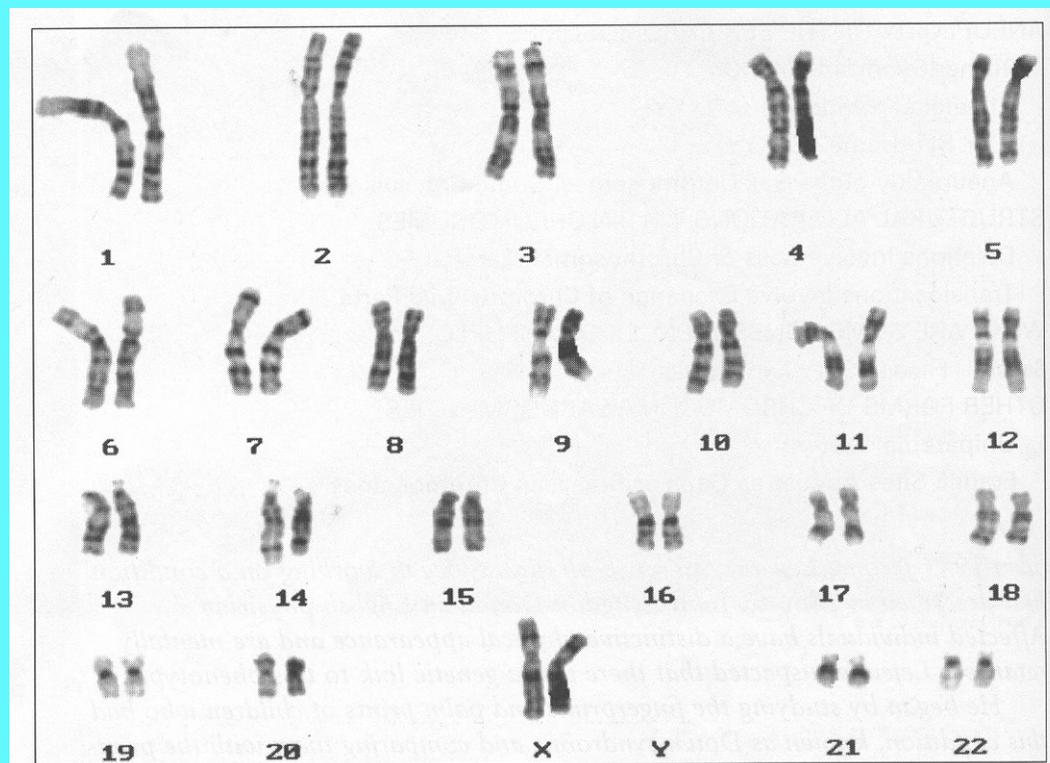
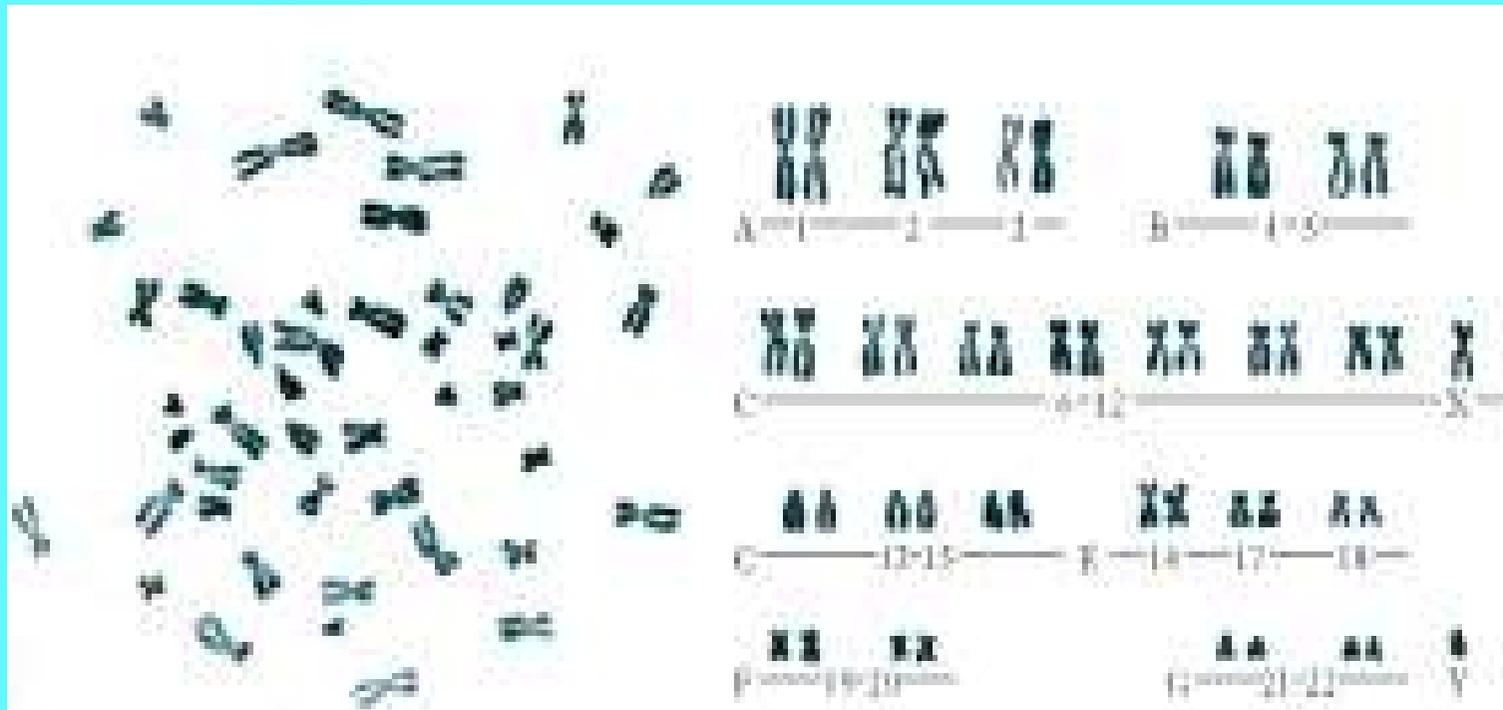


# Cariotipo umano normale

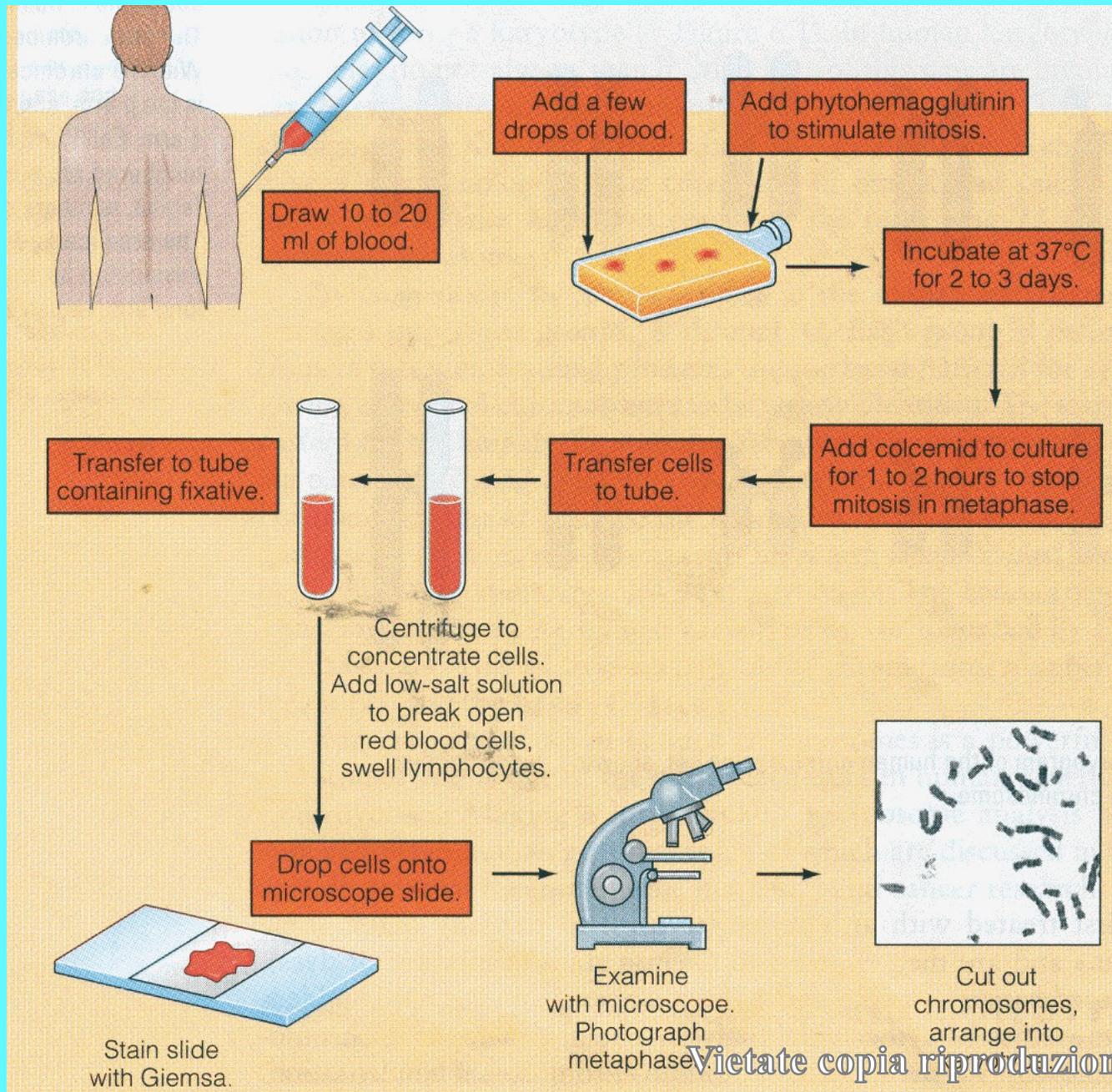


Vietate copia riproduzione e modifiche

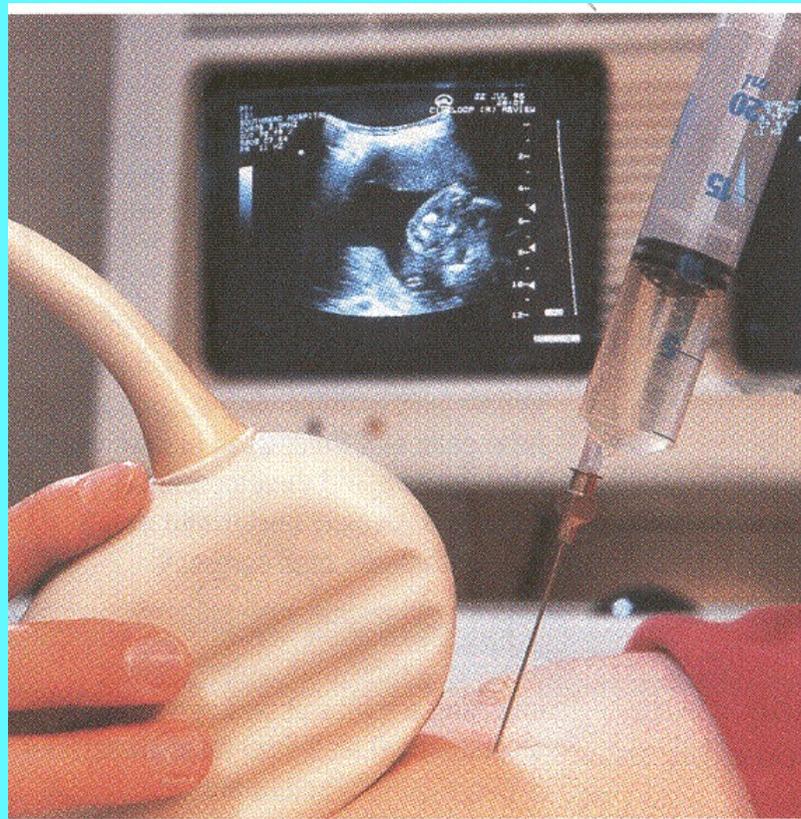
# Cariotipo umano normale



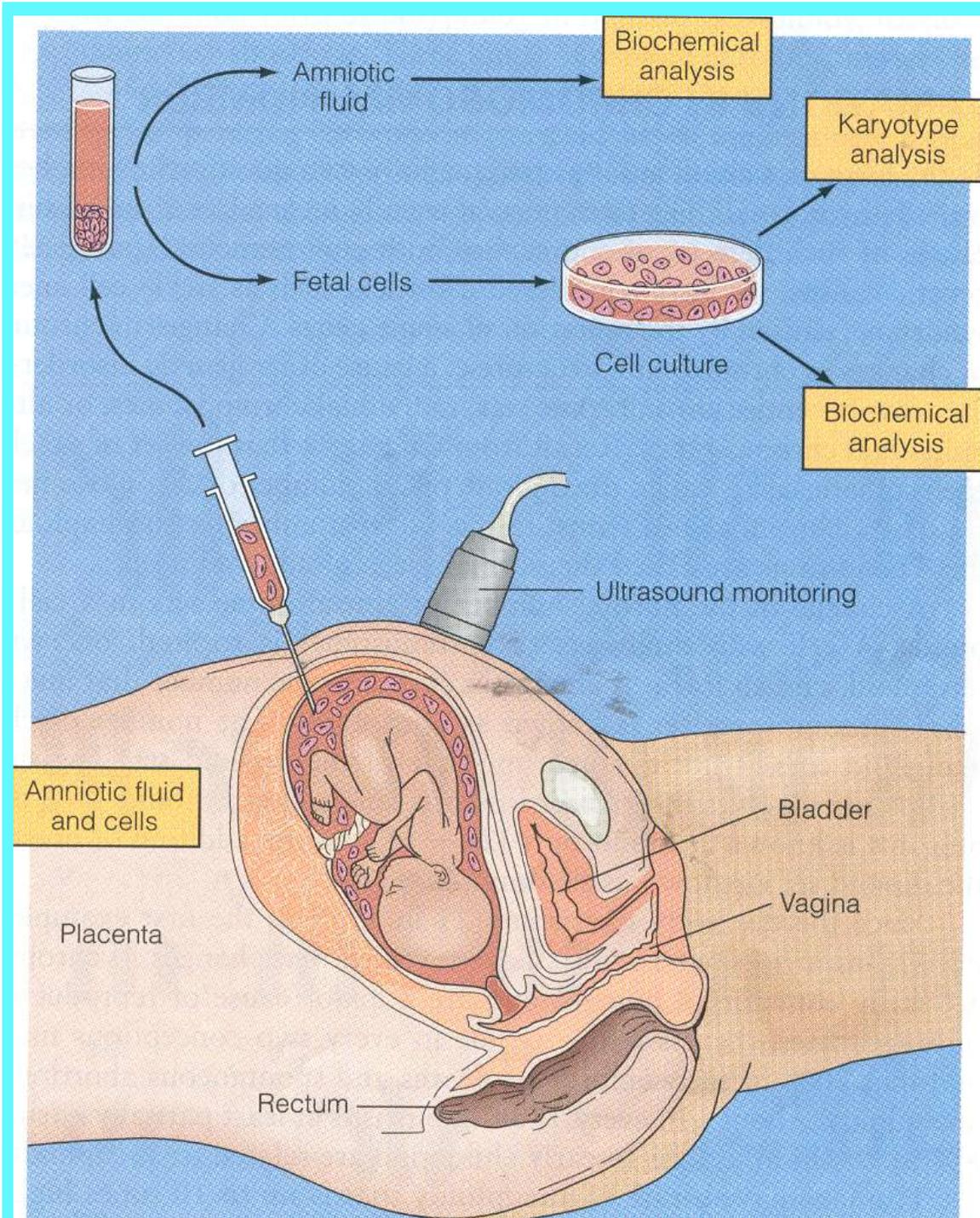
# Allestimento di un cariotipo da sangue periferico



## Amniocentesi eco-guidata

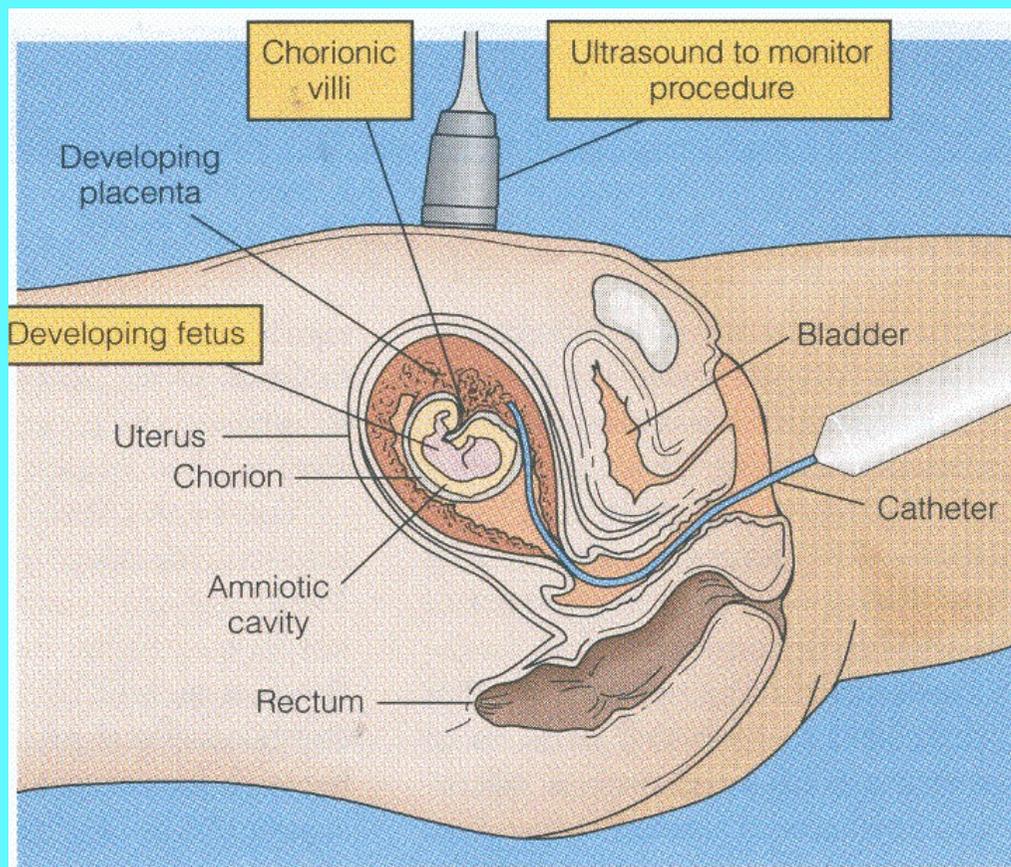


*Vietate copia riproduzione e modifiche*

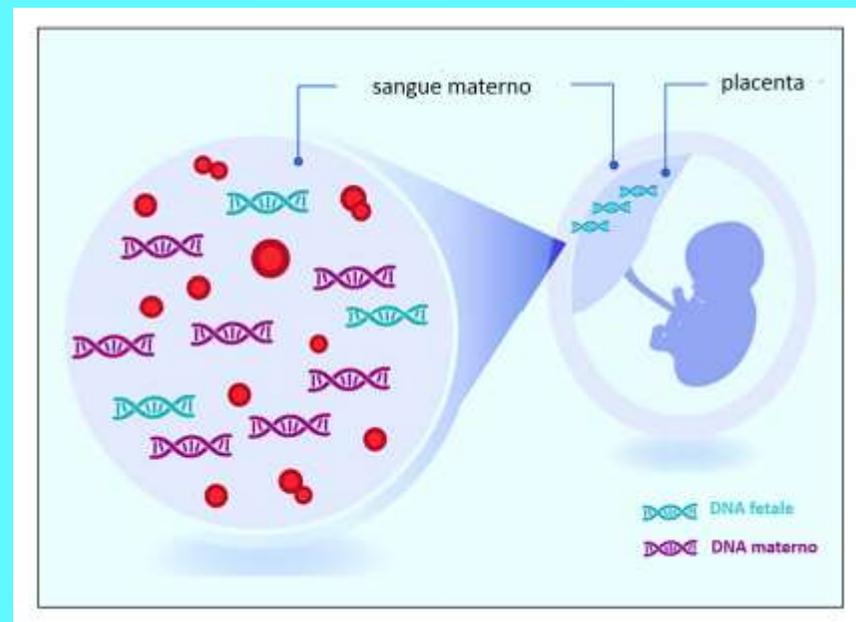


## Prelievo ed esame del liquido amniotico

## Prelievo dei villi coriali

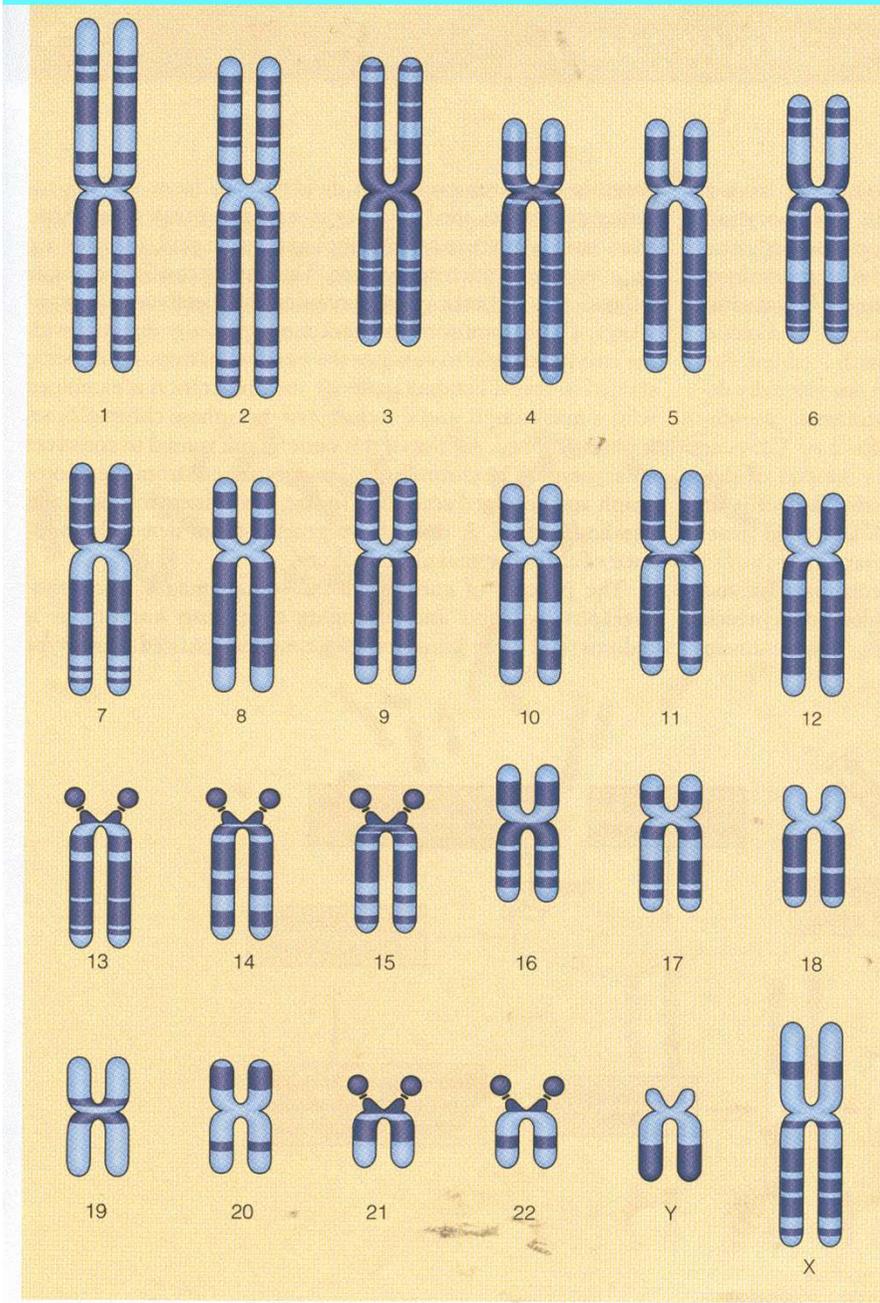


# Screening prenatale non invasivo basato sul DNA (Non Invasive Prenatal Testing – NIPT)



E' stato dimostrato che, a partire dal primo trimestre di gravidanza, è presente nel circolo ematico materno DNA libero di origine fetale (**cell free fetal DNA, cffDNA**), che può essere recuperato in maniera non-invasiva ed utilizzato per lo studio di alcune patologie fetali.

*Vietata copia riproduzione e modifiche*

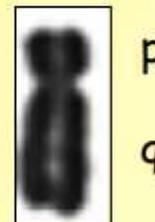
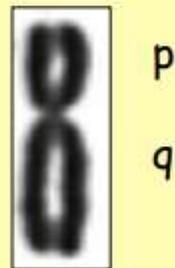
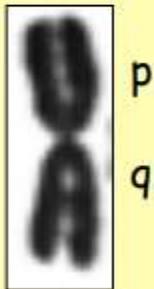


# Cariogramma umano normale

Vietata copia riproduzione e modifiche

I cromosomi vengono classificati in base alla loro dimensione e in base alla posizione del centromero

In base alla posizione del centromero i cromosomi del cariotipo si distinguono in:



Metacentrico

Submetacentrico

Subtelocentric  
(Subtelomerico)

Acrocentrico

## Banding technique

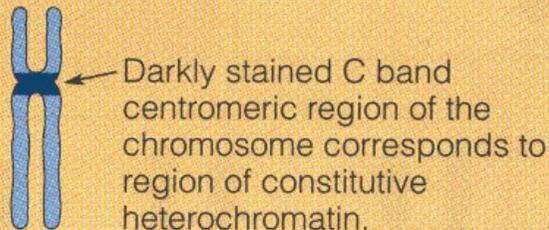
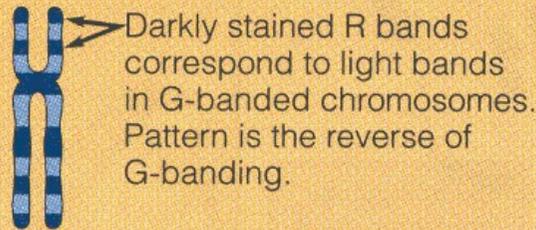
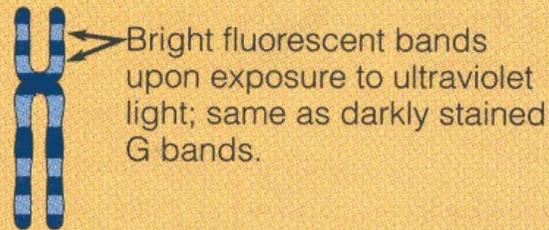
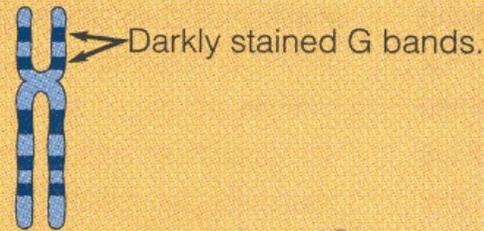
**G-banding** — Treat metaphase spreads with enzyme that digests part of chromosomal protein. Stain with Giemsa stain. Observe banding pattern with light microscope.

**Q-banding** — Treat metaphase spreads with the chemical quinacrine mustard. Observe fluorescent banding pattern with a special ultraviolet light microscope.

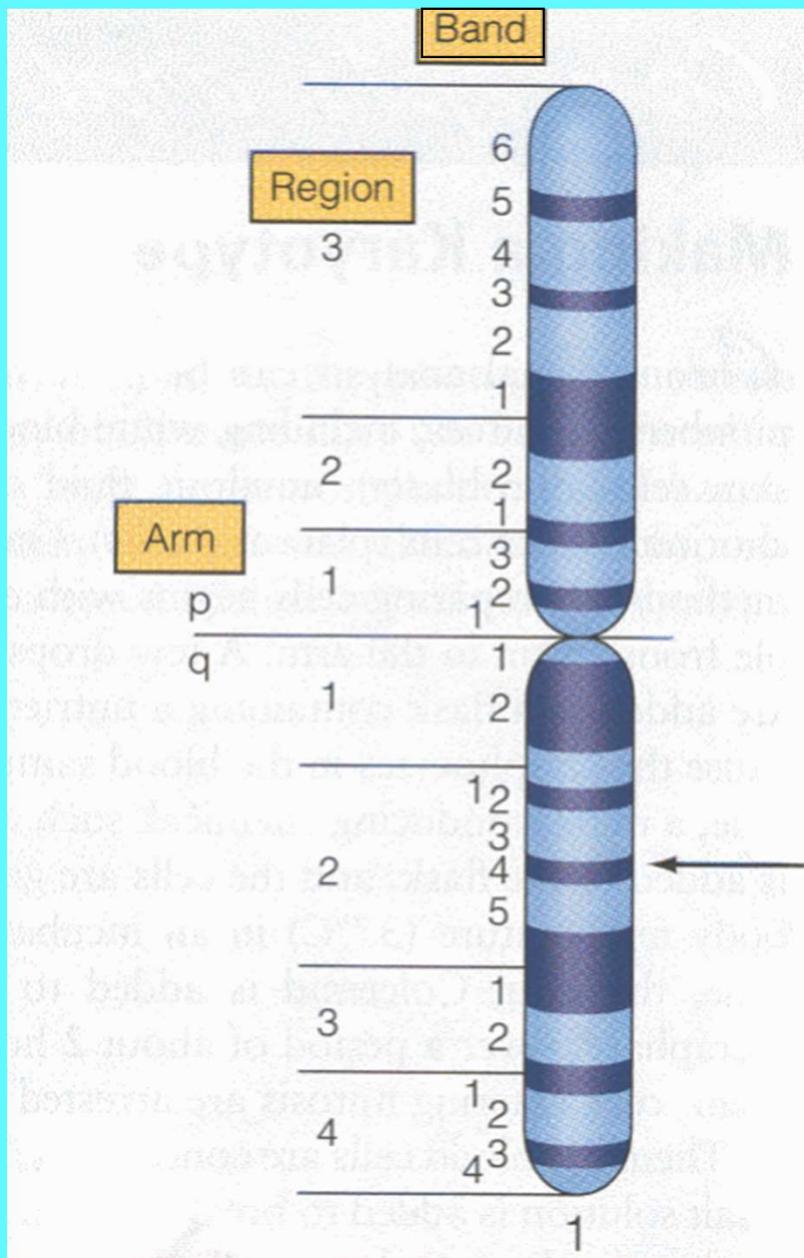
**R-banding** — Heat metaphase spreads at high temperatures to achieve partial denaturation of DNA. Stain with Giemsa stain. Observe with light microscope.

**C-banding** — Chemically treat metaphase spreads to extract DNA from the arms but not the centromeric regions of chromosomes. Stain with Giemsa stain and observe with light microscope.

## Appearance of chromosomes



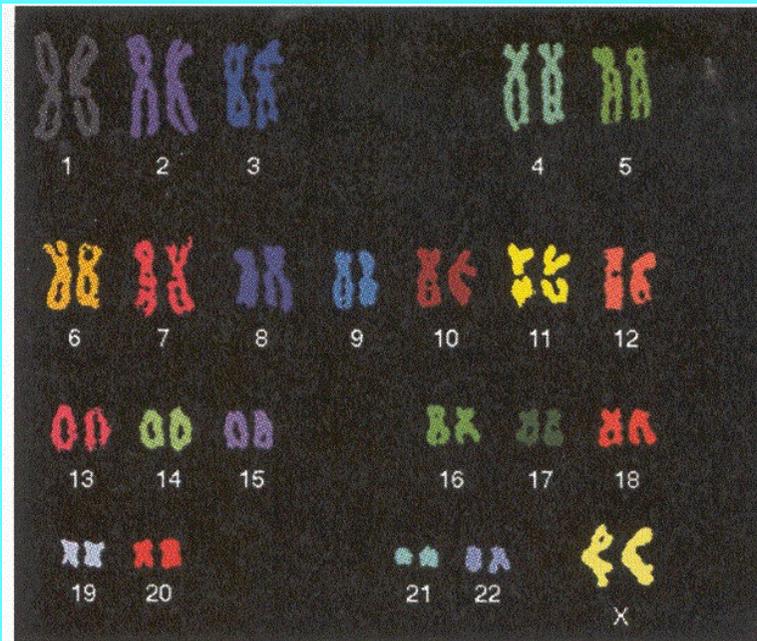
# Bandeggio cromosomico



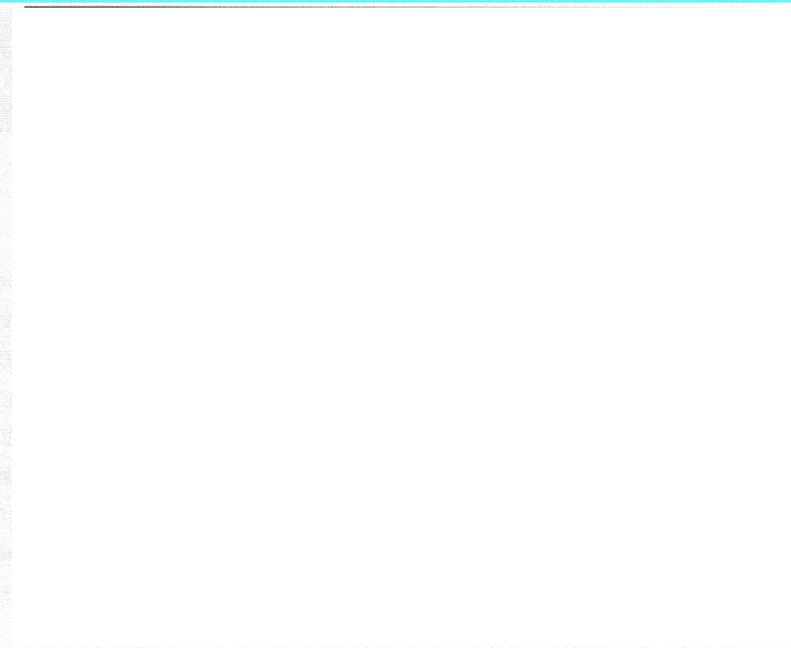
## Sistema di nomenclatura delle aree cromosomiche

Area 1q2.4 (cromosoma 1, braccio lungo, regione 2, banda 4)

# Chromosome painting



Cariotipo cellule  
normali



Cariotipo cellule  
tumorali

Sonde multiple per ciascun cromosoma e combinazione di fluorocromi che viene automaticamente interpretata dal software.

*Vietata copia riproduzione e modifiche*

**Poliploidie:** il numero dei cromosomi è un multiplo del normale assetto aploide

**Aneuploidie:** il numero dei cromosomi non è un multiplo esatto del normale assetto aploide

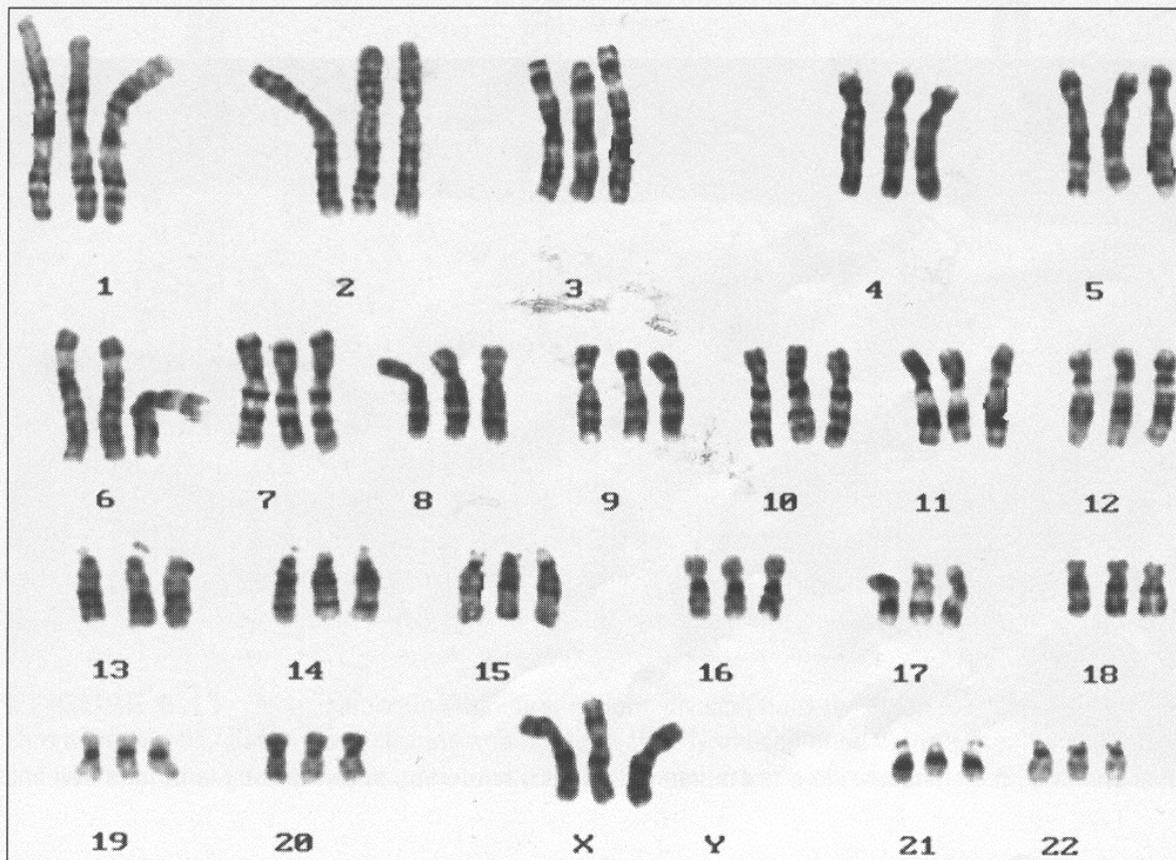
**Monosomie:**  $2n-1$

**Trisomie:**  $2n+1$

**Alterazioni strutturali:** Delezioni, Duplicazioni, Inversioni, Traslocazioni

**Poliploidie: il numero dei cromosomi è un multiplo del normale assetto aploide**

# Triploidia



1% di tutti gli zigoti

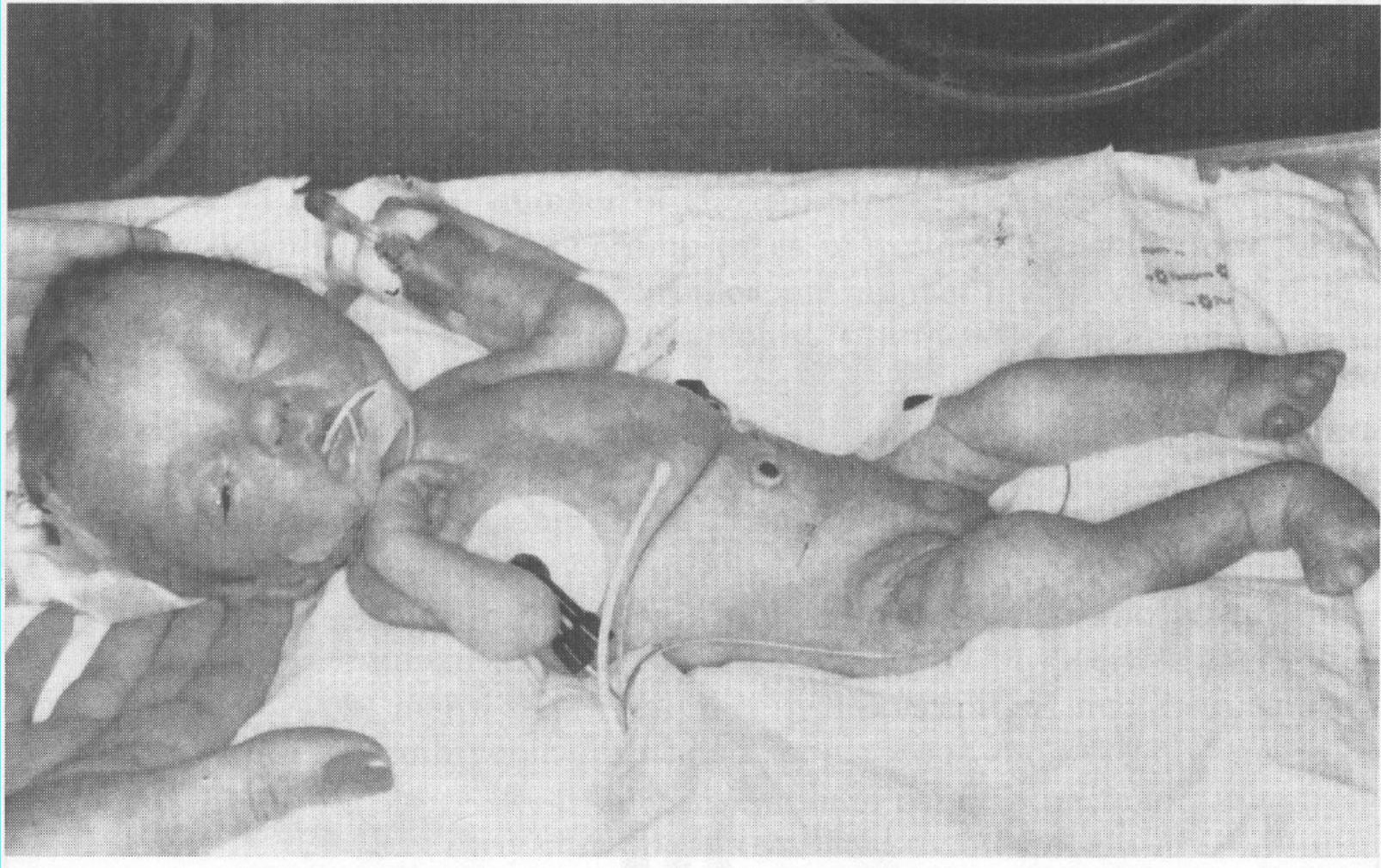
99% muoiono prima  
della nascita

1/10000 nati vivi

**Condizione letale**

Vietata copia riproduzione e modifiche

# Triploidia



*Vietate copia riproduzione e modifiche*

## Origine della triploidia

La maggior parte dei triploidi (75%) presenta due assetti cromosomici paterni (69XYY): **DISPERMIA**

Più rara, ma possibile, la **mancata separazione citoplasmatica (fallimento della citochinesi)** nell'ultima parte della divisione sia mitotica, che meiotica delle cellule germinali con formazione di **gameti diploidi**

## Tetraploidia

Numero di cromosomi quadruplo rispetto al numero aploide; sono presenti quattro copie di tutti gli autosomi e quattro cromosomi sessuali

5% di tutti gli aborti spontanei; estremamente rara nei nati vivi. **Condizione letale.**

Può originare da **fallimento della citochinesi della prima divisione mitotica** dopo la fecondazione

Possibile il **chimerismo o mosaicismo** se ma la mancata citochinesi è più tardiva

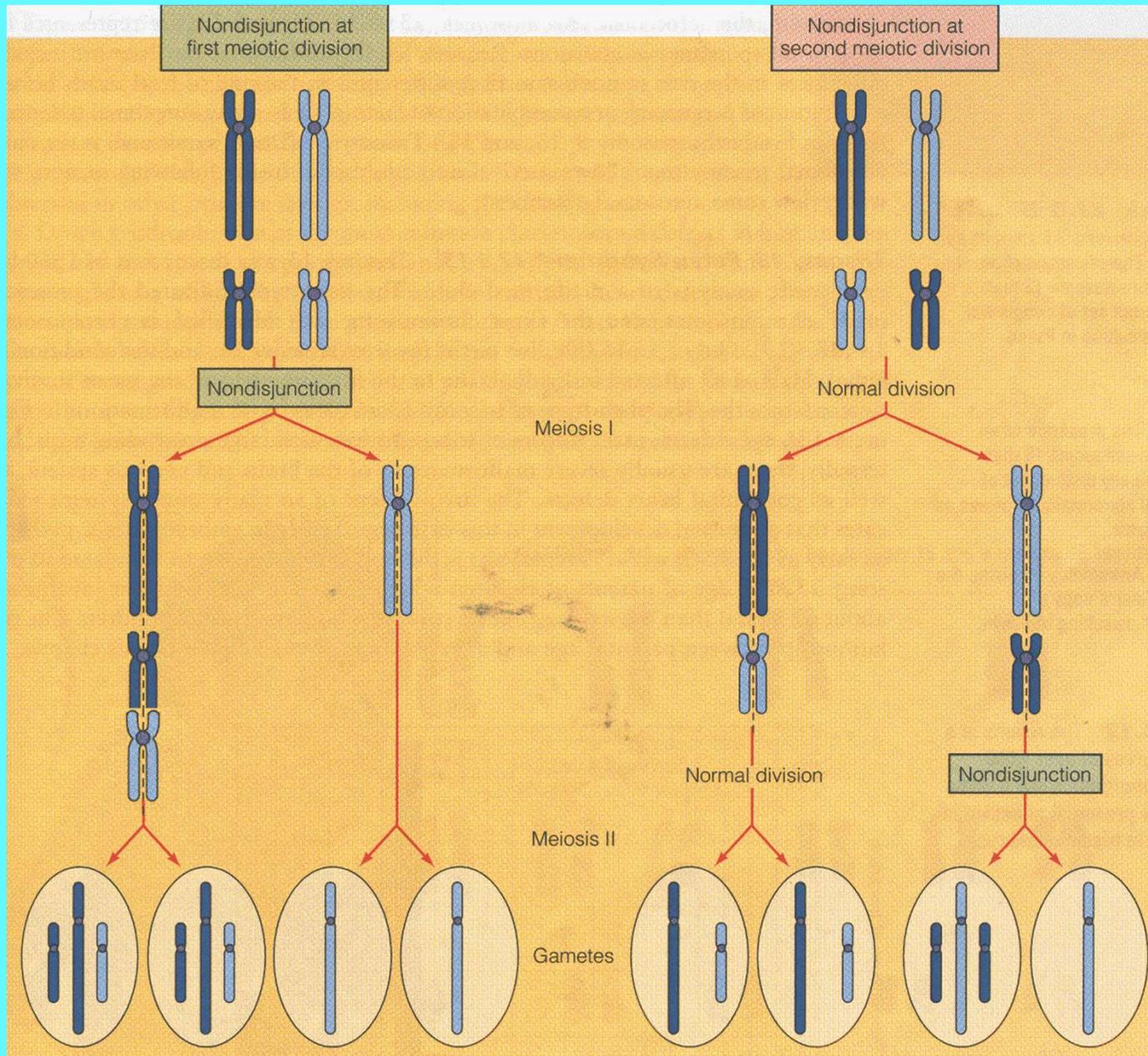
**Aneuploidie: il numero dei cromosomi non è un multiplo esatto del normale assetto aploide**

**Monosomie:  $2n-1$**

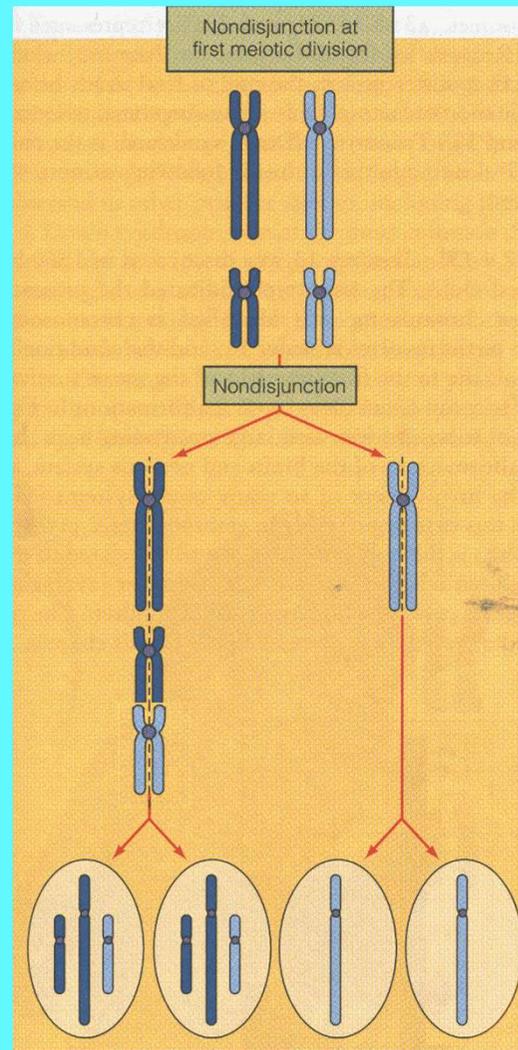
**Trisomie:  $2n+1$**

La non-disgiunzione meiotica è la prima causa di aneuploidia nell'uomo

# Le non-disgiunzioni meiotiche

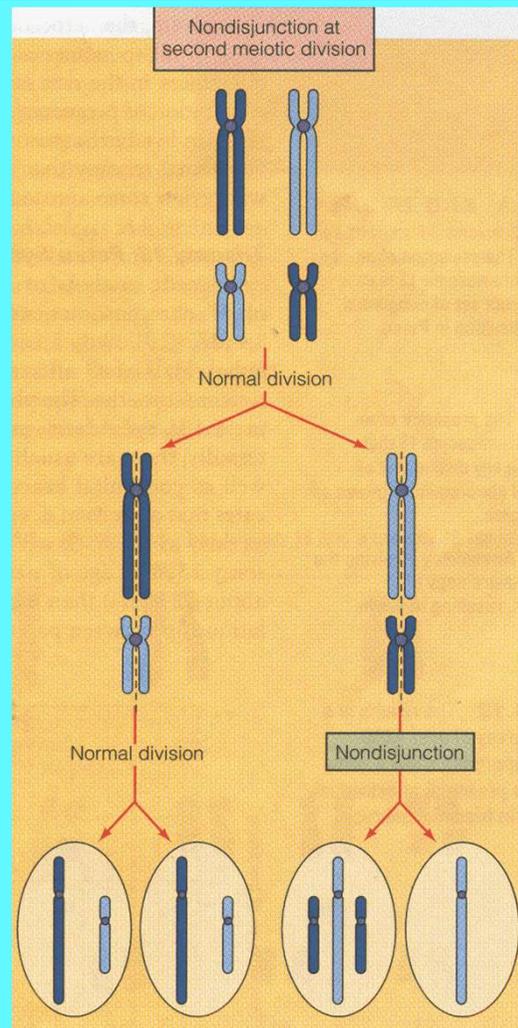


**Non disgiunzione in I divisione meiotica**= tutti i gameti sono anomali e daranno origine per metà a zigoti trisomici e per metà a zigoti monosomici



vietata copia riproduzione e modifiche

**Non disgiunzione in II divisione meiotica**= metà dei gameti sono anomali e daranno origine a zigoti trisomici e a zigoti monosomici



state copia riproduzione e modifiche

# Le aneuploidie autosomiche

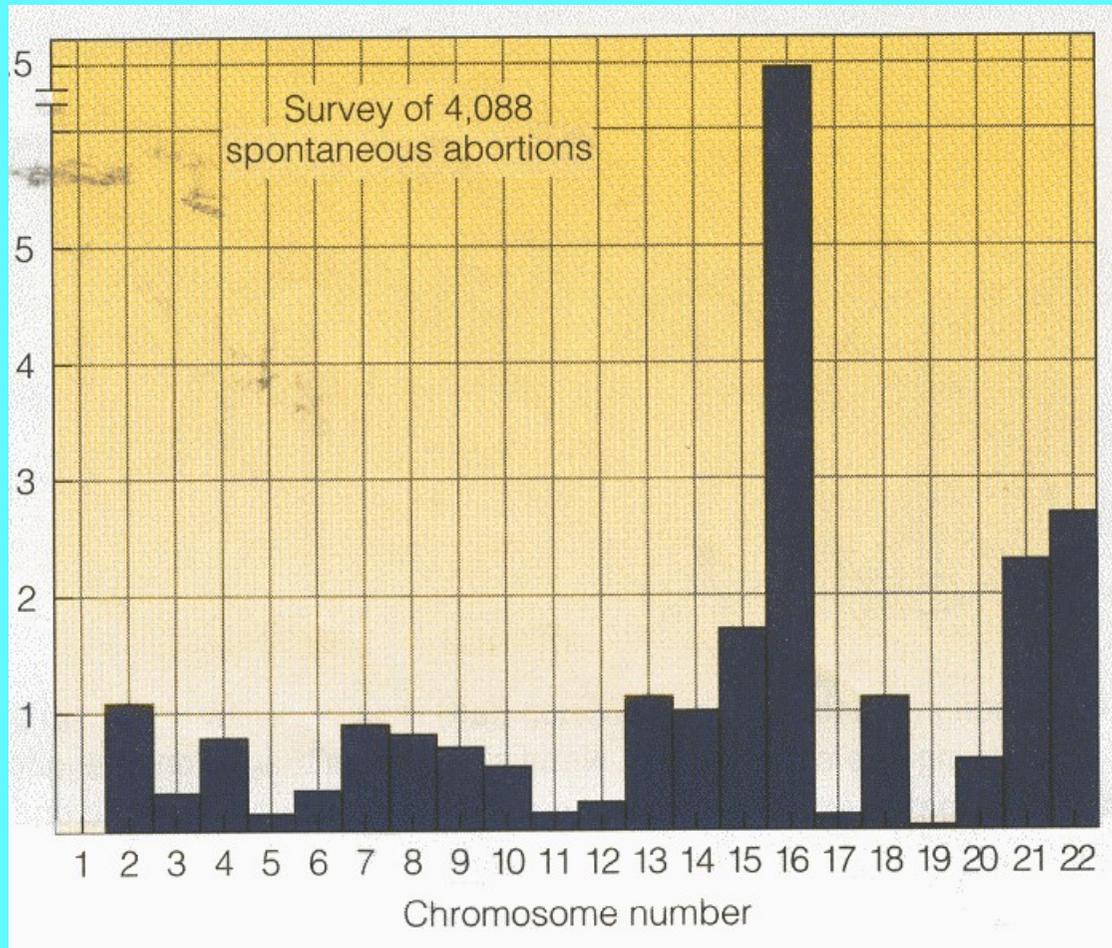
## La monosomia autosomica

è una **condizione letale**, molto rara anche negli aborti spontanei e nei nati vivi (gli embrioni monosomici vengono eliminati precocemente)

## Le trisomie autosomiche

Condizione relativamente comune, generalmente letale, ma compatibile con diversi gradi di sviluppo.

50% di tutti i casi di anomalie cromosomiche riscontrabili nei feti abortiti spontaneamente



Cr. 16 = 33%

Cr. Acrocentrici

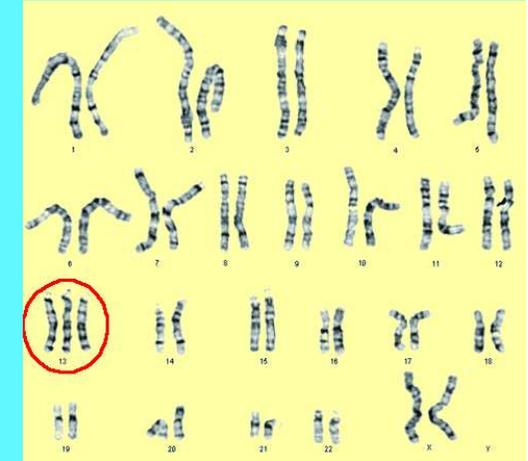
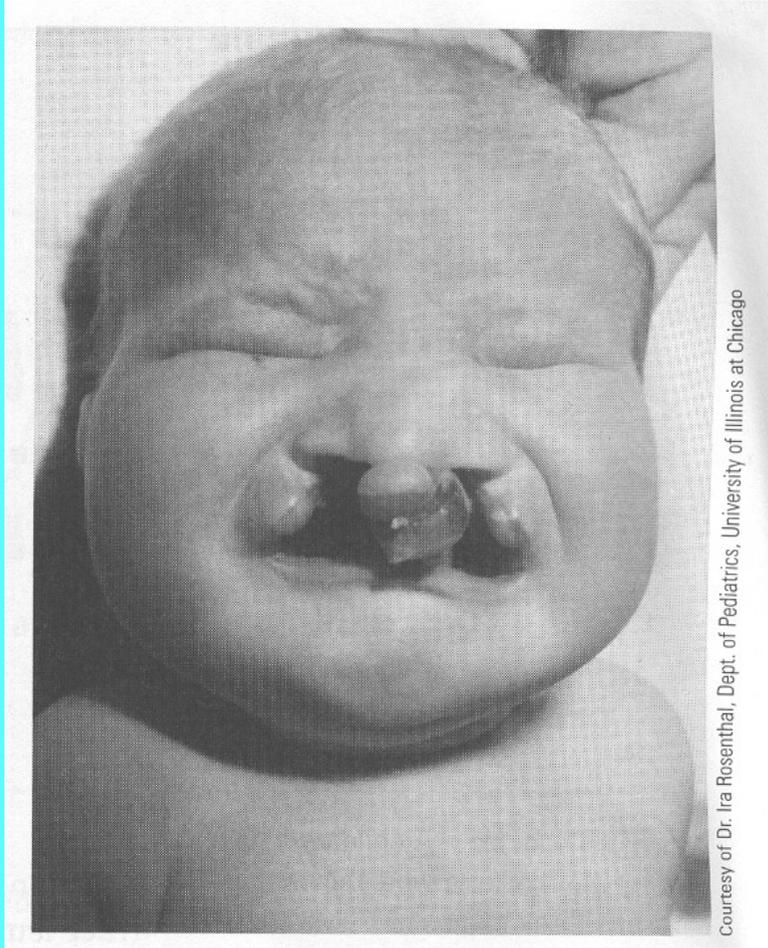
(13,14,15,21,22) = 40%

**Diverso coinvolgimento dei singoli cromosomi in embrioni trisomici:** diverso tasso di non disgiunzione dei diversi cromosomi e diversa entità di morte fetale precoce.

Solo poche trisomie possono riscontrarsi nei nati vivi

La trisomia del cromosoma 21 è l'unica che permette il raggiungimento dell'età adulta

# Trisomia del cromosoma 13 (47,+13 Sindrome di Patau)



1/15000 nati vivi

Condizione letale (6 mesi)

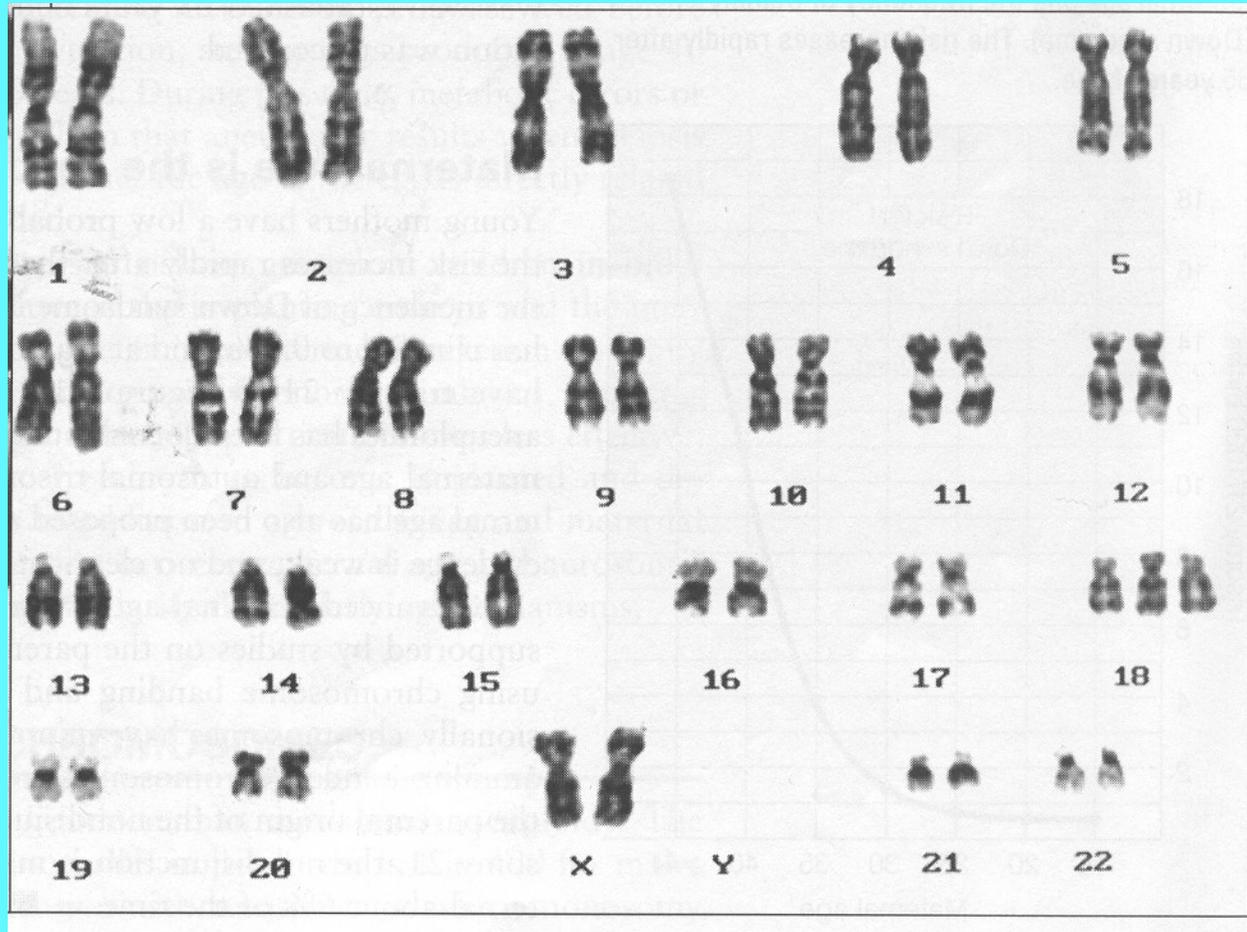
Malformazioni della faccia, degli occhi, degli arti; gravi anomalie degli organi interni, del sistema nervoso e del cuore.

Correlazione con l'età materna avanzata

Vietate copia riproduzione e modifiche

# Trisomia del cromosoma 18 (47,+18 Sindrome di Edwards)

1/11000 nati vivi. Condizione letale (2-4 mesi).



Vietata copia riproduzione e modifiche

# Trisomia del cromosoma 18

(47,+18 Sindrome di Edwards)



Courtesy of Dr. Ira Rosenthal, Dept. of Pediatrics, University of Illinois at Chicago

Piccoli alla nascita

Crescita lenta

Ritardi mentali

Pugni serrati (5° dito sovrapposto al terzo)

Malformazioni dei piedi e del cuore

80% dei nati vivi è di sesso femminile

Vietata copia riproduzione e modifiche

# Trisomia del cromosoma 21 (47,+21 Sindrome di Down)

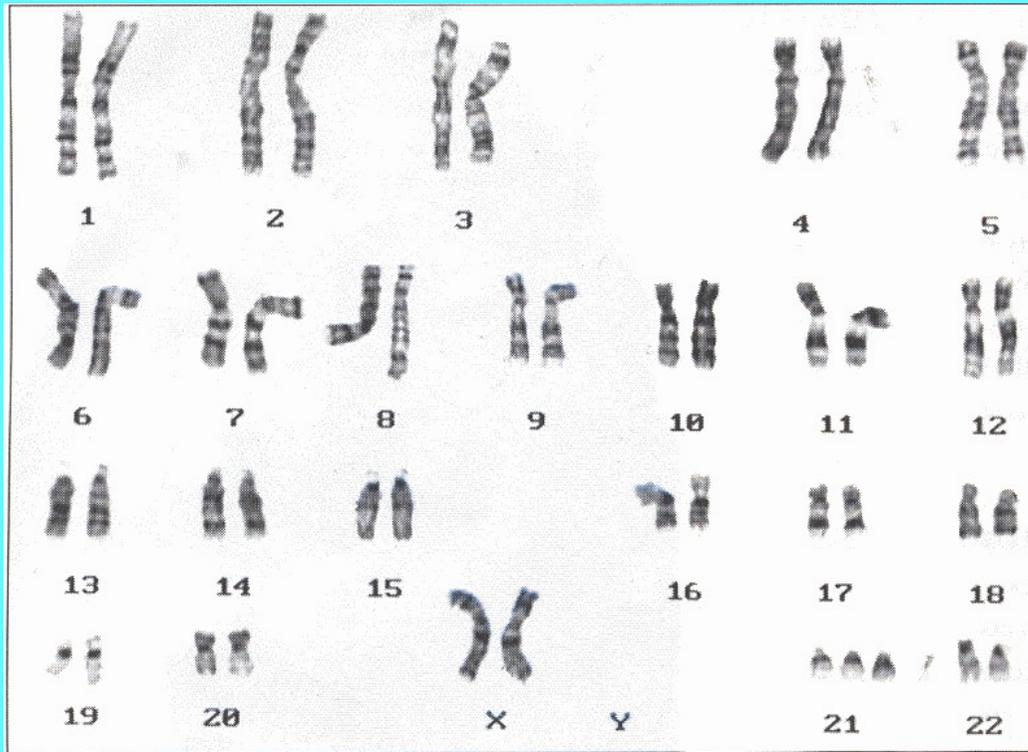
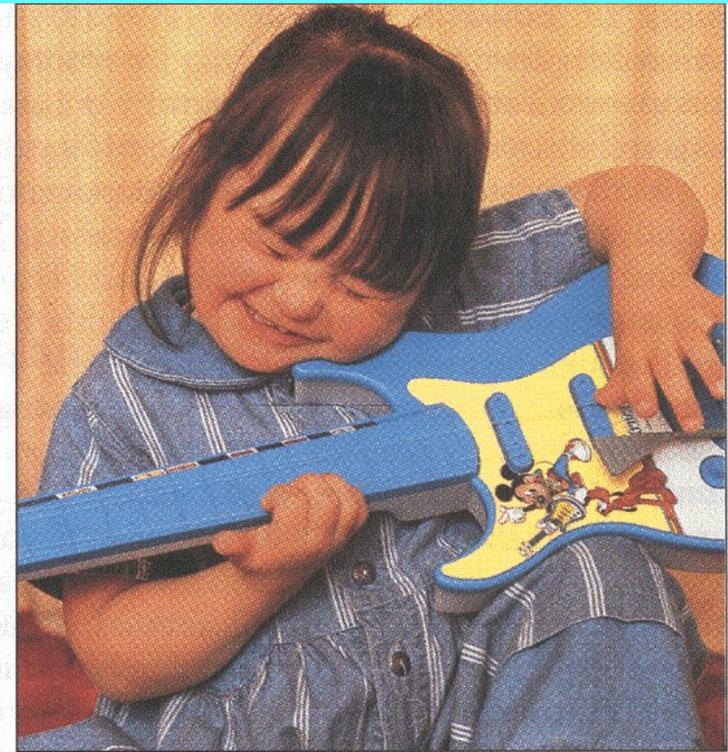


Photo courtesy of Dr. Irene Uchida, Genetic Services, Oshawa General Hospital, Hamilton, Ontario, Canada



© Hattie Young/SPL/Photo Researchers

Descritta per la prima volta da John Langdon Down nel 1866 e associata a trisomia del 21 da Jerome Lejeune nel 1953.

Vietate copia riproduzione e modifiche

Trisomia del cromosoma 21: 0,5% di tutti i prodotti del concepimento; 1/900 nati vivi.

È una delle cause più frequenti di ritardo mentale nei bambini e di difetti cardiaci.

- Testa piatta e grande;
- Epicanto;
- Macchie di Brushfield;
- Lingua solcata e sporgente;
- Crescita fisica e mentale ritardate;
- Difetti congeniti del cuore (40%);
- Sordità;
- Alta incidenza di infezioni respiratorie e leucemie;

Ritardo della crescita

Ritardo mentale

Nuca appiattita

Orecchie anormali

Impronte digitali  
con molti "anelli"

Piegatura sul palmo  
della mano

Speciali disegni  
delle pieghe flessorie

Assenza unilaterale  
o bilaterale di una  
costola

Blocco intestinale

Ernia ombelicale

Anomalie della pelvi

Faccia larga e piatta

Taglio obliquo  
degli occhi

Plica epicantica

Naso corto

Mani corte  
e tozze

Palato piccolo  
e arcuato

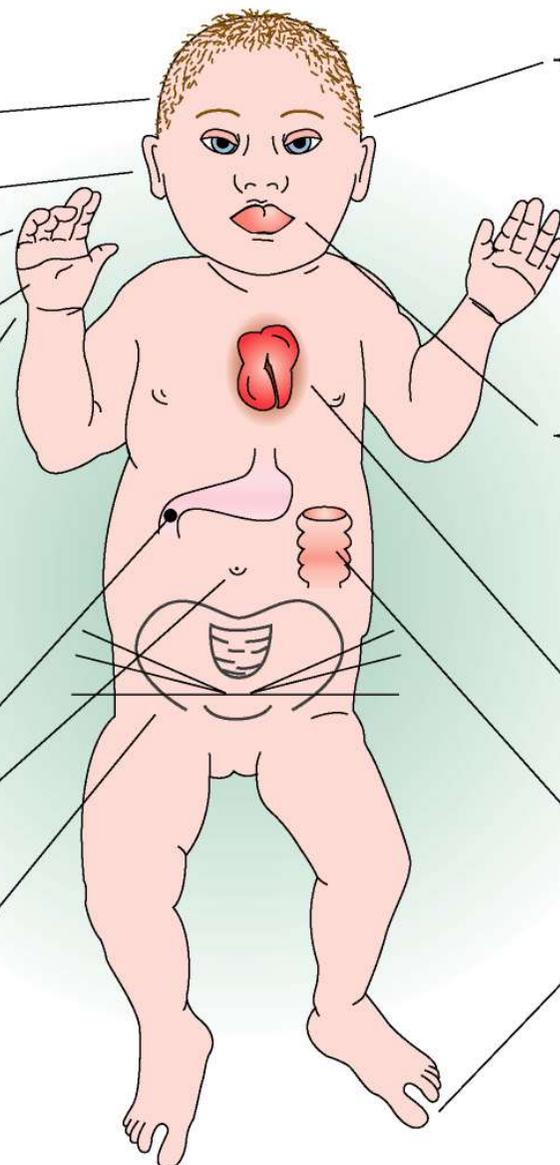
Macroglossia

Anomalie dentali

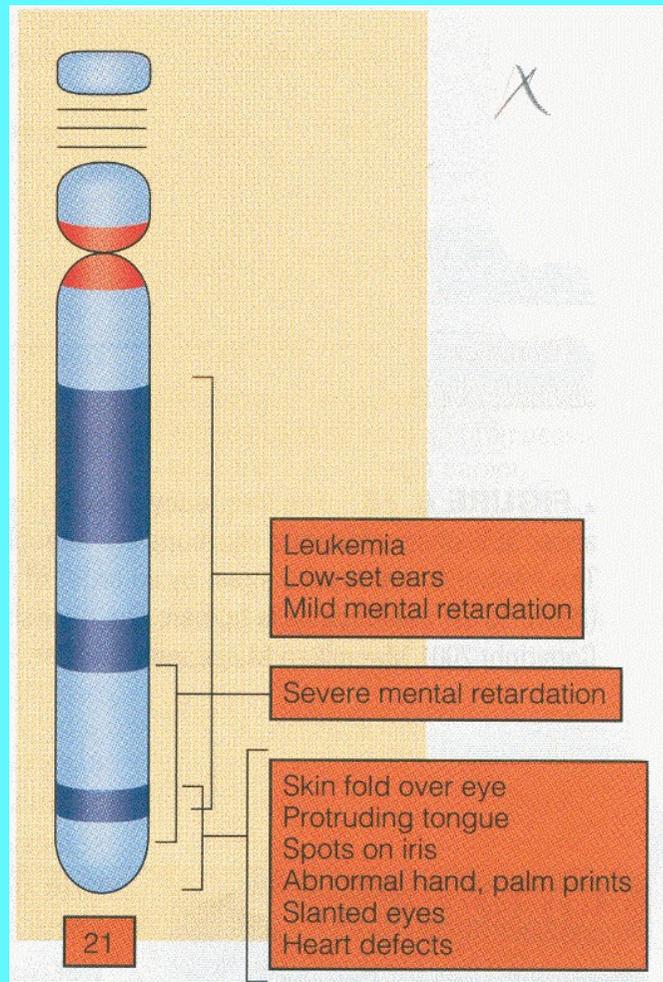
Cardiopatia  
congenita

Dilatazione  
del colon

Grandi alluci  
molto divaricati



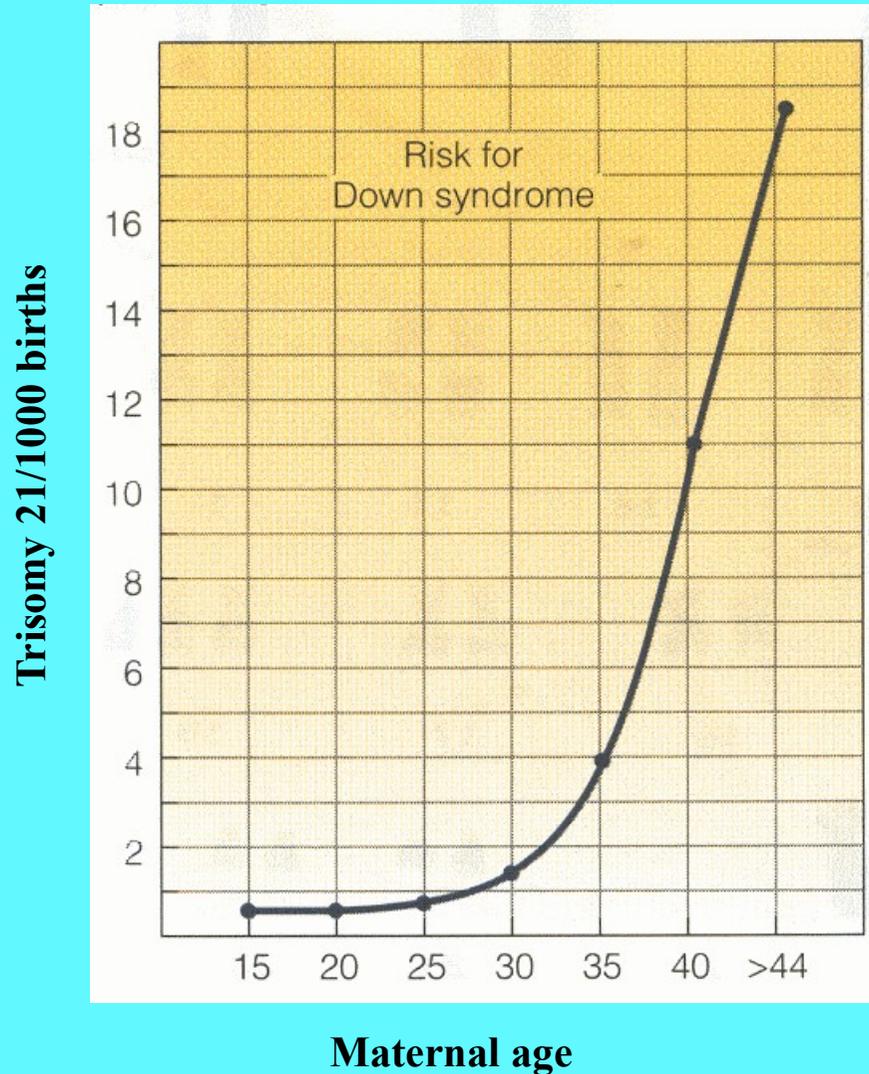
# Cromosoma 21



L'analisi citogenetica delle traslocazioni può servire ad identificare le regioni cromosomiche responsabili dei fenotipi aneuploidi.

Le regioni cromosomiche associate ai diversi sintomi della sindrome di Down sono state individuate mettendo in relazione alcune delezioni con i fenotipi che ne derivano.

## Età materna e incidenza di trisomia del 21



Metodiche di bandeggio e tecnologia del DNA ricombinante hanno permesso di appurare che nel 94% dei casi il cr. 21 soprannumerario è materno

1) Non disgiunzione (I divisione meiotica negli oociti)

2) Minore efficienza della “Selezione materna” degli embrioni anomali dal punto di vista cromosomico.

# Le aneuploidie dei cromosomi sessuali

Più comuni di quelle autosomiche (1/400 nei maschi; 1/650 nelle femmine).

Monosomia di X compatibile con la vita (contrariamente alle monosomie autosomiche).

Monosomia Y sempre letale.

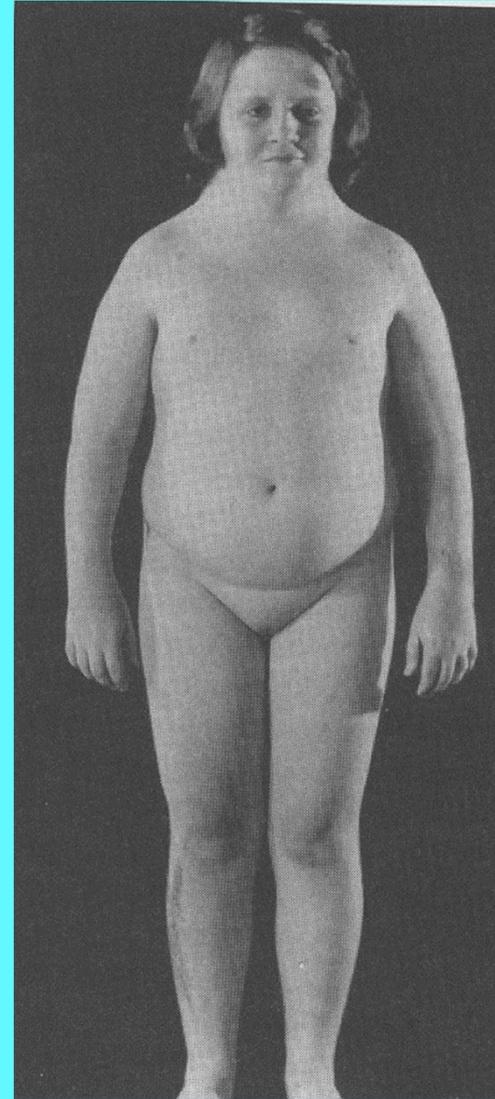
# Sindrome di Turner (45,X)



1/10000 nati (ma il 95-99% degli embrioni 45,X muore prima della nascita).

1% di tutti i concepimenti.

75% dei casi: non disgiunzione paterna (che dà lo spermatozoo senza cromosoma sessuale).



Bassa statura

Pliche cutanee ai lati del collo

Ipoplasia mammaria

Ovaie rudimentali

Caratteristico gonfiore delle mani e dei piedi alla nascita

Ipoacusia

Ridotta capacità aritmetica e di percezione spaziale

Alta incidenza di coartazione aortica

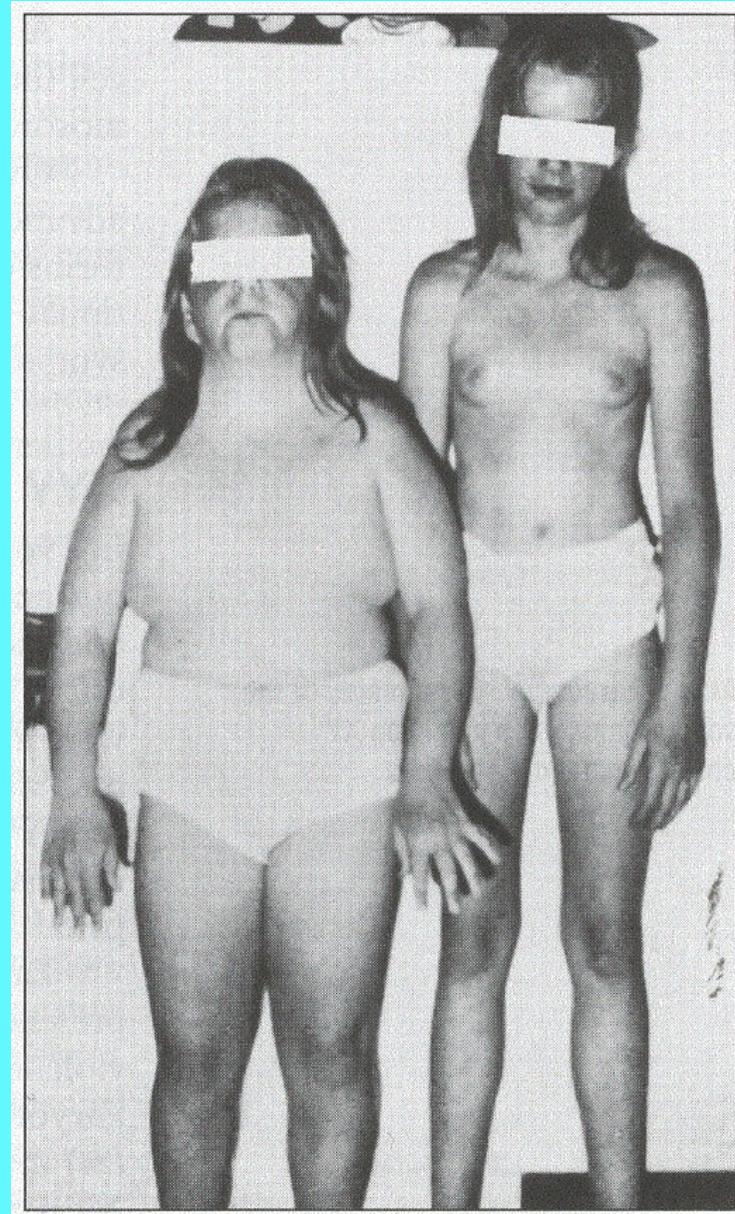
Vietata copia riproduzione e modifiche

**Gli individui affetti da Sindrome di Turner  
presentano le patologie associate al  
cromosoma X (X-linked) con la stessa  
frequenza dei maschi (emizigosi).**

**Sindrome di Turner da mancata separazione mitotica dei cromatidi di un cromosoma X post-fecondazione**

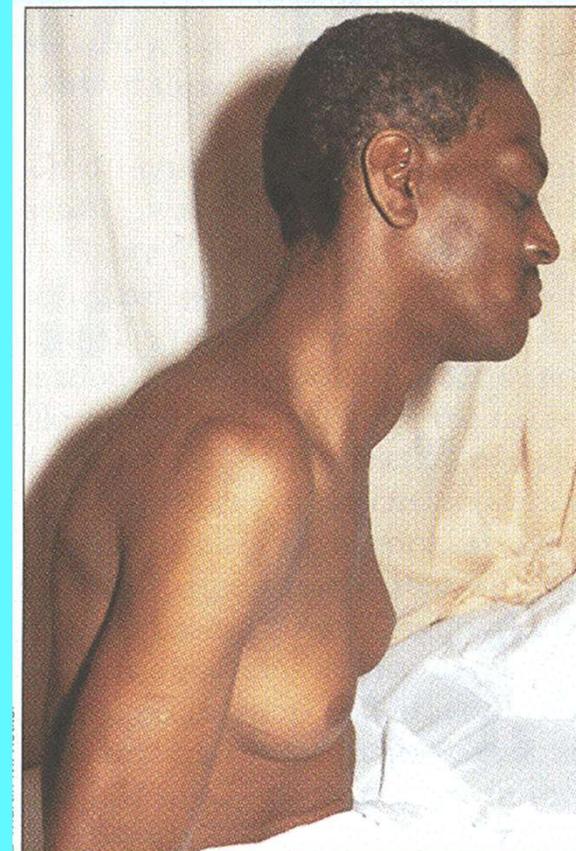
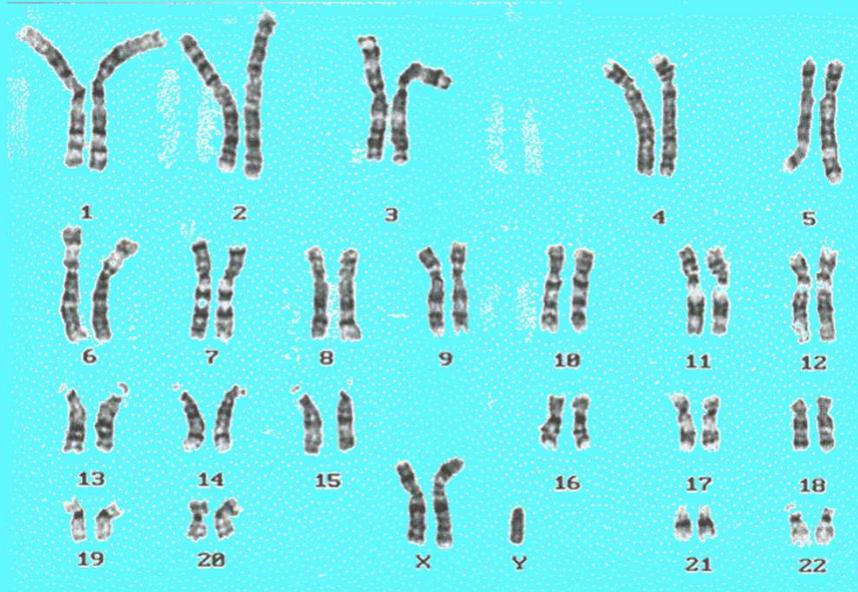
Gemelle monozigotiche:  
45,X e 46,XX

(diagnosi di monozigosità fatta con bandeggio cromosomico e Tecnologia del DNA ricombinante)



Vietate copia riproduzione e modifiche

# Sindrome di Klinefelter (47,XXY)



1/1000 nati maschi

Il fenotipo non si manifesta fino alla pubertà

Ridotto sviluppo sessuale con scarsissima fertilità

Ginecomastia

Livello intellettuale inferiore alla norma

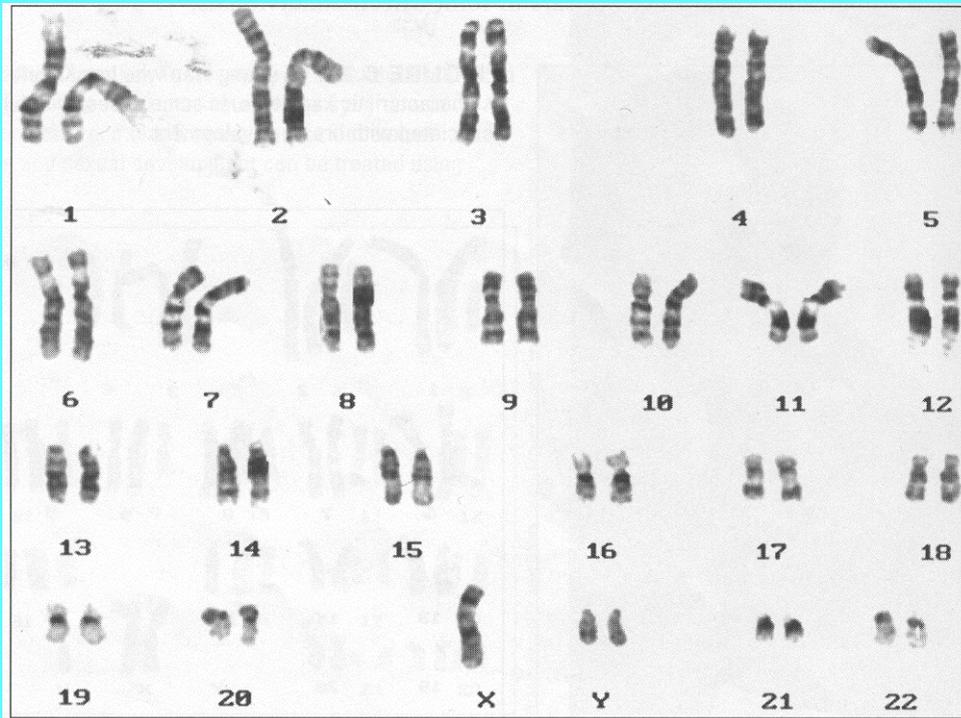
Vietata copia riproduzione e modifiche

Una percentuale significativa dei maschi Klinefelter è costituita da **mosaici (cellule XY e cellule XXY)**: non disgiunzione mitotica nelle cellule embrionali.

60% dei casi : non disgiunzione meiotica in madri di età avanzata.

XXXY                      XXXXY aumento della gravità della  
sintomatologia e del ritardo mentale

# Sindrome XYY (47,XYY)



1/1000 nati maschi;

Altezza superiore alla  
norma;

Disturbi della personalità;

Spesso lieve deficit  
intellettivo.

Non-disgiunzione II divisione meiotica maschile

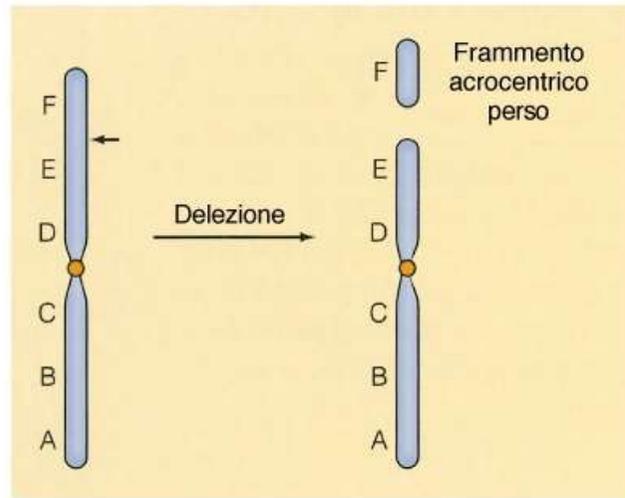
*Vietata copia riproduzione e modifiche*

Lezione 15 marzo 2023

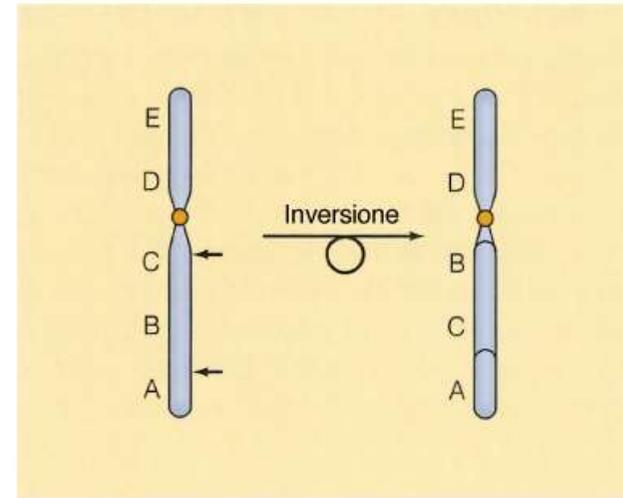
Token            78162

Vietate copia riproduzione e modifiche

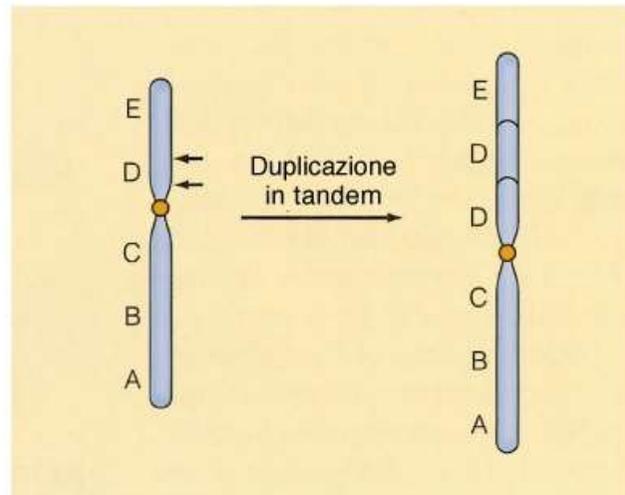
# Alterazioni strutturali: Delezioni, Duplicazioni, Inversioni, Traslocazioni



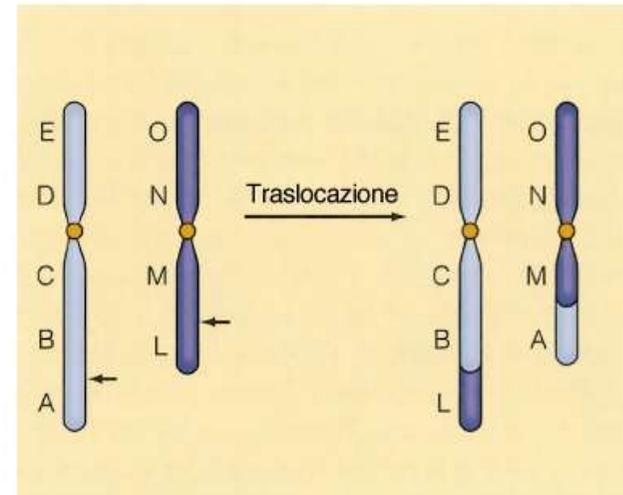
(a)



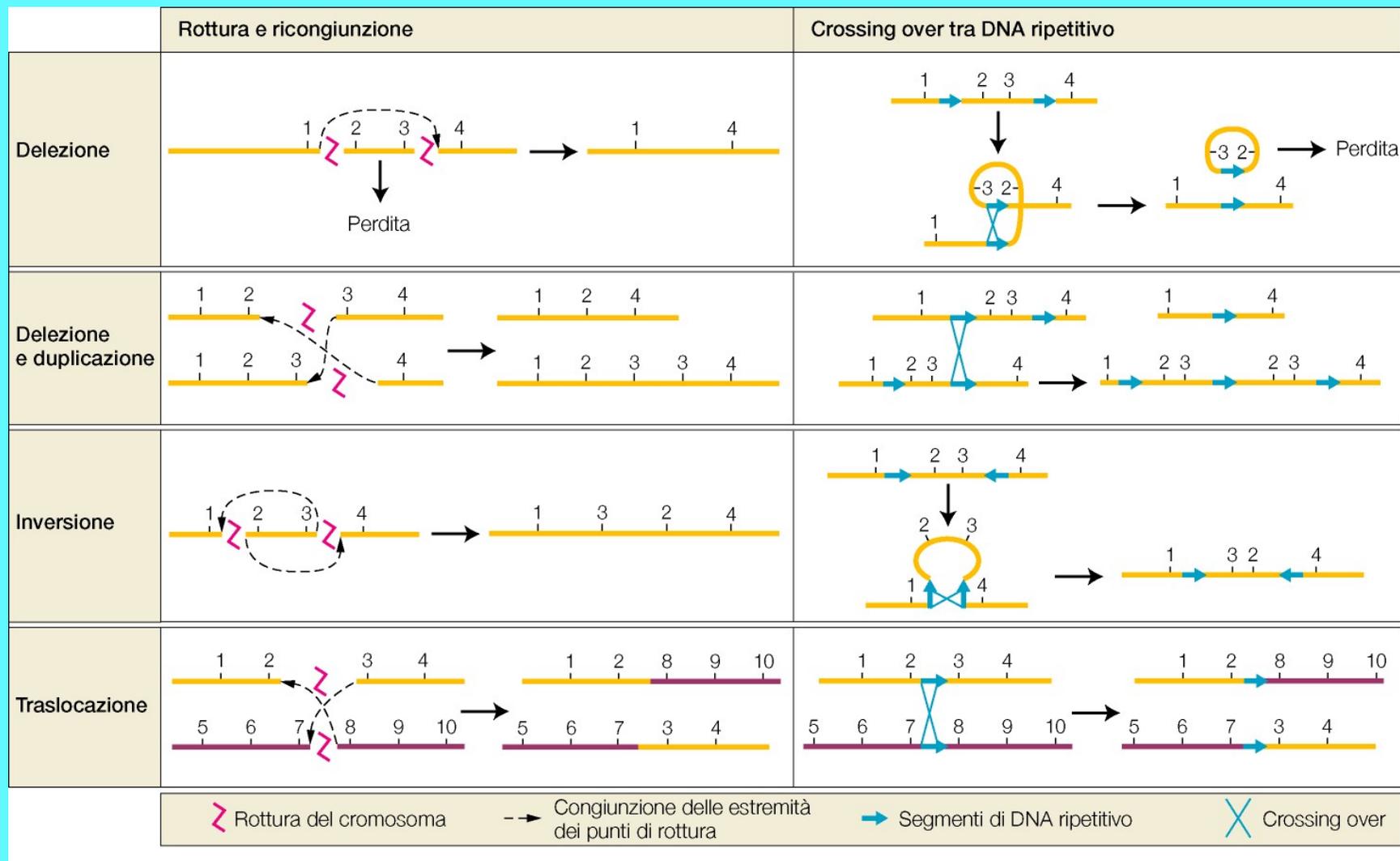
(b)



(c)



(d)



Ciascuno dei quattro tipi di riarrangiamento cromosomico può essere causato da uno dei due meccanismi di base: **rottura del cromosoma e ricongiunzione** oppure **crossing over tra segmenti di DNA ripetitivo**.

Le regioni cromosomiche sono numerate da 1 a 10. I cromosomi omologhi sono dello stesso colore.

Vietata copia riproduzione e modifiche

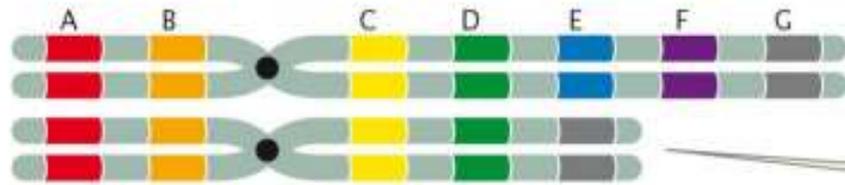
# DELEZIONE

**Delezione:** temperatura, radiazioni, virus, sostanze chimiche, elementi trasponibili, errori della ricombinazione.

Delezione comprendente il centromero = **cromosoma acentrico** = perdita del cromosoma durante la meiosi

Negli individui eterozigoti le delezioni danno luogo ad **anse**, durante l'appaiamento degli omologhi in meiosi (effetto citologico che facilita la diagnosi).

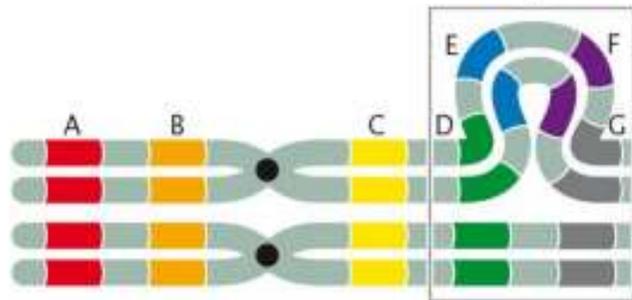
In caso di delezione si può avere il fenomeno della **Pseudodominanza**: manifestazione inattesa del carattere recessivo portato dal cromosoma normale.



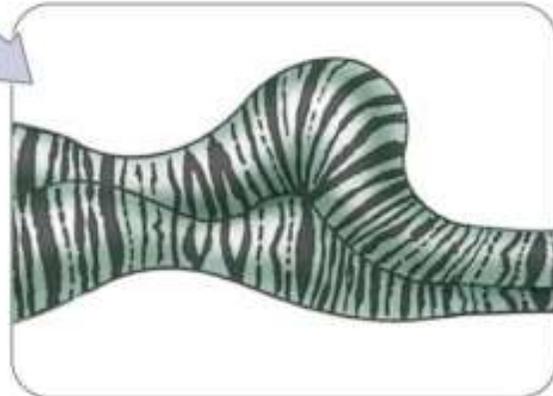
L'eterozigote ha un cromosoma normale...

... e un cromosoma con delezione.

Formazione di un anello di delezione durante l'appaiamento degli omologhi nella profase I



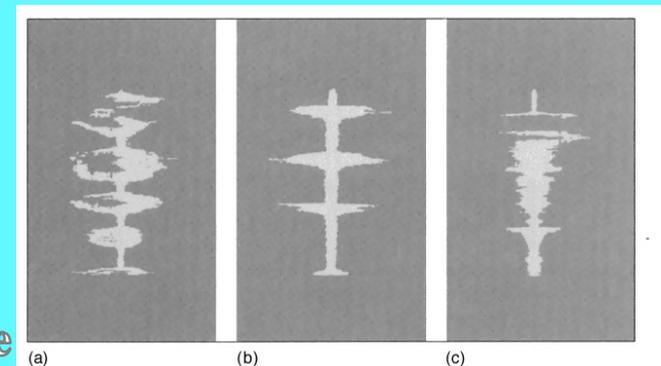
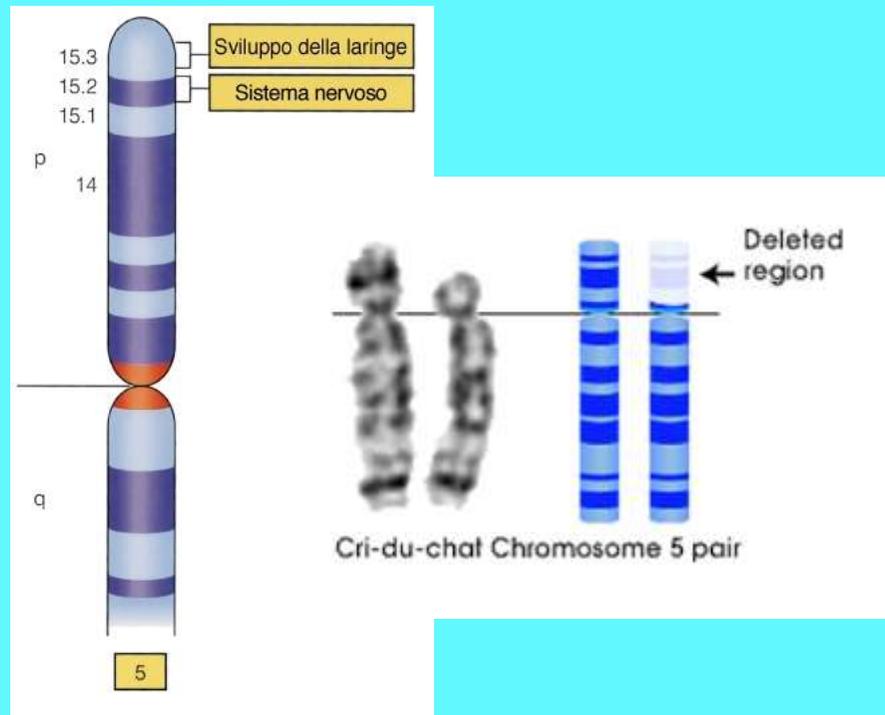
Nella profase I il cromosoma normale deve formare un anello perché si allineino le sequenze omologhe dei cromosomi.



Aspetto dei cromosomi omologhi nel corso dell'appaiamento

**Sindrome cri-du chat (5p-)** = delezione eterozigote nel braccio corto del cromosoma 5 (1/50000 nati vivi):

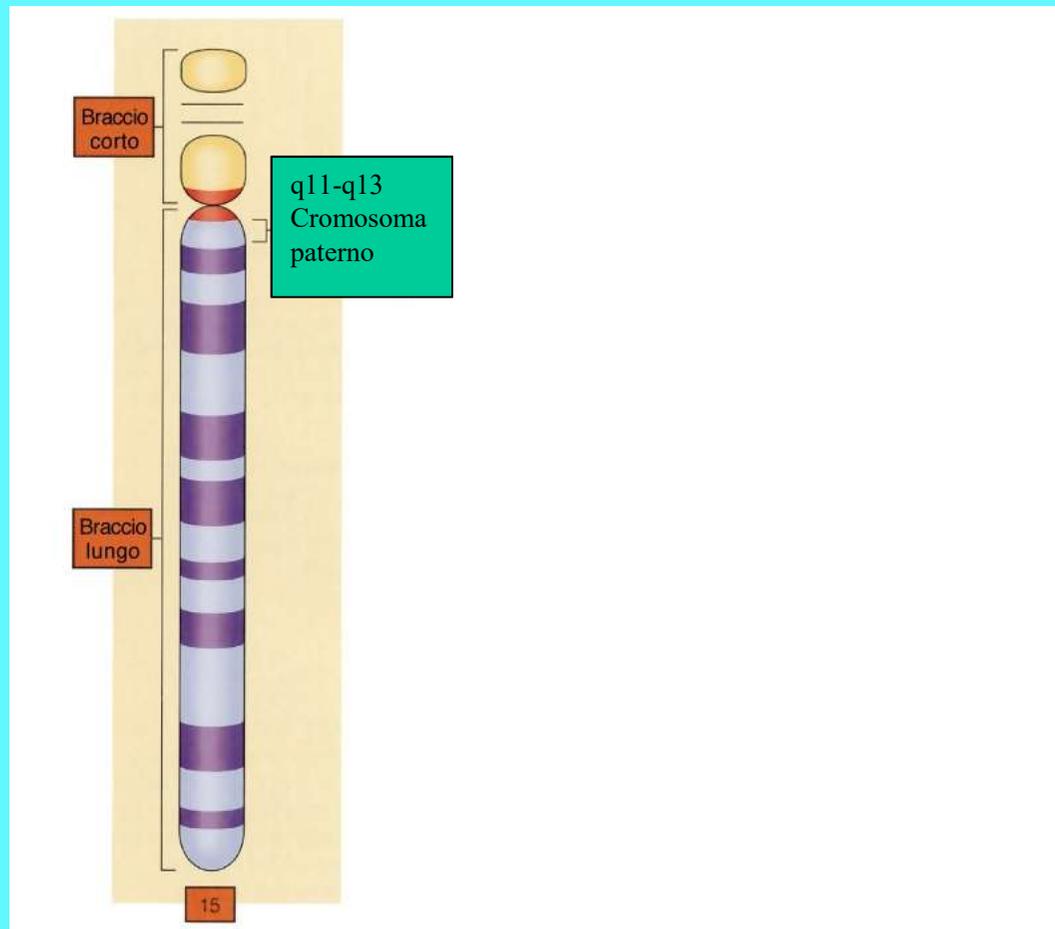
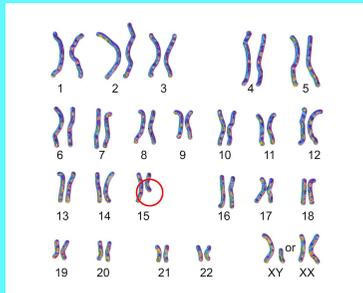
- Anomalie di sviluppo della laringe
- Ritardo mentale
- Difetti di sviluppo della faccia
- Malformazioni dell'apparato gastrointestinale



Vietate

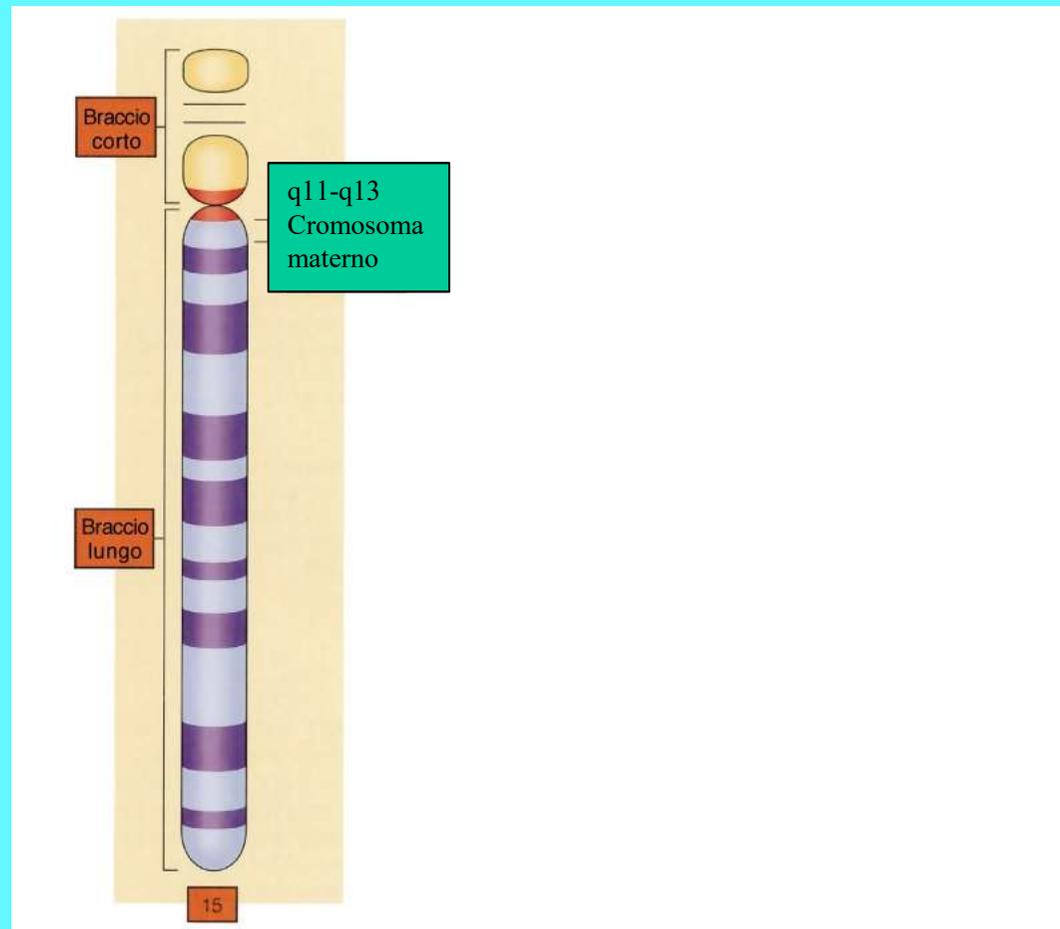
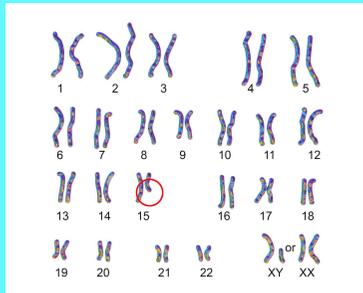
**Sindrome di Prader-Willi (15q-)** = delezione eterozigote nel braccio lungo del cromosoma 15 PATERNO (1/20000):

- nei neonati astenia e accrescimento lento;
- nei bambini gravissimi disturbi alimentari con attacchi compulsivi di fame e obesità grave



**Sindrome di Angelman(15q-)** = delezione eterozigote nel braccio lungo del cromosoma 15 MATERNO (17/1000-1/20000):

-crisi epilettiche, deficit cognitivi e motori, difficoltà nella comunicazione e disturbi del sonno.



**Retinoblastoma (13q-):** tumore dell'occhio  
e aumentato rischio per altri tipi di tumore

**Tumore di Wilms (11q-):** tumori renali e  
anomalie del tratto genitourinario

# DUPLICAZIONE

Duplicazione con copie distribuite **random**

Duplicazione **a tandem**

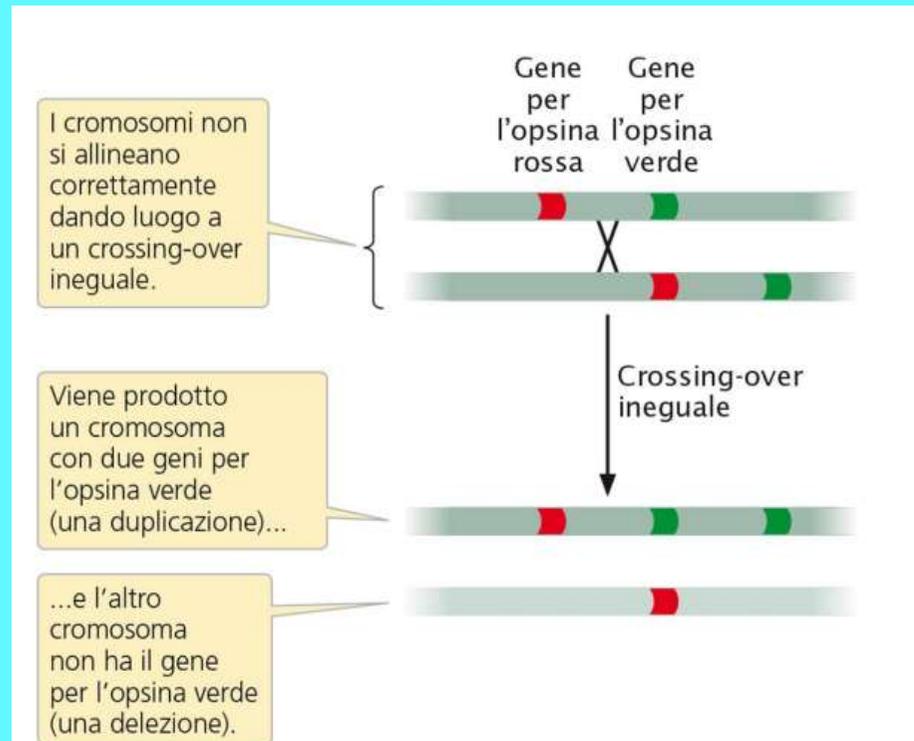
Duplicazione **a tandem inversa**

Duplicazione **a tandem terminale**

Un processo di **crossing over ineguale** dà luogo a gameti con duplicazioni e a gameti con delezioni

Anche le duplicazioni possono dare evidenze citologiche:  
anse in appaiamento

**Causa** di una delezione o di una duplicazione può essere il **crossing-over ineguale**: i cromosomi omologhi si appaiano in maniera scorretta (spesso a causa della presenza di regioni vicine a sequenze simili) scambiandosi pezzi di cromosoma non omologhi.



# INVERSIONE

Escissione e reintegrazione del segmento escisso dopo rotazione di 180 gradi.

**Inversione pericentrica** (comprende il centromero)

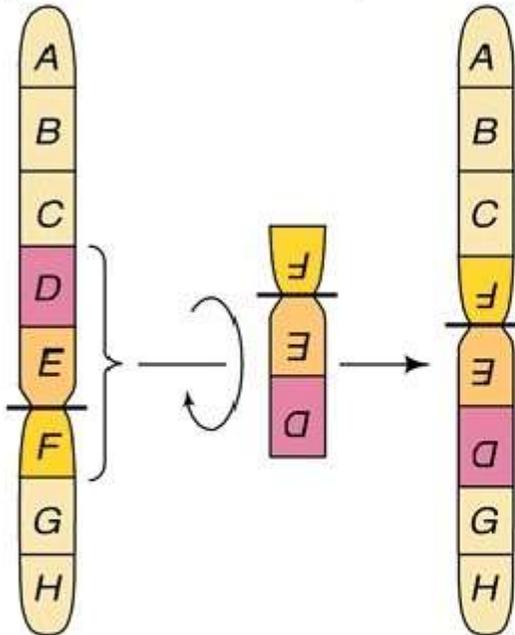
**Inversione paracentrica** (non comprende il centromero)

Nelle inversioni non si perde materiale genico anche se il break-point può interrompere un gene inattivandolo e ne può risultare alterata l'espressione genica

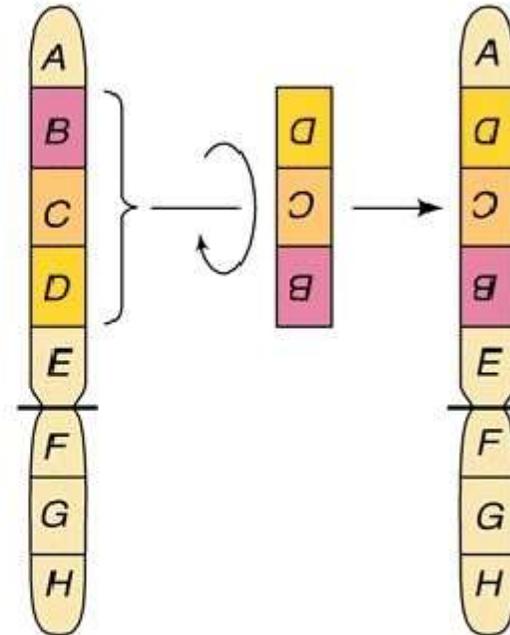
L'inversione cromosomica ha **conseguenze meiotiche** solo se è eterozigote

Le conseguenze meiotiche di un'inversione cromosomica eterozigote sono diverse a seconda che essa sia pericentrica o paracentrica

**a) Pericentric inversion**  
(includes centromere)

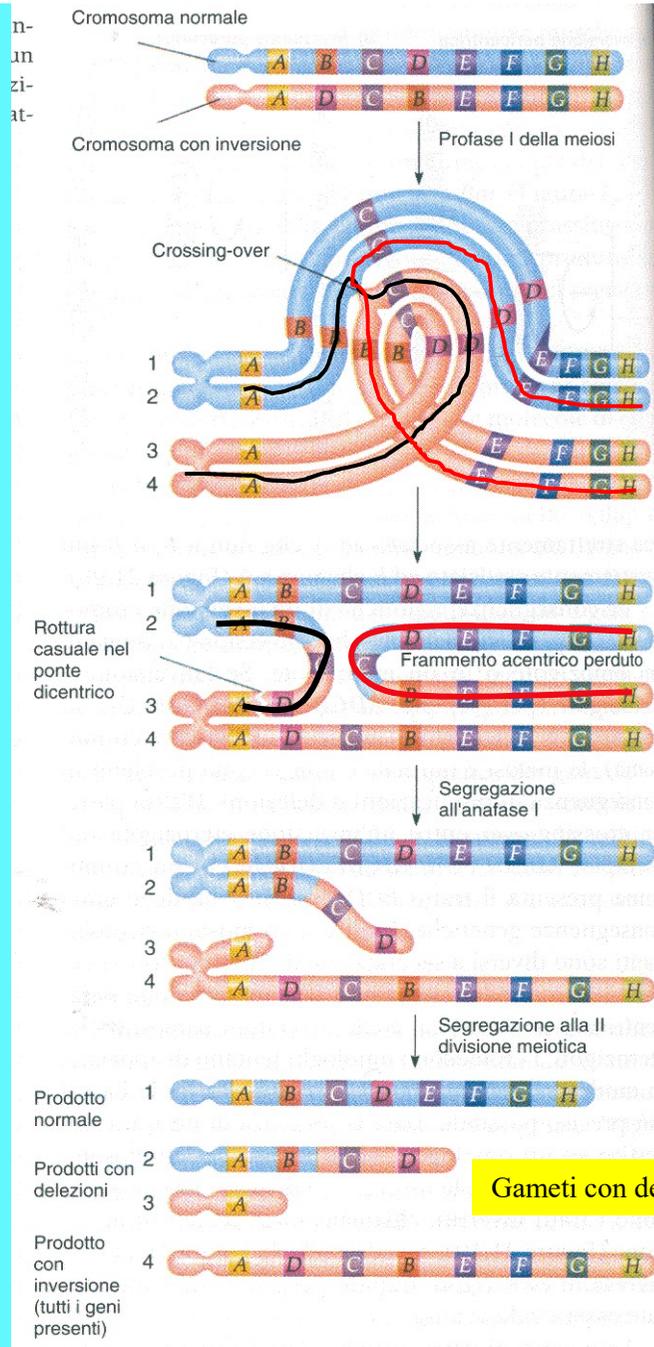


**b) Paracentric inversion**  
(does not include centromere)



© Addison Wesley Longman, Inc.

Esempi di inversione **Pericentrica** (a) e **Paracentrica** (b)

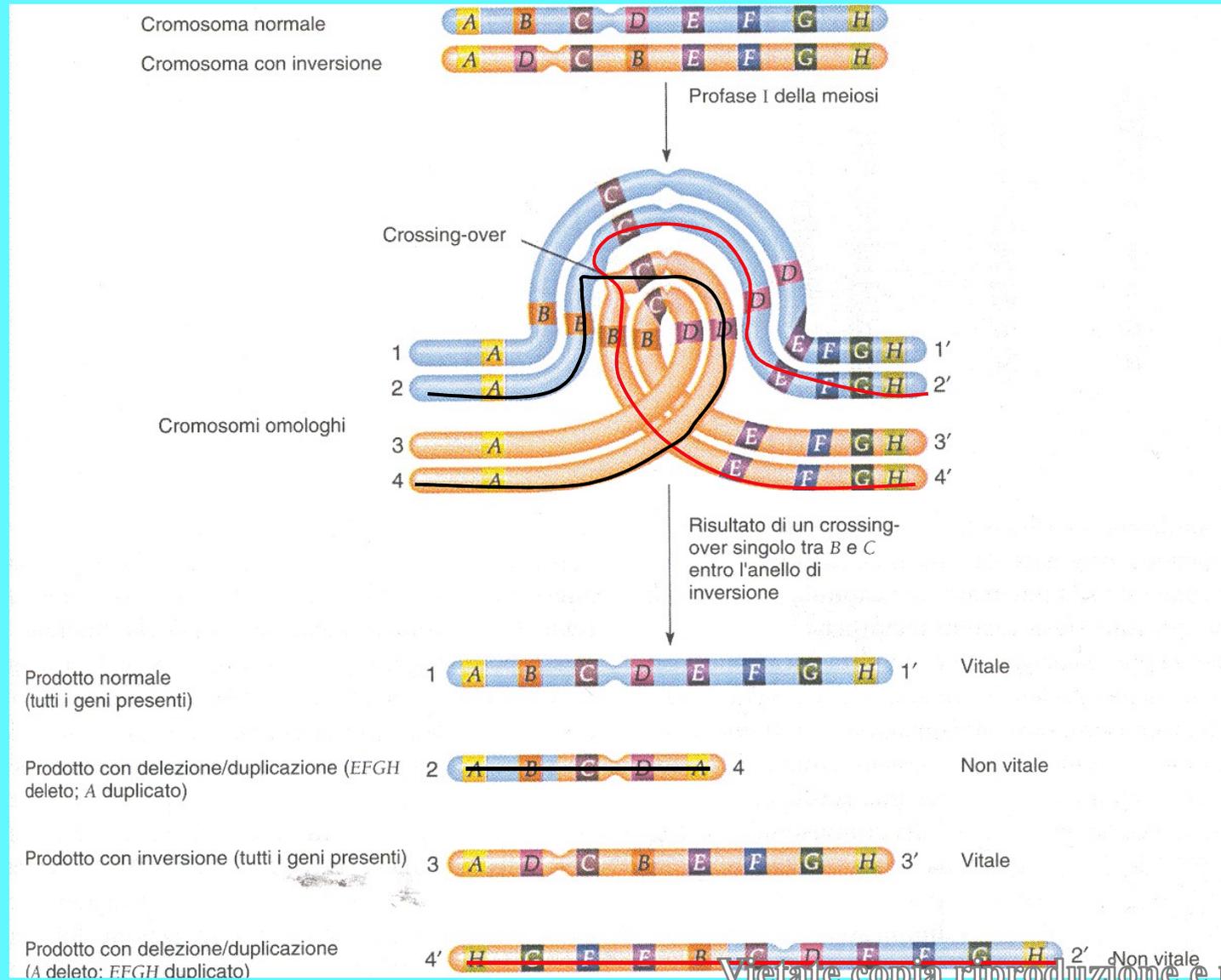


**Conseguenze di un singolo evento di crossing-over dentro l'anello di una Inversione Paracentrica:**

**Prodotti con delezioni**

Gameti con delezioni danno zigoti non vitali

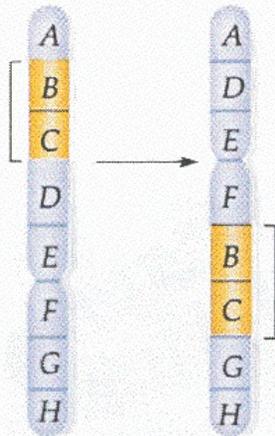
# Conseguenze di un singolo crossing-over dentro l'anello di una inversione pericentrica



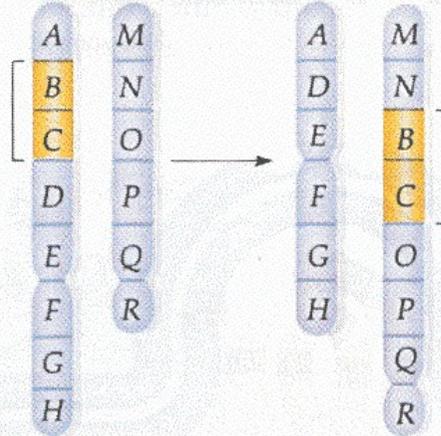
# TRASLOCAZIONE

**Traslocazioni.** (a) Intracromosomica non reciproca; (b) Intercromosomica non reciproca; (c) Intercromosomica reciproca

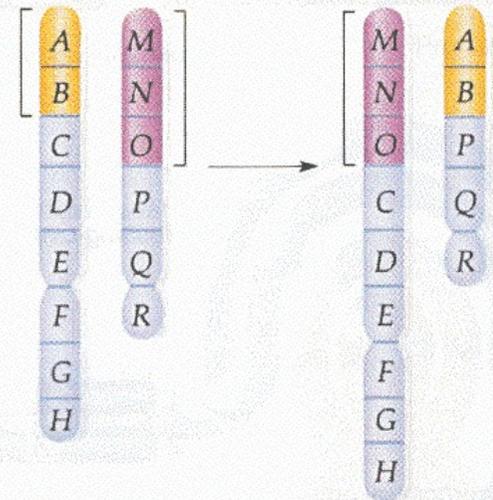
a) Traslocazione intracromosomica non reciproca



b) Traslocazione intercromosomica non reciproca



c) Traslocazione intercromosomica reciproca



## **TRASLOCAZIONE ROBERTSONIANA**

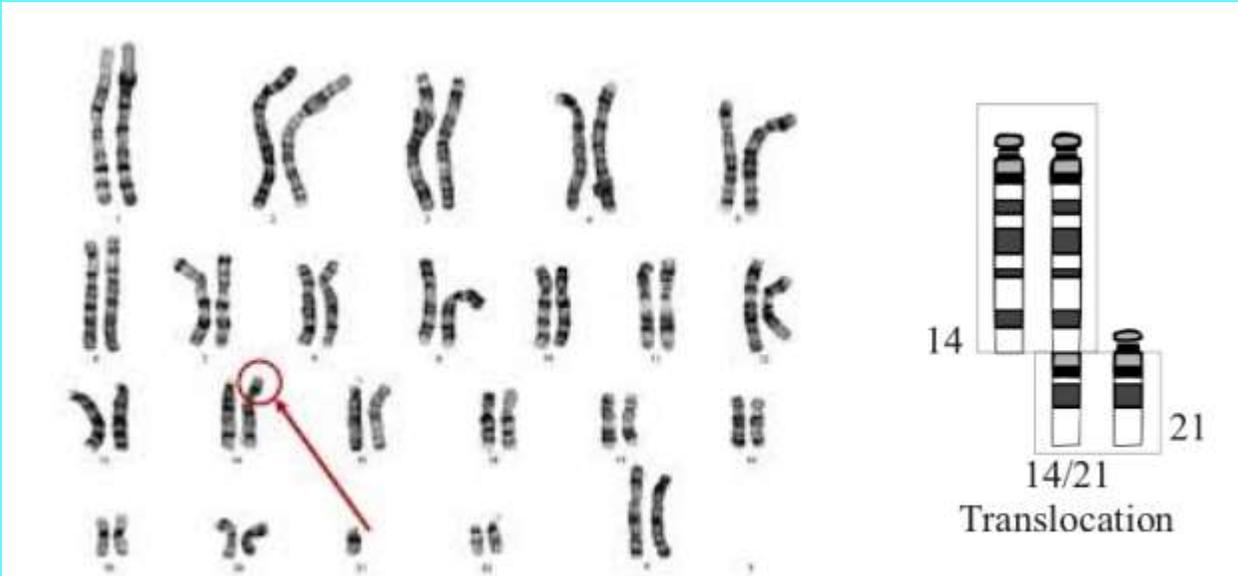
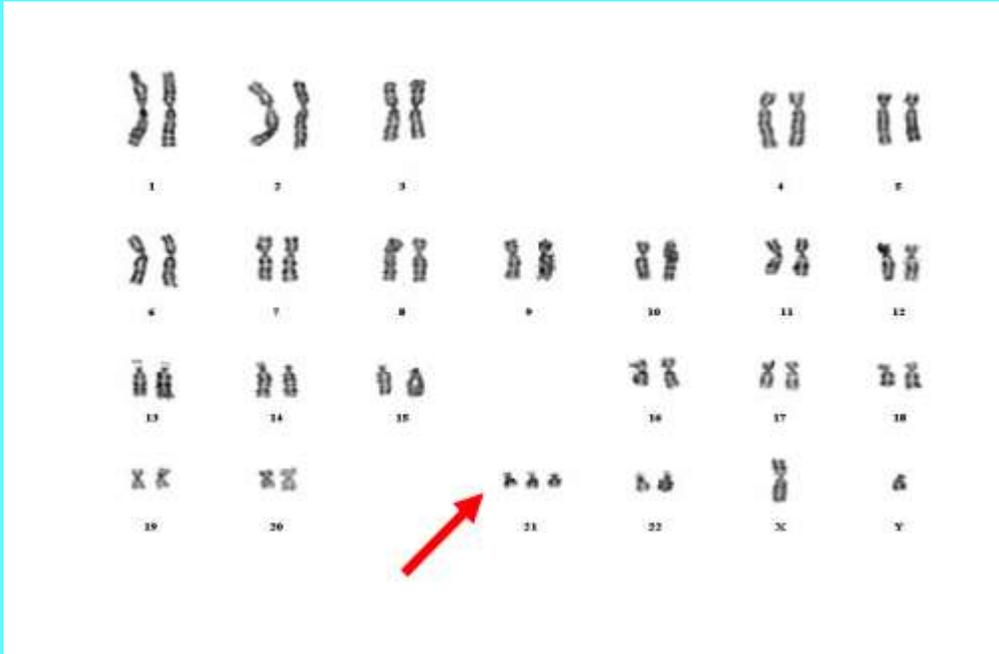
**Una traslocazione robertsoniana** è un riarrangiamento cromosomico che coinvolge **due cromosomi acrocentrici**. Le traslocazioni robertsoniane **sono il riarrangiamento cromosomico più frequente negli esseri umani**, con un'incidenza di 1 su 1.000. Le persone con una traslocazione Robertsoniana hanno 45 cromosomi invece di 46.

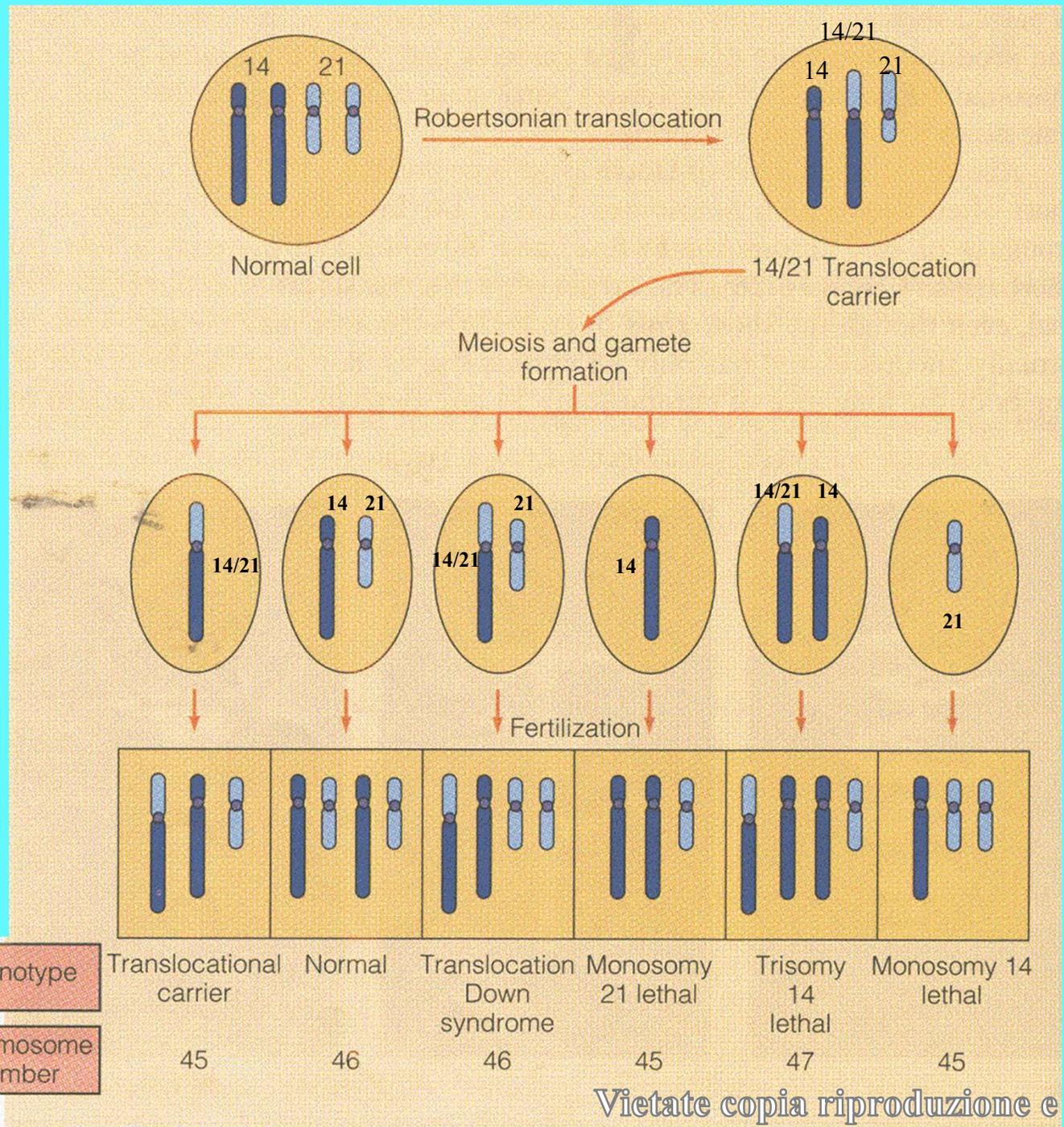
La traslocazione ha luogo quando due cromosomi acrocentrici perdono i loro bracci corti. I rimanenti bracci lunghi si fondono insieme attorno al centromero, formando un unico cromosoma. **I cromosomi acrocentrici del cariotipo umano sono i cromosomi numero 13, 14, 15, 21 e 22.**

**Il 5% di tutti i casi di sindrome di Down è dovuto  
a**

**TRASLOCAZIONE ROBERTSONIANA**

**(rottura e perdita del braccio corto di un  
cromosoma 14 e di un cromosoma 21 seguita da  
fusione dei due bracci lunghi in un unico  
cromosoma 14/21)**

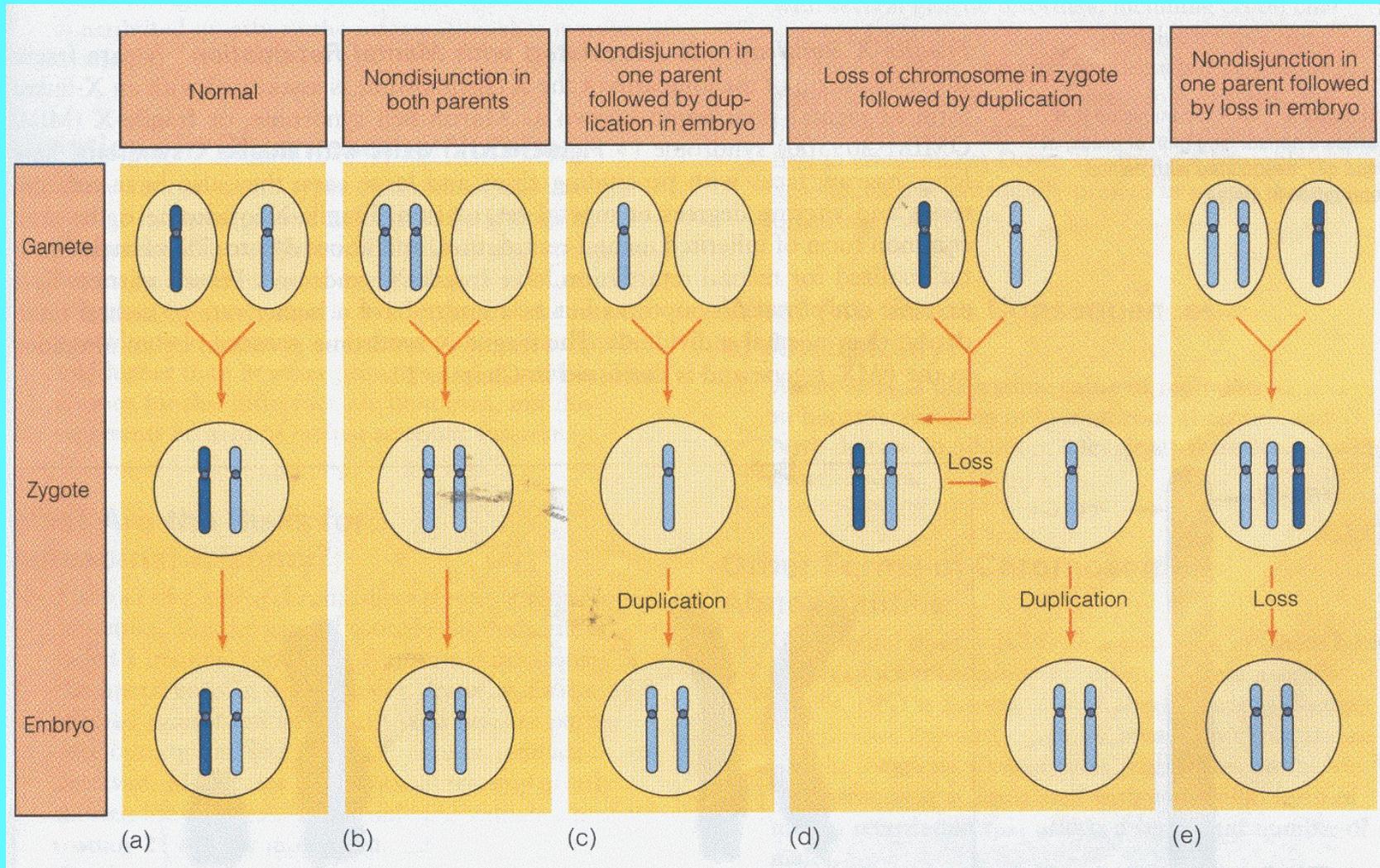




Vietate copia riproduzione e modifiche

# Disomia uniparentale

(coppia di omologhi ereditata da uno stesso genitore)



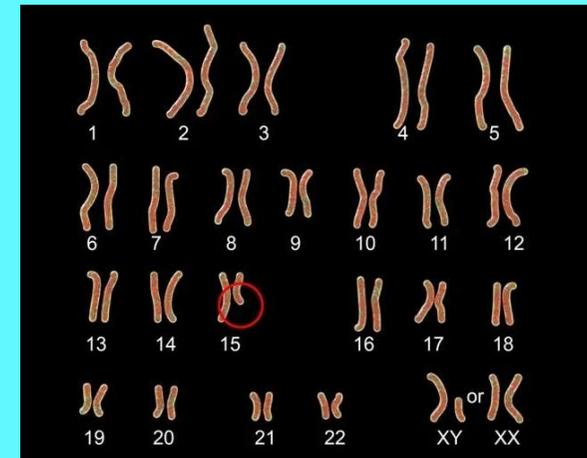
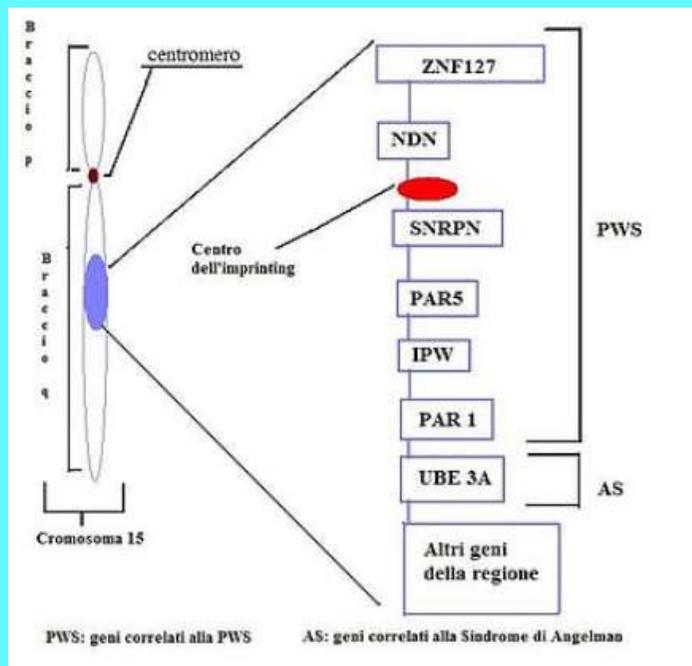
Ognuno dei meccanismi possibili prevede due errori indipendenti

Vietate copia riproduzione e modifiche

## Cause genetiche della sindrome di Prader Willi:

Delezione del braccio lungo del cromosoma 15 paterno

Disomia uniparentale materna del cromosoma 15

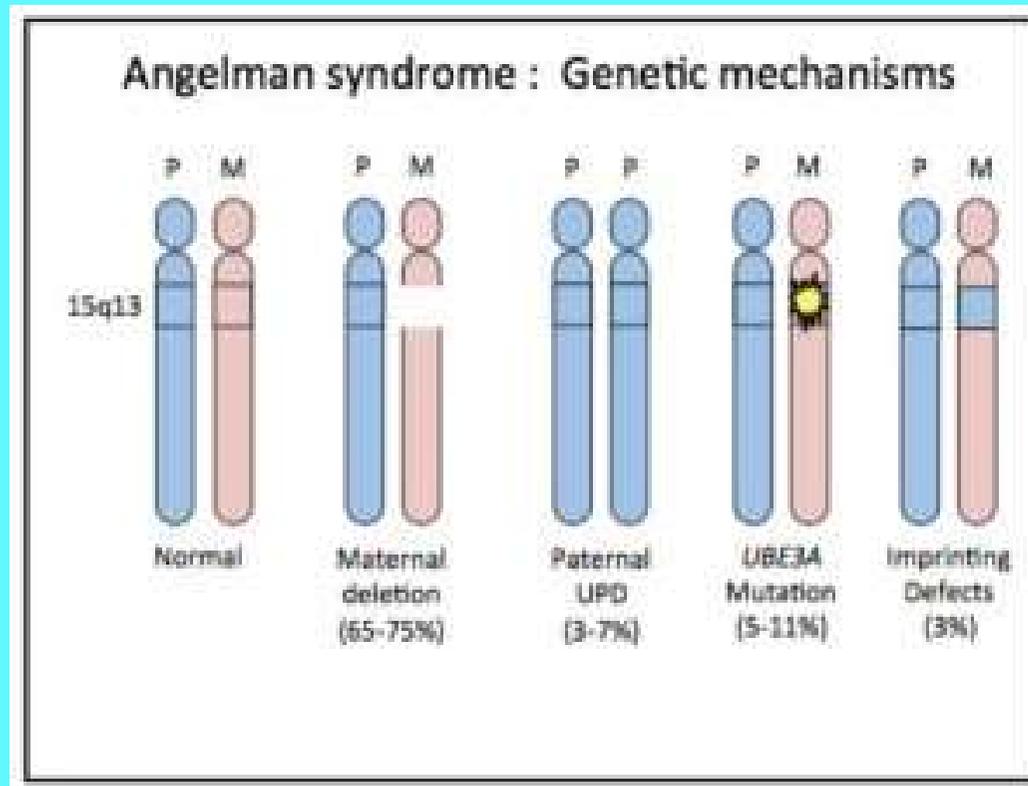


La regione interessata è sottoposta ad imprinting paterno

## Cause genetiche della sindrome di Angelman:

Microdelezione nel braccio lungo del cromosoma 15 materno

Disomia uniparentale paterna del cromosoma 15



La regione interessata è sottoposta ad imprinting materno

Vietata copia riproduzione e modifiche