

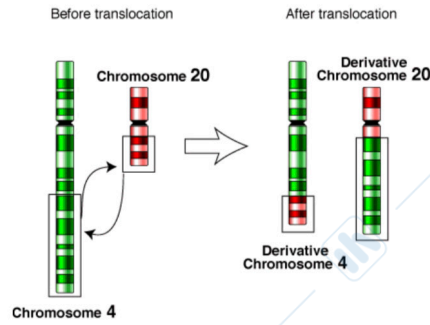
ALTERAZIONI DI STRUTTURA -

TRASLOCAZIONI = scambi di parti di cromosomi tra cromosomi diversi (non omologhi).

TRASLOCAZIONE BILANCIATA (SENZA ACQUISTO O PERDITA DI MATERIALE GENETICO), altrimenti **SBILANCIATA**.

Traslocazioni reciproche, sono quelle bilanciate: una parte di un cromosoma si posta in un altro e viceversa, non ho ne perdita ne acquisizione di materiale. Per esempio, ad una parte del cromosoma 4 si attacca una parte del cromosoma 20.

TRASLOCAZIONI RECIPROCHE



Nel caso di traslocazione reciproca bilanciata, una persona avrà tutto il necessario di un cariotipo normale ma posizionato in modo diverso, quindi è una persona sana, però si dice che sono **portatori sani**, perchè quando si divide il tutto per formare ovociti e spermatozoi. Se nell' ovocita vanno i due cromosomi rimasti intatti nessun problema, se ce ne va uno solo uno traslocato e uno normale, allora quando c'è la fecondazione da parte di uno spermatozoo normale, il concepimento sarà sbilanciato (incompatibile o compatibile per la vita del figlio).

TRASLOCAZIONI RECIPROCHE BILANCIATE

- Frequenza dei portatori di traslocazioni reciproche: 1/500 nati
- I portatori di traslocazioni bilanciate sono generalmente **sani** (a meno che la traslocazione rompa un gene malattia)
- Ma hanno un **rischio aumentato** di poliabortività e di avere prole con disabilità/malformazioni congenite (in base alla grandezza e al contenuto genetico dei segmenti sbilanciati)

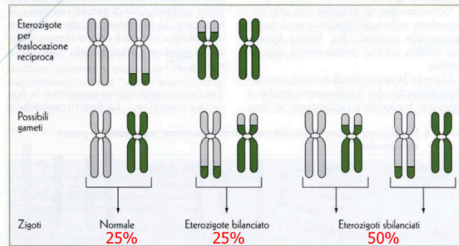


Figura 17 Gameti derivati dalla disgiunzione 2:2 e relative segregazioni di una traslocazione reciproca.

All'interno delle traslocazioni vi è una branca detta **traslocazioni robertsoniane**, che coinvolgono 2 cromosomi acrocentrici: hanno un braccio lungo, un centromero, ma il braccio corto è molto piccolo e non contiene dell'informazione importante, quindi se lo perdiamo non succede niente. I cromosomi acrocentrici sono: 13,14,15,21,22. Il braccio lungo di un cromosoma acrocentrici si porta su un altro braccio lungo di un altro acrocentrico, e di questo perdo il braccio corto (non importa, sono di nuovo nella categoria di portatore sano, ma possono avere sbilanciamenti nelle generazioni future). In questo caso i portatori sani sono all'incirca 1/1000, fenotipicamente normali, ma hanno rischio aumentato di produrre gameti sbilanciati. Tantissimi vanno in contro ad aborti spontanei: la percentuale di nascita con cariotipo sbilanciato è dell'1%.

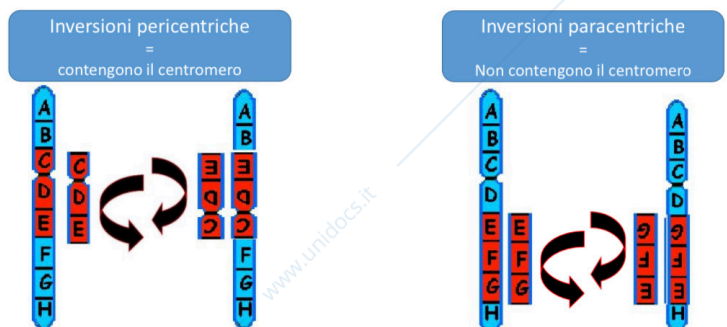
INVERSIONI

ALTERAZIONI DI STRUTTURA -

INVERSIONI: ho una parte di cromosoma che si stacca e si inverte; vi sono 2 categorie, le pericentriche che contengono il centromero, le paracentriche che interessano una regione cromosoma che non contengono il centromero.

Inversione:

rottura in due punti e rotazione di 180° di un segmento cromosomico



ALTERAZIONI DI STRUTTURA - ISOCROMOSOMI : cromosomi invece che essere composti da braccio lungo e corto, sono fatti da 2 bracci identici, o lunghi o corti. Di conseguenza, mancherà materiale e c'è una duplicazione enorme perchè ho due volte lo stesso materiale: sbilanciamento grande. Es: **sindrome di PALLISTER-KILLIAN**: c'è un cromosoma in più rispetto a quelli normali (attaccatura fronte laterale dei capelli molto indietro, epilessia, macchie, hanno una **tretrasomia** del cromosoma 12: ho 4 volte il braccio corto del cromosoma 12. Oltre a quelli ho un isocromosoma 12b in più, ovvero un cromosoma costituito da 2 bracci corti uguali del cromosoma 12).

ALTERAZIONI DI STRUTTURA - CROMOSOMI AD ANELLO : assumono tale struttura perché il cromosoma perde i telomeri (parti finali) e si rifà su se stesso formando un anello, avrò materiale in meno e posso non perdere niente, ma a prescindere non essendo la forma tipica del cromosoma avrò delle conseguenze; potrebbero riguardare qualsiasi cromosoma (solitamente 14,20) . C'è la **sindrome del cromosoma 20 ad anello**, rarissima, avviene quando si forma un anello nel cromosoma 20, le persone affette da questa trisomia sembrano sani nei loro primi anni di vita fino a quando iniziano ad avere le crisi epilettiche e sviluppare una disabilità intellettiva (spesso le crisi avvengono di notte, e precedute da allucinazioni terrifiche).

CROMOSOMI AD ANELLO – RING 20



- Si verifica quando un cromosoma 20 ad anello sostituisce un cromosoma 20 lineare
- Prevalenza: circa 200 persone affette

Manifestazioni cliniche

Crisi epilettiche farmacoresistenti con EEG riconoscibile
Sviluppo psicomotorio nella norma prima dell'esordio di epilessia
Assenza di dismorfismi
Assenza di malformazioni congenite

I 3 esami principali da utilizzare per individuare le alterazioni dei cromosomi:

- **cariotipo**, va a contare e vedere la struttura dei cromosomi, viene proposto a tutte le donne in gravidanza che hanno più di 35 anni, nelle coppie infertili faccio questo esame per capire se sono portatore sani di traslocazione, ma soprattutto per capire se uno dei due ha delle condizioni cromosomiche che non permettono la fertilità (Klinefelter XXY per esempio); gli indicatori sono: infertilità, poliabortività, sospetti per eventuali sindromi non identificabili con altri esami, aborti spontanei, età materna avanzata, amenorrea primaria (Turner per esempio), familiarità per alterazioni cromosomiche note. **DOMANDA ESAME: provetta EPARINA tappo VERDE.**
- **FISH**, vado a colorare delle specifiche parti di un cromosoma con delle sonde fluorescenti, va a guardare i cromosomi con un sospetto specifico: tutti i bastoncini blu sono i cromosomi e ho 2 sonde, una verde di controllo (dice che sei sul cromosoma 22) e l'altra sonda rossa che si lega al cromosoma 22 della regione sopra, ma questa persona ha una sola copia quindi ha una delezione. Si usa molto poco rispetto al passato. **Provetta in eparina, tappo verde.**
- **Array-CGH**, esame che ha rivoluzionato la citogenetica, ha una risoluzione molto maggiore e vede cose molto piccole, serve per vedere gli sbilanciamenti microcromosomici, ma ha un limite: non sarà mai in grado di vedere qualcosa di bilanciato, vede solo quelle sbilanciate. Lo chiediamo se ho un paziente con malformazioni, disabilità, se il cariotipo individua una traslocazione apparentemente bilanciata, allora devo approfondire e verificare se è effettivamente bilanciata o è sbilanciata. Qui la **provetta è in IPTA col tappo viola o madreperla**. Se voglio vedere se ho una delezione cromosomica chiedo l'array CGH, se voglio vedere se una persona è portatrice sana di una traslocazione bilanciata vado a fare il cariotipo, non l'array.

Gene: segmenti di DNA che controllano un carattere specifico

Locus: posizione che un gene occupa lungo l'asse longitudinale di un cromosoma

Allele: forma alternativa di un gene (abbiamo 2 copie di un gene, una possiamo chiamarla allele, l'altra "altro allele")

Genotipo (c'è la domanda nel test): costituzione genetica di un individuo relativamente al carattere che sto considerando, è come sono fatto a livello di un determinato gene

Fenotipo: manifestazione fisica e clinica di un carattere genetico che dipende da quel genotipo (quello che appare)

Eterozigote: individuo che porta alleli diversi di un gene, una persona che ha una copia normale e una con la mutazione

Omozigote: individuo che porta alleli identici di un gene (possono essere entrambe normali o entrambe con la variazione), le copie sono uguali, persona che ha entrambi gli alleli mutati.

Il quadrato di punnet : un eterozigote lo chiamiamo Aa, un omozigote lo chiamiamo aa

La genetica che applichiamo alla medicina è quella che segue le leggi di Mendel:

Nella genetica mendeliana consideriamo un gene alla volta, per questo dette malattie *monogeniche*; le malattie o caratteri mendeliani possono essere o *caratteri autosomici* o *legati al sesso*. I cromosomi dal 1 al 22 sono autosomi, quindi una malattia che si ritrova in questi geni sarà detta autosomica, se sta su uno dei cromosomi sessuali sarà una malattia legata al cromosoma X (legati al sesso). Questa era la prima "scatola" in cui racchiudiamo le malattie, la seconda è quella di *dominante recessivo*.

Dominante forte, ne basta 1 per dare la malattia, quando a un locus è sufficiente 1 solo allele alterato per determinare l'espressione di un carattere. Se una malattia è dominante, basta essere eterozigote per avere la malattia.

Recessivo è debole, ne serve 2, quando a un locus sono necessari entrambi gli alleli per determinare l'espressione di un carattere. Per le malattie recessive devo avere tutte e due le copie mutate per avere la malattia.

Andiamo a vedere le malattie che seguono il principio di relatività mendeliano.

-legate all'X, possono essere X-Linked dominanti o X-Linked recessive

-autosomiche, possono essere autosomiche dominanti o recessive, non ci interessa il sesso, il rischio che i miei figli abbiano la malattia è al 50%. Es: persona con malattia autosomica dominante AA che fa un figlio con una persona sana aa, 50% probabilità che venga sano e 50% che venga malato

50% figlie sani 50% figlie malati		A	a
Indipendentemente dal sesso del genitore malato, come si vede dai disegni	a	Aa	aa
	a	Aa	aa

Un esempio è la **sindrome di MARFAN:**

Persone più alte, corporatura magra, petto scavato, stanno bene di salute ma hanno due rischi importanti: dilatazione aortica e sublussazione del cristallino che porta a miopia. Il modo per misurarlo è misurarsi il polso con pollice e medio.

Casi particolari di ereditarietà autosomica dominante sono le cosiddette **mutazioni de novo**,

che nascono per la prima volta nella persona che la ospita, non l'ha ereditata, dato che è comunque una malattia autosomica dominante, da quella persona in poi il comportamento della malattia è il solito: può trasmettersi ai figli con una probabilità del 50%. Mutazione che insorge o nell'ovocita o nello spermatozoo della madre o nella persona stessa al momento del concepimento. L'**acondroplasia** ne è un esempio:

(Le malformazioni non le chiede sono solo per curiosità). La cosa importante è che le persone con acondroplasia possono far figli fra loro: hanno 1 probabilità su 4 di avere figli affetti con gravità letale, 1 probabilità su 4 di avere figli non affetti, 1 su 2 di avere figli con acondroplasia.

DOMANDA ESAME.

MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI – SINDROME DI MARFAN

Prevalenza: 1/5.000
Gene: *FBN1* (fibrillina 1)

Manifestazioni cliniche

- Tendenza all'alta statura con arti lunghi e dita lunghe e sottili e ipotonia muscolare*
- Dilatazione della radice aortica > rischio di dissecazione aortica
- Sublussazione del cristallino > miopia grave e progressiva
- Segni tipici delle patologie del connettivo: ipermobilità articolare, strie cutanee
- Livello cognitivo nella norma

* Habitus marfanoid

SINDROME DI MARFAN

- Patologia che colpisce il tessuto connettivo
- Ereditarietà autosomica dominante
- 75% dei casi sono familiari, 25% sono *de novo*



Smith's recognizable patterns of human malformations, 8^a edizione, 2022

EREDITARIETA' AUTOSOMICA DOMINANTE - CASI PARTICOLARI

Mutazione *de novo*

- Mutazione che insorge durante la formazione dell'ovocita o dello spermatozoo o nelle primissime fasi dello sviluppo embrionale
- Non è ereditata da un genitore
- Ma può essere trasmessa alla prole (rischio di trasmissione: 50%)
- Rischio di ricorrenza per i genitori di un bambino con malattia autosomica dominante da mutazione *de novo*: solo lievemente superiore al rischio della popolazione generale (1%)

MUTAZIONI DE NOVO - ACONDROPLASIA

Prevalenza: 1/15.000
Gene: *FGFR3* (fibroblast growth factor receptor 3) mutazione c.1138G>A, p.Gly380Arg nel ~98% dei casi

Manifestazioni cliniche

- Bassa statura sproporzionata (131 ± 5.6 cm nei maschi, 124 ± 5.9 cm nelle femmine)
- Macrocefalia
- Tratti del volto caratteristici (fronte prominente, radice nasale infossata, ipoplasia del midface)
- Rizomelia
- Mano a tridente
- Lordosi lombare
- Livello cognitivo nella norma

ACONDROPLASIA

- Rappresenta la più frequente causa di nanismo
- Colpisce lo sviluppo delle ossa lunghe degli arti
- Ereditarietà autosomica dominante
- 90% dei casi sono *de novo*
- L'età paterna avanzata è un fattore di rischio
- È possibile sospettarla nell'ultimo trimestre di gravidanza
- Una coppia in cui entrambi i genitori sono affetti ha 1 probabilità su 4 di concepire un figlio/a affetto da una grave forma di acondroplasia letale alla nascita, 1 probabilità su 4 di avere figli sani e 1 probabilità su 2 di avere un figlio affetto



Smith's recognizable patterns of human malformations, 8^a edizione, 2022

ACONDROPLASIA

Treatment:

Allungamento chirurgico degli arti

Terapia farmacologica

Nanismo sproporzionato: Aifa autorizza vosoritide, prima cura specifica

1. Intervento del segmento osseo
2. Disinserimento delle due parti: basterà fissare il circolo
3. Allungamento: il segmento osseo comincia ad allungarsi mentre circola il sangue

© March 21 October 2022. #Aifaonline

Nelle malattie autosomiche RECESSIVE il malato è l'omozigote, qui la trasmissione è orizzontale, mentre nelle dominanti era verticale. Anche qui non c'è differenza tra maschi e femmina. Qui esiste il concetto di portatore sano, nelle dominanti no.

Se due portatori sani della stessa malattia autosomica recessiva fanno dei figli, Aa-Aa, avremo AA, Aa, Aa, aa. 1/2 che siano portatori sani (50%), 1/4 malati (25%), 1/4 che siano sani e neanche portatori sani.

Le vediamo molto spessi nei matrimoni tra consanguinei, più probabile che siano portatori sani della stessa malattia: il rischio è doppio. In qualsiasi gravidanza c'è un rischio del 3-5% che qualcosa vada storto. Le coppie di consanguinei hanno rischio del 6-10%. Se invece una persona malata di malattia autosomica recessiva fa un figlio con una persona non malata: AA fa figlio con aa = tutti i figli saranno portatori sani. Due malati di autosomica recessiva avranno figli tutti malati.

Come si comportano in tutto ciò i cromosomi? Ricordiamo uomo XY e donna XX. In noi donne

EREDITARIETA' MITOCONDRIALE

Mitochondrial Inheritance

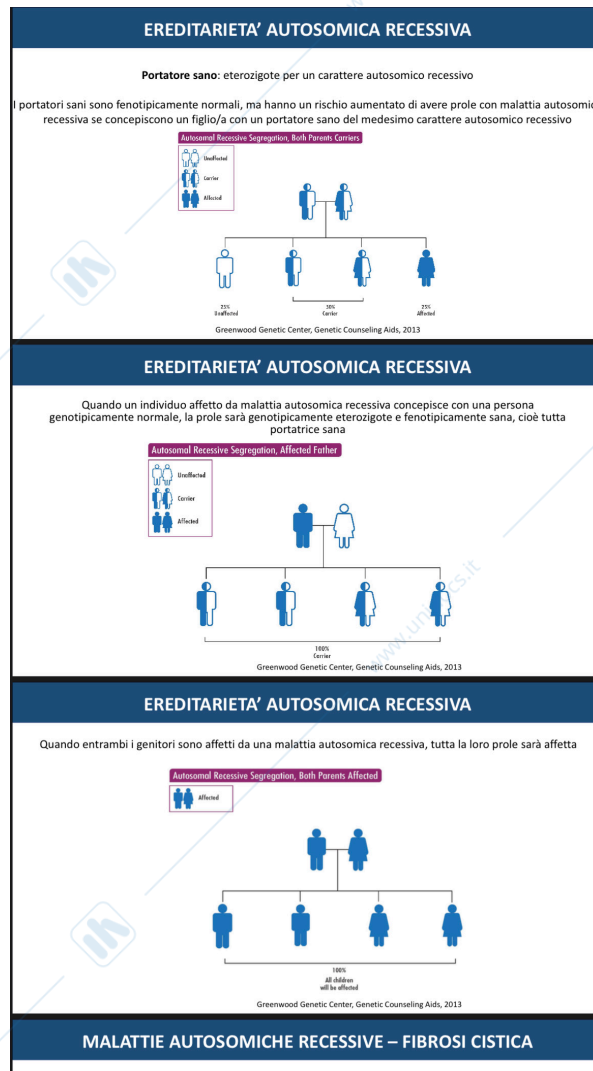
Characteristics of Mitochondrial Inheritance

- Mitochondria are inherited from the mother.
- All offspring of an affected or carrier female are at risk of being affected.
- All daughters of an affected or carrier female are at risk of transmitting the condition.
- Affected males cannot pass the condition to any of their children.

Greenwood Genetic Center, Genetic Counseling Aids, 2013

EREDITARIETA' MITOCONDRIALE

- Le malattie mitocondriali riguardano il DNA mitocondriale, non il DNA nucleare
- I mitocondri sono ereditati dalla madre
- La gravità del fenotipo dipende dalla percentuale di mitocondri con la mutazione che sono presenti (**eteroplasmia**)
- Tutta la prole di una madre affetta o portatrice sarà a rischio di essere affetta, indipendentemente dal sesso
- I maschi affetti non trasmettono mai la malattia alla loro prole

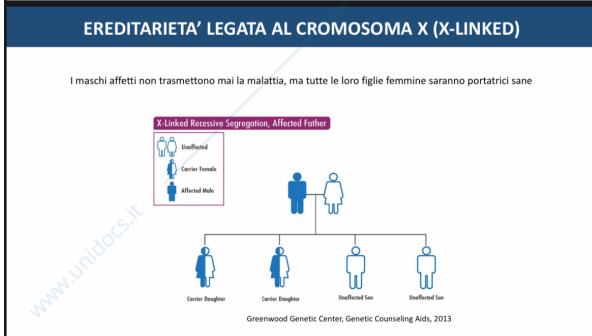
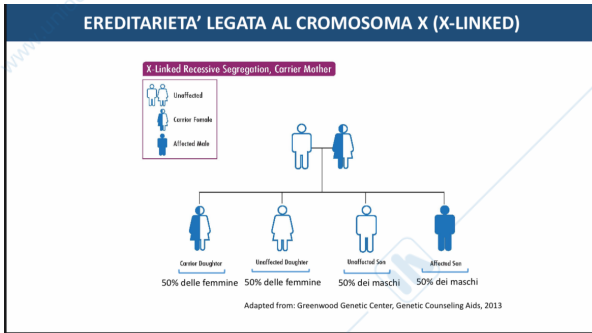


deve esserci un' inattivazione del cromosoma X; se ho una mutazione sul cromosoma X, il maschio non ha niente con cui compensare e quindi è malato, nella femmina invece il corpo si accorge e inattiva quella X con l'errore tenendo invece accesa la X sana. La donna non è malata.

ESAME: nelle malattie X-Linked sono quasi esclusivamente affetti i maschi.

Se ho un maschio affetto, che si accoppia con una femmina sana, quando fa gli spermatozoi o passa la X o la Y, dalla femmina passa per forza la X, quindi se viene una femmina questa sarà portatrice sana.

Nelle malattie X-Linked la trasmissione è diagonale



EREDITARIETA' LEGATA AL CROMOSOMA X (X-LINKED) - ESEMPIO

Sindrome di Snyder-Robinson

Riproduzione vietata

Riproduzione vietata

Pege, 2014

	Gene autosomico		Gene X-linked
	Dominante	Recessivo	
Tipo di segregazione nell'albero genealogico	Verticale	Orizzontale	Diagonale
Genitori	Un eterozigote affetto	Entrambi eterozigoti sani	Madre portatrice
Rischio di figli affetti	50% (per entrambi i sessi)	25% (per entrambi i sessi)	50% dei figli maschi
Consanguineità	No	Talvolta presente	No
Mutazioni de novo	Frequenti	Rare	Frequenti
Espressività variabile	Frequente	Poco frequente	Frequente nelle femmine

Ci rimane un'ultima ereditarietà da vedere ma non segue le leggi di Mendel, stavolta responsabile è un DNA che sta nei mitocondri, che riceviamo solo dalla nostra mamma: **ereditarietà mitocondriale. Qui sono solo le femmine a trasmettere la malattia.** C'è un concetto detto dell'**eteroplasmia**, la gravità della malattia dipende dalla quantità di mitocondri mutati che vengono trasmessi, alcune anche degenerative, altre meno complesse che possiamo notare solo in età adulta ma anche queste progressive. Tutti i figli avuti da una femmina che ha una mutazione mitocondriale saranno malati, chi più chi meno in base a quanto è grave il concetto di eteroplasmia.