

TANDEM 2008/2009

GENETICA MEDICA

Prof Alberto E. Turco

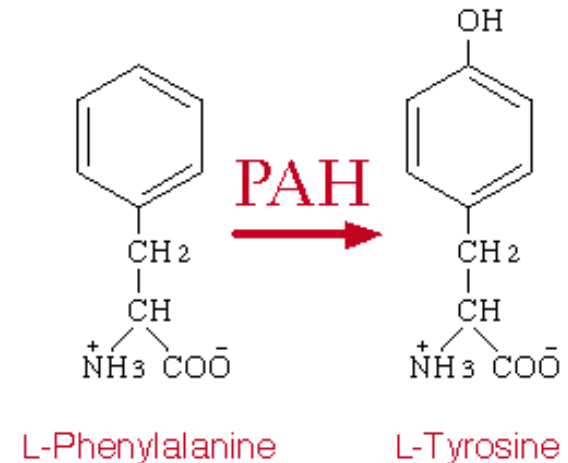
alberto.turco@univr.it

Lezione 2 - Lunedì 2.2.2009

Mendelismo II parte
Citogenetica

FENILCHETONURIA

- La forma più comune di Fenilchetonuria (PKU) è dovuta al difetto dell'enzima Fenilalanina Idrossilasi (PAH) che trasforma Phe in Tyr
- L'alto livello di Phe porta a un grave ritardo mentale progressivo se non precocemente diagnosticato e curato con la riduzione della Fenilalanina nella dieta



SCREENING NEONATALE PER FENILCHETONURIA

Test di Guthrie

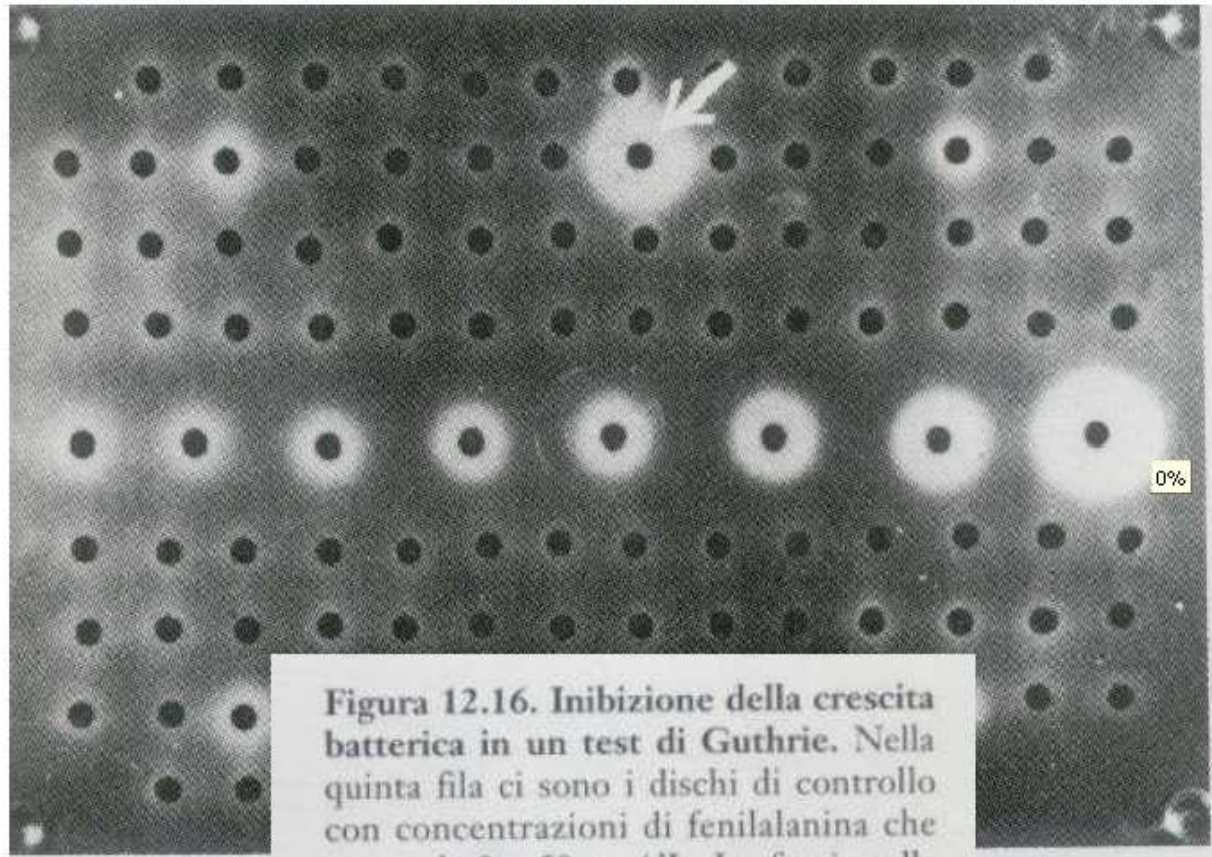
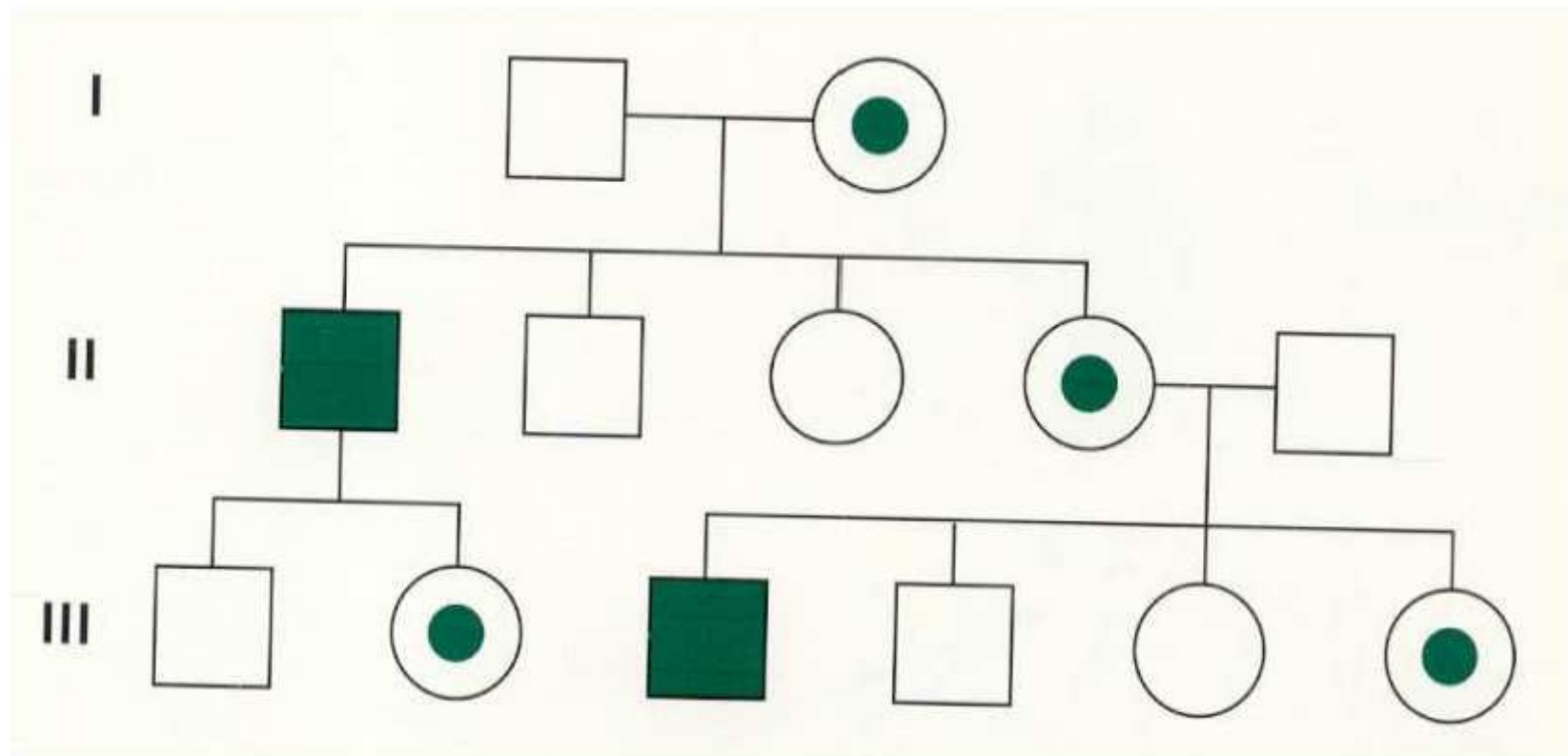


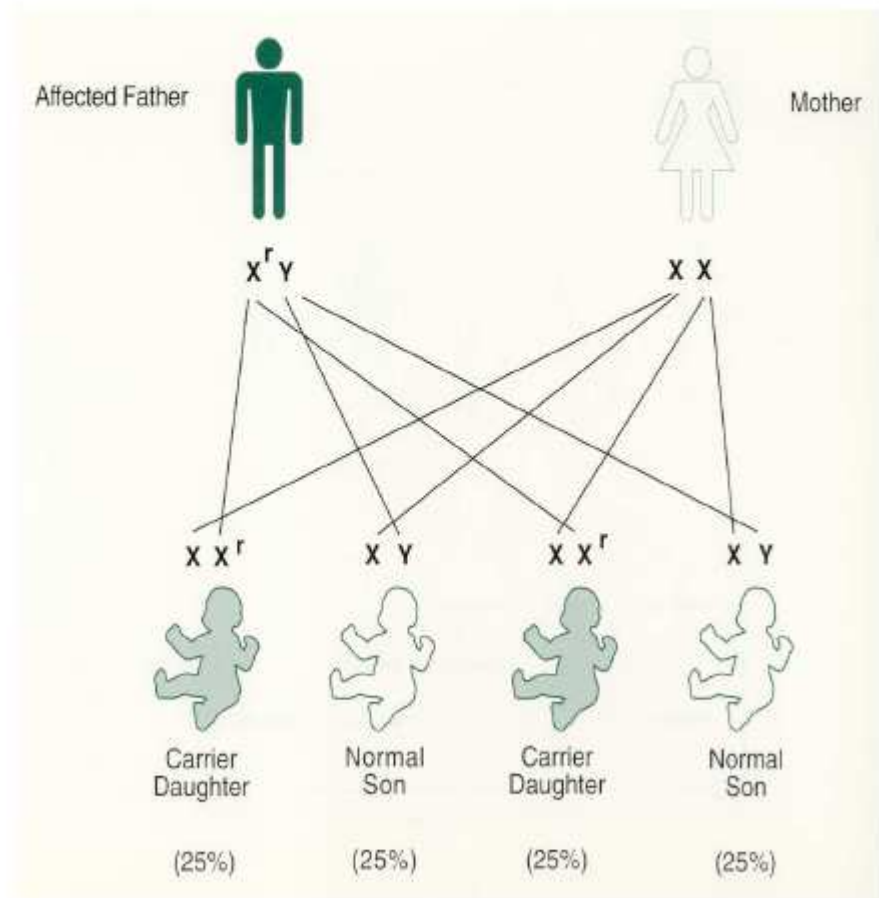
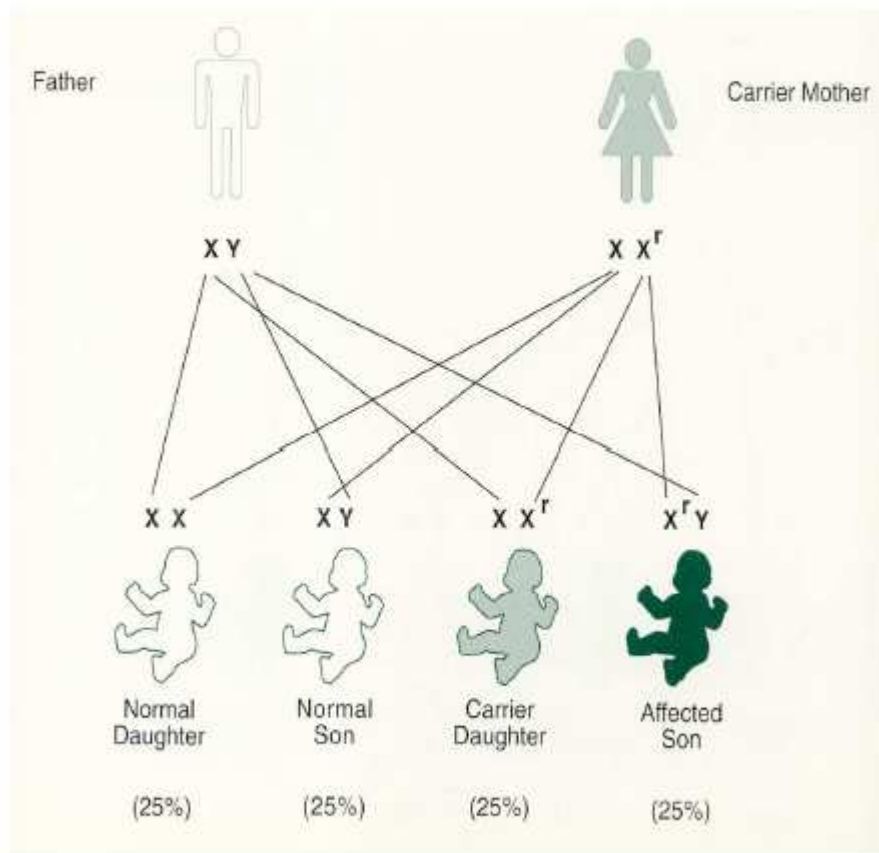
Figura 12.16. Inibizione della crescita batterica in un test di Guthrie. Nella quinta fila ci sono i dischi di controllo con concentrazioni di fenilalanina che vanno da 2 a 50 mg/dL. La *freccia* nella seconda fila indica un test positivo. (Da Levy H.L. *Genetic screening*. Adv. Hum. Genet. 1973; 4 :1-104).

Albero genealogico ereditarietà XR



Counseling aids for geneticists, Greenwood Genetic Center 1955

Segregazione di un carattere XR



CRITERI PER EREDITARIETA' XR

- L'incidenza del carattere è molto maggiore nei maschi che nelle femmine
- Tutte le figlie di un maschio affetto sono portatrici
- I figli maschi delle femmine portatrici hanno il 50% di probabilità di essere affetti
- Non c'è trasmissione del carattere da padre a figlio

Emofilia A = F8 (fattore VIII)
Emofilia B = F9 (fattore IX)
(M.di Christmas)

EMOFILIA

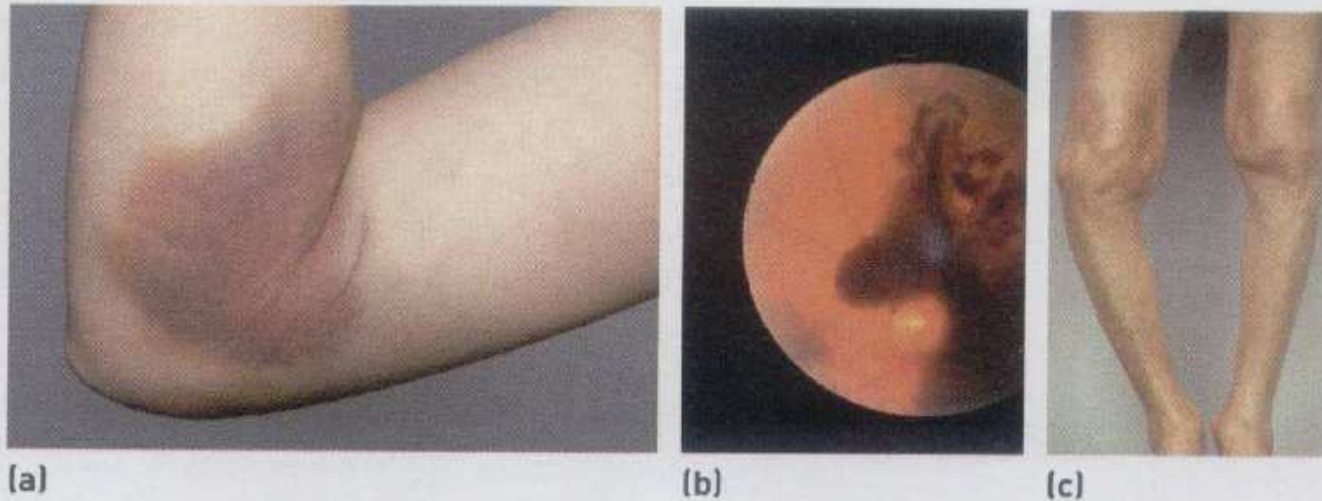


Figura 4.2 Effetti dell'emofilia.

(a) Sanguinamento intorno al gomito. **(b)** Emorragia retinica. **(c)** Sanguinamenti ripetuti nelle articolazioni producono artrite grave. (Fotografie (a) e (c) gentilmente fornite dal Medical Illustration Department, Manchester Royal Infirmary e (b) dal Dottor Andrew Will, Royal Manchester Children's Hospital.)



All Databases PubMed Nucleotide

Search OMIM for

Display Detailed Show 20 Send to

[+306700](#)

HEMOPHILIA A

Alternative titles; symbols

HEMOPHILIA, CLASSIC; HEMA
COAGULATION FACTOR VIII, INCLUDED; F8,
COAGULATION FACTOR VIIC, PROCOAGUL

Gene map locus [Xq28](#)

[#306900](#)

HEMOPHILIA B; HEMB

Alternative titles; symbols

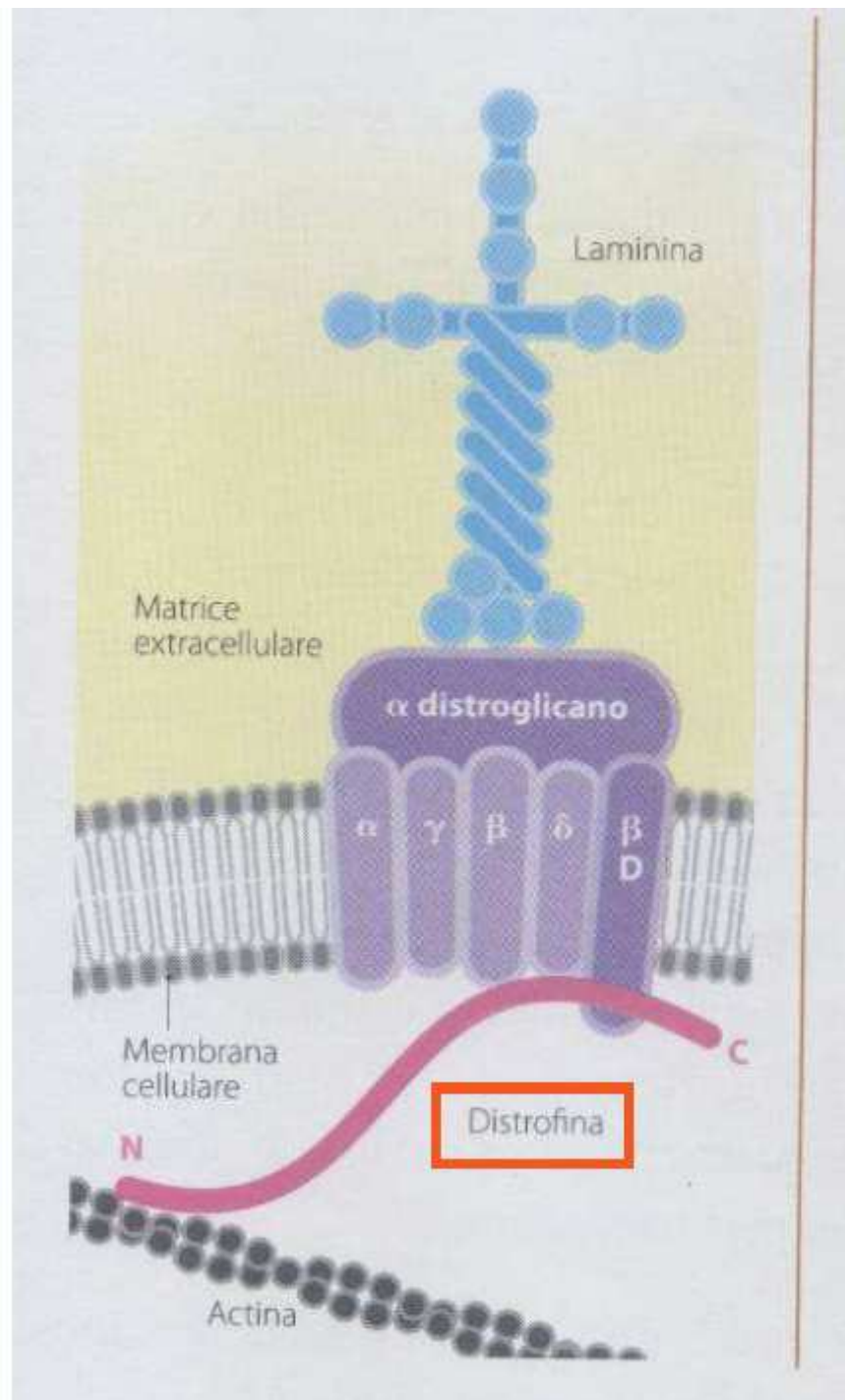
CHRISTMAS DISEASE
FACTOR IX DEFICIENCY
F9 DEFICIENCY
PLASMA THROMBOPLASTIN COMPONENT DEFICIENCY
HEMOPHILIA B(M), INCLUDED
HEMOPHILIA B LEYDEN, INCLUDED

Gene map locus [Xq27.1-q27.2](#)

DISTROFIA MUSCOLARE di DUCHENNE (DMD)



Read Donnai Genetica clinica, Zanichelli 2007, pg.4

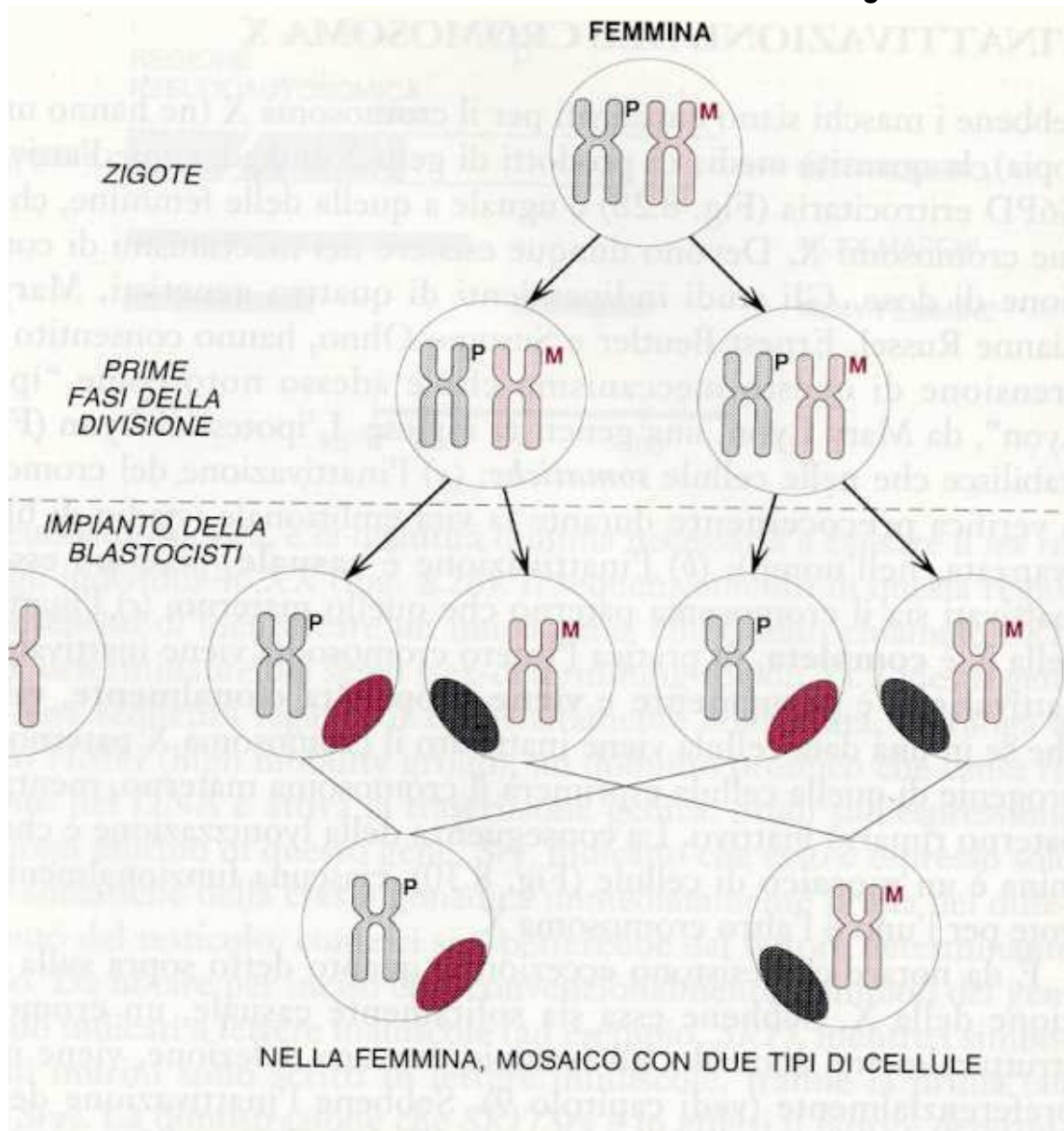


LA DISTROFINA

ancora il citoscheletro
delle cellule
muscolari alla matrice
extracellulare
mediante il
complesso distrofina-
glicoproteine

Read Donnai Genetica clinica,
Zanichelli 2007, pg.152

Inattivazione dell'X - Lyonizzazione



Inattivazione: precoce (3-7 gg da fertilizzazione, 16-54 cellule), casuale, permanente, reversibile nei gameti, non comprende regione pseudoautosomica, mantenuta da espressione XIST e metilazione C. Conseguenze: compenso di dose (tranne alcuni geni), espressione variabile in femmine eterozigoti, mosaicismo.

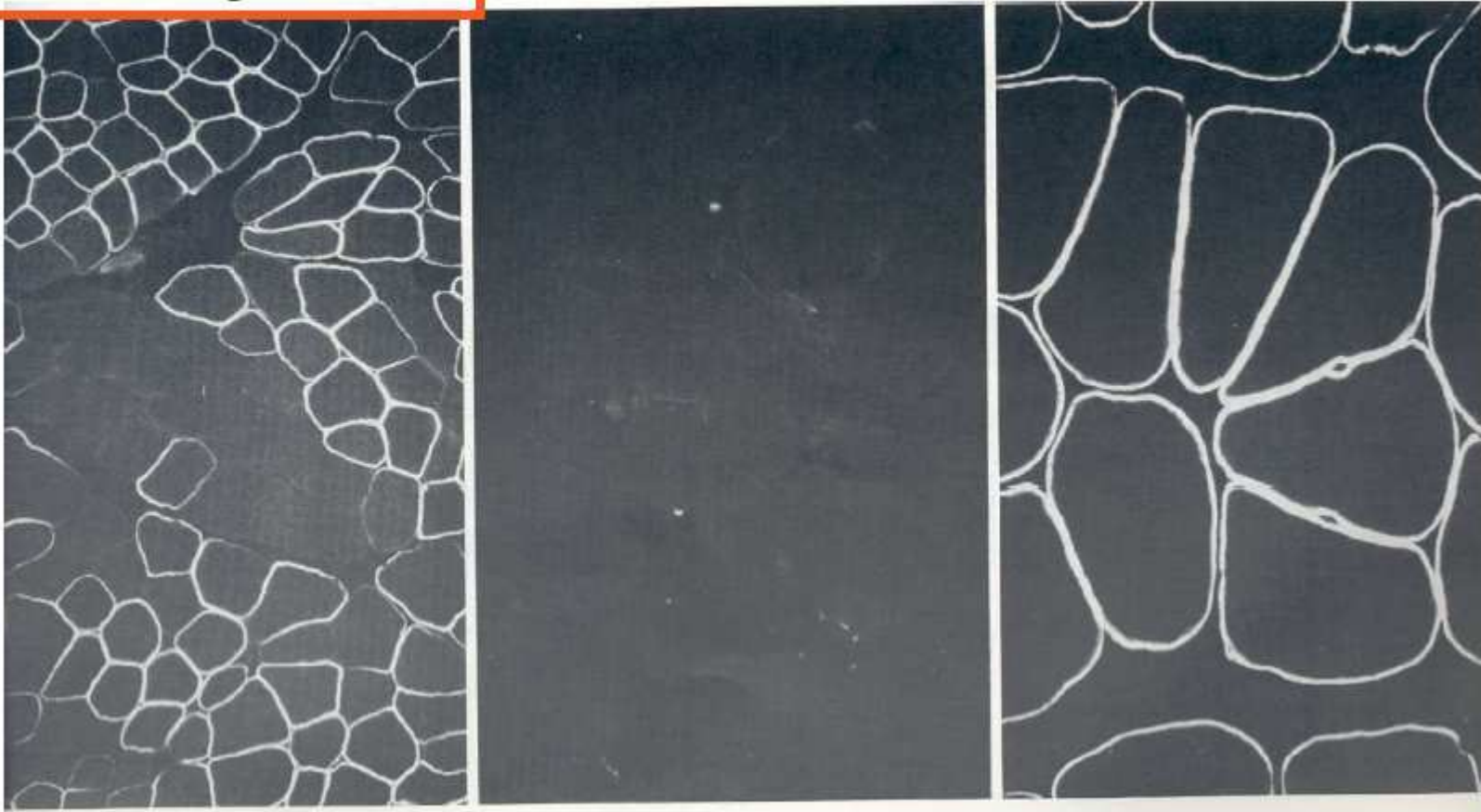
Gelehrter Collins
Ginsburg, Genetica Medica,
Masson 1999

Immunocolorazione della **distrofina in DMD**

Femmina portatrice

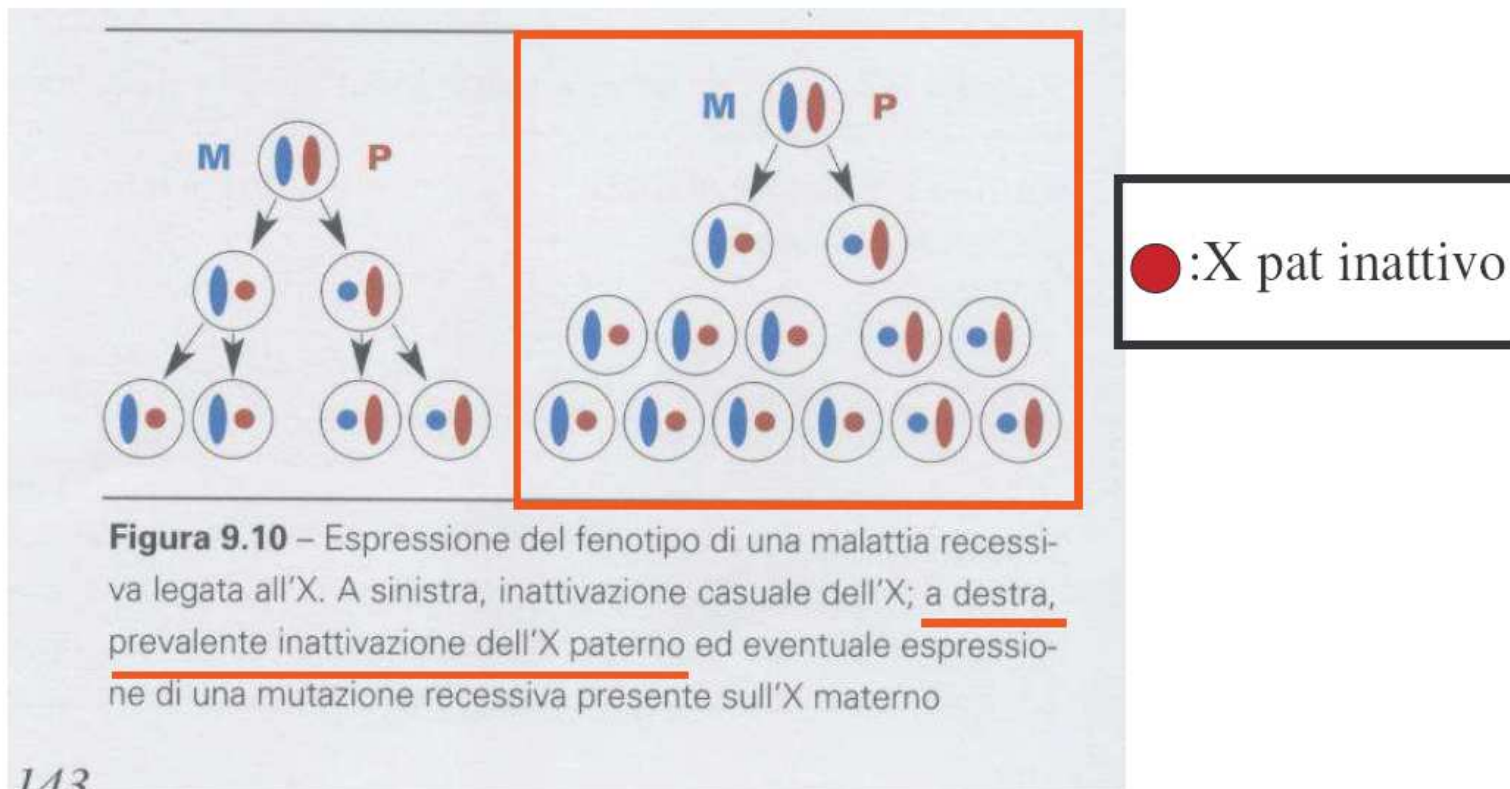
Maschio affetto

Femmina non affetta



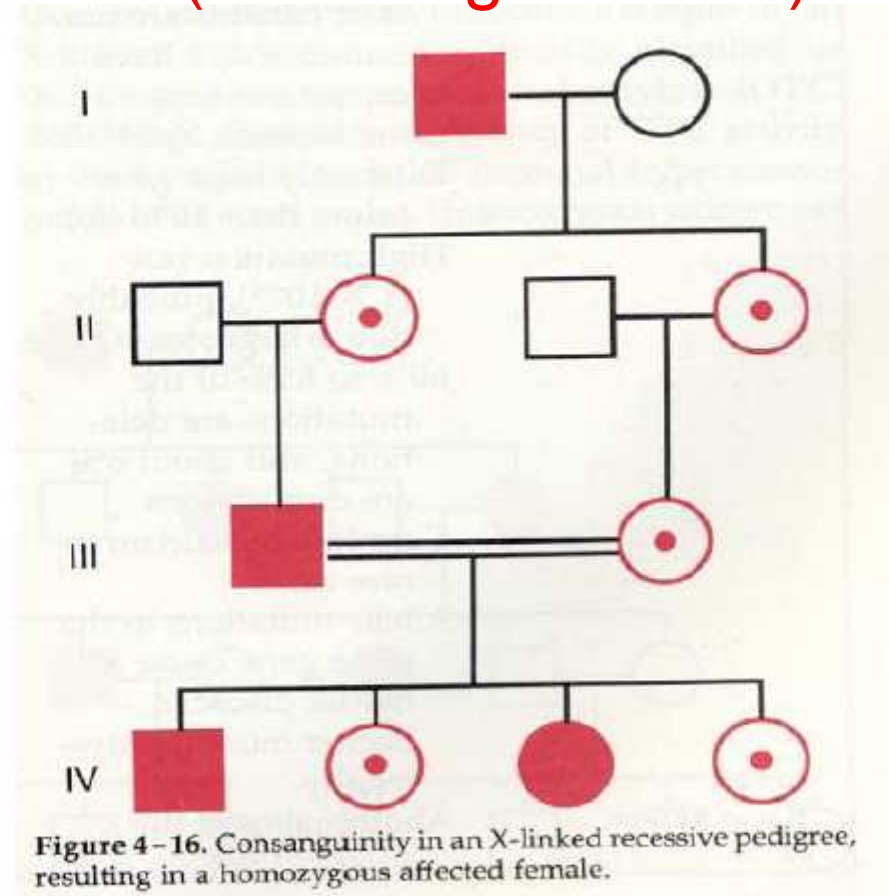
Thompson & Thompson, Genetics in Medicine, Saunders 1991

INATTIVAZIONE SBILANCIATA DELL' X



Dallapiccola e Novelli, Genetica Medica Essenziale, Il Minotauro 2006

Famiglia con femmina affetta da malattia XR (Consanguineità !!)



Apparente trasmissione da maschio a maschio

Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Saunders 1991

Hereditas 42:1-6, 1956

THE CHROMOSOME NUMBER OF MAN

By *JOE HIN TJIO* and *ALBERT LEVAN*

ESTACION EXPERIMENTAL DE AULA DEI, ZARAGOZA, SPAIN, AND CANCER CHROMOSOME
LABORATORY, INSTITUTE OF GENETICS, LUND, SWEDEN

WHILE staying last summer at the Sloan-Kettering Institute, New York, one of us tried out some modifications of Hsu's technique (1952) on various human tissue cultures carried in serial *in vitro* cultivation at that institute. The results were promising inasmuch as some fairly satisfactory chromosome analyses were obtained in cultures both of tissues of normal origin and of tumours (LEVAN, 1956).

Later on both authors, working in cooperation at Lund, have tried still further to improve the technique. We had access to tissue cultures of human embryonic lung fibroblasts, grown in bovine amniotic fluid; these were very kindly supplied to us by Dr. RUNE GRUBB of the Virus Laboratory, Institute of Bacteriology, Lund. All cultures were primary explants taken from human embryos obtained after legal abortions. The

Preparazione di un cariotipo



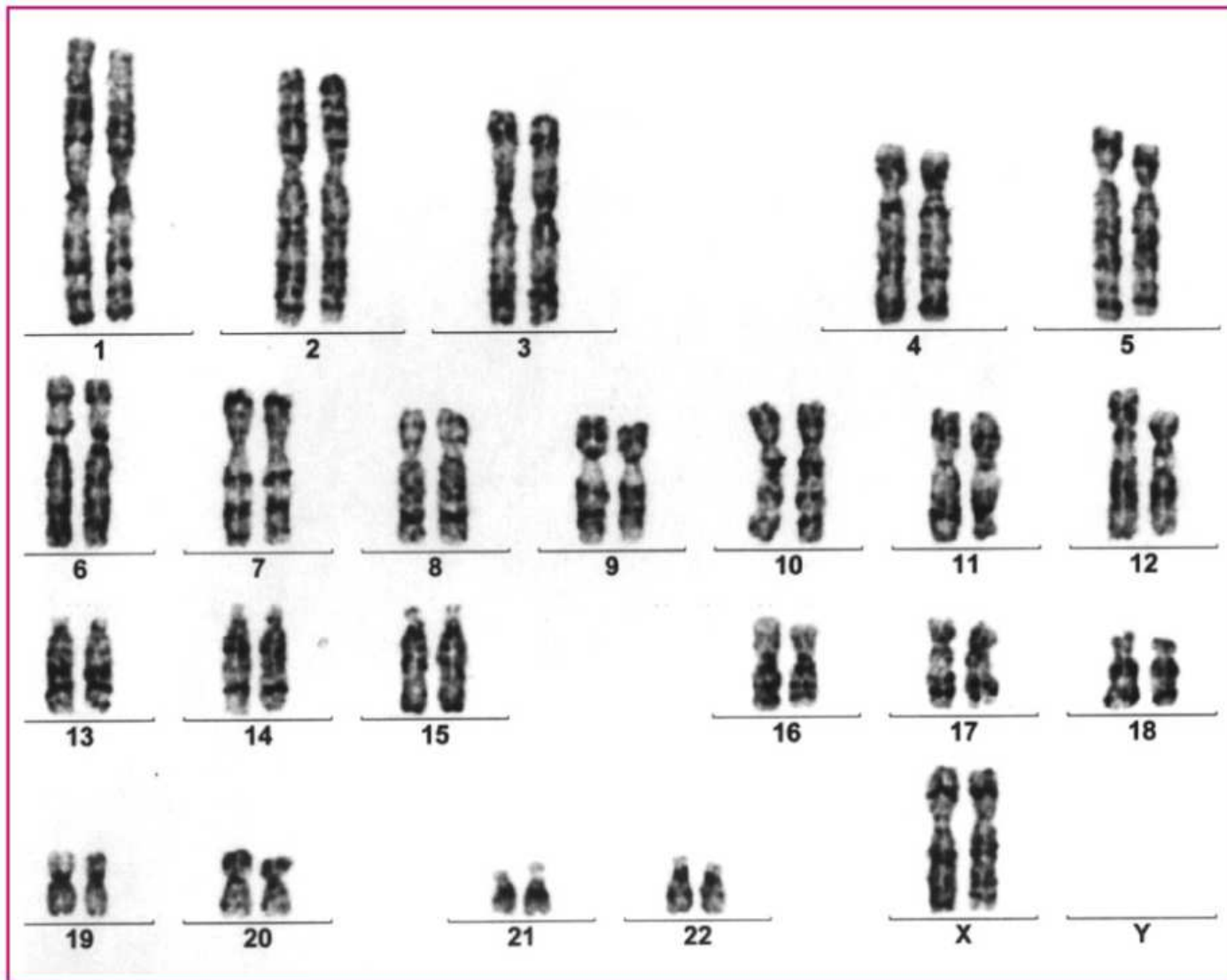
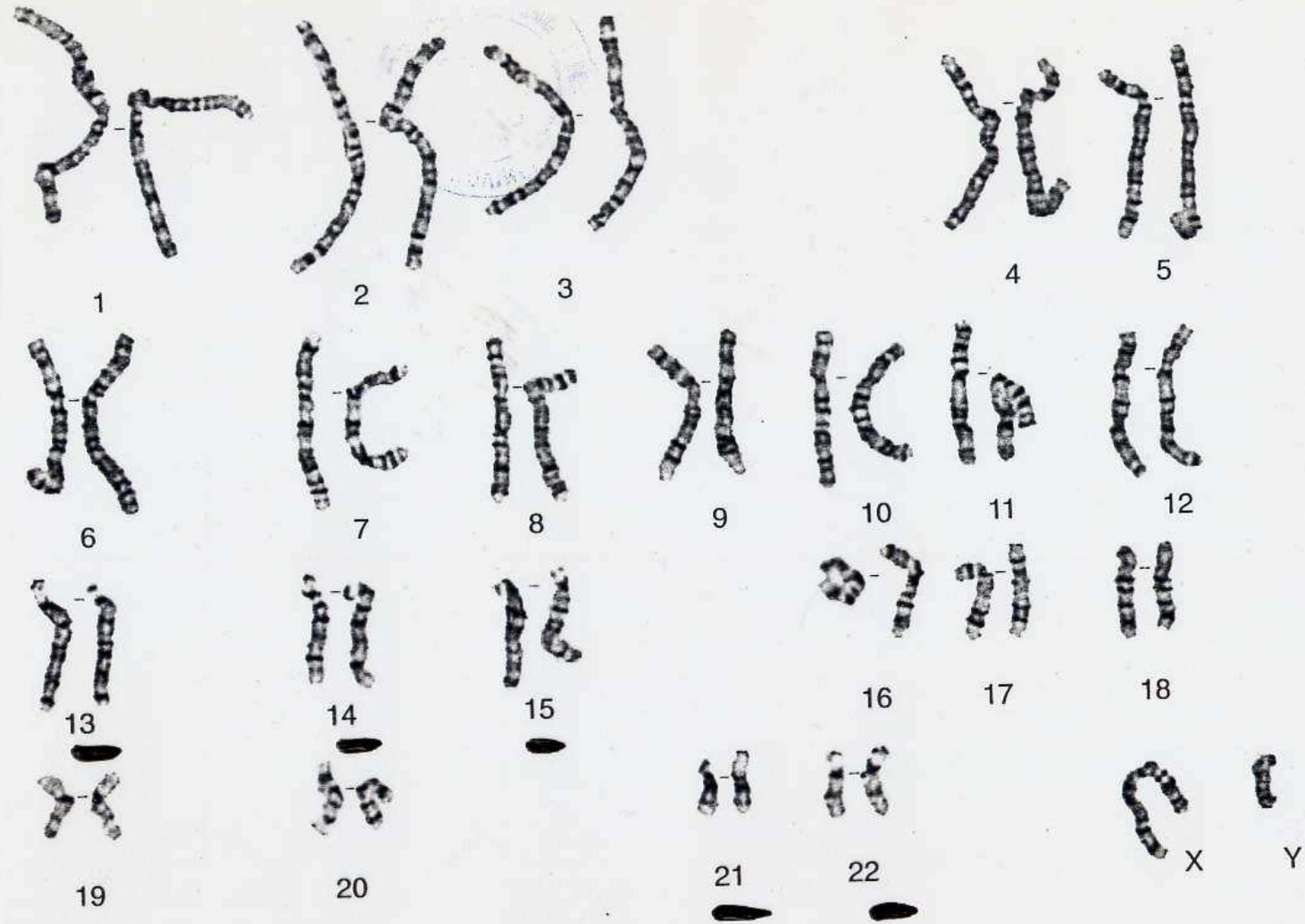


Figura 4.3 Cromosomi umani in bandeggio G, alla risoluzione di 550 bande.

NORMAL MALE

46,XY



NB Cromosomi acrocentrici

13

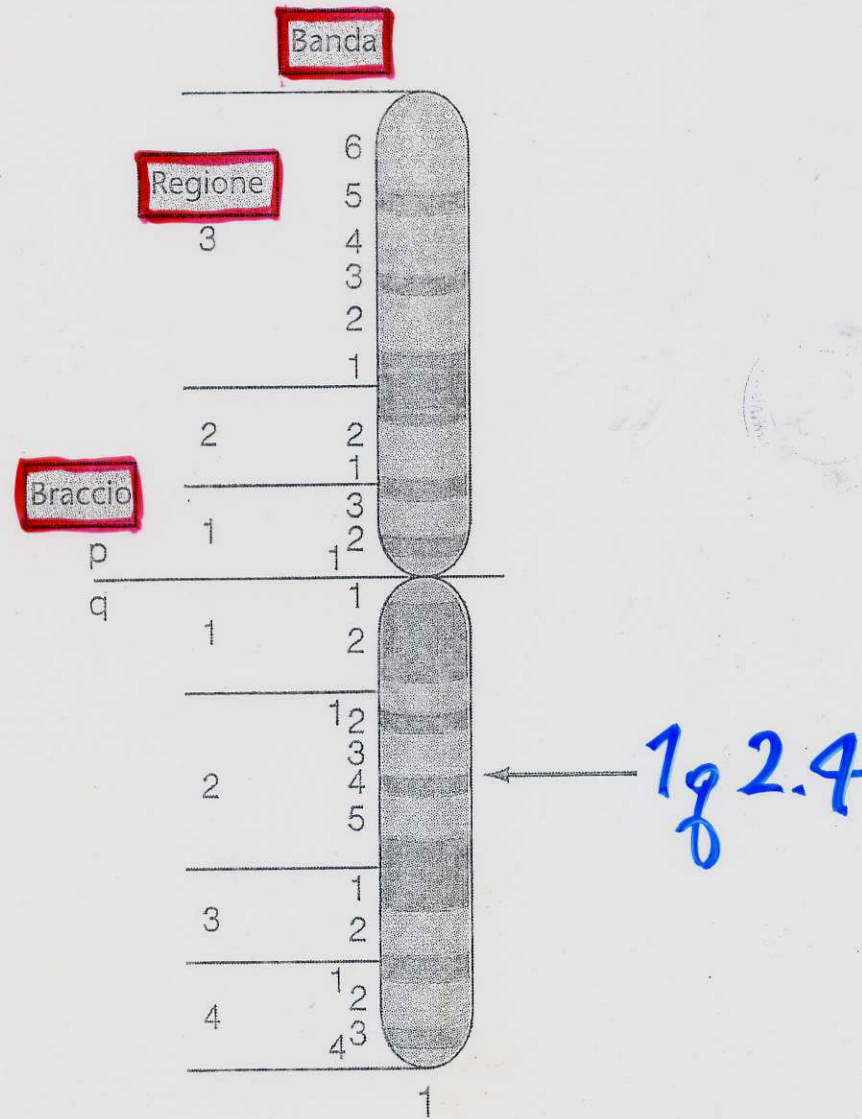
14

15

21

22

Bande Cromosomiche



ANOMALIE CROMOSOMICHE

Cause importanti di:

- abortività (spontanea)
- malformazioni congenite
 - ritardo mentale

-Frequenza alla nascita:
circa 1/150-200

NB: $1/200 = 0.5\% = 0.005 = 5/1000$

Tabella 13.1 Anomalie cromosomiche

Di numero

Triploidia	per esempio 69,XXX
Trisomia	per esempio 47,XY,+21
Monosomia	per esempio 45,X
Mosaicismo	per esempio 46,XX/47,XX,+21

Di struttura

Delezione	per esempio del(4)(p16.3)
Inversione	paracentrica pericentrica
Duplicazione	
Inserzione	
Ring	
Marcatore (mar)	
Traslocazione reciproca bilanciata	per esempio t(9;22)(q34; q11)
Traslocazione robertsoniana (fusione centrica)	per esempio t(13;14)(q10;q10)
Anomala separazione del centromero (isocromosoma)	per esempio i(12p)

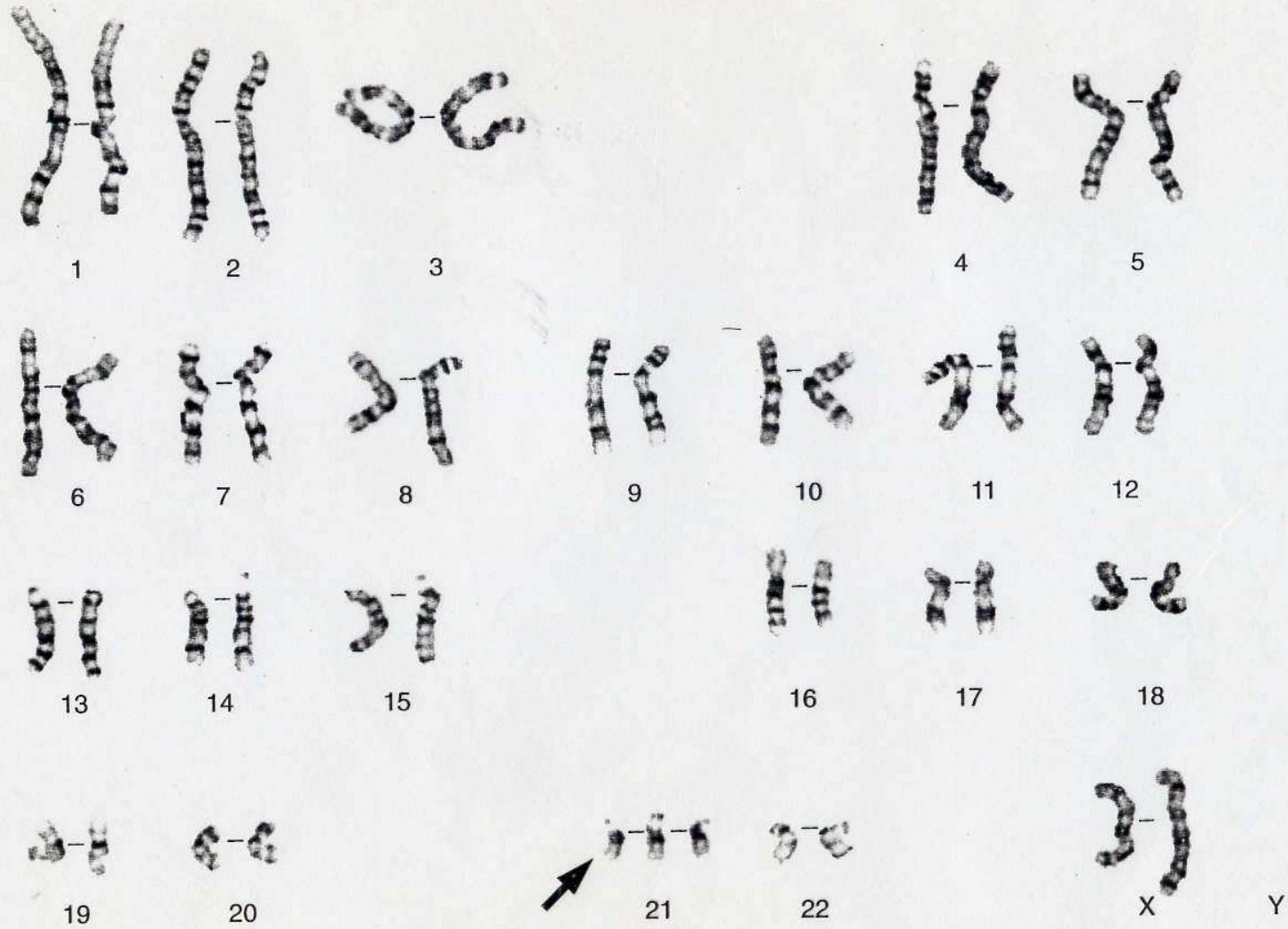
**Disomie uniparentali
(anomalie cromosomiche funzionali)**

Possono causare la comparsa di fenotipi recessivi

Difetto di regolazione dell'imprinting

TRISOMY 21 KARYOTYPE - DOWN SYNDROME

47,XX,+21



S. DOWN - RISCHIO IN BASE
ALL'ETÀ MATERNA

Età	Rischio
20	1:1530
25	1:1350
30	1:900
32	1:680
35	1:385
40	1:110
42	1:65
45	1:28

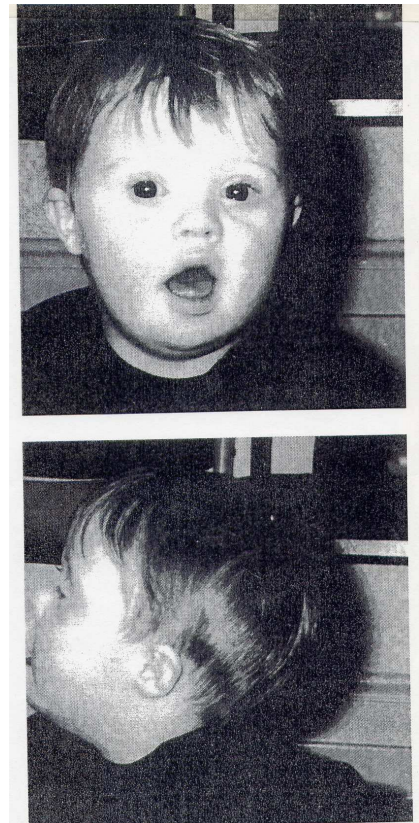
NB - Incidenze SD in donne $\leq 25a$
è bassa ($< 1:1000$)

- Rischio non aumenta fino a $\sim 30a$
- Rischio di $\sim 1\%$ a $40a$
- Incidenze globale SD $\sim \underline{1:650}$



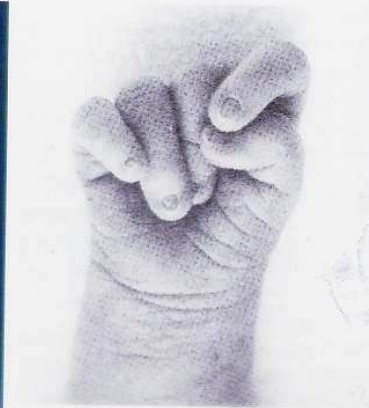
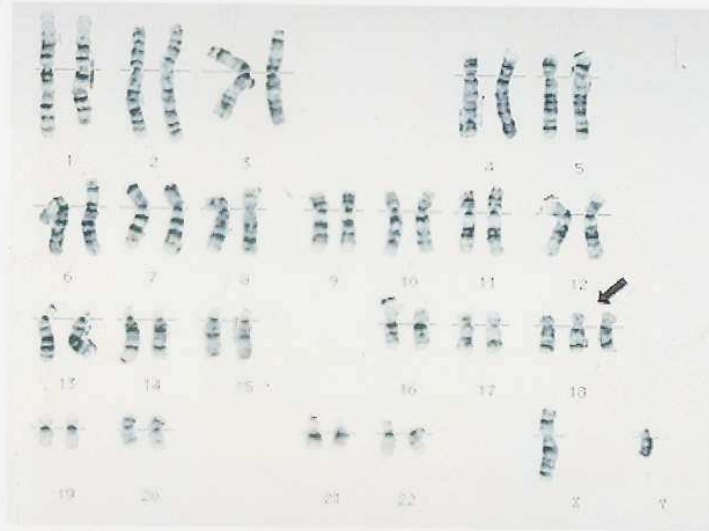
Figura 13.3 Fenotipo della sindrome di Down. (Da Jorde LB et al. *Medical Genetics*, 2nd ed. Mosby, St. Louis, 1997.)

Neri G, Genuardi M. *Genetica umana e medica*. Elsevier Masson, Milano, 2007





S.di Edwards 47,XY,+18



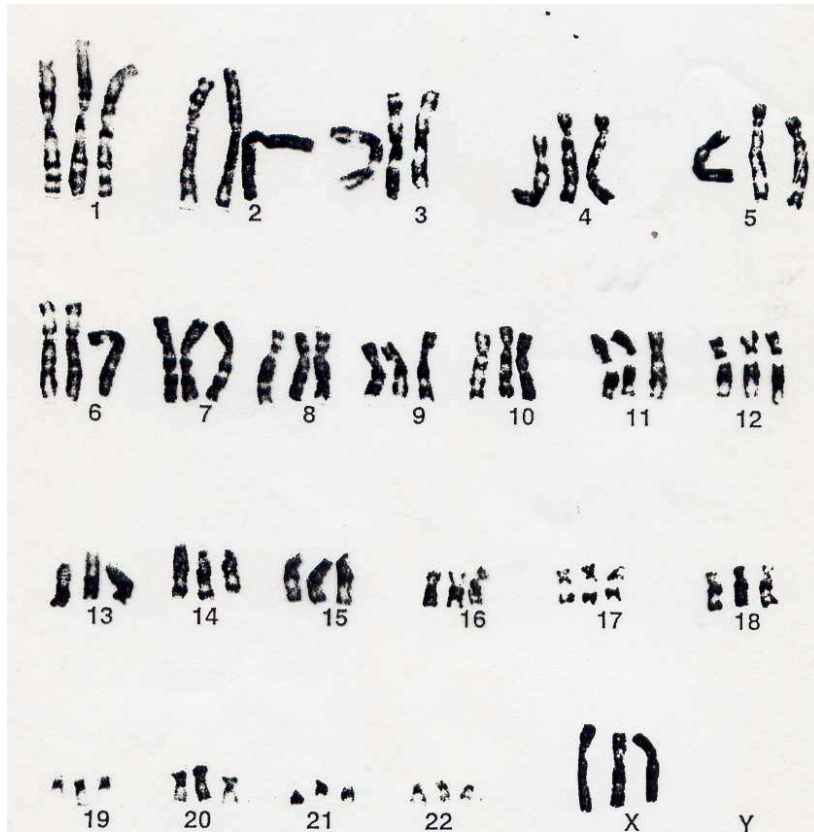


Fig. 3.22
Karyotype from products of conception of a spontaneous miscarriage showing triploidy.

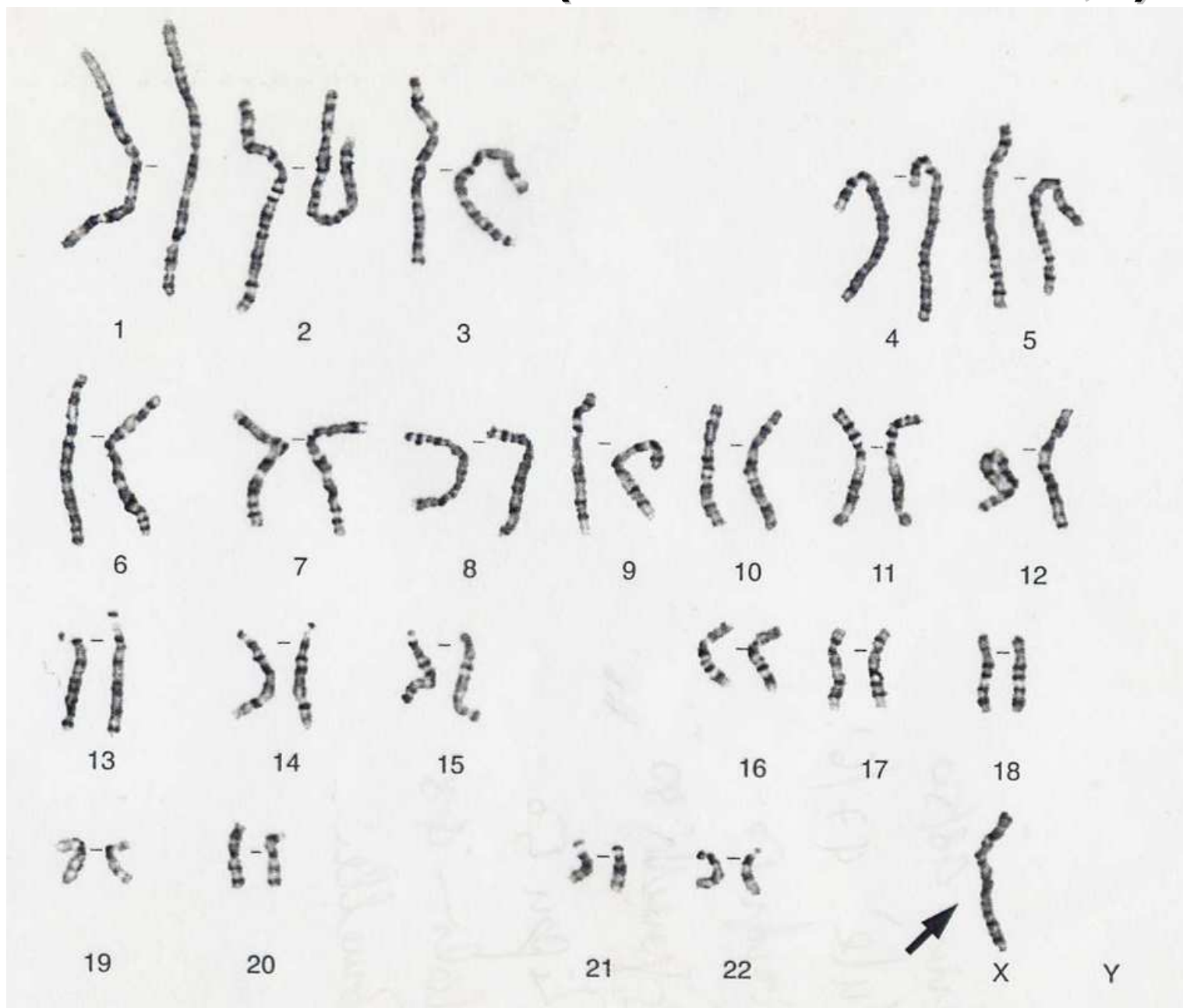
SINDROME DA TRIPLOIDIA

Grossa placenta con degenerazione molare, grave deficit di accrescimento prenatale, sindattilia tra III e IV dito delle mani, anomalie dei genitali, malformazioni viscerali.

CRITERI DIAGNOSTICI

La triploidia è la presenza di un completo assetto cromosomico in sovrannumero, cioè in un numero modale di 69 cromosomi. La maggior parte delle triploidie viene identificata negli aborti spontanei del I trimestre e, più raramente, nei prematuri, nei nati morti o nei neonati a termine. Molte triploidie abortite si pre-

Sindrome di Turner (Monosomia X 45,X)



Anomalie di numero dei
Cromosomi sessuali

S. di Turner (45,X)

Disgenesie gonadica, sterilità

Bassa statura

Pterigio del collo

Torace a corazza

↑ distanza interareolare

Mani e piedi piccoli

Malformazioni cardiache
(Coartazione aortica)

- 1/5000

- >90% feti 45,X sono abortiti
95%

SINDROME DI TURNER

(Monosomia del cromosoma X,
45,X)

Nel neonato: cute della nuca ridondante,
linfedema delle estremità, unghie
iperconvesse, torace "a scudo".

Nell'adulto: bassa statura, amenorrea
primaria, facies caratteristica, caratteri
sessuali secondari poco sviluppati.

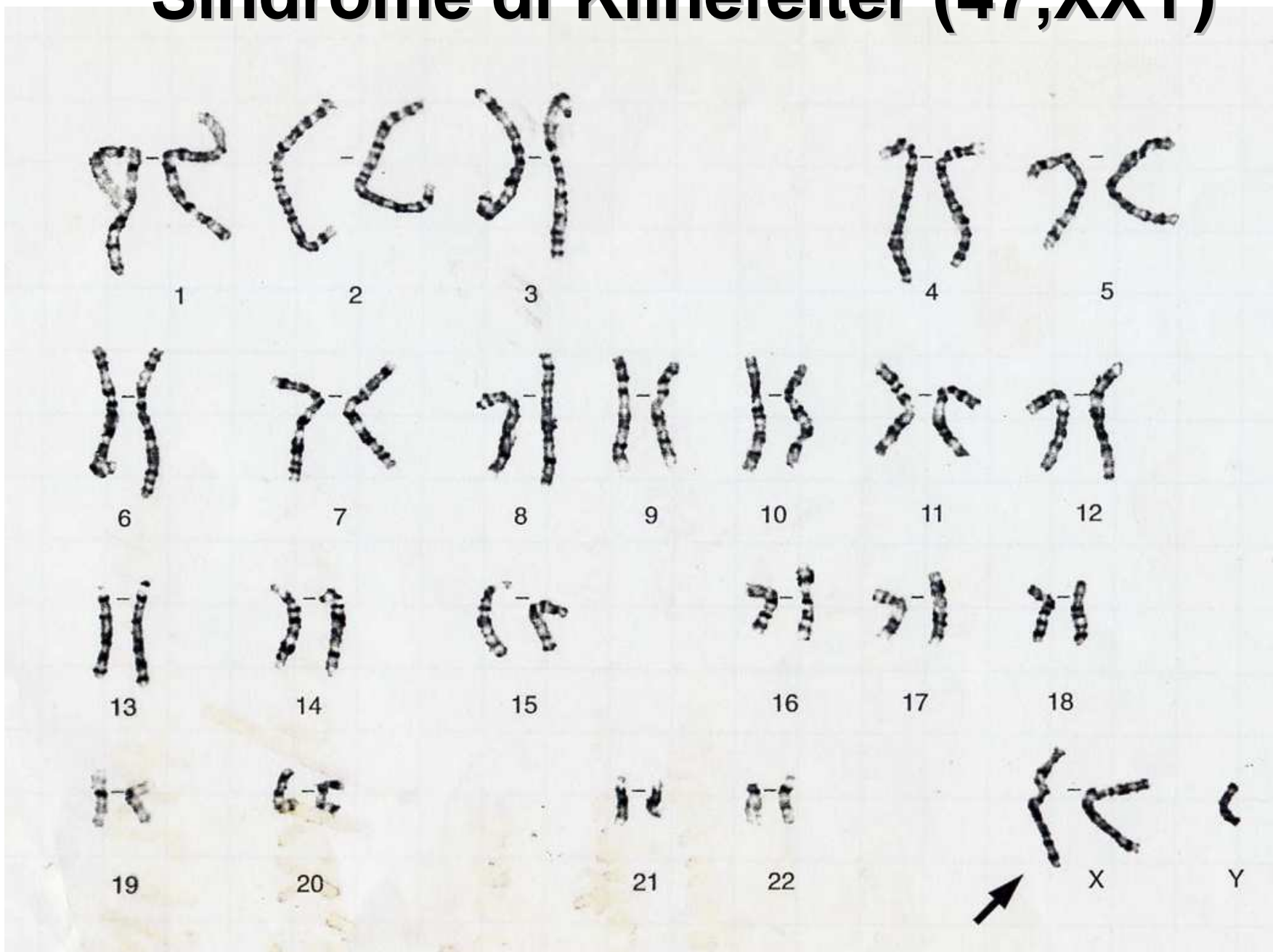
CRITERI DIAGNOSTICI

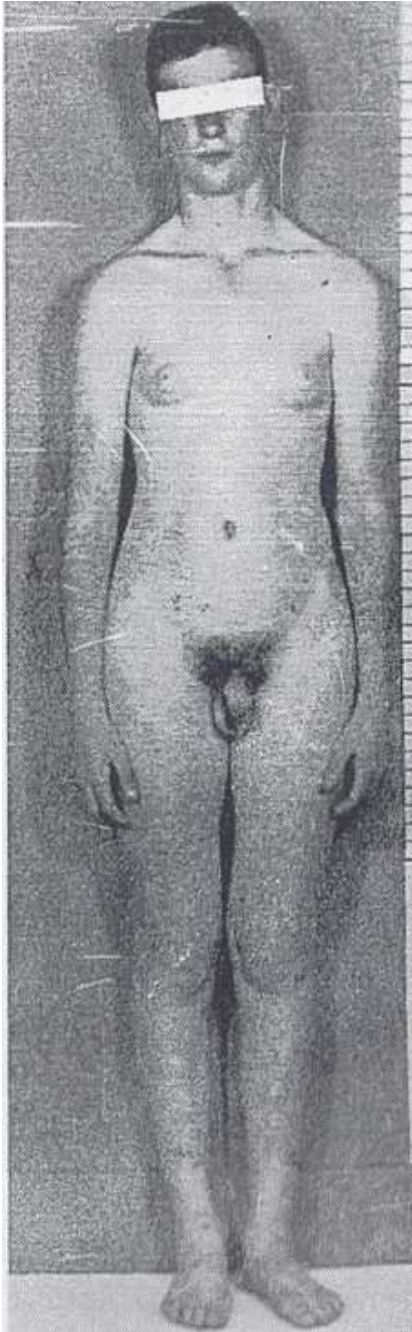
La sindrome è riconoscibile sia nel periodo neonatale che nelle fasi successive.

Le principali caratteristiche alla nascita comprendono:

- basso peso e ridotta lunghezza in circa metà delle pazienti;
- cute ridondante sulla nuca, dove ricade in grosse pliche; in seguito si organizza e forma una plica tesa tra la mastoide e la regione acromiale (pterigio);
- linfedemi sul dorso delle mani e dei piedi, che regrediscono nel secondo anno;
- unghie iperconvesse e ipoplasiche.

Sindrome di Klinefelter (47,XXY)





SINDROME DI KLINFELTER

(47,XXY) **1/1000!!**

Ipoplasia testicolare, azospermia, ginecomastia, habitus ginoide.

CRITERI DIAGNOSTICI

In genere, la diagnosi non viene effettuata prima della pubertà, quando diventa evidente l'ipoplasia testicolare. Molti casi sono identificati ancora più tardi in occasione di accertamenti per chiarire l'origine di una sterilità di coppia. Dopo la pubertà, che è ritardata in circa 40% dei casi, possono essere riscontrate le seguenti caratteristiche.

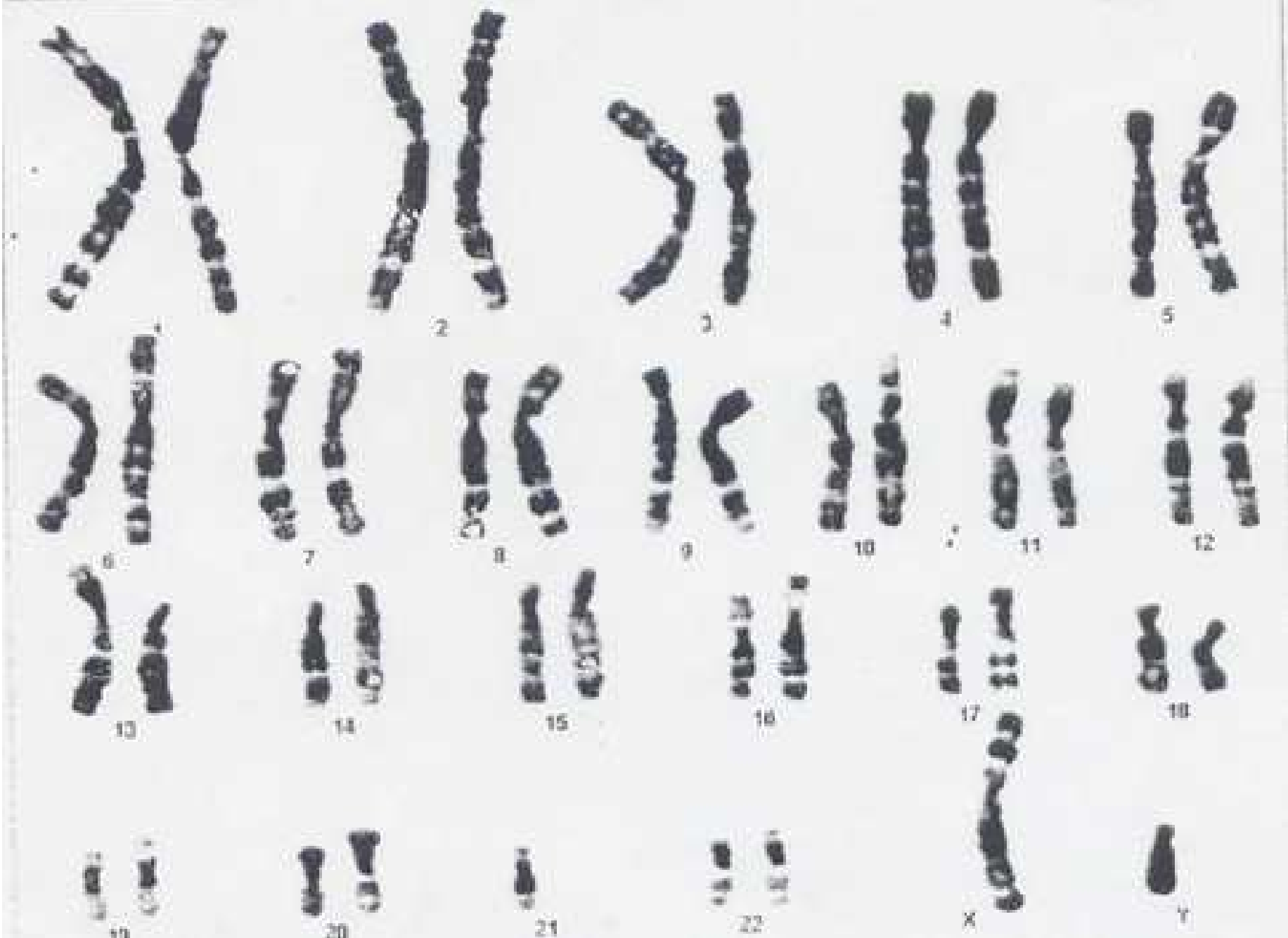
- habitus ginoide, longilineo con arti inferiori sproporzionalmente lunghi, statura tendenzialmente superiore alla media;
- sviluppo mentale normale nella maggior parte dei pazienti;
- azospermia, costante nella forma classica (XXY);
- caratteri sessuali secondari poco sviluppati: ridotta crescita della barba, peli pubici a distribuzione femminile;
- ipoplasia dei testicoli (nell'adulto 1,8 cm), da scleroalinosi dei tubuli seminiferi e iperplasia delle cellule di Leydig; consistenza ridotta, scarsa sensibilità alla pressione; la frequenza del criptorchidismo sembra aumentata; dimensioni del pene normali in 4/5 dei pazienti; scroto normale per dimensioni e pigmentazione;
- ginecomastia vera, in genere di ridotte dimensioni, inizialmente asimmetrica, senza pigmentazione, in circa 1/3 dei casi;

- livelli gonadotropinici significativamente aumentati dopo la pubertà;
- osteoporosi generalizzata;
- mani relativamente grandi; sui polpastrelli è ridotto il numero delle creste.

ANOMALIE CROMOSOMICHE STRUTTURALI (Riarrangiamenti)

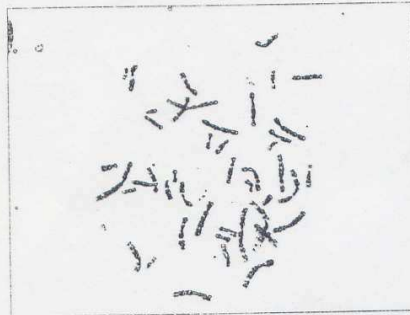
• Bilanciate (senza perdite o guadagno)
- fenotipo normale

• Sbilanciate (con perdite e/o guadagno)
- tutte e fenotipo anormale



OSPEDALE POLICLINICO "GIAMBATTISTA ROSSI"

LABORATORIO DI ANALISI CHIMICO-CLINICHE ED EMATOLOGICHE - Direttore: [redacted]
SERVIZIO AGGREGATO DI PATOLOGIA GENETICA E PRENATALE - Direttore Biologico: [redacted]



Data: 21-8-2003
Paziente: [redacted]
Nato il: 01-01-1964
Campione: sangue periferico
Inviato da: Amb-O.P.
Il: 17-7-2003
N. Metafasi: 18
Bandeggio: G a 400 bande



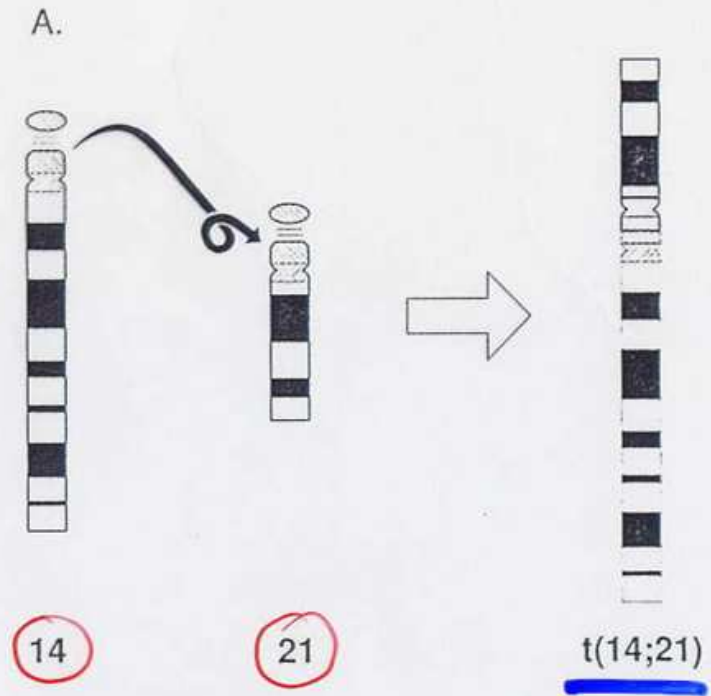
Casa: 03-408 Slide: 1 Cell: 20 Patient: Abid Abderrahim

Cariotipo: 45,XY,der(13;21)(q10;q10)

45,XY,t(13;21)

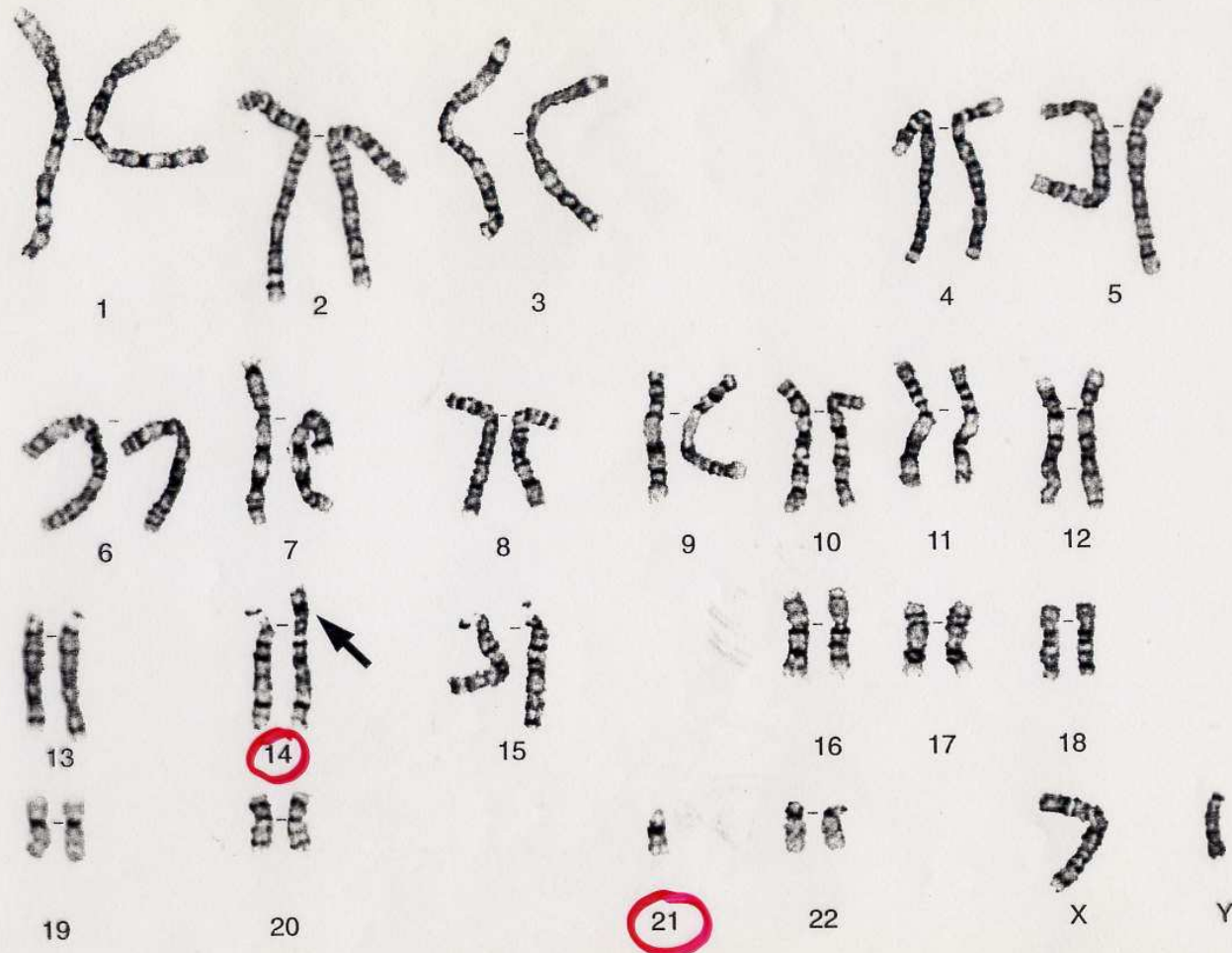
Figure 8.11. Robertsonian translocation or centric fusion involving the long arms of chromosomes 14 and 21. Chromosome 21 material is shown in red in the diagram (A). The translocation chromosome is indicated by the *arrow* on the karyotype (B).

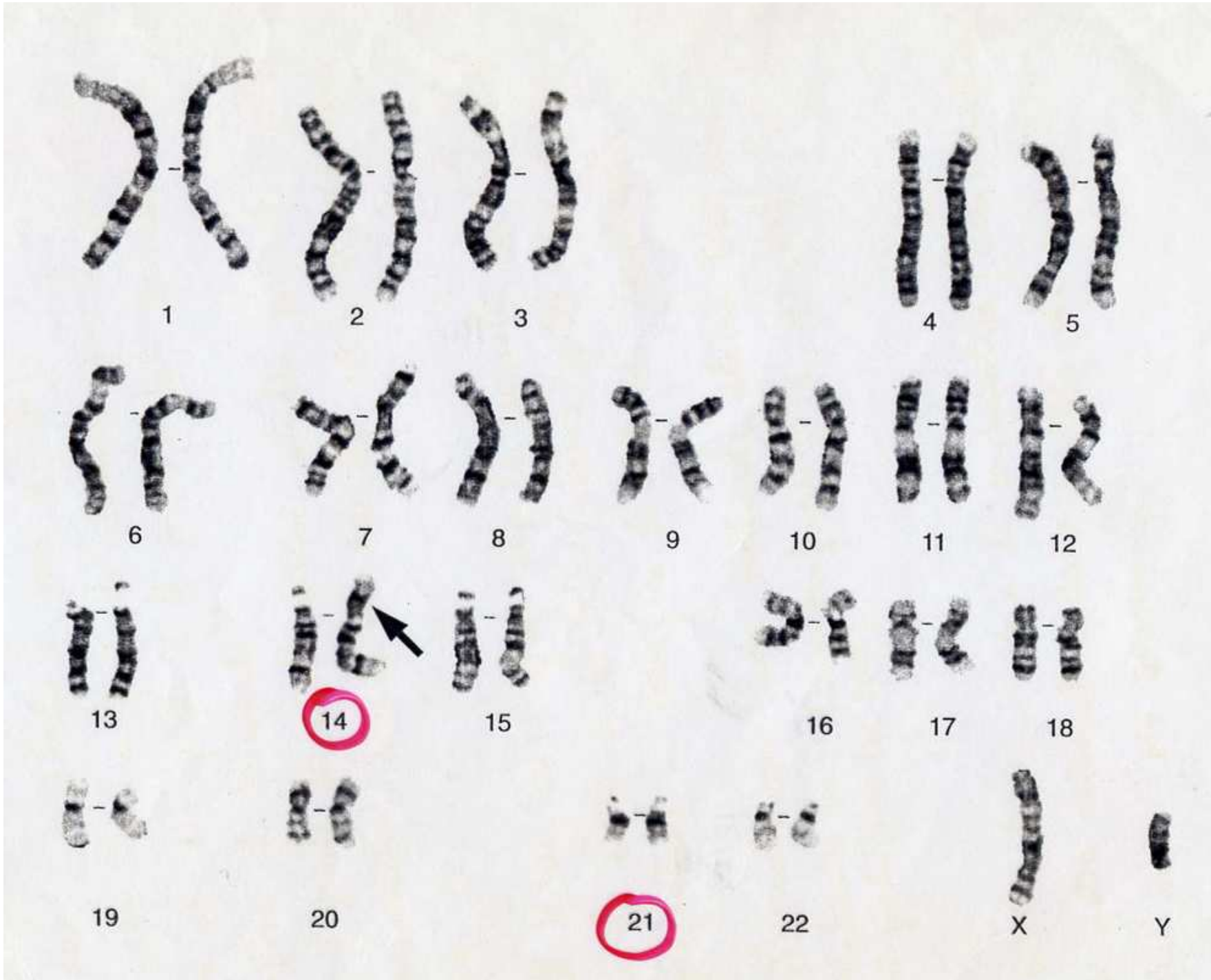
Traslocazioni Robertsoniane



BALANCED 14/21 TRANSLOCATION CARRIER

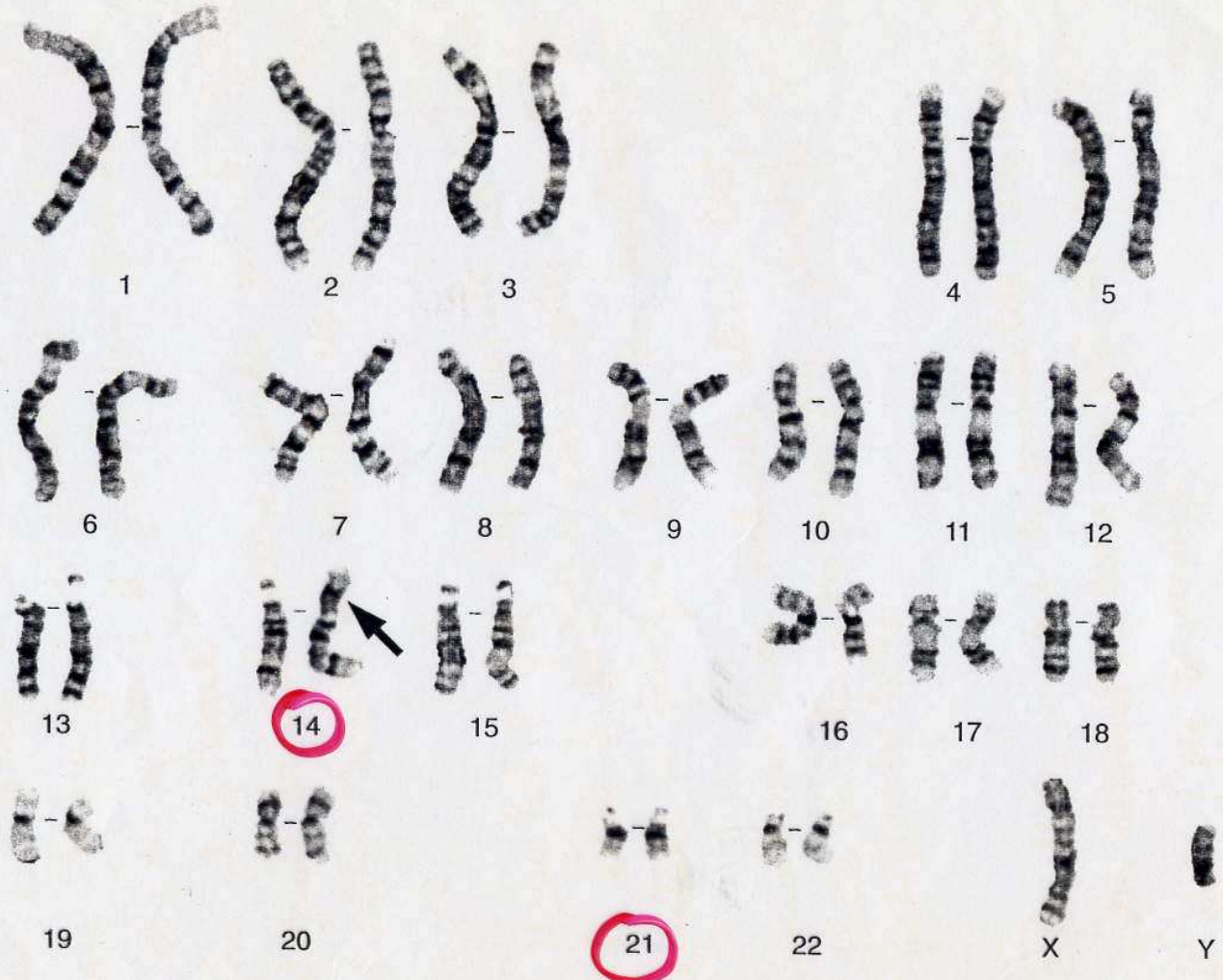
45, XY, t(14;21)





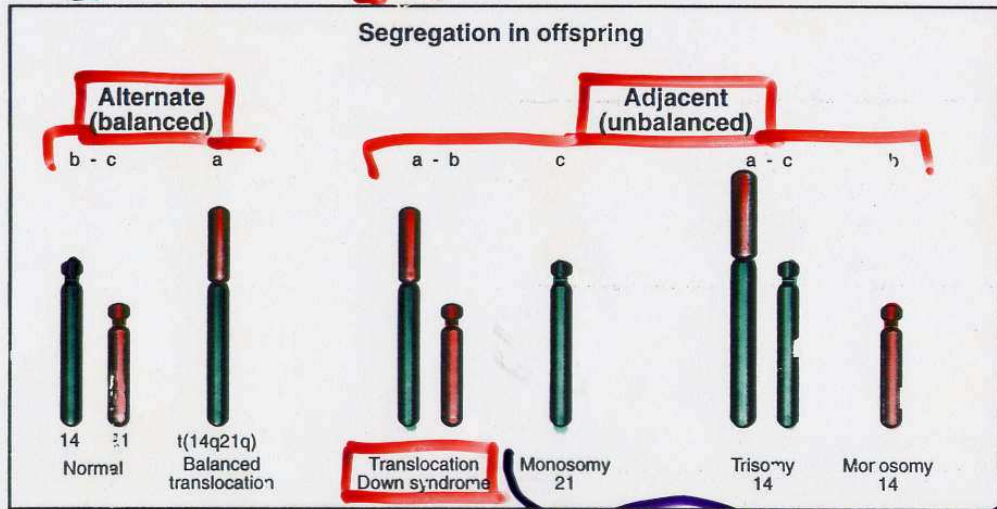
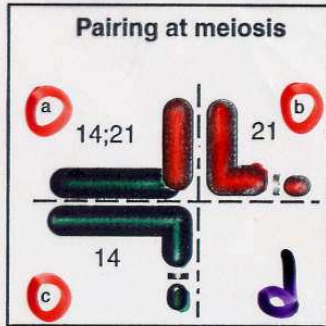
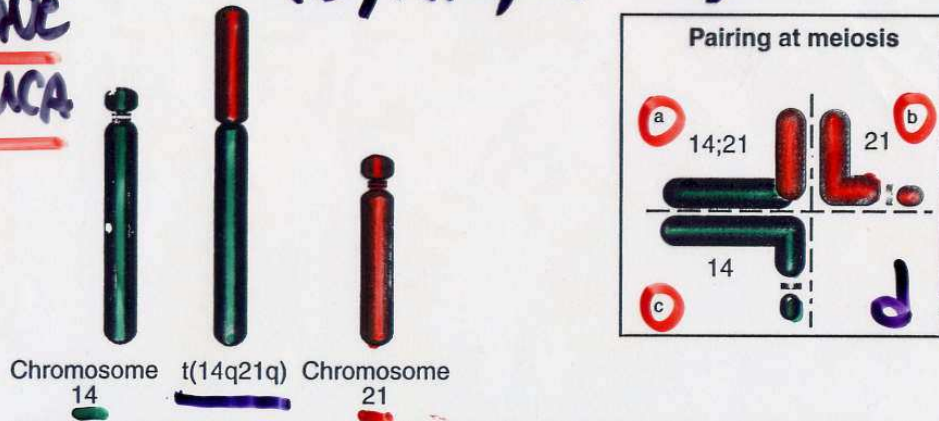
UNBALANCED 14/21 TRANSLOCATION KARYOTYPE - DOWN SYNDROME

46, XY, -14, + t(14;21)



FUSIONE
CENTRICA

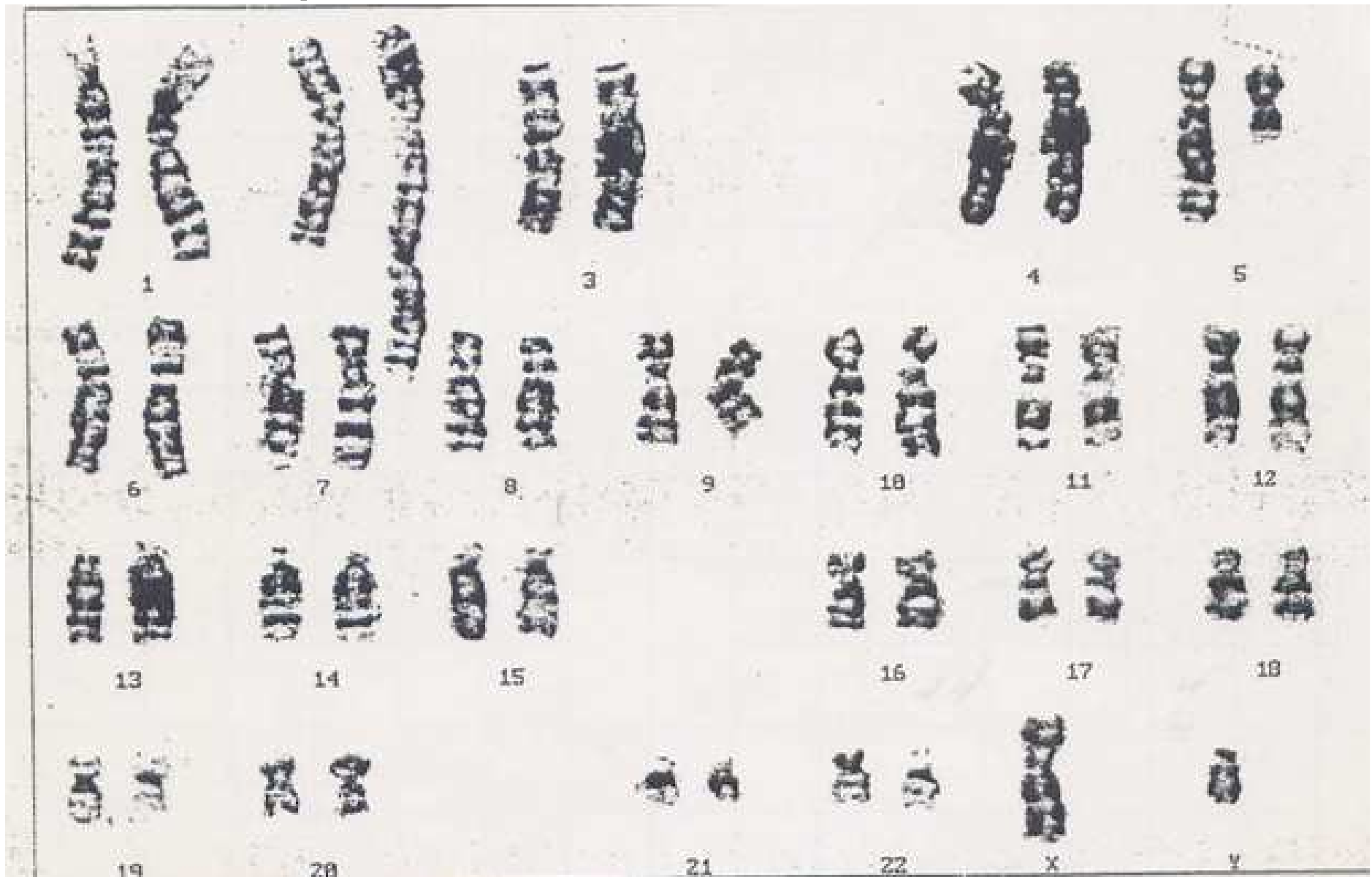
45, XX, t(14:21)



letal

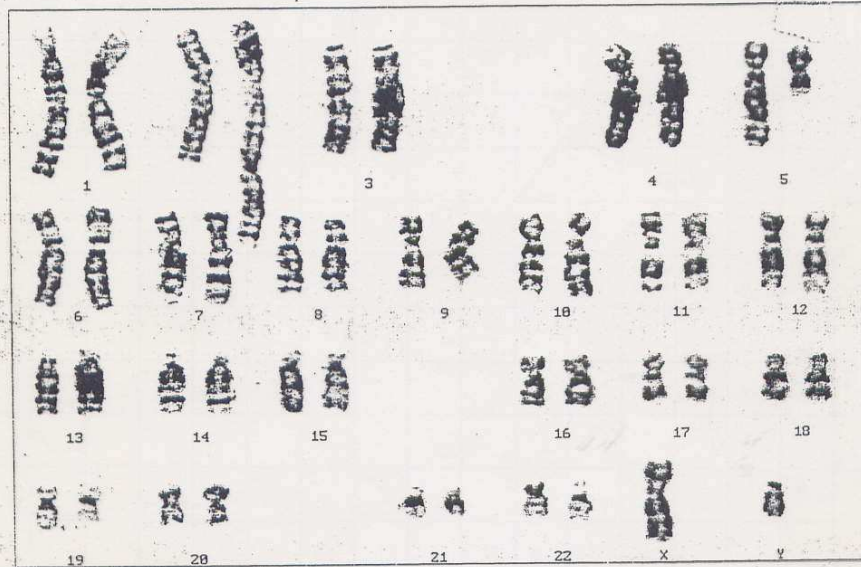
Figure 6-15 ■ The possible segregation patterns for the gametes formed by a carrier of a Robertsonian translocation. Alternate segregation (quadrant A alone or quadrant B with quadrant C) produces either a normal chromosome constitution or a translocation carrier with a normal phenotype. Adjacent segregation (quadrant A with C or quadrant A with B) produces unbalanced gametes and will result in conceptions with trisomy 14, trisomy 21, monosomy 14, or monosomy 21.

Cariotipo fetale da L.A.



Regione Veneto - A.S.L. [REDACTED]

Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche
Sezione di Citogenetica e Biologia Molecolare
Primario [REDACTED]



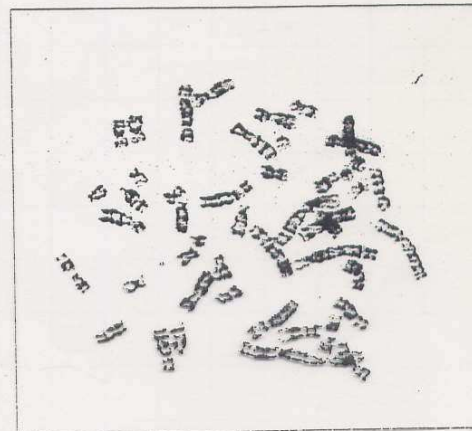
FETO

[REDACTED]
Data : 28/11/2000

D.N. [REDACTED]

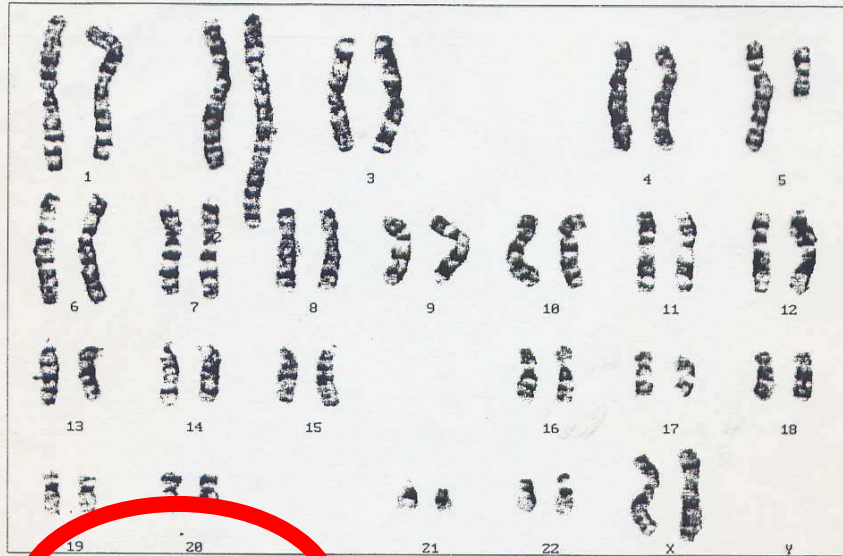
Diagnosi : 46,XY,t(5q3.4;q2.4)

ANALISI ESEGUITA SU
LIQUIDO AMNIOTICO



Regione Veneto - A.S.L. [REDACTED]

Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche
Sezione di Citogenetica e Biologia Molecolare
Primario: [REDACTED]



MADRE

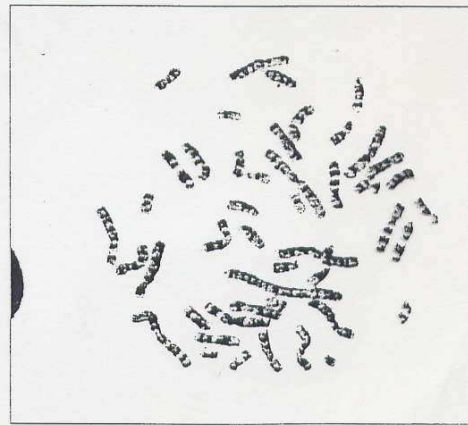
[REDACTED]

Data : [REDACTED]

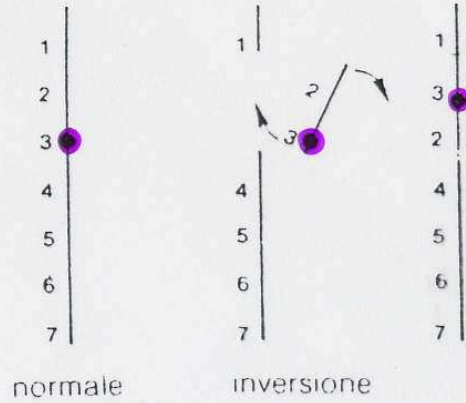
D.N. [REDACTED]

Diagnosi : 46,XX t(5q3.4;2q2.4)

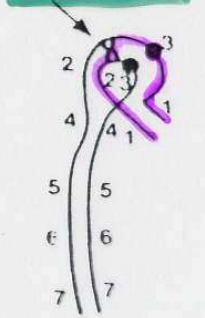
ANALISI ESEGUITA
SU SANGUE PERIFERICO
DELLA SIG.RA [REDACTED]



Inversione pericentrica

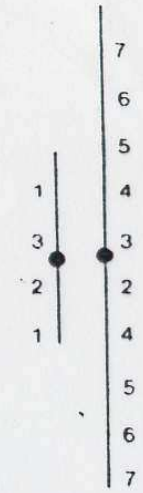


ANSA DA INVERSIONE crossing-over



appaiamento

duplicazione
deficienza

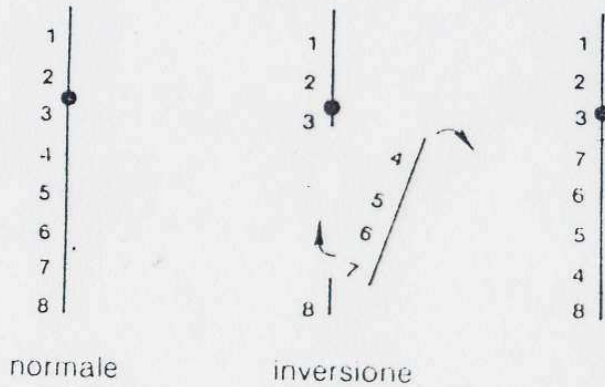


PERI

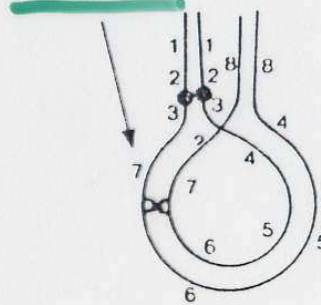
Figura 4.18

Inversione pericentrica:
origine e cromosomi
ricombinanti.

Inversione paracentrica



ANSA DA INVERSIONE crossing-over



appaiamento

acentrico
dicentrico

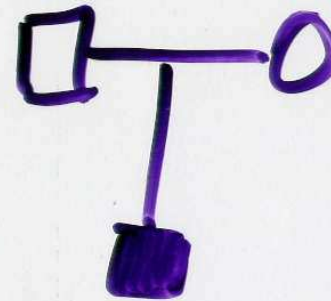
PARA

Figura 4.19

Inversione paracentrica:
origine e cromosomi
ricombinanti.



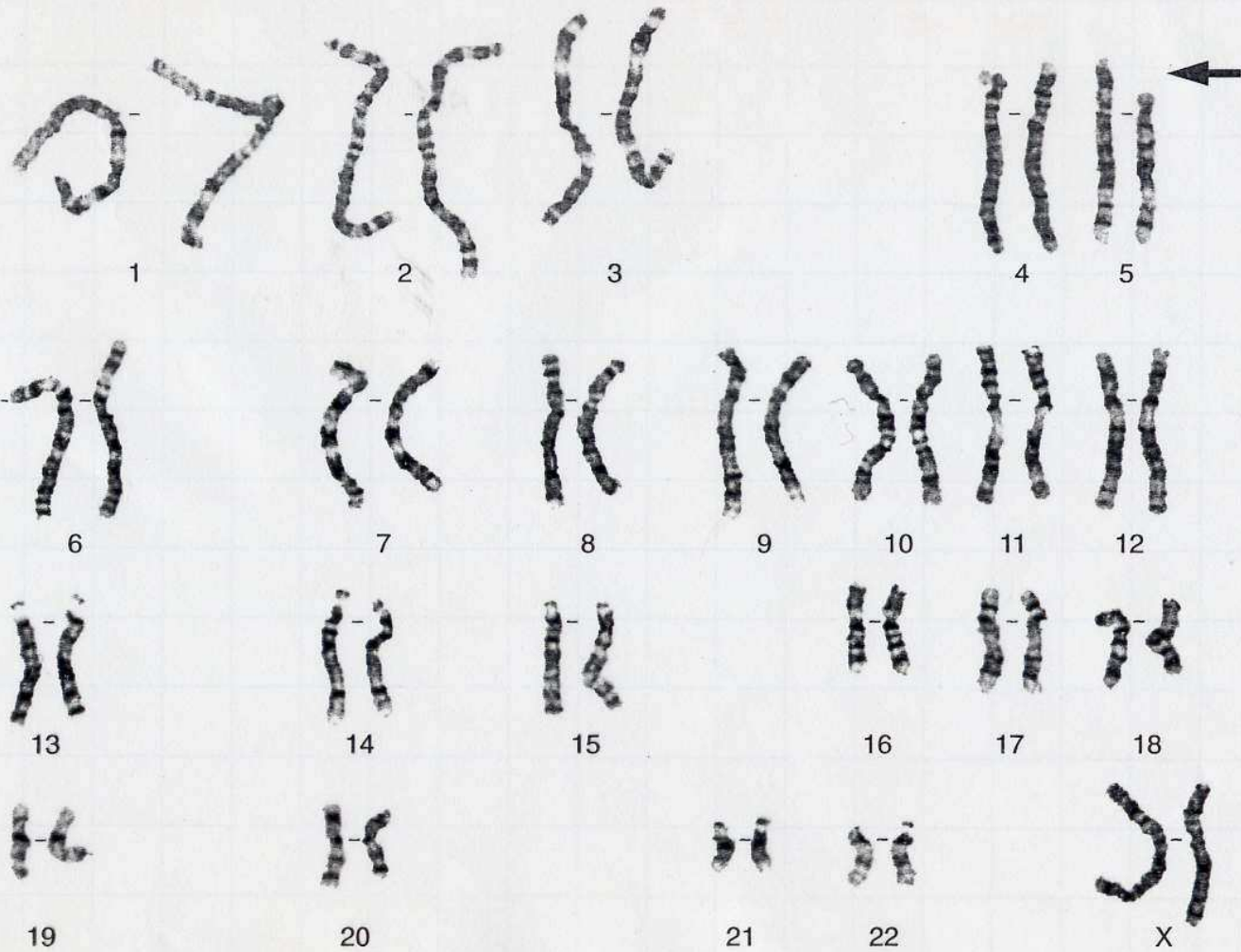
46,XY,inv(3)(p25;q21)



A child with an abnormal karyotype, chromosome 3 duplication q21 → qter, deletion p25 → pter; one parent carried a pericentric inversion of chromosome 3. From Allderdice et al., 1975, by permission. See text for discussion.

CRI-DU-CHAT SYNDROME

46,XX,5p-



SINDROME DEL "CRI DU CHAT"

(Delezione parziale del braccio
corto del cromosoma 5,
monosomia 5p, 5p-)

Nel neonato: pianto come miagolio dei gatti, microcefalia, viso tondo, ipertelorismo, rime palpebrali inclinate in basso, micrognazia.

Nell'adulto: viso assottigliato, ipoplasia mandibolare, incanutimento precoce.

CRITERI DIAGNOSTICI

- Ritardo psicomotorio;
- ipotonia;
- pianto come un miagolio dei gatti, che è costante solo nel neonato, ma non è patognomonico; è dovuto a una incapacità delle corde vocali ad avvicinarsi nella porzione posteriore durante l'espirazione, per ipoplasia del laringe o per laringomalacia;
- microcefalia (circonferenza cranica media 32 cm), con cranio sferico e prominenza della sutura metopica;
- facies "a luna piena" con marcato ipertelorismo, rime palpebrali oblique verso il basso, epicanto, strabismo (spesso divergente), sella nasale ipoplasica e larga, micrognazia;
- solco palmare unico oppure un suo equivalente (2/3 dei casi).



Table 17.11 Indications for chromosome analysis

Multiple congenital abnormalities
Unexplained mental retardation
Sexual ambiguity or abnormality in sexual development
Infertility
Recurrent miscarriage
Unexplained stillbirth
Malignancy and chromosome breakage syndromes