

Indice

Parte I - Le basi della genetica umana

Capitolo 1

Struttura e funzione dei geni e del genoma umano3 *Christina Brahe, Pietro Chiurazzi*

Acidi nucleici e informazione genetica.....3	
Struttura degli acidi nucleici.....3	
Replicazione del DNA4	
Trascrizione e maturazione degli RNA6	
Sintesi delle proteine e codice genetico.....9	
Struttura ed espressione dei geni9	
Il promotore9	
Regolazione della trascrizione10	
Struttura esoni-introni12	
Trascritti alternativi e isoforme proteiche.....12	
Trascritti non codificanti e antisenso.....13	
RNA interference (RNAi)13	
Anatomia del genoma umano.....14	
DNA a sequenza unica.....15	
DNA ripetitivo intersperso.....16	
DNA ripetitivo in tandem18	
Variabilità del genoma19	
Conclusioni.....19	

Capitolo 2

Variazioni del genoma umano21 *Christina Brahe, Francesco Danilo Tiziano*

Introduzione21	
Classificazione delle mutazioni21	
Mutazioni puntiformi.....21	
Riarrangiamenti genici strutturali25	
Mutazioni dinamiche28	
Come si verificano le mutazioni e qual è il loro significato biologico.....28	
Effetto delle mutazioni sul fenotipo.....29	
Conclusioni.....30	

Capitolo 3

L'analisi molecolare degli acidi nucleici.....31 *Roberta Sestini, Laura Papi*

Introduzione31	
Estrazione degli acidi nucleici31	
Enzimi di restrizione31	
Elettroforesi degli acidi nucleici.....32	
Ibridazione degli acidi nucleici.....33	
Blotting.....33	
PCR34	
Principio della metodica.....34	
PCR quantitativa.....34	
Metodi per la ricerca di mutazioni del DNA: analisi di mutazioni note.....35	
Analisi di restrizione.....36	
Metodica ASO (allele-specific oligonucleotide)36	
Amplification refractory mutation system (ARMS)38	
Oligonucleotide ligation assay (OLA)38	
Metodi per la ricerca di mutazioni nel DNA: analisi di mutazioni sconosciute.....40	
Denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE)41	
Single strand conformation polymorphism (SSCP).....42	
Denaturing high performance liquid chromatography (dHPLC).....43	
Il sequenziamento del DNA.....43	
Tecniche di analisi dei riarrangiamenti genomici43	
Analisi di frammenti.....46	
Conclusioni.....46	

Capitolo 4

Cromosomi umani51 *Marcella Zollino*

Introduzione51	
Grandezza e morfologia dei cromosomi umani51	
Cellule utilizzate per l'analisi del cariotipo52	
Bandeggio cromosomico53	
Citogenetica molecolare56	

Ibridazione <i>in situ</i> fluorescente	56
Array-CGH	56
Polimorfismi cromosomici	59
Mitosi	59
Meiosi	60
Polimorfismi del cariotipo umano	60
Conclusioni	65

Capitolo 5

Ereditarietà mendeliana	67
<i>Giovanni Neri</i>	

Introduzione	67
Ereditarietà mendeliana classica	67
Ereditarietà autosomica dominante	71
Ereditarietà autosomica recessiva	75
Ereditarietà X-linked	77
Conclusioni	79

Capitolo 6

Meccanismi atipici di ereditarietà	81
<i>Fiorella Gurrieri</i>	

Introduzione	81
Meccanismi molecolari coinvolti nelle irregolarità di segregazione delle condizioni mendeliane	81
Presentazione sporadica di condizioni monogeniche dominanti dovute a mutazioni con effetti fenotipici gravi o letali	81
Ereditarietà digenica	81
Influenza isoallelica sui fenotipi dominanti con penetranza ridotta o con espressività variabile	82
Effetti fenotipici inattesi di alleli a bassa penetranza con particolare riferimento ad alcuni geni oncosoppressori	84
Ereditarietà paradossa	84
Distorsione della segregazione	84
Anticipazione genetica	84
Meccanismi molecolari coinvolti nella segregazione non mendeliana di alcune malattie genetiche	85
Ereditarietà mitocondriale	85
Imprinting genomico	87
Conclusioni	90

Capitolo 7

L'ordine dei geni sui cromosomi	91
<i>Maurizio Genuardi, Laura Papi</i>	

Gameti parentali e ricombinanti	91
Mappaggio genico	91
Marcatori genetici	92
Analisi di linkage a due punti	92
Costruzione di mappe genetiche di riferimento	97
Mappaggio di geni: malattia mediante analisi di linkage	98
Conclusioni	101

Capitolo 8

Distribuzione dei geni nelle popolazioni	
<i>Maurizio Genuardi</i>	

Introduzione	105
Legge di hardy-weinberg	105
Calcolo delle frequenze geniche	108
Metodo della conta diretta degli alleli	108
Metodo indiretto basato sulla legge di hardy-weinberg	108
Fattori che alterano le frequenze geniche	108
Mutazione	109
Selezione	112
Deriva genetica, effetto del fondatore e flusso genico	114
Linkage disequilibrium	116
Conclusioni	117

Capitolo 9

Caratteri multifattoriali	123
<i>Berardino Porfirio, Francesca Gensini</i>	

Introduzione	123
Caratteri quantitativi o continui	123
Definizione	123
Controllo genetico dei caratteri quantitativi	123
Il modello dell'allelia multipla	123
Il modello poligenico	124
Influenza dell'ambiente	125
Relazione tra coefficiente di correlazione (r) e percentuale di geni in comune	127
Ereditabilità	128
I valori fenotipici dei caratteri quantitativi possono essere raggruppati in classi discrete	128
La statura	129
Il quoziente intellettivo	130
Caratteri semiquantitativi	130
Il modello di falconer spiega l'aggregazione familiare delle malattie non mendeliane	130
Rischio di ricorrenza	133
Strategie per l'identificazione dei geni	134
Gli alleli implicati nelle malattie multifattoriali sono frequenti nella popolazione	134
Dissezione genetica di un carattere complesso: la celiachia	142
Conclusioni	145

Capitolo 10

Effetti delle mutazioni somatiche	149
<i>Maurizio Genuardi, Marcella Zollino</i>	

Introduzione	149
Tipi di alterazioni genetiche nei tumori	150
Aberrazioni cromosomiche	150
Mutazioni puntiformi	150
Alterazioni epigenetiche	150
Protoncogeni e oncogeni	150
Effetti delle traslocazioni bilanciate nei tumori	150

Altri meccanismi di attivazione dei protooncogeni.....	154
Geni oncosoppressori.....	154
Il modello del retinoblastoma.....	154
Funzioni dei protooncogeni e dei geni oncosoppressori	157
Geni "mutatori"	159
Meccanismo d'azione dei geni mutatori.....	162
Conclusioni.....	162

Capitolo 11

La biologia dei sistemi	165
<i>Elisabetta Tabolacci, Pietro Chiurazzi</i>	

Definizione	165
Cenni storici	165
Reti e interazioni molecolari	166
Studio di reti e analisi di pathway	166
Tecnologie high-throughput e campi di applicazione.....	171
Genomica.....	173
Trascrittomica	176
Proteomica	177
Metabolomica	178
Conclusioni.....	180

Capitolo 12

Applicazioni dell'ingegneria genetica in medicina	183
<i>Francesco Danilo Tiziano, Eugenio Sangiorgi</i>	

Introduzione	183
Proteine ricombinanti.....	184
Modelli animali	185
Topi transgenici e topi knock-out.....	185
Mutagenesi condizionale	187
Terapia genica.....	188
Terapia genica su cellule somatiche: inserimento di un gene nelle cellule bersaglio	190
Terapia genica su cellule somatiche: modificazione dell'espressione di un gene	193
L'esempio della XSCID.....	194
Cellule staminali.....	194
Cellule staminali indotte (IPS).....	196
Clonazione animale	197
L'imatinib, la leucemia mieloide cronica e la medicina traslazionale	198
Conclusioni.....	199

Parte II - La genetica nella pratica clinica**Capitolo 13**

Sindromi cromosomiche e disordini genomici	203
<i>Marcia Zollino</i>	

Introduzione	203
Anomalie cromosomiche.....	203

Anomalie di numero.....	203
Anomalie di struttura.....	208
Disordini genomici	215
Dupliconi.....	216
Sindromi da microdelezione e sindromi da microduplicazione.....	216
Riarrangiamenti subtelomerici.....	225
Riarrangiamenti subtelomerici e ritardo mentale	227
A-CGH e riarrangiamenti cromosomici criptici.....	228
Anomalie dei cromosomi sessuali	228
Sindrome di klinefelter.....	228
Femmine triplo X.....	228
Sindrome di turner	229
Maschi 47,XY.....	229
Delezione Xq.....	229
Conclusioni.....	229

Capitolo 14

Malattie da difetti dell'imprinting genomico	231
<i>Fiorella Gurrieri</i>	

Introduzione	231
Sindrome di angelman e sindrome di prader-willi	232
Sindrome di angelman.....	232
Sindrome di prader-willi.....	233
Diagnosi di laboratorio	234
Sindrome di beckwith-wiedemann	235
Diagnosi di laboratorio	237
Sindrome di silver-russell	237
Diabete mellito neonatale transitorio.....	238
Disomia uniparentale del cromosoma 14	238
Osteodistrofia ereditaria di albright, pseudoipoparatiroidismo e pseudo-pseudoipoparatiroidismo, ossificazione eterotopica progressiva e sindrome di McCune-Albright.....	238
Imprinting genomico e procreazione medicalmente assistita	240
Conclusioni.....	240

Capitolo 15

Malattie da mutazioni dinamiche	241
<i>Giovanni Neri, Pietro Chiurazzi</i>	

Introduzione	241
Microsatelliti e meccanismi di espansione	241
Classificazione delle patologie da mutazioni dinamiche	242
Sindrome del cromosoma X fragile.....	243
Cenni storici ed epidemiologia.....	243
Fenotipo clinico	246
Gene e mutazione.....	248
Sindromi da premutazione di <i>FMR1</i>	250
Menopausa precoce	250
Sindrome da tremori e atassia.....	250
Distrofia miotonica.....	250
Cenni storici ed epidemiologia.....	250
Fenotipo clinico	251
Geni e mutazioni	251

Malattia di huntington.....	252	Crisi febbrili.....	280
Cenni storici ed epidemiologia.....	252	Epilessie idiopatiche causate da geni che non codificano canali ionici.....	280
Fenotipo clinico.....	253	Epilessie generalizzate idiopatiche con modello di ereditarietà complesso.....	282
Gene e mutazioni.....	253	Modello di ereditarietà.....	282
Malattia di kennedy (atrofia muscolare spino-bulbare).....	254	Basi molecolari.....	282
Cenni storici ed epidemiologia.....	254	Consulenza genetica.....	283
Fenotipo clinico.....	254	Epilessie sintomatiche/criptogenetiche.....	283
Gene e mutazioni.....	255	Epilessie secondarie ad anomalie dello sviluppo della corteccia cerebrale.....	283
Atassia di friedreich.....	256	Lissencefalie.....	285
Cenni storici ed epidemiologia.....	256	Eterotopia periventricolare.....	286
Fenotipo clinico.....	256	Polimicrogiria.....	287
Gene e mutazioni.....	256	Conclusioni.....	288
Atassie spino-cerebellari autosomiche dominanti.....	257	Capitolo 18	
Cenni storici ed epidemiologia.....	257	Difetti genetici dello sviluppo embrionale	289
Fenotipo clinico.....	257	<i>Fiorella Gurrieri, Eugenio Sangiorgi</i>	
Geni e mutazioni.....	258	Introduzione.....	289
Conclusioni.....	258	Geni homeobox.....	289
Capitolo 16		Mutazioni.....	290
Malattie neuromuscolari su base genetica	261	Difetti di sviluppo associati ai geni <i>pax</i>	292
<i>Christina Brahe</i>		Ruolo dei geni <i>pax</i>	293
Introduzione.....	261	La famiglia dei geni <i>hedgehog</i>	294
Atrofie muscolari spinali.....	261	Ruolo del gene <i>shh</i>	294
Aspetti clinici.....	261	Difetti di sviluppo degli arti.....	296
Aspetti molecolari dell'atrofia muscolare spinale.....	261	Studi sull'uomo.....	297
Correlazione genotipo-fenotipo.....	264	Geni dello sviluppo della corteccia cerebrale.....	298
Prospettive terapeutiche.....	264	Conclusioni.....	299
Sclerosi laterale amiotrofica.....	264	Capitolo 19	
Aspetti clinici.....	264	Sindromi da difetti dei recettori per i fattori di crescita fibroblastici	301
Aspetti genetici.....	265	<i>Sabrina Giglio</i>	
Distrofia muscolare di duchenne e becker.....	266	Introduzione.....	301
Aspetti clinici.....	266	Displasie scheletriche associate a mutazioni del gene <i>FGFR3</i>	302
Gene della distrofina e sue mutazioni.....	266	Acondroplasia.....	302
Complesso proteico associato alla distrofina.....	267	Ipocondroplasia.....	302
Prospettive terapeutiche.....	267	Displasia tanatofora.....	302
Distrofie muscolari dei cingoli.....	268	Acondroplasia grave con ritardo di sviluppo e <i>acanthosis nigricans</i>	302
Distrofie muscolari congenite.....	269	Craniostenosi associate a difetti dei geni <i>FGFR</i>	304
Neuropatie periferiche ereditarie.....	270	Sindrome di pfeiffer.....	304
CMT tipo 1.....	271	Sindrome di Apert.....	306
CMT tipo 2.....	271	Sindrome di Crouzon.....	306
CMT X-linked.....	271	Sindrome di Beare-Stevenson.....	306
Malattia di Déjerine-Sottas.....	272	Sindrome di Jackson-Weiss.....	307
Conclusioni.....	272	Sindrome di Muenke.....	307
Capitolo 17		Craniostenosi isolate.....	307
Epilessie su base genetica	273	Patologia molecolare.....	308
<i>Renzo Guerrini, Elena Parrini</i>		Mutazioni di <i>FGFR3</i>	308
Introduzione.....	273	Mutazioni di altri geni <i>FGFR</i>	309
Patogenesi e diagnosi delle epilessie.....	274	Patogenesi.....	309
Epilessie idiopatiche con base genetica nota.....	275	Conclusioni.....	310
Epilessia generalizzata con crisi febbrili "plus" (GEFS+).....	276		
Epilessia mioclonica severa dell'infanzia (sindrome di Dravet).....	278		
Epilessie Parziali.....	278		

Capitolo 20**Sindromi neuro-cardio-facio-cutanee** 311
Giovanni Neri

Introduzione	311
La rete (<i>pathway</i>) ras/mapk	311
Sindrome di Noonan	312
Sindrome LEOPARD	314
Sindrome CFC	314
Sindrome di Costello	316
Conclusioni	318

Capitolo 21**Malattie ereditarie del tessuto connettivo** 321
Guglielmina Pepe

Il tessuto connettivo	321
Composizione	321
Geni e proteine della matrice extracellulare	321
Patologie del collagene	321
Geni e proteine	321
Osteogenesi imperfetta	324
Sindrome di Stickler	326
Sindromi di Ehlers-Danlos	328
Miopatia di Bethlem e distrofia muscolare congenita di Ullrich	330
Patologie legate a difetti del pathway di TGF- β	332
Fibrillina e pathway TGF- β	332
Sindrome di Marfan	332
Conclusioni	335

Capitolo 22**Cardiomiopatie primarie ereditarie** 337
Luigi Boccutto, Giovanni Neri

Introduzione e classificazione	337
Cardiomiopatia ipertrofica	337
Definizione ed epidemiologia	337
Patologia molecolare	338
Non-compattazione ventricolare sinistra	343
Definizione ed epidemiologia	343
Patologia molecolare	344
Cardiomiopatia dilatativa	344
Definizione ed epidemiologia	344
Patologia molecolare	345
Consulenza genetica	347
Cardiopatie aritmogene	347
Definizione ed epidemiologia	347
Patologia molecolare	349
Consulenza genetica	351
Conclusioni	353

Capitolo 23**Genetica clinica oncologica** 355
Maurizio Genuardi, Emanuela Lucci Cordisco

Introduzione	355
Tumori ereditari della mammella e dell'ovaio	355

Epidemiologia	355
Geni e mutazioni	356
Indagini genetiche e prevenzione	356
Tumori ereditari del colon-retto	359
Poliposi familiare del colon	359
Sindrome di Lynch	362
Conclusioni	364

Capitolo 24**Le facomatosi** 367
Laura Papi

Introduzione	367
Neurofibromatosi	367
Neurofibromatosi di tipo 1	367
Sindrome di Legius o NF1-like (NFLS)	371
Neurofibromatosi di tipo 2	371
Schwannomatosi	375
Sclerosi tuberosa	378
Malattia di von hippel-lindau	380
Conclusioni	381

Capitolo 25**Emoglobinopatie** 385
Mauro Piazzini

Introduzione	385
Struttura dell'emoglobina	385
Localizzazione, struttura ed espressione dei geni globinici	386
Classificazione delle emoglobinopatie	388
Emoglobinopatie qualitative	389
Anemia falciforme	389
Emoglobine instabili	390
Emoglobine con alterata affinità per l'ossigeno	390
Emoglobine M	390
Emoglobine chimeriche	390
Talassemie	391
β -talassemie	391
α -talassemie	393
Persistenza ereditaria di emoglobina fetale (HPFH)	393
Conclusioni	394

Capitolo 26**Errori congeniti del metabolismo** 395
*Enrico Zammarchi, Maria Alice Donati,
Amelia Morrone*

Introduzione	395
Clinica	395
ECM a esordio acuto neonatale	396
ECM a esordio acuto tardivo	399
ECM a esordio lento e progressivo (cronici)	399
Sintomatologia	399
Diagnosi	403
Elementi generali	403
Analisi di metaboliti specifici e dosaggi enzimatici	403

Analisi del DNA	403	Determinazione e differenziazione del sesso	
Esami biotici	404	gonadico e fenotipico	444
Esami strumentali	404	Gonade primitiva	444
Diagnosi prenatale	405	Differenziazione della gonade	
Screening neonatali di ECM	405	e dei genitali maschili	444
Terapia	406	Differenziazione della gonade	
Esempi specifici di ECM	408	e dei genitali femminili	446
Difetti del ciclo dell'urea	408	Difetti dello sviluppo sessuale	446
Aminoacidopatie: iperfenilalaninemie	409	Pseudoermafroditismo femminile	447
Malattie perossisomiali	410	Pseudoermafroditismo maschile	449
Conclusioni	412	Cause genetiche di infertilità	454
		Traslocazioni cromosomiche bilanciate	454
		Microdelezioni del cromosoma Y	454
		Conclusioni	455
Capitolo 27		Capitolo 30	
Patologie correlate al gene CFTR	413	Diagnosi prenatale di malattia	
<i>Maurizio Genuardi</i>		genetica	459
Introduzione	413	<i>Giovanni Neri</i>	
Aspetti clinici	413	Cenni storici	459
Forma classica	413	Definizione	459
Forme non classiche	413	Diagnosi ecografica e test predittivi	459
Patologia molecolare e correlazioni		Diagnosi ecografica	459
genotipo-fenotipo	414	Test predittivi	460
Ricerca di mutazioni del gene CFTR		Indicazioni alla diagnosi prenatale	461
nella pratica clinica	415	Tecniche di prelievo di materiale fetale	462
Prospettive terapeutiche	417	Villocentesi	462
Conclusioni	419	Amniocentesi	462
		Cordocentesi	463
Capitolo 28		Analisi del materiale prelevato e risultati	463
Difetti genetici degli organi di senso	421	Analisi citogenetiche (esame cromosomico)	463
<i>Sabrina Giglio, Maurizio Genuardi</i>		Casi particolari	463
Introduzione	421	Analisi molecolari (esame del DNA)	465
Ipoacusie genetiche	421	Consulenza genetica in diagnostica	
Forme sindromiche	422	prenatale	466
Sordità sindromiche a trasmissione		Diagnosi genetica preimpianto	467
autosomica dominante	422	Conclusioni	469
Sordità sindromiche a trasmissione			
autosomica recessiva	426	Capitolo 31	
Sordità sindromiche a trasmissione X-linked	427	Basi genetiche della risposta	
Forme non sindromiche	427	ai farmaci	471
Sordità isolata a trasmissione autosomica		<i>Maurizio Genuardi</i>	
recessiva	427	Diversità individuale di reazione	
Sordità isolata a trasmissione autosomica		agli stimoli ambientali	471
dominante	428	Farmacogenetica e farmacogenomica	471
Sordità isolata a trasmissione X-linked	429	Effetti terapeutici e risposte avverse	471
Sordità isolata mitocondriale	429	Geni implicati nella risposta ai farmaci	472
Strategie per l'identificazione delle cause		Meccanismi mendeliani	472
di sordità	429	Effetto delle varianti genetiche comuni	472
Patologie genetiche dell'apparato oculare	430	Funzioni dei prodotti genici	473
Malformazioni oculari	430	Rapporti tra farmacogenetica	
Conclusioni	440	e farmacogenomica	474
		Farmacogenetica e farmacogenomica del cancro	477
Capitolo 29		Conclusioni	477
Difetti genetici della differenziazione		Indice analitico	481
sessuale	443		
<i>Giovanni Neri</i>			
Introduzione	443		