

8.1 Variazioni del genoma: principi generali e classificazione

Il genoma umano è il risultato di un equilibrio tra stabilità e variabilità dell'informazione genetica. Ogni individuo presenta milioni di varianti rispetto al genoma di riferimento, la maggior parte delle quali è clinicamente neutra.

Le varianti si classificano in base a dimensione e impatto funzionale e, in ambito clinico, secondo la classificazione ACMG (classi 1-5), dove le classi 1-2 sono considerate benigne e le 4-5 patogenetiche.

■ 8.1.1 Variabilità genetica e mosaicismo

La variabilità genetica comprende differenze germinali o somatiche. Le varianti somatiche generano **mosaicismo**, cioè la presenza di popolazioni cellulari geneticamente diverse nello stesso individuo.

Il mosaicismo può essere somatico, embrionale precoce o germinale e contribuisce alla variabilità fenotipica, alla patologia tumorale e alla trasmissione non mendeliana di alcune malattie.

■ 8.1.2 Classificazione delle varianti genomiche

Le varianti si distinguono in base alla scala del cambiamento: **SNV e InDel, varianti strutturali (SV), alterazioni cromosomiche numeriche ed espansioni di sequenze ripetute**. Ogni categoria deriva da meccanismi mutazionali distinti e ha conseguenze biologiche specifiche.

■ 8.1.3 SNV e InDel

Le varianti di piccole dimensioni comprendono SNV (sostituzioni di singole basi) e InDel (piccole inserzioni/delezioni). Derivano da errori di replicazione, deaminazione o danno ossidativo.

Le SNV possono essere sinonime, missenso o nonsense; le InDel possono essere *in-frame* o *frameshift*. Le varianti *nonsense* e *frameshift* attivano spesso il **nonsense-mediated decay (NMD)**.

■ 8.1.4 Varianti di *splicing*

Le varianti di *splicing* alterano il corretto processamento dell'RNA agendo su siti canonici, regioni regolatorie o sequenze introniche. Possono causare *exon skipping*, *intron retention* o attivazione di siti criptici e spesso richiedono conferma funzionale su RNA.

■ 8.1.5 Espansioni di sequenze ripetute

Le espansioni di triplette o microsatelliti derivano da *slippage* replicativo e instabilità strutturale del DNA. Oltre una soglia critica diventano patogenetiche.

Il meccanismo di malattia varia:

- tossicità proteica (ad es., Huntington);
- silenziamento genico (ad es., sindrome dell'X fragile).

Sono tipici fenomeni di anticipazione e mosaicismo somatico.

■ 8.1.6 Varianti strutturali (SV)

Le SV (>50 bp) includono delezioni, duplicazioni, inversioni, traslocazioni e inserzioni. Possono essere bilanciate o sbilanciate.

I principali meccanismi sono NAHR e NHEJ. Gli effetti biologici includono alterazione del dosaggio genico, gene disruption ed effetto di posizione.

■ 8.1.7 Varianti cromosomiche numeriche

Le aneuploidie derivano da non-disgiunzione meiotica o errori mitotici e possono essere presenti in mosaico. Eventi come il *trisomy rescue* possono produrre disomia uniparentale con rilevanza clinica.

■ 8.1.8 Varianti regolatorie e architettura 3D

Le varianti non codificanti possono alterare promotori, *enhancer* e regioni regolatorie, modificando l'espressione genica senza cambiare la proteina.

L'organizzazione tridimensionale del genoma in TAD spiega come alterazioni strutturali o puntiformi possano generare **effetti di posizione**.

8.2 Meccanismi di riparazione del DNA

Il DNA è continuamente danneggiato da stress endogeni ed esogeni, ma la maggior parte delle lesioni viene corretta da sistemi di riparazione altamente specializzati.



■ 8.2.1 Riparazione del singolo filamento

Comprende BER, NER e MMR. Il BER ripara basi alterate, il NER rimuove lesioni voluminose e il MMR corregge errori di replicazione. Difetti di questi sistemi causano instabilità genomica e predisposizione tumorale.



■ 8.2.2 Riparazione del doppio filamento

Le rotture a doppio filamento sono riparate tramite NHEJ o ricombinazione omologa (HR).

Il NHEJ è rapido ma impreciso e attivo in G0/G1, mentre la HR è accurata e utilizza il cromatidio fratello in S/G2. Difetti della HR sono associati a predisposizione tumorale e sensibilità ai danni del DNA.

Messaggio finale

La patologia genetica deriva dall'interazione tra tipo di variante, contesto genomico e sistemi di riparazione. In questa prospettiva, la variante rappresenta il risultato di un equilibrio dinamico tra instabilità, riparazione e conseguenze funzionali sul genoma.