

Corso di Laurea in tecniche di laboratorio biomedico
CORSO INTEGRATO DI GENETICA MEDICA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI “FEDERICO II”
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Mutazioni geniche e cromosomiche

Dott.ssa Veronica Ferrucci/ Prof. Massimo Zollo

EFFETTI DELLE MUTAZIONI GENICHE SUL FENOTIPO

In base alla gravità dei loro effetti fenotipici, le mutazioni sono classificate in:

1.Letali: determinano morte prima dell'età riproduttiva

2.Condizionali: il fenotipo mutato si esprime solo in alcune condizioni

3.Neutre: non hanno effetti sul fenotipo

Vantaggiose: producono cambiamenti che favoriscono l'adattamento ambientale

Svantaggiose: determinano fenotipi che sfavoriscono l'adattamento ambientale e/o inducono l'insorgenza di malattie

Pleiotropiche: si tratta di singole mutazioni che causano molteplici effetti fenotipici

Importanza della posizione

L'effetto fenotipico di una mutazione dipenderà da:

-Regione genica in cui cade la mutazione (esone – introne)

-Non tutte le mutazioni avranno effetto

EFFETTI DELLE MUTAZIONI SULLA FUNZIONE PROTEICA

Le mutazioni del DNA possono avere quattro possibili effetti sulla funzione proteica di geni responsabili di malattie:

1. La **perdita di funzione** (*loss of function*)
2. L'**acquisto di funzione** (*gain of function*)
3. L'**acquisizione di una nuova proprietà**

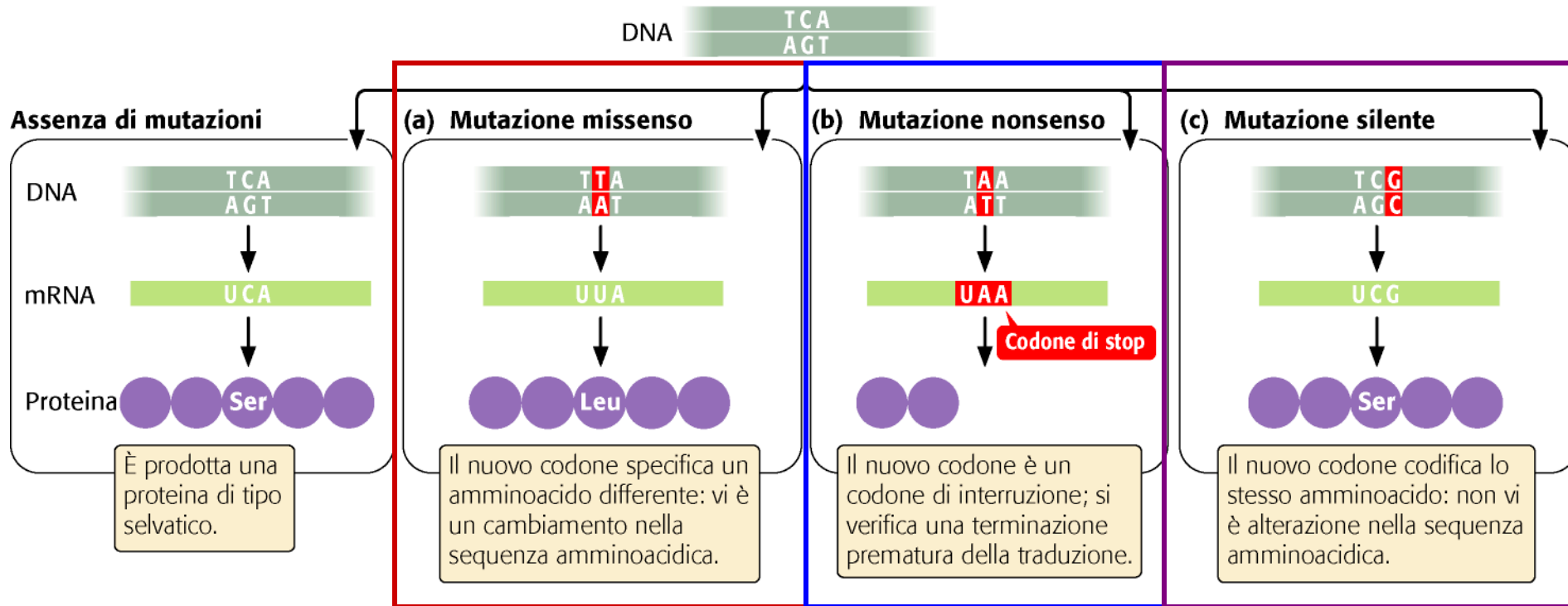
Le mutazioni:

- Mutazioni geniche, alterano la sequenza dei geni. È un cambiamento molto piccolo, e per questo le mutazioni geniche sono anche dette «**mutazioni puntiformi**»

- Mutazioni cromosomiche, alterano la struttura e/ o il numero dei singoli cromosomi

LE SOSTITUZIONI NUCLEOTIDICHE

- **Mutazione missenso** (ovvero, a senso errato)
- **Mutazione non-senso** (formazione di codoni di stop)
- **Mutazione silente**
- **Mutazione frameshift** (scivolamento della cornice di lettura)



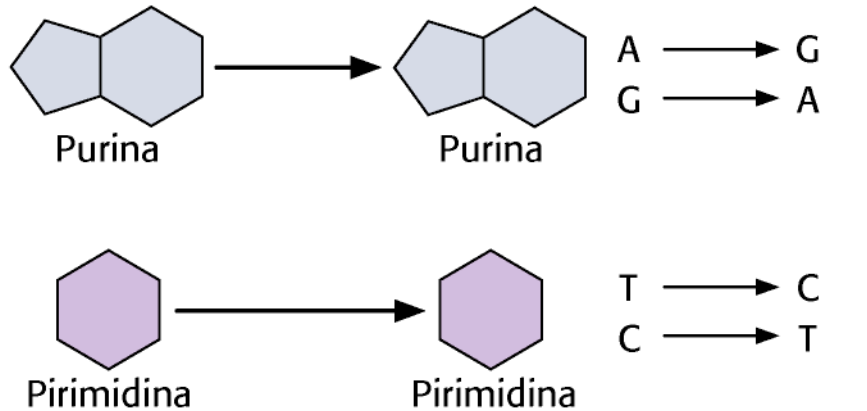
CLASSIFICAZIONE DELLE MUTAZIONI GENICHE

- **SOSTITUZIONE** di coppie di basi

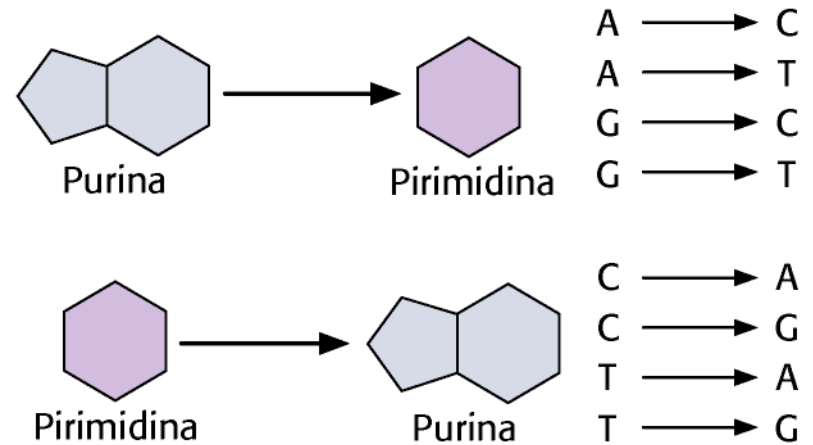
-**Transizione**, se una purina viene sostituita con un'altra purina ($A \rightarrow G$)
o una pirimidina sostituita con un'altra pirimidina ($T \rightarrow C$)

-**Transversione**, se una purina viene sostituita con una pirimidina o viceversa ($A \rightarrow T$ o $G \rightarrow C$)

Transizioni



Trasversioni



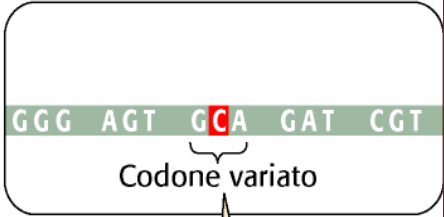
•INSERZIONE di coppie di basi

•DELEZIONE di coppie di basi

Sequenza originale di DNA

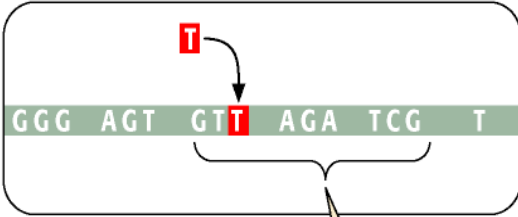


(a) Sostituzione di basi



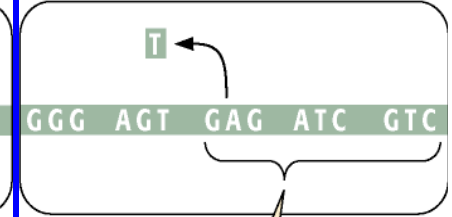
Una sostituzione di basi altera un singolo codone.

(b) Inserzione

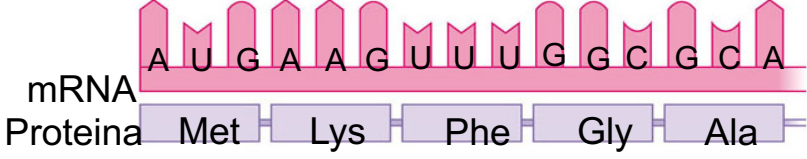


Un'inserzione o una delezione altera la fase di lettura e può cambiare molti codoni.

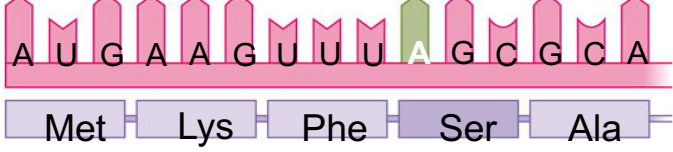
(c) Delezione



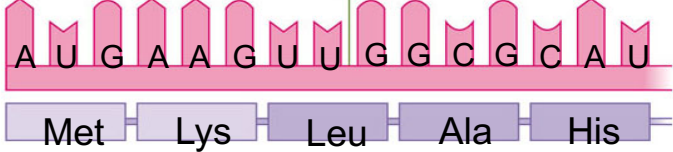
Gene normale



Sostituzione di una base azotata



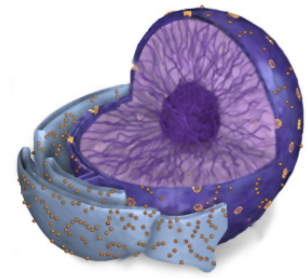
Delezione di una base azotata **U Mancante**



MUTAZIONI FRAMESHIFT

LE MUTAZIONI CROMOSOMICHE

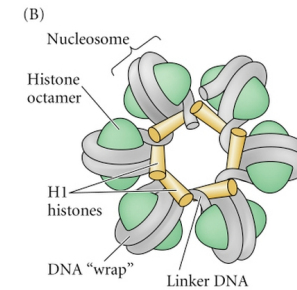
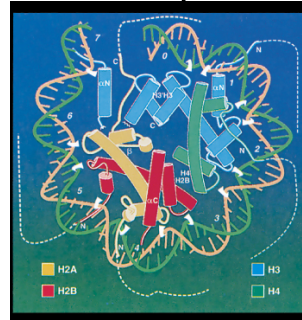
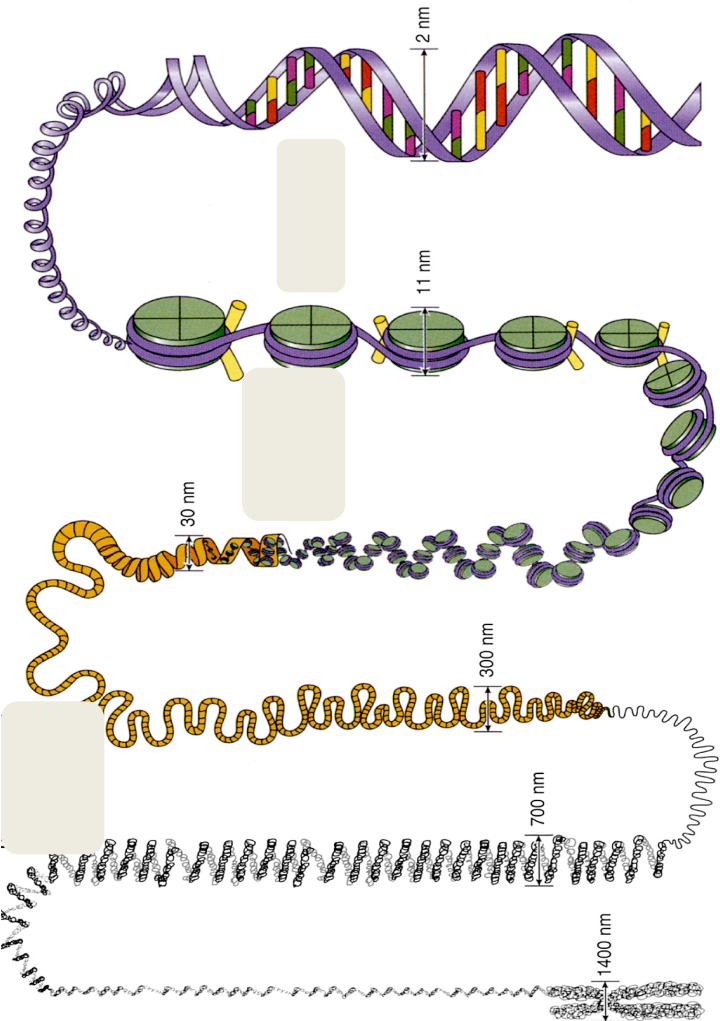
DNA NUCLEARE



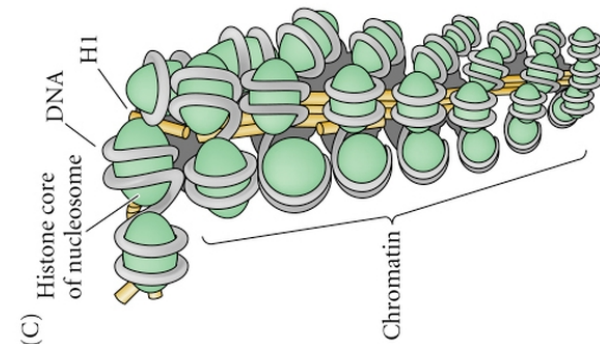
Il DNA nel nucleo è organizzato in **CROMOSOMI**.

Cromosoma: DNA e proteine (istoni)

DNA si avvolge su un nucleo proteico formato da proteine **ISTONICHE** (H1, H2A, H2B, H3, H4) → **NUCLEOSOMA**



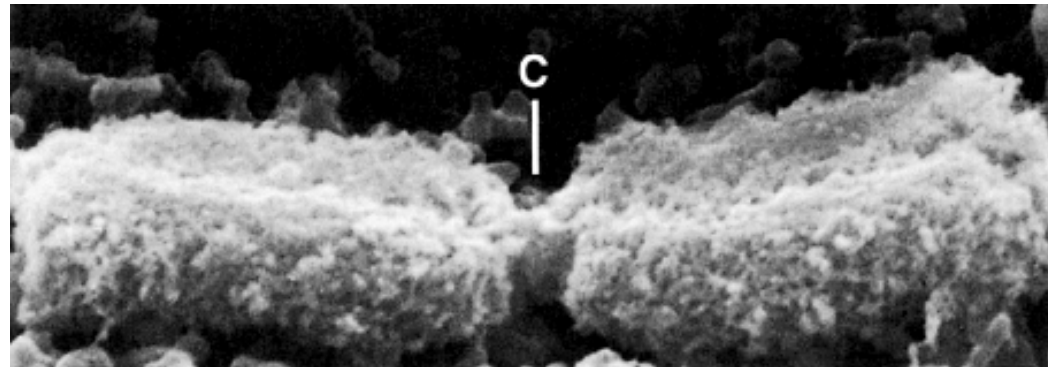
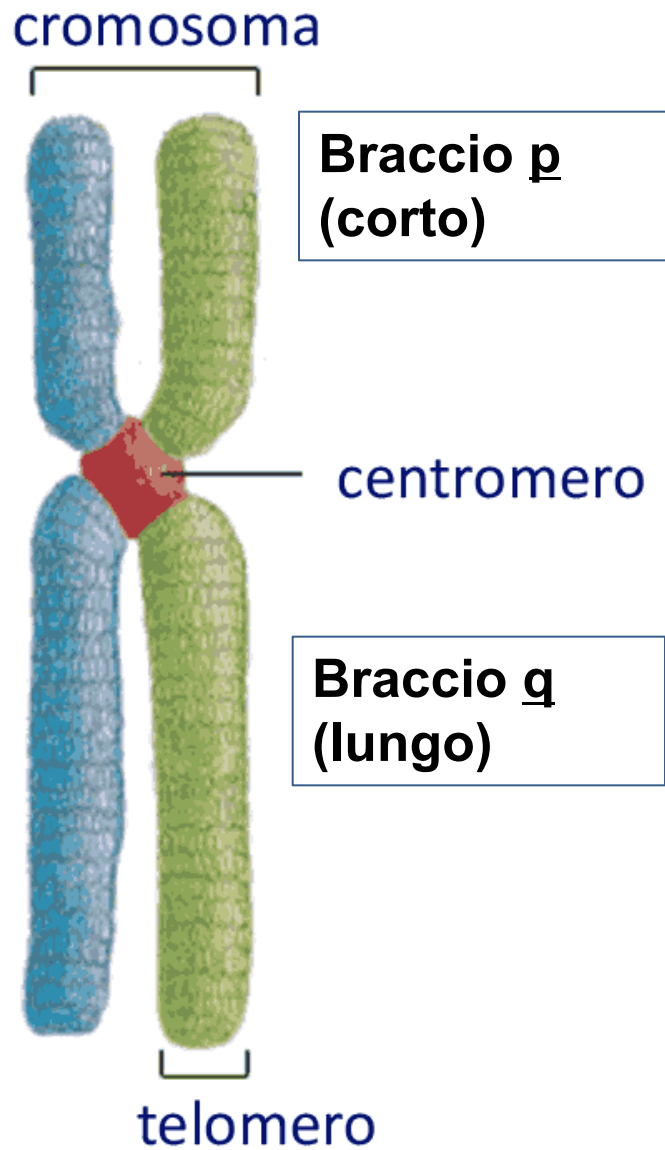
NUCLEOSOMA: Unità fondamentale della **CROMATINA**



© 2000 Sinauer Associates, Inc.

La **CROMATINA** si compatta →
CROMOSOMI

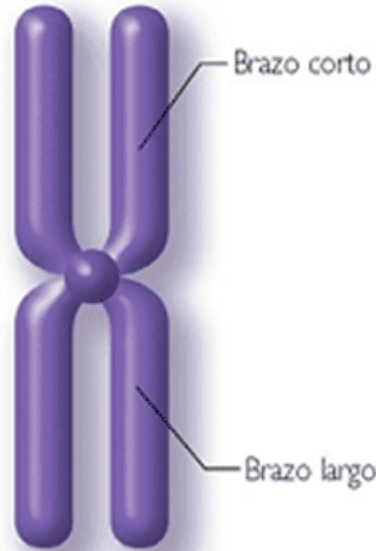
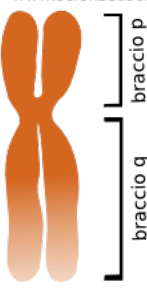
CROMOSOMA



**La posizione del CENTROMERO:
distingue 4 diversi tipi di cromosomi**

CENTROMERO

La posizione del **CENTROMERO** distingue i cromosomi in:



Metacéntrico

**Il centromero è in
posizione centrale
(mediana)**

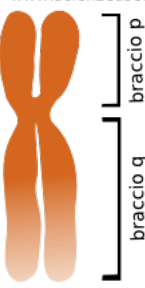


Submetacéntrico

**il centromero è
in posizione
“sub-mediana”**

CENTROMERO

La posizione del **CENTROMERO** distingue i cromosomi in:



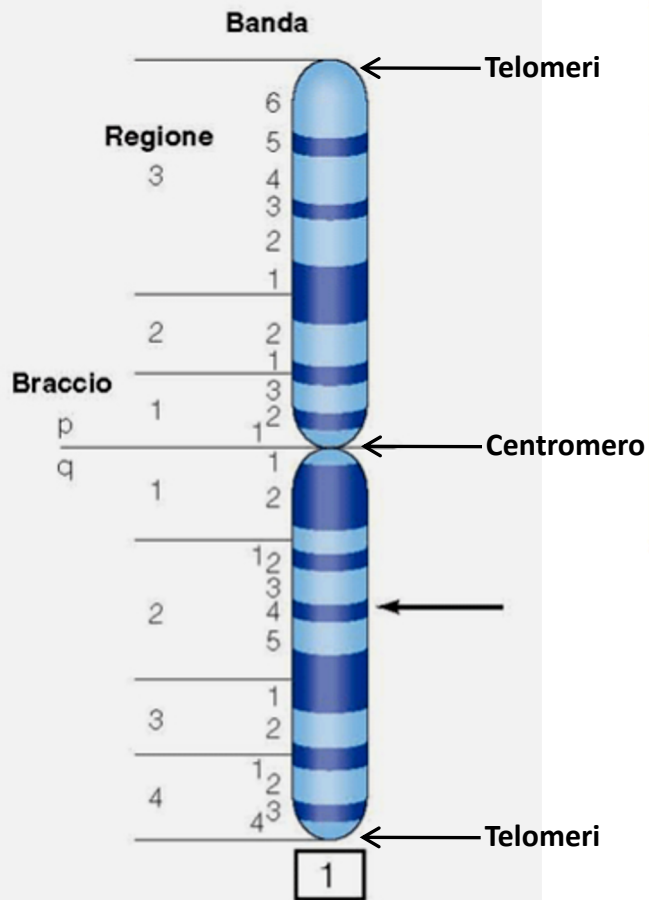
Acrocéntrico

**il centromero
è in posizione
terminale**

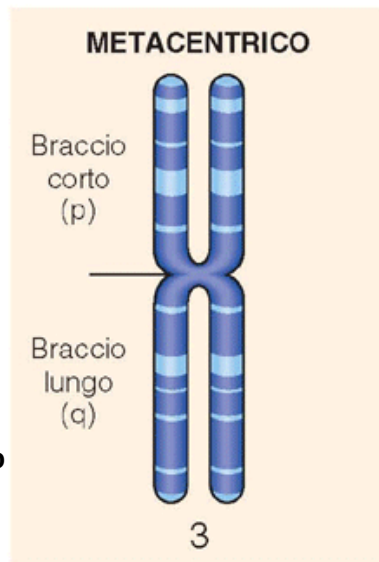


Telocéntrico

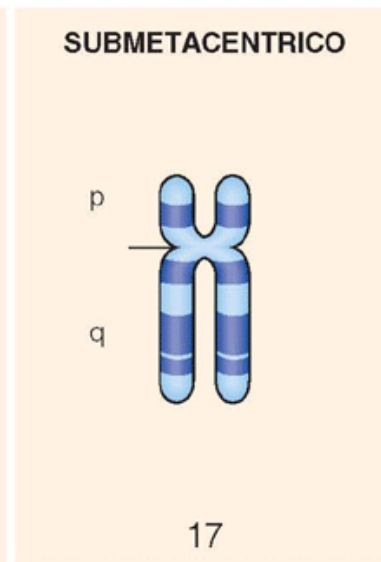
**il centromero
è posizione
sub-terminale**



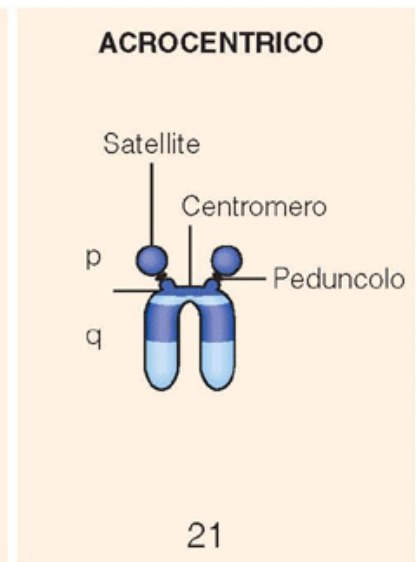
▲ **FIGURA 6.5** Sistema di denominazione delle bande cromosomiche. Ogni autosoma è numerato da 1 a 22. I cromosomi sessuali sono X e Y. Il braccio corto di ogni cromosoma è chiamato p, quello lungo q. Ogni braccio è suddiviso in regioni numerate. In ogni regione ci sono bande a loro volta numerate. L'area indicata dalla freccia è la 1q2.4 (cromosoma 1,



Cromosomi con centromero localizzato a metà della loro lunghezza



Cromosomi con centromero spostato verso una delle due estremità con braccia di diversa lunghezza



Cromosomi che presentano il centromero ad una delle due estremità

CARIOTIPO (assetto cromosomico) :

caratteristico per ciascuna specie.

- Il **cariotipo**: **disposizione ordinata**, dal più grande al più piccolo, dei **cromosomi** presenti in un organismo.
- Rappresenta in maniera visiva quello che costituisce il **corredo cromosomico** di un organismo.

CARIOTIPO (assetto cromosomico) : caratteristico per ciascuna specie.

L'uomo ha un assetto cromosomico **DIPLOIDE** (2 copie del corredo genetico)

Nell'uomo: **46 cromosomi (23 Coppie)**:

Ciascuna coppia è formata da un cromosoma di origine paterna ed uno di origine materna.

- **44 autosomi** (cioè quelli non sessuali)

- due **cromosomi sessuali** X e Y (detti così perché la loro presenza determina il **sexo dell'individuo**).

Nel caso delle femmine si chiamano **XX**, nel caso del maschio **XY**.

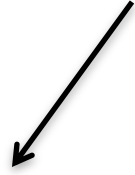
Esempio di un **CARIOTIPO** (assetto cromosomico) DI UN INDIVIDUO SANO:



Principali caratteristiche delle mutazioni cromosomiche

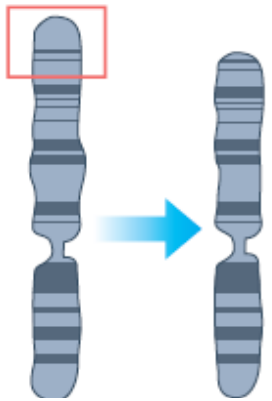
- variazioni della struttura o del numero dei cromosomi
- Possono avvenire spontaneamente o essere indotte da agenti fisici, chimici o biologici
- Nell' uomo causano: aborti spontanei (50%), infertilità, malformazioni congenite, ritardo mentale e neoplasie
- Sono identificabili attraverso l' analisi del cariotipo o per FISH, Fluorescence In Situ Hybridization

Le mutazioni cromosomiche causano anomalie in

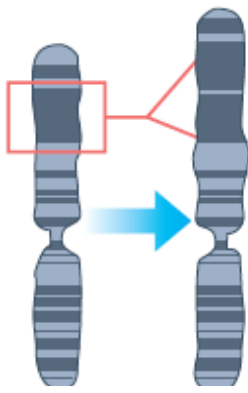


STRUTTURA DEI CROMOSOMI

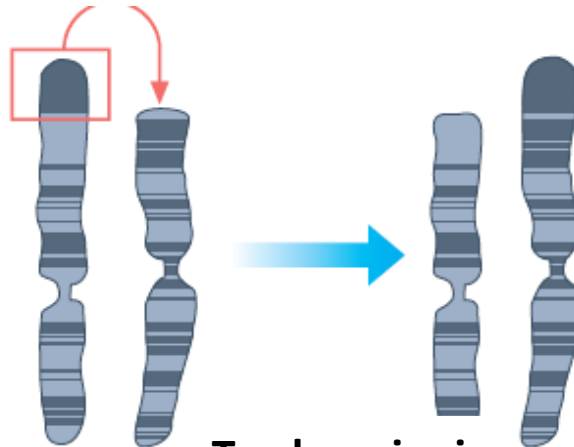
- Delezioni
- Duplicazioni
- Inversioni
- Traslocazioni



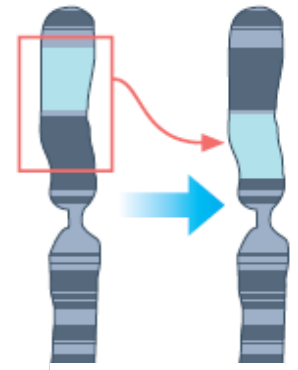
Delezioni



Duplicazioni



Traslocazioni



Inversioni

Delezioni

Una **delezione** è una mutazione cromosomica che comporta la **perdita di un tratto di cromosoma**

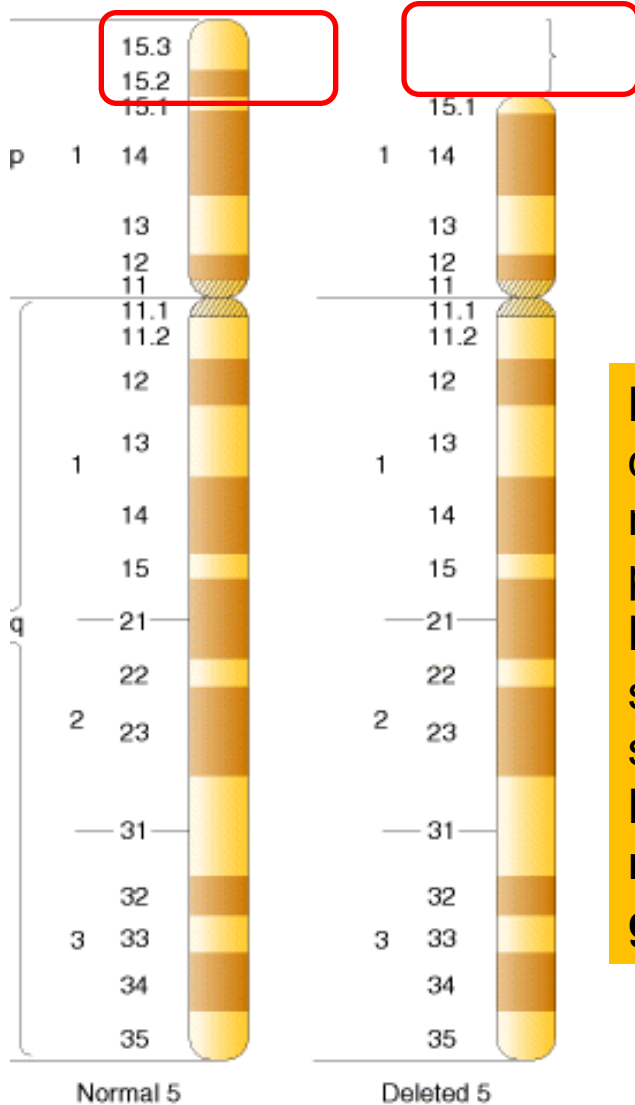
- Le conseguenze di una delezione dipendono dai geni o dalle parti di geni che vengono rimossi



Esempi di delezioni nell' uomo

- 5p- **Sindrome Cri-du-chat**, anomalie facciali e ritardo mentale

Cri du chat syndrome



**DELEZIONE DEL BRACCIO CORTO (p)
DEL CROMOSOMA 5**



La sindrome del grido di gatto (o sindrome du cri du chat):

malattia genetica rara causata dalla delezione di parte del cromosoma 5.

La sindrome prende nome dal pianto lamentoso, simile al miagolio del gatto, caratteristico dei soggetti affetti.

La perdita di materiale genetico si associa a **ritardo dello sviluppo psicomotorio** e a **grave ritardo mentale**

Esempi di delezioni nell' uomo

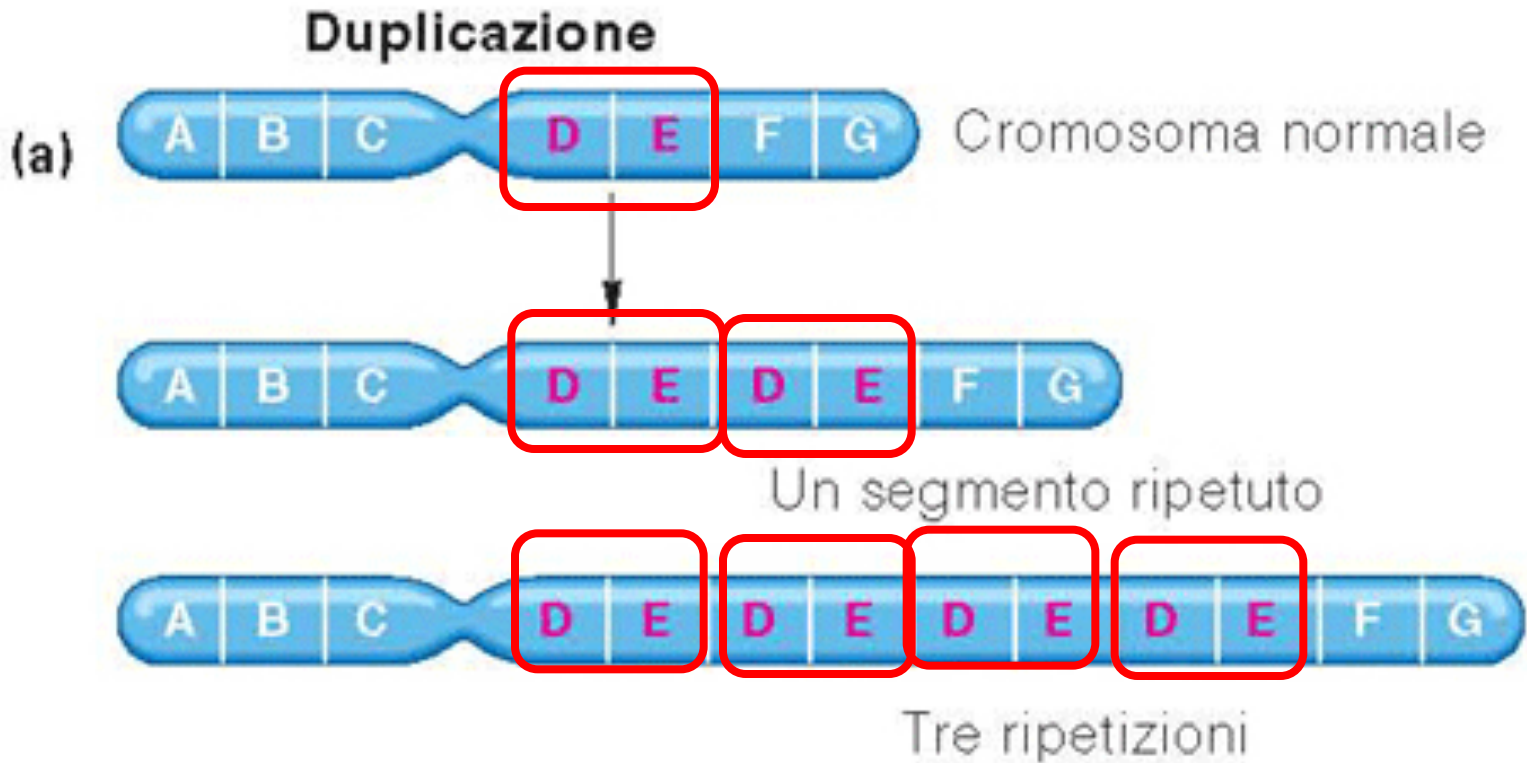
- 11q- **Tumore di Wilms**, tumore del tratto renale genitourinario
- 13q- **Retinoblastoma** (tumore all' occhio, altri tipi di tumore)
- 15q- **Sindrome di Prader Willi**, astenia ed accrescimento lento, obesità, attacchi compulsivi di fame

Duplicazioni

Una **duplicazione**:

una mutazione cromosomica che deriva dal **raddoppiamento di un tratto di cromosoma**

I tratti duplicati possono trovarsi vicini (in tandem) o distanti

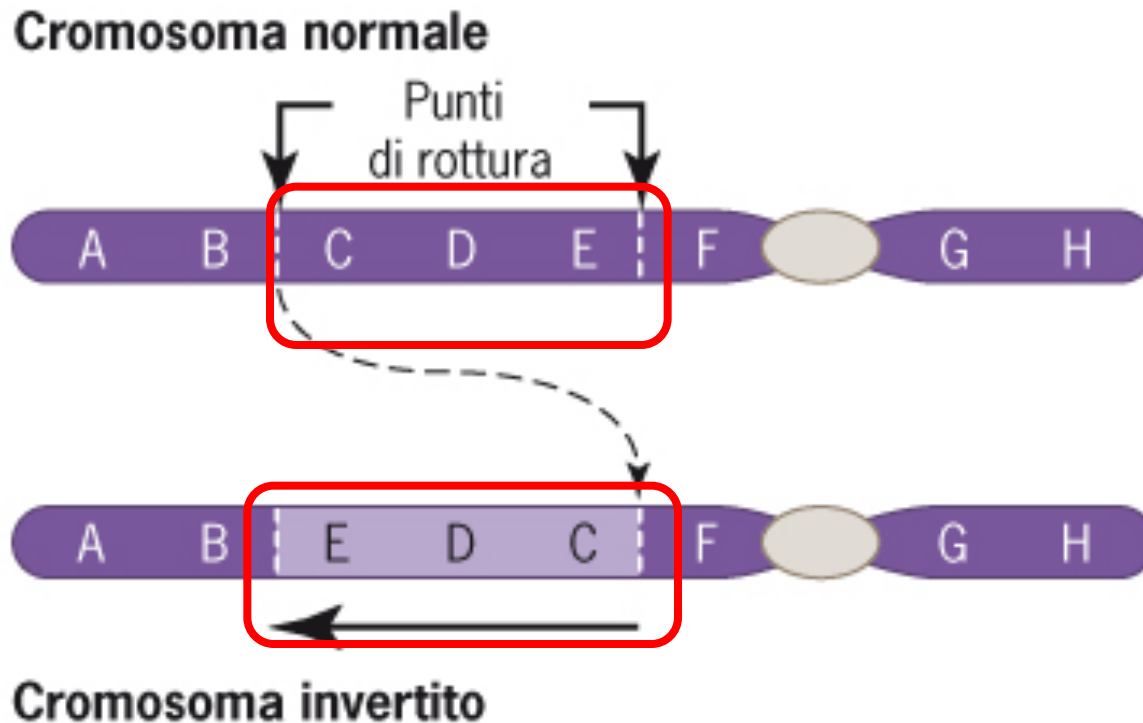


Inversioni

Un' inversione:

mutazione cromosomica che si verifica quando **un segmento cromosomico viene scisso e poi reintegrato** nel cromosoma **dopo rotazione di 180°** rispetto all'orientamento iniziale

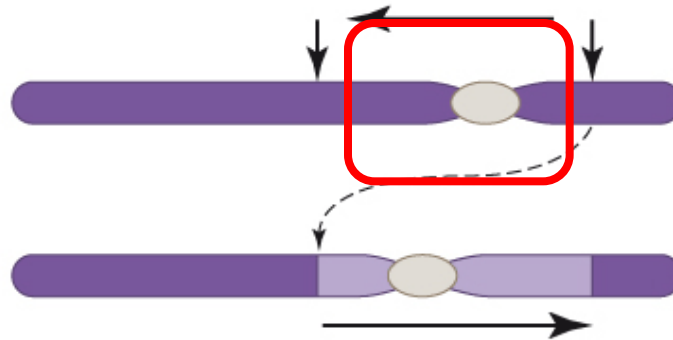
• **Non vi è perdita di materiale genetico**, ma le inversioni **possono provocare la perdita di funzione di un gene** se il punto di rottura è all'interno del gene oppure possono alterare la regolazione dei geni allontanandoli o avvicinandoli a sequenze regolative



Inversioni

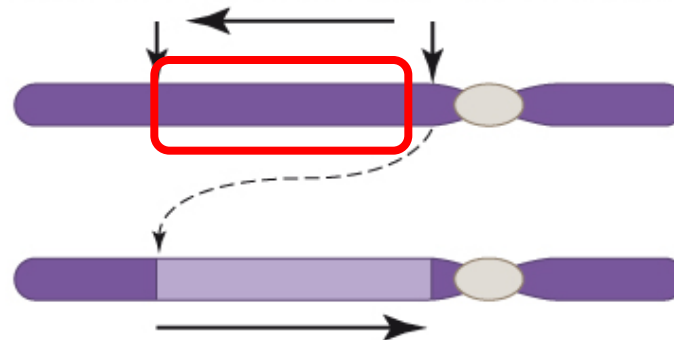
- Se il segmento invertito comprende il centromero, l'inversione si dice **pericentrica**

Inversione pericentrica, che include il centromero.



- Se invece il segmento invertito si trova su un solo braccio del cromosoma e non contiene il centromero, l'inversione si dice **paracentrica**

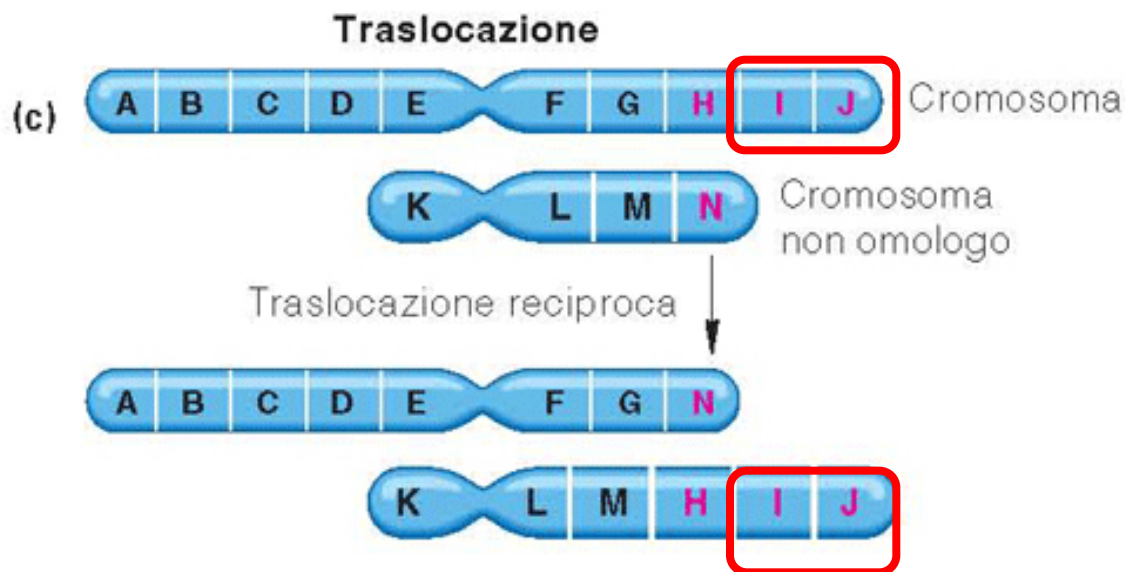
Inversione paracentrica, che esclude il centromero.



Traslocazioni

Una **traslocazione** è una mutazione cromosomica in cui vi è il cambiamento di posizione di segmenti cromosomici e dei geni in esso contenuti.

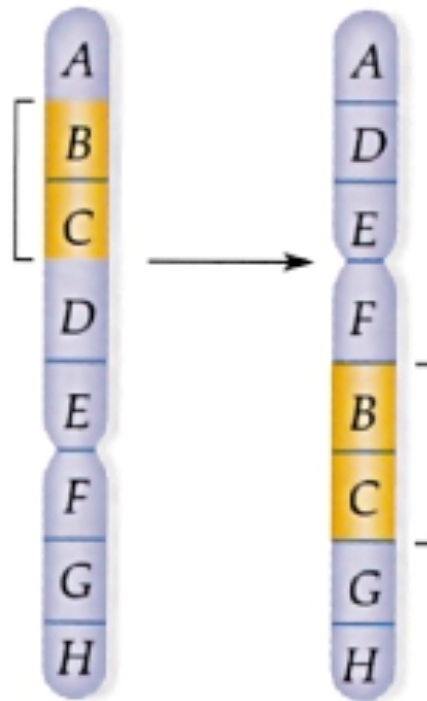
- Non vi è né perdita né acquisto di materiale genetico.



Traslocazioni

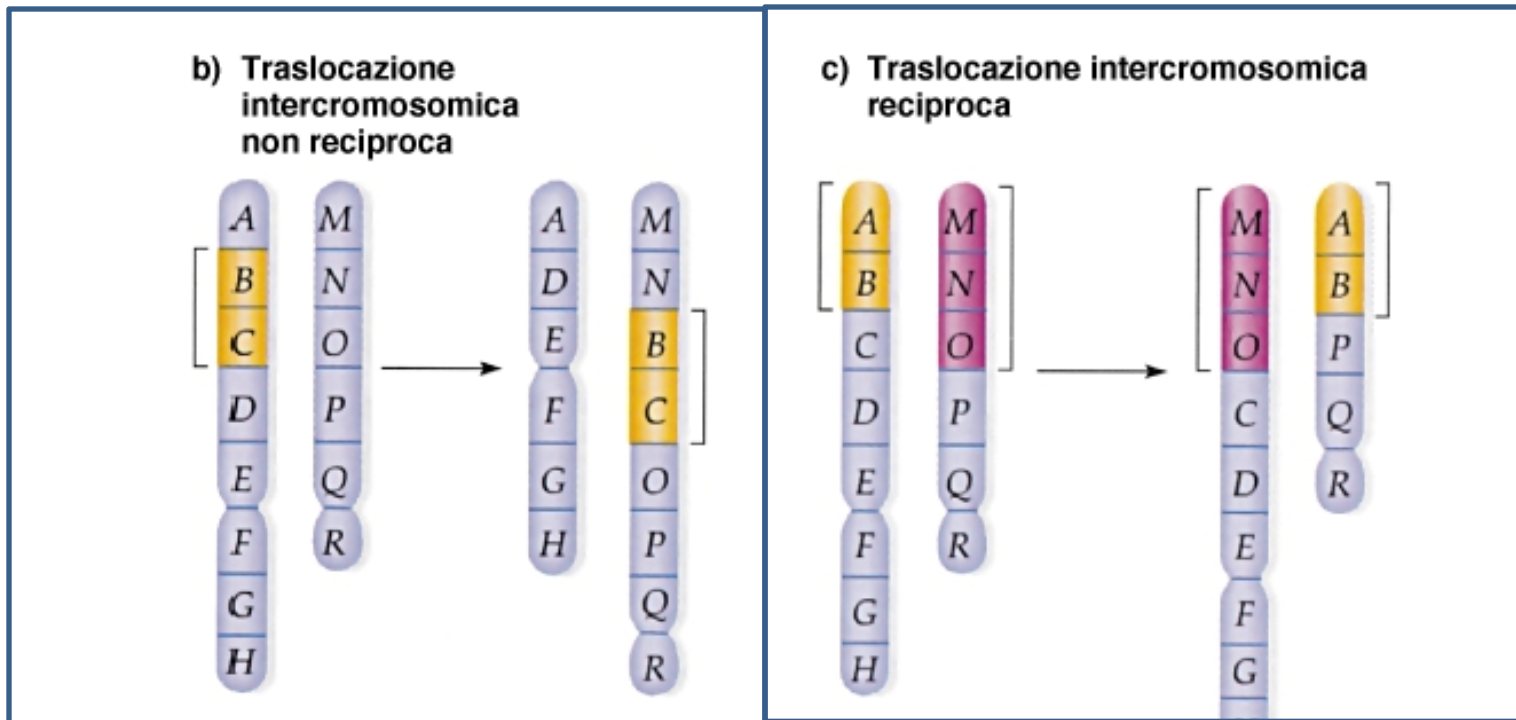
- Se la traslocazione avviene all' interno dello stesso cromosoma si definisce traslocazione **intracromosomica**

a) Traslocazione intracromosomica non reciproca



Traslocazioni

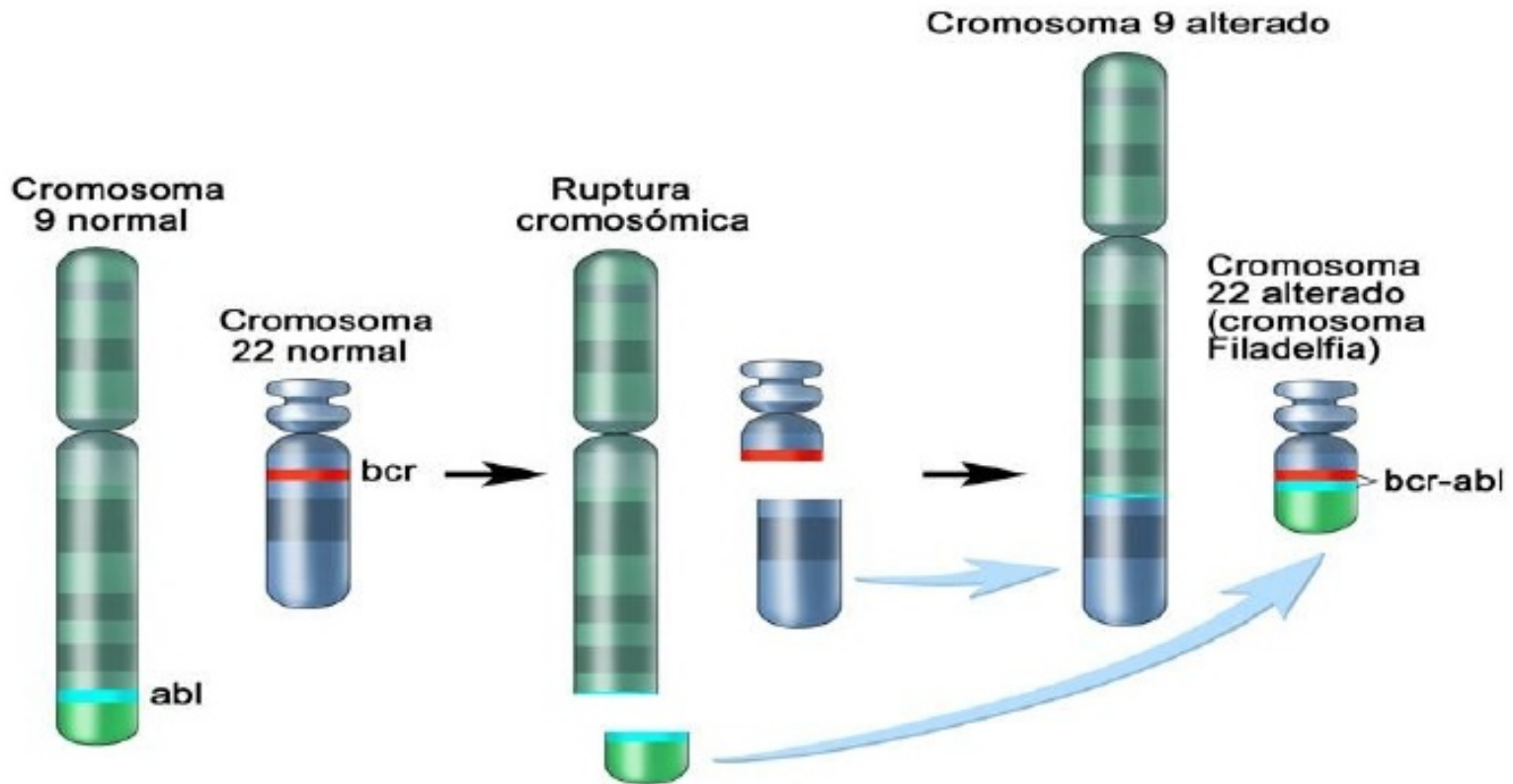
- Se lo spostamento avviene tra un cromosoma e l'altro la traslocazione si definisce **intercromosomica**
- Nella **traslocazione intercromosomica**:
se i due cromosomi interessati si scambiano dei segmenti la traslocazione si definisce **reciproca** altrimenti si definisce **non reciproca**



Scambio di segmenti →
reciproca

Le traslocazioni possono causare tumori

Esempio: La Traslocazione reciproca nella **leucemia mieloide cronica** tra in chr 9 e 22 con formazione del **cromosoma Philadelphia**

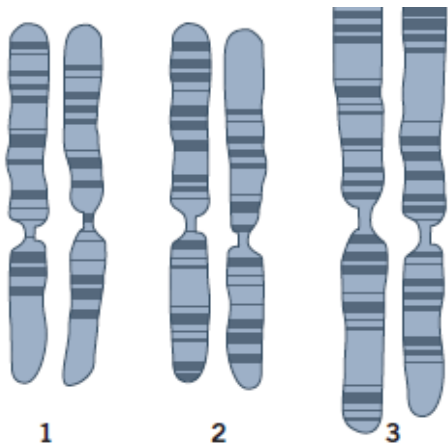


Le mutazioni cromosomiche causano anomalie in

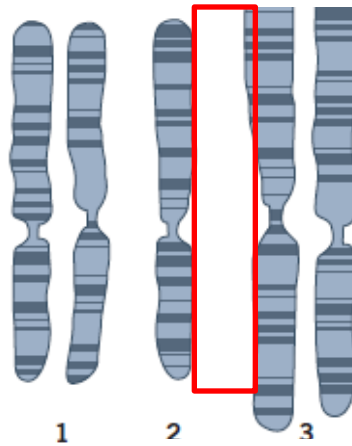


NUMERO DEI CROMOSOMI

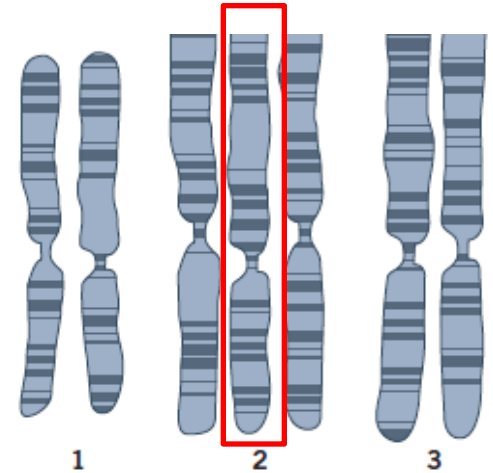
-Aneuploidie



Normale



Monosomia



Trisomia

Attraverso l'analisi del CARIOTIPO:

- **Euploide:** numero normale di cromosomi.
- **Diploide:** $2n$ cromosomi nelle cellule somatiche (46)
- **Aploide:** n cromosomi nelle cellule germinali (23)
- **Aneuploide:** presenza di cromosomi multipli (Down 47, Turner 45) e riguarda sia i cromosomi sessuali che gli autosomi
- **Poliploide:** aumento numerico dell'intero corredo cromosomico ($3n, 4n$ ecc.). La poliploidia nel feto causa aborto, avviene nei tumori.

ANEUPLOIDIE

- **Polisomia:** più di due cromosomi omologhi
- **Monosomia:** mancanza di uno dei due cromosomi omologhi
- **Sono compatibili con la vita**

Dovute a

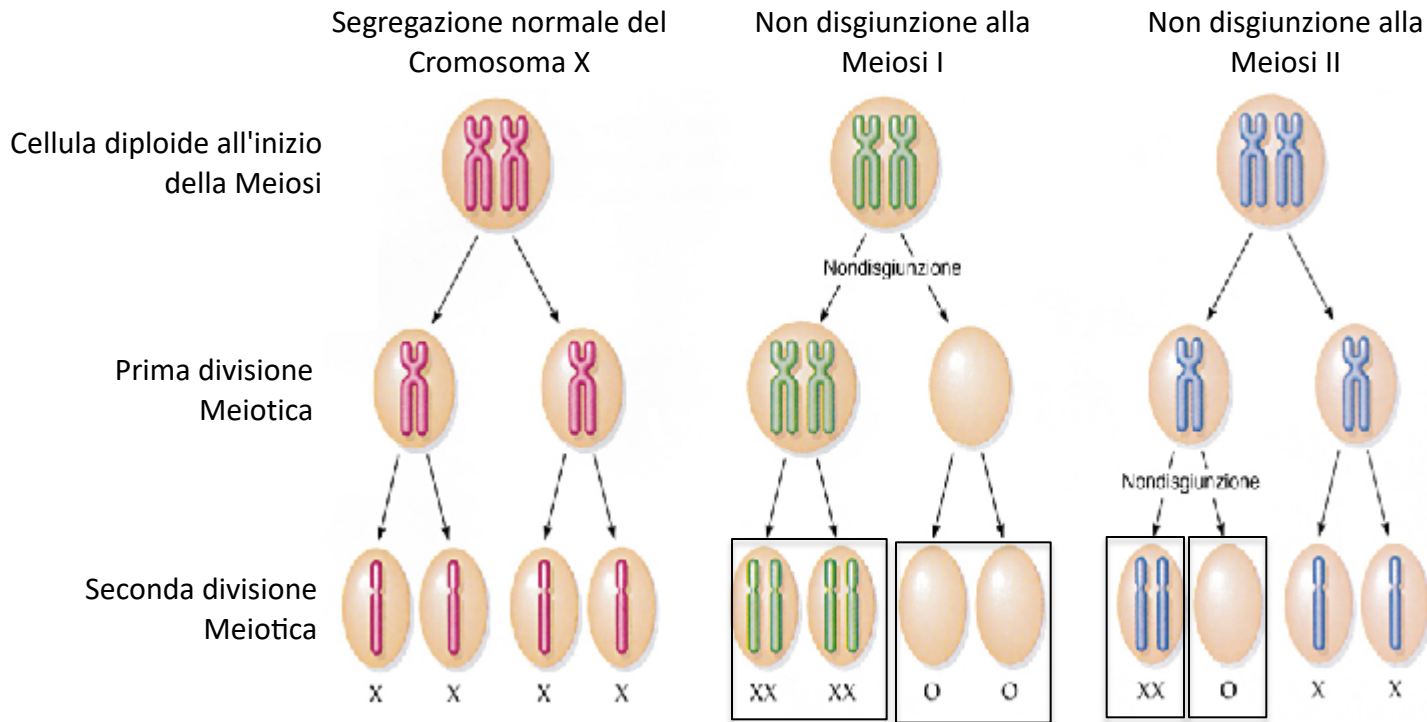
- **Non disgiunzione meiotica**

Errori Meiotici: Non disgiunzione durante la Meiosi I e II

Normalmente, i cromosomi omologhi migrano verso i poli opposti all'anafase.

Quando questo non avviene, si verifica una **non disgiunzione dei cromosomi** che può interessare sia gli autosomi che i cromosomi sessuali.

L'**aneuploidia** è una variazione nel numero dei cromosomi



Aneuploidie risultanti da non-disgiunzioni nella specie umana

Cariotipo	Formula cromosomica	Sindrome clinica	Frequenza alla nascita	Fenotipo
47, +21	$2n + 1$	Down	1/700	Mani tozze con solco palmare, bassa statura, iperflessibilità delle giunture, ritardo mentale, testa grande con viso tondo, bocca aperta con lingua grande, epicanto.
47, +13	$2n + 1$	Patau	1/20.000	Deficienza mentale e sordità, ridotte dimensioni dei muscoli, schisi del labbro e/o del palato, anomalie cardiache, protuberanza posteriore sul calcagno.
47, +18	$2n + 1$	Edward	1/8.000	Malformazioni congenite di molti organi, dimensioni minute, orecchie malformate, mandibola recessa, labbra e naso piccoli con una facies elfica, deficienza mentale, rene a ferro di cavallo o doppio rene, sterno corto, il 90% muore nei primi sei mesi dopo la nascita.
45, X	$2n - 1$	Turner	1/2.500 nate femmine	Femmine con sviluppo sessuale ritardato, di solito sterili, statura bassa, piega di pelle nella regione del collo, anomalie cardiovascolari, difficoltà nell'udito.
47, XXY	$2n + 1$	Klinefelter	1/500 nati maschi	Maschi subfertili con testicoli ridotti, ginecomastia, timbro di voce femminile, arti lunghi, ginocchia valghe.

TRISOMIA DEL CROMOSOMA 13

Sindrome di Patau

malattia genetica molto rara

(frequenza 1/5000-20000 nati vivi)

Cariotipo: tre copie del cromosoma 13 (**Trisomia 13**)

Fenotipo:

labioschisi e palatoschisi, polidattilia (dita delle mani e dei piedi in soprannumero), ritardo psico-motorio, cardiopatia, encefalopatia).

Danni al sistema nervoso centrale e all'apparato cardiaco.

La maggior parte degli individui muore entro i primi tre mesi di vita.

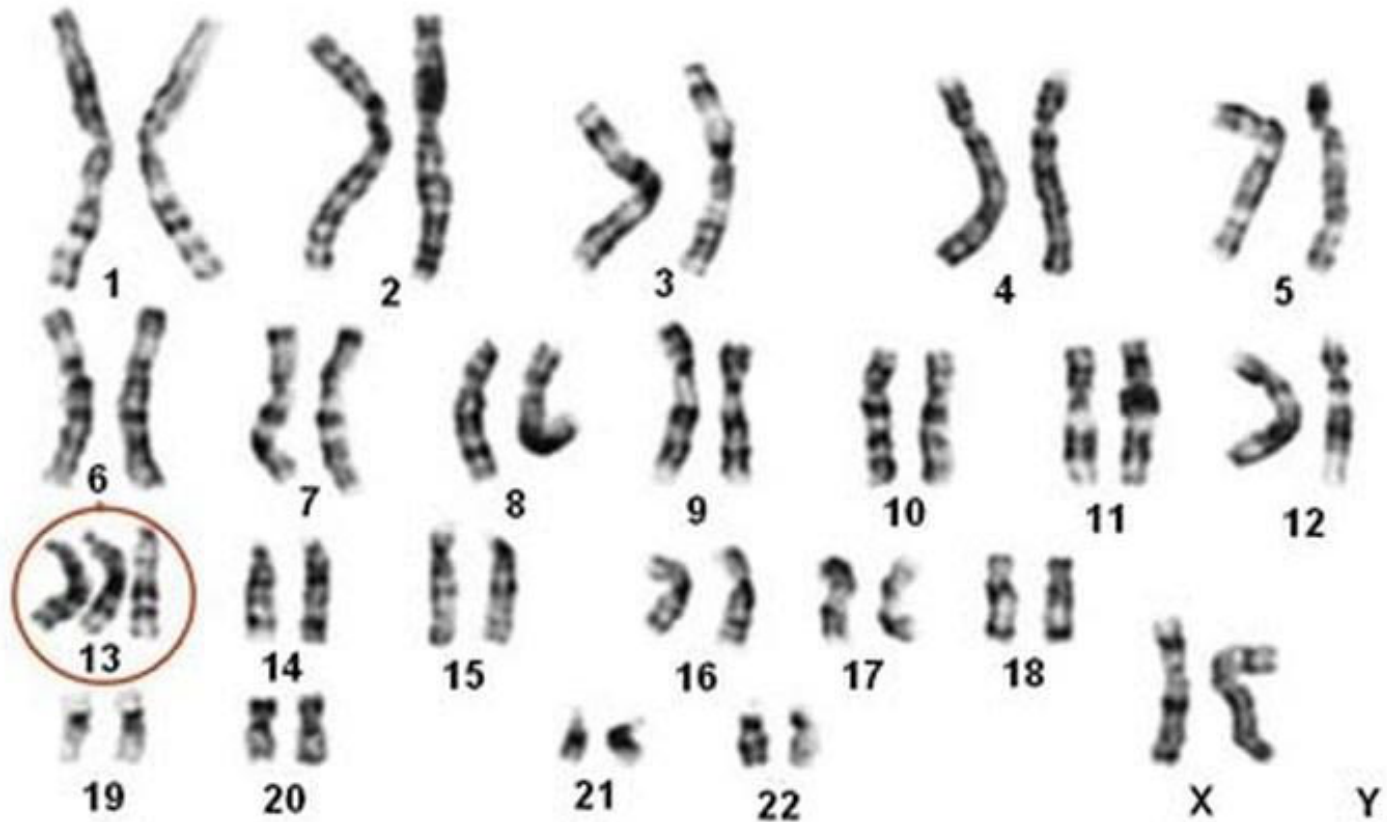


▲ FIGURA 6.16 Neonato con trisomia del cromosoma 13 con schisi del labbro e del palato.

TRISOMIA DEL CROMOSOMA 13

Sindrome di Patau

Cariotipo: tre copie del cromosoma 13 (Trisomia 13)



TRISOMIA DEL CROMOSOMA 18

Sindrome di Edwards

malattia genetica rara
frequenza di 1/3000-8000 nati vivi

Cariotipo: tre copie del cromosoma 18 (**Trisomia 18**)

Fenotipo:

Provoca ritardo generale dello sviluppo.

Il 90% dei bambini affetti muore nei primi sei mesi di vita per problemi cardiaci



Per gentile concessione del Dr. Ira Rosenthal,
Department of Pediatrics, University of Chicago Children's Hospital

TRISOMIA DEL CROMOSOMA 18

Sindrome di Edwards

Cariotipo: tre copie del cromosoma 18 (Trisomia 18)



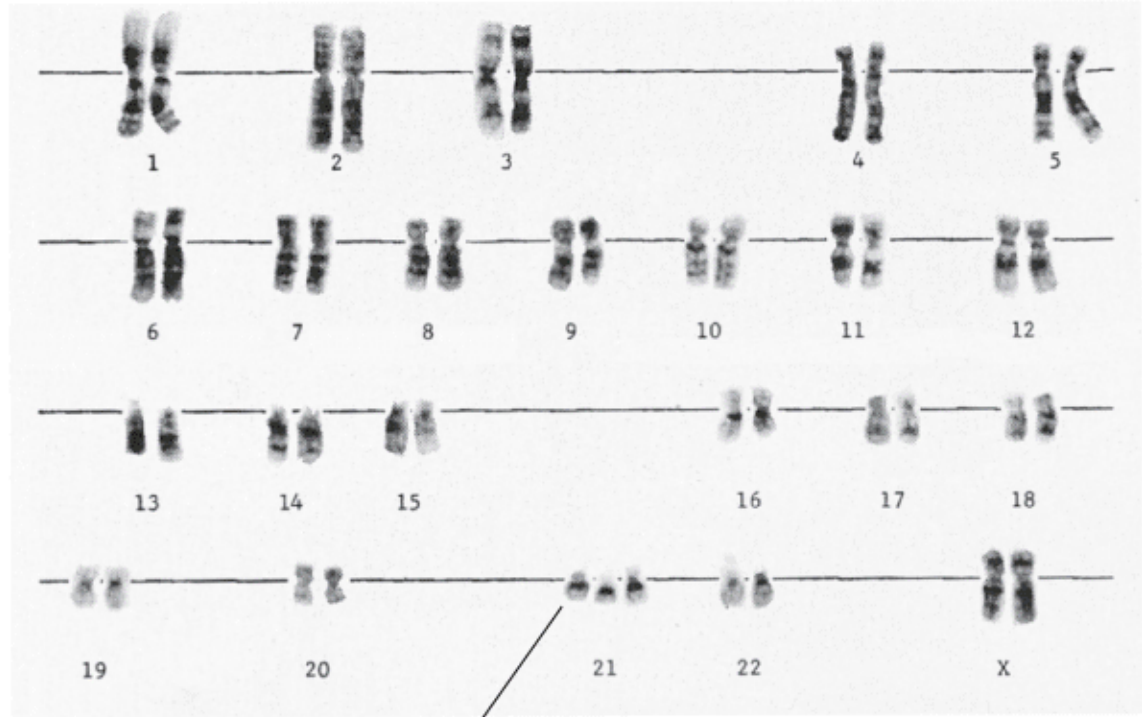
TRISOMIA DEL CROMOSOMA 21

Sindrome di Down

Frequenza (1:800)



(a)



(b)

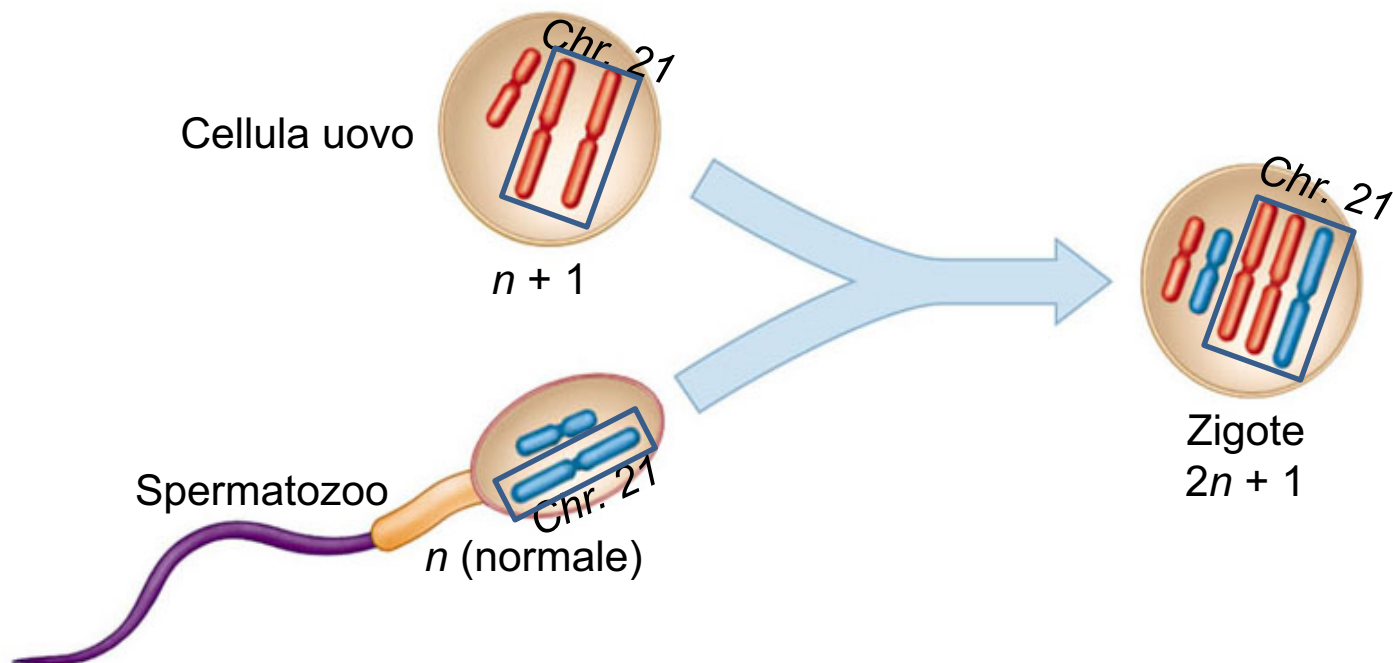
Trisomia

TRISOMIA DEL CROMOSOMA 21

Sindrome di Down (1:800)

È nella maggior parte dei casi determinata dalla **trisomia del 21**.

La trisomia è la conseguenza di un fenomeno di **non-disgiunzione** che si ha durante la meiosi.

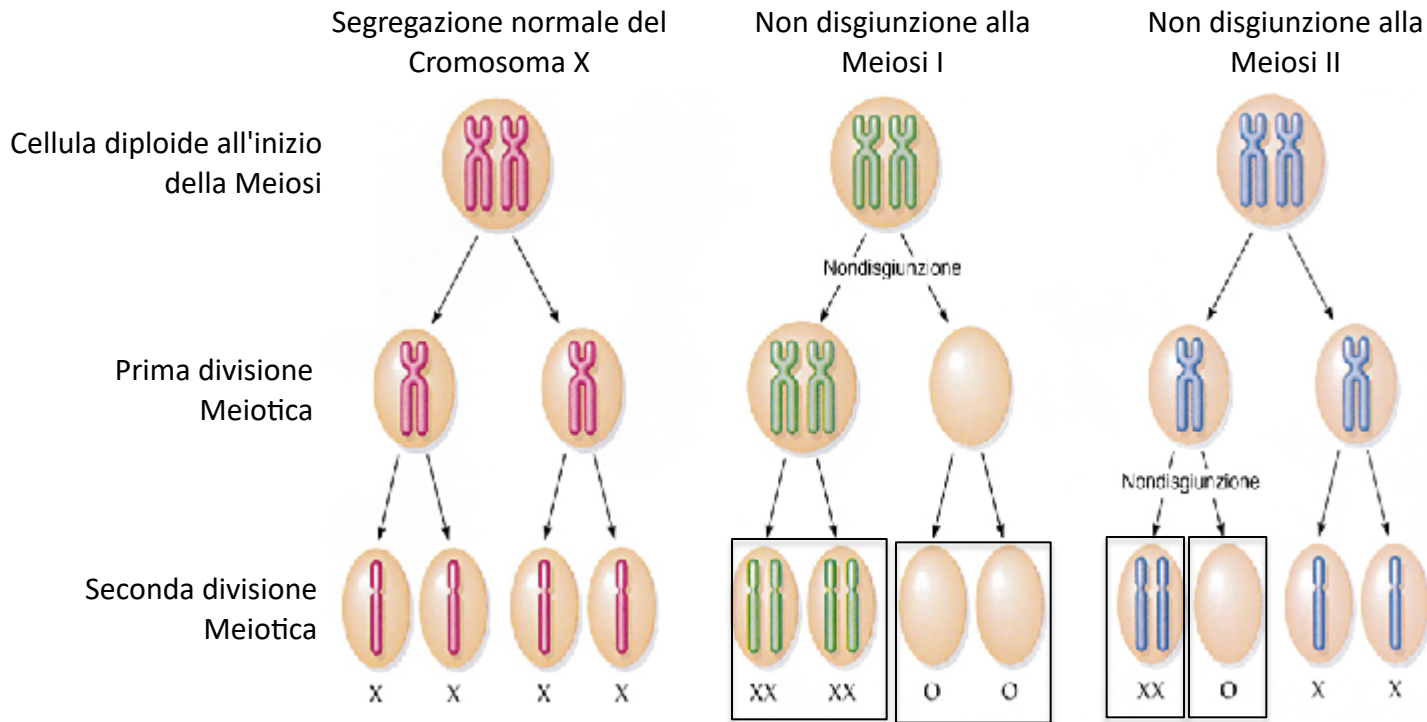


Errori Meiotici: Non disgiunzione durante la Meiosi I e II

Normalmente, i cromosomi omologhi migrano verso i poli opposti all'anafase.

Quando questo non avviene, si verifica una **non disgiunzione dei cromosomi** che può interessare sia gli autosomi che i cromosomi sessuali.

L'**aneuploidia** è una variazione nel numero dei cromosomi

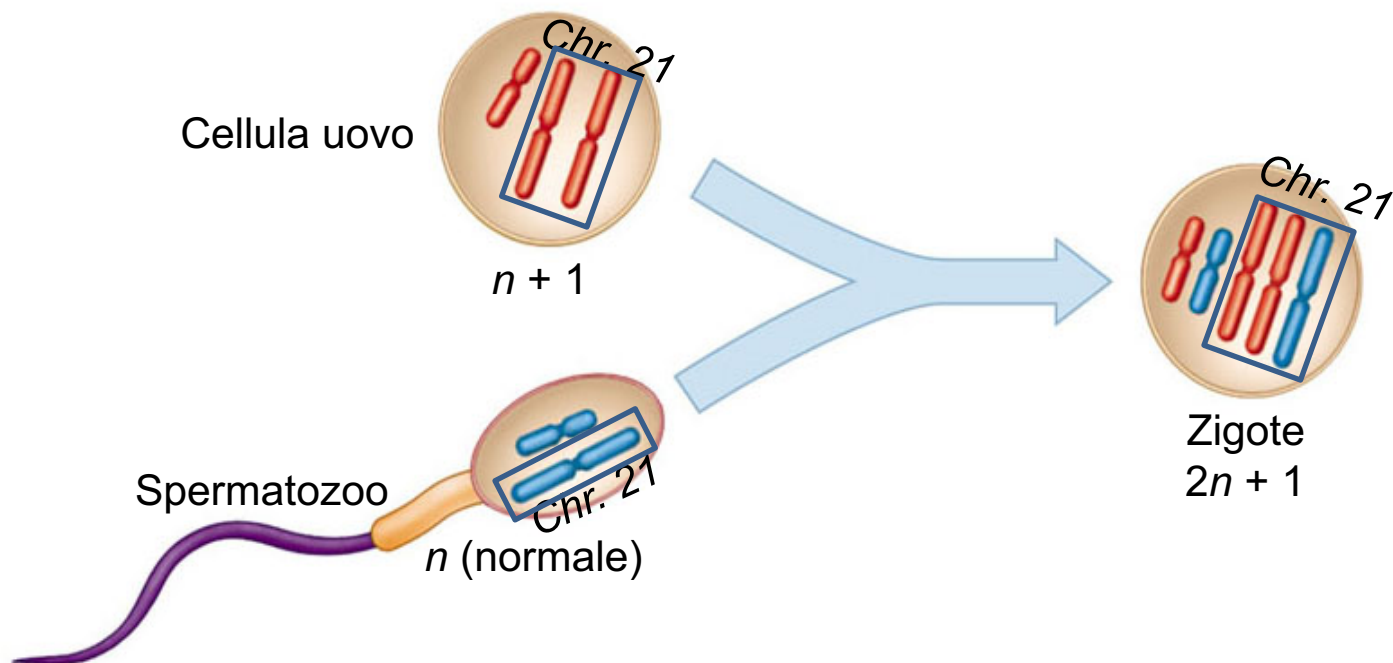


TRISOMIA DEL CROMOSOMA 21

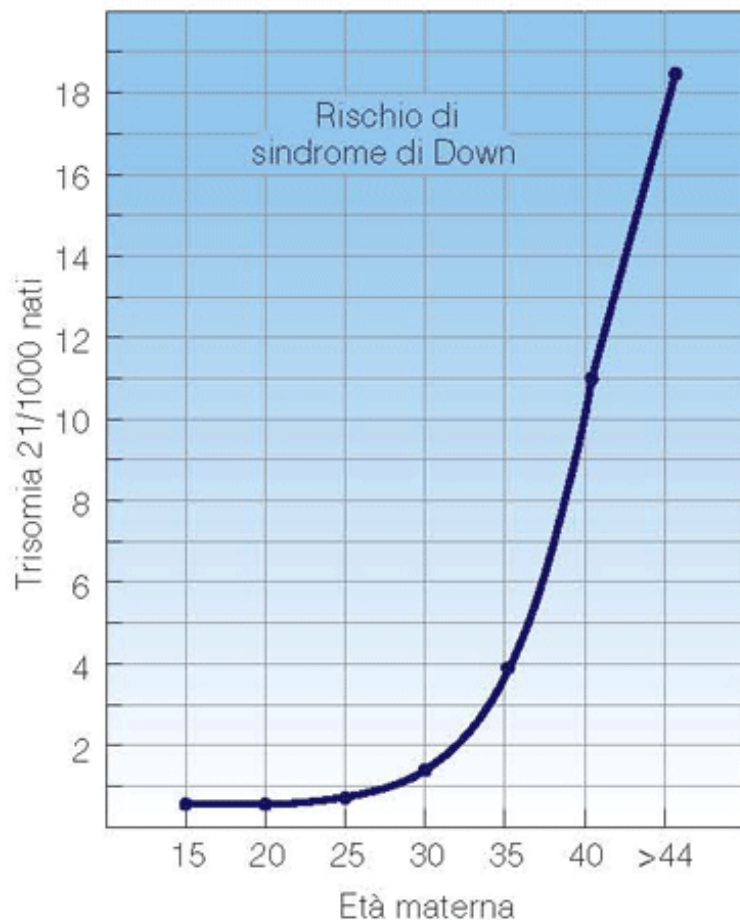
Sindrome di Down (1:800)

È nella maggior parte dei casi determinata dalla **trisomia del 21**.

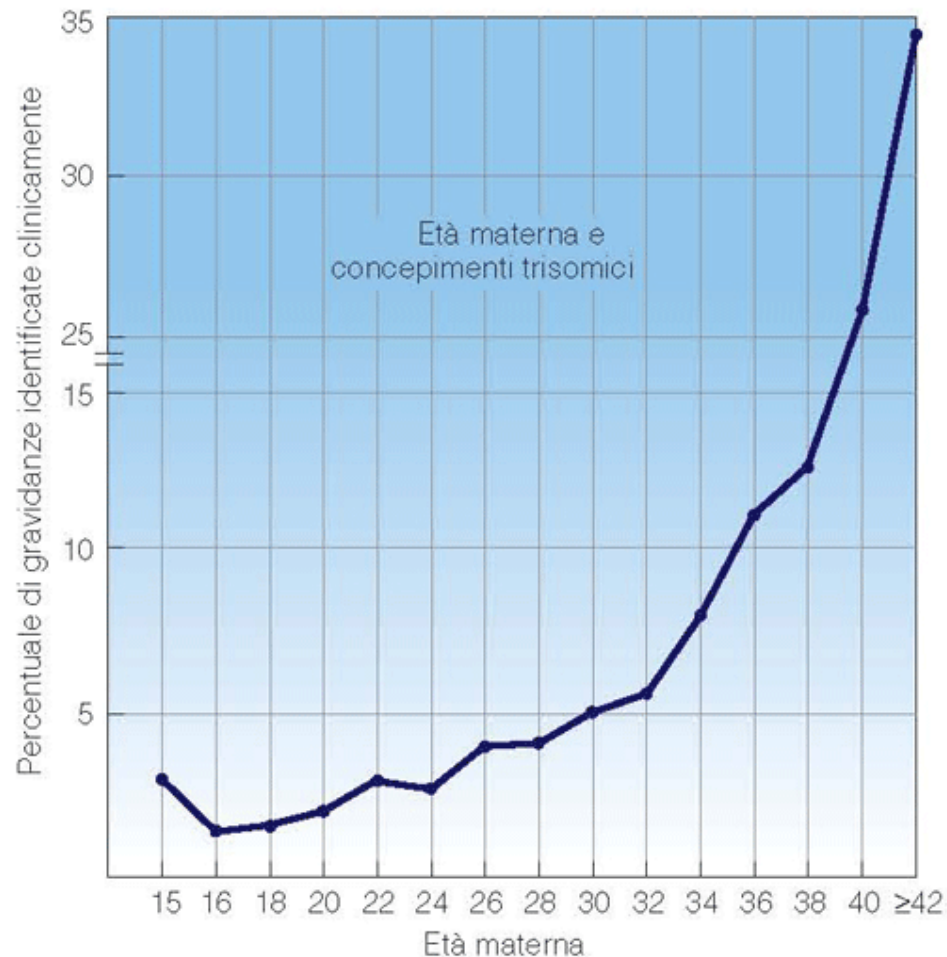
La trisomia è la conseguenza di un fenomeno di **non-disgiunzione** che si ha durante la meiosi.



Le trisomie aumentano con l' aumentare dell' età materna



▲ FIGURA 6.19 Relazione tra età materna e frequenza della trisomia 21 (sindrome di Down). Il rischio aumenta considerevolmente dopo i 35 anni d'età.



▲ FIGURA 6.20 L'età materna rappresenta il rischio maggiore per le trisomie autosomiche di tutti i tipi. All'età di 42 anni un terzo delle gravidanze è trisomico.

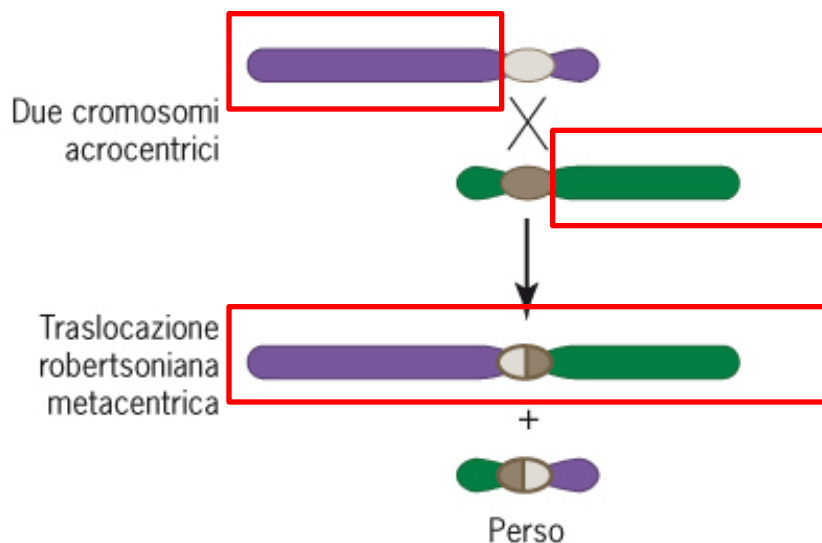
TRASLOCAZIONE ROBERTSONIANA



Acrocéntrico
centromero in
posizione
terminale

Traslocazione reciproca tra cromosomi acrocentrici.

Consiste nella **fusione dei bracci lungo di due cromosomi acrocentrici**, con perdita del braccio corto dei cromosomi.



Si ottiene un cromosoma grande dalla fusione dei due bracci lunghi.

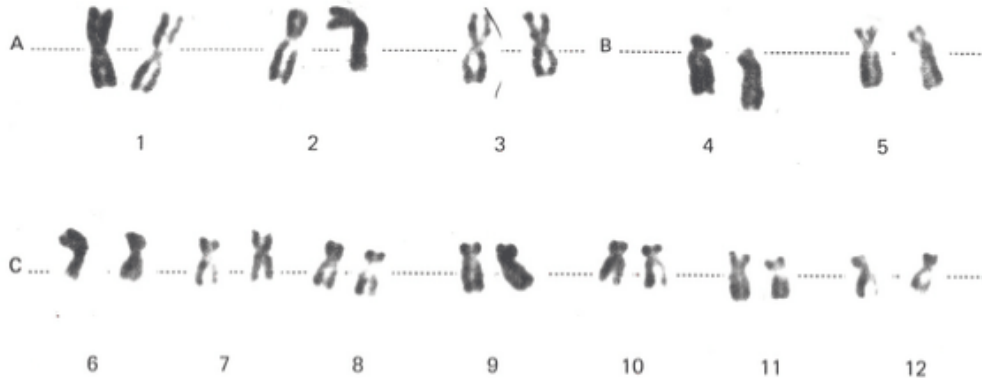
Figura 6.26 ► Formazione di una traslocazione metacentrica robertsoniana mediante lo scambio tra due cromosomi acrocentrici non omologhi.

I cromosomi acrocentrici nell'uomo: Chr. 13, 14, 15, 21 e 22



Acrocéntrico
centromero in
posizione
terminale

Chr. 1, 2 e 3:
metacentrici e submetacentrici

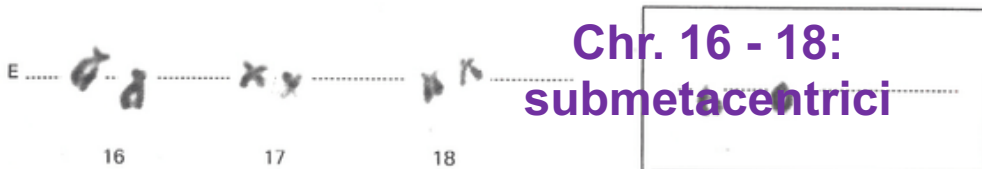


Chr. 4 e 5:
submetacentrici

Chr. 7 - 12 :
submetacentrici



Chr. 13 - 15:
acrocentrici



Chr. 16 - 18:
submetacentrici



Chr. 19 - 20:
metacentrici

Chr. 21 - 22:
acrocentrici

Nell'uomo non sono
presenti cromosomi
telocentrici

TRASLOCAZIONE ROBERTSONIANA → causa di SINDROME DI DOWN

Traslocazione reciproca i cromosomi acrocentrici 14 e 21.



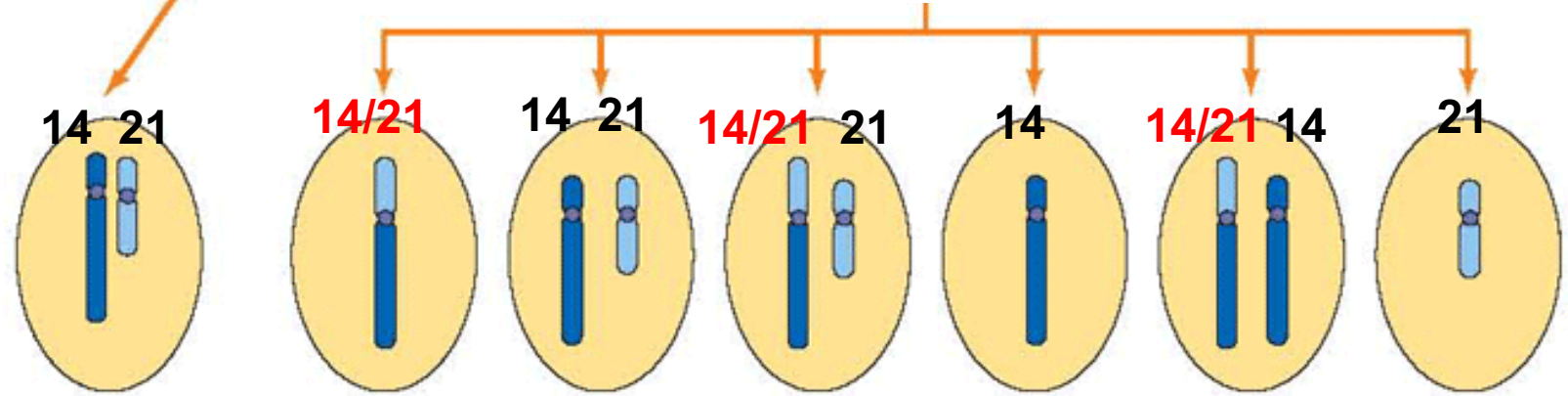


Cellula normale

Cellula con Traslocazione Robertsoniana

Gameti

Gameti



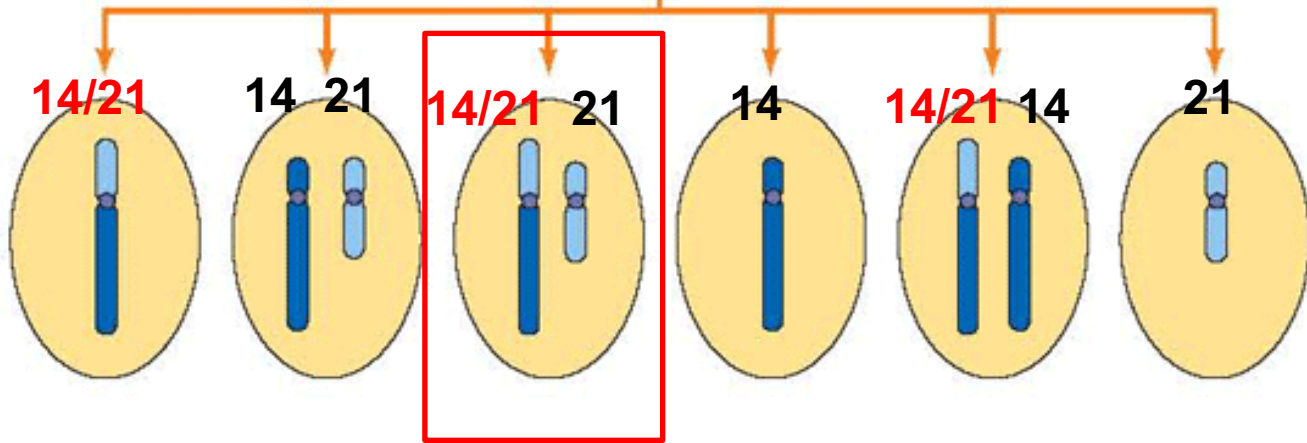
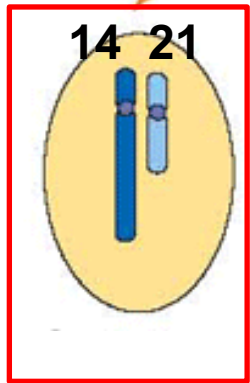


Cellula normale

Cellula con Traslocazione Robertsoniana

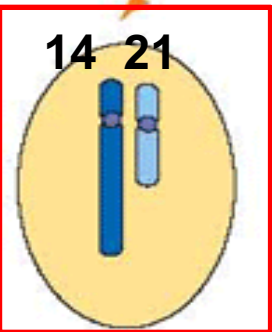
Gameti

Gameti

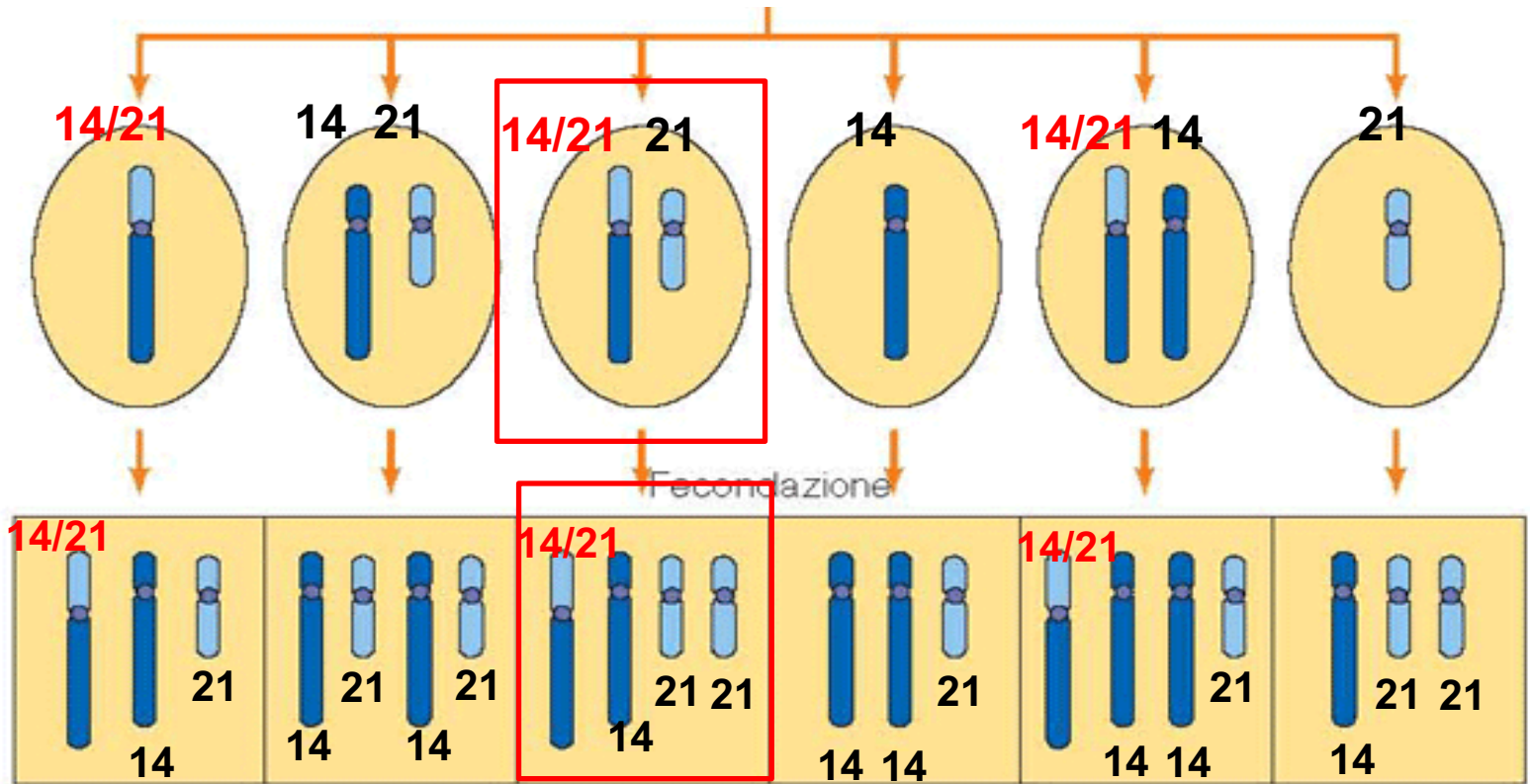


Gameti

Gameti



Gamete normale



Fenotipo

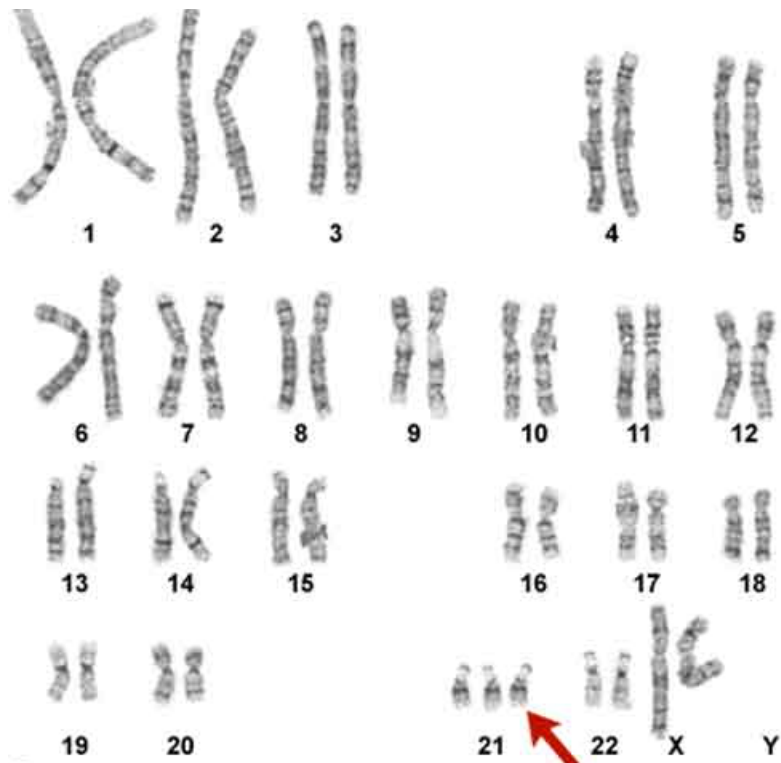
Portatore di traslocazione Normale Traslocazione e sindrome di Down Monosomia 21, letale Trisomia 14, letale Monosomia 14, letale

Numero di cromosomi

45 46 46 45 47 45

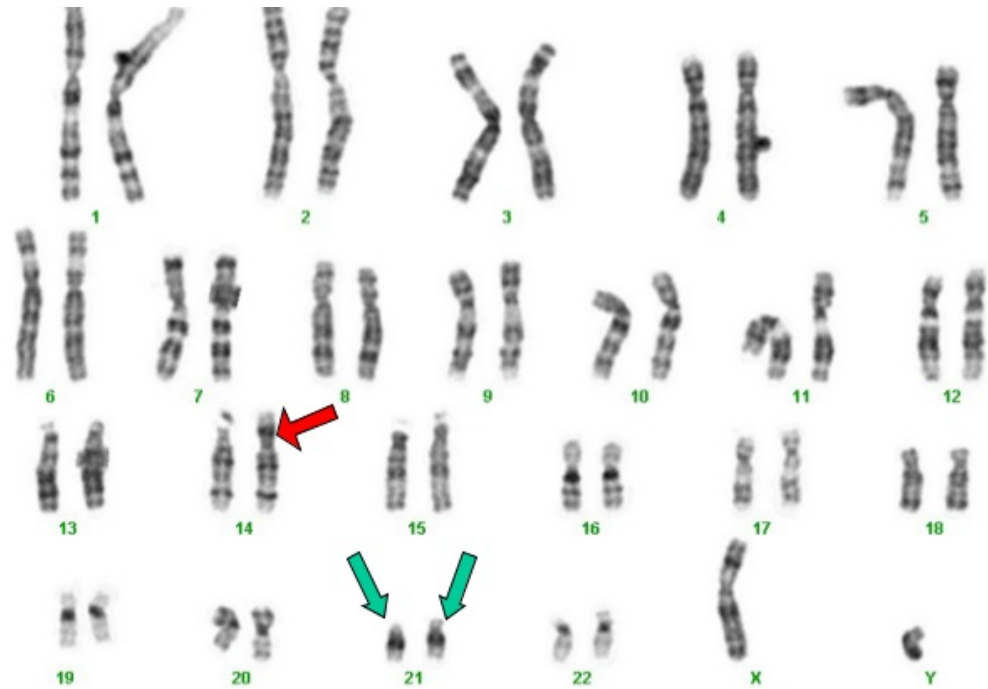
Sindrome di Down
n.46 cromosomi

Cariotipi possibili nella Sindrome di Down



47 CROMOSOMI
TRISOMIA Chr. 21

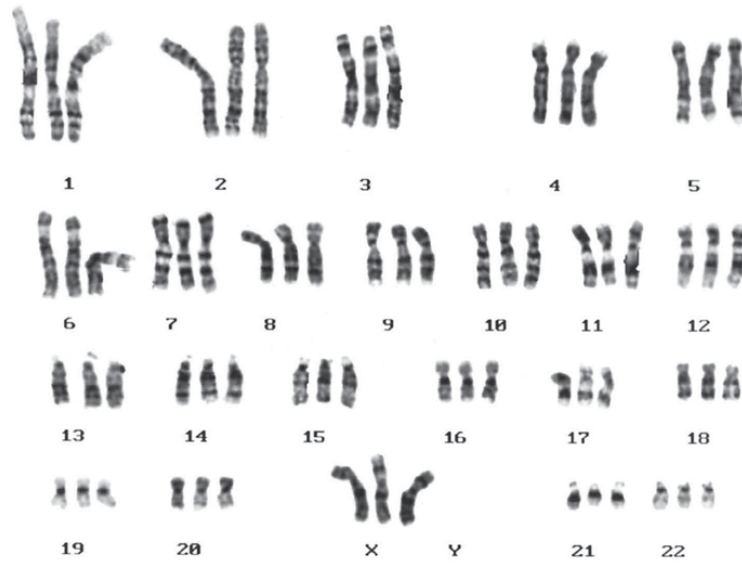
Non disgiunzione
Meiotica



46 CROMOSOMI
Traslocazione
Robertsoniana
tra Chr. 14 e 21

Traslocazione

POLIPLOIDIE



Per gentile concessione di Ifti Ahmed.

▲ FIGURA 6.12 Cariotipo di un individuo triploide con tre copie di ciascun cromosoma.

Causate da:

- Errori della meiosi durante la formazione dei gameti
- Eventi anomali al momento della fecondazione (2 spermatozoi che fecondano 1 cellula uovo)
- Errori nelle mitosi successive alla fecondazione

Sono incompatibili con la vita



► FIGURA 6.13 Neonato con triploidia con le caratteristiche anomalie fenotipiche.

Riprodotta per gentile concessione di Falix et al., *Pediatrics* 74: 296-299