIMANIEC, S. (1965): Arrangement of chromosomes in human cells. — *Bull. Acad. pol. Sci. Cl. II. Ser. Sci. biol.* 13; 321—326.
- — — (1966): Arrangement of chromosomes in human cells. — *Bull. Acad. pol. Sci. Cl. II. Ser. Sci. biol.* 14; 541—544.
- LUCHSINGER, W.—BÜHLER, R.—MÉHES, K.—STALDER, G. (1969): Satelliten-assoziationen bei autosomalen und gonosomalen Chromosomenanomalien und bei Hypothyreosen. — *Humangenetik*, 8; 53—61.
- MATTEI, J. F.—AYME, S.—MATTEI, M. G.—GOUVERNET, J.—GIRAUD, F. (1976): Quantitative and qualitative study of acrocentric associations in 109 normal subjects. — *Hum. Genet.* 34; 185—194.
- MATTEI, J. F.—MATTEI, M. G.—AYME, S.—GIRAUD, F. (1974): Etude chromosomique chez les parents d'enfants trisomiques 21. Associations entre chromosomes acrocentriques. — *Humangenetik*, 25; 29—48.
- MATTEI, J. F.—MATTEI, M. G.—AYME, S.—GOUVERNET, J.—GIRAUD, F. (1977): Inheritance of acrocentric association patterns. In: SZABÓ, G. and PAPP, Z. (Eds) *Medical Genetics. Excerpta Medica, Amsterdam—Oxford and Akadémiai Kiadó, Budapest*, pp. 107—115.
- MATTEVI, M. S.—SALZANO, F. M. (1975): Effect of sex, age and cultivation time on number of satellites and acrocentric associations in man. — *Humangenetik* 29; 265—270.
- MÉHES, K. (1973): Paternal trisomy 21 mosaicism and Down's anomaly. — *Humangenetik* 17, 297—300.
- MERRINGTON, M., PENROSE, L. S. (1964): Distances with involve satellited chromosomes in metaphase preparations. — *Ann. hum. Genet.* 27; 257—259.
- MILLER, O. J.—BREC, W. R.—MUKHERJEE, A.—VAN GAMBLE, N.—CHRISTAKOS, A. C. (1963): Non-random distribution of chromosomes in metaphase figures from cultured human leukocytes. — *Cytogenetics* 2; 152—168.
- MOORHEAD, R. S.—NOWELL, P. C.—MELLMAN, W. J.—BATTIPS, D. M.—HUNGERFORD, D. A. (1960): Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. — *Exp. Cell. Res.* 20; 613—616.
- NAKAGOME, Y. (1969): DNA replication studies of human D-group chromosomes in satellite associations. — *Cytogenetics* 8; 269—303.
- (1973): G-group chromosomes in satellite associations. — *Cytogenet. Cell. Genet.* 12; 336—341.
- NANKIN, H. (1970): In vitro alteration of satellite association and nucleolar persistence in mitotic human lymphocytes. — *Cytogenetics* 9; 45—51.
- NANKIN, H.—SODE, I.—BALL, M. (1968): Satellite association and trisomy in thyrotoxicosis. — *J. med. Genet.* 5; 45—48.
- OHNO, S.—TRUJILLO, J. M.—KAPLAN, W. D.—KINOSITA, R. K. (1961): Nucleolus-organizers in the causation of chromosomal anomalies in man. — *Lancet* 2; 123—125.
- PAPP, Z.—CSÉCSEI, K.—SKAPINYECZ, J.—DOLHAY, B. (1974): Paternal normal/trisomy 21 mosaicism as an indication for amniocentesis. — *Clinical Genetics* 6; 192—194.
- PAPP, Z.—DOLHAY, B.—GARDÓ, S. (1975): Familial 21/22 translocation. — *Acta Genet. Med. Gemellol.* 24; 69—73.
- PATIL, S. R.—LUBS, H. A. (1971): Non-random association of human acrocentric chromosomes. — *Hum. Genet.* 13; 157—159.
- PHILLIPS, R. B. (1975): Inheritance of acrocentric association patterns. — *Humangenetik*, 29; 309—318.
- PROKOFYEVA-BELGOVSKAYA, A. A.—GINDILIS, V. M.—GRINBERG, K. N.—BOGOMASOV, E. A.—PODUGOLNIKOVA, O. A.—ISAEVA, I. J.—RADJABLI, S. I.—CELLARIUS, S. PH.—VE-SCHNEVA, I. V. (1968): Association of acrocentric chromosomes in relation to cell type and age of individuals. — *Exp. Cell Res.* 49; 612—625.
- REITALU, J. (1964): Some observations on the association of satellite chromosomes. — *Hereditas* 52; 248—248.
- ROSENKRANZ, W.—FLECK, S. (1969): Die Bedeutung der Assoziation satellitenträger Chromosomen. — *Humangenetik*, 7; 9—21.
- ROSENKRANZ, W.—HOLZER, S. (1972): Satellite association. A possible cause of chromosome aberrations. — *Hum. Genet.* 16; 147—150.
- SCMID, M.—KRONE, W. (1974): On the relationship between the frequency of association and the nuclear constriction of individual acrocentric chromosomes. — *Humangenetik*, 23; 267—277.
- SCHNEIDERMAN, L. J.—SMITH, C. A. B. (1962): Non-random distribution of certain homologous pairs of normal human chromosomes in metaphase. — *Nature (London)* 195; 1229—1230.
- SCHULER, D.—KOÓS, R.—SIEGLER, J.—HORVÁTH, L. (1970a): Thyreoidea autoantitestek és satellita associatio Down kórbán. — *Orv. Hetil.* 111; 187—189.

- — — (1970b): Thyroid autoantibodies and satellite associations in Down's syndrome. — *Hum. Hered.* 20; 13—18.
- SHAW, M. W. (1961): Association of acrocentric chromosomes with the centromere region of chromosome no. 1. — *Lancet* 1; 1351—1352.
- SHAW, M. W.—GRAIG, A. P.—RICCUITI, C. (1969): Random association of human acrocentric chromosomes. — *Amer J. hum. Genet.* 21; 513—515.
- TAJMIROVA, O.—KLEIN, D. (1971): Fréquence et distribution des satellites dans un groupe de personnes atteintes d'anomalies chromosomiques et comparaison avec un groupe d'individus normaux. — *J. Génét. hum.* 19; 1—16.
- TAYSI, K. (1975): Satellite associations: Giemsa banding studies in parents of Down's syndrome patients. — *Clinical Genetics* 8; 319—323.
- WULFF, V. J.—QUASTLER, H.—SHERMAN, F. G. (1962): An hypothesis concerning RNA metabolism and aging. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 48; 1373—1375.
- ZANG, K. D.—BACK, E. (1967): Individual satellite association patterns. — *Lancet* 2; 1423—1423.
- (1968): Quantitative studies on the arrangement of human metaphase chromosomes. I. Individual features in the association pattern on the acrocentric chromosomes of normal males and females. — *Cytogenetics* 7; 455—470.
- ZELLWEGER, H.—ABBO, G.—CUANY, R. (1966): Satellite association and translocation monogolism. — *J. med. Genet.* 3; 186—189.
- ZHDANOVA, N. S. (1972): The acrocentric chromosome associations in human lymphocytes. — *Tsitologia* 14; 1098—1105.

A szerzők címe:
Authors' addresses:

DR. BAKSAI ISTVÁN
Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
H-4012

DR. HORVÁTH KLÁRA
Debrecen, Laktanya u. 23.
H-4028

DR. VÁRADI ÉVA
Szombathely, Schönherz u. 9.
H-9700

DR. PAPP ZOLTÁN
Debrecen, Poroszlay u. 42.
H-4032