

*Unique*

PO Box 2189  
Caterham  
Surrey CR3 5GN  
England  
Tel/Fax: +44 (0) 1883 330766  
Email: [info@rarechromo.org](mailto:info@rarechromo.org)  
Website: [www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)

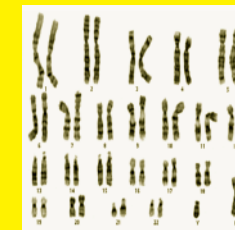
*Unique* would like to acknowledge the Sporting Bears Motor Club for their support towards the publication of *The Little Yellow Book*.

Rare Chromosome Disorder Support Group  
Registered Charity Number 1110661  
Registered in England and Wales Company Number 5460413  
Registered Office: Valiant House, 3 Grange Mills, Weir Road, London SW12 0NE

Italian Issue 1

*Unique*

il  
libricino giallo



**Vol 1: Una Guida Alle Anomalie Cromosomiche Rare**

di  
Dr Beverly Searle BSc(HONS) PHD CBIOL MIBIOL e  
Professor Maj Hultén PHD MD FRCPATH

# benvenuti ad unique

*Il libricino giallo, Vol 1*

Publicato da The Rare Chromosome Disorder Support Group  
(Gruppo di supporto disordini cromosomici rari)

La presente versione in italiano viene pubblicata con il sostegno di  
Eurogentest ([www.eurogentest.org](http://www.eurogentest.org))

**Rare Chromosome Disorder Support Group**  
Organizzazione benefica registrata con nr 1110661  
Registrata in Inghilterra e Galles con nr aziendale 5460413  
Ufficio di registrazione:  
Valiant House, 3 Garage Mills, Weir Road, London SW12 ONE

Disegnato e stampato da GREEN Gilbert

Scritto da Dr Beverly Searle BSc(HONS) PhD CBIOL MIBIOL  
ed edito da Professor Maj Hultén PhD MD FRCPATH

Copyright © *Unique* – Rare Chromosome Disorder Support Group  
2008

Traduzione in italiano: Daniela Cordara e Stefania Azzali un  
ringraziamento particolare alla D.ssa Daniela Giardino del Lab.  
Citogenetica Medica e Genetica Molecolare Centro di Ricerche e  
Tecnologie Biomediche IRCCS-Istituto Auxologico Italiano per la  
consulenza ed il supporto.

Tutti I diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può  
essere riprodotta in alcuna forma così come non può essere archiviata  
in alcun sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma senza il  
previo permesso scritto da parte dell'autore.

ISBN 0-9541253-0-4

Cari genitori,

*Benvenuti ad Unique. Noi speriamo che associandovi al nostro gruppo possiate sentirvi sostenuti nella crescita del vostro bambino molto speciale che ha una anomalia cromosomica rara.*

*Forse il vostro bambino è ancora molto piccolo, o forse è più grande, ma gli è stata da poco diagnosticata un'anomalia cromosomica. In ogni caso, indipendentemente dall'età del bambino, sapere che lui o lei ha un'anomalia di questo tipo può essere un grande shock per noi genitori. Starete provando un insieme d'emozioni: tristezza, confusione, rabbia, sensi di colpa, isolamento, penserete "perché proprio a me?". Probabilmente anche la reazione nei confronti del vostro bambino vi avrà sorpreso. Vi sentirete oppressi dalla mancanza d'informazioni sulle condizioni di vostro figlio o vi sentirete disperati, perché la sindrome del vostro piccolo è così rara da non avere neppure un nome. In qualsiasi modo voi vi sentiate, vi assicuriamo che tutti gli altri membri di Unique, incluso il comitato direttivo, hanno provato se non tutti, buona parte di questi sentimenti. Sappiamo quanto possa essere di aiuto parlare con altre persone che capiscono cosa state provando e di che cosa state parlando. Voi non siete soli!*

*Abbiamo preparato questo libricino per offrirvi una conoscenza di base di cosa sono le anomalie cromosomiche rare e per parlarvi un poco della nostra Associazione e dei nostri progetti.*



Utilizzate come meglio credete i servizi che la nostra Associazione vi può offrire.

Se avete delle domande, noi faremo del nostro meglio per darvi delle risposte adeguate o indicarvi a chi rivolgerci.

Con affetto



## indice

storia di unique.....	4
l'equipe di unique.....	6
conseguenze delle malattie cromosomiche rare.....	15
cosa può fare unique per aiutarvi?.....	19
tutto sui cromosomi e sui geni.....	21
Cellule, Cromosomi, DNA e Geni	
Analisi Cromosomiche	
Simboli usati nella definizione di Cariotipo	
malattie cromosomiche rare.....	32
DISORDINI DI TIPO NUMERICO	
Poliploidia	
Aneuploidia	
DISORDINI DI TIPO STRUTTURALE	
Traslocazioni	
Traslocazioni reciproche bilanciate	
Traslocazioni sbilanciate	
Traslocazioni robertsoniane	
Inserzioni	
Delezioni	
Anelli	
Duplicazioni	
Inversioni	
Isocromosomi e ESAC	
ulteriori letture ed informazioni.....	39
raccolta fondi, donazioni e collaborazioni.....	40

# la storia di unique

*Unique* è stata fondata da Edna Knight in Inghilterra nel 1984, come gruppo AMA (Auto Mutuo Aiuto) per le famiglie con bambini portatori della trisomia del cromosoma 9. A quel tempo il gruppo aveva solo 5 famiglie socie.

Nel 1989, con l'aiuto delle fondazioni "In touch Trust" (In contatto) e "Contact a Family" (Contattate una famiglia), il gruppo si allargò includendo tutte le famiglie con bambini portatori di sindromi cromosomiche rare. Nel 1993 il gruppo si costituì con uno statuto e fu adottato il nuovo logo di *Unique*.

Il gruppo si basa prevalentemente sul lavoro volontario, offerto per la maggior parte dalle famiglie dei bambini con sindromi cromosomiche, sfruttando le loro esperienze e specializzazioni personali, ma si avvale anche del generoso aiuto di un buon numero di consulenti esterni. *Unique* è stata fondata grazie alle donazioni, alle convenzioni ed all'attività di raccolta fondi. Essere soci è gratuito, ma le donazioni volontarie personali sono sempre ben accette. Nel gennaio 1999, ad *Unique* fu garantito un sostegno economico triennale dal Consiglio della Lotteria Nazionale degli Enti di Carità per finanziare un Direttore a tempo pieno. In ogni modo le donazioni, le convenzioni e l'attività di raccolta fondi continuano ad essere fondamentali per finanziare tutte le altre iniziative dell'Associazione come le newsletters e l'organizzazione della conferenza annuale. Il reperimento dei fondi per pagare lo

stipendio ad un direttore a tempo pieno, si è reso necessario per garantire il futuro dell'Associazione.

Quando, nell'aprile del 1999, fu nominato il Direttore l'associazione contava circa 1100 famiglie socie. Nel Gennaio 2006 il gruppo dei soci membri aveva raggiunto il numero di circa 5000 famiglie dislocate in 67 Paesi e continua ad aumentare vertiginosamente. Il gruppo ha anche molti collaboratori esterni che lavorano in settori importanti come genetica, medicina, neonatologia, riabilitazione ed anche figure in ambito sociale come la scuola o il lavoro.

*Unique* adotta ed esercita la politica delle pari opportunità ed è legalmente registrata per la tutela della privacy (numero di registrazione Z610756X).

**COMMUNITY  
FUND**

*Lottery money making a difference*

4

5

# il team di unique

Unique ha un Comitato Direttivo volontario, composto da 11 membri, formato da genitori, nonni ed il nostro referente coordinatore in campo medico, la Prof.ssa Maj Hultén. Questo Comitato supporta anche il lavoro del gruppo dirigente, sul quale ricade tutta la gestione dell'Associazione. Ora vi presentiamo alcuni dei membri del nostro Comitato.

## Edna Knight – Fondatrice e Coordinatrice del Gruppo



Wendy, Linda, Edna, Julie e Claire.

“Ho aiutato a costituire Unique dalla sua nascita. Ho 4 figlie: due con una duplicazione del braccio corto del cromosoma 9, Wendy (17/07/1965) e Julie (26/10/1971). La più piccola, Claire (06/08/1982), ha una traslocazione bilanciata come me, mentre invece la mia secondogenita Linda ha un cariotipo normale. Wendy e Julie, dopo una partenza lenta, ora stanno bene. Hanno imparato a leggere e sono in grado di viaggiare da sole sui mezzi di trasporto locali. Wendy frequenta un centro educativo protetto che le permette di avere esperienze lavorative presso aziende locali e scuole. Julie lavora al DSS (Department of Social Security), con il sostegno della Fondazione Shaw (Show Trust). Sono soddisfatta dei loro progressi e di quelli che continuano a fare apprendendo sempre nuove abilità. La loro evoluzione continua, anche se hanno 20 e 30 anni.

Come coordinatrice tengo attentamente d'occhio i progressi di Unique e faccio da collegamento con i membri del comitato, senza i quali Unique non potrebbe andare avanti. L'assunzione di Beverly Searle in qualità di Direttore Generale mi ha permesso di alleggerirmi di una considerevole parte del carico di lavoro. La mia presenza è un aiuto alla routine del gruppo e un

6

incoraggiamento per altri. Le attività di Unique sono tantissime e differenti, come ad esempio la redazione e l'invio della nostra newsletter trimestrale, la raccolta delle informazioni per la nostra conferenza annuale alla quale collaborano molte persone con compiti diversi.

Il compito più importante che mi compete è quello di assicurare che l'Associazione mantenga e segua sempre le sue linee guida di gruppo informativo e sensibile alle necessità delle famiglie.”

## Beverly Searle – Direttore Generale

“Sono stata nominata Dirigente amministrativo nell'Aprile del 1999 e nel 2003 sono passata a Direttore. Recentemente sono diventata Direttore Generale. Lavoravo in Unique come volontaria già da alcuni anni e mi occupavo principalmente della gestione del nostro Database, oltre ad essere membro del Consiglio direttivo dal 1990. Sono entrata subito in Unique dopo la nascita di mia figlia Jenny nel Febbraio del 1990. Jenny ha un'ampia delezione del braccio corto p del cromosoma 18: ha una grave disabilità sia cognitiva che fisica, perciò richiede parecchia assistenza. Suo fratello maggiore Jonathan, soffre di un piccolo difetto cardiaco ma il suo cariotipo è normale. Prima che nascesse mia figlia, io lavoravo da molti anni come ricercatrice scientifica, ed avevo raggiunto il grado di PhD per lo studio sugli aspetti della biochimica e della genetica concernente i fermenti. Che coincidenza, poi, avere avuto una bambina con problemi cromosomici! Dopo la nascita dei bambini, ho lavorato part-time come libera professionista per una casa medico-farmaceutica dove mi occupavo di letteratura scientifica.

Fino al primo compleanno di Jenny, avevo dedicato molto del mio tempo e della mia energia alla sensibilizzazione dei bisogni delle famiglie con bambini disabili. Come vicepresidente dell'Action for Carers (Surrey) e socio fondatore di East Surrey Carer's Support Association, ho avuto molte esperienze nell'ambito sociale ed ho conosciuto molte autorità in campo medico. Ho anche lavorato per quattro anni come direttore non-esecutivo di NHS (Fondazione per persone con difficoltà di apprendimento).



Trevor, Beverly e Jenny.

7

# Unique

Con mia grande gioia sono stata coinvolta nell'associazione Unique. Mio marito Trevor è specialista nel settore informatico ed insieme abbiamo sviluppato il Database di Unique e più recentemente il sito web dell'associazione. Quando nacque Jenny mi sentivo molto sconvolta e pensavo che quella sarebbe stata la fine di una vita normale per me. Certo anche ora è difficile in certi momenti, ma in tutta onestà posso dire che sotto tanti aspetti la mia vita è cambiata indubbiamente in meglio e grazie a Jenny ho conosciuto tante persone meravigliose. In quanto a Jenny, nonostante la sua disabilità, è una bambina deliziosa e la sua natura dolce trasmette serenità a chi le sta vicino.

Io gestisco le richieste iniziali delle nuove famiglie e dei professionisti, assicurandomi di fornire tutte le migliori informazioni e offrire tutto il supporto possibile. Oltre a guidare il nostro team per l'informazione e ad essere responsabile del nostro database, le mie attività principali includono: lo sviluppo dei servizi forniti da Unique, il lavoro in rete con ricercatori ed altri gruppi di supporto, il miglioramento del profilo dei disordini cromosomici rari e la promozione di Unique fra professionisti e il grande pubblico.☺☺

## Prisca Middlemiss – Responsabile Della Comunicazione

“Uno dei ricordi che risalgono alla mia infanzia e che ho ancora impresso nella memoria è mio padre che rientrando a casa dal lavoro ci annuncia che il numero dei cromosomi è stato finalmente contato in modo corretto. Uno svedese, Albert Levan, ed un indonesiano, Joe-Hin Tjio, avevano capovolto la prevalente convinzione che gli umani, come gli scimpanzé e i gorilla, avessero 24 paia di cromosomi. Con l'uso di tecnologie più avanzate, come Maj Hultén racconta in modo incantevole, questi scienziati avevano dimostrato che effettivamente noi ne abbiamo 23 paia. Mio padre, fisiologo accademico, pensò che le momentanee scoperte genetiche del 1950 avrebbero interessato i suoi tre figlioli.



In alto: Papà (Professor John Mills); al centro: Fabian, Prisca, Ann; in basso: Sophie.

8

Aveva ragione, ma non fu che una trentina di anni dopo che questi fatti presero un significato personale per mio marito Niegel e per me, quando il nostro secondo figlio Toby nacque con una varietà di problemi medici. Purtroppo, sfortunatamente, Toby non fu mai dimesso dal ricovero per intervento chirurgico all'ernia diaframmatica, nella notte dopo la sua nascita. Prima che morisse, gli furono fatti dei prelievi di sangue per le analisi e in poche settimane venimmo a conoscenza che la causa delle sue molteplici anomalie era una trisomia parziale del cromosoma 22.

Indagini graduali rilevarono che non solo io ero portatore di una traslocazione bilanciata 11;22, ma mio fratello Fabian e mia sorella Ann avevano esattamente lo stesso riarrangiamento cromosomico. Poiché mia madre risultava avere cromosomi normali, fu inevitabile la conclusione che a passare la traslocazione fu mio padre. Non era più in vita per poter fare gli accertamenti, ma io credo sarebbe stato affascinato e un po' sorpreso dato la storia riproduttiva apparentemente senza problemi dei miei genitori. L'amniocentesi della mia successiva gravidanza mostrarono la stessa traslocazione bilanciata 11;22, quindi con la nascita di mia figlia Sophie nel 1983 ora si estende a tre generazioni.

Professionalmente ho lavorato, per la maggior parte della mia vita, nel giornalismo medico, cominciando come editore del "Balance", giornale della British Diabetic Association (Associazione Britannica Diabetici), e successivamente contribuendo ad una serie di pubblicazioni mediche e per consumatori, e scrivendo tre manuali sulla salute dei bambini.

Lavorare come responsabile della comunicazione per Unique mi offre l'opportunità splendida di intrecciare il lato personale e il lato professionale della mia vita. E' così emozionante unirmi al consiglio per il lancio dei progetti innovativi di Unique, redigere e pubblicare informazioni sulle anomalie cromosomiche rare e, in alcuni casi, anche così rare da coinvolgere ognuno di noi.☺☺

9



# Unique



Steve, Marion e Robert.

## Marion Mitchell – Responsabile Supporto Famiglie

“Mi sono unita ad Unique nel maggio 1995, subito dopo che era stata diagnosticata a mio figlio Robert (nato il 28 aprile 1994), una duplicazione con inversione del cromosoma 15, ora più comunemente conosciuta come idic 15.

Robert ha difficoltà di apprendimento gravi e frequenta una scuola per bambini con problemi di apprendimento (ritardo lieve, medio, grave e gravissimo). Rob ha una disfunzione sensoriale e le sue abilità motorie fini sono scarse.

Rob non parla e comunica attraverso l'uso di oggetti di riferimento (es. tazza per bere, ecc.). I suoi problemi motori sono dovuti a ipotonia, andatura anomala e lussazione delle anche. Rob soffre anche di epilessia ed eczema.

Rob è stato diagnosticato all'età di 1 anno e siamo stati abbastanza fortunati ad avere avuto subito informazioni sull'Unique da parte del nostro centro educativo per bambini.

Sono sposata con Steve e Rob è il nostro unico figlio.

Sono felice di non essermi sottoposta ad amniocentesi (ero un anno più giovane dell'età limite) perché in questo modo non mi sono trovata ad affrontare quella difficile decisione che molte famiglie devono prendere, inoltre non potevo avere altri bambini (questo non ha alcuna relazione con l'anomalia di Rob che risulta “de novo” – nuova non ereditata) Benché ci siano stati dei momenti difficili non riesco neppure ad immaginarmi la mia vita senza Rob, la gioia che ci dà è incommensurabile. Non avrei mai potuto fare a meno di quel bambino così adorabile che mi butta le braccia intorno al collo per avere solo un abbraccio o un bacio che lo rassicuri. Lo amo da morire!

Nel 1966 sono diventata responsabile della comunicazione e successivamente responsabile amministrativo, nel 1999. Nel giugno del 2003 sono diventata responsabile del supporto alle famiglie, che comprende tutti i miei compiti di supporto: spedisco il

plico di benvenuto alle nuove famiglie, coordino i nostri contatti locali presenti nei vari paesi del mondo e dal 1996/1997 organizzo le conferenze e i meeting di Unique. Come rappresentante di zona per il West Sussex, faccio del mio meglio per promuovere Unique nella zona del Sussex.

Sono orgogliosa di far parte di questa splendida organizzazione.”

## Julie Griffin – Funzionario Esecutivo Finanze e Raccolta Fondi

“Lavoro part-time per Unique curando l'aspetto monetario delle cose, pagamento assegni, controllo delle entrate, tasse, assicurazioni ed esigenze statutarie come il rendiconto annuale, ecc. Lavoro anche con Beverly per le richieste di nuove sovvenzioni e per la ricerca di nuove strade per far rendere al massimo i fondi che abbiamo.

Sono direttore marketing part-time della LTSB Business alla sede centrale di Bristol. E' dal 1986 che lavoro per la Banca con mansioni diverse, mi piace moltissimo il mio incarico nel marketing e penso che anche Unique possa beneficiare di questa posizione.

Sono sposata con Patrick ed abbiamo due figli: Nathan (28.2.97) e Georgina (19.11.01–05.12.03). Georgina aveva una traslocazione bilanciata, con duplicazione al 4q e una piccola delezione al 8p. Aveva gravi difficoltà cognitive, era alimentata artificialmente, e a 5 mesi insorse l'epilessia. Morì 2 settimane dopo il suo secondo compleanno in seguito ad un'operazione di gastrostomia e malrotazione intestinale, sfortunatamente si svilupparono Influenza di tipo A e Adenovirus e lei non riprese più coscienza.

Lavorare per Unique mi ha ridato l'entusiasmo di restituire qualcosa al gruppo che tanto mi aveva sostenuto in quei momenti così difficili. Mi impegno attivamente anche per gli eventi di raccolta fondi, soprattutto quelli in cui impegnarsi è anche divertente. Georgina ci ha cambiato la vita in molti modi, ma non

# Unique



Julie, Patrick e Nathan.

10

11

*Unique*



Maj Hultén.

## Maj Hultén – Consulente Medico

“Quando ero una bambina, vivevo in una piccola città a sud della Svezia. Ogni domenica vedevo bambini di aspetto differente, camminare per mano nelle strade. Mia madre mi raccontò che erano bambini che vivevano insieme in un istituto perché le famiglie non riuscivano a prendersi cura di loro. Mi disse anche che, a volte, accadeva ci fosse addirittura più di un bambino con problemi nella stessa famiglia.

La cosa mi interessò molto e anni dopo decisi di studiare psicologia ed educazione all'Università di Stoccolma per imparare di più sulla causa di queste malattie e su come trattarle. Diedi i miei esami, ma restai delusa per non aver trovato, nonostante i miei studi, le risposte alle mie domande. Pensai quindi che la genetica avrebbe forse risposto meglio ai miei interrogativi. Anche questo si rivelò frustrante, perché le formalità di allora imponevano che il corso si aprisse solamente a chi aveva studiato per molti anni zoologia e botanica ed aveva anche superato gli esami. Fortunatamente riuscii a fare un accordo con il professore, se fossi arrivata prima all'esame di ammissione mi avrebbe accettato, nonostante la mancata idoneità degli studi. Fu un lavoro molto difficile ma ci riuscii.

Trovai il corso di genetica veramente affascinante, in un primo momento mi deluse un po' perché gli studi riguardavano quasi esclusivamente i batteri, gli alberi da frutto, le piante e relative statistiche, assolutamente niente, cioè, che potesse spiegare le disabilità dei bambini.

Poi all'ultimo anno portai avanti un progetto speciale della durata di un paio di mesi. Mi fu offerto un numero di progetti (17 in tutto) di manipolazione e conteggio di differenti tipi di insetti da frutto da analizzare e dissezionare al microscopio. Declinai le proposte e dissi che avrei voluto osservare i cromosomi umani. Questo divenne un momento di svolta fondamentale. Fu pianificato che il mio lavoro avesse la supervisione del prof. Levan, che studiava i cromosomi nei topi, in

particolare le cellule tumorali (casualmente questo studio si svolgeva proprio nella stessa piccola cittadina al sud della Svezia dove ero cresciuta).

Mi fu dato un progetto di studio relativo al trattamento con radiazioni nei tumori dei topi.

Scoprii più tardi che proprio in quel dipartimento si stava svolgendo uno studio sui cromosomi umani! La notte prima del Natale del 1955 mi fu offerto di sbirciare al microscopio la bellissima catena del cromosoma umano. Questa era la prima volta in cui il cromosoma umano era correttamente contato e furono prese fotografie specifiche.

Ovviamente mi ricordo di questo fatto come se fosse successo ieri. L'odore pungente del colorante usato (orceina acetica) che si mescolava a quello del caffè turco che aveva preparato uno degli scienziati in visita, Joe Hin Tjio, colui che aveva prodotto la preparazione per i cromosomi schiacciando le cellule tra 2 vetrini, sporcandosi anche i pollici di rosso.

Seduta su un alto sgabello da laboratorio, sbattevo le mie gambe contro la panca dall'eccitazione, mentre sottolineavo al Dott. Tjio come fosse ora possibile trovare le correlazioni tra disabilità di apprendimento di alcune persone e le anomalie cromosomiche come trisomie, monosomie, traslocazioni, inserzioni, inversioni, anelli, duplicazioni e delezioni in precedenza trovate solo nella frutta e nelle piante, come se lui non se non fosse già reso conto da solo.

Decisi di studiare medicina, sperando che la Genetica Medica potesse, un giorno, diventare una disciplina in cui lo studio del cromosoma umano fosse il fulcro principale. Questo succedeva più di 40 anni fa. Ho lavorato con i cromosomi e ho fatto consulenze genetiche da allora fino ad oggi. Una delle sfide fu quella di convincere Edna Knight ad accettarmi come consulente genetico sulle malattie rare nel suo gruppo di supporto. Sono contenta che alla fine mi abbia accettato circa 15 anni fa. Devo aggiungere che a mio fratello nacque un bambino con un problema cromosomico, la delezione del braccio lungo del cromosoma 8. Lui e mia cognata non ebbero la fortuna di conoscere un gruppo di

*Unique*



*Unique*

*supporto. Io credo che Unique un giorno sarà ricordata non solo per l'aiuto che ha dato alle famiglie Gran Bretagna (ed anche in altri paesi) ma anche per aver stimolato e sostenuto la formazione di altri gruppi di supporto praticamente ovunque. Per quanto ne so io le malattie cromosomiche rare sono comuni a tutte le razze ed a tutti i Paesi del Mondo. Quindi in questo caso non siamo UNICI! Io coltivo anche un sogno, che non accada più che un medico dica alla famiglia: "Suo figlio ha una malattia molto rara, mi dispiace ma non conosco niente su questa patologia." Sono sicura che molte famiglie abbiano ricevuto questa risposta, una risposta che ti fa cadere le braccia. Mai avrebbe dovuto accadere e quindi speriamo che la missione di Unique faccia sì che questo tipo di ignoranza divenga sempre più rara in futuro.☺☺*

14

## le conseguenze delle sindromi cromosomiche rare

I sintomi e gli effetti delle anomalie cromosomiche rare, possono essere molto diversi tra loro. I riarrangiamenti cromosomici sono anomalie della struttura dei cromosomi e si possono suddividere in due grandi categorie: bilanciati e sbilanciati. Nel caso delle anomalie sbilanciate si verifica perdita o acquisizione di materiale genetico, invece nel caso delle anomalie bilanciate non si ha materiale extra o mancante ma è la struttura di uno o più cromosomi che viene ad essere modificata. La maggior parte dei portatori di riarrangiamenti bilanciati non ha alcun sintomo, ma andrà incontro a problemi riproduttivi. Dove avviene una perdita o un incremento di materiale cromosomico, i sintomi correlati possono includere una combinazione di problemi fisici, clinici, difficoltà di apprendimento e/o problemi di carattere comportamentale e sociale. La combinazione e la gravità di questi sintomi dipende molto dal cromosoma coinvolto e dalle dimensioni del tratto di DNA in difetto o in eccesso. Le conseguenze nei bambini possono quindi essere molto differenti. Generalmente la perdita di segmenti di cromosoma è più grave della presenza di copie extra del medesimo segmento. Le conseguenze cliniche delle perdite o acquisizioni di materiale appartenente ai cromosomi numerati da 1 a 22, i cosiddetti autosomi, tendono ad essere più gravi rispetto a quelle causate da alterazioni dei cromosomi sessuali X e Y. E' molto importante catalogare le sindromi cromosomiche infantili raccogliendo più informazioni cliniche possibili legate alla sindrome rara.

15

*Unique*

Per evidenziare eventuali anomalie cromosomiche è necessario eseguire lo studio del CARIOTIPO, cioè dell'assetto cromosomico di un individuo. Il cariotipo viene formulato utilizzando una simbologia standardizzata. La formula comprende: il numero dei cromosomi della cellula, la costituzione dei cromosomi sessuali e la descrizione di eventuali anomalie. Il cariotipo standard ci fornisce solo la visione MACRO della situazione, così come si può vedere analizzando i cromosomi al microscopio. E' possibile aumentare il livello di risoluzione dell'analisi del cariotipo applicando le più moderne tecniche di array-CGH. In questo caso si analizza il CARIOTIPO cosiddetto MOLECOLARE e si possono evidenziare perdite o acquisizioni di materiale genetico che sfuggono all'analisi del cariotipo standard.

Alcune volte bambini con lo stesso cariotipo standard manifestano sintomi simili, viceversa può anche succedere che in presenza dello stesso cariotipo ci siano sintomi differenti o solo in parte uguali. Perché ciò accade? Una spiegazione risiede nel fatto che anomalie cromosomiche ritenute simili sulla base del risultato dell'analisi del cariotipo standard sono in realtà diverse fra loro se studiate ad un maggior livello di risoluzione. Anche fratelli e sorelle con lo stesso cariotipo ereditato da genitori con anomalie cromosomiche bilanciate possono avere uno sviluppo diverso. Alcune volte ciò avviene perché il riarrangiamento ereditato non è di fatto identico a quello del genitore sano, altre volte perché l'anomalia interagisce con il restante patrimonio genetico del soggetto portatore e questo "substrato" è sicuramente diverso da quello del genitore o del fratello. Infatti ogni individuo ha una combinazione di cromosomi e geni propria, diversa da tutti gli altri soggetti, anche appartenenti alla stessa famiglia.

**16**

Come non sono uguali nell'aspetto e nelle caratteristiche due fratelli con cariotipo normale, così il substrato genetico può far emergere differenze nella manifestazione di alcuni sintomi tra soggetti portatori dello stesso riarrangiamento. Ci sono tantissimi altri fattori oltre all'anomalia cromosomica di una persona che possono influire sullo sviluppo, come la combinazione dei geni nei cromosomi normali, l'ambiente in cui si viene cresciuti e così via. A volte un particolare disordine cromosomico può dare la stessa gamma di problemi. Se un numero sufficiente di bambini nasce con tipologie simili di sintomi, allora si può parlare di "SINDROME".

Nei disordini cromosomici rari alcune caratteristiche generali che si manifestano nella maggioranza delle persone affette, variano nel grado di gravità. Per esempio, molte persone con una perdita o un incremento di materiale cromosomico negli autosomi (i cromosomi numerati dall' 1 al 22), potrebbero avere problemi più o meno gravi di ritardo psicomotorio e di apprendimento. Ciò avviene perché ci sono tantissimi geni localizzati su questi cromosomi ed alcuni di questi codificano il normale sviluppo del cervello di un individuo. Il difetto in anche uno solo di essi può avere effetti dannosi sul normale sviluppo.

Vi sarete sicuramente sentiti disarmati se i medici o i genetisti, che avete consultato per il disordine cromosomico di vostro figlio, non sono stati in grado di fornirvi un'idea precisa di come potrebbe essere lo sviluppo futuro o lo stato di salute di vostro figlio, specialmente se si tratta di un disordine particolarmente raro. Potreste pensare che i medici non vi vogliono aiutare o non hanno voglia di cercare informazioni a riguardo. Niente potrebbe essere più lontano dalla verità. Il problema è che, come tutti i bambini, vostro figlio è UNICO e

**17**

# Unique

sebbene ci potrebbero essere altri disordini cromosomici riportati nella letteratura medica, ciò non significa che vostro figlio si svilupperà nello stesso modo. Come tutti noi, anche i medici non hanno una sfera di cristallo dove possono prevedere il futuro. Possono solo essere in grado di fornirvi un'idea sui possibili problemi che potrebbero manifestarsi

Voi, la vostra famiglia, i vostri amici avrete sicuramente chiesto cosa si può fare per "curare" il disordine cromosomico del vostro bambino. Niente può essere fatto ora per curare i difetti cromosomici, perché ogni singola cellula dei miliardi di cellule che compongono il nostro organismo, ha questo danno legato alla perdita o alla presenza di materiale extra e quindi ora non è possibile aggiustare ogni cellula dell'organismo. Ciononostante, i sintomi causati dal disordine cromosomico possono essere trattati nel momento in cui si manifestano e l'ambiente migliore che possiamo offrire ai bambini è quello che cercare di aiutarli a sviluppare a pieno le loro potenzialità e capacità.

18

## cosa puo' fare unique per aiutarvi?

Avere un bambino con un'anomalia cromosomica rara può davvero essere un grandissimo shock, può provocare un insieme di emozioni e sviluppare un forte desiderio di sapere e di conoscere più a fondo l'anomalia del vostro bambino. Tutti noi che collaboriamo a questa associazione siamo passati da questa esperienza e sappiamo bene come ci si sente. La prima reazione di molti genitori, abbastanza comprensibile, è quella di cercare altri bambini più grandi con la stessa anomalia. Anche se questo è possibile per alcuni, ciò non significa che due bambini con la stessa anomalia si svilupperanno nello stesso modo. In ogni caso, il solo fatto di poter parlare con altri genitori che hanno un bambino con gli stessi problemi, può essere di grande aiuto e può aiutare ad alleviare il sentimento di isolamento e la domanda "Perché proprio io?".

Oltre ai suoi servizi *Unique* offre un numero telefonico di aiuto +44 (0) 1883 330766 a disposizione di tutte le famiglie e dei medici, per aiutare a trovare più informazioni sulle altre associazioni e sulla sindrome rara. Un completo e informatizzato database è stato sviluppato in modo da dettagliare gli effetti di ogni malattia cromosomica nello specifico. Il database può essere utilizzato per mettersi in collegamento con famiglie, in base allo specifico disordine cromosomico raro. Spesso di maggiore aiuto pratico comunque, è il contatto fra famiglie in base ai problemi che si trovano ad affrontare, siano essi di tipo medico, comportamentale, sociale, educativo, ecc.

19

# Unique

*Unique* mantiene anche stretti contatti con altre associazioni nel mondo in modo da far aumentare il “polo” dei contatti tra famiglie. Le informazioni su una specifica sindrome cromosomica rara possono essere fornite da *Unique* che le attinge dal database senza però rivelare l'identità della famiglia. Inoltre *Unique* ha sviluppato un sito internet [www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org) e può essere contattata alla mail [info@rarechromo.org](mailto:info@rarechromo.org).

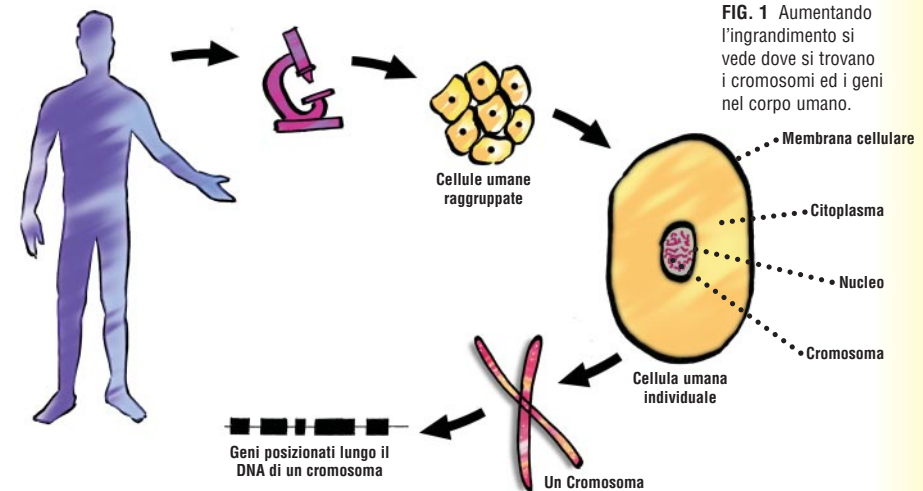
Molti gruppi e contatti locali sono stati creati sia nel Regno Unito che in altri Paesi. Le famiglie colpite da una sindrome cromosomica rara possono partecipare ai gruppi locali di supporto ed auto-aiuto e trasmettere informazioni sui servizi disponibili nella loro zona. *Unique* pubblica regolarmente una newsletter nella quale le famiglie possono scrivere la loro storia e scambiare informazioni utili. L'Associazione organizza anche un congresso annuale in varie sedi del Regno Unito in cui le famiglie ed i professionisti si possono incontrare e discutere sugli ultimi sviluppi. *Unique* può anche fungere da tramite per le famiglie che non riescono a partecipare a progetti di ricerca importanti per il proprio figlio. Qualunque sia il vostro bisogno specifico, *Unique* cercherà di provvedervi tramite informazioni su misura ed aiuti che possano servire al vostro bambino.

Utilizzate questo servizio, **Unique** è il vostro gruppo.

## tutto sui cromosomi e sui geni

Quando i genitori scoprono che il loro bambino ha un'anomalia cromosomica rara, spesso si trovano ad affrontare un notevole percorso di nuovi apprendimenti. Qualsiasi informazione imparata sui geni durante le lezioni di biologia può essere un ricordo ormai lontano. Qui cercheremo di fornirvi le informazioni di base sui cromosomi e sulle diverse tipologie di anomalie cromosomiche rare. Se trovate queste informazioni un po' complesse, per favore non accantonatele, ma chiedeteci ulteriori ragguagli.

### Cellule, Cromosomi, DNA e Geni



**FIG. 1** Aumentando l'ingrandimento si vede dove si trovano i cromosomi ed i geni nel corpo umano.

Il corpo umano è formato da miliardi di singole cellule. Con l'eccezione dei globuli rossi, ognuna di queste cellule contiene una struttura chiamata NUCLEO, che è situata dentro un liquido denso chiamato CITOPLASMA. All'interno del nucleo si

*Unique*

trovano i CROMOSOMI che contengono a loro volta i GENI. I GENI sono infilati lungo il cromosoma, un po' come le perle in una collana, essi sono le istruzioni che dicono al corpo come svilupparsi e lavorare bene.

A parte le cellule UOVO della madre o gli SPERMATOZOI del padre, ogni cellula del corpo umano contiene normalmente 23 coppie di cromosomi per un totale di 46 cromosomi in ogni cellula. Questo numero di cromosomi è comunemente conosciuto come il numero DIPLOIDE. Il progetto del Genoma Umano ha scoperto che ci sono circa 30.000 geni in ogni cellula. Questi geni sono sparsi in modo disuguale lungo il cromosoma; alcuni cromosomi hanno molti più geni di altri, ed alcune parti del cromosoma ne contengono di più rispetto ad altre parti del medesimo. Delle 23 coppie di cromosomi di ognuna di queste cellule, un membro di ogni coppia deriva dalla madre mentre l'altro deriva dal padre. I membri di ogni coppia di cromosomi sono chiamati cromosomi OMOLOGHI. I cromosomi delle prime 22 coppie sono chiamati AUTOSOMI. Le coppie sono numerate da 1 a 22 in base alla lunghezza dei cromosomi che le compongono, iniziando dalla nr. 1 che contiene il cromosoma più lungo. I cromosomi della 23a coppia sono chiamati CROMOSOMI SESSUALI. I cromosomi sessuali sono denominati X e Y, i maschi hanno normalmente un cromosoma X ed un cromosoma Y in ogni cellula, in quanto è il cromosoma Y che determina la "mascolinità". Viceversa le femmine, normalmente, hanno due cromosomi X e nessun cromosoma Y.

Il numero di cromosomi nelle cellule uovo o negli spermatozoi è diverso da quello delle altre cellule umane. Ogni cellula uovo della madre contiene solo 23 cromosomi (il numero APLOIDE), costituiti dai

22 autosomi più un cromosoma X. Ogni spermatozoo del padre contiene i 22 autosomi più il cromosoma X o il cromosoma Y. Per questo motivo è il padre che determina se il figlio sarà maschio (XY) o femmina (XX).

Al microscopio, i cromosomi assomigliano ad un lungo e stretto corpo umano. Hanno un BRACCIO CORTO (chiamato p dal francese "petit") e un BRACCIO LUNGO (chiamato q). La regione in cui si uniscono i 2 bracci è chiamata CENTROMERO, mentre l'estremità finale del braccio è chiamata TELOMERO. Il telomero impedisce lo sfilacciamento del cromosoma come il tappino di plastica dei lacci delle scarpe.

I cromosomi si chiamano così perché sono in grado di assumere talune colorazioni. Il nome cromosoma deriva da due parole del greco antico: chromos (colore) e "soma" (corpo). Coloranti diversi danno ad ogni cromosoma un modello (pattern) particolare di bandeggio in chiaro-scuro. E' la posizione del centromero ed il bandeggio specifico che permette di identificare un particolare cromosoma.

I cromosomi sono costituiti da una catena chimica chiamata DNA (Acido DeossiriboNucleico) e da alcune proteine. I geni sono composti da piccoli filamenti del DNA contenuto nei cromosomi.

Il DNA è costituito da una doppia catena di subunità (chiamate nucleotidi), avvolte l'una sull'altra a formare la DOPPIA ELICA. Questa doppia elica a sua volta si superavvolge ancora ed ancora, così come se voi arrotolaste un laccio tante volte fino a farne una palla. Se si srotola tutto il DNA contenuto in un'unica cellula diploide fino alla sua massima estensione, scoprirete che misura ben 2 metri! Se tutto il DNA dei miliardi di cellule che possiede un individuo adulto fosse tirato e messo in fila,

*Unique*

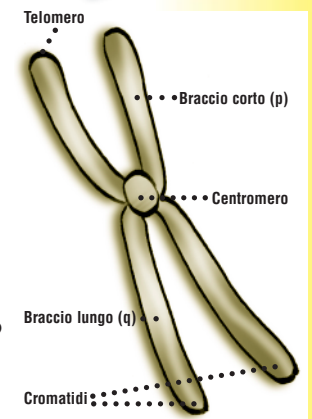


FIG. 2 La struttura di un cromosoma.



FIG. 3 La doppia elica del DNA.

22

23



*Unique*

potrebbe avvolgere l'equatore fino a 5 milioni di volte!

Il DNA ha due compiti principali da svolgere, il suo lavoro somiglia molto ad una catena di montaggio. Esso funge da MATRICE o prototipo per l'assemblaggio di tutte le proteine del corpo umano. La maggioranza delle persone, quando pensa alle proteine, tende a collegarle ad un importante elemento che costituisce il cibo che si mangia o all'elemento principale della loro massa muscolare. Mentre alcune proteine sono effettivamente molto importanti per alcuni organi, altre giocano un ruolo essenziale nel controllo del corretto funzionamento del nostro corpo. Alcune proteine lavorano come enzimi che agiscono affinché le reazioni chimiche nel nostro corpo avvengano più velocemente e facilmente, altre proteine lavorano come ormoni e controllano il suo corretto funzionamento e sviluppo. Certe proteine, inoltre, aiutano il controllo e la produzione di altre proteine da parte di geni diversi. Il processo di produzione delle proteine è molto complesso ed inoltre, per la maggior parte del tempo, la maggioranza delle proteine che produciamo ha il compito di controllare il corretto sviluppo, funzionamento e salute del nostro corpo.

Nei disordini cromosomici rari, molti geni possono essere persi o essere in soprannumero, e in questo modo anche le proteine essenziali da essi prodotte possono essere completamente assenti o presenti in soprannumero, o possono agire in modo sbagliato oppure nel momento sbagliato. La seconda importante funzione del DNA è quella di passare le informazioni genetiche dalle vecchie cellule alle nuove cellule e dai genitori ai figli.

Una precisa copia del DNA contenuto in ogni

24

cromosoma si ricrea completamente ogni volta che una nuova cellula si forma.

## Analisi Cromosomica

Gli scienziati specializzati in questi studi sono chiamati citogenetisti ed hanno il compito di esaminare i cromosomi di una persona per trovare gli eventuali difetti. Normalmente analizzano i cromosomi dei globuli bianchi del sangue di una persona (linfociti). Possono anche analizzare i cromosomi di cellule di altri tessuti del corpo umano come midollo osseo, pelle, o ancora possono analizzare i cromosomi delle cellule dei villi coriali o del liquido amniotico per controllare se il feto è portatore di anomalie.

Le cellule devono prima essere coltivate e trattate in laboratorio con tecniche precise che possono richiedere anche molto tempo, particolarmente ciò è vero per le cellule del liquido amniotico prelevato mediante amniocentesi. Questo è il motivo per cui, a volte, ci vuole veramente molto tempo per ricevere i referti delle analisi cromosomiche.

I citogenetisti utilizzano composti chimici speciali per fermare le cellule ad uno stadio adeguato, in modo da poterle esaminare quando i cromosomi sono compatti. In questo stadio, chiamato METAFASE, i cromosomi sono colorati con coloranti diversi. Uno dei più utilizzati è il colorante GIEMSA, che produce sui cromosomi trattati con metodiche particolari, un peculiare bandeggio, detto G (da Giemsa). Il bandeggio G produce sull'asse del cromosoma un'alternanza di bande chiare e scure (pattern di bandeggio), che è specifica per ogni cromosoma. Coloranti diversi danno ai cromosomi pattern caratteristici di bandeggio, che aiutano ad identificarli. A volte i cromosomi sono analizzati

*Unique*

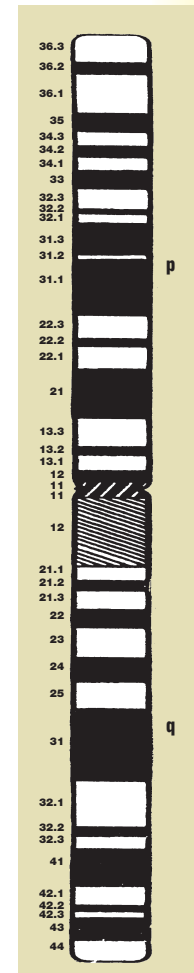


Fig. 4 Ideogramma del cromosoma 1 con bandeggio G.

25

*Unique*

quando sono meno compatti, in questo modo si ottiene una risoluzione migliore che consente di identificare anche perdite o acquisizioni di tratti di DNA più piccoli. Questo tipo d'analisi è chiamato Analisi Cromosomica ad Alta Risoluzione, mentre i diagrammi dei cromosomi che mostrano gli schemi di bandeggio sono chiamati IDEOGRAMMI. Recentemente sono state introdotte tecniche di analisi che consentono una risoluzione ancor maggiore. Tra queste la tecnica FISH (Fluorescent In-Situ Hybridisation) ovvero tecnica di Ibridazione Fluorescente in Situ, e la tecnica di array-CGH (Comparative Genome Hybridisation su array). Queste tecniche trovano applicazione per la diagnosi di sbilanci cromosomici "criptici", non identificabili attraverso l'analisi del cariotipo standard, in quanto hanno una risoluzione da 100 a 1000 volte superiore rispetto a quella della citogenetica classica.

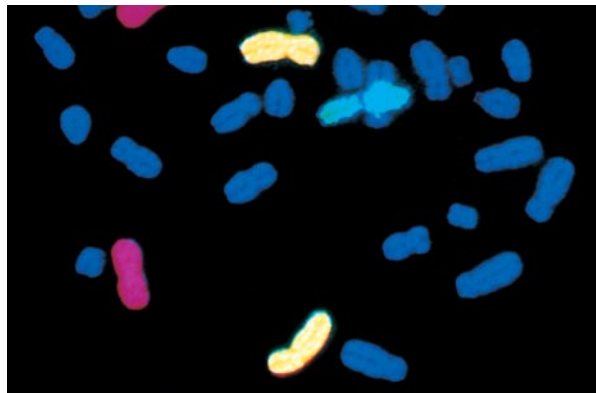


Fig. 5 Cromosomi marcati con la tecnica FISH.

Come abbiamo già detto, il patrimonio cromosomico di una persona è chiamato CARIOTIPO. Ovviamente sarebbe praticamente impossibile, mostrando la fotografia del patrimonio cromosomico di un individuo, far comprendere ad un "non-citogenetista" l'alterazione del cariotipo osservata in un soggetto con una malattia a base

cromosomica. Di conseguenza i citogenetisti hanno adottato un codice standardizzato, usato universalmente, che permette di descrivere il cariotipo di una persona. Questo sistema è chiamato International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) ovvero Sistema Internazionale per la Nomenclatura della Citogenetica Umana. La versione più aggiornata è stata pubblicata nel 2005. Ciò significa che chiunque conosca questo codice potrà avere una precisa descrizione della anomalia cromosomica di cui una persona è portatrice.

In generale il codice ISCN è scritto in modo da individuare subito il numero di cromosomi contenuti in ogni cellula del corpo umano, in seguito è indicata la coppia dei cromosomi sessuali ed infine la descrizione della anomalia cromosomica. Utilizzando questo metodo, un cariotipo maschile normale sarà descritto come 46,XY ed un cariotipo femminile normale sarà descritto come 46,XX.

Qualsiasi punto di rottura nel cromosoma sarà descritto da un sistema numerico standardizzato basato sui modelli di bandeggio dei cromosomi, prodotti con la tecnica G di cui parlavamo prima. I bandeggi permettono ai citogenetisti di suddividere l'asse del cromosoma in REGIONI, che a loro volta sono suddivise in BANDE ed ancora in SOTTOBANDE. Questo è un po' come riuscire ad identificare una casa lungo una strada se ne conoscete il numero civico. Con la tecnica di numerazione ISCN, più alto è il numero relativo al punto di rottura, più lontano sarà dal centromero. Per aiutarvi a capire meglio questo sistema, date un'occhiata ad alcuni esempi di descrizione del cariotipo.

*Unique*



Fig. 6 Cariotipo femminile normale.

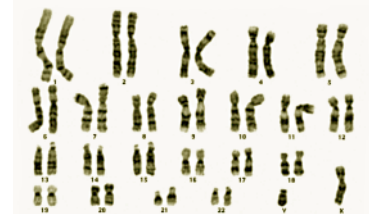


Fig. 7 Cariotipo maschile normale.

*Unique*

**46,XX,del(8)(p23.1) se si utilizza la formula "breve" oppure:  
46,XX,del(8)(qter-p23.1:) se si utilizza la formula più di dettaglio**

Questo cariotipo ci dice che quella persona ha 46 cromosomi in ognuna delle sue cellule. La persona ha inoltre due cromosomi X ed è perciò di sesso femminile. Il codice "del" significa delezione e pertanto questa femmina ha una delezione di una parte del cromosoma 8. Il cromosoma 8 si è rotto nel braccio corto (p) nella regione 2, banda 3, sottobanda 1 ed il resto del braccio corto,

dal punto di rottura a quella che era la parte terminale è andato perso. Nel sistema più dettagliato tra parentesi si riporta la descrizione del cromosoma 8 anomalo: esso contiene il tratto compreso tra la porzione terminale del braccio lungo (qter) e la regione 2, banda 3, sottobanda 1 del braccio corto; manca quindi del tratto compreso tra p23.1 e pter), che è la parte terminale del braccio corto. I due sistemi ci danno la stessa informazione: il sistema breve ci indica il tratto del cromosoma a partire dal quale si ha la perdita del DNA, il sistema dettagliato ci dice quale è il tratto del cromosoma 8 conservato. La banda 8p23.1 è il PUNTO DI ROTTURA di questa delezione ed i "due punti" che seguono "p23.1" nel sistema più di dettaglio indicano proprio dove il cromosoma si è rotto.

**mos 47,XY,+9/46,XY**

Quest'esempio descrive un cariotipo maschile (sono presenti sia il cromosoma X sia il cromosoma Y) a mosaico (mos) per la presenza di 2 diverse linee cellulari, di cui una con cellule a 47 cromosomi (47) per la presenza di un intero cromosoma 9 soprannumerario (+9) e la seconda linea costituita da cellule con un normale trisomia 9 a mosaico.

**46,XX,r(22)**

L'esempio descrive il cariotipo di una femmina con 46 cromosomi, portatrice di un cromosoma 22 anomalo perché a forma di anello. Il simbolo r sta per ring, cioè anello in lingua inglese. Non ci sono indicazioni relative al punto di rottura.

28

**46,XY,t(2;5)(p22;p25)**

L'esempio descrive il cariotipo di un maschio con 46 cromosomi, portatore di una traslocazione (t) reciproca e bilanciata coinvolgente un cromosoma 2 ed un cromosoma 5, con punti di rottura rispettivamente nelle bande p22 e p25. I segmenti dal 2p22 al 2pter e dal 5p25 al 5pter si sono scambiati posto reciprocamente, ma il materiale cromosomico non è andato perso né acquisito.

**46,XY,der(5)t(2;5)(p22;p15.1)mat**

L'esempio descrive il cariotipo di un maschio con 46 cromosomi e portatore di una traslocazione (t) sbilanciata, coinvolgente un cromosoma 2 ed un cromosoma 5. Uno dei due cromosomi 5 in questo caso è sostituito da un cromosoma 5 anomalo in quanto derivativo (der) sbilanciato da traslocazione coinvolgente un cromosoma 2 ed un cromosoma 5. Il cromosoma 5 derivativo presenta perdita della parte di braccio corto compresa tra la banda 5p15.1 e la parte terminale del braccio corto, tratto che è stato sostituito con il segmento di DNA appartenente al cromosoma 2, compreso tra p22 e la parte terminale 2pter, unitosi al cromosoma 5 derivativo a livello della banda p15.1. Ciò significa che la persona portatrice di questa traslocazione sbilanciata ha una delezione di una parte del cromosoma 5 associata ad una duplicazione di una parte del cromosoma 2. Il derivativo 5 è conseguenza della presenza di una traslocazione bilanciata presente nel cariotipo della madre (mat).

29



Voi potreste già essere in possesso del cariotipo di vostro figlio e vi piacerebbe sapere con precisione cosa significano i codici in esso contenuti. Se, invece, non conoscete il cariotipo di vostro figlio potete chiederlo al dottore o al genetista in modo da avere una descrizione precisa del suo disordine cromosomico. Qui riportiamo una lista (tavola 1) dei più comuni simboli utilizzati per descrivere il cariotipo.

### Simboli usati nel Cariotipo

Simboli	Descrizione
<b>add</b>	materiale aggiuntivo di origine sconosciuta
<b>freccia (-&gt;)</b>	indica "da dove" fino "a dove"
<b>cen</b>	centromero
<b>due punti (:)</b>	rottura cromosomica
<b>doppi due punti (::)</b>	rottura e riunione
<b>virgola (,)</b>	separa il numero dei cromosomi dai cromosomi del sesso e dalle anomalie del cariotipo
<b>punto (.)</b>	separa la banda dalla sottobanda
<b>del</b>	delezione
<b>de novo</b>	sta ad indicare il fatto che l'anomalia cromosomica non è stata trasmessa dai genitori, ma è insorta "de novo" in quel soggetto
<b>der</b>	cromosoma derivativo
<b>dic</b>	cromosoma dicentrico
<b>dup</b>	uplicazione
<b>i</b>	isocromosoma
<b>idic</b>	cromosoma isodicentrico
<b>ins</b>	inserzione
<b>inv</b>	inversione
<b>mar</b>	cromosoma marcatore (cromosoma costituito da materiale cromosomico di origine sconosciuta)

30

<b>mat</b>	di origine materna
<b>segno meno (-)</b>	perdita. Di intero cromosoma (se precede il numero del cromosoma, es.: -21) o di materiale appartenente ad un cromosoma (se segue il numero del cromosoma ed il braccio, es.: 21p-)
<b>mos</b>	mosaico
<b>p</b>	braccio corto (petit) del cromosoma
<b>parentesi ( )</b>	si includono tra parentesi i cromosomi coinvolti in alterazioni strutturali ed i loro punti di rottura
<b>pat</b>	di origine paterna
<b>segno più (+)</b>	acquisizione. Di intero cromosoma (se precede il numero del cromosoma, es.: +21) o di materiale genetico (se segue il numero del cromosoma ed il braccio, es.: 21p+)
<b>psu</b>	pseudo
<b>q</b>	braccio lungo del cromosoma
<b>punto di domanda (?)</b>	indica un dubbio circa l'identificazione del cromosoma o della regione cromosomica o della banda cromosomica
<b>r</b>	cromosoma ad anello (da ring)
<b>rcp</b>	traslocazione reciproca
<b>rec</b>	cromosoma ricombinante
<b>rob</b>	translocazione robertsoniana
<b>punto e virgola (;)</b>	separa i punti di rottura dei cromosomi coinvolti in alterazioni strutturali
<b>barra (/)</b>	separa le diverse linee cellulari (è usato nel cariotipo a mosaico)
<b>t</b>	traslocazione
<b>tel</b>	telomero
<b>ter</b>	terminale
<b>trp</b>	triplicazione



31

# anomalie cromosomiche rare

Alcuni cambiamenti o mutazioni nei cromosomi sono così piccoli da interessare anche solo un singolo gene e sono conosciuti come disordini monogenici. Viceversa, quando i cambiamenti nel cromosoma sono abbastanza grandi da essere visti al microscopio, sono chiamati aberrazioni, alterazioni o anomalie cromosomiche. Tali alterazioni, solitamente, coinvolgono più geni e possono essere classificati in varie categorie: ANOMALIE NUMERICHE e ANOMALIE STRUTTURALI. Se tali alterazioni avvengono durante la formazione degli ovuli o degli spermatozoi, allora esse saranno trasmesse a tutte le cellule del feto che si sta formando. Viceversa, se il disordine si crea in una delle nuove cellule prodotte successivamente alla fecondazione, allora solo una parte delle cellule del feto e poi del bambino avrà tale aberrazione. Quando in uno stesso soggetto sono presenti cellule con cariotipo diverso si parla di MOSAICISMO.

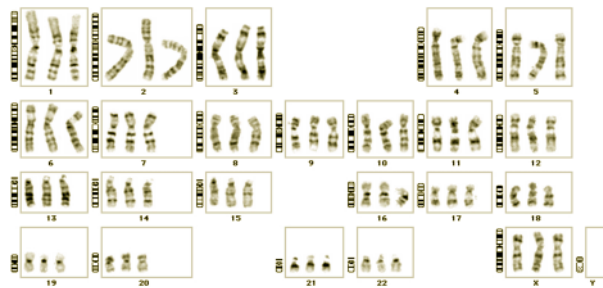


Fig. 8 Cariotipo triploide

Le anomalie numeriche si dividono a loro volta in poliploidie e aneuploidie. Una cellula si definisce polipoide quando contiene un numero di cromosomi pari ad un multiplo esatto del numero aploide (quindi un multiplo di 23). Quando si ha un set in soprannumero, si avranno cellule a 69 cromosomi

32

( $3 \times 23 = 69$ ): tale anomalia viene detta TRIPLOIDIA. Se solo alcune cellule del corpo hanno set di cromosomi in soprannumero e le restanti cellule un corredo cromosomico normale, si avrà un MOSAICISMO per la presenza di una linea cellulare DIPLOIDE e una linea cellulare TRIPLOIDE.

Se la variazione di numero riguarda l'acquisizione o la perdita di un numero di cromosomi che non è un esatto multiplo del numero aploide (ad esempio  $2 \times 23 - 1 = 45$ ;  $2 \times 23 + 1 = 47$ ), allora si parla di ANEUPLOIDIE. Generalmente si ha perdita o acquisizione di un singolo. Ciò può interessare qualsiasi autosoma (i cromosomi numerati dall'1 al 22) o uno dei cromosomi sessuali (X e Y).

Se è presente un cromosoma completo in più si parla di TRISOMIA ed il numero di cromosomi contenuti nelle cellule di questo individuo sarà quindi 47. La sindrome più nota associata alla trisomia di un cromosoma è la Sindrome di Down, o sindrome da trisomia del cromosoma 21.

Due cromosomi extra in più determinano la TETRASOMIA di quel cromosoma ed in questo caso il numero di cromosomi sarà 48. Se viene perso un intero cromosoma si parla di MONOSOMIA ed in questo caso il numero di cromosomi presenti in ogni cellula sarà 45.

## ANOMALIE STRUTTURALI

Le anomalie strutturali avvengono a causa di rotture che si verificano sui cromosomi e che possono insorgere spontaneamente in un individuo (quindi insorte DE NOVO), oppure essere trasmesse da un genitore. Le anomalie strutturali comprendono diverse alterazioni: traslocazioni, inserzioni

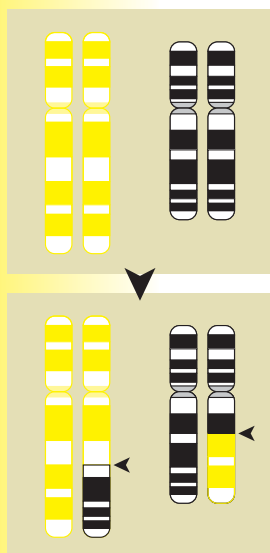
*Unique*



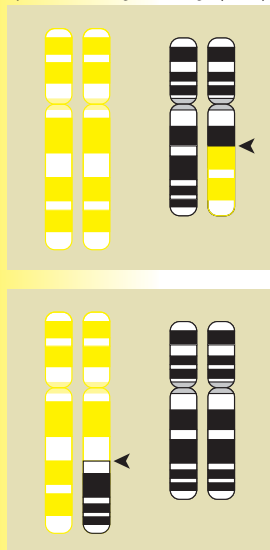
Fig.9 Cariotipo che mostra un singolo cromosoma extra.

33





**FIG. 10** Ideogramma che mostra una traslocazione reciproca bilanciata (sopra) e due possibili traslocazioni sbilanciate che possono insorgere nei figli (sotto).



► indica il punto di rottura

delezioni, cromosomi ad anello, duplicazioni, inversioni e isocromosomi.

## Traslocazioni

La traslocazione avviene quando il DNA si trasferisce da un cromosoma ad un altro, non suo omologo. Si parla di traslocazione reciproca e di traslocazioni Robertsoniane. Le Robertsoniane vengono definite tali perché coinvolgono due cromosomi acrocentrici. Nella specie umana sono acrocentrici i cromosomi 13, 14, 15, 21 e 22. Tutte le traslocazioni che non coinvolgono due cromosomi acrocentrici sono dette reciproche. Inoltre, le traslocazioni possono essere bilanciate o sbilanciate.

## Traslocazioni Reciproche Bilanciate e Sbilanciate

Le traslocazioni reciproche bilanciate si osservano nella popolazione generale con una frequenza di circa un soggetto su 500. Si formano quando avvengono delle rotture in due o più differenti cromosomi ed i frammenti di DNA che ne derivano si scambiano di posto. In questo caso il materiale cromosomico non è in esubero e nemmeno perso, per questo motivo la maggior parte dei portatori di una traslocazione bilanciata non ha sintomi, tranne qualche rara eccezione. I sintomi possono subentrare occasionalmente quando i bambini nascono con una traslocazione bilanciata insorta de novo e con frequenza maggiore se sono coinvolti più di due cromosomi. Ciò probabilmente è dovuto, almeno in parte, alla rottura o alla mal regolazione di geni importanti che si trovavano nel punto di rottura. Se un bambino ha la stessa traslocazione bilanciata e asintomatica presente in uno dei suoi genitori, dovrebbe essere anche lui senza sintomi. I problemi

causati dalle traslocazioni reciproche bilanciate sono conseguenza del fatto che i portatori bilanciate possono trasmettere ai figli la forma non bilanciata della traslocazione. In questo caso si avrà mancanza di un tratto di uno dei due cromosomi coinvolti nella traslocazione e la contemporanea presenza di materiale extra appartenente al secondo cromosoma coinvolto nella traslocazione. Tali traslocazioni sono dette sbilanciate e possono determinare aborto spontaneo o la nascita di figli con sintomi quali difficoltà di apprendimento e disabilità fisica. Le traslocazioni tendono ad essere uniche per ciascun individuo, quindi "private", e per questo è importante che le famiglie si consultino con un genetista in grado di spiegare loro i rischi di aborto e disabilità nel bambino associati a quel particolare tipo di traslocazione di cui sono portatrici.

## Traslocazione Robertsoniana

La traslocazione robertsoniana avviene quando i bracci corti di 2 cromosomi acrocentrici (il 13, 14, 15, 21 o 22) va perso e i loro bracci lunghi si fondono. La perdita del braccio corto dei cromosomi acrocentrici non causa sintomi. Una persona con una traslocazione Robertsoniana bilanciata ha un totale di 45 cromosomi. La traslocazione Robertsoniana è relativamente comune nella popolazione (circa 1 ogni 1000 individui), la più comune è quella relativa alla fusione dei bracci lunghi dei cromosomi 13 e 14. Un portatore di traslocazione Robertsoniana bilanciata è a rischio per aborti spontanei o nascita di figli con sbilanci cromosomici.

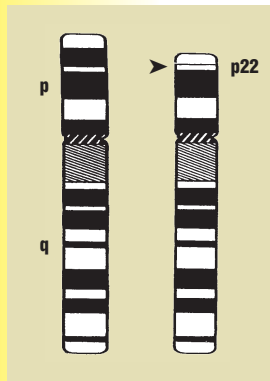
## Inserzioni

Le inserzioni avvengono quando un segmento di uno dei cromosomi è inserito all'interno di un altro

*Unique*



**FIG 11** La famiglia Knight con l'ideogramma dei loro cromosomi nr. 9 e 20. Edna (a sinistra) ha un'inserzione bilanciata di una parte del cromosoma 9 nel cromosoma 20 come la figlia Claire (non presente nella foto). Julie e Wendy (al centro) hanno una duplicazione parziale del braccio corto del cromosoma 9, mentre Linda (a destra) ha cromosomi normali.



**FIG 12** L'ideogramma mostra, a destra, un cromosoma 9 anomalo per la presenza di una delezione parziale a carico del braccio corto affiancato dal suo omologo normale (a sinistra).

➤ indica il punto di rottura

cromosoma. I portatori di inserzioni bilanciate possono essere asintomatici (sempre che geni importanti non siano distrutti dalla rottura), ma sono a rischio di generare figli che potrebbero avere o una delezione oppure una duplicazione di materiale cromosomico, ma non di entrambi i disordini contemporaneamente.

## Delezioni

La delezione causa la perdita di una parte (segmento) di materiale cromosomico appartenente al cromosoma coinvolto nella delezione. Questa condizione è detta **MONOSOMIA PARZIALE**. Le delezioni possono avvenire in qualsiasi parte di un qualsiasi cromosoma. Se il segmento perso si trovava vicino al centromero allora si parla di **DELEZIONE PROSSIMALE**, se il segmento perso si trovava vicino alle estremità del cromosoma (i telomeri), allora la delezione è detta **DISTALE**. Se nel cromosoma delevato è presente una sola rottura, la delezione è chiamata **TERMINALE** (il termine terminale si riferisce alla fine del cromosoma e non al fatto che possa essere letale per il bambino). Se si sono verificate due rotture nel cromosoma interessato dalla delezione, con escisione del segmento compreso e riunione delle restanti parti di cromosoma, si parla di **DELEZIONE INTERSIZIALE**. Alcune delezioni sono veramente piccole e sono chiamate **MICRODELEZIONI**.

## Cromosoma ad Anello

L'anello, generalmente, si forma quando si ha rottura alle estremità telomeriche di entrambi i bracci di uno stesso cromosoma, perdita di parte del materiale e ricongiungimento dei punti di rottura a formare un

anello. Di solito la quantità di DNA perso è significativa. In effetti le persone con l'anello di un dato cromosoma hanno una delezione nella parte terminale di entrambe le braccia del cromosoma stesso. Se il cromosoma ad anello è presente come cromosoma addizionale (o **SOPRANNUMERARIO**), è il materiale cromosomico che non è andato perso ad essere importante ai fini delle conseguenze cliniche. Infatti il materiale del cromosoma ad anello extra sarà presente in triplice copia. Alcuni genetisti ritengono che ci possano essere effetti simili causati da cromosomi ad anello diversi tra loro: ad esempio scarso accrescimento, ritardo mentale e ritardo nello sviluppo.

## Duplicazioni

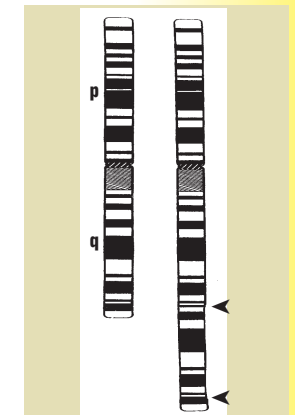
La duplicazione causa la presenza di una copia in più di un determinato segmento cromosomico. La duplicazione è anche definita **TRISOMIA PARZIALE**. Se una persona possiede due copie in più di un segmento di cromosoma, allora questa condizione è definita **TRIPLICAZIONE** di un dato segmento o **TETRASOMIA PARZIALE**.

## Inversioni

Le inversioni avvengono quando ci sono due rotture in un unico cromosoma ed il segmento cromosomico compreso ruota di 180 gradi. Se entrambe le rotture avvengono nello stesso braccio del cromosoma si parla di **INVERSIONE PARACENTRICA**; se invece una rottura avviene nel braccio corto e l'altra nel braccio lungo del cromosoma, allora è detta **INVERSIONE PERICENTRICA**. Solitamente le inversioni non causano problemi nei portatori (sempre che non siano distrutti geni importanti), ma i portatori sono a rischio di produrre cellule uovo o



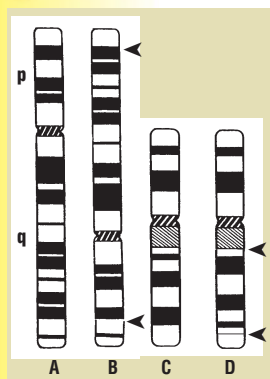
**FIG 13** Cromosoma ad anello.



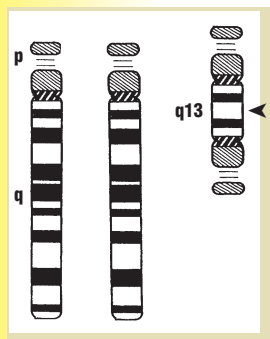
**FIG 14** L'ideogramma mostra una duplicazione parziale del braccio lungo del cromosoma 1 (a destra) di fianco al suo omologo normale (sinistra).

➤ indica il punto di rottura

# Unique



**FIG 15** Ideogramma di un'inversione pericentrica del cromosoma 10 (B) con il suo omologo normale (A) e di un'inversione paracentrica del cromosoma 16 (D) e del suo omologo normale (C). I segmenti invertiti si trovano tra le frecce nere.



**FIG. 16** Ideogramma di un cromosoma 15 isodicoentrico (idic) (a destra) con due copie della parte di cromosoma e due cromosomi 15 normali (a sinistra).  
➤ indica il punto di rottura

spermatozoi con cromosomi sbilanciati. I portatori dell'inversione paracentrica molto raramente hanno bambini con anomalie, viceversa, i portatori di inversioni pericentriche più spesso possono avere bambini con anomalie cromosomiche. Questi bambini potrebbero avere duplicazione parziale di un braccio del cromosoma coinvolto nell'inversione e contemporanea delezione parziale dell'altro braccio del medesimo cromosoma o viceversa. Più i punti di rottura sono vicini alle due estremità (telomeri) del cromosoma, maggiore è la possibilità del bambino di sopravvivere alla nascita. Questo è dovuto al fatto che i segmenti del cromosoma deleti e duplicati saranno più piccoli.

## Isocromosomi e ESAC

Alcuni individui sono portatori di un cromosoma extra o soprannumerario costituito da parti di uno o più cromosomi. In effetti sono portatori di una duplicazione o triplicazione di materiale che forma il cromosoma extra. Se l'origine del cromosoma extra è sconosciuto, si parla di cromosoma extra strutturalmente anomalo (ESAC – Extra Structurally Abnormal Chromosome) oppure di cromosoma marcatore. Se il cromosoma soprannumerario è costituito da due copie dello stesso segmento di un cromosoma viene definito ISOCROSOMA. Quando un isocromosoma contiene anche le due coppie del centromero, viene detto isodicoentrico.

## ulteriori informazioni e letture consigliate

Se volete leggere pubblicazioni più specifiche sulla genetica medica (rivolte principalmente a dottori o studenti di citogenetica), per trovare che cosa significano termini medici e citogenetici a voi incomprensibili, o per trovare la letteratura e le informazioni pubblicate su specifiche sindromi cromosomiche, i seguenti titoli vi potrebbero aiutare:

“*Essential medical Genetics*”, 5th Edition, by Michael Connor and Malcom Ferguson-Smith, Blackwell Science, ISBN 0-86542-666-X

“*Emery's Elements of Medical Genetics*”, 11th Edition, by Robert E. Mueller and Ian D. Young, Churchill Livingstone, ISBN 0-443-07125-X

“*ISCN 2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*”, Ed. Lisa G. Shaffer and Niels Tommerup, S. Karger, Basel, ISBN 3-8055-8019-3

“*Dorland's Illustrated Medical Dictionary*” Edition 28, B. Saunders Company, ISBN 0-7216-2859-1

Il sito web: The Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim).

Il sito web: the Medline (contiene la lista degli abstracts relativi agli articoli medici pubblicati, incluse le malattie cromosomiche rare, è regolarmente aggiornato).

# donazioni, raccolta fondi e regali di aiuto

Siamo immensamente grati al Consiglio della Lotteria Nazionale che si occupa delle donazioni e che ci ha aiutato dall'Aprile 1999 al Marzo 2002 finanziando anche la pubblicazione di questo libro. Molti altri servizi offerti da *Unique* sono pagati da donazioni volontarie, raccolta fondi e regali. Per aiutarci a mantenere i nostri servizi gratuiti a tutti i membri, per favore donate con generosità.

Potete donare tramite assegno intestato ad *Unique* in sterline inglesi, euro, dollari americani o australiani, tramite banca nella valuta del vostro Paese o tramite le principali carte di credito. Per favore inviate le donazioni a:

**Julie Griffin**  
Responsabile finanze e raccolta fondi *Unique*  
179 Bakers Ground  
Stoke Gifford  
Bristol BS34 8GE England  
Telephone: 0044 (0) 117 979 8886  
Facsimile: 0044 (0) 117 979 8886  
Email: [donations@rarechromo.org](mailto:donations@rarechromo.org)

Per avere maggiori informazioni sulle donazioni e la raccolta fondi, solo per i cittadini inglesi, e su come iscriversi al Gift Aid Scheme, per favore mettetevi in contatto con Julie.

Il costo di questo libro è di £5,00. Se lo avete trovato utile potreste prendere in considerazione una piccola donazione per *Unique* per coprire i costi? Basta seguire le istruzioni sopra descritte.

*Grazie!*