



CARIÓTIPO E ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS



Prof^a Ana Luisa Miranda Vilela

CARIÓTIPO

- Conjunto de cromossomos típico de uma espécie (número e morfologia).

Classificação dos cromossomos quanto à posição dos centrômeros.



metacêntrico



submetacêntrico



acrocêntrico



telocêntrico

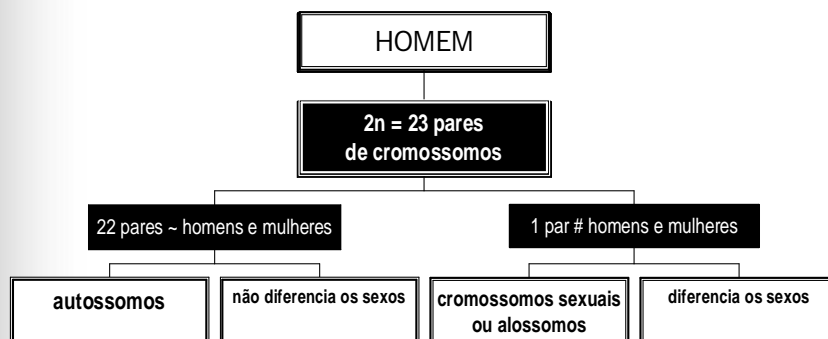
Nº DE CROMOSSOMOS X ESPÉCIES

- Número de cromossomos varia entre as diversas espécies biológicas:

ESPÉCIE	Nº DE CROMOSSOMOS
<i>Brachiaria brizantha</i> (gramínea)	$2n = 36$
<i>Brachiaria dictyoneura</i> (gramínea)	$2n = 42$
<i>Canis familiaris</i> (cão)	$2n = 78$
<i>Chrysocyon brachyurus</i> (lobo guará)	$2n = 76$
<i>Equus caballus</i> (cavalo)	$2n = 64$
<i>Pan troglodytes</i> (chipanzé)	$2n = 48$
<i>Homo sapiens</i> (homem)	$2n = 46$

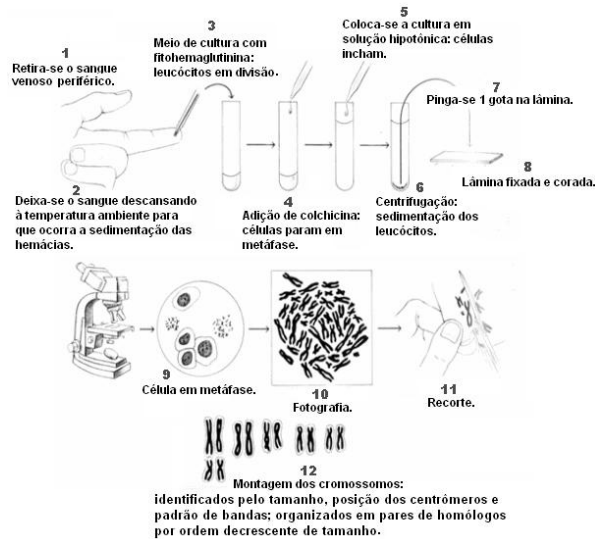
3

ANÁLISE DOS CROMOSSOMOS HUMANOS



4

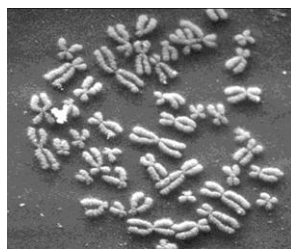
EXAME DE CARIÓTIPO



5

CARIÓTIPO HUMANO - MONTAGEM

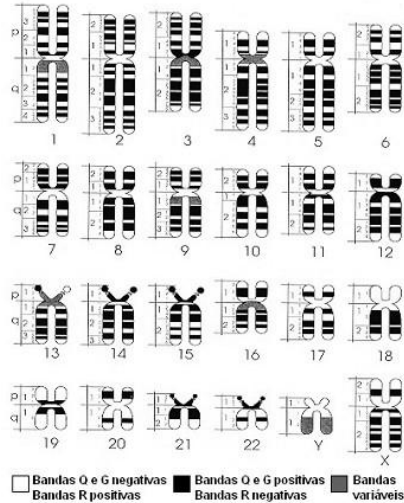
- A padronização internacional da nomenclatura dos cromossomos engloba uma série de normas:
 - os cromossomos são identificados pelo tamanho, posição do centrômero e padrão de bandas;
 - são organizados em pares de homólogos, por ordem decrescente de tamanho.



6

CARIÓTIPO HUMANO - BANDAS

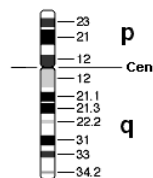
- O centrômero divide o cromossomo em dois braços:
 - p = braço curto;
 - q = braço longo.
- Nos cromossomos metacêntricos os dois braços são de igual tamanho.



7

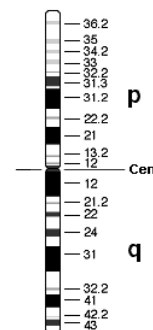
CARIÓTIPO HUMANO - GRUPOS

- **A**: cromossomos 1 a 3 → cromossomos grandes, metacêntricos e submetacêntricos.
- **B**: cromossomos 4 e 5 → cromossomos grandes submetacêntricos.
- **C**: cromossomos 6 a 12, X → cromossomos submetacêntricos de tamanho médio.



Cromossomo 9:
submetacêntrico

p: braço curto
q: braço longo

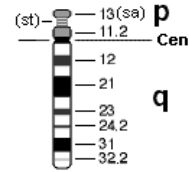


Cromossomo 1:
metacêntrico

8

CARIÓTIPO HUMANO - GRUPOS

- **D:** cromossomos 13 a 15 → cromossomos acrocêntricos.
- **E:** cromossomos 16 a 18 → cromossomos relativamente curtos, metacêntricos ou submetacêntricos.
- **F:** cromossomos 19 e 20 → cromossomos metacêntricos pequenos com padrão de bandas característico.
- **G:** cromossomos 21 e 22, Y → cromossomos pequenos acrocêntricos com padrão de bandas característico.

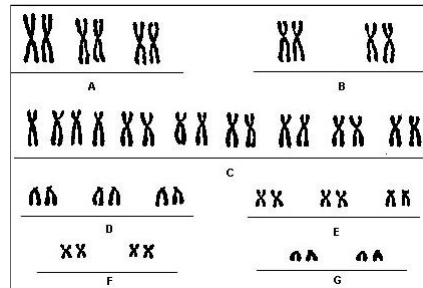
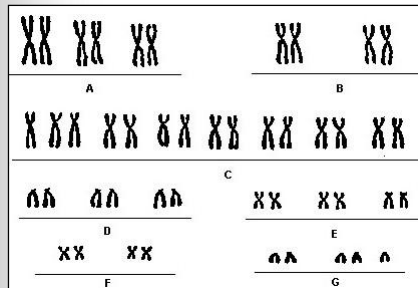


Cromossomo 14: acrocêntrico

9

CARIÓTIPO HUMANO NORMAL

- **Masculino** (15 cromossomos no grupo C e 5 no grupo G) → figura abaixo à esquerda.
- **Feminino** (16 cromossomos no grupo C e 4 no grupo G) → figura abaixo à direita.



10

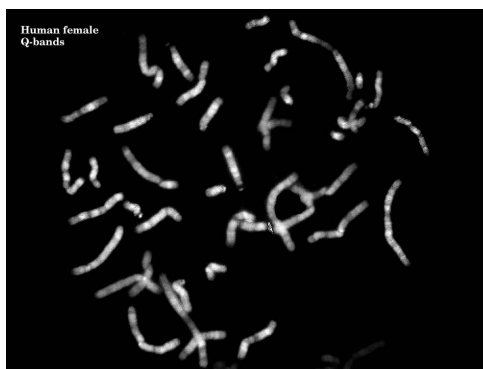
MÉTODOS DE BANDEAMENTO

- Torbjörn Oskar Caspersson *et al.*(1968) ➔ descobriram que a fluorescência dos cromossomos após coloração com quinacrina mostarda mostra uma seqüência distinta de bandas para cada cromossomo.
- Mais tarde ➔ padrões de bandeamento podiam também ser produzidos por coloração Giemsa com técnicas adicionais.
- Conferência de Paris (1971) ➔ padronização e nomenclatura dos cromossomos ➔ todos os métodos revelaram a mesma estrutura:
 - algumas técnicas mostraram alguns segmentos cromossômicos mais claramente, enquanto outras funcionaram melhor com outros segmentos.

11

MÉTODOS DE BANDEAMENTO

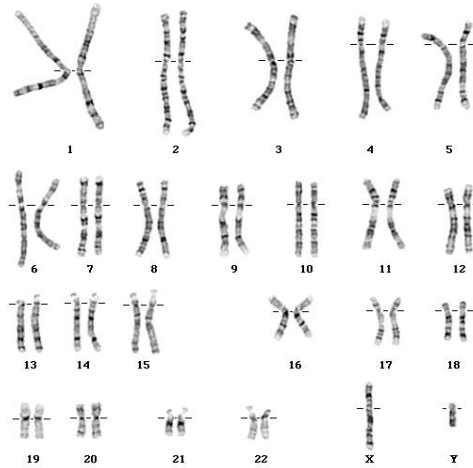
- Os vários tipos de bandas foram designados de acordo com a técnica pela qual são mais claramente revelados.
- **Métodos disponíveis:**
 - 1- Bandas Q**
(quinacrina) ➔ bandas fluorescentes visíveis após coloração com quinacrina mostarda ou compostos similares.



12

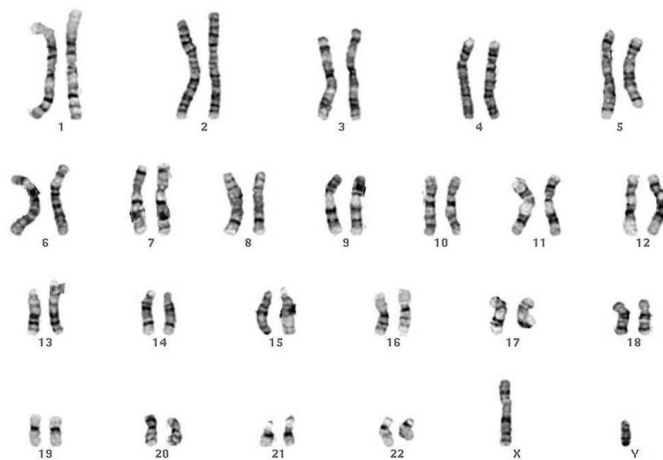
MÉTODOS DE BANDEAMENTO

2- Bandas G
(Giemsa) ➔
reveladas por
coloração Giemsa e
técnicas adicionais
➔ garantem que
apenas os segmentos
cromossômicos mais
prontamente
coráveis captem o
corante ➔ idênticas
às bandas Q.



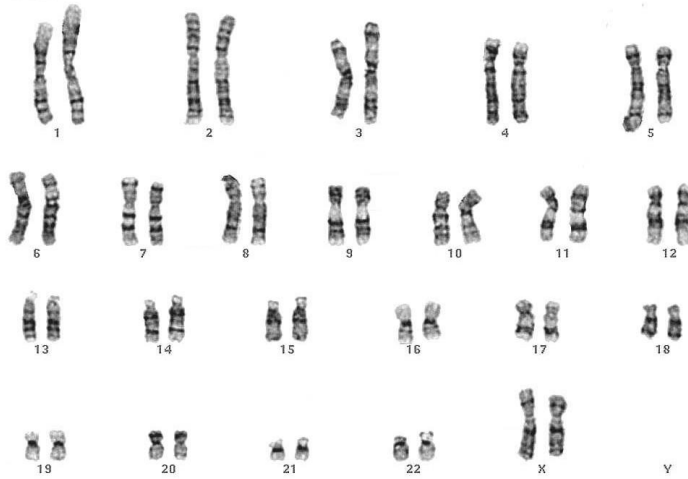
13

BANDEAMENTO G



14

BANDEAMENTO G

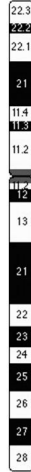


15

BANDAS G HUMANAS - CARACTERÍSTICAS -

■ Bandas G claras:

- proporção AT/GC baixa;
- replicação precoce;
- regiões ricas em genes constitutivos (*house keeping genes*);
- regiões mais sujeitas a quebras;
- mais sensíveis à DNAase I.



■ Bandas G escuras:

- proporção AT/GC alta;
- replicação mais tardia;
- regiões geralmente ricas em genes tecido-específicos;
- menos sensíveis à DNAase I.

16

Gene constitutivo (em inglês, *house keeping gene*):

gene expresso continuamente e em todas as células de um organismo. O mesmo que gene de manutenção.

MÉTODOS DE BANDEAMENTO

- 3- Bandas R** (reversas) → coradas após desnaturação controlada por aquecimento → situadas entre as bandas Q ou G → comportam-se como um negativo de fotografia.
- 4- Bandas C** (heterocromatina constitutiva) → situadas nas regiões pericentroméricas.
- 5- Bandas T** (teloméricas) → marcam as regiões teloméricas dos cromossomos.

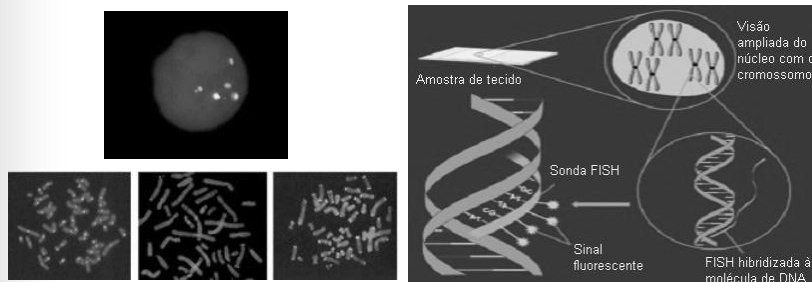


Banda C

17

CITOGENÉTICA MOLECULAR (FISH)

- **FISH** → hibridação *in situ* por fluorescência:
 - utilização de sondas (seqüências de DNA), marcadas com fluorescência → ligam-se por complementaridade a seus alvos nos cromossomos ou a seus cromossomos-alvos.
 - possibilidade de se identificar genes, cromossomos ou regiões específicas dos cromossomos.



18

INDICAÇÕES DE CARIÓTIPO

- Suspeita de síndrome cromossômica conhecida.
- Padrão não reconhecível de duas ou mais malformações primárias ➔ crianças polimalformadas.
- Recém-nascidos com genitália ambígua ➔ definir o sexo.
- Retardo mental ou atraso de desenvolvimento em crianças disfórmicas ou com múltiplas malformações.
- Mulheres com baixa estatura proporcional e amenorréia primária.
- Homens com ginecomastia acentuada e hipogonadismo.
- Homens com hipertrofia peniana, hipergonadismo e retardo mental.
- Natimortos com malformações ou sem motivo reconhecível para a morte fetal.

INDICAÇÕES DE CARIÓTIPO

- Genitores e filhos de pessoas portadoras de aberração cromossômica estrutural.
- Casais com história de abortos repetitivos.
- Pacientes com suspeita de microdeleção.
- Citogenética do câncer:
 - Leucemia Mielóide Crônica (cromossomo Philadelphia – Ph).
- Síndromes de instabilidade cromossômica ➔ aumento de quebras cromossômicas espontâneas ou induzidas:
 - Síndrome de Bloom ➔ atividade anormal da enzima DNA-ligase.
 - Anemia de Fanconi ➔ perda ou demora espontânea da fase G2 do ciclo celular ➔ alterações no sistema de reparo do DNA, na detoxificação de radicais livres de oxigênio e imunodeficiência.
 - Xeroderma Pigmentoso ➔ falhas no mecanismo de excisão e reparo do DNA ➔ extrema sensibilidade à radiação ultravioleta.

20

As síndromes de instabilidade cromossômica citadas são de herança autossômica recessiva.

ANOMALIAS (ABERRAÇÕES) CROMOSSÔMICAS HUMANAS

21

ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS

- Constituem uma causa de anormalidades físicas e/ou funcionais, embora existam situações em que não se manifestam clinicamente.
- Podem ser:
 - **numéricas** → implicam em acréscimos ou decréscimos no número de autossomos ou de cromossomos sexuais;
 - **estruturais** → podem atingir apenas um gene – mutações pontuais – ou resultar em alterações cromossômicas mais alargadas – **aberrações cromossômicas** (deleção, inversão, translocação etc).
- Dependendo do tipo de alteração, podem existir várias anomalias associadas, que por apresentarem sintomas típicos são preferencialmente designadas de síndromes.

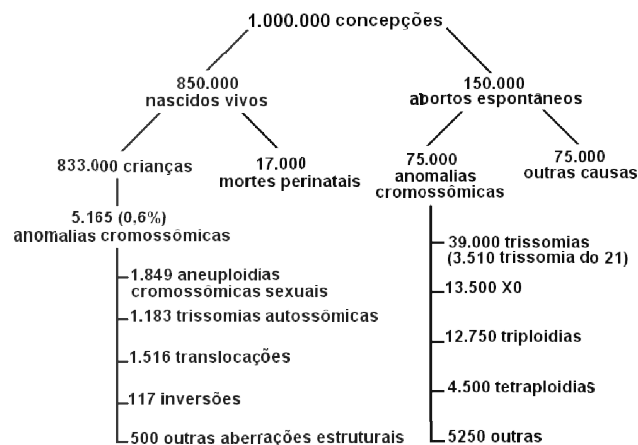
22

ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS

- **1- Numéricas** ➔ alteração no número de cromossomos:
 - **euploidias** ➔ alteração do conjunto de cromossomos (3n - triploidia; 4n - tetraploidia);
 - **aneuploidias** ➔ alterações no número (falta ou excesso de um ou mais de um cromossomo da espécie):
 - autossômicas (cromossomos não sexuais);
 - alossômicas (cromossomos sexuais).
- **2- Estruturais** ➔ alterações na estrutura dos cromossomos:
 - deleção, inversão, translocação, duplicação, isocromossomos, cromossomos dicêntricos, cromossomos em anel.

23

FREQÜÊNCIA DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS EM HUMANOS



In: ANDERSON, P.; GANETZKY, B. *An Electronic Companion to Genetics* - 1997.

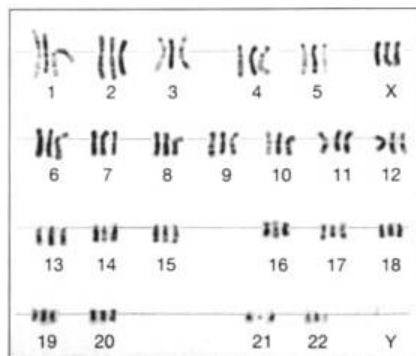
24

ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS NUMÉRICAS

25

EUPLOIDIAS

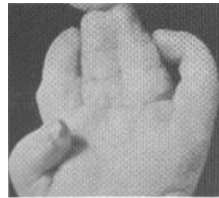
- Alteração do conjunto de cromossomos (3n - Triploidia; 4n - Tetraploidia).



26

EUPLOIDIA - TRIPLOIDIA

- Aberração cromossômica mais freqüente (20%) em abortos espontâneos.
- Retardamento severo do crescimento, letalidade precoce (máximo 5 meses).
- Nascimento de crianças com malformações severas é muito raro.
- Geralmente causada pela dispermia (dois espermatozoides - 1 óvulo)



27

ANEUPLOIDIAS

- Alterações no número (falta ou excesso de um ou mais cromossomos da espécie) → erros de não-disjunção cromossômica nas divisões celulares → monossomias, trissomias, tetrassomias, pentassomias.

Podem ser:

- **Autossômicas** (cromossomos não sexuais):
 - Síndrome de Down ou Trissomia do 21 - 47, XX ou XY + 21
 - Síndrome de Edwards ou Trissomia do 18 - 47, XX ou XY + 18
 - Síndrome de Patau ou Trissomia do 13 - 47, XX ou XY + 13
- **Alossômicas** (cromossomos sexuais):
 - Síndrome de Turner (monossomia) - 45, X0
 - Síndrome de Klinefelter - 47, XXY
 - Síndrome do Triplo X - 47, XXX
 - Síndrome do Duplo Y - 47, XYY

28

MEIOSE NORMAL



29

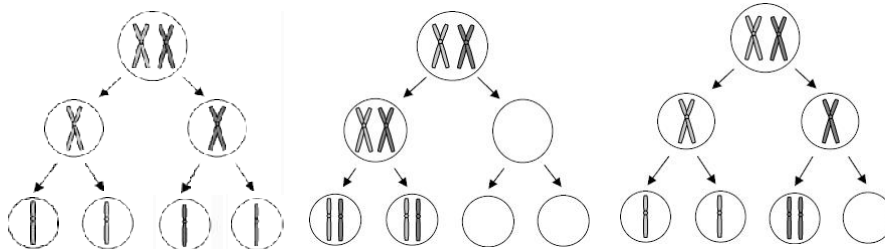
MEIOSE

$2n = 2$ cromossomos

■ Meiose normal

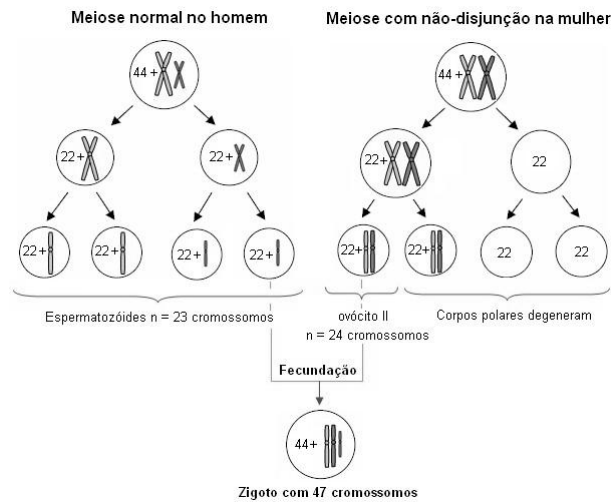
■ Não-disjunção Meiose I

■ Não-disjunção Meiose II



30

NÃO-DISJUNÇÃO CROMOSSÔMICA



31

IDADE MATERNA X RISCO DE NÃO-DISJUNÇÃO CROMOSSÔMICA

IDADE	RISCO SÍNDROME DE DOWN	RISCO PARA QUALQUER PROBLEMA CROMOSSÔMICO
30	1/885	1/440
32	1/725	1/360
34	1/465	1/230
36	1/285	1/140
38	1/175	1/85
40	1/110	1/55
42	1/65	1/32
44	1/40	1/20
46	1/25	1/12
48	1/16	1/8

32

ANEUPLOIDIAS AUTOSSÔMICAS

33

TRISSOMIAS

TRISSOMIAS AUTOSSÔMICAS



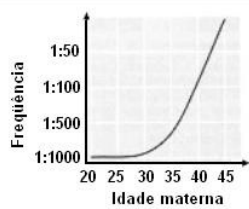
Trissomia do 21



Trissomia do 18



Trissomia do 13



1- Trissomia do 21 em recém-nascidos



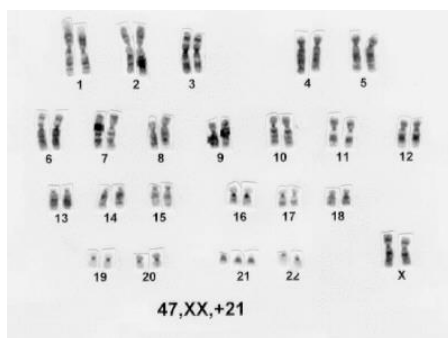
2- Não-disjunção cromossômica como causa da trissomia

34

1- SÍNDROME DE DOWN (TRISSOMIA DO 21)



- Trissomia autossômica mais comum:
47, XX ou XY + 21.



35

SÍNDROME DE DOWN

- **Características típicas:** deficiência mental moderada, problemas cardíacos congênitos, além de:



Perfil achatado



Orelhas pequenas e
dismórficas



Amplo espaço entre o
primeiro e o segundo
dedos dos pés



Encurvamento
dos quintos
dígitos
(clinodactilia)



Olhos com fendas
palpebrais oblíquas
(prega epicântica)



Boca aberta com língua
grande, protrusa e sulcada



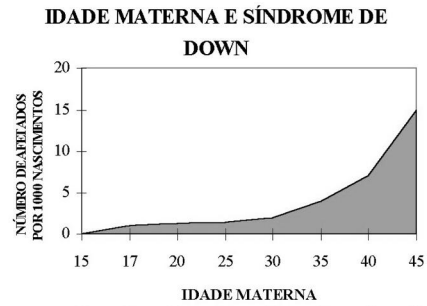
Prega simiesca



36

IDADE MATERNA X SÍNDROME DE DOWN

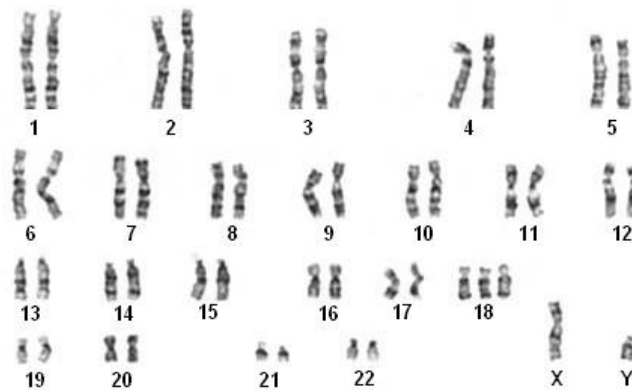
IDADE MATERNA	OCORRÊNCIA DA SÍNDROME DE DOWN
15 A 29 anos	1/1500
30 a 34 anos	1/800
35 a 39 anos	1/270
40 a 44 anos	1/100
Acima de 45 anos	1/50



- Frequências relativas de tipos particulares de alterações cromossômicas na síndrome de Down:
 - Trissomia 21 completa94,0%
 - Trissomia 21/mosaicismo normal.....2,4%
 - Casos de translocação.....3,3%

37

2- SÍNDROME DE EDWARDS (TRISSOMIA DO 18)



Cariótipo: 47, XX + 18 ou 47, XY + 18

38

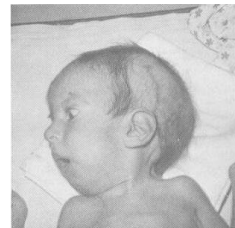
SÍNDROME DE EDWARDS

- Segunda trissomia mais comum nos seres humanos:
 - incidência: 1/6.000-1/8.000 nascimentos.
- Origem:
 - trissomia livre: 90-94% dos casos;
 - mosaicismo: 5-10% dos casos;
 - trissomias parciais: incidência muito pequena.
- Associada a uma elevada taxa de mortalidade intra-uterina:
 - estima-se que apenas 2,5% dos conceptos sobrevivam.
- Mortalidade pós-natal elevada:
 - 55-65% morrem ao redor de 6 meses de idade;
 - apenas 5-10% sobrevivem até o 1º ano;
 - possibilidade de atingir a idade adulta: mosaicismo.

39

SÍNDROME DE EDWARDS

- **Características típicas:**
 - deficiência mental e de crescimento (estatura baixa);
 - anomalias renais e do aparelho reprodutor;
 - palato alto e estreito (por vezes lábio leporino e palato fendido);
 - defeitos oculares;
 - acentuada malformação cardíaca;
 - além de:



40

SÍNDROME DE EDWARDS



Hipertonicidade, esterno e pescoço curtos, pelve estreita



2° e 5° dedos se sobrepondo ao 3° e 4°



Micrognatia (mandíbula recuada)



Pés virados para fora e calcanhar saliente



Crânio alongado na região occipital e orelhas com implantação baixa

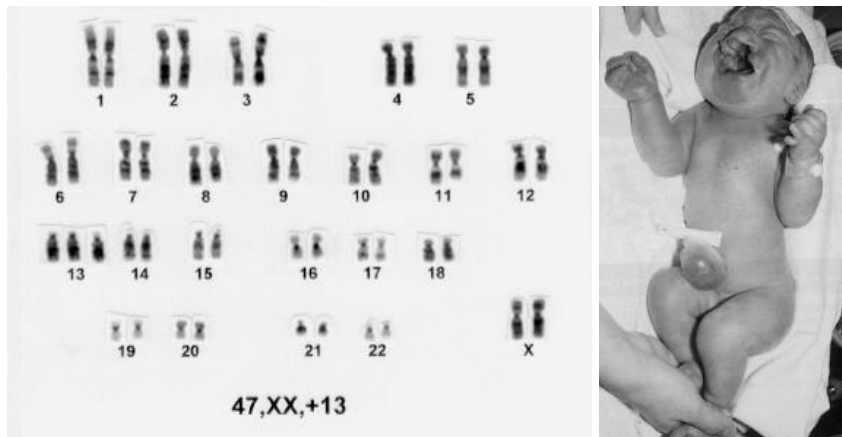
41

SÍNDROME DE EDWARDS

- **Ocorrência:** 1/6.000-1/8.000 nascimentos ⇨ 5-10% sobrevivem durante o 1° ano:
 - associação com idade materna avançada ⇨ na maior parte dos casos (85%), o erro é decorrente da não-disjunção cromossômica durante a meiose materna (somente 15% são decorrentes da meiose paterna).

42

3- SÍNDROME DE PATAU (TRISSOMIA DO 13)



43

SÍNDROME DE PATAU

■ **Características típicas:**

- deficiência mental grave;
- surdez;
- anomalias cardíacas;
- além de:



Polidactilia



Punhos cerrados e plantas arqueadas



Anormalidades oculares



Lábio leporino e/ou palato fendido

44

SÍNDROME DE PATAU

- A síndrome é caracterizada por anomalias morfológicas e malformação graves do Sistema Nervoso Central (SNC).
- Em geral há também defeitos cardíacos congênitos e defeitos urogenitais, gerando inviabilidade dos afetados.
- **Ocorrência:** 1/5.000 → 88% morrem no 1º mês só 5% sobrevivem até o 6º mês.
- Cerca de 20% dos casos resultam de uma translocação não-balanceada.

Menino com trissomia do 13 aos 7 anos → apresenta prejuízos visuais e auditivos significativos → sobrevivência após o primeiro ano é rara.



45

4- MOSAICISMO 47, XX OU XY + 8/NORMAL

- Trissomia completa do cromossomo 8 é letal → geralmente é mosaicismos.
- **Características:**
 - estrabismo;
 - deficiência mental variável (leve a severa) → depende do grau de mosaicismos;
 - crescimento variável;
 - orelhas com lobos alterados;
 - tronco alongado e magro, escápula e esterno anormais;
 - pescoço curto ou alado;
 - mamilos muito afastados;
 - defeitos cardíacos.
- **Ocorrência:** mais de 100 casos relatados.



46

5- MOSAICISMO 47, XX OU XY + 9/NORMAL

■ Características:

- crescimento pré-natal deficiente;
- deficiência mental severa;
- anomalias nas juntas;
- anomalias cardíacas em 2/3 dos casos.



- Maioria morre na fase pós-natal, os que sobrevivem apresentam severa deficiência mental e motora.

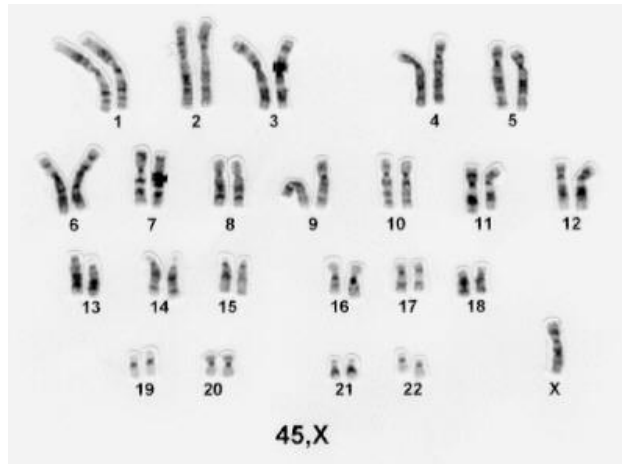


47

ANEUPLOIDIAS ALOSSÔMICAS

48

1- SÍNDROME DE TURNER (45, X0)

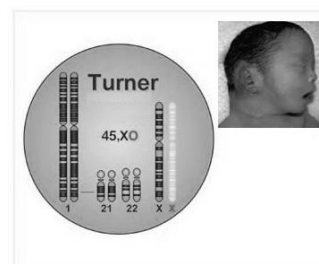


49

SÍNDROME DE TURNER

■ Características:

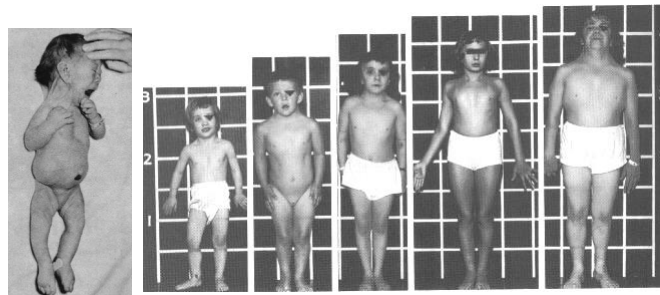
- desenvolvimento sexual retardado (não apresentam desenvolvimento das mamas até os 13 anos e apresentam amenorréia primária ou secundária);
- geralmente estéreis ou sub-férteis;
- baixa estatura;
- tendência à obesidade;
- pescoço alado;
- defeitos cardíacos.



50

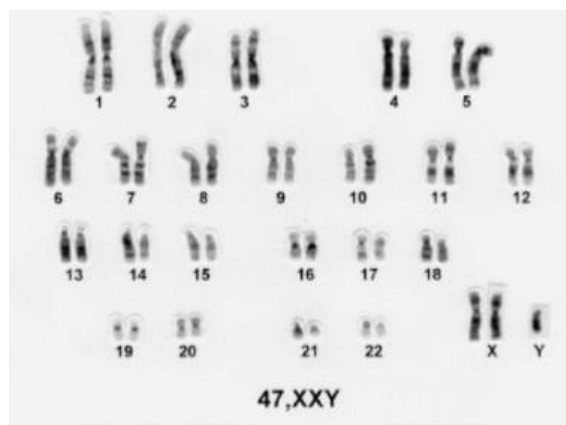
SÍNDROME DE TURNER

- **Ocorrência:** 1/2.000 nascimentos do sexo feminino.



51

2- SÍNDROME DE KLINEFELTER (47, XXY) ou 48, XXXY ou 49, XXXXY



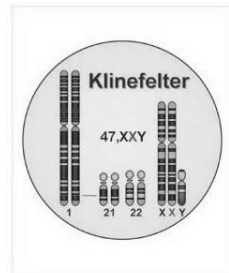
52

SÍNDROME DE KLINEFELTER

■ Características:

- homens altos e magros, com membros superiores e inferiores alongados;
- hipogonadismo (evidente após puberdade);
- caracteres sexuais secundários subdesenvolvidos; sub-férteis;
- desenvolvimento de seios;
- problemas comportamentais, incluindo irritabilidade, agitação, hiperatividade;
- QI normal (XXY).

- ### ■ Ocorrência: 1/500 nascimentos do sexo masculino.

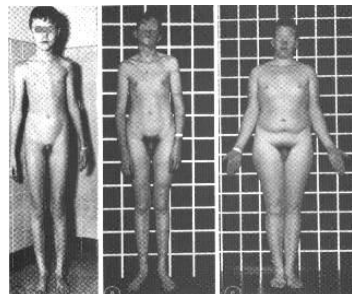


A Síndrome caracteriza-se pela presença do cariótipo 47, XXY ou em mosaicos.

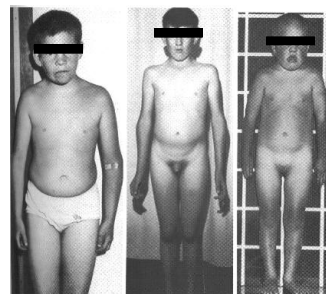
53

48, XXXY – 49, XXXXY

- ### ■ Características: quanto maior for a aneuploidia mais severa será a deficiência mental e a feminilização.



Indivíduos XXXY



XXXY XXXY XXXXY

54

3- TRISSOMIA DO X (47, XXX) ou 48, XXXX ou 49, XXXXX



55

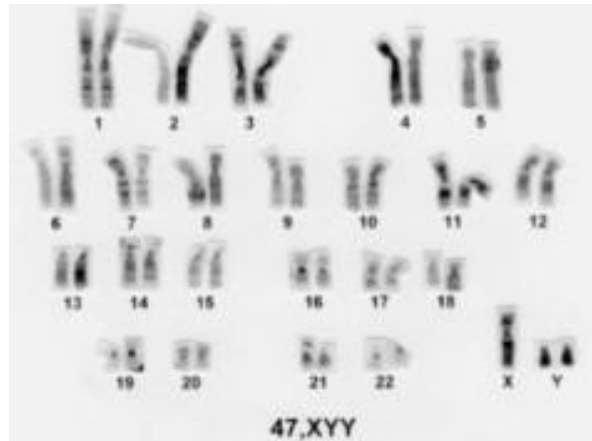
TRISSOMIA DO X

- **Características:**
 - mulheres com genitália normal e leve retardamento mental;
 - deficiência de crescimento pré-natal;
 - baixa estatura (XXXXX).
- **Ocorrência:** 1/1000 nascimentos do sexo feminino → quase todos os casos resultam de erros na meiose materna.



56

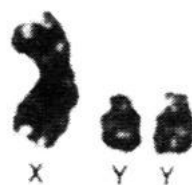
4- SÍNDROME DO DUPLO Y (XYY)



57

SÍNDROME DO DUPLO Y

- É um dos kariótipos mais freqüentemente observados → despertou grande interesse após observar-se que a proporção era bem maior entre os detentos de uma prisão de segurança máxima, sobretudo entre os mais altos, do que na população em geral.

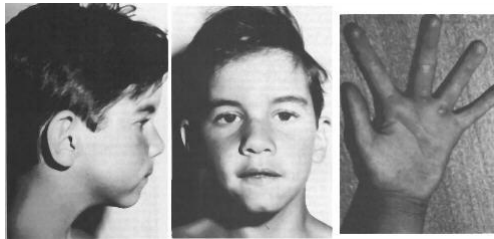


58

SÍNDROME DO DUPLO Y

■ Características:

- maioria fenotipicamente normal;
- estatura muito elevada;
- problemas comportamentais como distração, hiperatividade e crises de fúria na infância e início da adolescência.

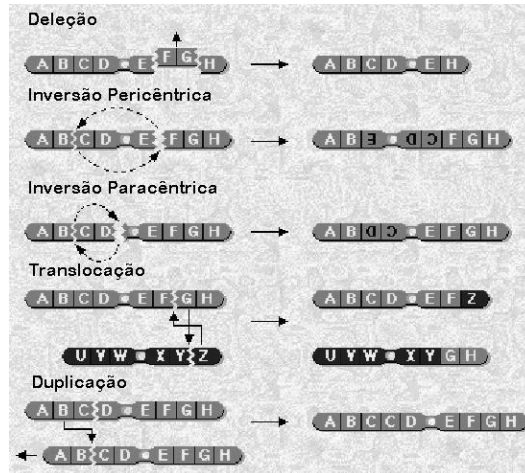


59

ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS ESTRUTURAIS

60

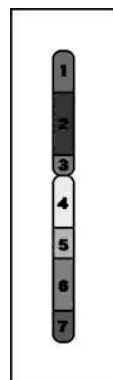
ALGUNS TIPOS DE REARRANJOS CROMOSSÔMICOS



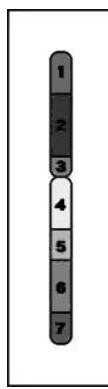
61

1 – DELEÇÃO OU DEFICIÊNCIA

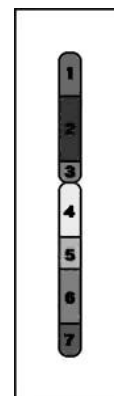
- Perda de um segmento do cromossomo.



Deleção terminal do braço curto



Deleção terminal do braço longo



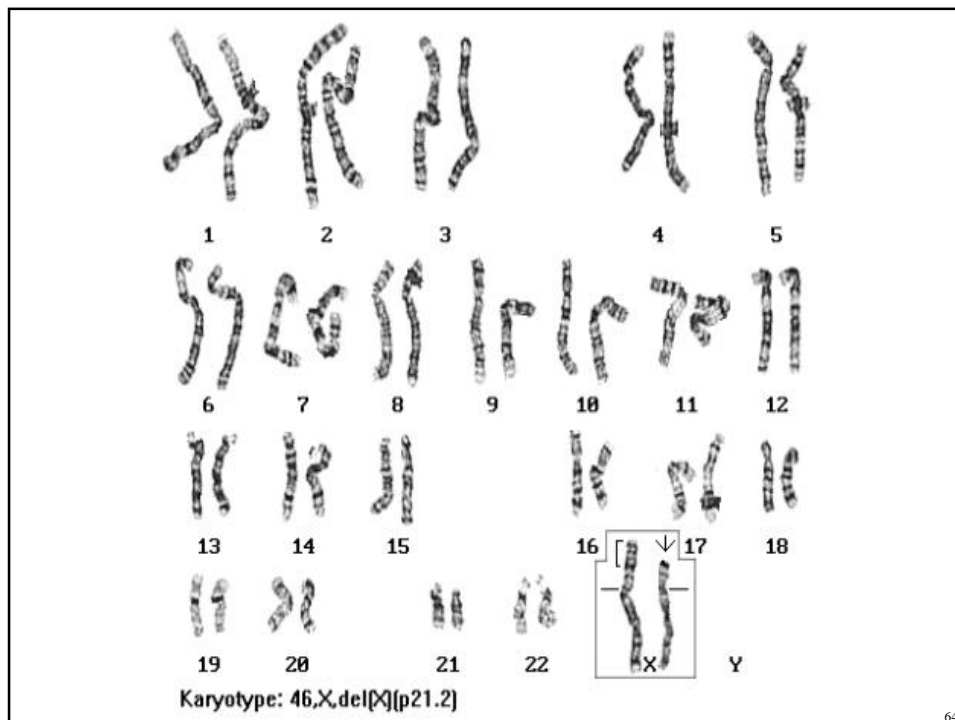
Deleção do braço longo

62

DELEÇÃO OU DEFICIÊNCIA

- Monossomia parcial.
- Resulta de:
 - quebras casuais e perda do segmento acêntrico;
 - *crossing-over* desigual;
 - segregação anormal de translocação ou inversão equilibrada.

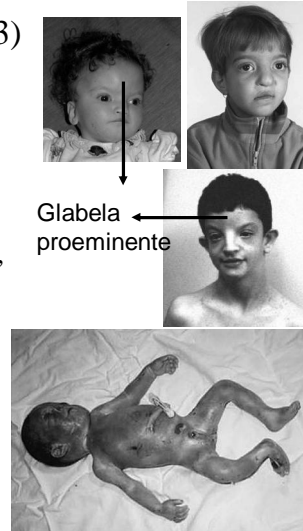
63



64

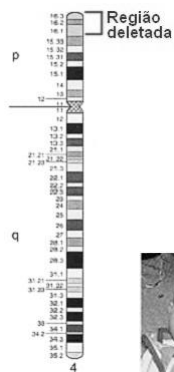
SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN

- SWH → 46, XX ou XY, del(4)(p16.3)
- **Características típicas:**
 - microcefalia,
 - anomalias faciais → hipertelorismo (distância grande entre as paredes mediais das órbitas), glabella proeminente, nariz largo e/ou em bico, micrognatía, comissuras labiais inclinadas para baixo, pavilhões auriculares displásicos,
 - retardo mental e de crescimento,
 - cardiopatia congênita,
 - anomalias urogenitais.



65

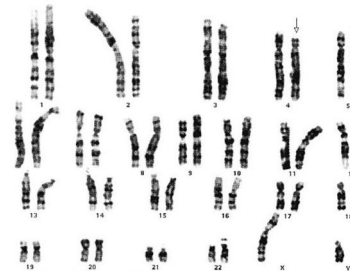
SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN



- As deleções submicroscópicas podem ser detectadas através de técnicas de citogenética molecular → hibridização *in situ* com fluorescência – FISH, por exemplo.



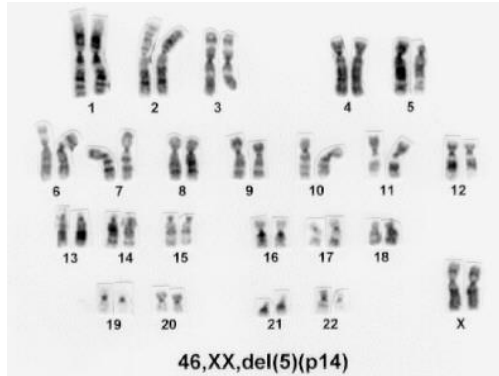
Síndrome de Wolf-Hirschhorn - del (4)(p16.3)



66

SÍNDROME DE CRI DU CHAT

- Também chamada síndrome do “Miado de gato”.
- 46, XX ou XY, del(5)(p14) ➔ deleção no braço curto do cromossomo 5).



67

SÍNDROME DE CRI DU CHAT

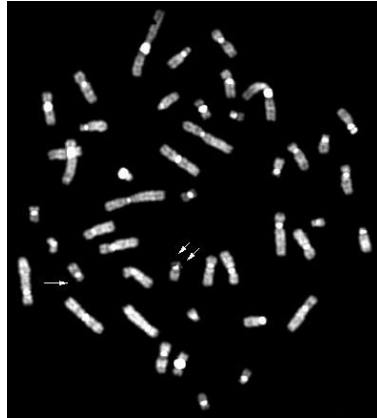
- **Características típicas:**
 - choro típico que lembra o miado de gatos.
 - peso baixo ao nascer, crescimento lento;
 - deficiência mental;
 - hipotonia muscular;
 - microcefalia;
 - pavilhão auditivo dismórfico;
 - pregas epicânticas;
 - hipertelorismo;
 - malformações dos membros.
- Frequência: 1:50.000 nascimentos.



68

Neuropatia Hereditária Sensível à Compressão (HNPP)

- Decorrente de deleção de um segmento do cromossomo 17 (17p11.2-p12), onde se localiza o gene *PMP22*.
- Herança autossômica dominante ➔ início na adolescência ou na fase adulta jovem.
- Caracterizada por paralisia (geralmente não-severa) de pressão recorrente (sensorial e motora) em um único nervo ➔ compressão física real do nervo pode ou não estar presente ➔ alguns indivíduos são assintomáticos.



69

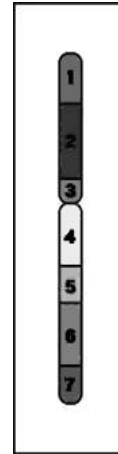
2- INVERSÃO

- Quando um segmento do cromossomo originado de duas quebras sofre rotação de 180° e é ressoldado.
- Quando não envolve o centrômero é denominada *paracêntrica* (quebras e inversão ocorrem no mesmo braço cromossômico); quando envolve, *pericêntrica*.

70

INVERSÃO PARACÊNTRICA DO BRAÇO CURTO

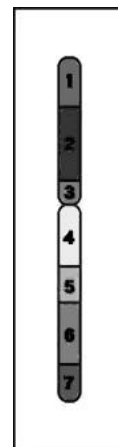
- Quebras e inversão ocorrem no braço curto do cromossomo.



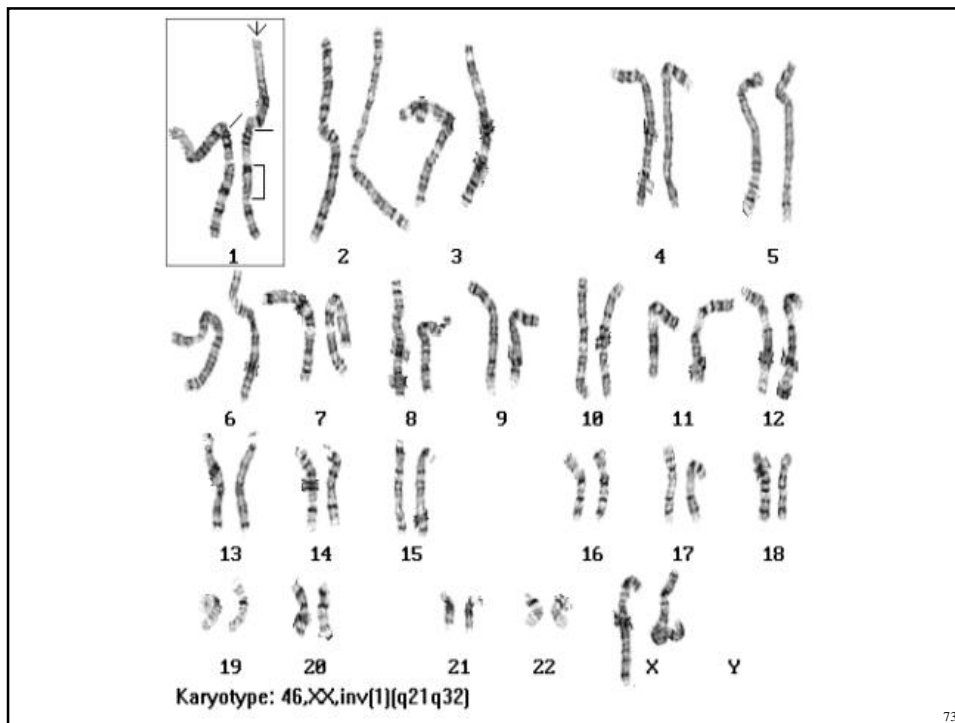
71

INVERSÃO PARACÊNTRICA DO BRAÇO LONGO

- Quebras e inversão ocorrem no braço longo do cromossomo.

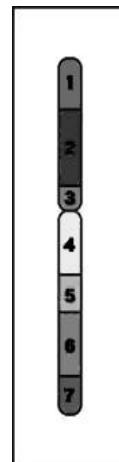


72

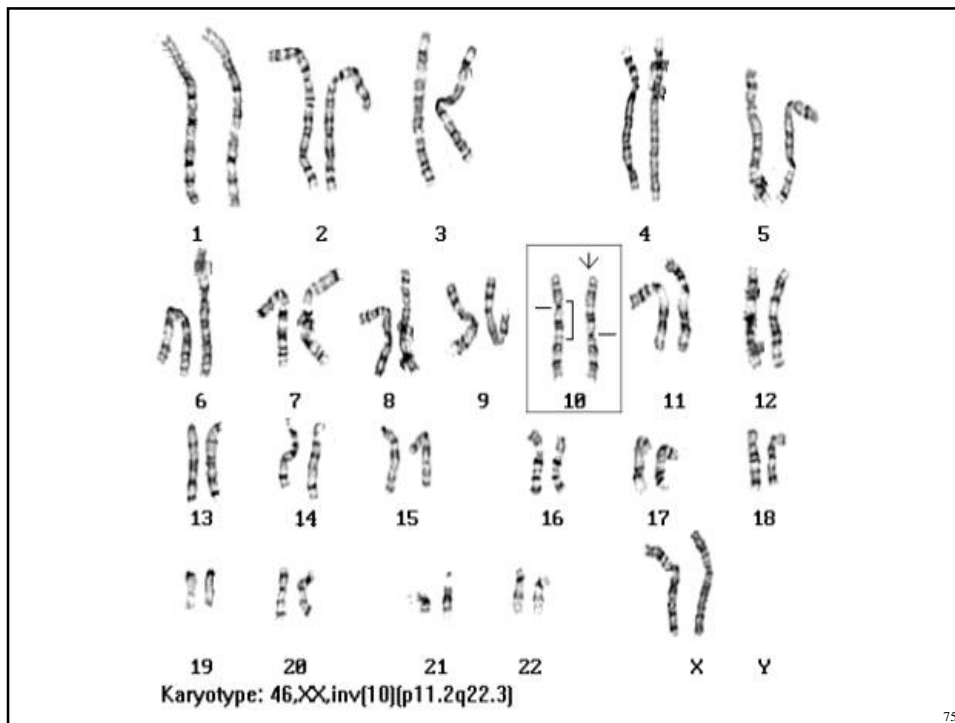


INVERSÃO PERICÊNTRICA

- O fragmento cromossômico invertido inclui o centrômero.



74



75

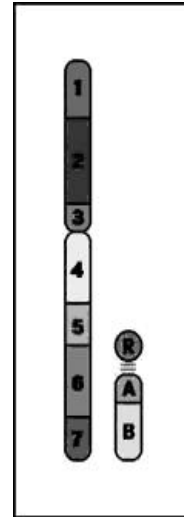
3- *TRANSLOCAÇÃO*

- Troca de segmentos entre cromossomos não homólogos:
 - simples;
 - recíproca;
 - robertsoniana.

76

TRANSLOCAÇÃO SIMPLES

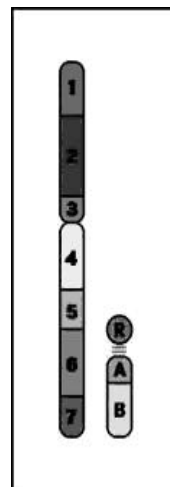
- Quando o segmento perdido por deleção de um cromossomo é inserido em outro cromossomo.



77

TRANSLOCAÇÃO RECÍPROCA

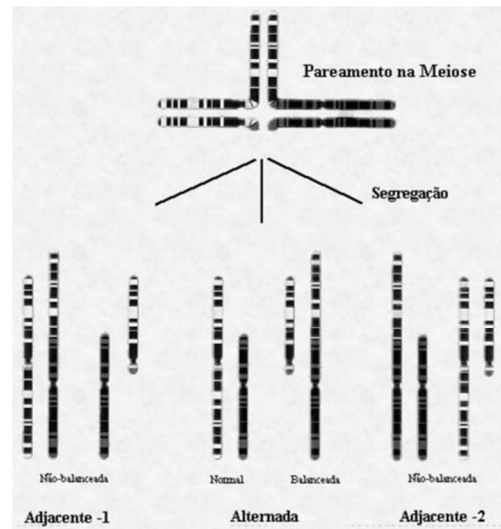
- Resultam de quebra de cromossomos não homólogos, com trocas recíprocas de segmentos soltos.



78

TRANSLOCAÇÃO RECÍPROCA

- Quando os cromossomos de uma translocação recíproca balanceada se pareiam na meiose, forma-se uma figura quadrirradial (em forma de cruz).
- Na anáfase os cromossomos se segregam a partir desta configuração de três maneiras possíveis:
 - adjacente 1;
 - alternada;
 - adjacente 2.

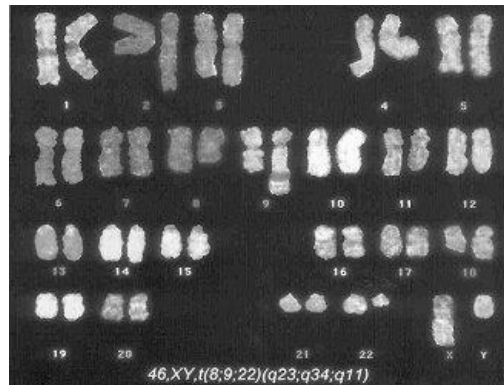
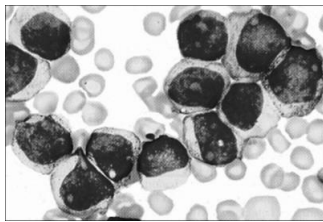


79

Balanceada: quando não há excesso de material cromossômico.

Leucemia Mielóide Crônica (LMC)

- Decorrente de translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 → t(9; 22) (q34; q11).



80

Leucemia Mielóide Crônica (LMC)

- Novo cromossomo formado:
 - ➔ cromossomo Philadelphia
 - ➔ primeira alteração cromossômica a ser relacionada ao câncer humano:

- proto-oncogene *abl* (localizado no braço longo do cromossomo 9) é translocado para o braço longo do cromossomo 22 no gene *bcr*
 - ➔ encurtamento do braço longo do cromossomo 22.



81

Leucemia Mielóide Crônica (LMC)

- Gene quimérico bcr/abl ➔ serve como marcador de LMC:
 - mRNA híbrido bcr/abl, de 8,5 kb ➔ proteína híbrida de 210 Kd, com atividade de tirosinaquinase:
 - similar à proteína codificada pelo gene *c-abl*, de localização exclusivamente nuclear, porém mais ativa e com localização citoplasmática.

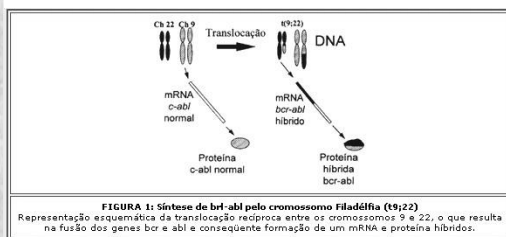
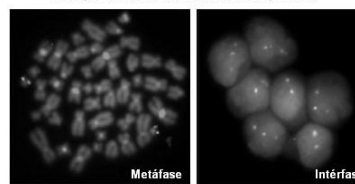


FIGURA 1: Síntese de bcr-abl pelo cromossomo Filadélfia (t(9;22))
Representação esquemática da translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, o que resulta na fusão dos genes bcr e abl e consequente formação de um mRNA e proteína híbridos.

Deteção de t(9;22) envolvida na LMC por FISH

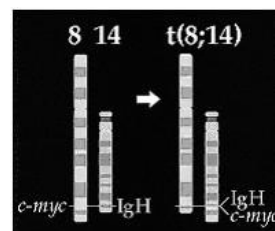


Fusão de proto-oncogenes Bcr-Abl (sinal amarelo) como resultado de t(9;22) entre os cromossomos 9 - 9q34 (vermelho) e 22 - 22q11 (verde) em pacientes com LMC.

82

Linfoma de Burkitt

- Leucemia Linfóide (ou Linfoblástica) Aguda ➔ LLA.
- Segundo O.M.S. ➔ neoplasia maligna pertencente ao grupo dos linfomas de células B maduras.
- Resultado de translocação cromossômica envolvendo o gene *Myc* ➔ t(8;14), t(8;2), t(8;22).



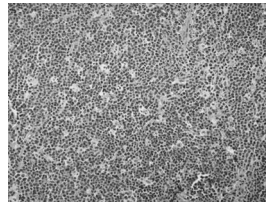
No linfoma de Burkitt, o gene *Myc*, normalmente encontrado no cromossomo 8, é transferido para o cromossomo 14 por translocação.

83

Linfoma de Burkitt

- Terceira neoplasia mais freqüente em menores de 15 anos:
 - acomete o sistema hematopoético, apresentando comportamento biológico agressivo;
 - 2/3 das crianças e adolescentes diagnosticados apresentam doença localmente disseminada ou metastática.

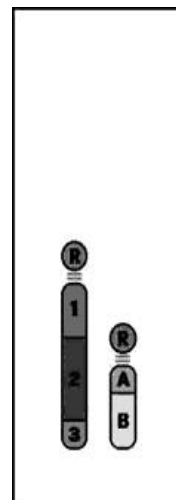
Linfoma de Burkitt: aspecto característico de “céu estrelado”.



84

TRANSLOCAÇÃO ROBERTSONIANA

- Envolve dois cromossomos acrocêntricos que se fundem próximos à região do centrômero com perda dos braços curtos.



85

Síndrome de Down

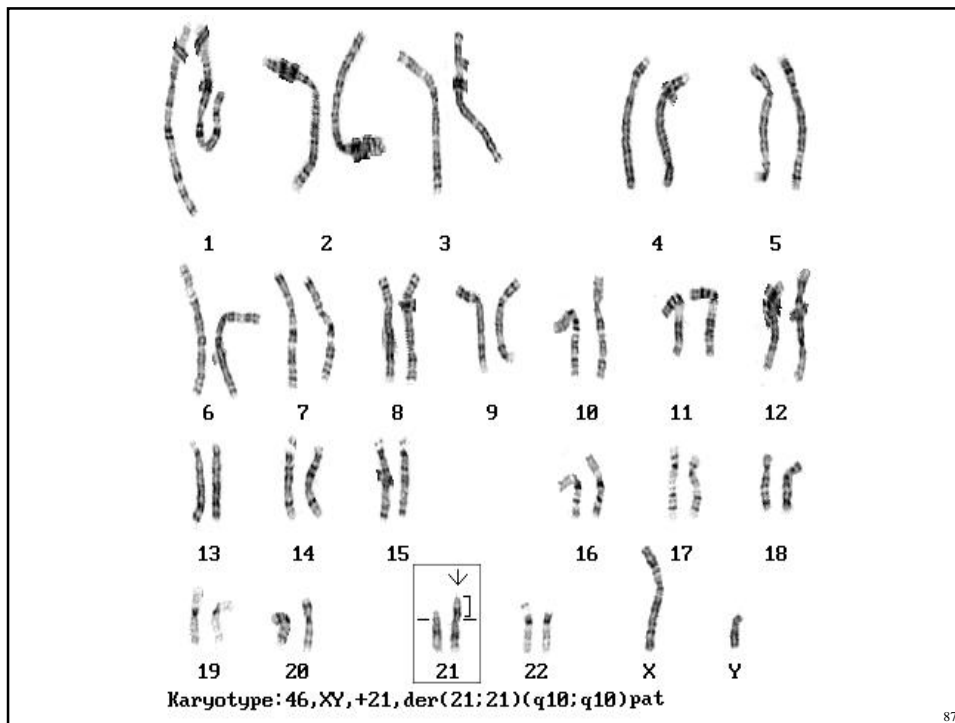


- Braço longo do cromossomo 21 liga-se a outro cromossomo acrocêntrico ➔ 13, 14, 15, 21 ou 22:
 - mutação *de novo*;
 - herdada de um dos progenitores que não apresenta a doença ➔ translocação Robertsoniana equilibrada.

86

Translocações Robertsonianas equilibradas:

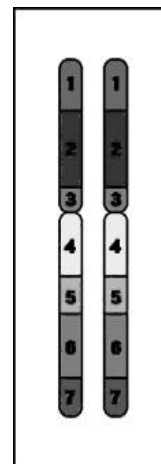
Quando o conjunto cromossômico possui o complemento normal de informações. Todas as informações genéticas estão presentes, mas acondicionadas de modo diferente.



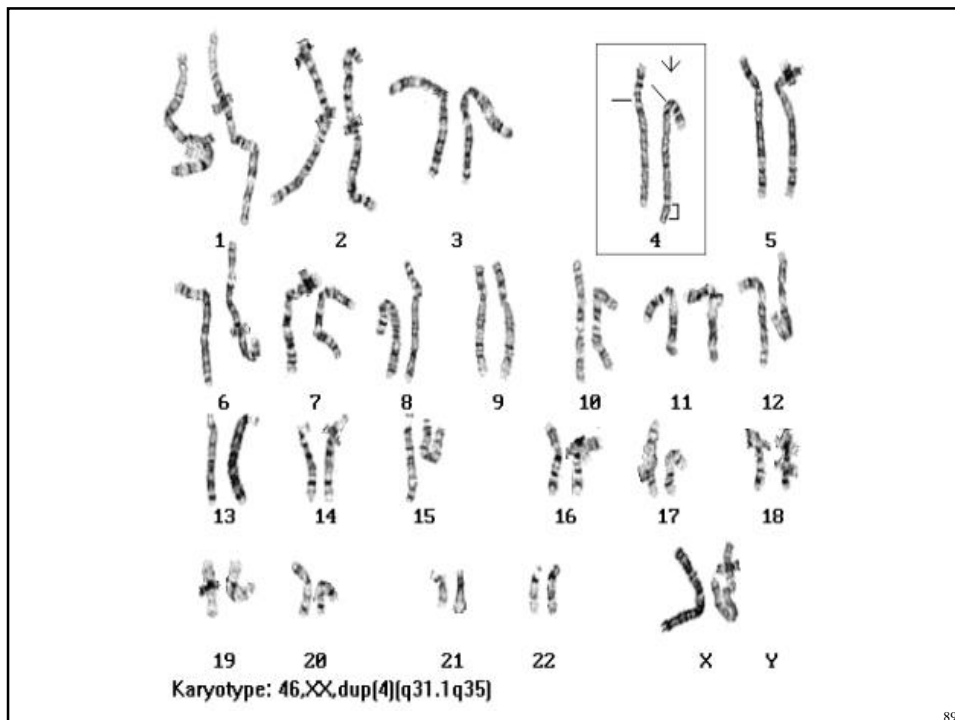
87

4- DUPLICAÇÃO

- Quando um segmento de um cromossomo apresenta-se duplicado.
- Resulta de:
 - *crossing-over* desigual;
 - segregação anormal na meiose em um portador de translocação ou inversão.



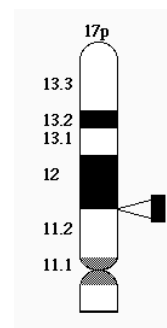
88



89

Neuropatia de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A)

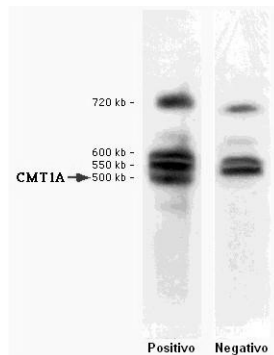
- Forma mais freqüente de CTM → grupo heterogêneo de doenças genéticas que afetam nervos periféricos motores e sensoriais, com diferentes padrões de herança, evoluções clínicas e características eletroneuromiográficas.
- Decorrente de duplicação de um segmento do cromossomo 17, onde se localiza o gene *PMP22* → dup(17)(p11.2-p12) → mesma região deletada na Neuropatia Hereditária Sensível à Compressão (HNPP).
- Herança autossômica dominante.
- Pacientes apresentam velocidade de condução nervosa motora diminuída.



90

Neuropatia de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A)

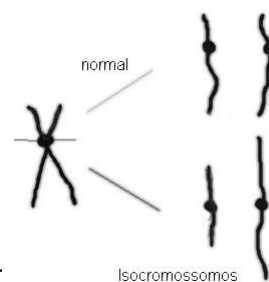
- Diagnóstico através de exames moleculares.



91

5- ISOCROMOSSOMOS

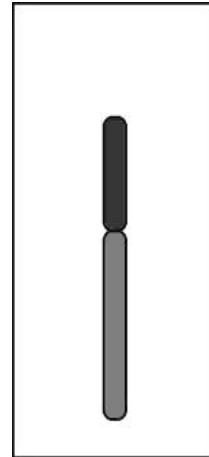
- Resultam de:
 - erro na divisão do centrômero que ao invés de separar as cromátides, separa os braços do cromossomo;
 - translocação entre cromátides-irmãs de um mesmo cromossomo, próximas ao centrômero.



92

ISOCROMOSSOMOS

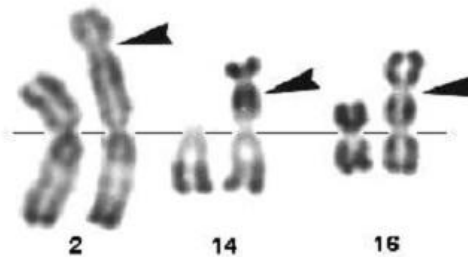
- São cromossomos que apresentam deficiência total de um dos braços e duplicação completa do outro.



93

6- CROMOSSOMOS DICÊNTRICOS

- Fusão de 2 segmentos cromossômicos, extremidade a extremidade, cada um com um centrômero, com perda dos fragmentos acêntricos.
- Tendência de se quebrar na anáfase.



94

Síndrome de Edwards

- Também decorrente de trissomias do cromossomo 18.
- **Duplicações:**
 - maior importância do braço longo na manifestação dos sintomas:
 - associação entre apresentação clínica de diversas características fenotípicas e envolvimento combinado de uma porção proximal e outra mais distal → dup(18)(q11→q12.1) combinada com dup(18)(q21→qter);
 - deficiência mental mais severa → associada à duplicação mais proximal do braço longo → dup(18)(q12.3→q21.1);
 - duplicações quase completas → pouca ou nenhuma característica da síndrome.

Síndrome de Edwards

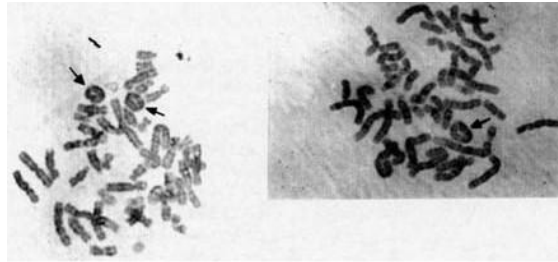
- **Isocromossomos:**
- i(18p) mais raro que i(18q);
- origem paterna de isocromossomos é mais freqüente do que a ocorrência de trissomia por não-disjunção durante a espermatogênese.
- **Cromossomos pseudodicêntricos:**
- apresentam-se dicêntricos na prófase, ficando um dos centrômeros inativado na metáfase.

96

Cromossomos dicêntricos: são cromossomos que apresentam dois centrômeros. Os cromossomos dicêntricos tendem a quebrar-se na anáfase, se os dois centrômeros estiverem próximos; se um centrômero for inativado, um cromossomo dicêntrico pode ser estável.

7- CROMOSSOMOS EM ANEL

- Quando ocorrem deleções nas extremidades de um cromossomo (telômeros) e posterior fusão do pedaço mediano que se curva, formando um anel.

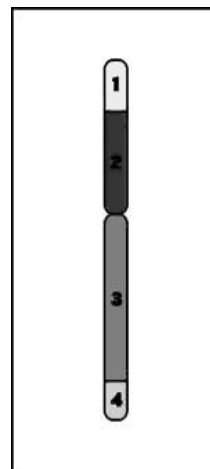


Cariótipo apresentando cromossomos em anel (setas).

97

CROMOSSOMOS EM ANEL

- As deleções terminais nos dois braços de um cromossomo podem dar origem a um cromossomo em anel, se as extremidades livres fraturadas se soldarem.



98

