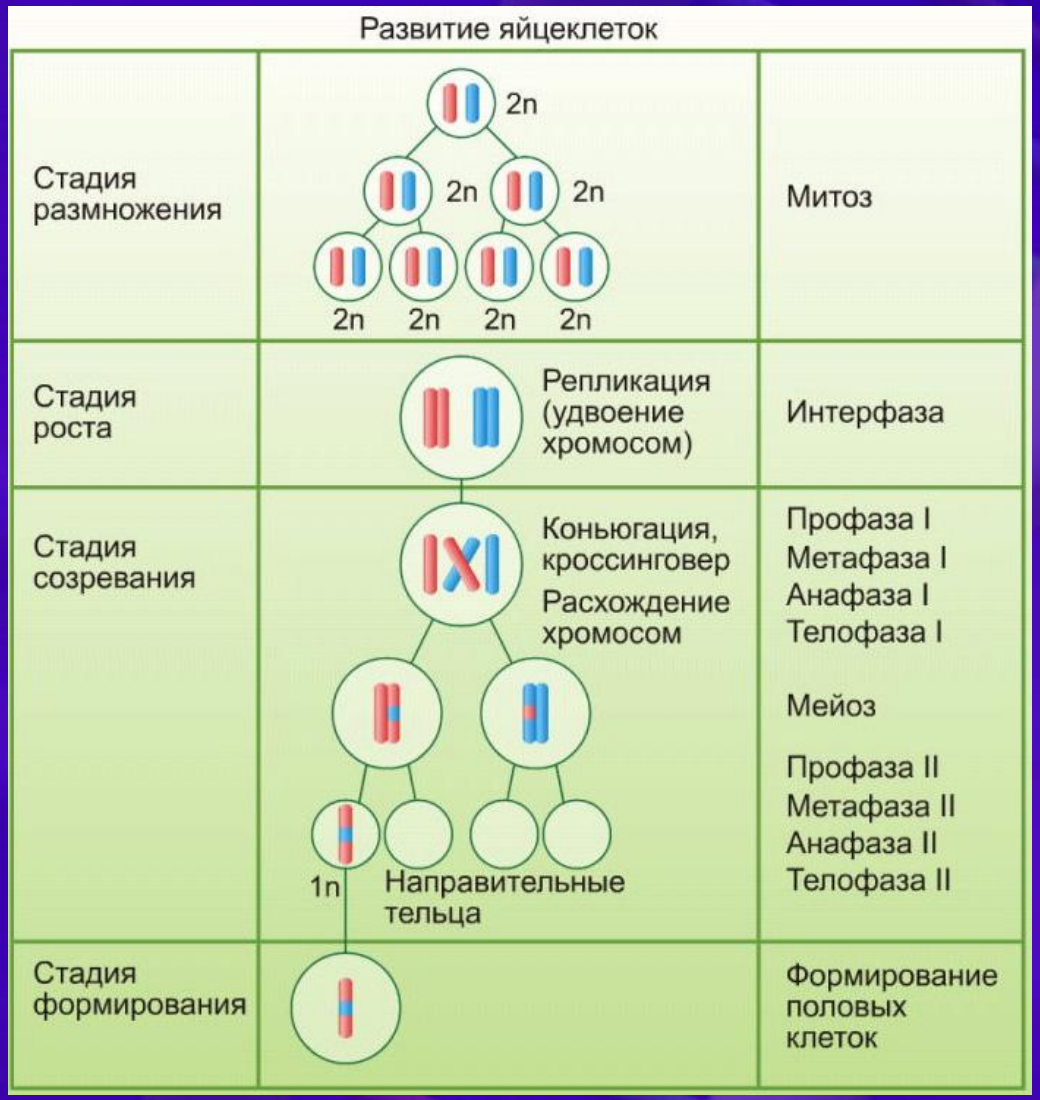
Хромосомные болезни

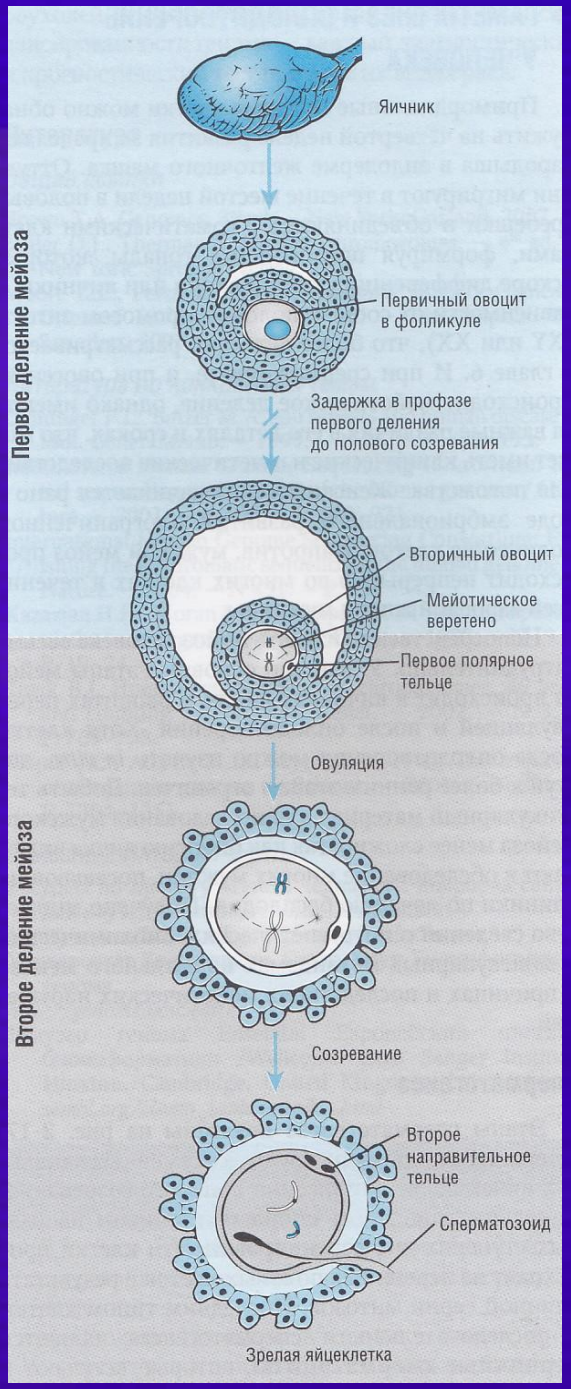
Как часто встречается хромосомная патология?

Частота хромосомных аномалий в разных выборках

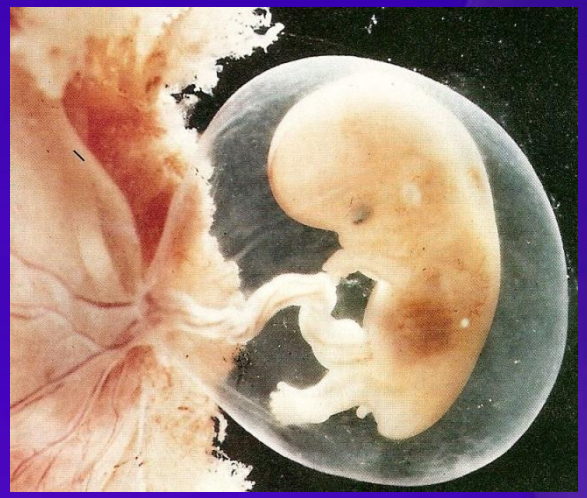
1.	Все новорожденные	0,7%
2.	Недоношенные	2,5%
3.	Мертворожденные и перинатально умершие	7,2%
4.	Новорожденные с ВПР	9,5%
5.	Недоношенные с ВПР	17,4%
6.	Мертворожденные и перинатально умершие с ВПР	29,5 %
7.	Новорожденные с грубыми множественными ВПР	33,2%
8.	Спонтанные аборты	50%

Образование яйцеклеток



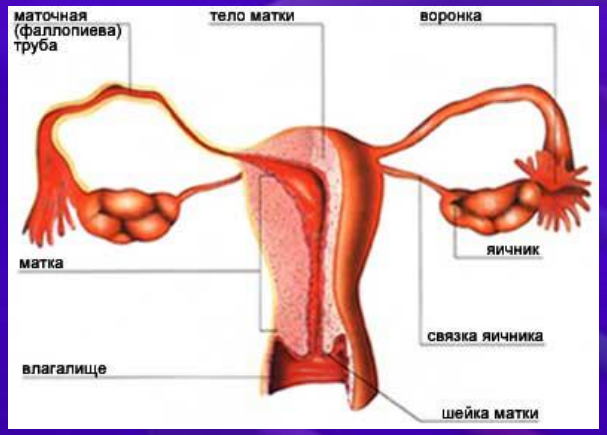


Первое деление



8-10 недель беременности

Второе деление



Созревание яйцеклетки происходит уже в фаллопиевой трубе

ГБУЗ НСО "ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НОВОСИБИРСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР"

Город Новосибирск, ул. Залесского, д. 6, кор. 7, тел. 227-33-73, 8-913-702-26-25

Медико-генетический отдел

Цитогенетическая лаборатория

Ф.И.О матери:

Номер исследования: **15---**

Дата рождения матери: **28/06/1970**

Пол: **женский**

Предварительный диагноз:

Исключить хромосомную патологию плода

Исследуемый материал:

кровь плода

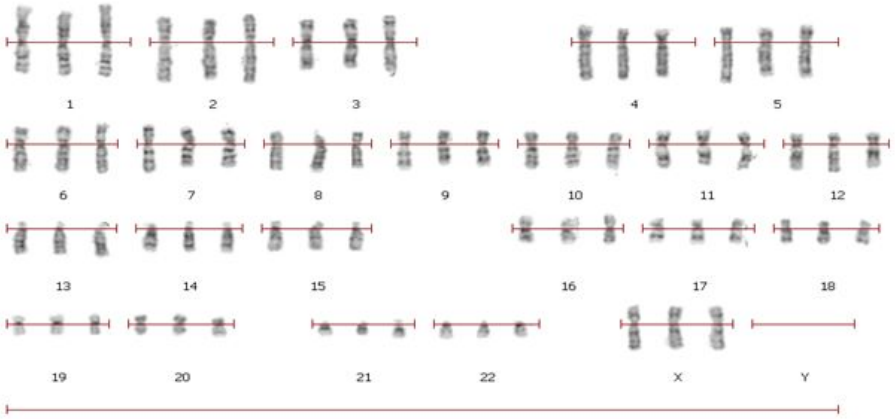
Дата взятия материала (кордоцентез): 13/02/2015

Дата выдачи заключения: 20/02/2015

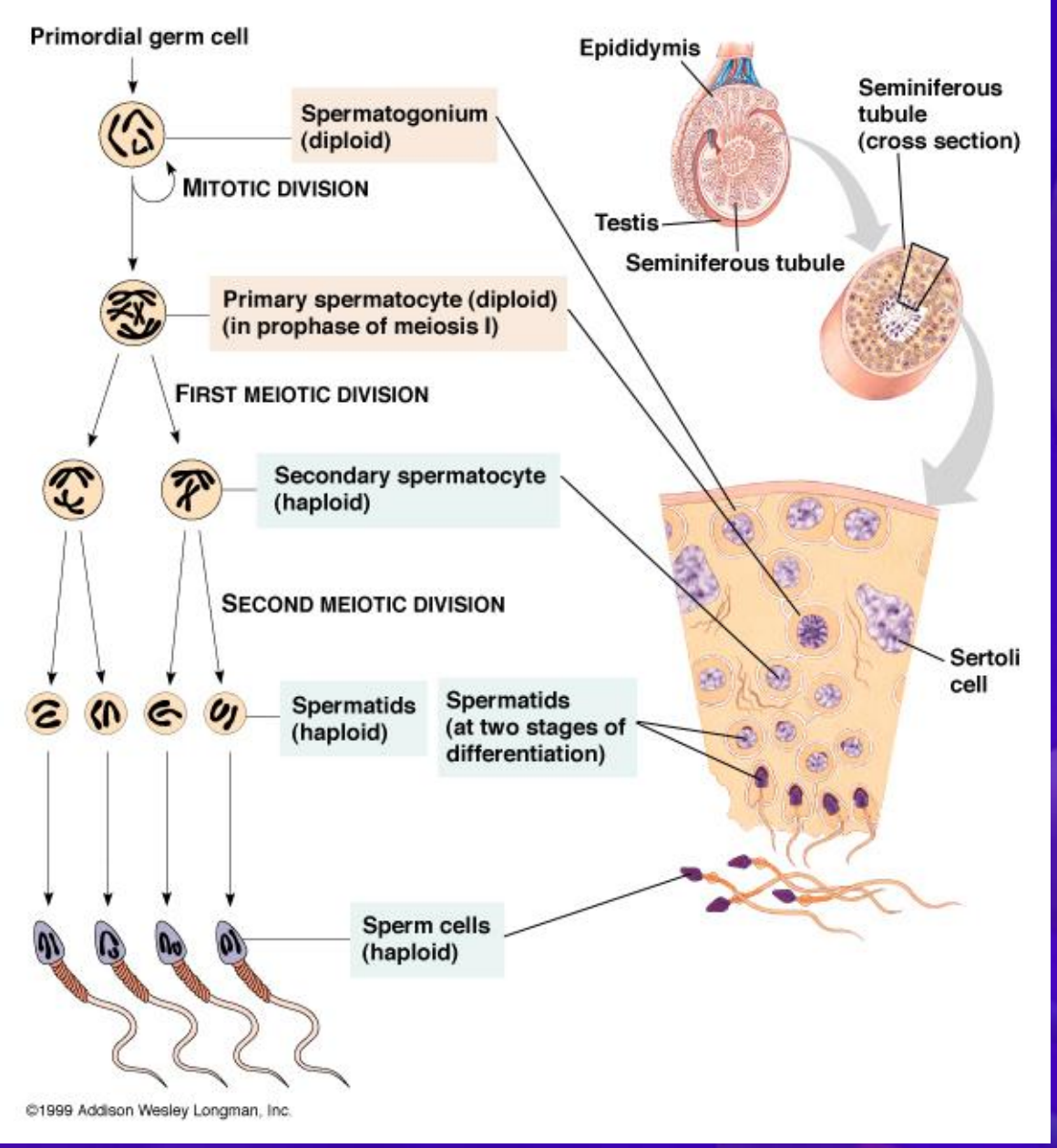
Врач-цитогенетик: Кноль С.А.

***Заключение*: 69,XXX [13] Кариотип плода аномальный, триплоидный.**

Кариограмма



69,XXX



Продолжительность полного сперматогенеза у мужчин составляет примерно 73—75 дней

ГБУЗ НСО "ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НОВОСИБИРСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР"

Медико-генетический отдел. Цитогенетическая лаборатория.

Ф.И.О :

Дата рождения: 1983 **Пол: мужской**

Предварительный диагноз:

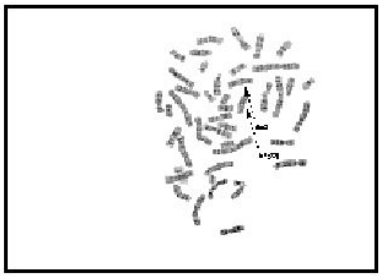
Исключить хромосомную патологию

Исследуемый материал:

периферическая венозная кровь

Дата взятия материала: 14/02/2014

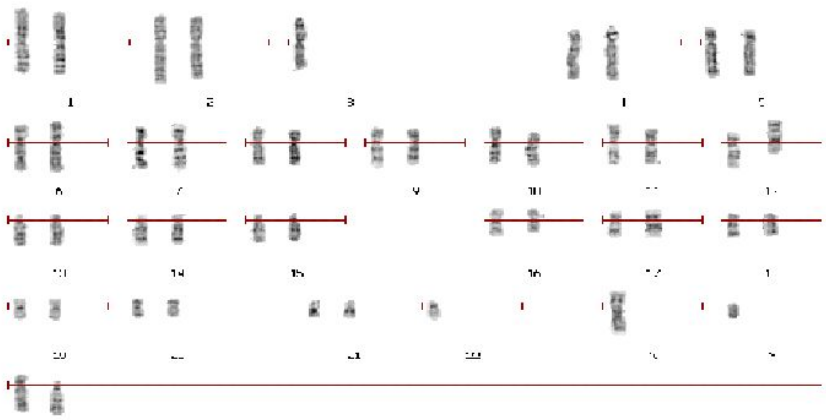
Дата выдачи заключения: 28/03/2014



Врач-цитогенетик: Мелешко А.Ю.

Заключение: **46,XY, t(3;22)(p13;q13)[13] Кариотип аномальный, сбалансированный. В кариотипе присутствует реципрокная транслокация между хромосомами 3 и 22 с точкой разрыва 3(p13) и воссоединения 22(q13).**

Кариограмма



46,XY,t(3;22)(p13;q13)

№	Типы гамет у носителей робертсоновской транслокации	Кариотип плода
1	моносомия 3 и 22 (норма);	46,XX; 46,XY
2	моносомия 3 и 22 с робертсоновской транслокацией	45, tr 3;22;XX 45, tr 3;22;XY
3	дисомия 3 и моносомия 22	46, tr 3;22; +3;XX 46, tr 3;22; +3;XY
4	дисомия 22, моносомия 3	46, tr 3;22; +22;XX 46, tr 3;22; +22;XY
5	нуллисомия 3	45,-3;XY 45,-3;XX
6	нуллисомия 22	45,-22;XY 45,-22;XX

Возможно возникновение мозацицизма

46, XX [15]; 45X[35]

ГБУЗ НСО "ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НОВОСИБИРСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР"

Город Новосибирск, ул. Залесского, д. 6, кор. 7, тел. 227-33-73, 8-913-702-26-25

Медико-генетический отдел

Цитогенетическая лаборатория

Ф.И.О: *Номер исследования*: **15----**

Дата рождения: **03/10/1978** *Пол*: **женский**

Предварительный диагноз:

Исключить хромосомную патологию

Исследуемый материал:

периферическая венозная кровь

Дата взятия материала: 10/07/2015

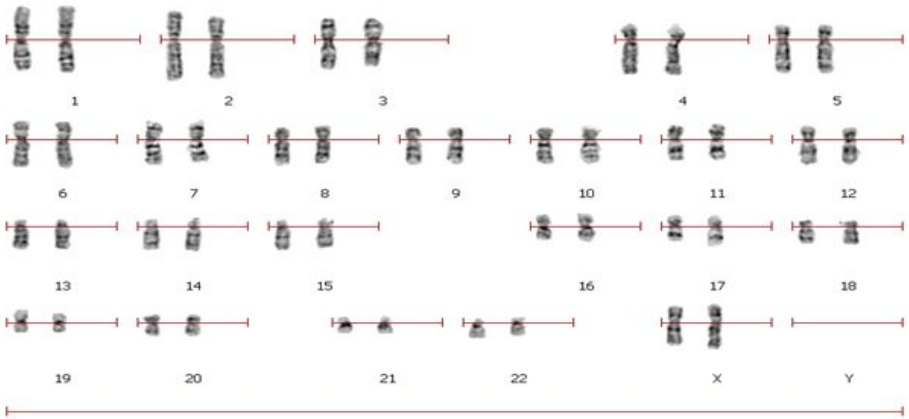
Дата выдачи заключения: 10/08/2015

Врач-цитогенетик: Кноль С.А.

Заключение: **mos 45,X [4] / 47,XXX [2] / 48,XXXX [2]/ 46,XX [44]. Кариотип аномальный, несбалансированный, мозаичный; 8% составляет клон с нуллисомией по X хромосоме; 4% составляет клон с трисомией по X хромосоме; 4% составляет клон с полисомией по X хромосоме; 84 % составляет нормальный клон.**

Рекомендация: дообследование методом FISH.

Кариограмма



mos 45,X [4] / 47,XXX [2] / 48,XXXX [2]/ 46,XX [44]

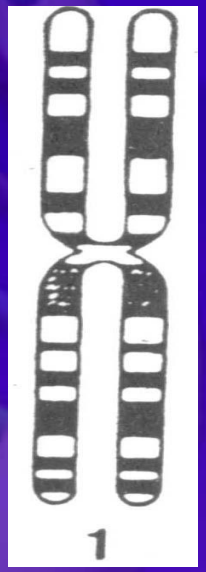
Хромосома

- это интенсивно окрашенное тельце, общая длина молекулы ДНК в хромосоме человека (средней по размерам) достигает примерно 4 см, а суммарная длина этих молекул в клетке с диплоидным (двойным) набором — около 180 см. Благодаря спирализации ДНК и упаковке белками молекула ДНК укорачивается примерно в 5000 раз.

Хромосомный набор у человека принято разделять на семь групп:

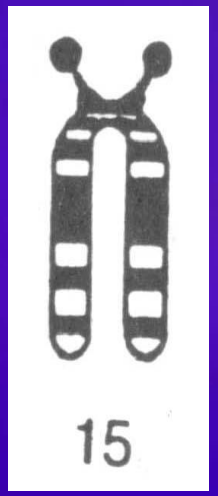
- A (1, 2, 3 пары хромосом),
- B (4, 5 пар),
- C (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 пар, а хромосома X по размеру сходна с хромосомами 6 и 7),
- D (13, 14, 15),
- E (16, 17, 18),
- F (19, 20),
- G (21, 22 пары хромосом и Y-хромосома)

В зависимости от расположения центромеры хромосомы бывают:



- 1) метацентрические — центромера расположена по середине и плечи примерно равной длины;

- 2) субметацентрические — центромера смещена от середины хромосомы и одно плечо несколько короче другого;



- 3) акроцентрические — центромера расположена близко к концу хромосомы и одно плечо значительно короче другого.

Правила хромосом

- 1. Правило постоянства числа хромосом — соматические клетки организма каждого вида имеют строго определенное число хромосом (у человека 46, у кошки — 38, у мушки дрозофилы — 8, у лошадиной аскариды — 2, у собаки — 78, у курицы — 78).

- 2. Правило парности хромосом — каждая хромосома в соматических клетках с диплоидным набором имеет такую же гомологичную (одинаковую) хромосому, идентичную по размерам, форме, но не одинаковую по происхождению: одну — от отца, другую — от матери.

- 3. Правило индивидуальности хромосом — каждая пара хромосом отличается от другой пары размерами, формой, которая зависит от расположения центромеры, чередованием светлых и темных полос, которые выявляются при дифференциальной окраске.

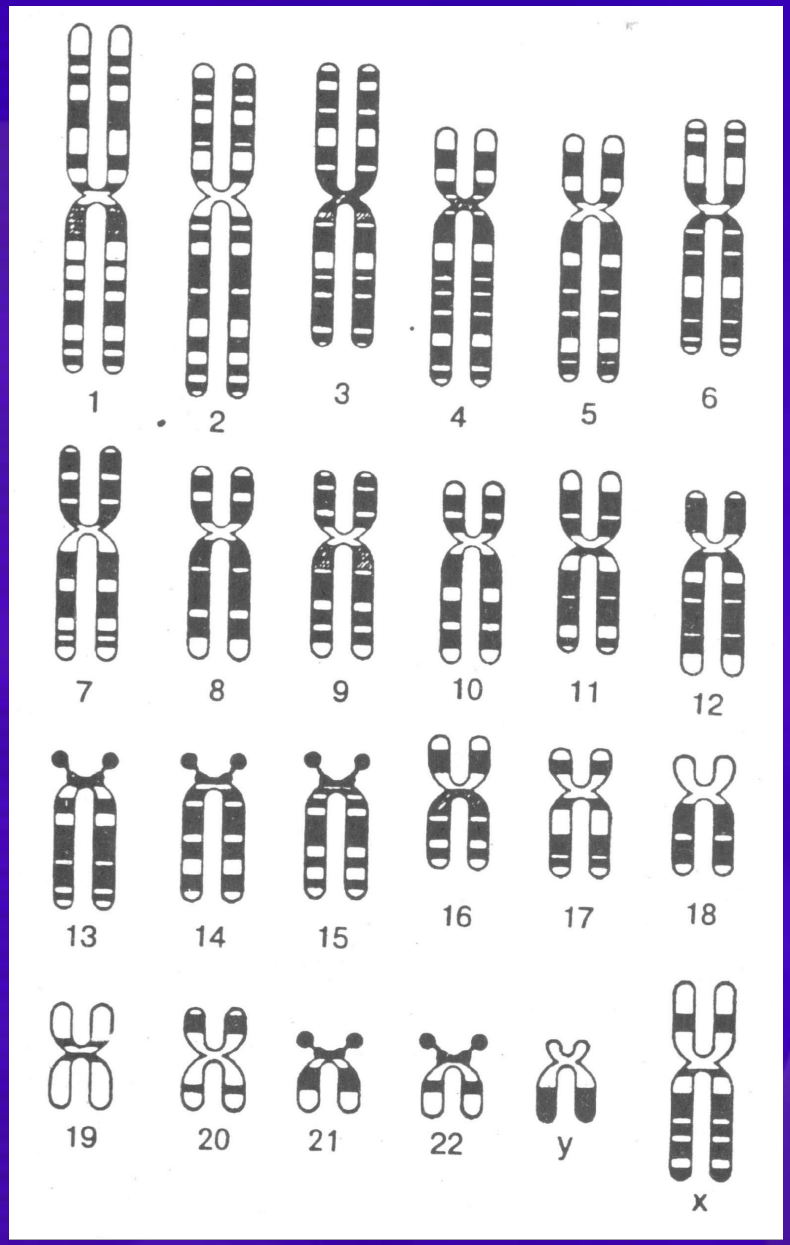
- 4. Правило непрерывности -- перед делением клетки ДНК удваиваются и к каждой из двух исходных нитей достраиваются по принципу комплементарности новые нити ДНК, в результате образуются две молекулы ДНК, из которых получаются две сестринские хроматиды. После деления в дочерние клетки попадает по одной хроматиде, таким образом, хромосомы непрерывны: хромосома от хромосомы.

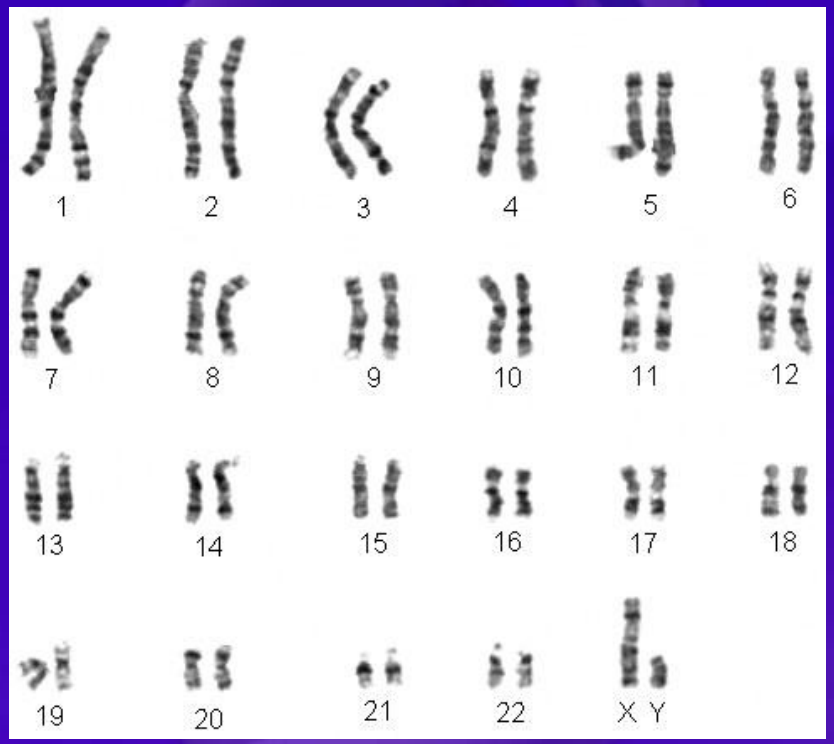
Материал для цитогенетического анализа

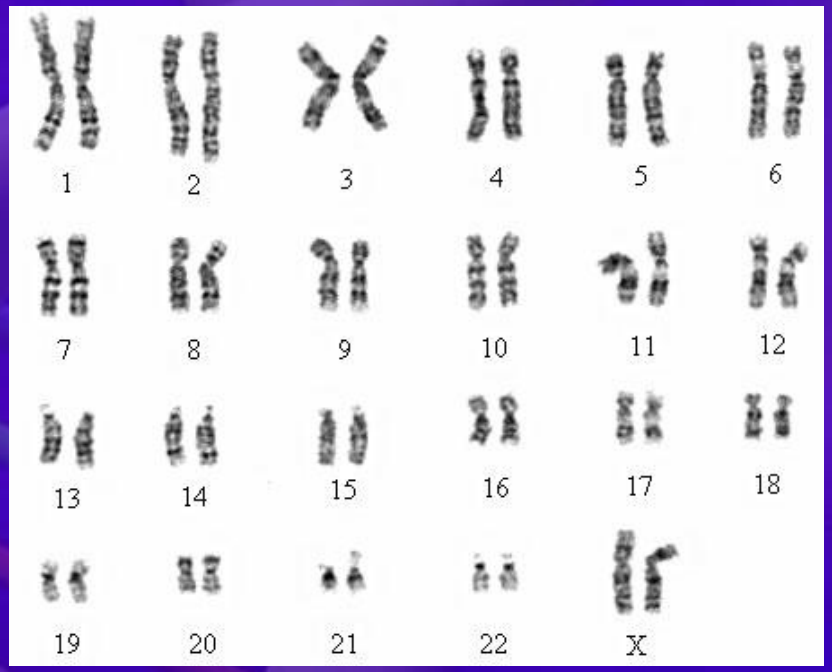
- Кровь (лейкоциты) 1 неделя
- Костный мозг
- Фибробласты кожи

<u>Пренатальный материал</u>

- Ворсины хориона 1 неделя
- Плацента 1 неделя
- Амниоциты 3 недели
- Пуповинная кровь 1 неделя

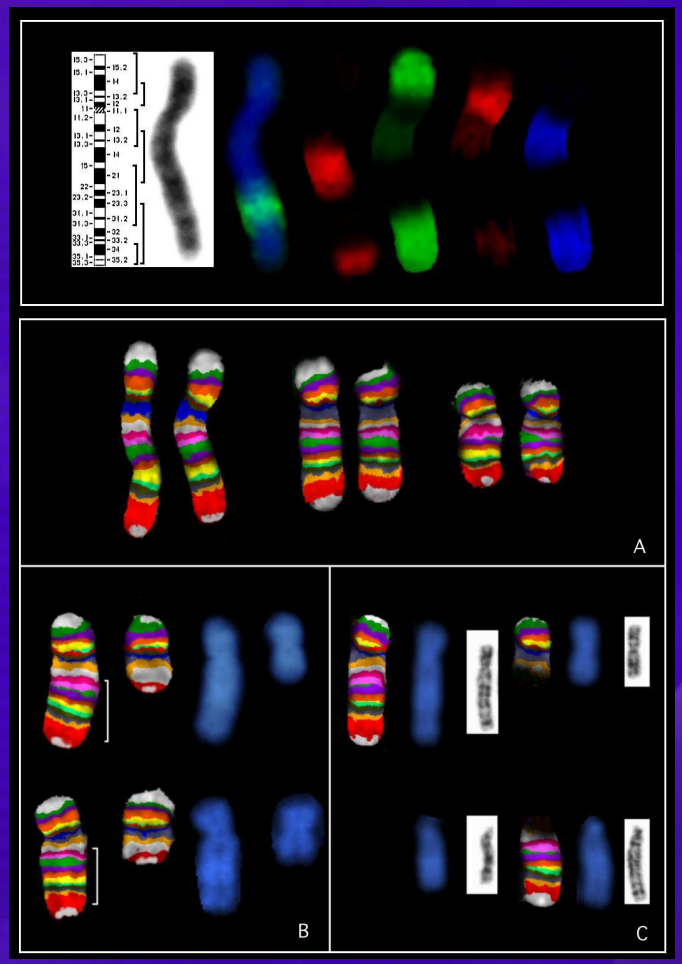

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
y
x


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X Y


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X

ИДИОГРАММА

Кариологический анализ (Fish-метод)



Хромосомные перестройки

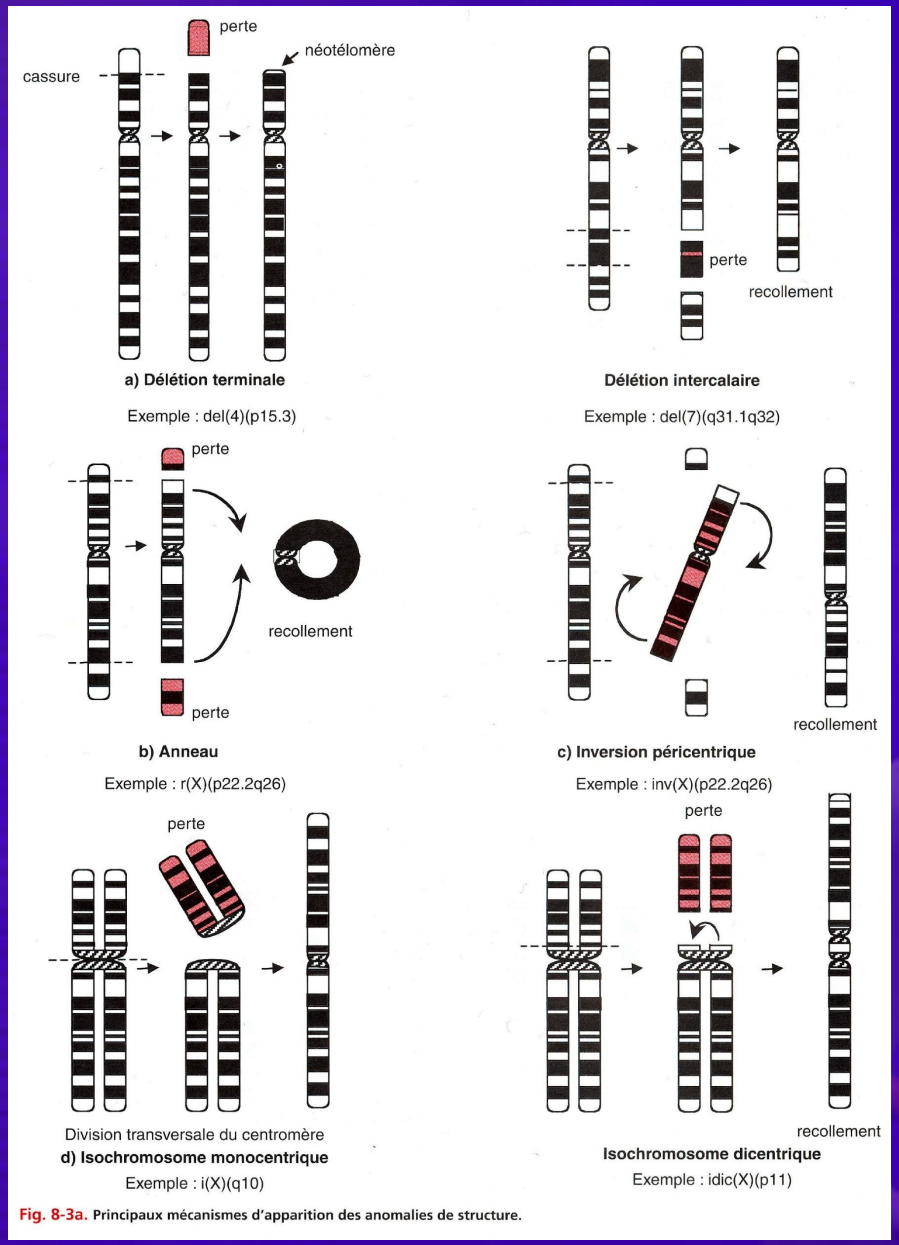
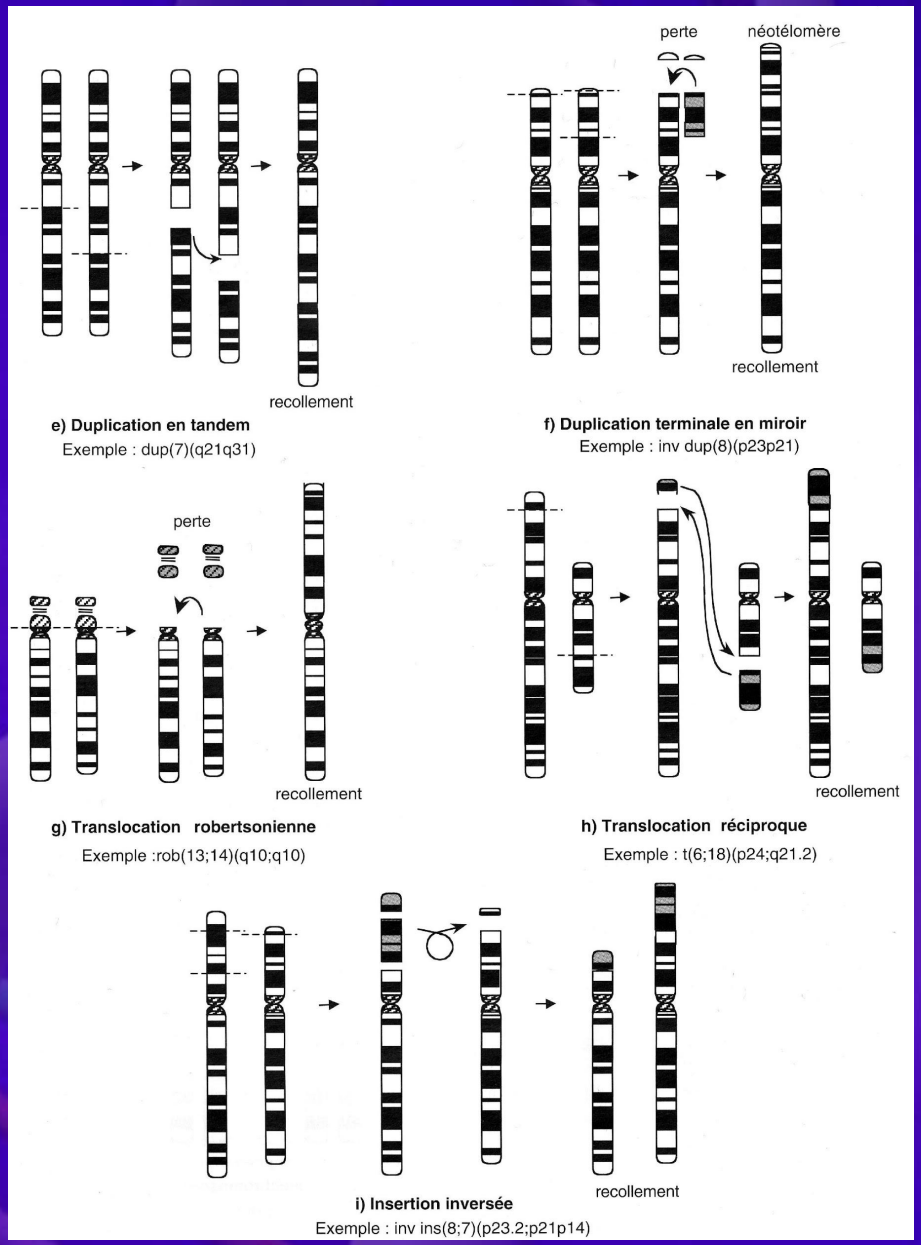


Fig. 8-3a. Principaux mécanismes d'apparition des anomalies de structure.



Хромосомные болезни

могут быть обусловлены количественными аномалиями хромосом - <u>геномные мутации</u> (трисомия, моносомия, триплоидия и т.д.)

а также структурными аномалиями хромосом - <u>хромосомные аберрации</u>

(делеция, транслокация, инверсия и т.д.)

Теории возникновения клинических проявлений хромосомных болезней

- Теория специфического фенотипа – почти при каждой хромосомной патологии имеются специфические особенности

- Нарушение баланса хромосомного материала (снижение жизнеспособности, иммунитета, онкологические заболевания)

Клинические синдромы характерные для хромосомных болезней

- Специфический фенотип
- Врождённые пороки развития (чаще **МВПР**)
- Отягощённый акушерский и семейный анамнез
- Снижение интеллекта и психологические особенности
- Признаки недоразвития плода

Хромосомные болезни с изменением числа хромосом

Трисомии по аутосомам:

- по 8-й хромосоме
- по 9-й хромосоме
- по 13-й хромосоме — синдром Патау.
- по 14-й хромосоме
- по 18-й хромосоме — синдром Эдвардса;
- по 21-й хромосоме — синдром Дауна
- по 22-й хромосоме

Синдром Дауна (трисомия 21)

- Частота в популяции 1:600 – 1:800

(среди детей с умственной отсталостью 10 – 12%)

Критический регион 21q22

93% - регулярная трисомия

2-3% - мозаицизм

4-5% - транслокации

Болезнь Дауна (47,XX,+21)

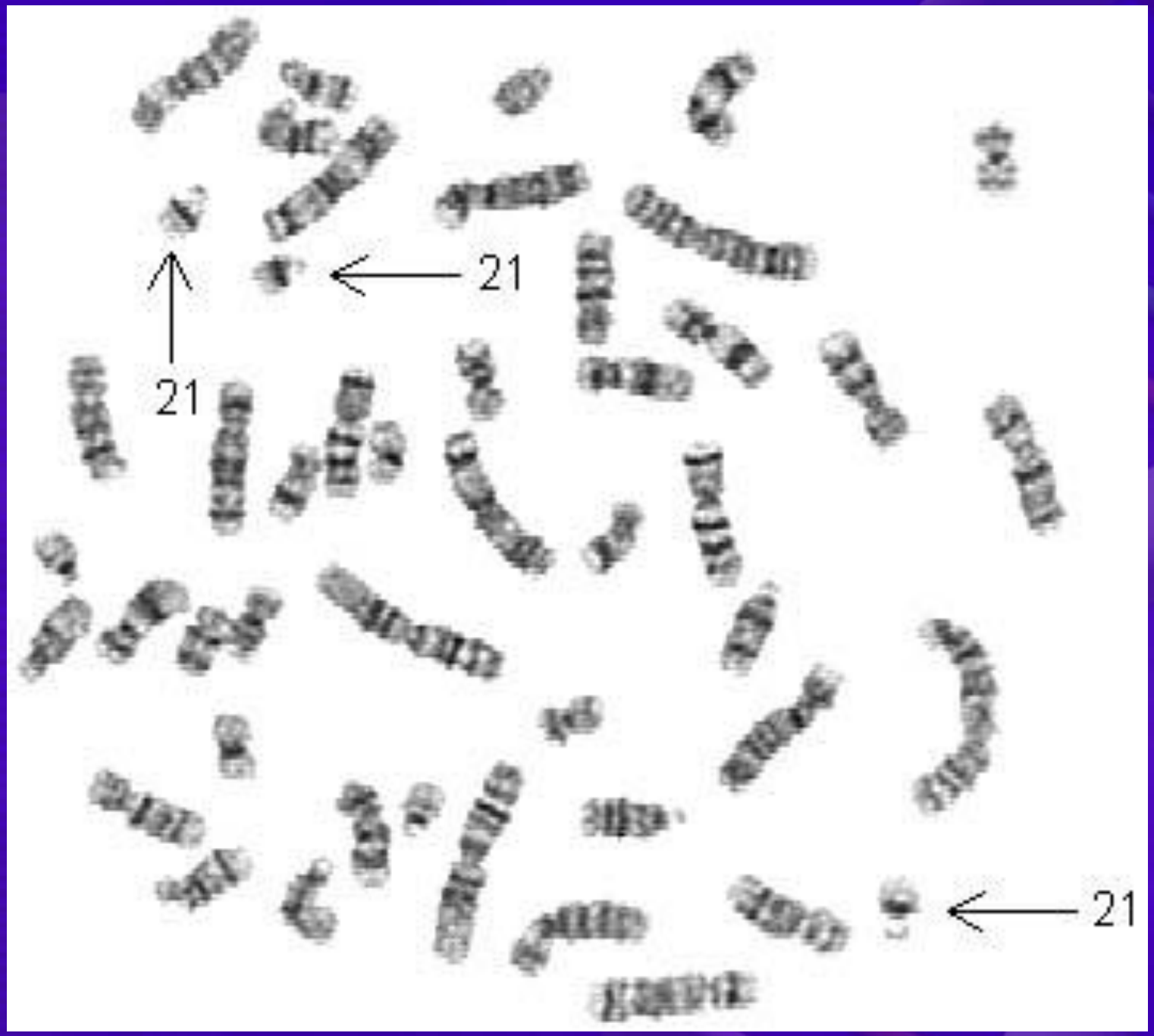
Военно-полевой гимн. Офицеры!

Нет для сердца отрадней земли!
Всё здесь с детства знакомо и близко.
Здесь ложбинки в лугах пролегли,
Как морщинки у глаз материнских.
Синева этих ясных вёрст
В камышовых росистых ресницах —
Словно ласковый матери взор,
Что самой добротою лучится.
По селу до высокой околицы
Провожал их огулом народ...
Вот где, Русь, твои добрые молодцы,
Вся опора в годину невзгод.

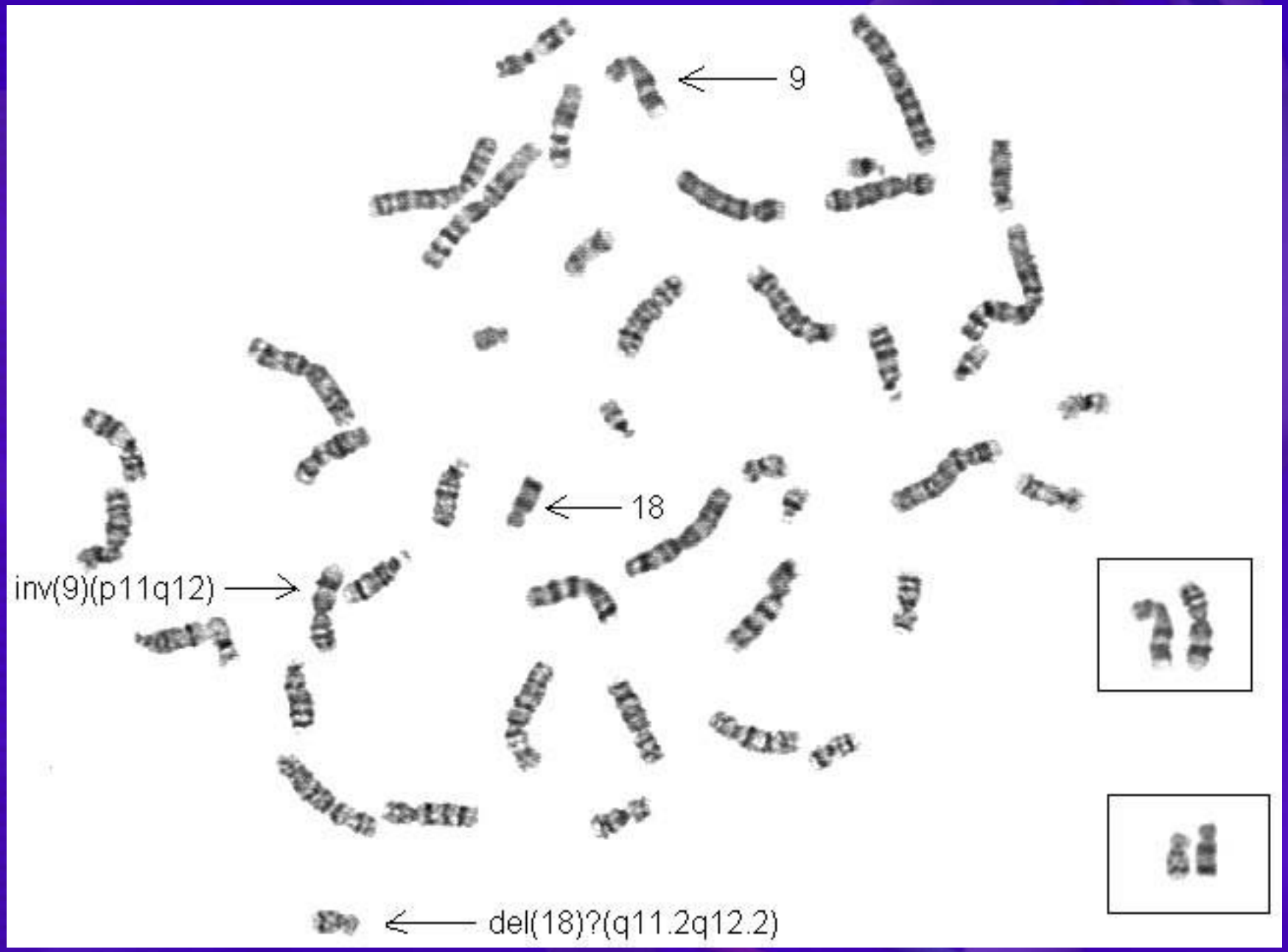
пропуск 20 августа 2

2000 года

20 августа 2000 года



Болезнь Дауна (47XY, +21)


9
18
inv(9)(p11q12)
del(18)?(q11.2q12.2)

Примеры хромосомных аберраций

4q-

5p-

Синдром «кошачьего крика»

- Умственная отсталость
- Микроцефалия
- Поперечная ладонная складка
- Низко расположенные деформированные ушные раковины
- Антимонголоидный разрез глаз

Синдром Прадера-Вилли

- маленький и ослабленный ребенок при рождении, резкое усиление аппетита в 2-3 года, умственная отсталость, мышечная гипотония, ожирение, гипогонадизм, низкий рост, акромикрия – непропорционально короткие дистальные участки конечностей
- 75-80 % случаев связаны с микроделецией 15q11-q13 отцовской хромосомы
- 20-25% случаев связаны с одно родительской дисомией по хромосоме 15 (материнской)
- кандидатный ген импринтирован на материнской хромосоме

Синдром Энгельмана или «счастливой куклы»

- До года диагностируется редко
- Гипоплазия средней трети лица
- Прогения
- Макростомия
- Недоразвитие речи
- Частые продолжительные приступы смеха
- Характерная атактическая подпрыгивающая походка

Синдром Энгельмана

- Косоглазие
- Слюнотечение
- Стереотипные игры
- Импульсивное поведение
- Малая потребность в сне
- Гиперактивность
- Стремление к социальным контактам
- Нет периода деградации

Velo-cardio-facial syndrome (CATCH)

Делеция 22q11.2

- C - кардиальные пороки - 84 %
- A – аномалии лица - 100 %
- T – тимус гипоплазия
- C – расщелина нёба 50-90 %
- H – гипокальцемия 51 %

OMIM 192430

Умственная отсталость разной степени - 60 %,

пороки мочеполовой системы -16 %

- В Японии частота CATCH синдрома 1:4000-5000 живорождённых (Yagi H, 2003)
- Частота синдрома в России неизвестна
- Вероятные причины:

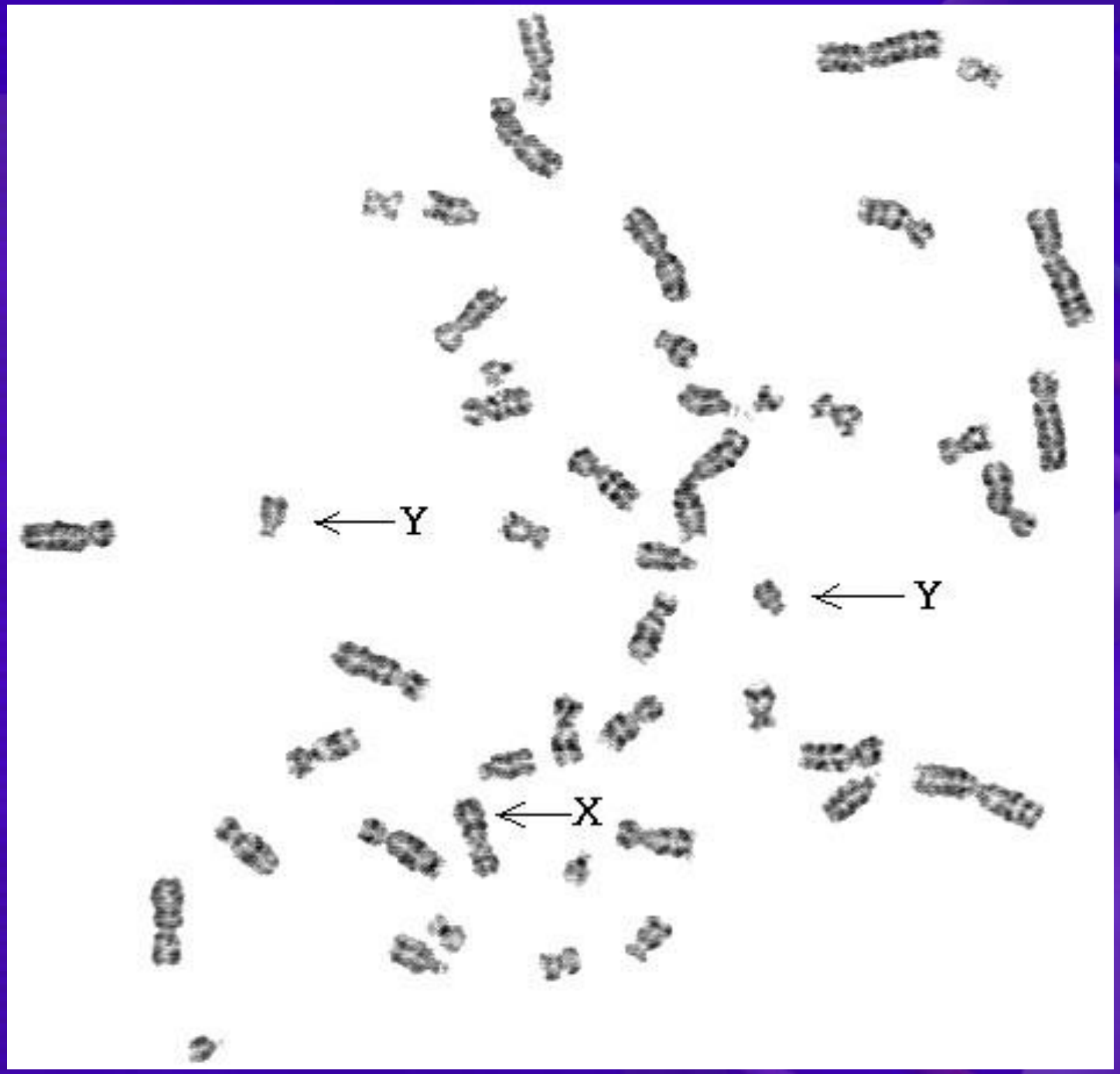
  - недостаточная информированность специалистов

  - не использование клинико-генеалогического метода

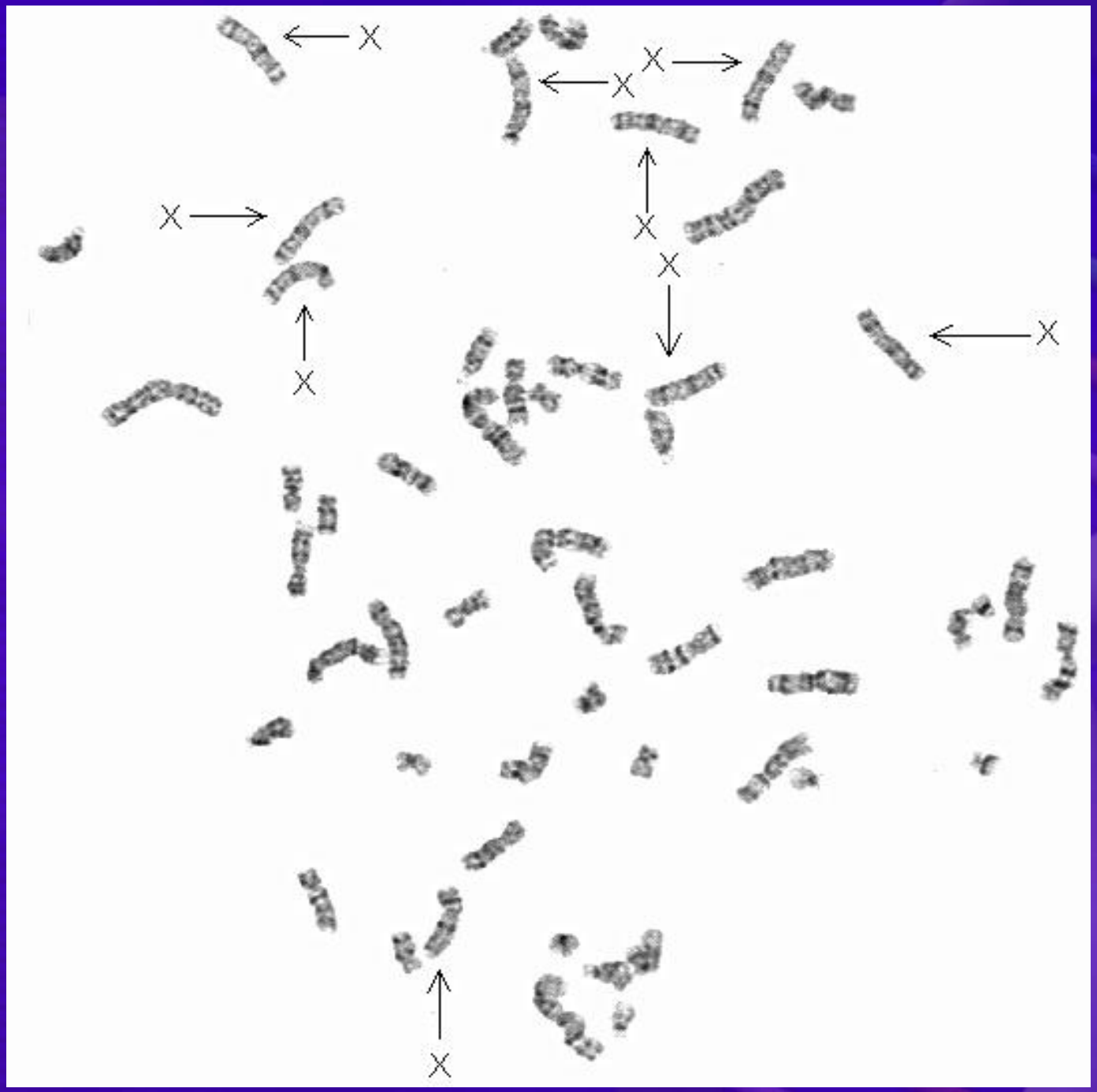
    – описание фенотипа пробанда,
    – осмотр родственников,
    – составление родословной

Полисомии по половым хромосомам

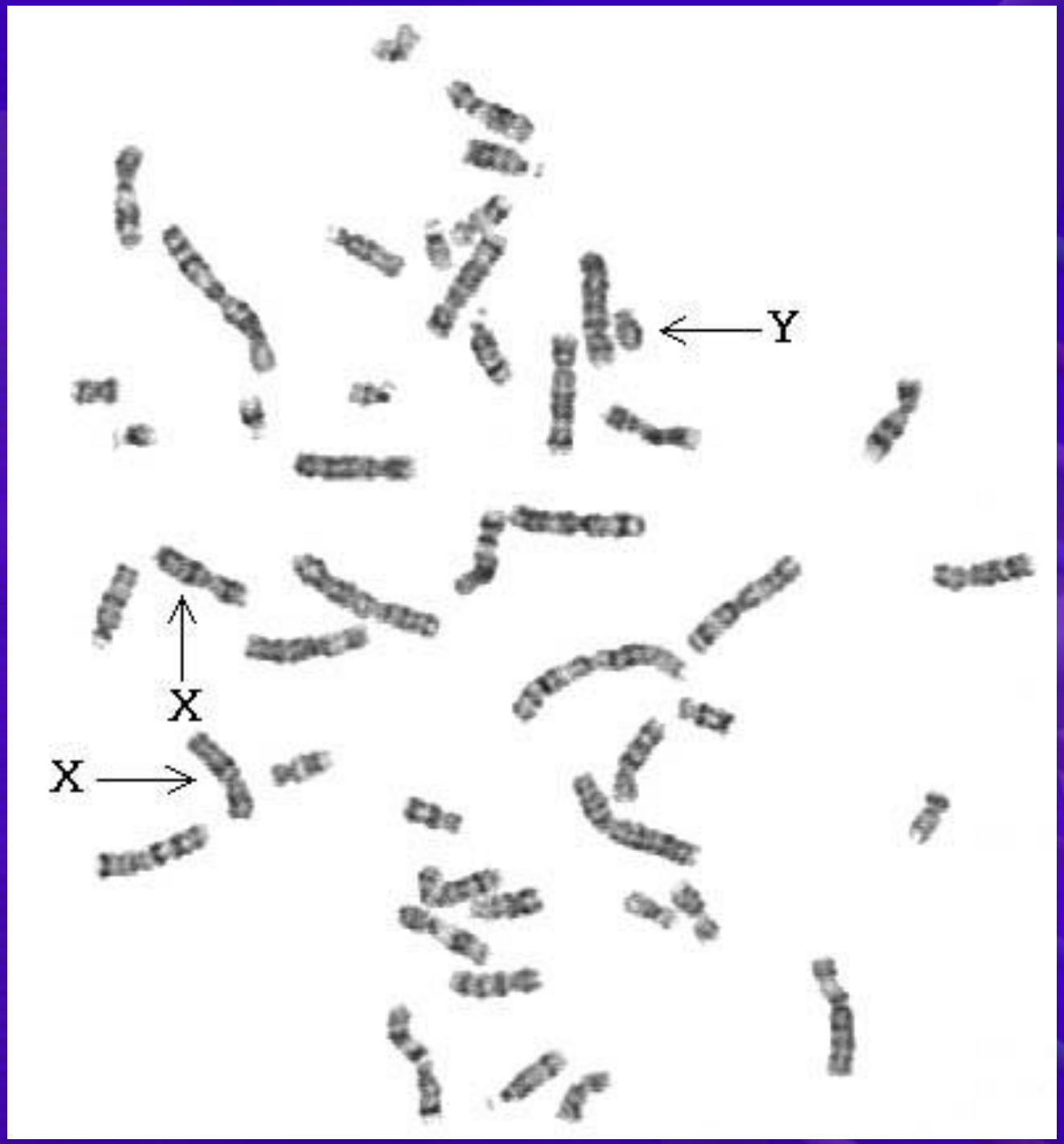
Тип хромосомных нарушений	%	Частота в популяции
Синдром Клайнфельтера		1 на 750 мужчин
47,XXY	82	
48,XXXY	3	
49,XXXXY	<1	
Мозаики	8	
Прочее	6	
Полисомия X		1 на 1000 женщин
47,XXX	>98	
48.XXXX	Редко	
49,XXXXX	Редко	
Мозаики	Редко	
Полисомия Y		1 на 1000 мужчин
47,XYY	>98	
Прочее	Редко	



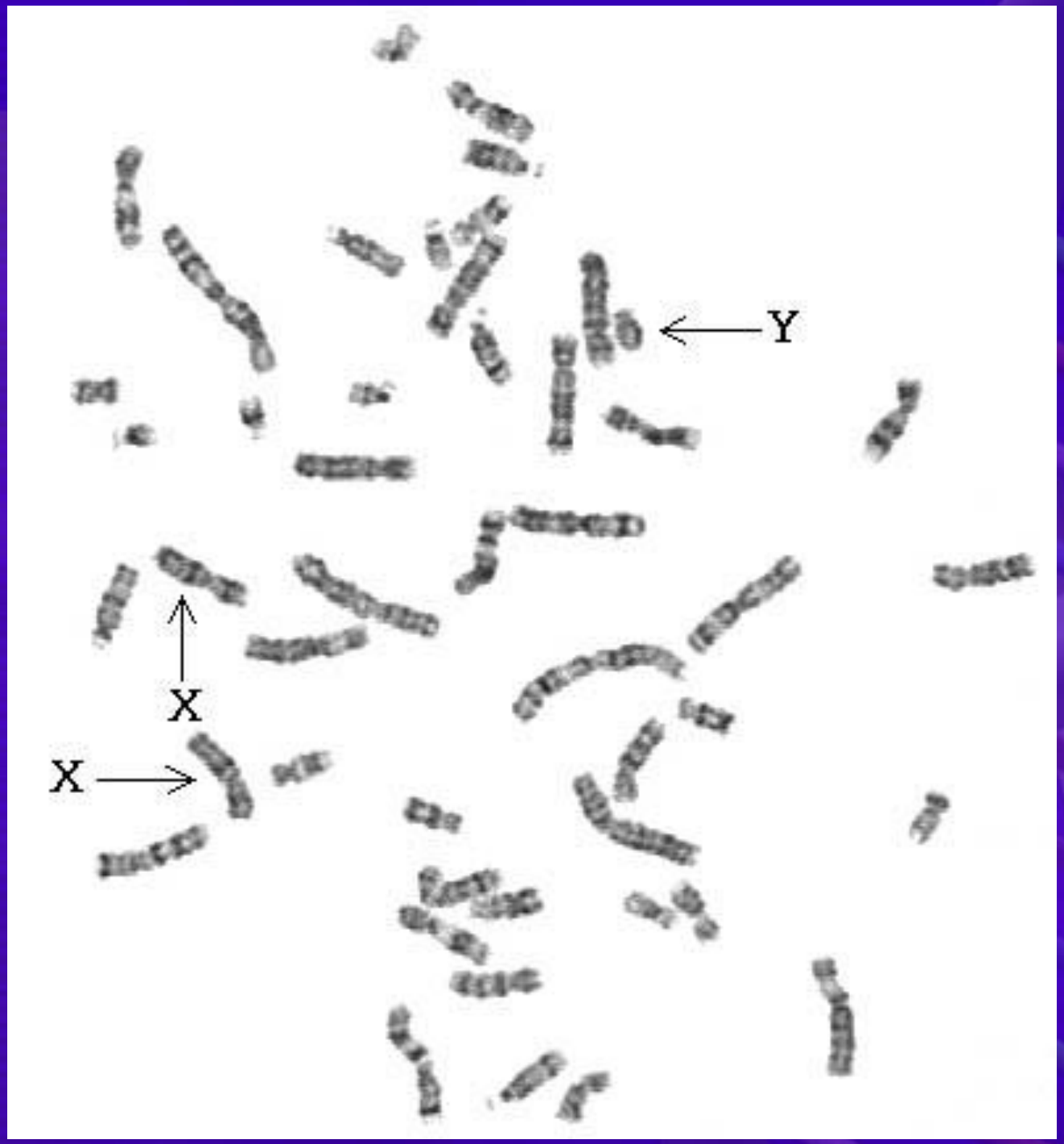
47,XYY



53,XXXXXXXXX

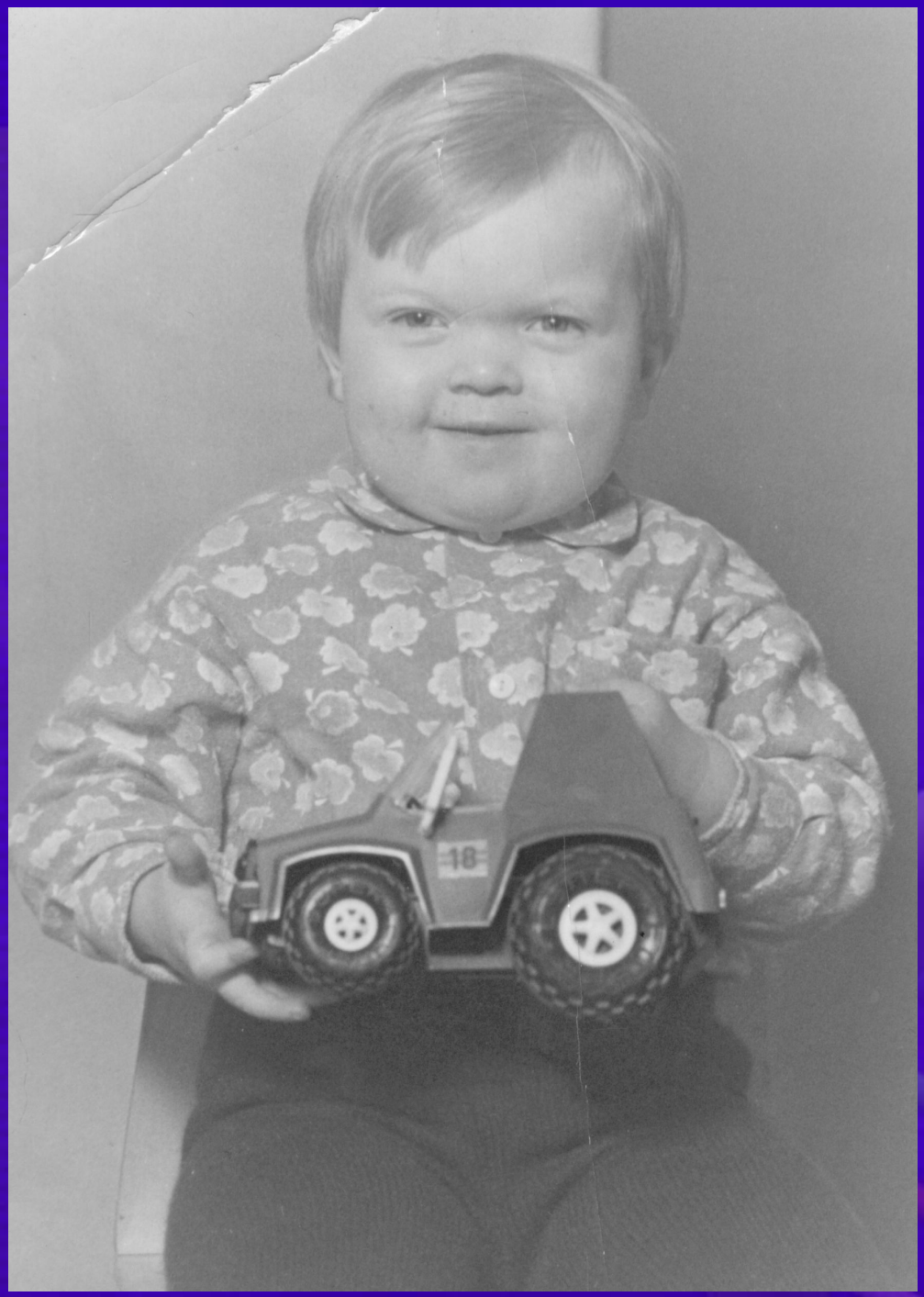


Синдром Кляйнфельтера 47,XXY



Синдром Кляйнфельтера 47,XXY

Цитогенетик
Гайнер Т.А.,
лаборатория
ГНОКДЦ

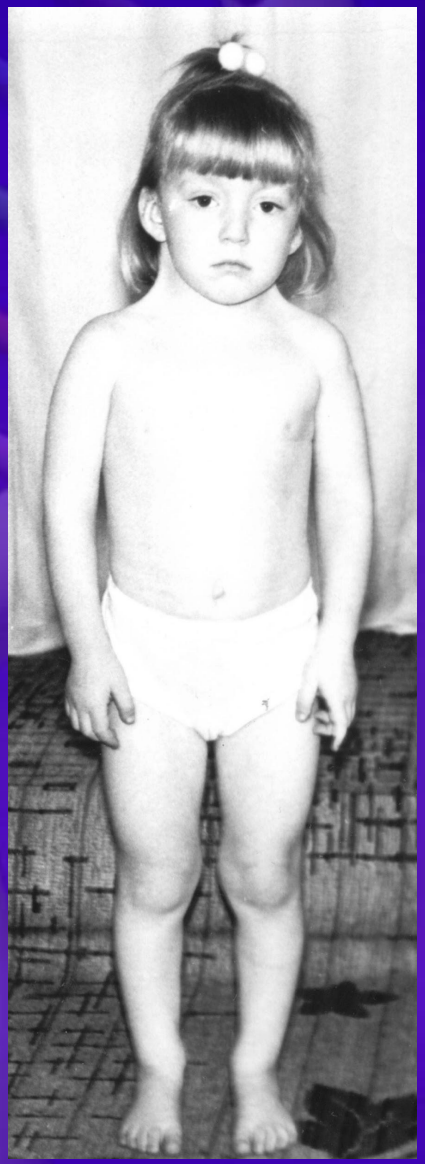


48, XXXY

Цитогенетические нарушения при синдроме Шерешевского–Тернера

Тип хромосомных нарушений	%
45,X	57
46,X,i(Xq) и мозаики с линиями клеток i(Xq)	17
46,X,del(Xq) и мозаики с линиями клеток del(Xq)	1
Мозаики 45,X/46,XX; 45,X/47,XXX	12
Мозаики 45,X/46,XY	4
Прочее [del(Xp), r(X), мозаики]	9

45,X Синдром Шерешевского-Тернера



Применение кариологического анализа

- Диагностика хромосомных заболеваний
- Онкологические и онкогематологические заболевания
- Нестабильность хромосом
- Маркёрные хромосомы
- Маркёры радиационных воздействий

Благодарю за внимание