

## **Il patrimonio genetico, base della vita**

Il patrimonio genetico (genoma) è l'insieme di tutte le informazioni necessarie per costruire ogni embrione, attraverso complessi meccanismi di moltiplicazione delle cellule e differenziazione nei diversi tessuti.

Il messaggio genetico comincia ad esprimersi, cioè a guidare la produzione di proteine, tessuti ed organi, dal momento della formazione dello zigote. Lo zigote è la prima cellula del nuovo embrione, generata dalla fusione di una cellula uovo ed uno spermatozoo al momento del concepimento.

Le informazioni genetiche sono depositate nella sequenza del DNA, contenuto nel nucleo di tutte le cellule che compongono il corpo umano, sotto forma di 46 cromosomi. I cromosomi vengono ereditati in egual misura dal padre e dalla madre attraverso le loro cellule germinali, cioè la cellula uovo e lo spermatozoo.

Ogni cromosoma è costituito da un lungo filamento di DNA, organizzato in una complessa struttura tridimensionale. (figura 1)

Figura 1 : organizzazione del materiale genetico nel nucleo delle cellule.



## **Cos'è esattamente il DNA?**

Il DNA è una molecola costituita da lunghe catene di composti chimici con elementi base, detti nucleotidi, che si ripetono in sequenza. In una molecola di DNA, due "filamenti" di nucleotidi si attorcigliano dando vita a una struttura simile a una spirale conosciuta come "doppia elica". Il DNA è il "marchio

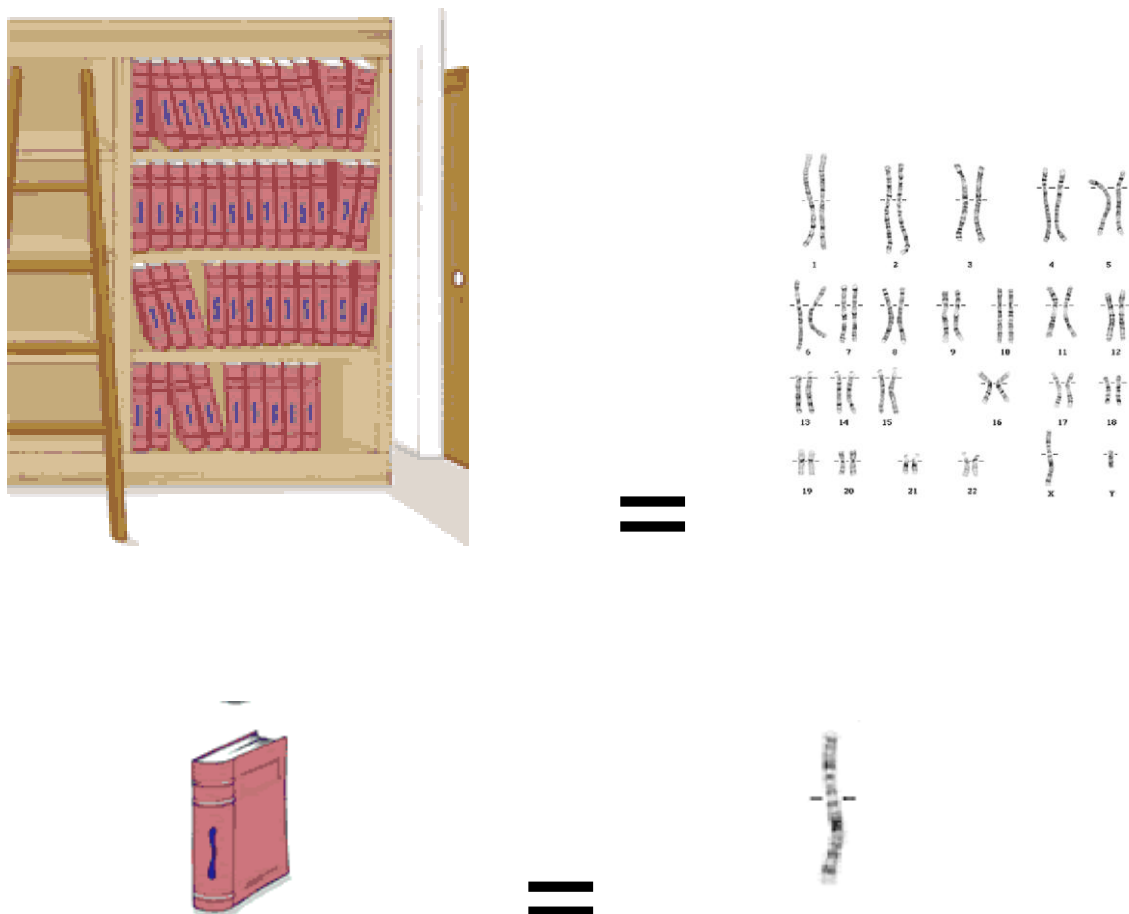
d'identità" di ogni individuo ed è responsabile dell'espressione e della trasmissione dei caratteri ereditari.

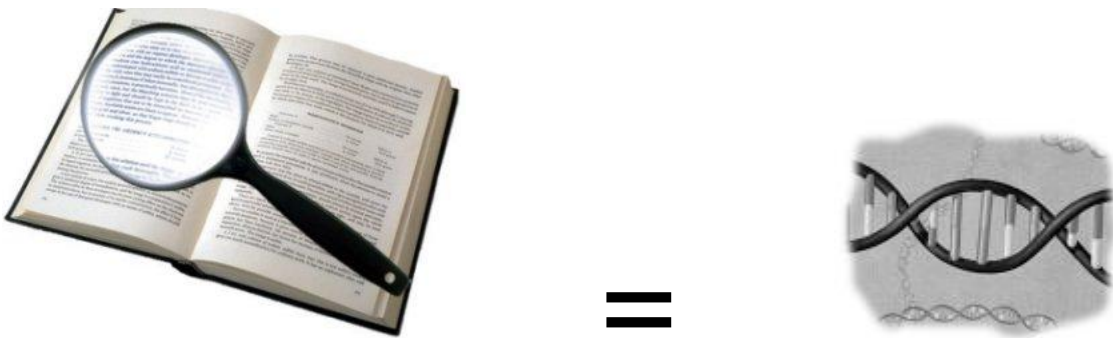
Nel genoma risiedono due tipi di sequenze. Il cosiddetto "junk DNA" (DNA spazzatura), formato da sequenze che sono presenti e stabili da milioni di anni in ogni genoma anche animale, e non si esprimono, quindi apparentemente senza una funzione ed i geni veri e propri, cioè le sequenze in cui risiede l'informazione genetica per la sintesi delle proteine. Le proteine, con le loro specificità e diversità, determinano le caratteristiche peculiari di ogni individuo.

Si stima che nel genoma umano siano presenti circa 50.000 geni che, con la loro azione armonica e ben regolata garantiscono non solo la formazione delle strutture corporee ma anche il loro funzionamento.

Per comprendere come sia possibile la corrispondenza tra il patrimonio genetico e le caratteristiche fisiche di un organismo è stato necessario decifrare il codice genetico, cioè comprendere che la sequenza del DNA è il risultato della disposizione lineare di quattro molecole differenti, i nucleotidi.

Per capire meglio cos'è il genoma, gli esperti suggeriscono di paragonarlo ad un'enciclopedia. (figura 2)





Un'enciclopedia, in fin dei conti, è fatta essenzialmente da un insieme di volumi (i cromosomi) ed ogni volume è composto da capitoli (i geni) scritti con le lettere (i nucleotidi). Le lettere del nostro genoma sono però solo quattro, A T C e G, e corrispondono a quattro "basi" denominate: adenina (A), timina (T), citosina (C), e guanina (G). Pertanto poiché l'alfabeto con cui è scritta questa particolare enciclopedia è solamente di quattro lettere, la loro successione lineare, nelle più diverse combinazioni, compone tutto il nostro patrimonio genetico. Di queste lettere il genoma umano ne contiene circa 3 miliardi e 300 milioni. Tra un essere umano e un altro suo simile, la successione di queste lettere è molto simile, anche se non identica, c'è una differenza di una lettera ogni mille, questo spiega la variabilità tra gli esseri umani. Una differenza dell'uno per mille è sufficiente a spiegare anche la differenza tra i gruppi etnici, che ai nostri occhi sembrano tanto diversi!!

Invece, la differenza tra un uomo ed uno scimpanzé è di una lettera ogni cento. In questo caso è più ragionevole sostenere che siamo realmente diversi dagli scimpanzé.

Il nostro genoma è quindi un'enciclopedia di 46 "volumi". 23 che vengono ereditati dal padre e 23 dalla madre. I due gruppi di cromosomi sono estremamente simili poiché hanno lo stesso numero di capitoli. Ed anche le "lettere" sono molto simili, ma con piccole differenze, cioè le differenze che ci sono tra il padre e la madre. Di conseguenza, i figli sono una combinazione di queste analogie e di queste differenze.

Proseguendo con la metafora dell'enciclopedia, i geni possono essere paragonati ai capitoli. In ogni volume c'è un certo numero di "capitoli", vale a dire che in ogni cromosoma c'è un numero diverso di geni: alcuni cromosomi ne contengono parecchi, altri molto pochi. Anche la lunghezza dei "capitoli" può variare moltissimo: da un migliaio appena di "lettere", vale a dire le quattro basi chimiche, fino a diversi milioni. Ogni capitolo ha un messaggio

preciso, come dire un "titolo", e un significato preciso, cioè le istruzioni per la costruzione di una specifica proteina. Dopo aver letto fino in fondo un "capitolo", cioè un gene, si capisce qual è il suo significato e quale funzione ha all'interno dell'enciclopedia. Non tutti i capitoli, però, hanno la stessa importanza; alcuni sono fondamentali per capire il senso dell'intera enciclopedia, altri rappresentano una specie di conoscenza aggiuntiva. Lo stesso vale per i geni: alcuni sono fondamentali per la vita, altri invece sono un po' ridondanti. Come già detto, la nostra enciclopedia genetica non è fatta solo da capitoli, è composta anche da successioni di lettere che si trovano, ad esempio, tra un capitolo e l'altro, cioè il "junk DNA", o DNA spazzatura

I genetisti lo chiamano così, perché non codifica nessuna proteina, e non si sa bene a cosa serva. Forse è importante come la carta su cui è scritta l'enciclopedia e serve a tenere insieme il volume, quindi è destinato a dare stabilità e un supporto strutturale al messaggio genetico. In alcuni segmenti di cromosoma questa funzione di supporto è più chiara, in altri meno.

Mappare un gene significa stabilire in quale dei 46 "volumi" si trovi, cioè in quale cromosoma e in che punto è localizzato precisamente. Mappare un gene non significa aver decifrato il suo messaggio, ma semplicemente avere individuato la sua posizione. Prendiamo ad esempio il gene della catena beta dell'emoglobina: mapparlo significa dire "questo gene è situato sul cromosoma 11", mentre clonarlo e analizzarne la sequenza significa dire "questo gene produce questa proteina, cioè la globina". Si tratta di due livelli di informazione enormemente diversi.

Come già detto, ad ogni tripletta di nucleotidi corrisponde una determinata informazione per la sintesi di una proteina, sostanza che esegue una delle tante funzioni fondamentali delle cellule come ad esempio l'assorbimento di sostanze dall'intestino, l'attività enzimatica, cioè di trasformazione degli elementi, di trasporto, di segnale ormonale. La corrispondenza tra una certa sequenza di nucleotidi e il suo prodotto deve essere perfetta.

Se una delle lettere dell'alfabeto genetico cambia, subisce cioè una mutazione, l'informazione genetica può risultare alterata e le proteine potrebbero non essere più prodotte in modo funzionale, causando lo sviluppo di una malattia genetica.

Un esempio di questo fenomeno è la Talassemia, una malattia genetica del sangue, causata proprio dalla mutazione in un nucleotide del DNA, che conduce alla formazione di un'emoglobina che non funziona. Poiché l'emoglobina è la molecola che trasporta l'ossigeno ai tessuti, le persone con la talassemia hanno gravi conseguenze che devono essere combattute con trasfusioni regolari di globuli rossi ricchi di emoglobina normale.

## Le tappe dello sviluppo : dal DNA all'uomo

La disciplina che studia lo sviluppo prenatale è l'embriologia. Negli ultimi 30 anni questa disciplina ha compiuto enormi progressi consentendo di svelare molti misteri riguardo al modo in cui il DNA è in grado di dirigere la crescita e la differenziazione dei tessuti. Il contributo più importante alla ricerca è derivato dallo studio degli embrioni animali che presentano enormi analogie con gli embrioni umani.

E' ora noto che il periodo critico dello sviluppo, definito morfogenesi, si realizza dal momento del concepimento alla fine della 10<sup>a</sup> settimana di gravidanza. In questa finestra temporale le strutture si formano, si dispongono nella posizione corretta, avviano le loro funzioni (vedi schema).

Al termine di questo periodo non è più possibile per un organo o una parte di esso recuperare una crescita rallentata o incompleta e ne deriverà pertanto una malformazione. Le malformazioni sono relativamente frequenti nella specie umana e possono riguardare sostanzialmente ogni organo o settore dell'organismo. Hanno gravità e conseguenze molto diverse tra loro. Fortunatamente, quando isolate, sono ben correggibili e consentono una buona qualità della vita.

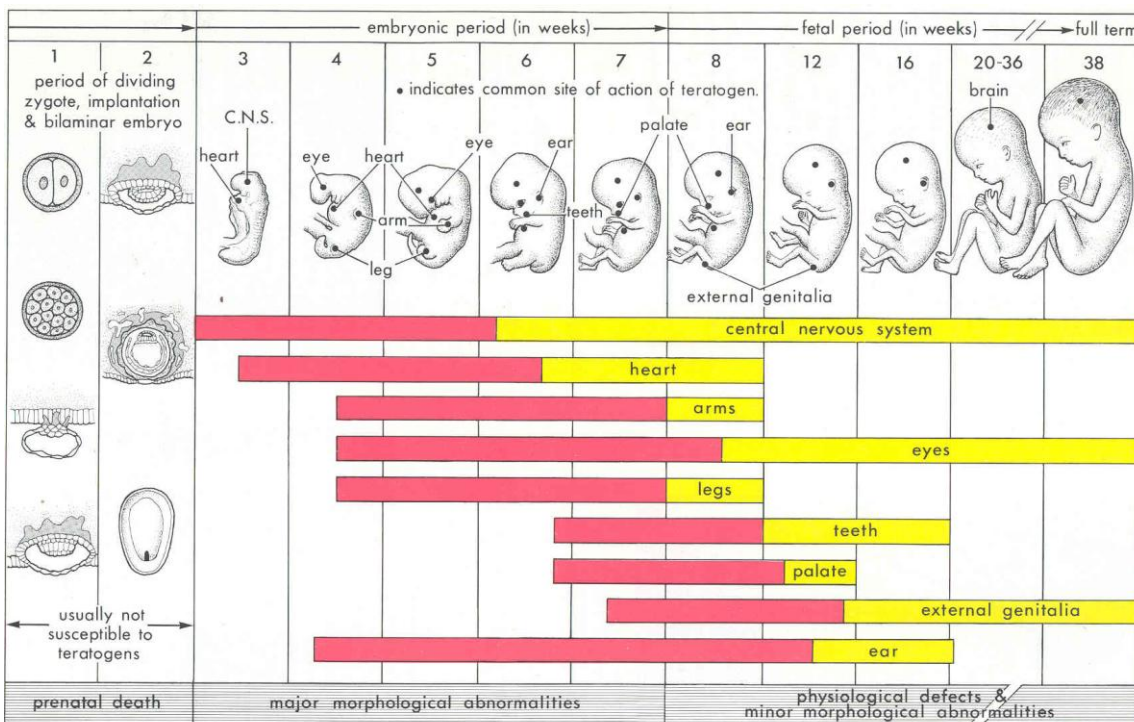


Figure 9-11. Schematic illustration of the sensitive or critical periods in human development. Red denotes highly sensitive periods; yellow indicates stages that are less sensitive to teratogens.

## **Le anomalie genetiche**

In generale noi ci rendiamo conto delle differenze tra le persone per i parametri piu' visibili come la statura, la forma del naso, il colore degli occhi, ma dobbiamo pensare che vi sono differenze anche per le strutture interne come la grandezza di un rene, la composizione del sangue, la produzione degli ormoni. Per tutte le caratteristiche esiste una variabilità considerata normale. All'estremo della variabilità normale viene identificata la patologia. Frequentemente la patologia, cioè un organo formato male oppure una funzione alterata, in eccesso o in difetto, sono determinati da una variazione del patrimonio genetico, cioè da un cambiamento della sequenza delle lettere del volume e del capitolo corrispondente ad un determinato gene.

Le mutazioni del patrimonio genetico, occasionali o ereditarie sono relativamente frequenti e riguardano un neonato ogni 30, cioè il 3% dei nati.

In base all'organizzazione del patrimonio genetico, le anomalie genetiche si distinguono in :

- anomalie del numero o della struttura dei cromosomi
- anomalie del DNA, cui corrispondono le malattie genetiche, molte delle quali ereditarie.

## **Le anomalie cromosomiche**

Nel corpo umano esistono due tipi di cellule che si differenziano sulla base del numero dei cromosomi : le cellule somatiche, che contengono 46 cromosomi e le cellule destinate alla riproduzione (cellula uovo o spermatozoo), dette gameti, che ne contengono 23. La maggior parte degli errori cromosomici si realizza durante la maturazione delle cellule germinali, cioè durante la formazione della cellula uovo e dello spermatozoo. L'errore piu' frequente consiste in una mancata divisione di una coppia di cromosomi, definito "non disgiunzione". In seguito a questa imperfezione, la cellula uovo o lo spermatozoo riceve un cromosoma in piu' del previsto e, dopo il concepimento, la cellula che darà avvio all'embrione avrà a sua volta un cromosoma soprannumerario, cioè una trisomia per uno specifico cromosoma.

La trisomia più frequente nella popolazione umana è la trisomia 21, che è alla base della sindrome di Down. Molte trisomie, che causano una grave irregolarità nel patrimonio genetico dell'embrione, non ne consentono lo

sviluppo e quasi inesorabilmente (e fortunatamente) la gravidanza esita in aborto spontaneo nel primo trimestre.

La percentuale degli errori cromosomici al concepimento, varia con il variare dell'età materna ma nessuna donna, nemmeno la più giovane, è immune da queste possibili anomalie

La tabella riporta le probabilità di concepire un embrione con la trisomia 21 nelle diverse fasce di età. Come si può notare dalle differenze di frequenza nelle diverse fasi della gravidanza, esiste una forte selezione naturale nei confronti di un embrione affetto.

Età materna	villocentesi	amniocentesi	Nascita
20	1/700	1/1000	1/1500
25	1/600	1/900	1/1300
30	1/400	1/600	1/900
31	1/395	1/520	1/700
32	1/380	1/490	1/670
33	1/370	1/420	1/625
34	1/290	1/380	1/450
35	1/170	1/250	1/380
36	1/150	1/200	1/300
37	1/120	1/180	1/270
38	1/80	1/120	1/200
39	1/60	1/100	1/150
40	1/50	1/80	1/100
41	1/40	1/60	1/70
42	1/35	1/45	1/50
43	1/25	1/30	1/35
44	1/20	1/25	1/30
45	1/10	1/20	1/25

Modificata da Milinsky A. (2004)

Anomalie molto più rare, ma non per questo meno importanti sono costituite dalla perdita o dal raddoppio di segmenti di cromosoma. Vengono denominate delezioni e duplicazioni e comportano sempre gravi conseguenze, compreso il ritardo mentale. Nella maggior parte dei casi si realizzano inaspettatamente, come mutazioni improvvise al concepimento e non possono essere previste. Più raramente sono la conseguenza di alterazioni silenziose del patrimonio genetico del padre e della madre, che sono portatori sani di una traslocazione

o una inversione cromosomica. La traslocazione e l'inversione sono anomalie benigne del patrimonio genetico, ma comportano uno svantaggio al momento della procreazione perché possono favorire la formazione di un patrimonio genetico embrionario sbilanciato, cioè con una delezione o una duplicazione. Tra le coppie che sperimentano aborti spontanei ripetuti vi è una maggiore probabilità che un componente della coppia sia portatore d una traslocazione.

### **Come si riconoscono le alterazioni dei cromosomi?**

Nella maggior parte dei casi le anomalie del numero o della struttura dei cromosomi vengono identificate mediante il cariotipo che è la tecnica tradizionalmente utilizzata in molti laboratori che offrono la diagnosi citogenetica in gravidanza oppure in età pediatrica o adulta.

Il cariotipo, che viene eseguito contando e controllando la forma dei 46 cromosomi del nucleo delle cellule, consente di identificare sostanzialmente tutte le anomalie cromosomiche di una certa dimensione. E' un esame che può essere eseguito su diversi tipi di cellule. Nei casi in cui si voglia eseguire questa analisi durante la gravidanza, si usano cellule della placenta (villi coriali) oppure cellule del liquido amniotico (amniociti) ottenute attraverso prelievi eseguiti da specialisti ostetrici. Queste cellule contengono il patrimonio genetico del feto.

Il cariotipo femminile normale si scrive: 46,XX

Il cariotipo maschile normale si scrive: 46,XY

Con l'esame dei cromosomi standard non possono essere identificate anomalie di piccole dimensioni, che modificano troppo poco la forma del cromosoma per essere visibili al microscopio. Soprattutto però, con l'esame dei cromosomi, non possono essere studiati i geni che vengono invece analizzati con le tecniche di biologia molecolare cioè analisi del DNA.

### **Le anomalie dei geni**

Anche i singoli geni possono andare incontro ad anomalie, definite mutazioni. Molte di queste mutazioni sono occasionali, inaspettate e determinano sintomi in una persona che, al momento della procreazione, trasmettendo la mutazione può avere un figlio con la stessa sintomatologia. Queste mutazioni vengono definite dominanti e possono essere trasmesse in più generazioni.

Altre mutazioni vengono ereditate dai nostri genitori in modo silente, non visibile. Tutti noi siamo portatori sani di alcune mutazioni genetiche e questo non deve spaventare, fa parte della normalità delle cose. I portatori sani di malattie



genetiche non devono temere per la loro salute in quanto essi possiedono, nel patrimonio genetico una copia normale del gene che è sufficiente per mantenere normale una determinata funzione. La preoccupazione è motivata quando si sospetta o si è certi che entrambi i componenti di una coppia siano portatori sani della stessa mutazione. In quel caso la probabilità di avere un figlio con una malattia genetica, anche grave, è elevata in quanto, attraverso le cellule germinali le due mutazioni possono essere trasmesse contemporaneamente al momento del concepimento e l'embrione non possiede una copia normale di quel gene. Le malattie che si trasmettono con questa modalità, cioè da due genitori portatori sani alla prole, vengono definite recessive, autosomiche. La maggior parte delle malattie ereditarie si trasmette secondo questo modello.

Un'ultima modalità di trasmissione, definita X-linked (legata al cromosoma X) è caratterizzata dalla trasmissione di una mutazione localizzata sul cromosoma X della madre, portatrice sana ad un figlio maschio, che risulta malato.

In diversi Paesi sono stati avviati programmi di screening, cioè di rilevazione a tappeto, di alcune anomalie genetiche che sono frequenti nella popolazione, con l'obiettivo di individuare i portatori sani e le coppie ad alto rischio genetico. Ad esempio in Italia, questo è stato realizzato per l'anemia mediterranea (o Talassemia) e in parte per la Fibrosi Cistica. In generale, per le indagini di mutazioni collegate a malattie genetiche si utilizza il DNA estratto dalle cellule del sangue, ottenute con un semplice prelievo dal braccio. Con un unico prelievo di sangue si possono eseguire diverse analisi. In alcuni casi è sufficiente eseguire un tampone buccale.

Il DNA estratto dalle cellule del sangue o della mucosa della bocca viene analizzato con metodi particolari, scelti dal laboratorio sulla base dell'esperienza e delle attuali tecnologie. Si tratta di metodi molto sicuri e riproducibili con un 99% di affidabilità. Un aspetto che complica le cose è però che l'analisi del DNA di certi geni può essere estremamente complessa e quindi non utilizzabile come test sulla popolazione. In questi casi l'analisi molecolare viene riservata alle famiglie a rischio, quelle in cui la malattia si sia già manifestata.

### **Perché è importante identificare i portatori sani di malattie ereditarie?**

L'incontro di due portatori sani della stessa mutazione genetica comporta un rischio elevato di avere un figlio malato (25%). Le due mutazioni che causano i sintomi della malattia giungono nel patrimonio genetico dell'embrione trasportate dalle cellule germinali, cioè la cellula uovo e lo spermatozoo ed impediscono l'espressione di una determinata funzione che può colpire un organo, un apparato

o l'intero organismo.

Le malattie ereditarie sono quasi sempre molto gravi e attualmente ancora poco curabili.

Se entrambi i soggetti di una coppia risultano non portatori di una determinata malattia, la loro probabilità di avere un figlio malato è praticamente nulla. Infine, se un partner è portatore e l'altro è non portatore la probabilità di malattia del figlio è molto bassa, anche se non assente. Per questo motivo è sempre utile verificare il livello di rischio della propria coppia, almeno per le malattie genetiche più frequenti.

### **Come ci si orienta per decidere se eseguire un determinato test genetico?**

Bisogna distinguere due diverse situazioni:

1) Presenza, nelle proprie famiglie, cioè tra i fratelli, le sorelle, gli zii o i cugini, di persone malate o portatrici sane di una malattia genetica già individuata.

In questi casi la regola vuole che la coppia venga indirizzata ad un centro di genetica prima della gravidanza per avere tutte le informazioni e la precisazione della probabilità di avere figli malati e per conoscere se esistono indagini da effettuare una volta avviata una gravidanza.

Queste coppie vengono definite a rischio aumentato a causa della loro storia familiare.

2) Assenza nella proprie famiglie di persone malate o portatrici sane di malattie genetiche. In questi casi i componenti della coppia vengono considerati soggetti della popolazione generale e la loro probabilità di essere portatori sani è derivata dai dati riferiti alla popolazione italiana.

I seguenti dati indicano, ad esempio, la probabilità, per una persona italiana, di essere portatrice sana di una delle seguenti malattie, non avendo alcun caso in famiglia:

Talassemia	1/25
Fibrosi cistica	1/27
Sordità legata alla Connessione 26	1/30
Atrofia Muscolare spinale	1/50
Ritardo mentale X-fragile	1/200

**SCHEDE DELLE DIVERSE MALATTIE ???**

**Dopo aver eseguito uno o più test genetici come cambia il rischio riproduttivo per le malattie ereditarie?**

L'assenza di mutazioni per una determinata malattia genetica riduce drasticamente la probabilità di avere un figlio con la malattia collegata all'indagine eseguita. Le malattie citate hanno la caratteristica di essere frequenti, gravi ed attualmente indagabili.

Bisogna però sottolineare che le malattie genetiche sono numerosissime, più di 6.500 e che l'esclusione di alcune di esse, anche se sono le più frequenti, non consente di azzerare la probabilità di difetti congeniti alla nascita.

### **Quando eseguire i test genetici?**

Il momento ideale per discutere le problematiche e quindi eseguire i test per malattie genetiche è in occasione della consulenza preconcezionale.

I test possono essere opportunamente eseguiti anche all'inizio della gravidanza nel corso della pianificazione dell'iter diagnostico prenatale.

Infine i test possono essere eseguiti contemporaneamente alla procedura di diagnosi prenatale (villocentesi). Questa ultima procedura è però poco raccomandabile perché non sempre consente di giungere ad un risultato conclusivo nei tempi ristretti della diagnosi prenatale.

### **Esistono posizioni ufficiali sull'uso dei test genetici?**

Nei precedenti paragrafi sono riportate le informazioni riguardanti le patologie genetiche più frequenti nella popolazione (fibrosi cistica, sindrome da X fragile, sordità genetica, atrofia muscolare spinale) e per le quali esistono test genetici validati e con alta affidabilità, che possono essere eseguiti sui futuri genitori.

Generalmente questi esami sono indicati e vengono eseguiti presso le strutture sanitarie convenzionate solo per persone a rischio più elevato rispetto alla popolazione generale, essenzialmente per una storia familiare positiva.

E' comunque importante sottolineare che tali patologie sono tra le più frequenti malattie genetiche e conseguentemente è elevato il numero dei portatori sani. Per questo motivo anche nella realtà italiana si sta diffondendo l'uso di offrire la possibilità, anche a coppie a basso rischio, di conoscere il loro eventuale stato di portatori sani.

Per le coppie a basso rischio la scelta di discutere con il proprio specialista di fiducia se eseguire o meno le indagini sul DNA rimane pertanto assolutamente soggettiva e volontaria.

