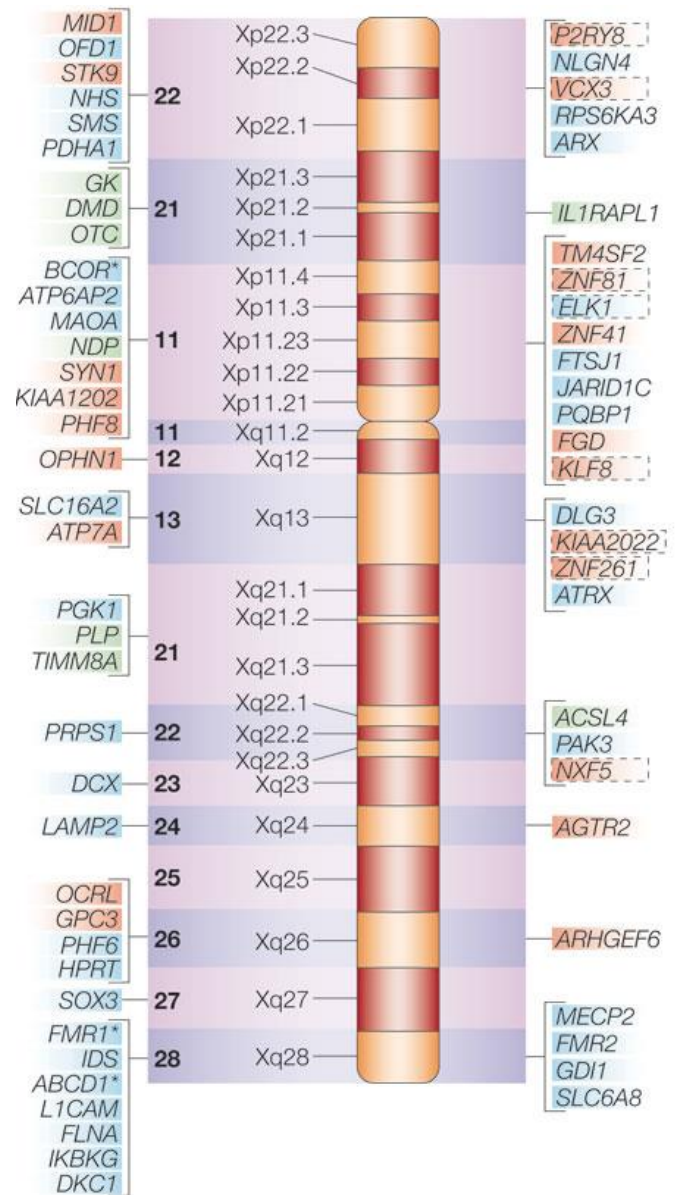


ANOMALII CROMOZOMIALE STRUTTURALE

Anomaliile (rearanjamentele) cromozomiale de structură sunt rezultatul rupturilor cromozomiale, urmate de rearanjarea și realipirea fragmentelor rezultate într-o configurație diferită.

Aceste rearanjamente determină modificări ale poziției și/sau numărului genelor dintr-un cromozom.



TIPURI DE ANOMALII CROMOZOMIALE DE STRUCTURĂ

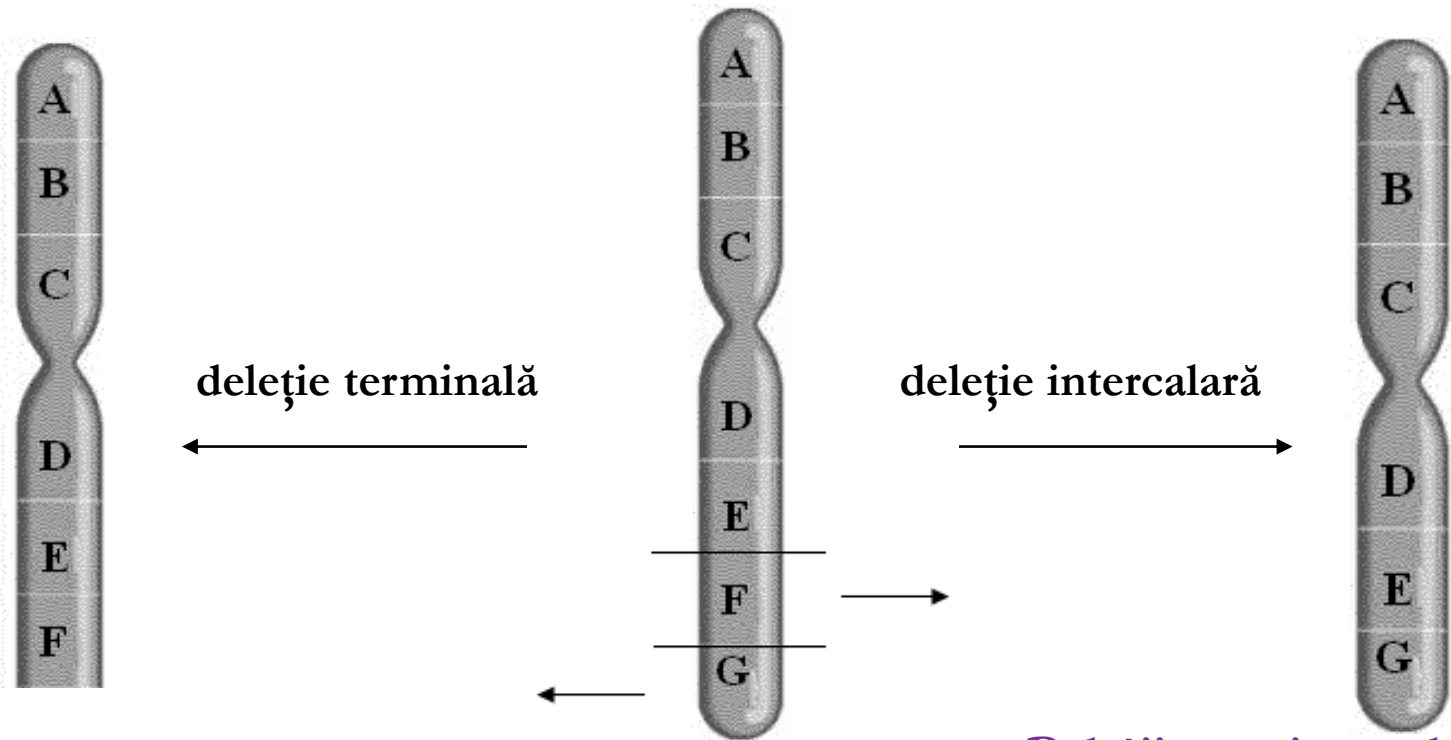
➤ **ANOMALII CROMOZOMIALE ECHILIBRATE**

➤ **ANOMALII CROMOZOMIALE NEECHILIBRATE**

ANOMALII CROMOZOMIALE NEECHILIBRATE

- setul de cromozomi conține o cantitate incorectă de material genetic, iar efectele clinice sunt, de obicei, severe, determinând fenotipuri patologice.
- Exemple de anomalii cromozomiale neechilibrate (nebalansate): deleția, duplicația, cromozomul inelar, izocromozomul.

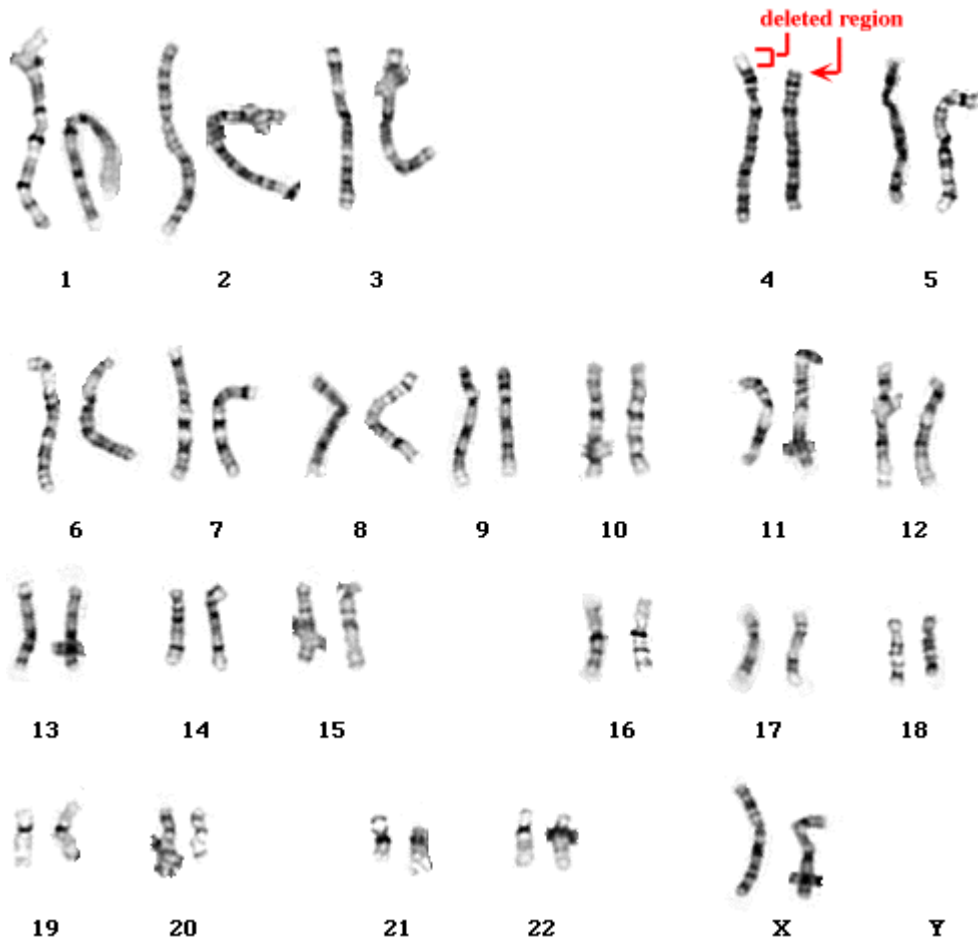
Delețiile (del) sunt aberații structurale neechilibrate, caracterizate prin pierderea unui fragment din cromozom



Deleții terminale – consecința unei rupturi distale a unui cromozom, urmată de pierderea fragmentului rupt

Deleții intercalare – consecința a două rupturi pe același braț cromozomial; segmentul cuprins între punctele de ruptură se pierde, iar porțiunile de cromozom rămase se reunesc

DELETIA



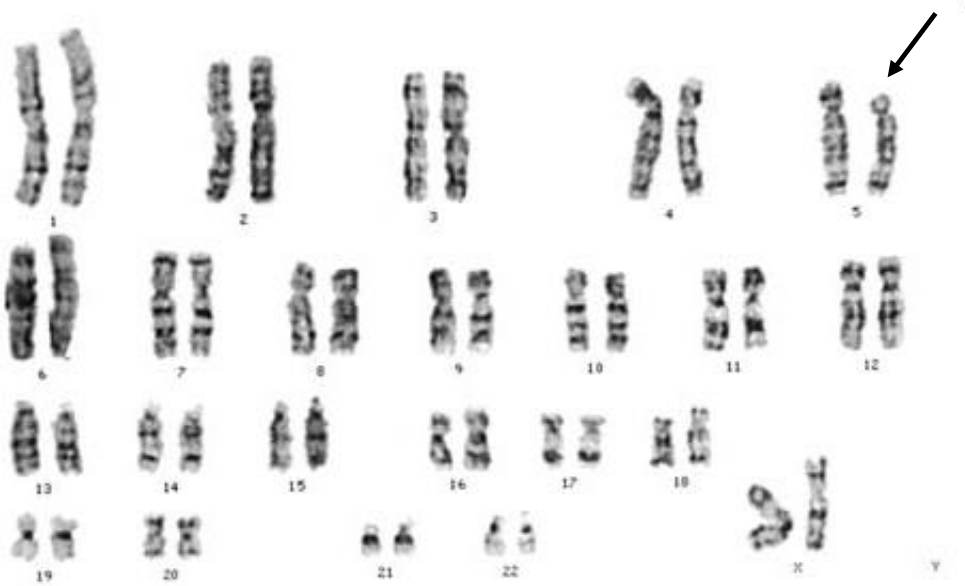
46,XX del4p-



Sindromul Wolf-Hirschhorn

Sindromul Wolf-Hirschhorn este consecința deleției terminale a brațului scurt al cromozomului 4.

DELEȚIA



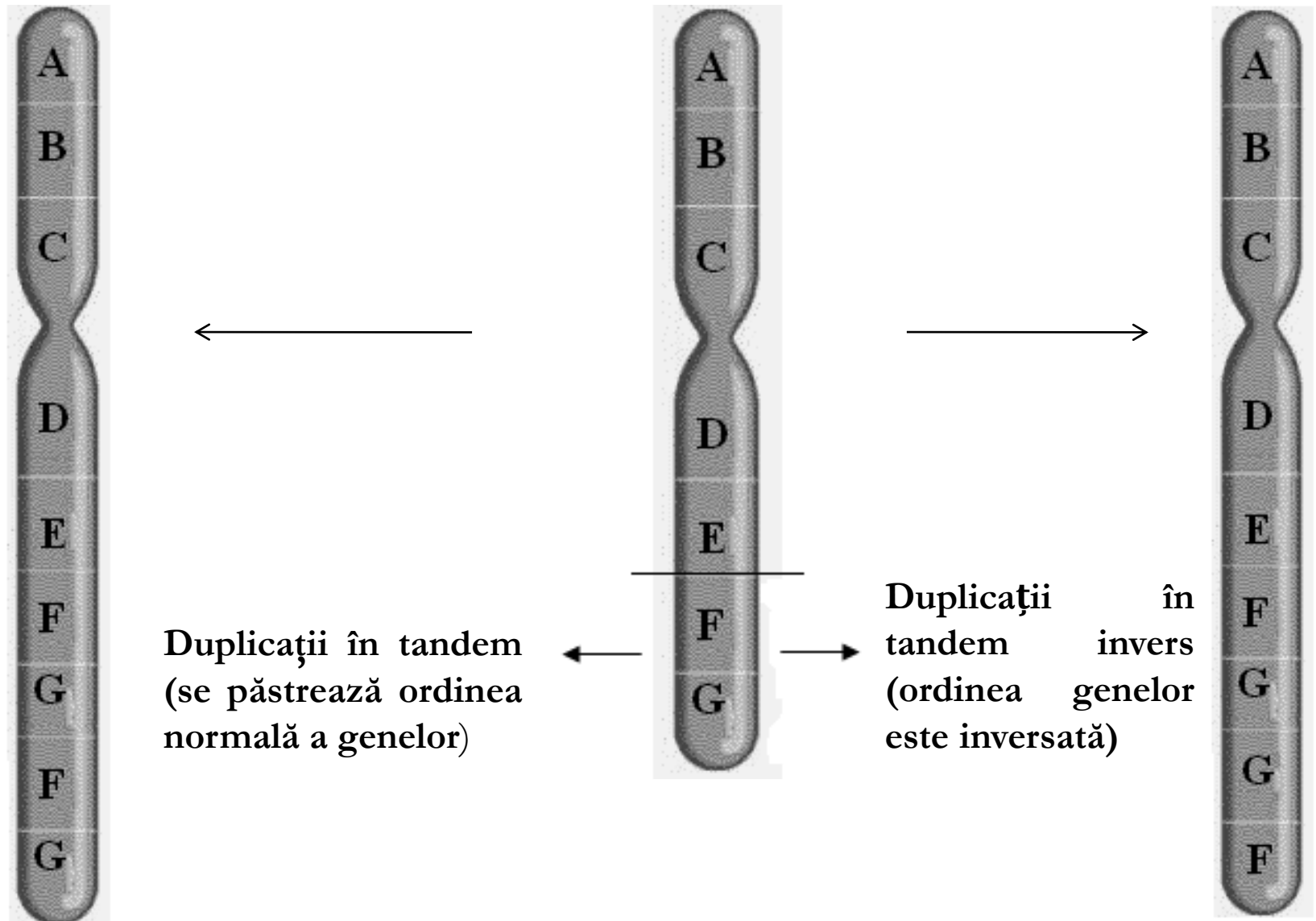
46,XX del 5p-



Sindrom Cri du chat

Sindromul Cri du chat
consecința unei deleții
distale a brațului scurt al
cromozomului 5.

Duplicațiile (dup) sunt modificări cromozomiale structurale caracterizate prin prezența unui fragment în dublu exemplar pe unul dintre cromozomii omologi.



DELETIA



terminal del.



interstitial del.



Delețiile (del) sunt
aberații structurale
neechilibrate,
caracterizate prin
pierderea unui
fragment din
cromozom

DUPLICATIA



tandem dup

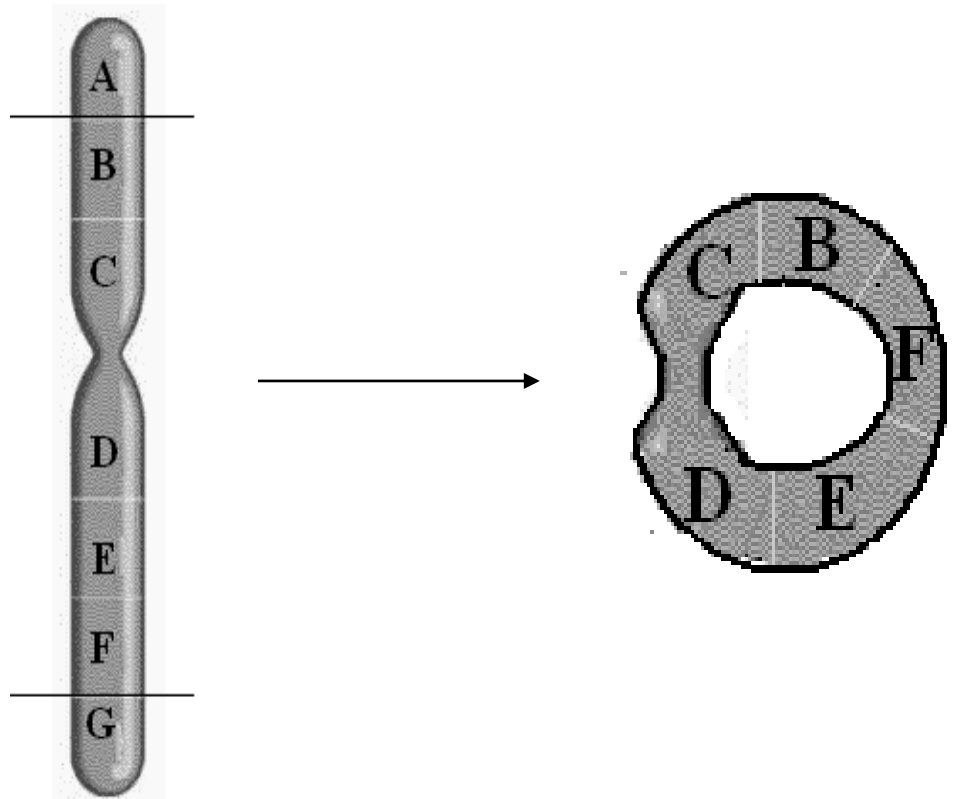


reverse tandem dup



Duplicațiile (dup)
sunt modificări
cromozomiale
structurale
caracterizate prin
prezența unui
fragment în dublu
exemplar pe unul
dintre cromozomii
omologi.

CROMOZOMUL INELAR

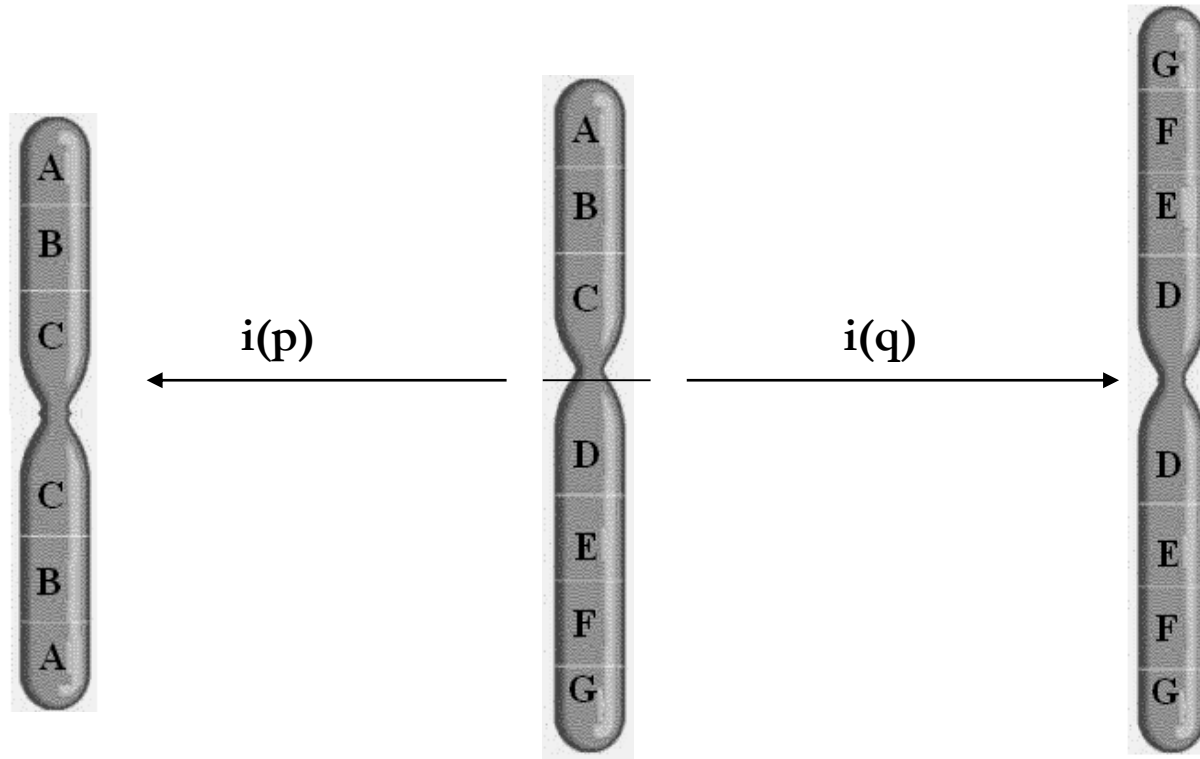


Cromozomul inelar (r) - se formează ca urmare a două rupturi localizate pe brațe diferite, fragmentele rupte se pierd, iar capetele rămase ale cromozomului se unesc, rezultând un cromozom cu formă circulară.

Prezența cromozomilor inelari determină efecte patologice, tabloul clinic fiind consecința delețiilor terminale ale brațelor cromozomiale.

Una dintre cele mai frecvente anomalii de structură asociate sindromului Turner este cromozomul X inelar – r(Xq).

IZOCROMOZOMUL



Izocromozomul (i) este un cromozom care are brațele identice (trisomie parțială), materialul genetic de pe celălalt braț fiind absent (monosomie parțială).

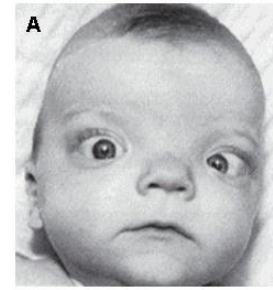
Izocromozomul este rezultatul clivării eronate a centromerului, adică în plan transversal, perpendicular pe axul longitudinal al cromozomului, rezultatul fiind separarea brațelor cromozomiale care determină apariția unui cromozom format numai din brațe scurte – izocromozom de braț scurt – $i(p)$ și altul format numai din brațe lungi – izocromozom de braț lung – $i(q)$.

IZOCROMOZOMUL



47,XY, + i(12p)

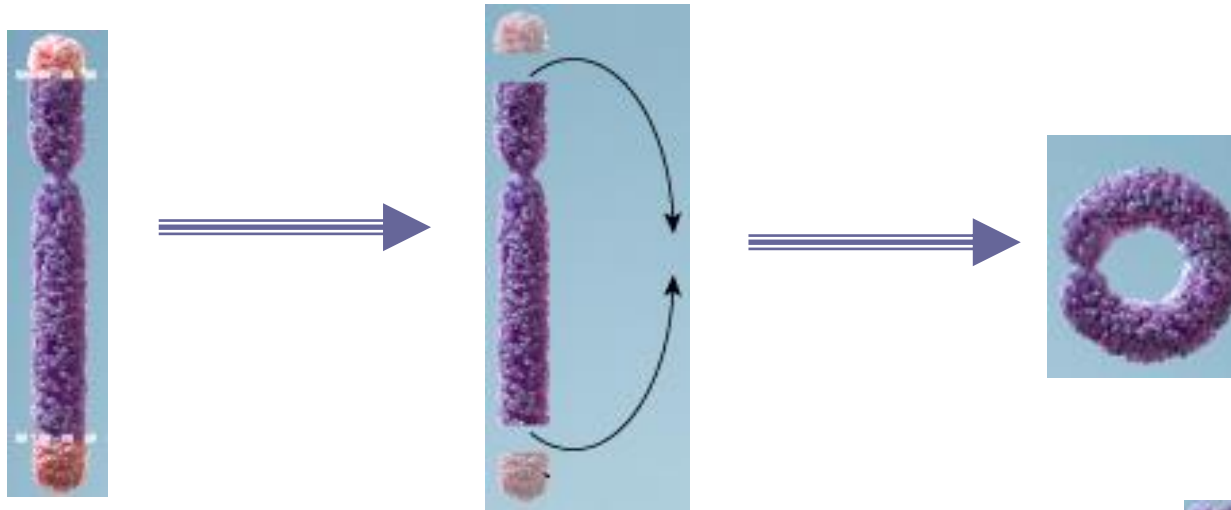
Cel mai frecvent izocromozom este izocromozomul de braț lung al cromozomului X, i(Xq), vizualizat în unele cazuri cu sindromul Turner. Au fost identificați, mai rar, și izocromozomi ai unor autozomi – de exemplu, i(18p) sau i(12p).



Sindromul Pallister-Killian

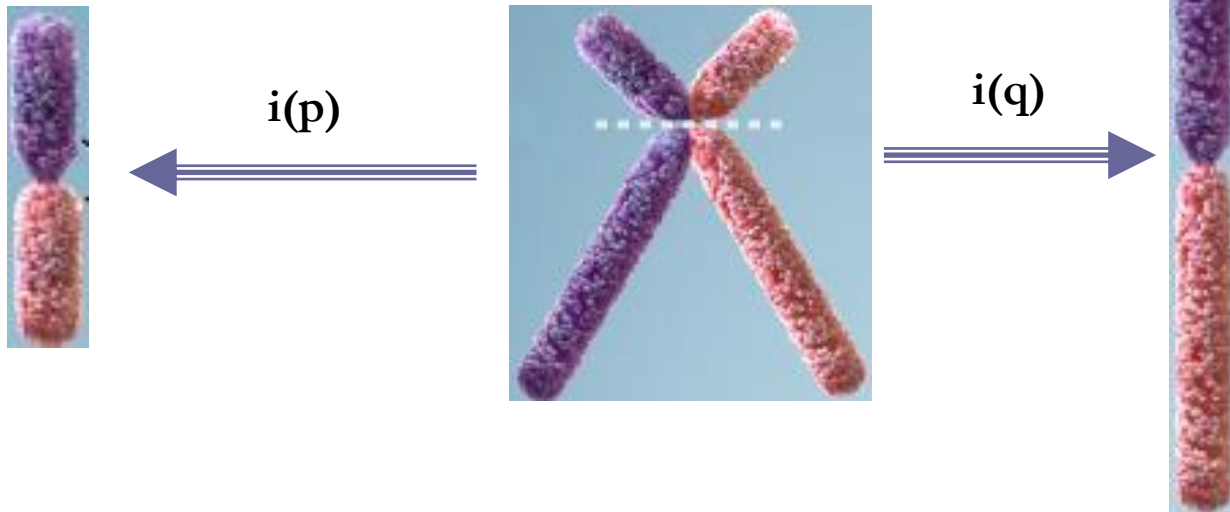
În sindromul Pallister-Killian, se observă frecvent un mozaic limitat la unele țesuturi, în care linia anormală conține suplimentar un izocromozom de braț scurt – i(12p), alături de cei doi cromozomi 12 normali, generându-se astfel o tetrasomie 12p

CROMOZOMUL INELAR



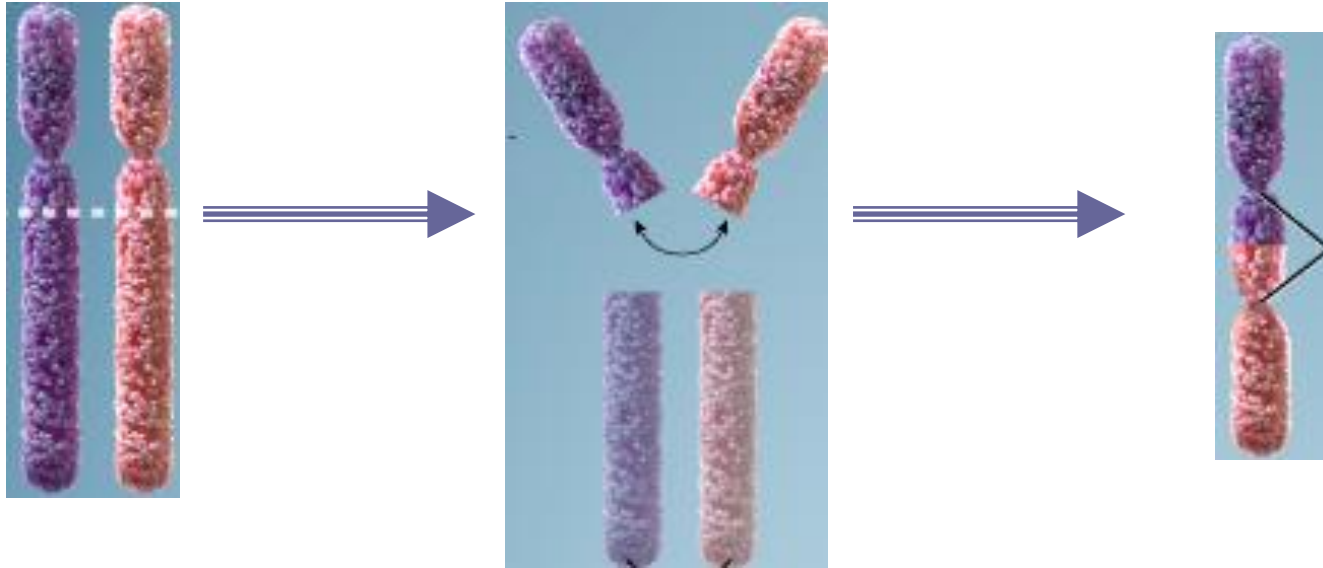
Cromozomul inelar (r) - se formează ca urmare a două rupturi localizate pe brațe diferite, fragmentele rupte se pierd, iar capetele rămase ale cromozomului se unesc, rezultând un cromozom cu formă circulară

IZOCROMOZOMUL



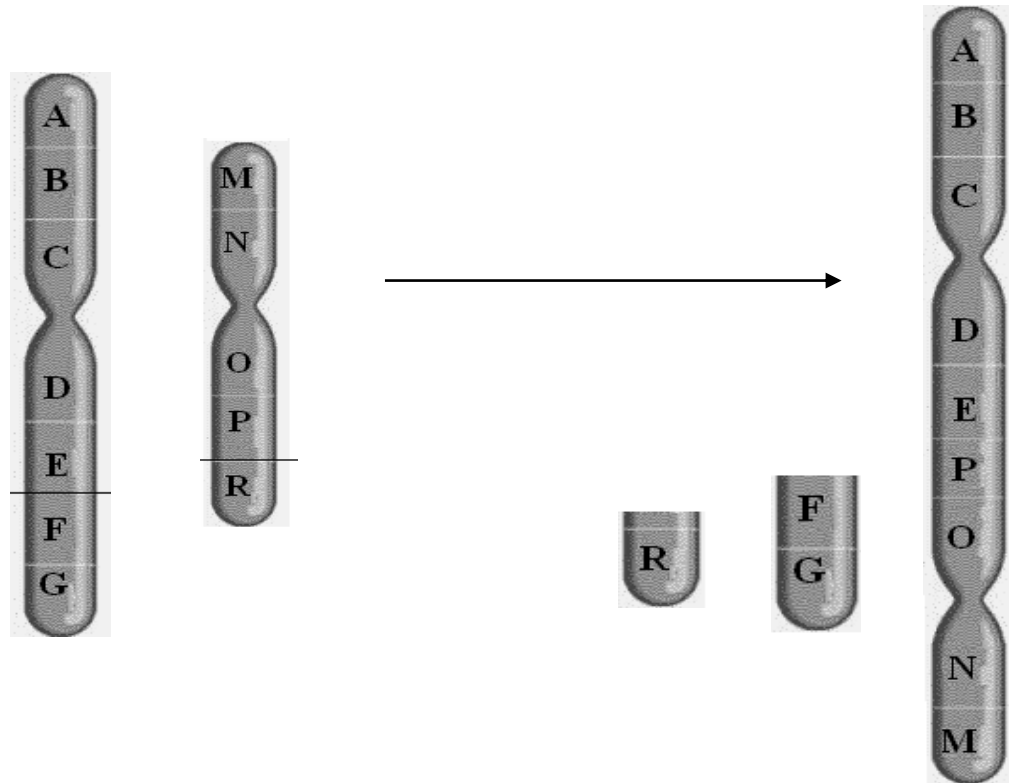
Izocromozomul (i) este un cromozom care are brațele identice (trisomie parțială), materialul genetic de pe celălalt braț fiind absent (monosomie parțială).

CROMOZOMUL DICENTRIC



Cromozomii dicentrici (dic) se formează prin ruperea în câte un punct a doi cromozomi, urmată de pierderea fragmentelor acentrice rupte și unirea celor două fragmente centrice rămase într-un cromozom derivativ dicentric (translocăție neechilibrată)

CROMOZOMUL DICENTRIC



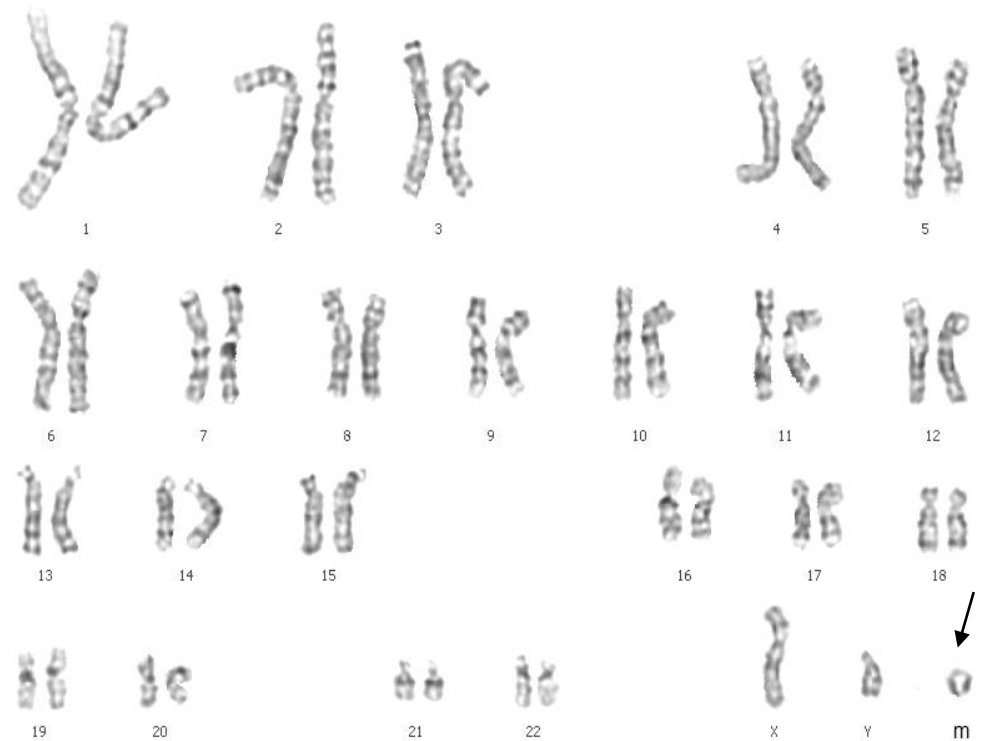
Cromozomii dicentrici (dic) se formează prin ruperea în câte un punct a doi cromozomi, urmată de pierderea fragmentelor acentrice rupte și unirea celor două fragmente centrice rămase într-un cromozom derivativ dicentric (translocăție neechilibrată).

Pentru parcurgerea ciclului celular, doar unul dintre centromeri va rămâne funcțional. Pierderea fragmentelor rupte are consecințe fenotipice severe, numărul de cromozomi reducându-se la 45.

CROMOZOMUL MARKER

Cromozomii marker (mar) - termenul de „marker” este atribuit unor cromozomi observați ocazional pe preparatele cromozomiale.

Aceștia sunt reprezentați de un cromozom supranumerar mic, apărut în cariotipul normal.



47,XY,+mar

Originea lor nu poate fi precizată prin cariotiparea clasică, fiind nevoie de tehnici de citogenetică moleculară (FISH, array CGH) pentru a stabili proveniența acestora și conținutul genic.

ANOMALII CROMOZOMIALE ECHILIBRATE

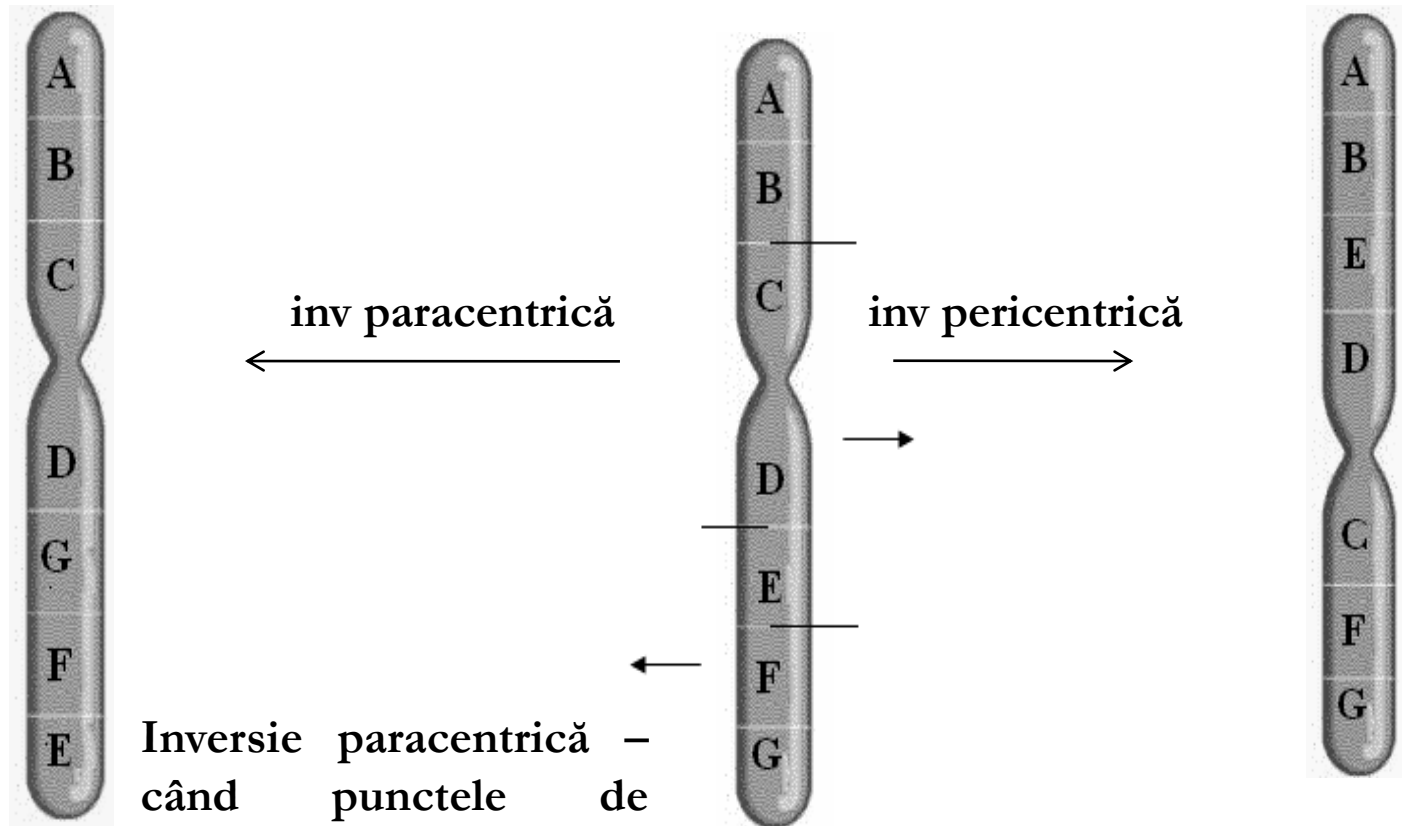
ANOMALII CROMOZOMIALE ECHILIBRATE - nu există pierderi sau câștiguri de material genetic. În consecință, acestea sunt, în general, fără efect fenotipic, cu excepția rarelor cazuri când unul dintre punctele de ruptură afectează o genă funcțională importantă.

Deși nu modifică cantitatea totală de material genetic și de regulă nu cauzează fenotipuri patologice, purtătorii acestora au risc crescut de a produce gameți dezechilibrați genetic și descendenți afectați de boli cromozomiale.

Exemple de anomalii cromozomiale echilibrate: translocația reciprocă, inversia, translocația robertsoniană, inserția.

INVERSIA

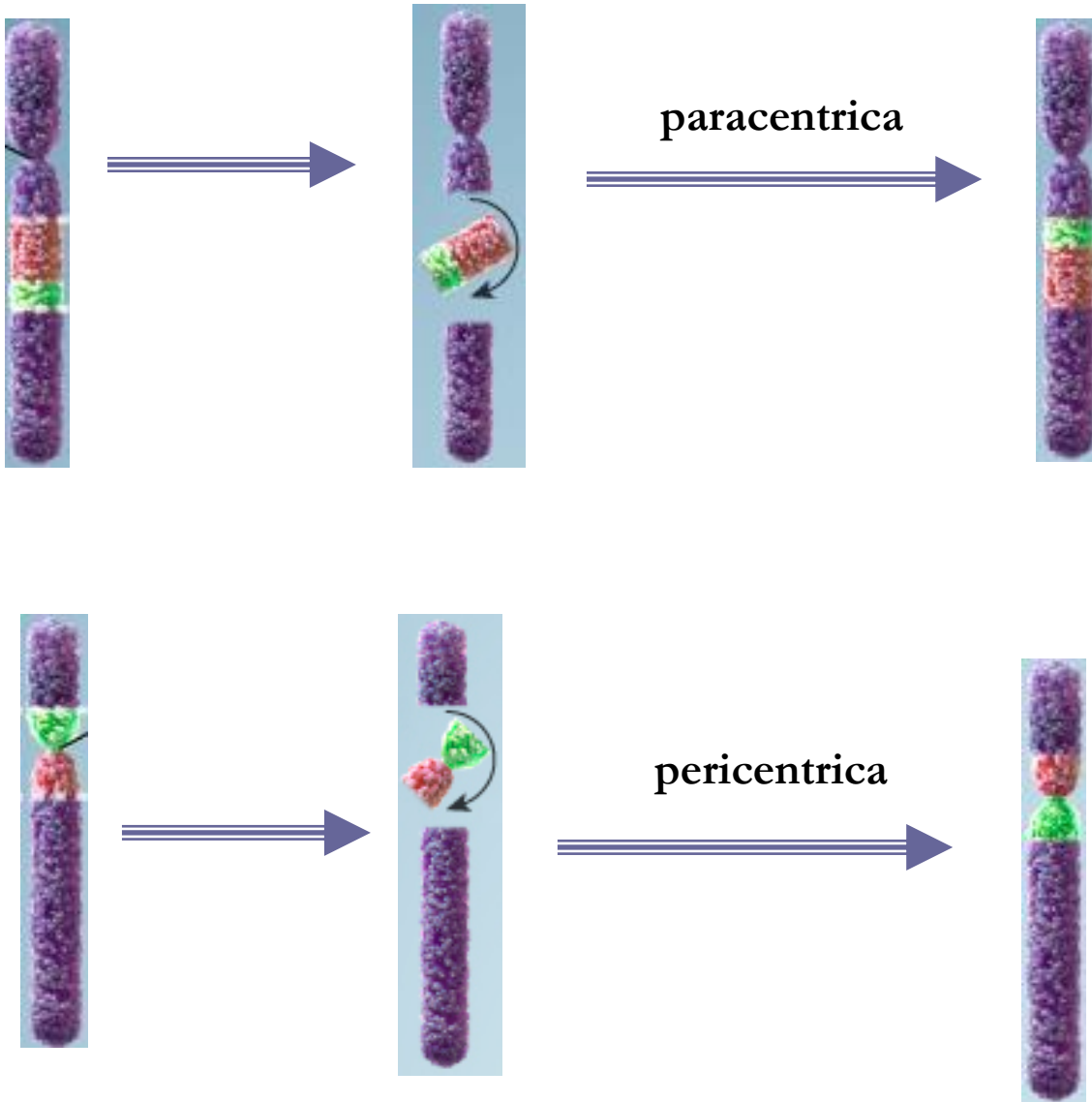
Inversiile (inv) sunt consecința ruperii unui cromozom în două puncte, rotirea fragmentului rupt cu 180° și realipirea lui la nivelul punctelor de ruptură, ordinea genelor fiind inversată.



Inversie paracentrică – când punctele de ruptură sunt situate pe același braț cromozomial, iar fragmentul rupt nu include centromerul.

Inversie pericentrică – când segmentul rupt cuprinde și centromerul.

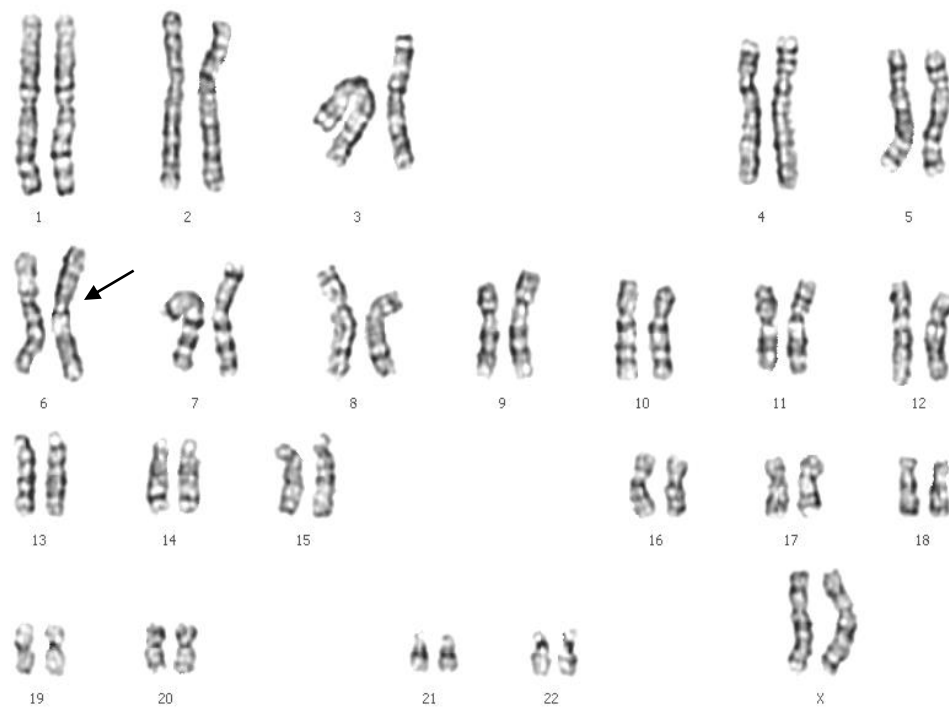
INVERSIA



Inversiile (inv) sunt consecința ruperii unui cromozom în două puncte, rotirea fragmentului rupt cu 180° și realipirea lui la nivelul punctelor de ruptură, ordinea genelor fiind inversată.

Inversiile sunt modificări cromozomiale structurale echilibrate, care nu schimbă cantitatea de material genetic, ci doar dispoziția benzilor și implicit a genelor conținute de cromozomi.

Inversiile nu produc, de regulă, alterări fenotipice majore. În schimb, acestea pot determina avorturi spontane, sterilitate și risc crescut de a avea descendenți cu anomalii cromozomiale.

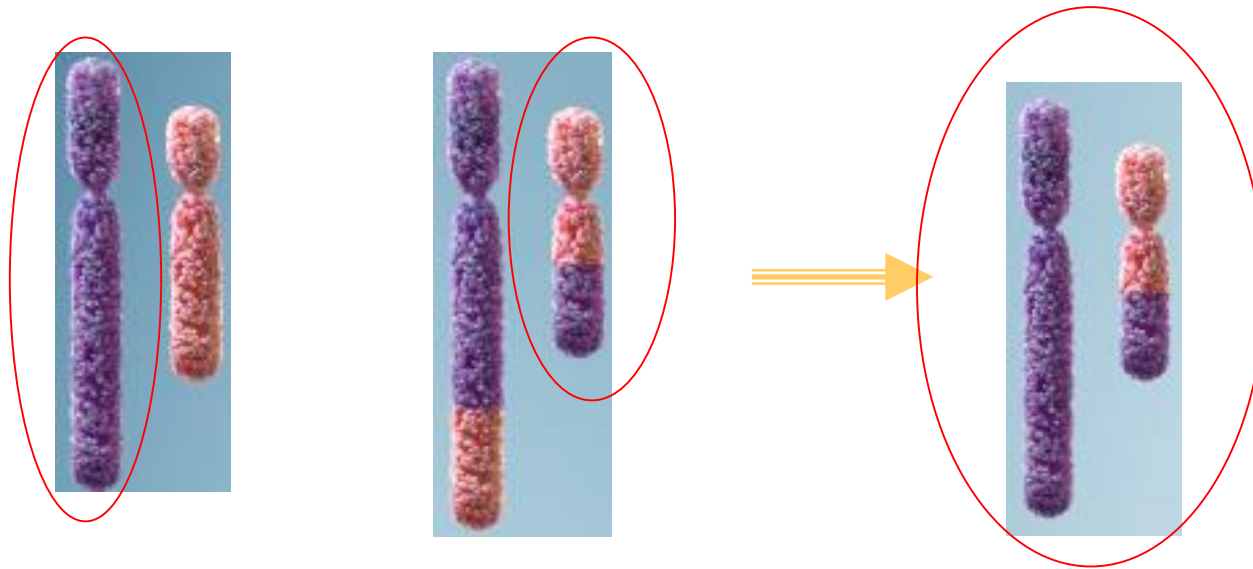
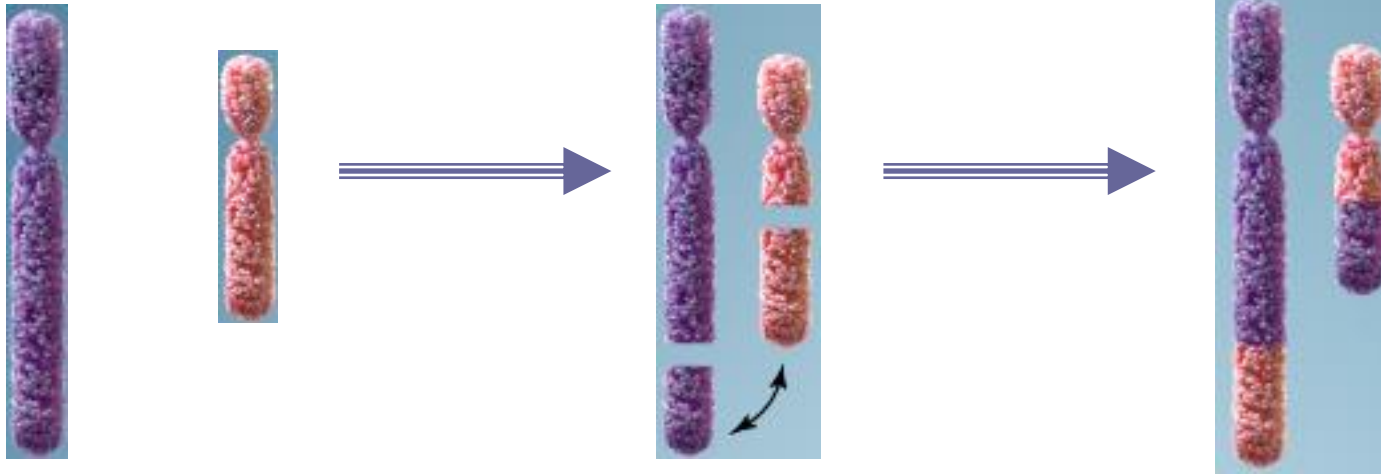


46,XX,inv(6)(p22q21)

În cazul inversiilor paracentrice, gameții anormali pot avea un cromozom dicentric sau un cromozom acentric; ambii sunt instabili, iar supraviețuirea unui embrion cu astfel de anomalii este improbabilă.

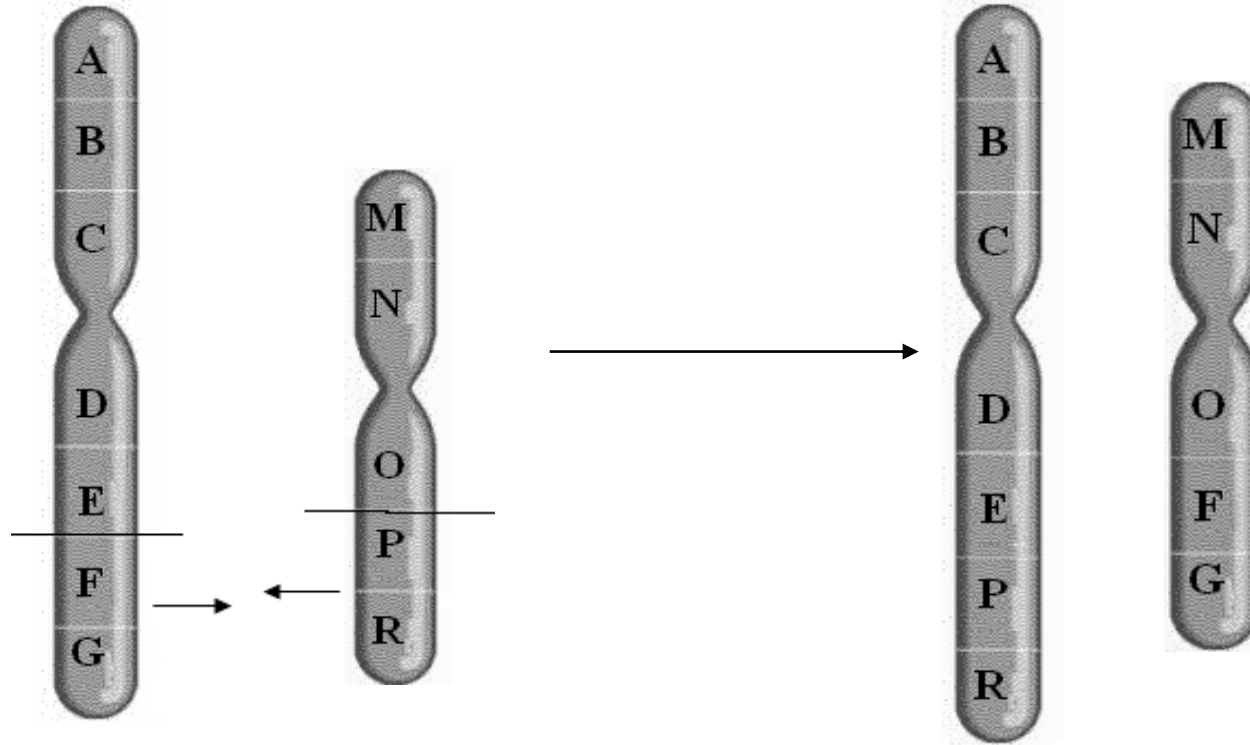
În cazul inversiilor pericentrice, gameții anormali pot avea cromozomi cu duplicația (trisomie parțială) și deleția (monosomie parțială) segmentelor cromozomice distale de inversie.

TRANSLOCAȚIA RECIPROCĂ



Translocațiile reciproce (t) sunt aberații cromozomiale echilibrate ce implică doi cromozomi neomologi și care constau în transferul reciproc de segmente cromozomiale.

TRANSLOCAȚIA RECIPROCĂ



Translocațiile reciproce (t) sunt aberații cromozomiale echilibrate ce implică doi cromozomi neomologi și care constau în transferul reciproc de segmente cromozomiale.

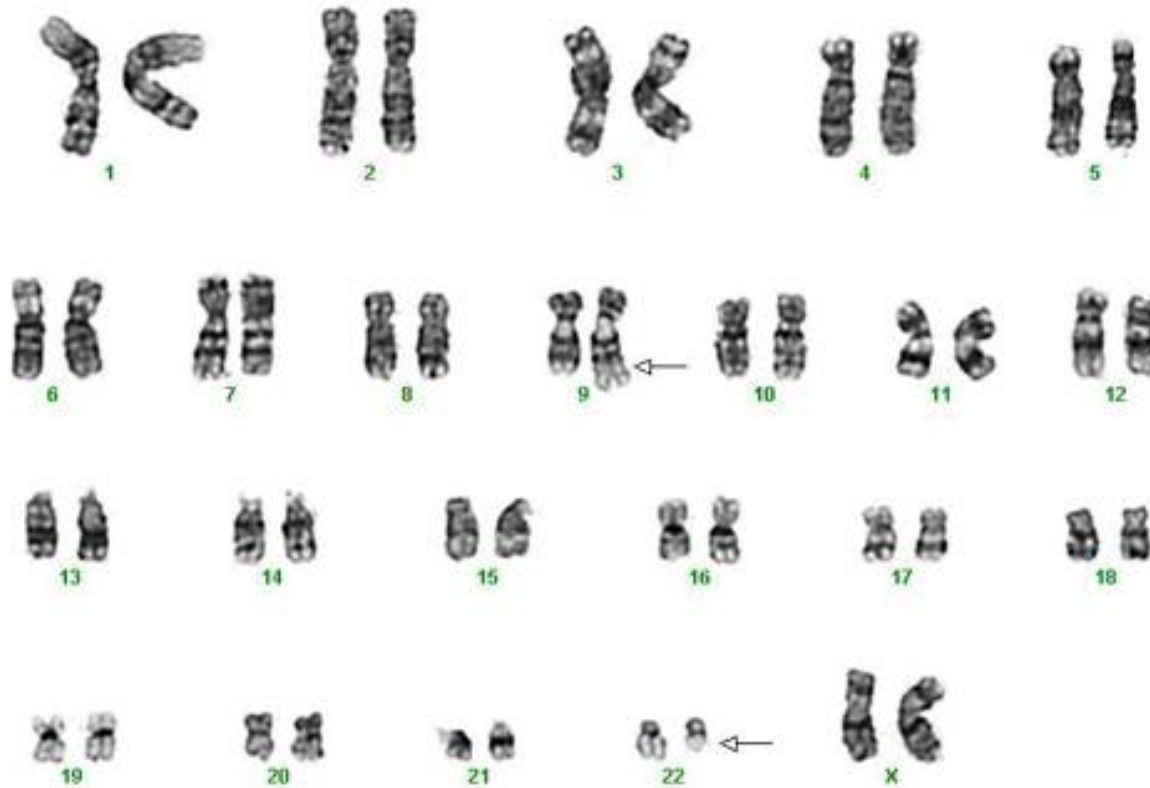
Se produc prin ruperea a doi cromozomi neomologi, urmată de schimbul reciproc al fragmentelor rupte și realipirea lor, ceea ce duce la formarea a doi cromozomi derivați.

Translocațiile reciproce nu modifică cantitatea totală de material genetic și purtătorii lor, de regulă, nu au modificări fenotipice; în schimb, pot determina tulburări de reproducere (sterilitate, avorturi spontane, descendenți anormali) cauzate de modul de segregare a cromozomilor derivați. În unele cazuri, în care punctele de ruptură sunt la nivelul unei gene sau ruptura este însoțită de pierderi submicroscopice de material genetic, pot să apară semne clinice.



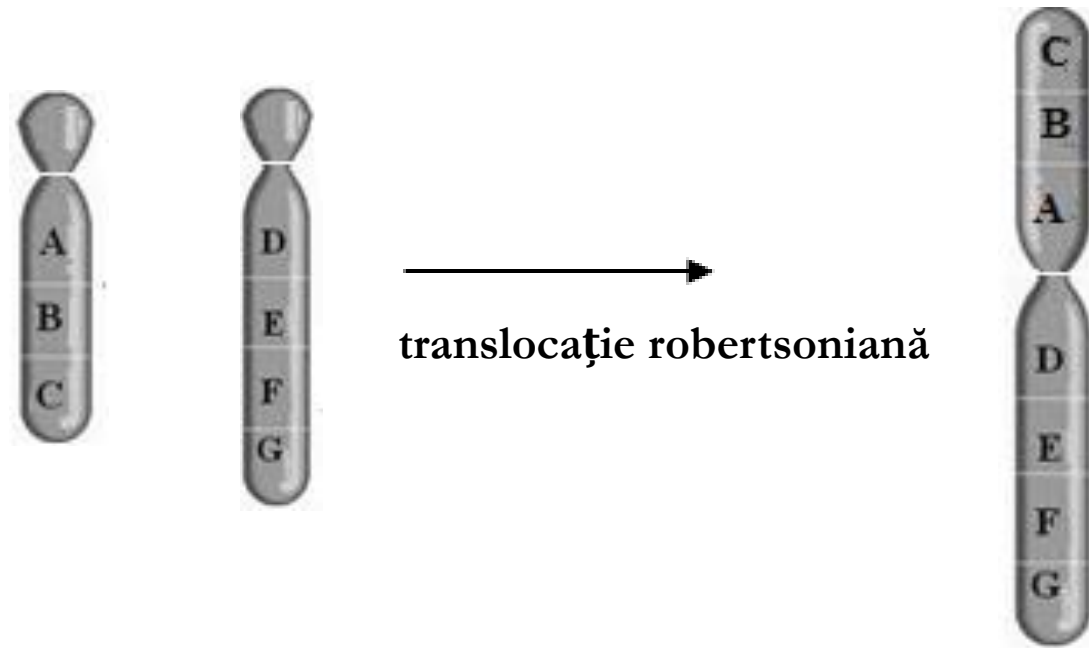
$46,XX,t(1;5)(q13;q31)$

Cromozomul Philadelphia identificat la pacienții cu leucemie mieloidă cronică este rezultatul unei translocății t(9;22), translocăția determină fuziunea genelor BCR-ABL.



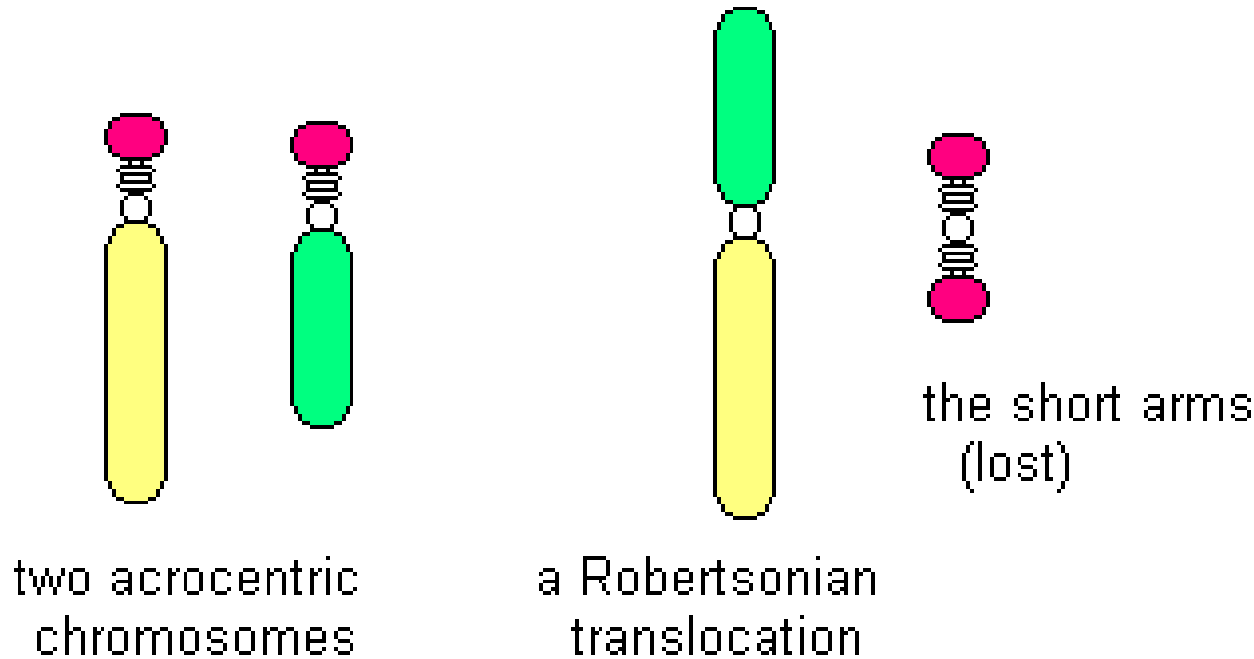
46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)

TRANSLOCAȚIA ROBERTSONIANĂ



Translocațiile robertsoniene (rob) sunt rezultatul rupturii a doi cromozomi acrocentrici (13, 14, 15, 21 și 22), la nivelul centromerului sau în apropierea acestuia, urmată de fuziunea ulterioară a brațelor lungi

Brațele scurte ale celor doi cromozomi vor fi pierdute, fără a avea semnificație clinică. Acestea conțin gene ce codifică doar ARN ribozomal, existând multiple copii la nivelul celorlalți cromozomi acrocentrici. Numărul total de cromozomi va fi redus la 45.



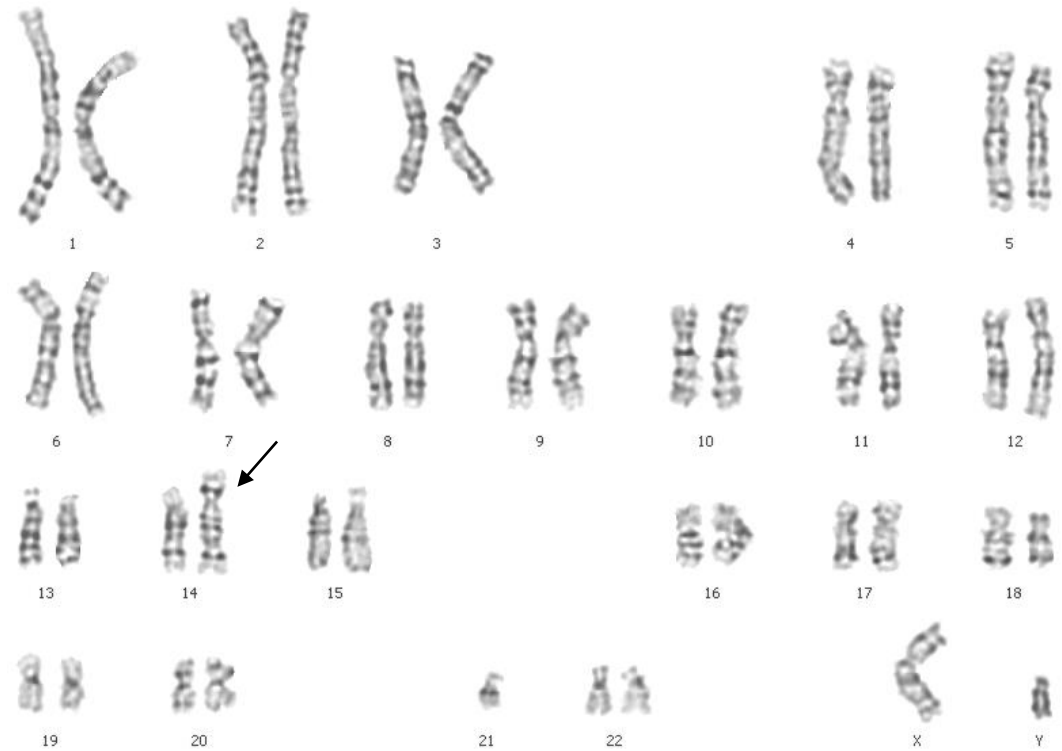
Cele mai frecvente translocății robertsoniene sunt între cromozomii 13 și 14 – rob(13q14q) și între cromozomii 14 și 21 – rob(14q21q).

Translocățiile robertsoniene (rob) sunt rezultatul rupturii a doi cromozomi acrocentrici (13, 14, 15, 21 și 22), la nivelul centromerului sau în apropierea acestuia, urmată de fuziunea ulterioară a brațelor lungi .

Acest fenomen mai este cunoscut și sub numele de fuziune centrică, deoarece brațele lungi fuzionează formând un cromozom derivat, pseudodicentric (cu un singur centromer funcțional).

Pentru că nu există pierderi sau câștiguri de material genetic importante, translocațiile robertsoniene se consideră translocații echilibrate funcțional.

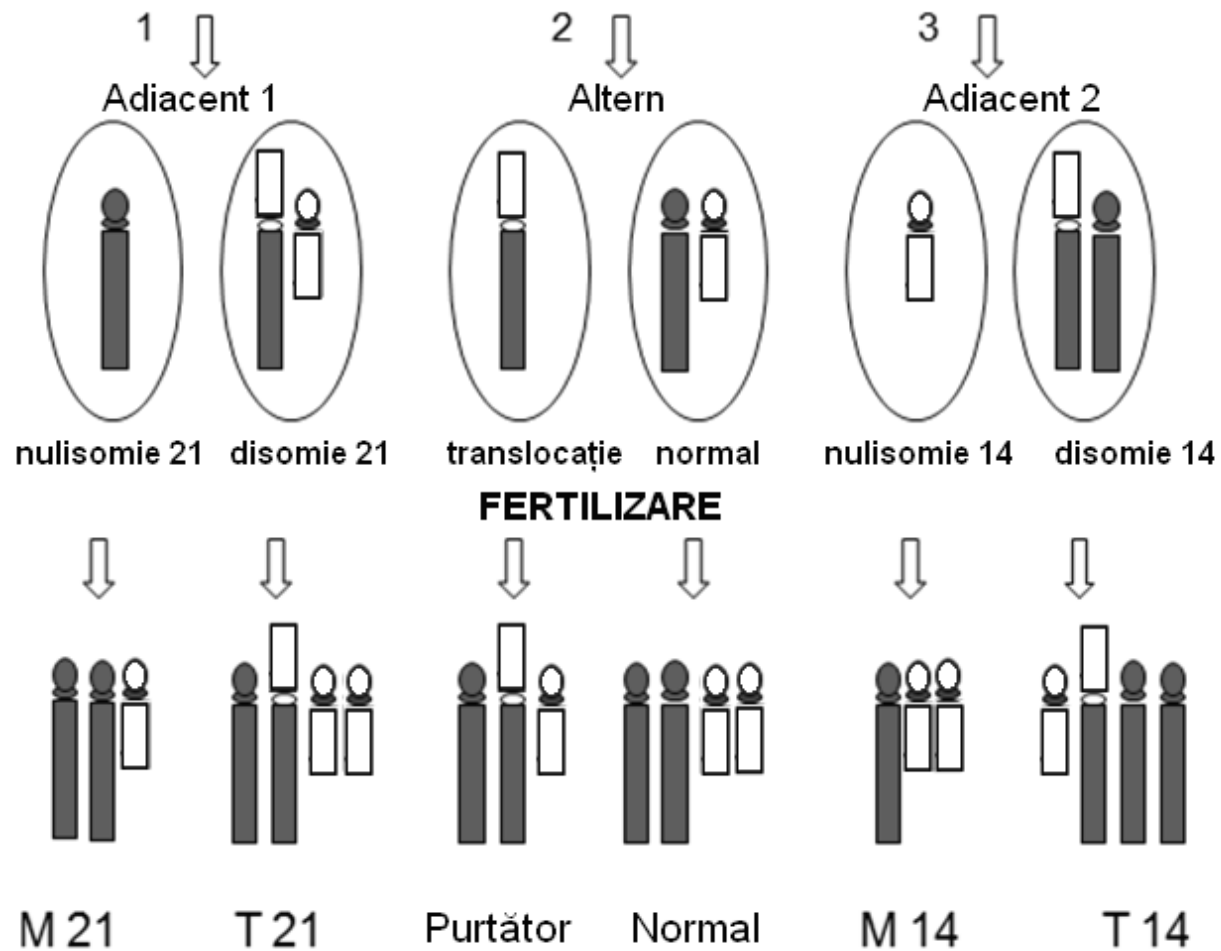
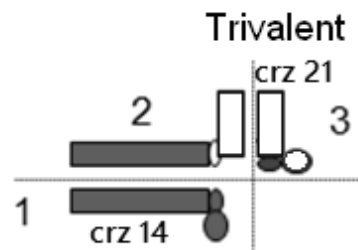
Purtătorii de translocații robertsoniene au în general un fenotip normal; totuși, aceste translocații pot genera gameți și descendenți anormali, riscul variind în funcție de tipul cromozomilor (omologi sau neomologi) și de sexul purtătorului.



45,XY,rob(14;21)(q10;q10)

Un purtător al unei translocății rob, de exemplu(14q;21q) poate produce șase tipuri diferite de gameți ce conțin:

- un set haploid cromozomial normal (23 cromozomi, cu cromozomi 14 și 21 normali) – embrionul format va avea formula cromozomială normală și fără modificări fenotipice (segregare alternă) ;
- un set cromozomial echilibrat (22 cromozomi, dintre care un cromozom cu translocăție 14q;21q) – embrionul va fi purtător de translocăție robertsoniană echilibrată, fără modificări fenotipice (segreagre alternă);
- un set cromozomial neechilibrat (23 cromozomi, include atât cromozomul cu translocăție 14;21, cât și un cromozom 21 normal) – embrionul va prezenta sindrom Down, având trisomie 21 prin translocăție robertsoniană - (segregare adiacentă-1);
- un set cromozomial neechilibrat (22 cromozomi, cu un cromozom 14 normal și un cromozom 21 absent) - zigot cu monosomie 21 (segregare adiacentă-1); -neviabil
- un set cromozomial neechilibrat (22 de cromozomi, cu un cromozom 21 normal și un cromozom 14 absent) - zigot cu monosomie 14 (segregare adiacentă-2); -neviabil
- un set cromozomial neechilibrat (23 de cromozomi, include atât cromozomul cu translocăție 14;21, cât și un cromozom 14 normal) - zigot cu trisomie 14 (segregare adiacentă-2). -neviabil



Down syndrome arising from a Robertsonian translocation between chromosomes 21 and 14

14q21q
translocation
heterozygote

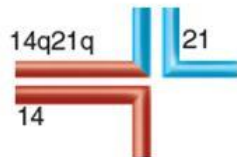
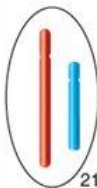
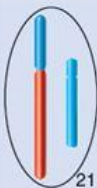
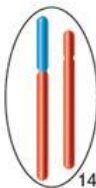
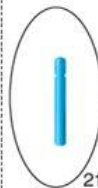
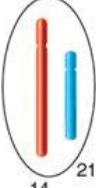
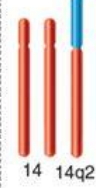


Fig. 13.22

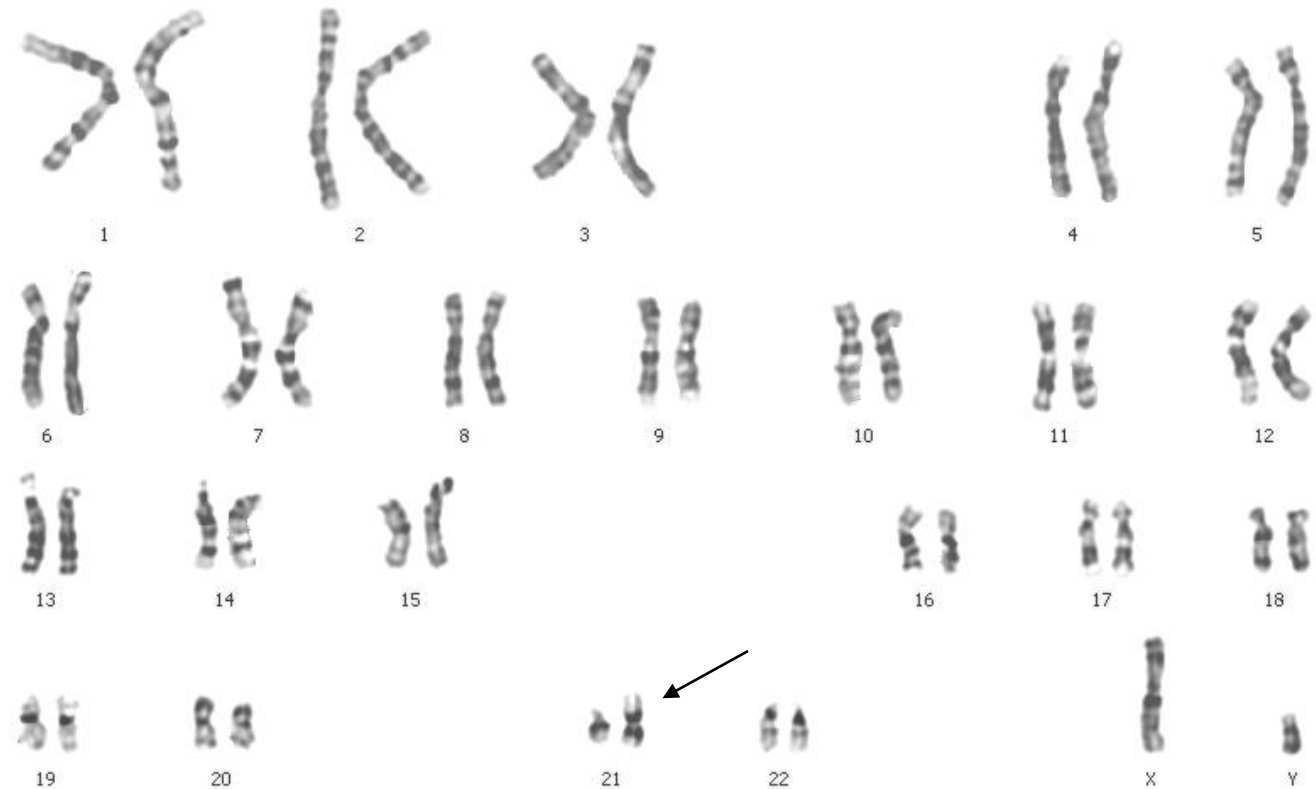
Three chromosome segregation patterns

Segregation pattern	Alternate		Adjacent-1	Adjacent-2		
Gametes	 14 21 Balanced normal	 14q21q Balanced Robertsonian translocation	 14q21q 21 Unbalanced	 14 Unbalanced	 14q21q 14 Unbalanced	 21 Unbalanced
Fertilization with normal gamete	 14 21 Normal phenotype	 14 21 14q21q Normal phenotype (carrier)	 14 21 14q21q Down syndrome	 14 21 Lethal	 14 21 14q21q Lethal	 14 14q21q Lethal

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required to reproduce or display
Hartwell et al., 4th edition, Chapter 13

44

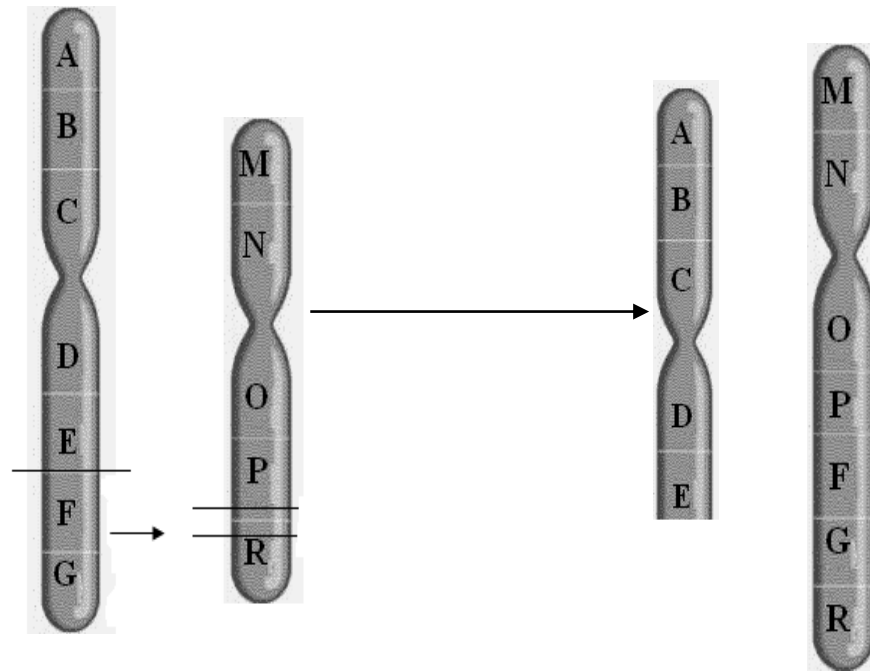
Riscul teoretic de apariție al unui copil cu trisomia 21 (sindrom Down) este de 33%; riscul real este mai mic (deoarece o parte din embrionii cu trisomie 21 sunt eliminați prin avort spontan) și depinde de sexul purtătorului: în cazul femeilor riscul este de 10%, în timp ce la bărbați riscul este mai mic de 5%, deoarece, de regulă, anomalia blochează spermatogeneza



46,XX,+21,rob(21;21)(q10;q10)

În cazul purtătorilor unei translocații robertsoniene între cromozomi omologi, de exemplu între doi cromozomi 21: se formează gameți cu disomie 21 și cu nulisomie 21 care, după fecundare cu un gamet normal, vor forma zigoti cu trisomie 21, sau cu monosomie 21 (neviabili). Acest caz constituie una din puținele situații în care riscul de recurență al unei afecțiuni genetice este de 100%.

INSERTIA



INSERTIILE (Translocațiile neregiproce)(insertiile - ins) constau în transferul unui fragment cromozomial de pe un cromozom care a suferit una sau două rupturi, pe un alt cromozom neomolog.

Translocațiile neregiproce sunt anomalii echilibrate și nu produc modificări fenotipice, în schimb, pot provoca tulburări de reproducere. Astfel, un individ purtător poate avea descendenți: sănătoși fără modificări cromozomiale, purtători de inserție sau anormali (cu monosomie parțială sau trisomie parțială), prin segregarea anormală a cromozomilor derivați în timpul meiozei I.