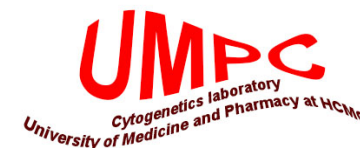




ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM
217 Hồng Bàng, Q.5, Tp.HCM
ĐT: 028 3855 8411

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

THAY ĐỔI VÀI SLIDE CUỐI SO VS NĂM NGOÀI
học slide là đủ đi thi

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 Vì bắt màu thuốc nhuộm
 - + mang thông tin di truyền sắp xếp trong 1 trình tự tuyến tính

Bộ nhiễm sắc thể người



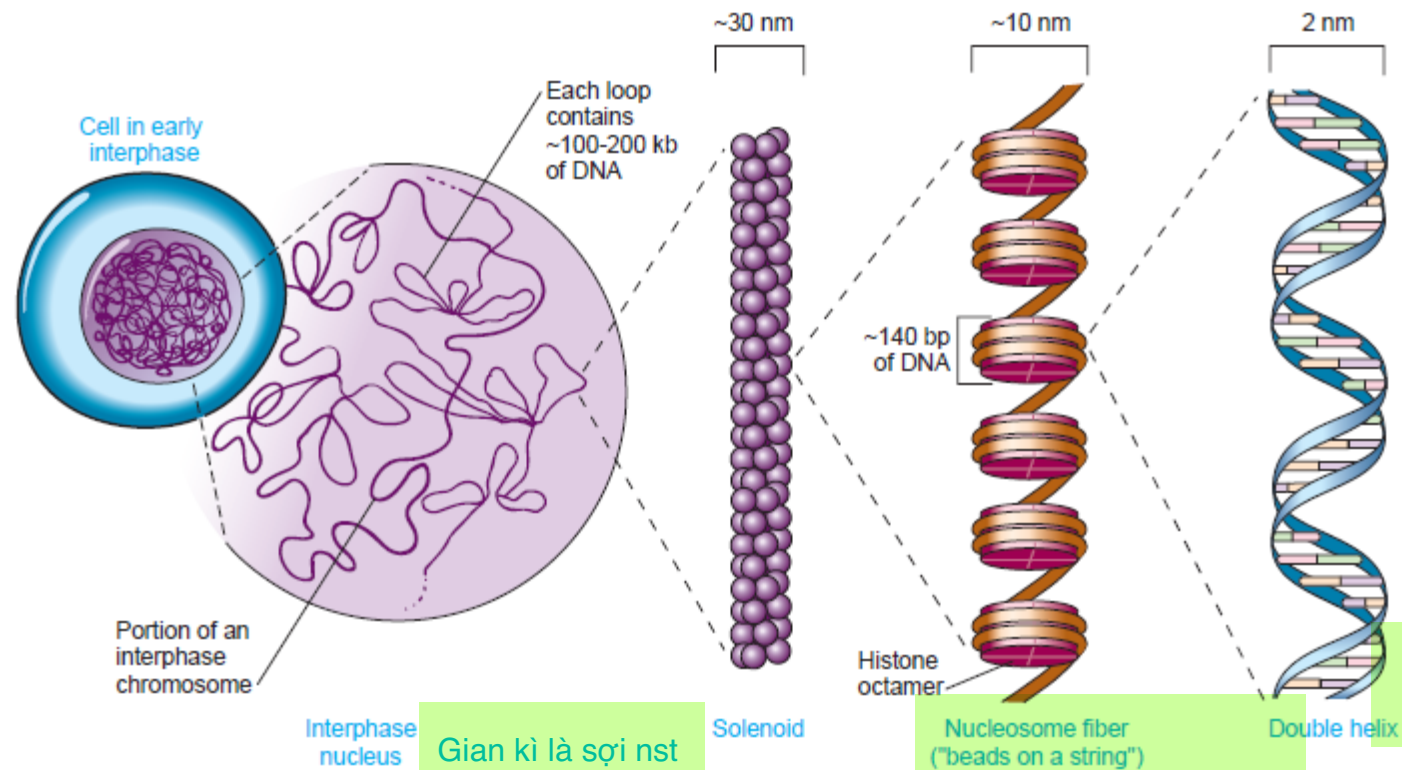
- 46 NST **nhỏ**
- 23 cặp với mỗi chiếc trong cặp NST được di truyền từ bố / mẹ.
- 1 cặp NST giới tính (X,Y) **X to đều, Y bé xíu**
- 22 cặp NST thường

Cấu trúc NST

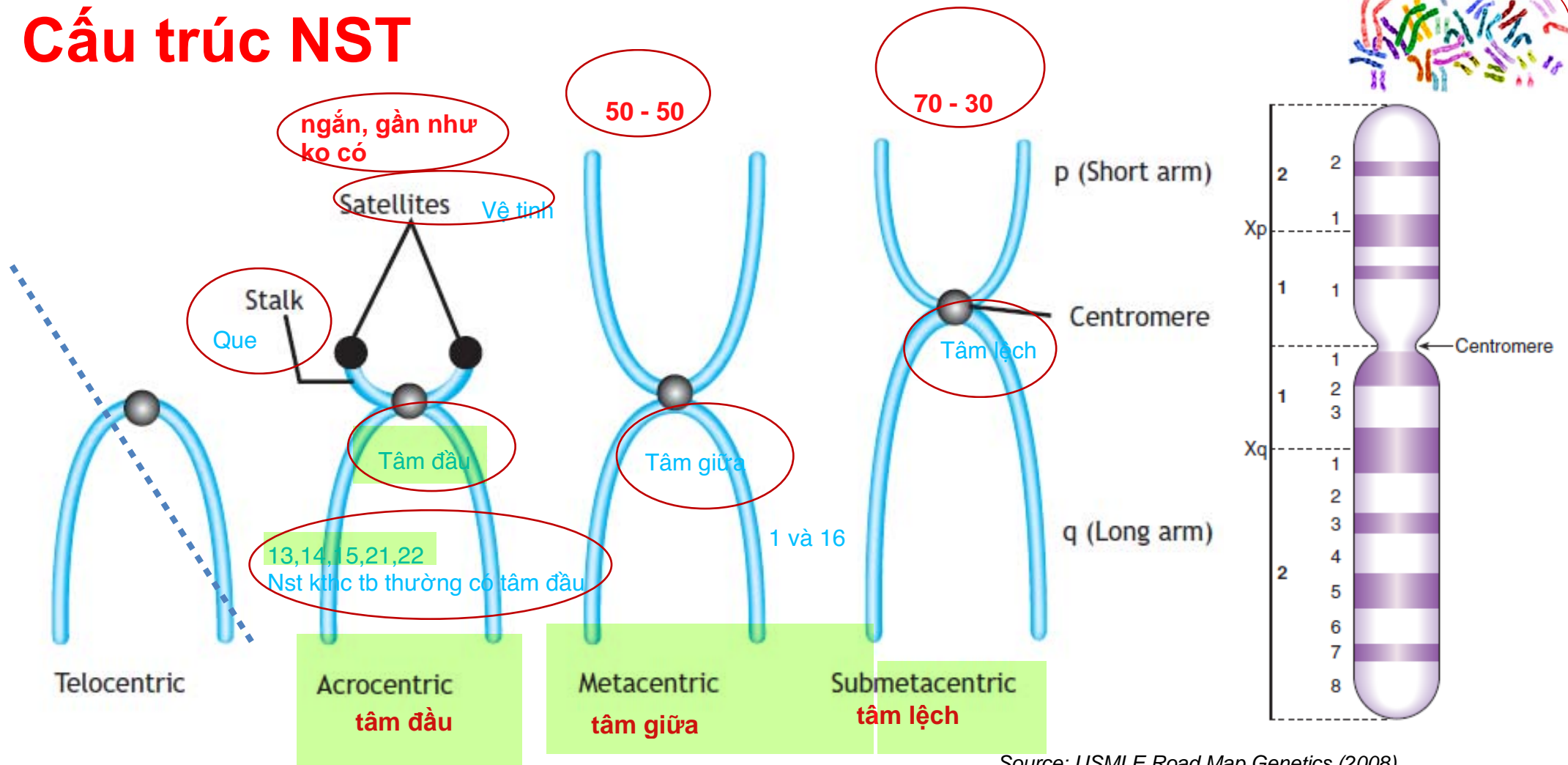
dễ quá - coi cho biết thôi, 5 slide đầu ko thi



- 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

2 cấu trúc quan trọng



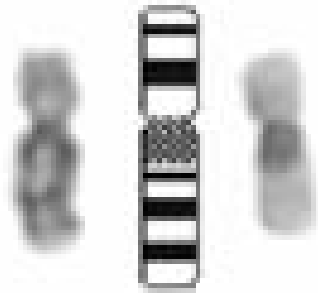
- Tâm động (Centromere) Có tâm động NST mới trượt trên thoi vô sắc được
 - + Nơi kết nối của hai nhiễm sắc tử (chromatid)
 - + Chứa nhiều protein tâm động (kinetochore)
 - + Nơi gắn kết với các sợi tơ vô sắc -> tách 2 nhiễm sắc tử về 2 cực
 - + Vị trí tâm động giúp phân biệt các NST có kích thước tương tự nhau.
- Đầu tận (Telomere)
 - + Gồm nhiều chuỗi DNA có trình tự lặp lại
 - + Duy trì cấu trúc nguyên vẹn NST Không có telomere → NST không tồn tại, đảm bảo sao mã hoàn tất
 - + 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

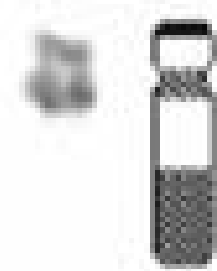
- 16qh+
- Yqh-
- 21ps+



16qh+

Biến thể ở ba mẹ làm phôi có khả năng bị lệch bội cao hơn (nhận thấy), nhưng chưa rõ là biến thể nào thì bị. Chưa chứng minh đc gì hết

Hiếm muộn, vô sinh, sảy thai
Tăng vùng gen k quan trọng



Yqh-

Biến thể ko phải là bất thường.

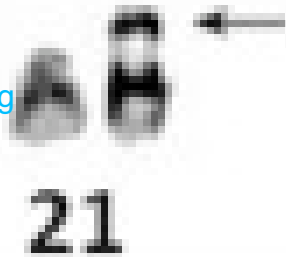
Biến thể: NST có sự tăng giảm chiều dài, nhưng ko chứa gene (chứa di sắc chất) -> ko ảnh hưởng tổng hợp pro --> ko gây bệnh

Biến thể thường thấy ở NST 1 - 9 - 16 và đầu xa Y

+ Ở nữ: hoàn toàn ko gây bệnh hay bất thường

+ Ở nam: ngta nhận thấy hiếm muộn có vẻ có tần suất cao hơn và phôi có vẻ phát triển ko tốt. Nhưng chưa được chứng minh

Mất vùng gen → k tinh trùng



21

Ps+

Tóm lại: ko gây bệnh. chỉ ghi nhận có liên quan hiếm muộn (chậm có con) và khả năng lệch bội cao hơn. Có 1 gia đình vô hồi lần đầu bị CDTK do lệch bội, làm ra ba mẹ có biến thể, ngta hỏi có thai nữa đc ko --> trả lời: đc dù nhận thấy bla bla bla... sợ quá, nhà giàu thì làm IVF luôn đọc bất thường trc khi cho vô buồng tử cung

Các biến thể NST (Normal variable chromosome features)



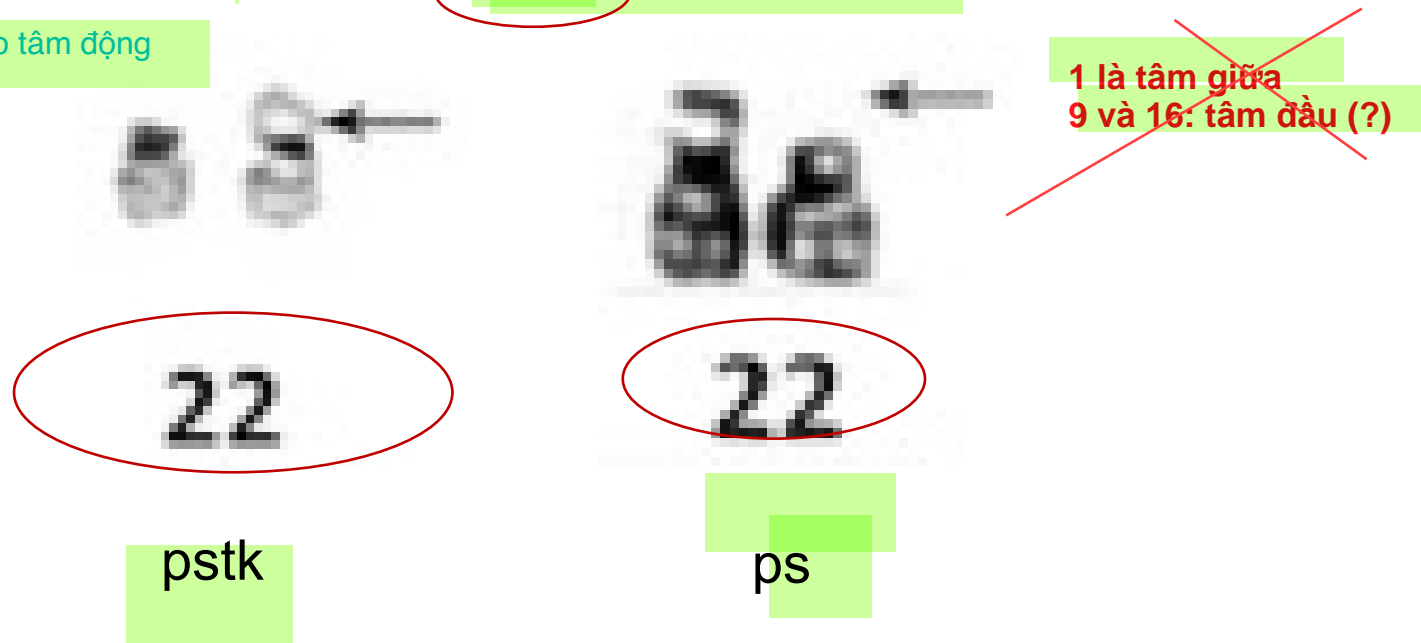
Các biến thể về chiều dài NST

- 22pstk+
- 13cenh+ Tăng chiều cao tâm động
- 22ps+

Nhớ:

+ 5 NST tâm đầu là: 13, 14, 15, 21, 22 (Y cũng có thể xếp vô nhưng Y ko có vệ tinh) - biến thể thường xảy ra ở NST tâm đầu. Ngoài ra là: 1, 9, 16, Y

+ Đột biến cấu trúc duy nhất ko gây bệnh là: đảo đoạn quanh tâm NST số 9

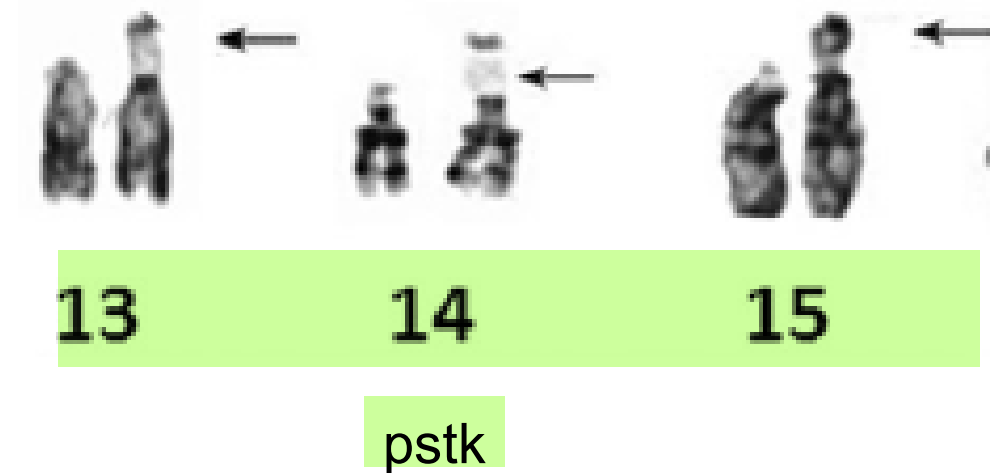
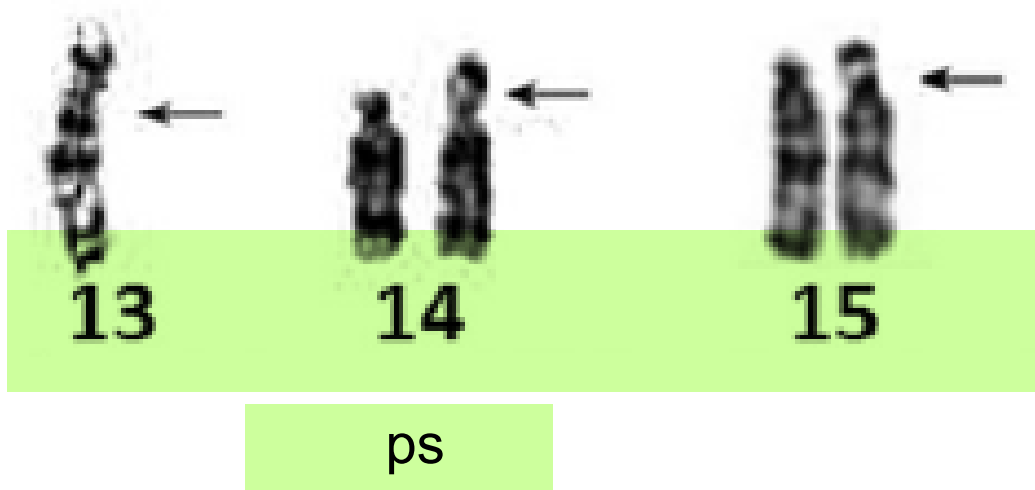


Các biến thể NST (Normal variable chromosome features)



Các biến thể về chiều dài NST

- 15cenh+mat, 15ps+pat
- 14cenh+pstk+ps+



BẤT THƯỜNG NHIỆM SẮC THỂ

ko đặt nặng lâm sàng

Đại cương



thời chưa có giải trình tự gen, không biết làm gì mình chỉ coi được NST

- 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).
VN không giữ lại chứ không ngoài sảy thai họ giữ lại để làm GPB nghiên cứu (3 tháng đầu: đa bội, T16, T14, T15...)
- 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.

T21 (Down) là Trisomy NST THƯỜNG duy nhất sống được (Trisomy NST giới tính thì sống được bất thường)

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 Turner - vô kinh nguyên phát	140	139 (99)	1
Trisomy 16	112	112 (100)	0
Trisomy 18Tật tim	20	19 (95)	1
Trisomy 21 Trí tuệ, sống dc	45	35 (78)	10
Trisomy, other	209	208 (99.5)	1
47,XXY,	19	4 (21)	15
47,XXX,			
47,XYY			
Unbalanced rearrangements	27	23 (85)	4
Balanced rearrangements	19	3 (16)	16
Other	39	37 (95)	2

13 thần kinh

Bất thường cấu trúc chiếm tỉ lệ thấp

Bất thường số lượng NST



tam bội có thể thấy, tứ bội thì cực kì hiếm

- Đa bội
 ít gặp, sảy thai n`
 - 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



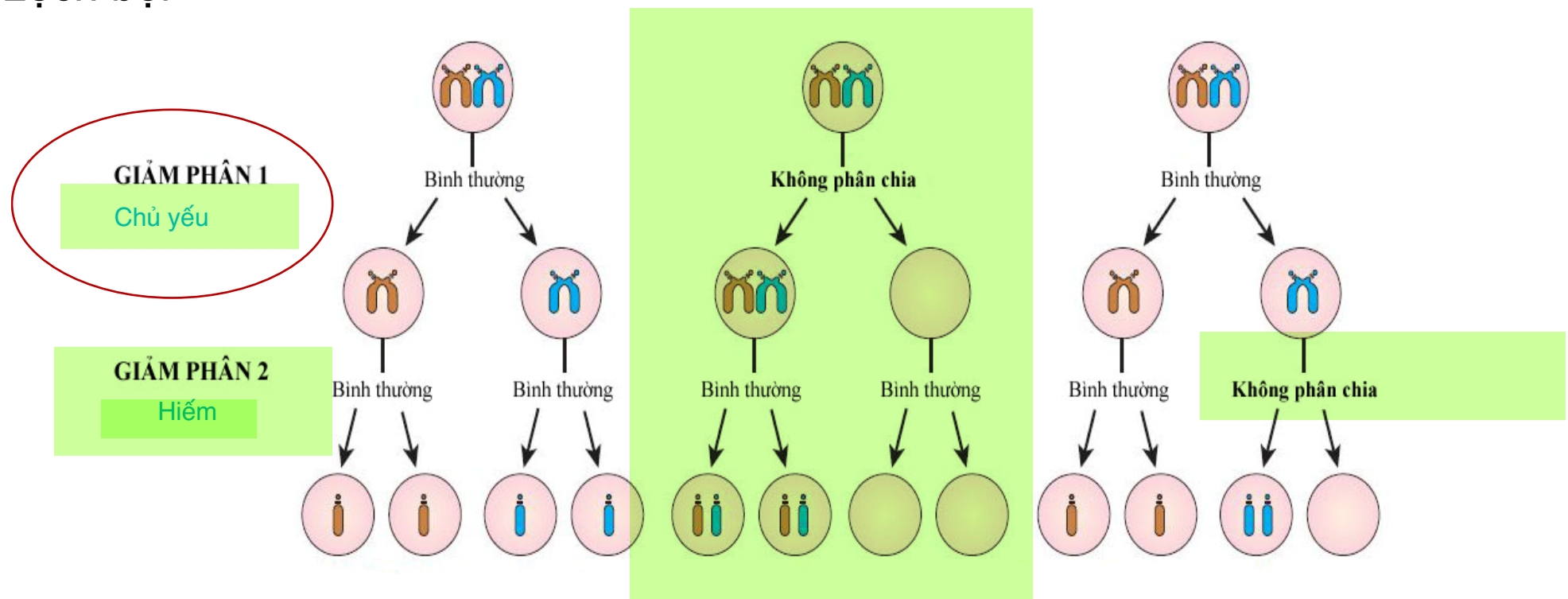
- Lệch bội

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

Bất thường số lượng NST



- Lệch bội



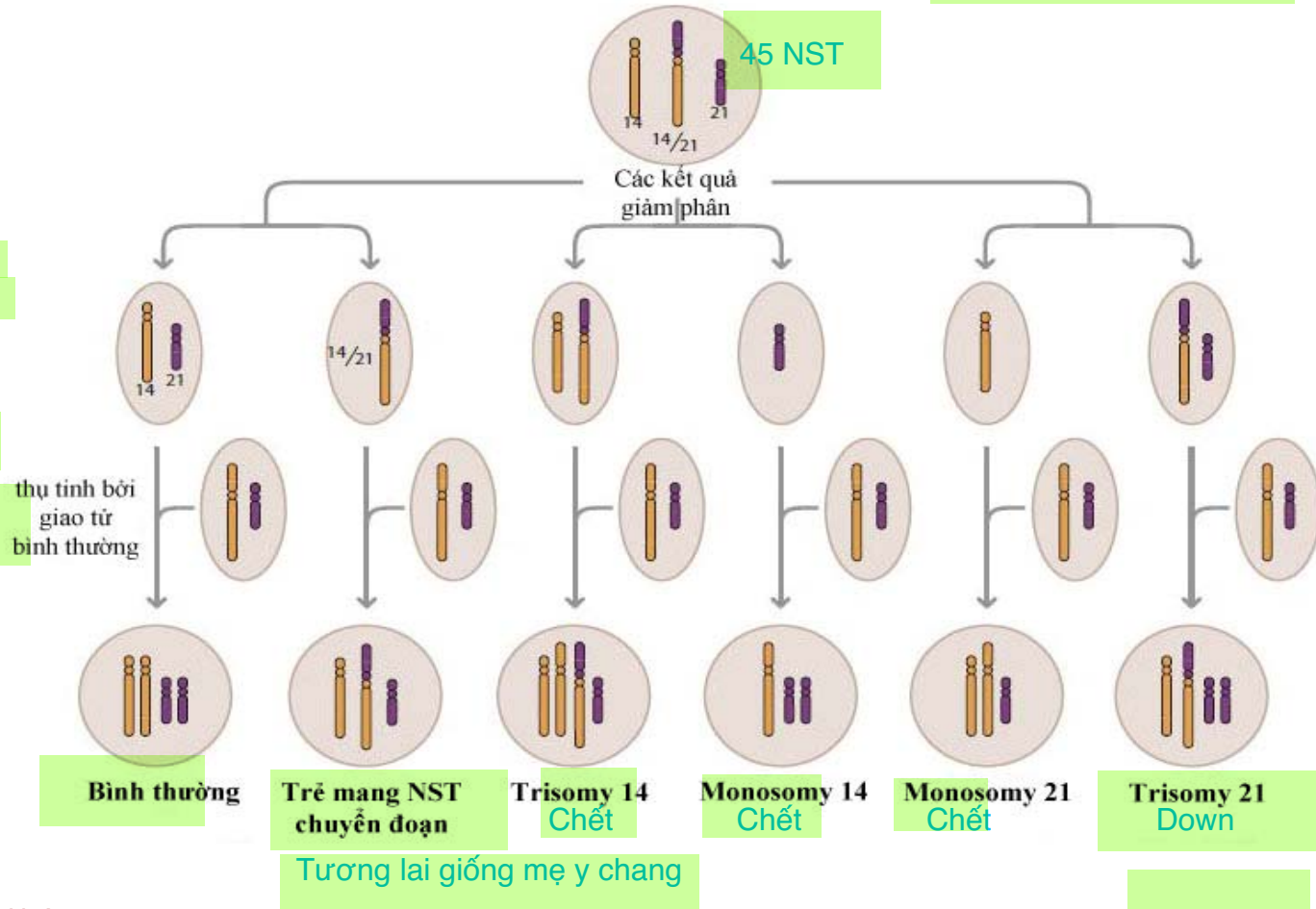
Bất thường số lượng NST

NST 21 dính vào NST 14 --> vật chất di truyền vẫn đầy đủ --> LS vẫn bình thường



14 và 21 là 2 NST tâm đầu --> chuyển đoạn hòa nhập (cắt nhánh ngắn đi) mới lí luận đc theo sơ đồ này. Chuyển đoạn giữa những NST tâm lệch hay tâm giữa thì khác (chuyển đoạn tương hỗ).

Hỏi: Cỡ giữa NST số 5 và 6 tỉ lệ con sinh ra bất thường là bao nhiêu? có bất thường, nhưng bao nhiêu ko biết.



ko học số liệu dịch tễ

LS down khỏi học

Trisomy 13 thường thấy dị tật thần kinh rất nặng --> chết trong vòng 1 ngày đến 1 tháng (rất hiếm khi qua 1 tuổi)

Trisomy 18 dị tật tim nặng, siêu âm tiền sản mà thấy dị tật tim nhiều thì nghĩ là T18. Cũng sinh ra mới chết

Các bất thường số lượng NST thường gặp



1/1000 mới ít gặp

Feature	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	ít gặp chứ không phải HIẾM GẶP
Incidence (live births)	1 in 850 Thường gặp	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.

Gây đau đầu cho BS sản khoa vì, trong khi T13, 18, 21 là chỉ định bỏ thai. Còn trisomy NST giới tính phát triển hoàn toàn bình thường, chỉ có ko có khả năng có con --> tư vấn kĩ

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

47, XXX:
Klinefelter:

hòa toàn vô vọng chuyện có con, thụ tinh cũng ko có tinh trùng

"Hoàn toàn bình thường, có 1 số vấn đề, nhưng mà ai chả có vấn đề :v"

ko thể có con

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.

Cân bằng: mượn 10 kg gạo thì cũng trả 9 kg --> kiểu hình ko thay đổi nhưng nguy cơ sinh con dị tật (CĐ tương hỗ). Do sự phân li ko đều của NST (cái gì ghép nối thì ko vững chắc ??)

- Ung thư (nhất là huyết học): chuyển đoạn tương hỗ nhưng lại gây bệnh (ST philadelphia chuyển đoạn giữa NST 9 và 22). nNST 22 hòa nhập vs NST 9 tạo ra 1 gen khác, gen này làm tăng sx BC dòng tủy (CML)

Bất thường cấu trúc NST



- **Loại cân bằng**

- không có đoạn nào của NST bị mất đi hay thêm vào.

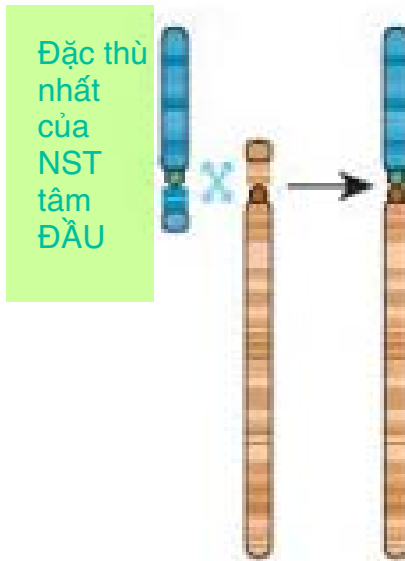
- thường không có thay đổi về kiểu hình.

- người mang bất thường loại này có nguy cơ sinh con dị tật bẩm sinh, hoặc sảy thai.

Bất thường cấu trúc NST

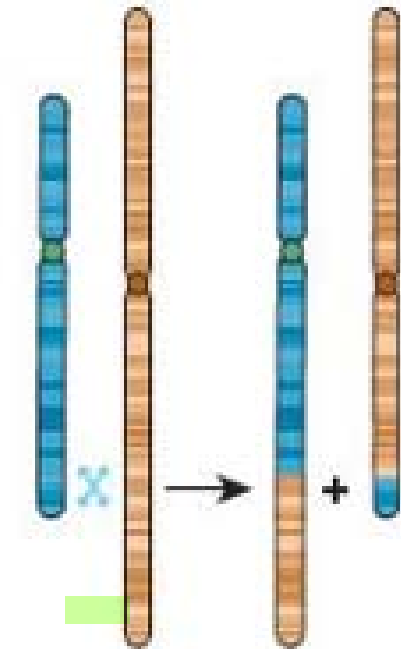


- Loại cân bằng



Chuyển đoạn quanh tâm
(Robertson)

chỉ gặp ở NST tâm đầu



Chuyển đoạn cạnh tâm

NST ko tâm đầu

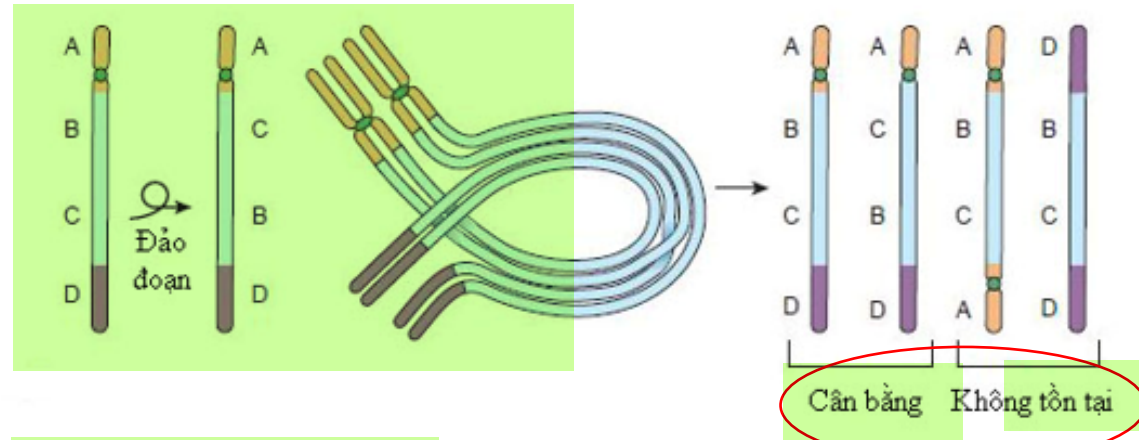
Bất thường cấu trúc NST



- Loại cân bằng

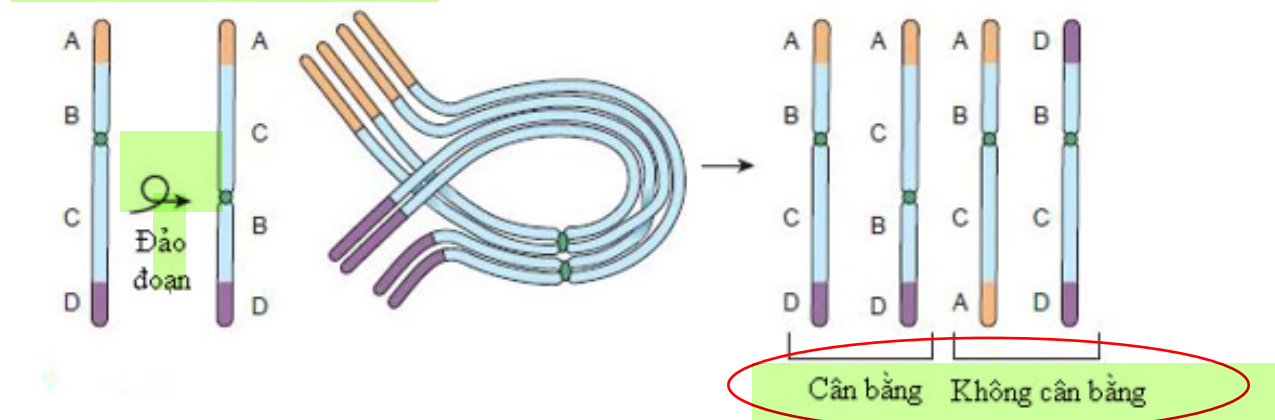
THI CHO HÌNH

Đảo đoạn cạnh tâm



đảo đoạn cạnh tâm:
ko liên quan tâm

Đảo đoạn quanh tâm



Bất thường cấu trúc NST



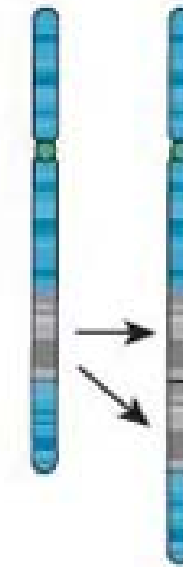
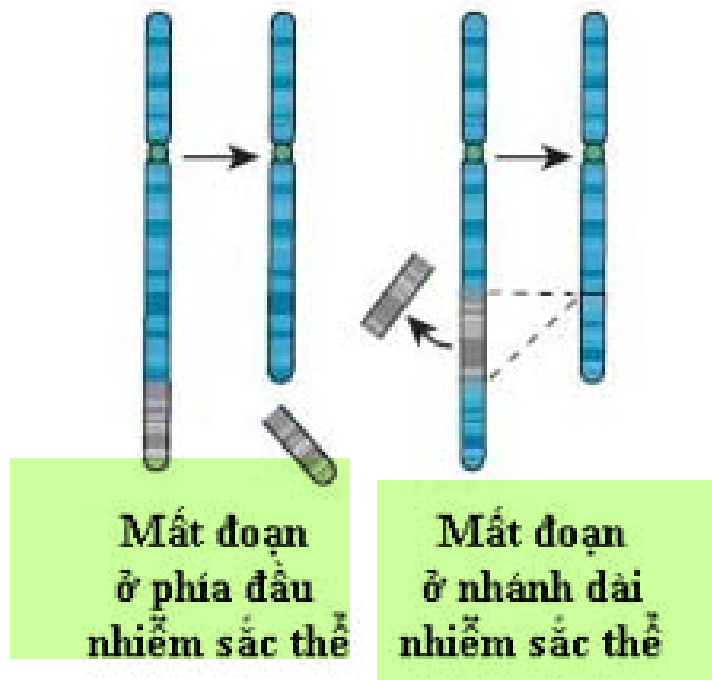
- **Loại không cân bằng**

- 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



Nhân đoạn

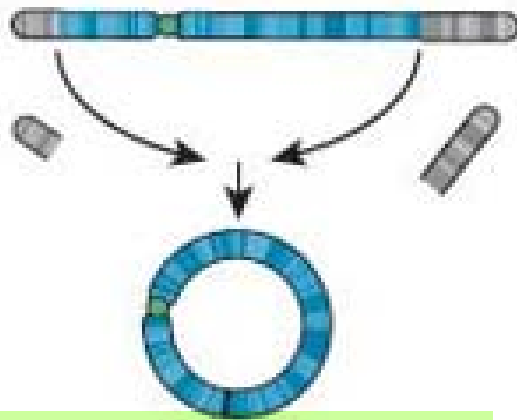
khối lượng gen tăng gấp đôi --> thường là cơ chế của ung thư (oncogen). Có 2 ông sếp --> làm việc gấp đôi :v

Source: Thompson & Thompson Genetics in Medicine (2016)

Bất thường cấu trúc NST

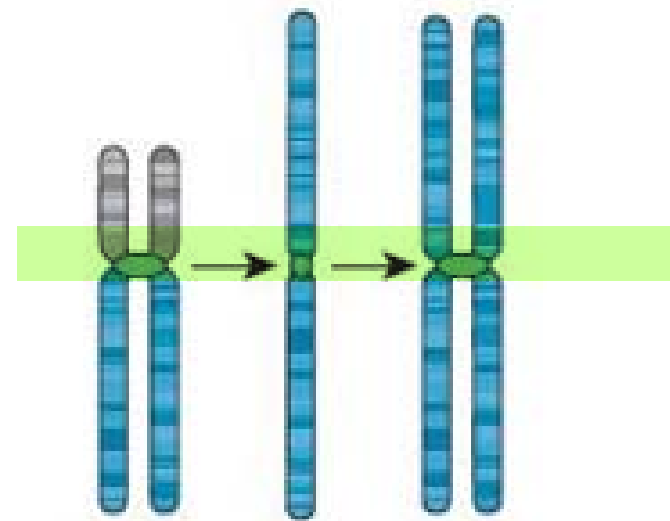


- Loại không cân bằng



cắt 2 đầu mút và nối thành vòng

Nhiễm sắc thể vòng



Thay vì cắt dọc, nó cắt ngang, nhánh ngắn nhỏ quá bị tiêu biến thành ra 1 nhánh dài, khi nhân đôi thành 2 NST như sợi gương - NST đều

Nhiễm sắc thể đều

Một số bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể



những vi mất đoạn gây bệnh đã được chứng minh

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

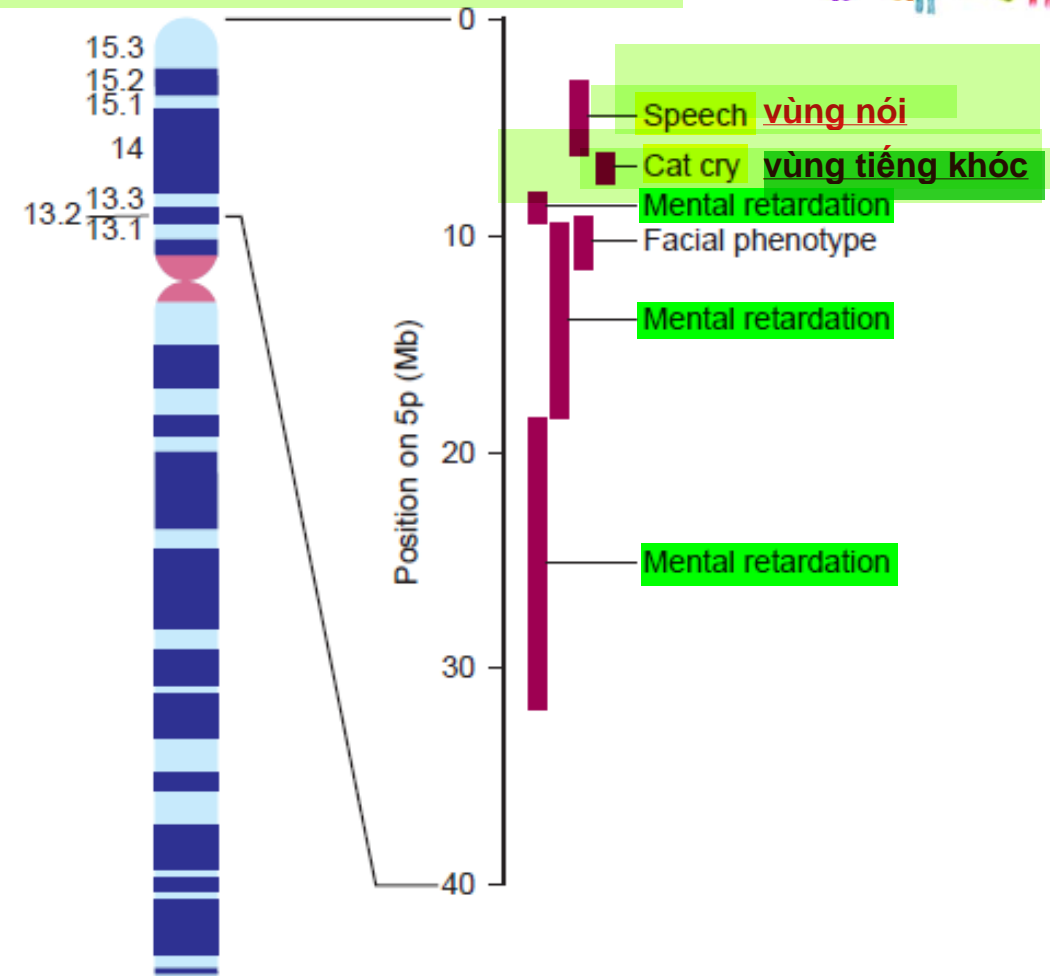
Disorder	Location	Genomic Rearrangement	
		Type	Size (Mb)
1q21.1 deletion/duplication syndrome	1q21.1	Deletion/duplication	≈0.8
Williams syndrome	7q11.23	Deletion	≈1.6
Prader-Willi/Angelman syndrome	15q11-q13	Deletion	≈3.5
16p11.2 deletion/duplication syndrome	16p11.2	Deletion/duplication	≈0.6
Smith-Magenis 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

Di George cần làm FISH để CDXD

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

N dạng bệnh
70% do mất đoạn
Nghi di george → FISH để
CĐXD
không DÙNG SANGER
CHO CHỈ ĐỊNH SAI

Cách tiếp cận 1 bệnh, ví dụ:

Prader

Khi gặp 1 bệnh nghi bệnh gì đó:
(1) tra sách xem phát hiện bệnh
đó bằng cách nào. Ví dụ: Prader
Willi 70% là do mất đoạn

--> làm cái gì để phát hiện mất
đoạn đầu tiên.

Còn nguyên nhân db gene tỉ lệ
thấp, làm cũng ko ra --> ko chỉ
định giải trình tự gen làm gì

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% (UBE3A mutations)
Unidentified	<1%	≈10%

snoRNA, Small nucleolar RNA.

Thứ tự viết:

(1) bất thường số lượng: đi theo thứ tự NST (1, 2, 3..., 23)
(2) bất thường cấu trúc: viết theo alphabet (ví dụ: del -> dup
-> inv), nhánh ngắn trước (p trước), gần tâm trước (vd:
vùng 13 -> vùng 22)
Source: Thompson & Thompson Genetics in Medicine (2016)

30

Ts. Bs. Bùi Võ Minh Hoàng

Phòng Di truyền tế bào, Trung Tâm Y Sinh Học Phân Tử, ĐHYD TP.HCM

Note thêm: yêu cầu 1 kết quả NST

(1) phải có tọa độ để kiểm tra khi chẩn đoán sai (ko hiểu lắm)

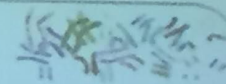
(2) đếm bao nhiêu cụm NST (20 cụm : quy ước quốc tế)

(3) lấy 5-6 cụm ra để phân tích, nếu bất thường cấu trúc giống nhau --> 5-6 cụm đó đại diện cho tất cả. Nếu bất thường ko giống nhau --> phải đọc lên 50 - 100 cụm

nếu viết q26.2q21 --> ý nghĩa?

Đảo đoạn quanh tâm, vì quy ước p phải trước q

Cách ghi kết quả phân tích NST (karyotype)



Bất thường cấu trúc NST

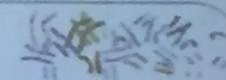
❖ trên cùng 1 NST, 1 điểm gãy

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.

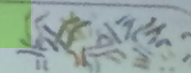
❖ trên cùng 1 NST, 2 điểm gãy

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)

Giải thích: người nam có NST "1a" 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.