



**9° Congresso Nazionale AME**  
**Update in Clinical Endocrinology**  
Milano, 19-22 Novembre – Fiera Milano City

Sabato 21/11, h 15.30, Aula gialla 1

**Simposio: I test genetici nella pratica clinica**

## **GLOSSARIO PER L'ENDOCRINOLOGO**

**Maria Cristina Patrosso**

Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano



### **DEFINIZIONE DI TEST GENETICO**

Per test genetico si intende l'analisi a scopo clinico di DNA, RNA o cromosomi, fatta per evidenziare genotipi, mutazioni o cariotipi correlati o meno con patologie ereditabili umane. Questa definizione include gli screening prenatali, neonatali e dei portatori, nonché i test sulle famiglie a rischio.

I risultati di queste indagini si possono applicare alla diagnosi ed alla prognosi di malattie ereditarie, alla predizione del rischio-malattia, all'identificazione dei portatori sani, alle correlazioni fenotipo-genotipo.

### **CLASSIFICAZIONE dei TEST**

**Test diagnostici.** Consentono di stabilire una diagnosi o di confermare un sospetto clinico in un individuo già affetto. Possono essere effettuati durante il periodo prenatale o durante tutto l'arco di vita post-natale. Esempi sono: l'analisi citogenetica per individuare anomalie cromosomiche, la ricerca di mutazioni nel gene *CFTR* in neonati con infezioni polmonari ricorrenti e sospetta fibrosi cistica, l'identificazione di espansioni del gene *FRAXA* in pazienti con un quadro clinico di ritardo mentale.

**Test preclinici e presintomatici.** Numerose malattie genetiche, soprattutto quelle di tipo autosomico dominante, possono non essere presenti alla nascita ma comparire successivamente. Se il difetto nel gene responsabile è noto, diventa possibile stabilire se un soggetto asintomatico abbia o meno ereditato l'allele mutato e quindi, possa sviluppare in futuro la malattia ad esso associata. Esempio è la diagnosi precoce di una MEN nelle forme familiari. Il risultato del test genetico può consentire di ridurre la mortalità della malattia, qualora siano disponibili forme di prevenzione secondaria e adeguate terapie. Spesso però, la disponibilità di un test genetico non si accompagna ad una migliore capacità di gestione clinica della malattia, anche se l'individuazione di soggetti a rischio può essere importante per applicare idonee strategie di prevenzione. Nel caso di malattie autosomiche recessive con eterogeneità fenotipica, la conoscenza in epoca pre/perinatale del genotipo affetto presente in un altro componente familiare (ad esempio fratello) permette talvolta di offrire una terapia sostitutiva o precoce e quindi una prognosi migliore (deficit di 21-idrossilasi).

**Test per la valutazione della suscettibilità genetica.** Alcuni test consentono l'individuazione di genotipi che non sono direttamente causa di malattia, pur comportando un aumentato rischio di sviluppare una patologia, se associati a esposizione a fattori ambientali che la favoriscono. Sono esempi di queste condizioni il deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, che predispone a crisi di emolisi acuta in seguito all'assunzione di alcuni farmaci, o quello di alfa-1-antitripsina che, associato al fumo, predispone all'enfisema polmonare giovanile.

**Test d'identificazione di portatori sani.** Queste indagini permettono di identificare i portatori sani di una patologia, come ad esempio la talassemia, nella popolazione. Quando effettuate in maniera corretta e, soprattutto, quando associate ad una larga diffusione dell'informazione, hanno avuto il risultato di ridurre l'incidenza di quelle patologie la cui frequenza nella popolazione è elevata.

## GLOSSARIO DI GENETICA

### A

**Aberrazioni cromosomiche (o mutazioni cromosomiche).** Alterazioni del materiale genetico visibili al microscopio ottico. Comprendono le anomalie di numero e di struttura dei cromosomi. Possono essere a carico delle cellule germinali o somatiche e danno origine a fenotipi patologici detti, rispettivamente, costituzionali o acquisiti.

**Acido desossiribonucleico.** Vedi DNA.

**Acido ribonucleico.** Vedi RNA, hnRNA, mRNA, tRNA, rRNA.

**Acrocentrico (cromosoma).** Cromosoma con il centromero posto vicino ad una delle due estremità del cromosoma stesso.

**Allele.** Una delle forme alternative di un gene che risiede in un dato locus sul cromosoma. Gli alleli occupano lo stesso locus sui cromosomi omologhi e rappresentano il genotipo di un determinato individuo a quel locus. Un individuo che possiede due alleli identici ad un determinato locus polimorfico è definito, per tale locus, **omozigote**; se, invece, possiede due alleli diversi l'individuo è definito **eterozigote** per quel locus.

**Aminoacido.** Unità costitutiva delle proteine. In un gene, una tripletta di tre nucleotidi adiacenti (codone) codifica per un aminoacido.

**Amplificazione (genica).** Aumento del numero di copie di una sequenza di DNA specifica, che può avvenire sia in vitro che in vivo.

**Aneuploidia.** Aberrazione cromosomica numerica. La monosomia e la trisomia rappresentano esempi di aneuploidia.

**Aplodia.** Condizione di una cellula caratterizzata dalla presenza di un singolo corredo cromosomico (n), cioè contenente un solo elemento di ogni coppia di cromosomi omologhi. L'assetto cromosomico aploide delle cellule umane (tipico delle cellule germinali) comprende 23 cromosomi.

**Aplotipo.** Combinazione di alleli di loci diversi sullo stesso cromosoma (es. sistema HLA). Viene anche denominato combinazione gametica e nella popolazione può avere una frequenza maggiore o minore dell'atteso (vedi Linkage disequilibrium).

**Associazione.** In statistica è così definita la comparsa concomitante di due o più fenomeni con frequenza maggiore di quella attesa in base alla semplice casualità. In genetica il termine è talvolta utilizzato in luogo di concatenazione o linkage (vedi), oppure per indicare che la frequenza di un determinato genotipo (e quindi di uno o più alleli di uno o più geni) è maggiore in un gruppo di individui affetti da una certa malattia che in un campione di individui senza la malattia. In questa accezione, il termine associazione non implica necessariamente che i due geni siano localizzati sullo stesso cromosoma.

**Autosoma.** Cromosoma non coinvolto nella determinazione del sesso. Una cellula diploide ha due copie di ogni autosoma. Le cellule somatiche umane possiedono 22 coppie di autosomi e due cromosomi sessuali (eterocromosomi).

### B

**Bandeggio (Tecnica di).** Insieme delle tecniche di colorazione speciale che permettono di analizzare e caratterizzare singolarmente i cromosomi. Un esempio è il bandeggio G, che prevede la colorazione con colorante Giemsa di cromosomi denaturati ed evidenzia l'eterocromatina costitutiva presente a livello del centromero. Con tali metodiche sono spesso

evidenziabili aberrazioni cromosomiche di una certa entità, quali delezioni, inversioni, traslocazioni, rendendo il bandeggio una tecnica di diagnosi citogenetica.

**Basi azotate.** Componenti fondamentali degli acidi nucleici (DNA e RNA), composte di anelli azotati. Possono essere distinte in purine (adenina e guanina) o pirimidine (citosina, timina nel DNA o uracile nell'RNA).

## C

**Carattere.** Caratteristica di un organismo riconoscibile secondo criteri di classificazione (caratteri qualitativi) o di misura (caratteri quantitativi). Un carattere ereditario viene definito **dominante** quando è fenotipicamente espresso anche negli eterozigoti per il gene che lo controlla, **recessivo** quando è espresso fenotipicamente soltanto negli individui omozigoti per il gene che lo controlla, **codominante** quando gli individui eterozigoti esprimono fenotipicamente gli effetti di entrambi gli alleli.

**Carattere ereditario monofattoriale (o mendeliano).** Caratteristica fenotipica determinata dall'espressione di un singolo gene.

**Carattere ereditario multifattoriale.** Caratteristica fenotipica risultante dall'azione congiunta di più geni e di fattori ambientali.

**Cariotipo.** Schema ordinato del corredo cromosomico di una cellula, nel quale i singoli cromosomi sono identificati in base alla loro morfologia e a caratteristici pattern di bandeggio, rilevabili mediante tecniche di colorazione specifiche.

**cDNA.** Molecola di DNA prodotta sullo stampo di un RNA ad opera dell'enzima DNA-polimerasi RNA-dipendente o trascrittasi inversa (vedi). In diagnostica viene inoltre utilizzato per definire il DNA codificante.

**Cellule germinali.** Serie delle cellule germinali, a partire dai precursori germinali fino ai gameti maturi, spermatozoi e cellule uovo, che posseggono un singolo corredo cromosomico (aploide).

**Cellule somatiche.** Tutte le cellule che formano un organismo, escluse le cellule della linea germinale.

**Centromero.** Regione eterocromatica di un cromosoma, localizzata in corrispondenza della zona visualizzabile nei cromosomi metafasici come costrizione primaria. Il centromero tiene uniti i due cromatidi (vedi) fratelli e contiene il sito di attacco per le fibre del fuso durante la divisione cellulare.

**Chiasmi.** Punti di scambio della cromatina tra cromatidi non-fratelli, evidenziabili in profase meiotica. Sono le regioni (a forma di croce) a livello delle quali si è verificato il crossing-over (vedi).

**Citogenetica.** Ramo della genetica che ha per oggetto lo studio morfologico della struttura, della topologia e della funzione dei cromosomi.

**Citogenetica molecolare.** Applicazione di metodiche molecolari alla Citogenetica (Vedi anche Ibridazione in situ).

**Clonaggio posizionale (positional cloning).** Strategia per clonare un gene attraverso la definizione via via più precisa della sua posizione in mappe genetiche e fisiche, fino all'identificazione della corrispondente sequenza di DNA in cloni genomici e/o di cDNA.

**Codice genetico.** Sistema di codificazione mediante il quale l'informazione genetica presente nel DNA sotto forma di sequenze nucleotidiche viene tradotta, tramite l'RNA messaggero (mRNA) e l'RNA transfer (tRNA), nel linguaggio aminoacidico delle proteine. Per codice genetico si intendono le regole di corrispondenza tra le possibili triplette (sequenze di tre nucleotidi adiacenti) ed i diversi aminoacidi codificati o i segnali di inizio e di fine della traduzione dell'mRNA. Ogni tripletta è detta codone: combinando i quattro nucleotidi tre a tre è possibile ottenere 64 codoni diversi. Poiché sono necessarie solo 20 triplette per codificare i 20 diversi aminoacidi, si dice che il codice è degenerato: un aminoacido può essere codificato da più di una tripletta (ad esempio, l'alanina è codificata dai codoni GCA, GCC, GCG, GCU). Per molte delle triplette che codificano per lo stesso aminoacido le prime due basi sono costanti, mentre

l'ultima può variare. I codoni UAA, UAG, UGA vengono chiamati codoni di arresto, in quanto segnalano la fine della traduzione in sequenza proteica di un mRNA. La tripletta AUG codifica per l'aminoacido metionina e specifica anche il sito di inizio della traduzione.

**Codone.** Unità del codice genetico, costituita da una sequenza di tre nucleotidi adiacenti (tripletta), che, lungo una molecola di RNA messaggero, specifica un determinato aminoacido o un segnale di inizio o di arresto della traduzione.

**Consulenza genetica.** Consulenza clinica che, partendo da una diagnosi di malattia genetica, ha come obiettivo la comunicazione delle informazioni sulle conseguenze della malattia, la probabilità di svilupparla e trasmetterla all'interno della famiglia e le modalità con le quali può essere prevenuta.

**Coppia di basi (base pair, bp).** Il più piccolo tratto di un acido nucleico a doppia elica, consistente in due basi (una per filamento) appaiate per mezzo di legami idrogeno. La coppia di basi è usata come unità di misura della lunghezza degli acidi nucleici a doppia elica.

**Costrizione primaria.** Regione di assottigliamento apparente del cromosoma, localizzata a livello del centromero.

**Costrizioni secondarie.** Costrizioni costanti per posizione ed estensione, che differiscono dalle primarie per l'assenza, al loro livello, di un'evidente angolatura dei segmenti cromosomici.

**Cromatidio (o cromatide).** Uno dei due filamenti prodotti nella duplicazione di un cromosoma, uniti a livello del centromero.

**Cromatina.** Complesso di acidi nucleici e proteine (istoni e proteine non istoniche), intensamente colorabile con coloranti basici, presente nel nucleo delle cellule in interfase.

**Cromosoma.** Unità discreta del genoma, che contiene numerosi geni in sequenza lineare. Ciascun cromosoma è composto da un'unica molecola di DNA a doppia elica (nella fase G1), o da due molecole identiche (nelle fasi G2 ed M) sotto forma di cromatina più o meno addensata. I cromosomi sono evidenziabili microscopicamente come entità morfologiche soltanto durante mitosi e meiosi, e sono intensamente colorabili con coloranti basici. Il loro numero è costante nel nucleo cellulare di una data specie animale o vegetale. Nelle cellule somatiche umane, i cromosomi consistono di 22 paia di autosomi più due cromosomi sessuali: due cromosomi X nelle femmine, un cromosoma X e un cromosoma Y nei maschi. In condizioni normali, quindi, ciascuna cellula somatica umana contiene 46 cromosomi (corredo diploide).

**Cromosoma acentrico.** Frammento di cromosoma privo di centromero (vedi). Questo tipo di cromosoma viene comunemente perso da una delle due cellule che lo ereditano durante la divisione cellulare, perchè non è attaccato alle fibre del fuso.

**Cromosoma ad anello (ring chromosome).** Cromosoma strutturalmente anormale, nel quale l'estremità di ciascun braccio è deleta e le due braccia si sono riunite a formare un anello. La presenza del centromero (vedi) consente all'anello di segregare nelle cellule figlie, sia pure con un'elevata instabilità dovuta allo scambio tra i cromatidi (vedi) fratelli. Infatti, dopo la divisione del centromero, all'anafase, il cromosoma che ha subito lo scambio diventa dicentrico (vedi), di dimensioni doppie e si perde, dando origine ad un mosaico (cromosoma ad anello/monosomia).

**Cromosoma dicentrico.** Cromosoma originatosi dalla fusione di due frammenti di cromosoma recanti ciascuno il centromero (vedi). I cromosomi dicentrici sono instabili alla divisione cellulare e possono rompersi quando i due centromeri migrano ai poli opposti durante la mitosi.

**Cromosoma omologo.** Ciascuno dei due cromosomi che si appaiano durante la prima divisione meiotica. Negli organismi diploidi le coppie di cromosomi omologhi sono formate da cromosomi con lo stesso corredo genico, ma provenienti uno dalla cellula uovo e l'altro dallo spermatozoo.

**Crossing-over.** Scambio reciproco di sequenze nucleotidiche che avviene tra cromosomi omologhi (vedi) durante la meiosi. Il crossing-over è responsabile della ricombinazione genetica. Da un punto di vista citologico, il tratto di cromosoma su cui avviene un crossing-over è visualizzabile in alcune strutture definite chiasmi (vedi).

**Crossing-over ineguale.** Meccanismo responsabile di riarrangiamenti genomici in seguito ad

appaiamento errato di due cromosomi omologhi tra sequenze omologhe per struttura ma non per posizione. Un crossing-over nella regione mal appaiata può portare a duplicazione in alcuni gameti e a delezione in altri, e favorisce ulteriori eventi di crossing-over diseguale, con formazione di triplicati ecc.

## D

**Delezione.** Perdita di una porzione di genoma di dimensioni variabili: da un singolo nucleotide, ad uno o più geni, ad un segmento di cromosoma (delezione cromosomica). La delezione cromosomica può essere terminale o interstiziale, a seconda che venga perduto un tratto posto all'estremità o all'interno del cromosoma.

**Diploidia.** Condizione di una cellula o di un organismo che possiede due corredi completi di cromosomi omologhi ( $2n$ ), ognuno dei quali corrispondente al corredo aploide ( $n$ ).

**DNA (acido desossiribonucleico).** Molecola che codifica l'informazione trasmessa ereditariamente. Il DNA è costituito da due filamenti composti da desossiribonucleotidi, uniti da legami idrogeno fra le coppie di basi complementari affrontate (adenina con timina, citosina con guanina) ed avvolti in senso opposto (antiparallelo) l'uno rispetto all'altro a formare una doppia elica. La replicazione del DNA è di tipo semiconservativo: le due molecole figlie posseggono ciascuna un filamento della molecola madre e uno neosintetizzato. Il DNA costituisce il genoma di tutti gli organismi, esclusi alcuni virus ad RNA.

**DNA ripetitivo.** Sequenze di DNA ripetute molte volte nel genoma di organismi eucarioti. Possono essere classificate in due categorie, che risultano diverse per localizzazione, numero delle ripetizioni e lunghezza del tratto ripetuto:

- a) sequenze semplici ripetute in tandem migliaia di volte (DNA satellite), ricche in adenina e timina, di cui sono esempi le sequenze alfoidi (localizzate nelle regioni centromeriche di tutti i cromosomi) e i minisatelliti;
- b) sequenze ripetitive, disperse in tutto il genoma e che possono essere localizzate tra un gene e l'altro, all'interno di un gene o nel mezzo di DNA satellite.

**Doppia elica.** Struttura tridimensionale del DNA a doppio filamento, inizialmente proposta da Watson e Crick (1953), costituita da due catene polinucleotidiche di DNA conformate ad elica destrorsa, avvolte attorno allo stesso asse per formare la doppia elica. Le due catene sono antiparallele, cioè i loro legami 3',5'-fosfodiesterici hanno verso opposto. Le basi azotate di ciascun filamento, sono situate all'interno della doppia elica con i piani molecolari paralleli tra loro e perpendicolari all'asse della molecola. Le basi di una catena sono appaiate, mediante ponti a idrogeno, con quelle dell'altra catena e l'appaiamento è possibile solo per le coppie adenina-timina e guanina-citosina (complementarietà).

**Dose genica.** Numero di copie di un gene presenti nel genoma.

**Duplicazione:**

- a) cromosomica: aberrazione cromosomica consistente nella duplicazione di un segmento di un cromosoma, che è quindi presente due volte nel genoma aploide;
- b) genica: è la duplicazione di un gene o di un suo segmento che si verifica soprattutto attraverso crossing-over (vedi) ineguale; porta alla comparsa di due copie di un gene, una delle quali è libera di modificarsi per mutazione, trasformandosi nel tempo in un gene diverso da quello originario.

## E

**Emizigosi.** Condizione di un gene presente in singola copia in organismi diploidi.

**Eredità citoplasmatica.** Modalità di trasmissione ereditaria di tipo materno, propria dei caratteri controllati dal genoma mitocondriale (vedi mitocondrio).

**Eredità mendeliana.** Modalità di trasmissione ereditaria dei caratteri controllati da un solo locus (vedi), per i quali valgono le leggi di Mendel.

**Eredità poligenica.** Si ha quando più geni agiscono con effetto additivo nella determinazione di un

carattere fenotipico (es. statura, pigmentazione della pelle).

**Esoni.** Gli esoni costituiscono, insieme agli introni (vedi), la porzione di un gene che viene trascritta dalla RNA polimerasi. Gli esoni, a differenza degli introni, in seguito al processo di splicing (vedi) del trascritto primario, detto hnRNA (vedi RNA), si ritrovano negli mRNA (vedi RNA) maturi che successivamente vengono tradotti in proteine.

**Espressione.** Manifestazione fenotipica dell'azione di un gene.

**Espressività.** Intensità della manifestazione fenotipica di un dato gene in un determinato individuo, considerata rispetto al fenotipo normale e misurata in termini qualitativi o quantitativi. L'espressività di un gene dipende da numerosi fattori, tra cui l'età e il sesso del soggetto, gli effetti ambientali e quelli dovuti all'espressione di altri geni.

**Eterogeneità genetica.** Si parla di eterogeneità genetica quando geni diversi sono responsabili di fenotipi (vedi) simili: eterogeneità **allelica** quando si tratta di mutazioni diverse a carico dello stesso locus, ed eterogeneità **di locus** quando le mutazioni sono a carico di loci (vedi) diversi.

**Eterozigote.** Portatore di due alleli (vedi) diversi per un dato gene allo stesso locus (vedi) sui due cromosomi omologhi (vedi).

**Eucariote.** Cellula o organismo animale o vegetale caratterizzati da una netta delimitazione tra nucleo e citoplasma. Il genoma è suddiviso in cromosomi (vedi) contenuti nel nucleo e separati dal citoplasma dalla membrana nucleare; i geni possono essere intercalati da sequenze nucleotidiche non codificanti (introni); vi sono tre differenti RNA polimerasi, ciascuna con diverse specificità trascrizionali; il citoplasma contiene diversi organelli delimitati da membrane, alcuni dei quali (mitocondri e cloroplasti) possono avere genomi e sistemi di espressione propri.

**Euploidia.** Condizione di una cellula o di un organismo caratterizzati da un numero di cromosomi corrispondente ad un multiplo esatto del corredo aploide ( $2n$ ,  $3n$ ,  $4n$ , ecc.).

## F

**Fase di lettura.** La sequenza con cui viene letto il set di triplette nucleotidiche che compongono una molecola di DNA.

**Fenotipo.** Insieme delle caratteristiche morfologiche e funzionali di un organismo determinate dal suo genotipo (vedi) e modulate dall'ambiente.

## G

**Gene.** Unità fondamentale, fisica e funzionale, dell'eredità, che trasmette le informazioni da una generazione alla successiva. Un gene occupa una posizione definita e fissa (locus) su un particolare cromosoma; è composto da una sequenza codificante e da una regolatoria.

**Geni oncosoppressori.** Geni coinvolti nel controllo della proliferazione cellulare, che hanno la funzione di modulare negativamente l'espressione dei proto-oncogeni (vedi). L'inattivazione, per mutazione o delezione, di entrambi gli alleli (vedi) di un oncosoppressore porta alla rimozione dei segnali negativi per la proliferazione e all'abnorme espressione dei proto-oncogeni, con conseguente espressione del fenotipo tumorale.

**Genetica di popolazione.** Ramo della genetica che studia i genomi delle popolazioni, la frequenza e la distribuzione dei geni all'interno di popolazioni, o di gruppi di individui, ed i fattori che ne cambiano le frequenze geniche.

**Genotipo.** Costituzione genica di un individuo, o più specificamente gli alleli (vedi) presenti ad ogni particolare locus (vedi).

## H

**"Hot spot".** Regione di DNA in cui la frequenza di ricombinazione o di mutazione è molto superiore rispetto alla frequenza media di regioni con grandezza simile.

## I

**Ibridazione.** In genetica molecolare si intende la formazione di doppie eliche stabili tra sequenze nucleotidiche complementari, per appaiamento delle basi secondo il modello di Watson e Crick.

**Ibridazione in situ.** Tecnica di ibridazione utilizzata per localizzare sequenze di acidi nucleici su cromosomi, nuclei e citoplasma. Consiste nell'ibridare sul preparato citologico specifiche sonde marcate. Le sonde possono essere cromosoma-specifiche e quindi in grado di evidenziare l'intero cromosoma (painting cromosomico) o specifiche regioni di cromosoma (per esempio, sequenze clonate da geni o sequenze ripetute in tandem come le sequenze alfoidi), o sequenze per identificare la localizzazione di specifici RNA nel citoplasma. Le sonde possono essere marcate con isotopi radioattivi o più frequentemente con fluorocromi ed in quest'ultimo caso si parla di ibridazione in situ a fluorescenza (FISH). La **FISH** rappresenta oggi la tecnica più diretta per il mappaggio genico, in quanto può facilmente definire la posizione sui cromosomi di qualunque gene clonato. Tra le altre principali applicazioni ricordiamo la caratterizzazione di duplicazioni, microdelezioni, traslocazioni, e l'individuazione di anomalie cromosomiche numeriche sui nuclei in interfase.

**Idiogramma.** Rappresentazione schematica del cariotipo di un individuo in cui le coppie di cromosomi omologhi vengono disposte in ordine di grandezza decrescente.

**Incidenza.** In epidemiologia corrisponde al rapporto (o tasso) fra il numero di individui che, in una popolazione ed in un periodo di tempo dati, sviluppano una certa malattia e il numero totale di individui della popolazione a rischio di contrarre la malattia. Diversamente dalla prevalenza (vedi), l'incidenza fornisce quindi il tasso dei nuovi casi e quindi l'andamento di una malattia in una popolazione.

**Interfase.** Periodo del ciclo cellulare che intercorre fra due successive divisioni mitotiche.

**Introne.** Segmento non codificante di un gene, inizialmente trascritto in RNA e successivamente rimosso dal trascritto primario durante il processo di splicing (vedi).

**Inversione.** Aberrazione cromosomica strutturale che origina da due rotture sul cromosoma, successiva rotazione di 180 gradi del tratto compreso tra le rotture e sua reintegrazione nel cromosoma stesso. Le inversioni sono pericentromeriche, se comprendono la regione del centromero e le rotture si verificano sul braccio corto e sul braccio lungo del cromosoma, o paracentromeriche, se non comprendono la regione del centromero e le due rotture si verificano sullo stesso braccio cromosomico.

## L

**Linkage.** Tendenza di due geni ad essere ereditati insieme come risultato della loro collocazione sullo stesso cromosoma. Il linkage si misura come percentuale di ricombinazione fra due loci (vedi).

**Linkage disequilibrium (associazione gametica preferenziale).** Fenomeno per cui, a livello di popolazione, specifiche combinazioni di alleli (vedi) a due o più loci (vedi) concatenati tendono a trovarsi insieme sullo stesso cromosoma più frequentemente di quanto ci si attenda per caso. È un evento che riguarda loci molto strettamente concatenati, tra i quali, quindi, sono molto rare le ricombinazioni.

**Locus genico.** Posizione occupata in ognuno dei due cromosomi omologhi da un determinato gene o da uno dei suoi alleli (vedi). Cromosomi omologhi (vedi) contengono serie identiche di loci genici disposti nel medesimo ordine. Quando su un dato locus esistono più forme alternative (alleli) e queste hanno, nella popolazione, una frequenza apprezzabile (per convenzione almeno 1%), quel locus è definito **polimorfico**.

## M

**Malattia Mendeliana o da singolo gene.** Malattia dovuta a mutazione di un allele/i, la cui ereditarietà segue le leggi di Mendel. I geni coinvolti si trovano tutti a livello di DNA nucleare. Può essere autosomica, dominante o recessiva, o legata ai cromosomi del sesso.

- Mappa fisica.** Schema rappresentante la posizione reciproca dei geni o dei marcatori genetici in un cromosoma, ottenuta mediante la misurazione diretta della distanza in paia di basi (bp) di DNA genomico. La misurazione può essere basata su analisi di citogenetica (distanze fra bande cromosomiche) o su analisi molecolari (sequenziamento del genoma umano).
- Mappa genetica.** Mappa delle posizioni relative dei geni o dei marcatori genetici (vedi) lungo un cromosoma. La distanza tra i geni si misura attraverso il linkage (vedi), sulla base delle frequenze di ricombinazione genica. Le mappe genetiche sono elaborazioni grafiche che evidenziano le posizioni reciproche dei vari geni su un cromosoma, con le corrispondenti distanze espresse in centimorgan-
- Marcatore.** Elemento di identificazione o di riferimento (gene, enzima, determinante antigenico, locus polimorfico, SNP, ecc.) di cui si studia la modalità di trasmissione.
- Meiosi.** Divisione cellulare caratteristica degli organismi a riproduzione sessuata, che avviene solo a livello delle cellule germinali. È il processo attraverso cui si realizza la ricombinazione genetica e la divisione riduzionale di una cellula germinale immatura diploide ( $2n$ ) a formare quattro gameti immaturi aploidi ( $n$ ).
- Metacentrico (cromosoma).** Detto di un cromosoma con centromero in posizione mediana.
- Metafase.** Stadio intermedio del ciclo mitotico e meiotico, durante il quale la membrana nucleare si dissolve, i cromosomi si allineano sul piano equatoriale della cellula con i centromeri (vedi) uniti alle fibre del fuso e i cromatidi (vedi) pronti a migrare ai due poli del fuso.
- Metilazione del DNA.** Legame covalente di gruppi metilici alle basi azotate del DNA. Negli eucarioti consiste principalmente nella metilazione delle citosine, ed è associata a ridotti livelli di trascrizione dei geni.
- Mitocondri.** Organelli delimitati da una doppia membrana fosfolipidica, presenti nel citoplasma di tutte le cellule eucariotiche e deputati ad attuare le trasformazioni energetiche della cellula. I mitocondri sono strutture semiautonome, in quanto contengono un proprio genoma (un doppio filamento di forma circolare, non legato a proteine istoniche), ribosomi e sono in grado di effettuare sintesi proteica. I mitocondri sono trasmessi esclusivamente dalla madre ai figli senza ricombinazione. Polimorfismi (vedi) del DNA mitocondriale sono particolarmente utili in genetica di popolazione.
- Mitosi.** Processo di divisione nucleare di tutte le cellule eucariotiche, mediante il quale il numero dei cromosomi caratteristico della specie è mantenuto costante durante le successive divisioni delle cellule. Le fasi principali della mitosi sono: profase, metafase, anafase e telofase.
- Monosomia.** Tipo di aneuploidia (vedi) consistente nella mancanza, in un organismo diploide, di un elemento in una coppia di cromosomi omologhi ( $2n - 1$ ) e, quindi, nella presenza del cromosoma omologo spaiato (per es. la sindrome di Turner nell'uomo,  $45 X0$ ).
- Mosaico.** Organismo costituito da due o più popolazioni di cellule geneticamente differenti.
- Mutazione.** Cambiamento nella sequenza nucleotidica del DNA che non venga riconosciuto ed eliminato dai sistemi cellulari di riparazione del danno, quindi permanente e che può esercitare un'influenza sul fenotipo (vedi). Le mutazioni possono essere di vari tipi. In relazione all'insorgenza vengono classificate in spontanee, se insorgono in assenza di agenti mutageni, o indotte se dovute all'azione di agenti chimici, fisici o biologici. In relazione alle cellule colpite vengono classificate in germinali, se colpiscono i gameti e quindi possono essere trasmesse alla prole, o somatiche, se colpiscono le cellule somatiche. In base all'effetto fenotipico, possono essere letali, quando l'organismo che ne è colpito muore prima di aver raggiunto l'età riproduttiva o appena la raggiunge, subletali o deleterie, neutre, se non si conosce un effetto di danno o di vantaggio genetico, e vantaggiose. In base alla topologia e all'estensione le mutazioni possono essere: geniche (es. mutazioni puntiformi, inserzioni e delezioni intrageniche), cromosomiche (es. delezioni, inversioni, traslocazioni) e genomiche (es. monosomie, trisomie).
- Mutazione di senso (missense).** Sostituzione di una singola base del DNA, che causa la comparsa di una tripletta codificante un aminoacido diverso da quello codificato dalla tripletta originale.
- Mutazione di sfasamento del registro di lettura (frameshift).** Mutazione costituita dalla



delezione o inserzione di un numero di coppie di basi (bp) che non è un multiplo di 3, e che altera quindi il registro con cui vengono letti i codoni di un gene. Le regioni codificanti al 3' di una tale mutazione verranno lette come codificanti aminoacidi diversi e spesso presenteranno codoni stop.

**Mutazione germinale.** Mutazione presente negli spermatozoi o nella cellula uovo (o nei loro precursori) di un individuo e che può essere trasmessa alla prole. Quando una mutazione nella linea germinale si verifica per la prima volta (mutazione de novo), nella famiglia interessata non ci saranno portatori né storia clinica precedente. Una volta trasmesse alla discendenza, le mutazioni germinali saranno presenti in tutte le cellule della prole, incluse le cellule della linea germinale, e possono essere trasmesse alle generazioni successive, a meno che non interferiscano con la riproduzione.

**Mutazione non senso.** Mutazione nella sequenza nucleotidica in cui il cambio di uno o più nucleotidi, un'inserzione o una delezione, provocano l'arresto prematuro della traduzione di un mRNA in seguito alla comparsa, nella corretta fase di lettura, di uno o più codoni di stop (UAA, UAG, UGA).

**Mutazione puntiforme.** Mutazione consistente in un'alterazione, quale una sostituzione, una delezione o un'inserzione, di una singola coppia di basi del DNA.

**Mutazione somatica.** Mutazione a livello del DNA di una qualunque cellula del corpo (cellule somatiche), eccezion fatta, quindi, per le cellule della linea germinale; questo tipo di mutazione non è trasmessa alla discendenza. Nel caso in cui l'elemento colpito sia una cellula ancora in grado di dividersi, la mutazione viene trasmessa a tutte le cellule figlie per mitosi. In questo caso l'organismo diviene un mosaico, cioè sarà costituito da una popolazione di cellule normali ed una di cellule mutate.

**Mutazione spontanea.** Mutazione che compare spontaneamente (cioè in assenza di mutageni) in un organismo, comunemente dovuta ad errori nei processi di replicazione, ricombinazione o riparazione del DNA.

## N

**Non-disgiunzione.** Anomalia nella segregazione dei cromosomi durante la divisione cellulare. I cromosomi restano uniti e, all'anafase, migrano allo stesso polo, cosicché entrambi passano alla stessa cellula figlia, mentre l'altra non ne riceve alcuno. La mancata separazione è stata osservata durante la divisione mitotica, ma molto più frequentemente durante la meiosi (vedi). La non-disgiunzione nelle cellule germinali porterà all'insorgenza, nell'individuo portatore, di una trisomia o di una monosomia. La non-disgiunzione nelle cellule somatiche, invece, può causare mosaici con cellule normali, trisomiche o monosomiche.

**Nucleotide.** Unità di base degli acidi nucleici (DNA e RNA) costituita da una base (vedi basi azotate), un pentosio (desossiribosio nel DNA, ribosio nell'RNA) ed un gruppo fosfato.

## O

**Oligonucleotide.** Sequenze, generalmente di DNA a singolo filamento, di lunghezza limitata a qualche decina di nucleotidi e sintetizzate mediante apparecchiature computerizzate. Gli oligonucleotidi sono utilizzati come sonde, sia in esperimenti di genetica molecolare che in diagnostica.

**Omozigote.** Individuo che porta due alleli (vedi) identici di un determinato gene allo stesso locus (vedi) sui due cromosomi omologhi (vedi).

**Origine di replicazione.** Sito di una molecola di DNA al livello del quale ha inizio la replicazione della stessa.

## P

**PCR (polymerase chain reaction, reazione a catena della polimerasi).** Tecnica di biologia molecolare utilizzata per amplificare, in breve tempo, tratti specifici di DNA, purché se ne

conosca, almeno in parte, la sequenza. Si basa su cicli di denaturazione e riassociazione, amplificando di oltre 10 milioni di volte il numero di copie della sequenza di DNA bersaglio.

**Penetranza.** Il termine si riferisce all'espressione o non espressione di un fenotipo (vedi). È completa (100%) quando si esprime sempre il fenotipo corrispondente al genotipo (vedi), mentre è incompleta o ridotta, quando l'espressione fenotipica è di grado variabile.

**Peptide.** Catena di aminoacidi legati tra loro mediante il gruppo aminico (-NH<sub>2</sub>) di un aminoacido con il gruppo carbossilico (-COOH) di un altro, attraverso un legame detto legame peptidico (-NH-CO-).

**Pleiotropia.** Un gene influenza più caratteri, perché la proteina sintetizzata da quel gene entra in più vie metaboliche (es. emoglobina e anemia falciforme; melanina e albinismo).

**Polimorfismo genetico.** Variazione genetica con una frequenza nella popolazione > 1%. I polimorfismi genetici possono essere presenti all'interno di regioni codificanti (esoni) o non codificanti (introni) e possono essere determinati da sostituzioni, delezioni o inserzioni di singole basi o di sequenze di DNA. Viene stimato che ogni 300 nucleotidi si manifesti un polimorfismo, il più comune dei quali è associato alla variazione di un singolo nucleotide (SNP) e circa l'1% di questi non sia silente, ma si traduca in variazioni fenotipiche. In particolare, gli SNPs possono essere responsabili di una modificazione (qualitativa o quantitativa) di proteine con una funzione nota, che, se alterata, può spiegare la suscettibilità individuale verso lo sviluppo di una data patologia.

**Poliploidia.** Condizione caratterizzata dalla presenza, nella cellula, di un numero di cromosomi superiore al valore diploide, corrispondente a un multiplo esatto del corredo aploide (es. 3n = corredo triploide, 4n = corredo tetraploide, ecc.).

**Portatore.** Individuo eterozigote per un gene recessivo, che può essere trasmesso ai figli senza mostrare manifestazioni a livello fenotipico.

**Predisposizione genetica.** Aumentata suscettibilità, dipendente dal genotipo ad uno o più loci (vedi), a sviluppare una specifica malattia; perché questa si manifesti è spesso necessario anche il concorso di fattori ambientali.

**Prevalenza.** In epidemiologia, è il rapporto (o tasso) tra il numero di persone, che in una popolazione sono affette da una certa malattia in un determinato intervallo o punto temporale, e il numero totale di persone della popolazione considerata. La prevalenza fornisce tutti i casi di malattia, vecchi e nuovi, a differenza dell'incidenza (vedi), ed è un valido indicatore sanitario per le patologie croniche a lungo decorso.

**Probando (proposito, caso indice).** Persona con specifico fenotipo (vedi), dalla quale viene identificata una famiglia con determinate caratteristiche genetiche.

**Prodotto genico.** RNA messaggero o proteina codificata da uno specifico gene.

**Promotori.** Sequenze nucleotidiche conservate, presenti a monte (5') di ogni gene espresso, che interagiscono con la RNA polimerasi e sono la sede del sito di inizio della sintesi dell'RNA messaggero.

**Proteina.** Polimero organico di elevato peso molecolare e struttura molto complessa, costituito da una sequenza di aminoacidi legati tra loro con legami peptidici.

**Proto-oncogeni.** Geni normali presenti nelle cellule eucariotiche (vedi), altamente conservati durante l'evoluzione e coinvolti nella regolazione della proliferazione e differenziamento cellulare; se alterati (amplificati, mutati, sovraespressi, riarrangiati ecc.) danno origine ad oncogeni attivati capaci di causare trasformazione neoplastica.

**Pseudogeni.** Sequenze di DNA, con struttura analoga a geni espressi, che hanno acquisito una o più mutazioni durante l'evoluzione divenendo incapaci di produrre una proteina.

## R

**Retrotrascrizione.** Processo di trascrizione dell'RNA in DNA complementare ad opera dell'enzima trascrittasi inversa.

**Retrovirus.** Virus ad RNA, il cui genoma è costituito da RNA a singolo filamento, costituito da una

sequenza regolatoria (LTR), i geni (GAG) per le proteine strutturali, il gene (POL) per la trascrittasi inversa, i geni (ENV) per le glicoproteine di superficie ed un'altra sequenza regolatoria (LTR). Non appena le particelle virali penetrano nella cellula, la trascrittasi inversa produce DNA copia dell'RNA del genoma virale. Tale DNA, una volta integratosi nel genoma della cellula ospite (provirus), la induce a produrre RNA e proteine necessari per l'assemblaggio di nuove particelle virali.

**Riarrangiamento cromosomico.** Aberrazione cromosomica che origina da una o più rotture del cromosoma. Può coinvolgere uno stesso cromosoma (riarrangiamento intracromosomico: ad es., delezioni, inversioni, vedi) oppure cromosomi diversi (riarrangiamento intercromosomico: traslocazioni, vedi).

**Ribosomi.** Particelle cellulari submicroscopiche, costituite da RNA ribosomiale (rRNA) e proteine. I ribosomi dirigono le fasi del processo di sintesi delle proteine, coordinando l'interazione tra RNA messaggero, RNA transfer ed altri cofattori proteici.

**Ricombinazione.** Processo che porta alla comparsa nella progenie di combinazioni di geni non presenti in nessuno dei due genitori. La ricombinazione genica avviene sia attraverso il crossing-over (vedi), sia con l'assortimento indipendente dei geni presenti sui cromosomi durante la gametogenesi, sia durante la successiva riunione casuale dei differenti tipi di gameti così formati nella fecondazione. La ricombinazione può essere genica, quando un frammento di cromosoma viene sostituito con un frammento equivalente di un cromosoma omologo (vedi), o mitotica, quando deriva da crossing-over somatico.

**Ricombinazione non omologa.** Tipo di ricombinazione genetica tra sequenze di DNA non omologhe.

**Ricombinazione omologa.** Tipo di ricombinazione genetica tra sequenze di DNA omologhe.

**Riparazione del DNA.** Correzione, attraverso vari meccanismi, di danni provocati alla doppia elica del DNA da agenti chimici o fisici, o di errori avvenuti durante la replicazione. La riparazione dell'integrità strutturale del DNA può ripristinare l'informazione genetica corretta, oppure determinarne una mutazione.

**RNA (acido ribonucleico).** Acido nucleico a singolo o a doppio filamento, la cui composizione biochimica è simile a quella del DNA, ma con un ribosio al posto del desossiribosio, e uracile al posto della timina. In base alla funzione, si distinguono vari tipi di RNA: RNA eterogeneo nucleare (hnRNA), RNA messaggero (mRNA), RNA ribosomiale (rRNA), RNA nucleare piccolo (snRNA) e RNA transfer (tRNA). Queste forme di RNA sono coinvolte nel processo di trascrizione, traduzione e sintesi di nuove proteine codificate dal DNA.

**RNA eterogeneo nucleare (hnRNA).** Lunga molecola di RNA a singolo filamento, che costituisce il prodotto primario della trascrizione (trascritto primario) nel nucleo cellulare degli Eucarioti (vedi). Il trascritto primario, prima di passare nel citoplasma, va incontro a un processo di maturazione, comprendente diverse modificazioni chimiche e strutturali: aggiunta all'estremità 5' di un cap o cappuccio, rimozione degli introni (splicing, vedi) e aggiunta all'estremità 3' di una coda di poliadenina (AAAA...). Il trascritto primario viene così trasformato in mRNA maturo.

**RNA messaggero (mRNA).** Prodotto di trascrizione di un gene, che trasporta dal DNA al citoplasma l'informazione che codifica la sequenza di una particolare catena polipeptidica. Ogni differente catena polipeptidica che la cellula sintetizza richiede la presenza di un tipo corrispondente di mRNA. Negli eucarioti, l'mRNA in genere differisce dal trascritto iniziale, a causa della eliminazione di determinate sequenze non codificanti (splicing, vedi). L'mRNA maturo, a livello ribosomiale, serve quindi da matrice per il processo di traduzione, in cui viene sintetizzata la catena polipeptidica.

**RNA nucleare piccolo (small nuclear RNA, snRNA, miRNA).** Tipo di RNA di piccole dimensioni, presente nel nucleo delle cellule eucariotiche. Le molecole di snRNA si trovano associate a specifiche proteine nucleari, formando le ribonucleoproteine nucleari (snRNP), che rivestono un ruolo importante nelle funzioni nucleari (per esempio una di esse, U1 agisce come

sequenza guida esterna per facilitare la corretta rimozione delle sequenze introniche dai precursori dell'RNA messaggero). I miRNAs sono piccole molecole di RNA a singolo filamento di 20-22 nucleotidi che svolgono diverse funzioni, di cui la più nota attualmente è una regolazione post-trascrizionale.

**RNA ribosomiale (rRNA).** Acido ribonucleico a singolo filamento presente nei ribosomi, dove svolge funzioni strutturali e catalitiche. È il tipo di RNA più abbondante nella cellula e ricopre un ruolo basilare nella biosintesi proteica.

**RNA transfer (tRNA).** Piccola molecola di RNA che trasporta aminoacidi specifici ai ribosomi, localizzandoli nella posizione esatta a livello di una molecola polipeptidica in costruzione. L'aminoacido è inserito correttamente grazie alla complementarità tra la tripletta di nucleotidi presente ad un'estremità del tRNA (anticodone) e quella presente sulla molecola di mRNA (codone).

## S

**Screening genetico.** Intervento diagnostico a livello di popolazione per l'identificazione di soggetti ad elevato rischio per una particolare malattia o per un'eventuale trasmissione alla discendenza.

**Sequenziamento del DNA.** Determinazione della sequenza con cui i vari nucleotidi si susseguono in una molecola di DNA.

**SNP.** Singola variazione nucleotidica (vedi polimorfismo)

**Sonda (probe).** Sequenza di DNA o RNA marcata con un isotopo radioattivo o in maniera non radioattiva (es. digossigenina), utilizzata per riconoscere la presenza di una sequenza complementare (in una miscela di numerosi frammenti di DNA o RNA) tramite ibridazione molecolare (vedi).

**Southern blot.** Tecnica di biologia molecolare mediante la quale frammenti di DNA, generalmente ottenuti mediante digestione con enzimi di restrizione, vengono separati elettroforeticamente su gel di agarosio e trasferiti ad una membrana (di nylon o nitrocellulosa). Il DNA trasferito su membrana è successivamente ibridato con una sonda marcata (radioattivamente o non) che evidenzia le sequenze di interesse.

**Splicing dell'RNA.** Una delle fasi della maturazione delle molecole di RNA negli eucarioti. Consente di ottenere il mRNA (vedi) a partire dall' hnRNA (vedi), mediante la rimozione degli introni (vedi) e la saldatura dei tratti di RNA corrispondenti agli esoni (vedi). Le reazioni attraverso cui si realizza questo processo sono catalizzate da numerosi enzimi (splicasi) e da piccole particelle ribonucleoproteiche contenenti RNA nucleare piccolo.

## T

**Tasso di mutazione.** Numero di eventi mutazionali di un gene per unità di tempo (per esempio, per una generazione cellulare). Il tasso di mutazione in una cellula germinale è definito, convenzionalmente, dal rapporto tra il numero di gameti in cui sia avvenuta la mutazione e quello totale di gameti che danno origine alla generazione successiva.

**Telocentrico.** Cromosoma con un centromero (vedi) in posizione terminale.

**Telofase.** Stadio finale della divisione nucleare, mitotica e meiotica. Durante la telofase i cromosomi, raggiunti i poli del fuso, subiscono un processo di despiralizzazione e intorno alla cromatina di ognuno dei due nuclei figli si organizza un nuovo involucro nucleare.

**Telomero.** Porzione terminale di un cromosoma eucariotico.

**Terapia genica somatica.** Correzione di un difetto genetico in cellule somatiche, mediante il trasferimento nelle cellule deficitarie dell'organismo di DNA codificante il prodotto genico funzionale. Il DNA esogeno non entra quindi a far parte della linea germinale e non viene trasmesso alle generazioni successive. Lo scopo della terapia genica somatica è quello di sostituire solo il gene difettivo, evitando le complicazioni derivanti dal rigetto dei trapianti. Le possibilità di un uso pratico di tale terapia sono, al momento, assai limitate.

**Test di predisposizione.** Test per identificare una condizione di particolare suscettibilità

dell'organismo a sviluppare un carattere o una data malattia. Non tutte le persone con un risultato positivo manifesteranno però quel carattere o quella data malattia.

**Test presintomatico.** Test volto a stabilire se un soggetto asintomatico abbia o meno ereditato un allele mutato responsabile di una data patologia non congenita, ma che può insorgere successivamente.

**Tipo selvatico (wild type).** È il genotipo o fenotipo (considerato "normale") prevalente in natura o nel ceppo standard di laboratorio.

**Traduzione.** Processo di trasferimento dell'informazione contenuta in una molecola di mRNA (messaggero, vedi) in una sequenza corrispondente di aminoacidi durante la biosintesi proteica.

**Trascritto.** Molecola di RNA prodotta dalla trascrizione di un gene ad opera della RNA polimerasi. Il trascritto primario di solito deve subire una serie di modificazioni prima di trasformarsi nelle molecole mature di RNA (messaggero, ribosomiale o transfer) funzionalmente attive.

**Trascritto primario (vedi RNA messaggero)**

**Traslocazione.** Aberrazione cromosomica strutturale che consiste nel trasferimento di un segmento di cromosoma fra cromosomi diversi. Le traslocazioni comprendono:

- a) traslocazioni reciproche, scambio simmetrico di segmenti di cromosoma fra cromosomi diversi;
- b) traslocazioni robertsoniane (fusioni centriche), che originano da due rotture sui cromosomi acrocentrici, a livello del centromero o in una regione vicina al centromero e dalla successiva fusione delle braccia lunghe;
- c) traslocazioni non reciproche (traslocazioni per inserzione), originano da tre rotture cromosomiche, due delle quali sullo stesso cromosoma e la terza su un altro cromosoma; il segmento di cromosoma compreso tra le due rotture viene trasferito ed inserito sul cromosoma non omologo senza che si verifichi scambio reciproco di materiale.

**Tripletta.** Vedi Codone.

**Trisomia.** Tipo di aneuploidia (vedi) caratterizzata dalla presenza, in una cellula o un organismo diploide, di un cromosoma in sovrannumero (extracromosoma) in una coppia di omologhi ( $2n+1$ ). Condizione più rara è la doppia trisomia ( $2n+1+1$ ) che consiste nella presenza di un extracromosoma in due coppie omologhe diverse.

## U

**Unità di mappa o centimorgan (cM).** Unità di misura in base alla quale viene espressa la distanza di due geni su un cromosoma e la lunghezza dei cromosomi nelle mappe genetiche. Un cM corrisponde alla distanza di 1.000.000 di coppie di basi.