



ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM
217 Hồng Bàng, Q.5, Tp.HCM
ĐT: 028 3855 8411

PHÒNG XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN TẾ BÀO
Trung Tâm Y Sinh Học Phân Tử
Lầu 10 tòa nhà 15 tầng



Chuyên đề

BỆNH NHIỄM SẮC THỂ

TS. BS. Bùi Võ Minh Hoàng

CẤU TRÚC NHIỆM SẮC THỂ VÀ CÁC BIẾN THỂ

Đại cương



- Nhiễm sắc thể (NST) = những cấu trúc chứa vật liệu di truyền trong các tế bào sinh vật đang sống.
- NST trong Prokaryotes = những phân tử DNA vòng.
- NST trong Eukaryotes:
 - + có dạng sợi
 - + có chất nhiễm sắc
 - + mang thông tin di truyền sắp xếp trong 1 trình tự tuyến tính

Bộ nhiễm sắc thể người

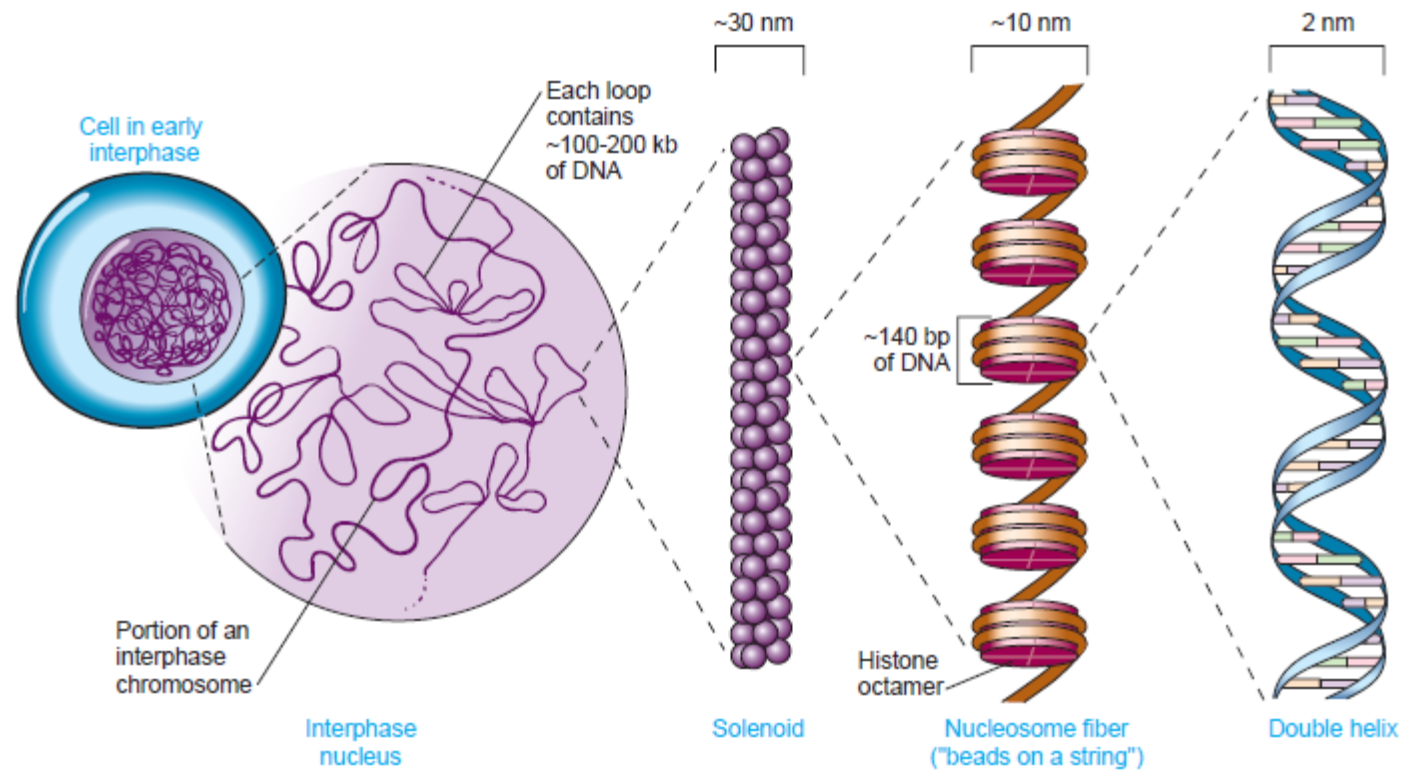


- 46 NST
- 23 cặp với mỗi chiếc trong cặp NST được di truyền từ bố / mẹ.
- 1 cặp NST giới tính (X,Y)
- 22 cặp NST thường

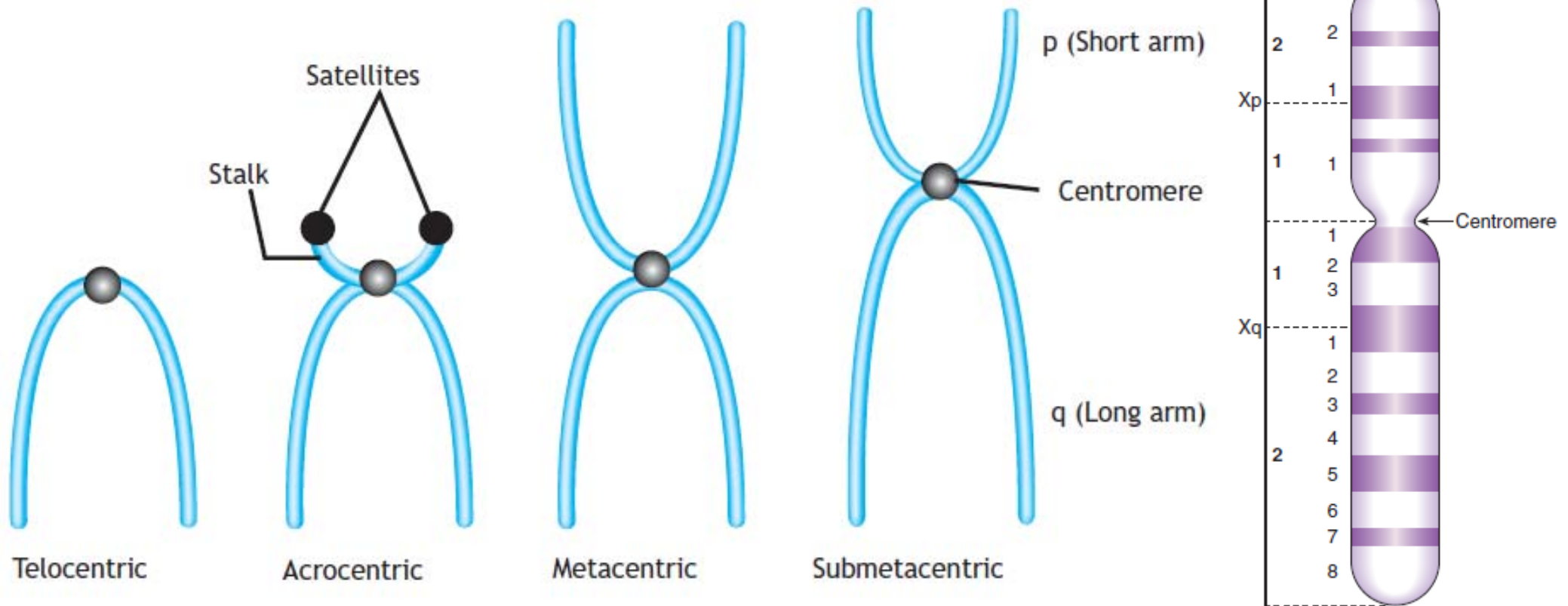
Cấu trúc NST



- Cấu thành bởi DNA và protein (histone).



Cấu trúc NST



Cấu trúc NST

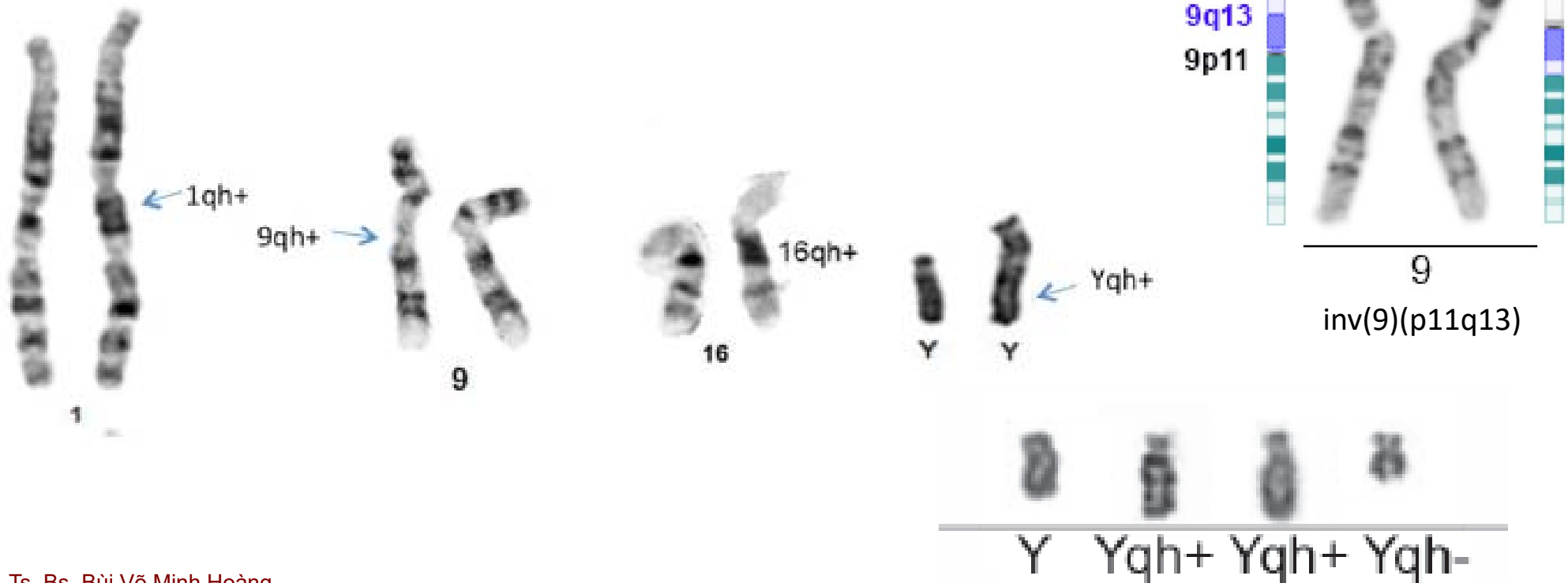


- Tâm động (Centromere)
 - + Nơi kết nối của hai nhiễm sắc tử (chromatid)
 - + Chứa nhiều protein tâm động (kinetochore)
 - + Nơi gắn kết với các sợi tơ vô sắc -> tách 2 nhiễm sắc tử về 2 cực
 - + Vị trí tâm động giúp phân biệt các NST có kích thước tương tự nhau.
- Đầu tận (Telomere)
 - + Gồm nhiều chuỗi DNA có trình tự lặp lại
 - + Duy trì cấu trúc nguyên vẹn NST
 - + Đảm bảo sao mã DNA hoàn tất & giúp định vị NST

Các biến thể NST (Normal variable chromosome features)



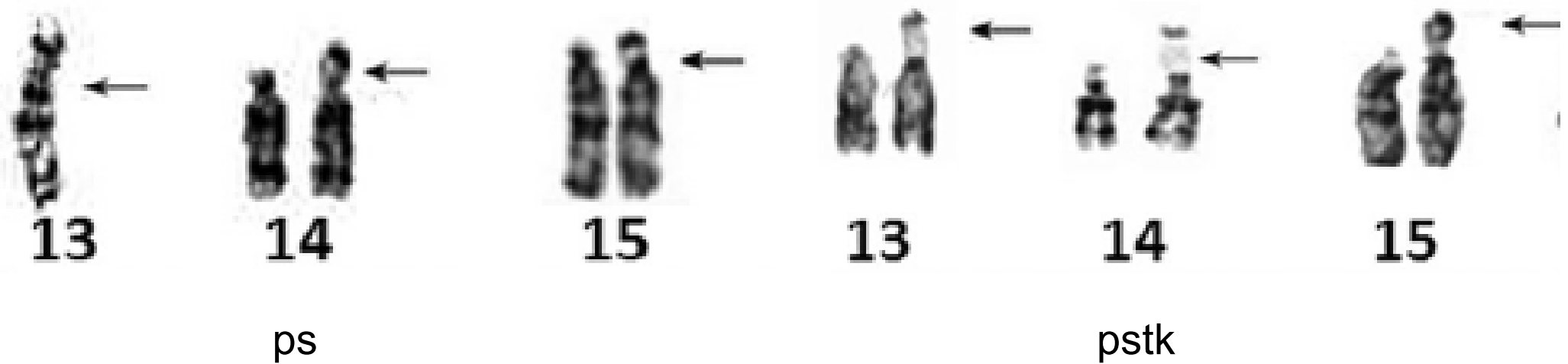
Các biến thể về chiều dài NST



Các biến thể NST (Normal variable chromosome features)



Các biến thể về chiều dài NST



**BẤT THƯỜNG
NHIỆM SẮC THỂ**

Đại cương



- Là nguyên nhân hàng đầu của bệnh lý di truyền (~ 60 bệnh di truyền).
- Là nguyên nhân gây sảy thai ở 3 tháng đầu thai kỳ (~ 50% trường hợp).
- Là chỉ định tầm soát trong các trường hợp sảy thai, dị tật bẩm sinh, chậm phát triển trí tuệ, và bất thường trong biệt hóa giới tính.
- Bao gồm: **bất thường số lượng** & bất thường cấu trúc.

Một số bệnh lý nhiễm sắc thể



TABLE 5-2 Outcome of 10,000 Pregnancies*

Outcome	Pregnancies	Spontaneous Abortions (%)	Live Births
Total	10,000	1500 (15)	8500
Normal chromosomes	9,200	750 (8)	8450
Abnormal chromosomes	800	750 (94)	50
Specific Abnormalities			
Triploid or tetraploid	170	170 (100)	0
45,X	140	139 (99)	1
Trisomy 16	112	112 (100)	0
Trisomy 18	20	19 (95)	1
Trisomy 21	45	35 (78)	10
Trisomy, other	209	208 (99.5)	1
47,XXY, 47,XXX, 47,XYY	19	4 (21)	15
Unbalanced rearrangements	27	23 (85)	4
Balanced rearrangements	19	3 (16)	16
Other	39	37 (95)	2

Bất thường số lượng NST



- Đa bội
 - tăng chẵn hoặc lẻ cả bộ ($2n$) nhiễm sắc thể
 - cơ chế: 1 trứng thụ tinh với 2 tinh trùng, hoặc bất thường nguyên phân ở tinh trùng / trứng.

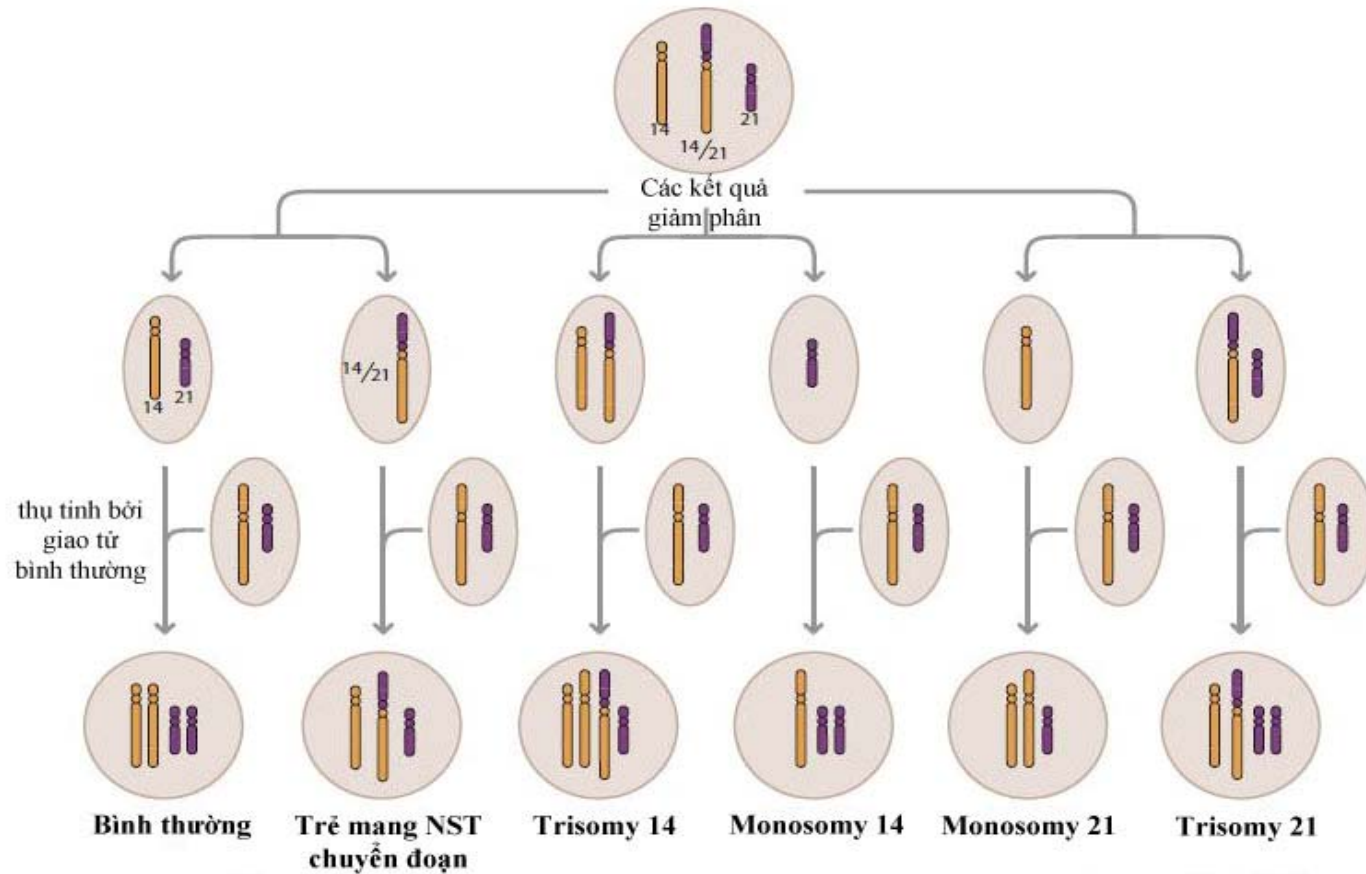
Bất thường số lượng NST



- Lệch bội
 - tăng / giảm một hoặc vài nhiễm sắc thể của bộ $2n$.
 - cơ chế: bất thường trong phân chia giảm phân.
 - 2 dạng thường gặp: monosomy & trisomy

-
- The diagram illustrates the three types of meiosis, showing the progression from a single parent cell to four daughter cells across two divisions (GIẢM PHÂN 1 and GIẢM PHÂN 2).
- GIẢM PHÂN 1 (Meiosis I):**
 - Bình thường (Normal):** The parent cell (containing two homologous chromosomes, one orange and one blue) divides into two daughter cells, each containing one chromosome (one orange, one blue).
 - Không phân chia (Non-dividing):** The parent cell (containing two homologous chromosomes, one orange and one blue) divides into two daughter cells, one containing both chromosomes (orange and blue) and one being empty.
 - Bình thường (Normal):** The parent cell (containing two homologous chromosomes, one orange and one blue) divides into two daughter cells, each containing one chromosome (one orange, one blue).
 - GIẢM PHÂN 2 (Meiosis II):**
 - Bình thường (Normal):** Each of the two daughter cells from Meiosis I divides into two daughter cells, resulting in four cells, each containing one chromosome (two orange, two blue).
 - Bình thường (Normal):** Each of the two daughter cells from Meiosis I divides into two daughter cells, resulting in four cells, each containing one chromosome (two orange, two blue).
 - Bình thường (Normal):** Each of the two daughter cells from Meiosis I divides into two daughter cells, resulting in four cells, each containing one chromosome (two orange, two blue).
 - Không phân chia (Non-dividing):** Each of the two daughter cells from Meiosis I divides into two daughter cells, resulting in four cells, each containing one chromosome (two orange, two blue).

Bất thường số lượng NST



Các bất thường số lượng NST thường gặp



Feature	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13
Incidence (live births)	1 in 850	1 in 6,000-8,000	1 in 12,000-20,000
Clinical presentation	Hypotonia, short stature, loose skin on nape, palmar crease, clinodactyly	Hypertonia, prenatal growth deficiency, characteristic fist clench, rocker-bottom feet	Microcephaly, sloping forehead, characteristic fist clench, rocker-bottom feet, polydactyly
Dysmorphic facial features	Flat occiput, epicanthal folds, Brushfield spots	Receding jaw, low-set ears	Ocular abnormalities, cleft lip and palate
Intellectual disability	Moderate to mild	Severe	Severe
Other common features	Congenital heart disease Duodenal atresia Risk for leukemia Risk for premature dementia	Severe heart malformations Feeding difficulties	Severe CNS malformations Congenital heart defects
Life expectancy	55 yr	Typically less than a few months; almost all <1 yr	50% die within first month, >90% within first year

Các bất thường số lượng NST thường gặp



Đặc điểm khuôn mặt trẻ mắc HC Down.

Các bất thường số lượng NST thường gặp



Feature	47,XXY Klinefelter Syndrome	47,XYY	47,XXX Trisomy X	45,X Turner Syndrome
Prevalence	1 in 600 male births	1 in 1000 male births	1 in 1000 female births	1 in 2500 to 4000 female births
Clinical phenotype	Tall male; see Figure 6-15 and text	Tall, but otherwise typical male appearance	Hypotonia, delayed milestones; language and learning difficulties; tend to be taller than average	Short stature, webbed neck, lymphedema; risk for cardiac abnormalities
Cognition/intelligence	Verbal IQ reduced to low-normal range; educational difficulties	Verbal IQ reduced to low-normal range; language delay; reading difficulties	Normal to low-normal range (both verbal and performance IQ decreased)	Typically normal, but performance IQ lower than verbal IQ
Behavioral phenotype	No major disorders; tendency to poor social adjustments, but normal adult relationships	Subset with specific behavioral problems likely associated with lower IQ	Typically, no behavioral problems; some anxiety and low self-esteem; reduced social skills	Typically normal, but impaired social adjustment
Sex development/fertility	Hypogonadism, azoospermia, infertility	Normal	?Reduced fertility in some ?Premature ovarian failure	Gonadal dysgenesis, delayed maturation, infertility
Variant karyotypes	See Table 6-6		48,XXXX; 49,XXXXX Increased severity with additional X's	46,Xi(Xq); 45,X/46,XX mosaics; other mosaics

Bất thường cấu trúc NST



- Xảy ra ở 1/375 trẻ mới sinh.
- Có thể hiện diện ở tất cả tế bào của cơ thể hay ở dạng khảm.
- Do hậu quả của đứt gãy NST, các đoạn đứt gãy nối lại không đúng vị trí cũ.
- 2 loại: cân bằng & không cân bằng.

Bất thường cấu trúc NST



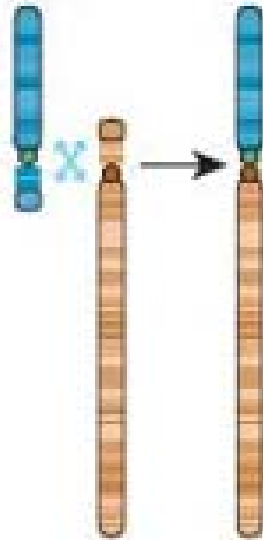
- **Loại cân bằng**

- không có đoạn nào của NST bị mất đi hay thêm vào.
- thường không có thay đổi về kiểu hình.
- người mang bất thường loại này có nguy cơ sinh con dị tật bẩm sinh, hoặc sảy thai.

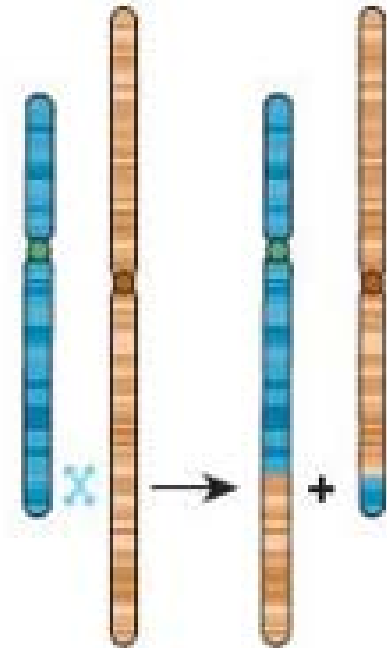
Bất thường cấu trúc NST



- Loại cân bằng



Chuyển đoạn quanh tâm
(Robertson)



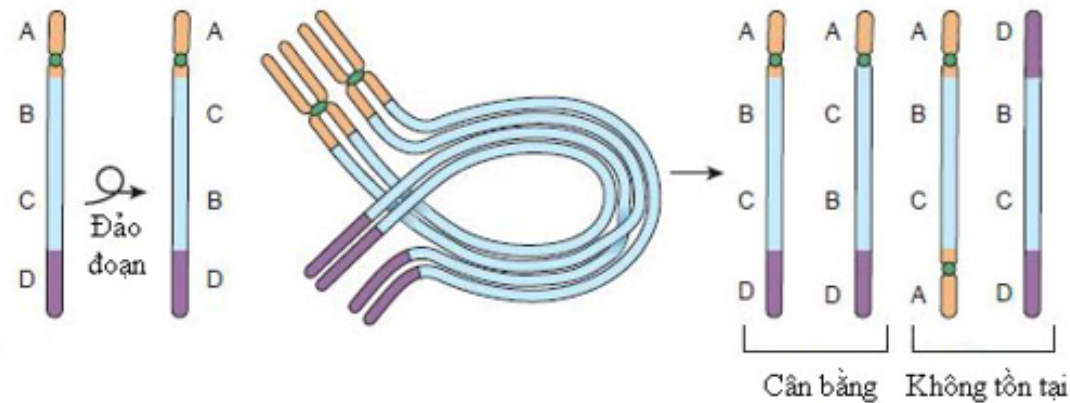
Chuyển đoạn cạnh tâm

Bất thường cấu trúc NST

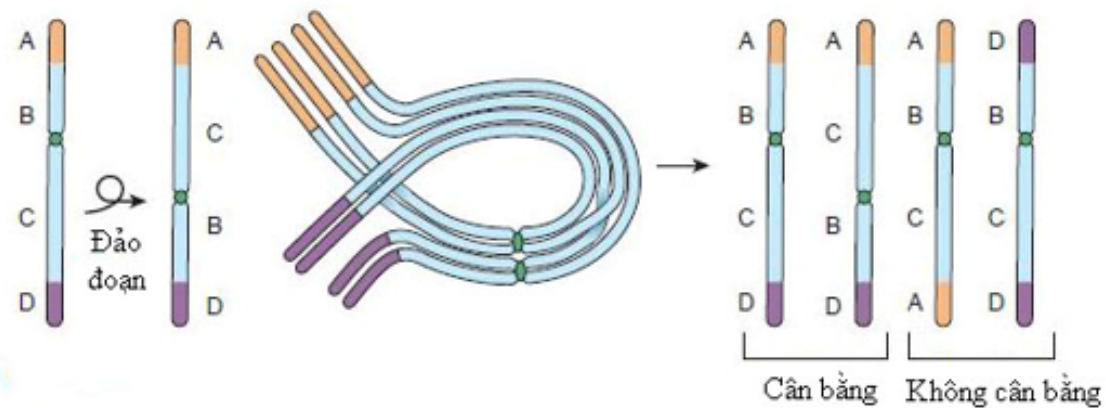


- Loại cân bằng

Đảo đoạn cạnh tâm



Đảo đoạn quanh tâm



Bất thường cấu trúc NST

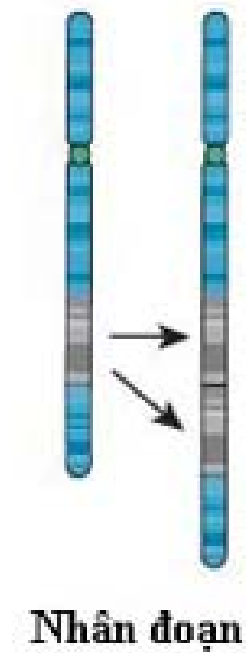
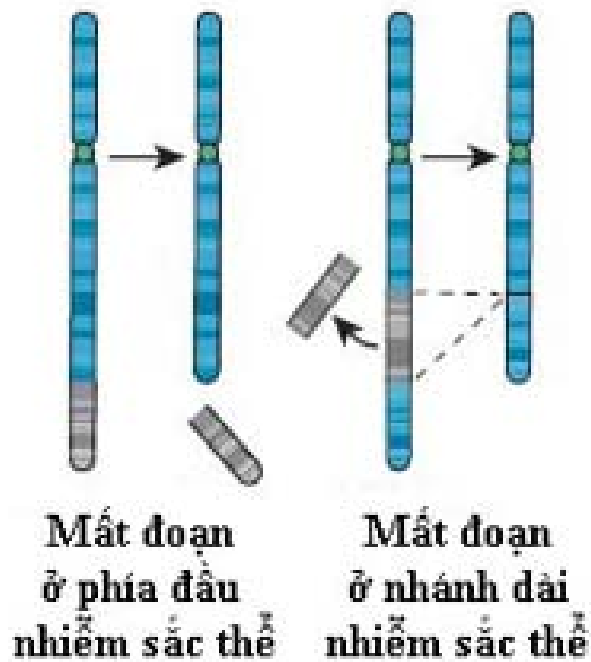


- **Loại không cân bằng**
 - có thêm / mất một đoạn / nhánh của NST.
 - kiểu hình có thể bất thường do thay đổi lượng gene.

Bất thường cấu trúc NST



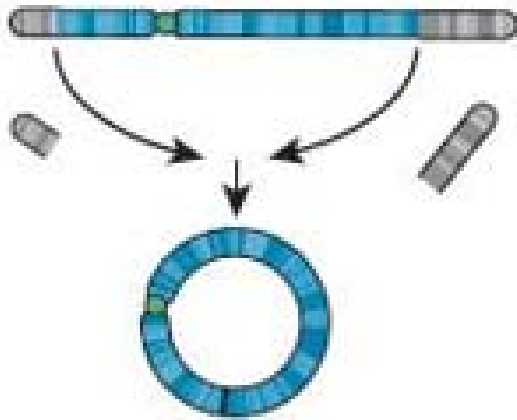
- Loại không cân bằng



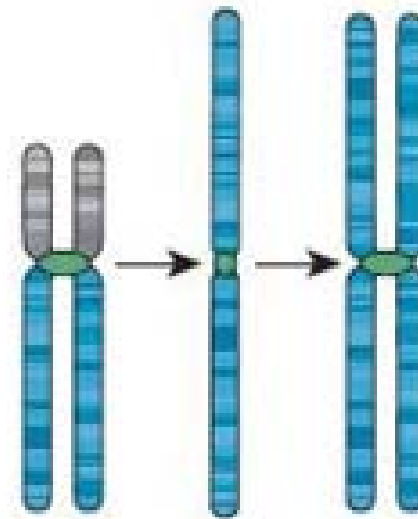
Bất thường cấu trúc NST



- Loại không cân bằng



Nhiễm sắc thể vòng



Nhiễm sắc thể đều

Một số bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể



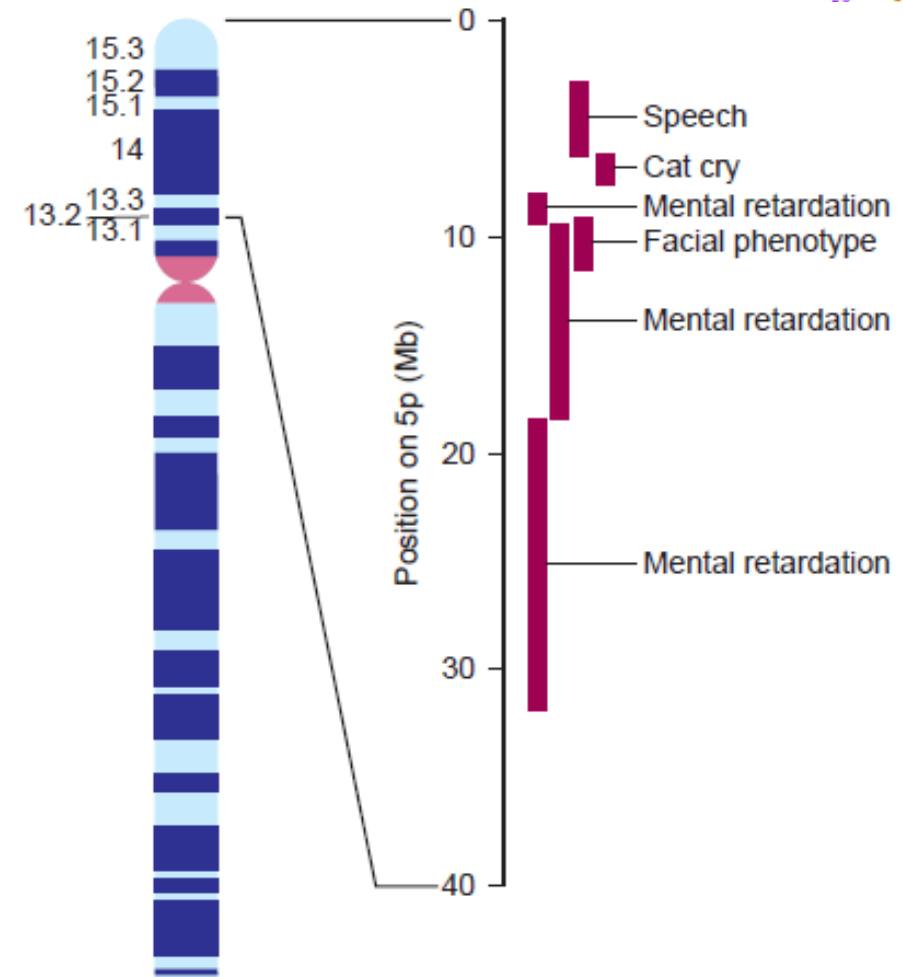
- Vi mất đoạn (microdeletion) / Vi nhân đoạn (microduplication)

Disorder	Location	Genomic Rearrangement	
		Type	Size (Mb)
1q21.1 deletion/duplication syndrome	1q21.1	Deletion/duplication	≈0.8
Williams syndrome	7q11.23	Deletion	≈1.6
Prader-Willi/Angelman syndrome	15q11-q13	Deletion	≈3.5
16p11.2 deletion/duplication syndrome	16p11.2	Deletion/duplication	≈0.6
Smith-Magenis syndrome	17p11.2	Deletion	≈3.7
dup(17)(p11.2p11.2)		Duplication	
DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome	22q11.2	Deletion	≈3.0, 1.5
Cat eye syndrome/22q11.2 duplication syndrome		Duplication	
Azoospermia (AZFc)	Yq11.2	Deletion	≈3.5

Một số bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể



- Vi mất đoạn nhánh ngắn nhiễm sắc thể 5



Một số bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể



- Hội chứng Prader-Willi / Hội chứng Angelman

Mechanism	Prader-Willi Syndrome	Angelman Syndrome
15q11.2-q13 deletion	≈70% (paternal)	≈70% (maternal)
Uniparental disomy	≈20-30% (maternal)	≈7% (paternal)
Imprinting center mutation	≈2.5%	≈3%
Gene mutations	Rare (small deletions within snoRNA gene cluster)	≈10% (<i>UBE3A</i> mutations)
Unidentified	<1%	≈10%

snoRNA, Small nucleolar RNA.

Các bước phân tích NST



- Quan sát toàn bộ tiêu bản theo hình chữ chi (Z).
- Thực hiện trên ít nhất 2 tiêu bản.
- Đếm số lượng trên 20 cụm nhiễm sắc thể / 1 trường hợp bệnh
- Phân tích chi tiết 8-10 cụm nhiễm sắc thể trong 20 cụm trên.
- Ghi tọa độ & chụp hình các cụm NST trên.
- Ghi kết quả phân tích nhiễm sắc thể (karyotype) & lưu phiếu phân tích.

Cách ghi kết quả phân tích NST (karyotype)



(số lượng NST),(NST giới tính),(bất thường số lượng),(bất thường cấu trúc)

- X trước Y trước NST thường.
- Bất thường số lượng NST thường = ghi theo thứ tự tăng dần.
- Nhiều bất thường cấu trúc = theo ABC (*del, inv, rob*).
- Nhánh p trước nhánh q.
- Điểm gãy gần trước điểm gãy xa.

Cách ghi kết quả phân tích NST (karyotype)



Bất thường cấu trúc NST

❖ trên cùng 1 NST, 1 điểm gãy

46,XY , sự kiện(NST số mấy)(điểm gãy ở nhánh nào)

❖ trên cùng 1 NST, 2 điểm gãy

46,XY , sự kiện(NST)(điểm gãy 1/nhánh?điểm gãy 2/nhánh?)

Cách ghi kết quả NST (karyotype)



Bất thường cấu trúc NST

❖ trên cùng 1 NST, 1 điểm gãy

Ví dụ: 46,XX,del(5)(q13)

Diễn giải: người nữ có mất đoạn trên nhánh dài nhiễm sắc thể 5 ở vị trí 13.

❖ trên cùng 1 NST, 2 điểm gãy

Ví dụ 1: 46,XX,dup(1)(q22q25) = người nữ có nhân đoạn trên nhánh dài NST 1 ở giữa vị trí 22 và 25.

Ví dụ 2: 46,XY,inv(3)(p13q21) = người nam có đảo đoạn quanh tâm trên NST 3 với 2 điểm gãy ở vị trí 13 của nhánh ngắn và vị trí 21 của nhánh dài.

Ví dụ 3: 46,XY,inv(3)(q21q26.2) = người nam có đảo đoạn cạnh tâm trên NST 3 với 2 điểm gãy trên nhánh dài ở vị trí 21 và vị trí 26.2.

Cách ghi kết quả phân tích NST (karyotype)



Bất thường cấu trúc NST

❖ giữa 2 NST, 2 điểm gãy

46,XY , sự kiện(NST1;NST2)(điểm gãy 1;điểm gãy 2)

NST mới hình thành từ sự kiện này

46,XY , der(NST)sự kiện kiện(NST1;NST2)(điểm gãy 1;điểm gãy 2)

Cách ghi kết quả NST (karyotype)



Bất thường cấu trúc NST

❖ giữa 2 NST, 2 điểm gãy

Ví dụ: 46,XY,t(5;6)(q33;q23) = người nam có chuyển đoạn tương hỗ giữa 2 nhiễm sắc thể 5 và 6 với 2 điểm gãy ở nhánh dài NST 5 vị trí 33 và nhánh dài NST 6 vị trí 23.

NST mới hình thành từ sự kiện này

Viết lại công thức trên với dụng ý nhấn mạnh nguồn gốc NST bất thường cấu trúc như sau:

46,XY,der(5)t(5;6)(q33;q23)

Diễn giải: người nam có NST “lạ” có nguồn gốc từ NST 5 được hình thành do chuyển đoạn tương hỗ giữa 2 NST 5 và 6 với 2 điểm gãy ở nhánh dài NST 5 vị trí 33 và nhánh dài NST 6 vị trí 23.