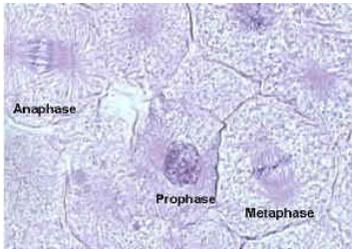
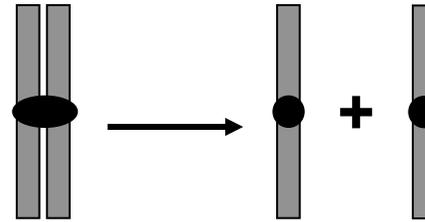


# Cromosomi visibili

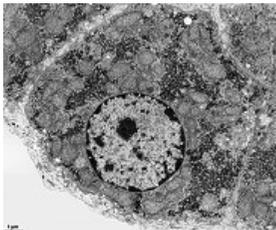


**M**  
Mitosis



**46 cromosomi**  
In ogni cellula

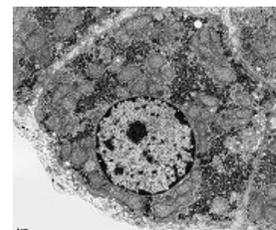
**G2**  
Gap 2



**G1**  
Gap 1

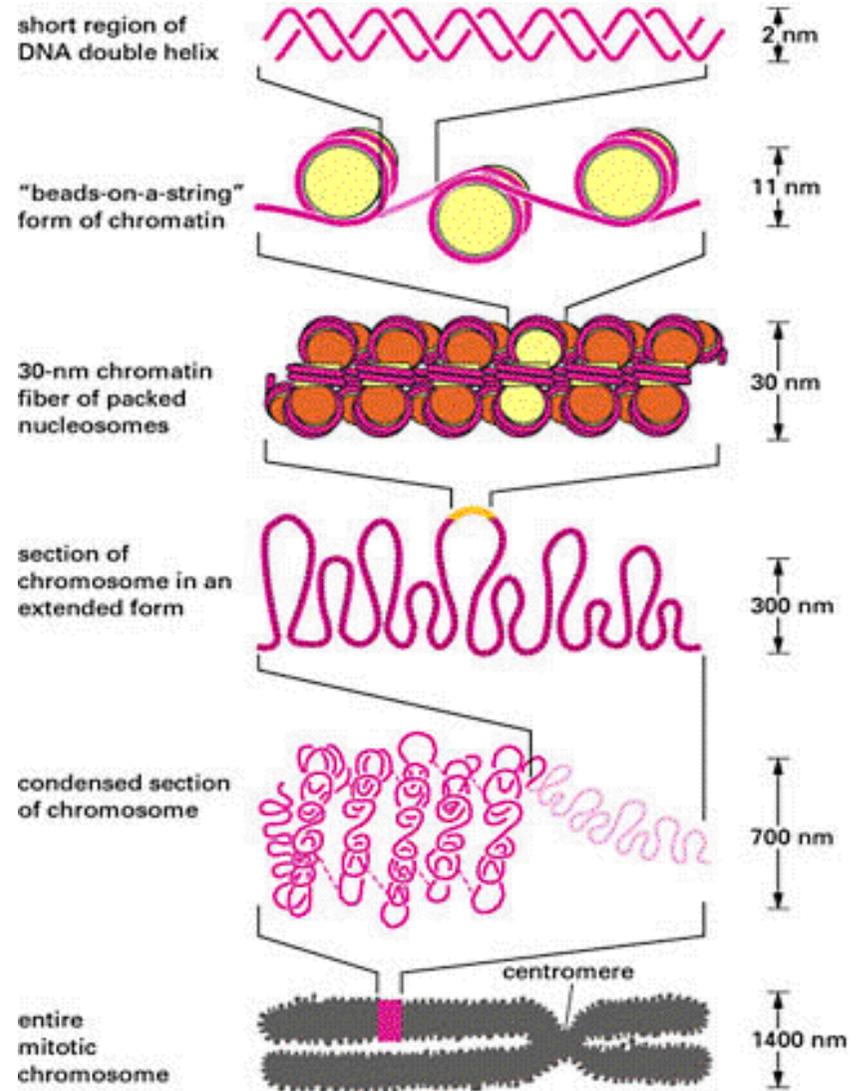
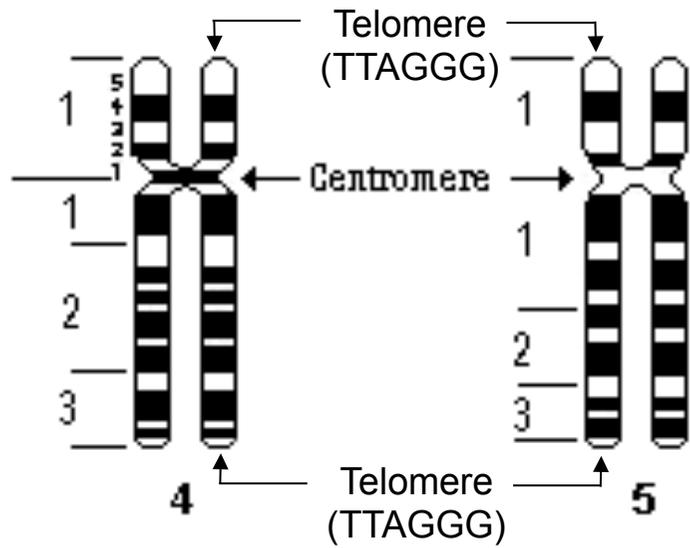
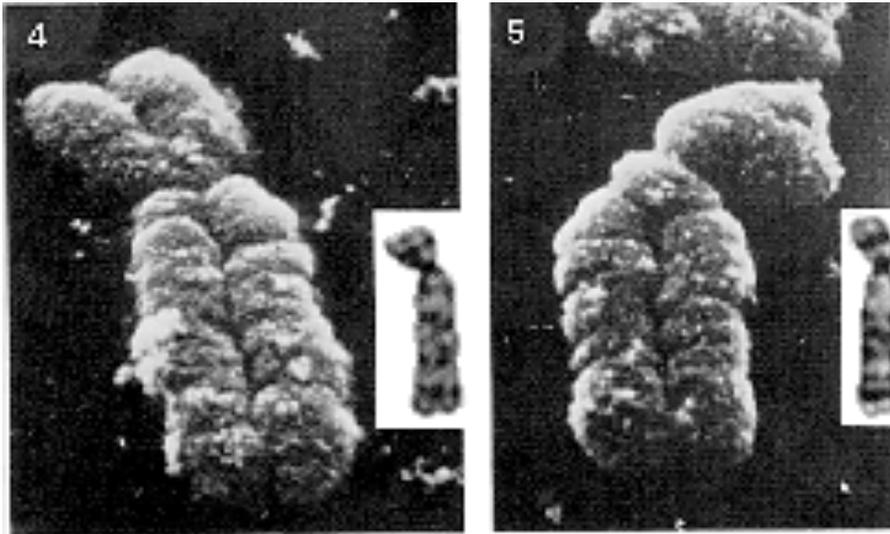
**G0**  
Resting

**S**  
Synthesis



Contenuto di DNA: 4C

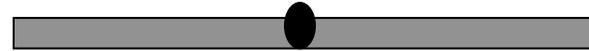
Contenuto di DNA: 2C



**NET RESULT: EACH DNA MOLECULE HAS BEEN PACKAGED INTO A MITOTIC CHROMOSOME THAT IS 50,000x SHORTER THAN ITS EXTENDED LENGTH**

## Classificazione dei cromosomi: posizione del centromero

**METACENTRICO**



**SUBMETACENTRICO**

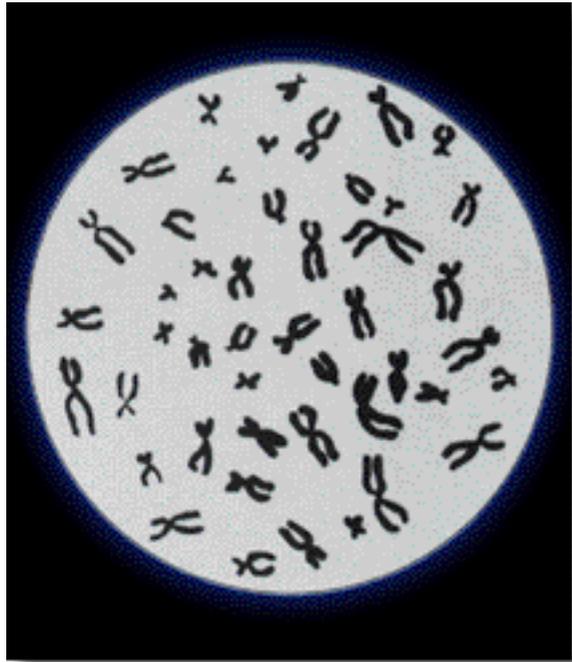


**ACROCENTRICO**



Sui bracci corti dei cromosomi acrocentrici  
13, 14, 15, 21, 22 si localizzano i geni ribosomiali.  
Queste regioni si presentano come satelliti separati  
da filamenti sottili dal restante cromosoma  
(Costrizioni secondarie)

# ANALISI DEL CARIOTIPO: numero e struttura dei cromosomi



Coltivazione cellule - da sangue (linfociti), midollo osseo, trofoblasto, liquido amniotico, fibroblasti - per incrementarne il numero

Prelievo sangue periferico in eparina, allestimento della coltura in terreno contenente PHA (fitoemoagglutinina), un mitogeno che stimola i linfociti T

Blocco divisione cellulare in metafase con colchicina (o colcemide) (impediscono la formazione del fuso mitotico)

Lisi cellulare e colorazioni specifiche (diversi pattern di bandeggio)

## **BANDEGGI CROMOSOMICI**

**BANDE G**: Digestione con tripsina prima della colorazione Giemsa che evidenzia bande scure (bande G) prevalentemente ricche in AT e bande chiare (bande G negative)

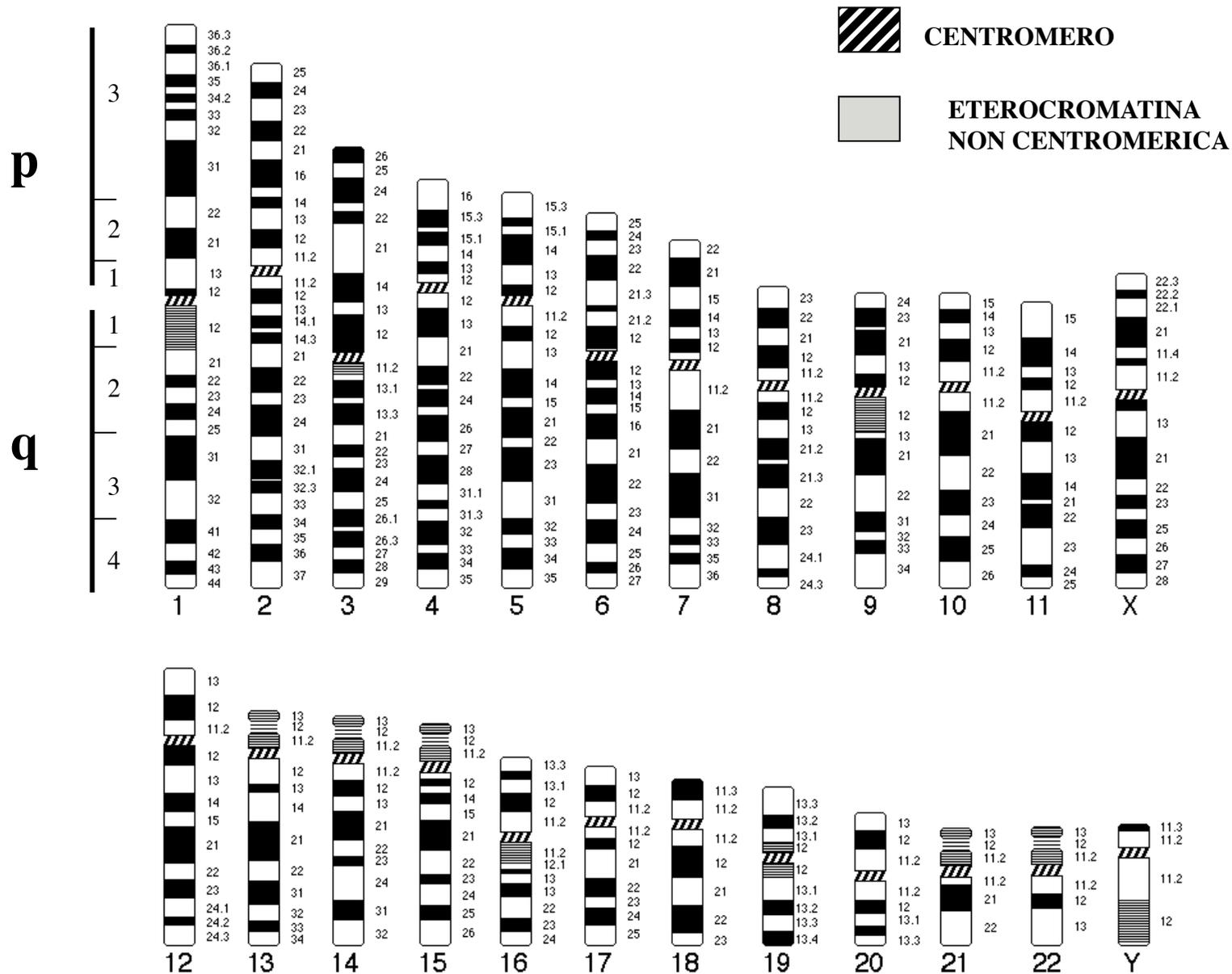
**BANDE Q**: sono uguali alle bande G. Si ottengono utilizzando un colorante fluorescente che si lega preferenzialmente a DNA ricco in AT come la Quinacrina.

**BANDE R**: pattern “Rreverse” del bandeggio G. I cromosomi sono denaturati con il calore prima della colorazione Giemsa

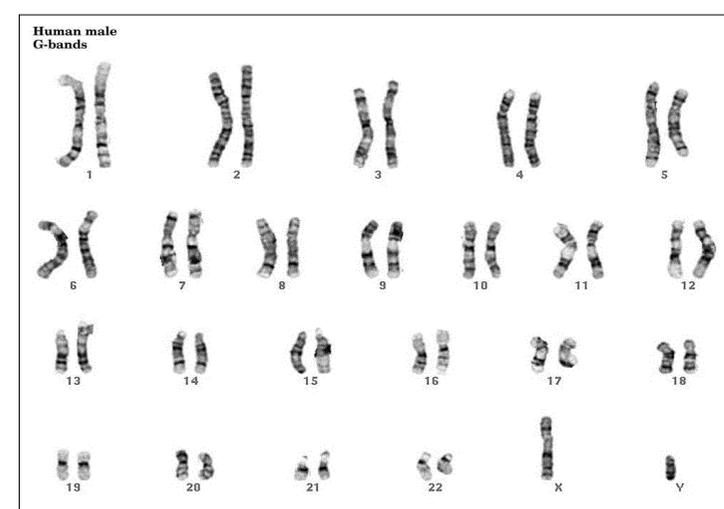
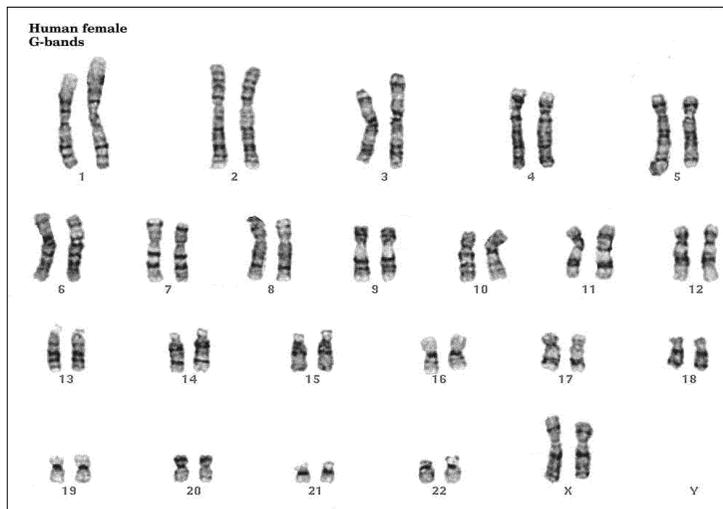
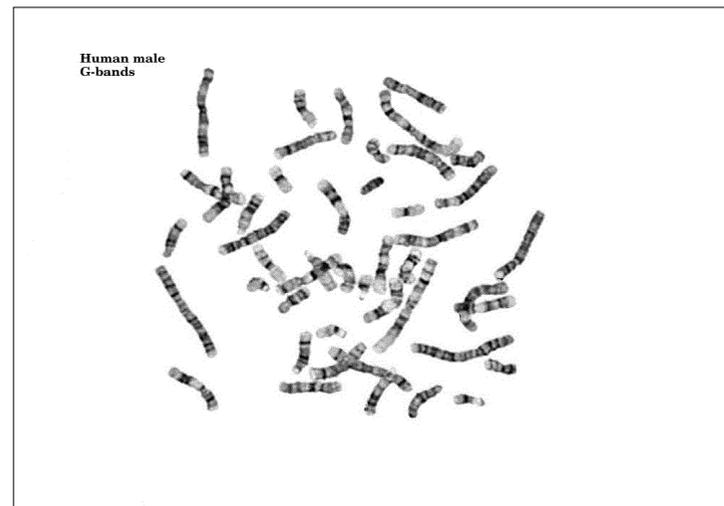
**BANDE C**: Constitutive heterochromatin (regioni attorno al centromero e Yq). I cromosomi sono denaturati in una soluzione satura di idrossido di bario della colorazione Giemsa

## Caratteristiche delle bande cromosomiche

	<b>Bande Q/G</b>	<b>Bande R</b>	<b>Bande C</b>
<b>Localizzazione</b>	Bracci	Bracci	Regioni pericentriche Yq
<b>Sequenza DNA</b>	Regioni ripetute Alcune specifiche	Specifiche (ricche di geni)	Regioni ripetute
<b>Basi nel DNA</b>	Ricche in AT, alcune in CG	Ricche in CG	Ricche in AT
<b>Tipo di cromatina</b>	Eterocromatina dispersa	Eucromatina	Eterocromatina costitutiva
<b>Stato in interfase</b>	Condensato	Espanso	Condensato
<b>Replica del DNA</b>	Fase S medio- tardiva	Fase S precoce	Fase S tardiva
<b>Attività trascrizionale</b>	Bassa	Elevata	Assente



**CARIOGRAMMA: cromosomi ordinati**



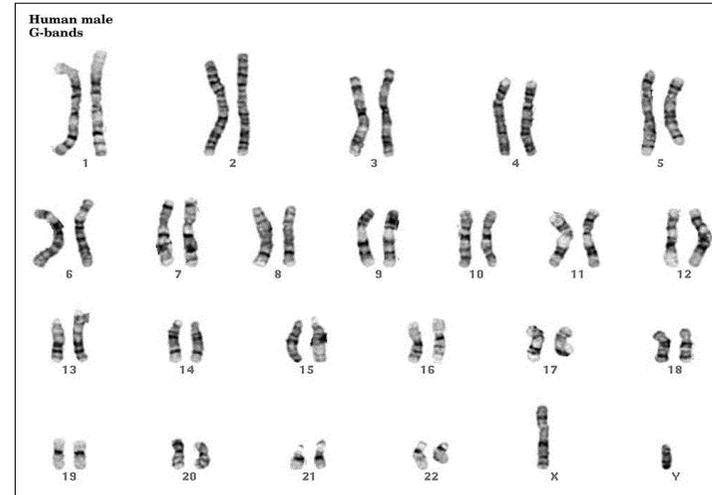
**46,XX**

**CARIOTIPO**

**46,XY**

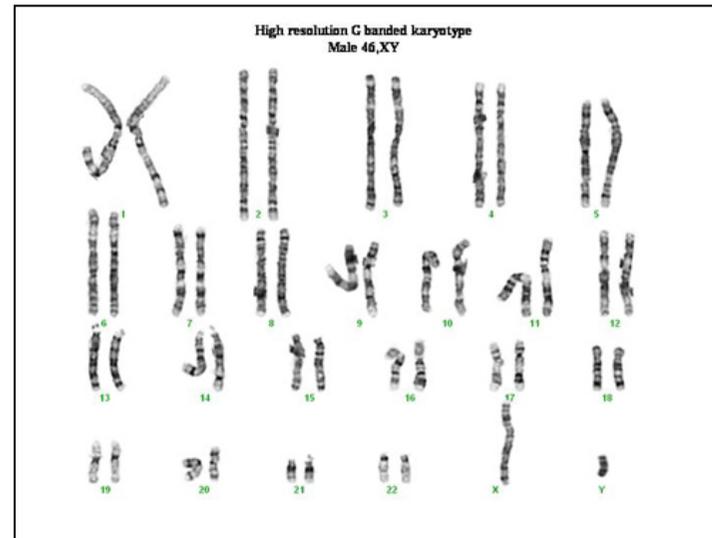
# Numero bande → Grado di condensazione

Metafase (450 bande)



**BANDE AD ALTA RISOLUZIONE**

Prometaphase (550-850 bande)



# ETEROMORFISMI CROMOSOMICI

Differenze morfologiche in alcune regioni cromosomiche  
senza implicazioni cliniche

**Regioni eterocromatiche pericentriche** (cromosomi 1, 9 e 16)

Braccio lungo del cromosoma Y (**Yq**)

**Regioni satelliti** dei cromosomi acrocentrici

**Siti fragili**: un centinaio di siti dove si localizzano costrizioni secondarie a livello delle quali il cromosoma è più soggetto a rotture (induzione con afidicolina, inibitore dell'alpha polimerasi)

**Telomeri**

# ANOMALIE CROMOSOMICHE

- **ANOMALIE COSTITUZIONALI**: presenti in cellule di tutto il corpo. Anomalie nello spermatozoo o cellula uovo, oppure fecondazione anomala o evento anomalo nello zigote
- **ANOMALIE SOMATICHE** (o acquisite): presenti in un gruppo di cellule o tessuti. L'individuo è un **MOSAICO**, pur derivando tutte le cellule dallo stesso zigote.

# Anomalie cromosomiche

---

## Di numero

### Poliploidia

- Triploidia
- tetraploidia

### Aneuploidia

- trisomia
- Monosomie

## Di struttura

- Delezione
- Duplicazione
- Traslocazione
- Inversione

# **POLIPLOIDIA**

**Uno o più assetti aploidi in soprannumero**

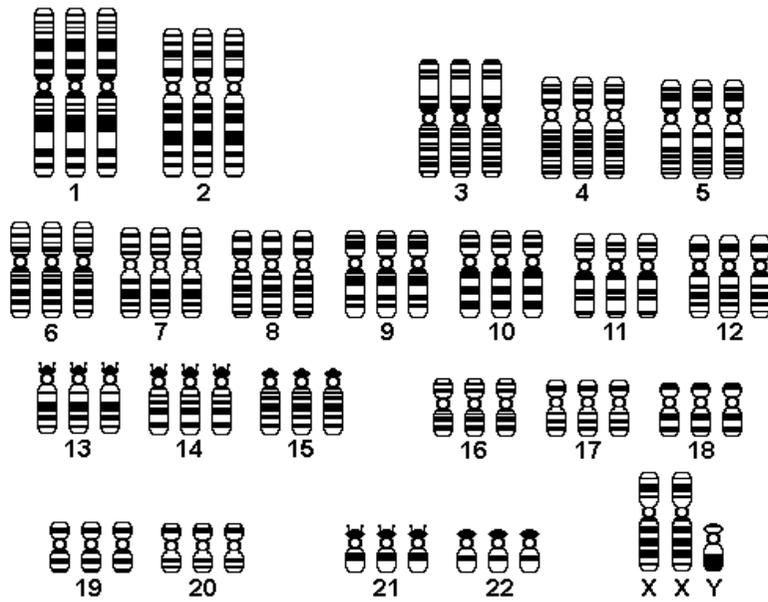
**1% degli zigoti**

**Aborto spontaneo precoce**

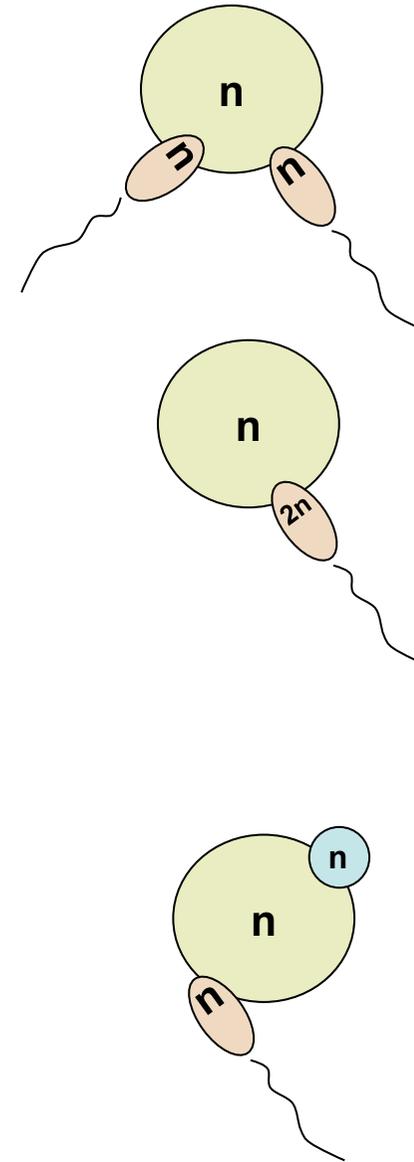
**Triploidia alla nascita è eccezionale, sempre letale**

**Condizione sporadica che non modifica il rischio di  
ricorrenza nelle successive gravidanze**

# TRIPLOIDIA



Cause

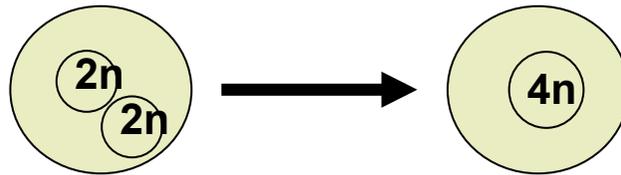


Conseguenze (fenotipo): letale

# TETRAPLOIDIA

Replicazione

Cause



**Senza divisione cellulare  
(ENDOMITOSI)**

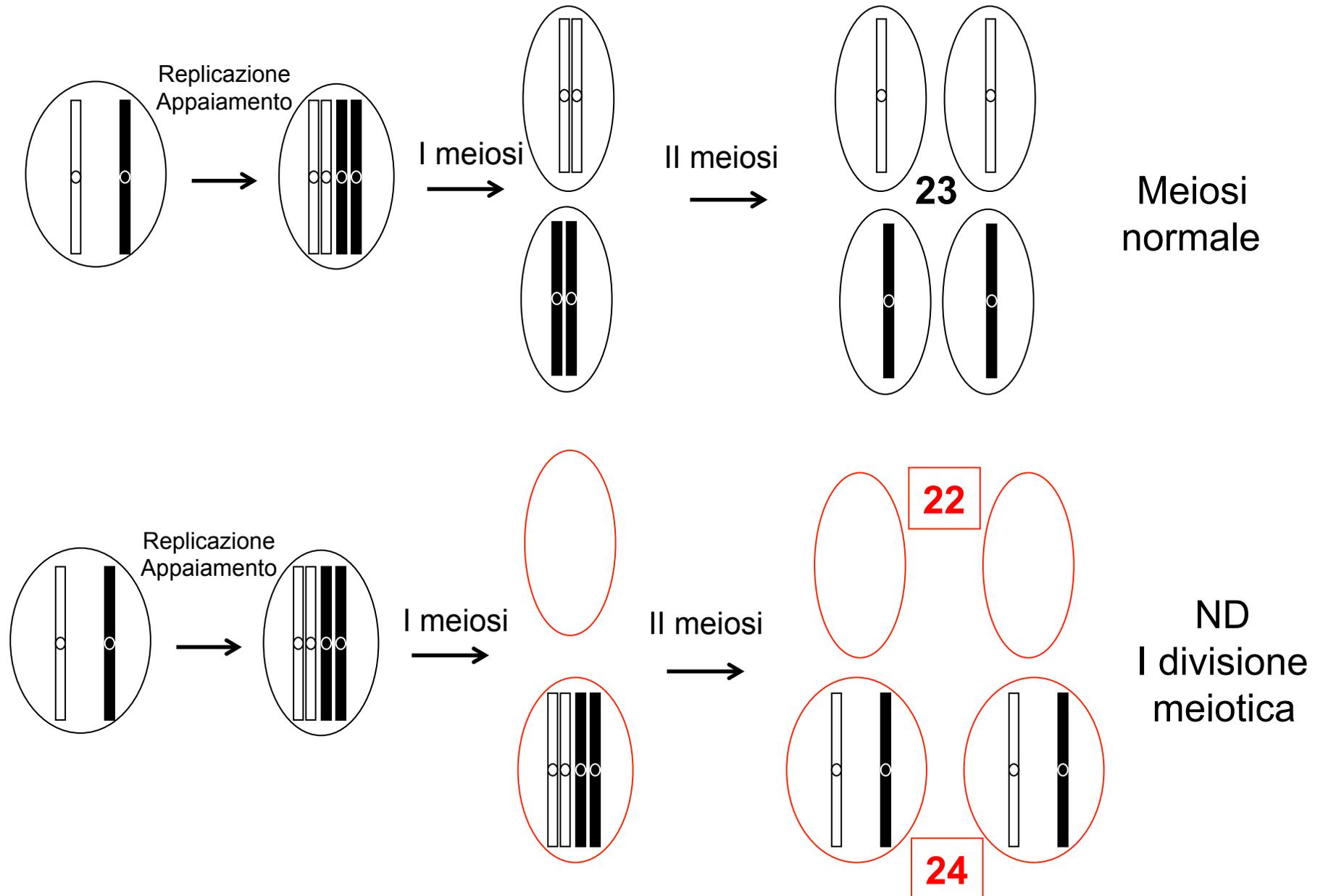
Conseguenze (fenotipo): letale

# ANEUPLOIDIA

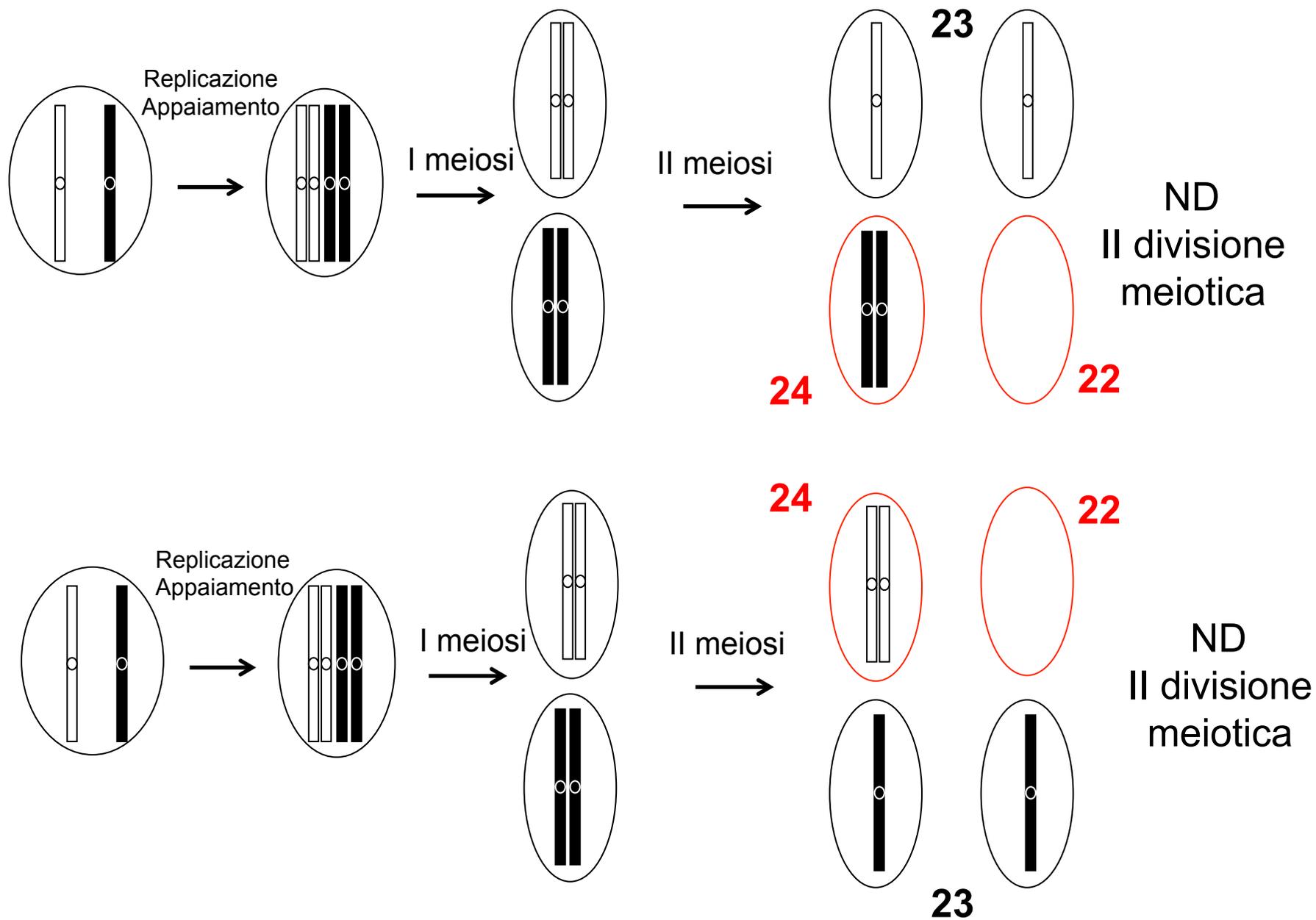
PERDITA O ACQUISIZIONE di alcuni cromosomi

- **NON-DISGIUNZIONE**: incapacità di cromosomi o di cromatidi di separarsi rispettivamente in I e II divisione meiotica.
- **RITARDO ANAFASICO**: ritardata migrazione di un cromosoma durante l'anafase, conseguente perdita del cromosoma.

# Non disgiunzione (ND) meiotica



# Non disgiunzione (ND) meiotica

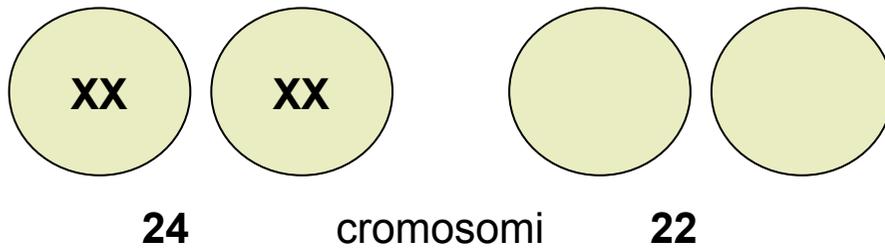


# NON DISGIUNZIONE CROMOSOMI SESSUALI

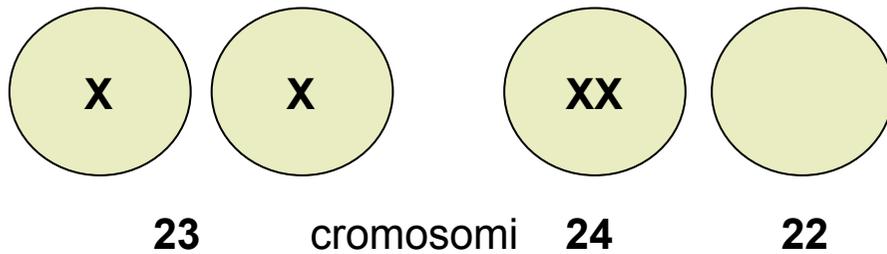
## Prodotti oogenesi

Non-disgiunzione

I divisione meiotica



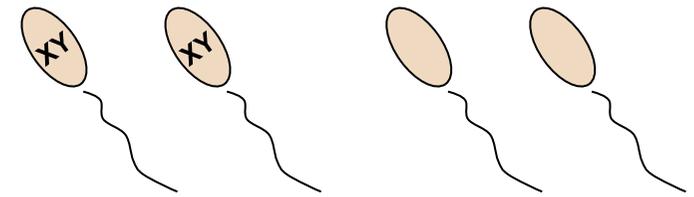
II divisione meiotica



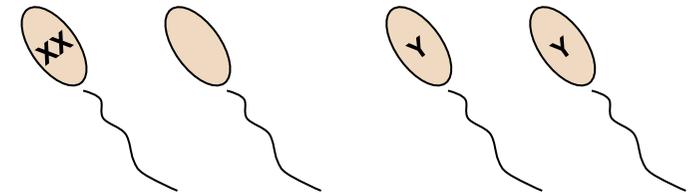
## Prodotti spermatogenesi

Non-disgiunzione

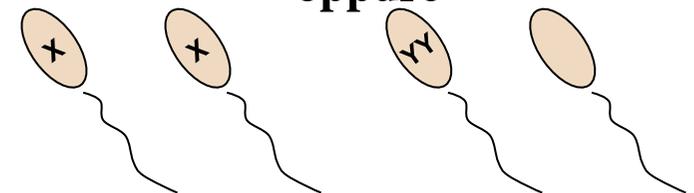
I divisione meiotica



II divisione meiotica



oppure



# Rischio di aneuploidia (tutte le aneuploidie) cromosomica in rapporto all'età materna alla nascita

<b>Età</b>	<b>Rischio</b>	<b>Età</b>	<b>Rischio</b>
<b>15</b>	<b>1/1.859</b>	<b>31</b>	<b>1/459</b>
<b>16</b>	<b>1/1.789</b>	<b>32</b>	<b>1/392</b>
<b>17</b>	<b>1/1.712</b>	<b>33</b>	<b>1/332</b>
<b>18</b>	<b>1/1.631</b>	<b>34</b>	<b>1/278</b>
<b>19</b>	<b>1/1.546</b>	<b>35</b>	<b>1/230</b>
<b>20</b>	<b>1/1.456</b>	<b>36</b>	<b>1/172</b>
<b>21</b>	<b>1/1.361</b>	<b>37</b>	<b>1/188</b>
<b>22</b>	<b>1/1.264</b>	<b>38</b>	<b>1/153</b>
<b>23</b>	<b>1/1.167</b>	<b>39</b>	<b>1/97</b>
<b>24</b>	<b>1/1.070</b>	<b>40</b>	<b>1/76</b>
<b>25</b>	<b>1/972</b>	<b>41</b>	<b>1/59</b>
<b>26</b>	<b>1/876</b>	<b>42</b>	<b>1/45</b>
<b>27</b>	<b>1/784</b>	<b>43</b>	<b>1/34</b>
<b>28</b>	<b>1/695</b>	<b>44</b>	<b>1/25</b>
<b>29</b>	<b>1/611</b>	<b>45</b>	<b>1/19</b>
<b>30</b>	<b>1/532</b>	<b>46</b>	<b>1/14</b>

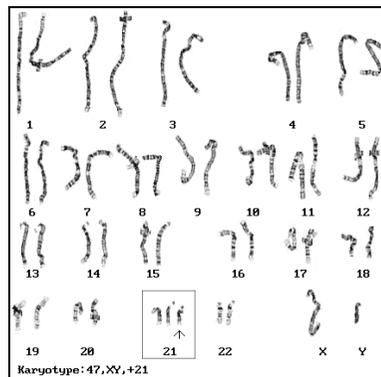
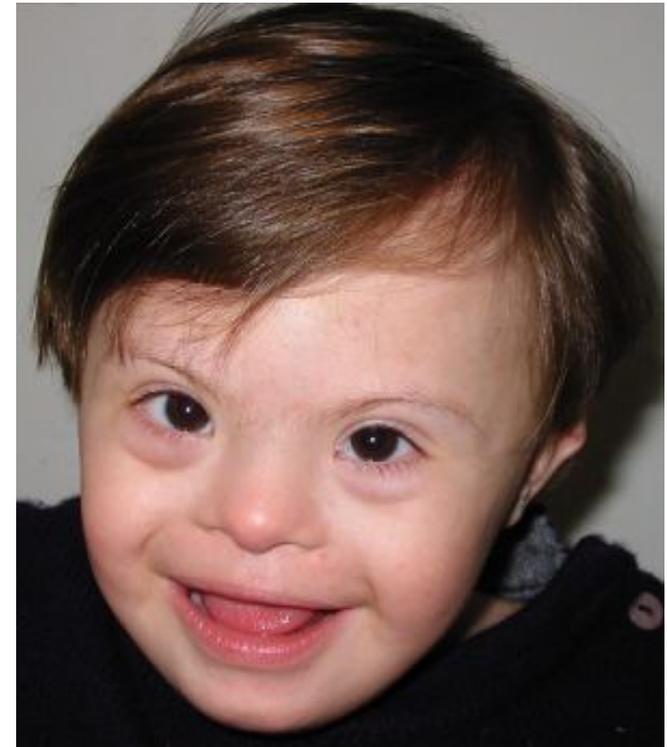
## Origine parentale delle aneuploidie

Anomalia	% materna	% paterna
Trisomia 13	85	15
Trisomia 18	90	10
Trisomia 21	95	5
45,X	33	67
47,XXX	95	5
47,XXY	55	45
47,XYY	0	100

# SINDROME DI DOWN

Prevalenza alla nascita: 1:700-1.000

- **Ipotonia neonatale**
- **Facies caratteristica**  
(viso tondo, naso piccolo, sella piatta, narici anteverse, palpebre oblique verso l'alto, profilo piatto, ecc.)
- **Brachicefalia con occipite piatto**
- **Padiglioni auricolari corti e dismorfici**
- **Collo corto con cute abbondante sulla nuca**
- **Mani corte, solco palmare unico**
- **Aumento distanza tra alluce e II dito del piede**
- **Ritardo mentale**
- **Cardiopatie (50% dei casi)**
- **Malattia di Alzheimer (attorno ai 40 anni)**



## **SINDROME DI DOWN: cause genetiche**

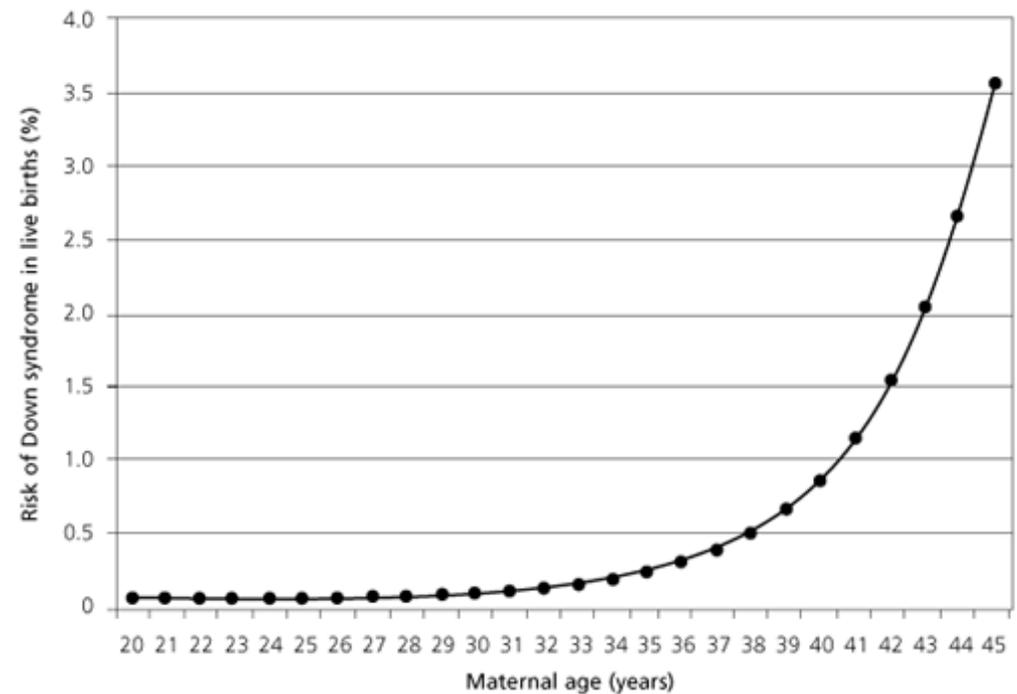
<b>Trisomia dovuta a non-disgiunzione</b> <b>92-95%</b>			
<b>Meiosi materna</b> <b>95%</b>		<b>Meiosi paterna</b> <b>5%</b>	
<b>I</b> <b>75%</b>	<b>II</b> <b>25%</b>	<b>I</b> <b>50%</b>	<b>II</b> <b>50%</b>

**3-5% Trisomia in mosaico**

**5% anomalie cromosomiche strutturali:  
traslocazione Robertsoniana  
duplicazione regione critica del cromosoma 21**

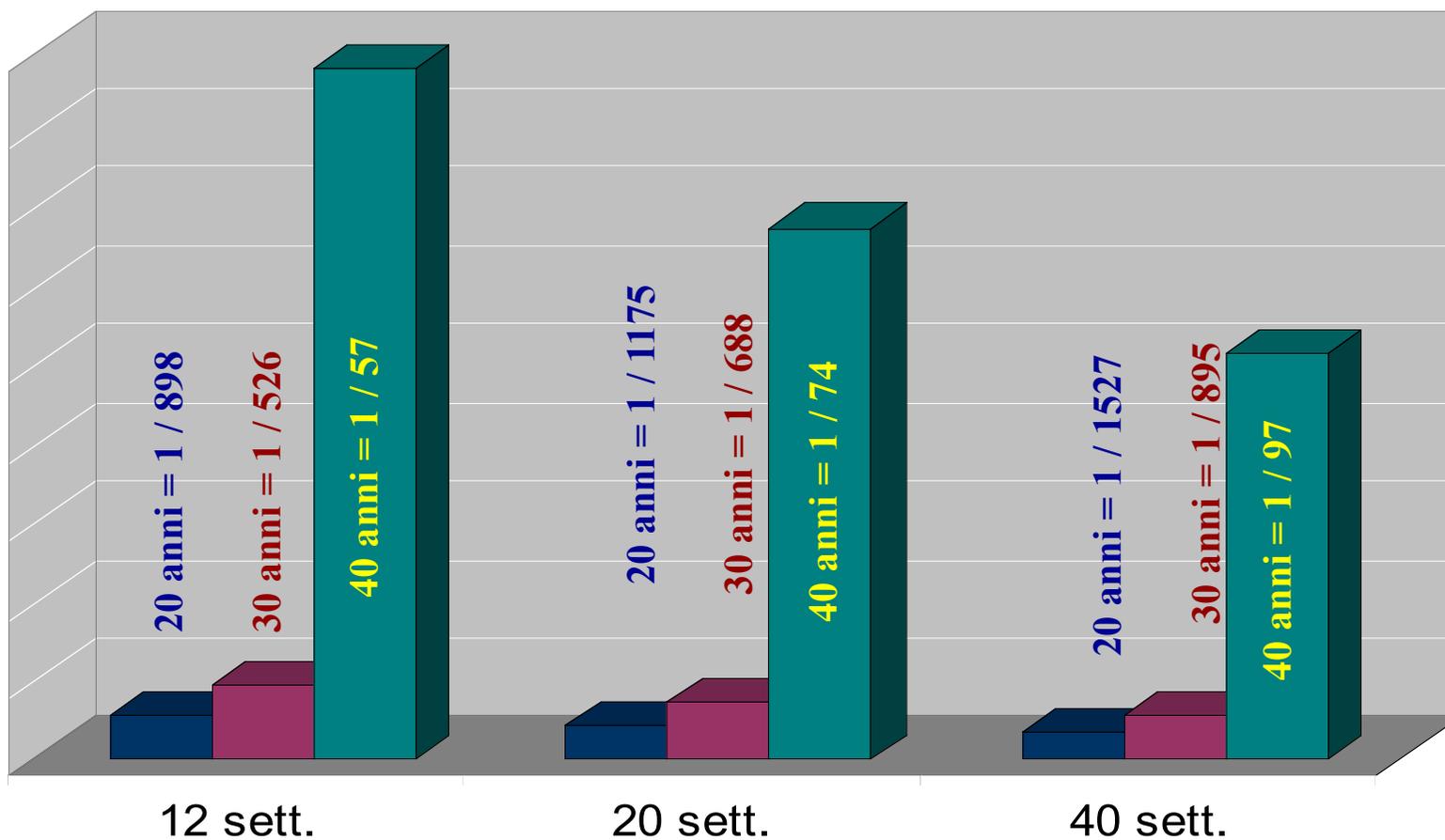
## Probabilità di concepire un figlio Down in base all'età materna

Età materna	Indice di probabilità
meno di 19 anni	1 : 2500
20 - 24 anni	1 : 1640
25 - 29 anni	1 : 1150
30 - 34 anni	1 : 700
35 - 39 anni	1 : 230
40 - 44 anni	1 : 60
più di 45 anni	1 : 47



# Rischio di trisomia 21

## In relazione all'età materna e all'epoca gestazionale



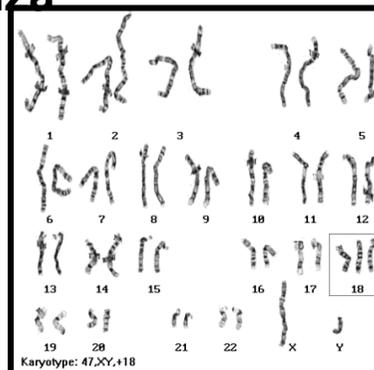
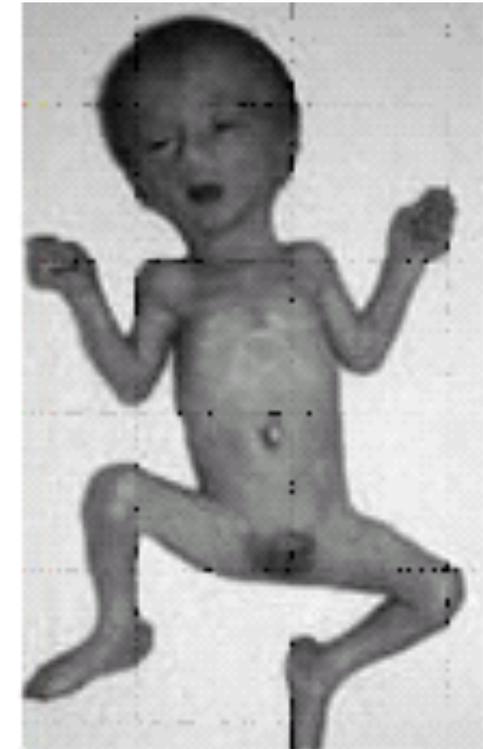
*Modificato da Snijders, 1994*

# Trisomia 18 o sindrome di Edwards

Prevalenza alla nascita: 1:7.700

Femmine:maschi = 5:1

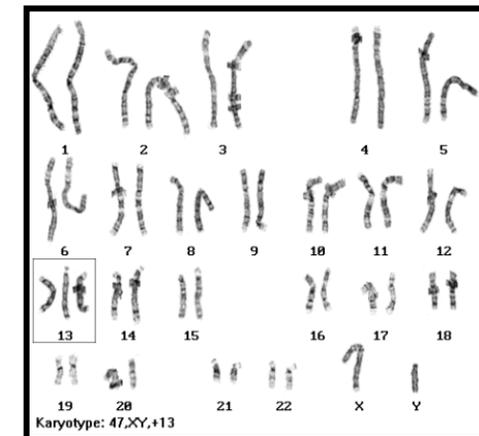
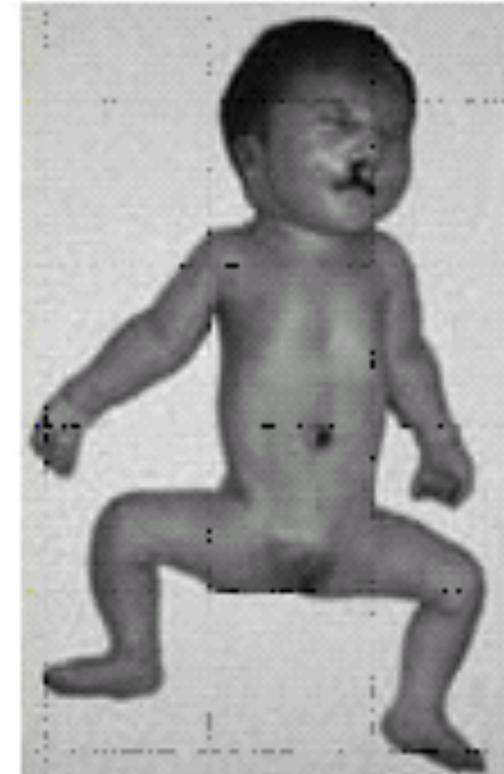
- **Grave ritardo di accrescimento**
- **Facies caratteristica**  
(fronte e rime palpebrali strette, naso, bocca, e mento piccoli)
- **Anomalie del cranio, sterno corto, bacino piccolo**
- **Mano chiusa a pugno con flessione delle dita**
- **Piede a “picozza”**
- **Malformazioni sistema nervoso centrale**
- **Labiopalatoschisi**
- **Cardiopatie (>95% dei casi)**
- **Anomalie intestinali e renali**
- **Qualche mese di sopravvivenza**



# Trisomia 13 o sindrome di Patau

Prevalenza alla nascita: 1:10.000

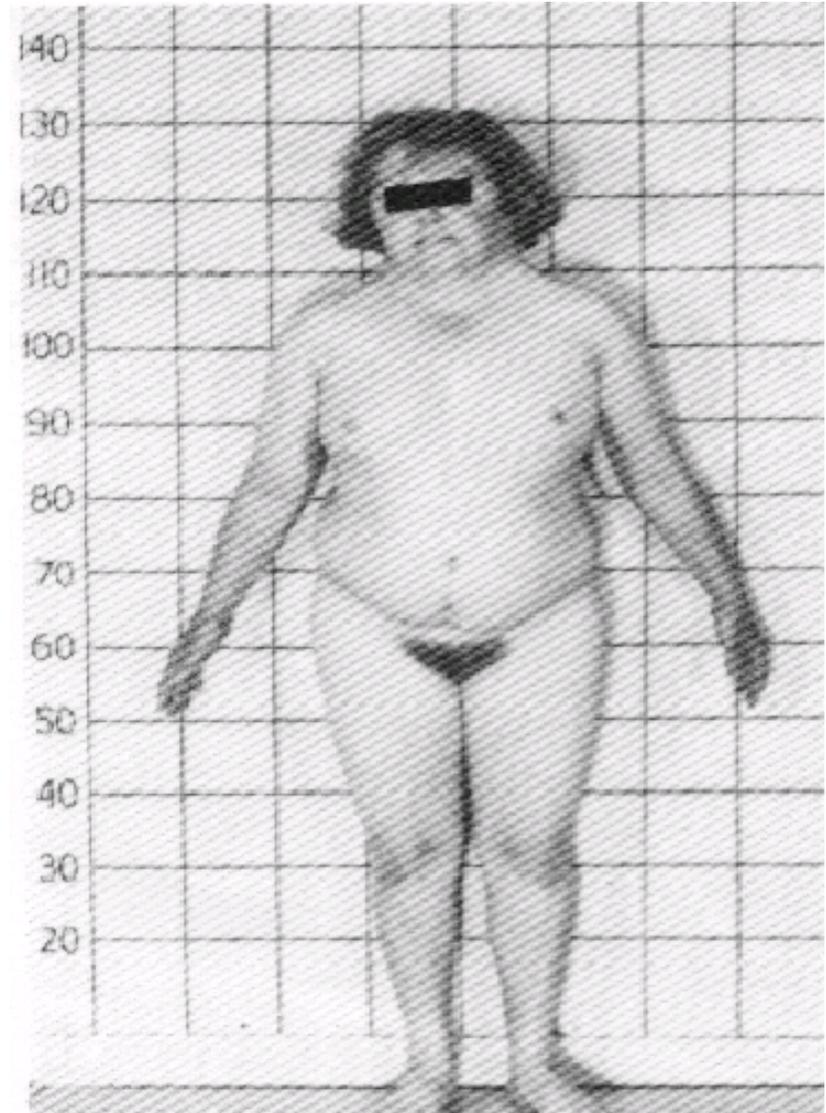
- Schisi facciali e/o del cavo orale
- Microftalmia (occhi piccoli e malformati)
- Polidattilia
- Malformazioni sistema nervoso centrale
- Cardiopatie
- Anomalie intestinali e genitali



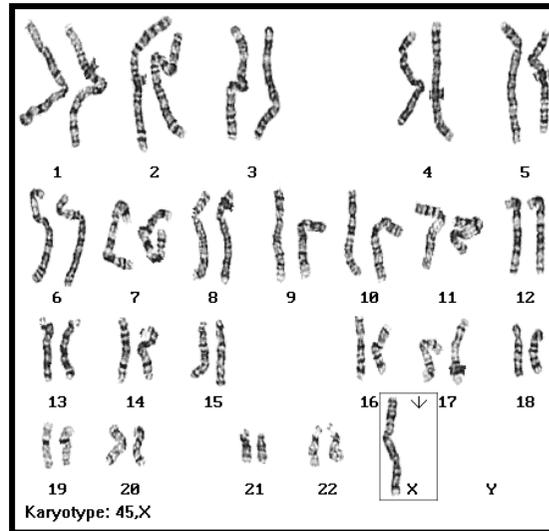
# SINDROME DI TURNER

Frequenza alla nascita alla nascita:  
1:5.000-10.000

- **Bassa statura**
- **Amenorrea primaria, tessuto ovarico sostituito da connettivo**
- **Facies particolare** (ptosi palpebrale, epicanto)
- **Collo largo, corto con cute abbondante che tende a formare una plica cosiddetta pterigio**
- **Torace largo a “corazza”**
- **Alterazioni scheletriche**
- **Caratteri sessuali secondari iposviluppati**



## SINDROME DI TURNER: cause genetiche



45,X

Monosomia X	Mosaico	Anomalie di struttura dell'X
50%	25%	25%

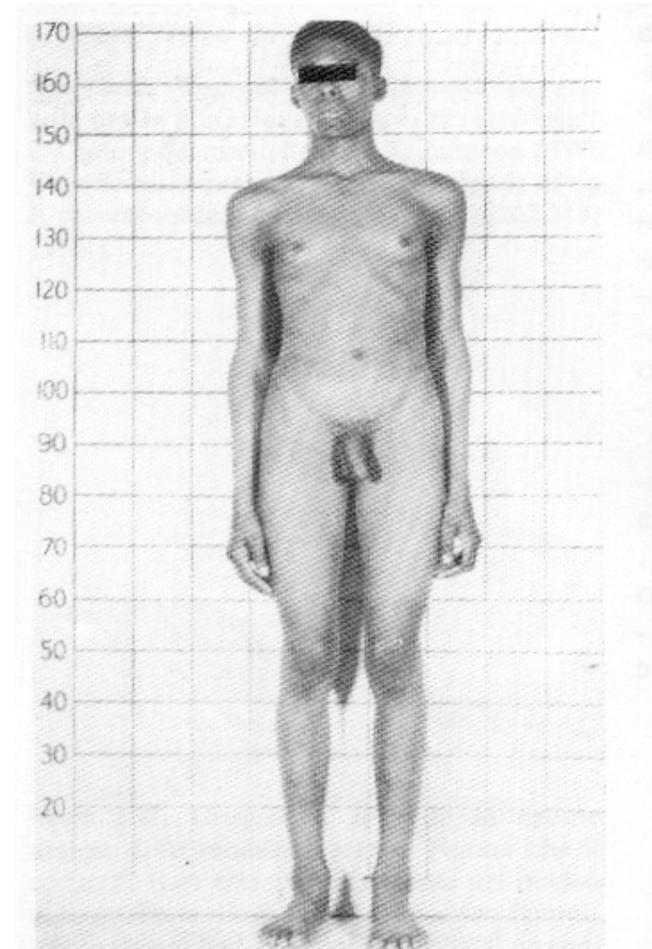
Ritardo anafasico nella spermatogenesi nel 60% dei casi

# SINDROME DI KLINEFELTER

**10% maschi azoospermici**  
**1% ritardi mentali**  
**hanno la sindrome**

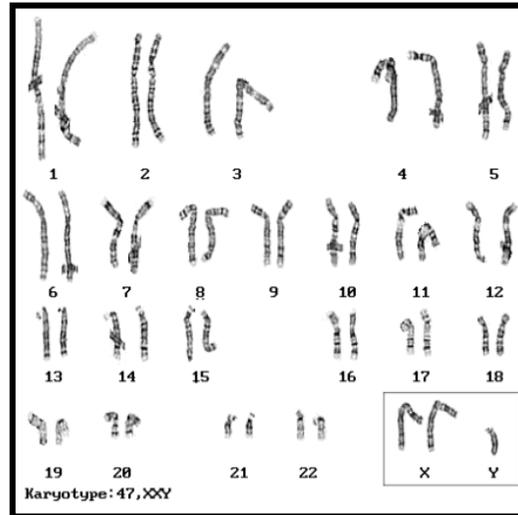
**Frequenza alla nascita alla nascita: 1:1.000**

- **Ipogonadismo**
- **Bassi livelli testosterone**
- **Azospermia costante**
- **Caratteri sessuali secondari poco sviluppati**
- **Ginecomastia (30%)**
- **Statura superiore alla media**
- **Arti relativamente lunghi**
- **Aumentata frequenza scoliosi, osteoporosi e diabete**



**Figura 8.30. La sindrome di Klinefelter. Nota-**

# SINDROME DI KLINEFELTER: cause genetiche



47, XXY

<b>Non-disgiunzione</b>		<b>Mosaico</b>	
<b>90%</b>		<b>10%</b>	
<b>Meiosi materna</b>		<b>Meiosi paterna</b>	
<b>55%</b>		<b>45%</b>	
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>I</b>	
<b>75%</b>	<b>25%</b>	<b>100%</b>	

## Probabilità di raggiungere il termine della gravidanza di alcune aneuploidie

<b>Anomalia</b>	<b>% al termine della gravidanza</b>
<b>45,X</b>	<b>0,3</b>
<b>Trisomia 13</b>	<b>2,8</b>
<b>Trisomia 18</b>	<b>5,4</b>
<b>Trisomia 21</b>	<b>22,1</b>
<b>47,XXY</b>	<b>55,3</b>
<b>47,XXX</b>	<b>70,0</b>
<b>47,XYY</b>	<b>100,0</b>

# Anomalie cromosomiche

## Di numero

### Poliploidia

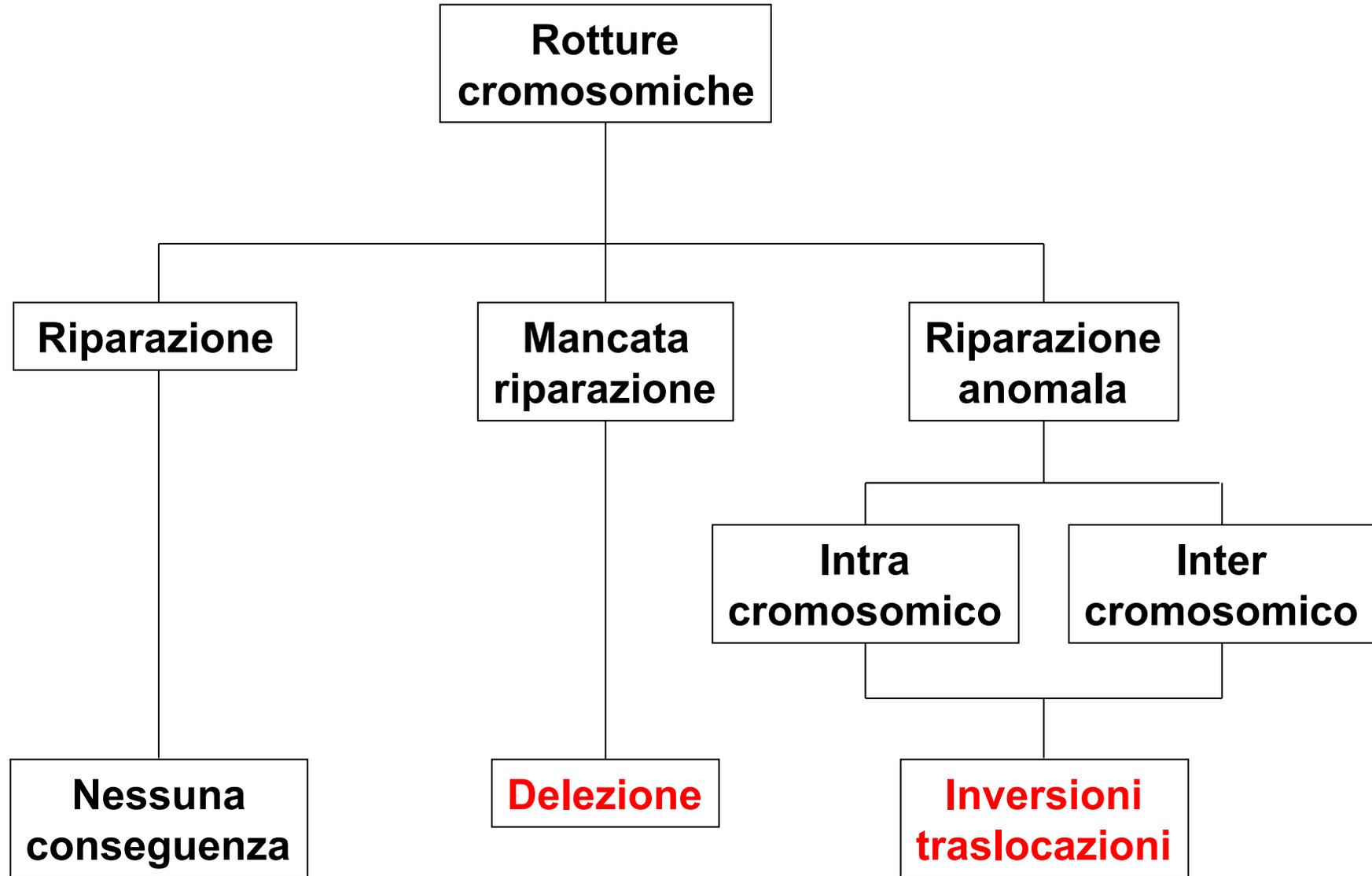
- Triploidia
- Tetraploidia

### Aneuploidia

- Trisomia
- Monosomia

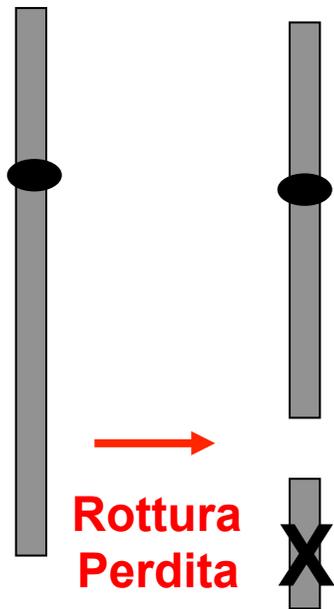
## Di struttura

- Delezione
- Duplicazione
- Traslocazione
- Inversione
- Cromosoma anello
- Isocromosoma

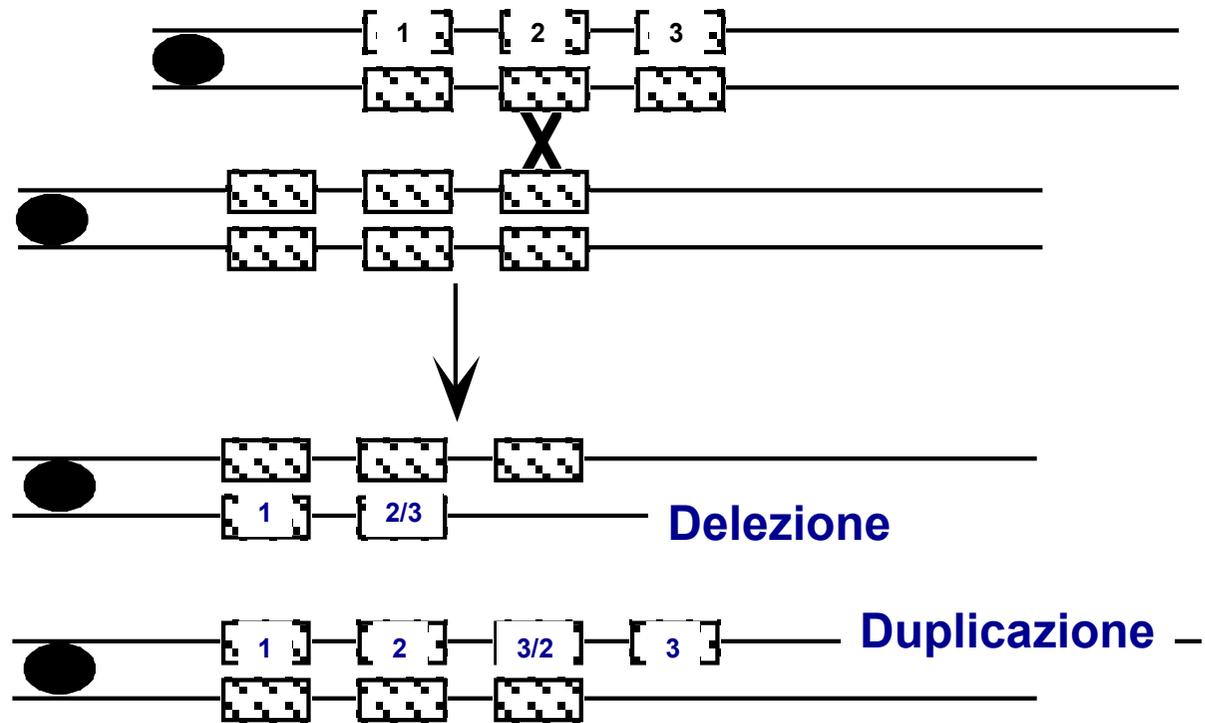


# DELEZIONI E DUPLICAZIONI

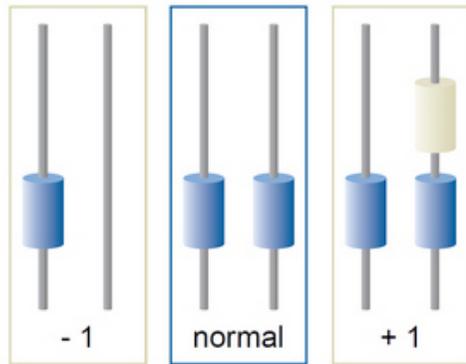
## Non allelic homologous recombination (NAHR)



**Delezione  
terminale**



**Delezione  
interstiziale / Duplicazione**



# CNV: copy number variations

Generalmente ci sono due copie di qualsiasi segmento di DNA autosomico, ciascuna ereditata da un genitore.

CNV: più (duplicazioni) o meno (delezioni) copie di quel segmento (da un migliaio a qualche milione di paia di basi). La perdita o l'acquisizione di un numero variabile di copie è stato scoperto confrontando i genomi degli individui tra loro. CNV possono essere **ereditate o eventi de novo**.

CNV sono loci fiancheggiati da **blocchi di sequenze ripetute** (200-400 kb) chiamate low copy repeats (LCR o duplicazioni segmentali) che favoriscono il crossing-over diseguale (non allelic homologous recombination – NAHR)

CNV possono includere regioni codificanti e geni, determinando variazioni nel dosaggio dei geni coinvolti. In alcuni casi le CNV sono associate a malattie.

**Sindromi da geni contigui:** delezione di più geni con più manifestazioni.

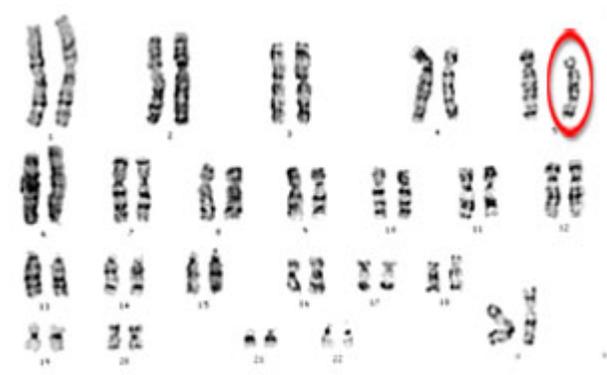
# MALATTIA DI CRI DU CHAT – del(5p)

Prevalenza alla nascita: 1:25.000

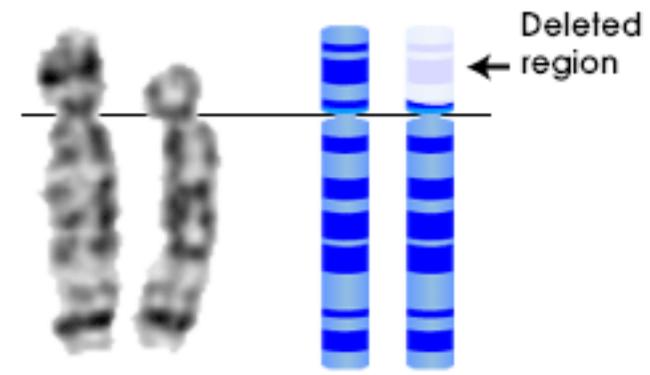
- **Tipico pianto dei pazienti alla nascita**  
(miagolio di un gatto)
- **Microcefalia**  
(testa piccola e tonda)
- **Ipertelorismo oculare**  
(aumento della distanza tra gli occhi)
- **Micrognazia**  
(mento piccolo)
- **Padiagioni auricolari a bassa attaccatura**
- **Grave ritardo mentale**



CdC Support Group  
[www.cridchat.u-net.com](http://www.cridchat.u-net.com)



Tokyo Medical University



Cri-du-chat Chromosome 5 pair

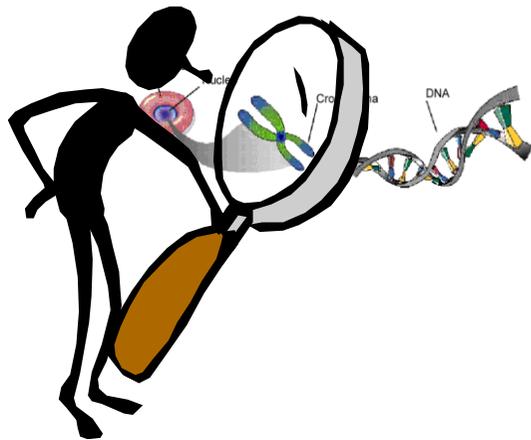
# MICRODELEZIONI

- **Sindrome di Williams** del(7q11.23)
- **Sindrome di DiGeorge/velo-cardio-facciale** del(22q11.2)
- **Sindrome trico-rino-falangeale di tipo II** del(8q24.13-q24.32)
- **Sindrome di Prader-Willi** (15q11-q13)
- **Sindrome di Angelman** (15q11-q13)
- **Ritardo mentale** (5-10%): delezione delle regioni subtelomeriche del(1p36), del(2q37), del(9q34.3), del(22q13.3)
- **Sindromi da geni contigui** (quadri clinici che si originano degli effetti dovuti all' emizigosi dei singoli geni localizzati nella regione deleta)

# Citogenetica

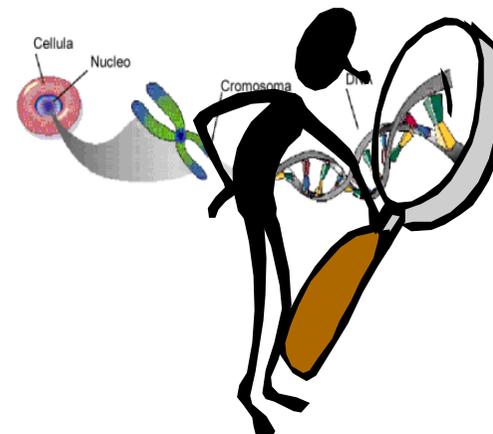
## Classica

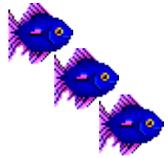
Anomalie cromosomiche  
> 5 Mb.



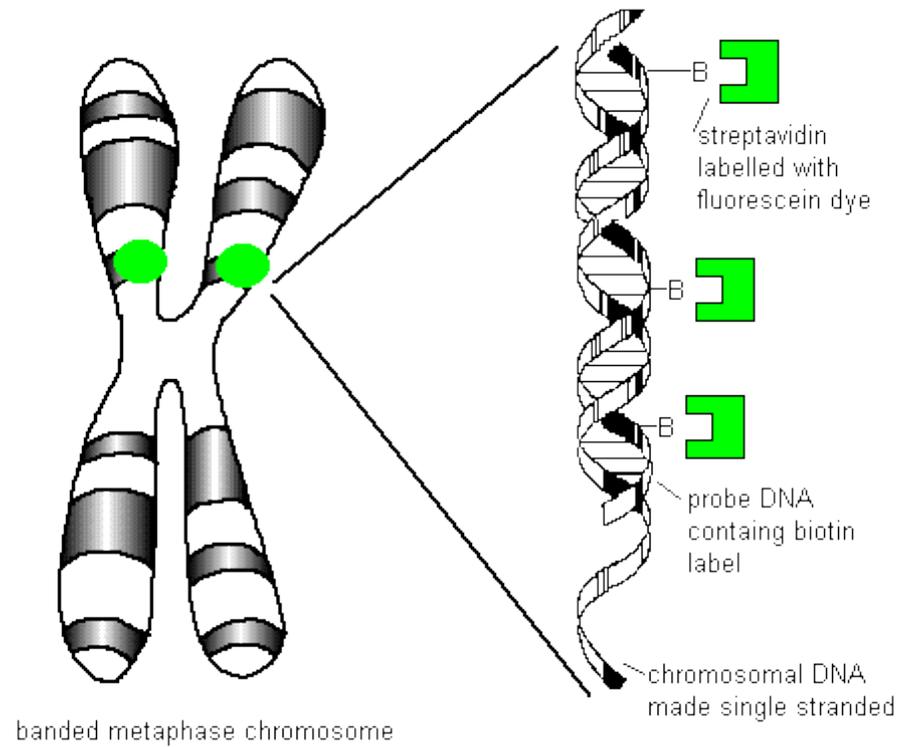
## Molecolare

Analisi della struttura  
cromosomica con tecniche di  
biologia molecolare  
Anomalie cromosomiche < 5Mb





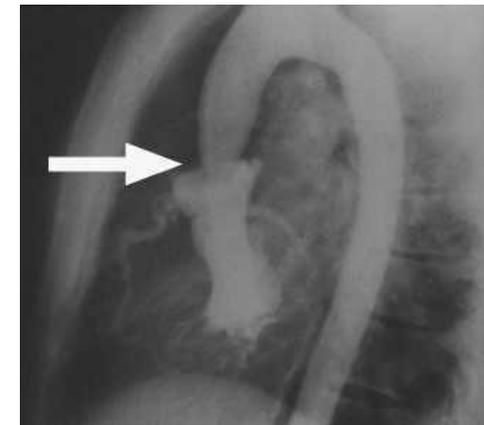
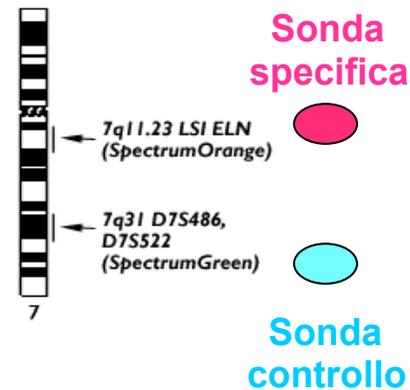
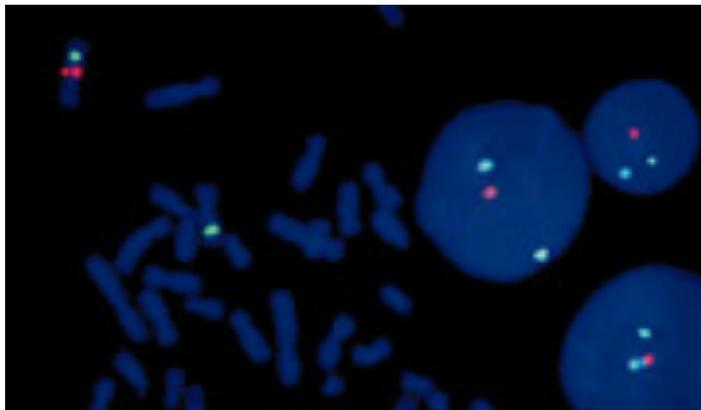
# FISH (Fluorescence *in situ* hybridization)



# SINDROME DI WILLIAMS – del(7q11.23)

Frequenza alla nascita: 1:20.000

- **Dismorfismi facciali caratteristici** (fronte ampia, radice del naso infossata, labbra grosse, mento piccolo, filtro lungo)
- **Stenosi sopralvalvolare dell' aorta**
- **Deficit cognitivo**
- **Grave ritardo psicomotorio**



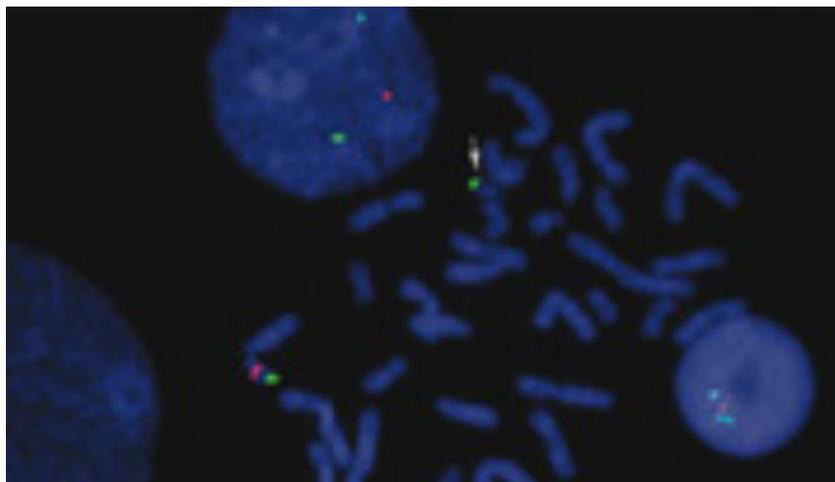
# SINDROME DI DiGeorge/velo-cardio-facciale – del(22q11.2)

## CATCH22

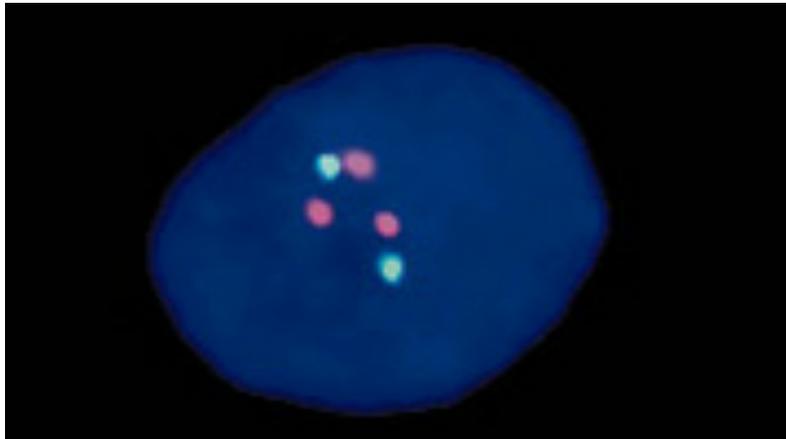
(Cardiac defects, Abnormal facies, Thymic hypo/aplasia, Cleft palate, Hypocalcemia)

Frequenza alla nascita: 1:2.000 - 4.000

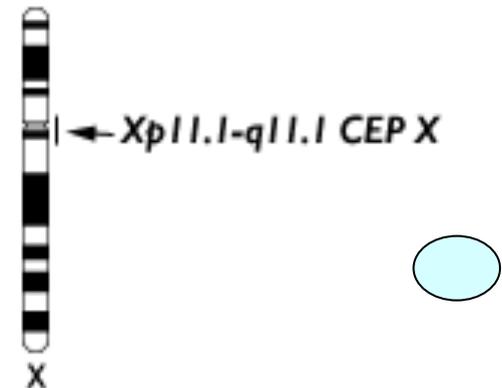
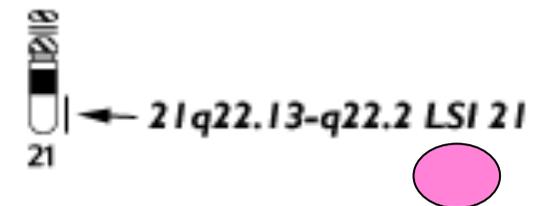
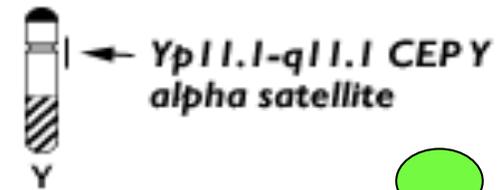
- **Anomalie cranio facciali** (micrognazia, ipertelorismo, filtro corto, palatoschisi, ugola bifida)
- **Ipo-aplasia del timo e delle paratiroidi**
- **Cardiopatía**
- **Ritardo mentale**



# DIAGNOSI DI ANEUPLOIDIE

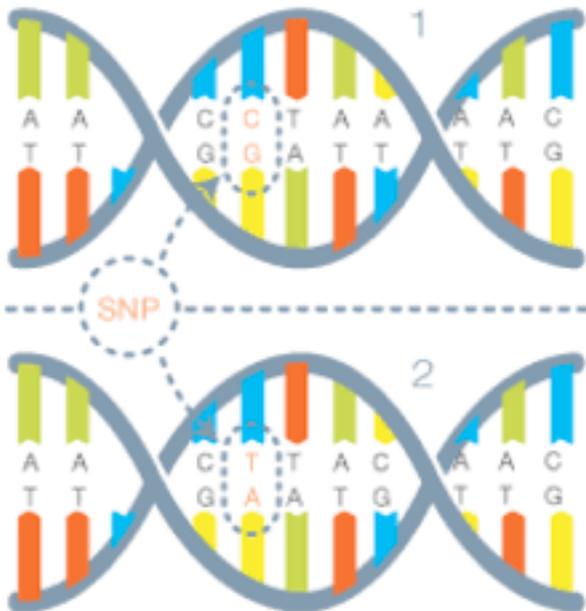


47,XX +21



## Metodi per l'analisi delle CNVs

- **CGH** (Comparative Genome Hybridization) array: si basa sull'ibridazione competitiva ad un array con migliaia di **frammenti genomici** noti, di due campioni di DNA, caso e controllo, marcati diversamente.
- **SNP** (single Nucleotide Polymorphism) **array**: comparazione dell'intensità di segnale del campione con il valore medio di intensità di un campione di controllo; una deviazione dell'intensità rispetto al controllo indica una variazione del numero di copie.

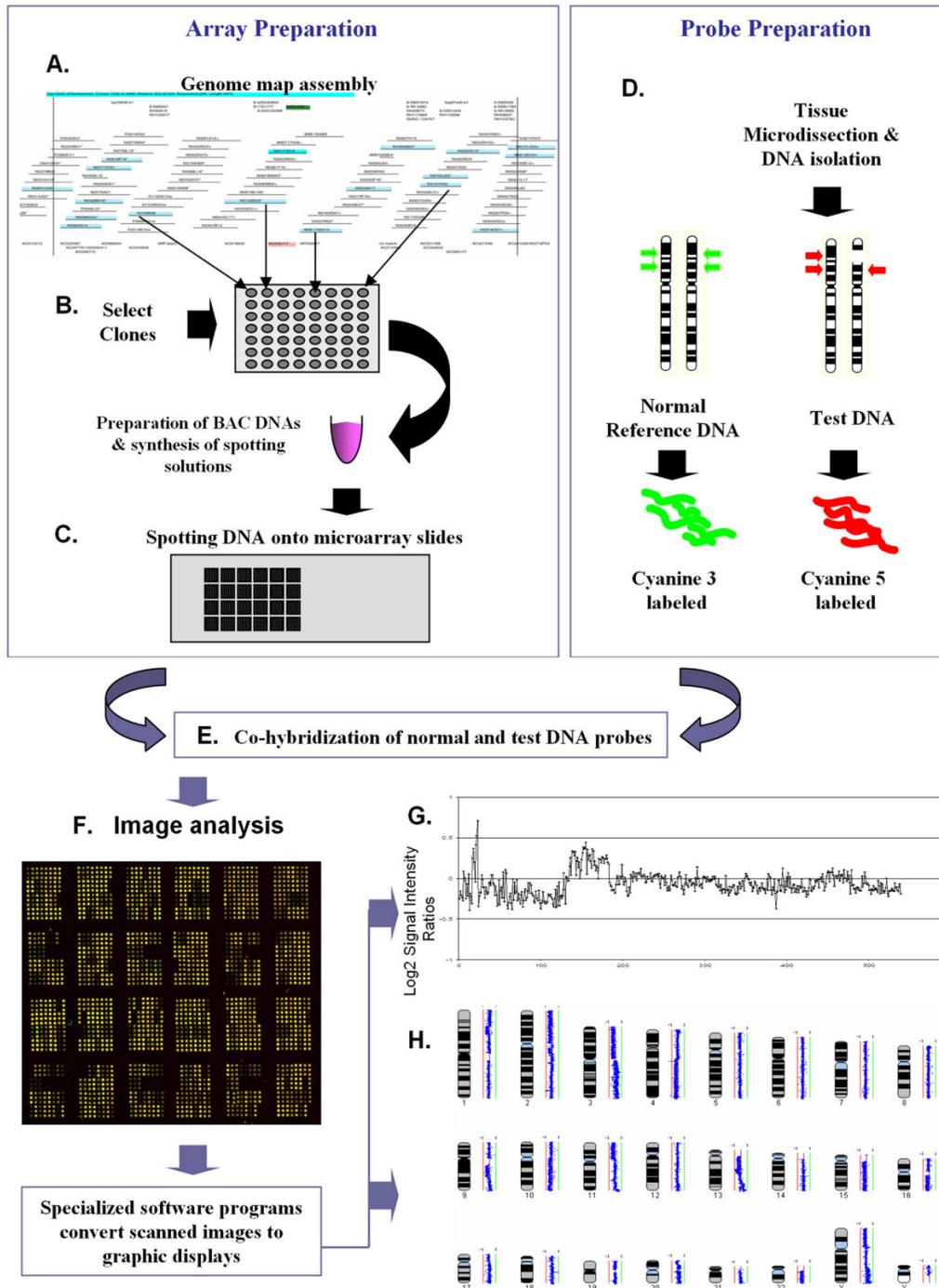


Variazioni comuni nel genoma

Circa uno SNP ogni 300-500 nucleotidi

Circa 10 milioni di SNP nel genoma umano

Generalmente "neutri"



**CGH** (Comparative Genome Hybridization)

**Array-CGH**  
(hybridization on microarrayed DNA)

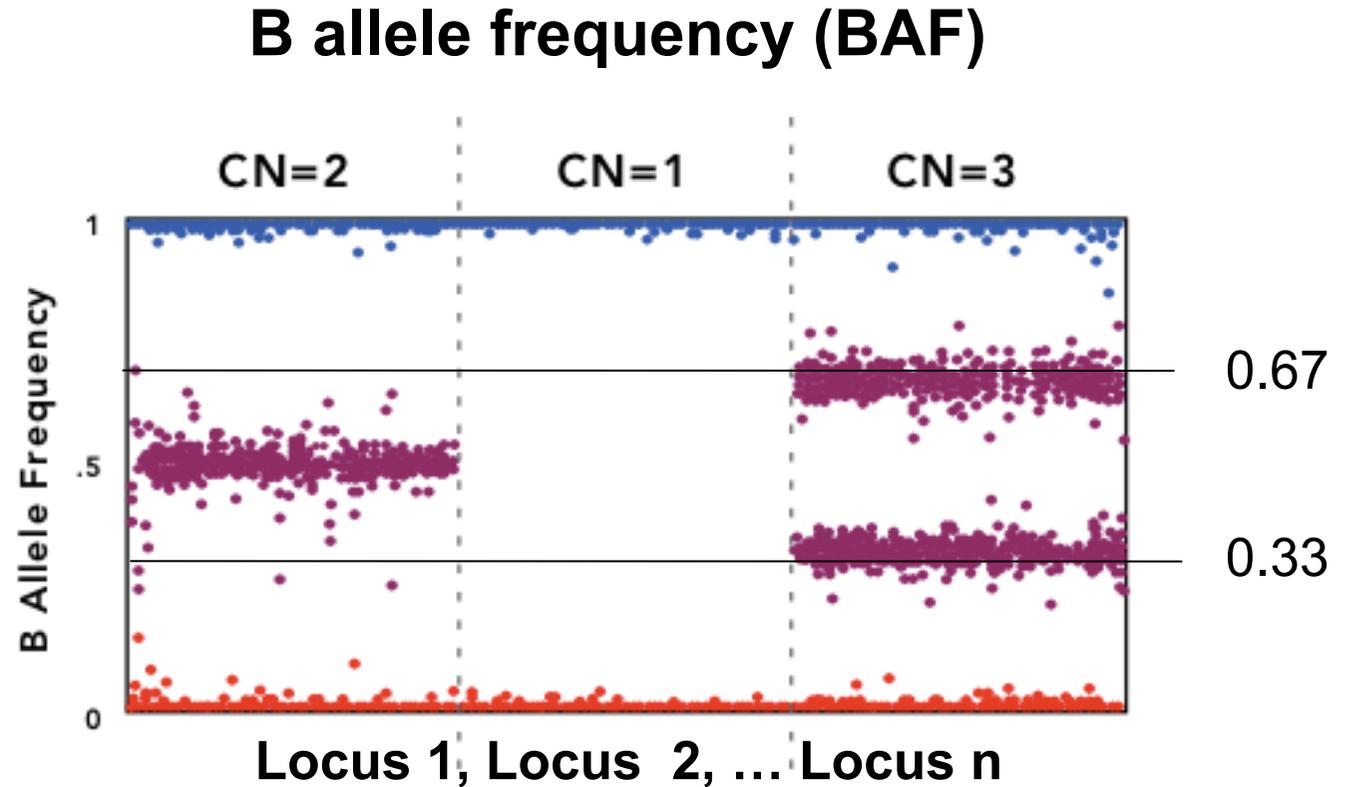
**Ottimale per identificare**

**Delezioni  
Duplicazioni**

# SNP array: genotyping of SNP

Allele nomenclature at one locus

T>C (nucleotide)  
 A>a  
 1>2  
 \*>#  
**A>B**



## CN=2

AA:  $0/2 = 0$   
 AB:  $1/2 = 0,5$   
 BB:  $2/2 = 1$

## CN=1

A:  $0/1 = 0$   
 B:  $1/1 = 1$

## CN=3

AAA:  $0/3 = 0$   
 AAB:  $1/3 = 0.33$   
 ABB:  $2/3 = 0.67$   
 BBB:  $3/3 = 1$

## CN=4

AAAA:  $0/4 = 0$   
 AAAB:  $1/4 = 0.25$   
 AABB:  $2/4 = 0.5$   
 ABBB:  $3/4 = 0.75$   
 BBBB:  $4/4 = 1$

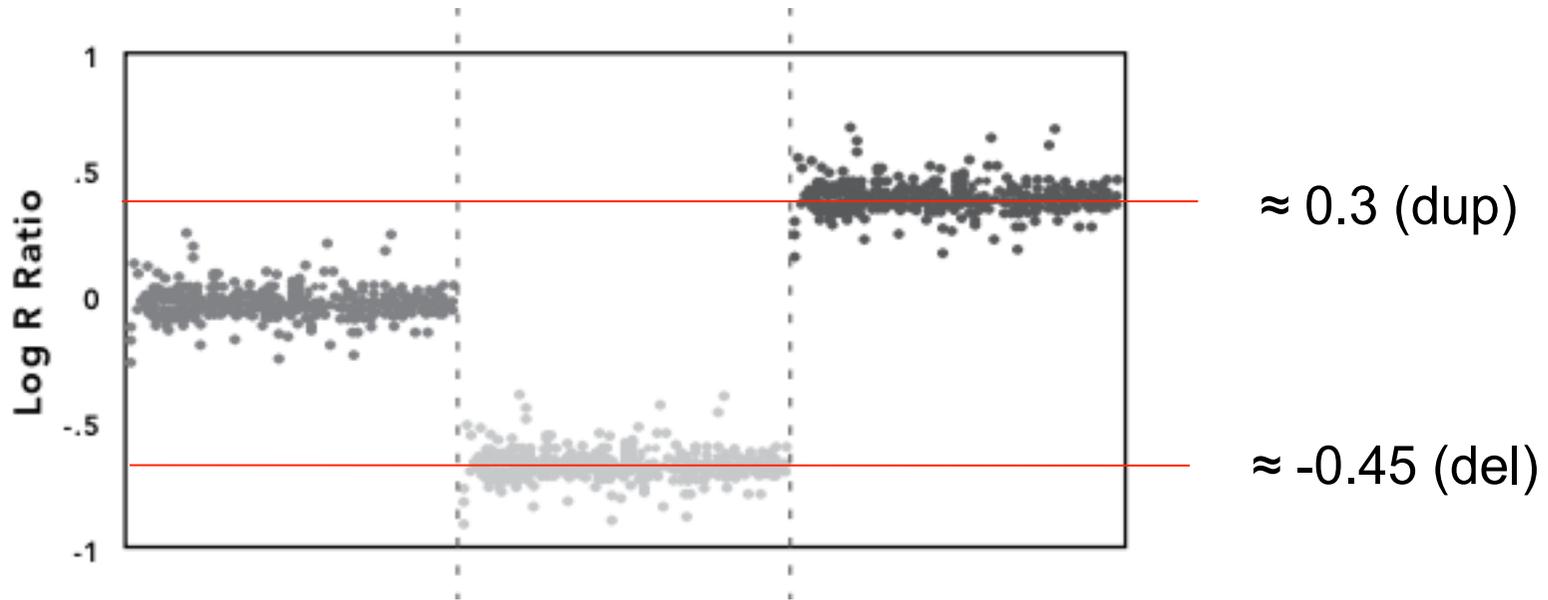
CN = Copy number

# Log R ratio (LRR)

Logaritmo del rapporto tra l'intensità osservata rispetto a quella attesa

Deviazione dal valore 0 è indice di CNV:

- 1) Riduzione: delezione
- 2) Aumento: duplicazione o amplificazione



**CN=2**

$$\text{LRR} = \ln(2/2) = 0$$

**CN=1**

$$\text{LRR} = \ln(1/2) = -1$$

$$\text{LRR}(m) = -0.45$$

**CN=3**

$$\text{LRR} = \ln(3/2) = 0.58$$

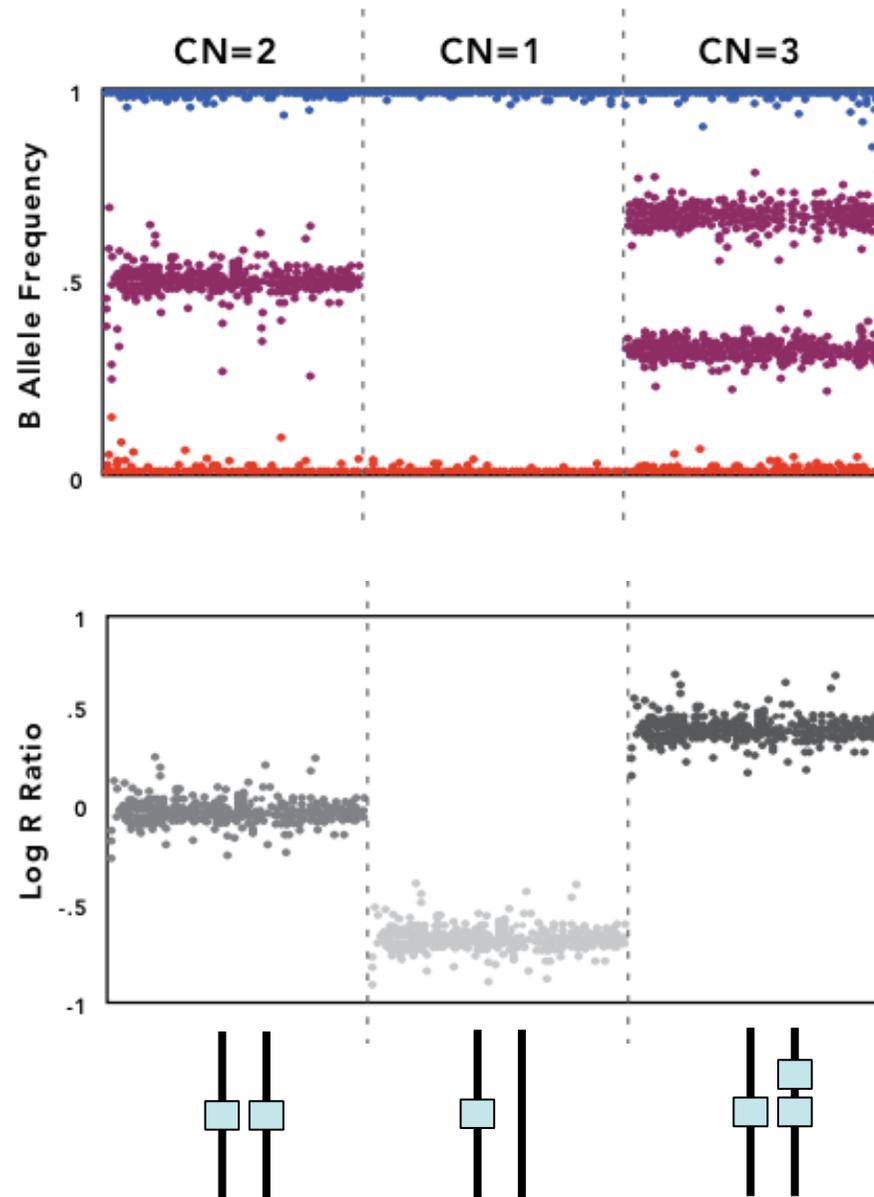
$$\text{LRR}(m) = 0.3$$

**CN=4**

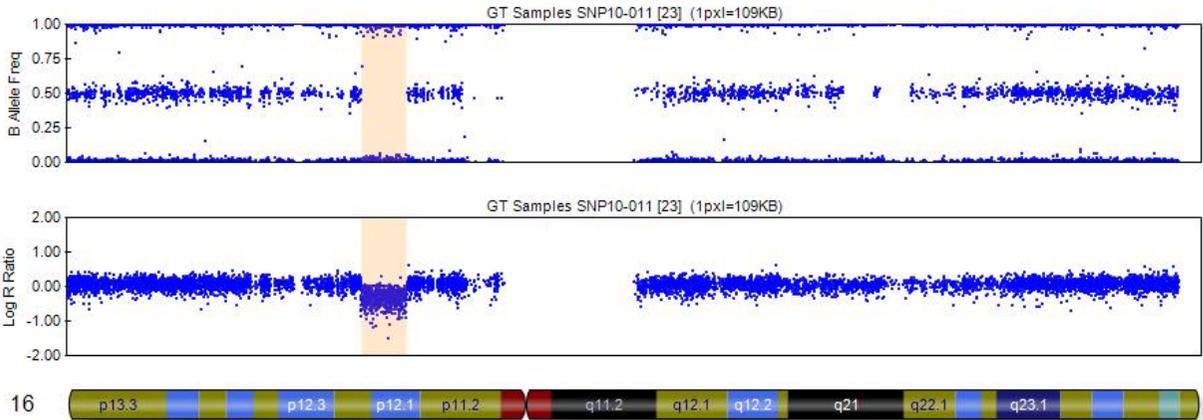
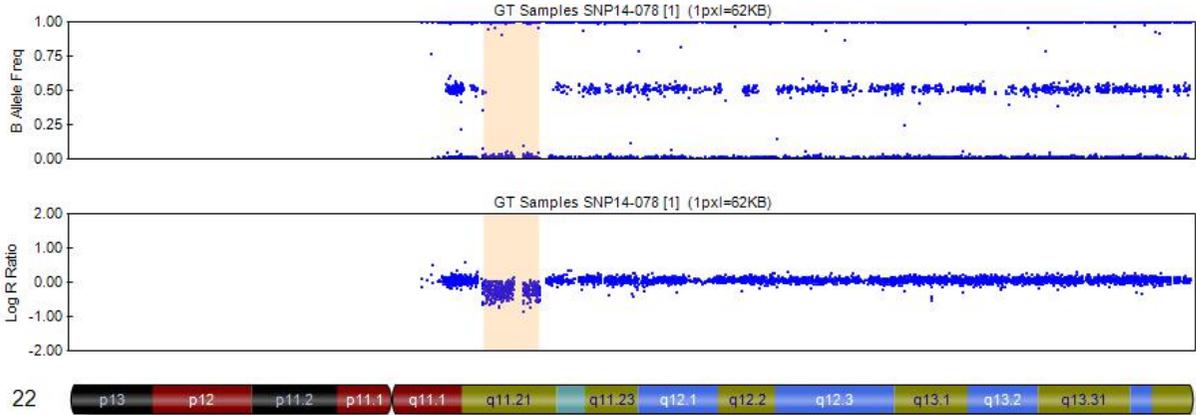
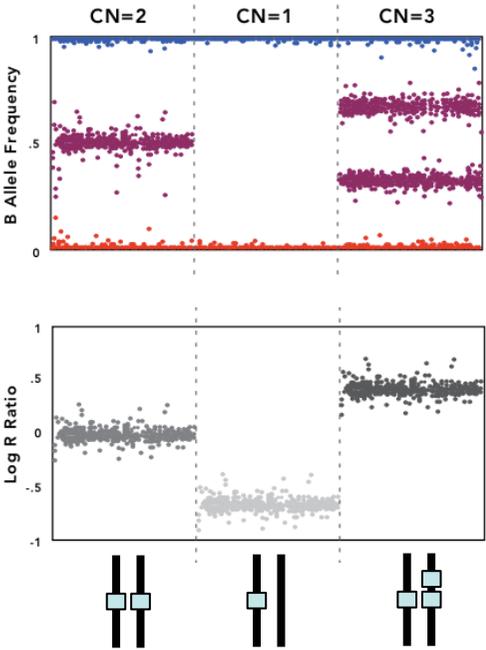
$$\text{LRR} = \ln(4/2) = 1$$

$$\text{LRR}(m) = 0.75$$

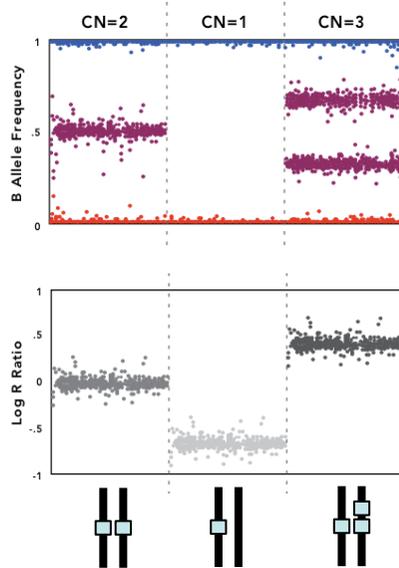
# BAF and LRR



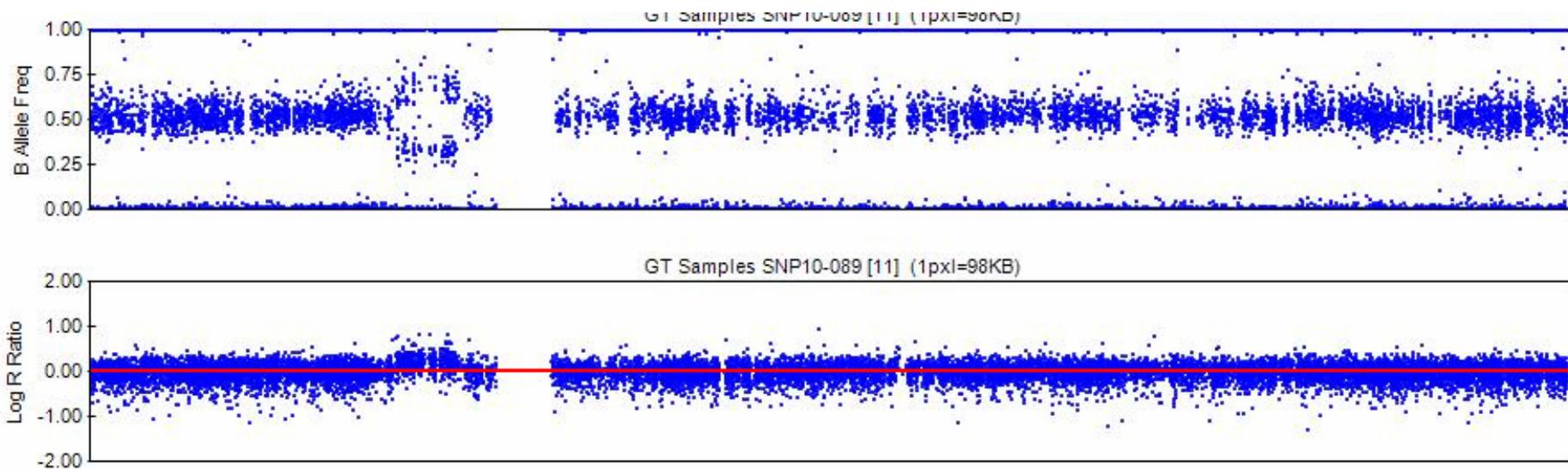
# Delezione in q11.21



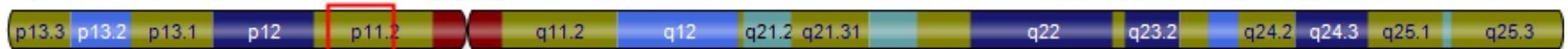
# Delezione in p12.2p12.1



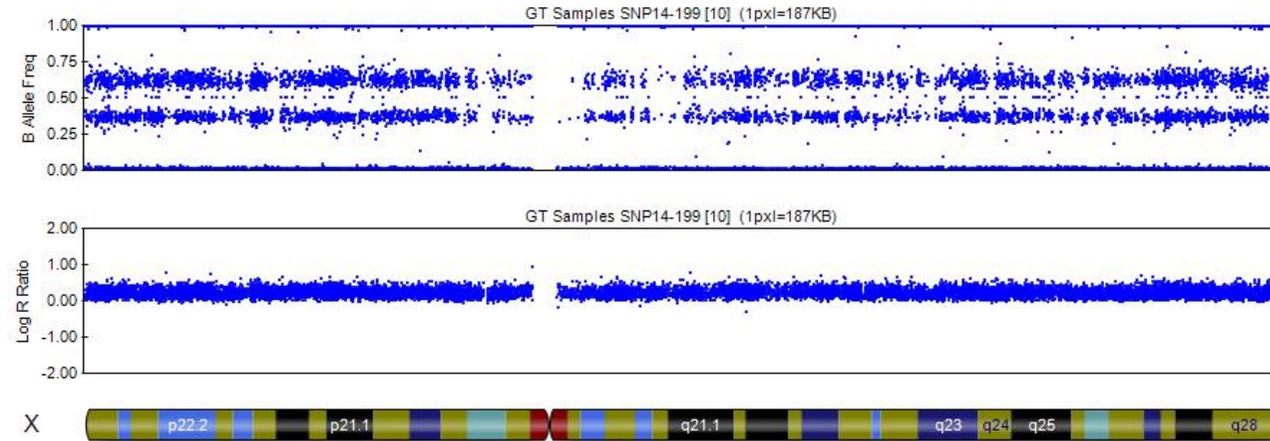
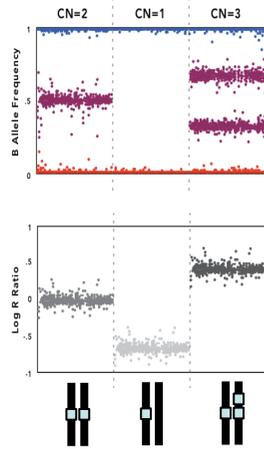
## Duplicazione in p11.2



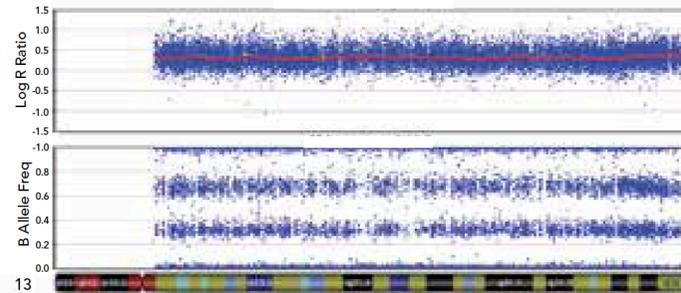
17



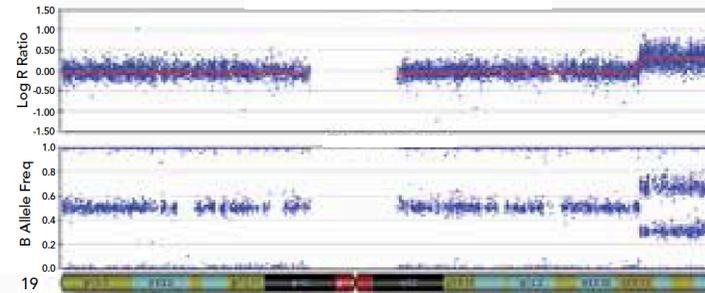
# Trisomia X



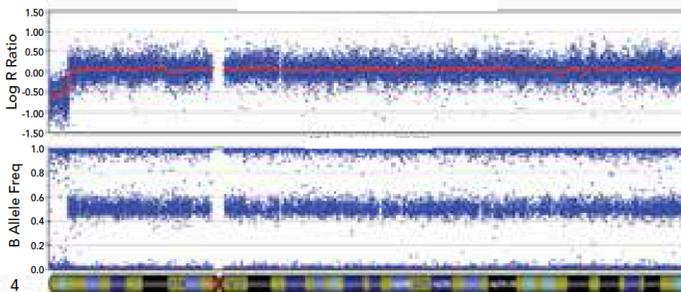
A. Trisomy 13



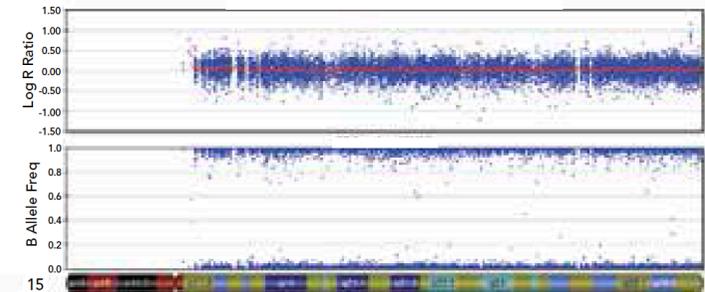
B. Partial Duplication 19q

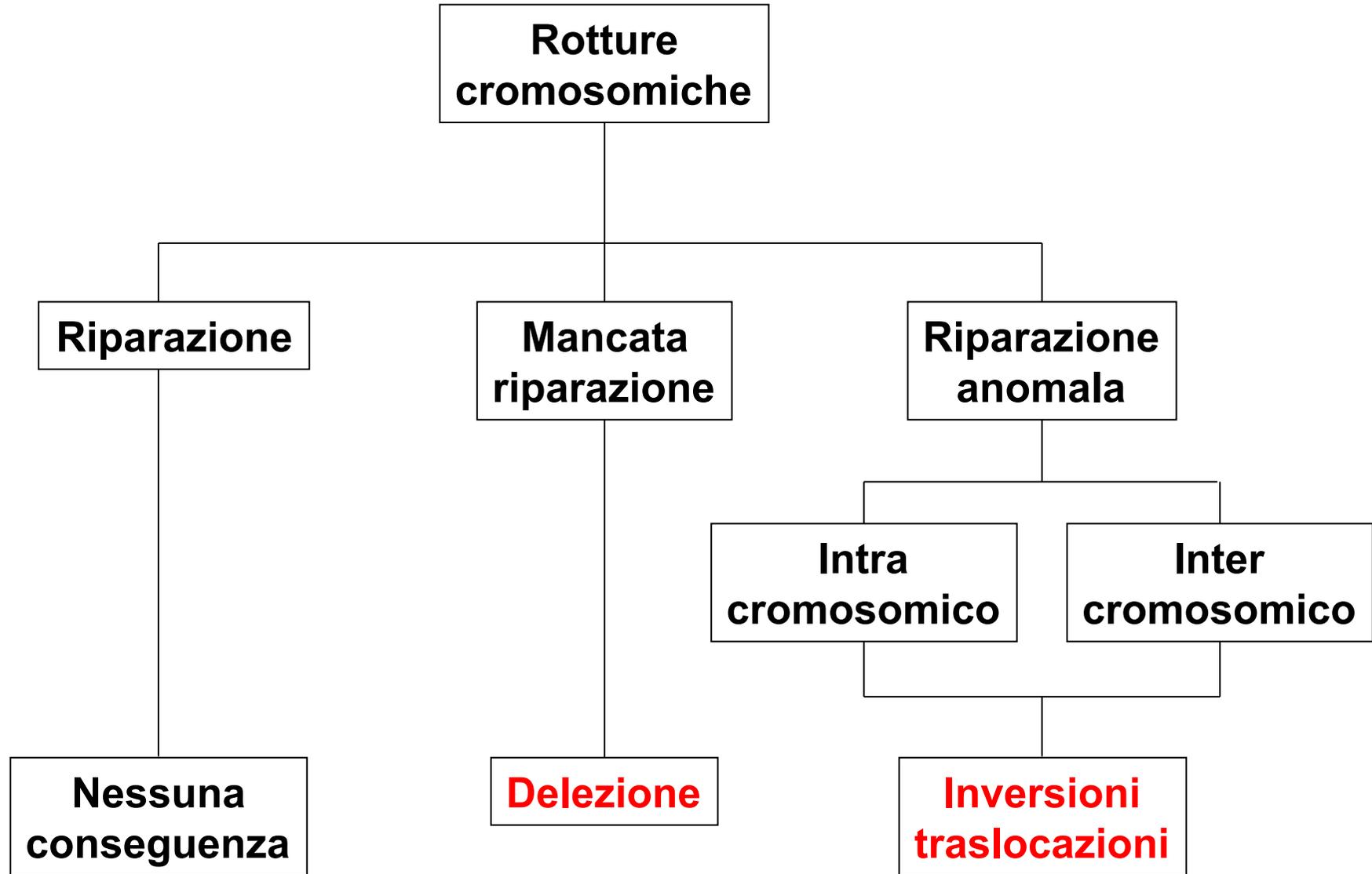


C. Partial Deletion 4p



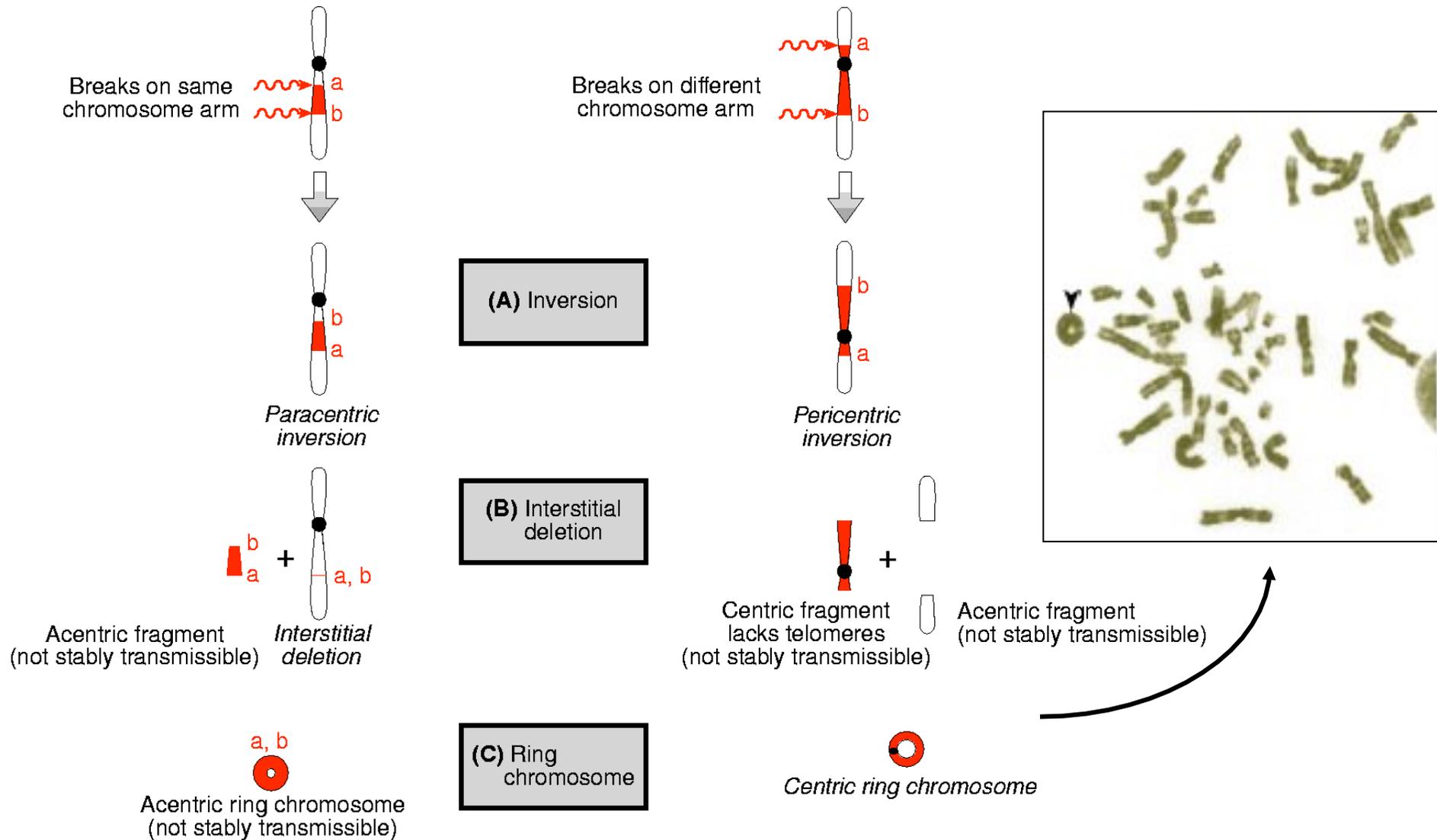
D. UPD of Chromosome 15





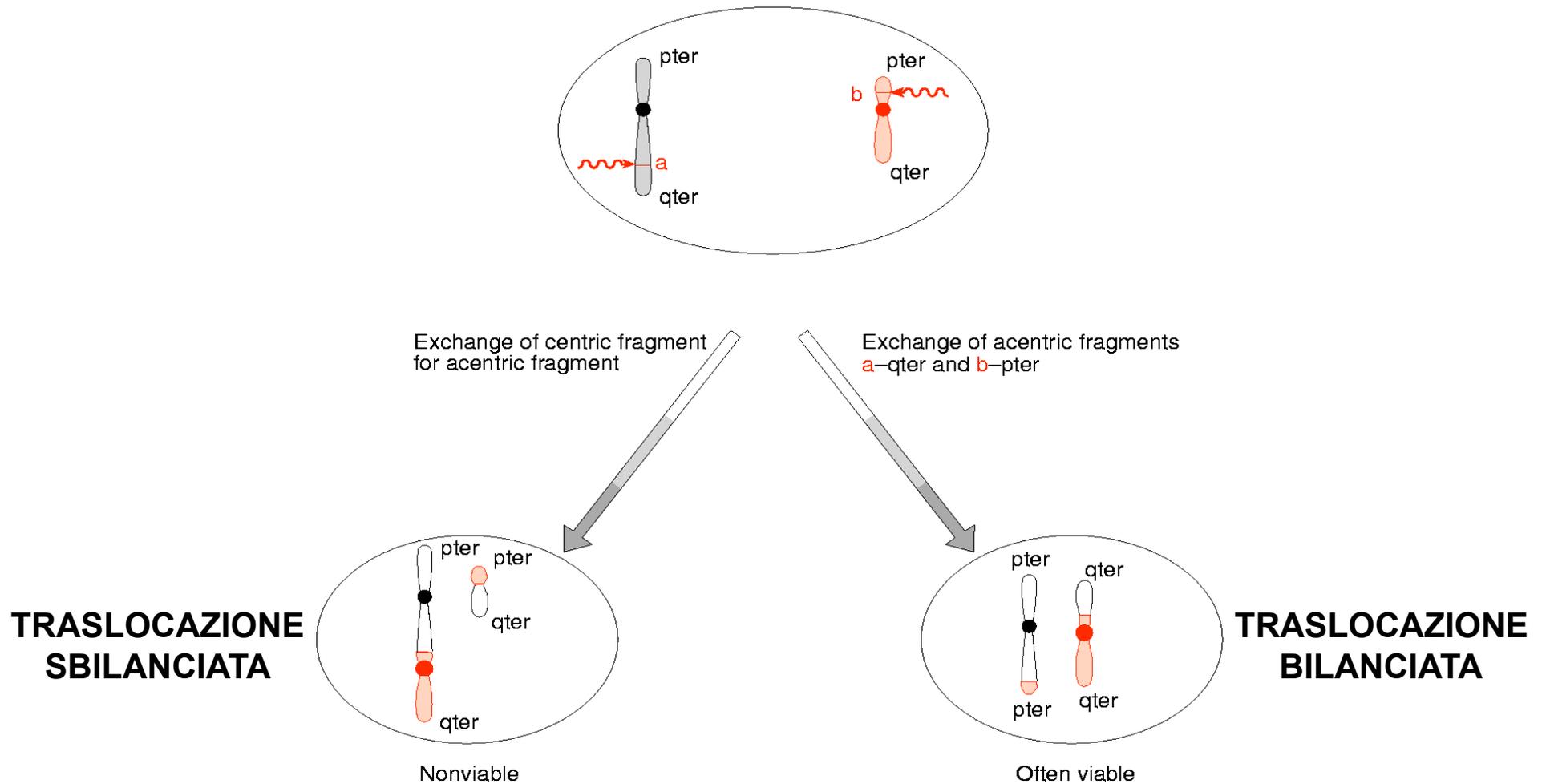
# INVERSIONI E CROMOSOMI AD ANELLO

Causa: due rotture cromosomiche,  
riparazione con inversione o perdita di materiale



# TRASLOCAZIONI CROMOSOMICHE:

Cause: rotture su cromosomi diversi e trasferimento di segmenti tra cromosomi diversi



# **ALTERAZIONI CROMOSOMICHE BILANCIATE**

**(senza perdita di materiale genetico)**

**Inversione**

**Traslocazione bilanciata**

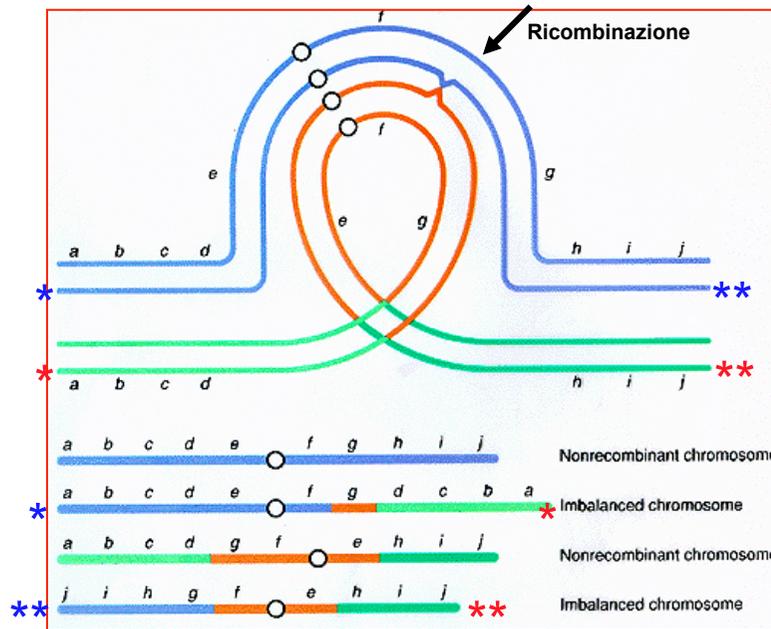
**Traslocazione Robertsoniana (fusione centrica)**

- **Individui con alterazioni cromosomiche bilanciate sono di solito fenotipicamente sani (a meno che le rotture non distruggano unità funzionali con conseguenze patologiche)**
- **Rischio di produrre gameti sbilanciati**
- **Non rare tra le coppie sterili, o con aborti ripetuti o con handicap tra i figli**

# INVERSIONI: PRODUZIONE GAMETI SBILANCIATI

a b c d e f g h i l j

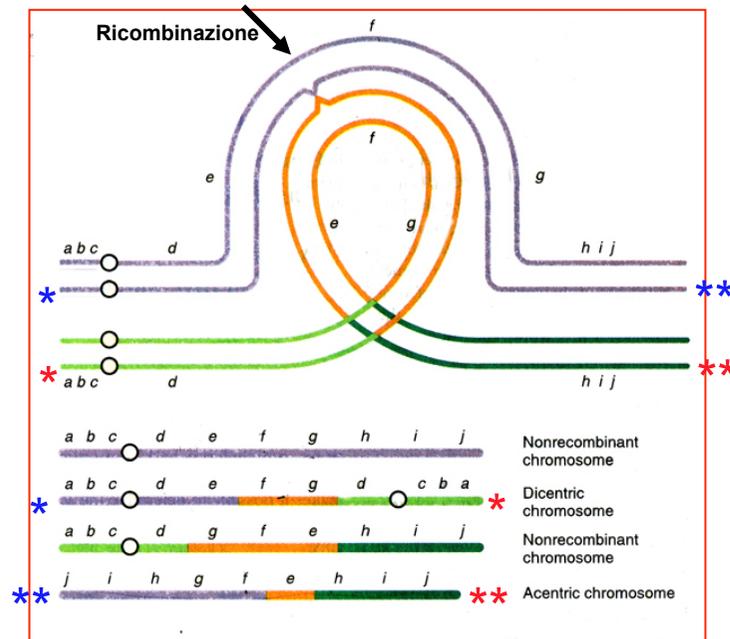
a b c d **g f e** h i l j



Inversione pericentrica

a b c d e f g h i l j

a b c d **g f e** h i l j

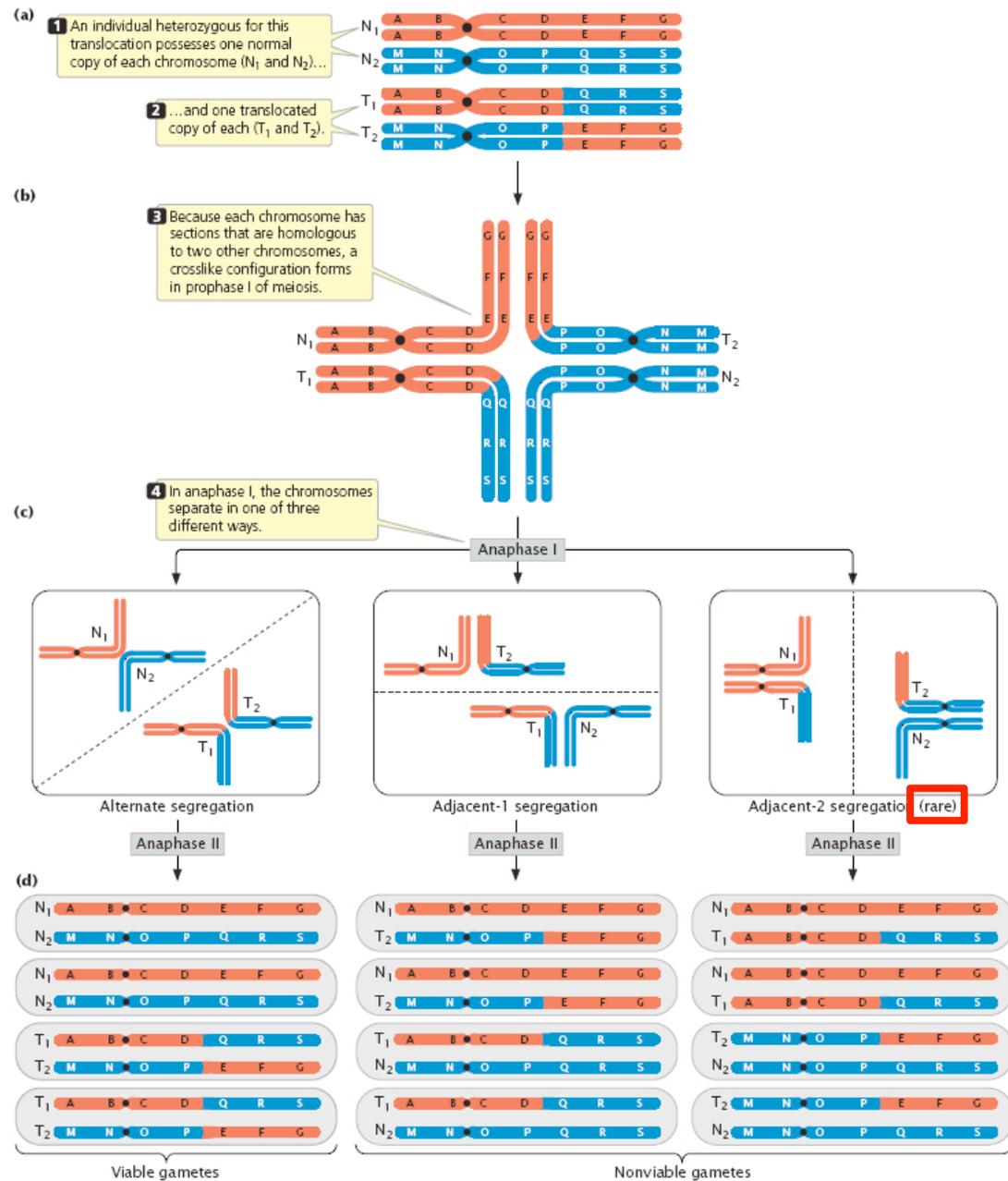


Inversione paracentrica

# TRASLOCAZIONE RECIPROCA

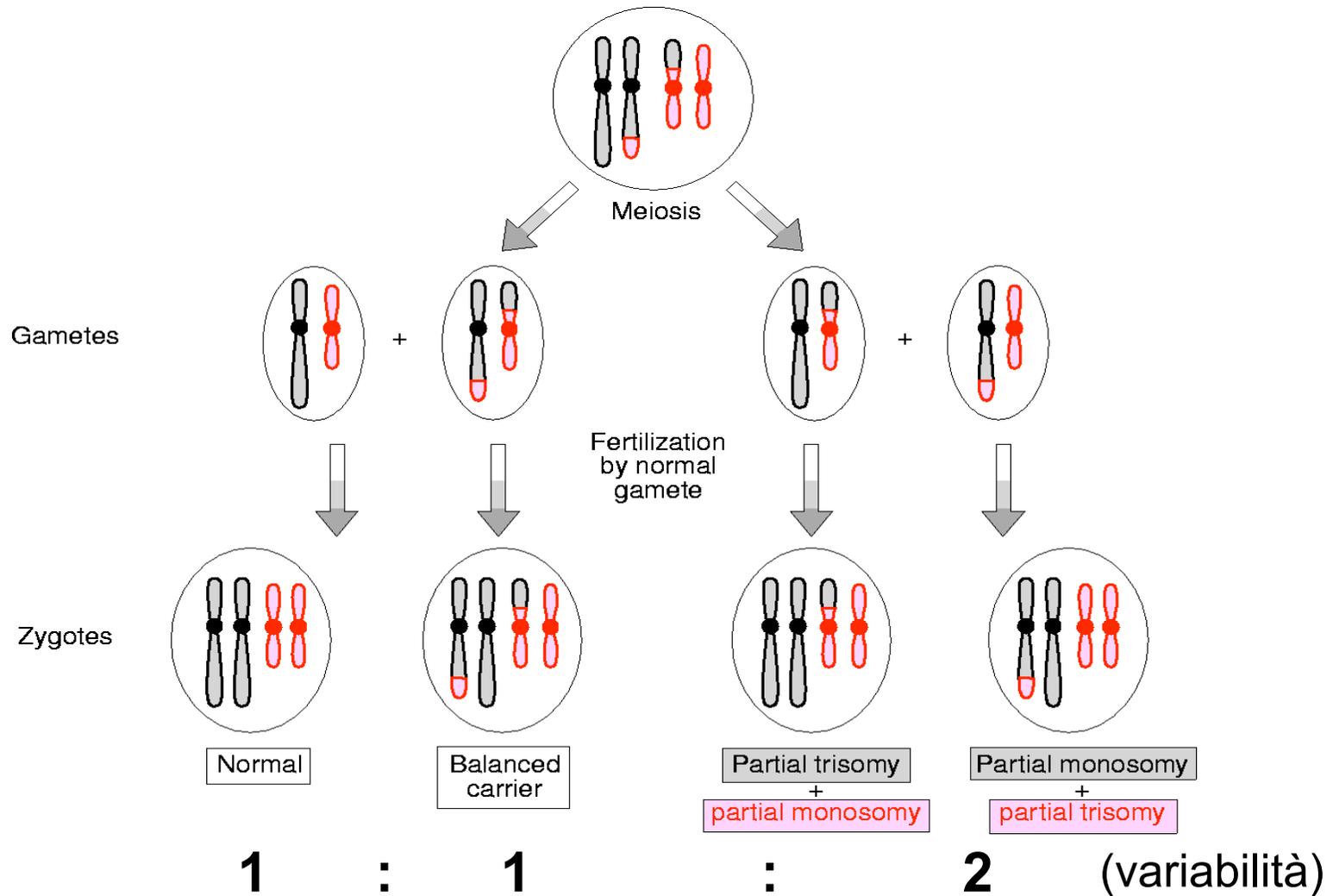
## PRODUZIONE GAMETI SBILANCIATI:

In meiosi, formazione di un quadrivalente durante l'appaiamento dei cromosomi omologhi. Tre possibili separazioni degli omologhi:



Conclusion: Gametes resulting from adjacent-1 and adjacent-2 segregation are nonviable because some genes are present in two copies, whereas others are missing.

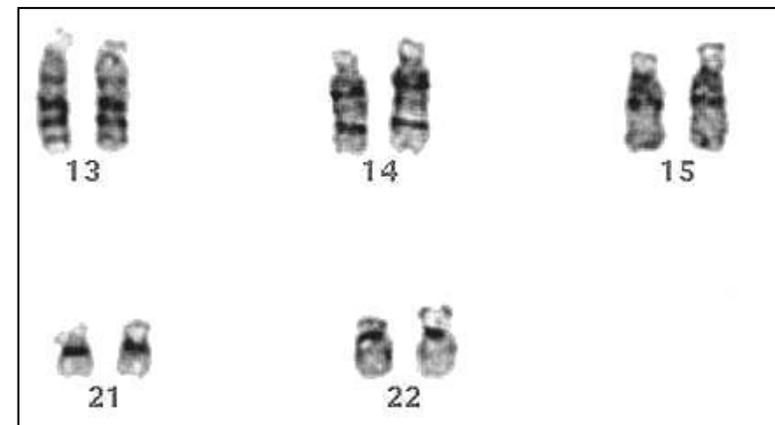
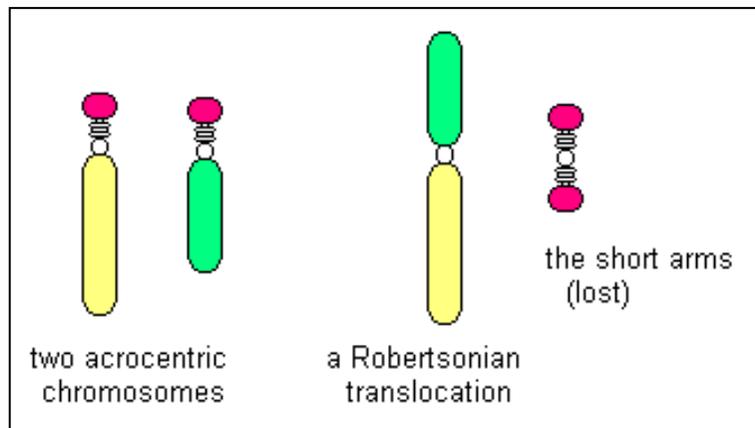
# TRASLOCAZIONE RECIPROCA: PRODUZIONE GAMETI SBILANCIATI



**Rischio 1-10%** di nascita di un figlio con corredo sbilanciato

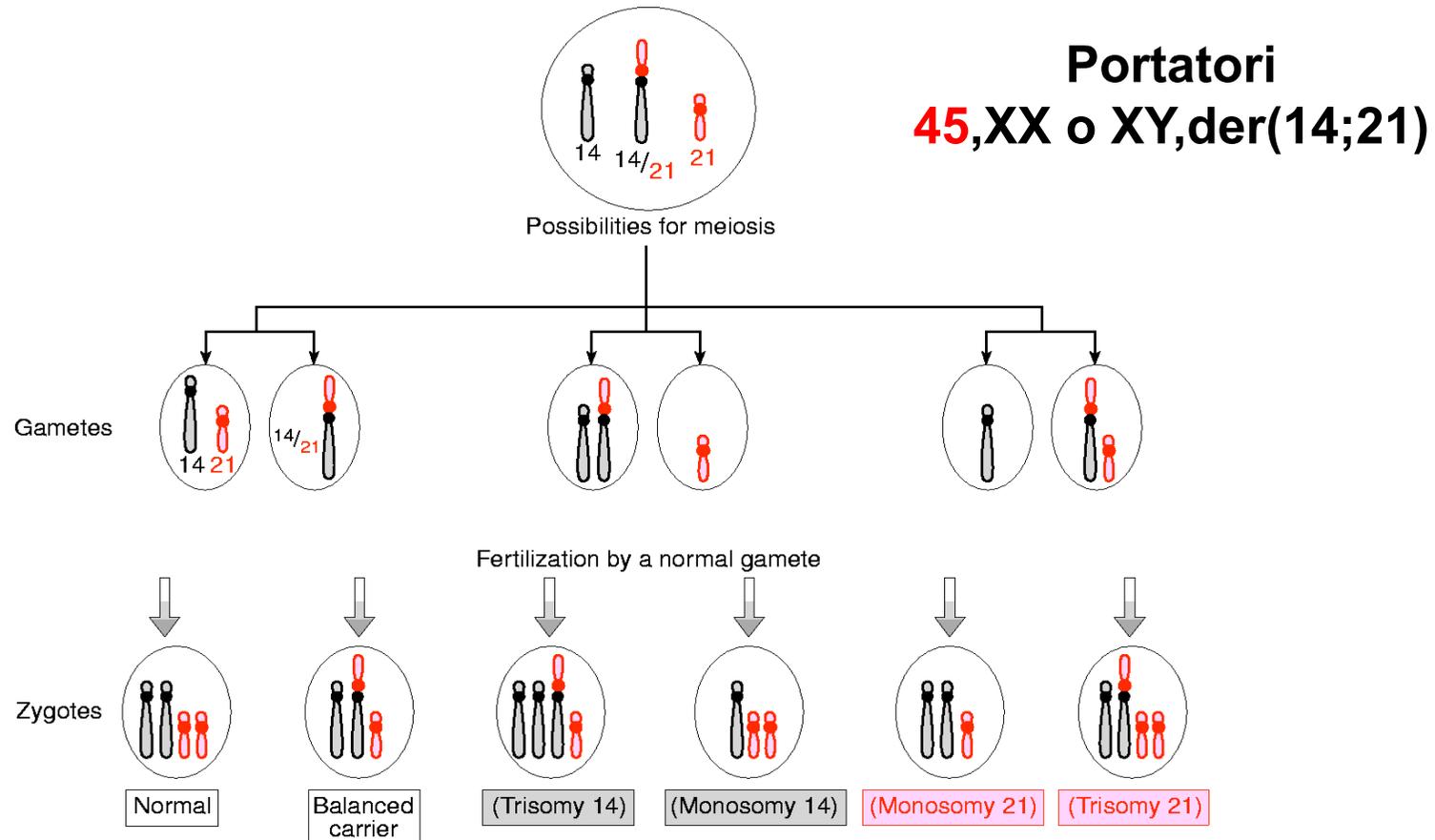
# TRASLOCAZIONE ROBERTSONIANA

Fusione di due cromosomi acrocentrici  
1:1.000



# TRASLOCAZIONE ROBERTSONIANA

## PRODUZIONE GAMETI SBILANCIATI



**Selezione prezigotica** (selezione gameti sbilanciati prima del concepimento e prenatale (aborto spontaneo) **riducono il rischio di nascita dei trisomici**

# Sindrome di Down

	Trisomia libera	Mosaico	Traslocazione	Trisomia parziale
Trisomia 21	92 %	3%	4%*	Rari**

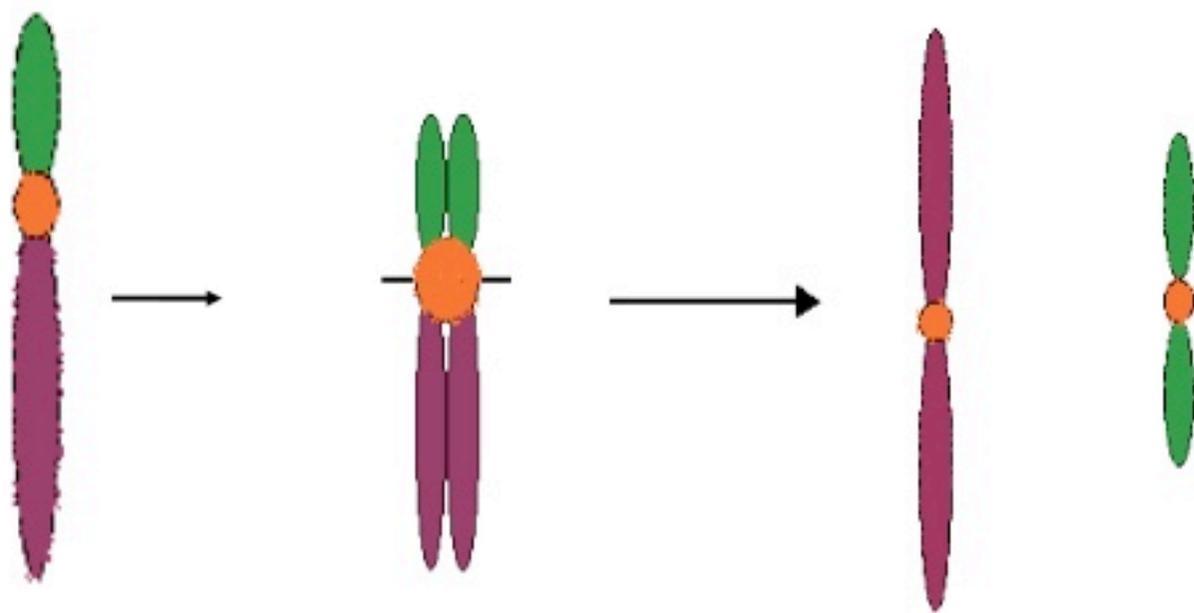
\*Traslocazione Robertsoniana

\*\*Duplicazione regione critica del braccio lungo cromosoma 21

14;21 (46,XX o XY, der(14;21)(q10;q10), +21

21;21 (potenziali figli hanno o **sindrome di Down** o monosomia del 21)

## Isochromosome (Transverse centromeric division)



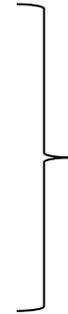
Example:

- Long arm of X- chromosome remains, short arms lost
- Cytogenetic variant of Turner's syndrome

# CROMOSOMA X

## Anomalie strutturali e inattivazione dell' X

- Delezioni
- Duplicazioni
- Cromosoma ad anello
- Isocromosoma



Cromosoma X alterato

- Traslocazioni X/autosomi

**Traslocazioni bilanciate**



Cromosoma X normale

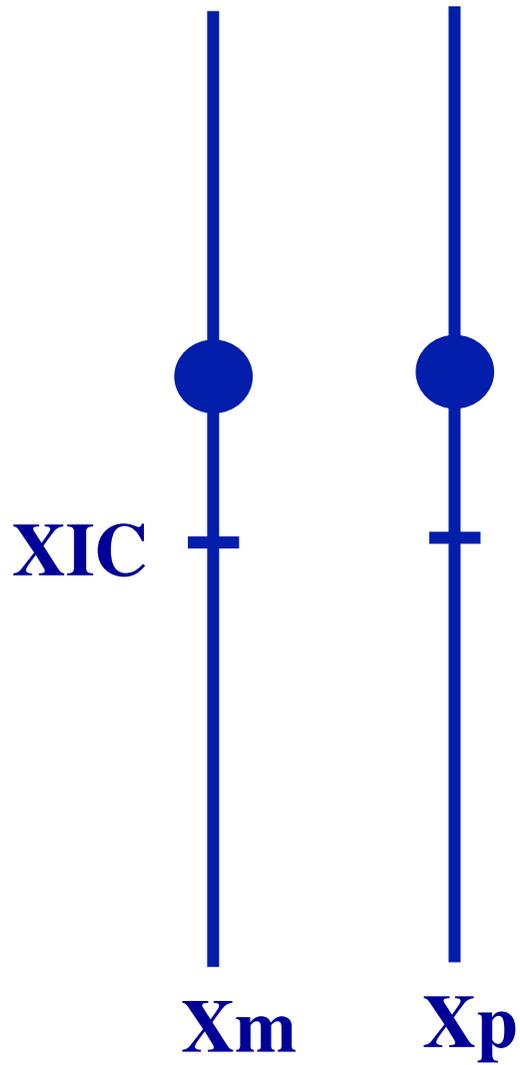
**Traslocazioni sbilanciate**



Cromosoma X alterato

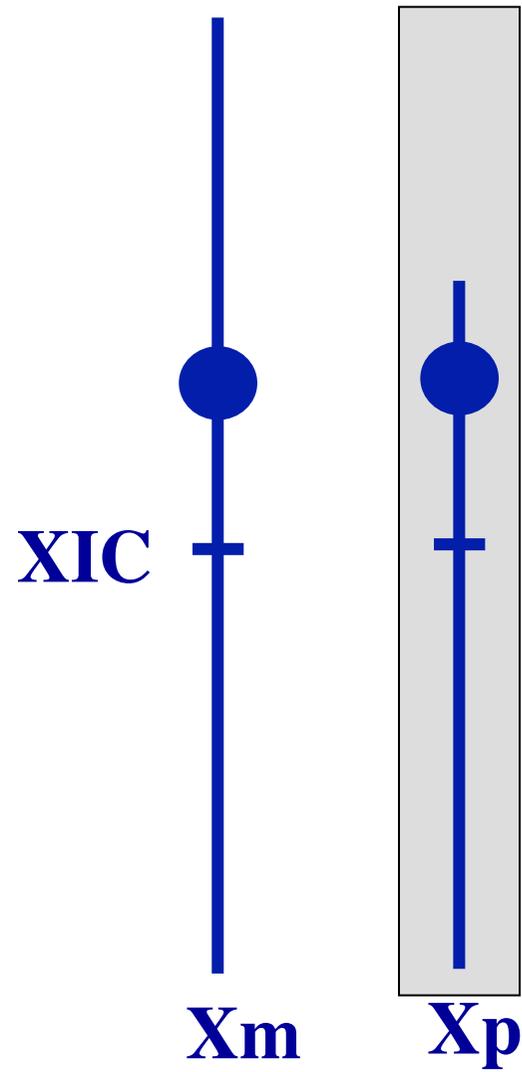
**Inattivazione dell' X è sempre casuale. Il vantaggio selettivo delle cellule con materiale genetico bilanciato potrebbe sembrare un'inattivazione non casuale (skewed inactivation)**

46,XX



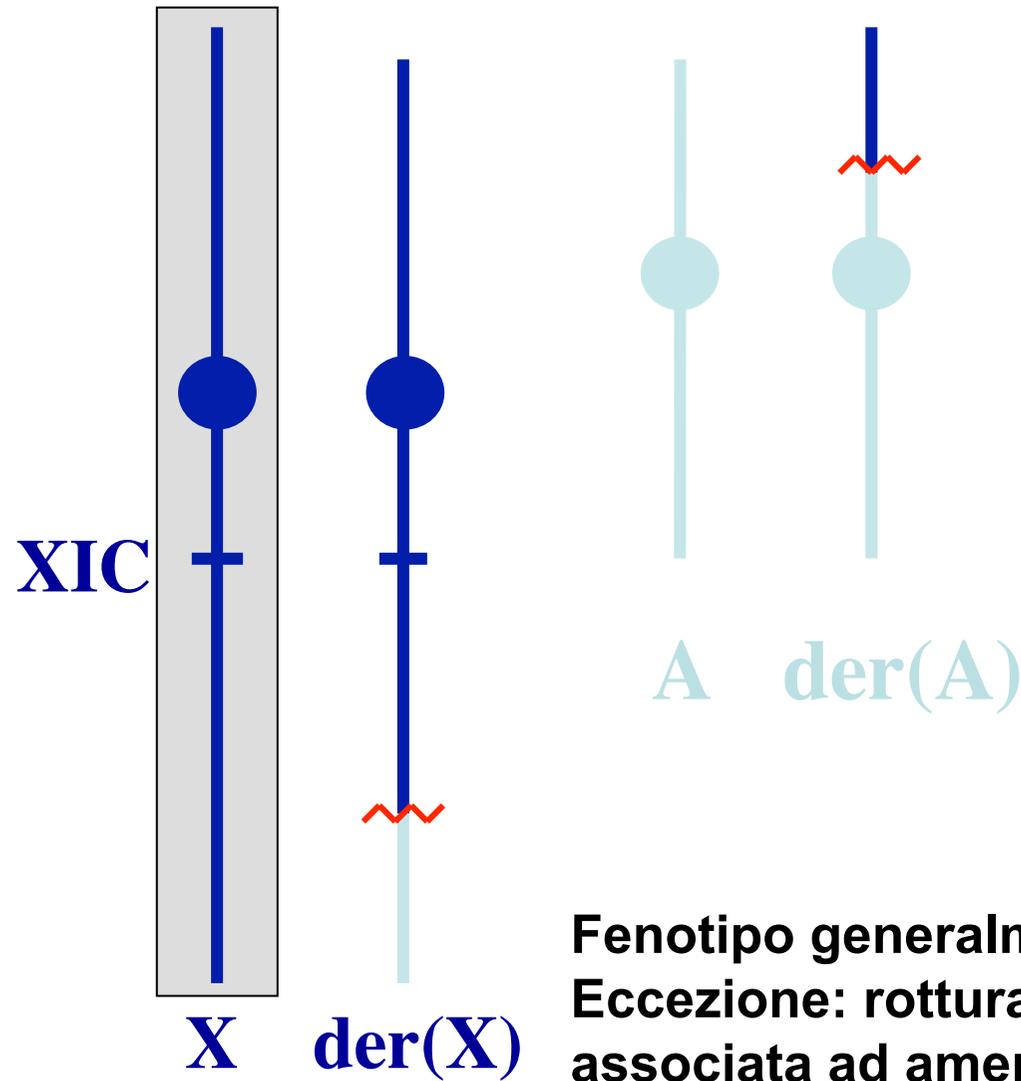
Inattivazione  
Casuale

X anomalo



Inattivazione  
non casuale

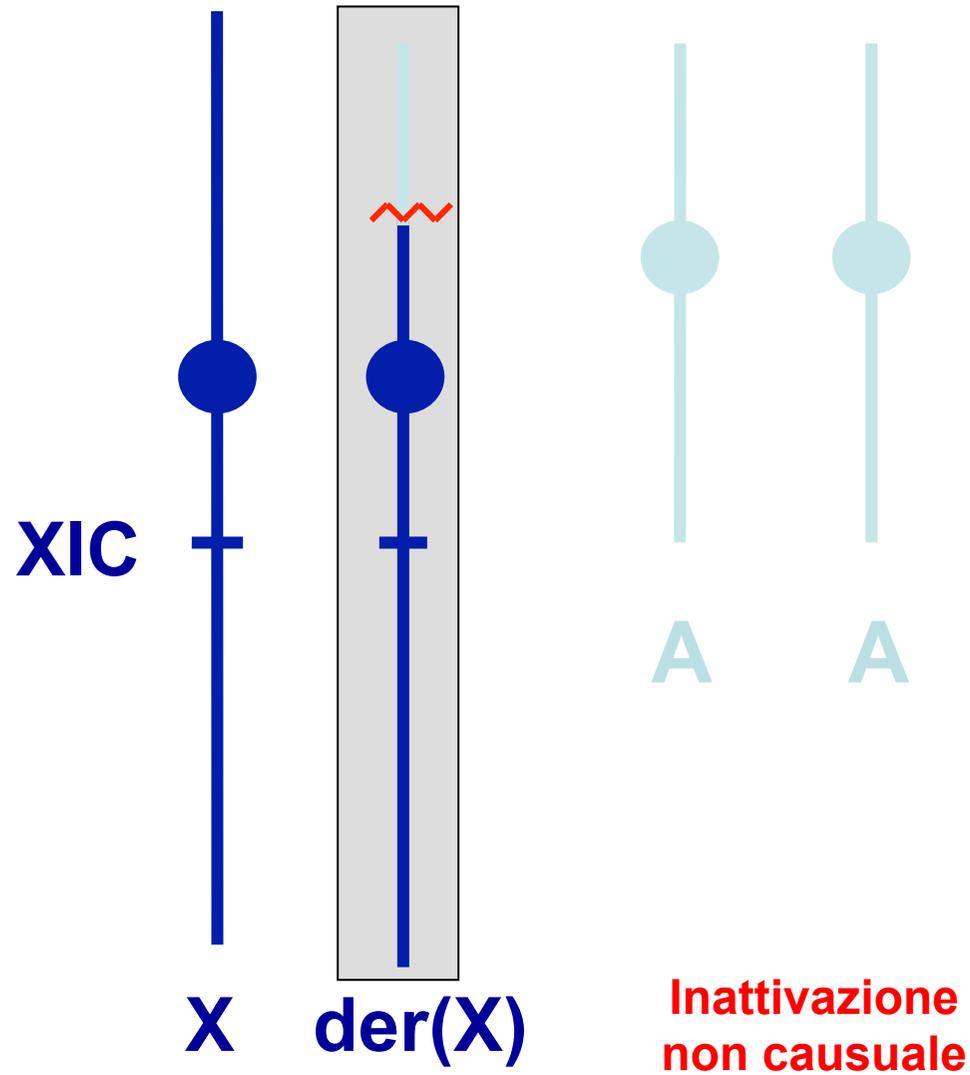
# TRASLOCAZIONE BILANCIATA



Inattivazione  
non causale

Fenotipo generalmente normale  
Eccezione: rottura Xq21-26  
associata ad amenorrea primaria

# TRANSLOCAZIONE NON BILANCIATA



# Alcuni esempi di anomalie cromosomiche strutturali

<b>Cariotipo</b>	<b>Commento</b>
<b>46,XY,t(5;10)(p13;q25)</b>	<b>Traslocazione bilanciata tra i cromosomi 5 e 10 (punti di rottura)</b>
<b>45,XX,der(13;14)(p11;q11)</b>	<b>Traslocazione con fusione centrica dei cromosomi 13 e 14</b>
<b>46,XY,del(5p)</b>	<b>Delezione del braccio corto del cromosoma 5</b>
<b>46,XX,dup(2)(p13-&gt;p22)</b>	<b>Duplicazione parziale del braccio corto del cromosoma 2</b>
<b>46,XY,inv(11)(p15;q14)</b>	<b>Inversione pericentrica del cromosoma 11</b>

Outcome	Pregnancies	Spontaneous Abortions		Live Births
		No.	Percent	
<b>Total</b>	<b>10,000</b>	<b>1500</b>	<b>15%</b>	<b>8500</b>
<b>Normal chromosomes</b>	<b>9,200</b>	<b>750</b>	<b>8%</b>	<b>8450</b>
<b>Abnormal Chromosomes</b>	<b>800</b>	<b>750</b> (vedi diapo seguente)	<b>94%</b>	<b>50</b>
<b>Triploid/tetraploid</b>	<b>170</b>	<b>170</b>	<b>100%</b>	<b>-</b>
<b>45,X</b>	<b>140</b>	<b>139</b>	<b>99%</b>	<b>1</b>
<b>Trisomy 13</b>	<b>112</b>	<b>112</b>	<b>100%</b>	<b>-</b>
<b>Trisomy 18</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>95%</b>	<b>1</b>
<b>Trisomy 21</b>	<b>45</b>	<b>35</b>	<b>78%</b>	<b>10</b>
<b>Trisomy, other</b>	<b>209</b>	<b>208</b>	<b>99.5%</b>	<b>1</b>
<b>47,XXY, 47,XXX, 47,XYY</b>	<b>19</b>	<b>4</b>	<b>21%</b>	<b>15</b>
<b>Unbalanced rearrangement</b>	<b>27</b>	<b>23</b>	<b>85%</b>	<b>4</b>
<b>Balanced rearrangement</b>	<b>19</b>	<b>3</b>	<b>16%</b>	<b>16</b>
<b>Other</b>	<b>39</b>	<b>37</b>	<b>95%</b>	<b>2</b>

# Metodiche per alterazioni cromosomiche

Metodiche	Alterazioni cromosomiche	
	Sbilanciate	Bilanciate
<b>Cariotipo (limite 5 Mb)</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>FISH (mirata)</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>CGH array</b>	<b>x</b>	
<b>SNP array</b>	<b>x</b>	
qPCR	x	
Loci polimorfici	x (del)	