

[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

**CARIOTIPO UMANO  
NORMALE E  
PATOLOGICO**

# CROMOSOMI

Appaiono come corpi compatti solo nelle cellule in divisione, in particolare durante la metafase, quando possono essere identificati per:

- dimensione
- posizione del centromero
- bandeggio

# CARIOTIPO UMANO

**23 coppie di cromosomi**

✓ **22 coppie di autosomi**

numerati dal più grande (1) al più piccolo (22)

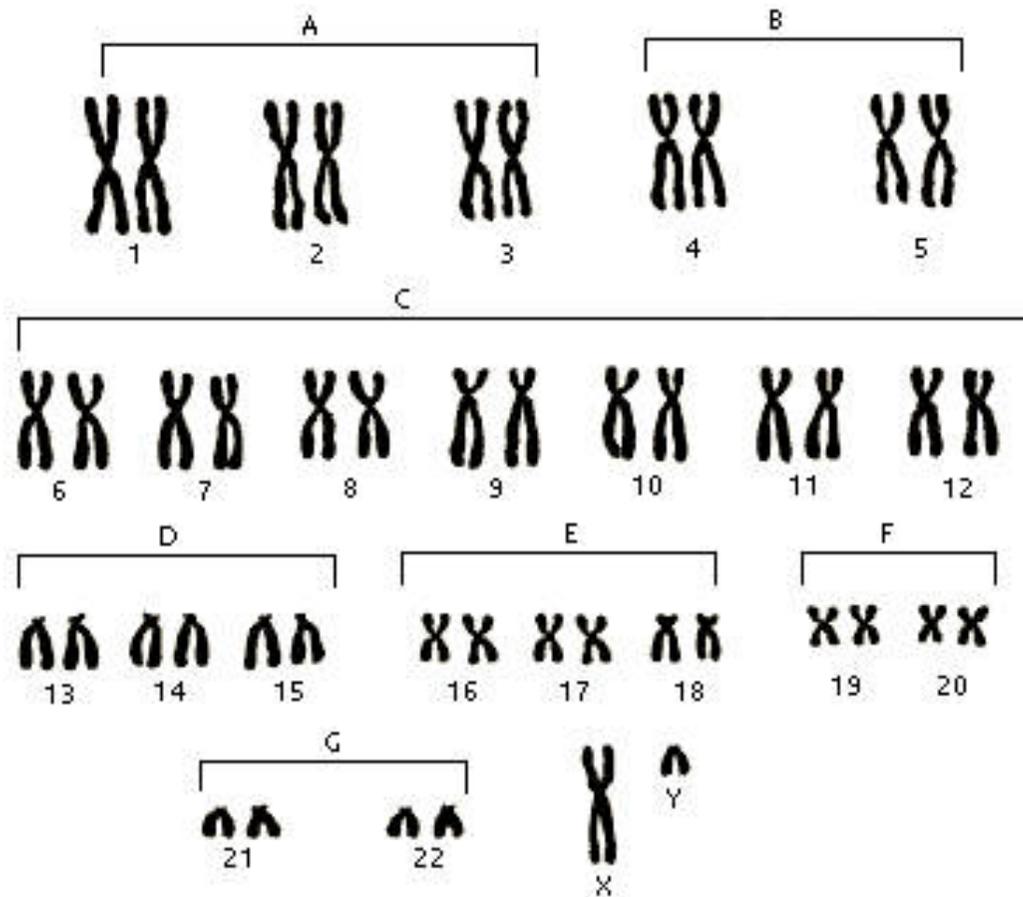
✓ **1 coppia di eterosomi o cromosomi del sesso**

**X e Y**

**Cariotipo di un soggetto di sesso maschile: 46,XY**

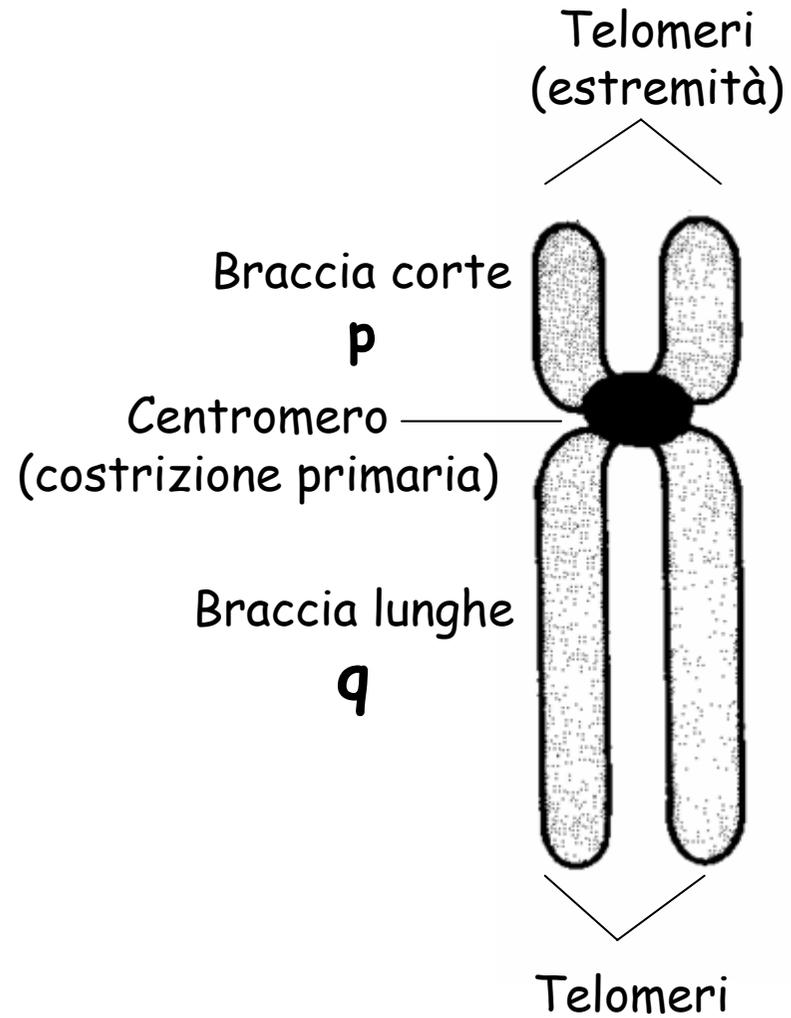
**Cariotipo di un soggetto di sesso femminile: 46,XX**

# CARIOTIPO UMANO



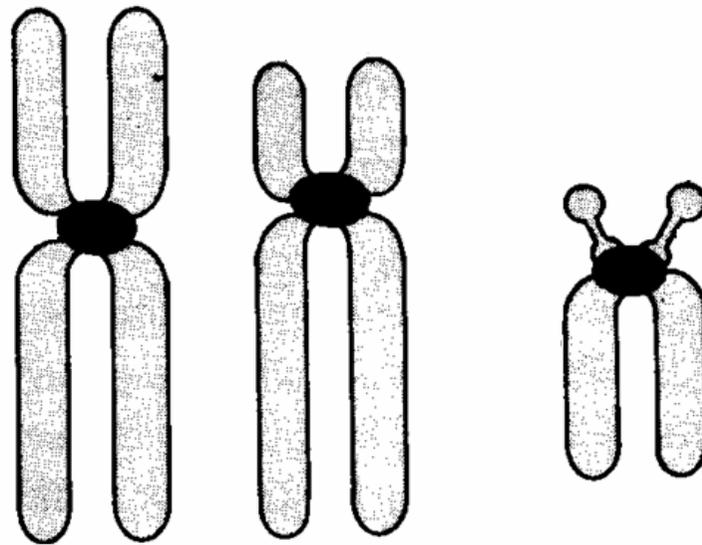
46,XY

# MORFOLOGIA DEI CROMOSOMI



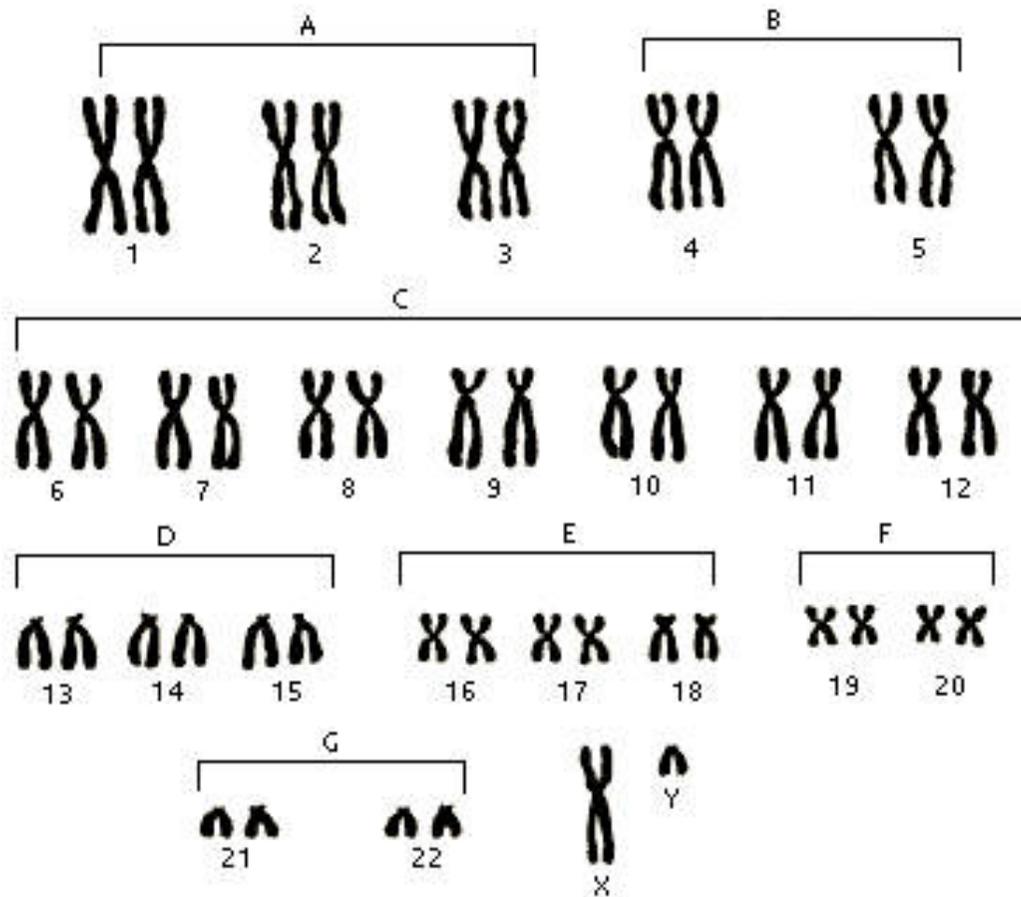
In base alla posizione del centromero i cromosomi umani sono classificati in:

- **metacentrici:** centromero mediano e bracci di lunghezza simile
- **submetacentrici:** centromero submediano e bracci di lunghezza diversa
- **acrocentrici:** centromero all'estremità



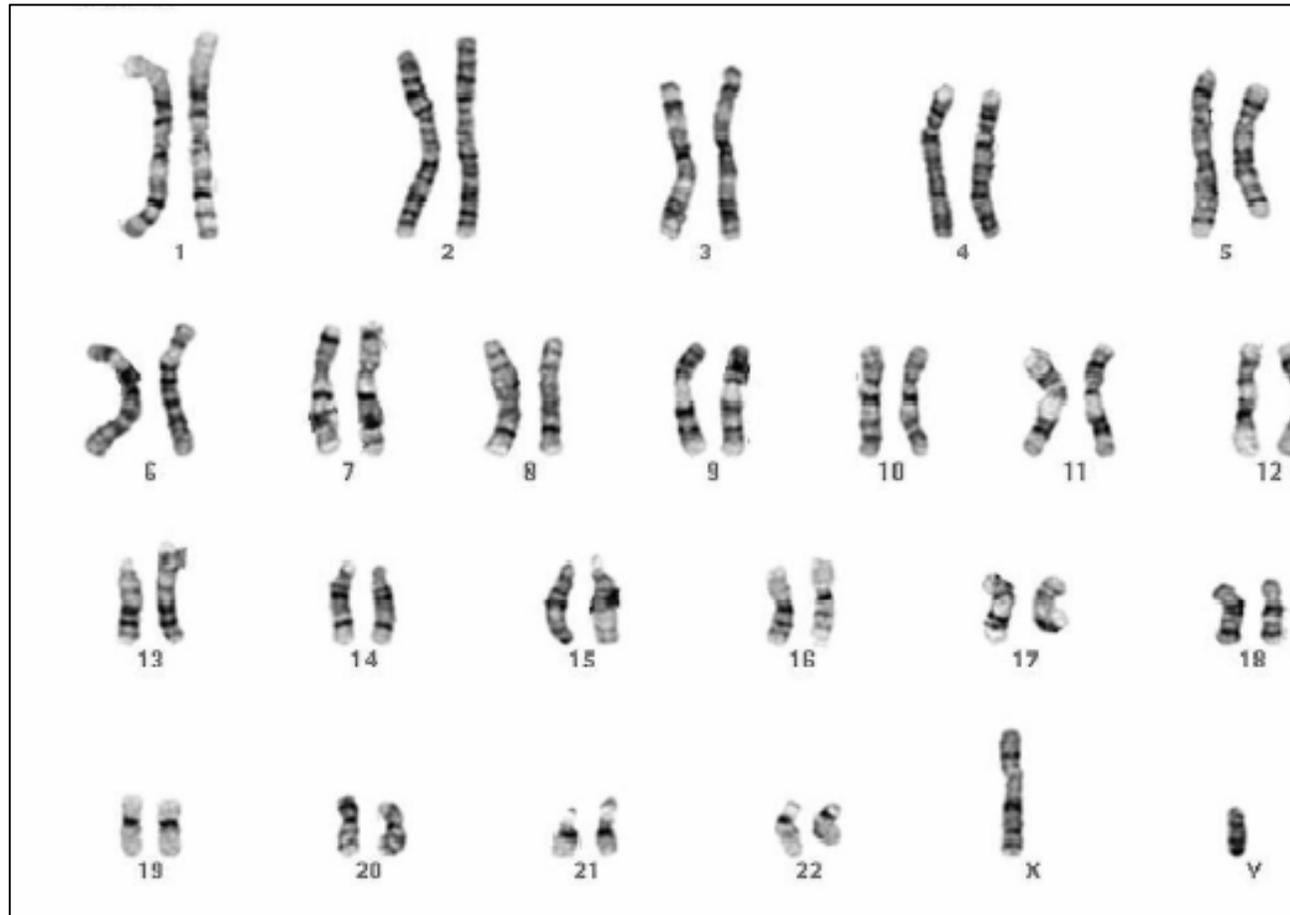
METACENTRICO SUBMETACENTRICO ACROCENTRICO

# CARIOTIPO UMANO DI UN SOGGETTO MASCHILE



46,XY

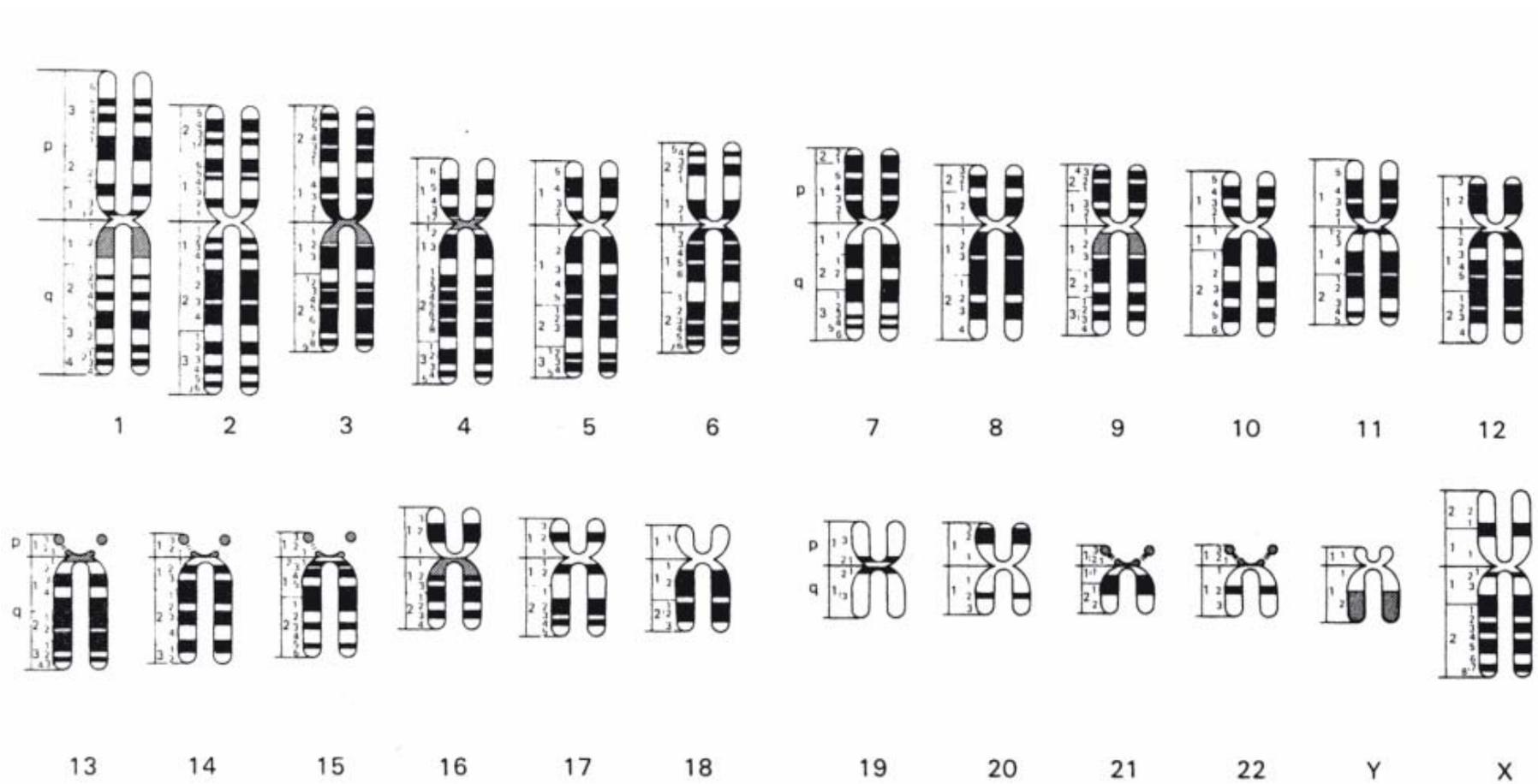
# Le tecniche di bandeggio permettono di meglio distinguere i cromosomi



Cariotipo umano dopo bandeggio G (Giemsa). Il colorante Giemsa si lega alle regioni ricche in AT, evidenziandole come bande scure

Esistono diverse altre tecniche di bandeggio

# Rappresentazione schematica dei cromosomi umani dopo bandeggio G



# PROTOCOLLO PER L'ANALISI DEL CARIOTIPO



© CNRI/SPL/Photo Researchers, Inc.

Ricostruzione del cariotipo al computer

# CELLULE UTILIZZATE PER L'ANALISI DEL CARIOTIPO

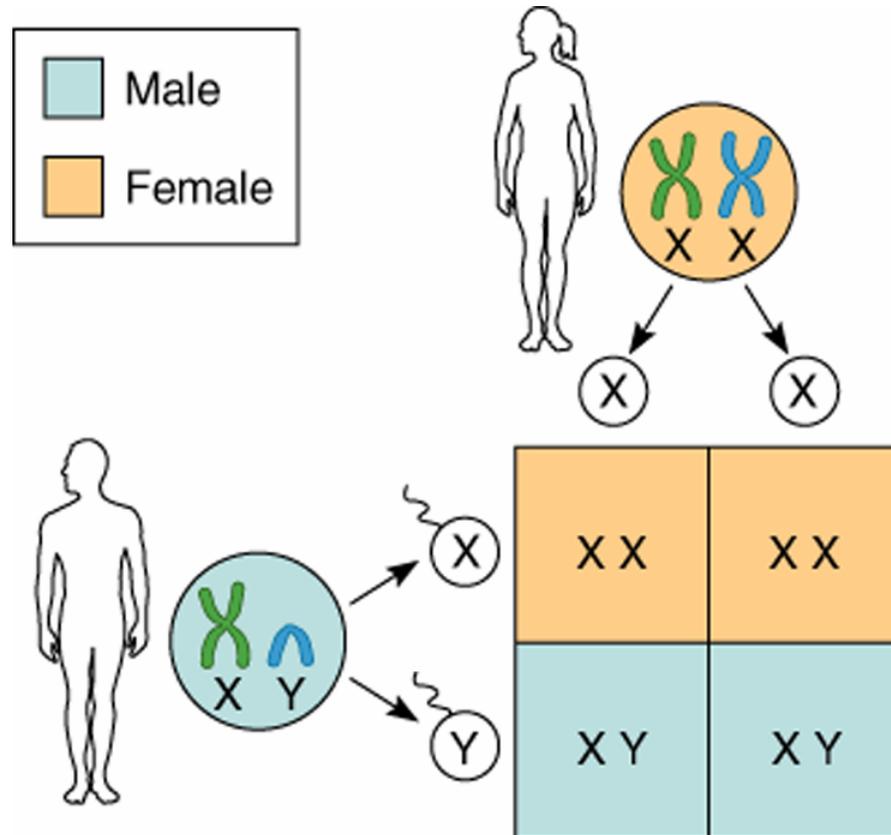
- Linfociti di sangue periferico (diagnosi postnatale di anomalie cromosomiche)
- Cellule fetali o embrionali da liquido amniotico o villi coriali (diagnosi prenatale di anomalie cromosomiche)
- Cellule del midollo osseo o da tumori solidi (analisi dei riarrangiamenti cromosomici in leucemie o altre patologie tumorali)
- Fibroblasti e cellule epiteliali (raramente)

# CROMOSOMI X E Y

FEMMINE XX

MASCHI XY

Il sesso maschile è determinato dalla presenza del cromosoma Y.



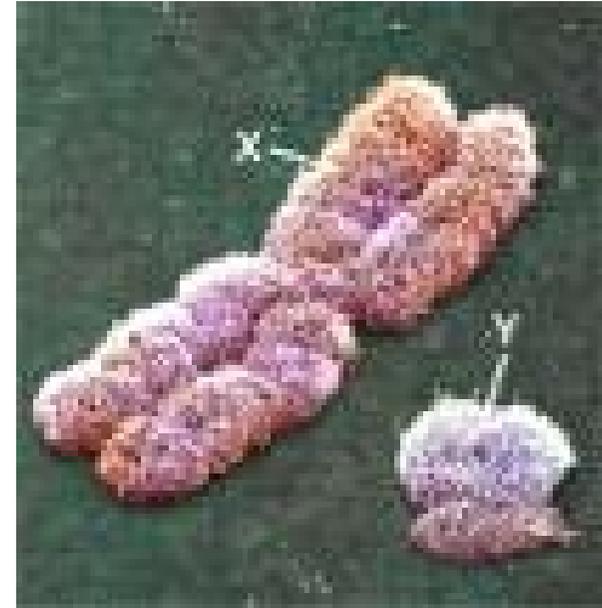
**Il sesso del nascituro viene determinato dallo spermatozoo al momento della fecondazione.**

# CROMOSOMI X E Y

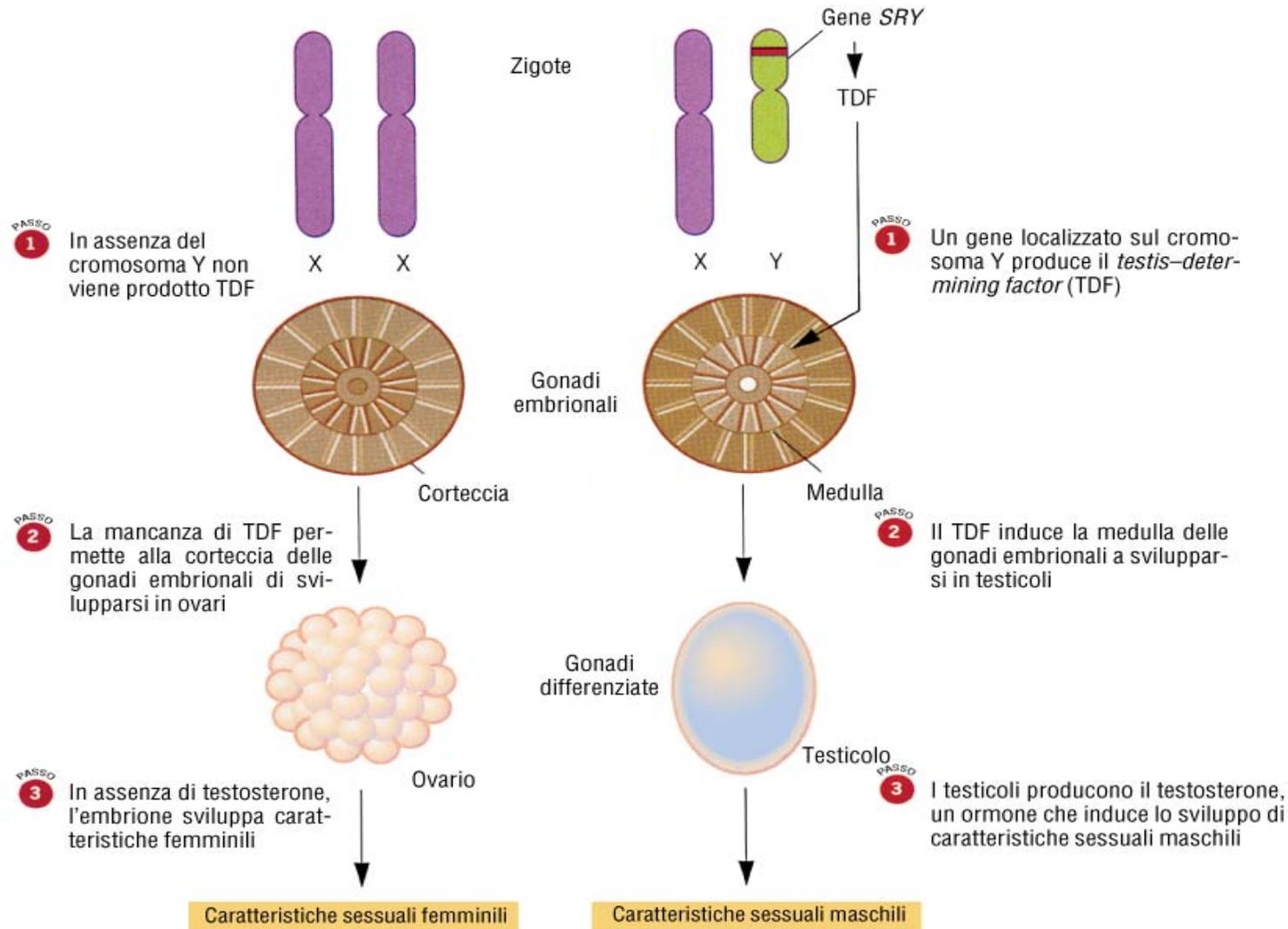
**X:** cromosoma di dimensioni medie che contiene piu' di 1000 geni con funzioni diverse. I geni localizzati sull'X sono detti X-linked

**Y:** cromosoma piccolo che contiene solo circa 20 geni, la maggior parte dei quali è coinvolta nel differenziamento sessuale e nella spermatogenesi.

In particolare, **Y** contiene il gene **SRY** (Sex determining Region Y) che codifica per il fattore TDF (Testis Determining Factor), responsabile del differenziamento in senso maschile



# TAPPE PRINCIPALI DEL DIFFERENZIAMENTO SESSUALE DURANTE LO SVILUPPO



**Figura 6.12** Il processo di determinazione del sesso negli esseri umani. Lo sviluppo sessuale maschile dipende dalla produzione del fattore che determina il testicolo (TDF) da parte di un gene situato sul cromosoma Y. In assenza di questo fattore, l'embrione si sviluppa come femmina.

# INATTIVAZIONE DEL CROMOSOMA X

Maschi (XY): **una sola copia** di geni localizzati sull'X

Femmine (XX): **due copie** di geni localizzati sull'X

Per i geni X-linked, nelle femmine ci aspetteremmo quindi una doppia dose di prodotto genico (ad es. proteina) rispetto ai maschi

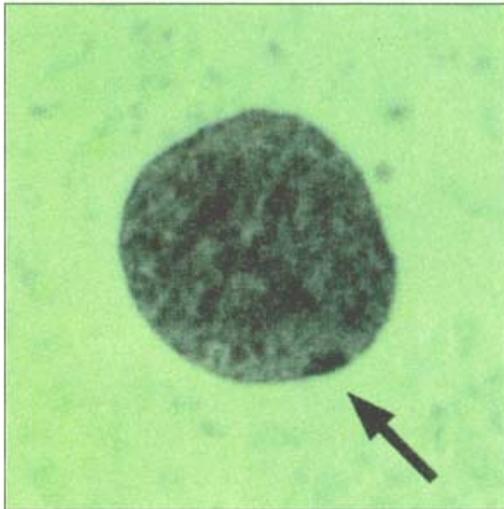
Nei due sessi la quantità del prodotto genico è però uguale

?

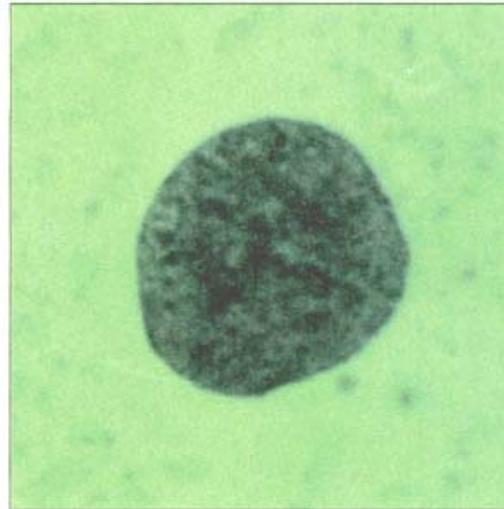
# INATTIVAZIONE DEL CROMOSOMA X

Spiegazione: nelle femmine la maggior parte del DNA di uno dei due cromosomi X viene inattivata

Il DNA dell' X inattivo rimane altamente condensato e non viene trascritto



(a)



(b)

a) nucleo di una cellula femminile in cui si vede il corpo di Barr;

b) nucleo di una cellula maschile

Il cromosoma X inattivo è fortemente condensato e in alcuni tipi di cellule (ad es. quelle della mucosa orale) è visibile citologicamente come una masserella più scura detta corpo di Barr

## INATTIVAZIONE DEL CROMOSOMA X

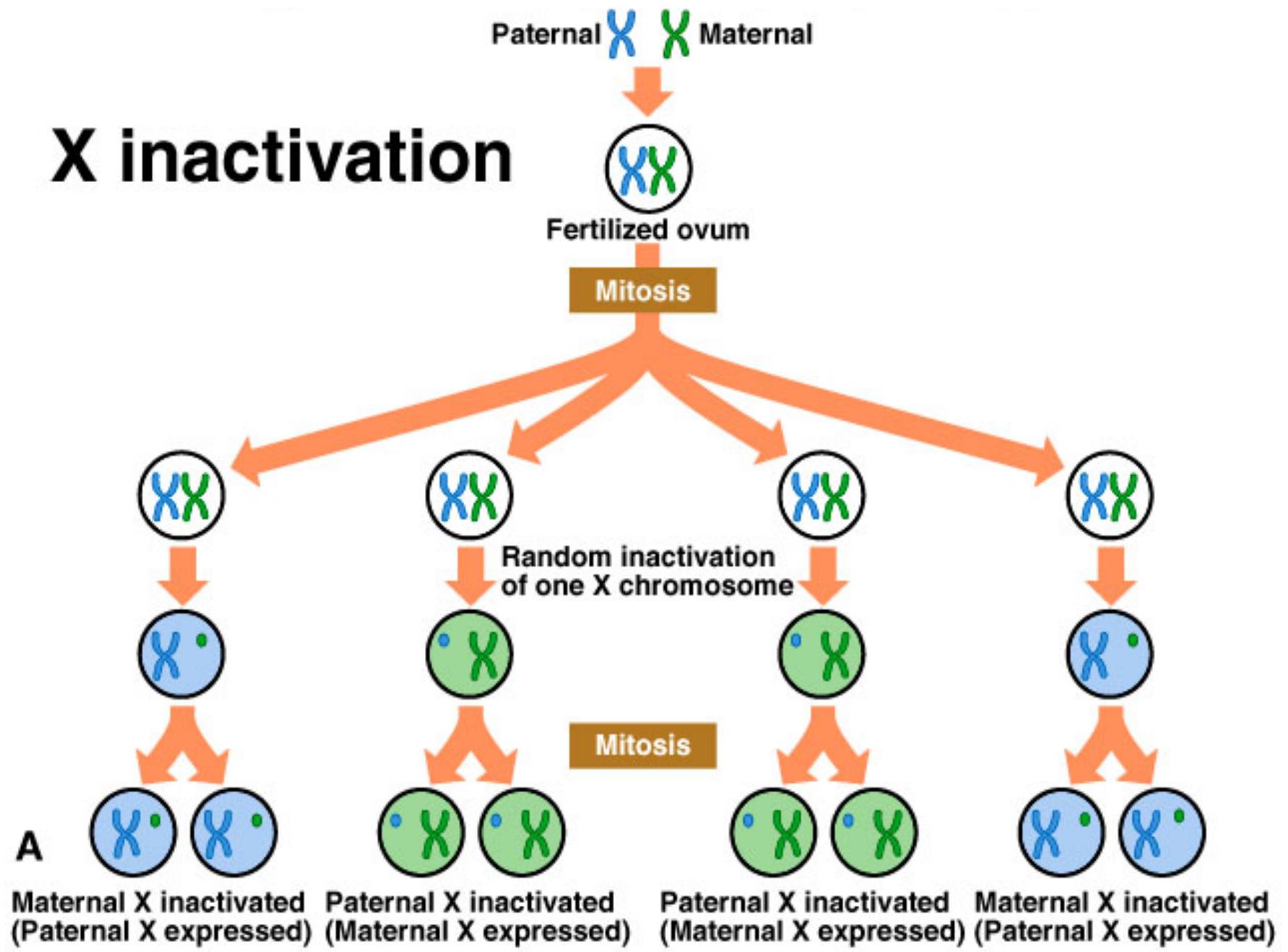
- L'inattivazione avviene durante i primi stadi dello sviluppo embrionale (nella specie umana intorno al 15° giorno)
- l'inattivazione è casuale: in alcune cellule è inattivato l'X di origine paterna, in altre l'X di origine materna
- l'inattivazione è permanente e viene propagata clonalmente: tutte le cellule discendenti da una cellula (clone) avranno lo stesso X inattivo

Le femmine sono dei mosaici genetici:

50% delle loro cellule esprime i geni X-linked paterni

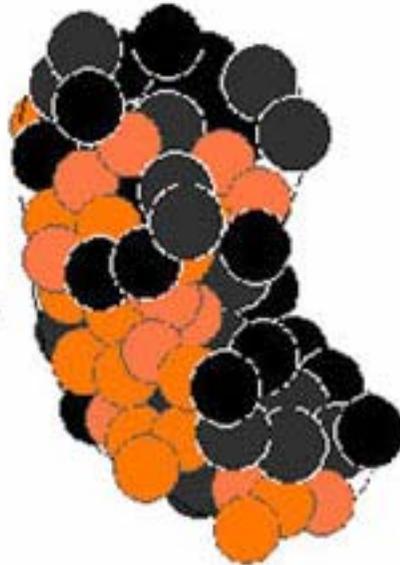
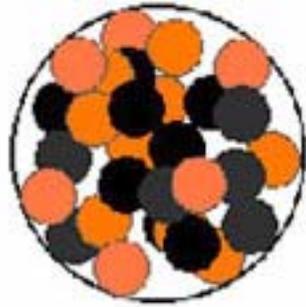
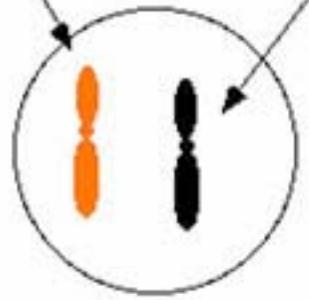
50% delle loro cellule esprime i geni X-linked materni

# X inactivation



Maternal X chromosome O allele

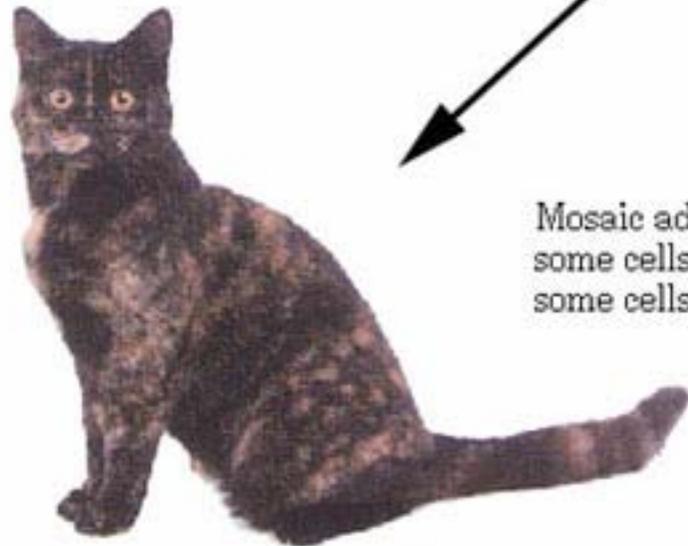
Paternal X chromosome o allele



Random X inactivation  
**In 64-cell embryos**

Portion of embryo  
showing clones of cells

Le femmine  
adulte dei  
mammiferi sono  
mosaici per I  
geni sull'X



Mosaic adult  
some cells express O  
some cells express o

# **ANOMALIE CROMOSOMICHE (MUTAZIONI CROMOSOMICHE)**

Si distinguono in:

**ANOMALIE DI NUMERO**

**ANOMALIE STRUTTURALI**

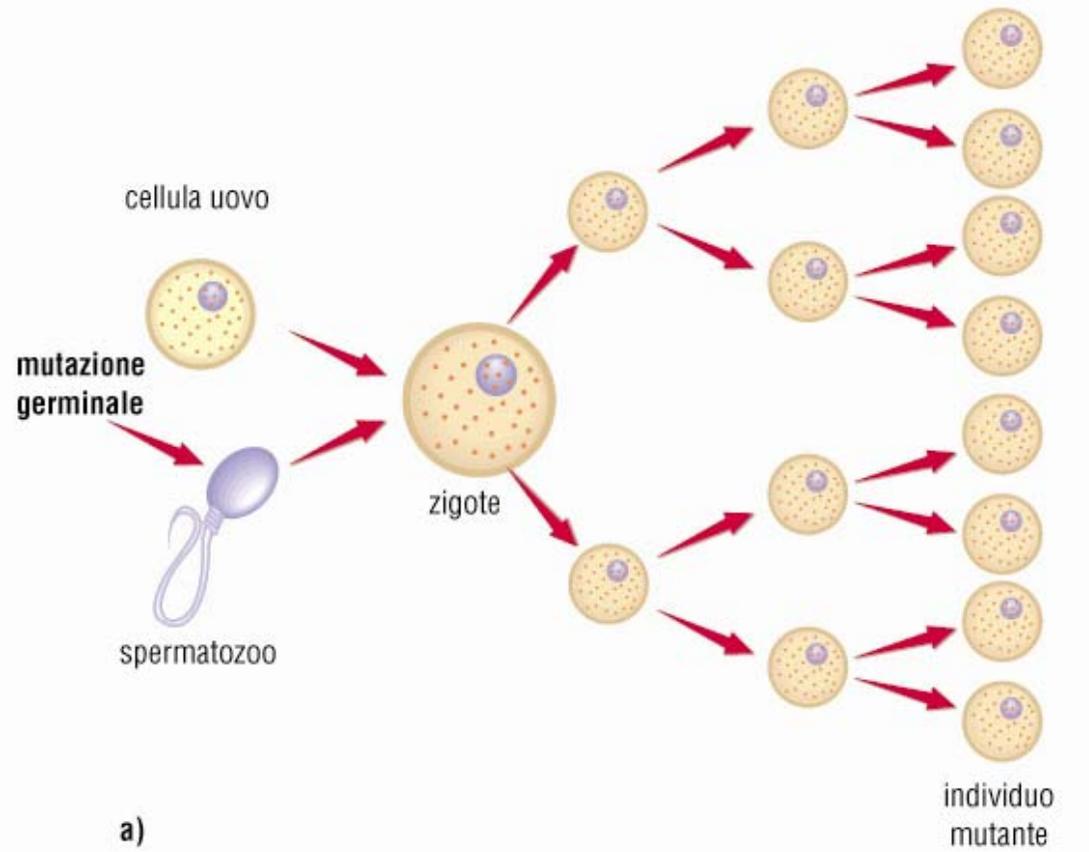
## FREQUENZA ANOMALIE CROMOSOMICHE

- Frequenza complessiva delle anomalie cromosomiche: 1:150 neonati
- Molto frequenti negli aborti spontanei
- Circa il 15-18% delle gravidanze accertate esita in aborto spontaneo, nel 50% dei casi dovuto ad anomalie cromosomiche

<b>Frequenza complessiva anomalie cromosomiche (%)</b>			<b>Probabilità di un feto anomalo di sopravvivere (%)</b>
<b>Aborti spontanei</b>	<b>A 20 settimane dalla nascita</b>	<b>Nati vivi</b>	
<b>50</b>	<b>5</b>	<b>0.6</b>	<b>5</b>

# MUTAZIONI GERMINALI

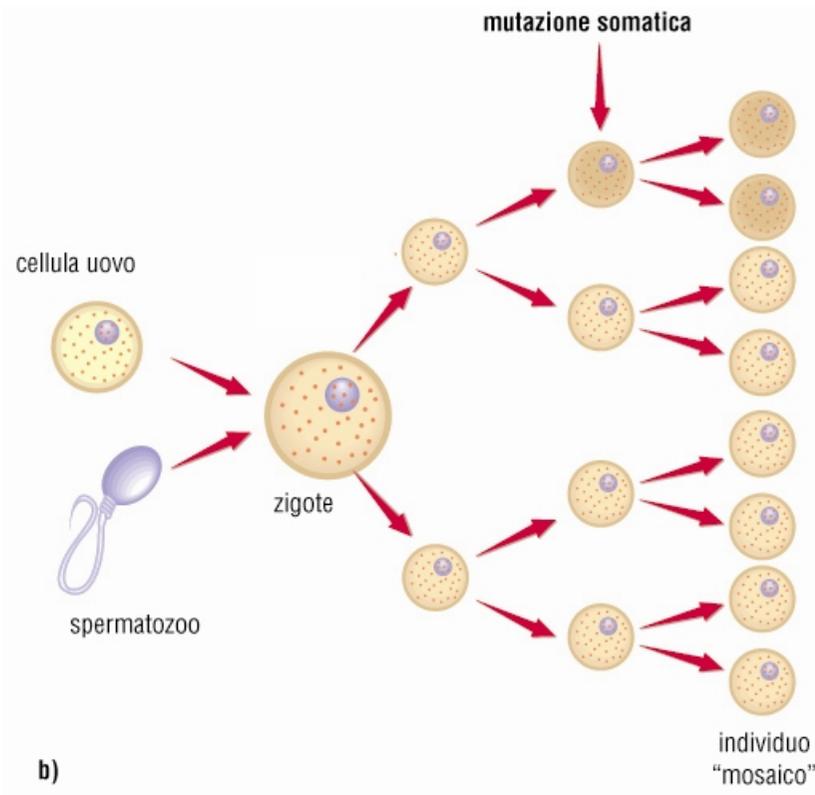
Insorgono nelle cellule germinali e saranno presenti in tutte le cellule di un organismo. Possono essere trasmesse alla progenie



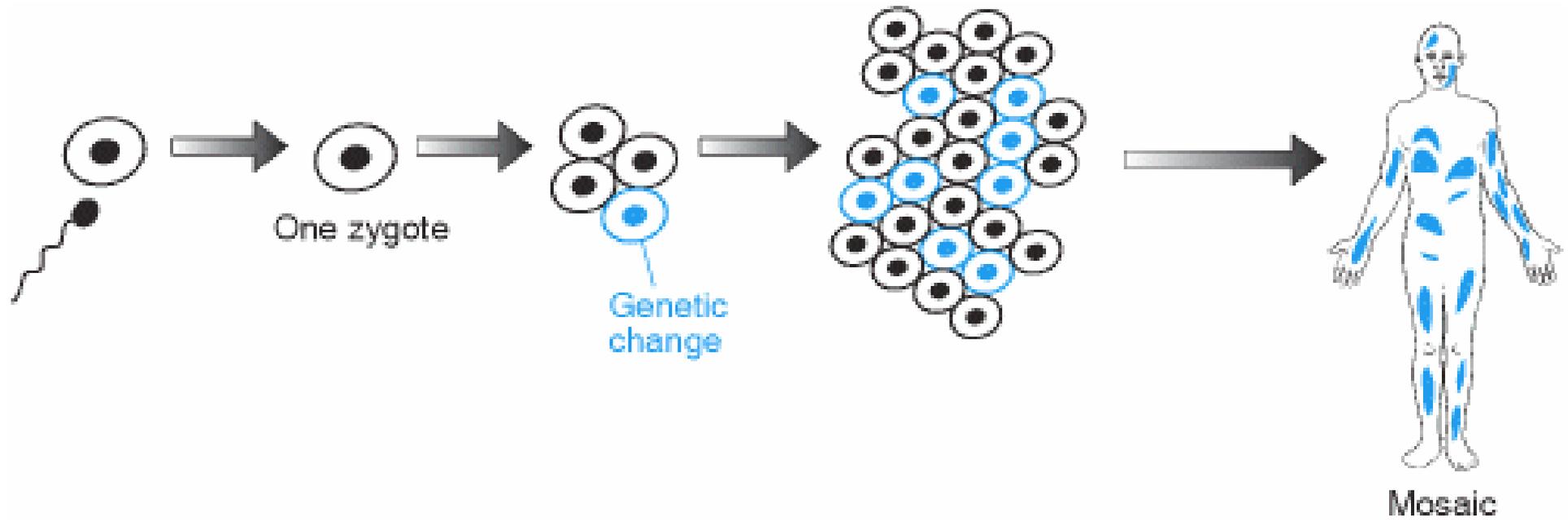
# MUTAZIONI SOMATICHE

Insorgono durante lo sviluppo embrionale. L'individuo sarà un mosaico genetico. Generalmente non vengono trasmesse alla progenie

Possono anche insorgere nella vita adulta e provocare il cancro



# Mosaicismo genetico



# **ANOMALIE CROMOSOMICHE DI NUMERO**

- **POLIPLOIDIE**
- **ANEUPLOIDIE**

# POLIPLOIDIE

Presenza di interi assetti cromosomici soprannumerari

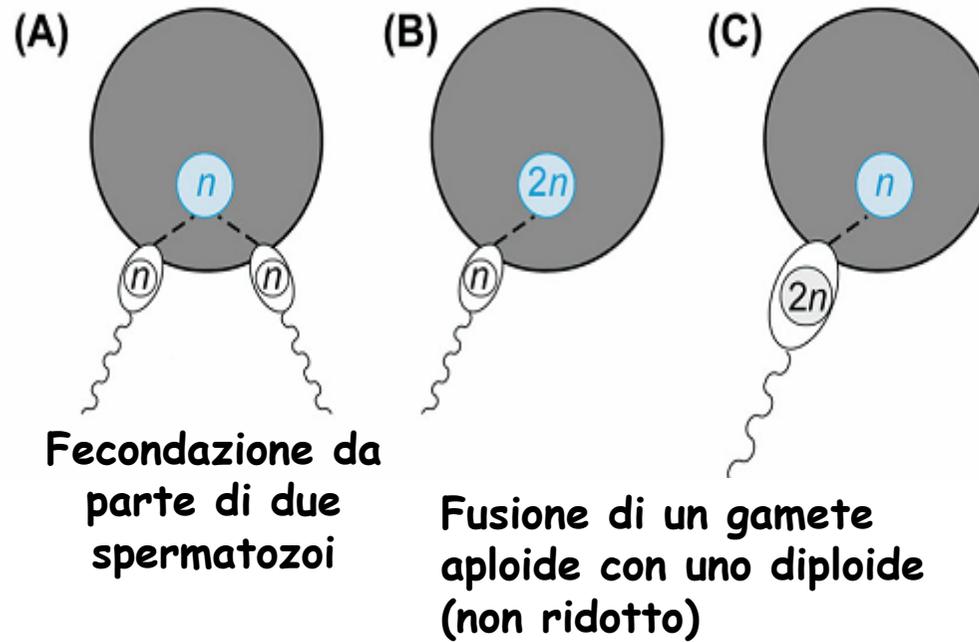
$2n$  = corredo diploide normale

$3n$  = triploidia

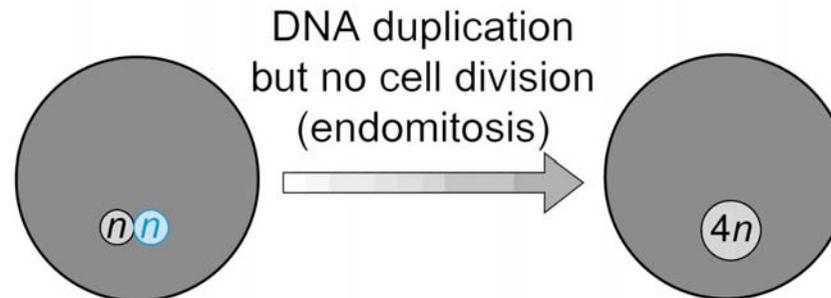
$4n$  = tetraploidia

Nell'uomo le poliploidie sono incompatibili con la vita; si ritrovano però frequentemente negli aborti spontanei

## Cause della triploidia



## Causa della tetraploidia



# ANEUPLOIDIE

Uno o pochi cromosomi in più o in meno rispetto all'assetto normale

Le aneuploidie più frequenti sono:

le trisomie:  $2n + 1$       nell'uomo  $46 + 1$

le monosomie:  $2n - 1$       nell'uomo  $46 - 1$

Nell'uomo le trisomie sono relativamente comuni; le monosomie sono limitate ai cromosomi del sesso, perché quelle per gli autosomi sono letali

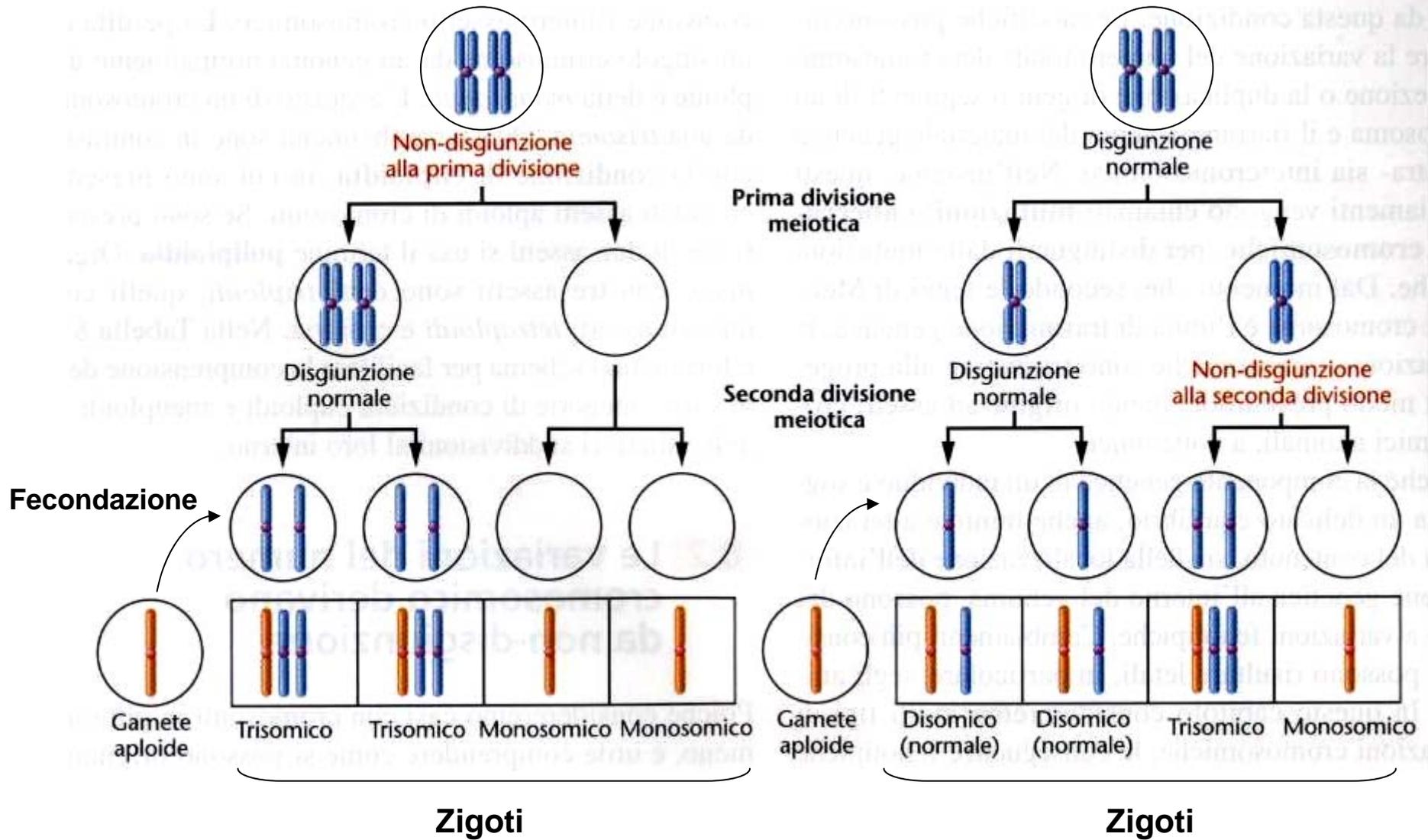
# NON DISGIUNZIONE

Il principale meccanismo responsabile delle aneuploidie è la **non disgiunzione**, cioè un'errata separazione dei cromosomi all'anafase della divisione cellulare

La non disgiunzione può verificarsi:

- in meiosi, sia nella I che nella II divisione
- in mitosi

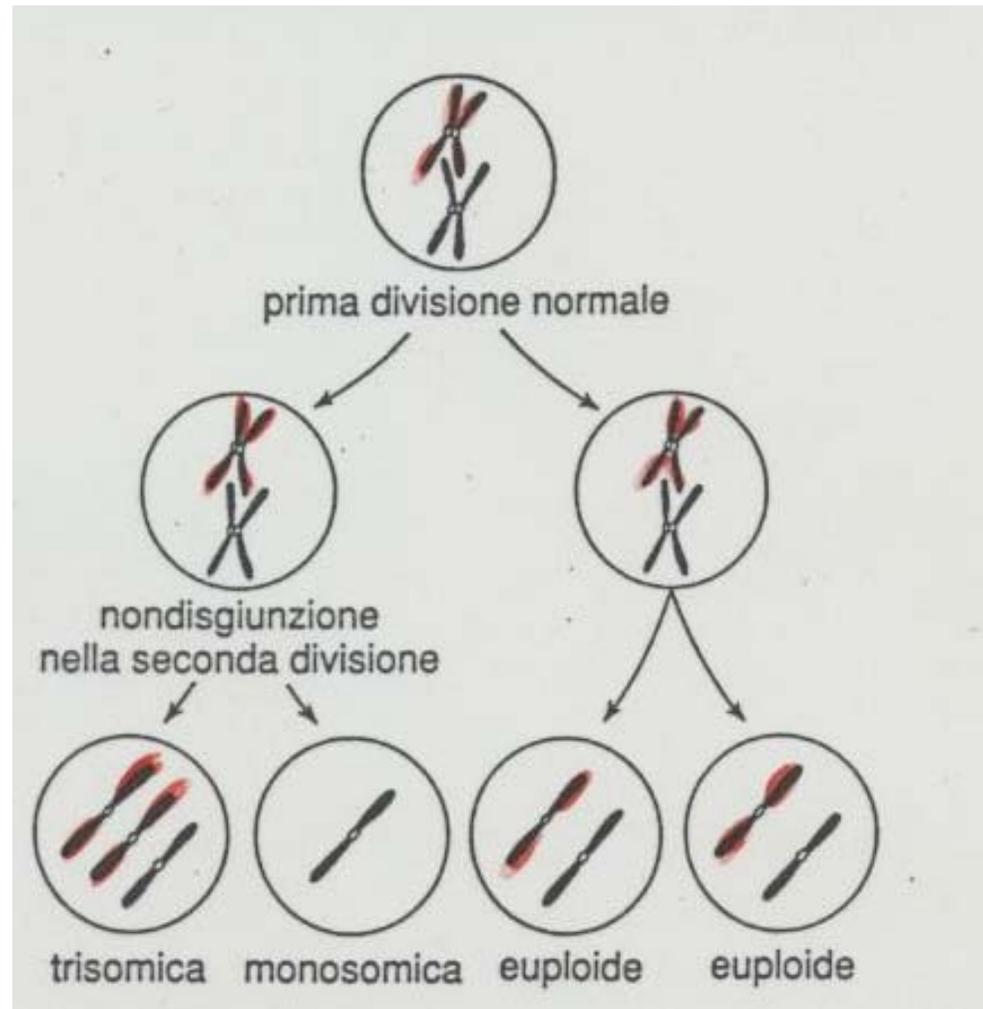
# NON DISGIUNZIONE MEIOTICA



# NON DISGIUNZIONE MITOTICA

Es.: non disgiunzione mitotica alla seconda divisione di segmentazione dello zigote

L'individuo sarà un mosaico



Generalmente muore

# ANOMALIE CROMOSOMICHE STRUTTURALI

Sono il risultato di rotture cromosomiche ed eventuali ricongiungimenti di porzioni cromosomiche

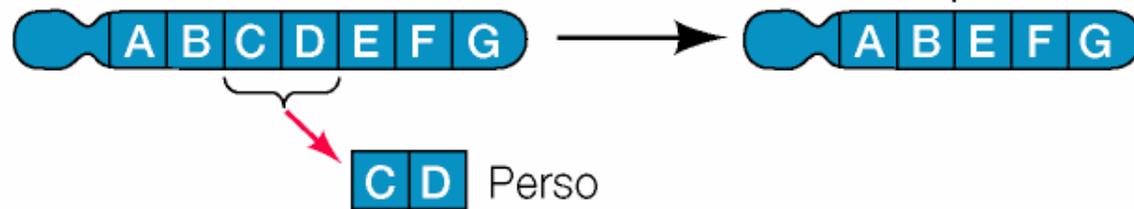
- **DELEZIONI**
- **DUPLICAZIONI**
- **INVERSIONI**
- **TRASLOCAZIONI**

Le anomalie strutturali possono essere

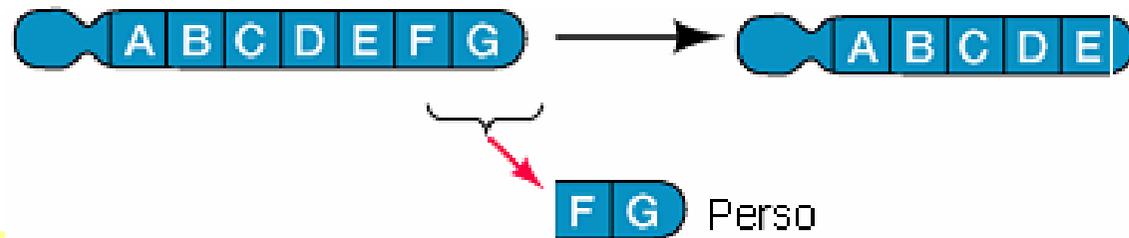
- bilanciate: se non c'è acquisizione o perdita netta di materiale cromosomico
- sbilanciate: se c'è acquisizione o perdita netta di materiale cromosomico

## DELEZIONI

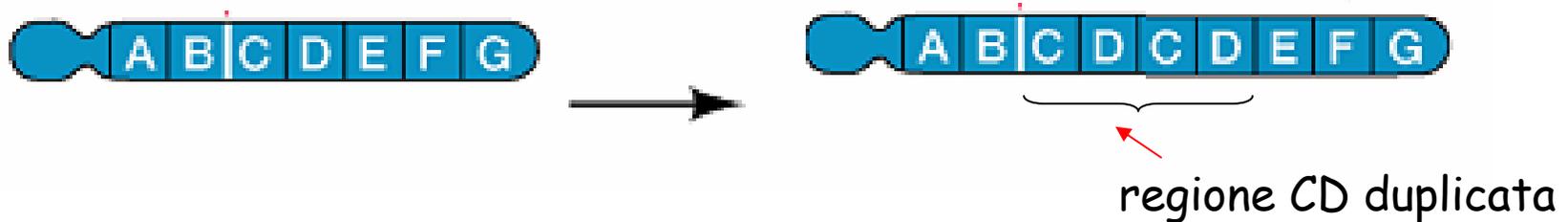
interstiziale



terminale



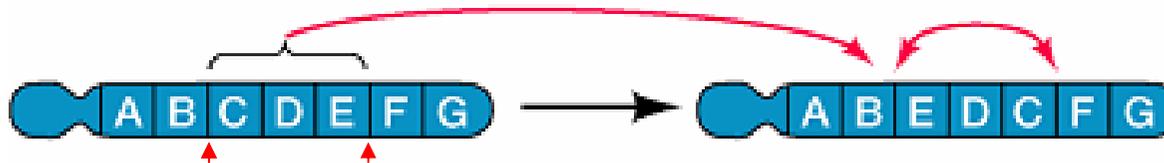
## DUPLICAZIONI



Le delezioni sono generalmente più gravi delle duplicazioni perché comportano perdita di materiale genetico

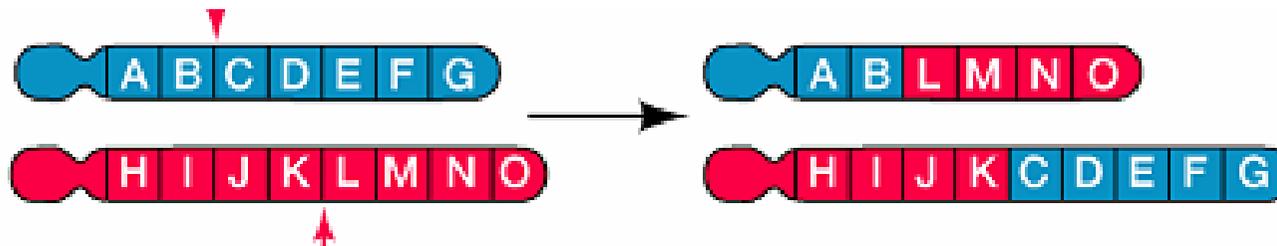
## INVERSIONI

Il segmento tra due punti di rottura si reinserisce nello stesso cromosoma dopo rotazione di 180°.



## TRASLOCAZIONI

Scambio di frammenti tra cromosomi non omologhi



Gli individui portatori di inversioni o traslocazioni hanno generalmente un fenotipo normale perché non vi è perdita o acquisto di materiale genetico. Possono però produrre gameti anomali e avere figli affetti da patologie cromosomiche

## FREQUENZA ANOMALIE CROMOSOMICHE NEI NEONATI

### ANOMALIA

### FREQUENZA

#### Aneuploidie

Trisomia 21 (sindrome di Down)

1/800

Trisomia 18 (sindrome di Edwards)

1/5.000

Trisomia 13 (sindrome di Patau)

1/10.000

Trisomie per i cromosomi del sesso

1/650

(XXX,XXY,XYY)

Monosomia X (sindrome di Turner)

1/10.000

#### Anomalie strutturali

---

1/400

## SINDROME DI DOWN (TRISOMIA 21)



Frequenza: 1/800

Aspetti clinici:

viso arrotondato e profilo facciale piatto,  
fessure palpebrali oblique, naso piccolo e  
largo, orecchie malformate;

bassa statura e aspetto tozzo del corpo;

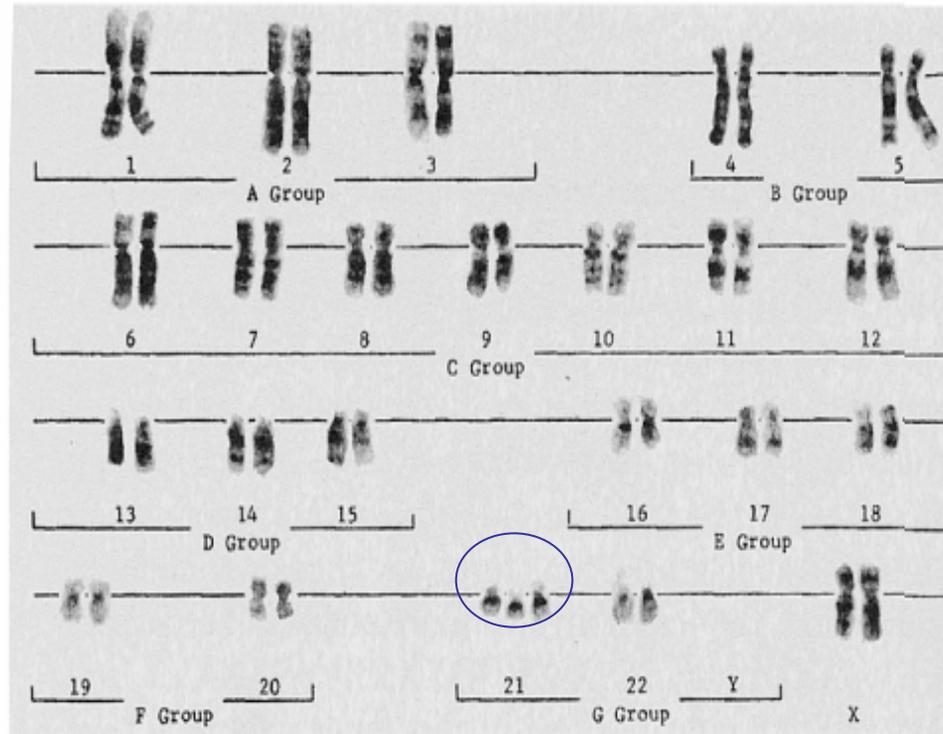
cardiopatie congenite e deficit immunitari;

ritardo mentale;

Età media di sopravvivenza: 50 anni.

# CAUSE DELLA SINDROME DI DOWN

92% dei casi: trisomia del cromosoma 21 ( $47,XX + 21$  o  $47,XY + 21$ )  
causata da non disgiunzione meiotica (3/4 di origine materna)



3% dei casi: mosaicismo  $46,XX/47,XX + 21$  o  $46,XY/47,XY + 21$

5% dei casi: trisomia 21 da traslocazione

## Il principale fattore di rischio per la sindrome di Down e' l'eta' materna

Età materna	Frequenza nascita bambini con sindrome di Down
20 anni	1:1500
25 anni	1:1350
30 anni	1:900
35 anni	1:380
40 anni	1:110
45 anni	1:28

## TRISOMIA 13 O SINDROME DI PATAU

Frequenza: 1/7.500

Labbro leporino con palatoschisi, pliche cutanee a livello della nuca, polidattilia; anomalie del SNC, del cuore, dei reni e dello scheletro;

generalmente letale nel primo anno di vita



## TRISOMIA 18 O SINDROME DI EDWARDS

Frequenza: 1/10.000

Fronte stretta, mento e bocca piccoli, mani serrate e piedi a "picozza".;

anomalie del SNC, del cuore, dei reni e dell'intestino;

generalmente letale nel primo anno di vita



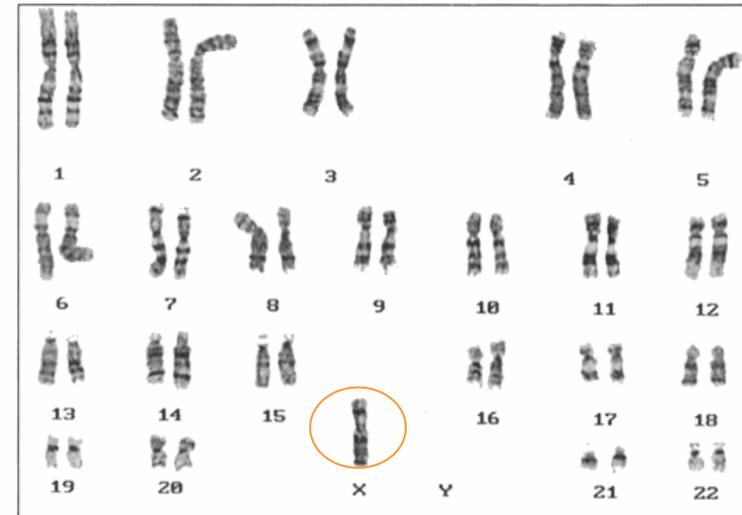
## SINDROME DI TURNER (45,X0)

Frequenza: 1/10.000 femmine

Bassa statura, collo corto e largo con presenza di pliche cutanee;

ipoplasia ovarica, amenorea primaria e sterilità;

malformazioni renali e cardiache



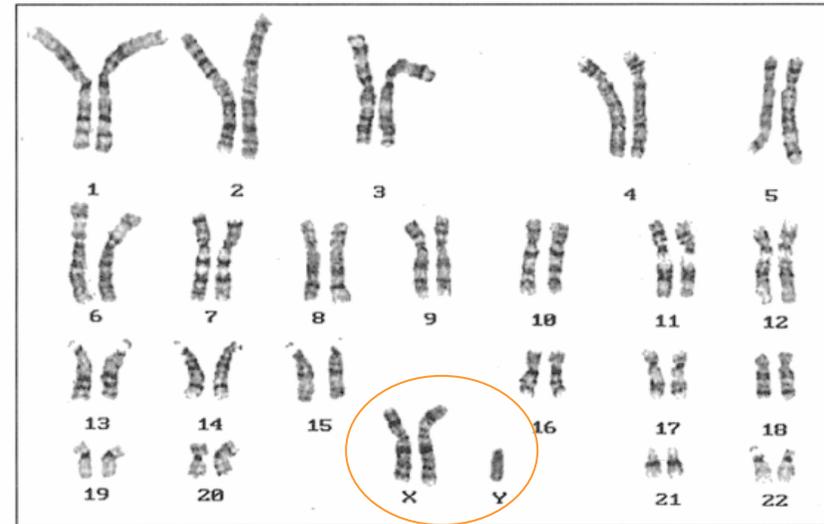
## SINDROME DI KLINEFELTER (47, XXY)

Frequenza: 1/1.000 maschi

Aspetto ginoide e longilineo, con arti inferiori lunghi e altezza superiore alla media;

ginecomastia, ipogonadismo, azospermia e frequente infertilità;

occasionalmente QI inferiore alla media



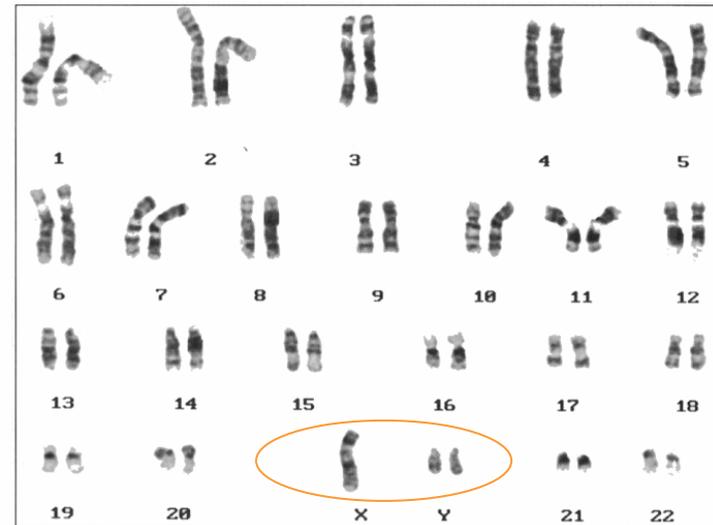
## SINDROME XXY

Frequenza: 1/1.100 maschi

Fenotipo normale con tendenza all'alta statura;

fertilità normale;

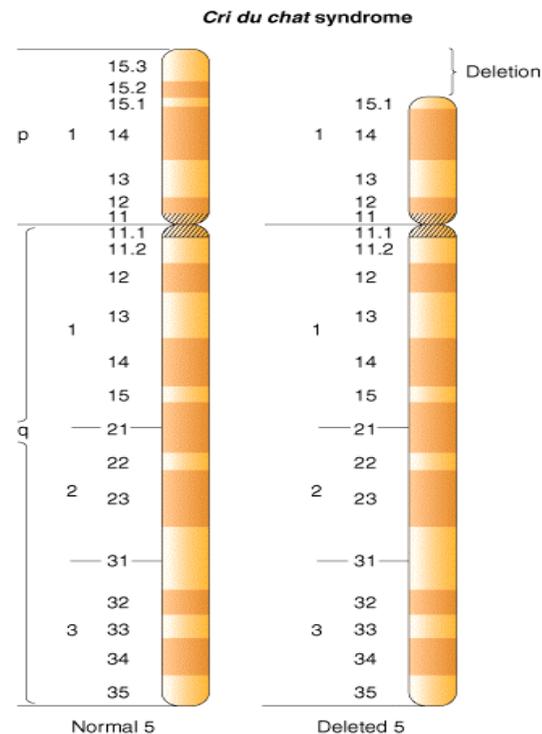
occasionalmente QI inferiore alla media e disturbi di personalità



# SINDROME DEL "CRI DU CHAT"

(delezione del braccio corto del cromosoma 5)

E' la delezione più frequente nella specie umana



Frequenza: 1/ 50.0000

Caratterizzata da pianto flebile, simile al miagolio del gatto, soprattutto nei primi anni di vita;

ritardo psicomotorio;

malformazioni dell'apparato gastrointestinale;

aspettativa di vita non significativamente ridotta

# METODICHE DI DIAGNOSI PRENATALE

## NON INVASIVE

Tri-test

Ecografia

## INVASIVE

Amniocentesi

Prelievo dei villi coriali (o villocentesi)

## **TRI-TEST**

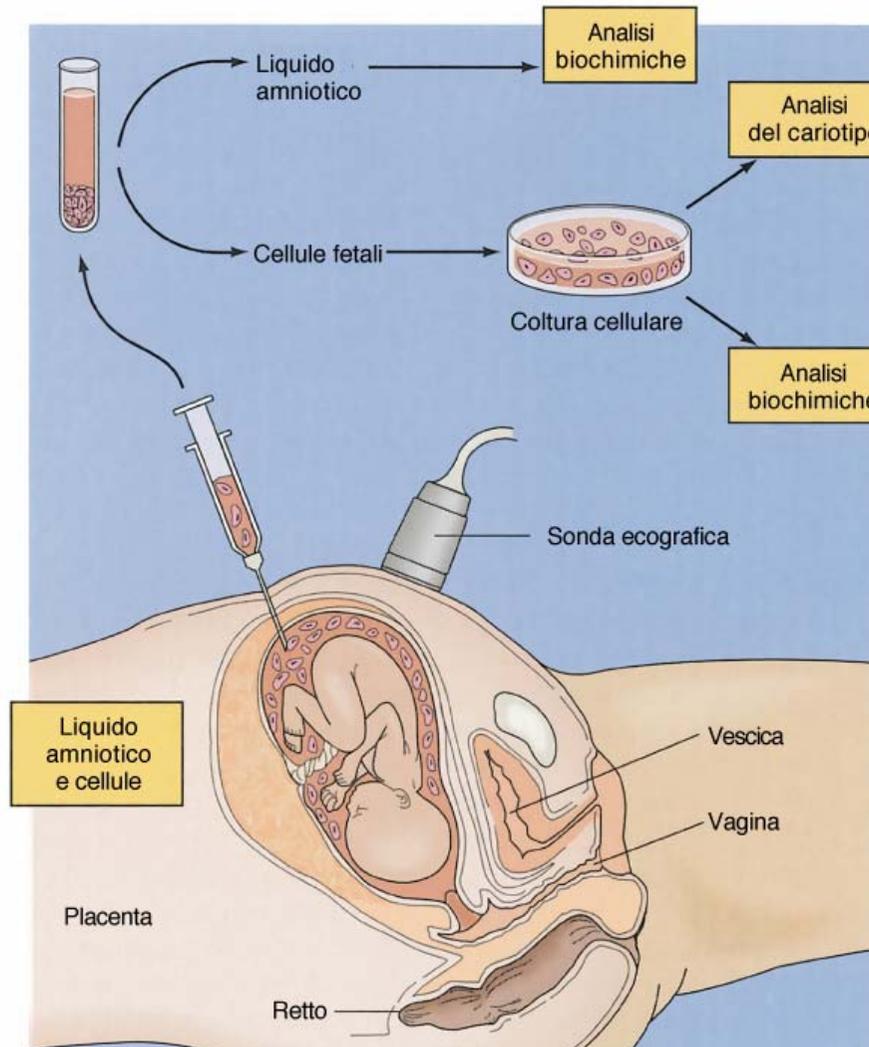
Screening indiretto eseguito sul sangue materno intorno alla 15<sup>a</sup>-16<sup>a</sup> settimana di gestazione.

Si misurano i livelli di tre marcatori:  $\alpha$ -fetoproteina, gonadotropina corionica, estriolo non coniugato. Valori alterati indicano un aumento del rischio per trisomia 21 o altra trisomia.

## **ECOGRAFIA**

Eseguita di routine per valutare l'età di gestazione e controllare la crescita fetale. Eseguita intorno alla 16<sup>a</sup>-18<sup>a</sup> settimana permette di diagnosticare numerose malformazioni congenite (del cuore, dello scheletro, ecc.).

# AMNIOCENTESI

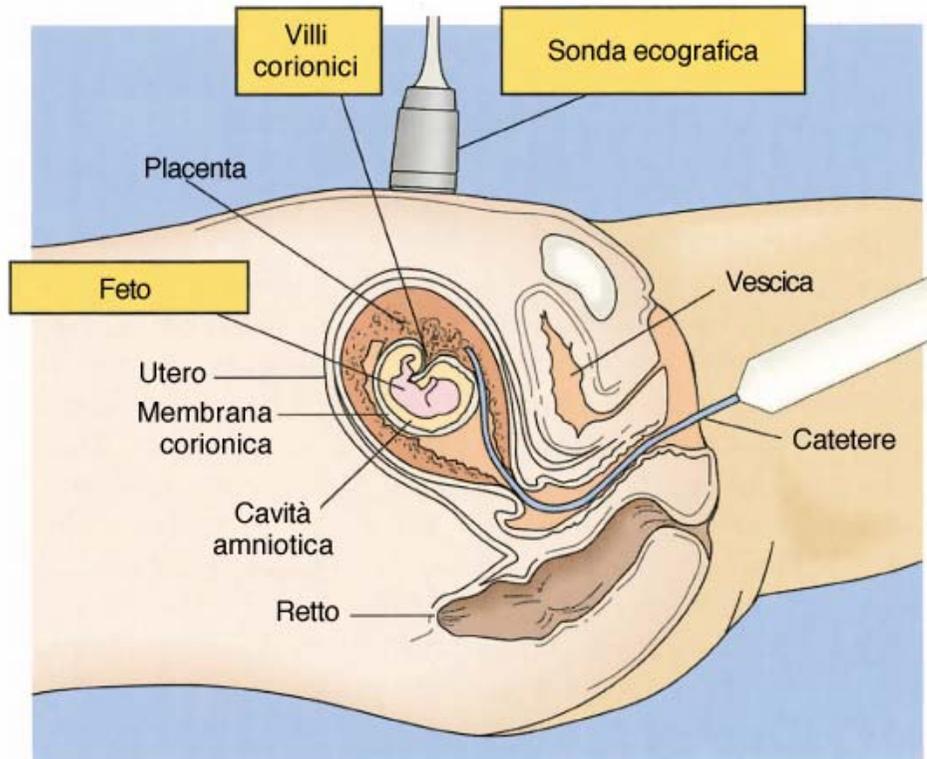


Si effettua tra la 14<sup>a</sup> -16<sup>a</sup> settimana di gestazione

Si prelevano 10-15 ml di liquido amniotico. Il liquido contiene cellule di origine fetale, derivanti dallo sfaldamento della cute e degli epiteli delle vie genito-urinarie del feto.

L'amniocentesi non può essere effettuata prima della 14<sup>a</sup> settimana perché il liquido amniotico è scarso e il prelievo potrebbe danneggiare il feto.

# VILLOCENTESI (PRELIEVO DEI VILLI CORIALI)



Si effettua tra la 8<sup>a</sup>-12<sup>o</sup> settimana di gestazione.

I villi coriali derivano dal corion, una membrana, di origine embrionale che circonda il feto.

Rispetto all'amniocentesi la villocentesi permette una diagnosi più precoce.