



Seconda Università degli Studi di Napoli  
Dipartimento di Scienze Ginecologiche,  
Ostetriche e della Riproduzione

## Genetica e patologia della riproduzione

Prof. Nicola Colacurci

### Genetica

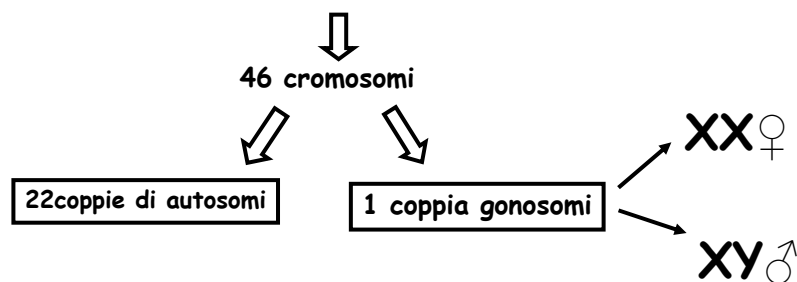
**Studia:**

la struttura e la funzione dei geni  
i caratteri da essi controllati

le modalità della loro trasmissione

la loro distribuzione all'interno di gruppi di popolazione

### Corredo cromosomico umano



## Genetica e patologia della riproduzione

- Patologie che modificano la capacità di ottenere gravidanze (anovulazioni croniche, endometriosi, ridotta riserva ovarica, miomatosi uterina)
- Patologie che diminuiscono la % di gravidanze a termine (aborti ripetuti)
- Patologie della gravidanza (gestosi, trombofilie, IUGR)

## Genetica e patologia della riproduzione

### *Anomalie cromosomiche*

Alterazioni del numero dei cromosomi

.....→

**Aneuploidie**

.....→

➤ monosomie  
➤ triplosomie  
➤ poliploidie

Alterazioni della struttura dei cromosomi

.....→

**Mutazioni**

.....→

➤ delezioni  
➤ traslocazioni  
➤ inversioni

**Mosaicismo** : presenza in un individuo di cellule con differente corredo cromosomico

## Genetica e patologia della riproduzione

### *Anomalie geniche*

malattie legate ad alterazioni dei singoli geni

In base alla trasmissione sono divise in:

- Autosomiche recessive
- Autosomiche dominanti
- X-linked

## Genetica e patologia della riproduzione

### ***POLIMORFISMI GENICI***

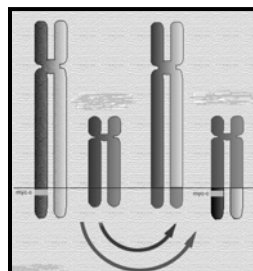
Coesistenza di forme alleliche alternative per un dato carattere, determinate da mutazioni presenti in sequenze geniche codificanti per lo stesso prodotto genico. Le sostituzioni di singole basi sono il tipo di polimorfismo più frequente.

Può considerarsi valido un polimorfismo che abbia una frequenza di comparsa maggiore o uguale all'1%.



Le conseguenze prodotte dai polimorfismi dipendono dal sito in cui si verificano:

- ❖ possono influenzare l'attività trascrizionale dei geni e quindi la quantità dei prodotti genici e quindi possono influenzare :
- ❖ la funzionalità delle proteine
- ❖ L'attività dei recettori



**QUANTITA' - QUALITA'**

**Meccanismi attraverso cui i polimorfismi possono modificare la risposta cellulare all'ormone:**

**ER $\alpha$**

A/B

C

D

E/F

**ER $\beta$**

A/B

C

D

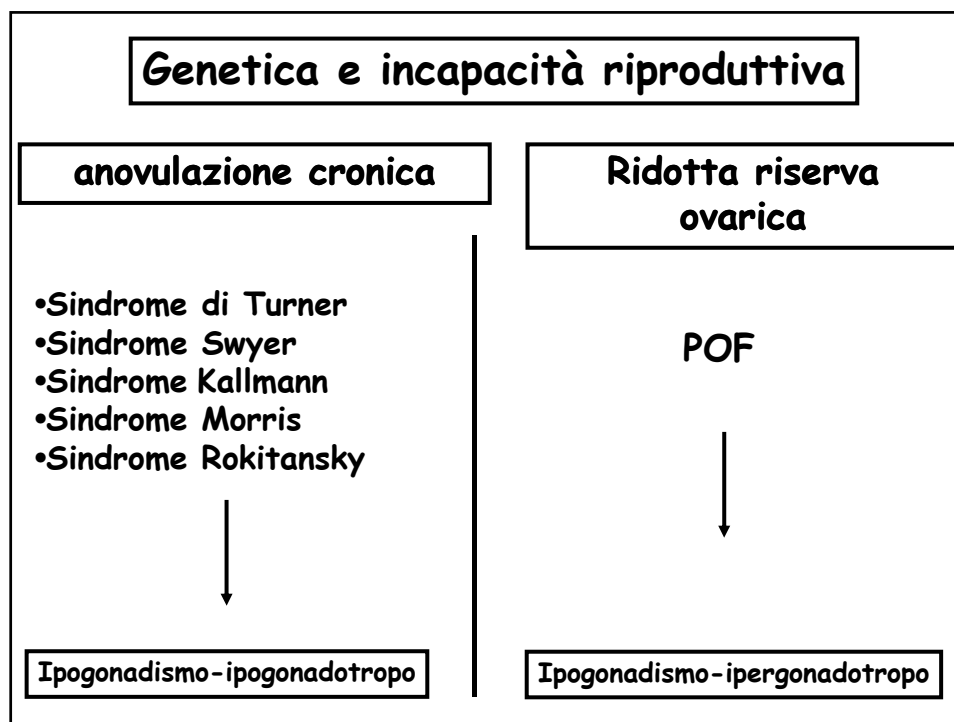
E/F

- i polimorfismi influenzano il grado di espressione del recettore (numero)

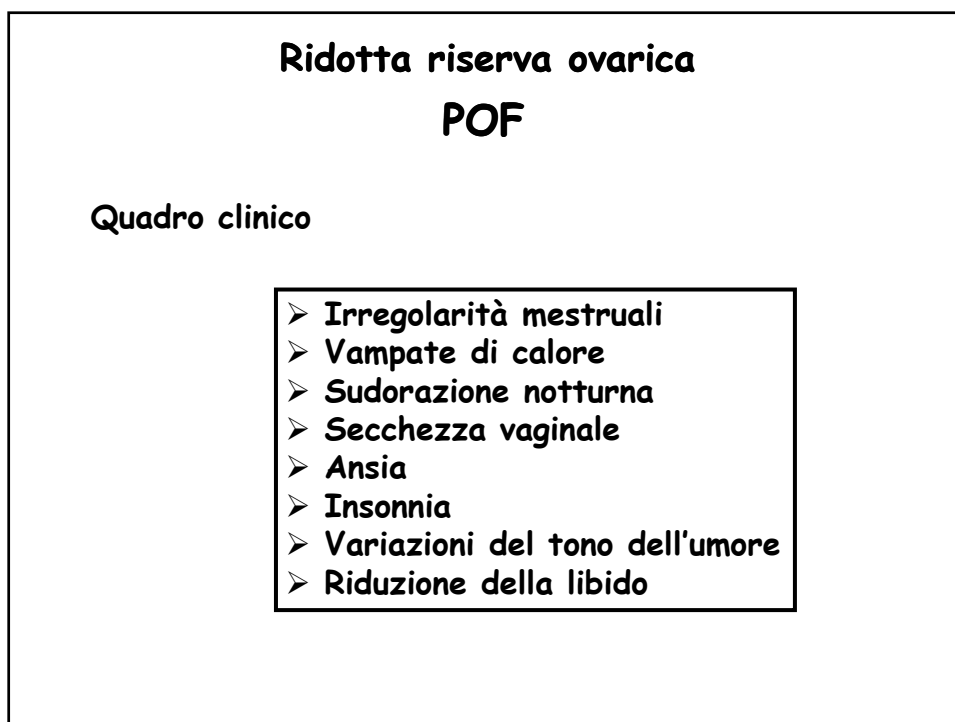
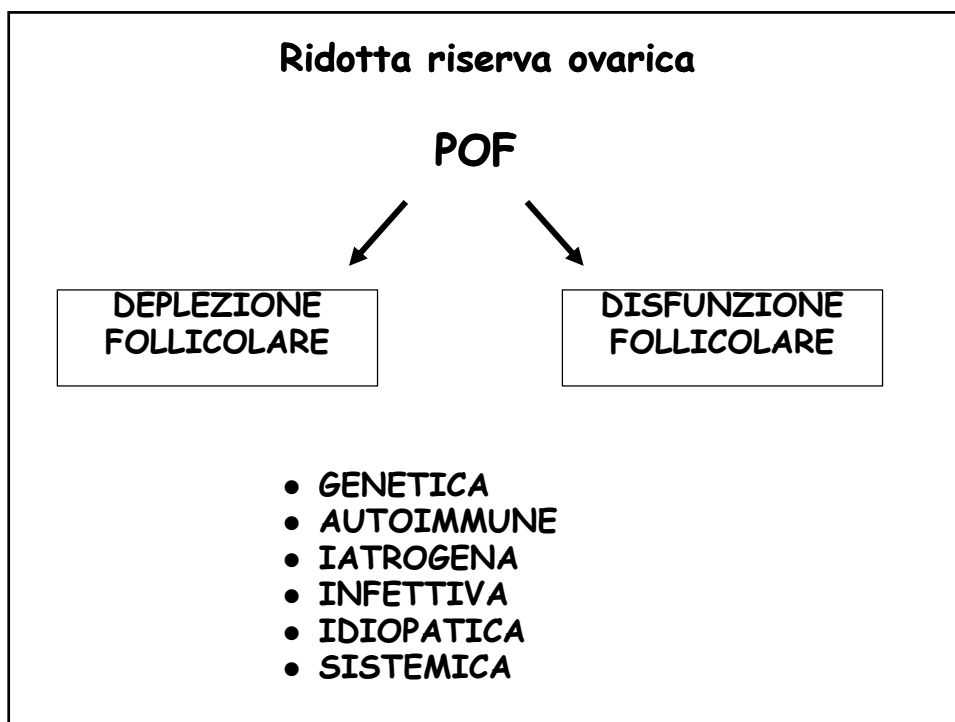
- i polimorfismi possono essere associati a mutazioni negli esoni con conseguente modificazione nella funzione del recettore

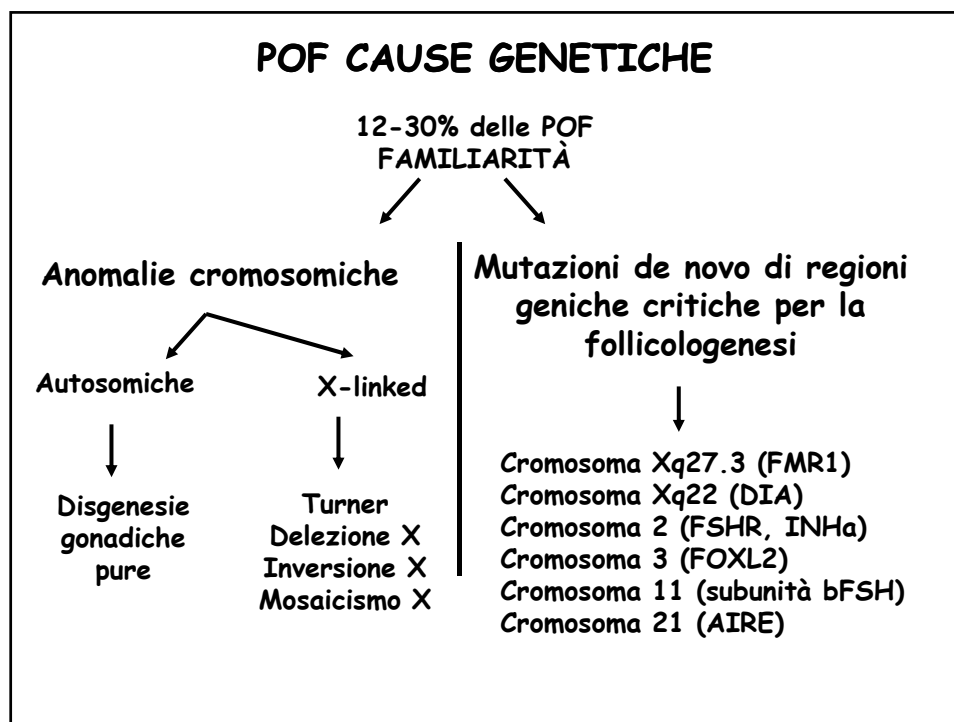
Riscontri clinici

Endometriosi  
carcinoma della mammella  
aborto ricorrente  
disfunzioni ovariche



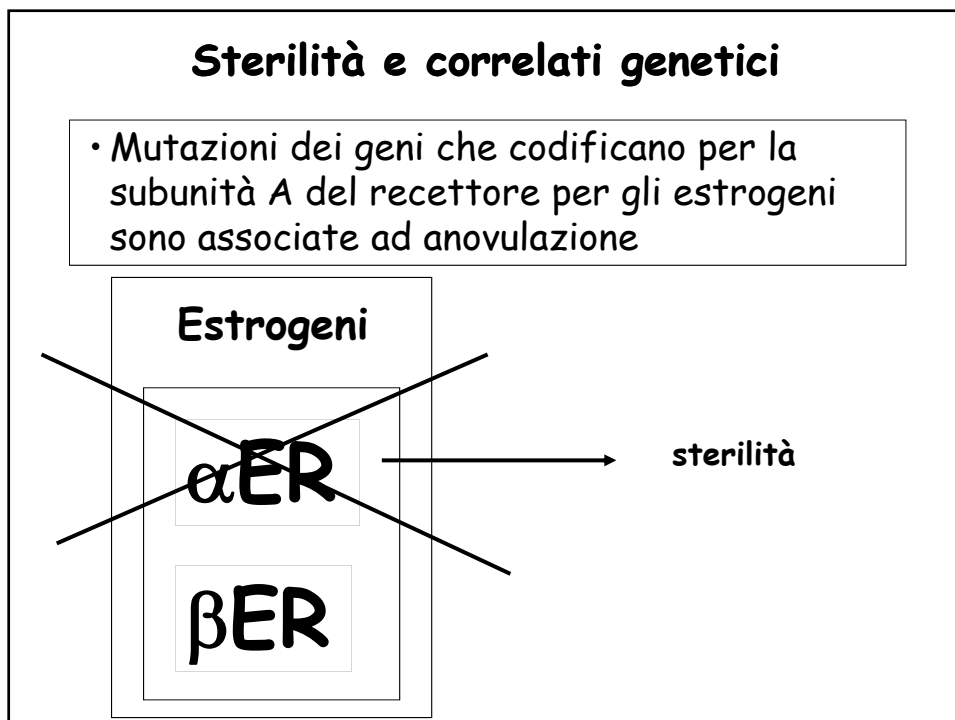
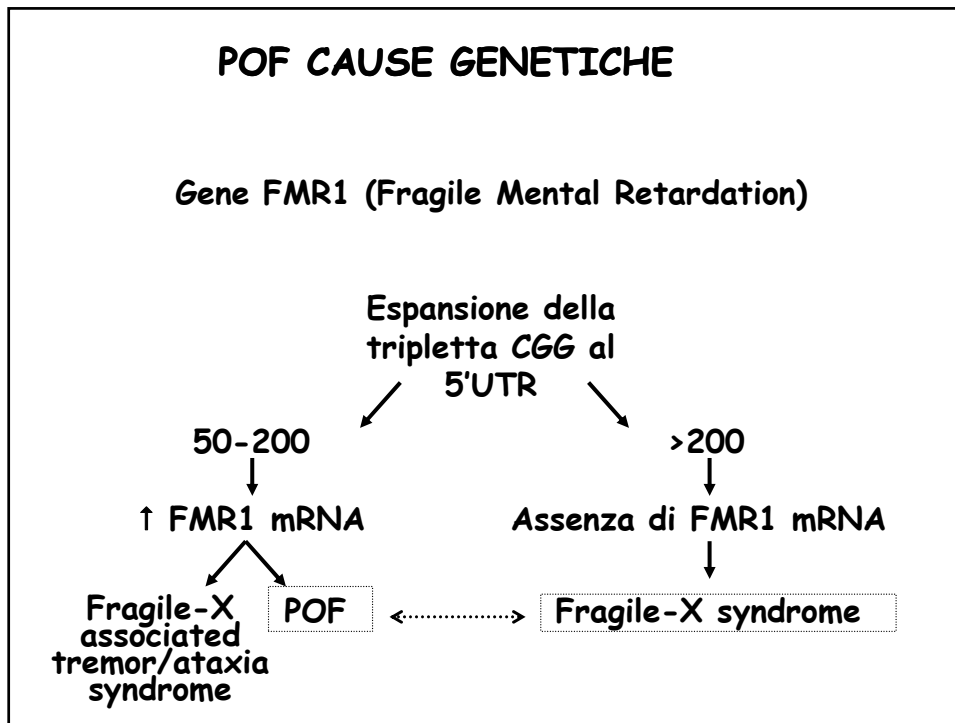
<b>Incapacità riproduttiva da anovulazione cronica</b>	
<u>cariotipo</u>	
{ 45, X0 mosaicismi	sindrome Turner
46, XX	sindrome Kallmann
46, XX	sindrome Rokitansky
46, XY	sindrome Morris
46, XY	sindrome Swyer
46, XX	Deficit 17,20 desmolasi



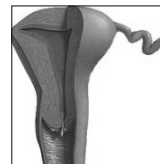
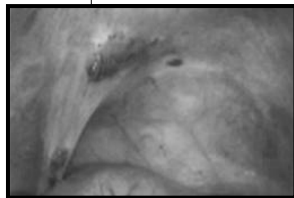


**POF CAUSE GENETICHE**

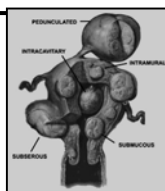
Deplezione follicolare	Disfunzione follicolare
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficit follicolare primordiale               <ul style="list-style-type: none"> <li>· disgenesie gonadiche pure</li> <li>· forme idiopatiche</li> </ul> </li> <li>- Accelerata atresia follicolare               <ul style="list-style-type: none"> <li>· Cromosomica (Turner, delezione X, inversione X, mosaicismi X)</li> <li>· Genetica (mutazioni del gene PSHR su 2p)</li> <li>· Genica (gene FRM1 su X)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficit enzimatici               <ul style="list-style-type: none"> <li>· 17aidrossilasi + 17-20 desmolasi</li> </ul> </li> <li>- Difetti di segnale               <ul style="list-style-type: none"> <li>· subunità b-FSH</li> <li>· FSH-rec</li> <li>· proteina G del FSH-rec</li> </ul> </li> </ul>



## GENETICA e PATOLOGIE GINECOLOGICHE



- ❖ Endometriosi
- ❖ Cancro dell'endometrio
- ❖ Cancro della mammella
- ❖ Sindrome metabolica
- ❖ Miomatosi uterina

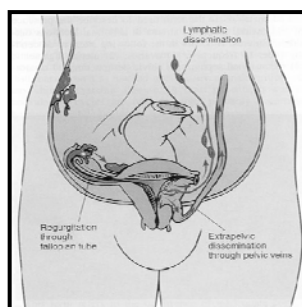


## endometriosi

presenza di tessuto endometriale in sede anomala  
8-10 % delle donne in età riproduttiva

### Teorie etiologiche

menstruazione  
retrograda



metaplasia  
celomatica

diffusione ematica  
e linfatica

## endometriosi

*Classificazione:*

**ENDOMETRIOSI INTERNA O ADENOMIOSI**

**ENDOMETRIOSI ESTERNA**

*pelvica*

*ovaie-tube-peritoneo-  
ligamenti*

*setto retto-vaginale-portio*

*extrapelvica sigma-colon-vescica-fegato-  
cicatrici*

**Quadro clinico**

**DOLORE** { **Dismenorrea**  
**Dispareunia**  
**Dolore pelvico cronico**

**STERILITA'**

**ENDOMETRIOSI**



**tendenza alla familiarità**

(patologia estrogeno dipendente)

Per questo è possibile che la  
patogenesi dell'endometriosi  
possa essere su base  
genetica

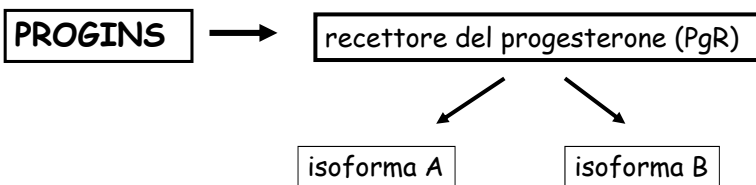
**Studio dei  
POLIMORFISMI**

I polimorfismi più frequentemente associati all'endometriosi sono:

- ✓ PROGINS
- ✓ ER
- ✓ CYP17

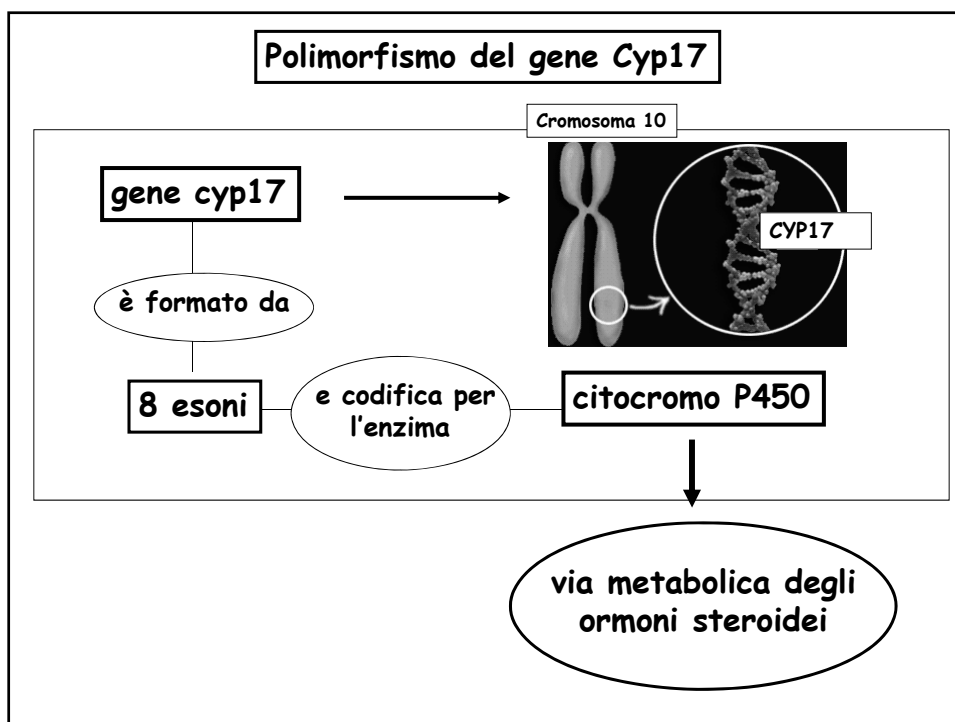
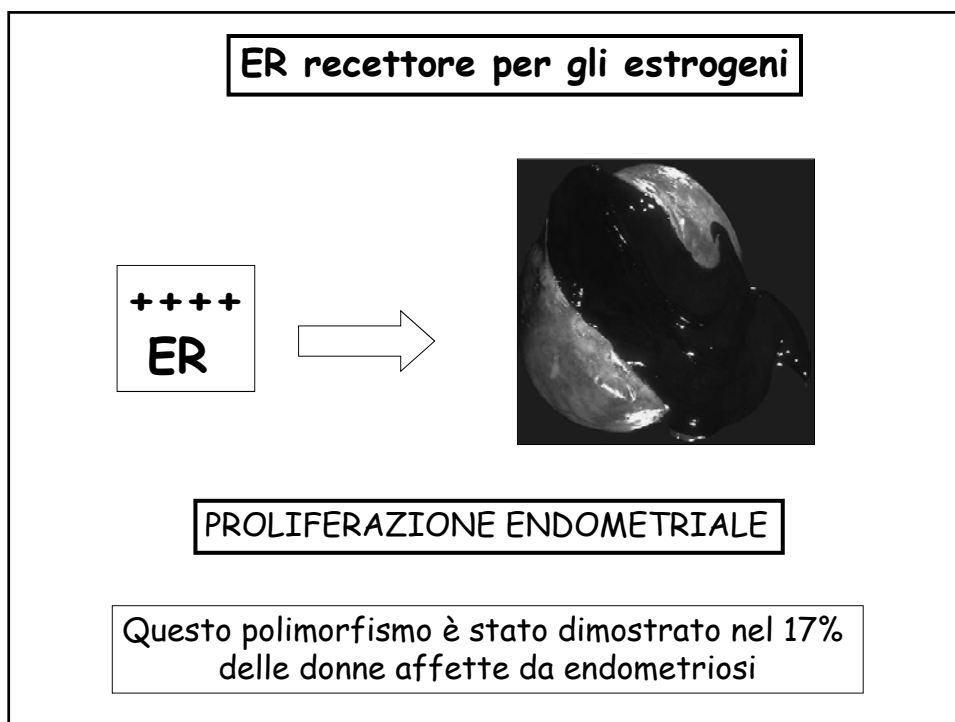


PROGINS 306 base pair insertion polymorphism in intron G of the progesterone receptor (PR) gene

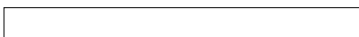



tessuto endometriosoico → esprime solo l'isoforma A

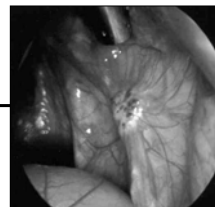
normale tessuto endometriale → esprime entrambe le isoforme



### In pazienti con endometriosi

3'  5'  
 5'  3'  
 cyp17

Una mutazione nella regione 5' del gene cyp17 dà luogo a due forme alleliche: A1 e A2

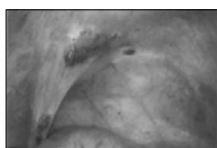


percentuale maggiore di omozigosi per l'allele A1 nelle pazienti affette

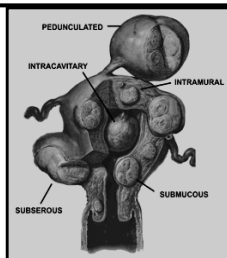
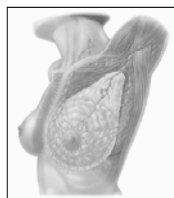
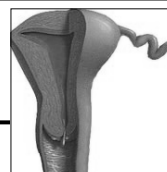
l'omozigosi A2 ridurrebbe il rischio di endometriosi

La presenza dell'allele A2 provoca una maggiore attività trascrizionale dell'mRNA con conseguente aumentato livello di androgeni, estradiolo, estrone

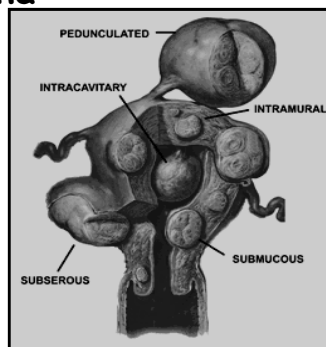
### GENETICA e PATOLOGIE GINECOLOGICHE



- ❖ Endometriosi
- ❖ Cancro dell'endometrio
- ❖ Cancro della mammella
- ❖ Sindrome metabolica
- ❖ Miomatosi uterina



## Miomatosi uterina



### Sottosierosi

Si sviluppano sotto il peritoneo

### Intramurali

Si sviluppano nello spessore del miometrio

### Sottomucosi

Sessili o peduncolati sporgono nella cavità uterina

### Infralegamentari

Si sviluppano dai margini laterali dell'utero sdoppiando il legamento largo

### Cervicali

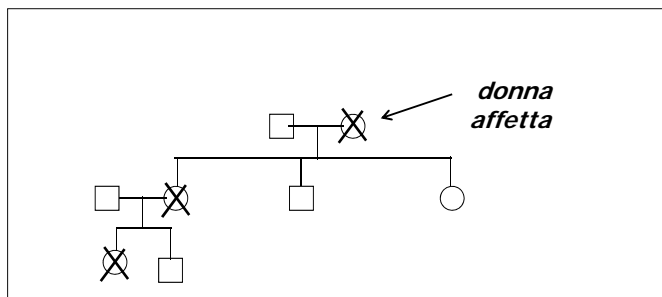
Si sviluppano dalla porzione sopravaginale del collo o dalla porzione intravaginale

## Miomatosi uterina

### Quadro clinico

- ✓ Menorragie
- ✓ Metrorragie
- ✓ Polimenorrea
- ✓ Leucorrea
- ✓ Anemia
- ✓ Sterilità ed infertilità
- ✓ Aborto
- ✓ Parto pretermine
- ✓ Dolore
- ✓ Fenomeni di compressione

### Ricorrenza familiare di fibromatosi uterina



il rischio che una figlia sia affetta è tanto maggiore quanto minore è stata l'età d'insorgenza nella madre

Il rischio relativo è del 26% per la sorella e del 19% per la figlia di una paziente affetta

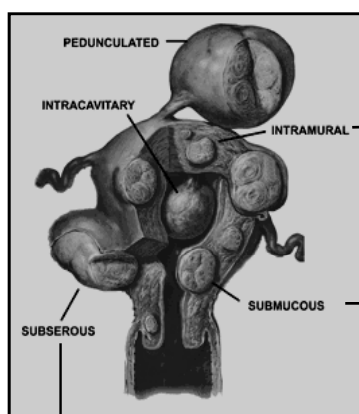
### Principali difetti cromosomici associati alla miomatosi uterina

- Traslocazione cromosomi 12 e 14
- Trisomia 12
- Riarrangiamenti cromosoma 6
- Delezioni cromosoma 10
- Delezioni cromosoma 3
- Delezioni cromosoma 7

oltre il 40% dei fibromi uterini presenta alterazioni cromosomiche all'analisi citogenetica

*Ligon AH et al. Hum Reprod Update 2001*

I miomi delle pz con alterazioni cromosomiche sono più voluminosi rispetto a quelli delle pz con cariotipo normale

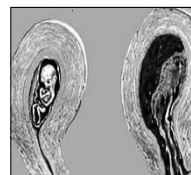


Difetti cromosomici nel 35% dei casi

Difetti cromosomici nel 12% dei casi

Difetti cromosomici nel 29% dei casi

### GENETICA e PATOLOGIE OSTETRICHE



- ❖ Preeclampsia
- ❖ Ritardo di crescita
- ❖ Aborto ricorrente
- ❖ Anomalie fetali



## Preeclampsia

Sindrome che insorge a partire dalla 20 settimana di gestazione caratterizzata da edemi, proteinuria e ipertensione

**Forma lieve**  
P.A 140- 90 mmHg  
Assenza di proteinuria

**Forma grave**  
P.A. > 140- 90 mmHg  
Proteinuria > 300 mg/nelle 24 h  
Edemi generalizzati

### Mutazioni del genotipo correlate con l'insorgenza della preeclampsia

il gene PREG1  
(preeclampsia/eclampsia  
gene 1)



*Esplin, et al. 2001*



braccio corto del cromosoma 2

Sembra che la presenza di polimorfismi legati a questo gene aumenti il rischio di sviluppare tale patologia durante la gravidanza

*Moses et al., 2000*

## Trombofilia

Gli stati trombofilici sono un gruppo di disordini della cascata della coagulazione che comportano ipercoagulabilità e rischio di trombosi associato a preeclampsia e aborto ricorrente

Le principali condizioni trombofiliche ereditarie sono causate da:

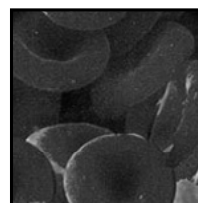
- ✓ deficit di proteina C
- ✓ deficit di proteina S
- ✓ deficit di antitrombina III
- ✓ mutazione del Fattore V Leiden
- ✓ mutazione del gene della Protrombina
- ✓ omozigosi per la variante termolabile della MTHFR
- ✓ iperomocisteinemia

## Trombofilia e preeclampsia

I fattori trombofilici associati ad un aumentato rischio di preeclampsia sono

- ❖ fattore V di Leiden
- ❖ metilene tetraidrofolato reduttasi MTHFR
- ❖ protrombina

I polimorfismi dei geni che codificano per questi fattori potrebbero determinare



- ❖ distacco di placenta
- ❖ ritardo di crescita
- ❖ morte endouterina

## Mutazioni geniche associate a stati trombofilici

### Fattore V Leiden

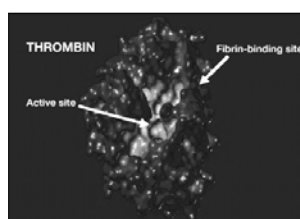
bersaglio della aPC  
(mutazione puntiforme)

### Mutazione della protrombina

determina un incremento dei livelli plasmatici di protrombina e quindi di trombina e un difetto di inattivazione del fattore V da parte della APC

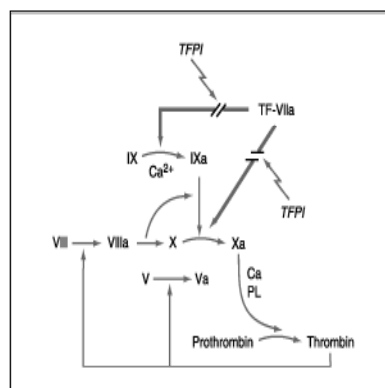
### Mutazioni MTHFR

- C677T
- A1298C



## Mutazioni geniche associate a stati trombofilici

La mutazione del fattore V di Leiden impedisce l'inattivazione da parte della proteina C attivata causando un aumento nella produzione di trombina.

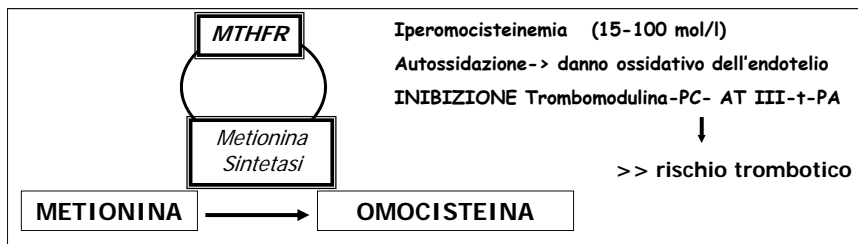


La mutazione G20210A della protrombina determina un aumento dei suoi livelli e di conseguenza della trombina.

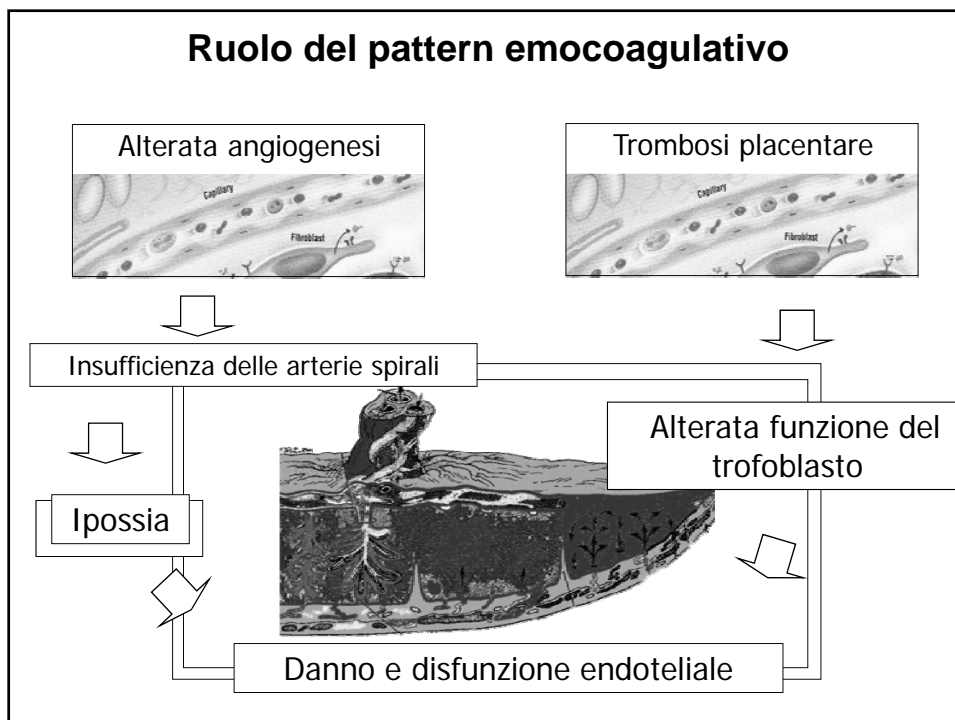
La carenza di proteina C e di proteina S incrementa l'attività dei fattori Va e VIIIa.

- Il polimorfismo per la MTHFR, che è deputato al catabolismo della omocisteina, causa l'*omocisteinemia* che è un fattore di rischio indipendente per aterosclerosi e tromboembolismo venoso

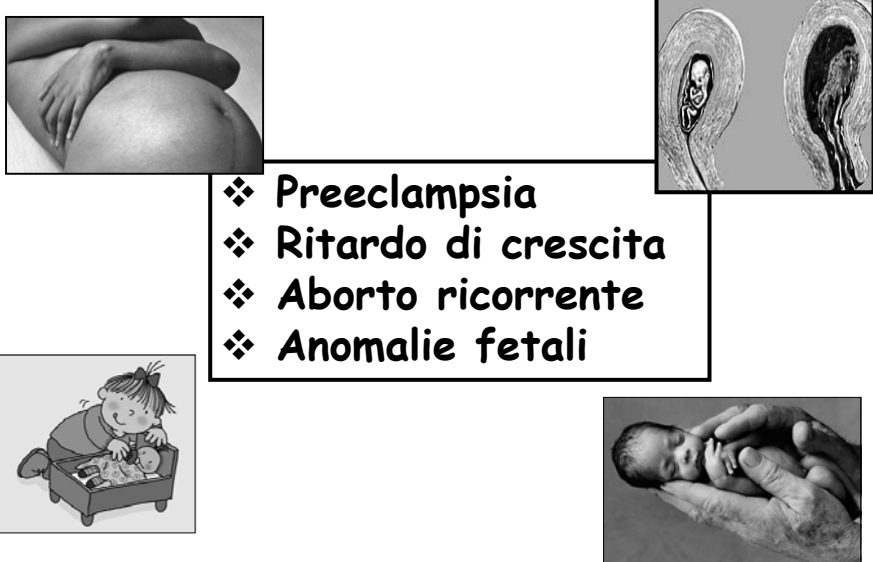
### Metabolismo Metionina/Omocisteina



### Ruolo del pattern emocoagulativo



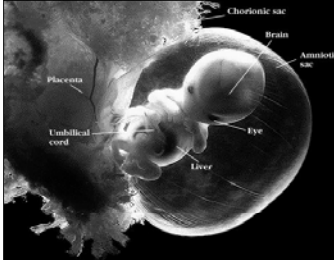
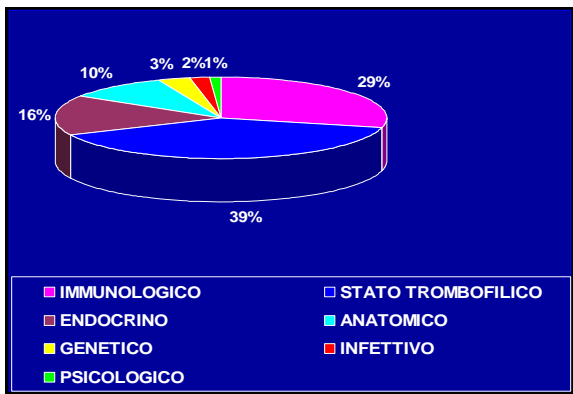
**GENETICA e PATOLOGIE OSTETRICHE**



- ❖ Preeclampsia
- ❖ Ritardo di crescita
- ❖ Aborto ricorrente
- ❖ Anomalie fetali

**Abortività ricorrente (ASR)**

due aborti consecutivi o più di due alternati con gestazioni evolutive

Categoria	Percentuale
IMMUNOLOGICO	39%
ENDOCRINO	16%
GENETICO	10%
PSICOLOGICO	3%
STATO TROMBOFILICO	29%
ANATOMICO	1%

## Alterazioni geniche e ASR

Polimorfismi dei geni che codificano per:



1) citochine

2) CYP1A2

3) glutatione-S-transferasi

4) trombofilia

1) citochine

Alcune citochine svolgono un ruolo importante nell'aborto ricorrente

Sono stati presi in considerazione i polimorfismi dei geni per le citochine ( Th1, Th2, TGFbeta, INFgamma)

Risultati: c'è una significativa associazione tra aborto ricorrente ed il polimorfismo dell'INF gamma-T rispetto a INFgamma-A

## 2) CYP1A2

La presenza del polimorfismo CYP1A2, associato all'assunzione giornaliera di circa 100 mg di caffeina aumenta il rischio di aborto ricorrente

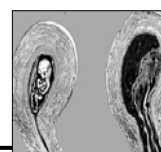
## 3) glutathione-S-transferasi

Il genotipo GST è associato ad un aumentato rischio di aborto ricorrente

## 4) trombofilia

Identico meccanismo patogenetico della preeclampsia

## GENETICA e PATOLOGIE OSTETRICHE



- ❖ Preeclampsia
- ❖ Ritardo di crescita
- ❖ Aborto ricorrente
- ❖ Anomalie fetali



## Ritardo di crescita

Patologia caratterizzata da ridotto accrescimento uterino del feto inferiore al 10° percentile rispetto alle normali curve di accrescimento

**Simmetrico** : armonica riduzione di tutti parametri auxometrici  
**Asimmetrico** : peso corporeo ridotto, lunghezza del femore e circonferenza cranica nella norma

**Precoce**: sin dal I trimestre di gestazione

**Tardivo** : nel III trimestre

## Ritardo di crescita

**Cause materne** : alcool, fumo , droghe, farmaci, anemie, malnutrizione, peso pregravidico inferiore a 50, malattie resp croniche, ipertensione, nefropatie, diabete e celiachia

**Cause fetali**: disordini genetici, alterazioni cromosomiche, anomalie congenite fetali e del cordone, gravidanza multipla e infezioni

**Cause utero-placentari**: malformazioni uterine, insufficiente placentare, corioangioma placentare, placenta previa, inserzione marginale del cordone

## Ritardo di crescita

La base patogenetica della IUGR è il danno endoteliale da invasione trofoblastica e iperproliferazione placentare



I polimorfismi genici coinvolti nella patologia sono: CYP1A1, CYP17 e GSTP1 Citocromo P450 (CYP) e Glutathione S-transferasi (GST)