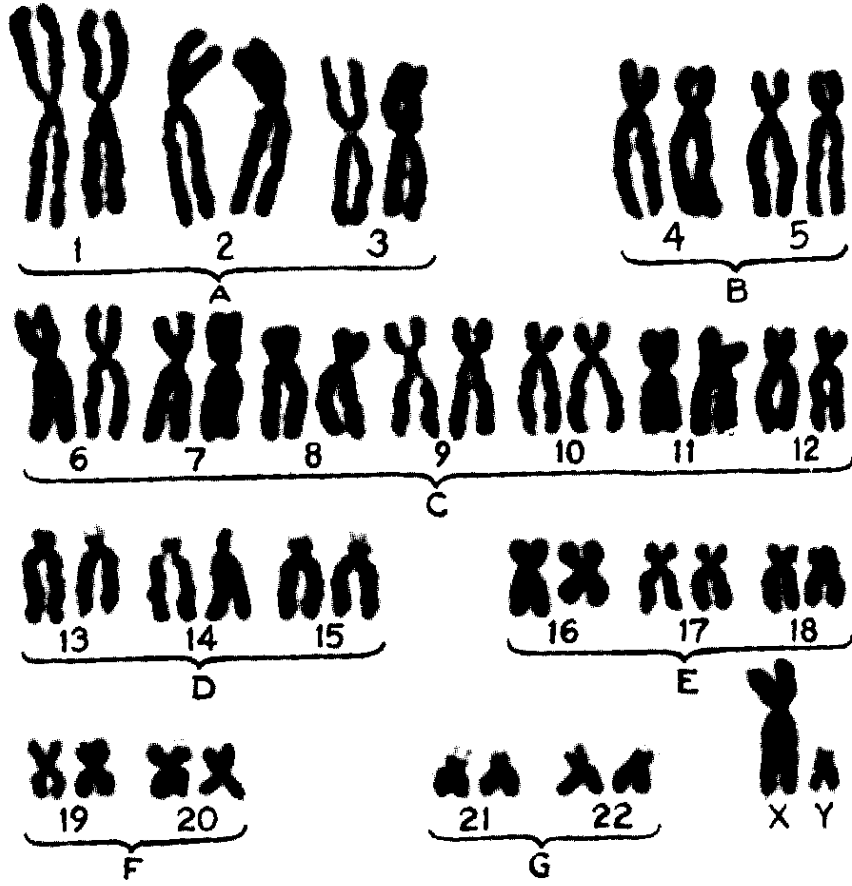


# Il Cariotipo Umano

46 cromosomi.

44 autosomi: 22 coppie di cromosomi omologhi

2 cromosomi sessuali



← Il cariotipo normale di un maschio



Il cariotipo normale di una femmina →

# Come si prepara il cariotipo

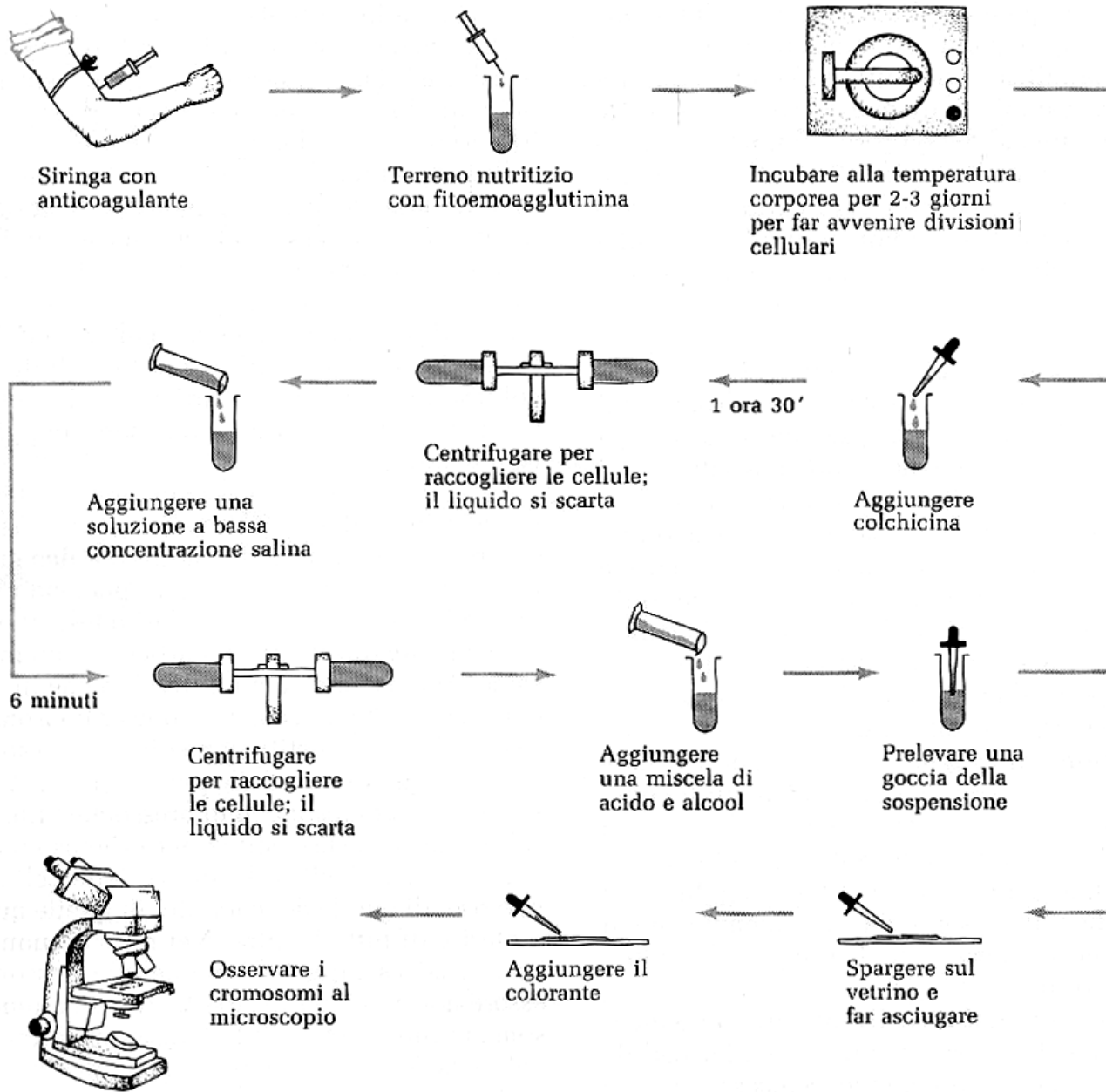
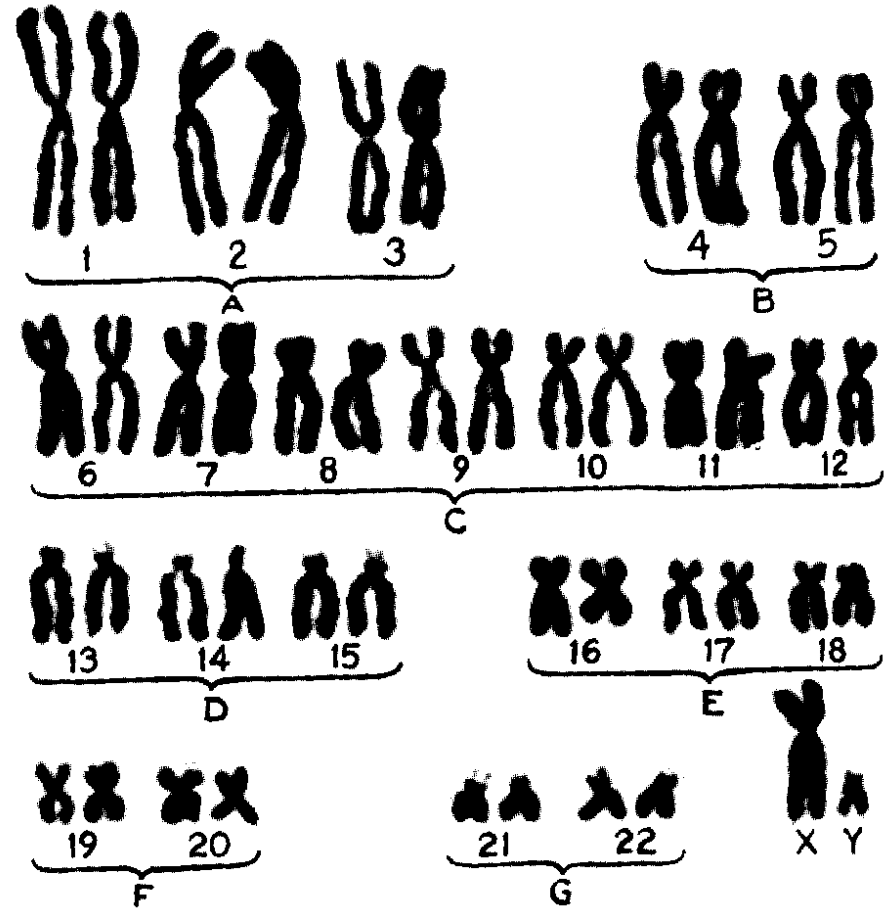
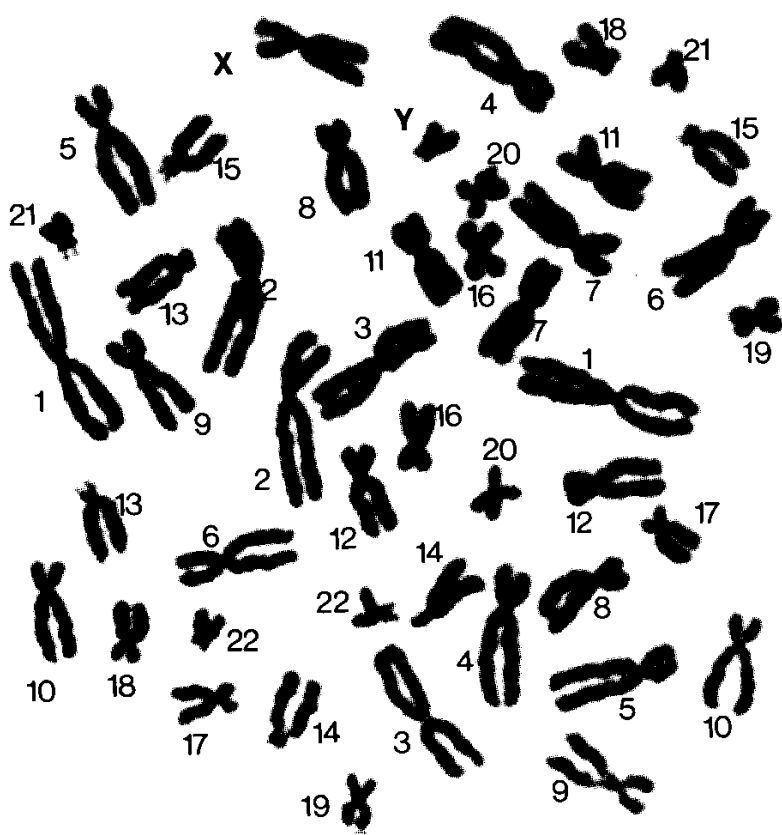


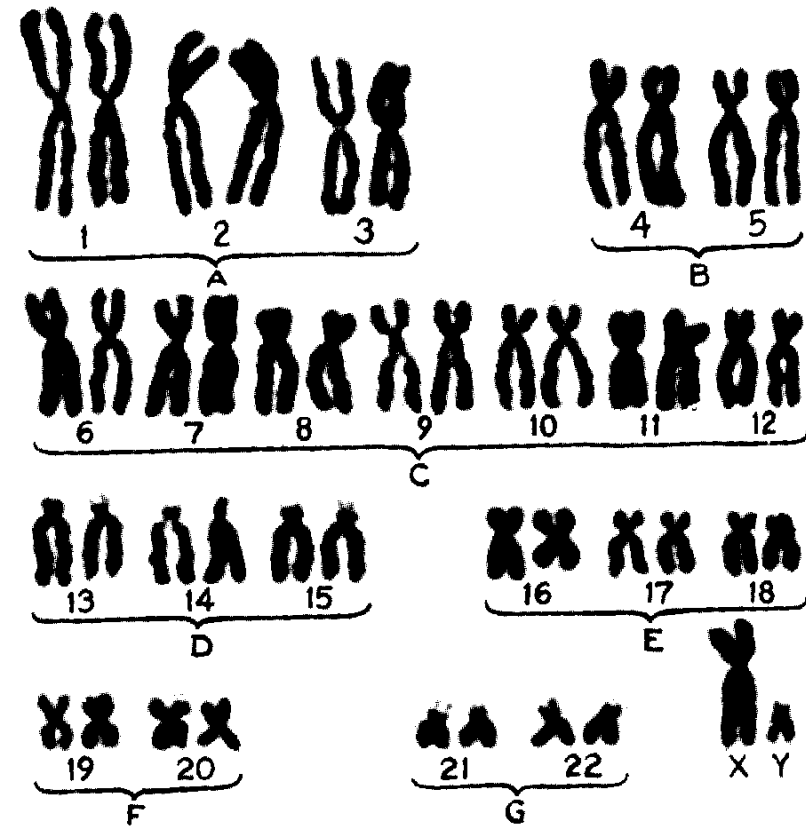
Fig. 2.1. Schema del protocollo sperimentale per visualizzare i cromosomi in metafase mitotica. Si noti la tappa dell'aggiunta di colchicina (per evi-

tare la formazione del fuso) e dell'immersione in soluzione a bassa concentrazione salina per far gonfiare le cellule e disperdere i cromosomi.

# Come si prepara il cariotipo



# Definizione dei gruppi dei cromosomi umani



Gruppo	Numerazione	Caratteristiche distintive
A	da 1 a 3	Grandi metacentrici
B	4 e 5	Grandi submetacentrici
C	da 6 a 12 più l'X	Medi submetacentrici
D	da 13 a 15	Medi acrocentrici
E	da 16 a 18	Medi submetacentrici, più piccoli del gruppo C
F	19 e 20	Piccoli metacentrici
G	21 e 22 più Y	Piccoli acrocentrici

# Anomalie del numero di cromosomi

Il **dosaggio genico** all'interno della cellula è estremamente **importante**: le cellule umane si sono adattate ad un corretto ed armonioso equilibrio delle azioni di geni presenti in doppia copia a causa della omologia fra gli autosomi. Naturalmente **i cromosomi X e Y sono dei casi particolari**, ma il **dosaggio** dei geni legati all'**X** è compensato nei modi previsti dall'ipotesi di **Lyon**, mentre il numero dei geni legati all'**Y** è talmente scarso da non richiedere compensazione.

A causa dell'importanza di un dosaggio adeguato, **un numero troppo elevato o troppo scarso di copie di geni può alterare i normali processi dello sviluppo**, anche se i geni in sovrappiù o assenti non sono mutati. Queste anomalie sono il risultato di di uno squilibrio grossolano del numero e dell'azione dei geni e, secondo una regola generale, maggiore è lo squilibrio e più grave è l'anomalia. **Alcuni squilibri** sono sufficientemente lievi e non hanno pressoché alcun effetto sullo sviluppo ma altri, quelli più estesi, sono **letali**: conducono alla morte dell'embrione o del bambino in tenera età.

# Anomalie del numero di cromosomi

## Poliploidia e polisomia

Gameti: **aploidi** = 22 autosomi + 1 cromosoma sessuale

Cellule somatiche: **diploidi** = 44 autosomi + 2 cromosomi sessuali

Cellule con 3 corredi aploidi di cromosomi (in totale 69): **triploidi**

Cellule con 4 corredi aploidi di cromosomi: **tetraploidi**.

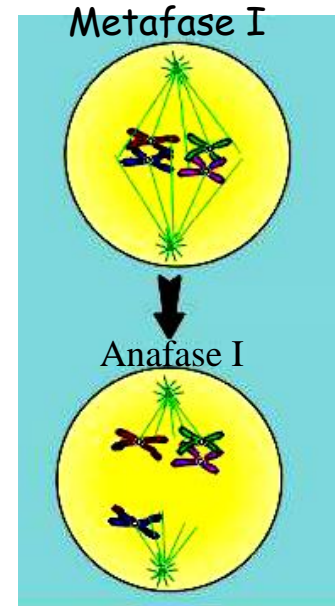
Più in generale le cellule che portano più di due corredi aploidi di cromosomi sono dette **poliploidi**.

Un secondo tipo di anomalia del numero dei cromosomi riguarda singole unità anziché interi corredi. Una cellula somatica normale è diploide ed ha 46 cromosomi mentre una cellula in cui un cromosoma è mancante ne ha 45 ed è detta **monosomica** per il cromosoma presente in singola anziché in doppia copia. Ad esempio una femmina con un solo cromosoma X anziché due (XO) è monosomica per l'X. Al contrario le cellule che hanno 3 copie di un cromosoma anziché 2 sono dette **trisomiche** per quel cromosoma. Ad esempio un individuo con 3 copie del cromosoma 21 è un trisomico 21, cioè ha una trisomia del cromosoma 21. Più in generale un individuo è **polisomico** quando ha più di 2 copie di un dato cromosoma. Nell'uomo l'unico livello significativo di polisomia degli autosomi è la trisomia mentre per i cromosomi sessuali si possono riscontrare anche livelli superiori di polisomia quali la **tetrasomia** (4 copie di uno dei cromosomi sessuali).

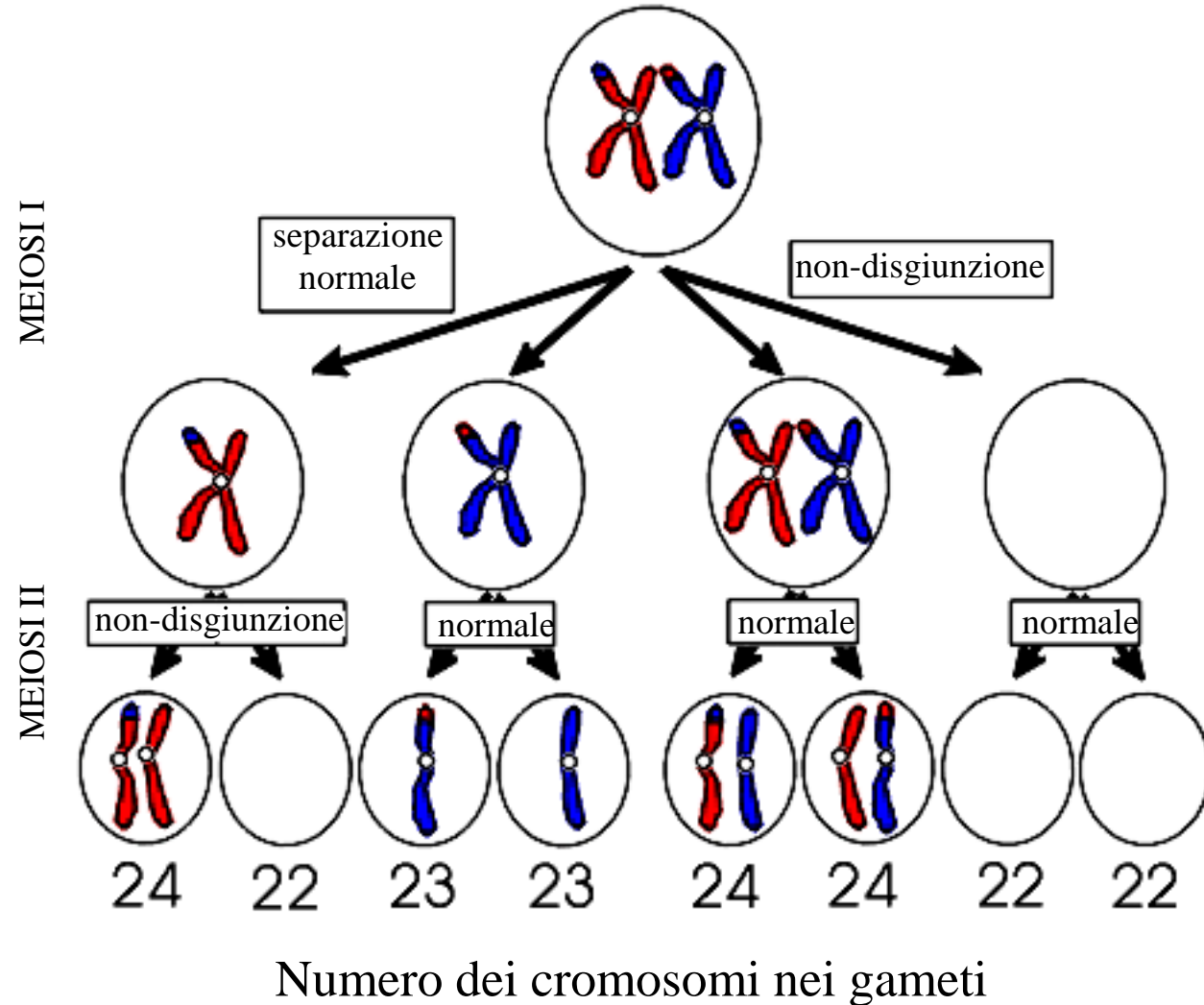
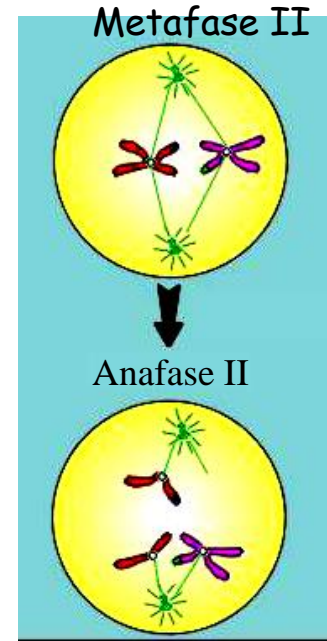
# Anomalie del numero di cromosomi

## Non-disgiunzione primaria durante la meiosi

Non-disgiunzione nella meiosi I



Non-disgiunzione nella meiosi II



# Anomalie del numero dei cromosomi sessuali

## La non-disgiunzione secondaria

N.B.: da non confondere con la non-disgiunzione primaria in seconda divisione meiotica; la non-disgiunzione secondaria è un evento comune che riguarda cromosomi presenti in tripla dose mentre la non-disgiunzione primaria in seconda divisione meiotica è un evento raro che si verifica in individui normali.

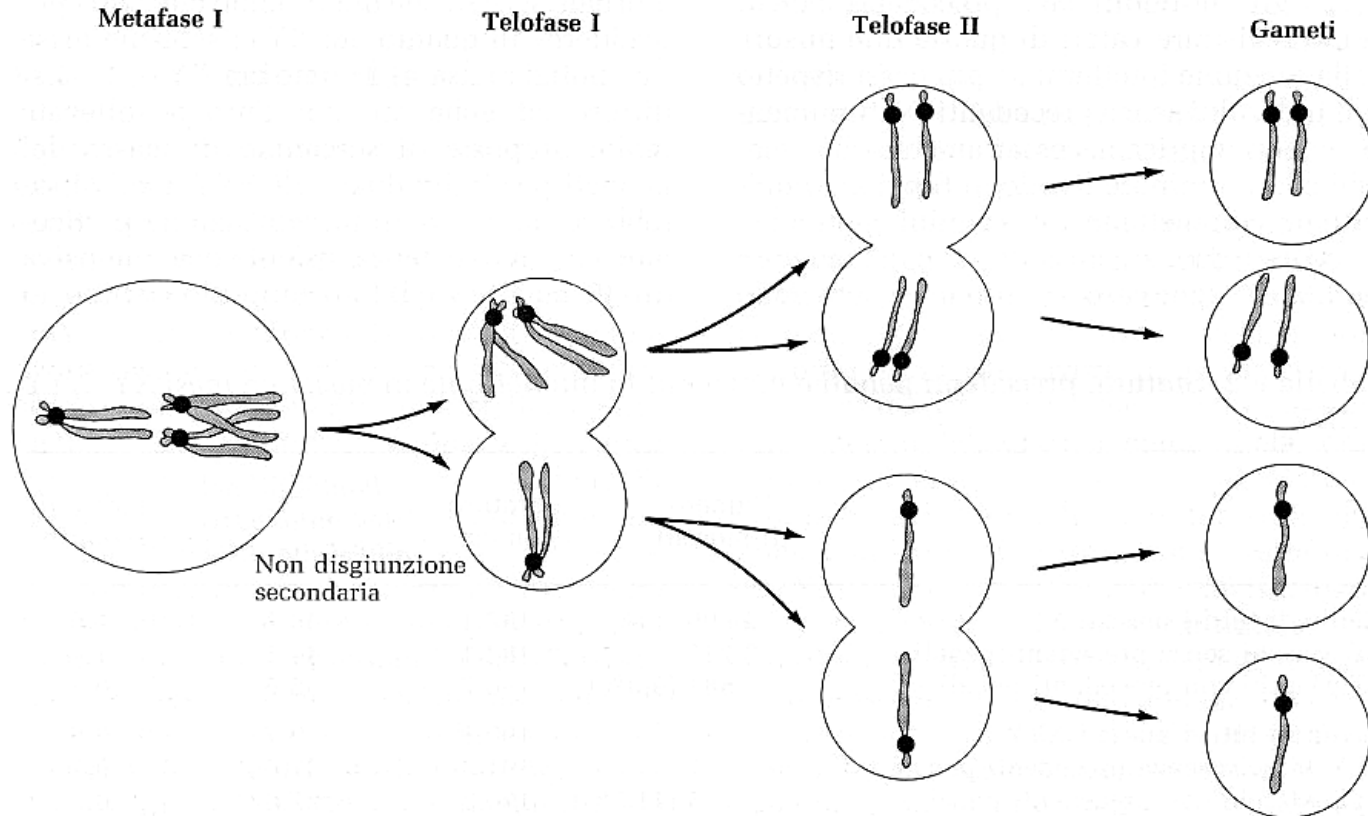


Fig. 6.3. Per non-disgiunzione secondaria si intende la produzione di gameti anormali negli individui trisomici. Come mostrato, la meiosi in un

individuo trisomico produce due gameti con una copia sovrannumeraria del cromosoma in questione e due gameti normali.



# Anomalie del numero di cromosomi

## Anomalie dei cromosomi sessuali

Secondo una regola generale della genetica umana *le anomalie cromosomiche degli autosomi hanno effetti fenotipici più gravi di quelle dei cromosomi sessuali.*

1. Un dosaggio anomalo del cromosoma Y ha un effetto più moderato di un autosoma perché sull'Y sono localizzati pochi geni oltre a quelli per lo sviluppo della mascolinità.
2. Le conseguenze di un numero anormale di cromosomi X sono rese meno drastiche rispetto ad un numero anomalo di autosomi dalla compensazione del dosaggio e dal principio del singolo X attivo.

In realtà la trisomia dei cromosomi sessuali in alcuni casi può avere effetti fenotipici così lievi che gli individui affetti possono condurre una vita pressoché normale. D'altra parte la **monosomia** del cromosoma X è molto **grave** e quella per il cromosoma Y è **sempre letale** (incompatibile con la vita) ad uno stadio embrionale molto precoce.

Questo contrasto fra gli effetti lievi della trisomia e quelli drastici della monosomia ci conduce ad un'altra generalizzazione: *un aumento della dose di uno o più geni ha effetti fenotipici meno gravi rispetto ad una diminuzione della dose degli stessi geni.*

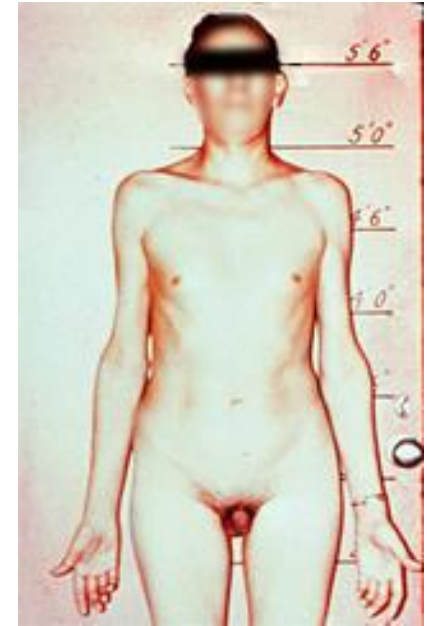
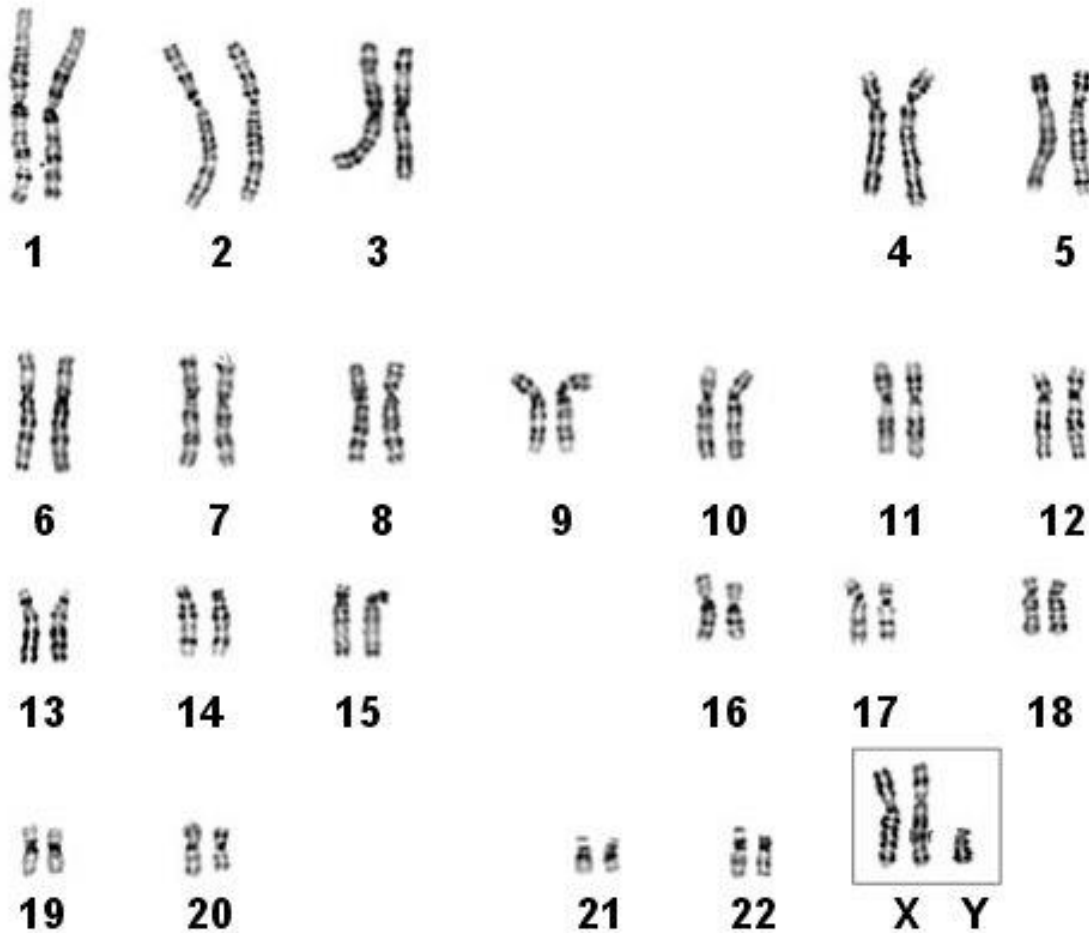
## Anomalie del numero dei cromosomi sessuali

Alcune fra le anomalie dei cromosomi sessuali più frequenti nell'uomo

Anomalia	Nome della sindrome	Frequenza approssimativa	Sintomi principali
XXX (47,XXX)	Trisomia X	1 ogni 950 neonate femmine	Femmina; fisicamente pressoché normale; tendenza al ritardo mentale; fertile.
XYY (47,XYY)	Sindrome dell'extra Y	1 ogni 950 neonati maschi	Maschio; tendenza alla statura alta; effetti comportamentali incerti; fertile.
XXY (47,XXY)	Sindrome di Klinefelter	1 ogni 1000 neonati maschi	Maschio; tendenza alla statura alta; mancanza di maturazione sessuale, a volte c'è un certo ingrossamento del petto; associato frequentemente a ritardo mentale; sterile.
XO (45,X)	Sindrome di Turner	1 ogni 5000 neonate femmine	Femmina; statura bassa; a volte c'è un rialzamento della pelle fra il collo e le spalle; mancanza di maturazione sessuale; capacità mentali pressoché normali; sterile

# Anomalie del numero dei cromosomi sessuali

## Sindrome di Klinefelter: XXY



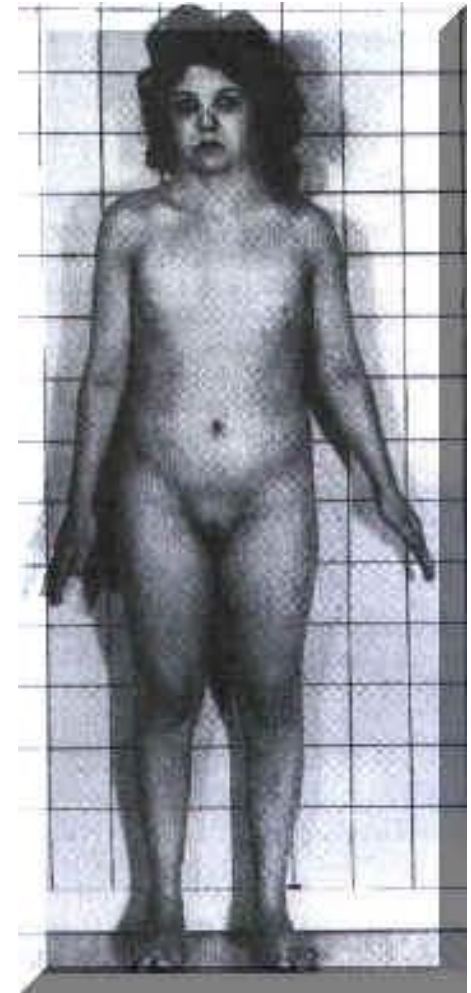
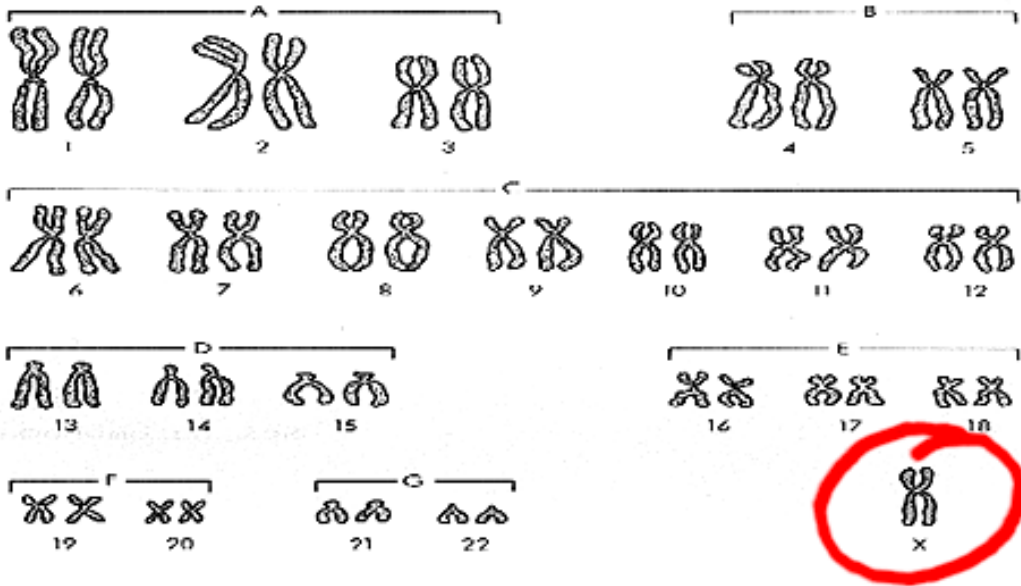
1 ogni 1000

Maschio; tendenza alla statura alta; mancanza di maturazione sessuale, a volte c'è un certo ingrossamento del petto; associato frequentemente a ritardo mentale sterile.

Nei 2/3 dei casi la condizione è il risultato di una non-disgiunzione primaria nella madre che ha prodotto un uovo con due cromosomi X.

# Anomalie del numero dei cromosomi sessuali

## Sindrome di Turner: XO



Femmina; statura bassa; a volte c'è un rialzamento della pelle fra il collo e le spalle; mancanza di maturazione sessuale; capacità mentali pressoché normali; sterile



1 ogni 5000

Dal 15 al 20% dei feti che vanno incontro ad aborto spontaneo e che hanno una anomalia cromosomica rilevabile sono XO e ciò fanno di questa condizione una delle più comuni anomalie cromosomiche fra gli aborti spontanei. Più dell'1% di tutte le gravidanze accertate riguardano embrioni con assetto cromosomico XO e circa i 3/4 di queste sono provocate da spermatozoi anomali privi del cromosoma sessuale.

## Anomalie del numero dei cromosomi autosomi

La maggior parte delle trisomie degli autosomi e la totalità delle monosomie sono talmente gravi da non essere compatibili con la vita. Il risultato dell'anomalia può essere il mancato impianto della blastocisti, l'aborto spontaneo o un embrione con grossolane malformazioni. Cionondimeno esistono tre trisomie degli autosomi che sono compatibili con lo sviluppo embrionale e con la nascita, che danno però origine a bambini gravemente anormali.

Le più frequenti trisomie cromosomiche tra i nati vivi.

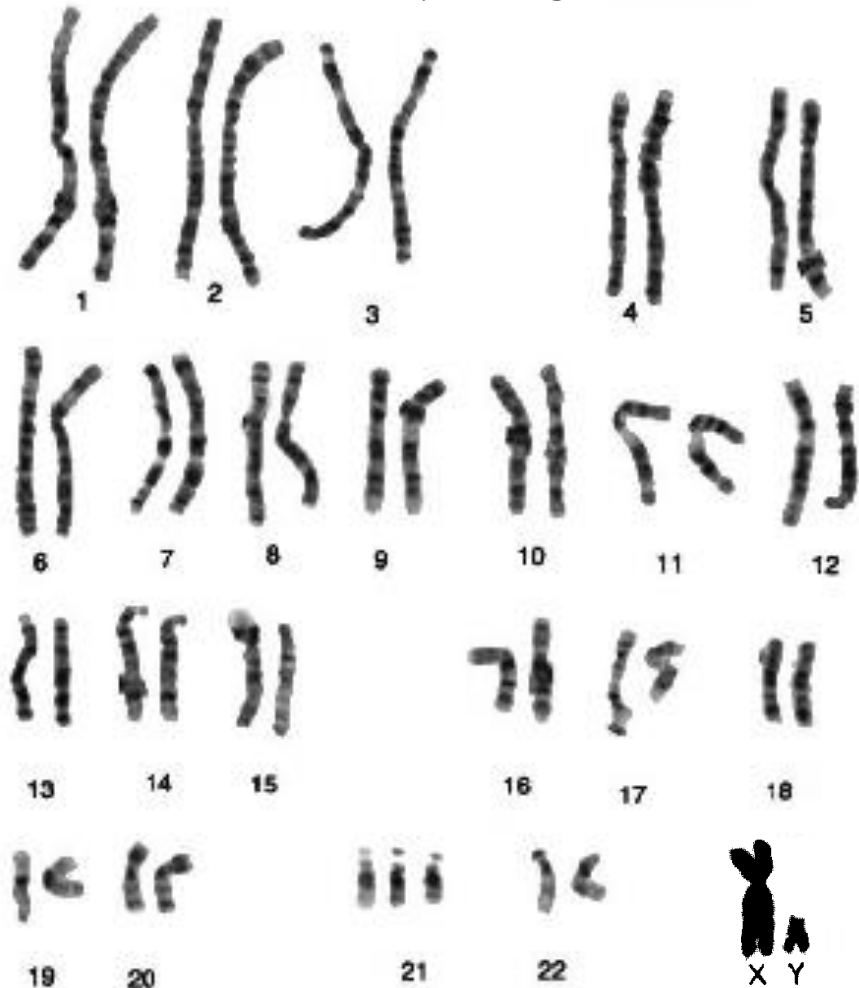
Trisomia	Nome della sindrome	Frequenza approssimativa
13 (47, + 13)	S. di Patau	1 su 5.000
18 (47, + 18)	S. di Edwards	1 su 6.500
21 (47, + 21)	S. di Down	1 su 750

# Anomalia del numero dei cromosomi autosomi

## La sindrome di Down: trisomia 21

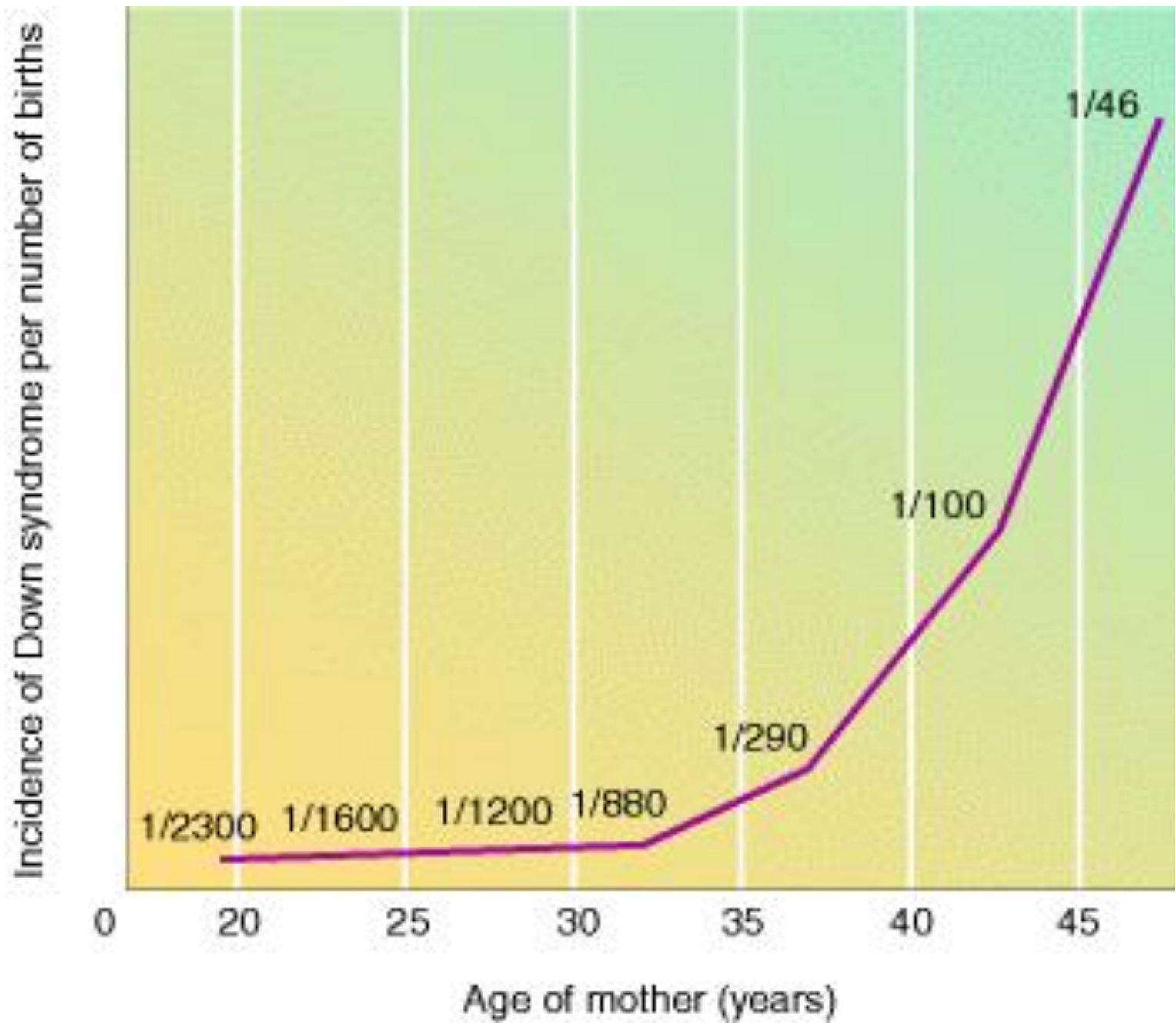
1 su 750

Nel 97% dei casi i bambini trisomici sono il prodotto di una non-disgiunzione primaria che ha generato un gamete con due copie del cromosoma 21. Nel 3% uno dei genitori, anche se fenotipicamente normale, è portatore di una mutazione cromosomica che conferisce un alto rischio di trisomia 21 per il figlio.



Costantemente ritardati; statura bassa per difetti nella maturazione dell'apparato scheletrico e il tono muscolare è scarso e conferisce un aspetto facciale caratteristico ai bambini più grandi e adulti; il 40% ha difetti cardiaci; molti presentano l'epicanto, una piccola plica cutanea nell'angolo interno dell'occhio vicino alle ghiandole lacrimali che da all'occhio stesso un aspetto orientaloide da cui deriva il nome volgare della malattia: mongolismo.

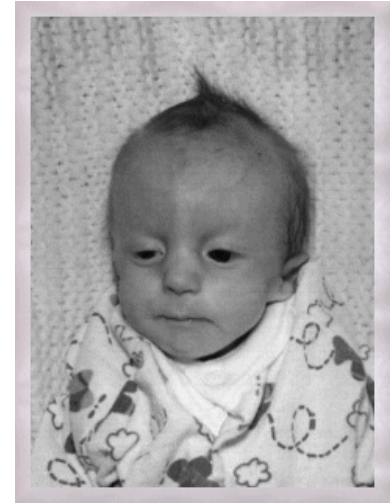
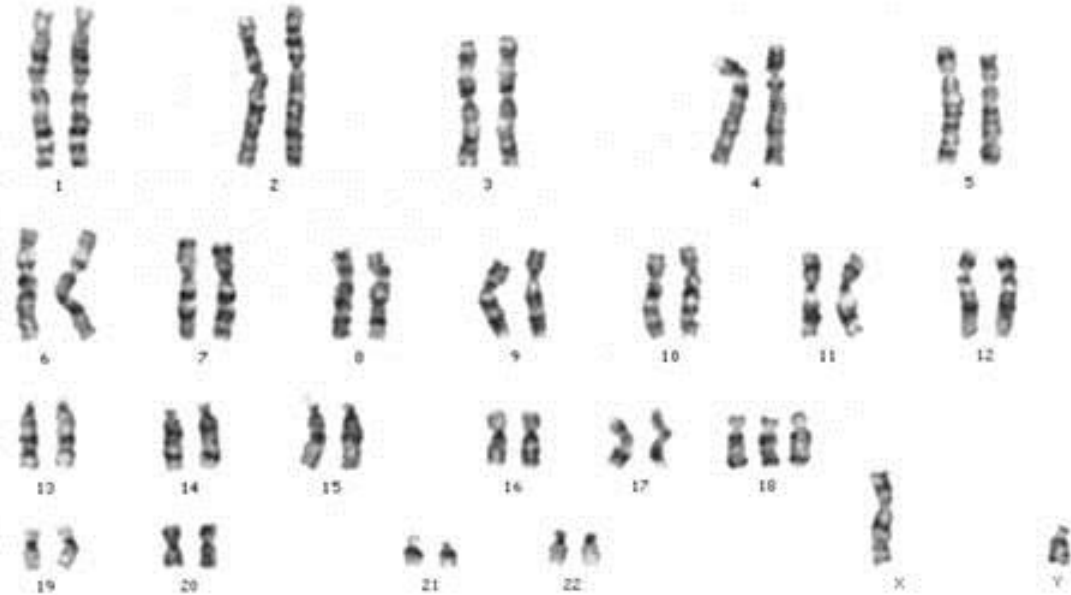
## Sindrome di Down ed età materna



# Anomalie del numero dei cromosomi autosomi

## La sindrome di Edwards: trisomia 18

1 su 6.500



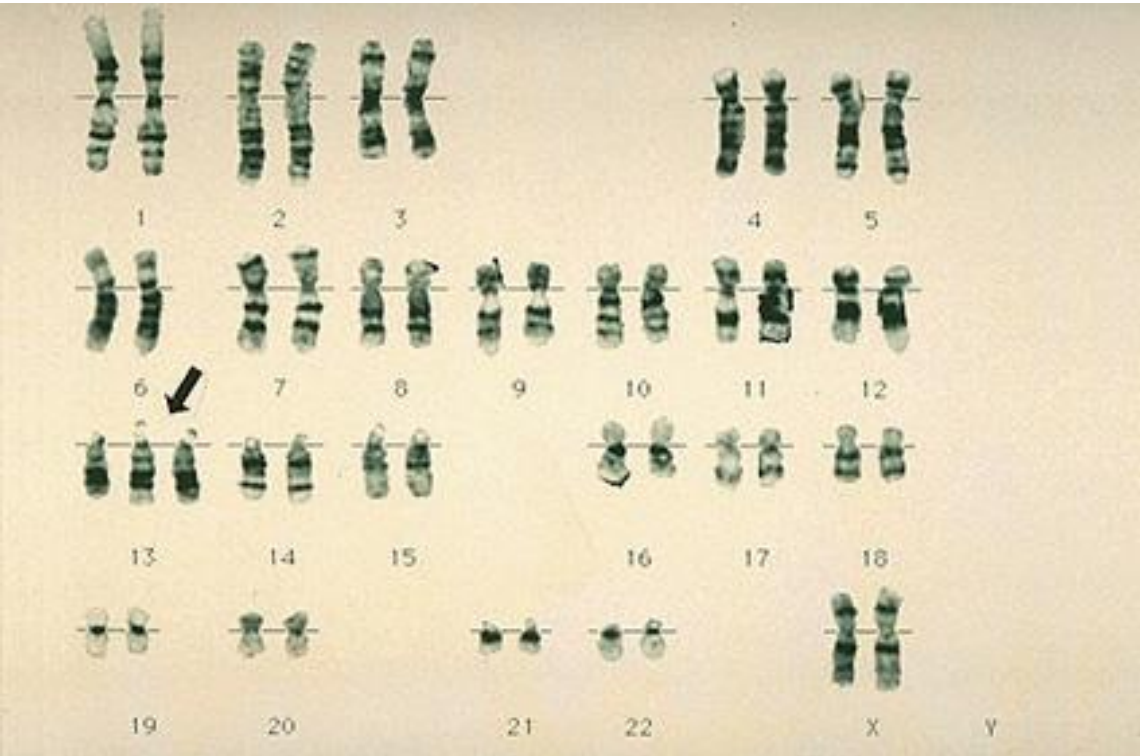
Ritardo fisico e mentale; cranio allungato e orecchie malformate con un basso punto di inserzione; mandibola e cavità orale piccole; dita in posizione anormale con il secondo che si sovrappone al terzo; tutti con difetti cardiaci. Il 65% degli affetti è femmina, probabilmente perché i maschi vanno incontro con maggiore facilità all'aborto spontaneo.



# Anomalia del numero dei cromosomi autosomi

## La sindrome di Patau: trisomia 13

1 su 5.000



Gravemente ritardati mentalmente e fisicamente; cranio e occhi piccoli; orecchie malformate e spesso sordità; nella maggioranza dei casi vi è labioschisi o palatoschisi; dita malformate e sovranumerarie; nel 70% vi sono difetti cardiaci. Rapporto sessi 1:1. Sopravvivenza 3-4 mesi.

# Anomalie del numero dei cromosomi

## L'amniocentesi



La membrana più interna che avvolge feto si chiama amnios ed è piena di fluido acquoso chiaro che ripara il feto stesso da sollecitazioni meccaniche e impedisce l'adesione di quelle parti del feto che possono accidentalmente venire a contatto. Nel liquido amniotico si trovano cellule che sono desquamate dal feto o dalla membrana dell'amnios e che, naturalmente, sono geneticamente identiche a quelle del feto. Tra la 14<sup>a</sup> e la 16<sup>a</sup> settimana l'amnios diventa sufficientemente grande da consentire l'inserimento di un ago e il prelievo di un campione di liquido amniotico attraverso l'addome materno.

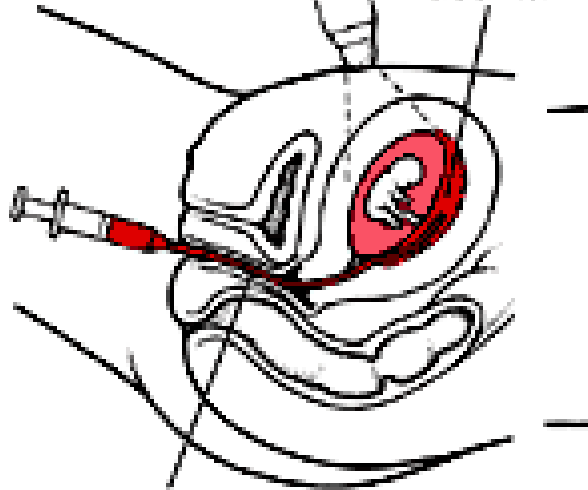
# Prelievo dei villi coriali

1

**Transcervical Method**

Ultrasound device

Placenta



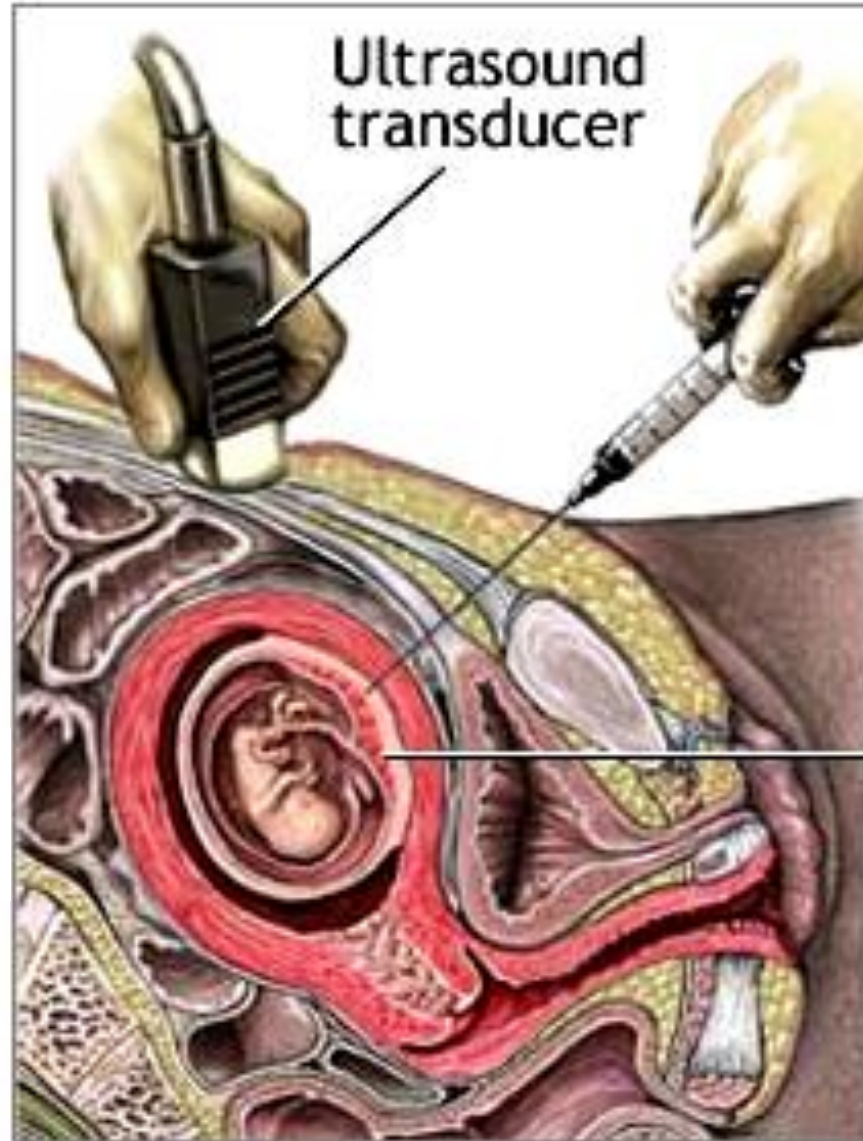
Catheter

Raccolta di villi coriali

2

**Transabdominal procedure**

Ultrasound transducer



Placenta

# Anomalie del numero dei cromosomi

Numero e tipo delle anomalie cromosomiche negli aborti spontanei e nei nati vivi rapportati a 100.000 gravidanze accertate

100.000 gravidanze accertate		
	15.000 aborti spontanei 7.500 anomalie cromosomiche	85.000 nati vivi 550 anomalie cromosomiche
<b>Trisomia</b>		
A: { 1	0	0
2	159	0
3	53	0
B: { 4	95	0
5	0	0
C: 6-12	561	0
D: { 13	128	17
14	275	0
15	318	0
E: { 16	1229	0
17	10	0
18	223	13
F: 19-20	52	0
G: { 21	350	113
22	425	0
<b>Cromosomi sessuali</b>		
XYY	4	46
XXY	4	44
XO	1350	8
XXX	21	44
<b>Traslocazioni</b>		
Bilanciate	14	164
Non bilanciate	225	52
<b>Poliploidia</b>		
Triploidia	1275	0
Tetraploidia	450	0
Altro (mosaici, ecc.)	280	49
<b>TOTALE</b>	<b>7.500</b>	<b>550</b>

## Anomalie della struttura dei cromosomi

I cromosomi anomali si originano per rotture cromosomiche: infatti i cromosomi sono strutture relativamente fragili che, talvolta, si rompono spontaneamente. L'incidenza delle rotture viene notevolmente aumentata dall'esposizione dei cromosomi stessi ad una grande varietà di agenti, fra cui i raggi X ed alcuni composti chimici. Gli effetti di questi agenti sono particolarmente accentuati nelle cellule in divisione, come ad esempio le cellule embrionali. I cromosomi rotti tendono a subire il processo della riparazione: le estremità rotte si comportano come se fossero adesive (si avvicinano e si fondono) e nel processo intervengono forse enzimi particolari che facilitano la riparazione. Nella maggioranza dei casi i cromosomi rotti si riparano correttamente e le estremità si ricongiungono al punto di frattura. Altre volte il processo non è corretto e da ciò deriva un'anomalia cromosomica.

I tipi di anomalie più importanti sono 4:

**delezioni:** un segmento di cromosoma si rompe e viene perduto

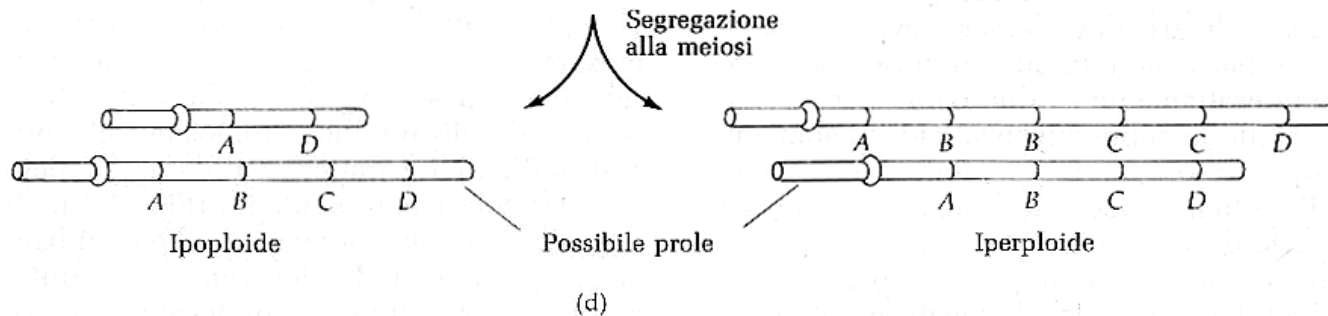
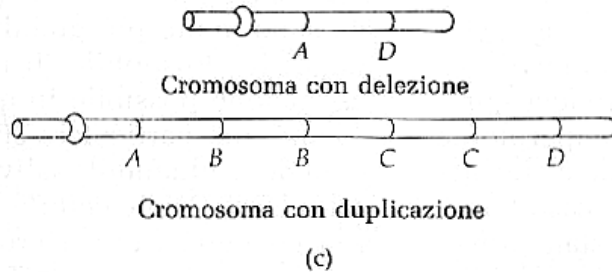
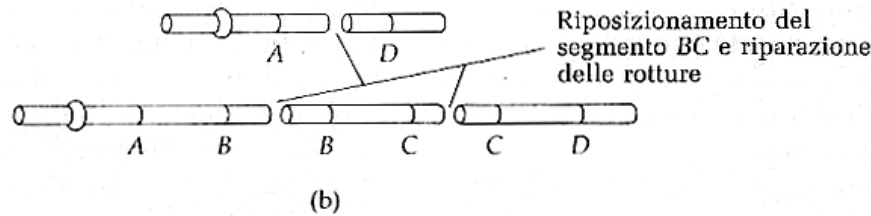
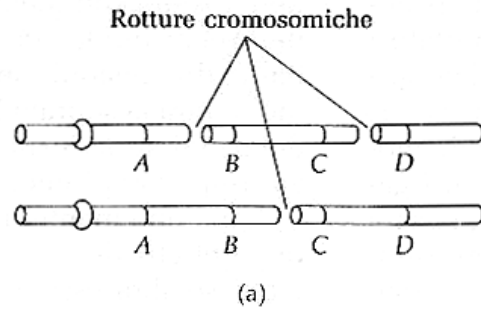
**duplicazioni:** un segmento cromosomico è rappresentato un n° di volte maggiore del normale

**inversioni:** un segmento di cromosoma è inserito in modo invertito

**traslocazioni:** due cromosomi non omologhi si rompono e i loro tratti terminali vengono scambiati

# Anomalie della struttura dei cromosomi

## Duplicazioni e delezioni



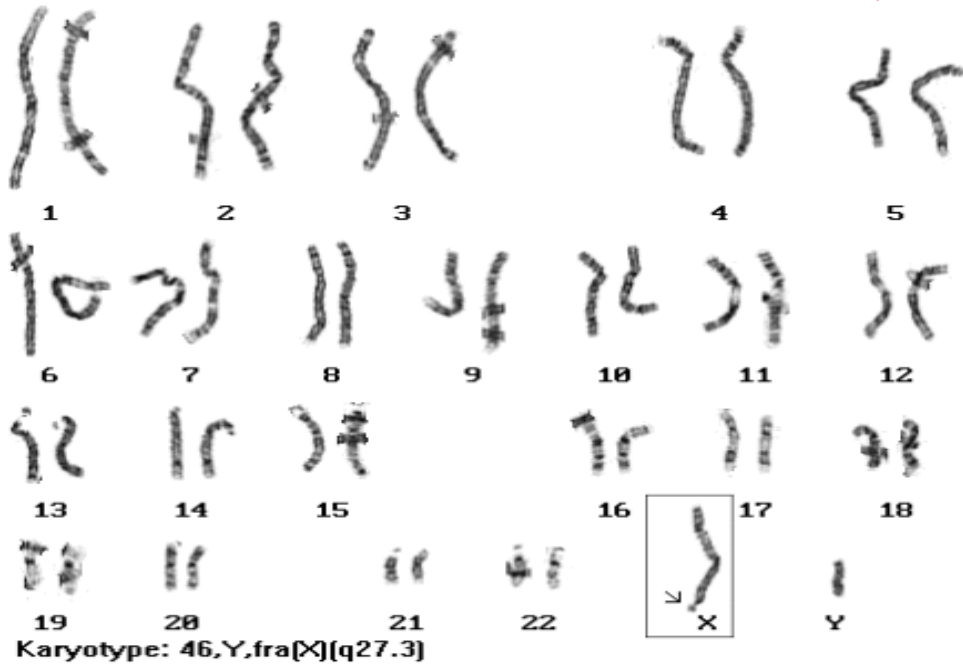
Nelle figura sono visibili due cromosomi omologhi rotti in tre punti.

Fig. 7.1. Origine di un cromosoma portatore di una delezione (c in alto) e di uno portatore di una duplicazione (c in basso) a partire dalle rotture

cromosomiche riportate in a e dalla saldatura mostrata in b. (d) Possibile prole del soggetto con il corredo riportato in c.

# Anomalie della struttura dei cromosomi

## Duplicazioni

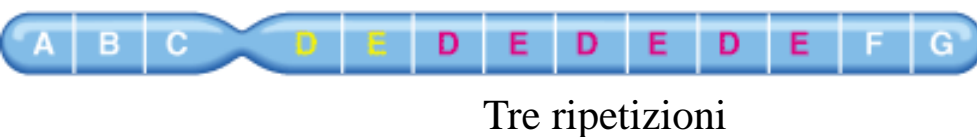
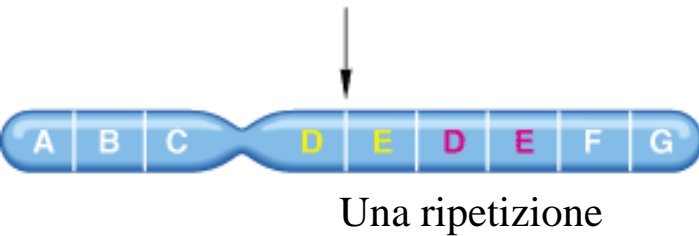


### Sindrome dell'X fragile.

Rappresenta la forma più comune di ritardo mentale. La maggior parte delle persone normali hanno 29 "ripetizioni" alla fine del cromosoma X ma quelle affette dalla sindrome dell'X fragile ne hanno fino a 700 dovute alle duplicazioni.

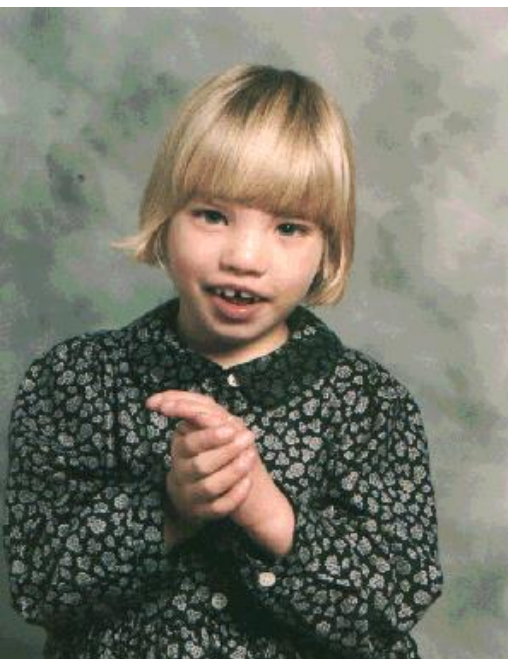
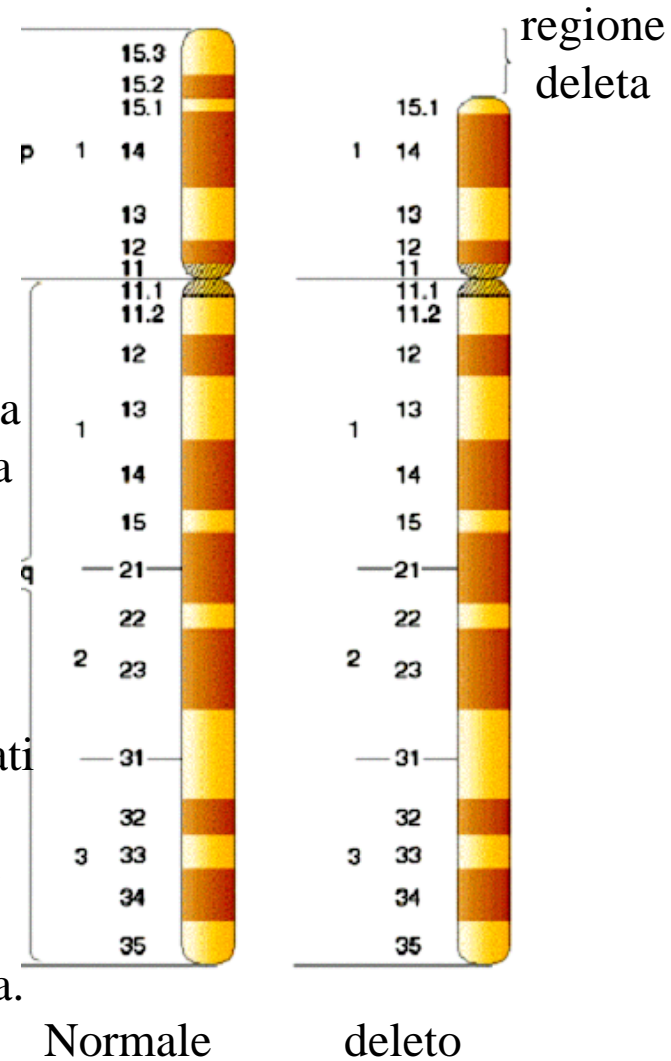
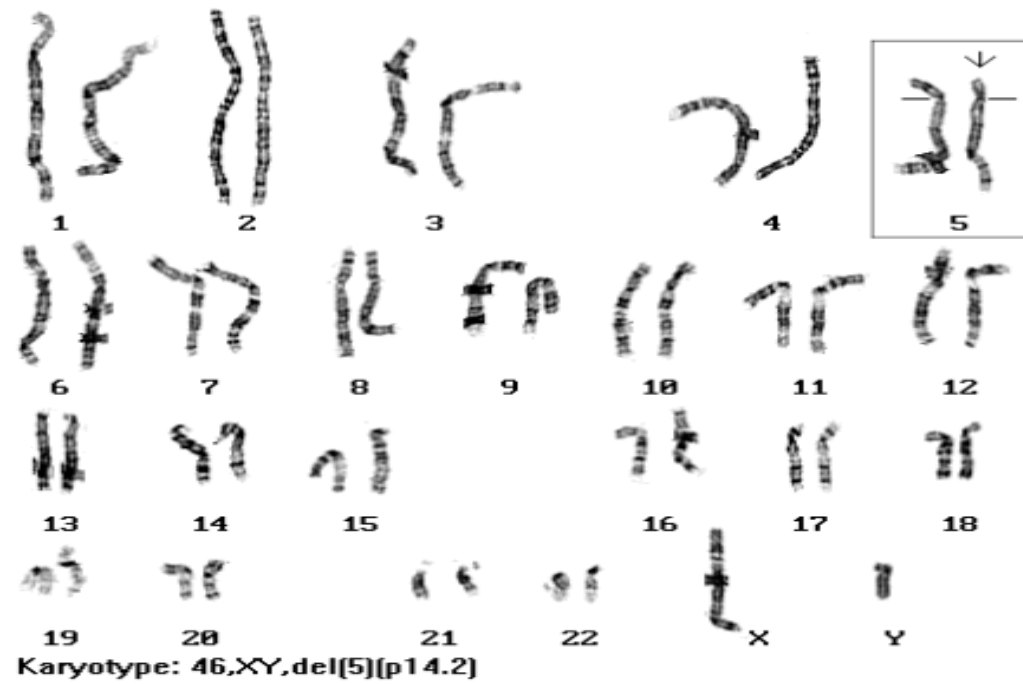
Maschi affetti 1 : 1.500

Femmine affette 1 : 2.500



## Anomalia della struttura dei cromosomi Delezioni

Sindrome di Lejeune o cri du chat (miagolio del gatto). Delezione del cromosoma 5.



Il pianto del bambino affetto somiglia al miagolio di un gatto a causa di una malformazione alla laringe.

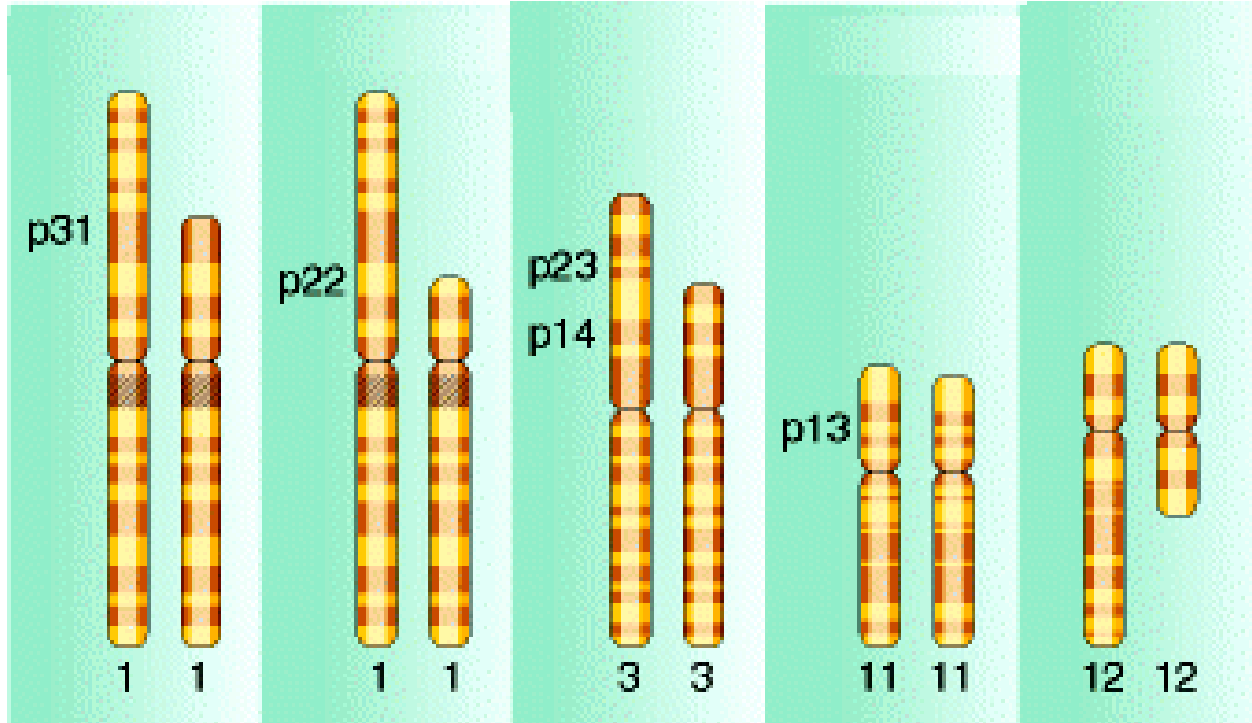
Gli affetti sono in maggioranza di sesso femminile, probabilmente a causa di una maggiore mortalità dei maschi affetti. Gli affetti sono ritardati fisicamente e mentalmente, difetti cardiaci, cranio piccolo con orecchie malformate, strabismo ed altre anomalie. La condizione è molto rara.



# Anomalie della struttura dei cromosomi

## Delezioni

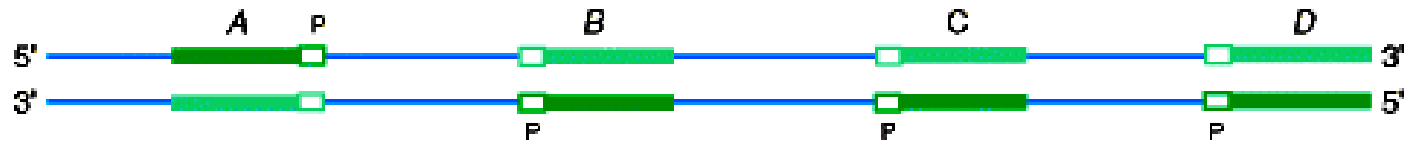
Neuroblastoma melanoma Tumore del polmone a cellule piccole Tumore di Wilms Tumore del testicolo



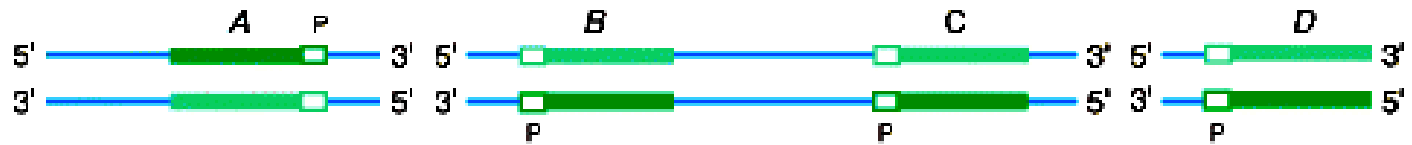
# Anomalie della struttura dei cromosomi

## Inversioni

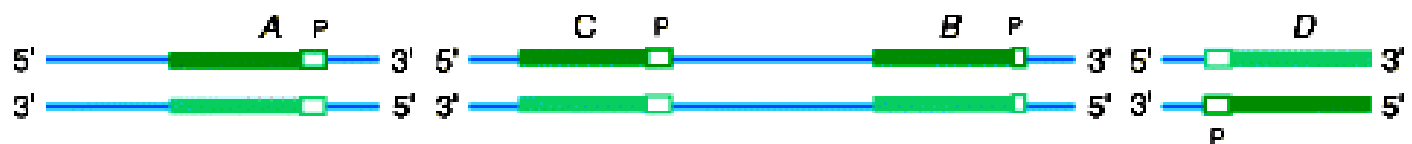
Sequenza normale



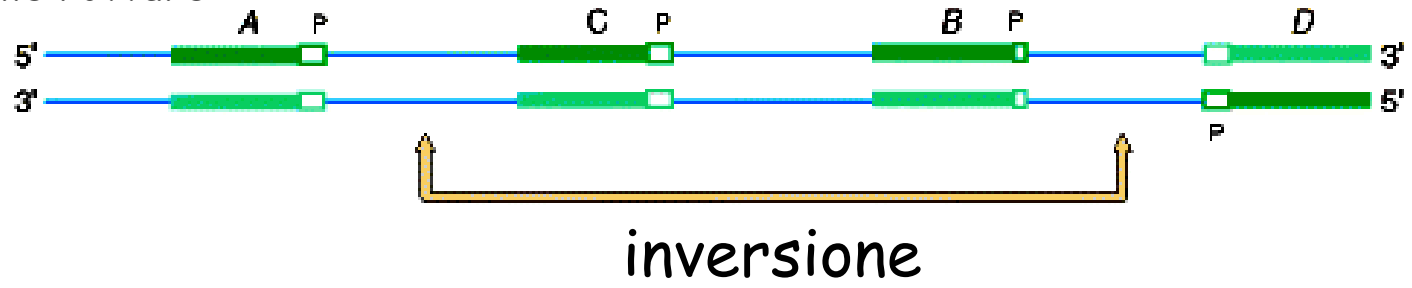
Rottura nel DNA



Allineamento invertito



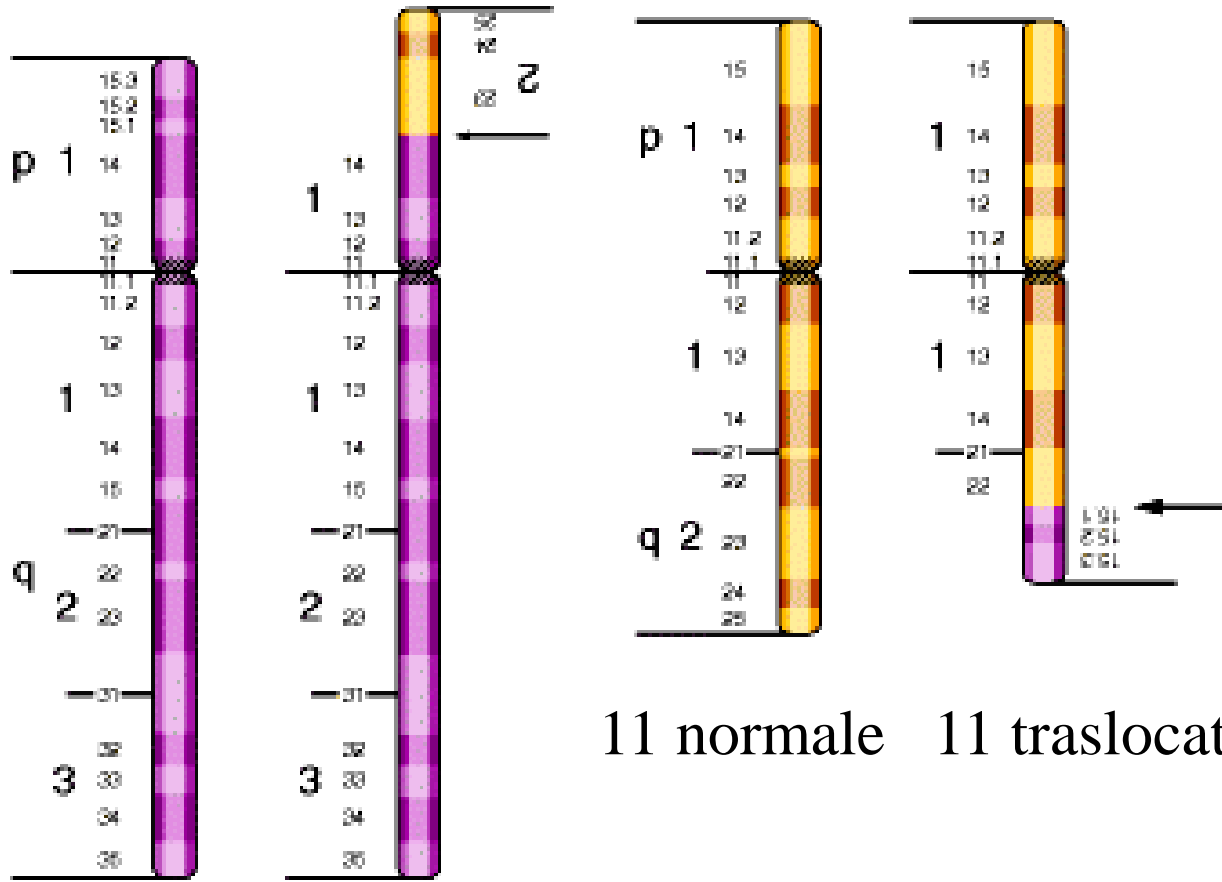
Legame delle rotture



# Anomalie della struttura dei cromosomi

## Traslocazioni

5p15; 11q23



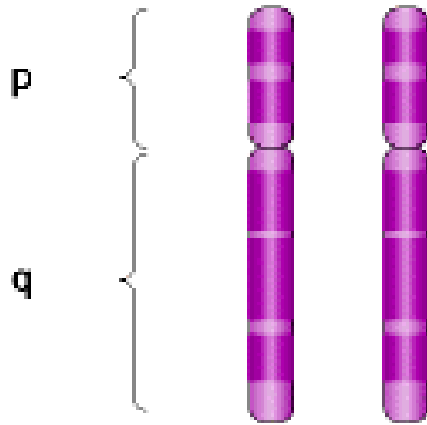
5 normale    5 traslocato

11 normale    11 traslocato

# Anomalie della struttura dei cromosomi

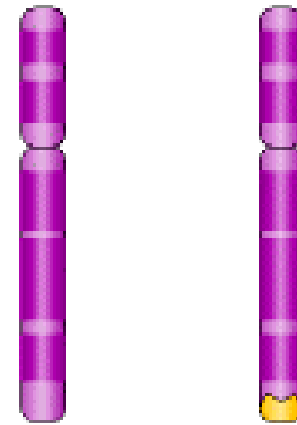
## Traslocazioni: Linfoma di Burkitt

Omozigote per i  
cromosomi normali

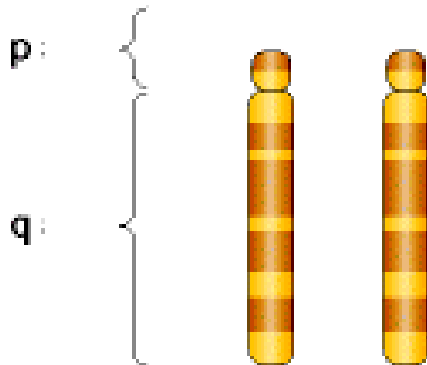


cromosomi 8

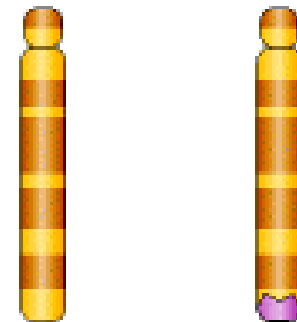
Eterozigote  
per la traslocazione



cromosoma 8 normale  
cromosoma 8q-



cromosomi 14



cromosoma 14 normale  
cromosoma 14q+

## Le Mutazioni

Nella genetica vi sono tre processi fondamentali:

1. **Trasmissione genica:** modo in cui i geni vengono passati da una generazione all'altra, regolata dalle leggi di Mendel.
2. **Espressione genica:** processo mediante il quale i geni esercitano il loro effetto su cellule e organismi.
3. **La mutazione:** cambiamenti ereditari del materiale genetico.

## Le Mutazioni

1. Mutazioni somatiche: non vengono trasmesse alla progenie (gli individui in cui si verifica una mutazione somatica sono mosaici: es colore degli occhi, colore dei capelli, della pelle).
2. Mutazioni germinali: vengono trasmesse alla progenie (le più importanti in genetica).



# Le Mutazioni

## Mutazioni di senso (missense)

Anemia falciforme: il gene della  $\beta$  globina presenta una mutazione puntiforme nel 6° codone (mutazione  $\beta^C$ ). Questa forma di anemia è prevalentemente presente nelle regioni malariche e sembra proteggere dalla malaria stessa

(b)

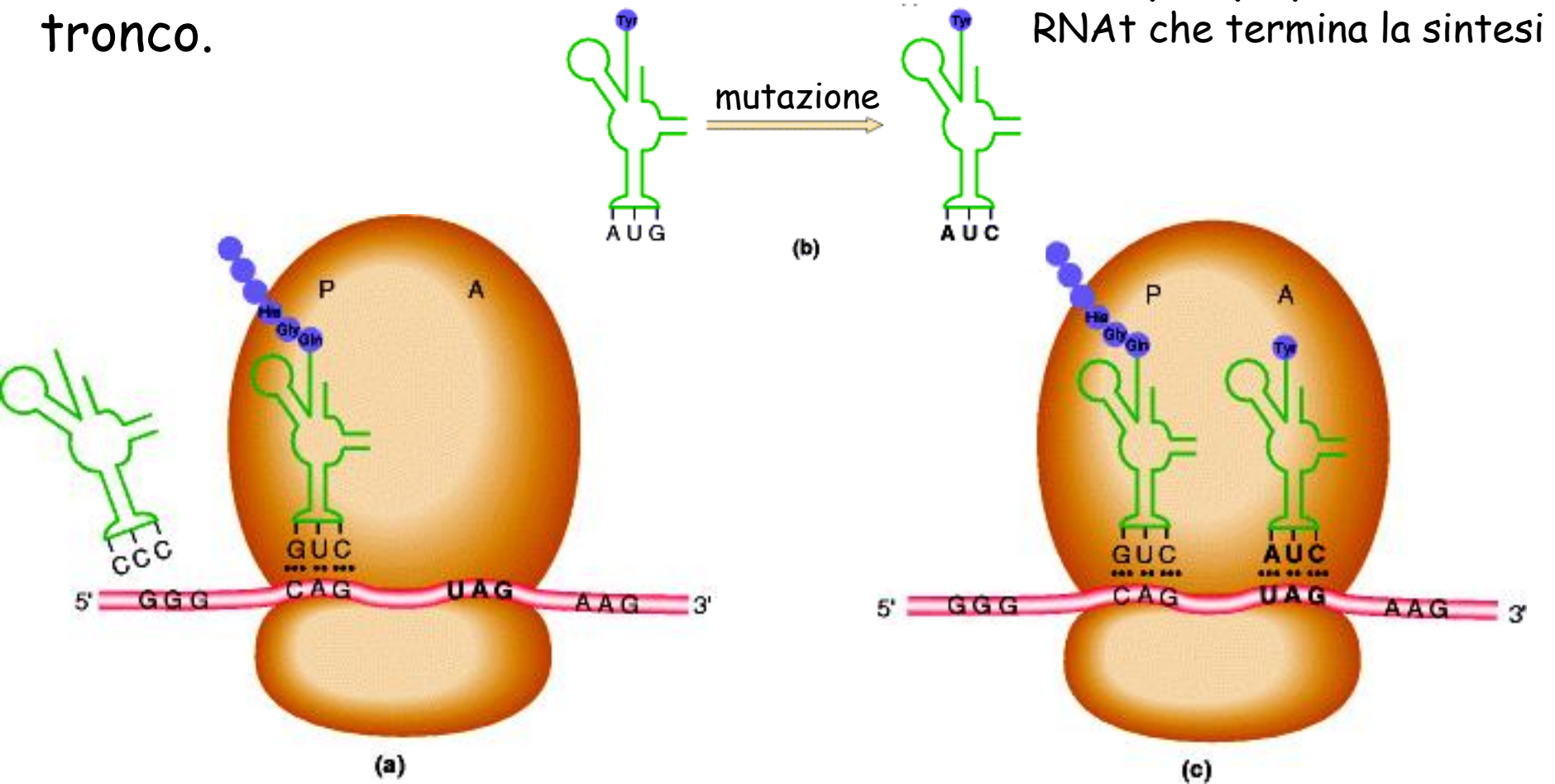
Tipo di emoglobina	Sequenza amminoacidica e sequenza dei nucleotidi del DNA
A	<p>- P r o - G l u - G l u -      GAG: acido glutammico - C C T - G A G - G A G -</p> <p>Mutazione <math>\left(\frac{C}{G}\right) \rightarrow \left(\frac{T}{A}\right)</math> (transizione)</p>
C	<p>- P r o - L i s - G l u -      AAG: lisina - C C T - A A G - G A G -</p>



# Le Mutazioni

## Mutazioni non senso (nonsense)

Sono quelle che creano, in una regione codificante, un codone di terminazione: UAA, UAG, UGA. Si crea un polipeptide tronco.



# Riassunto delle alterazioni genomiche

## (a) Mutazioni puntiformi e piccole delezioni

Seq. normale

	N-Phe	Arg	Trp	Ile	Ala	Asn-C
RNA <sup>m</sup>	5'-UUU	CGA	UGG	AUA	GCC	AAU-3'
DNA	3'-AAA	GCT	ACC	TAT	CGG	TTA-5'
	5'-TTT	CGA	TGG	ATA	GCC	AAT-3'

Mutazione senso

	3'-AAT	GCT	ACC	TAT	CGG	TTA-5'
	5'-TTA	CGA	TGG	ATA	GCC	AAT-3'
	N-Leu	Arg	Trp	Ile	Ala	Asn-C

Mutazione non senso

	3'-AAA	GCT	ATC	TAT	CGG	TTA-5'
	5'-TTT	CGA	TAG	ATA	GCC	AAT-3'
	N-Phe	Arg	Stop			

### Slittamento del quadro di lettura per inserzione di base

	3'-AAA	GCT	ACC	ATA	TCG	GTT A-5'
	5'-TTT	CGA	TGG	TAT	AGC	CAA T-3'
	N-Phe	Arg	Trp	Tyr	Ser	Gln

### Slittamento del quadro di lettura per delezione di basi

		GCTA				
		CGAT				
	3'-AAA	CCT	ATC	GGT	TA-5'	
	5'-TTT	GGA	TAG	CCA	AT-3'	
	N-Phe	Gly	Stop			

## (b) Anomalie cromosomiche

