

# Indice

## Parte I – Le basi della genetica umana

### Capitolo 1

#### Struttura e funzione dei geni

#### e del genoma umano .....3

*P. Chiurazzi, G. Marangi*

Acidi nucleici e informazione genetica.....3	
Struttura degli acidi nucleici.....3	
Replicazione del DNA .....5	
Trascrizione e maturazione degli RNA .....8	
Sintesi delle proteine e codice genetico.....10	
Struttura ed espressione dei geni .....11	
Il promotore .....11	
Regolazione della trascrizione .....12	
Struttura esoni-introni .....12	
Trascritti alternativi e isoforme proteiche.....13	
Trascritti non codificanti e antisenso.....13	
Ruolo delle regioni non codificanti del genoma.....14	
Anatomia del genoma umano.....14	
DNA a sequenza unica.....16	
DNA ripetitivo intersperso.....16	
DNA ripetitivo in tandem.....17	
Variabilità del genoma .....17	

### Capitolo 2

#### Analisi molecolare del DNA: identificazione e interpretazione di varianti genetiche.....21

*F.D. Tiziano, E. Abiusi, A. Vaisfeld*

Introduzione .....21	
Identificazione di varianti .....21	
Estrazione degli acidi nucleici .....22	
Elettroforesi degli acidi nucleici.....22	
PCR .....23	
RFLP-PCR.....24	
PCR quantitativa.....24	
MLPA/MS-MLPA .....25	
Analisi di frammenti.....26	
Sequenziamento del DNA .....27	
Sequenziamento di Sanger .....27	
Sequenziamento di nuova generazione (NGS).....28	
Classificazione delle varianti geniche .....33	
Piccole mutazioni.....33	
Alterazioni geniche strutturali .....37	
Mutazioni dinamiche .....39	
Interpretazione delle varianti geniche .....39	
Effetto delle varianti sul fenotipo.....40	

### Capitolo 3

#### Il mondo degli RNA non codificanti.....43

*S. Banfi*

Introduzione .....43	
Classificazione degli RNA non codificanti .....43	
Piccoli ncRNA ad attività regolatoria .....43	
Altri tipi di piccoli ncRNA regolatori .....46	
Lunghi ncRNA ad attività regolatoria.....47	
Funzione dei lncRNA.....48	
Ruolo dei lncRNA nei processi patologici.....50	
Conclusioni.....51	

### Capitolo 4

#### Cromosomi umani.....53

*M. Zollino*

Introduzione .....53	
Grandezza e morfologia dei cromosomi umani .....53	
Cellule utilizzate per l'analisi del cariotipo .....54	
Analisi citogenetica-molecolare su nuclei in interfase .....55	
Citogenetica molecolare .....57	
Ibridazione in situ fluorescente .....58	
Chromosomal Microarray Analysis (CMA) .....60	
Array-CGH .....60	
SNP-array .....61	
Polimorfismi cromosomici .....61	
Variazioni dei satelliti dei cromosomi acrocentrici .....62	
Variazioni dell'eterocromatina pericentromerica.....62	
Variazioni di grandezza del braccio lungo del cromosoma Y .....62	
Siti fragili.....62	
Polimorfismi eucromatici.....62	
CNV benigne diagnosticabili tramite array-CGH.....62	

### Capitolo 5

#### Ereditarietà mendeliana classica.....65

*S. Lattante, G. Neri*

Introduzione .....65	
Leggi di Mendel.....65	
Ereditarietà autosomica dominante .....69	
Ereditarietà autosomica recessiva .....72	
Ereditarietà X-linked.....74	
Eterogeneità genetica .....77	

**Capitolo 6****Meccanismi atipici di ereditarietà** ..... 79*F. Gurrieri*

Introduzione ..... 79

Meccanismi molecolari coinvolti nelle irregolarità di segregazione delle condizioni mendeliane ..... 79

Presentazione sporadica di condizioni monogeniche dominanti dovute a mutazioni con effetti fenotipici gravi o letali ..... 79

Ereditarietà digenica ..... 79

Influenza isoallelica sui fenotipi dominanti con penetranza ridotta o con espressività variabile e sui fenotipi recessivi ..... 80

Effetti fenotipici inattesi di alleli a bassa penetranza con particolare riferimento ad alcuni geni oncosoppressori ..... 81

Ereditarietà paradossa ..... 82

Distorsione della segregazione ..... 82

Anticipazione genetica ..... 82

Meccanismi molecolari coinvolti nella segregazione non mendeliana di alcune malattie genetiche ..... 82

Ereditarietà mitocondriale ..... 82

Imprinting genomico ..... 84

**Capitolo 7****Distribuzione dei geni nelle popolazioni** ..... 89*M. Genuardi*

Introduzione ..... 89

Legge di Hardy-Weinberg ..... 89

Calcolo delle frequenze geniche ..... 90

Metodo della conta diretta degli alleli ..... 90

Metodo indiretto basato sulla legge di Hardy-Weinberg ..... 90

Fattori che alterano le frequenze geniche ..... 91

Mutazione ..... 93

Selezione ..... 94

Deriva genetica, collo di bottiglia popolazionistico, effetto del fondatore e flusso genico ..... 95

Linkage disequilibrium ..... 99

**Capitolo 8****Identificazione di geni malattia** ..... 103*M. Genuardi, E. Sangiorgi*

Clonaggio posizionale ..... 103

Analisi di linkage ..... 104

Identificazione di geni malattia mediante sequenziamento di nuova generazione ..... 109

**Capitolo 9****Caratteri multifattoriali** ..... 113*G. Matullo*

Introduzione ..... 113

Ereditarietà quantitativa ..... 113

Ereditarietà semiquantitativa ..... 114

Rischio di ricorrenza, rischio empirico e aggregazione familiare nelle patologie complesse .... 116

Stima della componente genetica nei tratti complessi ..... 117

Studio della concordanza in gemelli monozigotici e dizigotici ..... 118

Identificazione di determinanti genetici nelle malattie multifattoriali ..... 119

Studi di associazione su tutto il genoma ..... 121

GWAS e identificazione di geni modificatori ..... 125

Score di rischio poligenico (PRS) nelle malattie complesse ..... 125

Studi di associazione ed ereditabilità non identificata ..... 129

Studio dei tratti complessi basati su sequenziamento massivo parallelo: l'era post-GWAS ..... 129

Patologie multifattoriali associate al complesso maggiore di istocompatibilità umano ..... 130

Valore predittivo e utilità clinica ..... 135

Studi di associazione sulla variabilità della metilazione del DNA in tutto il genoma o EWAS (*epigenome-wide association studies*) ..... 136**Capitolo 10****Effetti delle mutazioni somatiche** ..... 139*M. Genuardi, M. Zollino*

Introduzione ..... 139

Tipi di alterazioni genetiche nei tumori ..... 140

Aberrazioni cromosomiche e riarrangiamenti genomici ..... 140

Mutazioni puntiformi ..... 140

Alterazioni epigenetiche ..... 140

Protooncogeni e oncogeni ..... 142

Effetti delle traslocazioni bilanciate nei tumori ..... 142

Altri meccanismi di attivazione dei protooncogeni ..... 143

Geni oncosoppressori ..... 144

Il modello del retinoblastoma ..... 144

Funzioni dei protooncogeni e dei geni oncosoppressori ..... 148

Geni "mutatori" ..... 148

Meccanismo di azione dei geni mutatori ..... 151

Una visione globale del genoma delle cellule tumorali ..... 152

**Capitolo 11****Biologia dei sistemi** ..... 155*E. Tabolacci, P. Chiurazzi*

Introduzione ..... 155

Reti e interazioni molecolari .....	156
Studio di reti e analisi di pathway .....	156
Tecnologie <i>high-throughput</i> e campi di applicazione .....	160
Genomica .....	162
Trascrittomica .....	162
Proteomica .....	164
Applicazioni della biologia dei sistemi .....	166

## Capitolo 12

### Verso la medicina di precisione: le applicazioni della genetica nella ricerca biomedica .....

*F.D. Tiziano, E. Sangiorgi*

Introduzione .....	169
<i>Disease modeling</i> .....	171
Topi transgenici e topi knock-out .....	171
Mutagenesi condizionale .....	173
Zebrafish ( <i>Danio rerio</i> ) come organismo modello per la medicina rigenerativa e gli studi di <i>forward genetics</i> .....	174
Cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) .....	176
Terapie genetiche e medicina molecolare: le malattie mendeliane come modello di sviluppo di trattamenti <i>targeted</i> .....	177
Correzione del difetto genetico .....	178
<i>Genome editing</i> mediante il sistema CRISPR/Cas9 .....	179
<i>Gene replacement</i> .....	180
Terapie basate sull'RNA .....	182
Modulazione dell'espressione genica .....	182
RNA editing .....	184
<i>Stop-codon readthrough</i> .....	184
Applicazione della biologia dei sistemi .....	184
Conclusioni .....	185

## Capitolo 13

### Bioinformatica applicata alla consulenza genetica .....

*N. Resta, A. Stella*

Database di fenotipi clinici .....	187
Database di varianti .....	188
La bioinformatica nel <i>Next Generation Sequencing</i> (NGS) .....	191
Conclusioni .....	191

## Parte II – La genetica nella pratica clinica

### Capitolo 14

#### Sindromi cromosomiche e disordini genomici .....

*M. Zollino*

Introduzione .....	197
--------------------	-----

Anomalie cromosomiche .....	197
Anomalie di numero .....	198
Anomalie di struttura .....	202
Disordini genomici .....	210
Dupliconi .....	210
Sindromi da microdelezione e sindromi da microduplicazione .....	210
Riarrangiamenti subtelomerici .....	220
Array-CGH e riarrangiamenti cromosomici criptici .....	221
Approccio diagnostico alla disabilità intellettiva .....	222
Anomalie dei cromosomi sessuali .....	223
Sindrome di Klinefelter .....	223
Femmine triplo X .....	223
Sindrome di Turner .....	223
Maschi 47,XYY .....	223
Delezione Xq .....	224

### Capitolo 15

#### Malattie da difetti dell'imprinting genomico .....

*F. Gurrieri, A. Riccio*

Introduzione .....	225
Sindrome di Angelman e sindrome di Prader-Willi .....	226
Sindrome di Angelman .....	226
Sindrome di Prader-Willi .....	227
Diagnosi di laboratorio .....	228
Sindrome di Beckwith-Wiedemann .....	229
Diagnosi di laboratorio .....	231
Sindrome di Silver-Russell .....	231
Diabete mellito neonatale transitorio .....	232
Disomia uniparentale del cromosoma 14 .....	232
Osteodistrofia ereditaria di Albright, pseudoipoparatiroidismo e pseudo-pseudoipoparatiroidismo, ossificazione eterotopica progressiva e sindrome di McCune-Albright .....	232
Imprinting genomico e procreazione medicalmente assistita .....	234

### Capitolo 16

#### Malattie da mutazioni dinamiche .....

*P. Chiurazzi, G. Neri*

Introduzione .....	237
Microsatelliti e meccanismi di espansione .....	237
Classificazione delle patologie da mutazioni dinamiche .....	238
Sindrome del cromosoma X fragile .....	240
Cenni storici ed epidemiologia .....	240
Fenotipo clinico .....	245
Gene e mutazione .....	247
Terapie .....	249
Sindromi da premutazione di <i>FMR1</i> .....	249

Sindrome da tremori e atassia (FXTAS) .....	249
Menopausa precoce (FXPOI) .....	250
Distrofia miotonica .....	250
Cenni storici ed epidemiologia .....	250
Fenotipo clinico .....	250
Geni e mutazioni .....	250
Demenza frontotemporale associata a sclerosi laterale amiotrofica .....	252
Fenotipo clinico .....	252
Gene <i>C9ORF72</i> .....	253
Malattia di Huntington .....	253
Cenni storici ed epidemiologia .....	253
Fenotipo clinico .....	254
Geni e mutazioni .....	254
Malattia di Kennedy (atrofia muscolare spino-bulbare) .....	256
Cenni storici ed epidemiologia .....	256
Fenotipo clinico .....	256
Geni e mutazioni .....	257
Atassia di Friedreich .....	257
Cenni storici ed epidemiologia .....	257
Fenotipo clinico .....	257
Geni e mutazioni .....	257
Atassia cerebellare con neuropatia e areflessia vestibolare (CANVAS) .....	258
Cenni storici ed epidemiologia .....	258
Fenotipo clinico .....	258
Geni e mutazioni .....	258
Atassie spino-cerebellari autosomiche dominanti .....	258
Cenni storici ed epidemiologia .....	258
Fenotipo clinico .....	259
Geni e mutazioni .....	259

## Capitolo 17

### Malattie neuromuscolari su base genetica .....

*F.D. Tiziano, V. Nigro*

Introduzione .....	261
Malattie del motoneurone .....	261
Atrofie muscolari spinali .....	261
Sclerosi laterale amiotrofica (SLA) .....	265
Conclusioni .....	266
Distrofie muscolari .....	266
Distrofia muscolare di Duchenne e Becker .....	266
Distrofie muscolari dei cingoli .....	270
Distrofie muscolari congenite .....	273
Neuropatie periferiche ereditarie .....	275
CMT di tipo 1 .....	275
CMT di tipo 2 .....	275
CMT X-linked .....	275
Malattia di Déjerine-Sottas .....	275

## Capitolo 18

### Epilessie su base genetica .....

*R. Guerrini, D. Mei, A. Vetro, E. Parrini*

Introduzione .....	277
Patogenesi e diagnostica .....	277
Epilessie idiopatiche con causa genetica nota .....	281
Epilessia generalizzata con crisi febbrili "plus" (GEFS+) .....	281
Epilessia mioclonica grave dell'infanzia o sindrome di Dravet .....	285
Epilessie focali .....	286
Encefalopatie epilettiche monogeniche .....	288
Epilessie generalizzate idiopatiche con modello di ereditarietà complessa .....	290
Modello di ereditarietà .....	290
Basi molecolari .....	290
Epilessie sintomatiche .....	290
Epilessie secondarie ad anomalie dello sviluppo della corteccia cerebrale .....	291
Disordini metabolici .....	298
Strategie di trattamento delle epilessie monogeniche .....	298

## Capitolo 19

### Autismo e psicosi maggiori .....

*L. Boccutto, M. Gennarelli*

Introduzione .....	301
Autismo .....	301
Genetica dell'autismo .....	302
Autismo sindromico e autismo isolato .....	302
Modelli patogenetici per l'autismo .....	303
Conclusioni .....	306
Psicosi maggiori .....	306
Schizofrenia .....	307
Disturbo bipolare .....	310
Conclusioni .....	311

## Capitolo 20

### Cromatinopatie .....

*M. Zollino*

Introduzione .....	313
Classificazione delle cromatinopatie .....	314
BAFopatie .....	314
Caratteristiche genomiche e cliniche delle cromatinopatie .....	315

## Capitolo 21

### Difetti genetici dello sviluppo embrionale .....

*F. Gurrieri, E. Sangiorgi*

Introduzione .....	319
Geni <i>Homeobox</i> .....	319
Mutazioni .....	320
Difetti di sviluppo associati ai geni <i>PAX</i> .....	322

Ruolo dei geni <i>PAX</i> .....	322
La famiglia dei geni <i>Hedgehog</i> .....	324
Ruolo del gene <i>Shh</i> .....	324
Difetti di sviluppo degli arti.....	326
Studi sull'uomo.....	327
Geni dello sviluppo della corteccia cerebrale.....	327

## Capitolo 22

<b>Sindromi da difetti dei recettori per i fattori di crescita fibroblastici</b> .....	331
<i>S. Giglio, M. Della Monica</i>	

Introduzione.....	331
Displasie scheletriche associate a difetti del gene <i>FGFR3</i> .....	331
Acondroplasia.....	331
Ipocondroplasia.....	332
Displasia tanatofora.....	332
Acondroplasia grave con ritardo di sviluppo e <i>acanthosis nigricans</i> .....	332
Craniostenosi associate a difetti dei geni <i>FGFR</i> .....	332
Sindrome di Pfeiffer.....	334
Sindrome di Apert.....	335
Sindrome di Crouzon.....	335
Sindrome di Beare-Stevenson.....	336
Sindrome di Jackson-Weiss.....	336
Sindrome di Muenke.....	336
Patologia molecolare.....	337
Altre forme genetiche di craniostenosi.....	338
Nuovi geni e craniostenosi.....	339
Patogenesi.....	339

## Capitolo 23

<b>RASopatie</b> .....	343
<i>C. Leoni, G. Neri</i>	

Introduzione.....	343
La rete (pathway) RAS/MAPK.....	343
Sindrome di Noonan.....	344
Fenotipo clinico.....	344
Geni e mutazioni.....	346
Sindrome di Noonan con lentiginosi e sordità.....	347
Sindrome CFC.....	347
Fenotipo clinico.....	348
Geni e mutazioni.....	349
Sindrome di Costello.....	349
Fenotipo clinico.....	349
Geni e mutazioni.....	350
Conclusioni.....	352

## Capitolo 24

<b>Malattie ereditarie sistemiche del tessuto connettivo</b> .....	353
<i>M. Castori, P. Grammatico</i>	

Introduzione.....	353
Sindromi di Ehlers-Danlos.....	353
Generalità e classificazione.....	353
Sottotipo classico.....	356
Sottotipo vascolare.....	358
Sottotipo ipermobile.....	359
Sottotipi molto rari e ultrarari.....	360
Patologie da difetti della via del TGF- $\beta$ .....	361
Generalità e classificazione.....	361
Sindrome di Marfan e altre patologie fibrillina 1-correlate.....	361
Sindromi di Loeys-Dietz.....	362
Aneurismi e dissecazioni familiari dell'aorta toracica.....	364
Displasie scheletriche.....	364
Generalità e classificazione.....	364
Osteogenesi imperfetta.....	365
Patologie da difetti dei collagene 2 e 11.....	368
Altre displasie scheletriche.....	369

## Capitolo 25

<b>Malattie aritmogene ereditarie</b> .....	371
<i>V. Novelli, A. Mazzanti, S.G. Priori</i>	

Introduzione e classificazione.....	371
Cardiomiopatie.....	371
Cardiomiopatia ipertrofica.....	372
Cardiomiopatia dilatativa.....	376
Cardiomiopatia aritmogena.....	378
Malattie dei canali ionici.....	380
Sindrome del QT lungo.....	380
Sindrome del QT corto.....	382
Sindrome di Brugada.....	383
Tachicardia ventricolare catecolaminergica polimorfa.....	385

## Capitolo 26

<b>Genetica clinica oncologica</b> .....	387
<i>M. Genuardi, E. Lucci Cordisco</i>	

Introduzione.....	387
Tumori ereditari della mammella e dell'ovaio.....	388
Geni ad alta penetranza.....	388
Geni a penetranza intermedia.....	394
Fattori modificatori: <i>Polygenic Risk Score</i> (PRS).....	396
Tumori ereditari del colon-retto.....	397
Poliposi adenomatose.....	397
Sindrome di Lynch.....	399

## Capitolo 27

<b>Facomatosi</b> .....	403
<i>L. Papi</i>	

Introduzione.....	403
-------------------	-----

Neurofibromatosi .....	403
Neurofibromatosi di tipo 1 .....	403
Sindrome di Legius o NF1-like (NFLS) .....	408
Sindromi di predisposizione allo sviluppo di schwannomi: le schwannomatosi .....	409
Sclerosi tuberosa .....	414
Malattia di von Hippel-Lindau .....	416
Conclusioni .....	420

### Capitolo 28

<b>Emoglobinopatie</b> .....	421
<i>F. Gensini</i>	

Introduzione .....	421
Struttura dell'emoglobina .....	421
Localizzazione, struttura ed espressione dei geni globinici .....	422
Classificazione delle emoglobinopatie .....	423
Emoglobinopatie qualitative .....	425
Anemia falciforme .....	425
Emoglobine C, D, E .....	426
Emoglobine instabili .....	426
Emoglobine con alterata affinità per l'ossigeno .....	426
Emoglobine M .....	426
Emoglobine chimeriche .....	427
Talassemie .....	427
$\beta$ -talassemie .....	427
$\alpha$ -talassemie .....	429
Quadri misti di emoglobinopatie quantitative e qualitative .....	429
Persistenza ereditaria di emoglobina fetale (HPFH) .....	430

### Capitolo 29

<b>Errori congeniti del metabolismo</b> .....	431
<i>A. Morrone, M.A. Donati</i>	

Introduzione .....	431
Classificazione patologica .....	433
Clinica .....	435
ECM a esordio acuto neonatale .....	435
ECM a esordio acuto tardivo .....	437
ECM a esordio cronico e progressivo .....	438
Diagnosi .....	438
Elementi generali .....	438
Analisi di metaboliti specifici e dosaggi enzimatici .....	439
Esami biotici .....	443
Esami strumentali .....	443
Diagnosi prenatale .....	444
Screening neonatali di ECM .....	445
Terapia .....	446
Esempi specifici di ECM .....	448
Difetti del ciclo dell'urea .....	448
Aminoacidopatie: iperfenilalaninemie .....	449
Malattie perossisomiali .....	452

### Capitolo 30

<b>Fibrosi cistica e patologie correlate al gene CFTR</b> .....	455
<i>C. Bombieri, A. Turco</i>	

Introduzione .....	455
Aspetti clinici .....	455
Fibrosi cistica .....	455
Patologie CFTR-relate .....	455
Patologia molecolare e correlazioni genotipo-fenotipo .....	456
Analisi del gene CFTR .....	457
Terapie per la fibrosi cistica .....	460
Farmaci modulatori di CFTR .....	461

### Capitolo 31

<b>Ipoacusie genetiche</b> .....	463
<i>M. Genuardi</i>	

Introduzione .....	463
Ipoacusie genetiche .....	463
Forme sindromiche .....	463
Forme non sindromiche .....	468
Strategie per l'identificazione delle cause di sordità .....	469

### Capitolo 32

<b>Oftalmogenetica</b> .....	471
<i>B. Falsini, G. Placidi, P. Chiurazzi</i>	

Introduzione .....	471
Fototrasduzione e ciclo visivo .....	477
Microftalmia e anoftalmia .....	477
Aniridia .....	478
Distrofie corneali e cheratocono .....	478
Glaucoma .....	478
Cataratta congenita .....	478
Vitreoretinopatie .....	479
Distrofie retiniche ereditarie .....	479
Retinite pigmentosa .....	480
Forme sindromiche di RP .....	482
Distrofia maculare di Stargardt .....	483
Altre distrofie eredo-familiari retiniche .....	483
Coroideremia .....	485
Atrofia ottica .....	485
Conclusioni .....	485

### Capitolo 33

<b>Disordini dello sviluppo sessuale</b> .....	487
<i>G. Neri, C. Bizzarri, M. Cappa</i>	

Introduzione .....	487
Determinazione del sesso gonadico e differenziazione del sesso fenotipico .....	488

Gonade primitiva .....	488
Differenziazione della gonade e dei genitali maschili .....	488
Differenziazione della gonade e dei genitali femminili .....	490
Disordini dello sviluppo sessuale .....	491
DSD femminili (46,XX DSD) .....	492
DSD maschili (46,XY DSD) .....	493
Cause genetiche di infertilità .....	498
Traslocazioni cromosomiche bilanciate .....	498
Microdelezioni del cromosoma Y .....	498
Conclusioni .....	500

### Capitolo 34

#### **Diagnosi prenatale di malattia genetica** .....

*C. Neri, G. Neri*

Cenni storici .....	501
Definizione .....	501
Diagnosi strumentale e test predittivi .....	501
Diagnosi strumentale .....	501
Test predittivi .....	502
Indicazioni alla diagnosi prenatale .....	503
Tecniche di prelievo di materiale fetale .....	503
Villocentesi .....	503
Amniocentesi .....	504
Cordocentesi .....	504

Analisi del materiale prelevato e risultati .....	504
Analisi citogenetiche (esame cromosomico) .....	504
Casi particolari .....	504
Analisi molecolari (esame del DNA) .....	506
Diagnosi prenatale non invasiva .....	507
Consulenza genetica in diagnostica prenatale .....	508
Diagnosi genetica preimpianto .....	510

### Capitolo 35

#### **Basi genetiche della risposta ai farmaci** .....

*M. Gennarelli, M. Genuardi*

Diversità individuale di reazione agli stimoli ambientali .....	513
Farmacogenetica e farmacogenomica .....	513
Effetti terapeutici e risposte avverse .....	513
Geni implicati nella risposta ai farmaci .....	513
Meccanismi mendeliani .....	513
Effetto delle varianti genetiche comuni .....	514
Funzioni dei prodotti genici .....	515
Evoluzione della farmacogenomica .....	515
Farmacogenomica del cancro .....	516
Farmacogenetica e medicina di precisione .....	520

<b>Indice analitico</b> .....	523
-------------------------------	-----