

GENETICA ed EREDITARIETÀ

1. Introduzione

L'Epidermolisi Bollosa (EB) è una malattia di carattere genetico, la cui causa è pertanto da ricercare nei caratteri ereditari di un individuo. I processi che avvengono nei nostri caratteri ereditari sono complicati e difficili da comprendere; in questo campo, tra l'altro, ancora tante sono le questioni non ancora chiarite. È quindi naturale che, rispetto alla questione dell'ereditarietà nel caso dell'EB, ci si pongano continuamente parecchie domande e non manchino i malintesi. In questa sede riepiloghiamo i processi complessi rilevanti rispetto all'ereditarietà e tentiamo di illustrarvi le ripercussioni delle mutazioni genetiche all'origine dell'EB.



Nozioni principali

- **I geni sono i portatori dei nostri caratteri ereditari**
- **La causa dell'EB risiede in mutazioni a carico di singoli geni**
- **Questi geni mutati possono venire trasmessi secondo diverse modalità**
 - recessiva:** - la malattia si manifesta in questa famiglia quasi sempre in modo del tutto inaspettato
 - di norma entrambi i genitori sono portatori (sani) del gene in questione
 - dominante:** - quasi sempre in una famiglia vi sono già uno o più soggetti affetti dalla malattia
 - di norma uno dei genitori è egli stesso affetto da EB
- **Esistono una serie di eccezioni rispetto a questi casi standard, anche nell'EB!**
- **Una consulenza genetica accurata è importante per garantire una migliore comprensione dell'EB.**

2. Generalità

Questa sezione non ha la pretesa di illustrarvi tutte le correlazioni rilevanti rispetto all'[ereditarietà](#). Questi processi sono infatti particolarmente complessi e non sono stati ancora indagati a fondo. Ciò nonostante, può essere per voi interessante conoscere alcuni fondamenti per poter comprendere meglio il contesto di una malattia come l'EB.

[Fondamenti per la comprensione dei processi di ereditarietà](#)

Con il termine ereditarietà s'intende in biologia la trasmissione di caratteristiche dei genitori ai propri figli. Ciò riguarda unicamente le caratteristiche materiali (ad esempio il colore dei capelli o la corporatura) e non le capacità e le conoscenze che i bambini invece apprendono dai propri genitori.

I [geni](#) sono i [portatori](#) di queste [informazioni genetiche](#); sono per così dire l'"unità base" dell'ereditarietà. Essi contengono il cosiddetto "progetto di costruzione" di "elementi costitutivi" ben specifici, costituenti appunto il corpo umano, e sono suddivisi in [23 coppie di cromosomi](#) situate nel nucleo di ogni cellula del corpo. Tutte le cellule del corpo umano contengono queste 23 coppie di cromosomi, quindi $23 \times 2 = 46$ cromosomi. Fanno eccezione gli ovuli e gli spermatozoi. Questi contengono solo 23 cromosomi. Durante l'incontro tra ovulo e spermatozoo si genera nuovamente un set cromosomico completo formato da 23 coppie, ognuna delle quali è costituita da un cromosoma ereditato dalla madre e da un cromosoma ereditato dal padre.

Vengono in tal caso definiti "autosomi" i cromosomi 1-22 aventi lo stesso aspetto nell'uomo e nella donna. La 23^a coppia di cromosomi è formata dai cromosomi sessuali X e Y, i quali determinano il sesso di un individuo. Il set cromosomico umano corrisponde quindi a: [46, XX \(= femmina\)](#) o [46, XY \(= maschio\)](#). I cromosomi sono costituiti dal cosiddetto acido desossiribonucleico (inglese: Deoxyribonucleic acid = DNA), che forma i singoli geni. Un gene è quindi una porzione di [DNA](#), il quale contiene il [progetto di costruzione](#) di una [singola proteina o molecola proteica](#), di cui è composto il nostro corpo.

Dopo che l'intero DNA (genoma) umano è stato da poco interamente decifrato, si stima oggi che nei cromosomi umani vi siano circa 30.000 geni. Ad oggi sono stati individuati i geni responsabili di circa 16.000 caratteristiche genetiche. Tali geni determinano la diversità e l'unicità di ogni individuo. Il colore dei capelli, il colore degli occhi così come il gruppo sanguigno e tante altre caratteristiche vengono quindi trasmessi di generazione in generazione nelle più svariate combinazioni. Ogni individuo eredita la metà dei propri geni dalla madre e l'altra metà dal padre. In tal caso i geni vengono continuamente rimescolati; solo i gemelli monozigoti possiedono esattamente le stesse informazioni genetiche.

Le [alterazioni a carico dei geni](#) vengono anche denominate [mutazioni](#). Se da un lato queste possono essere relativamente insignificanti e restare inosservate, dall'altro possono causare diverse malattie. Rispetto a circa 1300 malattie sono state attualmente identificate specifiche mutazioni nei geni corrispondenti e, con riguardo a numerose altre affezioni, si sospettano parimenti mutazioni genetiche.

In base alle [cause e al tipo di ereditarietà](#), le [malattie di carattere genetico](#) vengono fondamentalmente [suddivise](#) in:

[Malattie cromosomiche](#)

Nella fattispecie non si verifica solo una mutazione di singoli o più geni, bensì anche una mutazione dell'intero numero dei cromosomi o della loro struttura. L'esempio più noto in assoluto è la Sindrome di Down, caratterizzata dalla presenza eccessiva di un intero cromosoma. Anziché una coppia di cromosomi 21, le cellule del corpo contengono in questo caso tre cromosomi 21, ossia in ogni cellula del corpo sono contenuti nel complesso 47 cromosomi invece di 46.

[Malattie poligeniche](#)

Si tratta di malattie causate, da un lato, dall'interazione di variazioni di numerosi singoli geni indefiniti e, dall'altro, da fattori ambientali spesso ignoti. La comparsa e il rischio che si ripresenti un'affezione ereditaria poligenica o multifattoriale, a differenza delle malattie monogeniche, non possono venire determinati secondo delle regole o dedotti dall'albero genealogico ma è risaputo che si manifestano frequentemente in alcune famiglie. Ne sono un esempio le allergie e il diabete.

Malattie monogeniche

Dell'insorgenza di una malattia è in questo caso responsabile un singolo gene mutato. Questa mutazione genetica causa la perdita o la malformazione di un determinato enzima o di una determinata molecola proteica. Rientrano tra queste malattie le diverse varianti di EB così come tante altre affezioni. In termini statistici, circa 1 neonato su 100 soffre di una malattia causata dalla mutazione di un singolo

gene. Alcune di queste anomalie genetiche si manifestano già alla nascita, mentre altre solo in una fase successiva della vita. Pertanto, malattie metaboliche e muscolari si concludono spesso già nell'infanzia, mentre altre patologie come la Corea di Huntington ("ballo di San Vito") o anche alcune malattie tumorali famigliari si manifestano solo in età adulta.

Ereditarietà dell'epidermolisi bollosa

L'epidermolisi bollosa rientra tra le malattie monogeniche, ossia è causata dalla mutazione di un solo gene.

Sono stati in questi anni individuati 16 diversi geni, le cui mutazioni possono provocare l'EB e forse ne verranno scoperti altri nei prossimi anni. La mutazione genetica comporta che determinate proteine responsabili dell'ancoraggio dell'epidermide e del derma non vengano formate o vengano formate in modo alterato. Ne consegue che l'ancoraggio dell'epidermide non avviene più correttamente e, in caso di sollecitazione meccanica, si assiste alla formazione di lesioni bollose. Queste mutazioni vengono trasmesse secondo natura, nello specifico con modalità autosomica recessiva e autosomica dominante.

Per amor di completezza, si cita anche il fatto che, quanto alle modalità di trasmissione ereditaria monogeniche, ve ne sono altre, ossia quelle correlate ai cromosomi sessuali (modalità recessiva associata al cromosoma X, modalità dominante associata al cromosoma X) nonché quelle correlate ai mitocondri (le "centrali elettriche della cellula"). Tali modalità di trasmissione ereditaria non sono però rilevanti nel caso dell'EB e pertanto non vengono in questa sede approfondite.

Per conoscere la modalità di trasmissione ereditaria della variante specifica di EB di cui voi soffrite o di cui è affetto vostro figlio consultate il capitolo "Sottotipi di EB".

Che cosa significa ereditarietà autosomica recessiva?

Esempi di forme di EB ereditate con modalità autosomica recessiva sono: [EB distrofica recessiva](#), [EB simplex con distrofia muscolare](#) e [tutte le varianti giunzionali di EB](#).

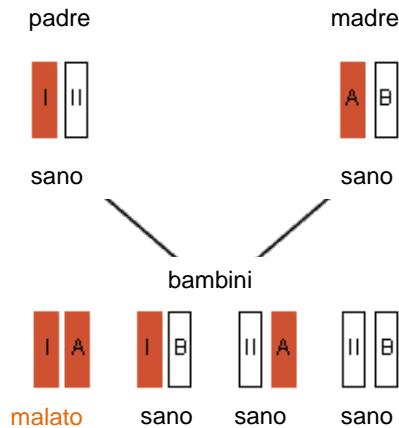
Un sinonimo di "recessivo" potrebbe essere "arretrato" o "represso". Ciò significa che è presente una mutazione a carico di un gene che viene però coperta dal secondo gene non mutato. Il gene nel secondo cromosoma è "sano" e spesso ancora in grado di produrre elementi costitutivi funzionali integri. La malattia non insorge benché sia presente una mutazione genetica. Questo tipo di mutazione genetica, ossia una coppia di geni costituita da un gene mutato e da un gene non mutato, viene denominata eterozigota. Il portatore di tale mutazione è sano ma non sa quasi mai nulla del fatto che racchiude in sé la predisposizione a questa malattia. È stato calcolato che presumibilmente ogni individuo sulla terra racchiude in sé tale mutazione genetica in un numero compreso indicativamente tra 6 e 8 senza esserne a conoscenza e senza di conseguenza ammalarsi.

Come insorge la malattia e, nel nostro caso, l'EB?

Nel caso in cui i genitori di un bambino – per caso o per volere del destino o come si preferisce credere – siano entrambi portatori [della stessa](#) mutazione genetica, per il bambino sussiste un rischio del 25% di ereditare i due geni mutati e di ammalarsi (vedi figura 1). Può altresì accadere che non erediti alcun gene o erediti solo uno dei geni modificati e sia sano (vedi figura 1).

Talvolta si suppone che, in presenza di un rischio del 25% e di 4 bambini, uno di loro verrà senz'altro colpito dalla malattia. In realtà non è vero; il dato di fatto è che ad ogni nascita la possibilità che il bambino sia affetto dalla malattia è del 25% mentre che non lo sia è del 75%. Può accadere che, nel caso di questa modalità di trasmissione ereditaria, tutti i bambini siano colpiti dalla malattia oppure non lo sia nessuno. I dati sono puramente statistici; ad ogni gravidanza i geni si rimescolano! La malattia prescinde per il resto dal sesso del bambino, dato che il gene mutato, nel caso dell'EB, non risiede nei cromosomi che determinano il sesso.

Figura 1: modalità di trasmissione ereditaria autosomica recessiva



La modalità di trasmissione ereditaria autosomica recessiva in sintesi:

- i portatori di una mutazione a carico di solo uno dei due geni sono sani, poiché la funzione del gene viene preservata dal secondo gene non mutato,
- solo se 2 geni mutati (uno della madre, uno del padre) si incontrano nel bambino insorge una malattia,
- entrambi i sessi possono essere colpiti dalla malattia con la stessa frequenza.

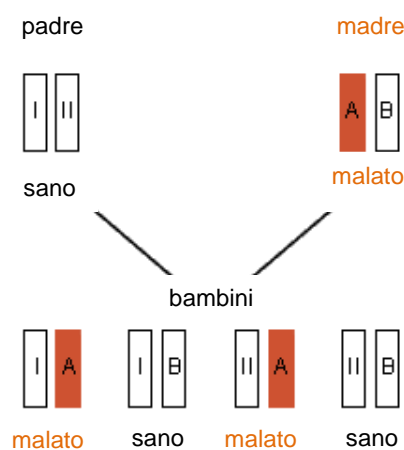
[Che cosa significa ereditarietà autosomica dominante?](#)

Esempi di forme di EB ereditate con modalità autosomica dominante sono: [EB simplex localizzata](#), [EB simplex generalizzata grave](#) e la [variante EB distrofica dominante](#).

Nel caso di queste varianti, una singola mutazione genetica non può venire compensata da un partner genetico sano. La mutazione è troppo potente e prevale sul gene non mutato. Il gene nel secondo cromosoma non è più in grado di compensare il mancato funzionamento del suo "vicino". Il portatore di questo gene si ammala in ogni caso (vedi figura 2). La malattia si determina non appena **un** gene subisce una mutazione. Contrariamente all'ereditarietà recessiva, la malattia è in questo caso già nota in famiglia; vi sono spesso diversi soggetti affetti nell'ambito di varie generazioni successive.

Dato che rispettivamente solo uno dei due geni (o quello mutato o quello non mutato) viene trasmesso dal genitore malato, i bambini di un genitore malato (nella figura la madre) hanno il 50% di possibilità di ricevere il gene mutato e quindi di ammalarsi. Si tratta anche in questo caso di un dato statistico, visto che ad ogni gravidanza i geni si rimescolano. È possibile che vengano colpiti tutti i bambini, solo alcuni, uno o persino nessuno.

Figura 2: modalità di trasmissione ereditaria autosomica dominante



La modalità di trasmissione ereditaria autosomica dominante in sintesi:

- **un** gene mutato della madre o del padre è sufficiente a provocare l'insorgenza della malattia, il gene causante la malattia domina sul gene "sano",
- la malattia si manifesta quasi sempre in più generazioni successive,
- entrambi i sessi possono essere colpiti dalla malattia con la stessa frequenza,
- la caratteristica non si presenta nei discendenti di individui non ammalati.

Mutazioni genetiche spontanee

In questa sede occorre anche citare il fatto che, in modo del tutto indipendente dalle malattie trasmesse geneticamente, si possono verificare mutazioni, anche in forma spontanea, durante lo sviluppo di germi patogeni in un gene. Anche queste possono

causare l'insorgenza di una malattia. Si parla in questo caso di una "mutazione spontanea" che compare in una famiglia per la prima volta ma che, in futuro, può venire trasmessa ereditariamente. Benché entrambi i genitori siano nella fattispecie sani e nessuno dei due sia portatore del gene mutato, il bambino può essere colpito dall'EB. Ciò riguarda quasi sempre le varianti dominanti e si verifica di continuo.

[Analisi dei geni](#)

In caso di malattie genetiche è oggi possibile indagare in un apposito laboratorio la mutazione genetica che ne è responsabile. Ciò concorre da un lato a formulare una diagnosi certa e, dall'altro, apre in alcuni casi nuove strade per il futuro. Ad esempio nel caso di altre gravidanze della stessa coppia, si auspica in alcuni casi un'analisi prenatale. Si può all'occorrenza anche stabilire se nella famiglia in questione vi sono altri portatori della malattia. Inoltre, la ricerca compie continui progressi e qualora un giorno dovesse sussistere la possibilità di incidere sulle malattie genetiche direttamente a livello dei geni e quindi di curarle, sarà dunque indispensabile che la mutazione genetica venga determinata con esattezza.

In questa sede non si può naturalmente affermare se nel vostro caso sia importante conoscere o meno la mutazione genetica esatta. Non si deve d'altronde omettere il fatto che le assicurazioni sanitarie non sempre coprono i relativi costi (in parte elevati). Prima che decidiate o meno di far eseguire un'analisi genetica, è quindi fondamentale che vi rivolgiate a uno specialista per avere una consulenza accurata. In diversi paesi si tratta di un obbligo legale che, a nostro avviso, è opportuno dato che le correlazioni possono differire da caso a caso. Nell'ambito di una consulenza genetica esaustiva, potrete quindi approfondire tutte le questioni importanti per voi e per la vostra famiglia.