

Le Malattie Cromosomiche

Patrimonio genetico



Sequenza basi DNA



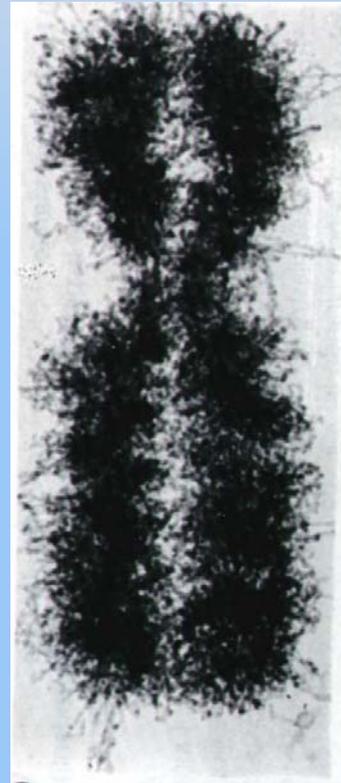
Cromosomi

Struttura cromosoma

(visibile solo quando la cromatina si spiralizza)

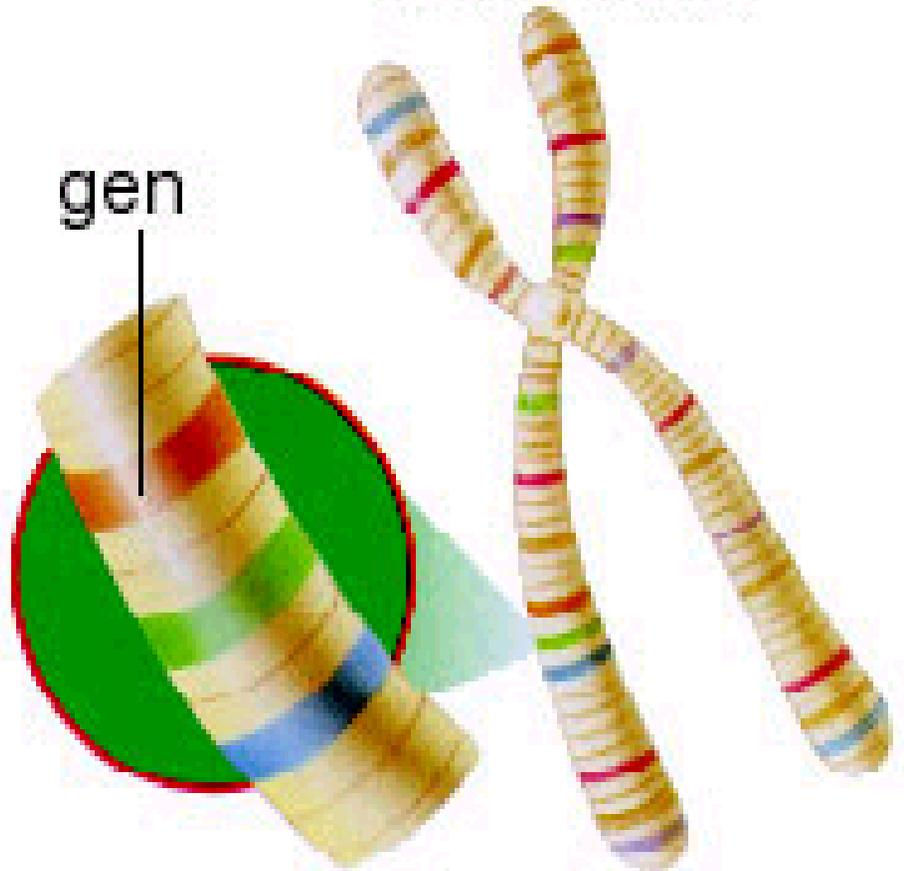
DNA

Proteine

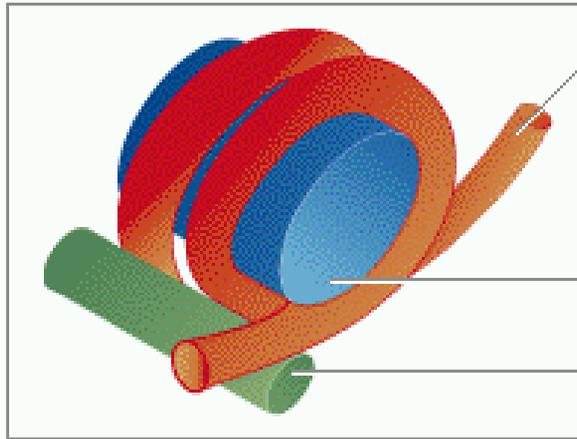


cromosoma

gen



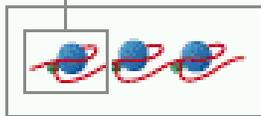
Avvolgimento del DNA su un nucleo di istoni e formazione di un nucleosoma



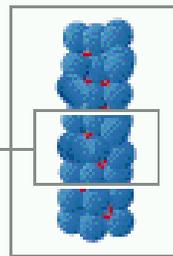
Super-elica di DNA (l'asse della doppia elica del DNA si avvolge a sua volta nello spazio in modo elicoidale)

Nucleo di 8 molecole di istoni

Molecola di istone che delimita il nucleosoma

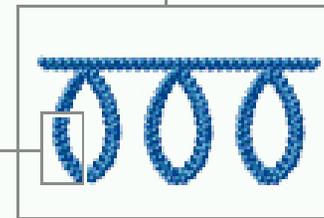
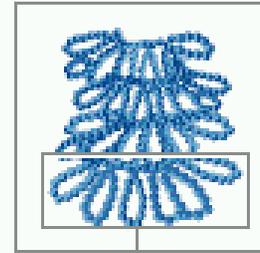


Formazione di un filamento di nucleosomi (diametro 10 nm), che costituisce i filamenti di cromatina visibili nel nucleo quando la cellula non è in fase di divisione (filamento cromatinico)



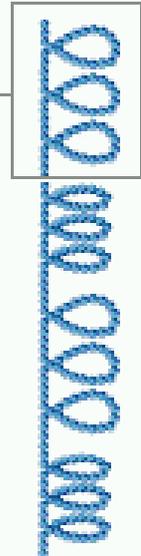
Avvolgimento del filamento e formazione di una fibra (diametro 30 nm)

Avvolgimento del filamento ad anse e formazione del cromosoma (diametro 1 µm)



Formazione di un filamento ad anse (diametro 0,5 µm)

Formazione di bande orizzontali più o meno scure, dovute alla maggiore o minore distanza tra le anse del filamento (bande G)



Encarta Enciclopedia, © Microsoft Corporation. Tutti i diritti riservati.

Organizzazione cromosoma

Classificazione cromosomi

(a seconda della posizione del centromero)

metacentrici



submetacentrici



telocentrici



acrocentrici



Patrimonio genetico dell'uomo



46 cromosomi
23 nei gameti

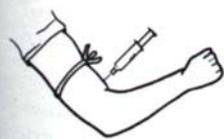


22 coppie di autosomi
1 coppia di cromosomi sessuali

Per visualizzarli



Costruzione del cariotipo



Siringa con
anticoagulante



Terreno nutritizio
con fitoemoagglutina

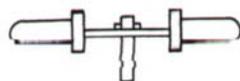


Incubare alla temperatura
corporea per 2-3 giorni
per far avvenire divisioni
cellulari



Aggiungere
colchicina

1 ora e 30'

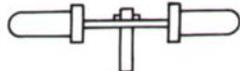


Centrifugare per
raccolgere le cellule



Aggiungere una
soluzione a bassa
concentrazione salina
(soluzione ipotonica)

6 minuti



Centrifugare
per raccogliere
le cellule



Aggiungere
una miscela di
acido acetico
e alcol metilico



Prelevare una
goccia della
sospensione
cellulare



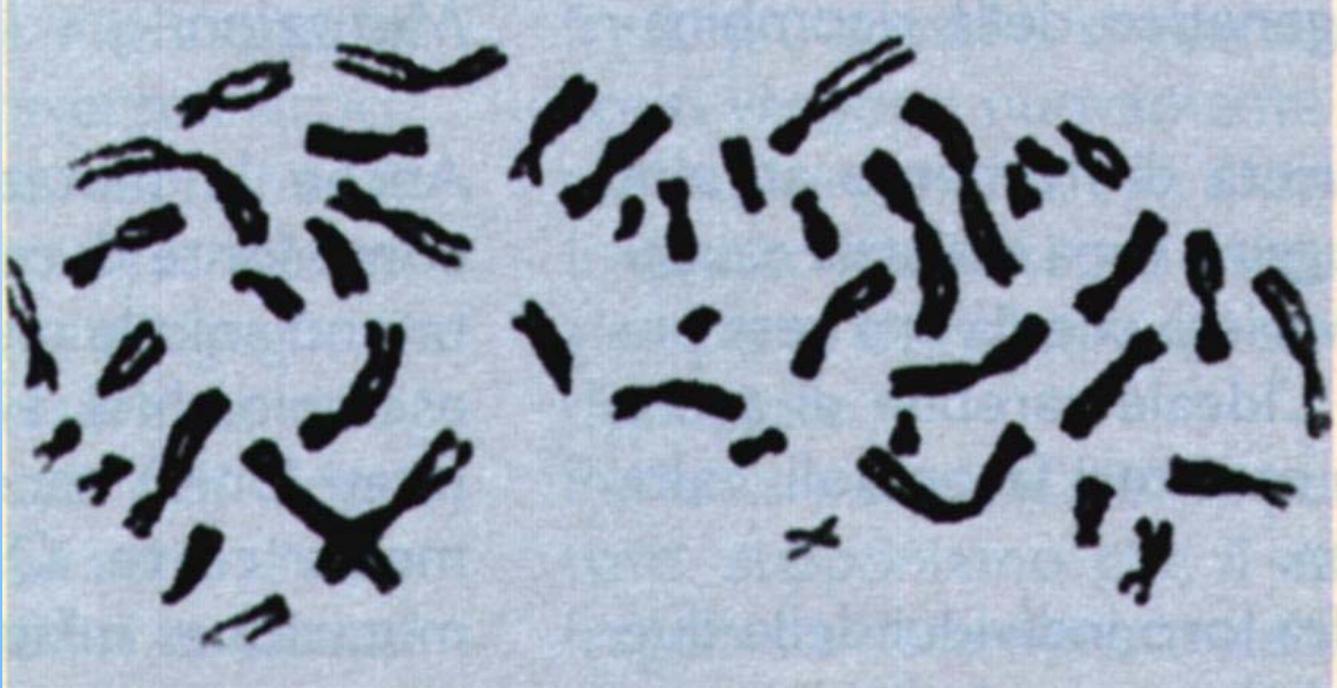
Spargere sul
vetrino e
far asciugare



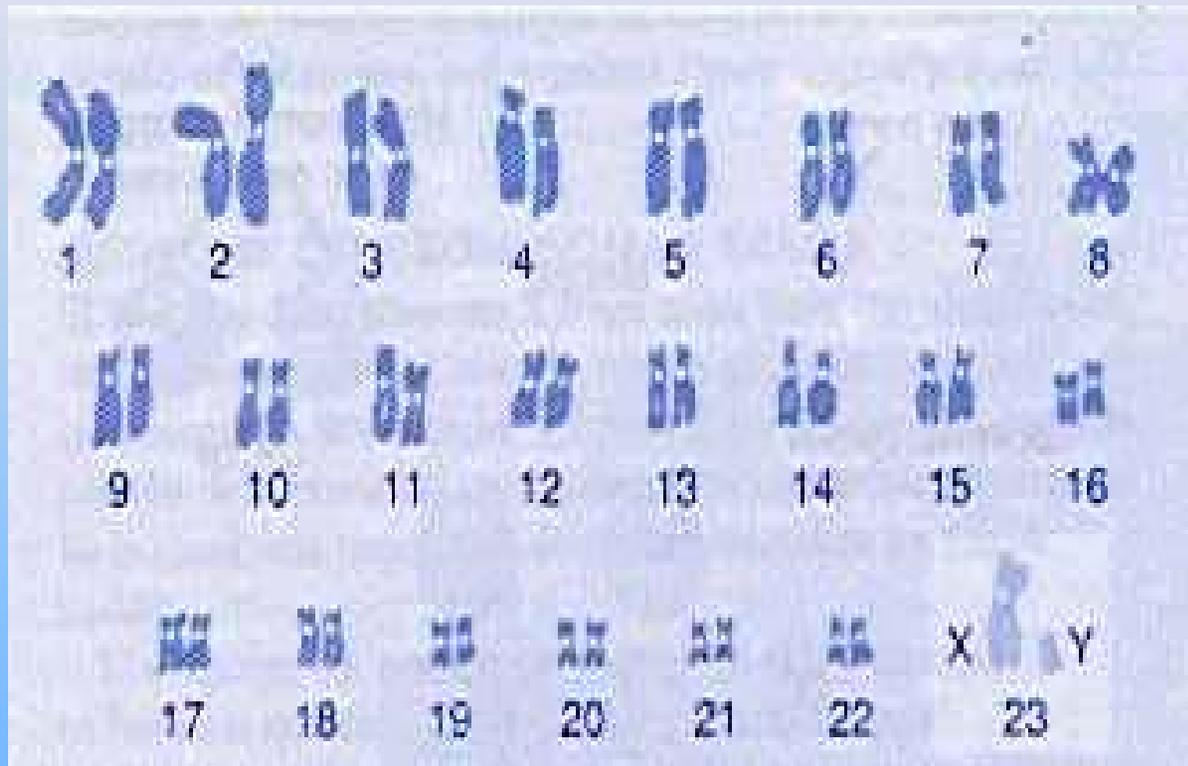
Aggiungere il
colorante



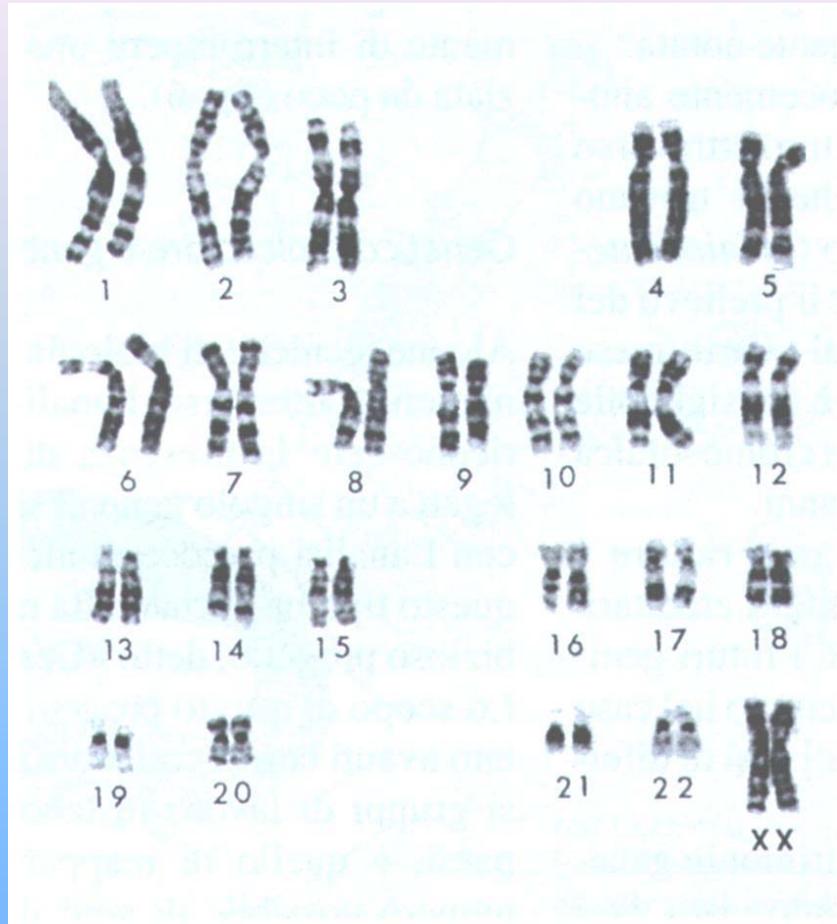
Osservare i
cromosomi al
microscopio



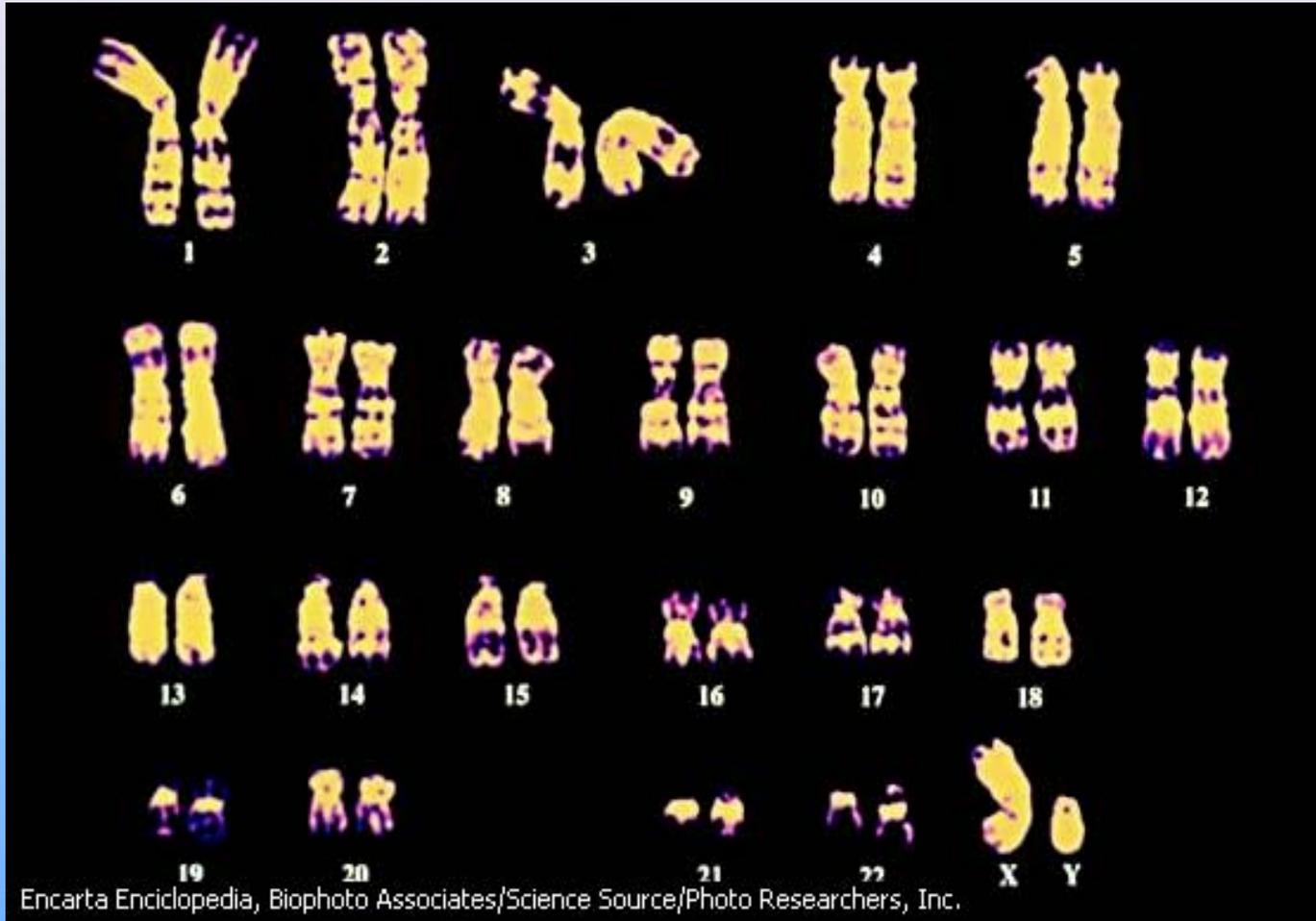
Cromosomi sparsi



Cariotipo



Cariotipo



Cariotipo



**Durante la divisione cellulare (mitosi)
o la formazione dei gameti (meiosi)
possono verificarsi errori nella
ripartizione dei cromosomi**

mitosi → **Effetto su poche cellule**

meiosi → **Effetto sullo zigote e quindi
su tutto l'individuo**

Anomalie cromosomiche

**Mancanza di un
autosoma**

**Lo zigote non
sopravvive**

**Mancanza di un
cromosoma sessuale
(presente 1 solo X)**

**X0
Sindrome di Turner**

Anomalie cromosomiche

**Presenza di un
autosoma in più**

**L'embrione non
sopravvive se
l'autosoma è grande**

**Presenza di un
cromosoma sessuale
in più**

**L'embrione
sopravvive per la
parziale
disattivazione del
cromosoma**

Se l'embrione sopravvive



Sindrome

Sindrome di Patau

cromosoma 13 soprannumerario

1 su 7000 nati vivi

Grave ritardo di sviluppo e mentale

Microcefalia

Labbro leporino e/o palatoschisi

Polidattilia

Anomalie cardiache e genitali

Sindrome di Down

cromosoma 21 soprannumerario

1 su 600 nati vivi

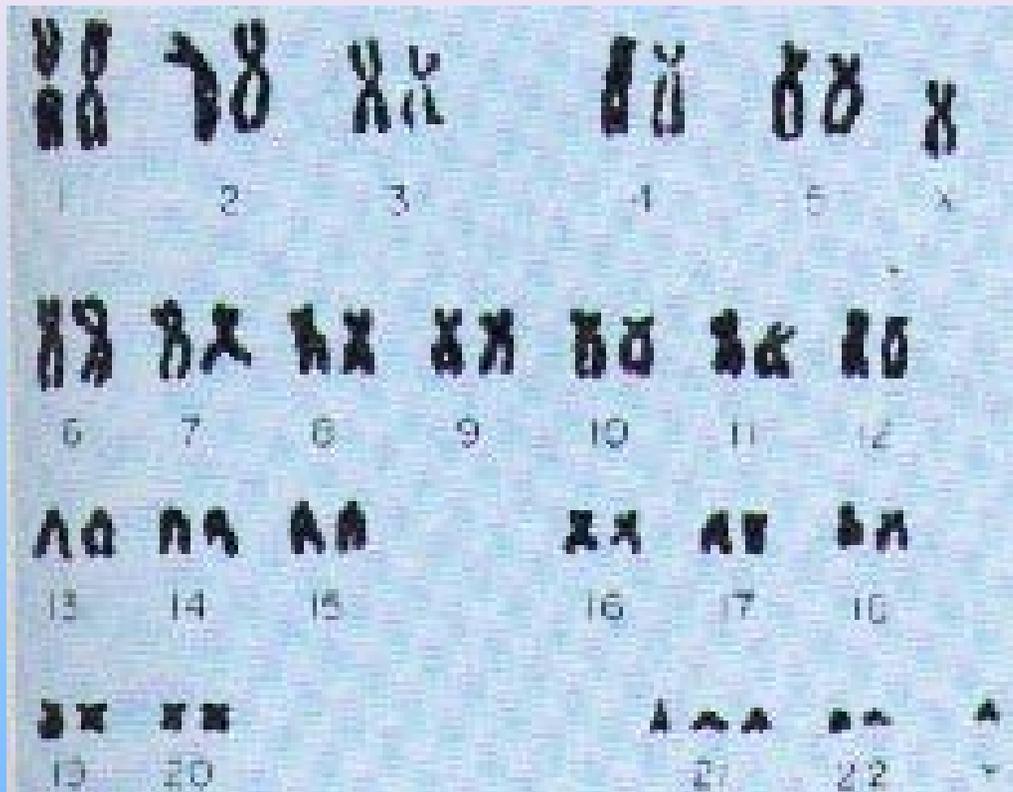
Grave ritardo mentale

Mani corte e tozze

**Orecchie malformate con impianto
basso**

Malformazioni scheletriche

Anomalie cardiache



Trisomia 21

Sindrome di Turner

X0

1 su 2500 nati vivi

Infantilismo sessuale

Amenorrea e sterilità

Bassa statura

Malformazioni somatiche

Sindrome di Klinefelter

XXY

1 su 900 nati vivi

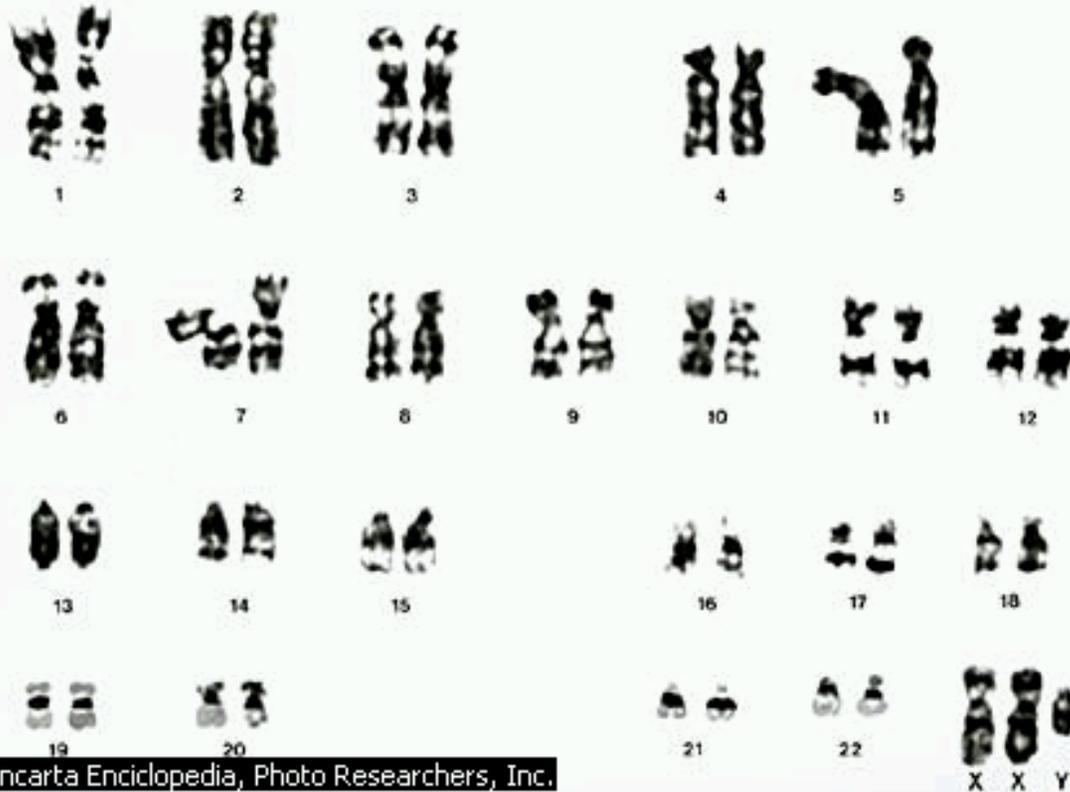
Alta statura

testicoli ipotrofici e sterilità

Sviluppo del seno di tipo femminile

Scarsa pilosità

KLINEFELTER'S SYNDROME



Síndrome Klinefelter

Anomalie di struttura

conseguenze di rotture del filamento cromosomico

Delezione

Perdita di un pezzo di cromosoma

Duplicazione

Presenza di un segmento cromosomico addizionale

Inversione

Rotazione di 180° di un segmento di cromosoma

Traslocazione

Spostamento di un segmento da un cromosoma all'altro

Anomalie di struttura

conseguenze di rotture del filamento cromosomico

Presenti in circa il 2% della popolazione

**Effetti sulla produzione dei gameti per
errati appaiamenti nella meiosi**

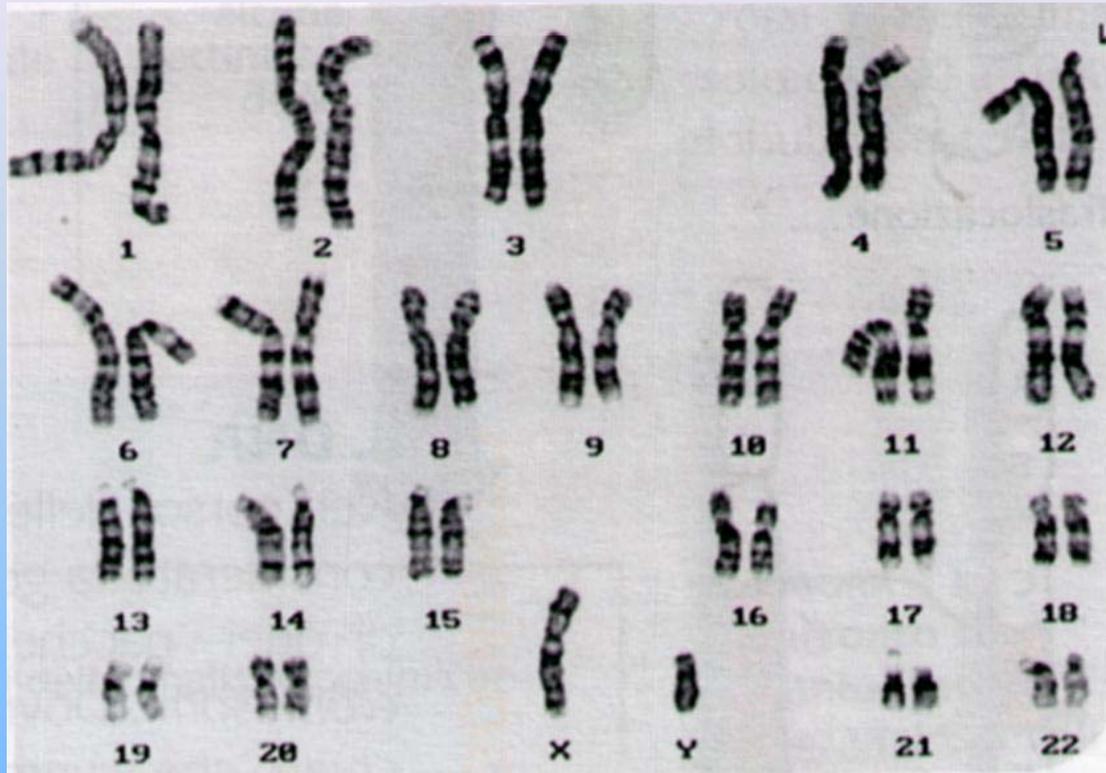
Delezioni

Se il pezzo di cromosoma perso è grande lo zigote non sopravvive

La delezione di un piccolo pezzo del cromosoma 5



Sindrome del cri du chat
ritardo mentale, laringe malformata



Sindrome cri du chat

Traslocazioni

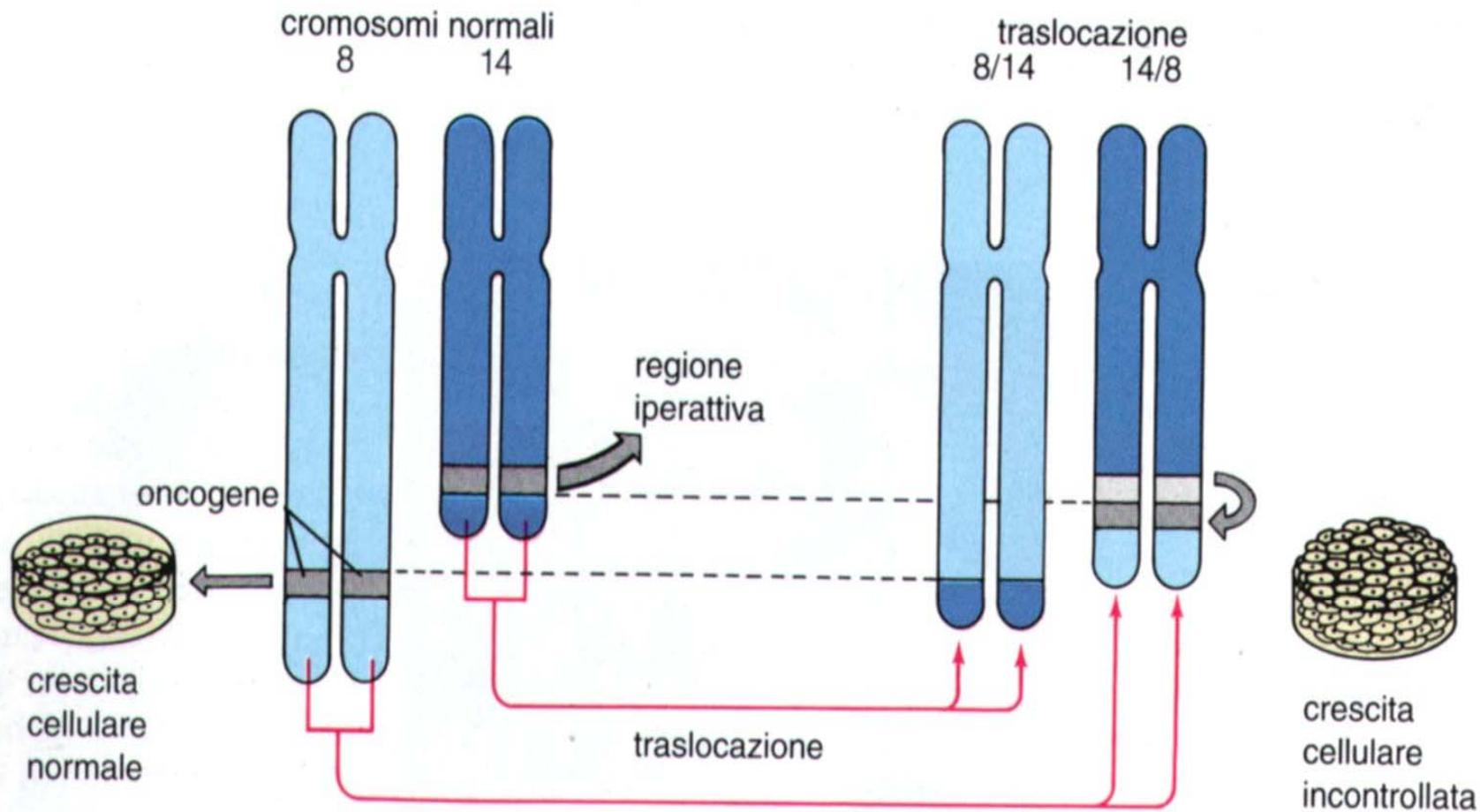
Le traslocazioni possono attivare geni oncogeni



Traslocazione 8 - 14



Linfoma di Burkitt



Traslocazione 8 - 14

Traslocazioni

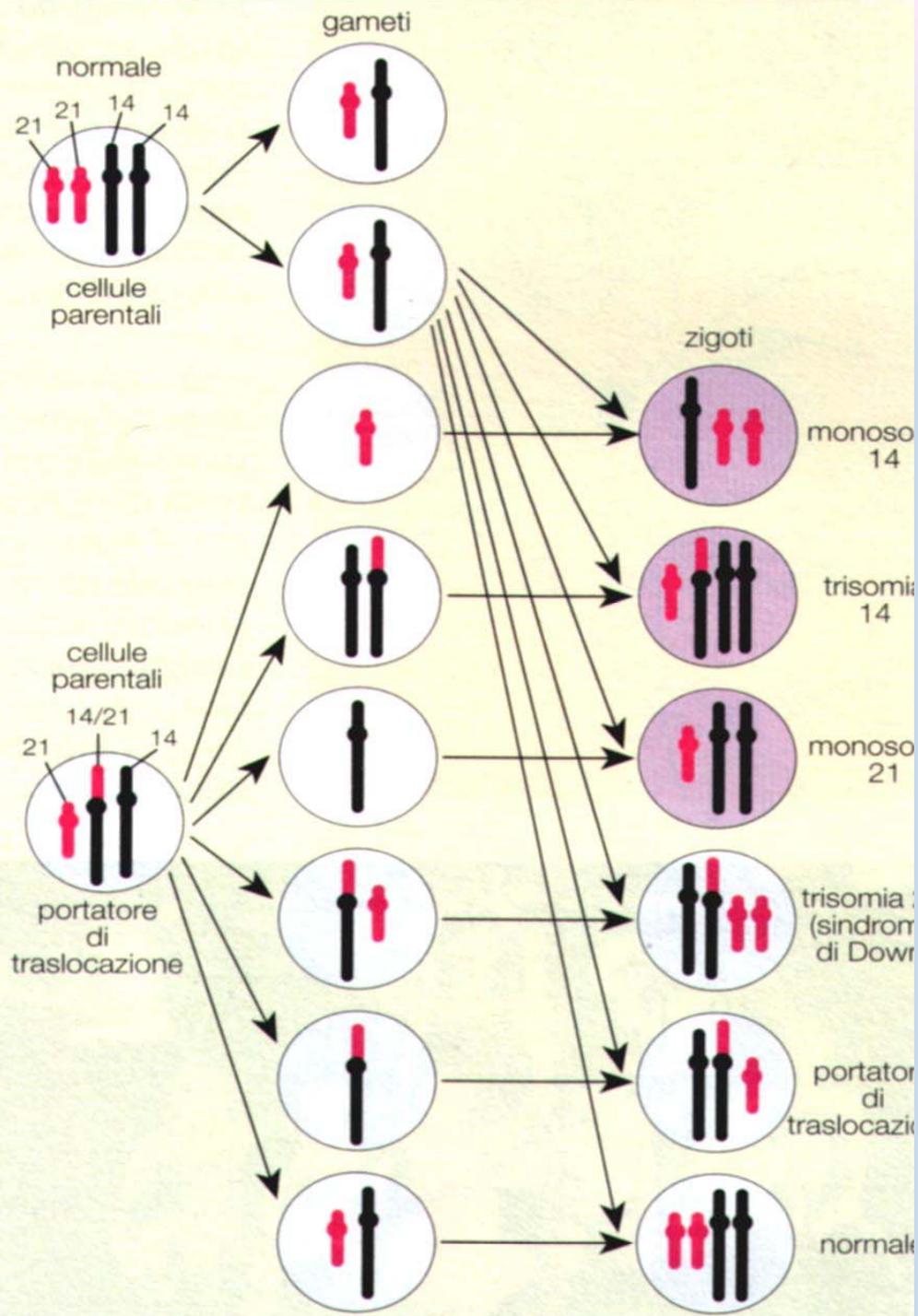
**Le traslocazioni possono determinare
nella prole trisomia**



Traslocazione 14 - 21



Sindrome di Down “ereditaria”

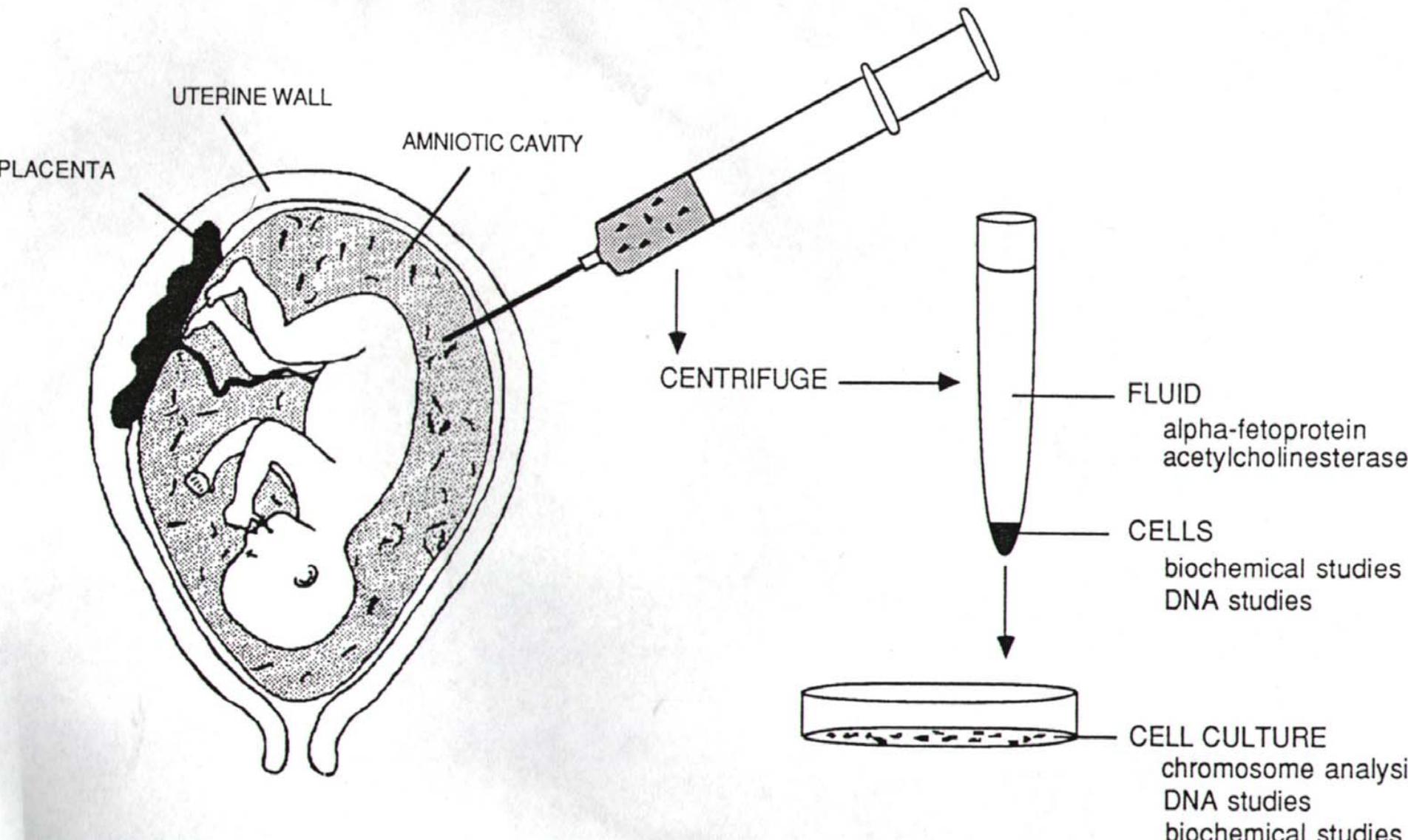


Analisi prenatale

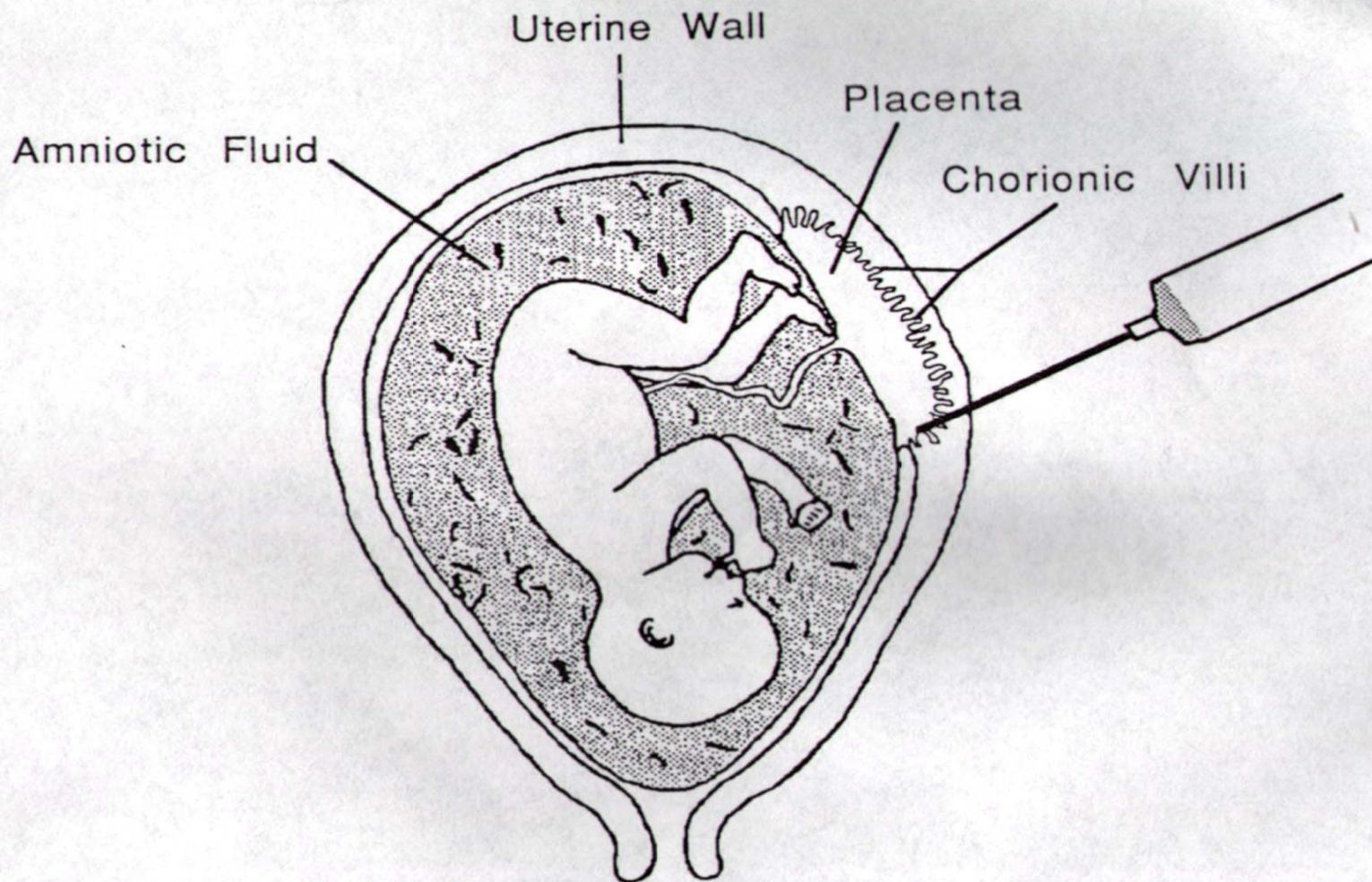


E' possibile ricavare il cariotipo degli embrioni

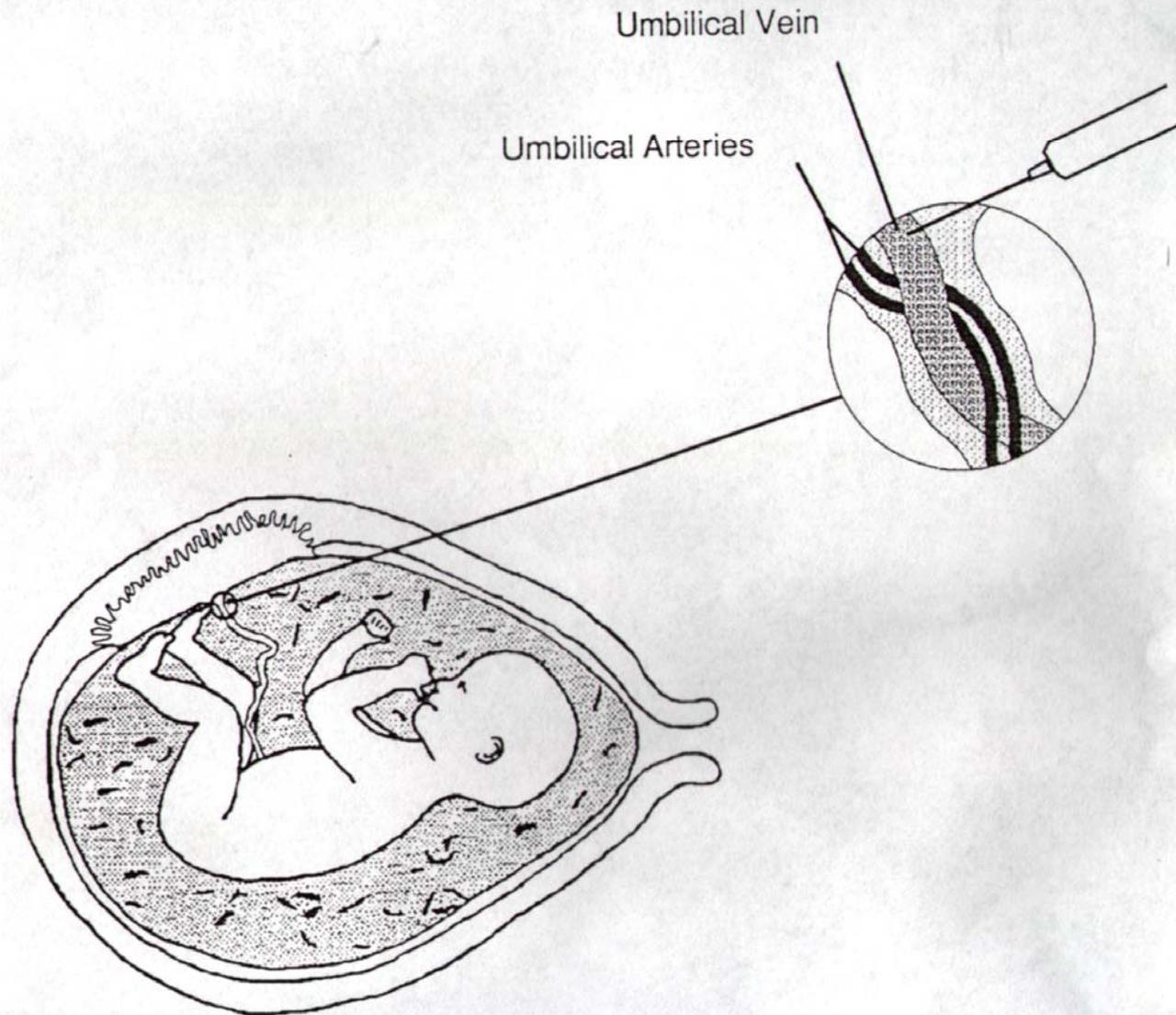
PRENATAL DIAGNOSIS BY AMNIOCENTESIS



TRANSABDOMINAL CHORIONIC VILLI SAMPLING



PERCUTANEOUS UMBILICAL BLOOD SAMPLING (PUBS)



Le Malattie Mendeliane

**Sono causate dall'alterazione di
singoli geni**

Malattia Autosomica Dominante

Normalmente in eterozigosi perché l'omozigote per lo più è non vitale

Malattia Autosomica Recessiva

Si manifesta più facilmente nei matrimoni tra consanguinei

Malattia Legata al Cromosoma X

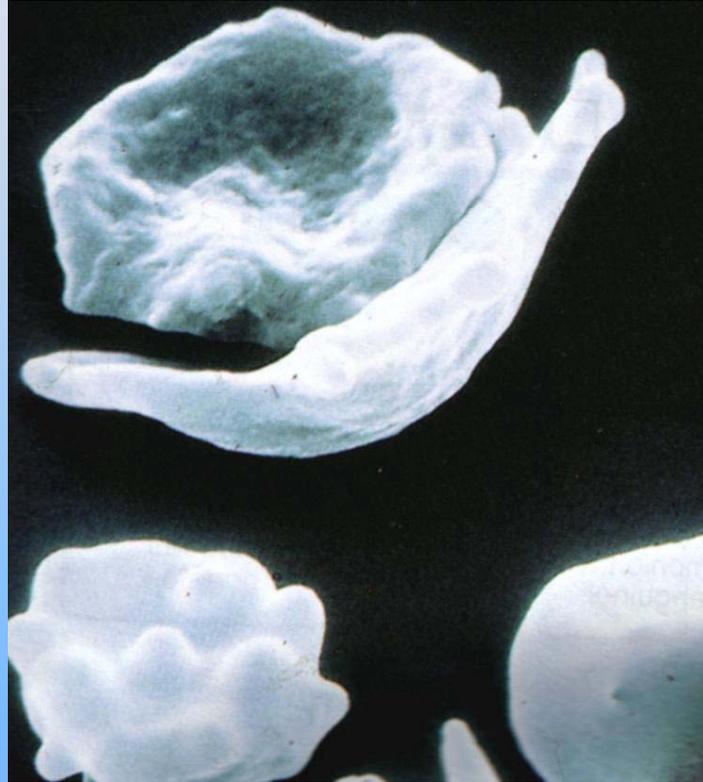
Gli effetti sono diversi nei due sessi

TABELLA I - Lista parziale delle principali malattie ereditarie autosomiche dominanti

SISTEMA	MALATTIA	FREQUENZA/1000 NATI (POPOLAZIONE INGLESE)
nervoso	<i>corea di Huntington</i>	0.5
	<i>neurofibromatosi</i>	0.4
	<i>distrofia miotonica</i>	0.2
	<i>sclerosi tuberosa</i>	0.01
scheletrico	<i>acondroplasia</i>	0.02
	<i>nanismo tanatoforo</i>	0.08
	<i>osteogenesi imperfecta</i>	0.1
	<i>sindrome di Marfan</i>	0.04
metabolico	<i>deficit alfa 1-AT</i>	0.3-0.8
	<i>porfiria acuta interm.</i>	0.01
enterico	<i>poliposi multipla colon</i>	0.1
renale	<i>policistosi renale dell'adulto</i>	0.8
ematico	<i>ipercolesterolemia</i>	2.0
	<i>sferocitosi</i>	0.2
visivo	<i>retinoblastoma</i>	0.03
uditivo	<i>otosclerosi</i>	1.0

TABELLA II - Una lista parziale delle principali malattie autosomiche recessive

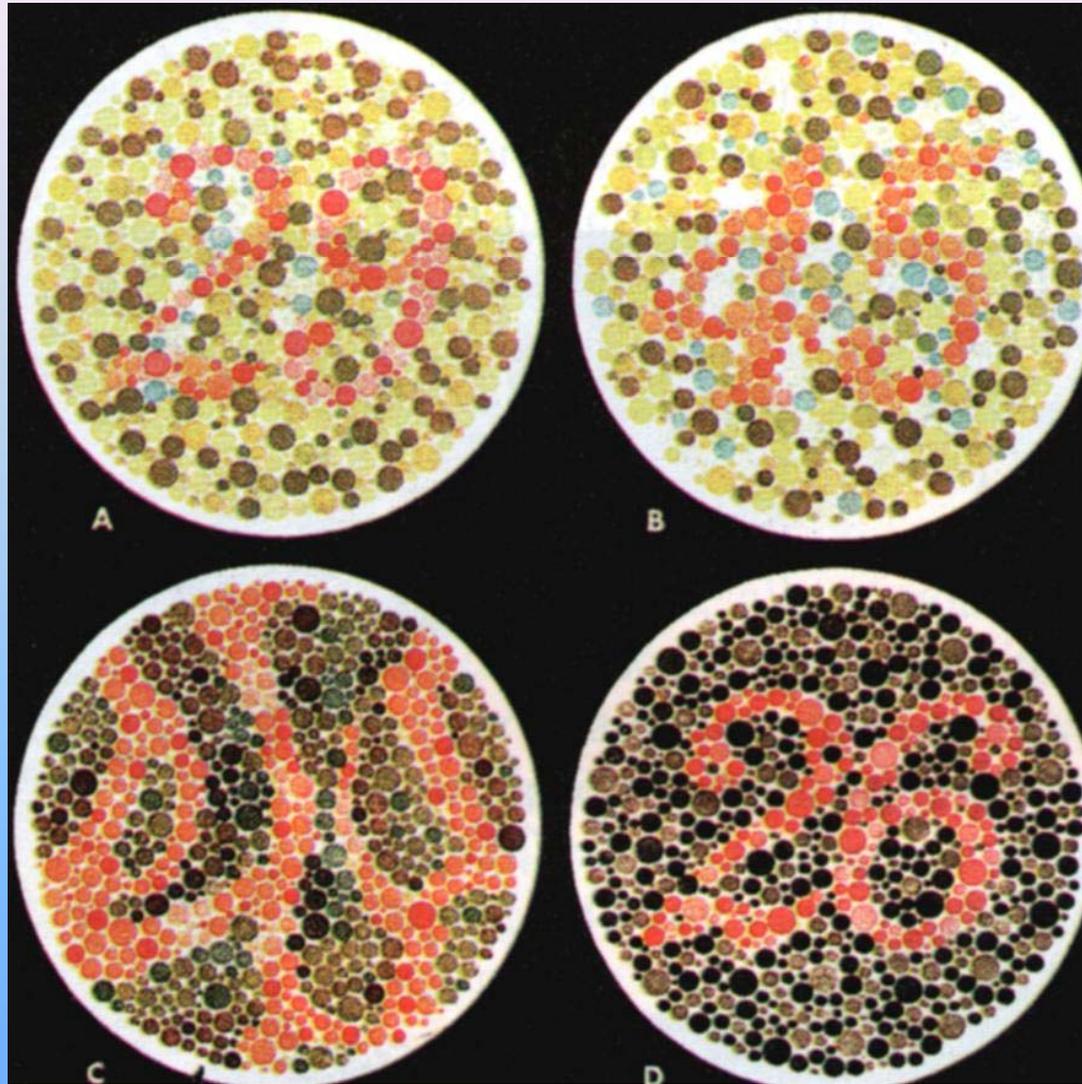
SISTEMA	MALATTIA	FREQUENZA/1000 NATI (POPOLAZIONE INGLESE)
metabolico	<i>fibrosi cistica</i>	0.5
	<i>fenilchetonuria</i>	0.1
	<i>mucopolisaccaridosi (numerosi sottotipi)</i>	0.03
	<i>galattosemia</i>	0.02
	<i>cistinuria</i>	0.06
	<i>leucodistrofia metacromatica</i>	0.02
	<i>omocistinuria</i>	0.01
	<i>malattia di Tay-Sachs</i>	0.004
	nervoso	<i>amiotrofie spinali</i>
<i>ritardo mentale aspecifico</i>		0.5
ematopoietico		<i>beta-talassemia</i>
	<i>an. cellule falciformi</i>	0.1
endocrino	<i>sindrome adreno-genitale</i>	0.1
uditivo	<i>sordità congenita</i>	0.2
visivo	<i>cecità congenita</i>	0.1



Anemia falciforme

TABELLA III - Frequenza di tre malattie genetiche legate al cromosoma X

SISTEMA	MALATTIA	FREQUENZA/1000 NATI (POPOLAZIONE INGLESE)
muscolare	<i>distrofia di Duchenne</i>	0.2
ematico	<i>emofilia tipo A e B</i>	0.1
nervoso	<i>ritardo mentale X fragile</i>	0.1



Daltonismo