



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

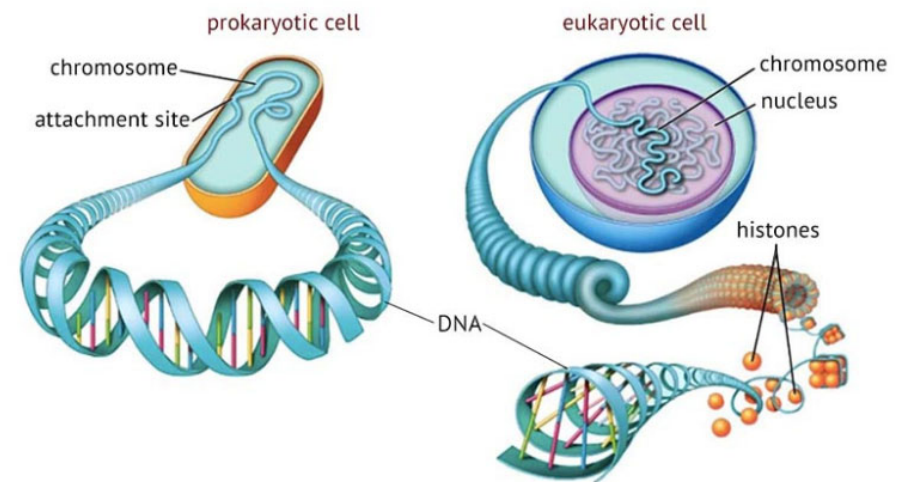
TS. BS. Bùi Võ Minh Hoàng

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



Source: <https://microbenotes.com/>

Bộ nhiễm sắc thể người

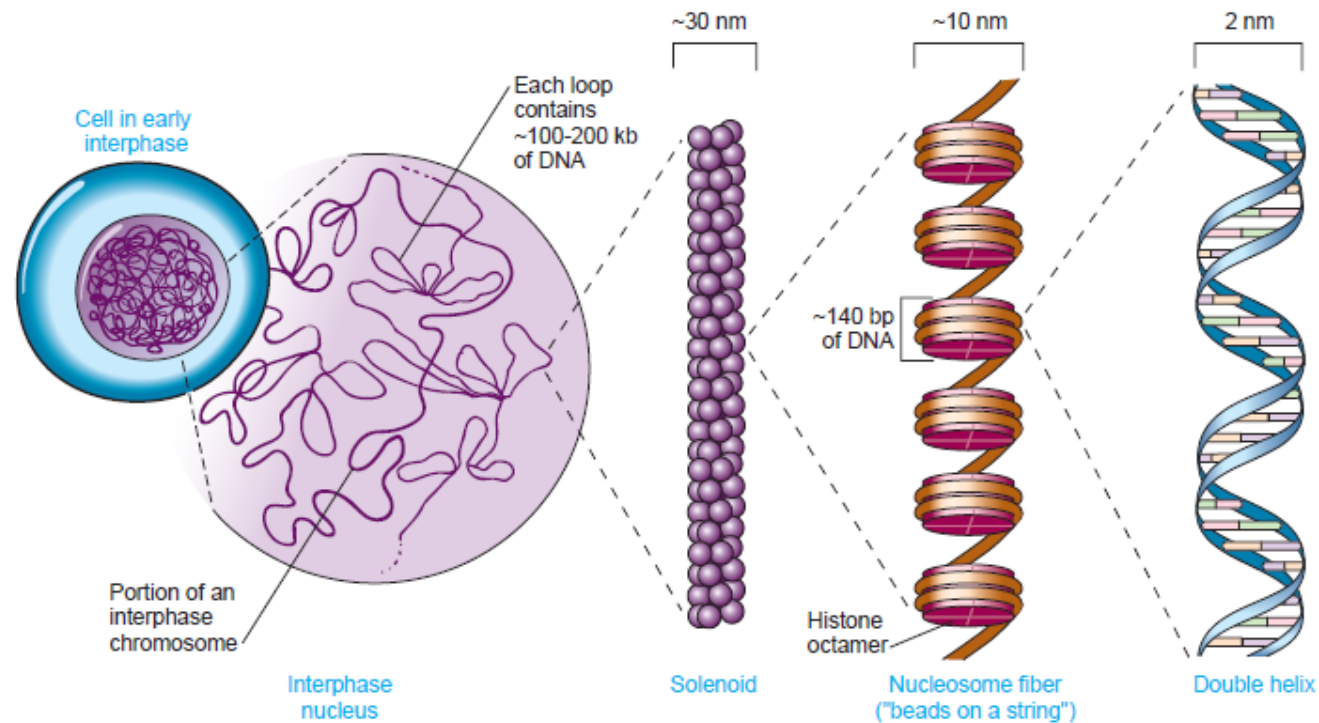
- 46 NST
- 23 cặp với mỗi chiếc trong cặp NST được di truyền từ bố / mẹ.
- 1 cặp NST giới tính (X,Y)
- 22 cặp NST thường



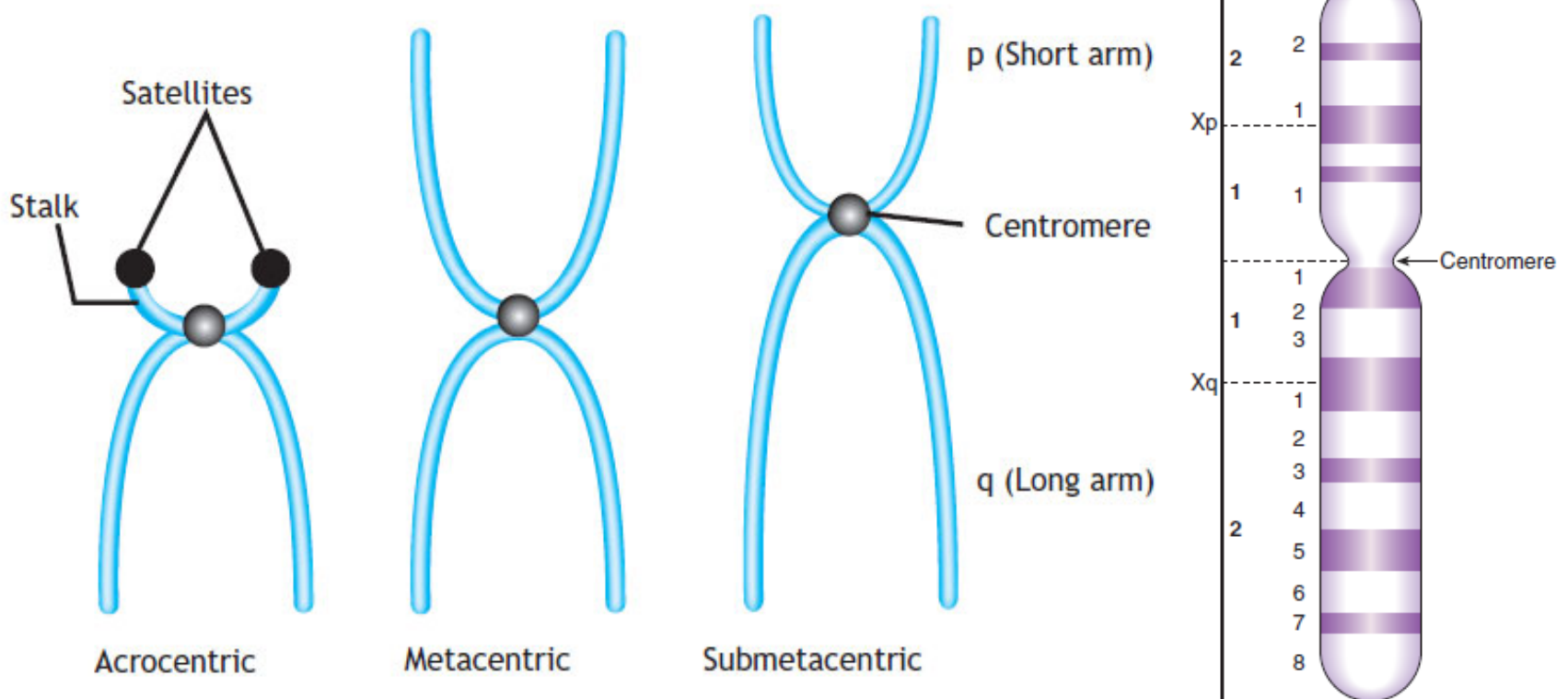
Cấu trúc NST



- Cấu thành bởi DNA và protein (histone).



Cấu trúc NST



Source: USMLE Road Map Genetics (2008)

Source: Emery's Elements of Medical Genetics, 15th (2017)

Cấu trúc NST



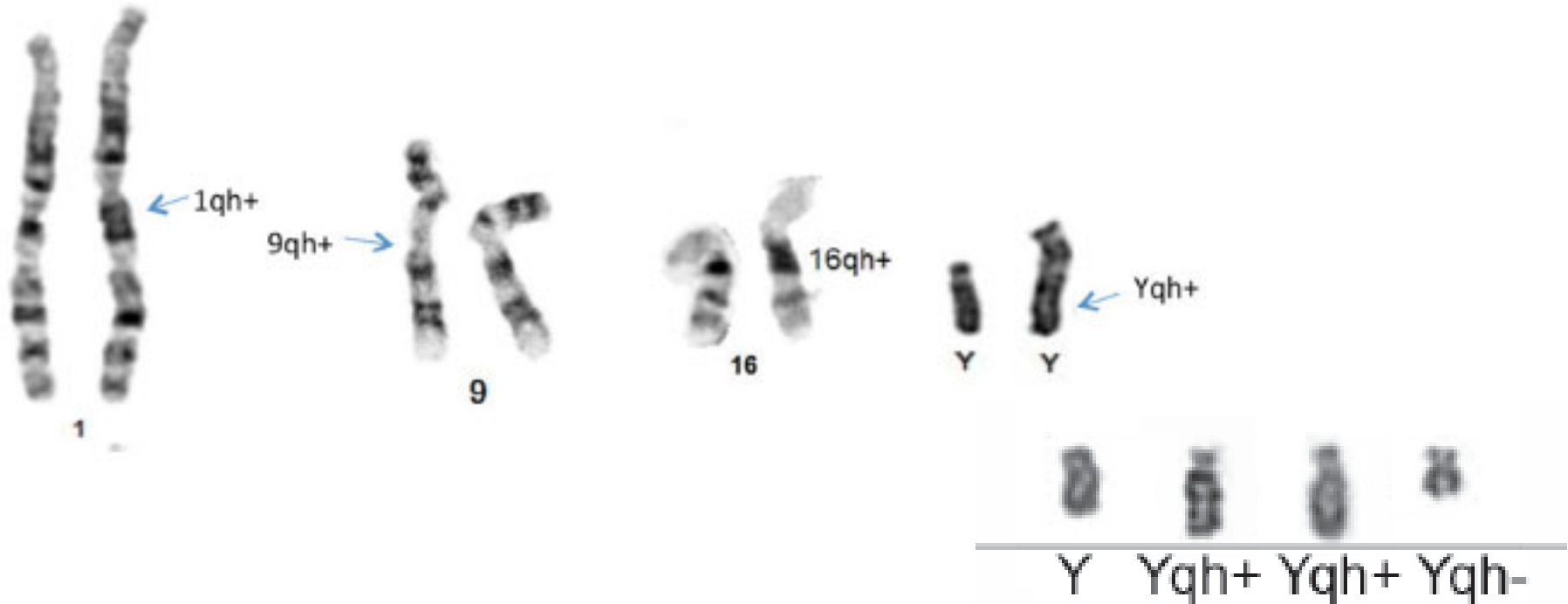
- Tâm động (Centromere)
 - + Nơi kết nối của hai nhiễm sắc tử (chromatid)
 - + Chứa nhiều protein tâm động (kinetochore)
 - + Nơi gắn kết với các sợi tơ vô sắc -> tách 2 nhiễm sắc tử về 2 cực
 - + Vị trí tâm động giúp phân biệt các NST có kích thước tương tự nhau.
- Đầu tận (Telomere)
 - + Gồm nhiều 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

Thay đổi vùng dị nhiễm sắc (heterochromatin) trên NST 1, 9, 16, Y

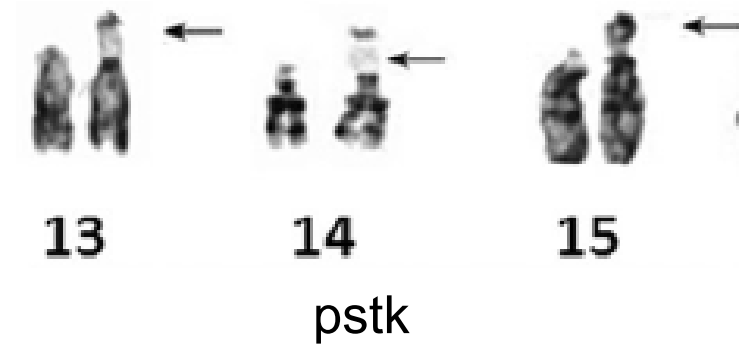
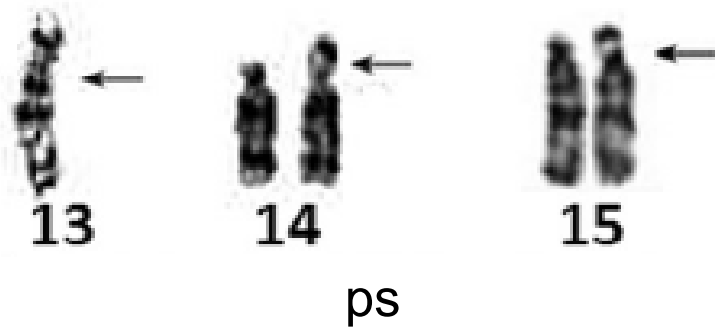


Các biến thể NST (Normal variable chromosome features)



Các biến thể về chiều dài NST

Thay đổi kích thước vệ tinh hoặc thân của vệ tinh trên nhánh ngắn trên các NST tâm đầu



Biến thể đa hình NST có liên quan đến bệnh lý?

Hum Reprod. 2011 Apr;26(4):933-40. doi: 10.1093/humrep/deq333. Epub 2011 Jan 25.

Do polymorphic variants of chromosomes affect the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer treatment?

Hong Y¹, Zhou YW, Tao J, Wang SX, Zhao XM.

(10.31 versus 6.84%), the difference did not reach significance ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS** Chromosomal polymorphic variations appear to have no adverse effects on the outcome of IVF-embryo transfer treatment.

Reprod Biomed Online. 2017 Jul;35(1):72-80. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.03.022. Epub 2017 Apr 24.

Chromosomal polymorphisms are associated with female infertility and adverse reproductive outcomes after infertility treatment: a 7-year retrospective study.

Cheng R¹, Ma Y¹, Nie Y¹, Qiao X¹, Yang Z¹, Zeng R¹, Xu L².

a similar trend. **Chromosomal polymorphisms adversely affected spontaneous miscarriage rates (adjusted OR 1.625, 95% CI 1.514 to 1.769, $P = 0.005$).**

Genet Mol Res. 2012 Nov 12;11(4):3847-51. doi: 10.4238/2012.November.12.1.

Chromosome heteromorphisms are more frequent in couples with recurrent abortions.

Akbaş H¹, Isi H, Oral D, Türkyılmaz A, Kalkanlı-Taş S, Simşek S, Balkan M, Sakar MN, Fidanboy M, Alp MN, Budak T.

significantly higher rate of chromosome heteromorphism (11.3%) than females (5.4%). We conclude that since couples with recurrent abortion and males have higher rate of chromosome heteromorphism, cases of heteromorphism should not be disregarded in the etiological investigation of recurrent abortions. Further research should be done to investigate the phenotypic effects of chromosome heteromorphism.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Nov;165(1):57-60. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.004. Epub 2012 Jul 21.

A preliminary study of the relationship between the long arm of the Y chromosome (Yqh+) and reproductive outcomes in IVF/ICSI-ET.

Xiao Z¹, Zhou X, Xu W, Yang J.

CONCLUSIONS: The Y chromosome polymorphic variant Yqh+ most likely plays a role in infertility. Yqh+ couples with poor reproductive outcomes in IVF treatment can be advised to undergo ICSI to improve their reproductive results in the next cycle.

Syst Biol Reprod Med. 2016 Oct;62(5):317-24. doi: 10.1080/19396368.2016.1212949. Epub 2016 Aug 25.

Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos.

Morales R¹, Lledó B¹, Ortiz JA¹, Ten J², Llácer J², Bernabeu R².

Author information

¹ a IB Biotech , Alicante , Spain.

² b Instituto Bernabeu of Fertility and Gynecology , Alicante , Spain.

and non-carriers in oocyte donation cycles (50.0% vs. 27.6%; $P < 0.001$). This study suggests that polymorphic variants have an impact on fertility. Moreover, our results show a relationship between polymorphisms and aneuploidy in spermatozoa and embryos.

Niger Med J. 2016 Mar-Apr;57(2):142-4. doi: 10.4103/0300-1652.182080.

Pericentric inversion of chromosome 9 causing infertility and subsequent successful in vitro fertilization.

Muthuvel A¹, Ravindran M¹, Chander A¹, Subbian C¹.

Abstract

One of the most common and benign variants of normal human karyotype is pericentric inversion of chromosome 9 (inv[9][p11q13]). Despite being categorized as a normal variant, there are several reports of its association with various disease conditions. Here, we report a 27 year old female, who presented to us with primary infertility. The woman was diagnosed with inv (9)(p11q13) which was acknowledged as the reason for her otherwise unexplained infertility. The couple thereupon underwent in vitro fertilization using donor oocyte resulting in live birth. The clinical significance of this minor chromosomal rearrangement, need for genetic counseling, and subsequent reproductive guidance is highlighted in this report.

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.

Bất thường số lượng NST

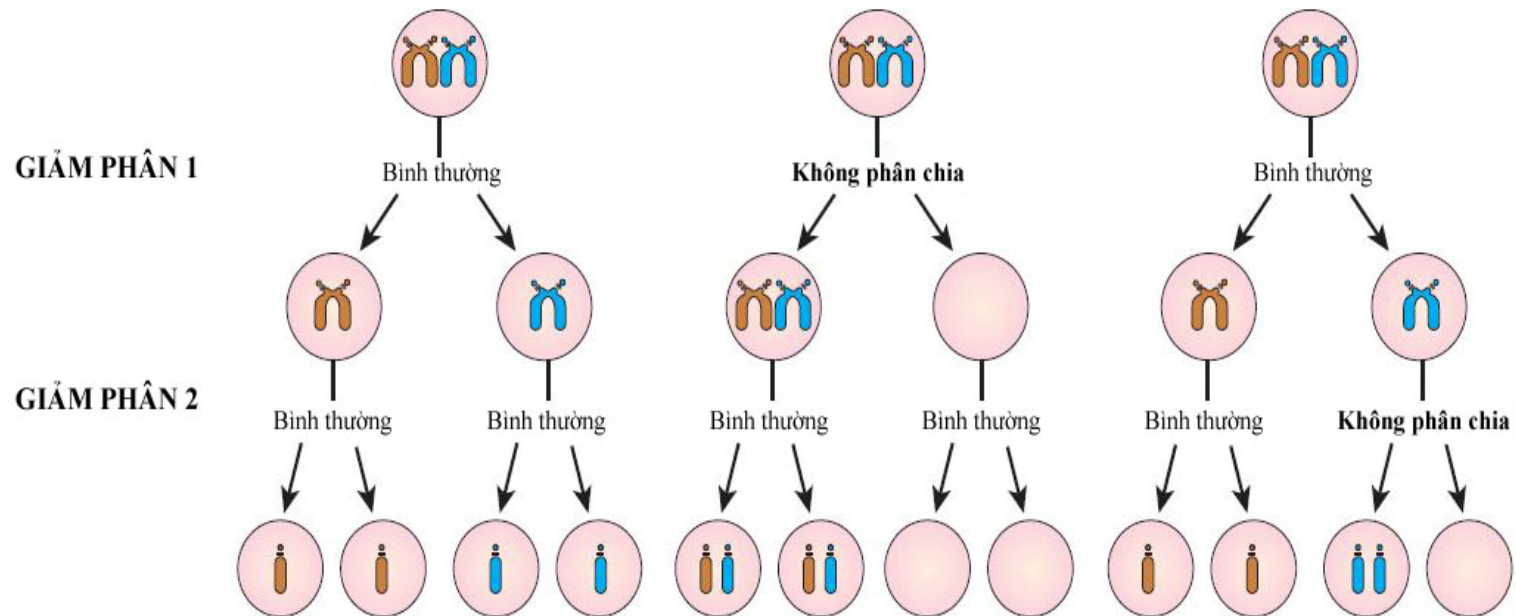


- Lệch bội
 - tăng / giảm một hoặc vài nhiễm sắc thể của bộ $2n$.
 - có thể hiện diện ở tất cả tế bào của cơ thể hay ở dạng khảm.
 - cơ chế: bất thường trong phân chia giảm phân.
 - 2 dạng thường gặp: monosomy & trisomy

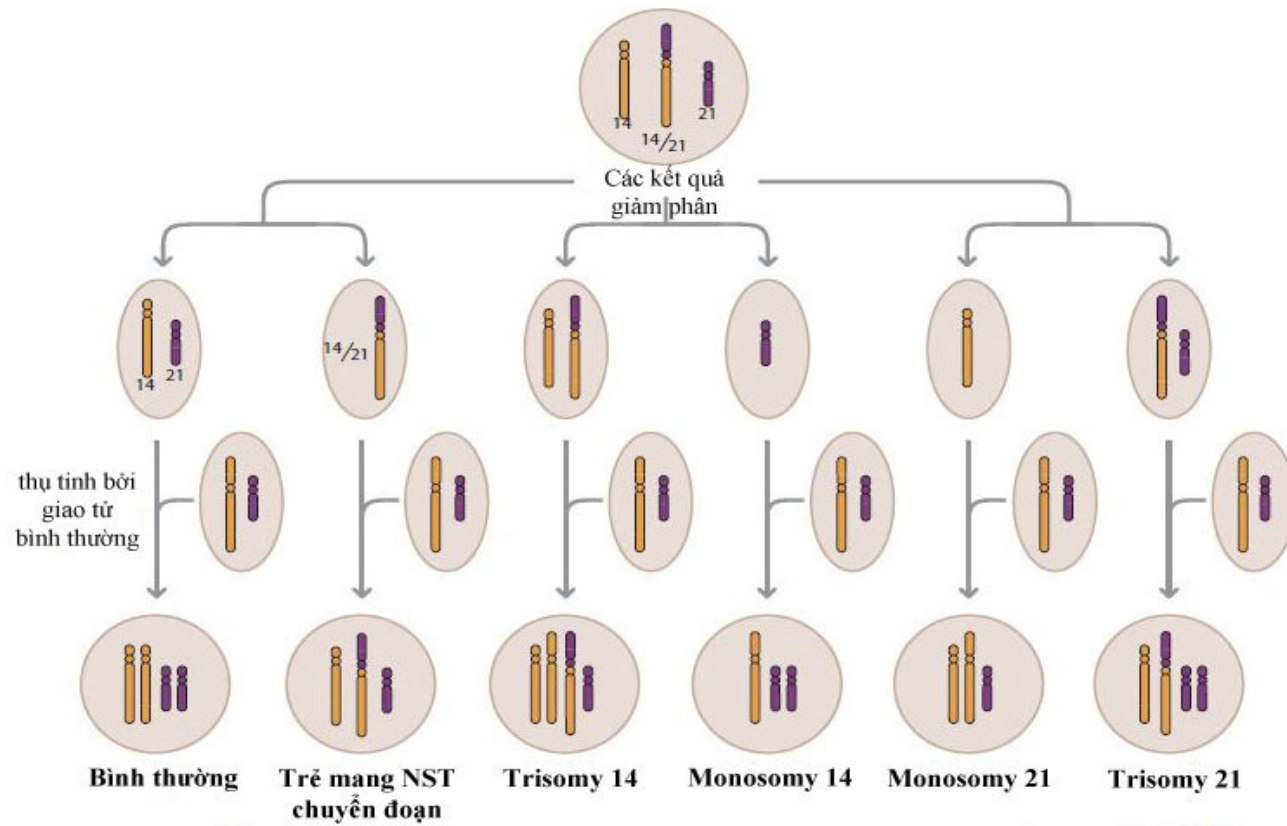
Bất thường số lượng NST



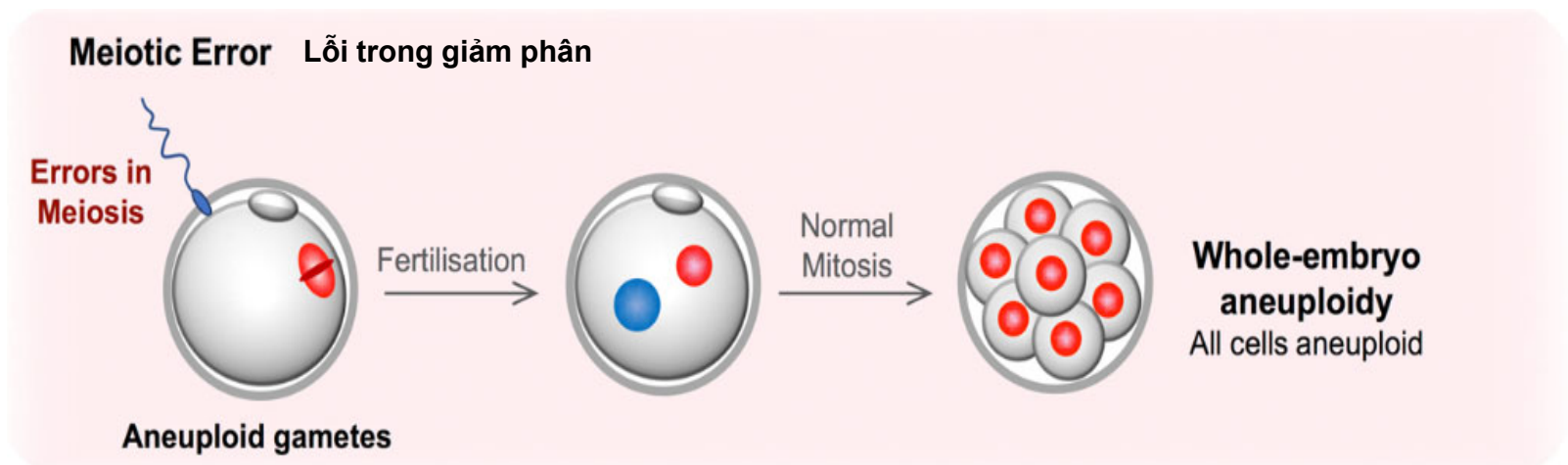
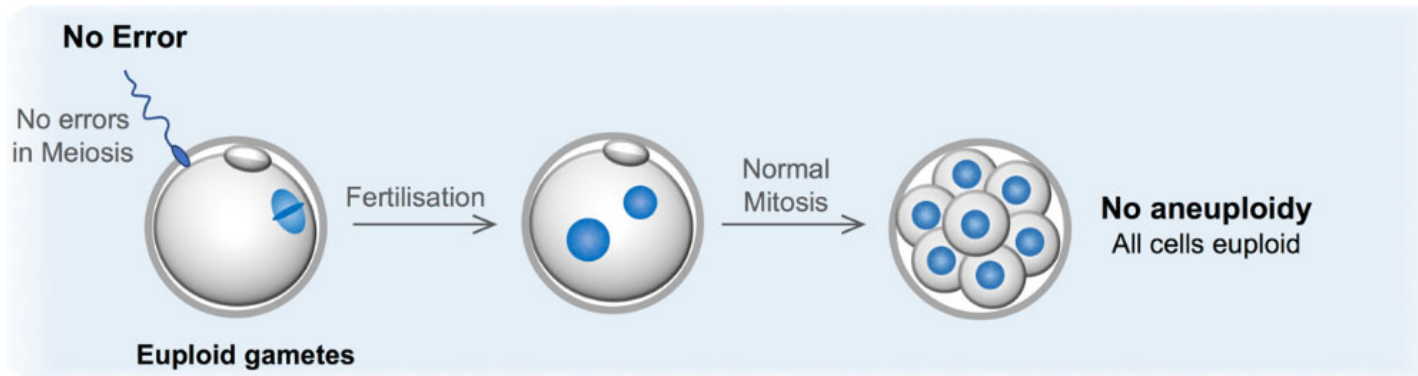
- Lệch bội



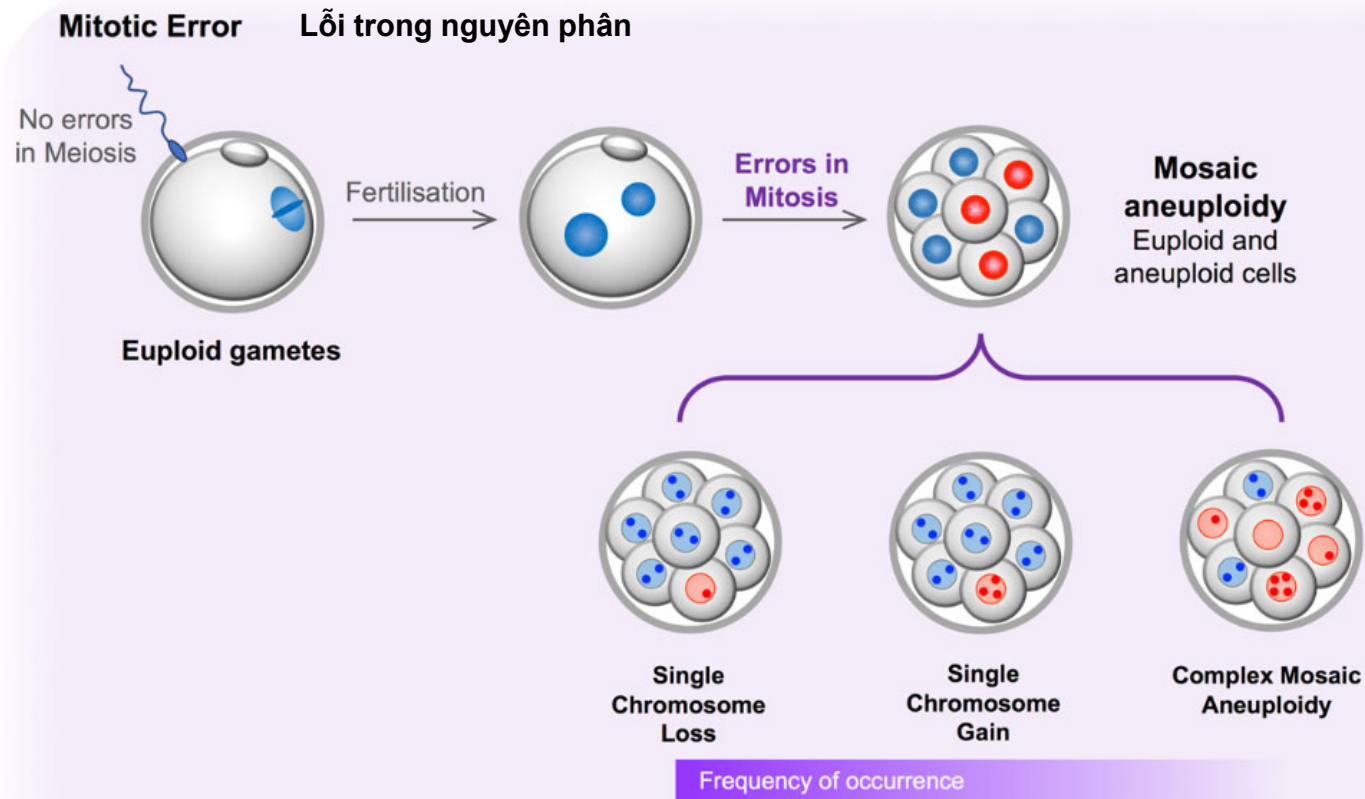
Các loại giao tử của người mang NST chuyển đoạn



Cơ chế thể khả bất thường số lượng NST



Cơ chế thể khảm 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



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



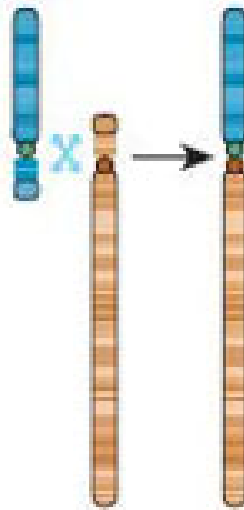
- **Loại cân bằng**

- 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, ngoại trừ chuyển đoạn cân bằng tạo các fusion genes trong ung thư huyết học (ví dụ CML)

Bất thường cấu trúc NST

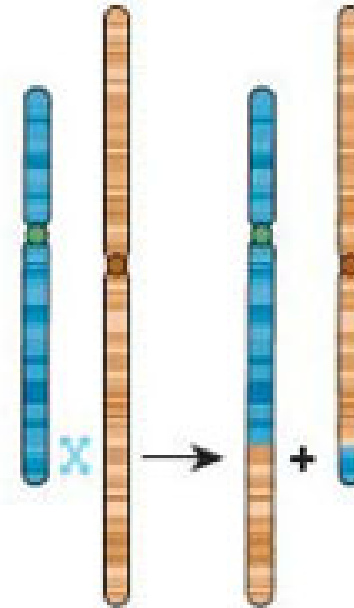


- Loại cân bằng



**Chuyển đoạn hòa nhập tâm
(Robertson)**

Giữa các NST tâm đầu

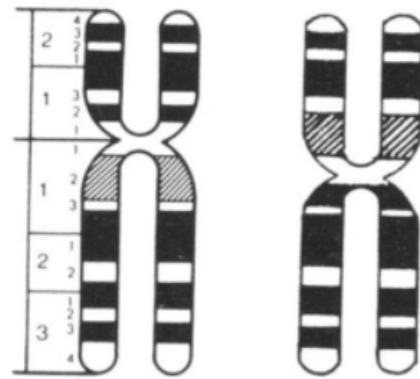
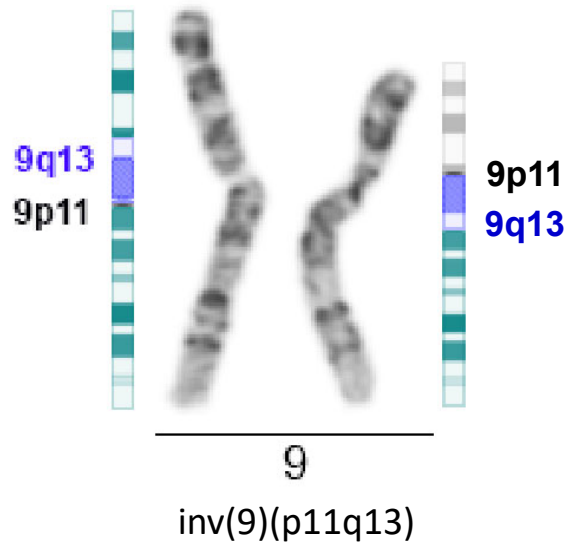


Chuyển đoạn cạnh tâm

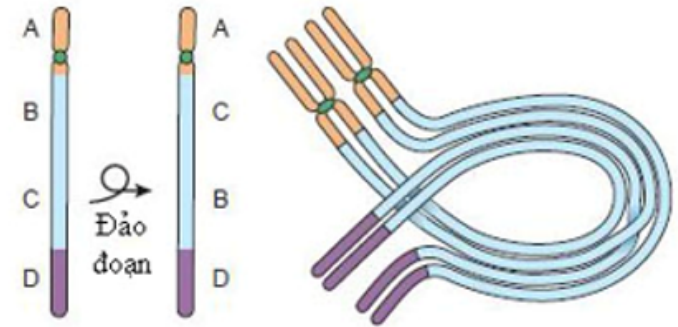
Giữa các NST khác hoặc giữa
các NST khác vs NST tâm đầu

Bất thường cấu trúc NST

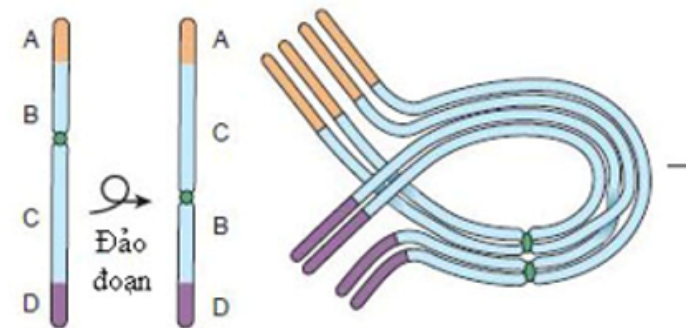
- Loại cân bằng



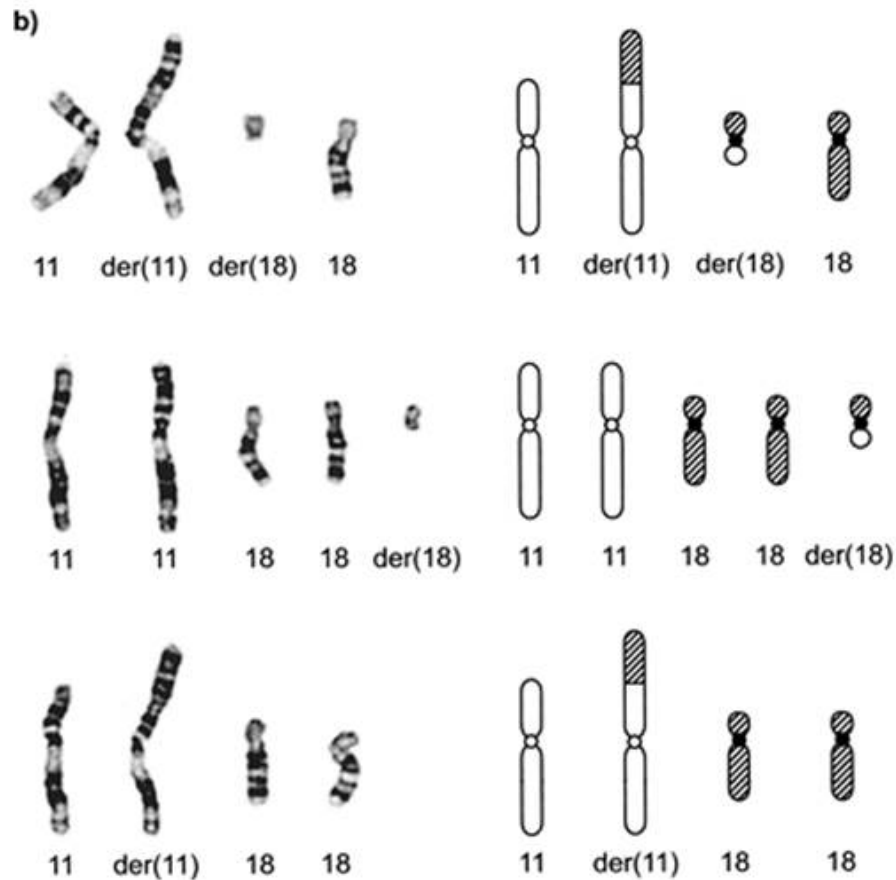
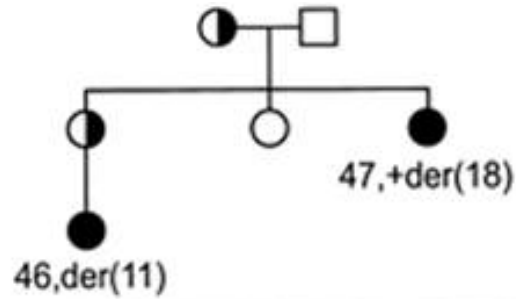
Đảo đoạn cạnh tâm



Đảo đoạn quanh tâm



Bất thường cấu trúc NST loại cân bằng

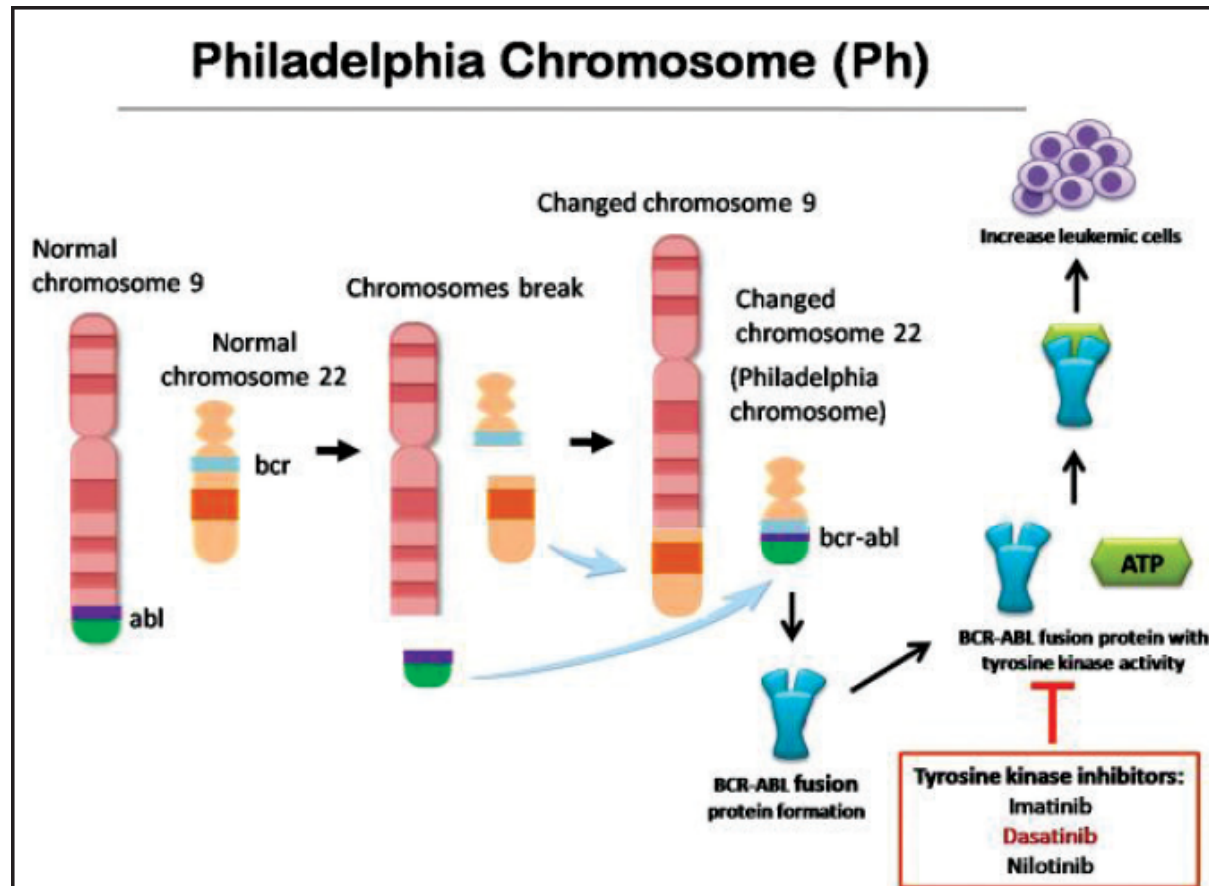


Người mang NST
chuyển đoạn

Trisomy 18p

Trisomy 18q

Bất thường cấu trúc NST loại cân bằng trong ung thư



Bất thường cấu trúc NST

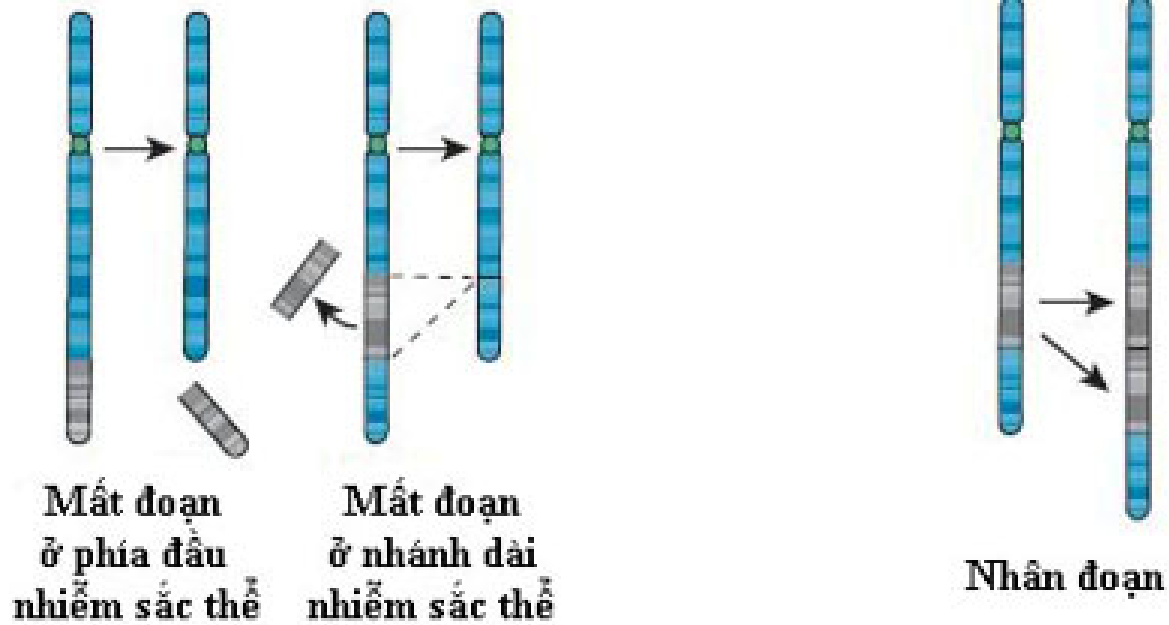


- **Loại không cân bằng**
 - có thêm / mất một đoạn / nhánh của NST.
 - kiểu hình có thể bất thường do thay đổi lượng gene.

Bất thường cấu trúc NST



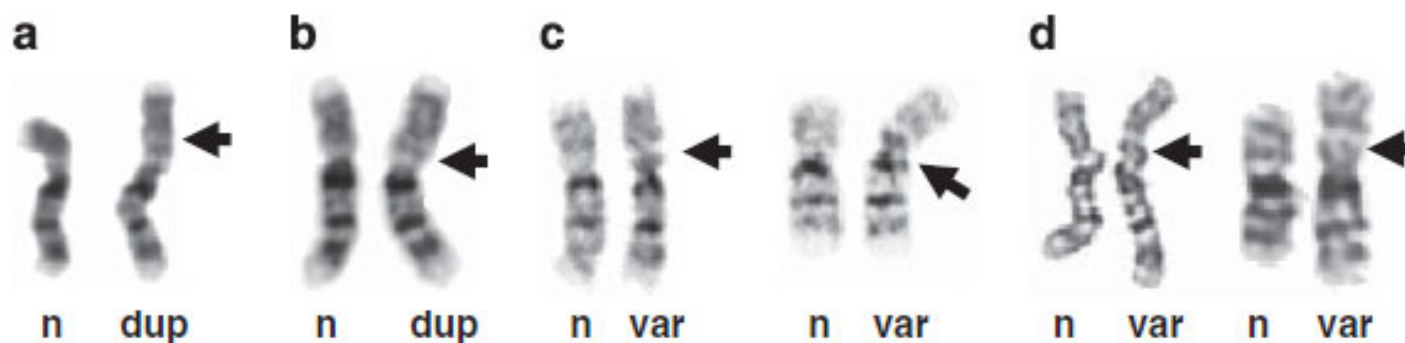
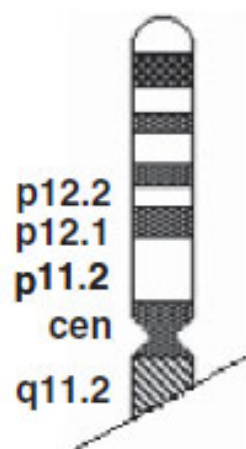
- Loại không cân bằng





16p11.2-p12.2 duplication syndrome; a genomic condition differentiated from euchromatic variation of 16p11.2

John C K Barber¹, Victoria Hall, Viv K Maloney, Shuwen Huang, Angharad M Roberts, Angela F Brady, Nicki Foulds, Beverley Bewes, Marianne Volleth, Thomas Liehr, Karl Mehnert, Mark Bateman, Helen White

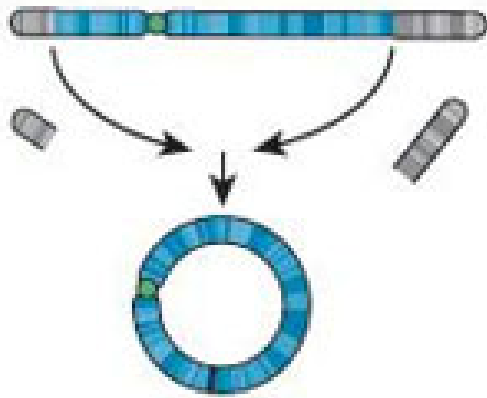


developmental and/or psychomotor delay was present in all patients

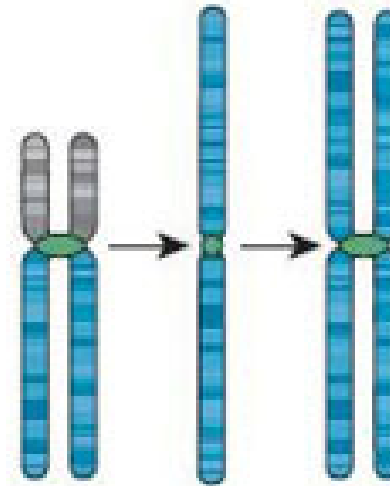
Bất thường cấu trúc NST



- Loại không cân bằng



Nhiễm sắc thể vòng



Nhiễm sắc thể đều

NST đều:

- NST X (++++)
- NST tâm đầu
- Các NST khác

[J Med Genet.](#) 2001 Sep; 38(9): e32.

doi: [10.1136/jmg.38.9.e32](https://doi.org/10.1136/jmg.38.9.e32)

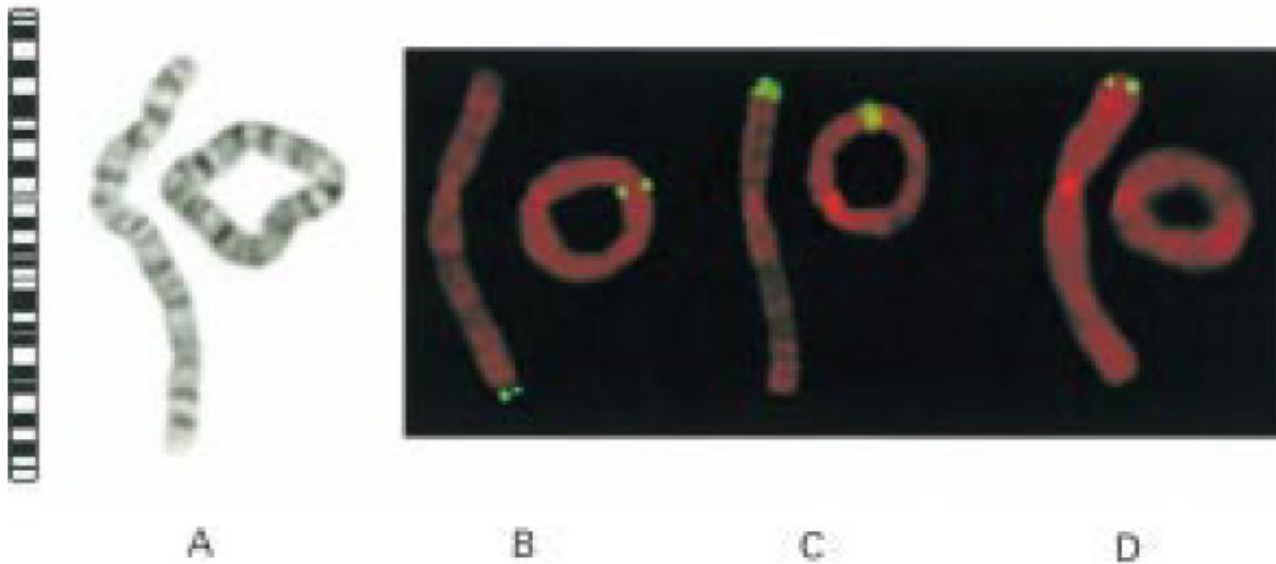
PMCID: PMC1734942

PMID: [11546833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11546833/)



A case of ring chromosome 2 with growth retardation, mild dysmorphism, and microdeletion of 2p detected using FISH

[S. Dee](#), [A. Clark](#), [L. Willatt](#), and [J. Yates](#)



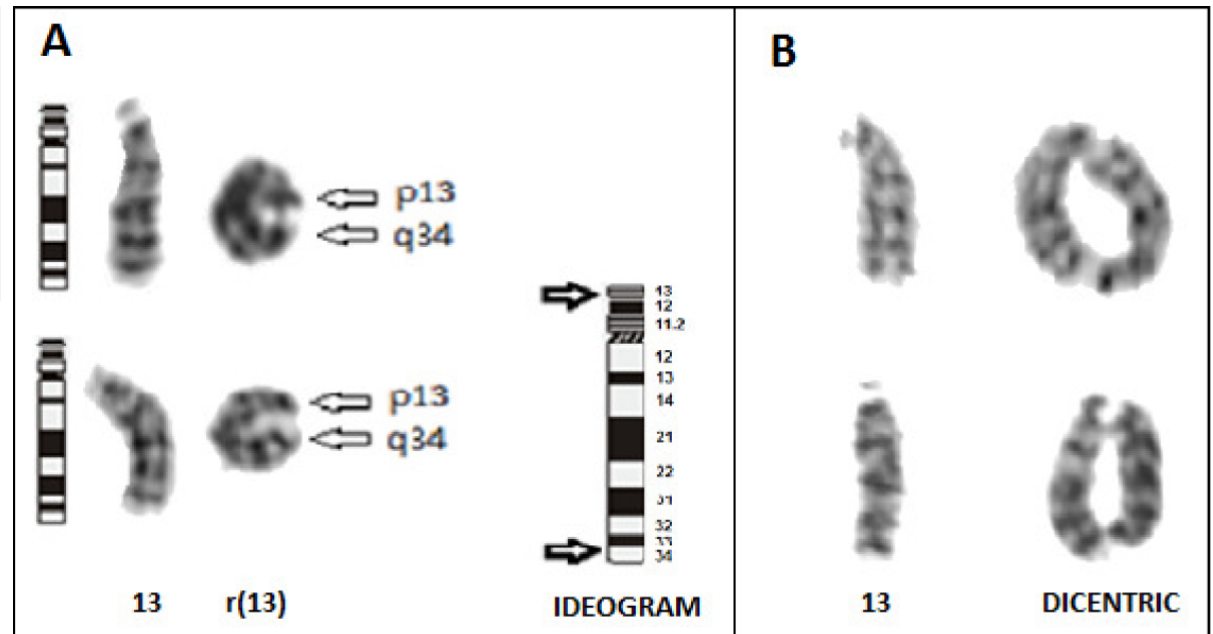


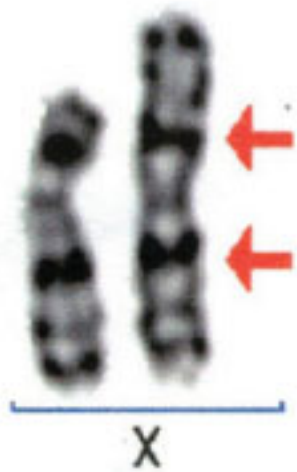
Case Study

Case Report of Ring Chromosome 13: 46,XX,r(13)(p13q34)/46,XX,dic r(13;13)(p13q34;p13q34)

Maurício Assis Rodrigues^{1*}, Renata Vasconcelos Moreira¹ and Patrícia Damasceno Ribeiro^{1*}

Presentation of Case: Female, Caucasian, born in Southeast of Brazil, 6 years old. Born by cesarean section, the physical examination at 6 years and 1 month old has shown: weight of 19.100 grams and 105 centimeters tall, developmental delay, bushy eyebrows, epicanthic folds and broad nasal bridge, cardiovascular and respiratory systems were normal and no abnormalities in the limbs. Chromosome analysis was performed by GTG banding of peripheral blood and the karyotype was 46,XX,r(13)(p13q34)[97]/46,XX,dic r(13;13)(p13q34;p13q34) [3]. Analysis of 100 metaphases following G-banding revealed 97% cells with a ring chromosome 13, 3% with dicentric ring chromosome of two 13s. Aneuploidy was not detected. Her parents had a normal karyotype.





normal 12

+i(12)(p10)

++i(12)(p10)



partial karyotype of mosaic cell line with normal chromosome 12 and isochromosome of short of chromosome 12

Source: Ramos H.C. et al., 2010
Source: Choo S. et al., 2002
Source: <http://www.cpga.io>

Một số bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể

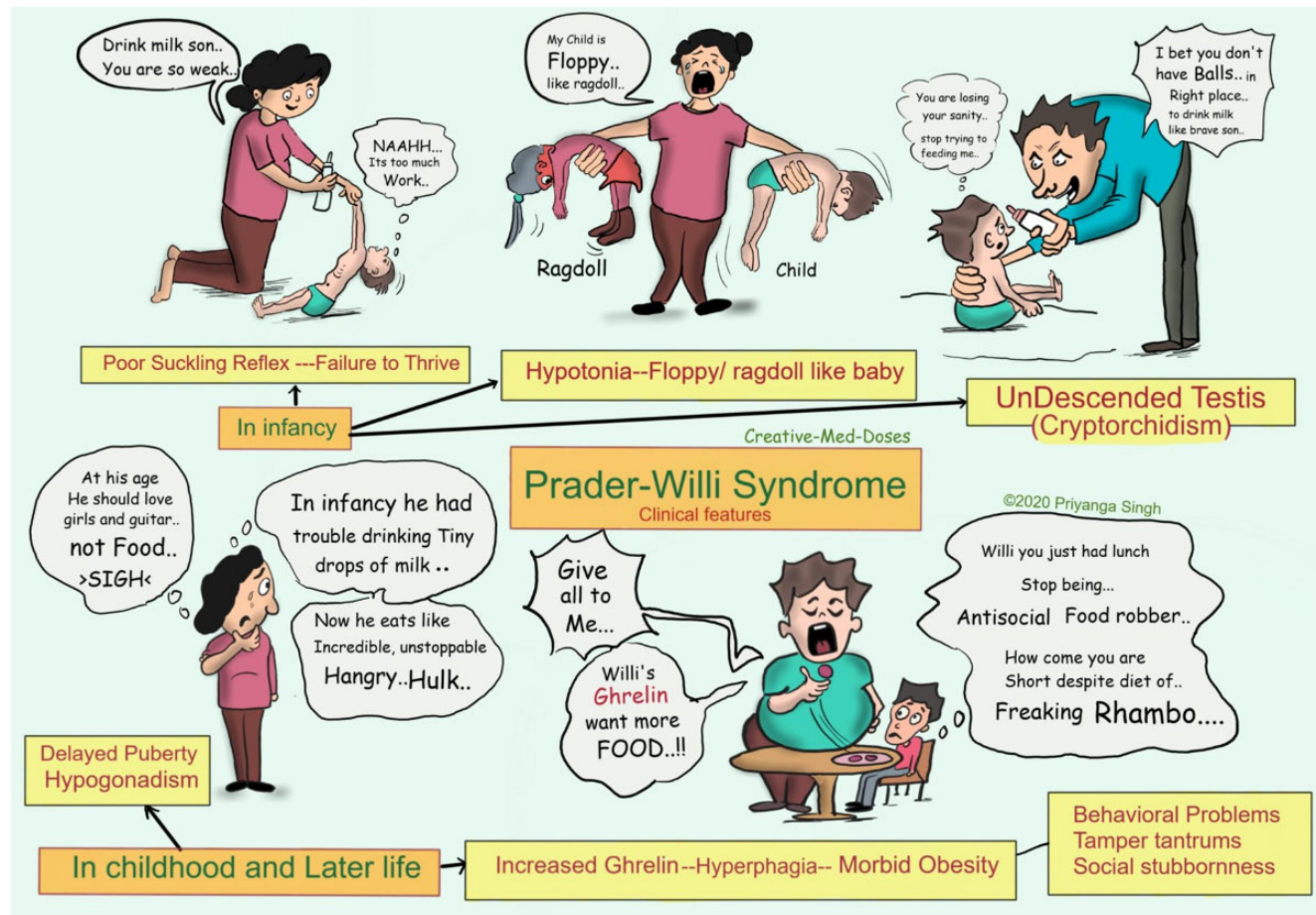


- Vi mất đoạn (microdeletion) / Vi nhân đoạn (microduplication)

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



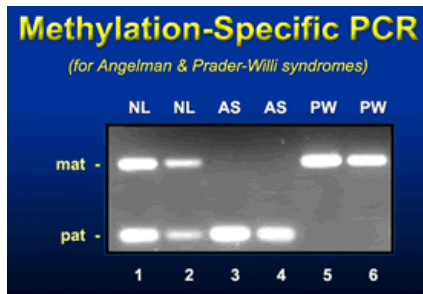
Hội chứng Prader-Willi



Hội chứng Prader-Willi / Angelman



A normal methylation pattern rules out PWS on the basis of most known cases to date and around 70-75% of AS cases



Methylation analysis

Abnormal?

No

Consider other disorders

Infant hypotonia:

- chromosome rearrangement
- spinal muscular atrophy type I
- myotonic dystrophy
- other myopathy/neuropathy

Older children (obesity):

- fragile X syndrome
- Bardet Biedl syndrome
- microscopic chromosome rearrangement

FISH

Abnormal?

No

Molecular analysis for UPD

Abnormal?

No

PWS due to imprinting defect;
family studies needed

PWS due to
deletion 15q11-13

PWS due to
maternal UPD

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.

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

Source: Thompson & Thompson Genetics in Medicine (2016)