



BOSISIO PARINI - I cromosomi che costituiscono il genoma umano sono organizzati in 23 coppie (una delle quali caratterizza il sesso maschile o femminile). Possiamo osservare la loro struttura solo quando, durante la divisione cellulare, diventano visibili al microscopio. Da qui è iniziato lo studio pubblicato sulla rivista scientifica *Journal of Medical Genetics* (qui l'articolo), che **porta la firma dei ricercatori dell'IRCCS Medea - Associazione La Nostra Famiglia, guidati da Maria Clara Bonaglia in collaborazione con il gruppo di Orsetta Zuffardi dell'Università di Pavia, osservando al microscopio le 23 coppie di cromosomi di una bambina con un ritardo dello sviluppo.**



La ventiduesima coppia mostrava un cromosoma 22 a forma di "anello" (ring), una conformazione che assume un cromosoma quando perde le estremità (i telomeri) e diventa circolare. Oltre a rendere molto instabile il cromosoma, il processo di fusione delle estremità rotte può provocare anche la perdita di materiale genetico (delezioni), come di fatto dimostrato per il ring 22 rilevato in tutte le cellule della bambina.

Il ritardo del sviluppo della bambina poteva, perciò, essere inquadrato a posteriori nella sindrome di Phelan-McDermid, una malattia genetica rara associata alla delezione terminale della regione q13 di un cromosoma 22 e caratterizzata principalmente da disabilità intellettiva, mancato sviluppo della parola e del linguaggio.

Non si spiegava però la presenza di anomalie cerebrali complesse e di una dermatite atopica.



L
a
d
o
t
t
.
s
s
a
M
a
r
i
a
C
l
a
r

a Bonaglia

Sequenziando l'intero genoma della bambina, i ricercatori hanno individuato che solo un cromosoma 22 dei 46 cromosomi appariva completamente danneggiato.

“Il cromosoma 22 - afferma **Maria Clara Bonaglia** - dopo essersi frantumato in 8 pezzi, di cui 3 presenti in più copie, è rinato formando una struttura ad anello. In seguito a questa catastrofe cromosomica, i vari frammenti si sono riasssemblati in maniera casuale, grazie ai meccanismi di riparazione del DNA, originando un ring 22 altamente complesso”.

Questo fenomeno catastrofico, definito cromotripsi, è lo stesso che porta alla formazione di cromosomi ad anello altrettanto complessi descritti, ad oggi, solo nel cancro.

“In questo studio - continua Maria Clara Bonaglia - dimostriamo, per la prima volta, che il fenomeno cromotripsi può causare anelli altamente complessi anche nei difetti congeniti. Nella nostra bambina il ritardo dello sviluppo, aggravato da anomalie cerebrali complesse e dermatite atopica, sono verosimilmente conseguenza di un'alterazione globale del cromosoma ad anello riarrangiato”.

Questi risultati gettano un po' di luce sulle possibili cause alla base dell'estrema eterogeneità clinica osservata nei bambini colpiti dalla Sindrome di Phelan-McDermid, nella quale la severità dei sintomi clinici può essere attribuita solo in parte alla

presenza della delezione 22q13.

“I nostri dati - conclude Maria Clara Bonaglia - rafforzano la crescente evidenza che i riarrangiamenti cromosomici possono essere più complessi di come appaiono dagli approcci diagnostici convenzionali e che il quadro clinico non può essere spiegato sulla sola base della presenza di una regione deleta o presente in più copie”.

“Poiché i cromosomi ad anello possono riguardare tutti i cromosomi umani - sottolineano i ricercatori nell’articolo - **è verosimile che altri ring diagnosticati alla nascita possano essere generati da un meccanismo come quello descritto per il cromosoma 22 e potrebbero chiarire la variabilità clinica osservata, per esempio, nei bambini affetti da altre malattie genetiche rare legate a ring 14 e 20**”.