

Comprende versione
ebook



Thompson & Thompson **Genetica in Medicina**

R. L. Nussbaum
R. R. McInnes
H. F. Willard



THOMPSON & THOMPSON
**GENETICA
IN MEDICINA**

Robert L. Nussbaum, MD, FACP, FACMG
Holly Smith Chair of Medicine and Science
Professor of Medicine, Neurology, Pediatrics and Pathology
Department of Medicine and Institute for Human Genetics
University of California San Francisco
San Francisco, California

Roderick R. McInnes, CM, MD, PhD, FRS(C), FCAHS, FCCMG
Alva Chair in Human Genetics
Canada Research Chair in Neurogenetics
Professor of Human Genetics and Biochemistry
Director, Lady Davis Institute
Jewish General Hospital
McGill University
Montreal, Quebec, Canada

Huntington F. Willard, PhD
President and Director
The Marine Biological Laboratory
Woods Hole, Massachusetts
and
Professor of Human Genetics
University of Chicago
Chicago, Illinois

Con i Casi Clinici aggiornati da:

Ada Hamosh, MD, MPH
Professor of Pediatrics
McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine
Scientific Director, OMIM
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland



Titolo originale:

THOMPSON & THOMPSON GENETICS IN MEDICINE

EIGHTH EDITION

Copyright © 2016 by Elsevier Inc. All rights reserved.

Thompson & Thompson

Genetica in Medicina

Copyright © 2018 EdiSES S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2023 2022 2021 2020 2019 2018

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata.

A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.

L'Editore

Stampato presso:

Tipografia Sograte S.r.l.

Zona Ind. Regnano – Città di Castello (PG)

per conto della

EdiSES – Piazza Dante, 89 – Napoli

www.edises.it info@edises.it

ISBN 978 88 7959 9733

Hanno collaborato all'edizione italiana:

Mario Capasso

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Luca Ferrari

Università degli Studi di Milano

Palma Finelli

Università degli Studi di Milano

Brunella Franco

Università degli Studi di Napoli

Achille Iolascon

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Anna Marozzi

Università degli Studi di Milano

Lucia Migliore

Università degli Studi di Pisa

Monica Miozzo

Università degli Studi di Milano

Antonio Percesepe

Università degli Studi di Parma

Antonio Pizzuti

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Berardino Porfirio

Università degli Studi di Firenze

Nicoletta Resta

Università degli Studi di Bari

Paola Riva

Università degli Studi di Milano

Silvia Sirchia

Università degli Studi di Milano

Alberto Turco

Università degli Studi di Verona

Orsetta Zuffardi

Università degli Studi di Pavia

Coordinamento e revisione a cura di:

Achille Iolascon

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Nella prefazione della prima edizione di *Genetics in Medicine*, pubblicato ormai circa 50 anni fa, James e Margaret Thompson scrissero:

La genetica è fondamentale nella formazione scientifica di base per i medici e risulta avere importanti implicazioni per la medicina clinica, la salute pubblica e la ricerca medica... Questo libro è stato scritto per introdurre gli studenti di medicina ai principi di genetica applicabili alla medicina e per dare loro una base per affrontare ulteriori approfondimenti nell'ampia letteratura di questa disciplina. Se anche gli studenti più anziani troveranno il libro utile, allora ci riterremo doppiamente soddisfatti.

La nostra conoscenza della genetica e del genoma umano stanno diventando rapidamente una parte integrante della pratica della medicina e della salute pubblica: questa affermazione era valida allora e lo è ancora di più oggi. *Genetica in Medicina* si pone gli stessi obiettivi del testo originale fornendo un'esposizione accurata dei principi fondamentali della genetica umana e medica e della genomica. Utilizzando esempi illustrativi di casi clinici continuiamo ad enfatizzare i geni e i meccanismi coinvolti nelle malattie umane.

Il rapido progresso dovuto al Progetto Genoma Umano fornisce un catalogo raffinato di tutti i geni umani, della loro sequenza e di un esteso (e tuttora in crescita) database delle variazioni genetiche nel mondo e di come

esse siano legate alle malattie. L'informazione genomica ha stimolato lo sviluppo di nuovi potenti strumenti che stanno cambiando sia la ricerca genetica che la pratica medica. Nel testo sono trattati i concetti di medicina personalizzata e medicina di precisione, fornendo esempi di come la genomica venga utilizzata per identificare il contributo della variazione genetica alle suscettibilità alla malattia e all'esito dei trattamenti.

Il libro non vuole essere né un compendio di malattie genetiche né un trattato enciclopedico sulla genetica umana e la genomica. Piuttosto, gli autori sperano che *Genetica in Medicina* fornisca agli studenti una base per la comprensione di queste discipline. Una delle caratteristiche fondamentali del testo è la presenza dei casi clinici, che dimostrano e rinforzano i principi dell'ereditarietà delle malattie, della patogenesi, della diagnosi e del counseling. Per arricchire ulteriormente il valore didattico dei casi clinici, a ognuno di essi è assegnato un numero (evidenziato in verde) così da indirizzare facilmente il lettore al caso clinico inerente al concetto discusso nel testo.

Questo testo fornisce una completa presentazione dei fondamenti della genetica umana e della genomica applicati alla cura delle malattie; tale trattazione è adatta a studenti di medicina, di genetica o di genomica, oltre che a praticanti in qualsiasi campo medico o infermieristico.

*Robert L. Nussbaum, MD
Roderick R. McInnes, MD, PhD
Huntington F. Willard, PhD*

MATERIALE DI SUPPORTO PER I DOCENTI

I docenti che utilizzano il testo a scopo didattico possono scaricare dal sito www.edises.it, previa registrazione all'area docenti, le immagini del libro in formato Power Point.

CAPITOLO 1

Introduzione 1

- Nascita e sviluppo della genetica e della genomica, 1*
- Ruolo della genetica e della genomica in medicina, 1*
- Progressi futuri, 2*

CAPITOLO 2

Introduzione al genoma umano 3

- Genoma umano e basi cromosomiche dell'ereditarietà, 3*
- Variabilità nel genoma umano, 11*
- Trasmissione del genoma, 11*
- Gametogenesi umana e fecondazione, 18*
- Rilevanza della mitosi e della meiosi in medicina, 20*

CAPITOLO 3

Genoma umano:

struttura e funzione dei geni 21

- Informazioni contenute nel genoma umano, 21*
- Dogma centrale: DNA → RNA → proteina, 22*
- Struttura e organizzazione del gene, 24*
- Fondamenti di espressione genica, 27*
- Espressione genica in azione, 29*
- Aspetti epigenetici ed epigenomici che influenzano l'espressione genica, 33*
- L'espressione genica è il risultato dell'integrazione di segnali genomici ed epigenomici, 35*
- Sbilanciamento allelico nell'espressione genica, 36*
- Variazioni nell'espressione genica e loro rilevanza in medicina, 41*

CAPITOLO 4

Diversità genetica umana:

mutazione e polimorfismo 43

- Natura della variazione genetica, 43*
- Variazioni ereditate e polimorfismi del DNA, 45*
- Origine e frequenza dei vari tipi di mutazioni, 48*
- Tipi di mutazioni e loro conseguenze, 52*
- Variabilità dei genomi individuali, 54*
- Impatto delle mutazioni e dei polimorfismi, 55*

CAPITOLO 5

Principi di citogenetica clinica

e analisi del genoma 57

- Introduzione alla citogenetica e all'analisi genomica, 57*
- Anomalie cromosomiche, 64*
- Analisi cromosomiche e genomiche nel cancro, 73*

CAPITOLO 6

Basi cromosomiche e genomiche di condizioni patologiche: anomalie degli autosomi e dei cromosomi sessuali 75

- Meccanismi delle anomalie, 75*
- Aneuploidia, 75*
- Disomia uniparentale, 79*
- Disturbi genomici: sindromi da microdelezione e da duplicazione, 80*
- Anomalie cromosomiche idiopatiche, 82*
- Segregazione di alterazioni familiari, 83*
- Disturbi associati all'imprinting genomico, 85*
- Cromosomi sessuali e loro anomalie, 87*
- Disturbi dello sviluppo sessuale, 97*
- Disturbi del neurosviluppo e disabilità intellettiva, 102*

CAPITOLO 7

Modelli di ereditarietà a singolo gene 107

- Panoramica e concetti, 107*
- Alberi genealogici (pedigree), 108*
- Ereditarietà mendeliana, 110*
- Ereditarietà autosomica mendeliana, 111*
- Ereditarietà X-linked, 118*
- Ereditarietà pseudoautosomica, 122*
- Mosaicismo, 123*
- Effetto dell'origine parentale sul pattern di ereditarietà, 124*
- Mutazioni dinamiche: espansioni di ripetizioni instabili, 124*
- Ereditarietà materna dei disturbi causati da mutazioni nel genoma mitocondriale, 128*
- Correlazioni genotipo-fenotipo, 130*
- Importanza della storia familiare nella pratica medica, 130*

CAPITOLO 8

Ereditarietà complessa delle malattie multifattoriali comuni 133

- Tratti qualitativi e quantitativi, 133*
- Aggregazione familiare e correlazione, 135*
- Determinare i contributi relativi di geni e ambiente alle malattie complesse, 137*
- Esempi di malattie multifattoriali con un contributo genetico, 141*
- Esempi di tratti multifattoriali con specifici fattori genetici e ambientali noti, 145*
- Sfida delle malattie multifattoriali con ereditarietà complessa, 152*

CAPITOLO 9

- Variazione genetica nelle popolazioni 155
Genotipi e fenotipi nelle popolazioni, 155
Fattori di disturbo nell'equilibrio di Hardy-Weinberg, 158
Differenze etniche nella frequenza di varie malattie genetiche, 163
Genetica e genealogia, 166

CAPITOLO 10

- Identificare le basi genetiche delle malattie umane 171
Basi genetiche per l'analisi di linkage e studi di associazione, 171
Mappaggio dei geni malattia nell'uomo, 178
Dal mappaggio di un gene all'identificazione del gene, 186
Identificazione di geni implicati in malattie mediante sequenziamento del genoma, 189

CAPITOLO 11

- Basi molecolari delle malattie genetiche
Principi generali e il modello delle emoglobinopatie 195
Effetto della mutazione sulla funzione proteica, 195
Come le mutazioni alterano la formazione delle proteine biologicamente normali, 197
Relazione tra genotipo e fenotipo nelle malattie genetiche, 197
Emoglobine, 198
Emoglobinopatie, 201

CAPITOLO 12

- Basi molecolari, biochimiche e cellulari delle malattie genetiche 215
Patologie causate da mutazioni in diverse classi di proteine, 215
Malattie che coinvolgono enzimi, 216
Alterazioni delle proteine recettoriali, 226
Difetti di trasporto, 230
Disturbi delle proteine strutturali, 233
Malattie neurodegenerative, 242
Commenti conclusivi, 254

CAPITOLO 13

- Trattamento delle malattie genetiche 257
Stato attuale del trattamento della malattia genetica, 257
Precauzioni da considerare nel trattamento delle malattie genetiche, 259
Trattamento mediante manipolazione del metabolismo, 260
Trattamento per aumentare la funzione del gene o della proteina mutata, 263
Terapia genica, 275

Medicina di precisione: presente e futuro del trattamento delle malattie mendeliane, 280

CAPITOLO 14

- Genetica dello sviluppo e difetti congeniti 283
Biologia dello sviluppo in medicina, 283
Introduzione alla biologia dello sviluppo, 287
Geni e ambiente nello sviluppo, 289
Concetti fondamentali di biologia dello sviluppo, 290
Meccanismi cellulari e molecolari dello sviluppo, 300
Interazioni tra i meccanismi di sviluppo nell'embriogenesi, 306
Commenti conclusivi, 307

CAPITOLO 15

- Genetica e genomica del cancro 309
Neoplasia, 309
Basi genetiche del cancro, 309
Tumori ereditari, 314
Ricorrenza familiare di cancro, 323
Cancro sporadico, 325
Variazioni citogenetiche nel cancro, 327
Applicazioni della genomica per personalizzare la terapia del cancro, 327
Cancro e ambiente, 330

CAPITOLO 16

- Valutazione del rischio e consulenza genetica 333
Storia familiare nella valutazione del rischio, 333
Consulenza genetica nella pratica clinica, 334
Determinazione dei rischi di ricorrenza, 336
Rischi di ricorrenza empirici, 342
Diagnostica molecolare e genomica, 344

CAPITOLO 17

- Diagnosi e screening prenatali 349
Metodi di diagnosi prenatale, 350
Indicazioni per la diagnosi prenatale mediante test invasivi, 355
Screening prenatale, 356
Analisi di laboratorio, 361
Consulenza genetica per la diagnosi e lo screening prenatali, 365

CAPITOLO 18

- Applicazione della genomica alla medicina e all'assistenza sanitaria personalizzata 369
Screening genetico nelle popolazioni, 369
Farmacogenomica, 372
Farmacogenomica come tratto complesso, 375
Screening di suscettibilità genetica alle malattie, 375
Medicina genomica personalizzata, 380

CAPITOLO 19

Questioni etiche e sociali

in genetica e genomica 383

Principi di etica biomedica, 383

*Dilemmi etici che insorgono in
genetica medica, 383*

Privacy dell'informazione genetica, 386

*Eugenetica ed effetti disgenici
della genetica medica, 388*

Genetica in medicina, 390

CASI

Studio di casi clinici che illustrano
i principi della genetica 391

Glossario 489

Risposte ai problemi 509

Indice 527

Genetica dello sviluppo e difetti congeniti

La conoscenza dei principi e dei concetti di genetica dello sviluppo, inclusi i meccanismi e le vie responsabili del normale sviluppo in utero, è essenziale per il medico affinché possa sviluppare un approccio razionale alla valutazione diagnostica di un paziente con un difetto congenito. Con un accurato accertamento diagnostico a sua disposizione, il medico può fare previsioni sulla prognosi, raccomandare opzioni di gestione del caso e fornire una stima accurata del rischio di ricorrenza per i genitori e per altri parenti del bambino affetto. In questo capitolo presenteremo una panoramica del ramo della medicina che si occupa dei difetti congeniti e passeremo in rassegna i meccanismi fondamentali dello sviluppo embrionale, fornendo esempi dettagliati di alcuni di questi meccanismi e vie. Illustreremo, inoltre, esempi di difetti congeniti che derivano da anomalie in tali processi. Infine, mostreremo come la conoscenza della biologia dello sviluppo sia essenziale per la comprensione della diagnosi prenatale (vedi Capitolo 17) e della terapia con cellule staminali applicate alla medicina rigenerativa (vedi Capitolo 13).

BIOLOGIA DELLO SVILUPPO IN MEDICINA

Impatto dei difetti congeniti sulla salute pubblica

La rilevanza dei difetti congeniti in medicina è considerevole. Nel 2013, l'ultimo anno per il quale abbiamo statistiche aggiornate, negli Stati Uniti si sono contate 5,96 morti neonatali ogni 1.000 nati vivi; più del 20% delle morti neonatali è stato attribuito a difetti congeniti, ovvero **anomalie** che sono presenti alla nascita per alterazioni nei processi di sviluppo di organi e altre strutture. Un altro 20% di morti neonatali può essere attribuito a complicanze della prematurità, ovvero all'incapacità del corretto mantenimento dell'ambiente di sviluppo materno-fetale. Perciò, *quasi la metà delle morti neonatali è causata da problemi nel normale sviluppo prenatale*. Oltre a causare mortalità, i difetti congeniti sono una importantissima causa di morbilità a lungo termine, disabilità intellettiva e altre disfunzioni che limitano la produttività degli individui colpiti.

Le anomalie dello sviluppo hanno un impatto molto forte sulla salute pubblica. La consulenza genetica e la diagnosi prenatale, con la conseguente possibilità di in-

terrompere la gravidanza, sono strumenti importanti per aiutare gli individui a rischio di generare prole con difetti congeniti ad aumentare la probabilità che abbiano figli sani (vedi Capitolo 17). Tuttavia, i medici e gli altri operatori sanitari devono stare attenti a non limitare gli sforzi per ridurre l'incidenza dei difetti congeniti soltanto alla prevenzione della nascita di bambini con anomalie dello sviluppo attraverso l'interruzione di gravidanza. Esiste la possibilità di una prevenzione primaria dei difetti congeniti. Ad esempio, le raccomandazioni per un'integrazione dell'assunzione prenatale di acido folico, che riduce marcatamente l'incidenza di difetti del tubo neurale, e le campagne di salute pubblica focalizzate sulla prevenzione degli effetti teratogeni derivanti dall'assunzione materna di alcol durante la gravidanza, sono approcci di successo alla prevenzione dei difetti congeniti che non si basano sulla diagnosi prenatale e sull'aborto volontario. In futuro, si spera che la sempre maggiore comprensione dei processi di sviluppo e delle vie che li regolano condurrà a terapie che possano ridurre la morbilità e la mortalità associate ai difetti congeniti.

Dismorfologia e meccanismi che causano difetti congeniti

La **dismorfologia** è lo studio dei difetti congeniti che alterano la forma o la struttura di una o più parti del corpo di un soggetto. I ricercatori tentano di comprendere il contributo sia di geni mutati sia di influenze ambientali non genetiche, così come le modalità con cui tali geni agiscono nelle vie di sviluppo conservate. Gli obiettivi del genetista clinico che visita un bambino con difetti congeniti sono:

- diagnosticare un difetto congenito
- suggerire ulteriori valutazioni diagnostiche
- dare informazioni sullo spettro di prognosi possibili
- fornire alla famiglia una spiegazione delle cause della malformazione
- comunicare i rischi di ricorrenza per i genitori e altri parenti

Per raggiungere questi obiettivi, il clinico deve acquisire e organizzare i dati del paziente, ottenere un'anamnesi familiare e consultare la letteratura scientifica di base e clinica. Il medico genetista lavora a stretto contatto con pediatri specialisti in chirurgia, neurologia, medicina ri-

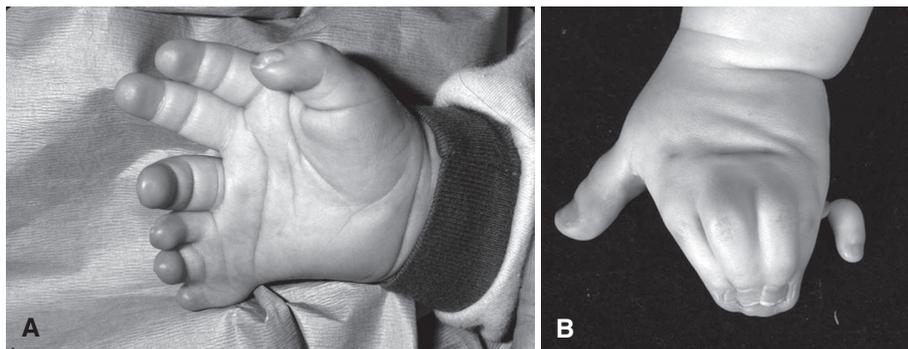


Figura 14-1 Polidattilia e sindattilia. **A**, Polidattilia inserzionale. Questo paziente ha una ectodattilia con inserzione di un dito nel raggio centrale della mano e un dito soprannumerario post-assiale. Questa malformazione è associata tipicamente con la fusione metacarpale del terzo e del quarto dito. La polidattilia inserzionale è comune nei pazienti con la sindrome di Pallister-Hall. **B**, Polidattilia post-assiale con sindattilia cutanea severa delle dita dal secondo al quinto. Questo tipo di malformazione si osserva nei pazienti con la sindrome da cefalopolisindattilia di Greig.

abilitativa e tutti gli operatori sanitari associati al fine di dare al bambino con gravi difetti congeniti un'assistenza continua.

Malformazioni, deformazioni e necrosi focali

La genetica medica suddivide i difetti congeniti in tre categorie principali: **malformazioni**, **deformazioni** e **necrosi focali**. La differenza tra queste tre categorie verrà illustrata con esempi di tre distinti difetti congeniti che coinvolgono gli arti.

Le **malformazioni** sono il risultato di anomalie *intrinseche* in uno o più programmi genetici che operano durante lo sviluppo. Un esempio è la presenza di dita soprannumerarie in una condizione conosciuta come **cefalopolisindattilia di Greig** (Fig. 14-1). Questa sindrome, che verrà discussa più avanti nel capitolo, è il risultato di mutazioni da perdita di funzione in un gene che codifica un fattore di trascrizione, *GLI3*, che è un componente di una complessa rete di fattori di trascrizione e molecole di segnalazione che interagiscono per far sì che l'estremità distale dell'arto superiore umano gemmi in modo da svilupparsi in una mano con cinque dita. Poiché le malformazioni derivano da difetti intrinseci in geni coinvolti in una serie di programmi morfogenetici durante lo sviluppo e poiché questi programmi sono spesso usati più di una volta in differenti parti dell'embrione o del feto in diverse fasi dello sviluppo, una malformazione in una parte del corpo è spesso, ma non sempre, associata a malformazioni in altre parti dello stesso individuo.

Diversamente dalle malformazioni, le **deformazioni** sono causate da fattori *estrinseci* che danneggiano fisicamente il feto durante lo sviluppo. Sono comuni specialmente durante il secondo trimestre di gravidanza, quando il feto è costretto all'interno del sacco amniotico e dell'utero. Ad esempio, le contrazioni delle articolazioni delle estremità, conosciute come **artrogriposi**, in combinazione con la deformazione del cranio in via di sviluppo, accompagnano qualche volta la costrizione del feto dovuta a una gestazione bigemellare o trigemellare o alla perdita prolungata di liquido amniotico (Fig. 14-2). La



Figura 14-2 Deformazione nota come artrogriposi congenita osservata in una condizione chiamata amnioplasia. Vi sono contratture articolari simmetriche multiple dovute a uno sviluppo muscolare anomalo causato da una severa costrizione fetale durante una gravidanza complicata da oligoidramnios. L'intelligenza è generalmente normale e spesso ha successo la riabilitazione ortopedica.

maggior parte delle deformazioni evidenti alla nascita si risolve spontaneamente o può essere trattata attraverso dispositivi di fissazione esterni per revertire gli effetti della causa induttrice.

Le **necrosi focali**, la terza categoria di difetti congeniti, derivano dalla distruzione di tessuti fetali normali insostituibili. Sono più difficili da trattare rispetto alle deformazioni, in quanto coinvolgono la perdita effettiva di tessuti normali. Le necrosi focali possono essere il risultato di insufficienza vascolare, traumi o effetti teratogeni. Ne sono un esempio le **bande amniotiche**, ovvero la parziale amputazione di un arto fetale associata alla presenza

di fasce di tessuto amniotico. Le bande amniotiche sono spesso riconosciute clinicamente per la presenza di amputazioni parziali e irregolari delle dita in associazione ad anelli di costrizione (Fig. 14-3).

I concetti patofisiologici di malformazione, deformazione e necrosi focali sono un'utile guida clinica per il riconoscimento, la diagnosi e il trattamento dei difetti congeniti, ma talvolta si sovrappongono. Ad esempio, malformazioni vascolari possono condurre alla necrosi



Figura 14-3 Necrosi focale dello sviluppo di un arto associata a bande amniotiche. Questo feto di 26 settimane mostra una necrosi focale quasi completa del pollice, con la sola persistenza di unabbozzo. Il terzo e il quinto dito mostrano anelli di costrizione sulle falangi media e distale, rispettivamente. Il quarto dito è amputato distalmente e presenta un piccolo frammento di amnios attaccato alla punta.

focale di strutture distali, mentre malformazioni urogenitali che determinano oligoidramnios possono causare deformazioni fetali. Perciò, una data costellazione di difetti congeniti in un individuo può rappresentare una combinazione di malformazioni, deformazioni e necrosi focali.

Cause genetiche, genomiche e ambientali delle malformazioni

Le malformazioni hanno molte cause (Fig. 14-4). Gli sbilanciamenti cromosomici rendono conto di circa il 25% dei casi, tra i quali le trisomie autosomiche dei cromosomi 21, 18 e 13 (vedi Capitolo 6) sono tra i più comuni. La recente applicazione clinica degli array su scala genomica nell'ibridazione genomica comparativa (CGH o array-CGH; vedi Capitolo 5) ha rivelato la presenza di piccole delezioni e/o duplicazioni submicroscopiche *de novo*, anche note come variazioni del numero di copie (CNV), in circa il 10% degli individui con difetti congeniti. Un altro 20% dei casi è causato da mutazioni in singoli geni. Alcune malformazioni, come l'**acondroplasia** o la **sindrome di Waardenburg**, sono ereditate come tratti autosomici dominanti. Molti pazienti eterozigoti con difetti congeniti, tuttavia, rappresentano nuove mutazioni talmente gravi da essere letali e, pertanto, rappresentano spesso casi isolati all'interno delle famiglie (vedi Capitolo 7). Altre sindromi malformative sono ereditate con modalità autosomica o X-linked recessiva, come la **sindrome di Smith-Lemli-Opitz** o la **sindrome di Lowe**, rispettivamente.

Un altro 40% circa dei principali difetti congeniti è costituito da tratti che non presentano cause identificabili, ma ricorrono nelle famiglie dei bambini colpiti con una frequenza più elevata di quella attesa sulla base della frequenza nella popolazione e sono pertanto considerati malattie multifattoriali (vedi Capitolo 8). Questa categoria include difetti congeniti ben conosciuti, come la **labioschisi con o senza palatoschisi** e i **difetti cardiaci congeniti**.

Il rimanente 5% dei difetti congeniti si pensa derivi da esposizione a determinati agenti ambientali – farmaci, infezioni, alcol, agenti chimici o radiazioni – o da

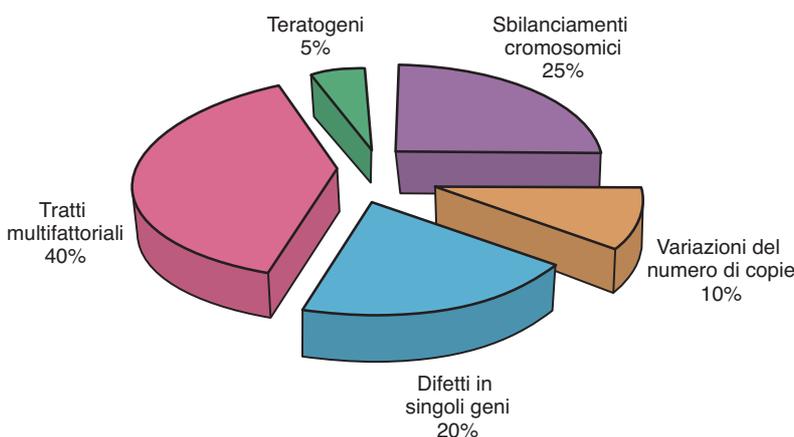


Figura 14-4 Contributo relativo di difetti in singoli geni, anomalie cromosomiche, variazioni del numero di copie, tratti multifattoriali e teratogeni alla genesi dei difetti congeniti.

disturbi metabolici materni quali diabete mellito non debitamente controllato o fenilchetonuria (vedi Capitolo 12). Tali agenti sono detti **teratogeni** (termine che deriva, in modo non elegante, dalla parola greca che significa mostro con il suffisso *-geno*, che indica causa) a causa della loro capacità di causare malformazioni (discussi più avanti in questo capitolo).

Pleiotropia: sindromi e sequenze

Un difetto congenito per il quale si riconosce una singola causa può avere come risultato anomalie in più di un apparato in parti differenti dell'embrione o in strutture multiple che si formano in tempi diversi durante la vita intrauterina, un fenomeno chiamato **pleiotropia**. L'agente responsabile della malformazione potrebbe essere un gene mutante o un teratogeno. I difetti congeniti pleiotropici possono insorgere in due modi differenti, a seconda del meccanismo con il quale l'agente causativo produce il suo effetto. Quando esso causa anomalie multiple in parallelo, l'insieme di tali anomalie è chiamato **sindrome**. Se, invece, un gene mutante o un teratogeno colpisce soltanto un apparato in un unico momento ed è la perturbazione di quell'apparato che causa il resto della costellazione di difetti pleiotropici come effetti secondari, la malformazione è chiamata **sequenza**.

Sindromi pleiotropiche. La **sindrome branchio-oto-renale**, a trasmissione autosomica dominante, è un esempio di sindrome pleiotropica. È noto da lungo tempo che i pazienti con difetti degli archi branchiali che colpiscono lo sviluppo delle strutture dell'orecchio e del collo sono

anche ad alto rischio di avere anomalie renali. La **sindrome branchio-oto-renale**, ad esempio, consiste in uno sviluppo anomalo delle strutture cocleari e dell'orecchio esterno, cisti e fistole nel collo, displasia renale e malformazioni dei dotti collettori. Il meccanismo alla base di questa associazione consiste nel fatto che i mammiferi utilizzano un insieme conservato di geni e proteine per la morfogenesi sia dell'orecchio che del rene. La sindrome è causata da mutazioni in uno di questi geni, *EYA1*, che codifica una protein fosfatasi che agisce nello sviluppo sia dell'orecchio che del rene. Analogamente, la **sindrome di Rubinstein-Taybi**, causata dalla perdita di funzione di un coattivatore trascrizionale, determina anomalie nella trascrizione di molti geni, la cui normale espressione dipende dalla presenza di tale attivatore in un complesso trascrizionale (Fig. 14-5).

Sequenze. Un esempio di sequenza è la palatoschisi a forma di U con ipoplasia mandibolare chiamata **sequenza di Robin** (Fig. 14-6). Questa sequenza è causata da una restrizione della crescita mandibolare prima della nona settimana di gestazione che causa una posizione arretrata della lingua, che interferisce con la normale chiusura delle lamine palatine, determinando così una palatoschisi. La sequenza di Robin può essere un difetto congenito isolato con causa sconosciuta o essere dovuta a un impatto estrinseco sulla mandibola in via di sviluppo da parte di un gemello in utero. Questo fenotipo può anche coesistere in una sindrome da malformazioni multiple conosciuta come **sindrome di Stickler**, nella quale mutazioni nel gene che codifica per una subunità del collagene di tipo II causano la formazione di una mandibola



Figura 14-5 Caratteristiche fisiche dei pazienti con sindrome di Rubinstein-Taybi, una sindrome altamente variabile e pleiotropica di ritardo dello sviluppo, facies tipica, pollici e alluci larghi e difetti cardiaci congeniti. La sindrome è causata da mutazioni da perdita di funzione in uno di due geni che codificano coattivatori trascrizionali diversi ma strettamente correlati, *CBP* o *EP300*. A, Facies tipica. B, Aspetto delle mani e dei piedi.

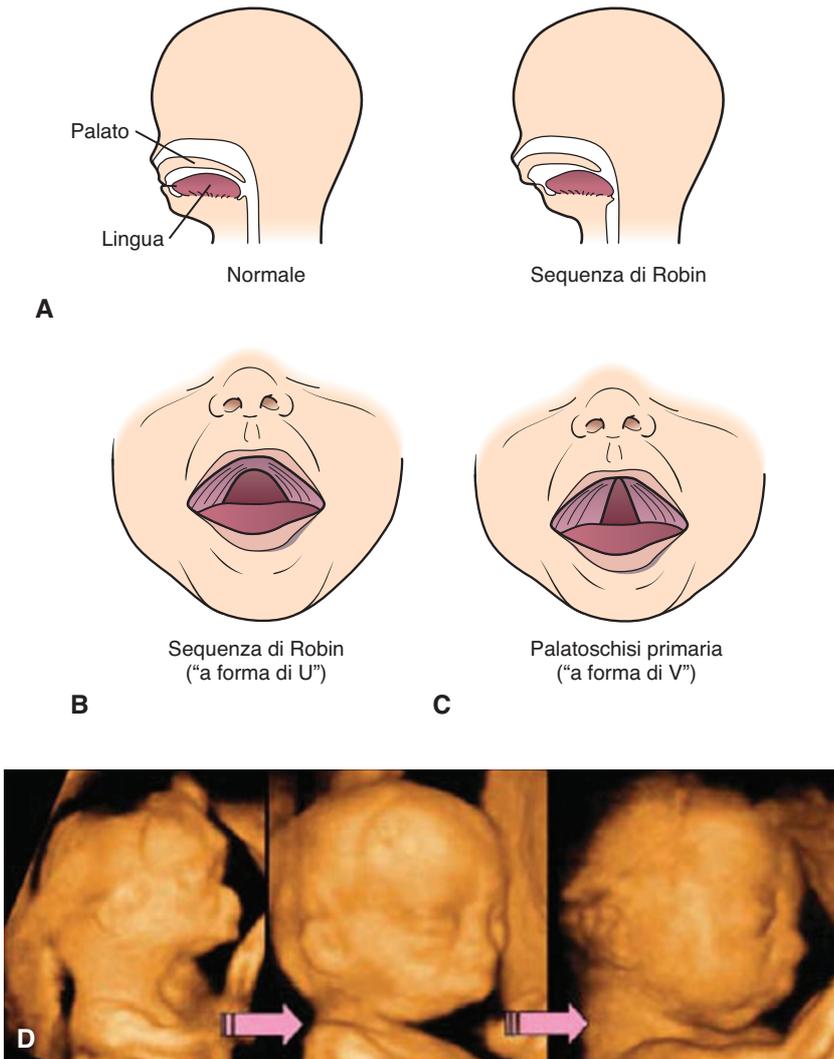


Figura 14-6 A, L'ipoplasia della mandibola e il conseguente spostamento posteriore della lingua conducono alla sequenza di Robin, nella quale la lingua ostruisce la chiusura del palato. B, Il posizionamento posteriore della lingua nella sequenza di Robin causa una *deformazione* del palato durante lo sviluppo, causando una costellazione di sintomi caratterizzati da mento piccolo e palatoschisi a forma di U che coinvolge il palato molle e si estende nel palato duro. C, Diversamente, la palatoschisi *primaria* dovuta alla mancata chiusura delle lamine mascellari è una *malformazione*, che parte dalla regione anteriore della mascella e si estende posteriormente fino a coinvolgere prima il palato duro e poi il palato molle, e spesso ha forma di V. D, Il ritardo nello sviluppo della mandibola può essere osservato mediante scansioni fetali tridimensionali seriali effettuate a 17 settimane (*a sinistra*), a 20 settimane (*al centro*) e a 29 settimane (*a destra*).

anormalmente piccola e altri difetti nella statura, nelle articolazioni e negli occhi. La sequenza di Robin nella sindrome di Stickler è una sequenza in quanto il gene mutante del collagene non è esso stesso il responsabile della mancata chiusura del palato; la palatoschisi è secondaria al difetto primario nella crescita mandibolare. Qualsiasi sia la causa, una palatoschisi dovuta alla sequenza di Robin deve essere distinta da una vera palatoschisi primaria, che ha altre cause e prognosi e implicazioni differenti per il bambino e la famiglia. La conoscenza della dismorfologia e dei principi della genetica dello sviluppo è, pertanto, necessaria per diagnosticare in modo adeguato ogni condizione e per comprendere che prognosi differenti sono associate a cause primarie differenti.

INTRODUZIONE ALLA BIOLOGIA DELLO SVILUPPO

Gli esempi brevemente citati nella sezione precedente servono per illustrare il principio che la pratica clinica

della genetica medica si basa sui fondamenti della scienza di base della biologia dello sviluppo. Per tale ragione, è necessario che i genetisti medici abbiano una conoscenza di alcuni dei principi fondamentali della biologia dello sviluppo e familiarità con le modalità con cui il funzionamento anomalo di geni e vie metaboliche abbia ripercussioni sullo sviluppo e, in ultima analisi, sui loro pazienti.

Lo studio dello sviluppo ha a che fare con un unico interrogativo unificante: *come può una singola cellula trasformarsi in un animale maturo?* Nell'uomo, tale trasformazione avviene ogni volta che un singolo uovo fecondato si sviluppa in un essere umano con più di 10^{13} - 10^{14} cellule, diverse centinaia di distinti tipi cellulari e dozzine di tessuti. Questo processo deve avvenire in modo corretto e prevedibile e nel giusto periodo di tempo.

La biologia dello sviluppo affonda le sue radici nell'embriologia, che era basata sull'osservazione e sulla manipolazione chirurgica degli organismi in via di sviluppo. I primi studi embriologici, compiuti nel 19° secolo e agli inizi del 20° secolo con embrioni di anfi-

e di uccelli, facilmente studiabili, determinarono che gli embrioni si sviluppano a partire da singole cellule e definirono molti dei processi fondamentali dello sviluppo. Molto più recentemente, l'applicazione della biologia molecolare, della genetica e della genomica all'embriologia ha trasformato questo campo, permettendo agli scienziati di studiare e manipolare lo sviluppo mediante un'ampia gamma di potenti tecniche biochimiche e molecolari.

Sviluppo ed evoluzione

Un tema di importanza cruciale nella biologia dello sviluppo è la sua relazione con lo studio dell'evoluzione. All'inizio del loro sviluppo, gli embrioni di molte specie sembrano simili. Con la progressione dello sviluppo, le caratteristiche condivise tra le specie sono poi trasfor-

mate in caratteristiche più specializzate che sono, a loro volta, condivise da un numero minore di specie più strettamente correlate. Una comparazione delle caratteristiche embriologiche tra organismi evolutivamente correlati mostra che elementi (es. dita) specifici di certi gruppi di animali (es. primati) sono costruiti su una base di elementi meno specifici comuni a un gruppo più ampio di animali (es. mammiferi), a loro volta correlati a strutture presenti in un gruppo ancora più ampio di animali (es. vertebrati). Le strutture presenti in organismi differenti sono chiamate **omologhe** quando si sono evolute da una struttura presente in un antenato comune (Fig. 14-7). Nel caso dell'arto anteriore, le varie linee di discendenza ancestrali delle tre specie mostrate in Figura 14-7, tracciate a ritroso fino al loro antenato comune, condividono un attributo comune: un arto anteriore funzionale. Il meccanismo di sviluppo molecolare all'origine di quelle

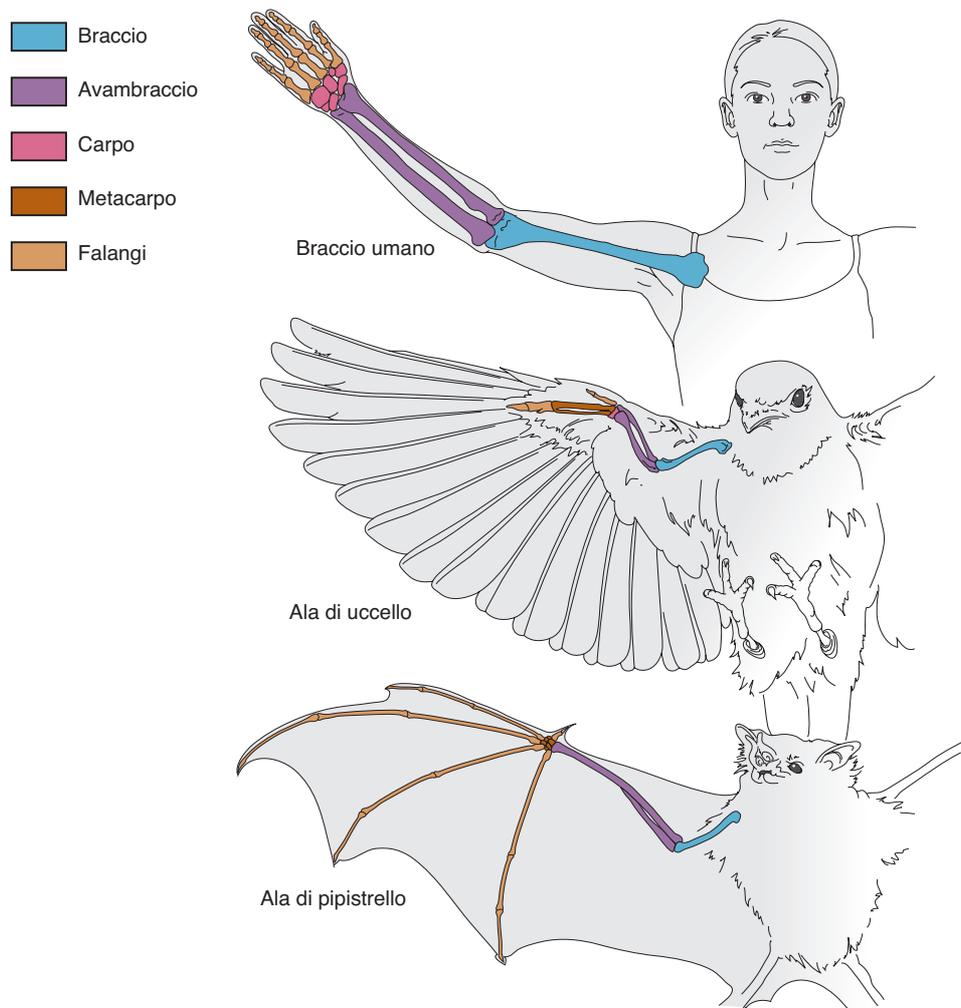


Figura 14-7 Diagramma che mostra gli arti superiori di tre specie: uomo, uccello e pipistrello. Nonostante l'aspetto superficialmente dissimile di braccio e mano umani, dell'ala di un uccello e di quella di un pipistrello, la similarità della loro struttura ossea e della loro funzionalità rivela l'omologia dell'arto anteriore nelle tre specie. Al contrario, le due ali superficialmente simili di un uccello e di un pipistrello sono strutture analoghe, non omologhe. Sebbene sia le ali dei pipistrelli che quelle degli uccelli siano usate per volare, esse sono costruite in modo abbastanza differente e non si sono evolute da una struttura alare presente in un antenato comune.

strutture dell'arto è condiviso da tutte le tre specie contemporanee.

Comunque, non tutte le similarità sono dovute ad omologia. Studi evolutivisti riconoscono anche l'esistenza di strutture **analoghe**, che appaiono simili ma sono sorte indipendentemente una dall'altra, attraverso linee di discendenza differenti che *non possono* essere ricondotte a un antenato comune che possedeva quella struttura. È improbabile che le vie molecolari che generano strutture analoghe siano conservate dal punto di vista evolutivo. Nell'esempio mostrato in Figura 14-7, le strutture dell'ala di un pipistrello e di un uccello sono sorte indipendentemente nel corso dell'evoluzione per facilitare il compito del movimento aereo. Le linee evolutive di questi due animali non condividono un antenato comune con una struttura alare primitiva dalla quale sia i pipistrelli che gli uccelli abbiano ereditato le ali. Al contrario, si può facilmente osservare che gli uccelli hanno sviluppato delle estensioni posteriori dall'arto per formare un'ala, mentre i pipistrelli hanno evoluto le ali attraverso l'allungamento delle dita dei loro arti anteriori e la loro connessione attraverso un tessuto sindattilo. Questo tipo di situazione è detta **evoluzione convergente**.

La conservazione evolutiva dei processi di sviluppo è di importanza cruciale per gli studi dello sviluppo umano, poiché la gran parte di queste ricerche non può (per importanti ragioni etiche) essere compiuta negli uomini (vedi Capitolo 19). Perciò, per comprendere un'osservazione riguardo allo sviluppo, gli scienziati usano modelli animali per investigare i processi di sviluppo normali e anormali. La capacità di estendere i risultati all'uomo dipende completamente dalla conservazione evolutiva dei meccanismi di sviluppo e delle strutture omologhe.

GENI E AMBIENTE NELLO SVILUPPO

Genetica dello sviluppo

Lo sviluppo embrio-fetale è il risultato dell'azione di geni che interagiscono con fattori ambientali e cellulari. I prodotti genici coinvolti sono regolatori della trascrizione, fattori diffusibili che interagiscono con le cellule e le dirigono verso specifiche vie di sviluppo, i recettori di questi fattori, proteine strutturali, molecole di segnalazione intracellulare e molte altre. Non sorprende che la maggior parte dei difetti dello sviluppo umano sia causata da mutazioni cromosomiche, sub-cromosomiche o geniche.

Anche se il genoma è chiaramente la fonte primaria delle informazioni che controllano e specificano lo sviluppo umano, il ruolo dei geni nello sviluppo è spesso erroneamente descritto come "master plan" dello sviluppo. In realtà, il genoma *non* assomiglia al piano di un architetto, che specifica precisamente come i materiali debbano essere usati, come debbano essere assemblati e quali dimensioni finali debbano avere; non esiste una descrizione letterale della forma finale che assumeranno tutte le strutture embrionali e fetali. Piuttosto, il genoma specifica un insieme di proteine e RNA non codificanti

(vedi Capitolo 3) interagenti, che mette in moto i processi di crescita, migrazione, differenziamento e apoptosi, che alla fine formeranno, con un alto grado di probabilità, la corretta struttura. Perciò, ad esempio, non vi sono istruzioni genetiche che dettino alla falange di un dito di prendere la forma a vetrino di orologio o all'occhio quella sferica. Queste forme sono la conseguenza implicita dei processi di sviluppo, che generano cellule, tessuti e organi correttamente strutturati.

Probabilità

Sebbene i geni siano i regolatori primari dello sviluppo, altri processi sono ugualmente necessari. Che lo sviluppo sia regolato ma non determinato dal genoma è reso evidente dal ruolo importante che assumono i fattori probabilistici. Ad esempio, nel topo, una mutazione nel gene della formina induce **aplasia renale** soltanto nel 20% degli individui portatori, anche quando essi sono geneticamente identici. Dato che i ceppi incrociati di topi sono geneticamente identici per tutto il loro genoma, la penetranza della mutazione al 20% non può essere spiegata da varianti geniche modificatrici. Appare quindi probabile che la mutazione della formina sposti l'equilibrio di alcuni processi di sviluppo, aumentando la probabilità che una soglia di causalità per l'aplasia renale venga superata, proprio come è stato spiegato nel Capitolo 8 quando si è discusso delle modalità di trasmissione delle patologie complesse nell'uomo. Perciò, essere portatori di una mutazione della formina non sempre condurrà all'aplasia renale e né il resto del genoma né fattori non genetici sono responsabili dello sviluppo del difetto solo in una minoranza di animali. I processi probabilistici sono una importante causa di variazioni individuali che possono condurre a un ampio spettro di esiti durante lo sviluppo, alcuni normali e altri no. Perciò, non si può dire che durante lo sviluppo "nulla sia lasciato al caso".

Fattori ambientali

Come già accennato, l'ambiente locale, nel quale una cellula o un tessuto si trovano, gioca un ruolo centrale nel fornire un normale contesto allo sviluppo. Perciò, non è inaspettato che farmaci o altri agenti introdotti dall'ambiente possano essere teratogeni, spesso perché possono interferire con molecole che mediano l'azione dei geni. L'identificazione del meccanismo di teratogenicità ha implicazioni non soltanto per la medicina clinica e la salute pubblica, ma anche per le scienze di base. Comprendere come i teratogeni causino difetti congeniti può dare indizi sulle vie di sviluppo che sono state disturbate, causando il difetto.

Poiché le vie molecolari e cellulari usate durante lo sviluppo prenatale non sempre hanno un'analogia funzione dopo la nascita, questi agenti possono non avere nessuno o pochi effetti collaterali sui pazienti adulti. Un importante esempio di questo fenomeno è la **sindrome da retinoidi fetale**, osservata in feti di donne che hanno assunto il farmaco isotretinoina durante la gravidanza.

L'isotretinoina è un retinoide orale usato per il trattamento dell'acne grave. Può causare malformazioni maggiori alla nascita quando è assunta in gravidanza perché mima l'azione dell'acido retinoico endogeno, una sostanza che nell'embrione e nel feto in via di sviluppo diffonde attraverso i tessuti e interagisce con le cellule, determinandone particolari vie di sviluppo.

Differenti teratogeni causano spesso pattern molto specifici di difetti congeniti, con un rischio che dipende criticamente dall'epoca gestazionale al momento dell'esposizione, dalla vulnerabilità dei diversi tessuti al teratogeno e dal livello di esposizione durante la gravidanza. Uno degli esempi migliori è la **sindrome da talidomide**. La talidomide, un sedativo usato ampiamente negli anni 1950, si è dimostrata la causa di un'alta incidenza di malformazioni agli arti in feti esposti tra la 4^a e l'8^a settimana di gestazione per i suoi effetti sul sistema vascolare dell'arto in via di sviluppo. Un altro esempio è la **sindrome alcolica fetale**. L'alcol causa un tipo particolare di difetti congeniti che coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale, essendo relativamente più tossico per l'encefalo e le associate strutture cranio-facciali in via di sviluppo che per altri tessuti.

Alcuni teratogeni, come i raggi X, sono anche mutageni. Una distinzione fondamentale tra teratogeni e mutageni è che i mutageni causano danni creando al contempo alterazioni ereditabili nel materiale genetico, mentre i teratogeni agiscono direttamente e in modo transitorio sui tessuti embrionali in via di sviluppo. Pertanto, l'esposizione fetale a un mutageno può causare un aumentato rischio di difetti congeniti o altra patologia (es. tumori) per tutta la vita dell'individuo esposto e anche per i suoi figli, mentre l'esposizione a un teratogeno aumenta il rischio di difetti congeniti nella gravidanza in corso, ma non nelle successive.

CONCETTI FONDAMENTALI DI BIOLOGIA DELLO SVILUPPO

Panoramica sullo sviluppo embrionale

La biologia dello sviluppo ha il proprio corredo di concetti e terminologia di base che potrebbe essere in qualche modo ostico per uno studente di genetica. Perciò, forniremo un breve sommario dei concetti chiave e dei termini usati in questo capitolo (vedi Box nella pagina seguente).

Processi cellulari durante lo sviluppo

Durante lo sviluppo le cellule si dividono (**proliferano**), acquisiscono funzioni nuove (**si differenziano**), si muovono entro l'embrione (**migrano**) e subiscono fenomeni di morte cellulare programmata (spesso per **apoptosi**). Questi quattro processi cellulari fondamentali agiscono in varie combinazioni e in modi differenti per permettere la **crescita** e la morfogenesi (letteralmente "creazione della forma"), per formare un embrione di grandezza e forma normali che contenga organi di grandezza, forma

e localizzazione appropriate e che consista di tessuti e cellule con corrette architettura, struttura e funzione.

Sebbene la crescita possa sembrare un processo troppo ovvio da discutere, essa è attentamente regolata nello sviluppo dei mammiferi e una crescita deregolata ha effetti disastrosi. Il mero raddoppiamento del numero di cellule a causa di un ciclo cellulare di troppo (iperplasia) o un raddoppiamento della grandezza delle cellule (ipertrofia) sarebbe fatale per un organismo. L'alterata regolazione della crescita di un segmento corporeo può causare gravi deformità e disfunzioni, come nella emi-iperplasia o in altri disturbi da eccessiva crescita segmentale (Fig. 14-8). Inoltre, la semplice regolazione differenziale della crescita può cambiare la forma di un tessuto o di un organo.

In un organismo in via di sviluppo, la morfogenesi è dovuta all'azione coordinata dei meccanismi introdotti in questo paragrafo. In alcuni contesti, il termine morfogenesi è equiparato all'intero sviluppo di un individuo, ma l'equiparazione non è del tutto corretta, perché la morfogenesi deve associarsi al processo di crescita per generare un tessuto o un organo con struttura e funzioni corrette.

Embriogenesi nell'uomo

La presente descrizione dello sviluppo umano comincia dove termina il Capitolo 2, con la fecondazione. Dopo la fecondazione, l'embrione va incontro a una serie di divisioni cellulari senza crescita reale, chiamata **segmentazione**. Il singolo uovo fecondato subisce quattro divisioni per produrre una morula a 16 cellule entro il quarto giorno (Fig. 14-9). Al quinto giorno, l'embrione diventa una **blastocisti**, nella quale le cellule che daranno origine alla placenta formano una parete, all'interno della quale le cellule che formeranno l'embrione si aggregano da un lato, in quella che viene definita **massa cellulare interna**. Questo è il momento nel quale l'embrione mostra la prima manifestazione evidente di **polarità**, con la presenza di un asse di asimmetria che divide la massa cellulare interna (la maggior parte della quale formerà l'organismo maturo) dai tessuti embrionali che formeranno il corion, un tessuto extraembrionale (la placenta) (Fig. 14-10). La massa cellulare interna si suddivide ancora in **epiblasto**, che formerà l'embrione vero e proprio, e **ipoblasto**, che formerà la membrana amniotica.

L'embrione si impianta nella parete endometriale nell'intervallo tra il 7° e il 12° giorno dopo la fecondazione. Dopo l'impianto, avviene il fenomeno della gastrulazione, nel quale le cellule si riarrangiano in una struttura che consiste di tre compartimenti cellulari, detti **foglietti germinativi**: ectoderma, mesoderma ed endoderma. I tre foglietti germinativi danno origine a differenti strutture. La linea endodermica forma il nucleo viscerale centrale dell'organismo, che include le cellule che tappezzano la cavità intestinale principale, le vie aeree dell'apparato respiratorio e altre strutture simili. La linea mesodermica dà origine a reni, cuore, sistema vascolare e strutture di supporto dell'organismo. Le ossa e i muscoli sono quasi esclusivamente di origine mesodermica e hanno una dop-

CONCETTI CHIAVE E TERMINOLOGIA NELLA BIOLOGIA DELLO SVILUPPO UMANO

Blastocisti: stadio dell'**embriogenesi** successivo alla **morula**, nel quale le cellule sulla superficie esterna della morula secernono un fluido e formano una cavità interna piena di esso entro la quale vi è un gruppo separato di cellule, la **massa cellulare interna**, che diventerà il **feto** (vedi Fig. 14-10).

Cellula pluripotente: una cellula staminale precoce capace di autorinnovarsi e di diventare qualsiasi cellula di qualsiasi tessuto, incluse le **cellule germinali**. Le **cellule staminali embrionali** solo pluripotenti.

Cellula progenitrice: una cellula lungo una via di sviluppo destinata a diventare una cellula pienamente differenziata.

Cellula staminale: una cellula capace sia di generare un'altra cellula staminale (autorinnovamento) sia di differenziarsi in una cellula specializzata entro un tessuto o in un intero organismo.

Cellula staminale multipotente: una **cellula staminale** capace di autorinnovarsi e di svilupparsi in molti tipi differenti di cellule in un tessuto, ma non in un intero organismo. Sono spesso chiamate cellule staminali adulte o cellule progenitrici tissutali.

Cellule germinali: le cellule progenitrici dei gameti. Il destino di queste cellule è determinato precocemente nel corso dello sviluppo e vanno incontro a un differenziamento sesso-specifico.

Cellule staminali embrionali: cellule derivanti dalla **massa cellulare interna** che, in condizioni appropriate, possono differenziarsi in tutti i tipi di cellule e tessuti di un **embrione** e formare un feto completo e normale.

Chimera: un **embrione** costituito da due o più linee cellulari che differiscono nel genotipo. È differente dal **mosaico**.

Corion: membrana che si sviluppa a partire dalle cellule esterne della **blastocisti** e che formerà la placenta e lo strato esterno del sacco nel quale si sviluppa il **feto**.

Destino: la destinazione finale di una cellula alla fine del suo percorso di sviluppo.

Determinazione: lo stadio dello sviluppo nel quale le cellule sono destinate irreversibilmente a formare un particolare tessuto.

Differenziamento: l'acquisizione da parte di una cellula di caratteristiche nuove e specifiche di un particolare tipo di cellula o tessuto.

Ectoderma: il **foglietto germinativo** embrionale primario dal quale derivano il sistema nervoso centrale e la cute.

Embriogenesi: lo sviluppo dell'**embrione**.

Embrione: lo stadio di sviluppo di un organismo umano tra la fecondazione e la nona settimana di gestazione, quando avviene la separazione dei tessuti embrionali da quelli placentari.

Endoderma: il **foglietto germinativo** embrionale primario che dà origine a molti degli organi viscerali e al rivestimento interno dell'intestino.

Epiblasto: una porzione differenziata della massa cellulare interna da cui origina l'**embrione** propriamente detto.

Feto: lo stadio dell'essere umano in sviluppo tra la nona settimana di gestazione e la nascita.

Foglietti germinativi: tre distinti foglietti di cellule che derivano dalla massa cellulare interna – l'**ectoderma**, il me-

soderma e l'**endoderma** – che si sviluppano nei differenti tessuti dell'**embrione**.

Gastrulazione: lo stadio dello sviluppo subito dopo l'impianto, nel quale le cellule della **massa cellulare interna** si riarrangiano nei tre **foglietti germinativi**. Lo **sviluppo regolativo** cessa alla gastrulazione.

Gemelli dicorionici: **gemelli monozigoti** che derivano dalla divisione dell'**embrione** in due parti prima della formazione della **blastocisti**, cosicché si sviluppano due **blastocisti** indipendenti.

Gemelli monoamniotici: **gemelli monozigoti** derivanti dalla scissione di parte della massa cellulare interna (**epiblasto**) senza separazione della parte della massa cellulare interna che forma la membrana amniotica (**ipoblasto**).

Gemelli monocorionici: **gemelli monozigoti** che derivano dalla scissione della massa cellulare interna senza separazione delle cellule sulla superficie esterna della **blastocisti**.

Gemelli monozigoti: gemelli che derivano da un singolo uovo fecondato per scissione durante l'**embriogenesi** nell'intervallo di tempo tra la prima divisione cellulare dello zigote e la gastrulazione.

Ipoblasto: la porzione differenziata della massa cellulare interna che contribuisce alle membrane fetali (**amnios**).

Massa cellulare interna: un gruppo di cellule all'interno della **blastocisti** destinato a dare origine al **feto**.

Mesoderma: il **foglietto germinativo** embrionale primario che dà origine a tessuto connettivo, muscoli, ossa, vasi e sistemi linfatico ed ematopoietico.

Morfogenesi: la creazione di strutture diversificate durante l'**embriogenesi**.

Morfogeno: una sostanza prodotta dalle cellule in una particolare regione di un **embrione** che diffonde dal suo punto di origine attraverso i tessuti embrionali, formando un gradiente di concentrazione. Le cellule subiscono la **specificazione** e la successiva **determinazione** verso lo specifico **fato** a seconda della concentrazione di morfogeno alla quale vengono esposte.

Morula: una sfera compatta di 16 cellule prodotta dopo quattro divisioni cellulari dello **zigote**.

Mosaico: un individuo che si sviluppa a partire da un singolo uovo fecondato, ma nel quale una mutazione dopo il concepimento causa la produzione di cellule con due o più genotipi. Differente dalla **chimera**.

Organogenesi: la creazione di singoli organi durante l'**embriogenesi**.

Specificazione: un passaggio lungo la via di differenziamento nel quale le cellule acquisiscono certi attributi specifici caratteristici di un particolare tessuto, ma possono essere ancora influenzate da stimoli esterni a svilupparsi in un differente tipo di cellula o tessuto.

Sviluppo a mosaico: una fase dello sviluppo nella quale le cellule sono già state determinate nel loro destino, tanto che la rimozione di una porzione di **embrione** non permette il normale sviluppo embrionale.

Sviluppo regolativo: una fase dello sviluppo nella quale le cellule non sono ancora state determinate al loro destino finale, tanto che le cellule che rimangono dopo la rimozione di una porzione di **embrione** possono ancora formare un organismo completo.

Zigote: l'uovo fecondato, il primo stadio dell'**embriogenesi**.

pia funzione di struttura (supporto fisico) e di supporto fisico e nutritivo al sistema ematopoietico. L'**ectoderma** dà origine al sistema nervoso centrale e periferico e alla cute. Durante i complicati movimenti che avvengono nel corso della gastrulazione, l'**embrione** stabilisce anche

gli assi più importanti del piano corporeo finale: gli assi antero-posteriore (cranio-caudale), dorso-ventrale e destro-sinistro, che verranno discussi più avanti.

I principali stadi successivi dello sviluppo coinvolgono l'inizio della formazione del sistema nervoso, l'im-



Figura 14-8 Le conseguenze cliniche di una crescita deregolata in un bambino con la sindrome di Proteus, un disturbo congenito da crescita eccessiva segmentale che ha interessato la faccia, l'addome e la gamba destra. I bambini affetti sono solitamente normali alla nascita, ma durante il primo anno di vita cominciano a mostrare una crescita eccessiva asimmetrica e sproporzionata di alcune parti del corpo. Vi sono anche malformazioni multiple del sistema vascolare a carico di vene, capillari e vasi linfatici, dello scheletro osseo e del tessuto connettivo. La condizione è causata da mosaicismo somatico per mutazioni attivanti *de novo* del gene *AKT1*, che codifica una proteina che promuove la crescita cellulare, il che spiega perché questa condizione sia sempre sporadica e la distribuzione delle anomalie sia differente in diversi individui colpiti.

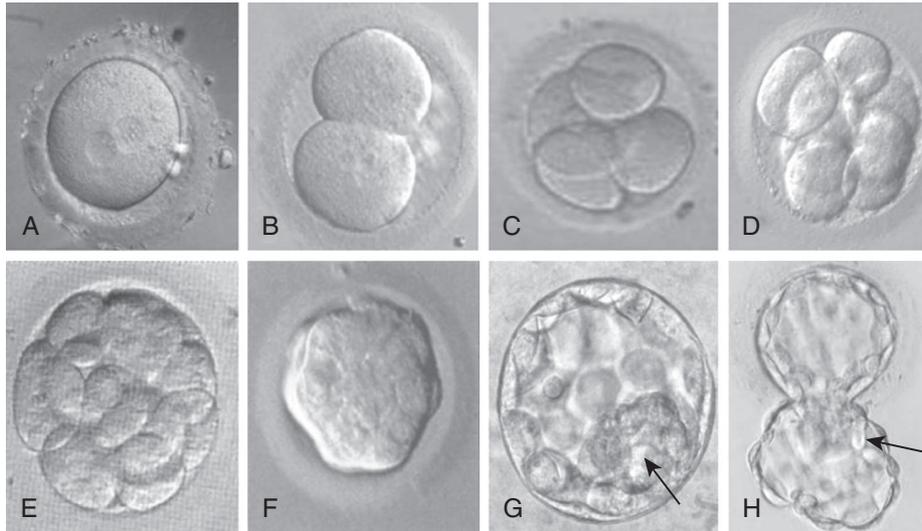


Figura 14-9 Lo sviluppo umano comincia con la segmentazione dell'uovo fecondato. **A**, L'uovo fecondato al giorno 0 con i due pronuclei e i corpi polari. **B**, Un embrione a 2 cellule al giorno 1 dopo la fecondazione. **C**, Un embrione a 4 cellule al giorno 2. **D**, L'embrione a 8 cellule al giorno 3. **E**, Lo stadio a 16 cellule più tardi nel 3 giorno, seguito dal fenomeno della compattazione, a seguito del quale l'embrione viene chiamato morula (**F**, giorno 4). **G**, Formazione della blastocisti al giorno 5, con la massa cellulare interna indicata dalla *freccia*. Alla fine, l'embrione (*freccia*) sguscia dalla zona pellucida (**H**).

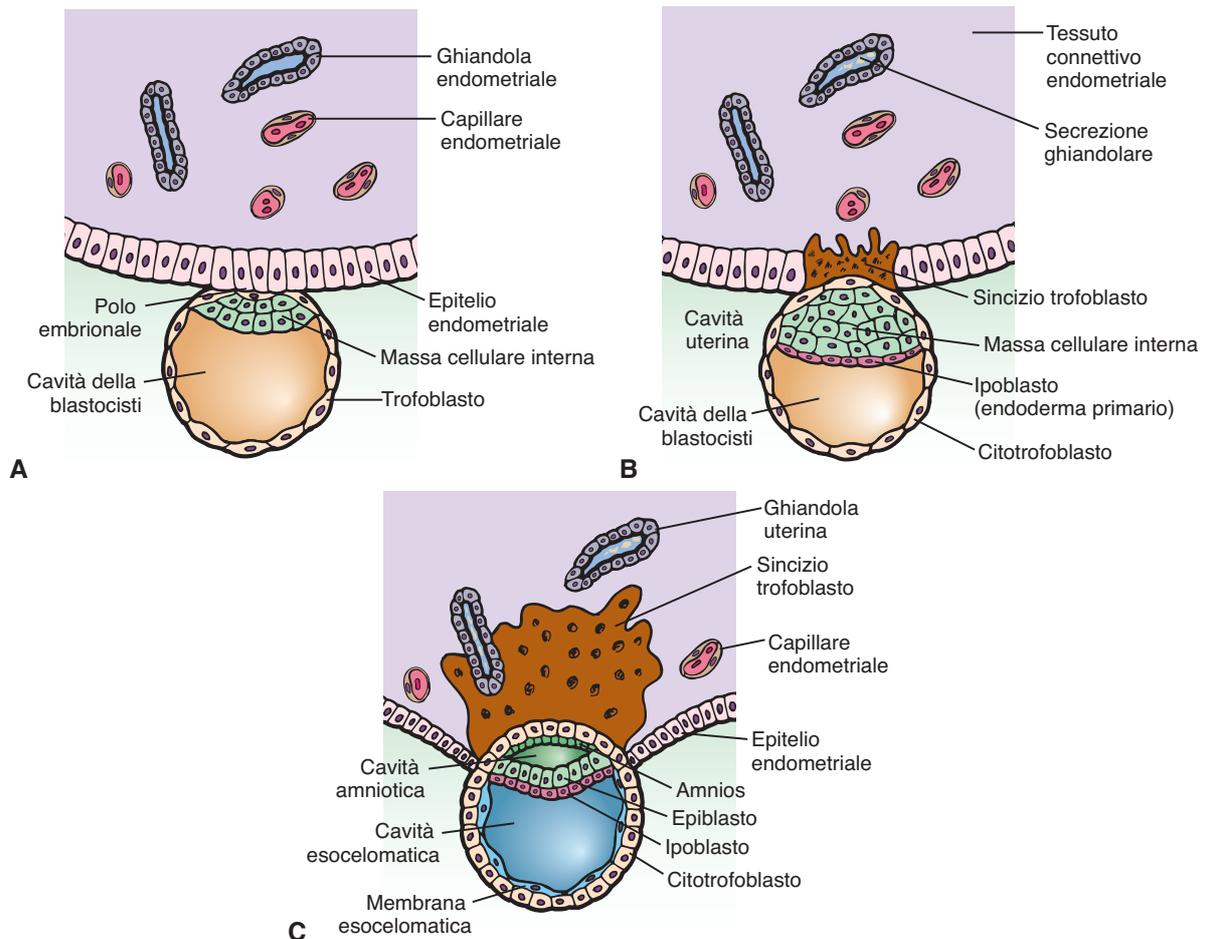


Figura 14-10 Discendenza e destino delle cellule durante lo sviluppo pre-impianto. L'epoca embrionale è indicata come tempo trascorso dalla fecondazione nell'uomo: **A**, 6 giorni; **B**, 7 giorni; **C**, 8 giorni dopo la fecondazione.

Thompson & Thompson

Genetica in Medicina

Nussbaum • McInnes • Willard

Accedi all'ebook e ai contenuti digitali > Espandi le tue risorse > con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi. L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.

