

# 3. Patologia genetica

III edizione print edition

Luigi Barbieri, Annalisa Pession



(vedi singoli sotto-capitoli)

3. Patologia genetica.....	61	3.5.5. Anomalie del numero e della struttura del cromosoma X e Y.....	74
3.1. GENERALIA GENETICA.....	63	3.5.6. Sindrome di Down.....	75
3.1.1. Ereditarietà mendeliana.....	64	3.6. MALATTIE DA SINGOLO GENE.....	76
3.2. MUTAZIONI E PATOLOGIE GENETICHE.....	65	3.6.1. Mutazioni dei geni dell'emoglobina.....	76
3.2.1. Effetti delle mutazioni.....	66	3.6.2. Anemia falciforme o drepanocitica.....	77
3.2.2. Suddivisione delle malattie genetiche più comuni.....	67	3.6.3. Talassemie.....	79
3.3. MALATTIE A CARATTERE AUTOSOMICO DOMINANTE.....	69	3.7. MALATTIE AD EZIOLOGIA MULTIFATTORIALE.....	80
3.3.1. Iper-colesterolemia familiare.....	69	3.8. INDAGINI GENETICHE PRENATALI.....	81
3.3.2. Rene policistico.....	69	3.8.1. Test di massa e test mirati.....	81
3.4. MALATTIE A CARATTERE AUTOSOMICO RECESSIVO.....	70	3.8.2. Metodi di analisi genetica.....	81
3.4.1. Fibrosi cistica o mucoviscidiosi.....	70	3.8.3. Test non invasivi per il complesso feto-placentare.....	82
3.5. ANOMALIE NEL NUMERO E NELLA STRUTTURA DEI CROMOSOMI.....	71	3.8.4. Test invasivi per il complesso feto-placentare.....	82
3.5.1. Aneuploidia, poliploidia.....	71	3.8.5. Il cariotipo umano normale.....	83
3.5.2. Poliploidia.....	71	3.9. CHI DOVREBBE ESAMINARE I PROPRI GENI?.....	84
3.5.3. Anomalie strutturali dei cromosomi.....	72	3.9.1. Pianificazione familiare su base molecolare.....	84
3.5.4. Età materna.....	73	3.9.2. Storia familiare del cancro.....	85
		3.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	86

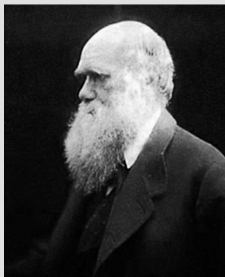


Figura 3.1. Charles Darwin

Charles Darwin, naturalista inglese (Shrewsbury, 1809 - Down, 1882), è l'autore che per primo dimostrò che l'evoluzione delle specie è una realtà e che "l'uomo e la scimmia sono cugini", cioè discendono da antenati comuni. Sul piano filosofico, la portata dell'opera di Darwin è stata immensa, poiché ha costituito una rivoluzione nella concezione del posto occupato dall'uomo nell'universo. Darwin ha completato il movimento iniziato da Copernico, tre secoli prima, consistente nel "detronizzare" l'uomo dalla sua posizione dominante nell'universo

La teoria dell'evoluzione di Darwin

Secondo Darwin, l'uomo è apparso sulla terra obbedendo allo stesso meccanismo delle altre specie animali, cioè discendendo da specie ancestrali in comune con le attuali scimmie antropomorfe, e non dalla volontà creatrice di Dio. Il lavoro fondamentale di Darwin, «Dell'origine delle specie mediante selezione naturale» (1859), suscitò nel mondo intero polemiche appassionante. Darwin non era tuttavia il primo ad avere avanzato una teoria evoluzionista: all'inizio del XIX secolo, lo zoologo francese Jean-Baptiste Lamarck aveva proposto la sua, ma senza riuscire a convincere i suoi colleghi. Fino al 1859, la Comunità scientifica, tra cui Darwin all'inizio della sua carriera, considerava ogni specie vivente come un'entità fissa ed immutabile (teoria del fissismo)

Modificato da una fotografia originale di Julia Margaret Cameron; immagine public domain



Figura 3.2. Gregor Mendel

Nacque nel 1822 a Heizendorff, Moravia. Si fece monaco nel 1843 e dieci anni più tardi, dopo aver studiato all'Università di Vienna entrò nel monastero di Brunn. Il suo famoso lavoro con i piselli iniziò nel 1856. Anche se i risultati furono comunicati alla Società di Scienze Naturali di Brunn nel 1865 il suo lavoro rimase nascosto alla comunità scientifica internazionale sino al 1900, quando altri scienziati ottennero risultati analoghi e si accorsero del lavoro fatto in precedenza dal monaco moravo che era morto nel 1884

Modificato da una fotografia originale di autore sconosciuto; immagine di public domain

### 3.1. Generalia genetica

☞ Si parla di malattie genetiche quando la causa determinante è insita in una variazione genomica (cioè è dovuta ad una mutazione del DNA)

Abbiamo 3 gruppi distinti di DNA che formano la comunità biologica detta uomo

- Il DNA nucleare umano propriamente detto
- Il DNA mitocondriale
- Il DNA dei batteri e dei miceti che formano l'ecosistema corpo umano e che sono indispensabili per la vita dell'individuo

Quando il DNA interessato è quello mitocondriale si parla di **malattie mitocondriali**

☞ Le malattie genetiche possono essere ereditarie quando consentono all'individuo malato di riprodursi

☞ Le malattie genetiche possono interessare un singolo gene, un intero cromosoma od un frammento di esso

☞ Poiché abbiamo due copie dello stesso gene una malattia genetica per presentarsi deve o colpire entrambi gli alleli, o colpire un allele dominante (che quindi viene espresso anche in presenza dell'altro allele sano)

☞ Le malattie genetiche non sempre sono **congenite** (cioè presenti sin dalla nascita): es.: la corea di Huntington, in cui il difetto genetico è presente sin dal concepimento, ma da segno di sé solo in età adulta

Le malattie congenite non sono sempre a causa genetica: es.: la focomelia a seguito di assunzione da parte della madre di talidomide durante la gravidanza, con effetti tossici sul feto (vedi [Rimondini-Giorgini, 2014](#))

Le malattie congenite dovute ad una *noxa in utero* costituiscono la **teratogenesi**

#### 3.1.1. EREDITARIETÀ MENDELIANA

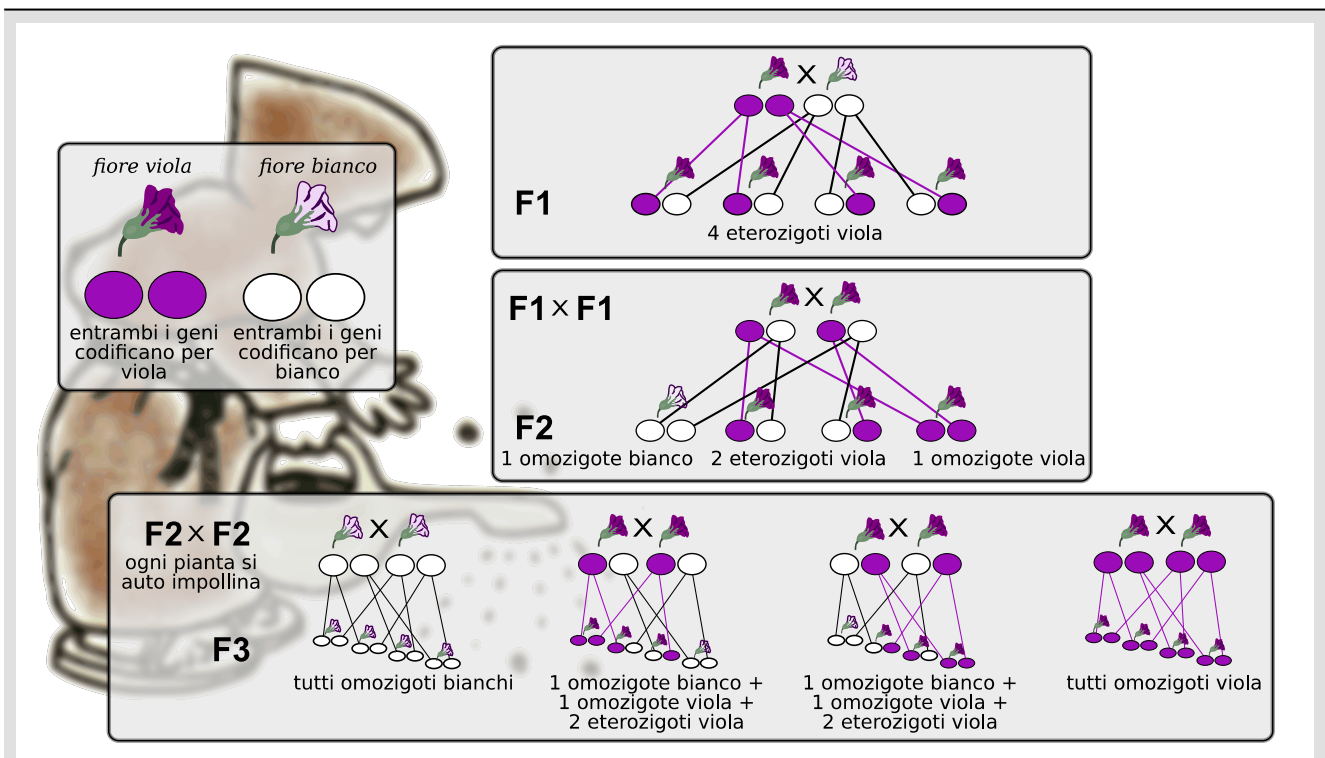


Figura 3.3. Ereditarietà mendeliana, il colore viola è un carattere dominante, il bianco recessivo. Liberamente tratto da Lakhani (2003)

## 3.2. Mutazioni e patologie genetiche

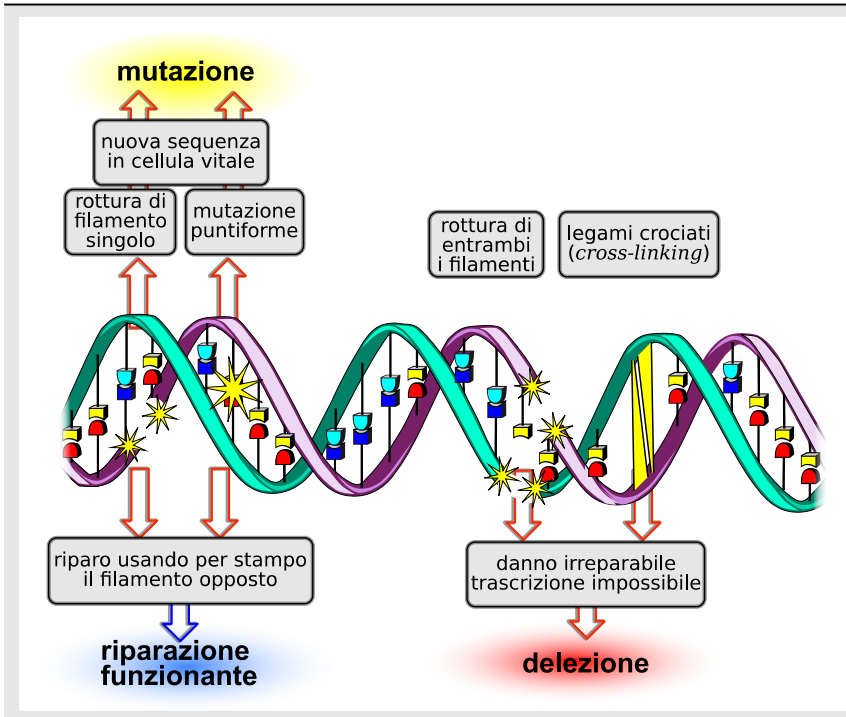


Figura 3.4. Cause e tipi di mutazioni al DNA e loro conseguenze

Liberamente tratto da Lakhani, (2003)

A seconda di:

- tipo di danno
- efficienza del sistema di riparazione

si possono avere conseguenze diverse:

- riparazione funzionante
- mutazione silente
- mutazione efficace
- delezione

### 3.2.1. EFFETTI DELLE MUTAZIONI

- ☞ La comparsa di una mutazione nel DNA può avere tre distinti effetti:
  - non apportare alcun riconoscibile cambiamento
  - provocare un danno strutturale alle nucleo-proteine tale da portare ad un blocco mitotico qualora la cellula vada in divisione, con conseguente morte cellulare
  - privare la cellula di un singolo enzima o ridurne la disponibilità (errore metabolico congenito)
  - essere talmente dannosa da indurre morte cellulare
- ☞ La mutazione può comparire durante la gametogenesi, nei primi stadi di sviluppo dello zigote oppure nelle cellule adulte: in quest'ultimo caso essa viene definita mutazione somatica
- ☞ Sono le mutazioni somatiche ad essere alla base della trasformazione cancerosa di una cellula
- ☞ Alcune alterazioni genetiche vengono trasmesse ereditariamente lungo l'asse genealogico (es.: anemia falciforme); in questo caso si parla di malattia genetica ereditabile

### 3.2.2. SUDDIVISIONE DELLE MALATTIE GENETICHE PIÙ COMUNI

Le malattie genetiche vengono suddivise in:

● **malattie da singolo gene, ereditabili**

- autosomiche dominanti
- autosomiche recessive
- legate ai cromosomi sessuali: X e Y

● **anomalie cromosomiche generalmente non ereditabili**

- alterazioni del numero
- alterazioni della struttura

L'incidenza delle malattie genetiche si esprime in funzione dei nati vivi: in questo modo le anomalie genetiche che causano morte intra-uterina del feto od aborto vengono sotto-stimate

Es.:


- l'incidenza di malattie cromosomiche è del 50% circa in caso di nati morti e/o aborti, mentre quella calcolata sui nati vivi è dello 0.6%
- negli aborti spontanei con anomalie cromosomiche circa il 50% sono trisomici, 18% con sindrome di Turner (X0) ed il 17% con patrimonio cromosomico triploide

Tabella 3.1. Malattie genetiche più frequenti

malattia	frequenza per 1,000 nati vivi	difetto genetico
daltonia rosso-verde	80	legato al cromosoma X
otosclerosi dominante	3	autosomico dominante
sindrome di Klinefelter (XXY)	2	numero dei cromosomi
iper-colesterolemia familiare	2	autosomico dominante
trisomia 21 (sindrome di Down)	1.5	numero dei cromosomi
sindrome della X fragile	1.5	numero dei cromosomi
rene policistico dell'adulto	1.0	autosomico dominante
ritardo mentale legato all'X (X-fragile + altri difetti)	1.0	legato al cromosoma X
sindrome della tripla X	0.6	numero dei cromosomi
fibrosi cistica	0.5	autosomico recessivo
ritardo mentale a trasmissione recessiva	0.5	autosomico recessivo
neurofibromatosi	0.4	autosomico recessivo
sindrome di Turner (X0)	0.4	numero dei cromosomi
distrofia muscolare di Duchenne	0.3	legato al cromosoma X
emofilia A	0.2	legato al cromosoma X
altre trisomie (18, Edward e 13, Patau)	0.2	numero dei cromosomi

### 3.3. Malattie a carattere autosomico dominante

#### 3.3.1. IPER-COLESTEROLEMIA FAMILIARE

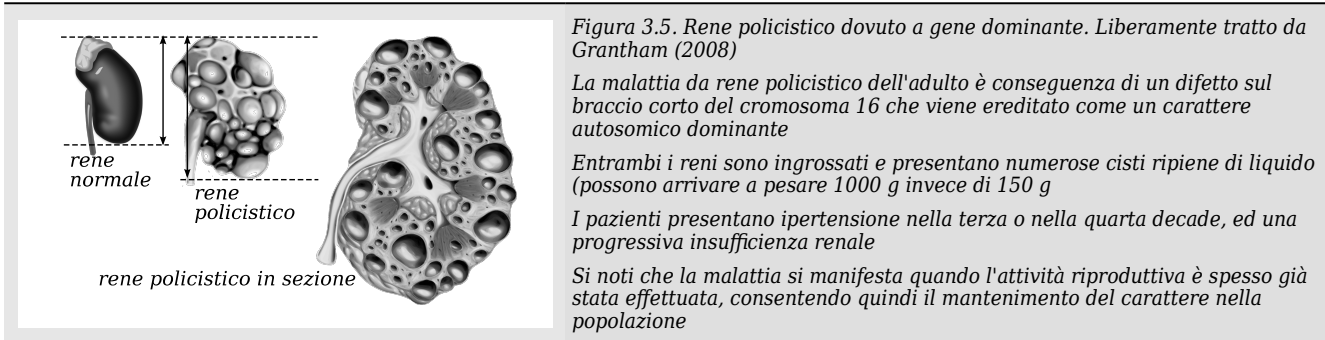
 Nella iper-colesterolemia familiare si ha un aumento delle LDL (*low density lipoproteins*, lipo-proteine a bassa densità, cariche di colesterolo): da qui una predisposizione a lesioni aterosclerotiche accelerate e gravi con un rischio di malattia ischemica coronarica pari a 8 volte il normale

Il difetto primario è una deficienza nel recettore per le LDL che provoca una riduzione dell'*uptake* epatico di LDL che raggiungono livelli plasmatici elevati

- negli eterozigoti il colesterolo LDL è fra 200 e 400 mg/100 mL, negli omozigoti >500 mg/100 mL


Sono state identificate almeno 30 mutazioni diverse in questa sindrome; collettivamente circa 1:500 è eterozigote per uno di questi geni mutati e presenta livelli di recettori pari al 50% rispetto al normale; 1:1,000,000 è omozigote e solitamente muore per malattia cardiovascolare nell'infanzia

#### 3.3.2. RENE POLICISTICO



### 3.4. Malattie a carattere autosomico recessivo

#### 3.4.1. FIBROSI CISTICA O MUCOVISCIDOSI

 I pazienti con fibrosi cistica manifestano durante l'infanzia

- insufficienza pancreatica
- sindrome da malassorbimento
- lesioni polmonari

La fibrosi cistica è una malattia autosomica recessiva con una incidenza molto alta di circa 1 su 2000 nati vivi

Se ne deduce che circa 1 su 25 è portatore sano eterozigote

Le manifestazioni patologiche sono la conseguenza di secrezioni molto viscosi che conducono ad ostruzione, infiammazione e cicatrizzazione


L'eccessiva viscosità delle secrezioni è dovuta ad un difetto nell'elaborazione della parte liquida: un difetto nei canali del cloro che riduce la normale quantità di acqua ed elettroliti nelle secrezioni

Il difetto genetico è sul braccio lungo del cromosoma 7 (7q31) in un gene chiamato *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, regolatore della conduttanza trans-membrana associato alla fibrosi cistica)

La proteina anormale prodotta da questo gene è incapace di rispondere alla regolazione indotta da AMP ciclico producendo una ridotta secrezione di cloro e acqua con un conseguente ispessimento delle secrezioni


### 3.5. Anomalie nel numero e nella struttura dei cromosomi

#### 3.5.1. ANEUPLOIDIA, POLIPLOIDIA


 L'**aneuploidia** (numero di cromosomi  $46 \pm n$ ) si deve ad errori nella fase dell'anafase della meiosi, in cui non avviene una divisione equi-partita dei cromosomi:

- es.: una cellula figlia ha un cromosoma in più (**trisomia**) mentre l'altra ne ha uno in meno (**monosomia**)

Un numero di cromosomi anormale può comparire a seguito di una non disgiunzione durante la meiosi portando a cellule figlie una con un cromosoma in meno ed una con un cromosoma in più

 L'aneuploidia può insorgere in cloni cellulari di cellule somatiche tumorali maligne, rappresentando un chiaro segno di malignità

#### 3.5.2. POLIPLOIDIA

 Si ha **poliploidia** quando una cellula contiene almeno un corredo aploide completo (23 cromosomi) in più

- nello zigote il caso più comune è la **triploidia** (69 cromosomi): i feti poliploidi muoiono *in utero* o vanno incontro ad aborto precoce
- quando la poliploidia (in genere tetraploidia) è presente in una cellula somatica è compatibile con la vita della cellula stessa ed a volte fa parte di un meccanismo di adattamento fisiologico

#### 3.5.3. ANOMALIE STRUTTURALI DEI CROMOSOMI

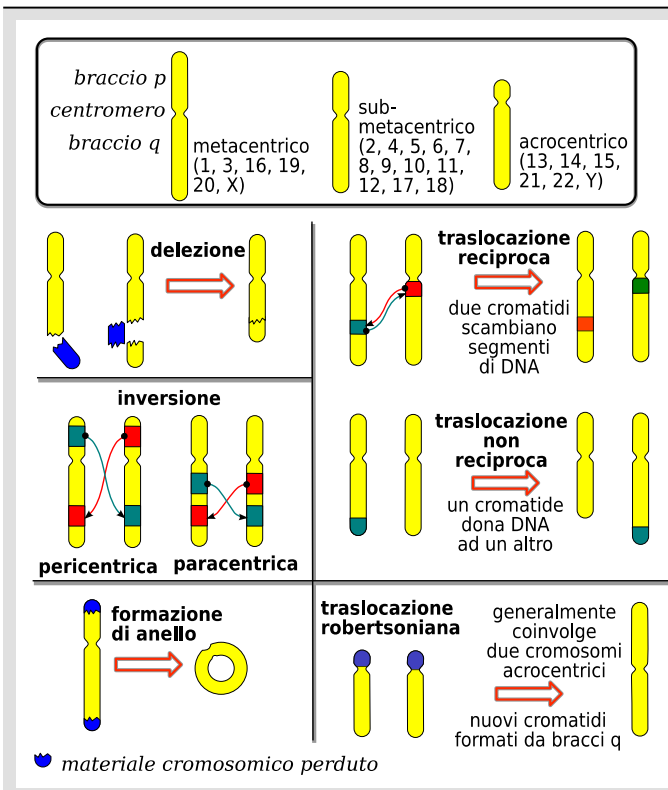


Figura 3.6. Anomalie strutturali dei cromosomi

I cromosomi che si formano dopo la replicazione del DNA sono fatti da due identici cromatidi, uniti per il centromero  
Liberamente tratto da Lakhani (2003)

Anomalie nella struttura dei cromosomi insorgono qualora il DNA non sia riparato in modo perfetto dopo che si siano avute delle rotture dei filamenti

La rottura dei cromosomi può occurred nell'ambito di qualunque sequenza, anche se vi sono alcune aree che ne sono maggiormente soggette

La frequenza delle rotture cromosomiche è marcatamente aumentata dalle radiazioni ionizzanti, da alcune sostanze chimiche e in presenza di determinate alterazioni genetiche

Due punti di rottura permettono il trasferimento ad un altro cromosoma e/o la perdita od il riarrangiamento all'interno dello stesso cromosoma di parte dei cromosomi stessi

Le principali anomalie cromosomiche sono:

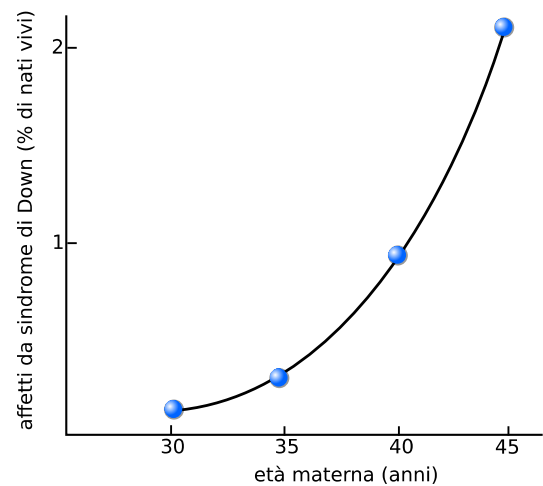
- traslocazioni
- delezioni
- duplicazioni

### 3.5.4. ETÀ MATERNA

- ☞ Si riscontra un drammatico aumento nel numero di feti con anomalie cromosomiche nelle donne con oltre 35 anni di età. Questo problema si riflette in molti tipi di anomalie diverse. L'anomalia più frequente è rappresentata dalla **sindrome di Down** dovuta ad una trisomia del cromosoma 21.
- ☞ La connessione con l'età paterna è invece pressoché assente in quanto gli spermatozoi subiscono durante tutta la vita una fortissima selezione, al contrario degli ovociti, il cui numero rimane costante.

Figura 3.7. Età materna ed incidenza della sindrome di Down

I valori sono indicati per nati vivi. Diversi sono i valori assoluti: poiché ci sono molti più nati vivi nelle fasce di età più basse, in numeri assoluti non si ha questa curva esponenziale.

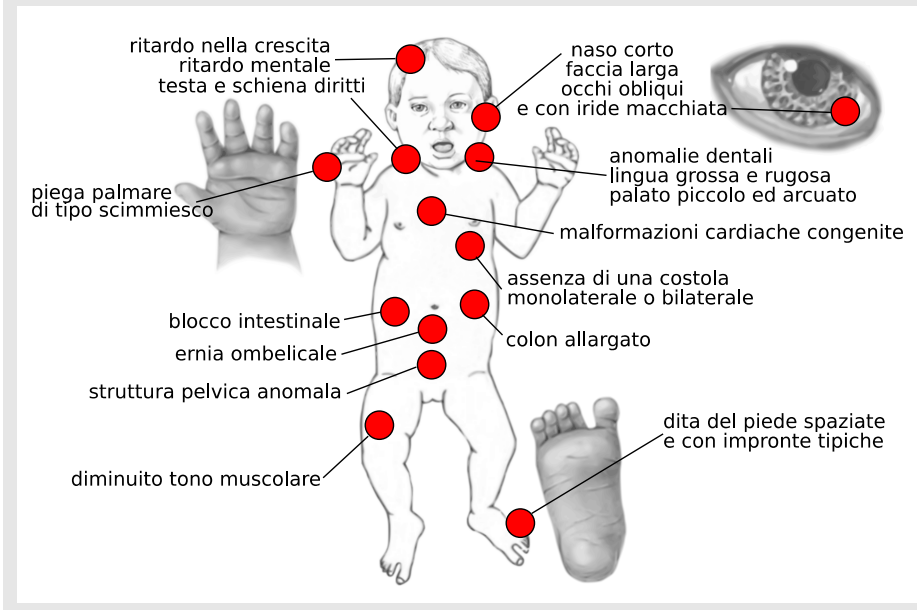


### 3.5.5. ANOMALIE DEL NUMERO E DELLA STRUTTURA DEL CROMOSOMA X E Y

- ☞ Le anomalie nel numero e nella struttura del cromosoma X sono meglio tollerate di analoghe variazioni in altri cromosomi, perché evolutivamente si è sviluppato il fenomeno della inattivazione del cromosoma X soprannumerario, come avviene fisiologicamente nel sesso femminile.
  - La **sindrome di Klinefelter** è dovuta alla presenza di un cromosoma X soprannumerario nei maschi (47,XXY). Gli individui colpiti mostrano intelligenza normale, sono di alta statura, presentano ipo-gonadismo ed infertilità.
  - La **sindrome XYY** produce pure maschi di alta statura, con possibili problemi comportamentali e comportamento impulsivo.
  - La **sindrome del triplo cromosoma X** produce ragazze di statura elevata, con livello intellettivo tendenzialmente ridotto e benché la funzione gonadica sia conservata, spesso ha una durata temporale breve (menopausa precoce).
  - La **sindrome del cromosoma "X fragile"** è la seconda causa riconosciuta di deficienza mentale grave dopo la sindrome di Down. I maschi colpiti hanno una intelligenza ridotta, presentano macro-orchidismo, fronte e mandibola prominenti. Le femmine eterozigoti possono mostrare un lieve ritardo mentale e a volte sono difficili da individuare in quanto non presentano le caratteristiche anomalie cromosomiche.
  - La **sindrome di Turner** (monosomia X, cioè 45,X: manca quindi o un cromosoma X o un cromosoma Y) è una delle frequenti cause di idrope fetale ed aborto spontaneo (circa il 95% delle gravidanze 45, X0 finisce in aborto spontaneo). Coloro che giungono al termine della gravidanza mostrano: intelligenza normale, coartazione dell'aorta, e *cubitus valgus* (alterata angolazione dell'articolazione del gomito).

### 3.5.6. SINDROME DI DOWN

Figura 3.8. Caratteristiche morfologiche della sindrome di Down



I pazienti Down presentano:

- ritardo mentale
- spesso malattie congenite cardiache
- aumentata incidenza di malattie infettive
- aumentata incidenza di leucemie

Nel 1959 Lejeune dimostrò che questi pazienti hanno un cromosoma 21 soprannumerario. Questo avviene per non disgiunzione meiotica, cosicché un gamete porta 2 copie del cromosoma 21 invece di una sola

Nel 5 % dei casi la sindrome è associata ad una anomalia cromosomica diversa: traslocazioni t(21;14) t(21;22) o t(21;21)

Circa il 50% di tutti i feti con trisomia del 21 abortiscono spontaneamente, come avviene nella quasi totalità delle alterazioni di numero degli autosomi, tuttavia in molti riescono a giungere alla nascita in quanto il cromosoma 21 è il più piccolo e quindi l'alterazione quantitativa portata dalla trisomia del 21 è minore

L'incidenza tra i nati vivi è di 1 su 650, in diminuzione a causa degli aborti terapeutici

## 3.6. Malattie da singolo gene

### 3.6.1. MUTAZIONI DEI GENI DELL'EMOGLOBINA

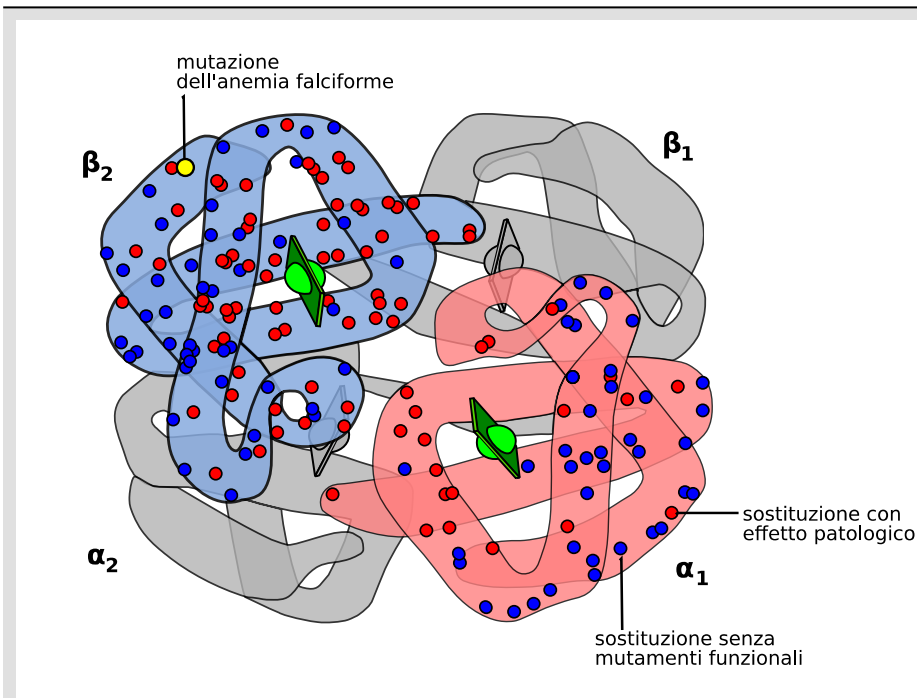


Figura 3.9. Mutazioni nella molecola dell'emoglobina umana

Adattato da: [www.med.unibs.it](http://www.med.unibs.it)

In rosso le mutazioni con effetti patogeni, in blu mutazioni "neutre", in verde i gruppi emici

Esistono centinaia di diverse emoglobine mutanti in tutta la popolazione umana:

- alcune forme mutanti sono dannose e danno origine a patologie
- alcune forme mutanti sono "neutre" e non arrecano ai portatori né vantaggi né svantaggi

La maggior parte delle mutazioni patologiche sono situate nella tasca idrofobica e nella regione di contatto tra le catene  $\alpha$  e  $\beta$



### 3.6.2. ANEMIA FALCIFORME O DREPANOCITICA

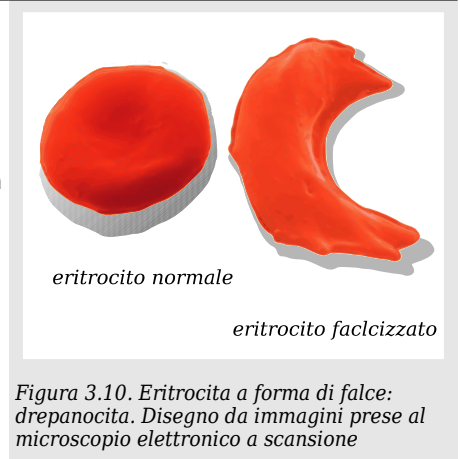
👉 Pazienti con questa emoglobina patologica dovuta ad un allele autosomico recessivo, quando in stato di omozigosi, possono esordire clinicamente con dolori addominali, dolori articolari, sintomi cerebrali, insufficienza renale, insufficienza cardiaca, dovuti a danni ischemici e trombotici

La causa dell'anemia drepanocitica è la presenza di emoglobina S che ha la caratteristica, quando de-ossigenata, di gelificare con facilità

Nei portatori di un solo allele malato per la emoglobina S la contemporanea presenza di emoglobina A ostacola la gelificazione dell'emoglobina S e non si ha malattia: questo conferisce lo *status* di **portatore sano**

Quando i soggetti malati si trovano in ambienti poveri di ossigeno:

- l'emoglobina S cambia di stato e gelifica
- i globuli rossi perdono la forma biconcava per assumere quella a falce
- i globuli rossi falcizzati perdono flessibilità e divengono rigidi



#### Destino degli eritrociti falcizzati

- 👉 Il destino di questi globuli rossi falcizzati è duplice:
- provocare microtrombi nel microcircolo: **ischemia**
  - essere rimossi precocemente: **anemia**

#### Trasmissione ereditaria della anemia falciforme

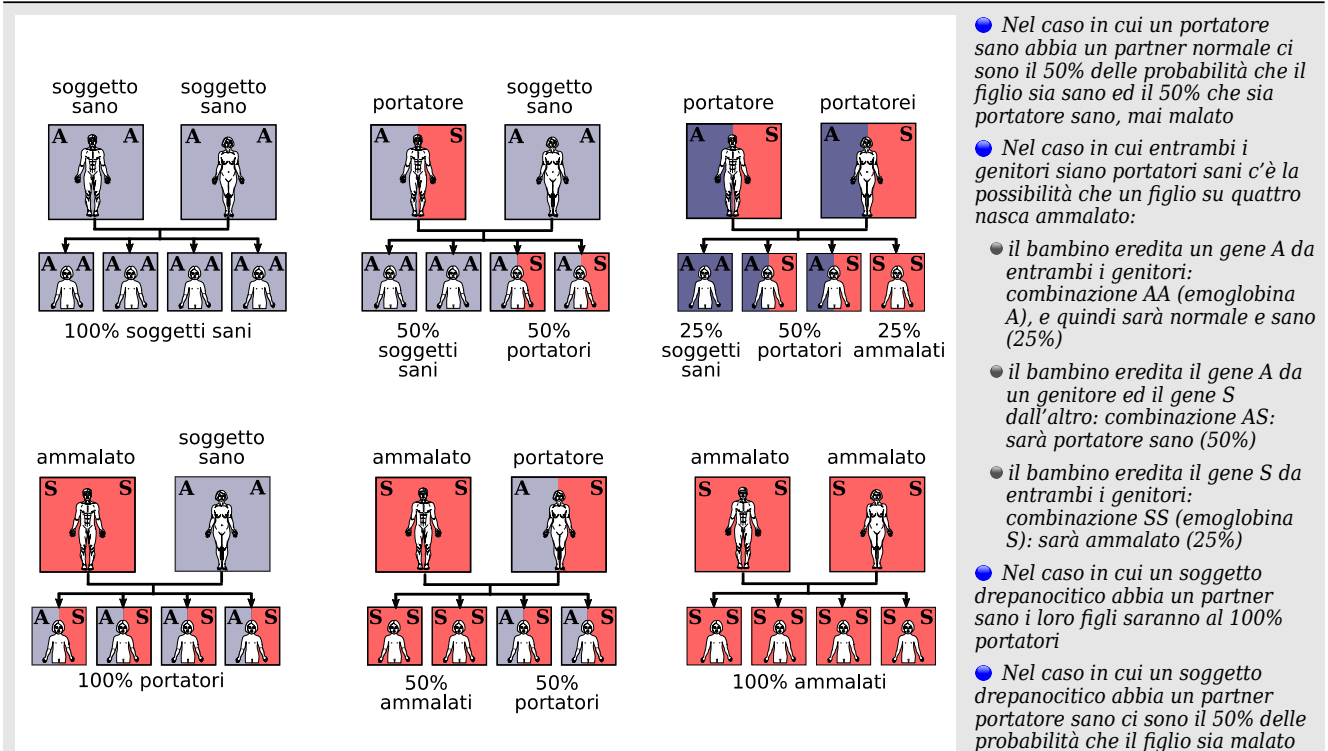


Figura 3.11. Trasmissione ereditaria della drepanocitosi. Liberamente tratto da unict.it/deo

### 3.6.3. TALASSEMIE

I difetti genici riguardanti l'emoglobina, in cui una o più catene globiniche con sequenza normale non sono prodotte o lo sono in quantità insufficiente, danno origine a condizioni patologiche dette talassemie

#### ● $\beta$ -talassemia

- gli eterozigoti, avendo un gene per le catene  $\beta$  producono emoglobina A (dell'adulto) in quantità normali; tuttavia anche nell'adulto sono presenti tracce di emoglobina F (fetale)
- nell'omozigote non si ha produzione di catene  $\beta$  che vengono sostituite dalle catene  $\gamma$ , per cui l'emoglobina presente è quella fetale. I  $\beta$ -talassemici omozigoti non raggiungono di norma la maturità sessuale

#### ● $\alpha$ -talassemia

- eterozigoti: nel cromosoma umano sono presenti due copie di geni per la catena  $\alpha$ , per cui un individuo può avere 4,3,2,1 o 0 copie del gene  $\alpha$ . Solo quando almeno tre geni non siano funzionali si ha l' $\alpha$ -talassemia. I bassi livelli di emoglobina A sono in parte compensati dalla formazione di emoglobine anomale quali l'emoglobina H ( $\beta_4$ ) e l'emoglobina di Bart ( $\gamma_4$ ), che però non rilasciano sufficiente ossigeno ai tessuti
- nell'omozigote quando tutte e 4 le copie di geni  $\alpha$  non sono funzionanti il feto produce solo l'emoglobina di Bart ( $\gamma_4$ ), che però diminuisce verso la nascita: la carenza di emoglobina porta alla morte *in utero*

### 3.7. Malattie ad eziologia multifattoriale

Tabella 3.2. Malattie genetiche più frequenti

malattia	stima di ereditabilità
schizofrenia	85%
asma	80%
palatoschisi e labbro leporino	76%
coronaropatia	65%
ipertensione	62%
difetti del tubo neurale	60%
ulcera peptica	35%

Nella maggior parte delle malattie l'influenza genetica non è legata ad un singolo carattere o modificazione strutturale del patrimonio genetico, ma è multi-fattoriale con molti geni che interagiscono con fattori ambientali

- il contributo genetico in questi casi si chiama **ereditabilità**


Aplotipi HLA sono associati con una maggior frequenza di comparsa di certe malattie

- Es.: in una famiglia in cui ci sia un caso di spondilite anchilosante il rischio di sviluppare la malattia è del 9 % se HLA-B27 positivo, contro 1% se HLA-B27 negativo

Vedi cap. 12


### 3.8. Indagini genetiche prenatali

#### 3.8.1. TEST DI MASSA E TEST MIRATI

 I test genetici si dividono concettualmente in due categorie:

- **test di screening di massa**: non devono essere invasivi, non devono mettere a rischio neppur minimo la madre od il concepito:  
sono ammissibili falsi positivi, non sono ammissibili falsi negativi
- **test mirati**: possono essere invasivi, possono comportare un rischio per la madre od il concepito. Il rischio accettabile dipende dall'indicazione della gravità della malattia sotto ricerca e dalla volontà della madre:  
non sono ammessi falsi positivi


#### 3.8.2. METODI DI ANALISI GENETICA

 Le analisi possono essere fatte con materiale fetale prelevato in varia maniera:

- amniocentesi
- villi coriali
- sangue del feto

A volte il materiale fetale può essere rintracciato nel sangue della madre, rendendo questo esame molto meno pericoloso

#### 3.8.3. TEST NON INVASIVI PER IL COMPLESSO FETO-PLACENTARE

 L'**ecografia** è un metodo innocuo per la madre e per il feto che permette di mettere in evidenza alcuni dei difetti più gravi come anencefalia e spina bifida


##### Analisi sierologiche sulla madre

 Uno dei test più semplici consiste nel misurare il livello sierico di una proteina fetale (MP) nella madre

Questi test sono in grado di mettere in evidenza difetti più sottili di quelli che vengono mostrati dall'ecografia alla stessa settimana di gestazione, anche se non danno la certezza al 100%

#### 3.8.4. TEST INVASIVI PER IL COMPLESSO FETO-PLACENTARE


##### Amniocentesi

 L'amniocentesi può essere condotta tra la 15<sup>a</sup> e la 16<sup>a</sup> settimana di gestazione. Richiede la rimozione di circa 20 mL di liquido amniotico, contenente un piccolo numero di cellule amniotiche che vengono messe in cultura

Le cellule vengono coltivate ed usate per l'analisi dei cromosomi (cariotipizzazione)

Il liquido amniotico può essere saggiato per la presenza di marcatori di errori del metabolismo anche rari

##### Analisi dei villi coriali

 Questo esame fornisce anche materiale adatto per l'analisi del DNA del feto, per la ricerca di difetti più sottili

L'analisi dei villi coriali offre alcuni vantaggi rispetto all'amniocentesi in quanto può essere condotta tra la 8<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana di gestazione in modo che il risultato sia disponibile prima della 14<sup>a</sup> settimana quando un eventuale aborto è meno traumatico

L'analisi dei villi tuttavia ha un rischio di induzione di aborto superiore a quello delle altre metodiche, e va riservata alle situazioni a rischio grave

### 3.8.5. IL CARIOTIPO UMANO NORMALE

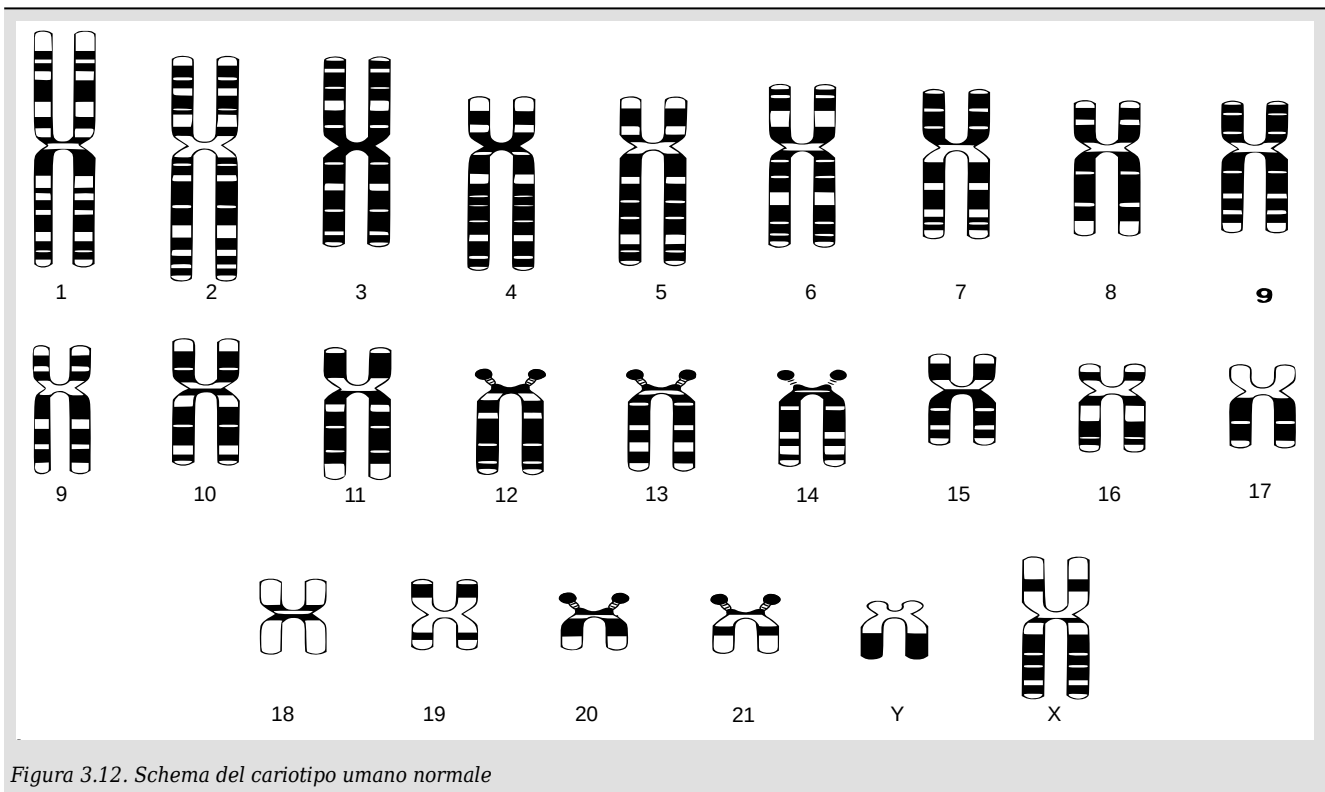




Figura 3.12. Schema del cariotipo umano normale

### 3.9. Chi dovrebbe esaminare i propri geni?

 Tutti coloro che hanno una evidente storia familiare per una malattia potrebbero trarre vantaggio da un'analisi genetica con alcune problematiche:

- essere sicuri di questa "evidente" storia familiare
- non sempre la paternità ufficiale corrisponde con la paternità reale, e ciò non è sempre noto al paziente ed ai familiari: potrebbero doversi dare spiegazioni "difficili"
- spesso i fattori ambientali (comuni in una famiglia) si mescolano con i fattori genetici nel determinare la malattia

#### 3.9.1. PIANIFICAZIONE FAMILIARE SU BASE MOLECOLARE

 Con l'avvento delle moderne tecniche di biologia molecolare combinate con le procedure di fecondazione in vitro, è diventato possibile disegnare entro qualche misura il nuovo bambino

Ci sono organizzazioni commerciali che propagandano una supposta capacità di selezione del sesso del nascituro, attraverso la selezione degli spermatozoi

Gli spermatozoi con il gene X differiscono da quelli con il gene Y e possono essere separati attraverso metodiche come il FISH (*fluorescent in situ hybridization*, ibridazione fluorescente *in situ*) e la citometria di flusso. Negli animali si è raggiunta una efficienza del 90 %

Al momento nelle nazioni occidentali la selezione del sesso è ammessa solo in alcuni casi di patologie legate all'X, gravi, intrattabili e che portano a morte precoce come la distrofia muscolare di Duchenne

Esiste la possibilità tecnica di selezionare i concepiti per altri caratteri, suscitando moltissimi interrogativi etici

### 3.9.2. STORIA FAMILIARE DEL CANCRO

☞ Nei casi in cui si presenti una evidente storia familiare di cancro potrebbe essere importante fare uno *screening* per mutazioni in specifici geni noti essere spesso coinvolti nei casi di neoplasia maligna come la mutazione BRCA (*breast cancer common antigen*) nei tumori della mammella e dell'ovaio

I geni conosciuti implicati nella predisposizione ai vari tipi di neoplasia sono in continuo aumento, quindi il *counselling* genetico oncologico preventivo sta per diventare una pratica essenziale nella prevenzione delle neoplasie

Inoltre sta diventando disponibile a costi accessibili una tipizzazione dei propri geni generalizzata, che consentirà in un futuro molto prossimo di formare un profilo di rischio per la maggior parte delle malattie, non solo strettamente genetiche o neoplastiche, anche in assenza di una storia familiare evidente

☞ Quando venga individuato un profilo genetico associato ad alto rischio di neoplasia maligna:

- si devono eseguire controlli preventivi ravvicinati, anche invasivi per riconoscere la presenza di cellule trasformate il più precocemente possibile quando ancora *in situ*
- si può sottoporsi ad eliminazione preventiva dell'organo interessato, se non vitale; es.: mammella o prostata alla fine del proprio periodo riproduttivo

☞ Poiché allo stato attuale delle conoscenze l'analisi genetica non ci offre altro che la conoscenza di una aumentata o diminuita probabilità di ammalarsi di un dato tumore, non offrendoci altresì, né una certezza di prevenzione né una chiave terapeutica, l'opportunità di affrontare le difficoltà psicologiche insite in questo tipo di indagine è da valutarsi caso per caso

### 3.10. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins Pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Grantham, J.J. (2008) *Autosomal dominant polycystic renal disease*. *N. Engl. J. Med.* 359, 1477-1485

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. III ed. Arnold, London

Rimondini-Giorgini, R., Barbieri, L. (2013) *Lezioni di Farmacologia generale. I edizione digitale*, Rimini, Dipartimento di scienze per la Qualità della Vita. ISBN 9788897617051 pubblicata all'indirizzo <http://amsacta.unibo.it/3669/>

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

#### Siti web

[med.unibs.it](http://med.unibs.it)

visitato il 18/12/2007

contenuto non più disponibile il 31/05/2012

[telethon.it/informagene](http://telethon.it/informagene)

visitato il 14/06/2008

contenuto non più disponibile il 31/05/2012

[unict.it/deop](http://unict.it/deop)

visitato il 18/12/2007

contenuto non più disponibile il 31/05/2012



