

GENETICA

La genetica è la scienza che studia come gli organismi viventi ereditano le caratteristiche dai loro antenati. La genetica cerca di individuare quali caratteristiche sono ereditarie e spiegare in che modo queste caratteristiche sono tramandate di generazione in generazione. In genetica, una caratteristica di un organismo è chiamata un tratto. Alcuni tratti sono le caratteristiche di aspetto fisico di un organismo, per esempio, altezza, peso, o colore degli occhi. Si è sempre saputo che i tratti sono ereditari perché i bambini spesso assomigliano ai loro genitori, ma solo nel secolo scorso, gli scienziati hanno scoperto che tali informazioni sono situate nel genoma umano e come i tratti sono trasmessi di generazione in generazione. Le informazioni genetiche sono contenute da una lunga molecola chiamata DNA che viene copiato ed ereditato attraverso le generazioni. Il DNA si trova nel centro (nucleo) di ogni singola cellula, compattata e avvolta a formare una struttura chiamata cromosoma. I tratti sono contenuti nel DNA, come le istruzioni per la costruzione e il funzionamento di un organismo. Queste istruzioni sono contenute in segmenti di DNA chiamate geni. Tutti gli organismi hanno molti geni corrispondenti alle diverse caratteristiche biologiche, alcune delle quali sono immediatamente visibili, come il colore degli occhi o il numero di dita, e alcuni dei quali non lo sono, come l'aumento del rischio di determinate malattie come il diabete o malattie cardiache.

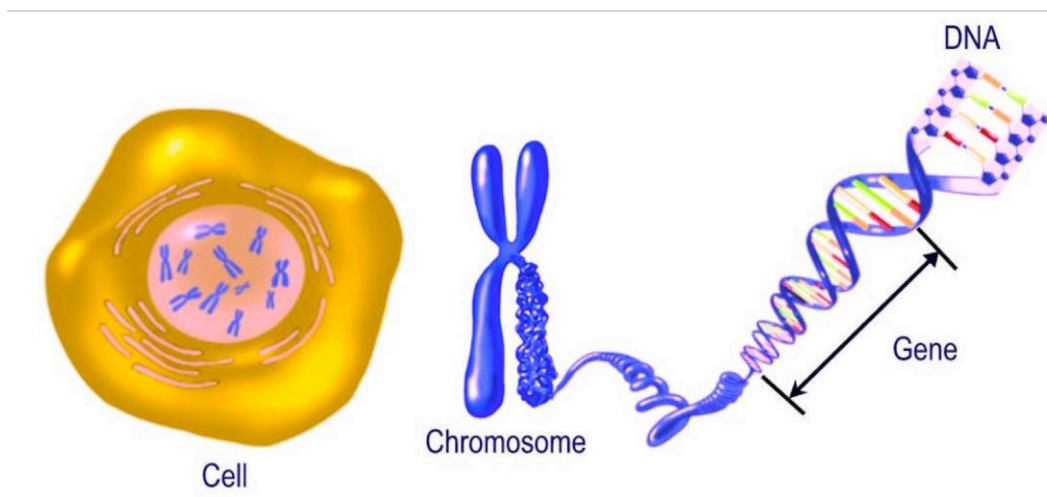


Figura 15. Questo disegno mostra i cromosomi nel nucleo della cellula. I cromosomi sono fatti di DNA e proteine strutturali. Tutte le cellule umane escluse le cellule germinali contengono normalmente 46 cromosomi (23 coppie). Ogni gene occupa una specifica posizione sul suo cromosoma e porta le istruzioni per ciascuna caratteristica o funzione del corpo umano. Ogni persona ha due insiemi di informazioni uno dalla madre e uno dal padre.

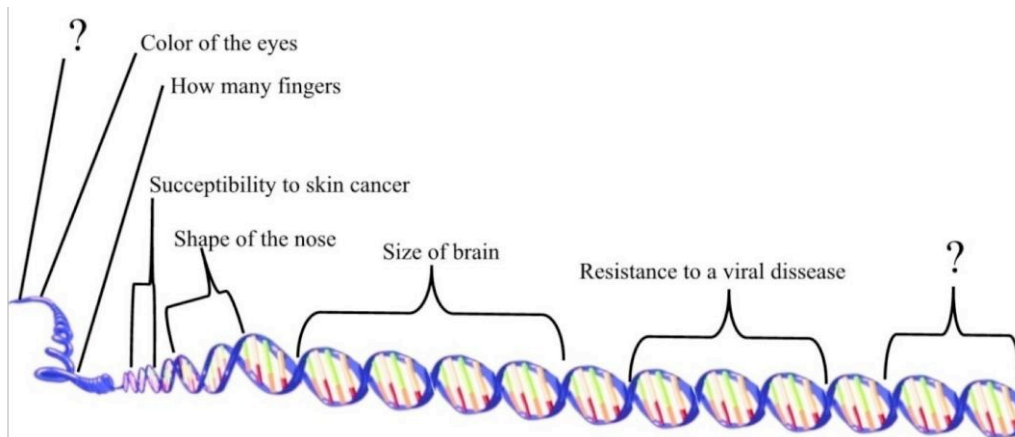


Figura 16. Schema delle informazioni presenti nel DNA. Il genoma umano è l'insieme delle informazioni codificate nel DNA su una serie di cromosomi. Esso contiene tutte le informazioni sulla funzione e le caratteristiche del corpo. Ci sono ancora alcuni geni sconosciuti.

Il genotipo è la composizione genetica di un organismo, il fenotipo è la manifestazione fisica dei geni; l'espressività è l'intensità con cui un tratto si manifesta in un organismo, il grado con cui i segni o sintomi di un dato gene si manifestano nel paziente.

In genere, la LPS ha espressività variabile, il che significa che all'interno della stessa famiglia ci sono differenze nel tipo e nella gravità delle schisi da un membro della famiglia all'altro.



Figura 17. Il caso clinico mostra differente espressività dei geni (causando schisi) in due sorelle. La paziente a sinistra ha una schisi labiale bilaterale, ma sua sorella ha una schisi unilaterale completa del labbro e del palato.

L'origine di ogni nuovo essere umano richiede l'unione di uno spermatozoo e un ovulo. Ovulo e spermatozoi hanno 23 cromosomi ciascuno; quando si uniscono si forma la prima cellula chiamata zigote con un totale di 46 cromosomi (23 coppie). Lo zigote sarà oggetto di numerose divisioni (chiamate mitosi) che formano l'embrione, il feto e, infine, il bambino.

Ventidue delle 23 paia sono autosomi (cromosomi non sessuali) e sono numerati dal più grande al più piccolo, come visto in una foto molecolare o array chiamato cariotipo. La ventitreesima coppia contiene i cromosomi sessuali, XX per le femmine, XY per i maschi.

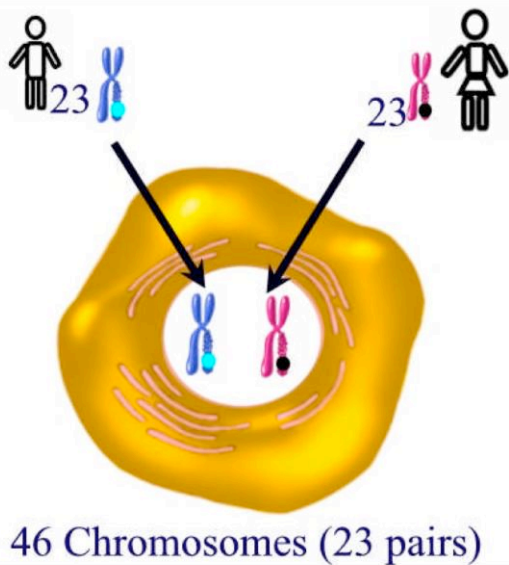


Figura 18. La madre e il padre contribuiscono con il 50% del materiale genetico ciascuno. Ogni cellula dell'essere umano ha due insiemi d'informazioni con le versioni di uno stesso gene (allele). Una versione (allele) è su un cromosoma e l'altro sul cromosoma dell'altro genitore. In questo esempio un gene è stato segnato in ogni cromosoma con un punto, diciamo che è un gene che codifica per gli occhi azzurri e nell'altro è per occhi neri. In questo scenario ogni cellula del nuovo essere umano avrà due alleli uno per gli occhi neri e uno per gli occhi azzurri, il che si definisce genotipo. Ma la nuova persona avrà occhi neri, cioè il fenotipo sarà con occhi scuri.

Alterazioni dei cromosomi

Sono facili da identificare poiché sono visibili al microscopio, purtroppo non è così semplice identificare le alterazioni presenti sui geni che possono causare difetti e malformazioni congenite.

Sono già stati identificati alcuni geni legati alla presenza delle schisi, soprattutto nelle forme sindromiche. Di seguito alcuni esempi:

Sindrome di Van der Woude: Mutazione del gene IRF6, cromosoma 1

Sindrome di Treacher Collins: Mutazione del gene TCOF1, cromosoma 5

Sindrome di Apert: Difetto del gene FGFR2, cromosoma 10

Nelle forme non sindromiche di LPS non è stata dimostrata la trasmissione dei geni classica di tipo dominante o recessiva attribuibile ad un singolo gene, ma si è dimostrata la familiarità. Ciò significa che c'è un elevato rischio di trasmissione della LPS ai figli se un genitore è affetto da LPS. La multifattorialità e l'origine poligenica sono le spiegazioni attualmente più accreditate che spiegano la patogenesi delle LPS. Inoltre sono stati descritti in letteratura anche casi sporadici, cioè insorti da genitori non affetti da LPS.

Fratelli/Parenti	Genitori	Labioschisi/LPS
Nessun fratello	Nessuno	0.1
	Un genitore	3
	Entrambi	34
Un fratello	Nessuno	3
	Un genitore	11
	Entrambi	40
Due fratelli	Nessuno	8
	Un genitore	19
	Entrambi	45

Tavola 1: Rischio di familiarità (%) di LS/LPS.²³ Tali dati sono stati calcolati sulla popolazione americana prima dell'introduzione dei protocolli di sostegno con acido folico per le donne in gravidanza.

Eziopatologia poligenica/multifattoriale significa che un fenotipo (peso, altezza, pressione sanguigna, ecc.) è causato dalla combinazione di una predisposizione genetica e dall'influenza di fattori esterni o ambientali. La LPS ha una distribuzione discontinua anche sulla espressività del fenotipo con diversi gradi di severità della malformazione. Se alla predisposizione genetica si somma un numero soglia di fattori ambientali la malformazione sarà espressa nel fenotipo e quindi il nascituro presenterà LPS.

Negli ultimi anni l'attenzione della ricerca è volta all'identificazione di geni candidati (cioè geni localizzati in delle regioni di cromosomi che possono essere coinvolti nell'espressione di un tratto) che sono alla base della malformazione ²⁴. Al momento si può concludere che non è stato ancora identificato un gene che sia "necessario" allo sviluppo delle schisi ma è chiaro che la causa delle schisi sia multifattoriale, cioè legata all'interazione di più geni.