

21.1 Cariotipo umano e citogenetica

Il cariotipo umano è costituito da 46 cromosomi organizzati in 23 coppie: 22 autosomi e 1 coppia sessuale (46,XX femmina; 46,XY maschio).

La cariotipizzazione è una tecnica citogenetica a bassa risoluzione (5-10 Mb) che consente l'analisi dei cromosomi in metafase (massima condensazione).

Permette di identificare:

- aneuploidie (ad es., trisomia 21);
- delezioni;
- duplicazioni;
- traslocazioni.

La metafase è lo stadio ideale perché i cromosomi sono visibili come strutture condensate costituite da due cromatidi fratelli uniti al centromero.

Le cellule analizzate vengono coltivate e bloccate in metafase (linfociti, cellule amniotiche, villi coriali, cellule tumorali).

Il bandeggio G consente l'identificazione dei cromosomi tramite pattern riproducibili di bande chiare e scure.

La nomenclatura è standardizzata dall'ISCN.

21.2 Cromosomi X e Y

I cromosomi sessuali X e Y sono eteromorfi e differiscono per dimensione e contenuto genico.

- Cromosoma X: ~150 Mb, ~800 geni, submetacentrico;
- Cromosoma Y: ~50 Mb, ~60 geni, acrocentrico, ricco di eterocromatina.

Regioni pseudoautosomiche (PAR1 e PAR2)

Le regioni PAR consentono ricombinazione tra X e Y durante la meiosi maschile:

- PAR1 (~2.7 Mb);
- PAR2 (~330 kb).

I cromosomi sessuali derivano da una coppia ancestrale autosomica.

Determinazione del sesso

Il gene SRY sul cromosoma Y avvia la differenziazione testicolare.

Alterazioni:

- 45,X Sindrome di Turner;
- 47,XXY Sindrome di Klinefelter.

Inattivazione del cromosoma X

Nelle femmine uno dei due cromosomi X viene inattivato in modo casuale mosaicismo funzionale.

I geni delle regioni PAR sfuggono all'inattivazione per mantenere il bilanciamento del dosaggio genico.

21.3 Pedigree e consulenza genetica

Il pedigree è una rappresentazione grafica dell'albero familiare utile per identificare pattern di ereditarietà.

Serve a:

- identificare modalità di trasmissione genetica;
- stimare rischio per i familiari;
- supportare la diagnosi.

Concetti chiave:

- probando (caso indice);
- mutazioni *de novo*;
- consanguineità;
- variabilità fenotipica intra-familiare.

La raccolta dati include almeno tre generazioni e informazioni cliniche rilevanti (diagnosi, età, morte, sintomi, esposizioni).

21.4 Pedigree e consulenza genetica

I geni autosomici sono localizzati sui 22 cromosomi non sessuali.

Ogni individuo possiede due alleli per ciascun locus.

Definizioni:

- genotipo = assetto genetico;
- fenotipo = manifestazione clinica;
- omozigote / eterozigote.

■ 21.4.1 Autosomica dominante

Un allele è dominante quando il fenotipo si manifesta in eterozigosi.

Meccanismi:

- aploinsufficienza;
- *gain of function*;
- effetto dominante negativo;
- perdita dell'allele sano (tumori ereditari).

Caratteristiche:

- trasmissione verticale;
- rischio del 50%;
- entrambi i sessi colpiti.

Variabilità:

- penetranza completa o incompleta;
- espressività variabile.

Esempi:

- ipercolesterolemia familiare (*LDLR*);
- *BRCA2*.

■ 21.4.2 Autosomica recessiva

La malattia si manifesta solo in omozigosi per l'allele mutato.

Caratteristiche:

- trasmissione orizzontale (fratelli);
- genitori portatori sani;
- 25% rischio nei figli.

Esempi:

- β -talassemia;
- anemia falciforme.

Vantaggio eterozigote

Le varianti HBB sono mantenute nelle popolazioni perché i portatori hanno protezione contro la malaria (*Plasmodium falciparum*).

21.5 Ereditarietà legata al sesso

I geni su X e Y seguono modalità di trasmissione diverse dagli autosomi.

■ 21.5.1 *X-linked recessiva*

I maschi sono emizigoti – basta una sola mutazione per la malattia.

Caratteristiche:

- più frequente nei maschi;
- trasmissione madre – figlio maschio;
- nessuna trasmissione padre – figlio maschio.

Esempio:

- distrofia muscolare di Duchenne (DMD).

Femmina:

- portatrice o rara affetta (omozigosi o Turner).

■ 21.5.2 *X-linked dominante*

Il fenotipo si manifesta in eterozigosi.

Caratteristiche:

- femmine spesso più numerose;
- possibile letalità maschile.

Esempio:

- rachitismo ipofosfatemico (PHEX).

■ 21.5.3 *Y-linked*

Trasmissione esclusiva padre – figlio maschio.

Caratteristiche:

- rarissimo;
- legato soprattutto a SRY e fertilità;
- nessuna trasmissione alle femmine.

21.6 Ereditarietà legata al sesso

Il DNA mitocondriale si trasmette solo per via materna.

Caratteristiche:

- tutti i figli di madre affetta possono essere colpiti;
- eteroplasmia (mix di mtDNA);
- omoplasmia (mtDNA uniforme);
- effetto soglia.

Distribuzione dei mitocondri:

- ovocita: altissimo numero;
- cellule muscolari: molto ricche;
- eritrociti: assenti.

Esempi:

- Sindrome di Leigh;
- NARP (MT-ATP6).

La gravità dipende dalla percentuale di mtDNA mutato e dalla sua distribuzione nei tessuti.