



geni e dintorni



piccola
guida
alle
malattie
ereditarie



educazione
alla
salute 1

geni e dintorni



**piccola
guida
alle
malattie
ereditarie**

REGIONE
TOSCANA



geni e dintorni

piccola guida alle malattie ereditarie

A cura

Regione Toscana Giunta Regionale
Dipartimento del diritto alla salute e delle politiche di solidarietà
Uoc Sviluppo delle risorse professionali e culturali della sanità

Azienda Ospedaliera Careggi
Uo citogenetica e genetica
Centro di riferimento Regionale prevenzione
e diagnosi prenatale di malattie ereditarie

Testi

Francesca Torricelli, Stefania Bonifacio, Sabrina Frusconi,
U.O. Citogenetica e Genetica, Azienda Ospedaliera Careggi
Mauro Piazzini, *Cattedra Genetica Medica, Università di Firenze*
Gaia Marsico, *Borsista Commissione Regionale di Bioetica*

Illustrazioni

Stefania Carniani

Catalogazione nella pubblicazione (CIP) a cura
della Biblioteca della Giunta regionale toscana:

Geni e dintorni : piccola guida alle
malattie ereditarie. - (Educazione alla
salute ; 1)

I. Toscana. Dipartimento del diritto alla
salute e delle politiche di solidarietà II.
Azienda ospedaliera di Careggi. Centro di
riferimento regionale prevenzione e diagnosi
prenatale di malattie ereditarie
1. Malattie ereditarie - Prevenzione
616.042

REGIONE
TOSCANA



Edizioni Regione Toscana
realizzazione editoriale e grafica
Centro Stampa Giunta Regionale
Via di Novoli, 73/a - 50127 Firenze
redazione: Silvana Agostini
grafica di impaginazione: Roberta Benvenuti

Tiratura 10.000 copie
Distribuzione gratuita
Marzo 2000



INDICE

5 **Alcune riflessioni importanti prima della scelta**

7 **L'EREDITARIETA'**

Fecondazione

Possibili alterazioni dell'ereditarietà

Alterazioni cromosomiche

- a) variazione del numero degli autosomi*
- b) variazione del numero dei cromosomi sessuali*
- c) anomalie di struttura dei cromosomi*

Alterazioni geniche

- a) autosomiche dominanti*
- b) autosomiche recessive*
- c) legate al cromosoma X*

23 **COME ESEGUIRE UNA PREVENZIONE**

La consulenza genetica

La diagnosi prenatale

Il triplo test

27 **QUANDO ESEGUIRE UNA PREVENZIONE**

Primo trimestre villocentesi

Secondo trimestre amniocentesi

A necessità funicolocentesi

31 **I METODI PER ESEGUIRE UNA INDAGINE**

Determinazione del cariotipo fetale

Analisi del DNA

34 **Conclusione**

35 **APPENDICE**

Glossario

Indirizzi utili

Alcune riflessioni importanti prima della scelta

Questa piccola guida si propone come un supporto per comprendere meglio, e nei tempi che riterrete opportuni, il perché e come si manifestano le malattie ereditarie, il come e quando si possono scoprire.

Dopo aver letto tutto ciò che segue potrete naturalmente chiedere altre spiegazioni al vostro centro di riferimento dove troverete persone preparate a sostenervi.

La consulenza e la diagnosi prenatale hanno lo scopo di identificare la presenza di malattie nel feto e forniscono alla coppia o comunque alla donna le informazioni e il supporto necessario per compiere una scelta responsabile. Dato che al momento la maggior parte delle anomalie genetiche e cromosomiche non sono curabili, ai genitori in attesa, dopo una diagnosi di patologia fetale, si presentano queste possibili alternative:

- portare avanti la gravidanza, preparandosi ad accogliere, o dare in adozione (nei termini previsti dalla legge), il bambino, supportati dal confronto con centri specializzati nel sostegno e nella cura delle specifiche problematiche;
- interrompere la gravidanza, nei tempi e modi previsti dalla legge, chie-

dendo una consulenza e un supporto specifico.

La consulenza genetica, prima e dopo la diagnosi prenatale, è particolarmente importante perché offre occasioni di informazione e di confronto, grazie all'intervento di un personale sanitario

preparato ad affrontare problemi complessi dal punto di vista medico, psicologico ed etico.

Preparandovi a diventare genitori avete naturalmente diritto a tutte le informazioni necessarie per comprendere le eventuali patologie del feto, i problemi di una gravidanza a rischio e quale sostegno è necessario per compiere una scelta libera ed informata.

È importante ricordare che, grazie alla consulenza genetica, da effettuare in fase preconcezionale, quando vi è il progetto di un figlio, è possibile identificare nella coppia le condizioni e le probabilità di rischio per un'anomalia genetica o cromosomica; è inoltre possibile valutare il rischio per la diagnosi di malattie ad insorgenza tardiva, che possono comparire nei primi anni del bambino, o più avanti nel corso della sua vita.

Questo è particolarmente indicato per i genitori che sanno già di avere malattie ereditarie in famiglia. Ricordate che tutte le indagini prenatali, comprese le analisi sul sangue materno (ad esempio il triplotest e l'alfafetoproteina), sono volontarie:

nessuno può forzare le vostre scelte, siano esse finalizzate a compiere o meno certe indagini sul feto.

Anche le coppie che si ritengono, per scelte e valori personali, contrarie all'interruzione di gravidanza, prevista nei termini della legge, possono richiedere, se vi sono le condizioni, la diagnosi prenatale, anche al solo fine di prepararsi con maggiore consapevolezza alla nascita di un bambino affetto da qualche anomalia.

La decisione finale, dopo il risultato della diagnosi prenatale, resta sempre e solo dei genitori.

Il personale sanitario, coinvolto nella consulenza genetica, può solo informare e sostenere, ma non sostituirsi ai genitori, unici responsabili della scelta. È importante ricordare che, al di là dei risultati della diagnosi prenatale non è possibile stabilire con esattezza se il bambino sarà sano e sicuramente non affetto da alcun tipo di malattia.

Le diverse indagini prenatali sono attendibili e hanno raggiunto un alto grado di esattezza, ma non possono escludere la presenza di altri tipi di problemi. Vi sono alcune patologie che non possono essere identificate prima della nascita.

È necessario sapere che spesso il personale sanitario, coinvolto nella diagnosi e nella comunicazione dei risultati, non è in grado di stabilire con esattezza quale sarà il preciso decorso della patologia diagnosticata in fase prenatale. La stessa anomalia può infatti avere effetti molto diversi da un individuo all'altro e presentarsi dunque in forma più o meno lieve, cosa che è difficile prevedere con precisione

in fase prenatale. La diversità dipende anche dalle circostanze ambientali e relazionali, motivo in più per lasciare che siate voi, futuri genitori, ad assumervi la difficile responsabilità della scelta degli esami che si discostano dalla norma.

Se avete dei problemi ereditari in famiglia, la consulenza genetica può essere l'opportunità per capire meglio la vostra situazione e le vostre possibilità di scelta.

Scopo del consulente genetico è illustrarvi il quadro della situazione e darvi le informazioni ed il sostegno per compiere scelte importanti e personali sulla vostra gravidanza e sull'assistenza dei vostri bambini.

La consulenza genetica traduce la conoscenza scientifica nelle informazioni pratiche. Il personale sanitario preposto all'assistenza e alla consulenza prenatale vi sosterrà se dovrete prendere decisioni difficili circa la gravidanza, la cura del vostro bambino, l'aver altri bambini, etc. Concetti come rischio, occorrenza, penetranza, etc, che leggerete in queste pagine, possono sembrare complessi, per questo è importante rivolgersi sempre ai centri di consulenza genetica, dove troverete persone preparate ad affrontare i vostri dubbi e le vostre domande. Al momento della decisione, grazie alle informazioni e al sostegno ricevuti, potrete così compiere scelte realmente informate e consapevoli, in armonia con le vostre esperienze e sensibilità personali.

L'EREDITARIETÀ L'EREDITARIETÀ

La genetica è la scienza che studia i caratteri ereditari e le loro modalità di trasmissione dai genitori ai figli. Ogni volta che un bambino viene concepito, entrambi i genitori passano al figlio le "informazioni" (geni) che ne determineranno le caratteristiche (ad esempio il colore degli occhi e dei capelli). Talvolta, durante la trasmissione delle informazioni, si possono verificare "errori" che causano l'insorgenza di una malattia: malattia genetica. Negli ultimi anni si parla molto circa l'importanza della prevenzione per la qualità di vita. Le prime campagne di prevenzione iniziarono per le malattie infettive, in seguito il campo si è allargato fino alle malattie tumorali.

Recentemente è avvenuta una grande evoluzione anche nella diagnosi delle malattie ereditarie.

Spesso si pensa che le malattie ereditarie siano presenti soltanto in quelle famiglie in cui è già nato un bambino con problemi, o quando questi si siano manifestati anche alcuni anni dopo la nascita. Questo tipo di informazione non è corretta perché tutti potenzialmente possiamo essere portatori sani di una malattia ereditaria e pertanto in grado di trasmetterla ai propri figli.

Ecco perché una corretta informazione, una specifica consulenza e una possibile diagnosi prenatale, ci permetteranno sia di valutare il rischio sia di diagnosticare un difetto trasmissibile o ereditato.

Con questa piccola guida desideriamo dare alcune informazioni di base riguardo l'ereditarietà e come e quando è possibile eseguire una prevenzione per le malattie genetiche.

Fecondazione

Con la fecondazione, processo nel quale una cellula uovo della madre si fonde con lo spermatozoo del padre in un'unica cellula, lo zigote, si struttura il lungo e complesso processo che porterà allo sviluppo del bambino (fig.1). Questa singola cellula inizia a crescere, si duplica e si divide per milioni di volte. Durante questo processo, le cellule si specializzano in modo tale da poter svol-

gere compiti diversi in tessuti diversi; alcune di loro costituiranno il cervello, alcune il fegato, altre il cuore e così via. Affinché tutto ciò si svolga correttamente, sono necessarie numerose informazioni che compongono le diverse parti di un complesso programma. Questo programma dirige ed organizza tutte le funzioni biologiche, da quelle iniziali necessarie per lo sviluppo dell'embrione, fino a quelle sempre più

complesse. Le informazioni che istruiscono le cellule sul lavoro

da svolgere, sono racchiuse in 46 piccole strutture chiamate cromosomi; 44 cromosomi sono non sessuali (autosomi) e due sessuali (X e Y). I cromosomi sono costituiti essenzialmente da DNA.

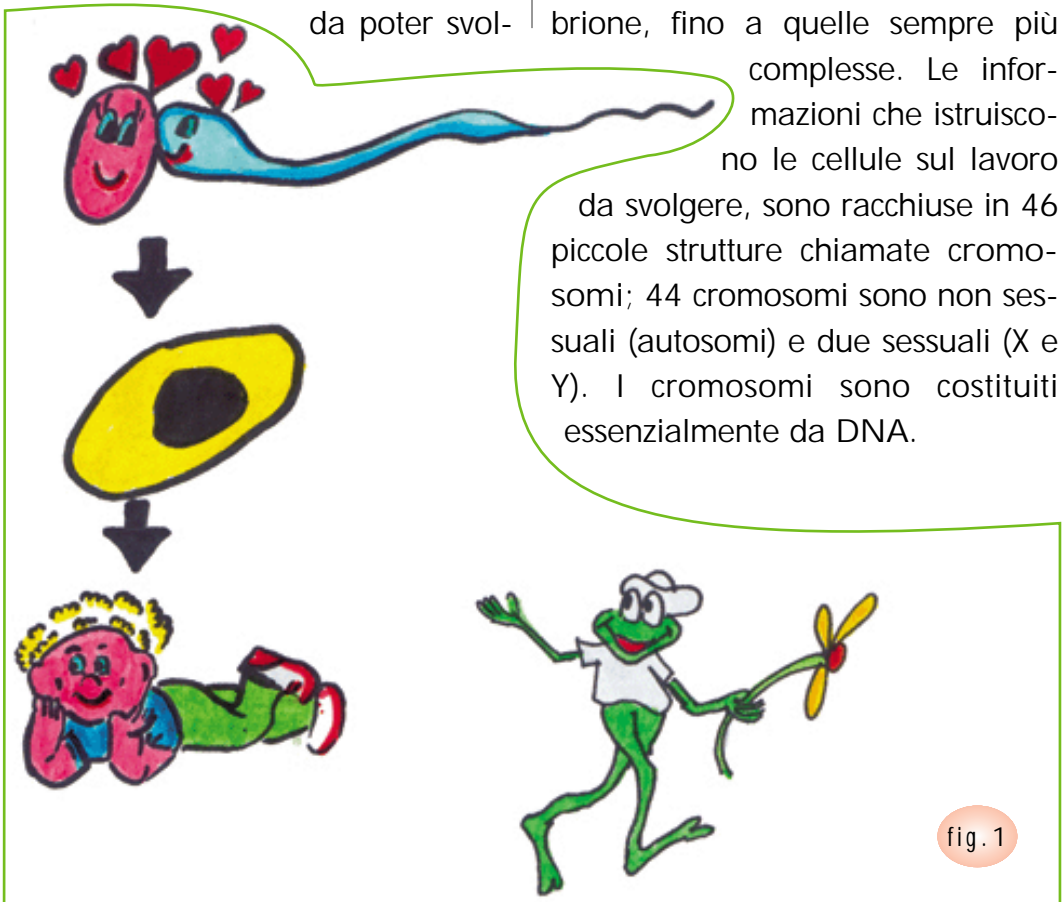


fig. 1

Un bambino eredita metà del corredo cromosomico dalla madre e l'altra metà dal padre, in modo da avere 22 paia di cromosomi uguali a 2 a 2 e una coppia di cromosomi sessuali, identici nella femmina (XX) e diversi nel maschio (XY) (fig.2).

Tutti i 46 cromosomi sono già presenti nella prima cellula che si è formata dall'unione della cellula uovo materna e dello spermatozoo paterno; lo stesso corredo cromosomico viene poi copiato in ogni cellula nuova.

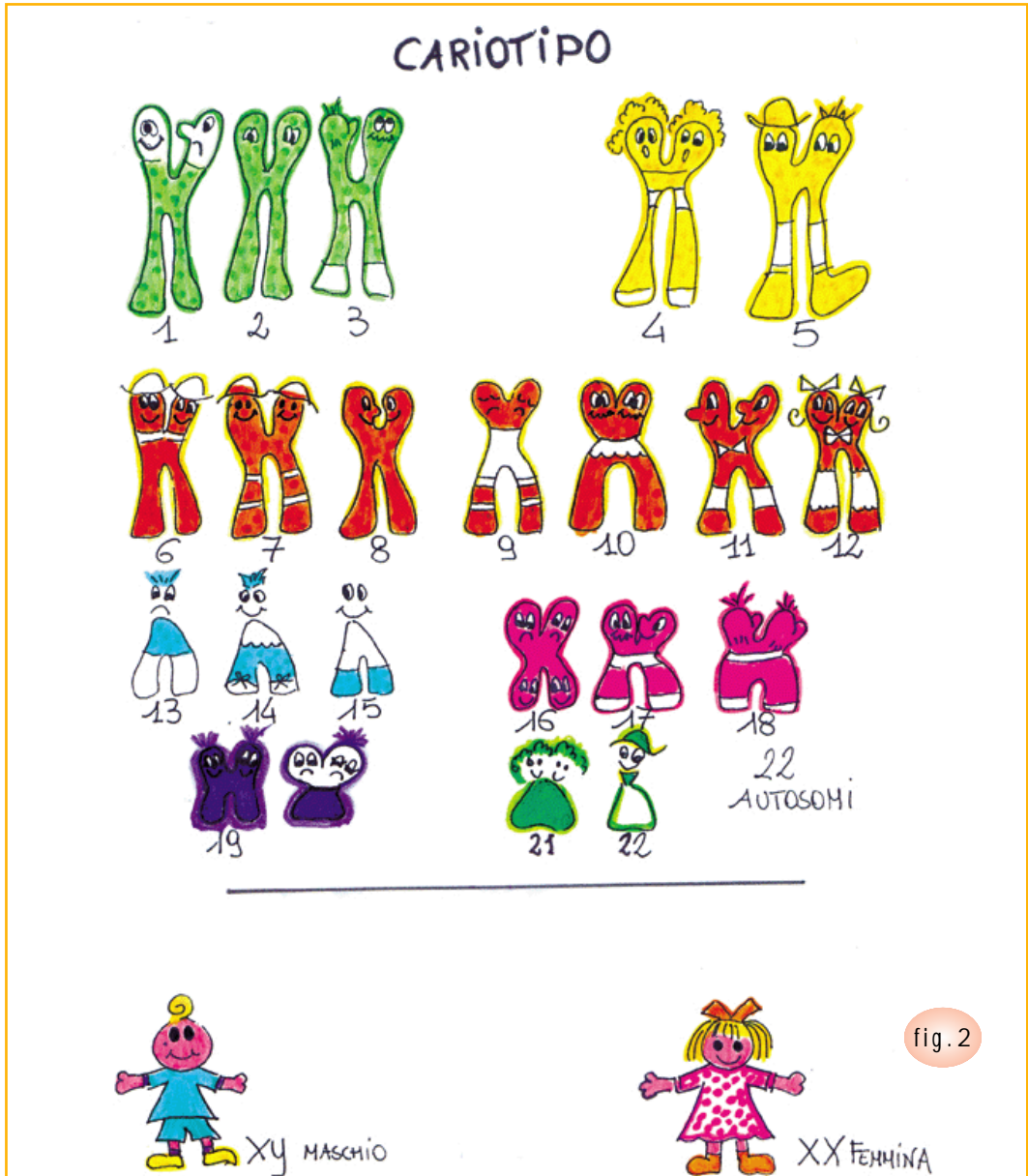


fig. 2

Nei cromosomi sono contenuti migliaia di geni, costituiti a loro volta da DNA (fig.3).

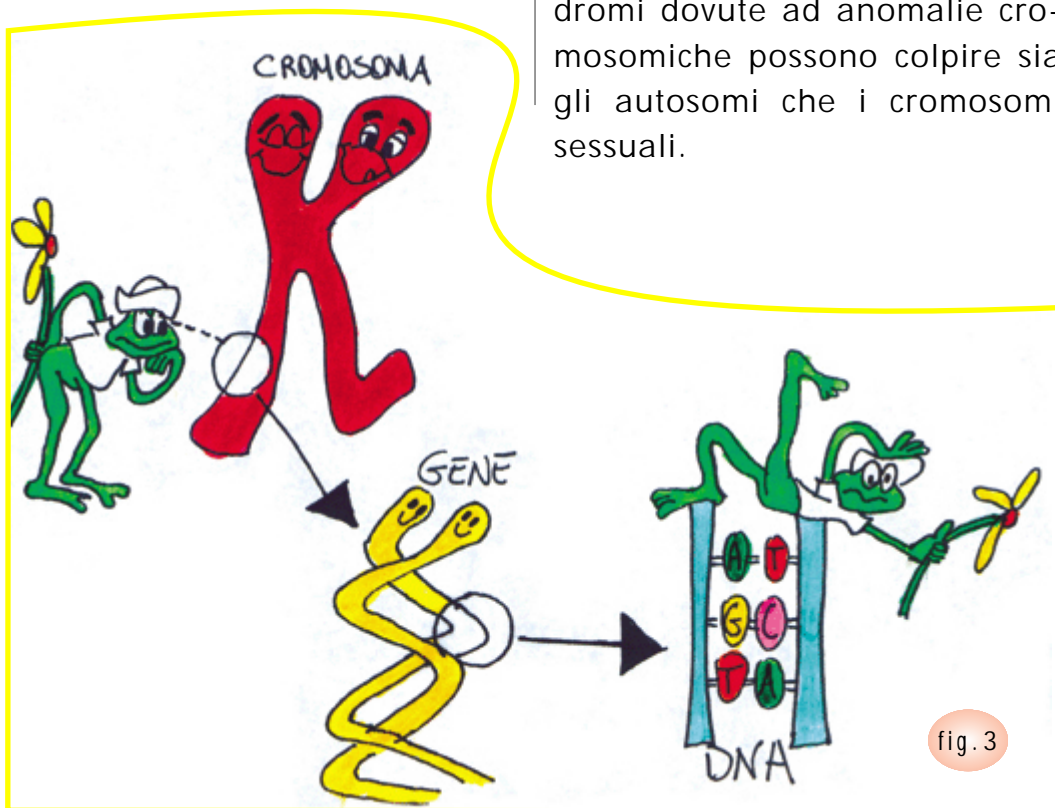
Ai cromosomi è quindi affidato il compito di custodire e trasmettere le informazioni.

Per il corretto sviluppo di un bambino occorrono eventi numerosi, complessi e molto delicati, è pertanto possibile che si verifichino errori.

Da tali errori può derivare una alterazione strutturale o numerica dei cromosomi che genera una malattia chiamata cromosomica. Un gran numero di concepimenti (zigoti) presenta un

difetto nel corredo cromosomico. In questi casi l'aborto spontaneo può rappresentare la selezione naturale per quell'embrione che non avrebbe una buona qualità di vita; spesso, infatti, alcune malattie sono talmente gravi da essere incompatibili con la vita.

L'aborto spontaneo si può verificare poche ore o pochi giorni dopo il concepimento (ancora prima che l'embrione si impianti alla parete dell'utero) o durante le altre fasi della gravidanza. Attualmente 1 bambino su 150 nati è affetto da anomalie cromosomiche (fig.4). Le sindromi dovute ad anomalie cromosomiche possono colpire sia gli autosomi che i cromosomi sessuali.



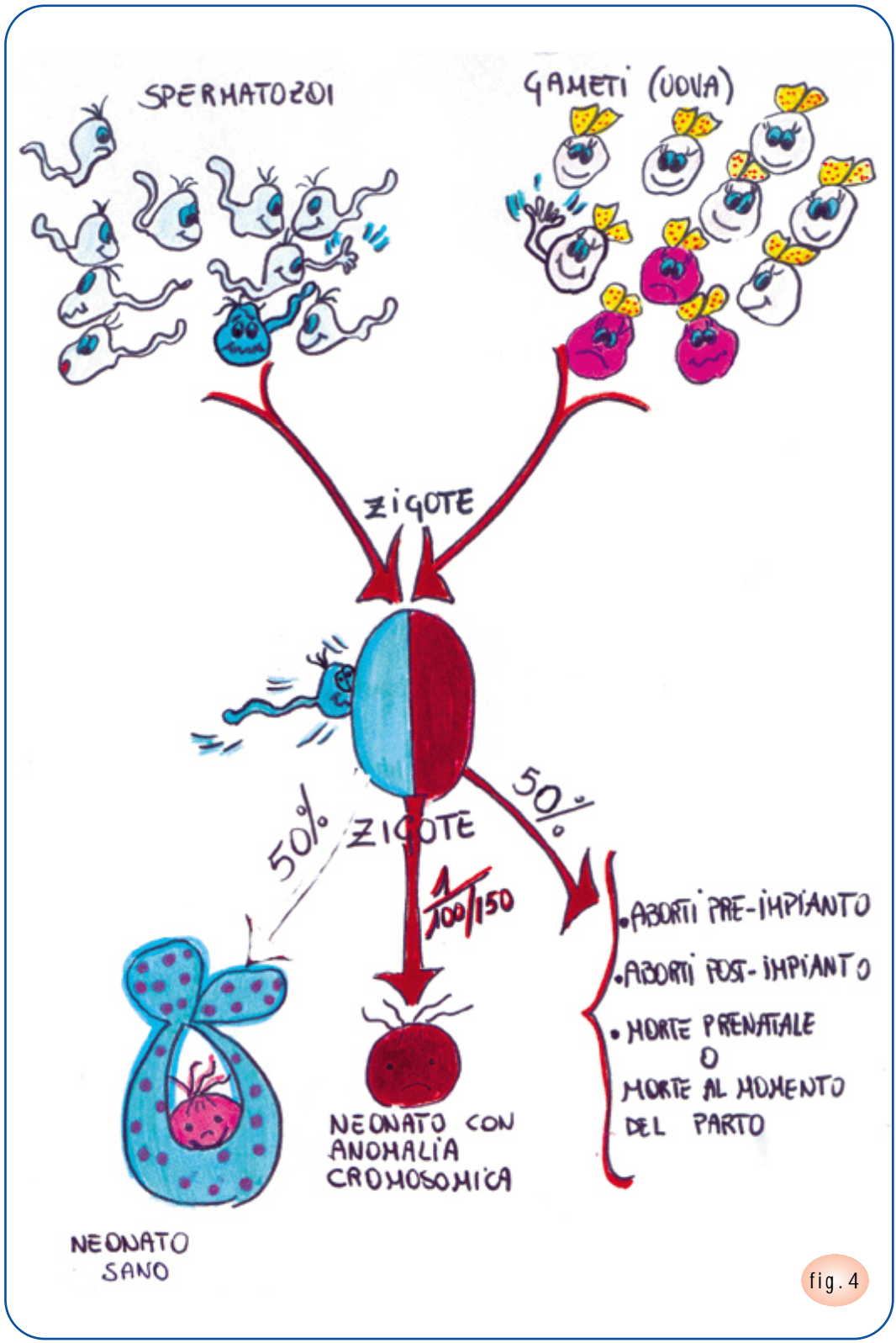


fig. 4

Possibili alterazioni dell'ereditarietà

Alterazioni cromosomiche

a) Variazione del numero degli autosomi

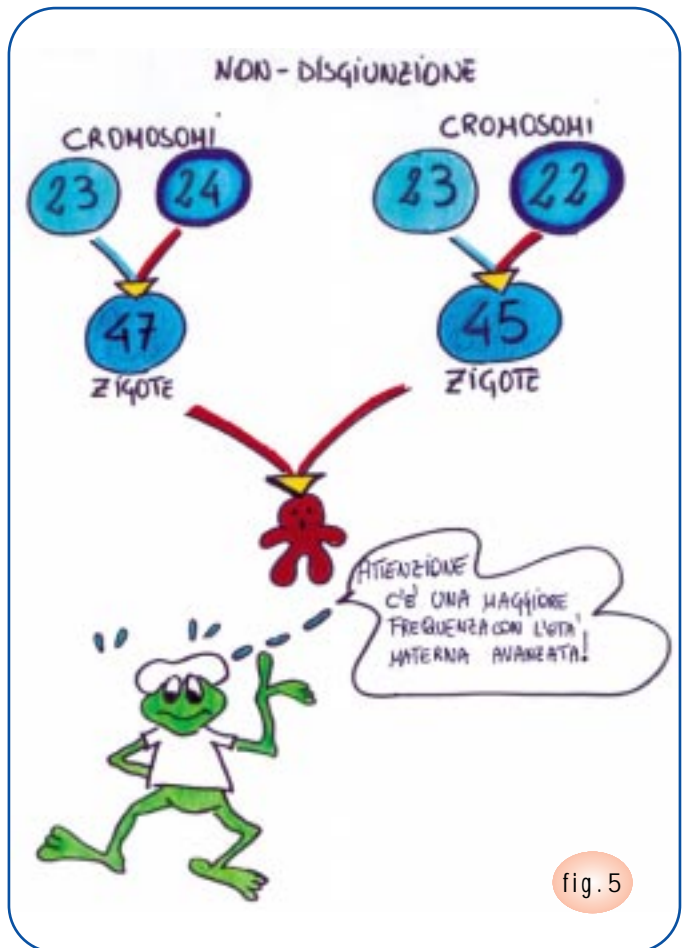
Il più importante meccanismo attraverso il quale si possono verificare anomalie numeriche dei cromosomi è il fenomeno della non-disgiunzione (fig.5).

Quest'ultimo interviene o quando si formano la cellula uovo e lo spermatozoo, o dopo il concepimento, quando si moltiplicano le cellule derivate dallo zigote, la cellula del concepimento.

Al momento della divisione cellulare, i cromosomi verranno ripartiti tra le due cellule figlie in ugual numero. In caso di non-disgiunzione una coppia di cromosomi resta unita; quindi avremo una cellula figlia con un cromosoma in più ed una con un cromosoma in meno.

Si parla di trisomia quando una cellula contiene tre copie di un cromosoma invece di due, o di monosomia quando contiene una sola copia di un cromosoma.

La sindrome di Down è la più frequente anomalia cromosomica. Essa è causata dalla trisomia del



cromosoma 21; in questo caso il numero dei cromosomi non è 46, bensì 47 (46 più un cromosoma 21).

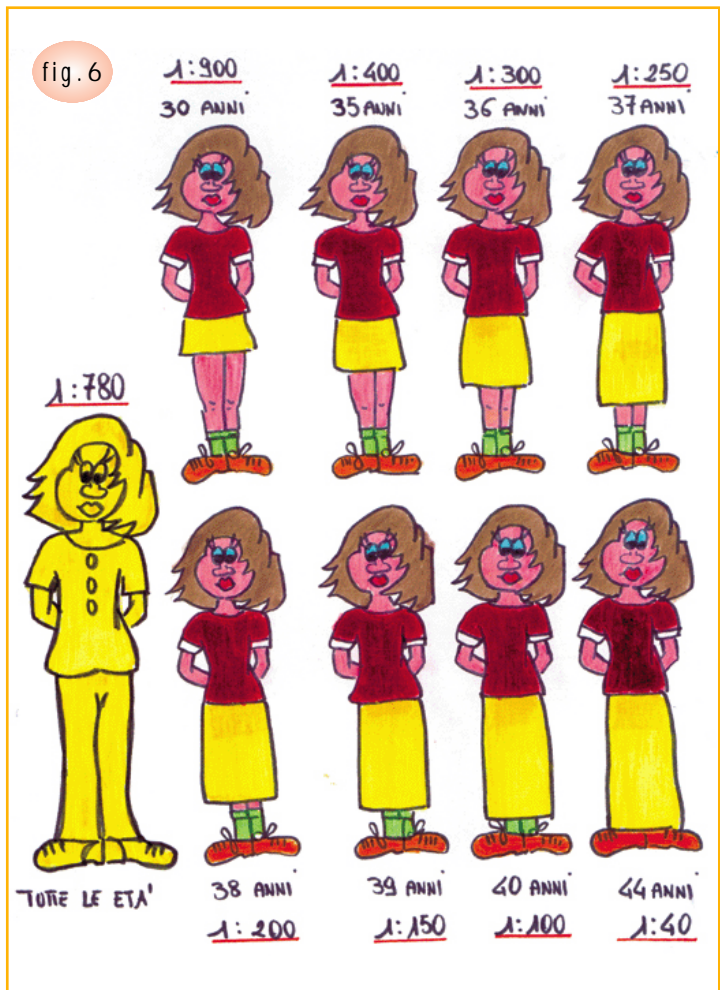
Altri esempi di anomalie cromosomiche sono la trisomia del cromosoma 18 e del 13. Ognuna di queste malattie presenta quadri clinici a se stanti, ma tutte sono sempre associate a ritardo mentale e di accrescimento.

È importante mettere in evidenza che esiste una correlazione tra l'età della madre, al momento del concepimento, e la percentuale di nati con trisomia. In altre parole, il rischio di avere un figlio malato diviene maggiore con l'aumentare dell'età della madre. Ad esempio, il rischio di avere un bambino trisomico per le madri di 30 anni è di 1 su 900 nati. Questo rischio passa ad un caso su 400 quando l'età della madre raggiunge i 35 anni, e ad 1 su 100 quando la madre ha compiuto i 40 anni (fig.6).

Non si conoscono sindromi correlate a

monosomia autosomica, in quanto la monosomia autosomica è incompatibile con la vita.

Non sempre la monosomia o la trisomia colpiscono tutte le cellule. Esistono infatti individui con due o più popolazioni di cellule geneticamente diverse, ad esempio cellule con due cromosomi 21 e cellule con tre cromosomi 21: mosaicismo (in questo caso la malattia apparirà più lieve).



b) Variazione del numero dei cromosomi sessuali

Anche i cromosomi sessuali possono andare incontro ad "errori". Le variazioni di numero dei cromosomi sessuali comportano una sintomatologia clinica diversa da quella che si riscontra nel caso di anomalie autosomiche:

1. Le anomalie dello sviluppo cerebrale non sono così pronunciate come nei casi precedenti: infatti molti individui hanno un quoziente intellettivo normale.
2. Le anomalie fisiche più gravi riguardano lo sviluppo dell'ovaio e del testicolo.

Esempi di patologie dovute ad anomalie dei cromosomi sessuali sono: la sindrome di Klinefelter e la sindrome di Turner. La prima è dovuta alla presenza di un cromosoma X in più (XXY al posto di XY), e colpisce i maschi con una frequenza di un caso su 700 nuovi nati; la sindrome di Turner invece è causata dalla mancanza di un cromosoma X (X anziché XX), ed interessa le femmine con una frequenza di 1 caso su 2500 nuove nate.

c) Anomalie di struttura dei cromosomi

Le anomalie di struttura sono dovute ad eventi di rottura che

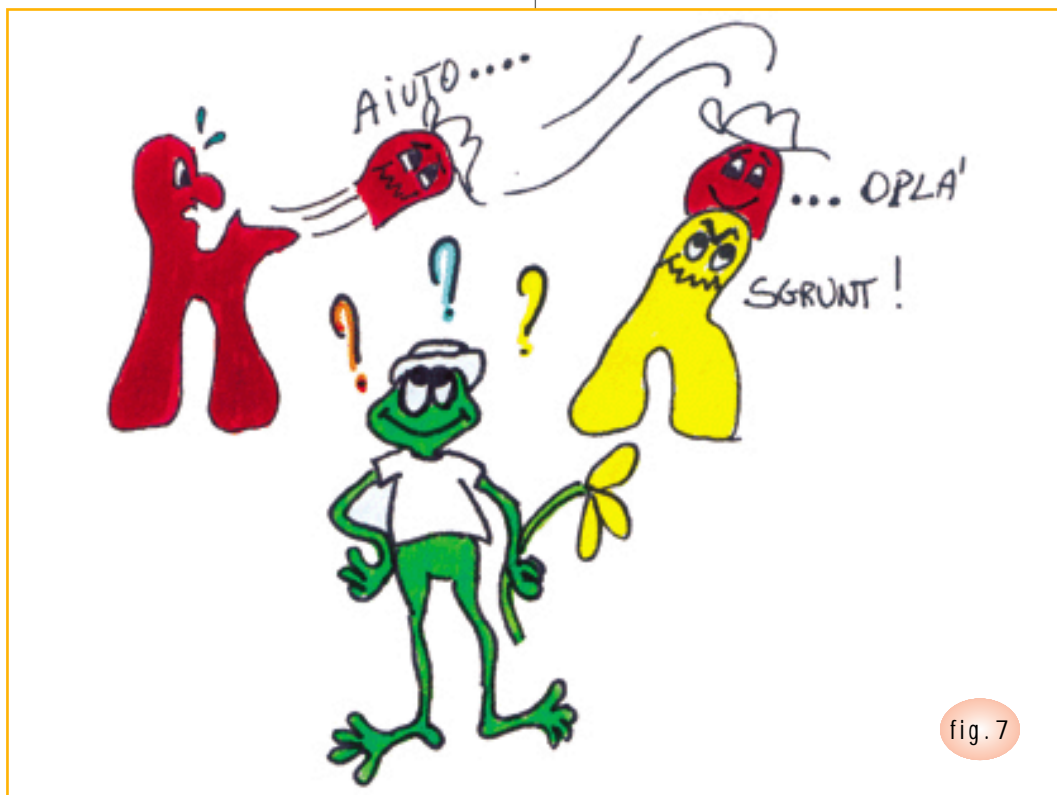
possono coinvolgere uno o più cromosomi. Nel primo caso la rottura produce un cromosoma più corto (deleto) ed un frammento. Quest'ultimo può andare incontro a diversi destini:

1. con alta probabilità viene perso durante la divisione cellulare; si origina così una cellula deficiente di una porzione cromosomica in quanto un cromosoma è deleto.
2. il frammento può essere risaldato sul cromosoma rotto ad opera di "proteine riparatrici"; il cromosoma torna così ad essere normale.
3. il frammento può risaldarsi sul cromosoma rotto ma con una rotazione di 180° : in questo caso si parla di inversione.
4. il frammento si può saldare con un cromosoma diverso o uguale a quello di origine ma in posizione diversa: in questo caso si parla di traslocazione (fig.7).

Se gli eventi di rottura coinvolgono due cromosomi, la traslocazione si dice reciproca in quanto, in questo caso, si originano due cromosomi (e non uno solo) che contengono l'uno una porzione dell'altro. Infatti, se i cromosomi rotti sono, per esempio, il 2 ed il 9, il

frammento proveniente dal cromosoma 9 si unisce con il 2 de-
leto, mentre il frammento originato
dalla rottura del cromosoma 2 si
salda al 9 de-
leto. Le cause di que-
sti eventi di rottura non sono pur-

troppo molto chiare. Quello che è
certo è che vari agenti (sostanze
chimiche, radiazioni e virus) sono
in grado di determinare rotture
cromosomiche nel momento della
divisione cellulare.



Alterazioni geniche

Ogni cromosoma contiene centi-
naia di migliaia di geni. Questi
ultimi sono responsabili di alcune
caratteristiche (tratti genetici) che
si manifestano in una persona e
rappresentano le unità di base
dell'ereditarietà. Dato che i geni

sono trasmessi dai genitori ai pro-
pri figli, gli stessi tratti appariran-
no ripetutamente in una famiglia.
In modo analogo ai cromosomi,
anche i geni sono in coppia ed
ogni bambino "eredita" metà dei
propri geni dal padre e metà
dalla madre: un gene sul cromo-
soma 5 della madre, avrà un
gene omologo sul cromosoma 5
del padre.

Due geni che occupano le stesse posizioni su una coppia di cromosomi omologhi sono chiamati alleli. I geni ereditati dal padre, insieme a quelli ereditati dalla madre, determinano un dato carattere (tratto genetico). Un bambino può ereditare dai genitori due alleli uguali (per esempio BB o bb) o diversi (ad esempio Bb). Nel primo caso il bambino è omozigote (es. BB o bb) per quel carattere, nel secondo eterozigote (Bb). Inoltre l'effetto di uno dei due alleli, ai fini dell'espressione di un carattere, può essere prevalente (dominante) rispetto a quello dell'altro (recessivo). Per convenzione l'allele dominante è rappresentato con la lettera maiuscola, mentre quello recessivo con la lettera minuscola. Un allele dominante (es.B) porta all'espressione di un certo carattere anche quando l'altro allele è diverso (es.b). Invece i caratteri recessivi si manifestano solo quando entrambi gli alleli sono uguali (omozigote es.bb). Se la causa di un "errore" (mutazione) riguarda un solo gene, si parla di malattie monogeniche. Il gene in questione può essere localizzato su un cromosoma non sessuale (autosoma) o

sul cromosoma sessuale X. Per questo le malattie monogeniche si dividono in:

- a) autosomiche dominanti
- b) autosomiche recessive
- c) legate all'X

a) autosomiche dominanti

Supponiamo che uno dei due genitori sia malato (ad es. il padre) a causa di un solo gene dominante (B), e che la madre sia sana (fig.8). Ci troviamo in questa situazione:

PADRE	MADRE
Bb	bb

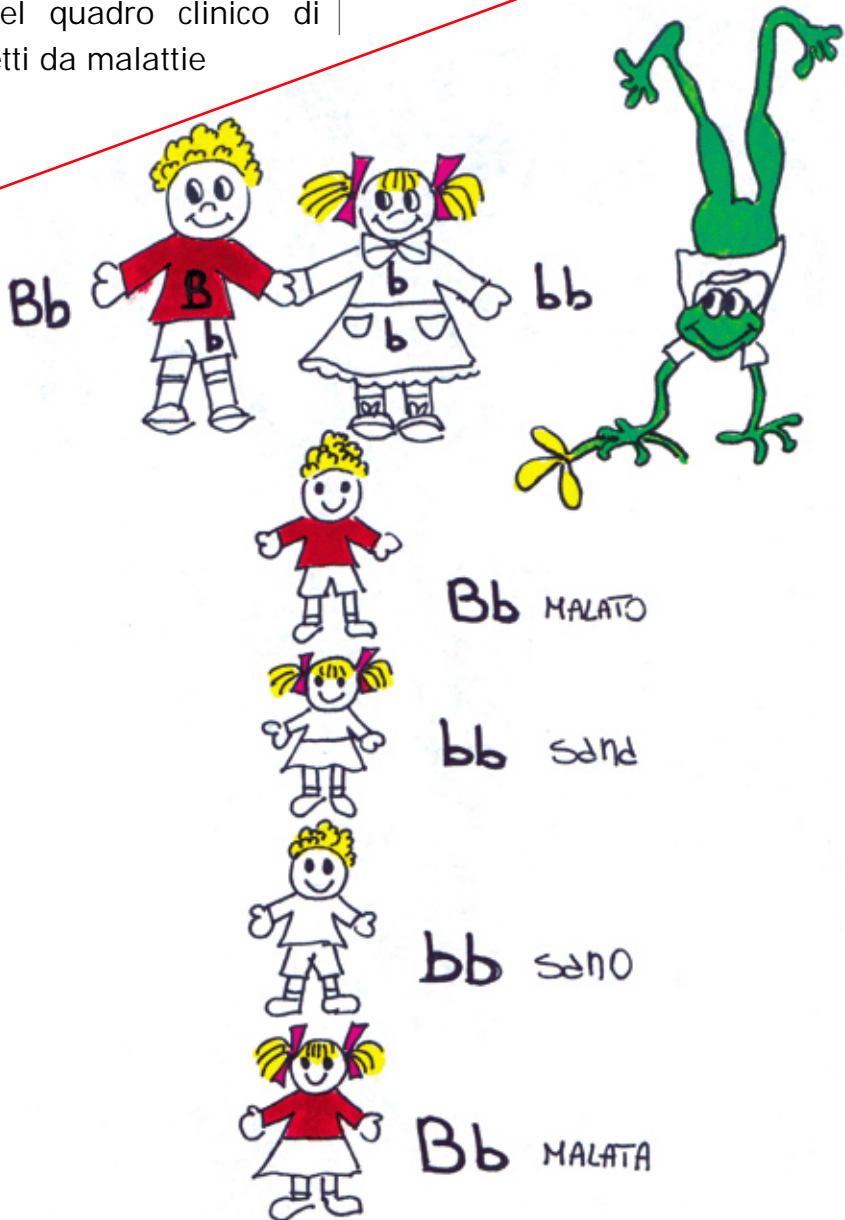
Al momento del concepimento, il bambino eredita dalla madre uno dei geni b, ma dal padre può ereditare sia il gene B (malato) che il gene b (sano). Nel primo caso il bambino sarà malato perché fra i due geni è presente quello malato (Bb), nel secondo sano. Il figlio ha quindi una possibilità su due (50%) di ereditare il gene dominante, e sempre una possibilità su due di ereditare il gene recessivo.

Bb + bb	
Bb	bb
(malato)	(sano)

Lo stesso problema si ripresenterà ogni volta che la coppia decide di avere un altro figlio: la possibilità per ogni bambino di ereditare il gene dominante (malato) è

sempre del 50% (1/2), indipendentemente da quanti figli lo hanno già ereditato ed interessa in uguale misura sia maschi che femmine. Tuttavia esiste una certa variabilità nel quadro clinico di individui affetti da malattie

autosomiche dominanti. Infatti lo stesso gene mutato può portare a sintomi più o meno gravi.



IL PADRE, PORTATORE DELLA MUTAZIONE DOMINANTE "B", LA TRASMETTE A META' DEI SUOI FIGLI, INDIPENDENTEMENTE DAL LORO SESSO.

fig. 8

Non sempre una malattia autosomica dominante è dovuta alla presenza, in uno dei genitori, del gene malato. Occasionalmente un nuovo gene in grado di determinare l'insorgenza di una malattia, può esprimersi in un bambino che è nato da genitori sani. Questo si verifica a causa di una nuova mutazione (mutazione de novo) che insorge durante la maturazione dello spermatozoo o della cellula uovo. Il bambino con il gene mutato potrà comunque a sua volta trasmettere "l'errore" ai figli sempre con una probabilità del 50% (1/2).

Tra gli esempi di malattie autosomiche dominanti ricordiamo: Rene policistico, Nanismo acondroplastico, Corea di Huntington, Distrofia miotonica e Ipercolesterolemia familiare.

I geni responsabili delle malattie autosomiche dominanti possono causare, in soggetti diversi, patologie uguali ma di diversa gravità. Ad esempio, nel caso della policistosi renale si possono avere pazienti in cui la malattia insorge fino dalla giovane età con grave deficit della funzione renale ed ipertensione, mentre alcuni individui, pur essendo

affetti dalla stessa malattia, non si accorgono di essere malati. Pertanto il gene si definisce a penetranza variabile.

Inoltre esistono casi di malattie dovute ad un gene autosomico dominante che non sempre si esprimono in tutte le generazioni (dominanza incompleta). Ad esempio dalle notizie raccolte sulla famiglia, può emergere che il nonno ed il nipote sono malati, ma non il padre: si è pertanto avuto un salto generazionale.

b) autosomiche recessive

Abbiamo precedentemente detto che i geni recessivi non si esprimono rispetto ai dominanti. I tratti recessivi si manifestano in una persona solo se entrambi i geni della coppia sono recessivi. Quindi perché l'individuo sia malato è necessario che il gene ereditato dalla madre e quello ereditato dal padre siano alterati (fig.9).

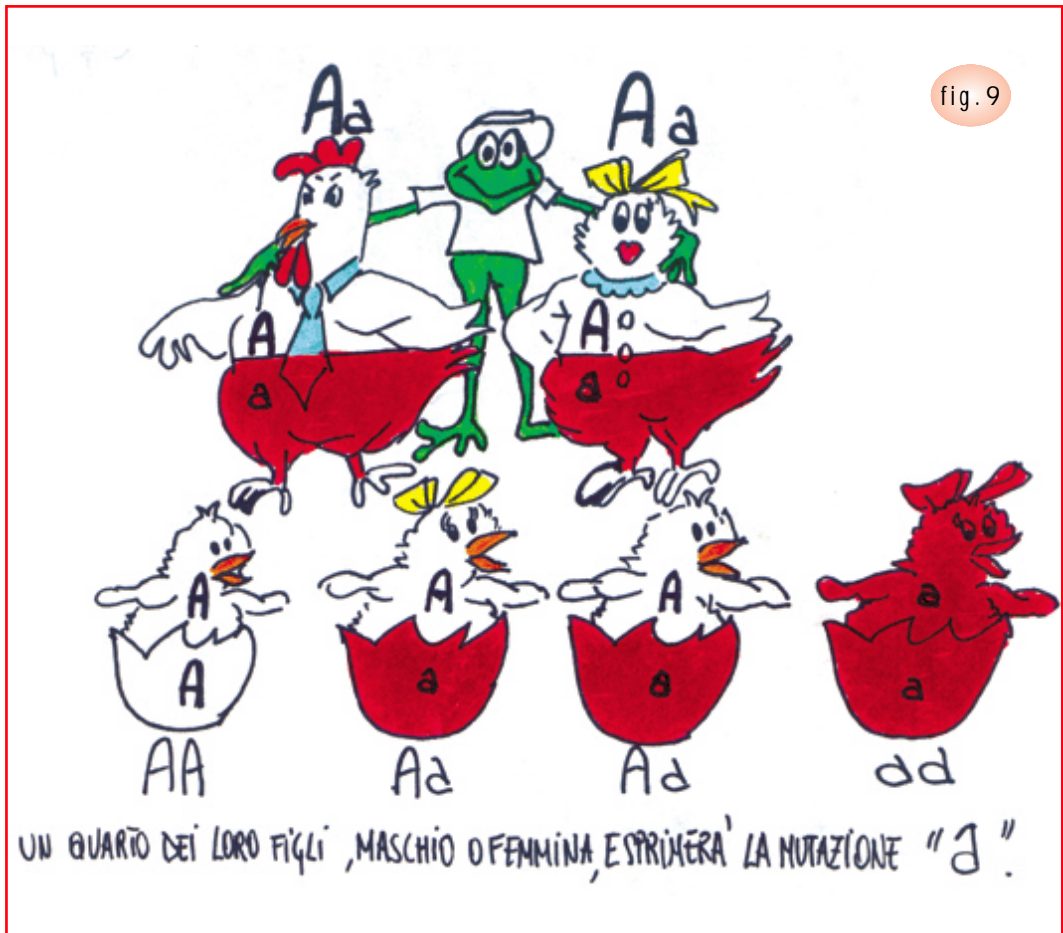
In questi casi entrambi i genitori, che risultano apparentemente sani, saranno portatori di un gene malato e pertanto avranno una probabilità del 25% (1/4) di generare un bimbo malato. Invece, nel caso in cui uno dei due genitori sia malato (ha cioè entrambi i geni alterati), esisterà una probabilità

di generare un figlio malato pari al 50% (1/2) se l'altro genitore è portatore, e pari allo 0% se l'altro genitore è completamente sano. In quest'ultimo caso, comunque, il 100% dei suoi figli sarà portatore sano (cioè con un gene malato).

Una malattia molto comune, che segue questo tipo di ereditarietà è la Mucoviscidosi (o Fibrosi Cistica).

Ciascuno di noi potrebbe essere portatore di uno o più geni malati, senza che nella nostra famiglia

si sia mai verificato un caso di quella malattia. Questo succede perché evidentemente, trattandosi spesso di malattie molto rare, è del tutto improbabile che un soggetto abbia figli con un coniuge portatore dello stesso difetto. Quando però avvengono unioni fra consanguinei la probabilità che essi possiedano gli stessi geni alterati è notevolmente più elevata, e lo è tanto più quanto più stretto è il grado di parentela.



c) legate al cromosoma X

Mentre le malattie autosomiche dominanti e recessive colpiscono in ugual misura sia uomini che donne, per i difetti genetici recessivi legati al cromosoma X è opportuno fare una distinzione. Infatti i maschi con un gene recessivo mutato (caso frequente), saranno sempre malati perché possiedono un solo cromosoma X (fig.10). Le femmine saranno invece malate solo se in stato di omozigosi, cioè quando tutte e due le X hanno lo stesso gene mutato. Quindi queste malattie colpiscono essenzialmente i maschi.

Supponiamo che una madre abbia un gene difettoso su uno dei due cromosomi X (portatrice) e che il padre sia sano. La coppia potrà avere un bambino o una bambina; se nascerà una femmina, essa avrà due cromosomi X, uno paterno (sano) ed uno materno. La X che la bambina eredita dalla madre potrà essere quella malata o quella sana. Nel secondo caso avremo una bambina sana, nel primo una portatrice, ma mai una persona malata. Questo avviene perché il cromosoma X contenente il gene difettoso (quello ereditato dalla madre), è accoppiato ad un gene normale (che si trova sul cro-

mosoma X proveniente dal padre), in grado di mascherarne il difetto. Se nascerà un bambino, esso erediterà uno dei due cromosomi X dalla madre e necessariamente il cromosoma Y dal padre. Stavolta sul cromosoma Y non ci sono geni che possono essere accoppiati al gene malato del cromosoma X; il difetto non sarà quindi "coperto". Pertanto, se il bambino eredita il cromosoma X non malato, esso sarà sano, ma se gli sarà trasmesso l'X difettoso, il bambino sarà malato.

	X	X*
X	XX bambina sana	XX* bambina portatrice
Y	XY bambino sano	X*Y bambino malato

X* = cromosoma contenente il gene difettoso

I geni difettosi si trasmettono quindi grazie a femmine portatrici: circa metà dei figli maschi è malato mentre tutte le figlie sono sane anche se il 50% (1/2) di loro risulta portatrice.

Esempi di malattie trasmesse dal cromosoma X sono la Distrofia muscolare di Duchenne e l'Emofilia A e B.



fig. 10

Per eseguire una prevenzione è possibile effettuare uno studio genetico della famiglia a rischio ancora prima dell'inizio della gravidanza.

Questo a sua volta permetterà di identificare quali sono le donne portatrici. In appendice troverete tutte le informazioni sui servizi che possono interessare pazienti affetti da malattie ereditarie.

Le malattie multifattoriali

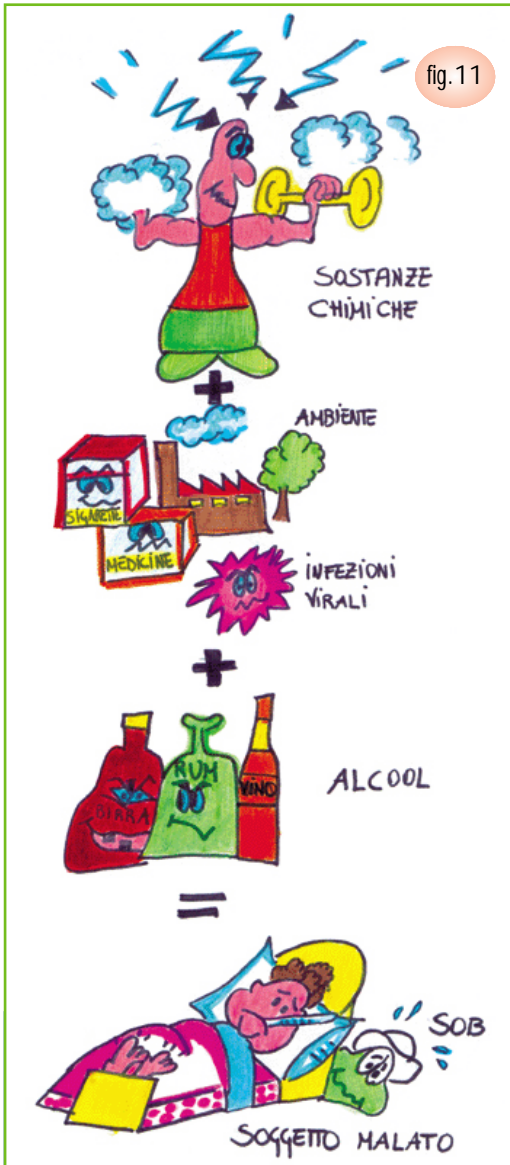
Le anomalie cromosomiche o geniche non sono le uniche cause di patologia: esistono infatti anche malattie che originano non da un solo fattore (come per esempio un gene difettoso nel caso di patologie monogeniche), ma da una "cooperazione" tra geni ed ambiente e che, pertanto, sono chiamate malattie multifattoriali.

Circa il 2% dei difetti presenti alla nascita e le malattie che colpiscono il 10% della popolazione adulta, sono dovute all'interazione tra alcuni geni e l'ambiente (prenatale o post-

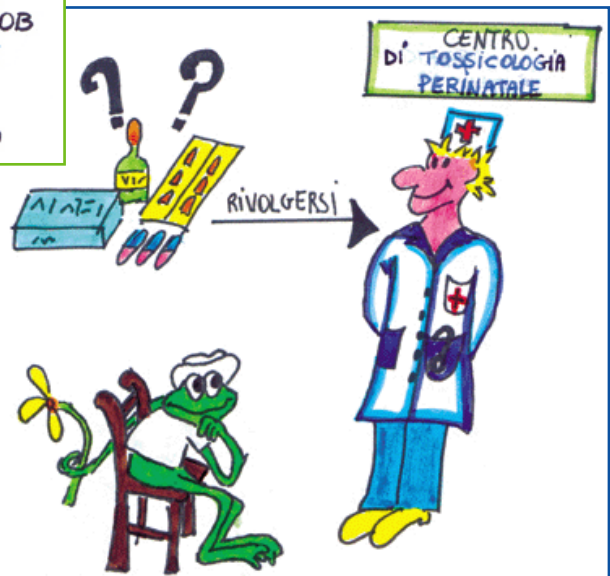
natale). Durante la vita prenatale, un bambino può essere sottoposto ad agenti dannosi provenienti dal mondo esterno. Pertanto l'ambiente e le abitudini di vita della mamma influiscono in maniera importante sullo sviluppo del nascituro o su un soggetto nella vita postnatale.

Non sempre è possibile stabilire quanto il mondo esterno influenzi lo sviluppo del nascituro o l'insorgenza di malattie postnatali: esistono però alcuni fattori ambientali correlati con l'insorgenza di alcuni difetti congeniti (fig.11). Questi sono:

- alcolici
- farmaci
- droghe
- raggi X
- prodotti chimici
- infezioni virali e non



Quando l'ambiente provoca dei "danni" nel nascituro, non sempre determina l'instaurarsi di una malattia genetica poiché non altera il patrimonio genetico; l'ambiente può infatti disturbare solo lo sviluppo di un organo o di una parte del corpo, determinando un effetto embriopatico non ereditabile dalla generazione successiva. Comunque, per sapere se il bambino che aspettate è esposto a fattori che ritenete dannosi, è possibile rivolgersi ad un consultorio di tossicologia perinatale dove gli specialisti valuteranno se il vostro bambino è a rischio (fig.12).



COME ESEGUIRE UNA PREVENZIONE

La consulenza genetica

Una forma di prevenzione molto importante per le malattie ereditarie è la quantificazione del rischio. La sede ideale per attuare la prevenzione delle malattie genetiche è il consultorio genetico (fig.13).

La consulenza genetica è un servizio per mezzo del quale una coppia è informata sulle conseguenze della malattia, sulla probabilità che ha di trasmetterla ai figli, circa le possibilità di diagnosi e di trattamento terapeutico.

Se la malattia non è stata identificata, come spesso accade, il genetista, coordinato da altri

specialisti, cercherà di effettuare l'esatta diagnosi.

La prima fase di una consulenza genetica consiste nel disegnare un albero genealogico basandosi sulle storie familiari della coppia (fig. 14).



fig.13

Questo per individuare o sospettare la presenza di malattie congenite nelle rispettive famiglie. Altre informazioni utili si ricavano dalla cosiddetta storia ostetrica, che si compila raccogliendo notizie sulle precedenti gravidanze, comprese ovviamente quelle esitate in aborto spontaneo o nella morte fetale o neonatale. Basandosi su tutte queste informazioni si può determinare il rischio riproduttivo della coppia in esame, se è opportuno eseguire analisi in gravidanza e che tipo di

analisi sarà indicativa. Le indagini genetiche, eseguite in epoca postnatale, che permettono la diagnosi di malattie (cromosomiche o genetiche), o di portatore sano, possono essere effettuate anche durante la vita prenatale. L'indagine può essere condotta su tre diversi tessuti fetali: frammento di placenta (villo coriale), liquido amniotico o sangue fetale (linfociti). Tutti questi campioni vengono prelevati per via transaddominale in epoche di gravidanza diverse (fig.15).

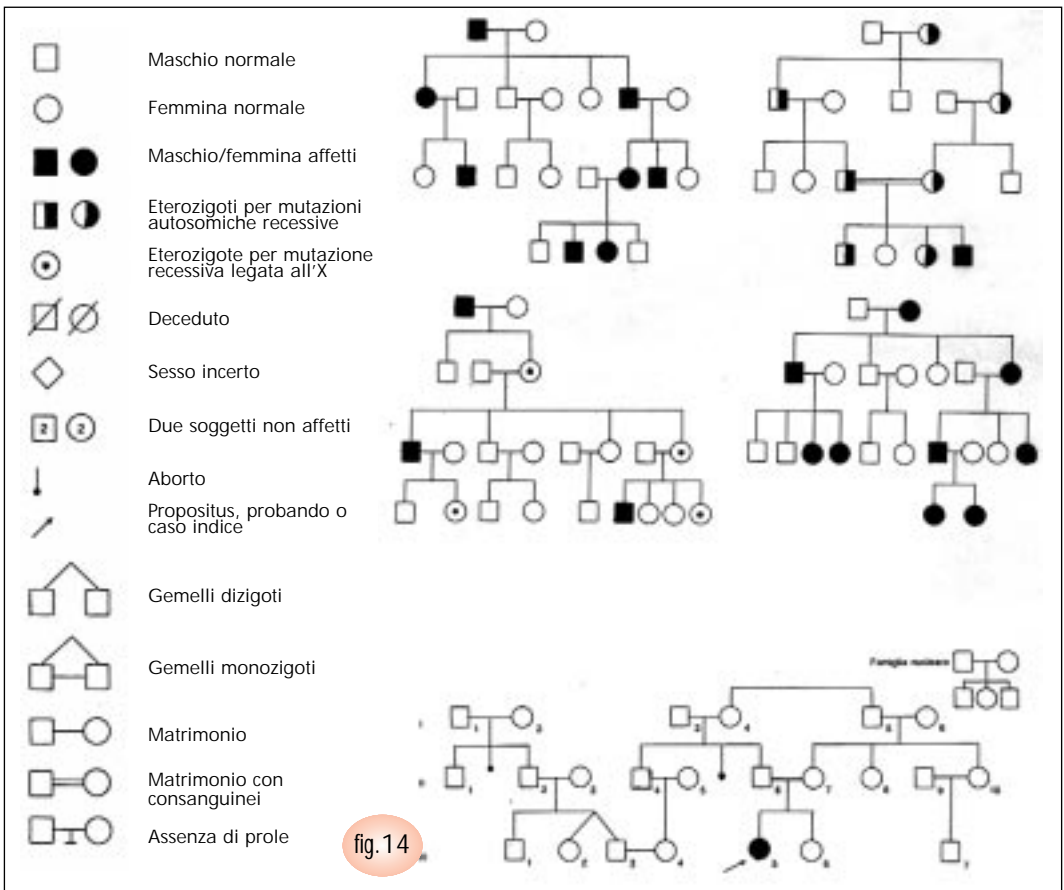
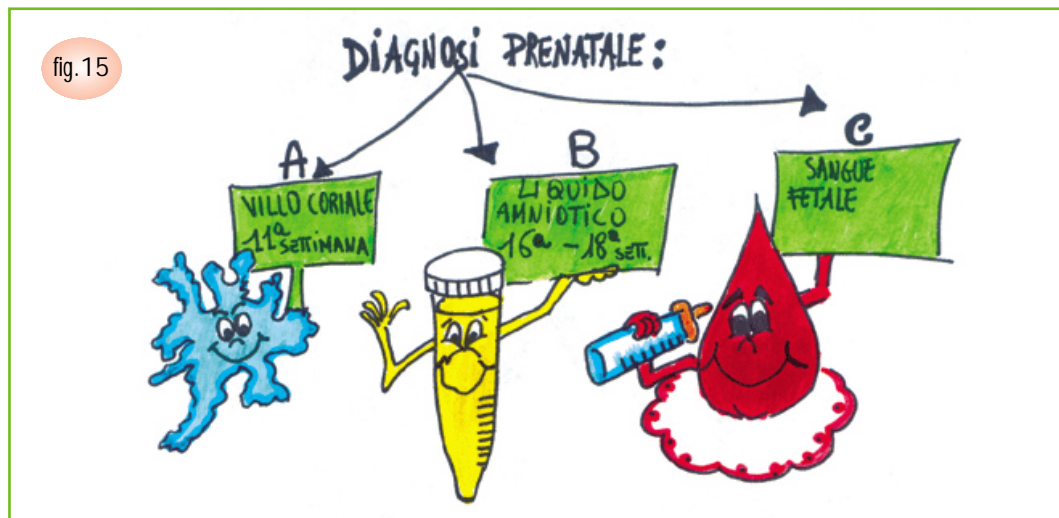


fig. 14

fig.15



La diagnosi prenatale

La diagnosi prenatale permette di rilevare nel feto anomalie cromosomiche o genetiche alle quali sono spesso associate condizioni patologiche. Il prelievo del materiale fetale necessario per tale diagnosi comporta un aumentato rischio d'aborto. Di conseguenza l'indagine cromosomica prenatale non andrebbe considerata un'analisi di routine e dovrebbe essere eseguita, di norma, solo nelle cosiddette gravidanze a rischio; in questi casi il rischio di dare alla luce un bambino gravemente malato è sicuramente maggiore del rischio di provocare un aborto. Il Ministero della Sanità, per la prevenzione dei difetti congeniti

nei casi di gravidanze a rischio per malattie genetiche ed anomalie cromosomiche, ha previsto di rendere esente da ticket questa prestazione. Si parla di gravidanza a rischio quando ci troviamo in una delle seguenti situazioni:

1. età materna avanzata (maggiore di 35 anni)
2. genitore portatore di riarrangiamento strutturale non associato ad effetto fenotipico
3. genitori con aneuploidie dei cromosomi sessuali compatibili con la fertilità
4. genitori con precedente figlio affetto da patologia cromosomica
5. anomalie malformative evidenziate ecograficamente
6. probabilità di 1/250 o maggiore che il feto sia affetto da Sindrome di Down (o alcune altre aneuploide) sulla base dei

parametri biochimici valutati su sangue materno o ecografici, attuati con specifici programmi regionali in centri individuati dalle singole Regioni e sottoposti a verifica continua della qualità.

Il triplo test

Il triplo test non è un test diagnostico: esso permette di calcolare il rischio specifico, per quella gravidanza, di alcune trisomie autosomiche (ad esempio la Trisomia 21 associata alla sindrome di L. Down). La valutazione di tale rischio è effettuata sulla base dell'età della madre, dell'epoca gestazionale, valutata ecograficamente, e dei livelli sierici materni di tre fattori: alfa-fetoproteina, gonadotropina corionica ed estriolo. Un risultato alterato significa che la gravidanza ha una possibilità maggiore di avere problemi; questo non vuol dire necessariamente che ci sia un problema reale di patologia. Se il triplo test risulta alterato la coppia o comunque la donna può richiedere esami più specifici. Un esame ecografico o un'amniocentesi potranno dare ulteriori informazioni per eseguire una corretta diagnosi.

Il triplo test è un esame che si effettua sul sangue della madre: esso misura la concentrazione dei tre fattori chimici già elencati. Questo esame deve essere condotto in un momento preciso perché la concentrazione di questi elementi varia durante il corso della gravidanza. Alcune complicazioni durante la gravidanza e alcuni difetti congeniti producono diverse concentrazioni di estriolo, alfa-fetoproteina, gonadotropina corionica. Queste differenze di concentrazione possono dare informazioni importanti e utili per il decorso della gravidanza.

Un risultato nella norma comunque non può garantire che il bambino sia sicuramente sano, così come un risultato alterato può non essere confermato dalle successive indagini e la coppia o comunque la donna, dopo un naturale stato di ansia, potrà avere un bambino sano.

L'accuratezza del triplo test dipende molto anche dalla corretta valutazione dell'età gestazionale. Attualmente sono in studio esami sul sangue materno, e successivamente ne verranno introdotti anche altri, che permetteranno di valutare i rischi di cui abbiamo parlato, in momenti diversi della gravidanza utilizzando tipi diversi di test.

QUANDO ESEGUIRE UNA PREVENZIONE

Primo trimestre villocentesi

La villocentesi viene effettuata normalmente nel primo trimestre di gravidanza, e più esattamente non prima dell'undicesima settimana; con questa tecnica si preleva villo coriale. Il villo coriale è il tessuto che avvolge l'embrione e che in seguito darà luogo alla placenta. È un tessuto di origine fetale in quanto deriva dalla cellula uovo fecondata. Il prelievo dei villi normalmente è eseguito mediante introduzione transadominale di un ago e successiva aspirazione: l'introduzione dell'ago viene seguita sotto controllo ecografico. Il rischio cui è sottoposto il nascituro è l'aborto che ricorre circa nel 2% dei casi. D'altra parte è bene tenere presente che, tra la decima e la dodicesima set-

timana di gravidanza, si ha il massimo rischio di aborto spontaneo anche per donne che non si sono sottoposte a diagnosi prenatale. Pertanto, il 2% degli aborti che si verificano dopo il prelievo di villo coriale, non sono necessariamente legati al prelievo eseguito. Sul villo coriale può essere eseguita sia l'analisi cromosomica (esame citogenetico) che l'analisi genetica (esame molecolare). La prima permette di evidenziare anomalie numeriche e strutturali dei cromosomi, la seconda i geni difettosi. L'analisi cromosomica viene effettuata su cellule in divisione e, nel caso dei villi coriali, si possono usare due metodi d'indagine: diretto e coltura. Con il metodo diretto si sfruttano le divisioni spontanee delle cellule. Con il metodo della coltura, le cellule sono seminate su un apposito vetrino e incubate in

modo tale da potersi moltiplicare: in questo caso ogni cellula dividendosi più volte darà origine a una colonia, cioè ad un insieme di cellule che hanno tutte lo stesso corredo cromosomico della cellula originaria. Affinchè l'esame abbia un buon successo, è necessario prelevare almeno 50 mg di villo. Il principale vantaggio dell'analisi eseguita su villo coriale, è rappresentato dal fatto che si riesce ad avere una risposta in una fase piuttosto precoce della gravidanza. Il principale svantaggio è che il prelievo di villo coriale può essere contaminato da cellule di origine materna e, quindi, c'è il rischio di condurre l'analisi sulle cellule della madre

invece che su quelle del feto. In questo caso soltanto lo studio di un alto numero di cellule può permettere di evitare un errore di diagnosi. Per tale motivo viene effettuata anche la coltura del villo coriale. L'analisi genetica viene invece eseguita dopo estrazione del DNA da un'aliquota del prelievo.

Secondo trimestre — — amniocentesi

L'amniocentesi è effettuata nel secondo trimestre di gravidanza, di solito tra la sedicesima e la diciottesima settimana; con questa tecnica si preleva liquido amniotico.

risposta citogenetica e molecolare

citogenetica:

nella risposta citogenetica potrete trovare:

- 1) il numero di archivio del vostro esame
- 2) il numero di cellule esaminate
- 3) la metodica utilizzata per l'esame
- 4) la voce formula in cui viene descritto il cariotipo (es. 46,XX: sono stati osservati 46 cromosomi citogeneticamente femmina; 46,XY: sono stati osservati 46 cromosomi citogeneticamente maschio).
- 5) le conclusioni in cui troverete i commenti sul corredo cromosomico.

I tempi di risposta possono variare da 3 a 30 giorni a seconda del tessuto esaminato e del tipo di indagine e metodica utilizzata.

molecolare:

la risposta dell'analisi genetica effettuata sul DNA descriverà:

- 1) le metodiche utilizzate per l'analisi
- 2) le regioni del gene studiato.

Nei commenti verrà ulteriormente spiegato il risultato.

I tempi di risposta possono variare da 7 giorni a 3 mesi poiché l'analisi viene in genere eseguita per step che si susseguono in modo dipendente dall'esito del precedente.

Questo è il periodo più adatto per il prelievo perché il liquido è in quantità sufficiente per la raccolta del campione. Il rischio di provocare un aborto a causa del prelievo è di 1/200. Il liquido amniotico è costituito da vari tipi di secrezioni: essudati ed urina fetale. Sospese in esso vi sono cellule di origine fetale: amniociti (dall'amnios) e cellule epiteliali di sfaldamento dei tessuti di rivestimento (trachea, ultime vie urinarie e cute). Il prelievo di liquido amniotico avviene sempre attraverso la parete dell'addome materno.

Con l'ausilio dell'ecografia viene scelto il punto per l'esecuzione dell'amniocentesi. Una piccola quantità del liquido prelevato è usata per il dosaggio dell'alfa fetoproteina; il resto è impiegato per l'indagine cromosomica. Le cellule sospese nel liquido amniotico sono messe in coltura. A tale scopo vengono seminate su

un vetri-

no ed incubate. Molto raramente può accadere che le cellule seminate non crescano perché sono presenti numerose cellule di tipo epiteliale che impediscono l'adesione degli amniociti (cellule utili per l'analisi). Lo stesso problema si può presentare anche se nel liquido è presente del sangue (dovuto ad una regressa minaccia di aborto o alla rottura di un piccolo vaso nel momento dell'introduzione dell'ago), oppure per inquinamento del liquido stesso. È importante sottolineare che la mancata crescita non è assolutamente un indice di condizione patologica del feto. Nel caso in cui si verifichi questa possibilità, la madre sarà contattata dal laboratorio per effettuare un nuovo prelievo preferibilmente da un altro tessuto. In condizioni normali, il tempo necessario per la crescita delle cellule di liquido amniotico in coltura, è di 9-12 giorni. Quando la crescita è arrivata alla massima divisione cellulare, essa viene bloccata ed i vetri-

ni su cui sono state seminate le cellule sono preparati per l'osservazione al microscopio (fig.16).

fig.16



I METODI PER ESEGUIRE UNA INDAGINE

Determinazione del cariotipo fetale

Il materiale genetico (DNA) si presenta durante l'accrescimento cellulare come un ammasso disorganizzato non analizzabile. Però, al momento della divisione cellulare, esso si condensa in strutture ordinate, i cromosomi, che sono invece analizzabili. Per questo motivo nell'indagine citogenetica è importante avere cellule in divisione, cosa che si ottiene con entrambi i metodi: diretto e coltura. Le cellule vengono bloccate in un momento particolare della divisione: la metafase (fig.18). In metafase, infatti, i cromosomi si presentano come delle strutture definite facilmente individuabili e riconoscibili al microscopio.

Dopo aver bloccato le cellule in metafase, i cromosomi vengono

colorati con sostanze che si fissano selettivamente a determinate zone cromosomiche dando luogo ad un caratteristico aspetto a bande: bande Q/G o bande R secondo la tecnica di colorazione utilizzata. La fase successiva è l'osservazione al microscopio: i cromosomi di un certo numero di metafasi sono contati, analizzati e fotografati. Dalle fotografie i cromosomi vengono poi ritagliati e appaiati a due a due in base alle dimensioni, alla posizione del centromero (è una "strozzatura" del cromosoma) e al bandeggio (colorazione del cromosoma): si arriva così alla determinazione del cariotipo fetale. Il cariotipo è quindi l'insieme dei cromosomi di un individuo.

La determinazione del cariotipo fetale è un'indagine importante per mettere in evidenza eventuali anomalie cromosomiche, sia

numeriche (trisomie, monosomie e presenza di un marcatore) che strutturali (traslocazioni, delezioni ed inversioni). L'osservazione al microscopio dei preparati opportunamente colorati è sufficiente per evidenziare ed identificare tali anomalie. In alcuni casi, però, è necessario eseguire un'ulteriore analisi per studiare nei dettagli l'anomalia in questione.

Quest'ultima prende il nome di ibridazione in situ. Si tratta di una tecnica che utilizza sonde marcate con composti fluorescenti. Una sonda è un frammento di DNA che si lega in modo specifico ad un dato cromosoma o ad una data porzione di esso.

Facciamo un esempio: l'osservazione al microscopio ha rivelato la presenza di un particolare cromosoma (detto marcatore perché si trova in tutte le cellule esaminate) che assomiglia ad una porzione del cromosoma 21. In questo caso si utilizza la sonda specifica per il 21: se tale sonda si lega al marcatore, siamo in presenza proprio di una porzione del 21; se non si lega bisogna proseguire l'analisi utilizzando una sonda diversa specifica per un altro cromosoma. Questo logicamente prolungherà i tempi di analisi e a volte richiederà un nuovo prelievo di un tessuto diverso da quello in esame.

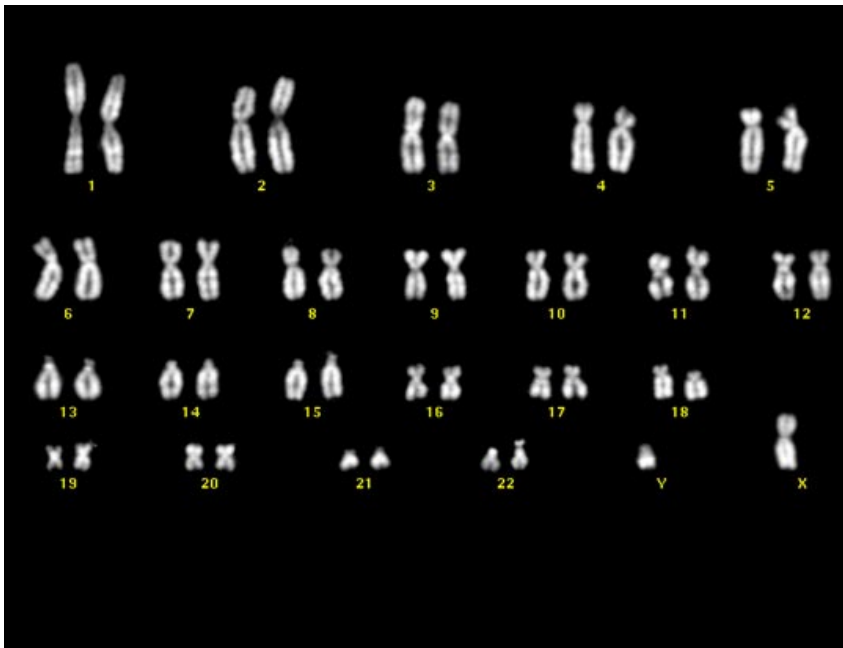


fig. 18

Analisi del DNA

L'analisi dell'intero corredo cromosomico non è in grado di evidenziare la presenza di geni difettosi, pertanto, per la diagnosi di malattie geniche, dovranno essere utilizzate tecniche molecolari per lo studio del DNA.

Lo studio molecolare del DNA presuppone il suo isolamento (purificazione) dal "materiale" che lo contiene: leucociti (cellule del sangue incolori provviste di nucleo), liquido amniotico, villo coriale, prelievi di un frammento di tessuto (biopsie). Sul DNA vengono quindi eseguite una serie di analisi che permettono di accertare od escludere l'esistenza del gene malato (fig.19).

fig.19



Conclusione

Conclusione

Ci auguriamo che questa **piccola guida** vi sia stata utile nella comprensione dei principi dell'ereditarietà, cosa che a sua volta vi permetterà di interrogarvi e di rivolgervi a specialisti

Da quanto detto finora emerge che oggi, grazie ad una informazione più adeguata, si è in grado di affrontare la gravidanza con maggior coscienza. Va comunque tenuto presente che è importante per il nascituro eseguire anche gli altri esami richiesti nel libretto ricettario. Tutto questo rientra in una buona prevenzione dei difetti congeniti di cui la parte ereditaria è solo uno dei possibili rischi.

con dubbi mirati. In tal modo, molti interrogativi e ansie che normalmente sorgono durante una gravidanza, saranno meno "paurosi" e l'arrivo della cicogna sarà quindi accolto con maggior serenità. In appendice elenchiamo gli indirizzi dei Centri a cui rivolgersi.



APPENDICE

glossario

Albero genealogico Ideogramma che permette di stabilire l'esatta modalità di ereditarietà di un carattere, quando siano disponibili sufficienti informazioni sulla famiglia.

Allele Una delle forme alternative di un gene che risiede in un data posizione (locus genetico) su un cromosoma.

Gli alleli occupano lo stesso locus sui cromosomi omologhi e rappresentano il genotipo (il complesso dell'informazione genetica presente in un organismo) di un determinato individuo a quel locus. In una normale cellula diploide non può esistere più di una coppia di alleli per ogni gene; un individuo che possiede due alleli identici ad un determinato locus polimorfico è definito, per tale locus, omozigote; se, invece, possiede due alleli diversi l'individuo è definito eterozigote per quel locus.

Anomalia cromosomica Alterazione del materiale genetico visibile al microscopio ottico comprendente le anomalie di numero e di struttura dei cromosomi.

La modificazione del normale assetto cromosomico è dovuta al verificarsi di duplicazioni, inversioni o altri cambiamenti a carico del materiale genetico su un cromosoma (aberrazioni intracromosomiche). In altri casi può essere determinata dalla rottura di cromosomi non omologhi seguita dalla riunione dei frammenti dopo che tra essi si sono verificati scambi di materiale (aberrazioni intercromosomiche). Tali fenomeni possono avvenire spontaneamente oppure essere causati da fattori esterni quali le radiazioni ionizzanti.

Anomalia genica Alterazione del materiale genetico non visibile al microscopio ottico; consiste in cambiamenti del DNA di singoli geni con la conseguente possibile alterazione della proteina prodotta dal gene stesso.

Aploide Termine utilizzato per definire una cellula che possiede un gruppo di cromosomi diversi ciascuno ripetuto una sola volta. L'assetto cromosomico aploide delle cellule

umane consta di 23 cromosomi ed è ripetuto due volte in tutte le cellule somatiche (tutte le cellule somatiche sono infatti diploidi) mentre è singolo nelle cellule germinali.

Autosomico Riferito ad un autosoma cioè a qualsiasi cromosoma che non partecipa alla determinazione del sesso (nell'uomo vi sono 22 coppie di autosomi).

Carattere dominante In una normale cellula diploide non può esistere più di una coppia di alleli per ogni gene; spesso l'effetto di uno dei due alleli (dominante) è predominante ai fini dell'espressione del carattere rispetto a quello dell'altro (recessivo). Un gene è dominante rispetto al suo allele (recessivo) quando esprime il carattere codificato sia in condizioni di eterozigosi che di omozigosi.

Carattere recessivo vedi carattere dominante.

Cariotipo Schema ordinato del corredo cromosomico di una cellula, nel quale i singoli cromosomi sono identificati in base alle loro caratteristiche morfologiche.

Cellula somatica Ogni elemento cellulare di un organismo non devoluto alla riproduzione.

Cellula germinale Ognuna delle cellule deputate, negli animali e nelle piante, alla riproduzione. Le cellule germinali nell'uomo sono costituite dai gameti.

Cromosoma Unità discreta del genoma che contiene numerosi geni in sequenza lineare. Ciascun cromosoma è costituito essenzialmente da DNA e proteine. I cromosomi sono evidenziabili microscopicamente come entità morfologiche soltanto durante le fasi della mitosi e della meiosi e sono intensamente colorabili con coloranti basici. Il loro numero presente nel nucleo cellulare di una data specie animale o vegetale è costante. Nelle cellule somatiche umane, i cromosomi consistono di 22 paia di autosomi più due cromosomi sessuali: due cromosomi X nelle femmine, un cromosoma X e un cromosoma Y nei maschi. In condizioni normali, quindi, ciascuna cellula somatica umana contiene 46 cromosomi (corredo diploide).

Cromosoma sessuale Cromosoma i cui geni svolgono il ruolo principale nel determinare le caratteristiche sessuali di una specie (cromosoma X e cromosoma Y).

Diploide Termine utilizzato per definire cellule o organismi che possiedono due set completi di cromosomi omologhi, ognuno dei quali corrispondente al corredo aploide; ogni cromosoma è pertanto rappresentato due volte ed i cromosomi identici sono chiamati **cromosomi omologhi**.

DNA Polinucleotide che presiede alla conservazione, trasmissione ed espressione dei caratteri ereditari. Il DNA è costituito da due filamenti complementari avvolti l'uno sull'altro attorno allo stesso asse per formare una doppia elica.

Dominanza La dominanza è la proprietà di un allele (dominante) di prevalere sull'altro o sugli altri nell'espressione di un carattere fenotipico.

Dominanza incompleta Capacità di un allele, che codifica un carattere, di manifestarsi interamente solo in condizioni di omozigosi, mentre in eterozigosi il carattere in esame si presenta qualitativamente o quantitativamente intermedio. Si dice anche che in caso di penetranza incompleta l'espressione di un carattere (penetranza) è dipendente dall'influenza dell'ambiente (ad esempio lo stile di vita dell'individuo).

Eterozigosi Condizione caratterizzata dalla presenza, in tratti corrispondenti di due cromosomi omologhi, di una coppia di alleli differenti che determinano un determinato carattere.

Fenotipo L'insieme delle caratteristiche morfologiche e funzionali di un organismo.

Gamete Cellula germinale matura, con corredo aploide, formata nelle gonadi. I gameti sono morfologicamente differenziati in rapporto ai sessi: quello maschile (spermatozoo) si unisce con la corrispondente cellula femminile (cellula uovo) nel corso del processo di fecondazione per dare origine alla cellula uovo fecondata o zigote.

Gene Unità di informazione genetica, che controlla la sintesi di una proteina. Rappresenta l'unità ereditaria e si trova in una posizione definita e fissa (locus) di un particolare cromo-

soma. I geni possono subire modificazioni chimiche o strutturali note come mutazioni, spontaneamente oppure per effetto di agenti chimici, fisici o virali. La presenza di mutazioni in uno o più geni è spesso la causa di molte malattie.

Genotipo Il complesso dell'informazione genetica presente in un organismo, corrispondente all'insieme degli alleli presenti nelle sue cellule, che presiede all'espressione dei caratteri.

Ibridazione in situ Tecnica che utilizza sonde marcate con composti fluorescenti; viene utilizzata per caratterizzare cromosomi anomali o sovrannumerari.

Omozigosi Condizione caratterizzata dalla presenza di alleli identici in loci corrispondenti di una coppia di cromosomi omologhi.

Melosi Processo attraverso il quale una cellula germinale immatura diploide, dividendosi, origina quattro gameti immaturi aploidi.

Mitosi Processo consistente nella divisione di una cellula in due cellule figlie, effettuato con particolari meccanismi che consentono la ripartizione equa del corredo cromosomico dalla cellula progenitrice alle due cellule figlie.

Monosomia Anomalia cromosomica di numero, consistente nella mancanza, in un organismo diploide, di un cromosoma e quindi nella presenza del cromosoma omologo spaiato.

Mosaicismo Presenza in un medesimo tessuto di cellule con corredo cromosomico diverso. Il mosaicismo si può instaurare in seguito a mutazioni o a mancata disgiunzione delle cellule in mitosi.

Mutazione Termine con cui viene indicata qualsiasi alterazione del DNA. Le mutazioni che hanno le conseguenze più importanti sono quelle che si verificano nei gameti o nei loro precursori e che quindi possono produrre un cambiamento ereditario dei caratteri della progenie quando non sia presente l'allele normale proveniente dall'altro genitore.

Patrimonio genetico L'insieme degli elementi ereditari di un dato individuo.

Penetranza La frequenza con cui un carattere monogenico (controllato cioè da un singolo

gene), dominante o recessivo, compare negli individui eterozigoti o omozigoti.

Sonda Termine utilizzato per indicare un tratto costituito generalmente da DNA, complementare e pertanto in grado di appaiarsi ad un tratto di DNA da studiare. Le sonde sono marcate con molecole radioattive o fluorescenti per la rilevazione.

Sindrome Complesso di sintomi o segni che concorrono alla caratterizzazione di un quadro clinico.

Trisomia Anomalia di numero dei cromosomi; consistente nella presenza in una cellula di un cromosoma soprannumerario, omologo di una delle coppie normalmente presenti, che quindi compare tre volte nel genoma.

Zigote Cellula uovo fecondata; possiede un corredo diploide, derivante dalla fusione dei corredi cromosomici aploidi dei due gameti, quello maschile (spermatozoo) e quello femminile (la cellula uovo).



indirizzi utili

AZIENDA USL 1 MASSA CARRARA

SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE
Ecografia, villocentesi,
amniocentesi, funicolocentesi

Massa Carrara
Presidio Ospedaliero delle
Apuane (Massa e Carrara)
Carrara Tel. 0585/7671
Massa Tel. 0585/4931

AZIENDA USL 2 LUCCA

SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE
Ecografia, villocentesi, amniocen-
tesi, funicolocentesi

Lucca
U.O. Ostetricia e Ginecologia
Presidio Ospedaliero "Campo
di Marte"
Tel. 0583/970120

Castenuovo Garfagnana
Ambulatorio Ostetrico
Ginecologico
Presidio Ospedaliero
Castelnuovo Garfagnana
Tel. 0583/669715- 669648

Barga
Presidio Ospedaliero Barga
U.O. Ostetricia e Ginecologia
Tel. 0583/729217

AZIENDA USL 3 PISTOIA

SERVIZI DI GENETICA
Consulenza genetica indagini cito-
genetiche e genetiche, biochimiche

Pistoia
U.O. Ostetricia Presidio
Ospedaliero di Pistoia
Tel. 0573/35235

Val di Nievole
U.O. Ostetricia Presidio
Ospedaliero di Pescia
Tel. 0572/460256-460225

SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE
Ecografia, villocentesi, amniocen-
tesi, funicolocentesi

Pistoia
U.O. Ostetricia Presidio
Ospedaliero di Pistoia
Tel. 0573/35235

Val di Nievole
U.O. Ostetricia Presidio
Ospedaliero di Pescia
Tel. 0572/460256-460225

AZIENDA USL 4 PRATO

SERVIZI DI GENETICA
Consulenza genetica indagini
citogenetiche e genetiche, biochi-
miche

U.O. Laboratorio Analisi
Sezione di Citogenetica
Tel. 0574/434549
U.O. Laboratorio analisi
Sezione Endocrinologia
Tel. 0574/434462

SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE
Ecografia, villocentesi, amniocen-
tesi, funicolocentesi

U.O. Ostetricia e Ginecologia
Tel. 0574/434374

AZIENDA USL 5 PISA

SERVIZI DI GENETICA
Consulenza genetica indagini cito-
genetiche e genetiche, biochimiche

Alta Val di Cecina
D.S.S. Volterra
Tel. 0588/91908
D.S.S. Ponteginori
Tel. 0588/37416
D.S.S. Larderello
0588/67677
S.A. Ostetricia - P.O. Volterra
Tel. 0588/91720/5

Val d'Era
U.O. Ostetricia P.O. Pontedera
Tel. 0587/273243

SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE
Ecografia, villocentesi, amniocen-
tesi, funicolocentesi

Alta Val di Cecina
S.A. Ostetricia e Ginecologia
P.O. Volterra
Tel. 0588/91720

Val d'Era
U.O. Ostetricia P.O. Pontedera
Tel. 0587/273330

AZIENDA OSPEDALIERA PISANA

SERVIZI DI GENETICA
Consulenza genetica indagini
citogenetiche e genetiche,
biochimiche
U.O. Pediatria Universitaria
S.A. Genetica Medica
Tel. 050/992139
U.O. Citogenetica e Citogenetica
Prenatale
Ospedale S. Chiara
Tel. 050/992644-993377
Tel. 050/992148
U.O. n. 26 Ostetricia e
Ginecologia
Tel. 050/992600-992530

SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE
Ecografia, villocentesi,
amniocentesi, funicolocentesi
U.O. n.26 Ostetricia e
Ginecologia
Tel. 050/992600-992530-992411
U.O. Ostetricia e Ginecologia SSN
Tel. 050/992729-992480

AZIENDA USL 6 LIVORNO

SERVIZI DI GENETICA
Consulenza genetica indagini
citogenetiche e genetiche,
biochimiche

Livorno
U.O. Pediatria
Tel. 0586/223270
Servizio Anatomia Patologica
Sezione Citogenetica
Tel. 0586/223208
Servizio Patologia Clinica
Sezione Biochimica
Tel. 0586/223325

Elba
Laboratorio analisi - Ospedale
Tel. 0565/938642

Val di Cornia
U.O. Ostetricia
Tel. 0565/65441

Bassa Val di Cecina
Laboratorio analisi PO Cecina
Tel. 0586/614246

**SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE**
Ecografia, villocentesi,
amniocentesi, funicolocentesi

Livorno
U.O. Ostetricia
Tel. 0586/223345

Elba
U.O. Ostetricia P.O. Portoferraio
Tel. 0565/938733

Val di Cornia
U.O. Ostetricia
Tel. 0565/67443

Bassa Val di Cecina
U.O. Ostetricia PO Cecina
Tel. 0586/610240/4

AZIENDA USL 7 SIENA

SERVIZI DI GENETICA
Consulenza genetica indagini cito-
genetiche e genetiche, biochimiche

Alta Val d'Elsa
Presidio Ospedaliero Poggibonsi
Tel. 0577/915569/6

Val di Chiana Senese
Presidio Ospedaliero di
Montepulciano
Tel. 0578/714279

**SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE**
Ecografia, villocentesi,
amniocentesi, funicolocentesi

Amiata Senese
Ambulatorio Abbadia
San Salvatore
Tel. 0577/773322

Siena Alta Val d'Elsa
Presidio Ospedaliero Poggibonsi
Tel. 0577/915569/6

Val di Chiana Senese
Presidio Ospedaliero di
Montepulciano Tel. 0578/714279

AZIENDA OSPEDALIERA SENESE

SERVIZI DI GENETICA
Consulenza genetica indagini
citogenetiche e genetiche,
biochimiche

U.O. Genetica Medica
Presidio Ospedaliero Le Scotte
Tel. 0577/585316-233303-
233324-233259

U.O. Pediatria
Presidio Ospedaliero Le Scotte
Tel. 0577/586547-233415
U.O. Ostetricia e Ginecologia
Presidio ospedaliero Le Scotte
Tel. 0577/586603-586613

**SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE**
Ecografia, villocentesi,
amniocentesi, funicolocentesi

U.O. Ostetricia e Ginecologia
Presidio ospedaliero Le Scotte
Tel. 0577/586608-586526-
586603

AZIENDA USL 8 AREZZO

SERVIZI DI GENETICA
Consulenza genetica indagini
citogenetiche e genetiche,
biochimiche

S.A. Citogenetica e Citogenetica
prenatale
Ospedale S. Donato
Tel. 0575/305776-305089

**SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE**
Ecografia, villocentesi,
amniocentesi, funicolocentesi

Arezzo
U.O. Ostetricia
Presidio Ospedaliero S. Donato
Tel. 0575/305798

Casentino
Ospedale di Bibbiena
Tel. 0575/530202

Valdarno
U.O. Ostetricia
Ospedale di Montevarchi
Tel. 055/91061

Val Tiberina
Ospedale di Sansepolcro
U.O. Ostetricia
Tel. 0575/731284

AZIENDA USL 9 GROSSETO

**SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE**
Ecografia, villocentesi,
amniocentesi, funicolocentesi

Grosseto
Sezione di Genetica Medica
Ospedale della Misericordia
Tel. 0564/485311

Colline Metallifere
Ospedale Massa Marittima
Tel. 0566/909247
Distretto Follonica
Tel. 0566/59511

Colline dell'Albegna
Ospedale di Orbetello
Tel. 0564/869209

Amiata Grossetano
Distretto S. Fiora
Tel. 0564/978046

**SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE**
Ecografia, villocentesi,
amniocentesi, funicolocentesi

Grosseto
U.O. Ostetricia e Ginecologia
Ospedale della Misericordia
Tel. 0564/485360

Colline Metallifere
Sezione Ostetricia e Ginecologia
Ospedale di Massa Marittima
Tel. 0566/909249

Colline dell'Albegna
Sezione U.O. Ostetricia e Ginecologia
Ospedale di Orbetello
Tel. 0564/869219

Amiata Grossetana
U.O. Ostetricia e Ginecologia
Ospedale di Castel del Piano
Tel. 0564/914539

AZIENDA USL 10 FIRENZE

SERVIZI DI GENETICA
Consulenza genetica indagini
citogenetiche e genetiche, biochi-
miche

Firenze
U.O. Ostetricia e Ginecologia
Ospedale Annunziata
Tel. 055/2496386

U.O. Ostetricia e Ginecologia
Ospedale Nuovo S. Giovanni
di Dio
Tel 055/7192431-7192416
Laboratorio Chimico Cliniche
Centro Unico Prelievo
tel. 055/4279462-4279463

Figline Valdarno
U.O. Ostetricia e Ginecologia
Ospedale Serristori
Tel. 055/9508275- 9508362

SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE
Ecografia, villocentesi,
amniocentesi, funicolocentesi

Firenze
U.O. ostetricia e Ginecologia
Ospedale Annunziata
Tel.055/2496386
U.O. ostetricia e Ginecologia
Ospedale Nuovo S. Giovanni di Dio
Tel 055/7192431-7192416

Figline Valdarno
U.O. Ostetricia e Ginecologia
Ospedale Serristori
Tel. 055/9508275- 9508362

AZIENDA OSPEDALIERA MEYER FIRENZE

SERVIZI DI GENETICA
Consulenza genetica indagini
citogenetiche e genetiche,
biochimiche
Centro di Genetica e Medicina
Molecolare
Dipartimento di Pediatria
Università di Firenze
Tel. 055/5662900
Sezione encefalopatie dismeta-
bolismi congeniti
Tel. 055/5662482

AZIENDA OSPEDALIERA CAREGGI FIRENZE

SERVIZI DI GENETICA
Consulenza genetica indagini
citogenetiche e genetiche,
biochimiche

U.O. Citogenetica e Genetica
Tel. 055/4279363-4279677
U.O. Genetica Medica
Tel. 055/4271421-4279518
S.A. Tossicologia Perinatale
Tel. 055/4277731
U.O. Chimico Clinico - Centro
Unico Prelievo
tel. 055/4279462-4279463

SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE
Ecografia, villocentesi,
amniocentesi, funicolocentesi
Clinica ostetrica Il Careggi
Tel. 055/4277553

AZIENDA USL 11 EMPOLI

SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE
Ecografia, villocentesi,
amniocentesi, funicolocentesi

U.O. Ostetricia
Ospedale "S. Giuseppe" Empoli
Tel. 0571/702270
U.O. Ostetricia
Ospedale "Degli Infermi"
San Miniato
Tel. 0571/248540-1

AZIENDA USL 12 VERSILIA

SERVIZI DI GENETICA
Consulenza genetica indagini
citogenetiche e genetiche, biochi-
miche

Laboratorio Analisi
Presidio Ospedaliero Viareggio
Tel. 0584/949248

SERVIZI DI DIAGNOSI
PRENATALE E STRUMENTALE
Ecografia, villocentesi,
amniocentesi, funicolocentesi

Ostetricia e Ginecologia
Presidio Ospedaliero
Pietra Santa
Tel. 0584/738550-738539
Ambulatorio ostetrico
Presidio ospedaliero Viareggio
Tel. 0584/949043
Centro unico di prenotazione
Tel. 147.011.550



UFFICIO RELAZIONI CON IL PUBBLICO (U.R.P.)

Per avere ulteriori infor-
mazioni rispetto ai luoghi
dove effettuare gli even-
tuali accertamenti e analisi
rivolgersi all'Ufficio Rela-
zioni con il Pubblico della
propria Azienda Sanitaria

U.R.P. Azienda USL 1 Massa
Carrara
Tel. 0585/ 767747

U.R.P. Azienda USL 2 Lucca
Tel. 0583/970848

U.R.P. Azienda USL 3 Pistoia
Tel. 0573/3521

U.R.P. Azienda USL 4 Prato
Tel. 0574/434867

U.R.P. Azienda USL 5 Pisa
Tel. 050/954296

U.R.P. Azienda Ospedaliera
Pisana
Tel. 050/992258-992003

U.R.P. Azienda USL 6 Livorno
Tel. 0586/223741/223735

U.R.P. Azienda USL 7 Siena
Tel. 0577/586033

U.R.P. Azienda Ospedaliera
Senese Tel. 0577/585518

U.R.P. Azienda USL 8 Arezzo
Tel. 0575/305494

U.R.P. Azienda USL 9 Grosseto
Tel. 0564/485986

U.R.P. Azienda USL 10 Firenze
Tel. 055/2758200/62631

U.R.P. Azienda Ospedaliera
Careggi Tel. 055/4279981

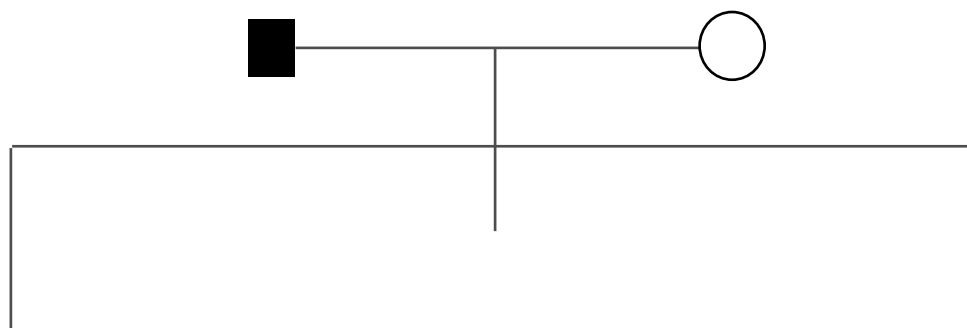
U.R.P. Azienda Ospedaliera
Meyer Tel. 055/5662238

U.R.P. Azienda USL 11 Empoli
Tel. 0571/735658

U.R.P. Azienda USL 12
Viareggio Tel. 0584/949521



E adesso prova a disegnare IL TUO Albero Genealogico
(seguendo la traccia della fig. 14 pag. 24)



Numeri già pubblicati:

L'alimentazione

- Dalla nascita alla prima infanzia,
dalla poppa alla pappa
Firenze 1998



educazione alla salute

Nasce, con questo numero, la nuova collana editoriale *Educazione alla salute* con la quale la Regione Toscana intende trattare tematiche di salute per offrire ai cittadini informazioni, dati, conoscenze, tali da favorire scelte e comportamenti consapevoli e responsabili nella tutela della propria salute. Gli argomenti di volta in volta trattati, saranno resi in forma divulgativa e pratica così da facilitare la lettura ma anche e soprattutto per sviluppare una più ampia conoscenza e consapevolezza delle tematiche analizzate.

Questa piccola guida che inaugura la collana si propone di offrire ai futuri genitori un momento di riflessione e di prima informazione per comprendere meglio i meccanismi genetici con cui si manifestano le malattie ereditarie.