

GENETICA LEZIONE N°9 18/04/23

CARIOTIPO

CROMOSOMI UMANI

Nelle prime lezioni abbiamo accennato ai cromosomi, ma effettivamente si parla di cromatina. Quando una cellula eucariotica non è in divisione il DNA del cromosoma è presente in una forma formata da filamenti sottili di cromatina.

Prima della divisione nucleare la cromatina si spiralizza e condensa così che ogni singolo cromosoma diventi ben visibile.

Quindi i cromosomi presentano cromatina in uno stato altamente spiralizzato e compattato.

Distinguiamo due tipologie di cromatina:

- **Eucromatina:** meno condensata/spiralizzata, comprende i geni trascrizionalmente attivi;
- **Eterocromatina:** estremamente condensata, inattiva trascrizionalmente, risulta più scura. L'eterocromatina spesso si trova in zone pericentromeriche e centromeriche dei cromosomi costituite da DNA di tipo alfa o di tipo beta che sono sequenze di DNA altamente ripetute. Inoltre, essa può risultare **costitutiva** (costituita da brevi sequenze ripetute molto condensate) o **facoltativa** (può ritrovarsi anche in una forma decondensata e può essere in forma attiva o non attiva. In fasi del ciclo diverse può essere quindi meno o più condensata).

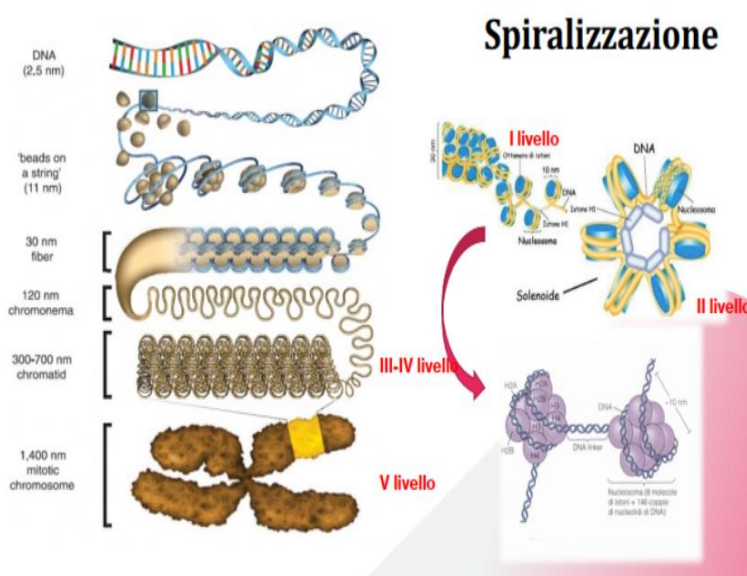
EUCROMATINA VS ETEROCROMATINA: LE DIFFERENZE

<i>CARATTERISTICHE</i>	<i>EUCROMATINA</i>	<i>ETEROCROMATINA</i>
Condensazione cromatina	Poco condensata	Molto condensata
Localizzazione	Nei bracci dei cromosomi	Nei centromeri, telomeri e altre locazioni specifiche
Tipo di sequenze	Unica sequenza	Sequenze ripetute(alfa e beta)
Presenza di geni	Molti geni	Pochi geni
Replicazione	In fase S	Nella tarda fase S
Trascrizione	Avviene spesso	Infrequente
Crossing over	Comune	Non comune

L'eucromatina risulta trascrizionalmente attiva grazie alla presenza di molti geni che risultano sostituiti da sequenze ripetute di DNA non trascrizionale nell'eterocromatina.

SPIRALIZZAZIONE

Ci sono diversi livelli d'impacchettamento della cromatina:



- Singolo filamento di DNA
- Collana di perle: istoni, nucleosoma
- Fibra
- Cromonema
- Cromatide
- Cromosoma

Gli istoni hanno due funzioni: una strutturale ed una funzionale.

Strutturale in quanto accorciano il DNA, mentre funzionale in quanto determinano l'espressione genica.

Modificazioni a livello dell'istone comportano modifiche dell'attività trascrizionale.

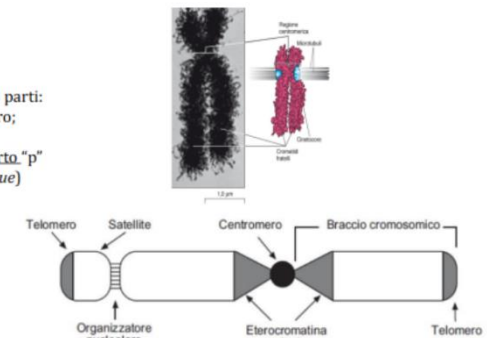
COSTITUZIONE DEL CROMOSOMA

Il cromosoma è costituito da un braccio corto (p da petite), da un braccio lungo (q da queue) e da un centromero che è la parte che collega i cromatidi fratelli (parte mediana).

Il **centromero** è la parte di un cromosoma che collega i cromatidi fratelli. Il suo ruolo fisico è quello di fungere da sito di assemblaggio del cinetocore, una struttura multiproteica altamente complessa responsabile della segregazione cromosomica. Costituito da DNA satellite.

-Distinzione del cromosoma in 3 parti:
2 bracci, separati dal centromero;

-Bracci cromosomici: braccio corto "p" (*petite*), e braccio lungo "q" (*queue*)



Struttura e morfologia di un cromosoma

La **parte telomerica** del cromosoma (parte terminale del cromosoma) contiene sequenze ripetute (TTAGGG);

ha la funzione di proteggere l'estremità di un cromosoma dal deterioramento o dalla fusione con i cromatidi vicini. Mantiene l'integrità del materiale genetico e si conserva in tutte le specie.

Nella struttura possiamo osservare un braccio p e uno q, una strozzatura in corrispondenza del centromero e il telomero finale. Inoltre, sono presenti anche delle costrizioni secondarie. Durante l'interfase le costrizioni secondarie vengono associate al nucleolo che poi scompare durante l'inizio della mitosi, alla fine della profase. Queste regioni contengono le sequenze degli organizzatori nucleolari (NOR, Nuclear Organizing Region) deputate proprio alla formazione del nucleolo. Esse sono la sede dei geni che codificano per gli RNA ribosomiali (negli eucarioti gli rRNA sono 18S, 5,8S e 28S). Ognuna di queste regioni corrisponde ad un cluster di geni di RNA ribosomiale ripetuta in tandem.

Fisiologicamente la lunghezza dei cromosomi si accorcia. Nei linfociti la lunghezza dei telomeri varia da 8000 paia di basi nel neonato a 3000 paia di basi nell'adulto fino ad arrivare a 1500 nell'anziano; si ha quindi un accorciamento telomerico nel corso della vita a causa dell'impossibilità nel corso delle divisioni mitotiche di ricostruire le parti terminali del cromosoma, cioè i telomeri.

La duplicazione del DNA avviene grazie alla DNA polimerasi e ad un innesto da cui può partire la polimerizzazione. Ovviamente alla fine della duplicazione l'innesto viene tolto, quindi il telomero si accorcia.

Non si possono dunque riformare le sequenze nucleotidiche telomeriche perdute con le divisioni cellulari. I telomeri, quindi, non si accorciano nelle cellule non soggette a divisione cellulare come i neuroni. In alcune malattie neurodegenerative (Alzheimer) si cercano connessioni tra processi di stress ossidativo ed accorciamento dei telomeri. Sono molti gli studi che cercano di trovare la relazione tra invecchiamento e accorciamento dei telomeri. Non si sa se l'invecchiamento è causato da accorciamento dei telomeri a seguito di stress ossidativo, quindi se questo processo sia causale o casuale.

TELOMERI

I telomeri sono importanti in quanto mantengono intero il materiale genetico durante la divisione: senza i telomeri il cromosoma sarebbe così instabile da potersi fondere con sé stesso o con gli altri cromosomi.

Inoltre, senza telomeri l'estremità cromosomica sembrerebbe danneggiata e quindi la cellula cercherebbe di nascondere la rottura e ciò potrebbe provocare il blocco della divisione e la morte della cellula.

La presenza dei telomeri è dunque fondamentale perché l'informazione genetica venga trasmessa da una cellula ad un'altra.

CITOGENETICA PER LO STUDIO DEI CROMOSOMI

La citogenetica studia la morfologia dei cromosomi, per quanto visibile al microscopio ottico, e il cariotipo, ossia l'insieme dei cromosomi di una cellula.

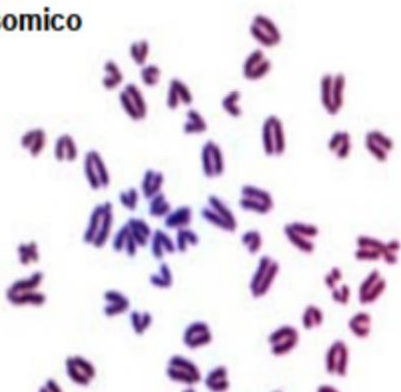
I cromosomi sono visibili solo nelle cellule in divisione.

La distinzione dei cromosomi fino al 1970 si attuava soltanto sulla base della loro lunghezza e della posizione del centromero, oggi invece per poter determinare il cariotipo utilizziamo molte altre informazioni, ad esempio, la morfologia e il bandeggio. Da quando è stato scoperto il bandeggio, dunque le tecniche di colorazione dei cromosomi noi siamo in grado di determinare la differenza tra un cromosoma e un altro.

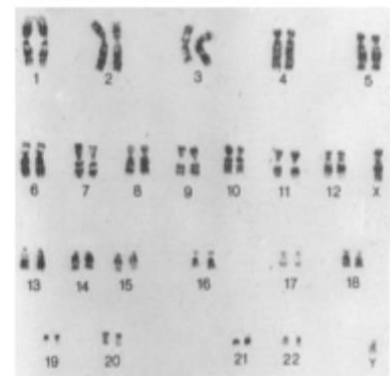
Quello che si vede nell'immagine sotto è il cariotipo umano, cioè l'insieme dei cromosomi presenti nell'uomo ordinati sulla base della lunghezza.

N.B. la differenza tra corredo cromosomico e cariotipo è che il corredo non è ordinato, mentre il cariotipo sì.

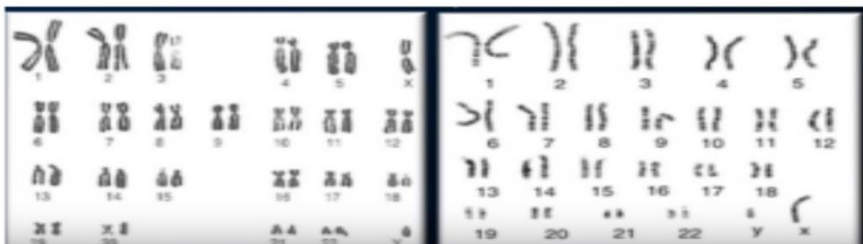
Corredo
cromosomico



Cariotipo



DIFFERENZA TRA CELLULA IN DIVISIONE E NEOFORMATA



Cellula in divisione e neoformata

A sinistra la cellula è in divisione, si vedono dunque più cromatidi, perché l'assetto cromosomico è raddoppiato.

I cromosomi sono distinguibili sulla base di morfologia, dimensioni e bandeggio.

- **Dimensioni:** i cromosomi sono ordinati dal più lungo al più corto dall'1 al 22, a cui seguono i cromosomi sessuali. Inoltre, nei cromosomi 1, 9, 16 e Y sono presenti nelle zone

centromeriche e pericentromeriche delle bande di eterocromatina, formate da sequenze ripetute e inattive trascrizionalmente; mentre i cromosomi 13, 14, 15, 21 e 22 sono acrocentrici e presentano delle regioni NOR.

I cromosomi più piccoli, che contengono meno geni, sono quelli più coinvolti nelle anomalie cromosomiche(21, 13)

La **densità genica** è la misura del numero dei geni per milioni di paia di basi. Questa è una misura importantissima, perché è proprio grazie alla densità genica che distinguiamo il genoma di un individuo e dunque siamo in grado di distinguere i tipi di individui. La densità genica ci dà l'idea di quante sequenze codificanti ci sono rispetto a quelle non codificanti e questo determina dunque la complessità dell'individuo in questione.

- **BandeGGio:** Un certo numero di coloranti, come il reagente di Giemsa, colorano selettivamente diverse regioni di cromosomi formando bande distintive. Per il reagente di Giemsa, la formazione di bande è influenzata dal contenuto di G + C. I modelli di bande sono molto importanti nel cromosoma e nella ricerca di anomalie cromosomiche e nella mappatura delle posizioni dei geni. Osserviamo la presenza di bande chiare (zone ricche di G – C) e scure (zone ricche di A – T), in base alla composizione in DNA. Esistono diversi tipi di bandeGGio:
 - **BandeGGio GTG_Bande G:** si trattano i cromosomi con enzimi proteolitici (tripsina) oppure con alcali o con soluzioni a elevato pH. Poi si colorano con la colorazione di Giemsa (che colora di blu il DNA e di rosa l'eosina). Le bande G positive (quelle scure) sono costituite da eterocromatina, mentre le bande chiare da eucromatina;
 - **BandeGGio QFQ_Bande Q:** si utilizza un colorante fluorescente (chinacrina o quinacrina). A livello delle bande Q si trova un DNA molto ricco di basi A – T;
 - **BandeGGio RHG (R-heat-Giemsa)_Bande R:** si trattano i cromosomi con temperature elevate (87 C°) e si colorano con Giemsa. Le bande che si ottengono sono complementari alle bande G;
 - **BandeGGio CBG (C- Barium hydroxide – Giemsa)_Bande C:** i cromosomi trattati con alcali si colorano nelle aree eterocromatiniche vicine al centromero;
 - **BandeGGio Ag-NOR:** si usa nitrato di argento per colorare la Nuclear Organizing Region.

Nomenclatura dei cromosomi

La nomenclatura dei cromosomi è stata gestita dall'ISCN (*International System for Human Cytogenomic Nomenclature*) in una conferenza tenuta a Parigi nel 1971 dove è stato stabilito quindi come denominare le bande e le sottobande di un cromosoma.

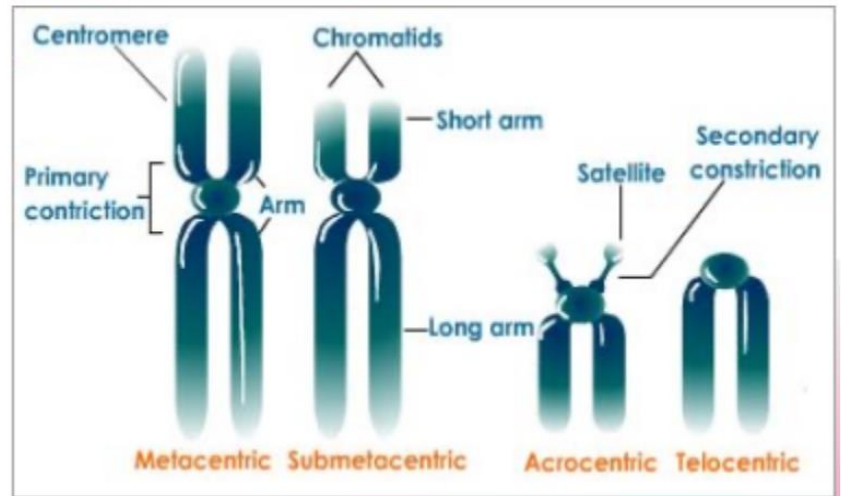
Esempio

- Gene nella posizione 3p22.1 indica cromosoma 3, braccio corto, regione 2, sottoregione 2, sottosottoregione 1;
- Gene nella posizione 21q22.11 indica cromosoma 21, braccio lungo, regione 2, sottoregione 2, sottosottoregione 1, sottosottoregione 1

Questa nomenclatura è utile per capire precisamente dove è localizzata un'anomalia.

Morfologia: in base alla posizione del centromero verso il braccio corto o lungo, possiamo classificare i cromosomi in:

- Metacentrici, se il centromero si trova vicino al centro del cromosoma;
- Submetacentrici, se il centromero è tra il centro e la punta del cromosoma;
- Acrocentrici, se il centromero è vicino alla punta del cromosoma;
- Telocentrici se vi è una condizione subterminale

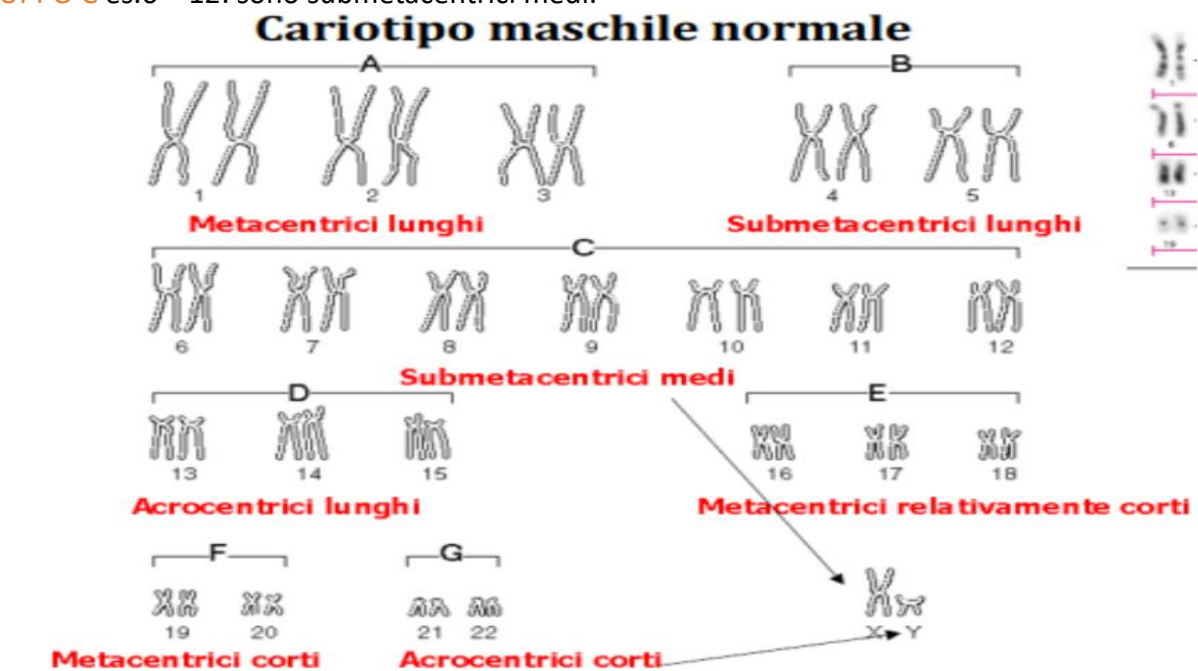


Questa suddivisione permette di raggruppare i cromosomi in diversi gruppi:

GRUPPO A es. dal cromosoma 1 al 3: sono cromosomi metacentrici lunghi;

GRUPPO B es. 4 – 5: sono submetacentrici lunghi;

GRUPPO C es. 6 – 12: sono submetacentrici medi.



IL CARIOTIPO UMANO

Il cariotipo umano è costituito da un numero diploide di cromosomi ($2n = 46$ cromosomi) (dove le cellule sessuali sono invece aploidi) raggruppati in 6 gruppi (A - G)

Nel caso del cariotipo si parla di Euploidia = numero di cromosomi pari ad un multiplo esatto di n

Nomenclatura

46, XX -> cariotipo normale femminile 46, XY -> cariotipo normale maschile Questa simbologia ci fornisce due tipi di informazioni:

1. Il numero totale dei cromosomi
2. Il sesso dell'organismo

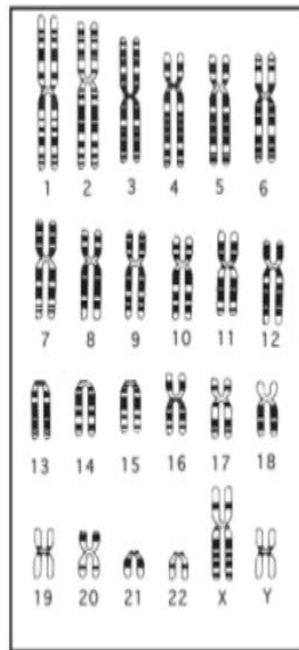
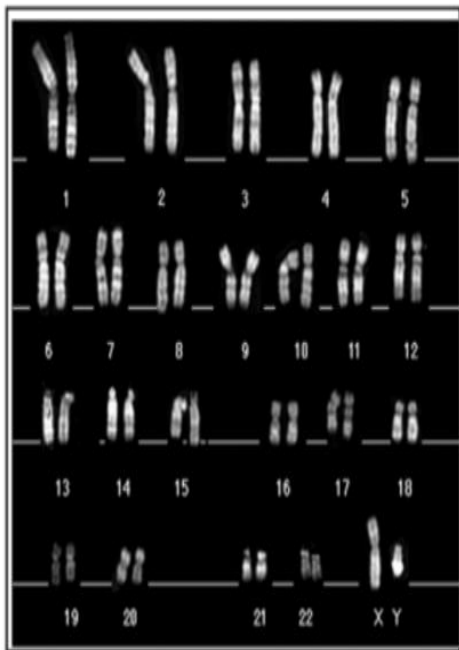
Ad esempio, per indicare un eccesso cromosomico si indica il segno + seguito dal numero del cromosoma eccedente:

es. nomenclatura sindrome di Down (trisomia 21):

47,XY,+21 { 47 cromosomi (invece di 46), maschio
= 2n + 1 cromosoma 21 soprannumerario

Altri esempi:

- 46, XX, del(14)(q23); del = delezione; vi è una delezione nel cromosoma 14, braccio lungo, regione 2, sottoregione 3.
- 46, XY, dup(14)(q22q25); dup = duplicazione;
- 46, XX, r(7)(p22q36); r = ring (cromosoma ad anello)



Cariogramma (1 immagine):

rappresentazione ordinata di tutti i cromosomi del corredo cromosomico reale, ordinato per lunghezza decrescente.

Idiogramma (2 immagine):

rappresentazione ideale che indica la struttura del corredo di una specie (è visibile anche il bandeggio).

ANOMALIE CROMOSOMICHE

Sono responsabili di una frazione significativa di malattie genetiche, che si verificano in circa 1 ogni 150 nati vivi, e sono la principale causa di ritardo mentale. Si osservano nel 50% degli aborti spontanei del primo trimestre e nel 20% degli aborti spontanei del secondo trimestre.

Pertanto, sono una causa importante di morbidità e mortalità.

Si stima che un minimo dal 10% al 20% dei concepimenti abbia un'anomalia cromosomica e almeno il 95% di questi concepimenti cromosomicamente anormali vada perso prima del termine.

Gli studi sul cariotipo degli aborti spontanei indicano che circa il 50% delle anomalie cromosomiche sono trisomie, il 20% sono monosomie, il 15% sono triploidi e il resto è costituito da tetraploidi e anomalie strutturali.

Alcune anomalie cromosomiche che sono comuni al concepimento in realtà non sopravvivono mai al termine. Ad esempio, si pensa che la trisomia 16 sia la trisomia più comune al concepimento, ma non si vede mai nei nati vivi.

Caratteristiche più salienti delle Anomalie cromosomiche:

- La maggior parte delle anomalie cromosomiche sono associate a ritardo dello sviluppo nei bambini e ritardo mentale negli anziani. Ciò riflette il fatto che un gran

numero di geni umani, forse un terzo o più del totale, partecipano allo sviluppo del sistema nervoso centrale.

- La maggior parte delle sindromi cromosomiche comporta alterazioni della morfogenesi facciale che producono caratteristiche facciali. Per questo motivo, il paziente somiglia spesso ad altre persone con lo stesso disturbo più che ai membri della sua stessa famiglia.
- Il ritardo della crescita (bassa statura e/o scarso aumento di peso nell'infanzia) è comunemente osservato nelle sindromi autosomiche.
- Si verificano malformazioni congenite, in particolare difetti cardiaci congeniti con maggiore frequenza.

La frequenza delle aberrazioni cromosomiche è correlata a diversi fattori (età materna, inversamente correlato con l'età gestazionale alla fine della gravidanza).

Distinguiamo tra anomalie cromosomiche numeriche o strutturali:

Anomali Numeriche

- **Poliploidia:** molto frequente nelle piante (ingegneria degli alimenti, poiché la pianta risulta essere più resistente e dunque di maggiore qualità), normalmente è incompatibile con la vita animale (nell'uomo si verificano aborti spontanei); è un cambiamento di interi assetti cromosomici (triploidia, tetraploidia); La gravità è correlata al tipo di cromosoma e alla quantità di geni interessati.
- **Aneuploidia:** modificazione del numero di singoli cromosomi che determinano un ineguale numero a carico della coppia cromosomica (trisomia, monosomia);

Anomalie Strutturali

- Delezioni: perdite di tratti cromosomici
- Duplicazioni : tratti duplicati
- Inversioni : tratti invertiti
- Traslocazioni: tratti traslati; possono essere reciproche e Robertsoniane

Queste alterazioni possono essere **bilanciate** (nella maggior parte dei casi portano fenotipo non anomalo es. una traslocazione reciproca è sì un tratto di un cromosoma che va in un altro e viceversa, ma è bilanciata, perché non si perde la quantità dell'informazione genomica, magari è alterata, ma non si perde e inoltre il portatore spesso ha un fenotipo normale) o **non bilanciate** (correlate a fenotipo anomalo, tanto più grave è lo sbilanciamento cromosomico tanto più precoce sarà l'interruzione di gravidanza ad esempio).

Poliploidia 3_N

Si ha un assetto triplicato. La triploidia si osserva solo in circa 1 su 10 000 nati vivi, ma rappresenta un buon numero delle anomalie cromosomiche che si verificano al momento del concepimento. Questa condizione è una delle cause più comuni di perdita del feto nei primi due trimestri di gravidanza. I feti triploidi che sopravvivono fino al termine in genere muoiono poco dopo la nascita. Il 66% è dovuto a fecondazione simultanea di un ovulo da parte di due spermatozoi; il 10 - 24% dei casi sono dovuti all'ovulo (problema nella meiosi).

Poliploidia 4_N

La tetraploidia è molto più rara della triploidia, sia al concepimento che tra i nati vivi. È stata registrata solo in pochi nati vivi e quei bambini sono sopravvissuti solo per un breve periodo. La tetraploidia può essere causata da un'insufficienza mitotica nell'embrione precoce: tutti i cromosomi duplicati migrano verso una delle cellule figlie: **endomitosi**. Può anche derivare dalla fusione di due zigoti diploidi.

Molte piante ornamentali o da frutto sono tetraploidi. È incompatibile con la riproduzione sessuale.

Aneuploidia

Le cellule che contengono un singolo cromosoma mancante o aggiuntivo sono chiamate aneuploidi (non un multiplo di 23 cromosomi). Le aneuploidie degli autosomi sono tra le anomalie cromosomiche clinicamente più importanti.

Sono costituite principalmente da monosomia (la presenza di una sola copia di un cromosoma in una cellula altrimenti diploide) e trisomia (tre copie di un cromosoma).

Il corpo può tollerare il materiale genetico in eccesso più prontamente di quanto possa tollerare un deficit di materiale genetico.

Come si genera il danno?

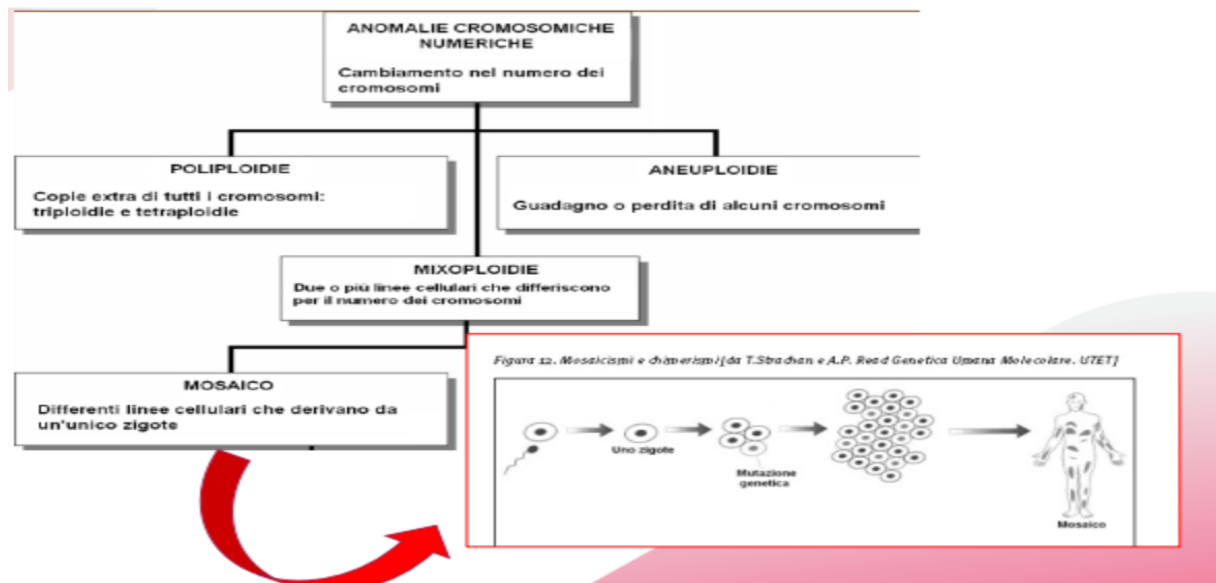
Ormai sappiamo che è un problema di disgiunzione meiotica, ossia dipende da un'errata liberazione dei cromosomi durante la meiosi. Lo zigote che si formerà avrà un numero di cromosomi totali alterati. Uno dei motivi è la non disgiunzione dei cromosomi omologhi nella prima divisione meiotica, in questo modo due gameti avranno un cromosoma in più e altrettanti due gameti avranno un cromosoma in meno. Un secondo caso si ha nella non-disgiunzione dei cromatidi fratelli (avviene nella seconda divisione meiotica), quindi un gamete avrà un cromosoma in più e un altro gamete avrà un cromosoma in meno. La non-disgiunzione può coinvolgere anche la mitosi.

Oltre alla disgiunzione si può avere un'**anafase lag**: ritardo durante l'anafase in cui un cromosoma omologo nella meiosi o un cromatide nella mitosi non riesce ad essere incorporato nel nucleo delle cellule figlie.

Mixoploidie:

Mix di aneuploidie e poliploidie (due o più linee cellulari che differiscono per il numero dei cromosomi).

Mosaico: Nella condizione mosaico parte delle cellule sono mutate e altre manterranno il loro stato di "normalità", per questo motivo viene considerato come uno stato di sopravvivenza in seguito all'insorgenza di alcune malattie.



ALTERAZIONI CROMOSOMICHE NUMERICHE

Le anomalie che interessano gli autosomi sono spesso letali (morti precoci, morte perinatale) mentre le anomalie che riguardano i cromosomi sessuali sono compatibili con la vita, ma si associano a gravi problemi di fertilità.

Tra le autosomiche distinguiamo: la **sindrome di Down** (ci sono tre cromosomi 21 invece che due), **sindrome di Edwards** (c'è una trisomia della diciottesima coppia di autosomi), **sindrome di Patau** (c'è una trisomia della tredicesima coppia di autosomi).

Tra quelle nei cromosomi sessuali distinguiamo, invece: **sindrome di Klinefelter** (comporta la presenza nel patrimonio genetico di un cromosoma sessuale X soprannumerario, quindi XXY), possono esserci anche maschi XYY e femmine XXX, **Sindrome di Turner** (manca del tutto il secondo cromosoma sessuale, quindi XO).

ALTERAZIONI DEGLI AUTOSOMI

Sindrome di Down (47,XY,+21 o 47,XX,+21)

Presente in circa 1 ogni 800 -1000 nati vivi, il che rende la condizione aneuploide autosomica più comune compatibile con la sopravvivenza a termine. La durata di vita dei pazienti con sindrome di Down è significativamente aumentata negli ultimi 30 anni; da 25 anni negli anni '80 fino ai 60 anni ed oltre ai giorni nostri. I problemi medici osservati nella sindrome di Down dei bambini si traducono in una diminuzione dei tassi di sopravvivenza. I difetti cardiaci congeniti sono la più importante causa singola di mortalità precoce. All'inizio degli anni '60 solo circa la metà dei bambini con questo disturbo sopravviveva fino a 5 anni. Come risultato dei miglioramenti nella chirurgia correttiva, nel trattamento antibiotico e nella gestione della leucemia, il tasso di sopravvivenza è aumentato considerevolmente negli ultimi 40 anni. Si riscontrano ben 40000 casi in Italia.

Segni clinici

- Un deficit cognitivo è presente, ma superabile con trattamenti psicoattitudinali che possono consentire l'inserimento lavorativo.
- Caratteristiche tipiche del viso;
- 40% dei pazienti con DS con difetti cardiaci (canale atrioventricolare, difetti del setto ventricolare)
- 50% dei pazienti con DS presenta una profonda piega in flessione i loro palmi;
- Diminuzione del tono muscolare (ipotonia);
- Circa il 3% dei bambini con DS sviluppa un'ostruzione del duodeno o atresia dell'esofago, del duodeno o dell'ano;
- Le infezioni respiratorie sono abbastanza comuni

- Alzheimer ed un elevato rischio di leucemia sono caratteristiche presenti oltre i 40 anni (questo perché l'Alzheimer è correlato a dei geni presenti sul cromosoma 21 e loro presentano una triplice copia di questo cromosoma).

Ancora non abbiamo l'intero quadro.

Forme di Trisomia 21:

- **Trisomia 21 omogenea:** rappresenta la forma più comune della patologia, circa il 92% dei casi osservati. È dovuta ad una non disgiunzione meiotica (o alla meiosi I o alla meiosi II) e genera un cariotipo evidenziabile da analisi cromosomica (47,XY,+21) o (47,XX,+21). La non disgiunzione può avvenire alla meiosi dei gameti dei genitori (più frequentemente materna) o "de novo" nell'embrione (rara).
Origine Materna: non disgiunzione alla meiosi I (70%) alla meiosi II (20%).
Origine Paterna: non disgiunzione alla meiosi I (5%) e alla meiosi II (5%). È correlata dunque all'età materna.
- **Trisomia 21 mosaico 2%**
- **Trisomia 21 traslocazione 3%** *solo questa è una forma ereditaria*

L'incidenza media è intorno ad 1:800

Tuttavia, varia molto in base all'età materna

A 40 anni, l'incidenza è di 1:100

I problemi medici osservati nella sindrome di Down dei bambini si traducono in una diminuzione dei **tassi di sopravvivenza**.

I **difetti cardiaci congeniti** sono la più importante causa singola di mortalità precoce. All'inizio degli anni '60, solo circa la metà dei bambini con questo disturbo sopravviveva fino a 5 anni.

Come risultato dei miglioramenti nella chirurgia correttiva, nel trattamento antibiotico e nella gestione della leucemia, il tasso di sopravvivenza è aumentato considerevolmente negli ultimi 40 anni.

La trisomia 21 deriva da una non-disgiunzione cromosomica alla meiosi: tale anomalia perciò non è ereditaria. Si tratta di un evento somatico, sebbene riguardante cellule germinali.

I maschi con sindrome di Down sono quasi sempre sterili, con solo pochi casi di riproduzione segnalati.

Molte femmine con sindrome di Down possono riprodursi, sebbene circa il 40% non riesce a ovulare.

Una donna con sindrome di Down ha un rischio del 50% di produrre un gamete con due copie del cromosoma 21 (che produrrebbe quindi uno zigote trisomico). Tuttavia, poiché circa il 75% dei concepimenti di trisomia 21 vengono abortiti spontaneamente, il rischio di produrre una prole affetta da nati vivi è considerevolmente inferiore al 50%.

Poiché la riproduzione è rara, quasi tutti i casi di trisomia 21 possono essere considerati come nuove mutazioni.

ARGOMENTI CHIAVE :

- anomalie cromosomiche numeriche, ma anche strutturali sono frequentemente osservate negli embrioni.
- non sono anomalie ereditarie, ma somatiche.
- le trisomie si generano per fenomeni di non-disgiunzione nei gameti o nelle prime fasi di sviluppo embrionale.

- tali anomalie aumentano con l'età della madre.
- la maggior parte delle aberrazioni cromosomiche sono gravi e sono la causa di aborti spontanei.
- la trisomia 21 (un piccolo cromosoma povero di geni) è probabilmente un'aberrazione più sopportabile rispetto ad altre e per questo è più frequentemente osservata nei nati vivi.

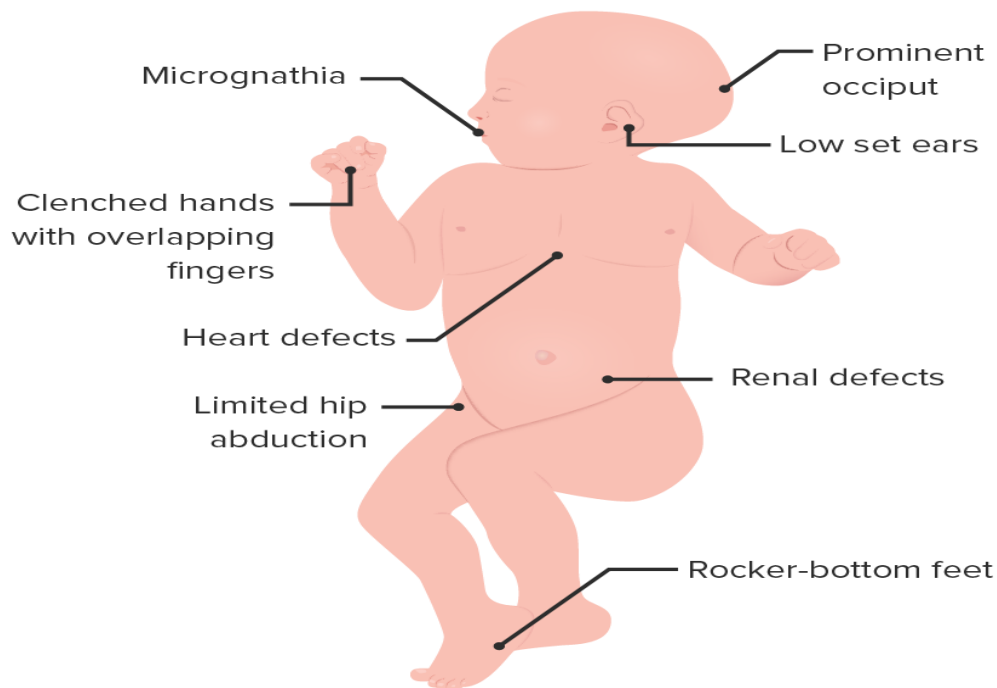
Sindrome Di Edwards (Trisomia 18)

È la seconda trisomia autosomica più comune, con una prevalenza di circa 1 su 6000 nati vivi. La morte in utero si verifica in più del 95% dei feti con questa anomalia cromosomica. Circa il 50% dei bambini con trisomia 18 muore entro le prime settimane di vita e solo il 5% circa sopravvive fino al 12° mese di vita.

La maggior parte dei bambini non è in grado di camminare bene dopo una certa età. Tra le malformazioni si distinguono: ipotonia, idrocefalo, epilessia, peso sotto la norma, malformazioni cardiache, unghie poco sviluppate, sinclinodattilia, piedi a calcagno prominente e gambe incrociate.

Questa trisomia è al 95% a origine materna e solo una piccola percentuale sono casi mosaico e sono proprio questi casi quelli che hanno una percentuale di corredo normale; in queste situazioni è opportuno procedere con un intervento chirurgico per migliorare minimamente la prognosi del paziente.

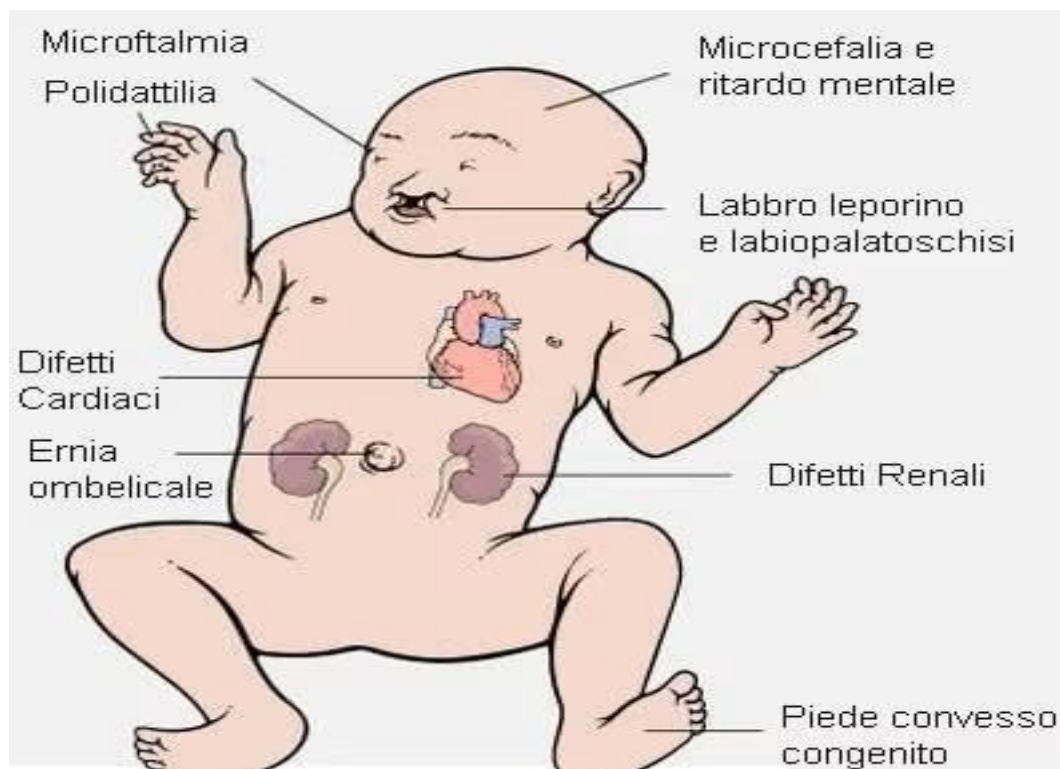
Edwards syndrome (trisomy 18)



Sindrome Di Patau (Trisomia 13)

In questo caso abbiamo il cromosoma 13 sovrannumerario. In questa sindrome si può osservare la **oloprosencefalia** (una malformazione congenita cerebrale complessa contraddistinta dall'assenza degli emisferi cerebrali a causa della mancata o incompleta separazione del prosencefalo, durante lo sviluppo embrionale).

Si osserva qualche caso di mosaicismo dovuto da non disgiunzione materna o traslocazione robertsoniana. Giungono a termine solo il 4% dei concepimenti. 1/3 delle ragazze supera i 5 anni, 1/10 i 10 anni, mentre nessun maschio raggiunge i 10 anni.



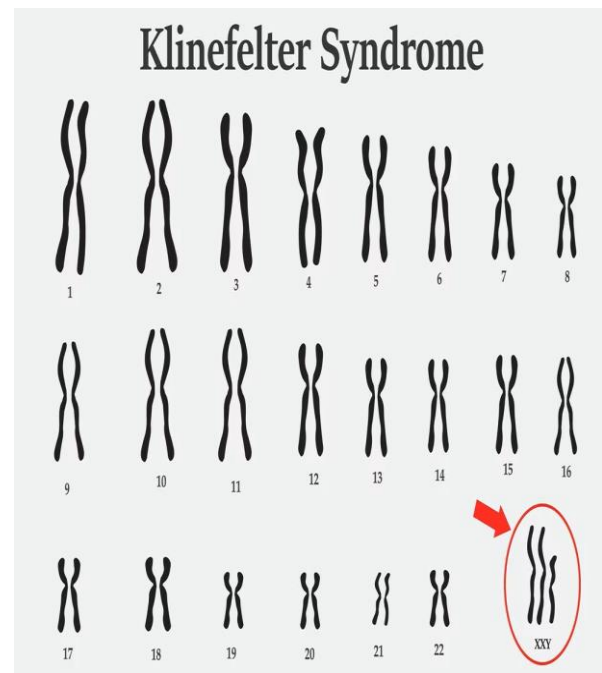
ANEUPLOIDIE LEGATE AD ALTERAZIONI DEI CROMOSOMI SESSUALI

Tra i nati vivi, circa 1 maschio su 400 e 1 femmina su 650 hanno una qualche forma di aneuploidia dei cromosomi sessuali. Tra questo tipo di aneuploidie distinguiamo la: sindrome di Turner e la sindrome di Klinefelter.

Sindrome Di Klinefelter (47,XXY)

- Visto in circa 1/500 a 1/1000 nascite maschili (10% tra i maschi azospermici)
- I pazienti con sindrome di Klinefelter tendono ad essere più alti della media, con braccia e gambe sproporzionatamente lunghe.
- L'esame clinico dei pazienti con sindrome di Klinefelter è sterile a causa dell'atrofia dei tubuli seminiferi.
- La maggior parte dei pazienti con sindrome di Klinefelter è sterile a causa dell'atrofia dei tubuli seminiferi.
- I livelli di testosterone negli adolescenti e negli adulti sono bassi.
- La ginecomastia (sviluppo del seno) è presente in circa un terzo delle persone affette e porta ad un aumentato rischio di cancro al seno.

Il cromosoma X extra è di origine materna in circa il 50% dei casi di Klinefelter e la sindrome aumenta di incidenza con l'età materna avanzata. Il mosaicismo, che si osserva in circa il 15% dei pazienti, aumenta la probabilità di una produzione di spermatozoi vitali. Sono stati segnati anche individui con cariotipi 48,XXXY e 49,XXXXY. Poiché hanno un cromosoma Y, hanno un fenotipo maschile, ma il grado di disabilità dello sviluppo e di anomalia fisica aumenta con ogni cromosoma X aggiuntivo. Ci sono maschi 46, XX in cui avviene una traslocazione di parte del cromosoma Y sul cromosoma X che include la sex determining region (SRY).



Trisomia X (47,XXX)

Il cariotipo 47,XXX si verifica in circa 1/1000 femmine e di solito ha conseguenze benigne. Raramente si osservano anomalie fisiche, ma a volte queste femmine presentano sterilità, irregolarità mestruali o lieve disabilità cognitiva. Sono state osservate anche femmine con quattro, cinque o anche più cromosomi X. Ogni cromosoma X in più è accompagnato da un aumento della disabilità intellettiva e da anomalie fisiche.

- Il 70% delle gravidanze giunge a termine.
- Errore nella disgiunzione materna e correla con l'età materna.

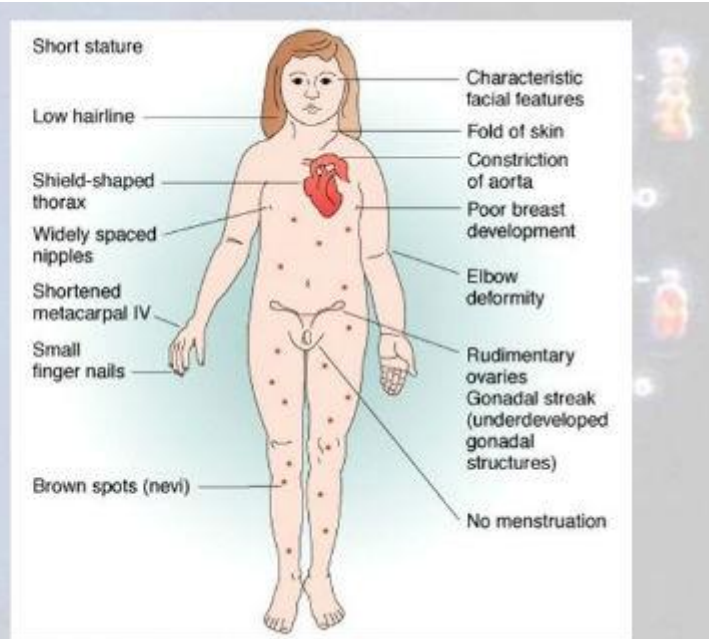
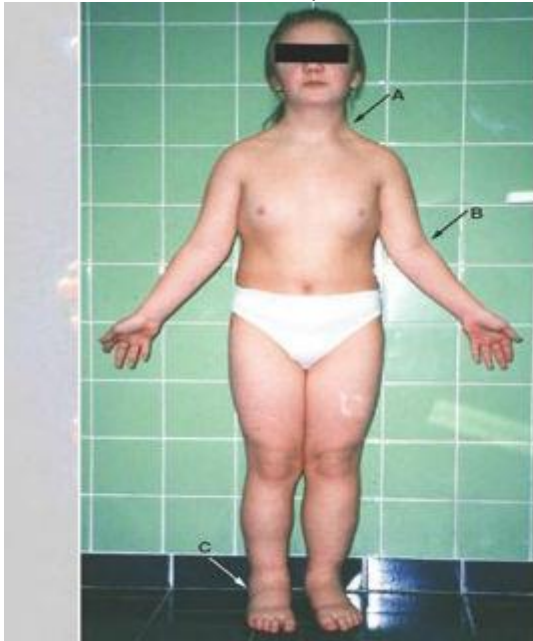
Sindrome di Turner (45,X0)

In questo caso si ha l'assenza di un cromosoma X, pertanto si contano 45 cromosomi. È l'unica monosomia compatibile con la vita, ma il 98% di tutti i feti monosomici TS va incontro ad aborto spontaneo. L'incidenza degli aborti è del 7-10%, mentre alla nascita è 1/2500 femmine. Non è chiaro perché il cariotipo 45,X0 sia letale in utero ed invece compatibile con la sopravvivenza postnatale. La vera monosomia del cromosoma X è responsabile del 45% dei casi TS; gli altri hanno mosaicismi (45,X0/46,XX) e/o un anormale cromosoma X o Y.

Le persone con la sindrome di Turner sono donne e di solito hanno un fenotipo caratteristico, tra cui: presenza variabile di proporzionata bassa statura, infantilismo sessuale, disgenesia ovarica e un pattern di malformazioni maggiori e minori. Le caratteristiche fisiche possono includere una faccia a forma di triangolo, orecchie esterne ruotate posteriormente, un ampio "collo palmato" ed il torace è ampio e simile a uno scudo. È possibile osservare alla nascita il linfedema delle mani e dei piedi e difetti cardiaci congeniti e renali strutturali.

Circa il 50% dei pazienti ha un cariotipo 45,X0 nei linfociti periferici. Almeno dal 30% al 40% presenta mosaicismi, più comunemente 45,X/46,XX e meno comunemente 45,X/46,XY. Circa il 10-20% dei pazienti con sindrome di Turner presenta anomalie strutturali del cromosoma X che comportano una delezione di parte o di tutto Xp. In assenza di ovaie normali, di solito non sviluppano caratteristiche sessuali secondarie e la maggior parte delle donne con questa condizione è sterile (circa il 5-10% ha uno sviluppo ovarico sufficiente per sottoporsi al menarca e un esiguo numero di figli). La sindrome di Turner è dovuta ad un errore della spermatogenesi nell'80% dei casi. Le persone con sindrome di Turner sono donne, fisicamente è possibile osservare una bassa statura; infatti, viene somministrato a questi pazienti l'ormone della crescita. L'altezza matura è ridotta in media di circa 20 cm. La somministrazione dell'ormone della crescita produce in qualche

modo un aumento dell'altezza in queste ragazze e le famiglie scelgono comunemente questa terapia. I ricercatori hanno associato a questa bassa statura alla Sindrome di Klinefelter; infatti, entrambe le due sindromi sono il risultato di mutazioni o delezioni del gene SHOX nella regione PAR1 causa ritardo di crescita e bassa statura. La bassa statura di donne con la Sindrome di Turner è il risultato di una sola copia di SHOX (ma anche il quarto metacarpo corto). La maggiore statura nel Klinefelter (XXY) e nella tripla (XXX) potrebbe essere il risultato di tre copie di SHOX.



SINDROME DI TURNER

