

# **ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS**

Profa. Dra. Ernna Oliveira  
Curso: Odontologia (FORP)

# Citogenética

- ❑ **1882** – Walther Flemming
  - ❑ **Kroma:** cor      **Soma:** corpo
- ❑ **1956** – Citogenética humana
  - ❑ Número de cromossomos humanos
- ❑ **1959** – Síndrome de Down
- ❑ Estrutura dos cromossomos
  - ❑ **1960** – Cromossomo Filadélfia
  - ❑ **Leucemia mielóide crônica**



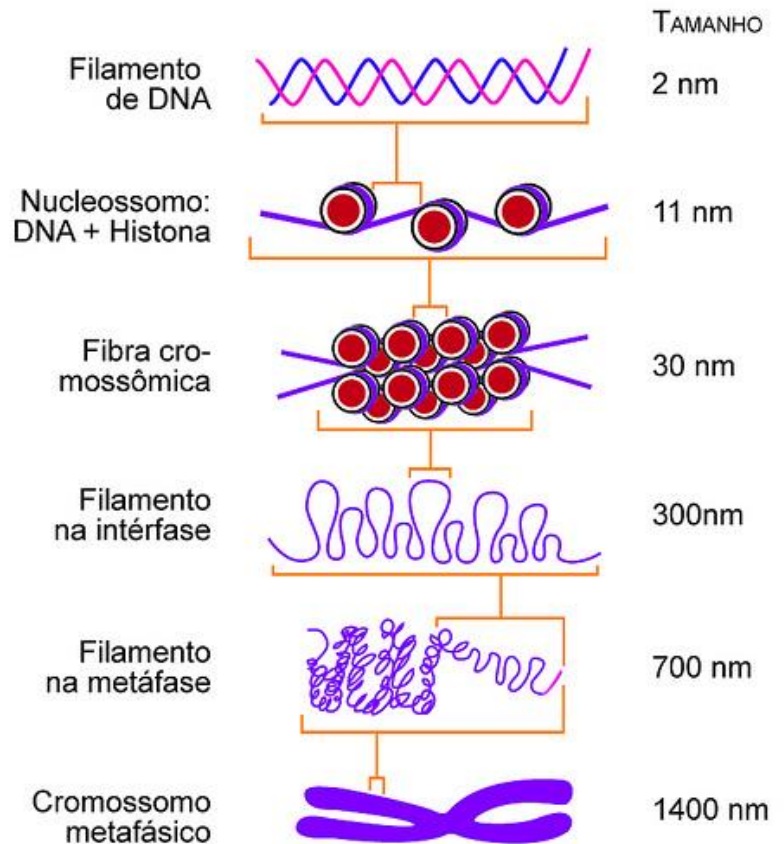
# 1. Cromossomos: conceito, estrutura e função

## ■ Cromatina

■ DNA de cadeia individual

## ■ Cromossomos

■ Cadeias duplicadas



# Cromossomos

- Cromátides irmãs
- Classificação morfológica: posição do centrômero



**Metacêntrico**



**Sub- metacêntrico**

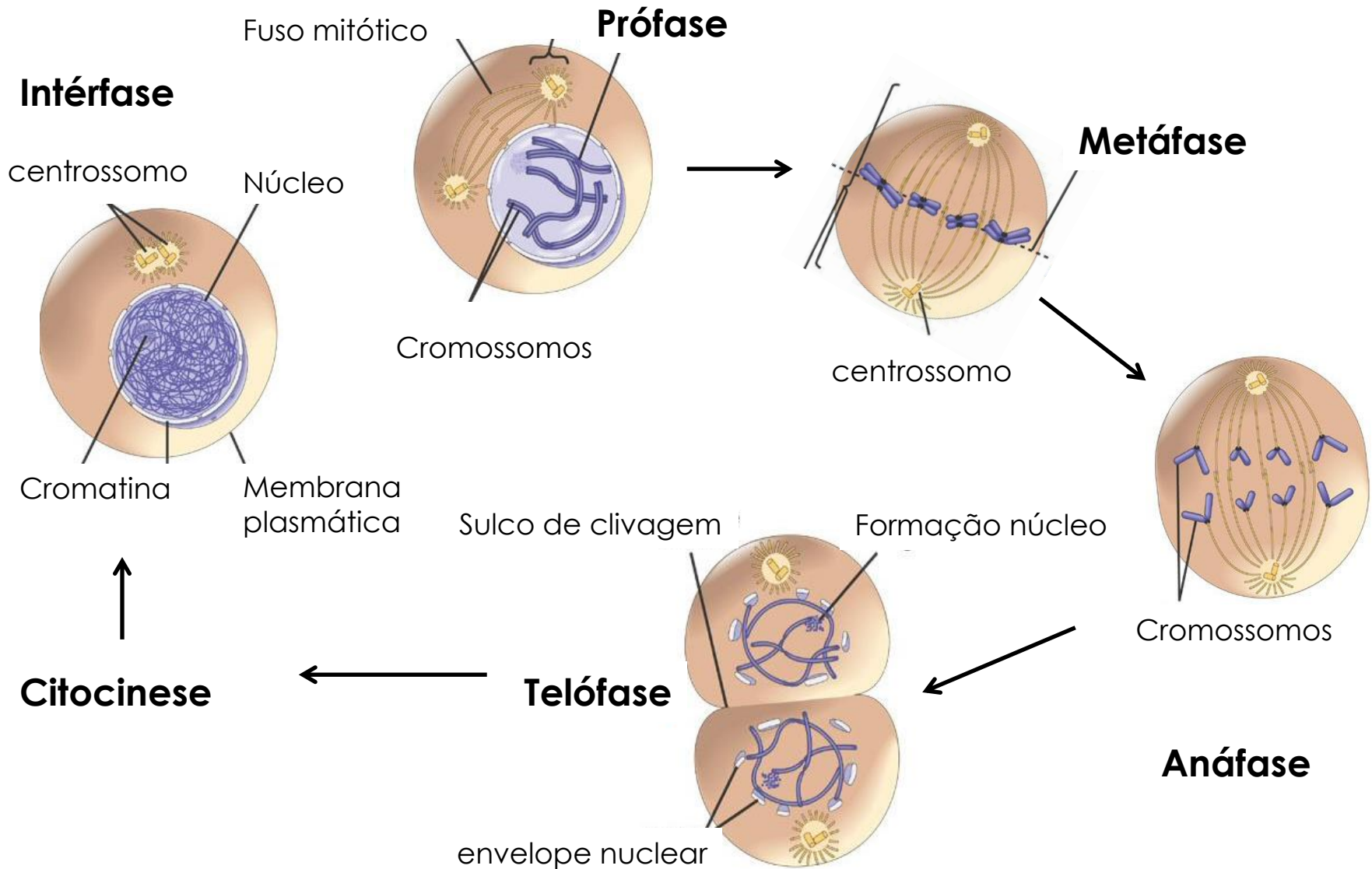


**Acrocêntrico**



**Telocêntrico**

# Ciclo celular



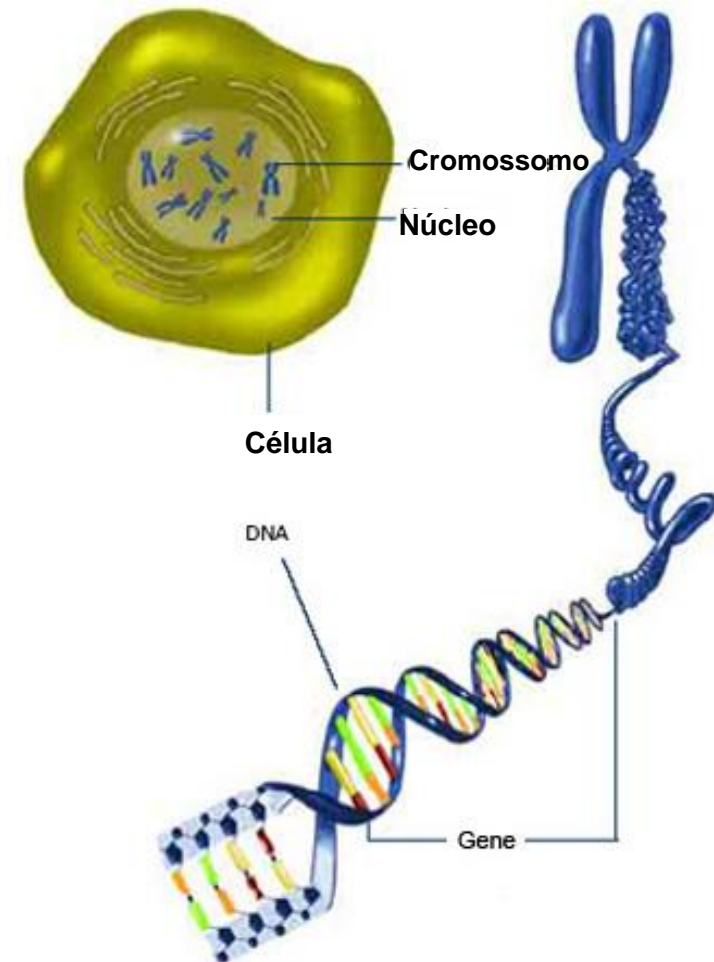
# Citogenética

## ❑ Cromossomos

- ❑ Estrutura, morfologia e número
- ❑ Conjunto de cromossomos: cariótipo

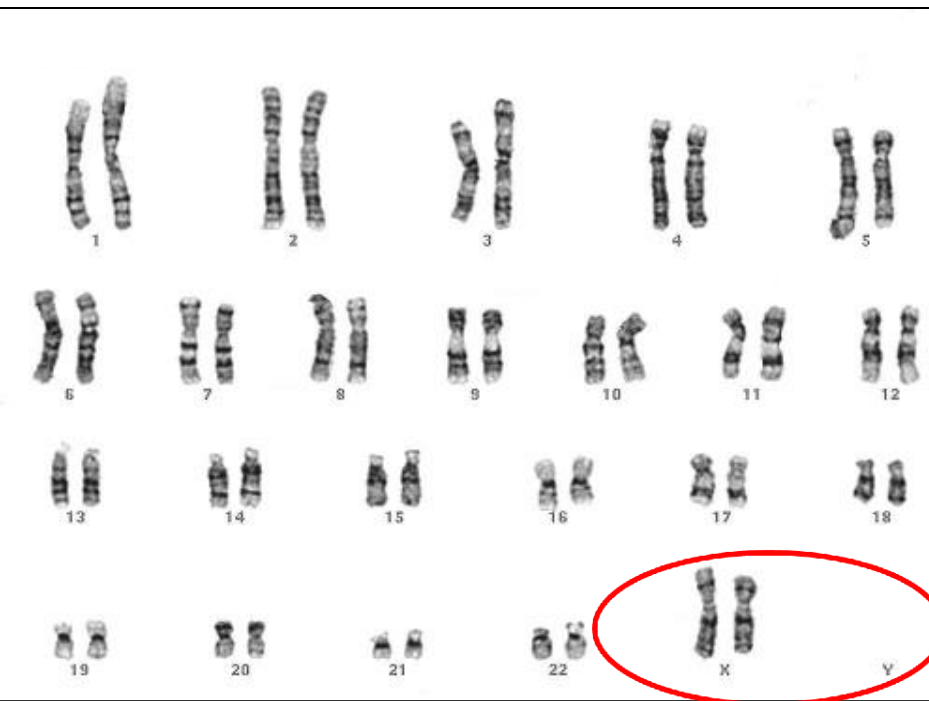
## ❑ Cariótipo Humano

- ❑ 22 pares - Autossômos
- ❑ 1 par - Cromossomos sexuais



# Cariótipo Humano

- Diplóide
- 2n cromossomos
  - 22 pares cromossomos autossômicos
  - 1 par cromossomos sexuais



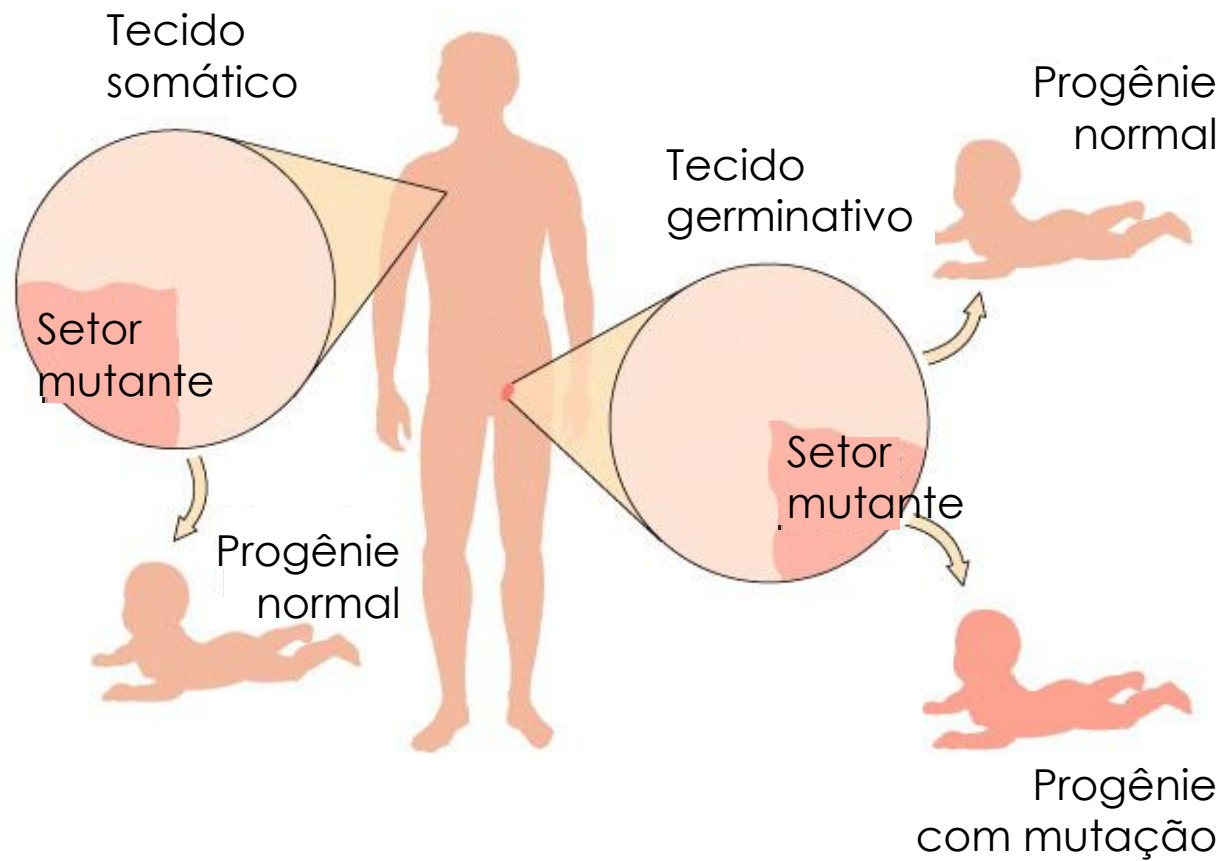
Cariótipo feminino: 46, XX



Masculino: 46, XY

## 2. Mutações

- Somáticas: não transmissíveis
- Germinativas: herdáveis





## 2. Aberrações cromossômicas

- **Numéricas**

- Euploidias e aneuploidias

- **Estruturais**

- Deleções, inserções, translocações, inversões

# Numéricas - Euploidias

- 1. Monoploidia:  $n$  cromossomos
- 2. Diploidia:  $2n$  cromossomos
- 3. Triploidia:  $3n$  cromossomos
- 4. Poliploidia: mais de dois conjuntos



20% dos abortos espontâneos

Triploidia: 69, XXX

# Numéricas - Aneuploidias

## □ Aneuploidias

□ São alterações que envolvem **um ou mais cromossomos de cada par**, dando origem a múltiplos não exatos do número haplóide característico da espécie.

□ Trissomias – Ex. Trissomia do cromossomo 21

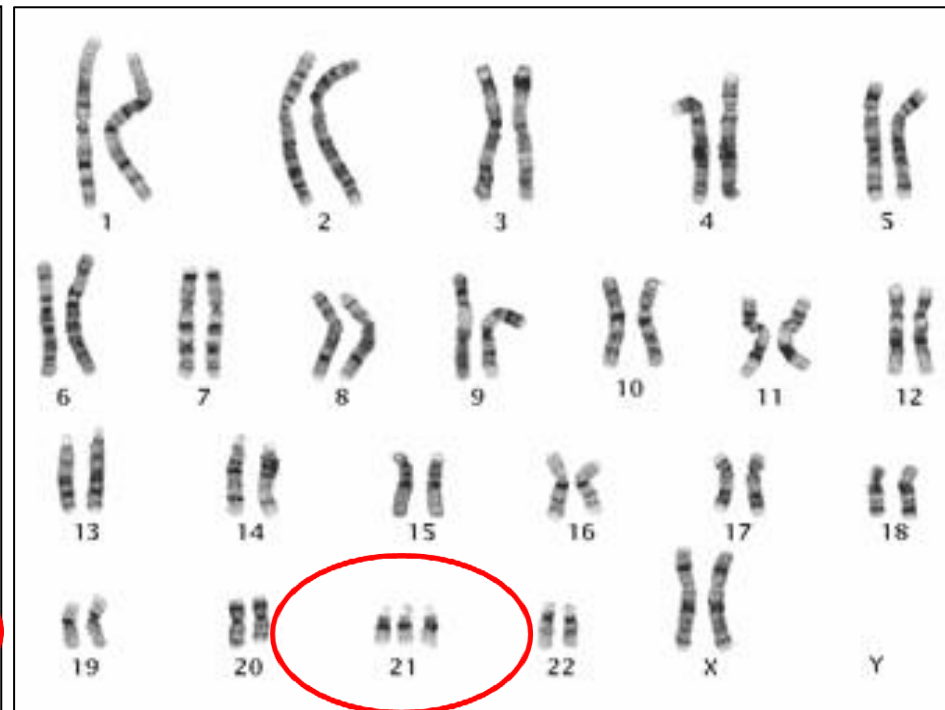
□ Monossomias

# Numéricas - Aneuploidias

- 1. Monossomia:  $2n - 1$
- 2. Trissomia:  $2n + 1$
- 3. Nulissomia:  $2n - 2$

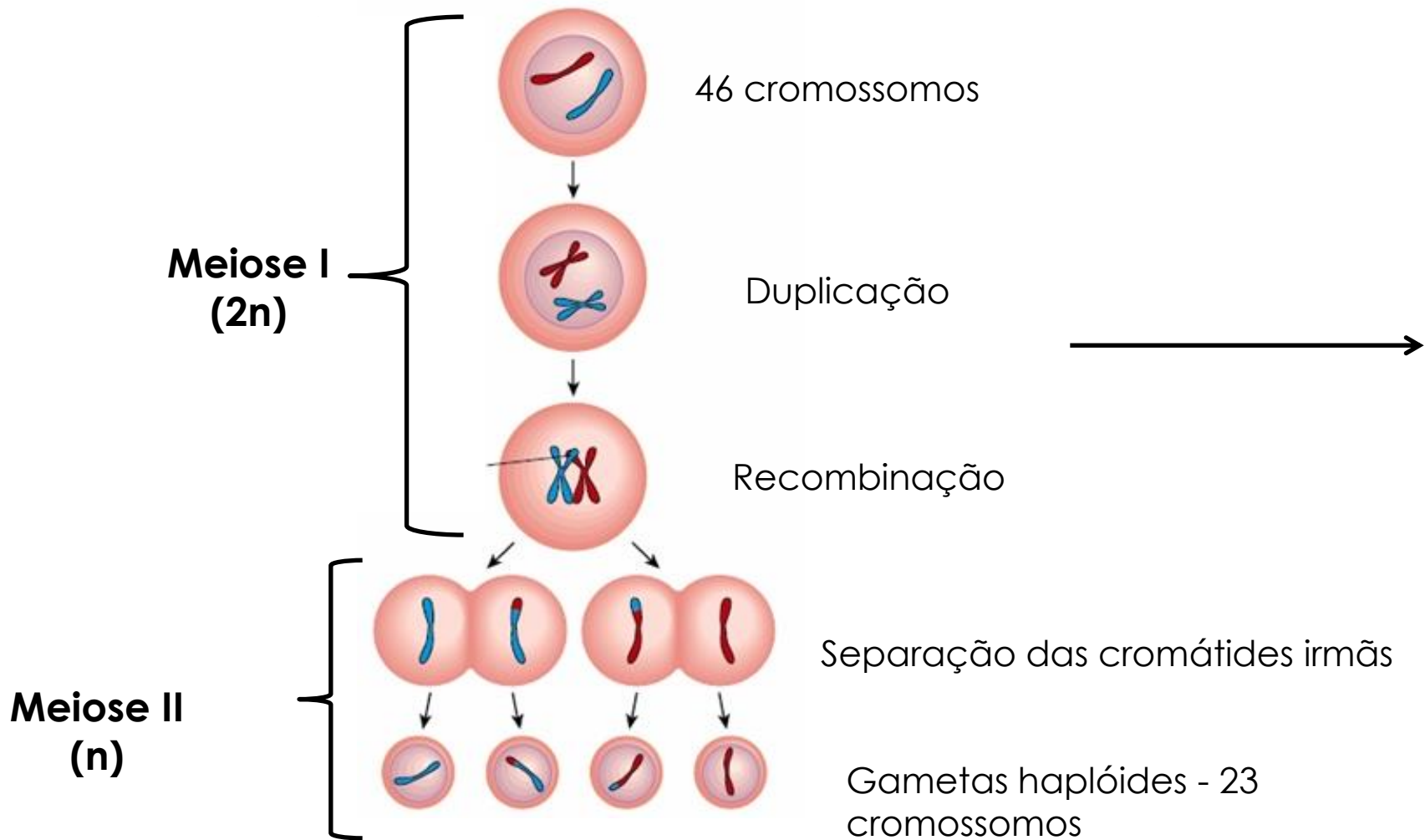


Monossomia: 45, X



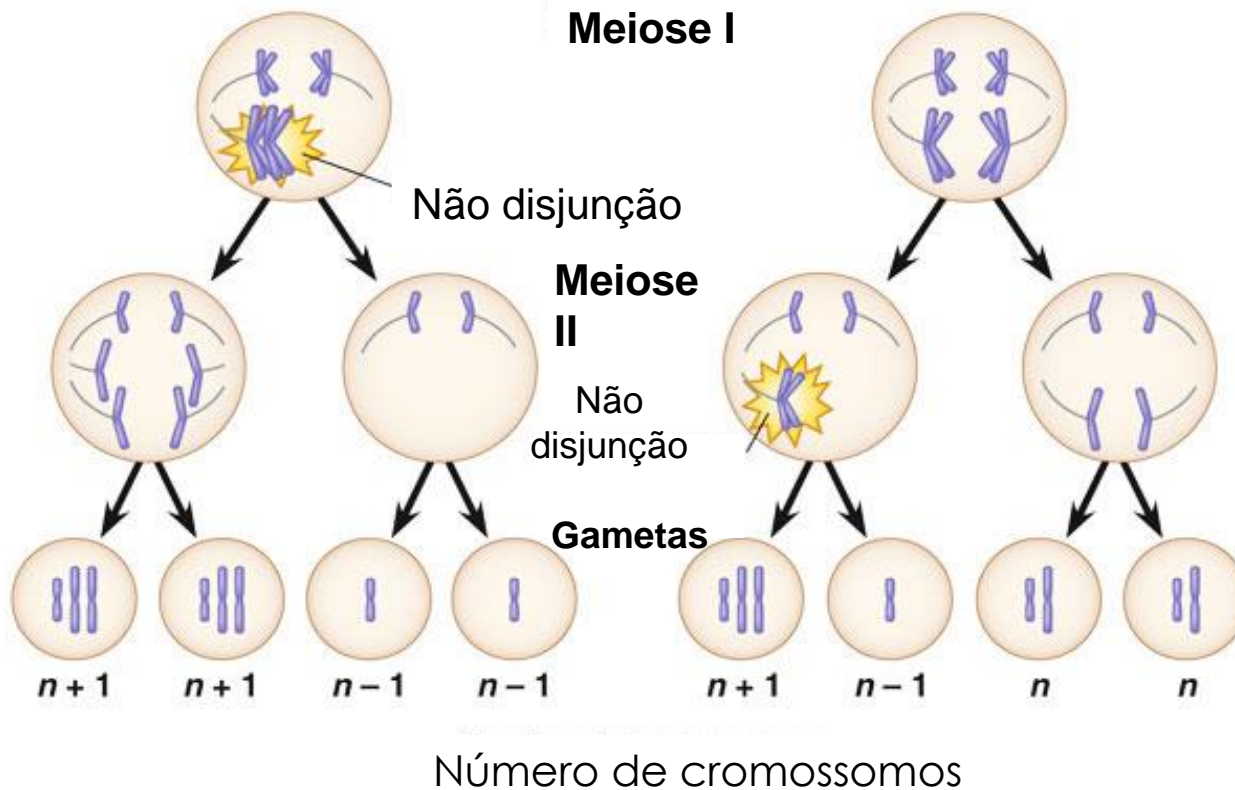
Trissomia: 47, XX +21

# Meiose



# Principal causa

## □ Não disjunção meiótica (I ou II)



(a) Não disjunção dos cromossomos homólogos  
Meiose I

(b) Não disjunção das cromátides irmãs  
Meiose II

# Aberrações estruturais

## ❑ Rearranjos balanceados

- ❑ Translocação
- ❑ Inversão

## ❑ Rearranjos não balanceados

- ❑ Deleção terminal e intersticial
- ❑ Duplicação
- ❑ Isocromossomo
- ❑ Dicêntrico
- ❑ Anel
- ❑ Marcador

# Rearranjos cromossômicos

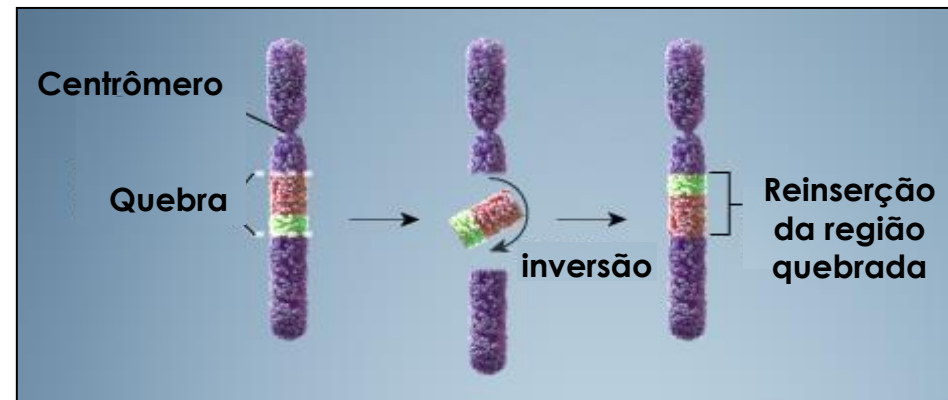
- Inversões: paracêntricas ou pericêntricas
- Deleção: terminal ou intersticial
- Translocação: balanceada e não balanceada
- Duplicação



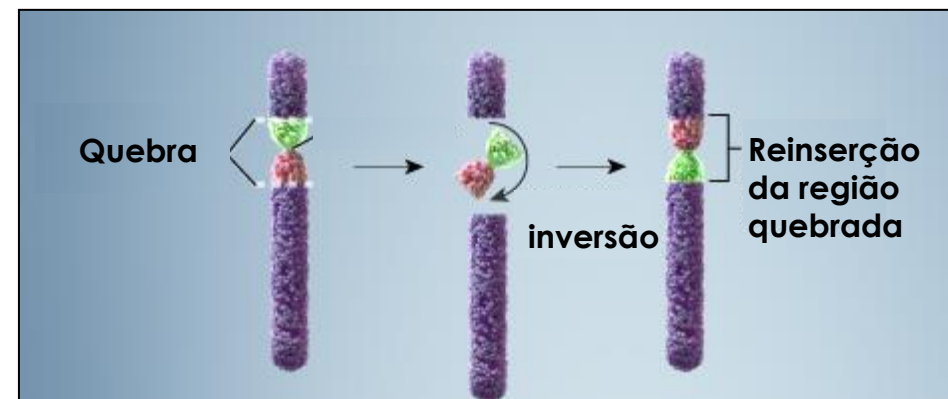
# Rearranjos cromossômicos

- Inversões: paracêntricas ou pericêntricas
- Deleção: terminal ou intersticial
- Translocação: balanceada e não balanceada
- Duplicação

Paracêntrica

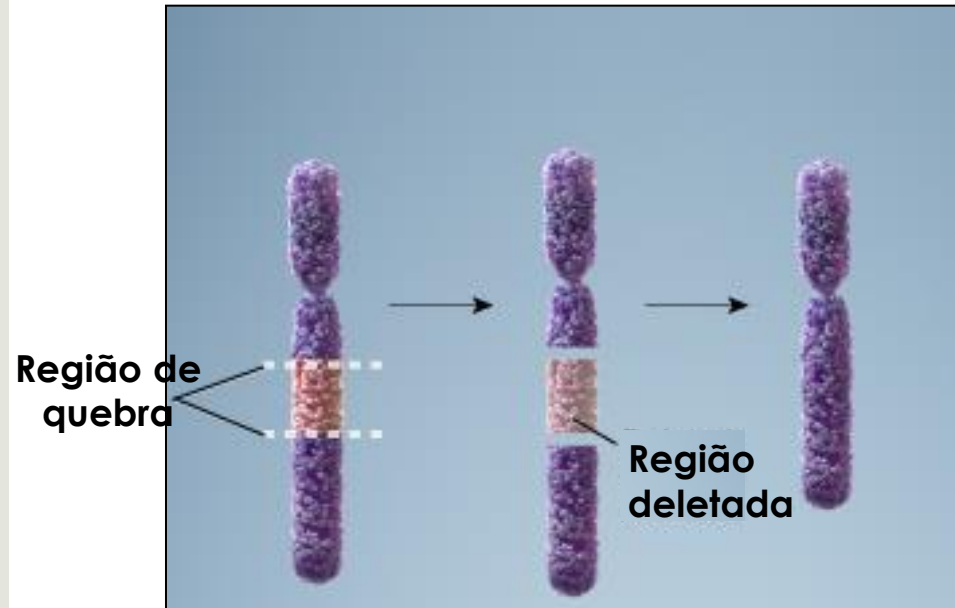


Pericêntrica



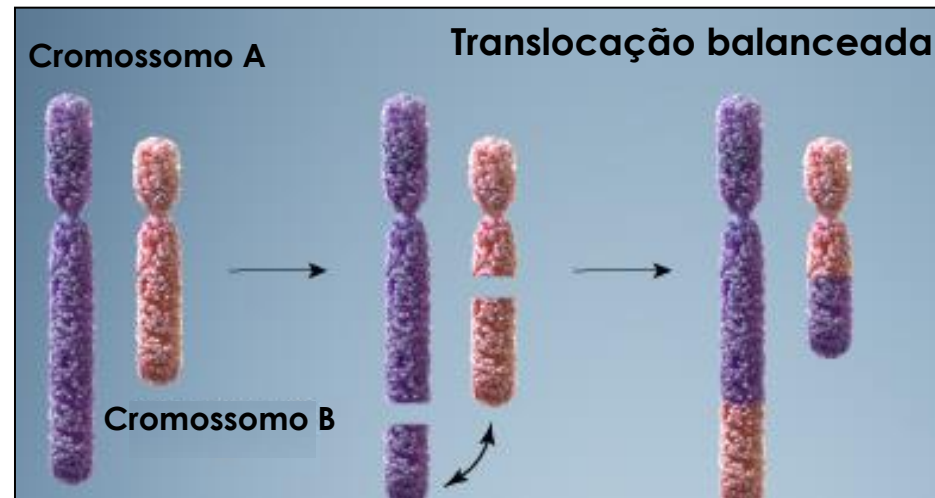
# Rearranjos cromossômicos

- Inversões: paracêntricas ou pericêntricas
- Deleção: terminal ou intersticial
- Translocação: balanceada e não balanceada
- Duplicação



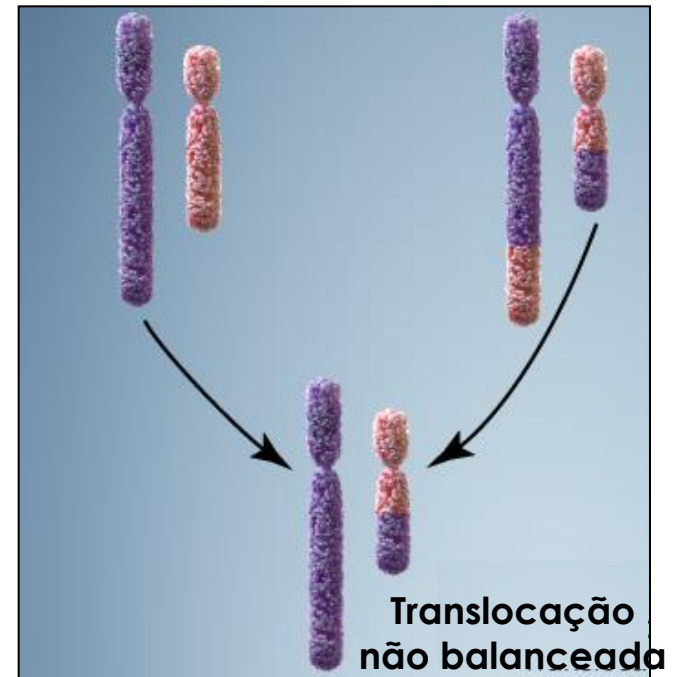
# Rearranjos cromossômicos

- Inversões: Paracêntricas ou Pericêntricas
- Deleção: Terminal ou Intersticial
- Translocação: balanceada e não balanceada
- Duplicação



# Rearranjos cromossômicos

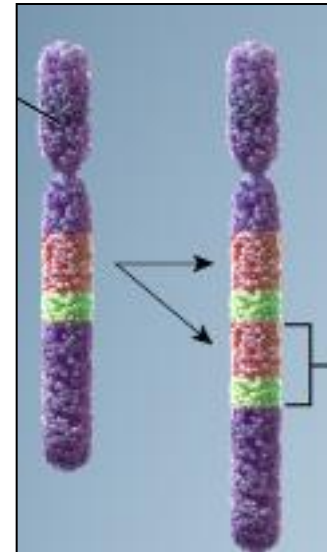
- Inversões: Paracêntricas ou Pericêntricas
- Deleção: Terminal ou Intersticial
- Translocação: balanceada e não balanceada
- Duplicação



# Rearranjos cromossômicos

- Inversões: Paracêntricas ou Pericêntricas
- Deleção: Terminal ou Intersticial
- Translocação: balanceada e não balanceada
- Duplicação

**Cromossomo**



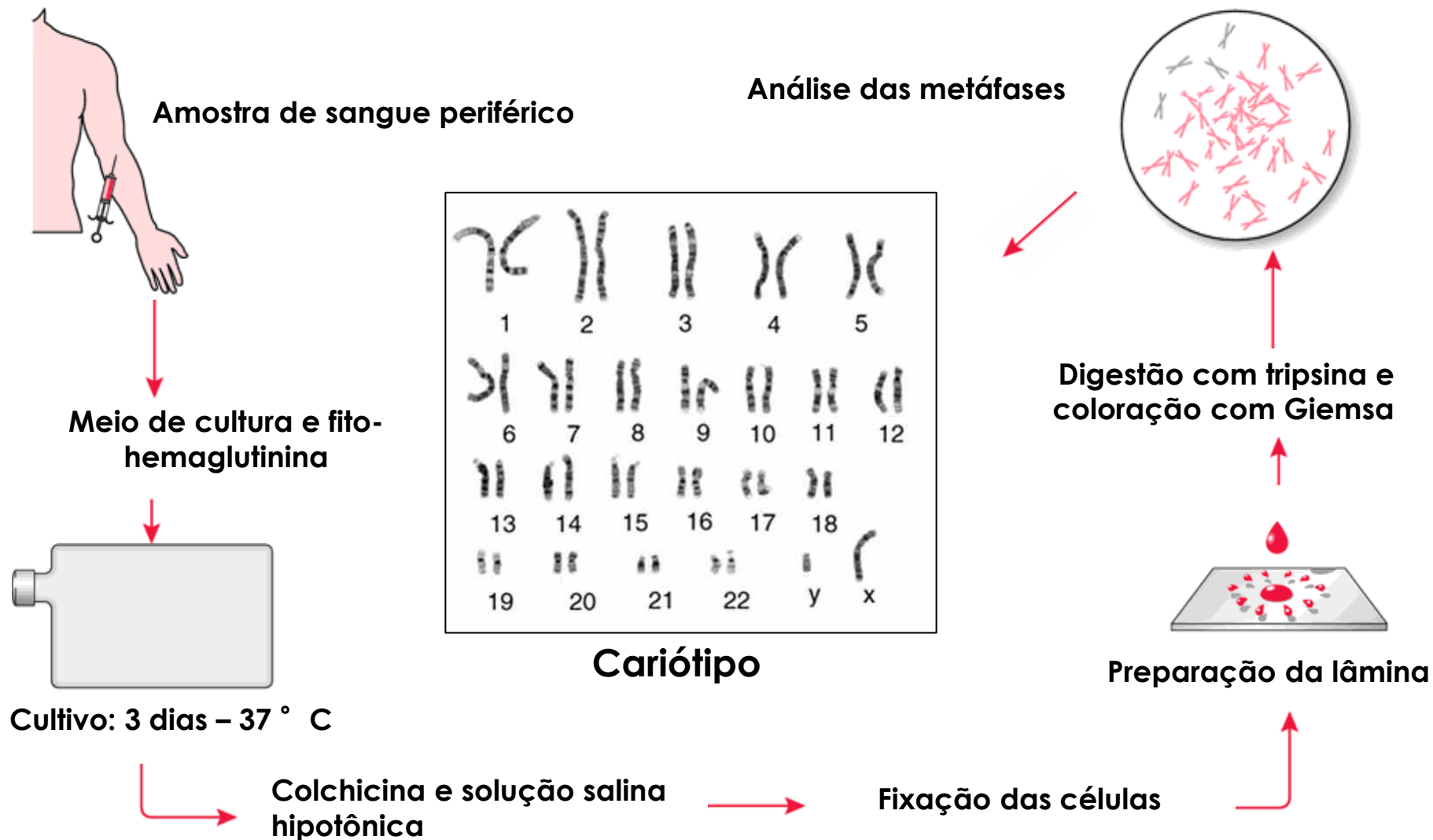
**Região duplicada**

# 3. Técnicas para estudo dos cromossomos

## ❑ **Material**

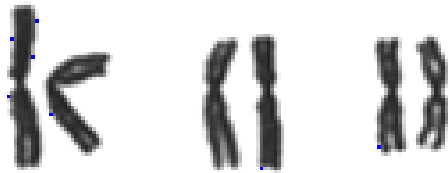
- ❑ Sangue periférico
- ❑ Medula óssea
- ❑ Biópsias teciduais
- ❑ Vilosidades coriônicas

# Cariótipo: preparação de metáfases

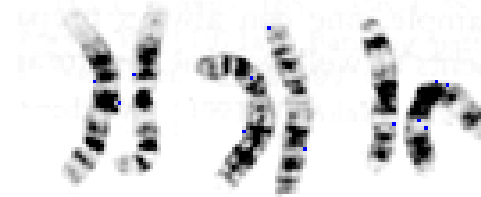


# Bandeamento

Convencional



Bandeamento



- Bandeamento G (Giemsa)**
- Bandeamento Q
- Bandeamento R
- Bandeamento C
- Bandeamento NOR
- Bandeamento alta resolução

**Vantagens**

**Desvantagens**



<b>Tipo</b>	<b>Corante</b>	<b>Região Corada</b>	<b>Efeito</b>
Bandeamento – Q	Quinacrina	Braços cromossômicos; regiões ricas em repetições AT	Sob luz UV, padrão distinto de bandas
Bandeamento – G	Giensa	Braços cromossômicos; regiões ricas em repetições AT	Padrão distinto de bandas ; banda adicional nos cromossomos 1 and 16
Bandeamento – R	Várias técnicas	Braços cromossômicos; regiões ricas em repetições GC	Bandeamento reverso ao observado nos bandeamentos Q e G
Bandeamento – C	Várias técnicas	Regiões centroméricas. regiões ricas em repetições AT	Bandas mais largas: 1, 9, 16 e Y; Tamanho das bandas pode variar.

# Nomenclatura

- del - deleção
- dic - dicêntrico
- fra - sítio frágil
- i - isocromossomo
- inv - inversão
- p - braço curto
- r - anel
- der - derivativo
- dup - duplicação
- h - heterocromatina
- ins - inserção
- mat - origem materna
- q - braço longo
- t - translocação

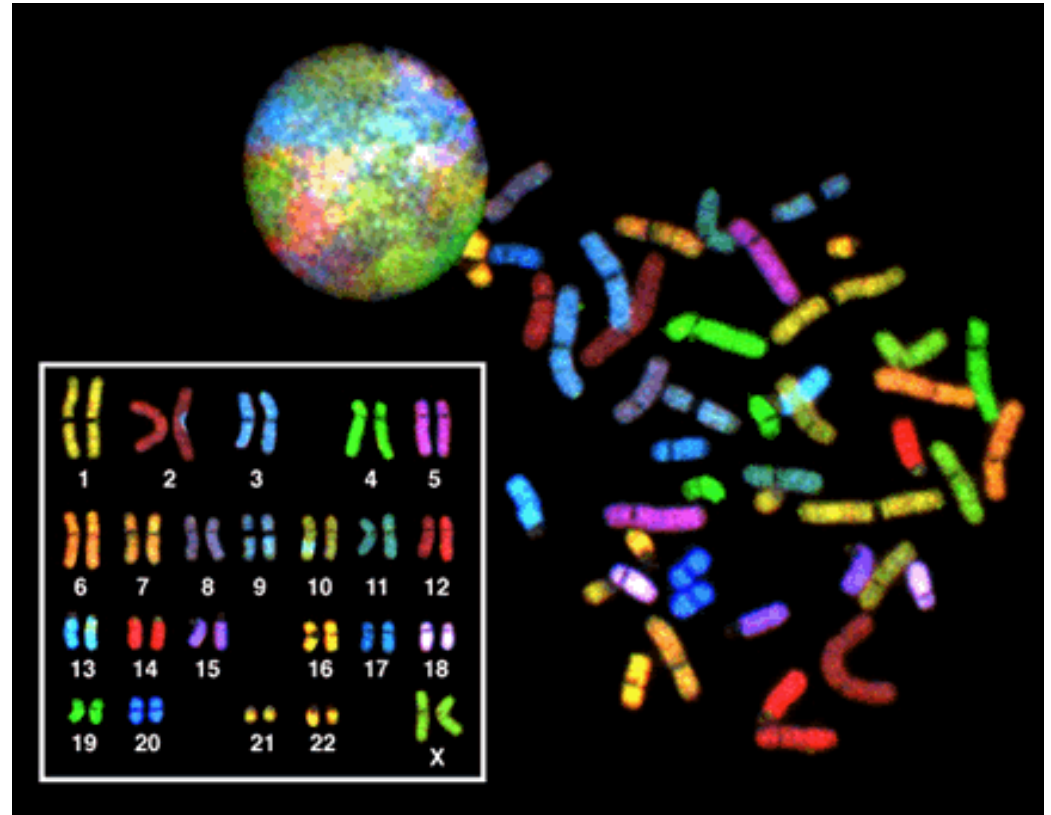
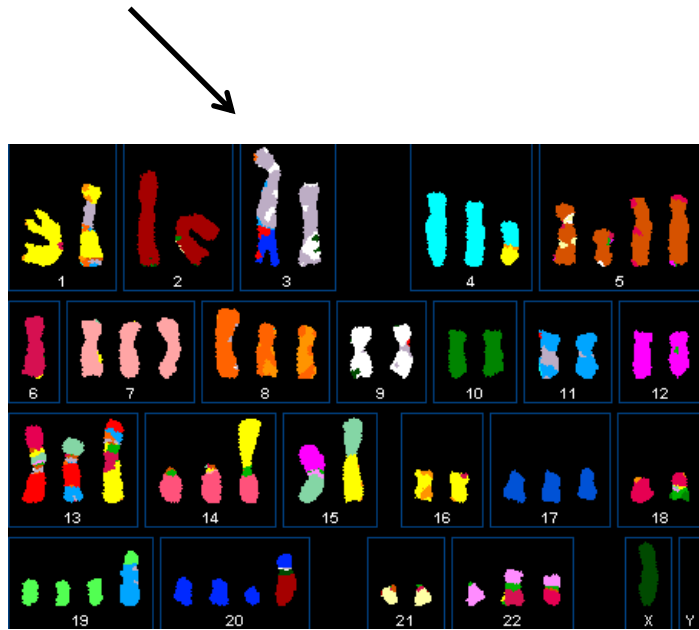
46,XX,t(9;22)

# Citogenética molecular

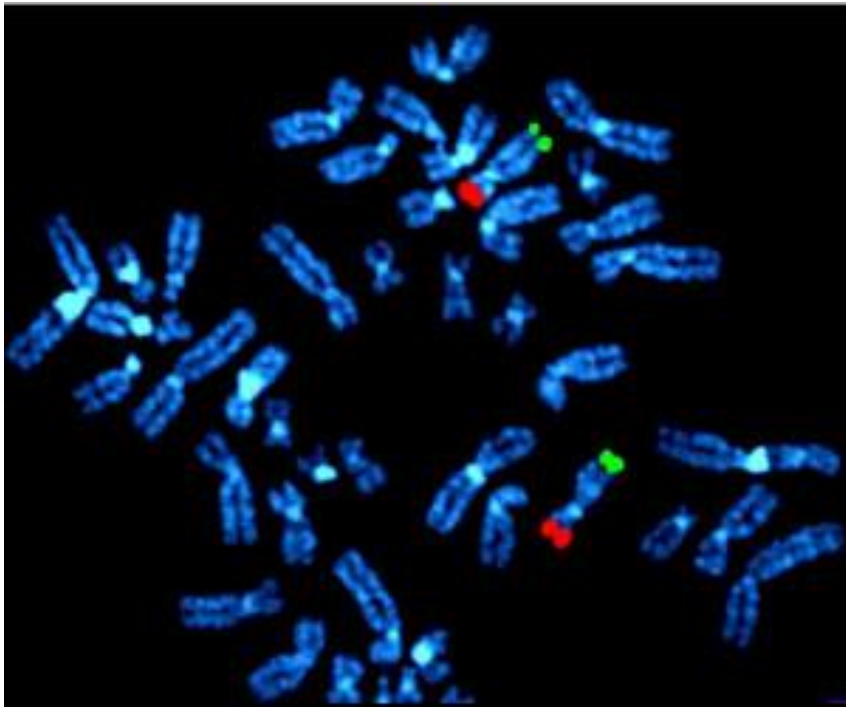
- Uso de sondas específicas

# Cariotipagem espectral - SKY

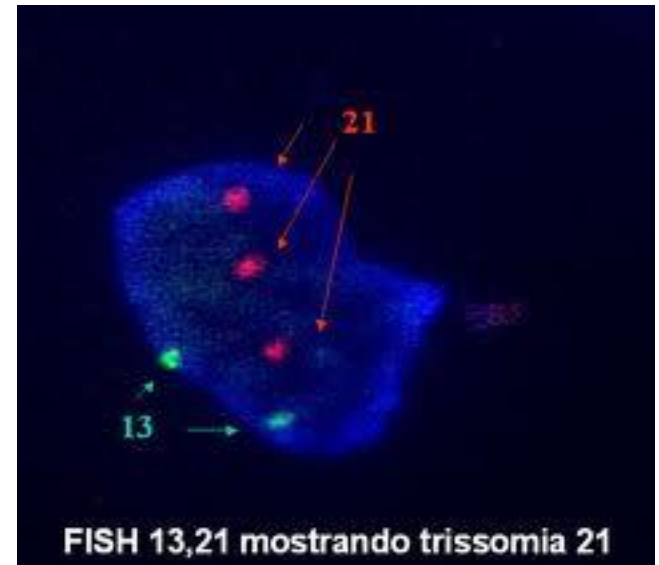
## ■ Sondas fluorescentes



# FISH – *Fluorescent in situ hybridization*



Metáfases

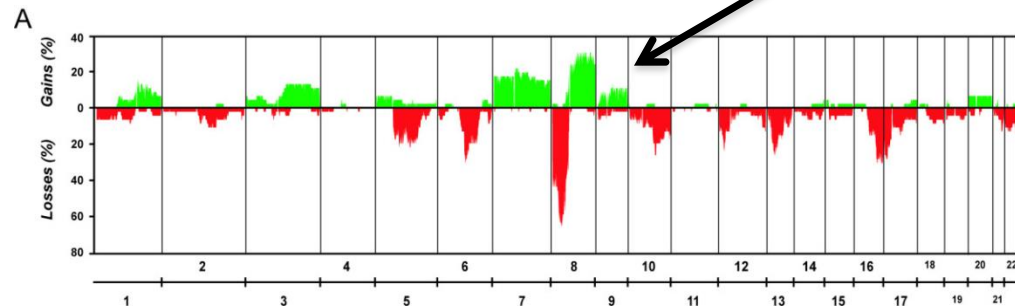


Núcleo interfásico

# CGH – Comparative Genomic Hybridization

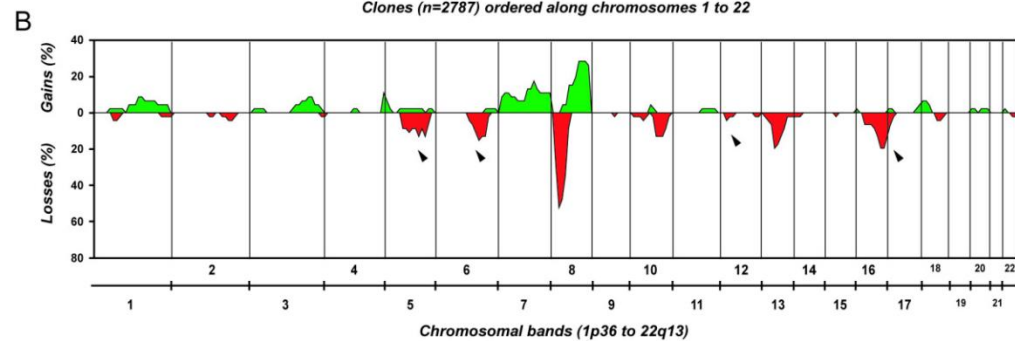
Hibridação genômica comparativa

DNA - Controle

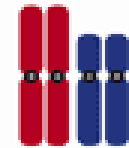


Clones (n=2787) ordered along chromosomes 1 to 22

DNA - Teste



# Genoma diplóide normal



Poliploidia

Aneuploidia

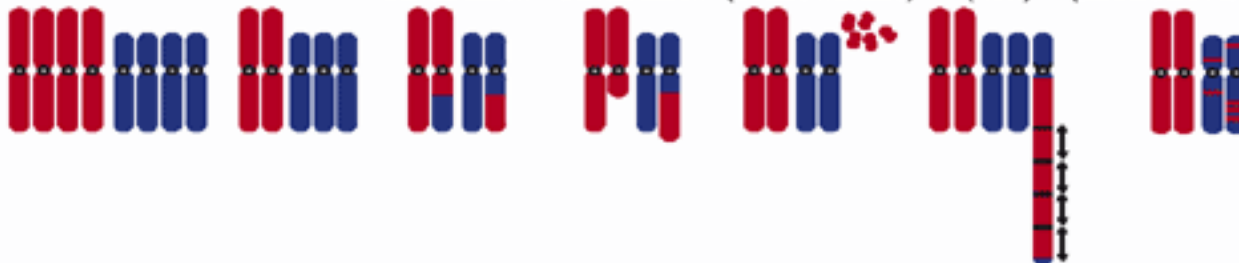
Translocação  
Recíproca não  
recíproca

Double minutes

Amplificação

HSR

Inserções



Technique	Detection							
Banding	+	+	+	+	+	+	+	-
SKY	+	+	+	+	+	+	+	-
CGH	-	+	-	+	+	+	+	+
LOH	-	+	-	+	+	+	+	+

# 3. Cromossomopatias Humanas

## ❑ Incidência

❑ Trissomias (13, 18 e 21)

❑ Aneuploidias dos cromossomos sexuais

❑ **Abortos espontâneos**



# Incidência

<b>Resultado de cariótipos</b>	<b>Gestações</b>	<b>Abortos espontâneos %</b>	<b>Nascidos vivos</b>
Total	10.000	15	8.500
Cromossomos normais	9.200	8	8.450
Anomalias cromossômicas	800	94	50
Triploidia ou tetraploidia	170	100	0
Monossomia 45,X	140	99	1
Trissomia do 16	112	100	0
Trissomia do 18	20	95	1
Trissomia do 21	45	78	10
Outras trissomias	209	99,5	1
Trissomia sexual	19	21	15
Rearrajos	46	26	20
Outros	39	95	2

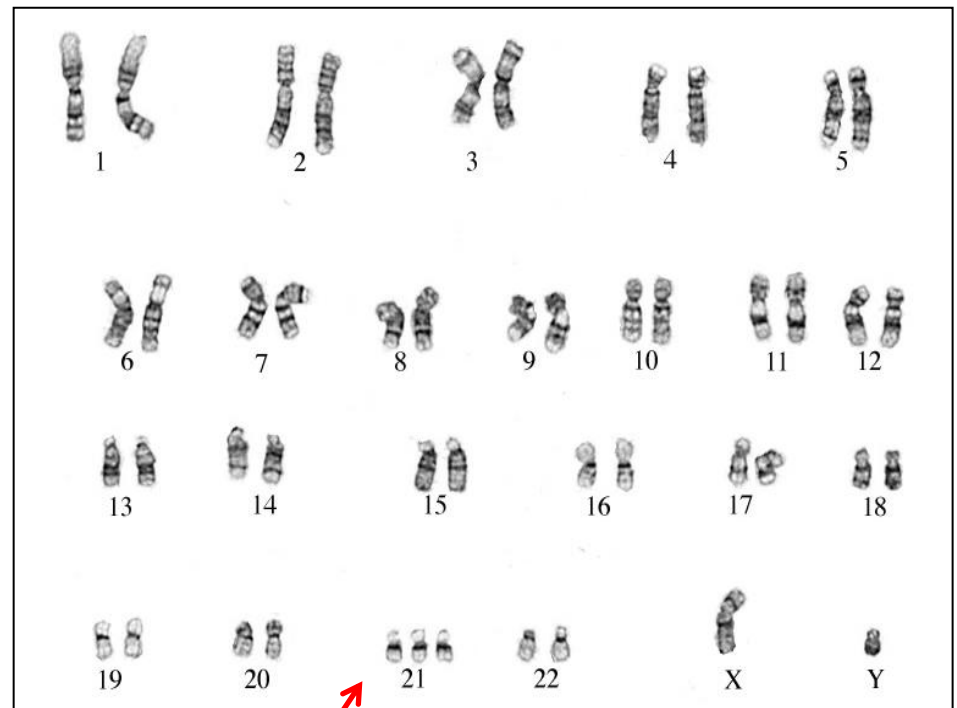
# Distúrbios autossômicos

➤ Trissomias

# Trissomias – Síndrome de Down

## ❑ SÍNDROME DE DOWN

- ❑ Trissomia do cromossomo 21
- ❑ t14;21
- ❑ Mosaicismo
- ❑ Incidência: 1:800
- ❑ Risco aumenta significativamente após os 30 anos



Trissomia: 47, XY + 21

## ❑ Características

- ❑ Linha siamesa palmar
- ❑ Clinodactilia (Encurvamento dos pés e mãos)
- ❑ Hipotonia (Fraqueza muscular)
- ❑ Anomalias cardíacas (40%)
- ❑ Baixa estatura - Feto de menor tamanho
- ❑ Espessamento nucal
- ❑ Retardo mental

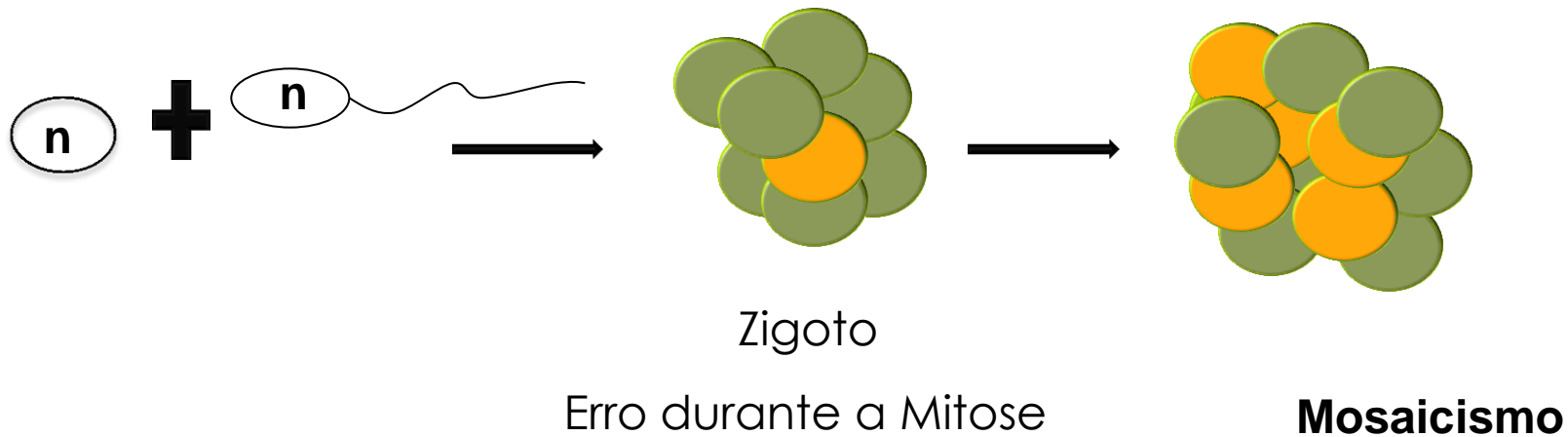
Face e nariz  
achatados, olhos  
inclinados para  
cima



Dedos separados,  
curtos, aumento de  
dobras da pele

# Mosaicismo

Não disjunção pós-zigótica



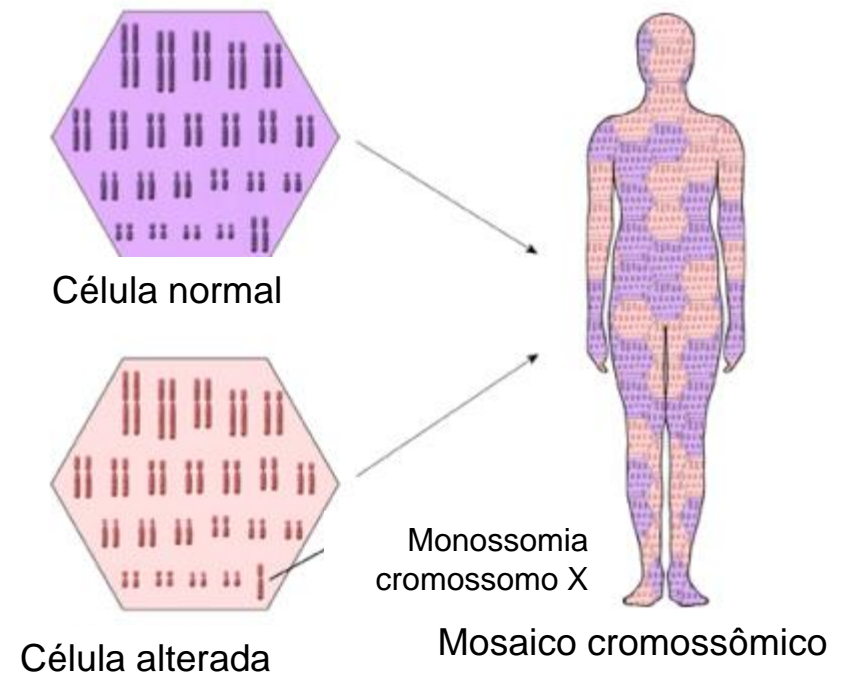
# Mosaicismo

## ❑ Células Germinativas

- ❑ Indivíduo normal
- ❑ Autossômicas dominantes
- ❑ Heranças ligadas ao X
  - ❑ Distrofia muscular de Duchene
  - ❑ Síndrome de Turner

## ❑ Células somáticas

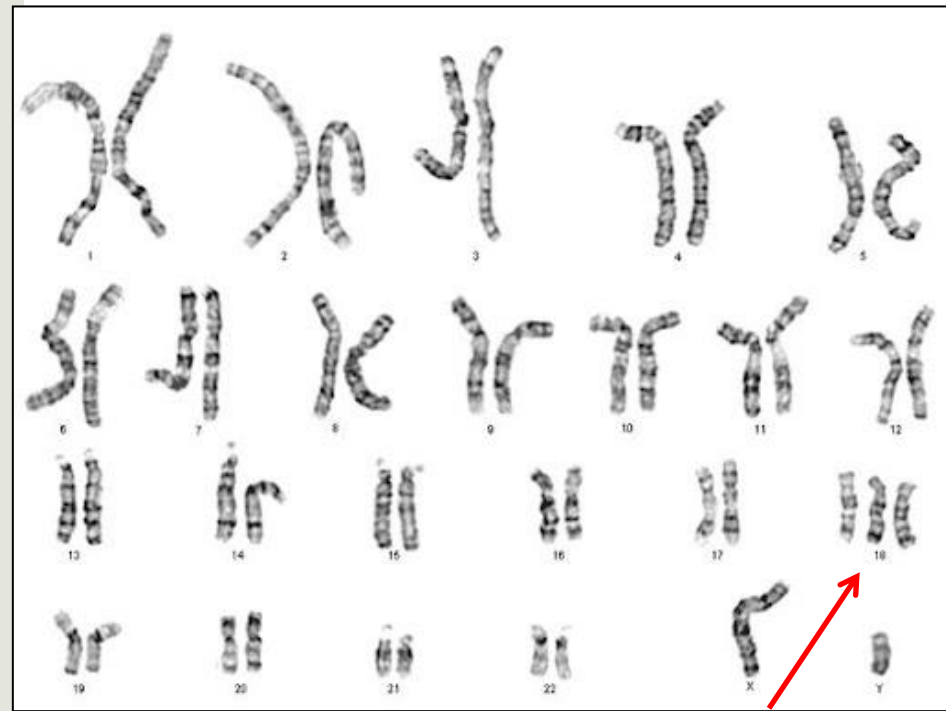
- ❑ Fenótipo intermediário
- ❑ Síndrome de Down



# Trissomias – Síndrome de Edwards

## ❑ Trissomia do cromossomo 18:

- ❑ 20% dos casos
- ❑ Mosaico
- ❑ 95% dos fetos - Abortos espontâneos
- ❑ Incidência: 1:7.500
- ❑ Sobrevida: 5 a 10% no 1º ano



Trissomia do cromossomo 18 (47, XY, + 18)

# Síndrome de Edwards

## ❑ Manifestações clínicas

- ❑ Retardo mental e de desenvolvimento
- ❑ Má formação cardíaca grave
- ❑ Hipertonia
- ❑ Microcefalia
- ❑ Pés virados para fora e calcanhar proeminente
- ❑ Sobrevida pós natal - rara





# Síndrome de Patau

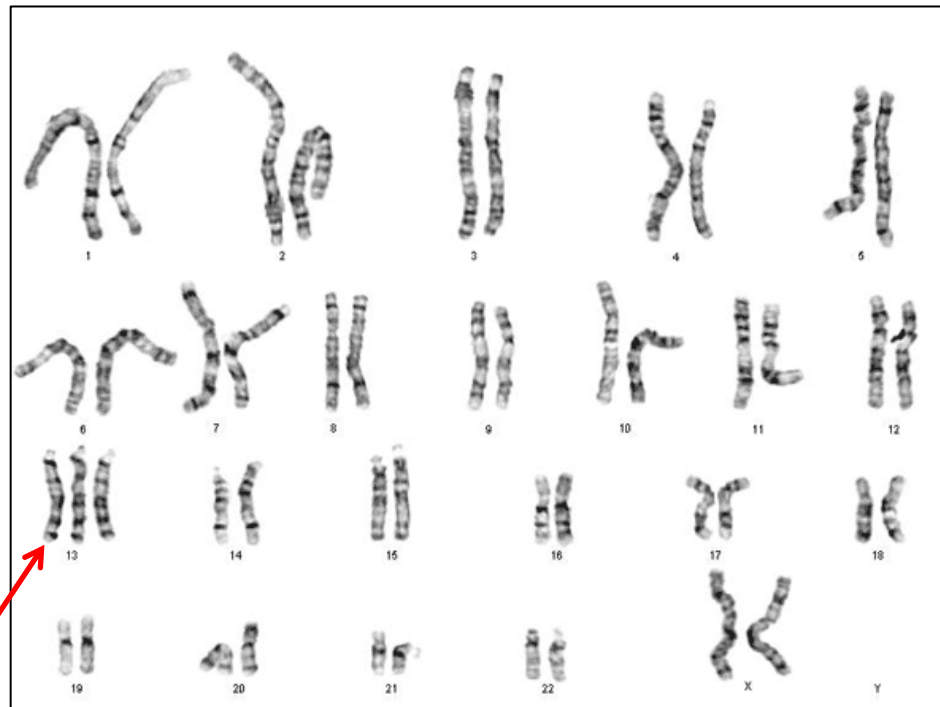
- **Trissomia do cromossomo 13**

- Clinicamente grave

  - Letal – 6 meses

- Incidência rara:

  - 1:15.000 a 25.000



Trissomia do cromossomo 13 (47, XX, + 13)

# Síndrome de Patau

## ■ Manifestações clínicas

- Malformações graves do sistema nervoso central
- Retardo mental acentuado
- Lábio leporino e fenda palatina
- Polidactilia
- Sobrevida pós natal:



# Trissomias

- Trissomia do cromossomo 9
- Síndrome de Warkany (cromossomo 8)
- Trissomia 22
- Trissomia 16

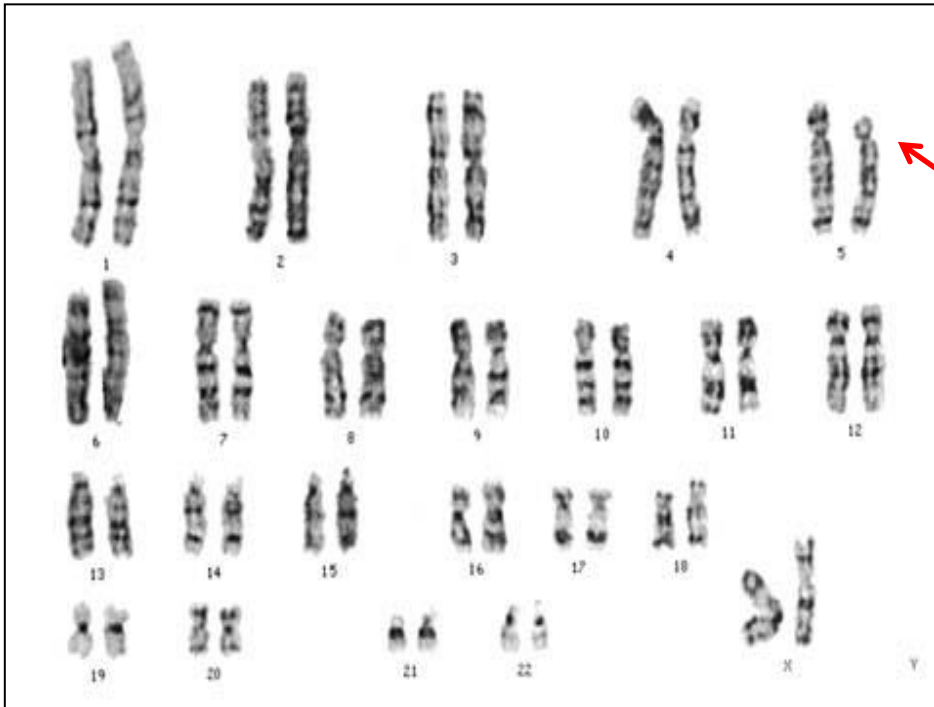
# Aberrações – Deleções

- ❑ **Autossômicas**
- ❑ Cromossomos sexuais

# Síndrome do *cri du chat*

## Deleção do braço curto do cromossomo 5:

46, XX, 5p-



❑ Ocorrência

❑ 1:50.000 nascimentos

❑ Retardo mental

❑ Choro característico

# Síndrome do miado de gato

**46, XY, 5p-**

- ❑ Olhos de inclinação anti-mongolóide
- ❑ Hipotrofia muscular
- ❑ Microcefalia
- ❑ Orelhas malformadas
- ❑ Estrabismo



# Microdeleções e duplicações autossômicas

□ S. Prader-Willi

**Imprinting genômico**

□ S. Angelman

□ S. Charcot-Marie-Tooth

□ S. Wolf-Hirschhorn

□ S. Miller-Dicker

□ S. Velocardiofacial

□ S. Langer-Giedion

□ S. Williams

□ WAGR

# Imprinting genômico

## ▣ Definição

---

- ❑ Marcação bioquímica
  - ❑ Origem parental
  - ❑ Ativação ou inativação da expressão de um certo gene/ conjunto de genes
- ❑ Processo biológico normal

## ▣ Mecanismo

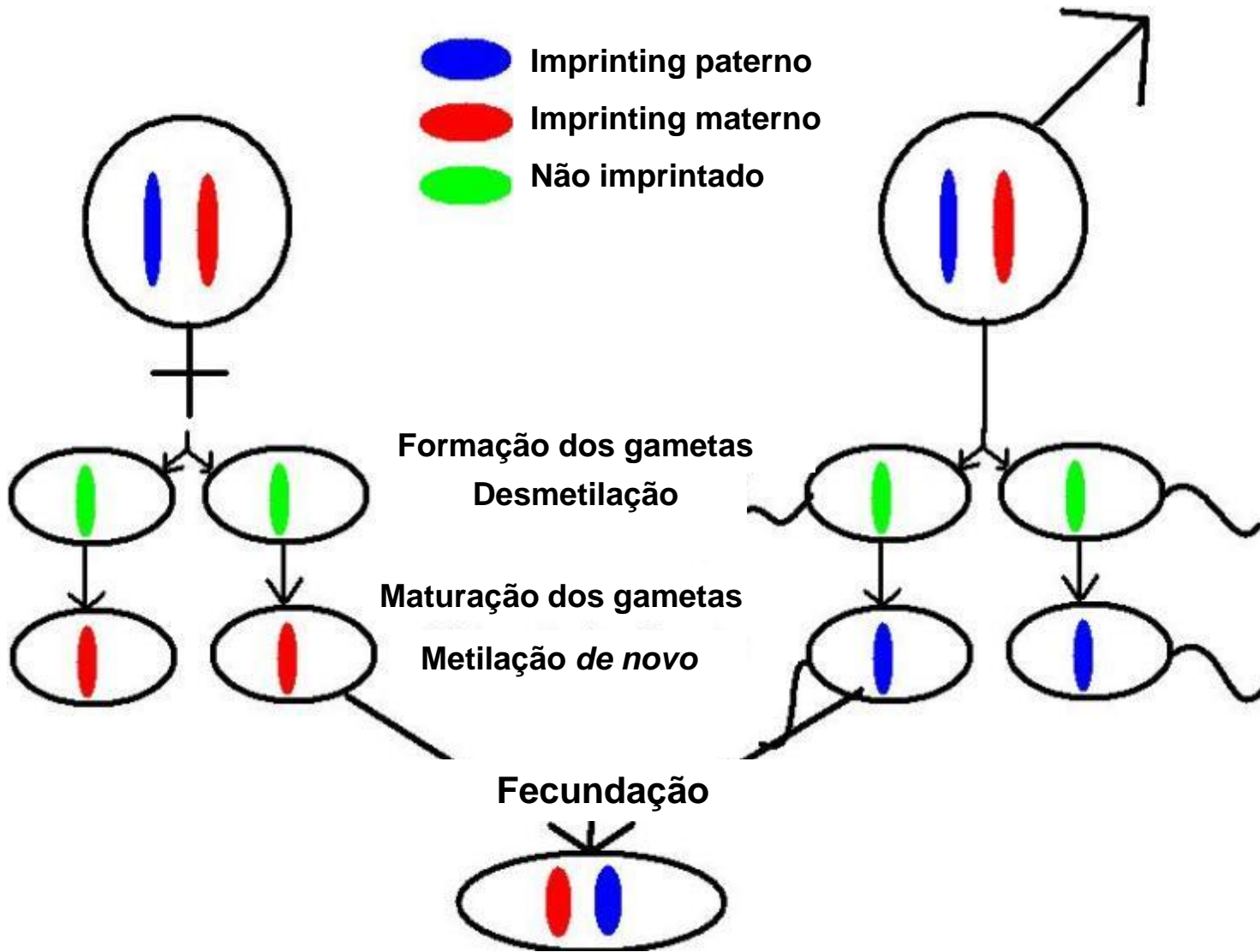
---

- ❑ Marca Covalente: Grupo metil
- ❑ Metilação do DNA: impede a ligação dos fatores de transcrição
  - ❑ Inibição da expressão gênica.
- ❑ 60 genes

**Consequências: i. Haploidismo uniparental**

**ii. Dissomia uniparental**



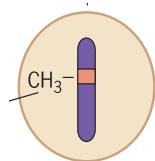


Imprinting genômico

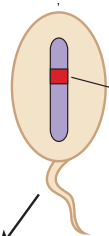
# Imprinting Genômico

Gene *IGF2*

Gene **metilado**

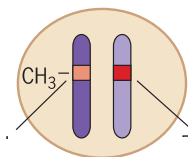


Gene **não metilado**



**Desenvolvimento somático**

Alelo silenciado



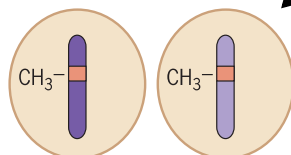
Alelo expresso

Zigoto

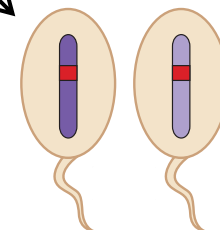
**Desenvolvimento germinativo**

Célula germinativa

Gametogênese feminina  
\* **gene metilado**

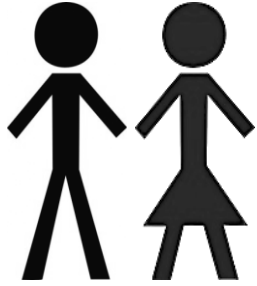


\* **gene não metilado**



# Padrão Herança e doenças humanas

Normal



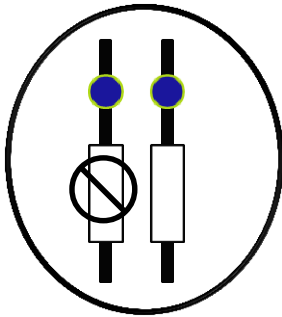
Mãe afetada



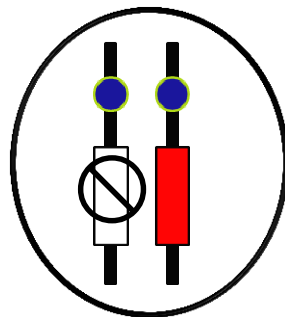
Normal



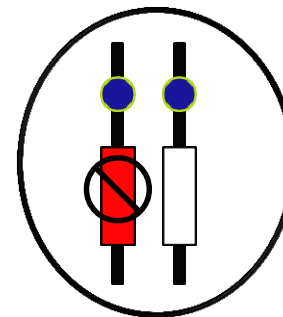
Pai afetado



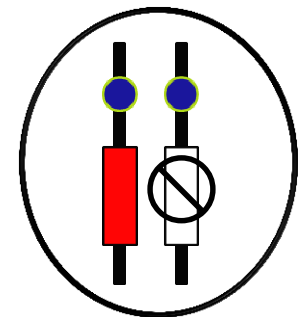
Alelo normal  
imprintado  
Alelo normal ativo



Alelo normal  
imprintado  
Fenótipo mutante



Alelo mutado  
imprintado  
Alelo normal ativo



Alelo normal  
imprintado  
Alelo normal ativo

# Síndrome de Angelman X Prader Willi

- ❑ Deleção 15q11-q13 do cromossomo de origem **MATERNA** (70%);
- ❑ Dissomia uniparental (15%);
- ❑ Deleção do Centro de Imprinting (1%);
- ❑ Deleção 15q11-q13 do cromossomo de origem **PATERNA** (80%);
- ❑ Dissomia uniparental (15%);
- ❑ Deleção do Centro de *Imprinting* (1%);

# Síndromes de Angelman e de Prader-Willi

Quadro clínico:

## Angelman

- Retardo mental
- Peso e altura abaixo do normal
- Hiperatividade
- Irritabilidade
- Riso e choro desmotivados

**46, XY, 15q-  
materna**



Quadro clínico:

## Prader-Willi

- Retardo mental
- Hipotonia grave
- Dificuldades de deglutição
- Hiperfagia
- Obesidade
- Hipogonadismo

**46, XY, 15q-  
paterna**



# Distúrbios cromossomos sexuais

# Síndrome de Klinefelter

□ 47, XXY

□ 48, XXYY, 48, XXXY

□ 50% : erros na meiose I paterna

□ Incidência:

□ 1:1000 nascidos sexo masculino

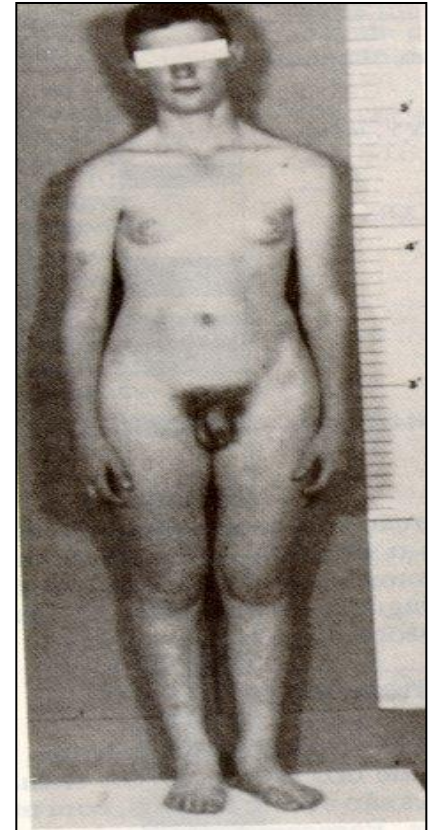
47, XXY



# Síndrome de Klinefelter

## Características

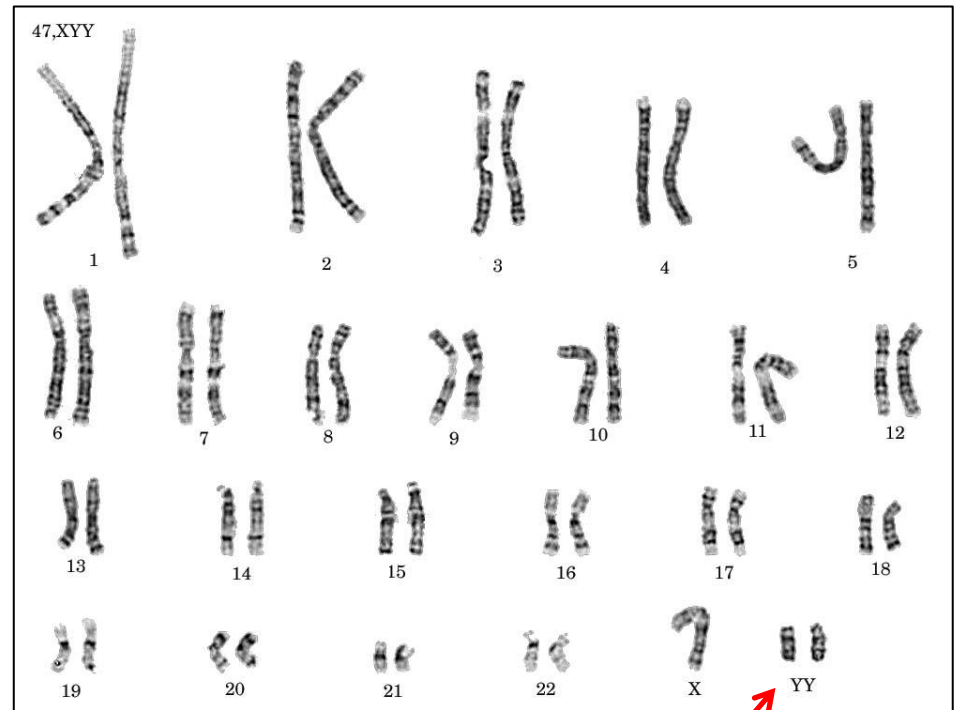
- ❑ Pacientes altos e magros
- ❑ Membros inferiores relativamente longos
- ❑ Hipogonadismo – puberdade
- ❑ Ginecomastia
  - ❑ Testículos pequenos e caracteres sexuais secundários subdesenvolvidos





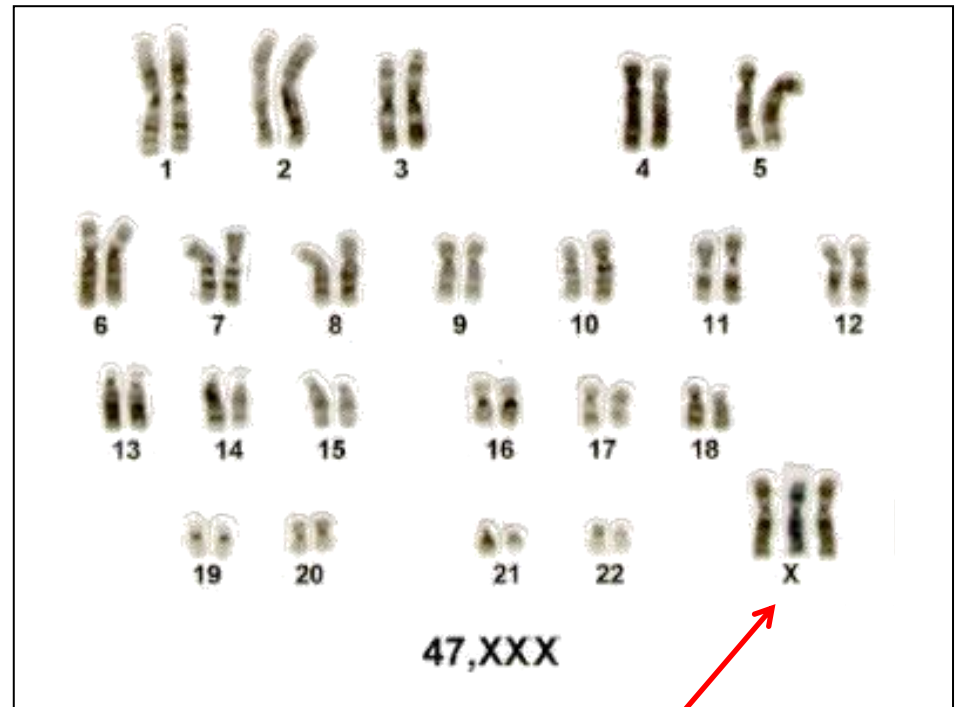
# Síndrome 47, XYY

- Incidência: 1:1000
- Fenótipo normal
- Causa: não disjunção paterna
  - Meiose II
- São altos
- Inteligência e fertilidade normais
- Alguns casos apresentam déficit educacional
  - **Hiperatividade e impulsividade**



# Trissomia X

- ❑ Incidência: 1:700
- ❑ Fenotipicamente normais
- ❑ Férteis
- ❑ Leve retardo mental
- ❑ Identificação:
  - ❑ Clínicas de infertilidade
  - ❑ Instituições para deficientes mentais



# Monossomias

# Síndrome de Turner

## ■ Síndrome de Turner

- 45, X
- Alta incidência em abortos espontâneos
- Baixa estatura
- Pescoço curto e alado
- Tórax em escudo
- Pelve andróide
- Linfedema
- Cúbito valgo
- Cardiopatias



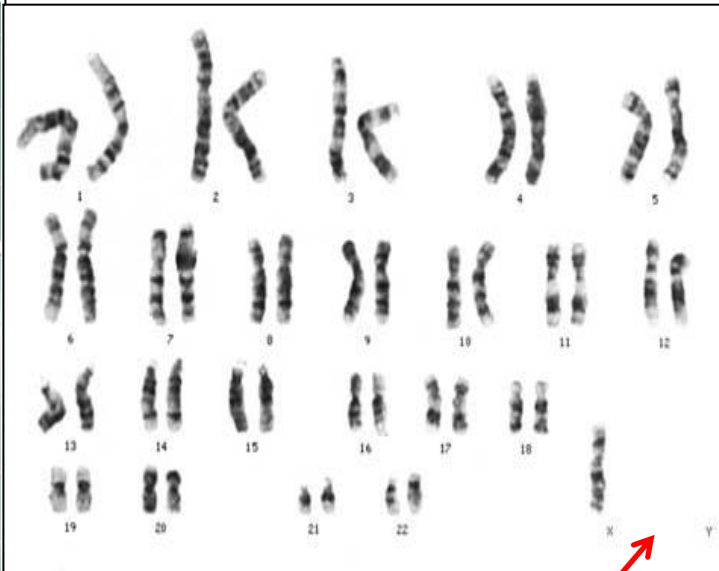
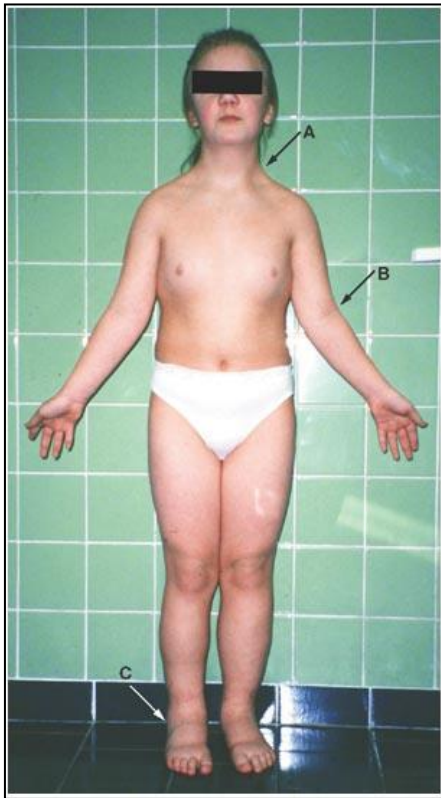
### □ Ocorrência:

□ 1/2.500 - 1 / 10.000

# Síndrome de Turner

## ■ Síndrome de Turner

- 45, X
- Alta incidência em abortos espontâneos



### Variantes

- 46, X,1 (Xq)
- 45, X/46, XX (mosaico)
- 45, X, outras anormalidades

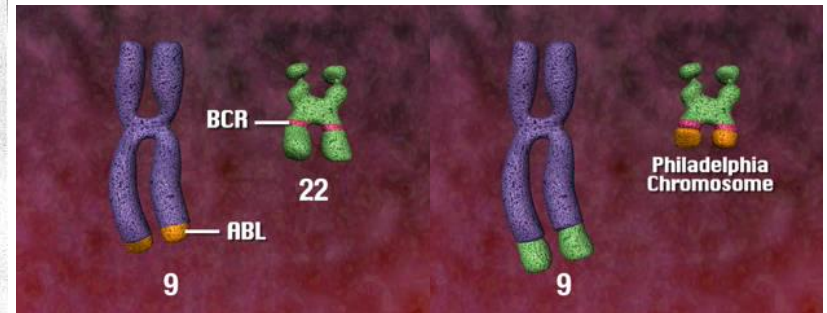
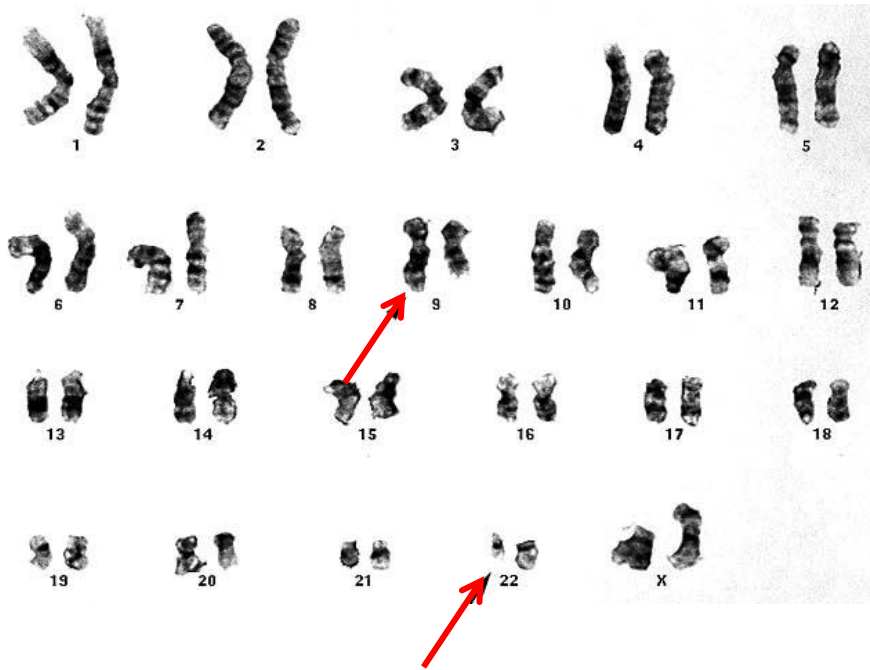
# Chromosomal linked disorder

- Smith Lemli opitz syndrome
  - Low cholesterol
  - High 7 dehydrocholesterol
  - Like trsomy 18
  
- CHARGE
  - Coloboma
  - Heart
  - Atresia of choanae
  - Retarded
  - Genitalia hypoplasia
  - Ear anomalies
  
- VATER

## 4. Alterações cromossômicas & Câncer

# Cromossomo filadélfia- Ph1

## Leucemia mielóide crônica



- ✓ Tirocino quinase
- ✓ Imatinibe

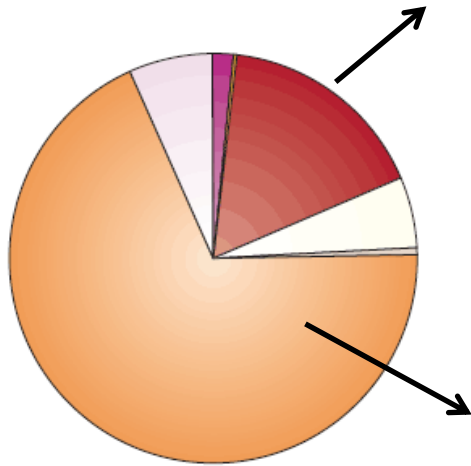
46, XX, t(9;22)(q34; q11.2)



# Anomalias Citogenéticas

- ❑ Não são específicas de um único tipo de câncer
- ❑ Apresentam papel prognóstico importante
  - ❑ Síndrome mielodisplásica
  - ❑ Leucemia mielóide crônica
  - ❑ Leucemia linfóide aguda

# Aplicação da citogenética em oncologia



❑ Desafios futuros

❑ Tumores Sólidos *versus* Tumores hematológicos

Carcinomas sem fusões cromossômicas (69%)

■ Neoplasias hematológicas

■ Sarcomas

■ Carcinomas (fusão)

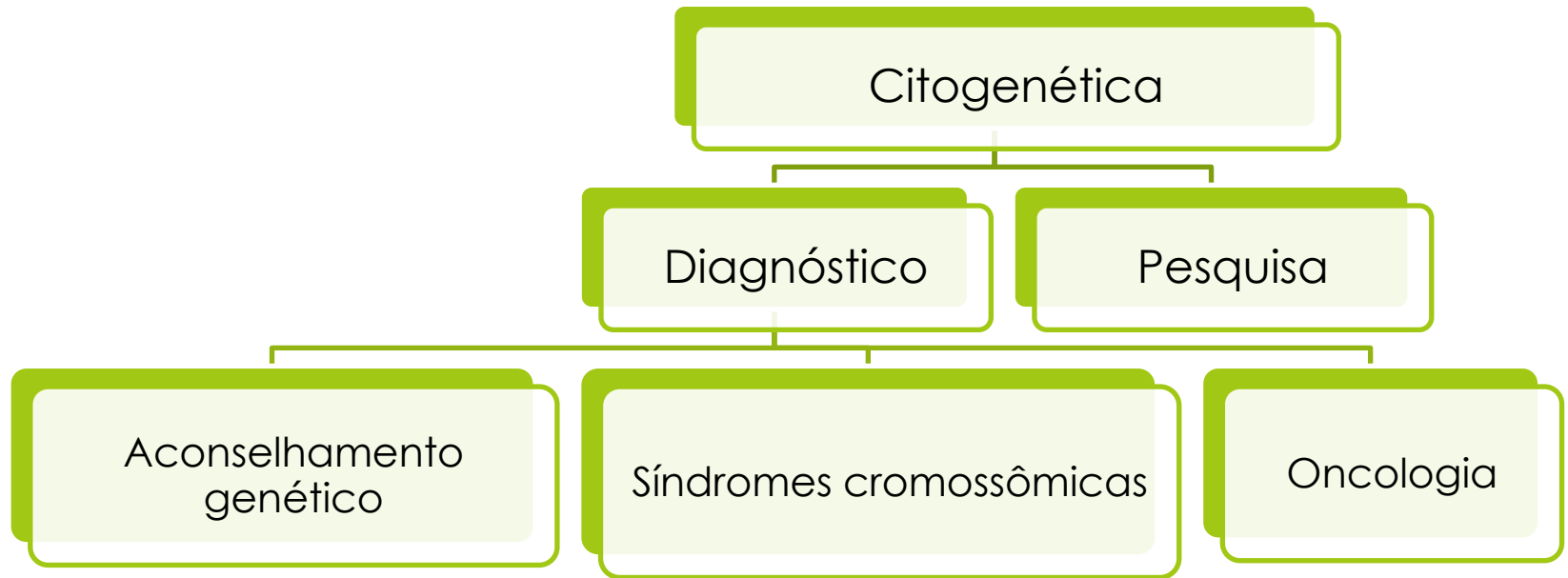
❑ Neoplasias hematológicas sem fusões

❑ Sarcomas

❑ Carcinomas

❑ Outros tumores

# 6. Aplicabilidade



# Diagnóstico diferencial

## Anemia de Fanconi

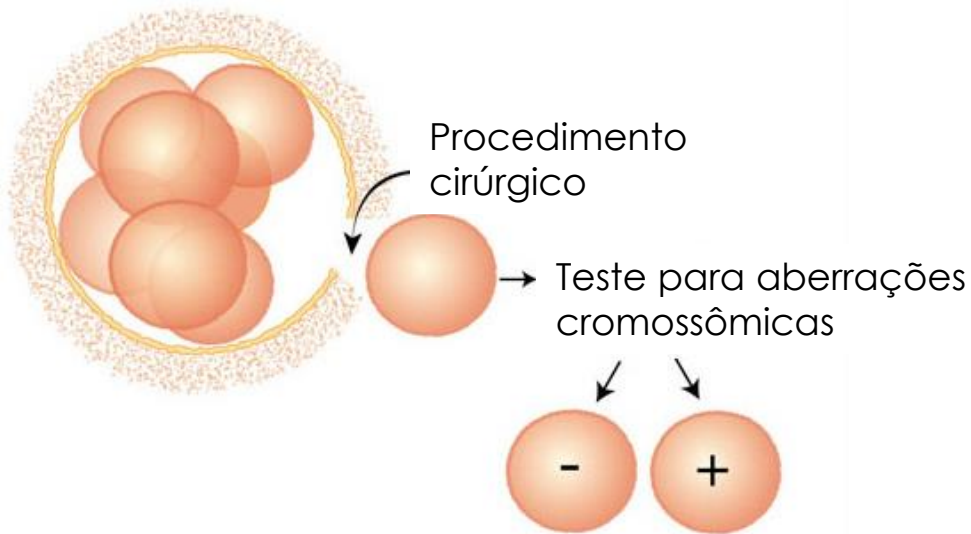
- ❑ Aproximadamente 13 genes
- ❑ Instabilidade cromossômica
- ❑ Indução de quebras pelo diepóxibuto
- ❑ Teste DEB



# PDG: Diagnóstico pré implantacional

☐ Reprodução assistida

☐ Fertilização *in vitro*

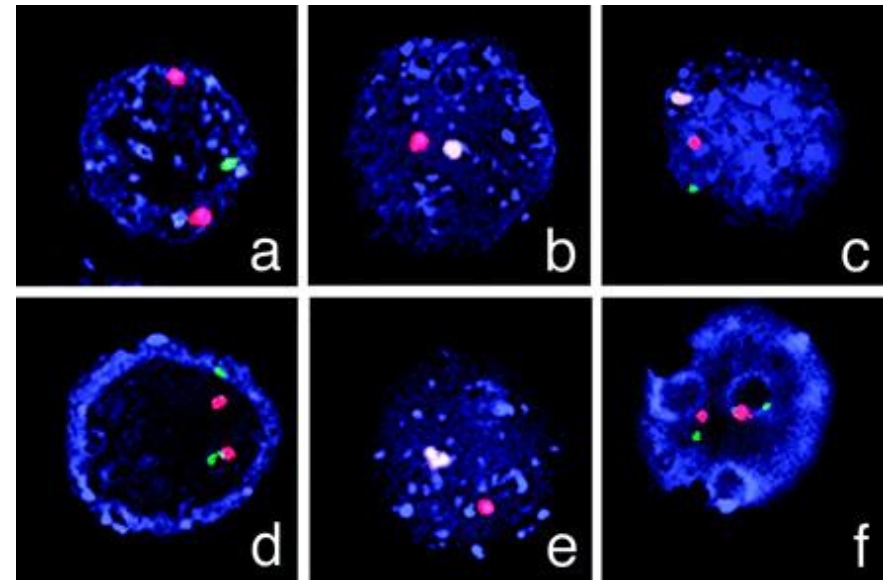


☐ Trissomias, monossomias

☐ Aberrações cromossômicas

☐ Translocações, anomalias ligadas ao sexo

Distrofia Muscular de Duchene



# Indicações para estudo cromossômico

- ❑ Suspeita de doença cromossômica
- ❑ Genitália ambígua
- ❑ Natimorto sem causa explicável
- ❑ Mulheres de baixa estatura e amenorréia primária
- ❑ Homens com ginecomastia / microrquidia
- ❑ Retardo mental não explicável
- ❑ Monitoramento de transplantes de medula óssea