

# Gli errori nel DNA: le malattie genetiche

# A

Attraverso lo sviluppo degli studi di biologia molecolare e di ingegneria genetica, che hanno consentito la mappatura del genoma umano, si è riusciti a penetrare nel mondo delle malattie genetiche, fino a pochi decenni fa inesplorato, aprendo nuove frontiere alla ricerca e alla conoscenza.

Le malattie genetiche sono patologie, classificate come “malattie rare”, che si manifestano a causa di un'alterazione congenita del patrimonio genetico umano, costituito dal **DNA (acido desossiribonucleico)**, la molecola in cui è contenuta l'informazione genetica, ossia i dati necessari a realizzare “il progetto” di ogni essere vivente, con le caratteristiche che vengono trasmesse per via ereditaria dai genitori ai figli.

La struttura del DNA è costituita da una collana di unità semplici, composte da uno zucchero (desossiribosio) ed un fosfato, uniti a 4 basi nucleotidiche (adenina, timina, citosina, guanina), che possono combinarsi in un'infinità di modi differenti, sia nella successione di basi sia nella lunghezza.

Ogni combinazione viene tradotta in un'informazione diversa, che costituisce la caratteristica specifica del singolo individuo.

In realtà, il genoma umano non è contenuto in una singola molecola di DNA, che sarebbe troppo lunga, ma è suddiviso in 23 paia di elementi più corti, chiamati **cromosomi** (22 coppie di autosomi e 1 coppia di cromosomi sessuali, X ed Y), ognuno dei quali contiene in media circa 1500 geni.

Ogni **gene**, che è il determinante di uno specifico carattere (ad esempio, il colore degli occhi), comprende circa 100.000 basi nucleotidiche e trasmette l'informazione in esso contenuta duplicandosi durante la replicazione cellulare.

I due filamenti complementari della doppia elica, ossia della struttura tipica del DNA, si separano, ed ognuno di essi viene copiato in modo che alla fine del processo risultino quattro filamenti che si riuniscono, formando due molecole di DNA, ciascuna contenente un'elica originale ed una nuova, con una identica successione di basi e la medesima informazione genetica, essenziale alla creazione ed alla funzionalità di un'altra cellula.

La duplicazione del DNA, oltre ad essere necessaria per la riproduzione cellulare, lo è anche per la nascita di nuovi organismi viventi: l'informazione genetica paterna e materna si incontrano, infatti, con questo sistema, per formare il DNA del nuovo individuo.

Talvolta, però, nel meccanismo di duplicazione si verifica un errore, chiamato mutazione, che può dare origine a proteine sbagliate.

Spesso le mutazioni non producono conseguenze o hanno solo effetti positivi, poiché creano situazioni più vantaggiose per la sopravvivenza, consentendo l'evoluzione della specie; in alcuni casi portano, invece, ad un difetto funzionale, dovuto alla mancata codificazione o alla codificazione di una proteina anomala da parte di un gene "difettoso".

Le **mutazioni geniche o puntiformi** possono essere causate da una **sostituzione**, un'**inserzione** o una **delezione** (perdita) di una o poche basi nel DNA.

Il cambiamento del carattere che si manifesta nel soggetto (fenotipo) dipende dal punto esatto in cui la mutazione si è verificata nel gene e da quale prodotto è codificato dal gene stesso.

Le **mutazioni genomiche e cromosomiche** coinvolgono, invece, ampi tratti di DNA e sono la conseguenza di delezioni, inserzioni, duplicazioni o traslocazioni (riposizionamenti) di centinaia o migliaia di paia di basi.

Le malattie genetiche possono insorgere da alterazioni del patrimonio genetico dovute a mutazioni geniche (come per la fibrosi cistica), ma anche a variazioni, in eccesso o in difetto, del numero totale di cromosomi nelle cellule (aneuploidia), e possono colpire la linea delle cellule somatiche, quindi i cromosomi detti **autosomi** (trisomia 21 o sindrome di Down), o la linea delle cellule germinali, coinvolte nella produzione dell'ovulo o

degli spermatozoi, ossia i **cromosomi sessuali** (disomia X o sindrome di Klinefelter, monosomia X o sindrome di Turner).

Nei casi in cui sia coinvolta la linea delle cellule germinali, le malattie genetiche divengono ereditarie, cioè si trasmettono da uno o entrambi i genitori ad una parte o alla totalità della prole.

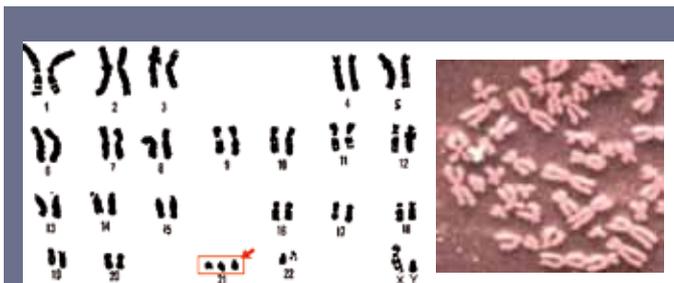
Gli studi hanno permesso di catalogare le malattie genetiche in **dominanti** o **recessive**, in base alle proprietà della sequenza genica interessata: nel caso in cui ci sia un allele dominante, la patologia si svilupperà fin dal concepimento e l'individuo risulterà malato dalla nascita ed avrà il 50% di probabilità di trasmettere la malattia ai discendenti; se, invece, la sequenza genica contiene un allele recessivo, gli eterozigoti risulteranno **portatori sani** della patologia, non si ammaleranno né presenteranno segni clinici ma, accoppiandosi con un altro soggetto eterozigote portatore sano, avranno il 25% di possibilità di generare un figlio malato.

Per la gran parte delle malattie genetiche purtroppo non esistono attualmente trattamenti specifici che ripristino l'alterazione del gene mutato o il normale numero cromosomico.

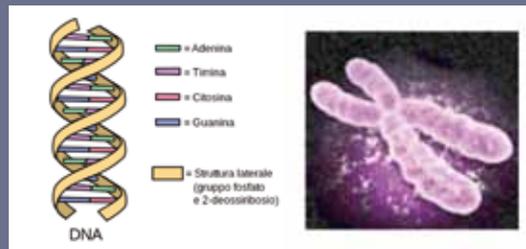
Per alcune malattie metaboliche è possibile l'approccio attraverso una restrizione dietetica; in altri casi si può mettere in atto una **terapia sostitutiva** con somministrazione dall'esterno della proteina mancante; per le malattie da accumulo si può fare ricorso all'impiego di **sostanze chelanti**. In altre limitate situazioni si sta aprendo oggi con successo lo spiraglio della **terapia genica**, che prevede l'introduzione nell'organismo malato di copie sane dei geni difettosi attraverso vettori virali.

Si auspica che i progressi della ricerca e gli investimenti in questo campo possano consentire, in un futuro non lontano, di disporre di strumenti e terapie efficaci per la cura anche di quelle situazioni considerate oggi "senza speranza".

**\*Medico Capo Polizia di Stato  
Dipartimento della P.S.  
Direzione Centrale di Sanità – Roma**



*Cariotipo della trisomia 21*



*La doppia elica del DNA*