

MALATTIE GENETICHE

Mutazioni Genomiche

(n° Cromosomi # 46)

- Cromosomi Autosomici
 - Cromosomi Sessuali
- NON EREDITARIE**

Mutazioni Cromosomiche

(Alterazione Struttura Cromosomi)

- Traslocazioni
- Delezioni

EREDITARIE E NON EREDITARIE

Mutazioni Geniche

- Delezioni, Inserzioni, Mutazioni Puntiformi, Espansione di Triplette)

Possono essere EREDITATE in modo :

- **MENDELIANO:**

singolo gene dominante/recessivo, cromosomi sessuali

- **NON MENDELIANO:**

Espansione triplette, mitocondriali

Le mutazioni e l'evoluzione

Le mutazioni sono variazioni della sequenza nucleotidica del DNA.

Possono essere causate da:

- 1. errori durante la duplicazione del DNA**
- 2. esposizione delle cellule ad agenti fisici o chimici (agenti mutageni)**

Se la mutazione avviene all'interno di una regione di DNA implicata nella produzione di una proteina, possiamo avere una alterazione nella proteina corrispondente e di conseguenza nella funzione svolta dalla proteina in questione

1. errori durante la duplicazione del DNA

Mutazioni spontanee:

Duplicazione.

3 miliardi di coppie di basi devono essere replicate ad ogni divisione cellulare, in un periodo di 2-3 ore.

Con una velocità di circa 100.000 bp/sec.

Avvengono casualmente degli errori

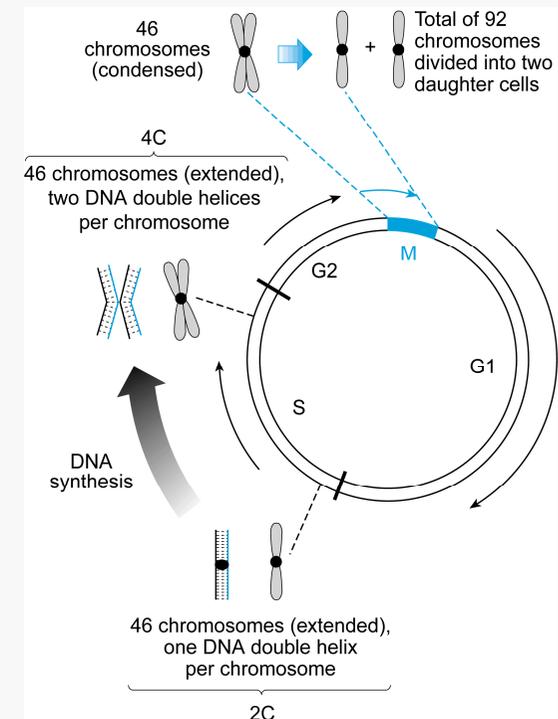
Ricombinazione.

Processo fondamentale per generare "diversità biologica", a causa della struttura di particolari regioni genomiche, è un'altra fonte di possibili errori.

Segregazione.

Processo finale della mitosi e della meiosi.

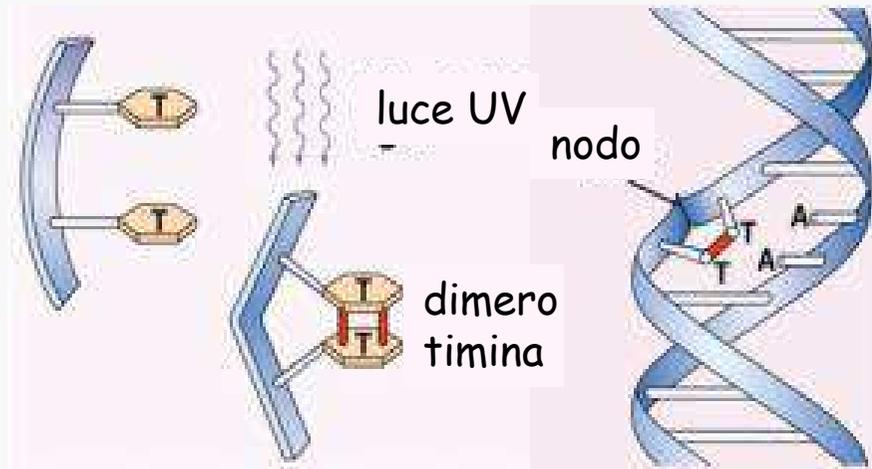
Avvengono casualmente degli errori che portano ad una errata ripartizione dei cromosomi nelle cellule figlie.



2. esposizione delle cellule ad agenti fisici o chimici

Tutto ciò che aumenta la probabilità di modificazione sostanziale del patrimonio genetico → **agente mutageno**

- **Mutageni fisici** → onde elettromagnetiche (raggi α , β , γ , X, UV, radiazioni nel visibile, IR...)



Effetto raggi UV: 2 basi timina successive si legano tra loro → errori in lettura di quel tratto di DNA, comparsa di melanomi, se non corretto dagli enzimi che controllano il DNA

- **Mutageni chimici** → molte sostanze naturali (catrame, sali inorganici, sostanze vegetali) e di sintesi (coloranti, plastiche, ecc.)

Effetti delle mutazioni

Alterazione della funzione di una proteina

Nessun effetto sulla proteina

Un miglioramento della funzione

Le Mutazioni sono ereditabili?

Mutazioni somatiche



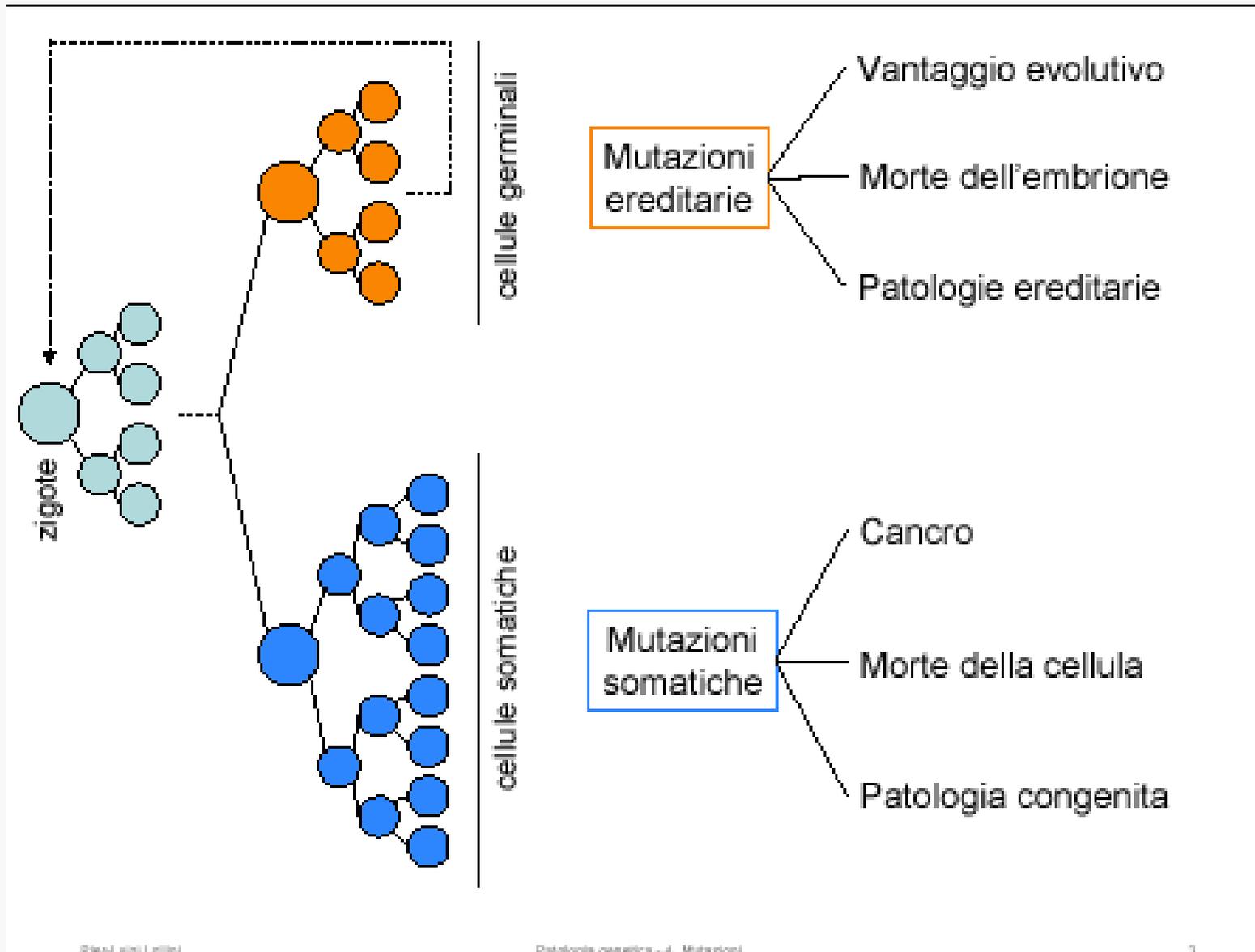
Non ereditabili dalla progenie

Mutazioni germinali



Ereditate dalla progenie

Conseguenze

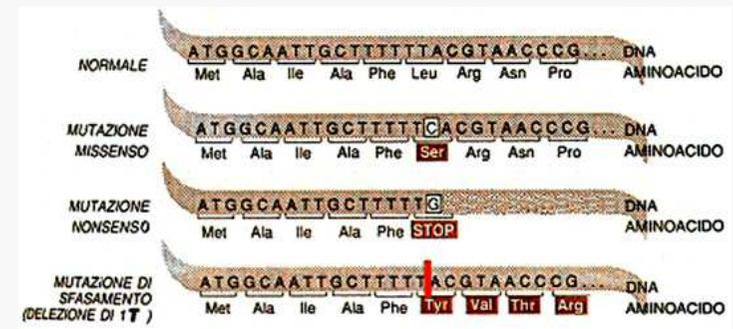
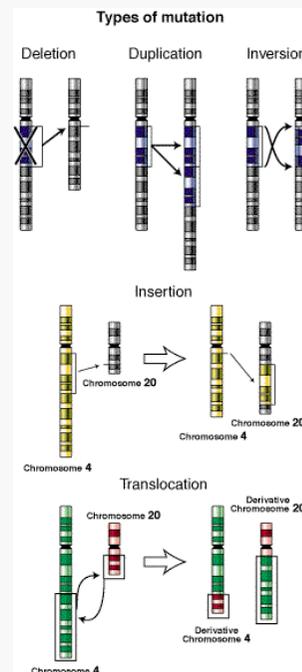
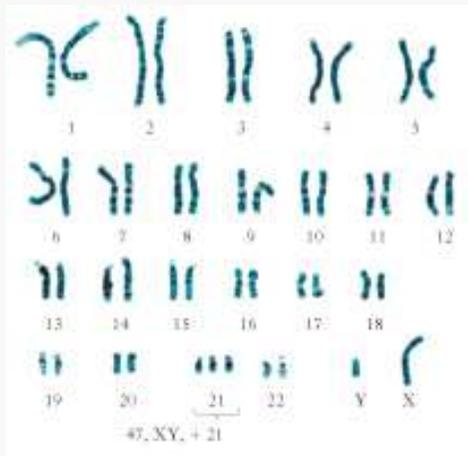


Mutazioni

Mutazione: Una mutazione è un evento casuale e stabile che produce un cambiamento del patrimonio genetico ed è ereditabile quando avviene nei gameti.

Genomiche
Cromosomiche

Geniche



Mutazioni genomiche e cromosomiche (coinvolgono ampi tratti di DNA):

Possono risultare per **delezione** (perdita di centinaia o migliaia di paia di basi); **inserzione o duplicazione** (aggiunta di nuove basi al DNA o duplicazione di un tratto di DNA); **traslocazione** (riposizionamento di un tratto di DNA)

Mutazioni geniche o puntiformi (coinvolgono 1 o poche basi):

possono risultare per **sostituzione**, per **inserzione** e **delezione** di una o poche basi nel DNA. Il cambiamento del fenotipo dipende dal punto esatto in cui la mutazione è situata nel gene e da quale prodotto è normalmente codificato dal gene.

**MUTAZIONI CROMOSOMICHE = cambiamenti
che producono un'alterazione visibile dei
cromosomi**

1. alterazioni del numero

(poliploidie, monosomie, trisomie)

2. alterazioni della struttura

(inversioni, delezioni, duplicazioni, traslocazioni)

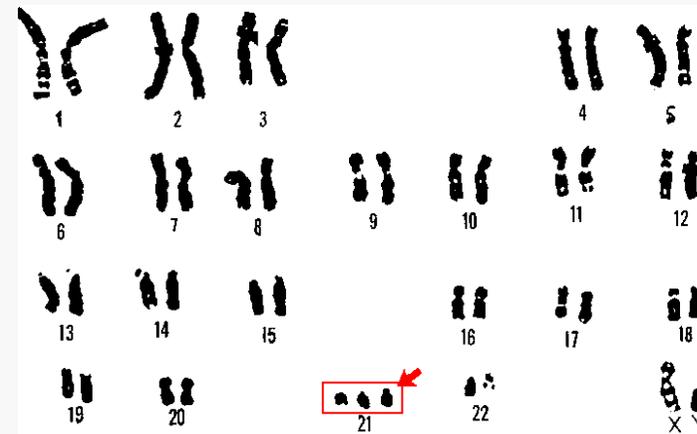
Citogenetica

analisi dei cromosomi: numero , morfologia e struttura

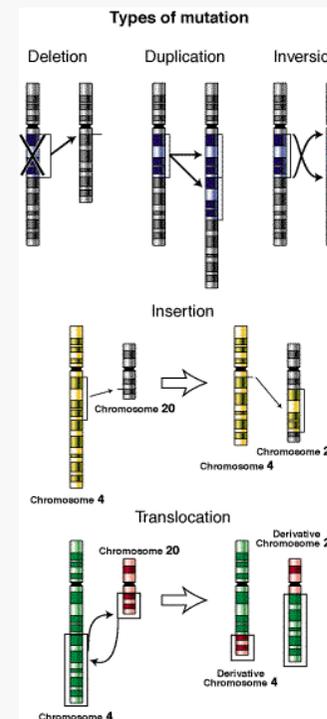
- **CROMOSOMI** : 46 molecole di DNA duplicate e spiralizzate visibili durante la divisione cellulare (metafase)
 - **n° caratteristico** per ogni specie
 - **lunghezza e morfologia** definite
 - **bandeggio caratteristico** con sostanze coloranti
- **CROMATINA** : contenuto granulare del nucleo (DNA e proteine)
 - **eterocromatina** (elementi ripetitivi)
 - **eucromatina** (sequenze trascritte)

Mutazioni cromosomiche

- cambiamento nel numero dei cromosomi



- cambiamento nella struttura dei cromosomi



Analisi dei cromosomi:

CARIOTIPO

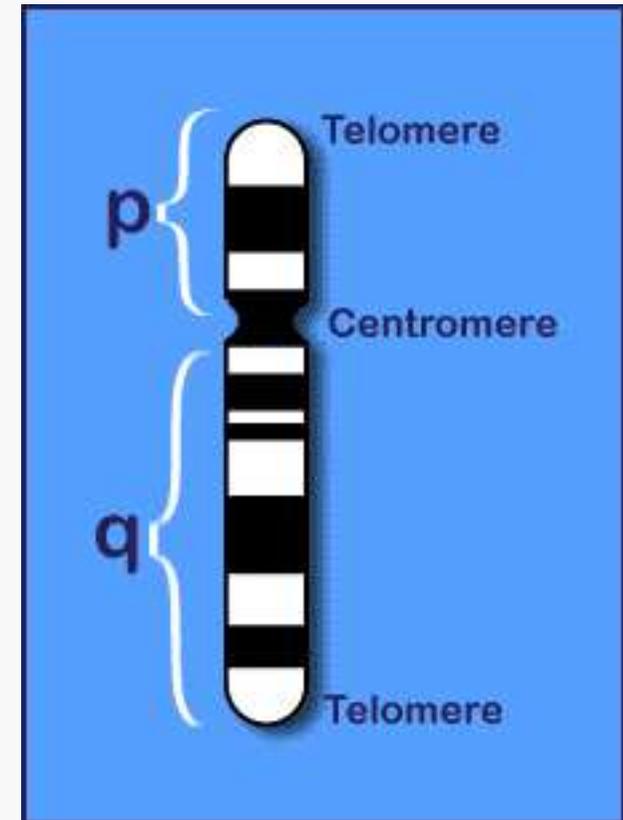
- 1) Allestimento della coltura
- 2) Preparazione dei vetrini
- 3) Colorazione del preparato con colorazioni differenziali di routine
- 4) Osservazione al microscopio, selezione delle metafasi e acquisizione delle immagini

Come si riconoscono i singoli cromosomi ?

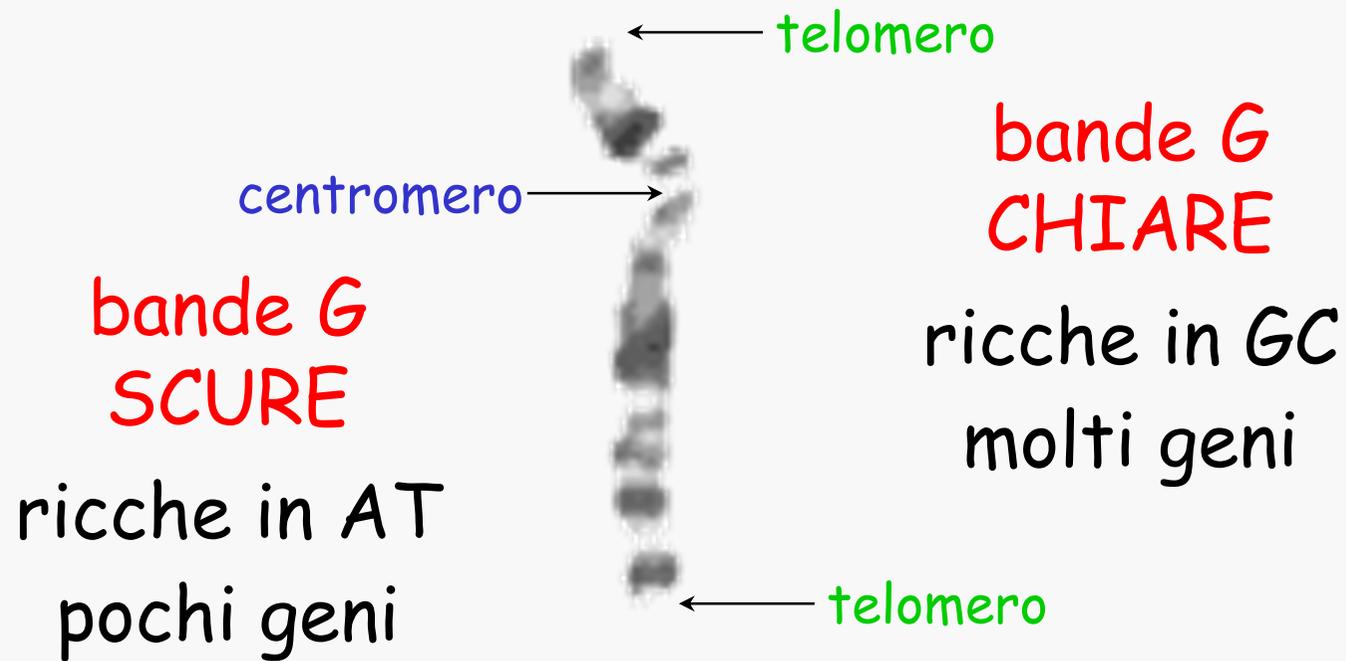
I cromosomi sono costituiti da una regione centrale detta **centromero** che divide il cromosoma in due sezioni dette **braccia**:

- braccio corto, p
- braccio lungo, q.

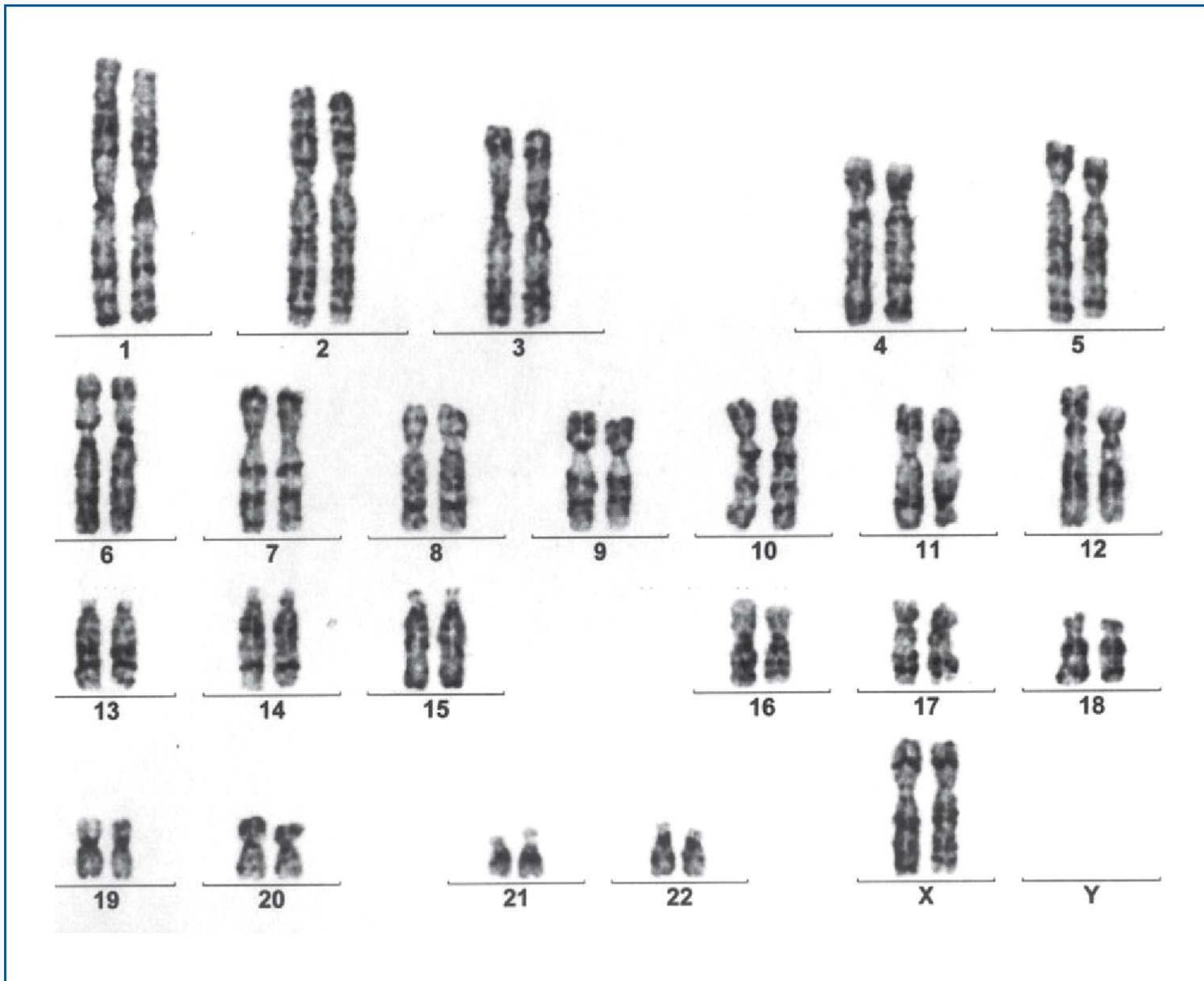
Telomero ha la funzione di proteggere le estremità dei cromosomi dalla degradazione (accorciamento/invecchiamento)



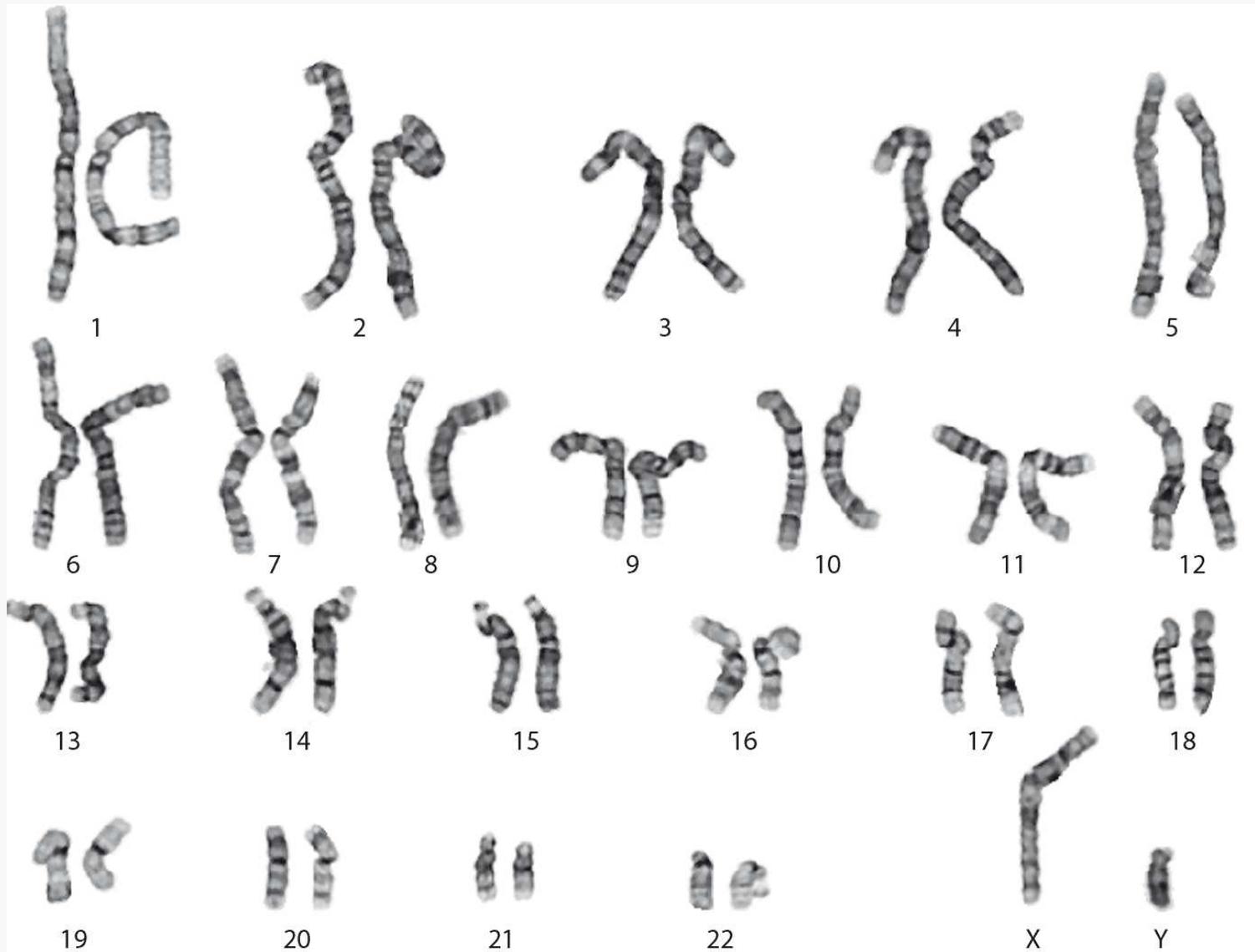
BandeGGio dei cromosomi



Cariotipo umano di un individuo di sesso femminile



Cariotipo umano di un individuo di sesso maschile



Mutazioni Cromosomiche

1. alterazione di numero

- **trisomie** (cromosoma aggiuntivo)
- **monosomie** (perdita di un cromosoma)
- **poliploidie** (multipli di 23 crom. aggiuntivi)

TRISOMIE

compatibili con la vita

- **SINDROME DI DOWN** (trisomia 21)
- **SINDROME DI EDWARDS** (trisomia 18)
- **SINDROME DI PATAU** (trisomia 13)
- **SINDROME DI KLINEFELTER** (trisomia XXY)

MONOSOMIA

compatibile con la vita

- **SINDROME DI TURNER** (XO)

Come si originano monosomie e trisomie ?

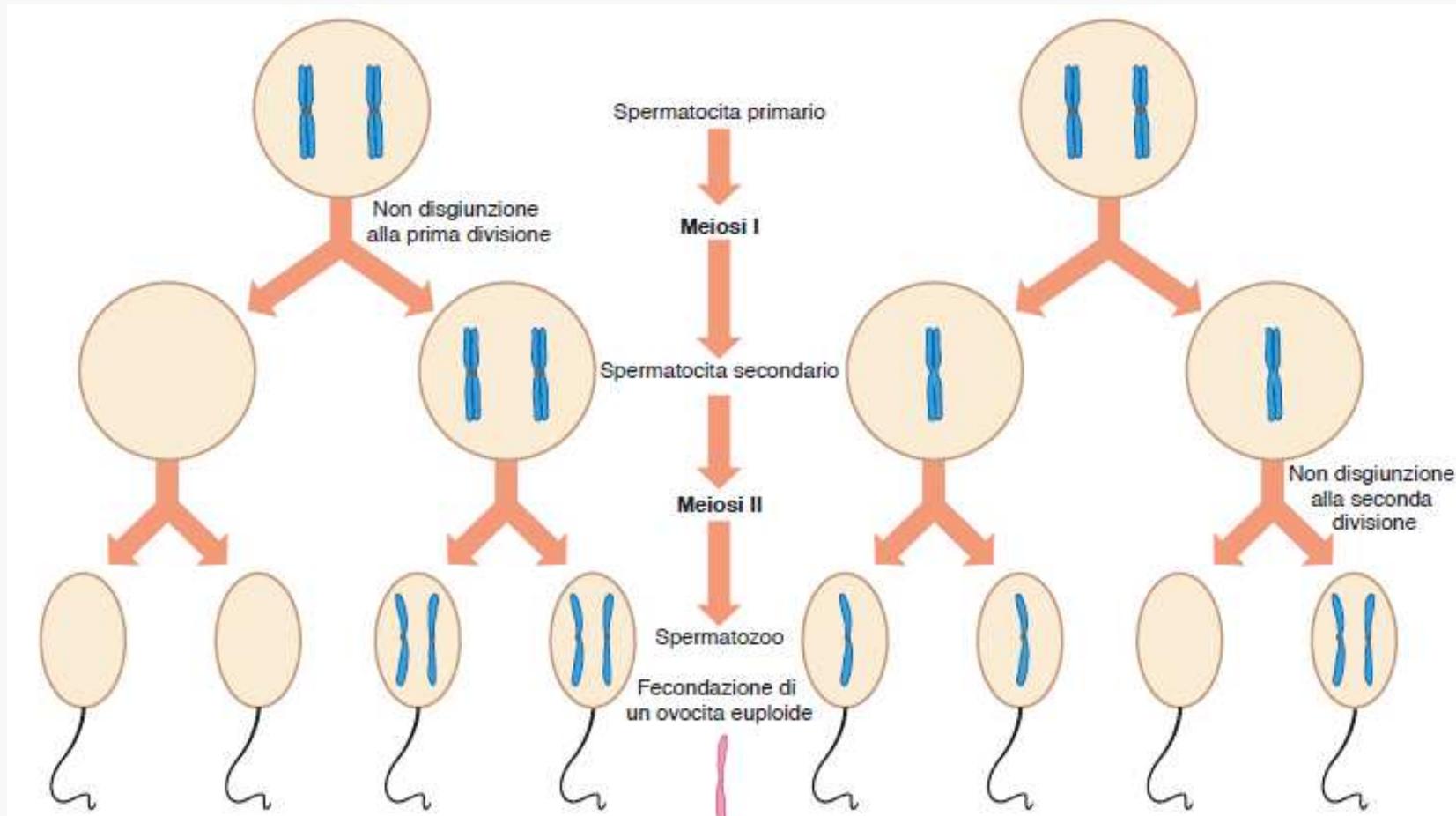
- Unione di un gamete normale o euploide (cioè con 23 cromosomi) con un gamete anormale o aneuploide (cioè con 22 o con 24 cromosomi)

Gameti con 22 cromosomi vengono chiamati
NULLISOMICI

Gameti con 24 cromosomi vengono chiamati
DISOMICI

- Non disgiunzione mitotica in una fase precoce dello sviluppo embrionale (spesso mosaici)

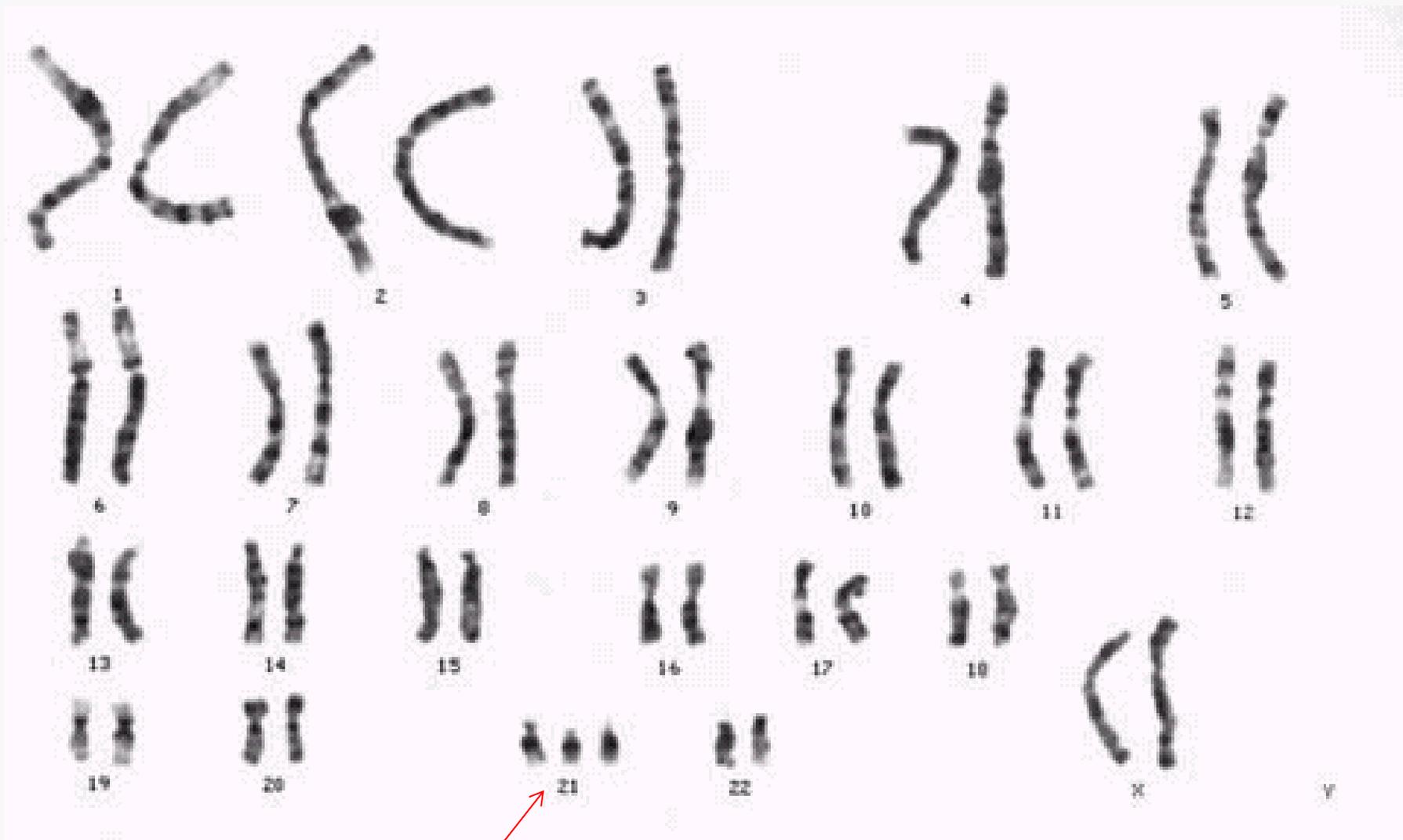
La non disgiunzione meiotica produce gameti disomici e gameti nullisomici



Le aneuploidie sono rare alla nascita (ca. 0.1% dei nati vivi) ma si riscontrano nel 5% delle gravidanze riconosciute

Trisomia del cromosoma 21

Sindrome di Down



47, XX+21

47, XY+21



SINDROME DI DOWN O TRISOMIA 21



Si associa solitamente a complicanze malformative che richiedono interventi chirurgici rilevanti nel corso dei primi anni di vita:

- il 50% presenta malformazioni cardiache,
- il 30% stenosi duodenale,
- l'1% atresia esofagea,
- il 2% malformazioni anorettali
- nel 12% dei casi la chirurgia oftalmica è richiesta per problemi di cataratta
- ♂ sterili e ♀ fertili.

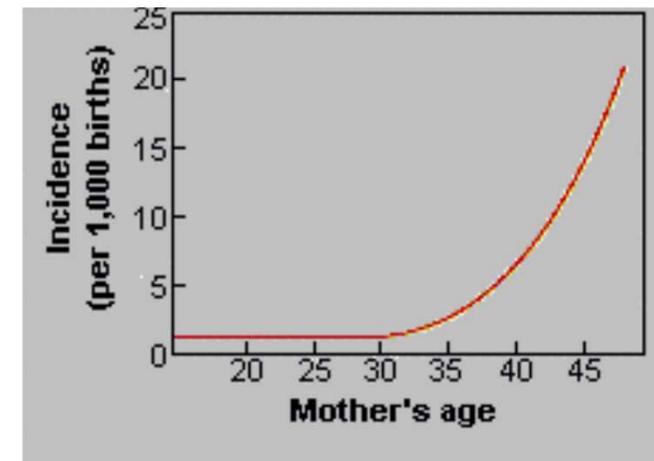
Oltre alle malformazioni congenite descritte, il soggetto con SD ha la tendenza a sviluppare patologie secondarie per deficit nel sistema immunitario con particolare predisposizione ad infezioni batteriche; nell'1% poi dei casi compare leucemia acuta. Nel corso della vita il soggetto Down tende anche a sviluppare ipotiroidismo e diabete mellito.

SINDROME DI DOWN

La percentuale di bambini Down con Trisomia 21 aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età materna



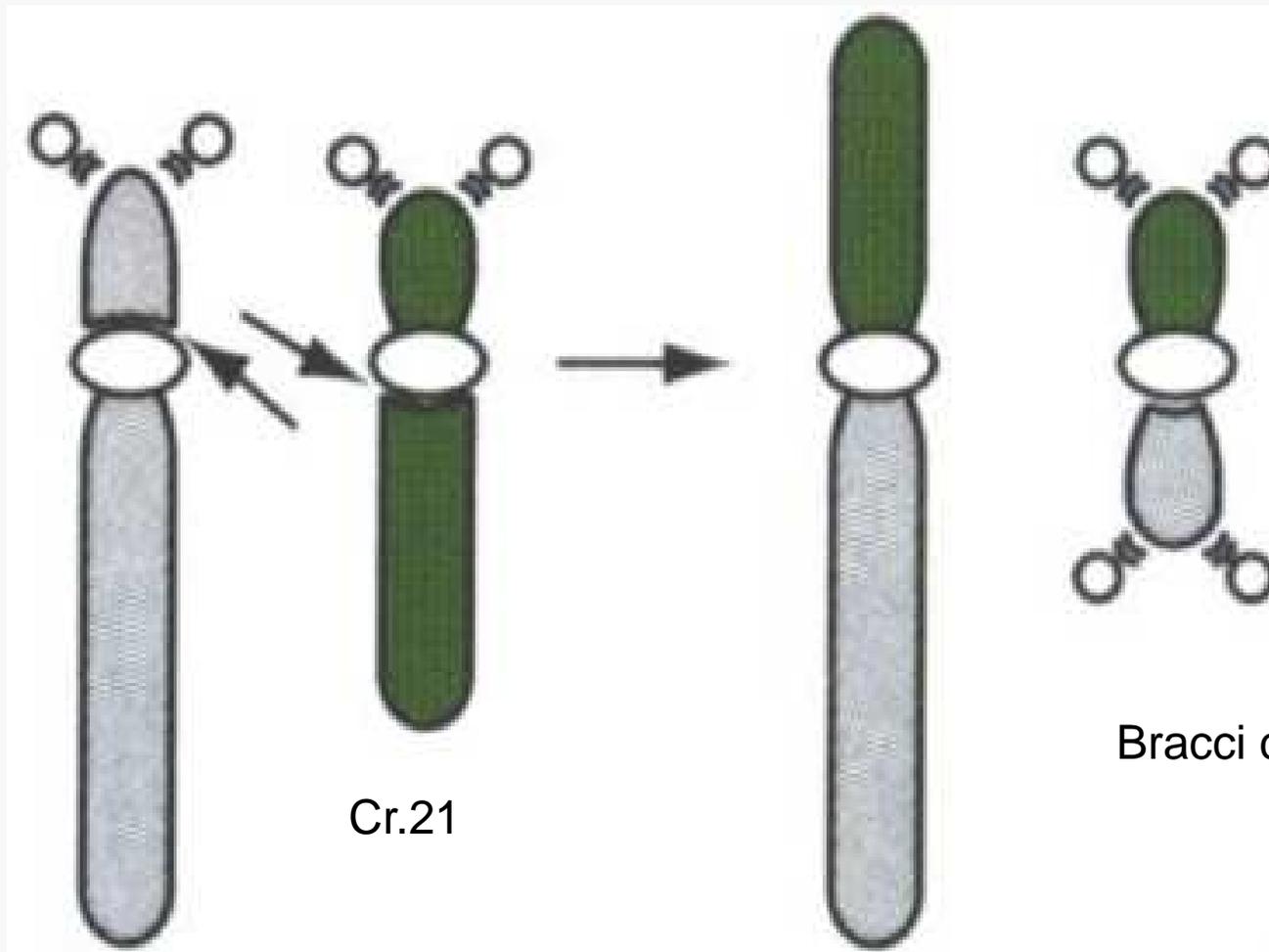
Età materna	Rischio % di trisomia 21
15 -19	85
20 - 24	90
25 -29	91
30 -34	93
34 - 40	97
> 40	97



In circa il 4% dei soggetti Down, la trisomia del cromosoma 21 non è dovuta a un evento di non-disgiunzione ma è conseguente a una traslocazione robertsoniana presente in uno dei genitori.

TIPO DI ALTERAZIONE		FREQUENZA
LIBERA (CLASSICA per Non Disgiunzione)	47, +21	93 - 96%
MOSAICISMO	47, +21/46	2 - 4%
TRASLOCAZIONI ROBERTSONIANE	t(14;21)	2%
	t(21;21)	3%
	t(13;21)	3%
	t(15;21)	2%
	t(21;22)	1%
ALTRE TRASLOCAZIONI		< 1%
DUPLICAZIONI INTERSTIZIALI		<< 1%

TRASLOCAZIONE ROBERTSONIANA

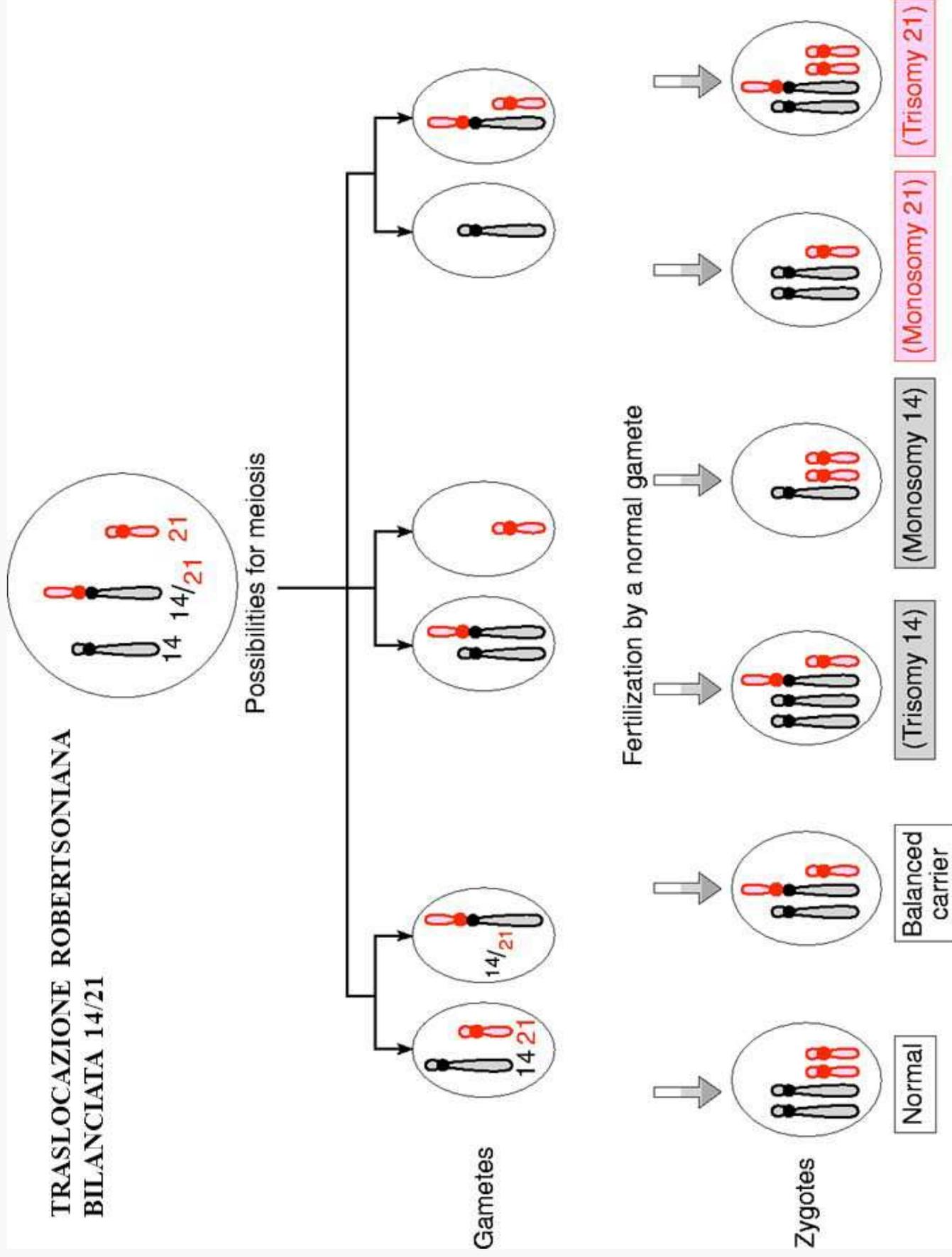


Bracci corti si uniscono

Cr.14

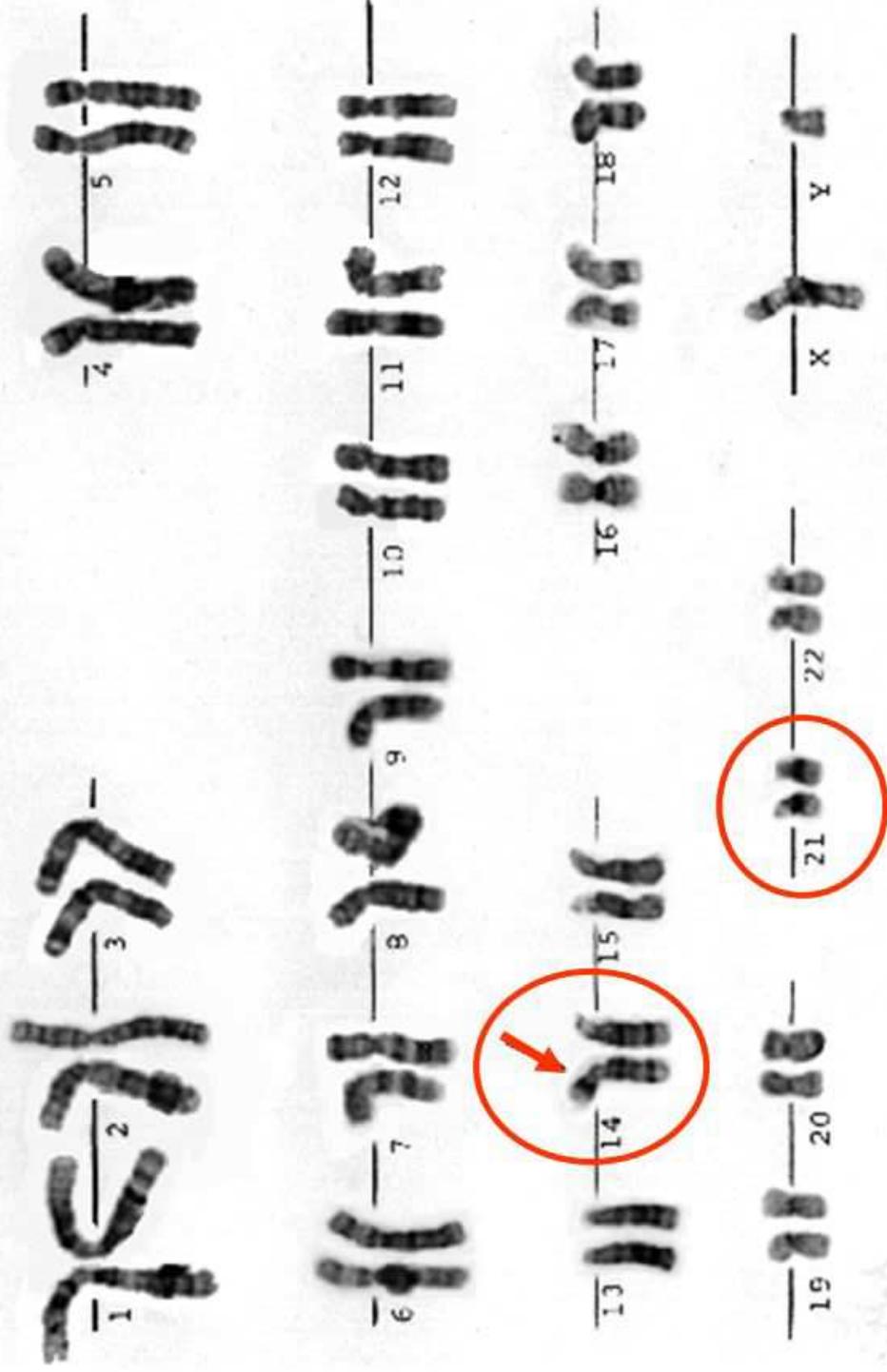
Cr.14/21

**TRASLOCAZIONE ROBERTSONIANA
BILANCIATA 14/21**



**CARIOTIPO DI UN BAMBINO DOWN CON
TRASLOCAZIONE ROBERTSONIANA 14q 21q SBILANCIATA**

46,XY, -14, +rob(14q21q)



Trisomia 13 o Sindrome di Patau

(47,XX+13- 47,XY+13)

La Trisomia 13 è una malattia rara, ad elevata mortalità, ha un incidenza annuale di un bambino su 10000.

I bambini affetti presentano scarso peso alla nascita uguale o inferiore al 10 percentile, malformazioni degli organi interni variabilmente gravi notevole ritardo dello sviluppo.

Malformazioni Associate :

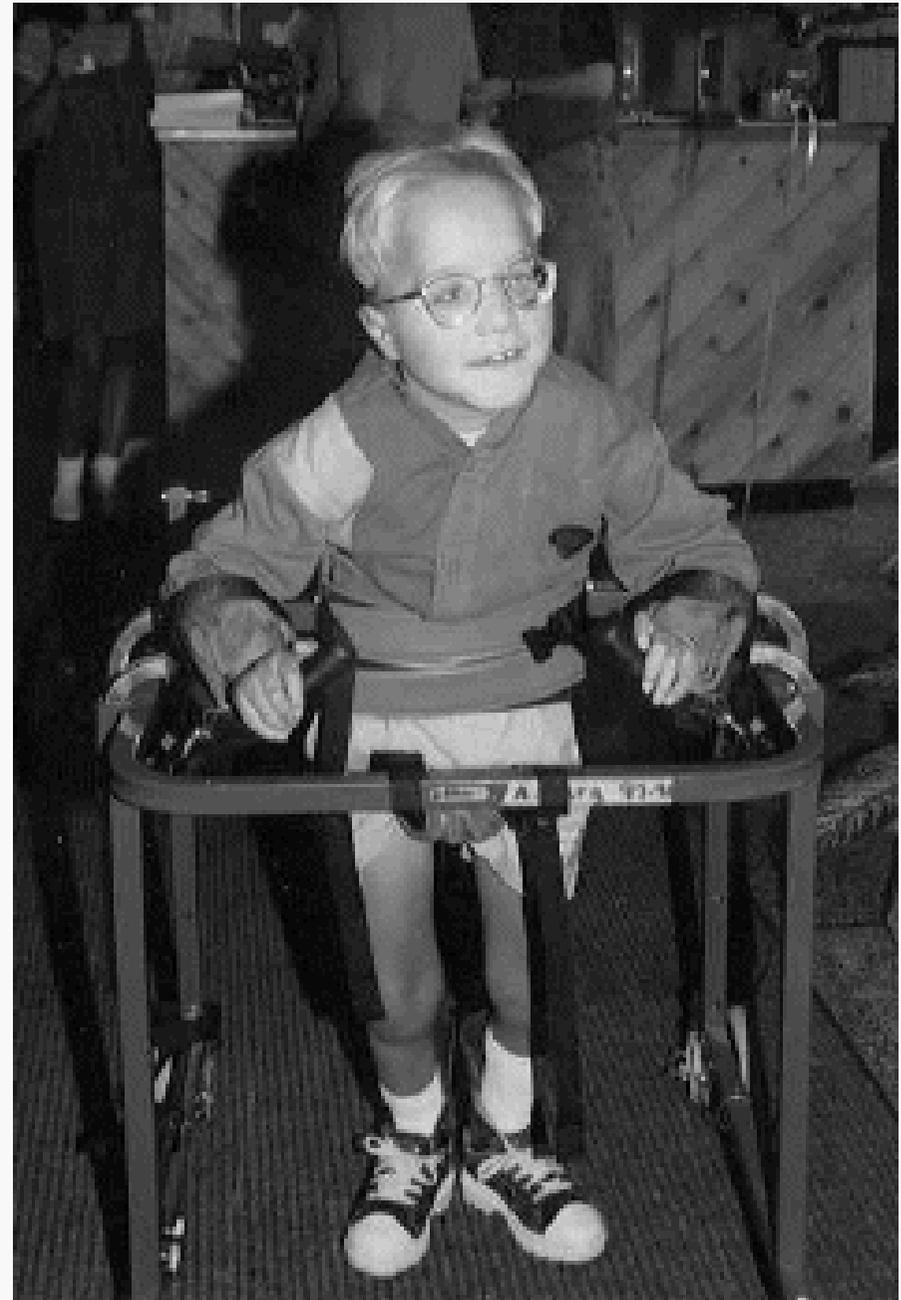
malformazioni cardiache 64%; labbro leporino 39%; palatoschisi 42%; piede equino 9%; omphalocele 6%; polidattilia 67%; difetti al cuoio capelluto 42%; difetti agli occhi 64%; vista rovinata 46%; attacchi epilettici 42%; problemi renali 6%; infezioni urinarie 21%; spina bifida 3%; difetti cerebrali 18%.

In aggiunta a questi difetti strutturali e complicanze mediche, sono segnalate anche contratture, genitali anormali, lussazioni, scoliosi e sindattilia.

Sopravvivenza

La sopravvivenza è scarsa, varia a seconda del sesso, ed è più favorevole per le femmine.

Ad un anno di età il 38% degli individui è ancora vivente, a 5 anni il 13%, a 10 anni il 3%.



TRISOMIA 18

SINDROME DI EDWARDS

(47,XX+18- 47,XY+18)

Frequenza è di 1 neonato su 6000.

Come si manifesta la sindrome di Edwards?

- I bambini affetti presentano grave ritardo di crescita (anche nel periodo prenatale), grave ritardo mentale, malformazioni multiple: micrognazia (mascella di dimensioni inferiori alla norma), occipite prominente, alterazioni degli arti, cardiopatia, anomalie renali.
- Alla sindrome sono associati moltissimi difetti che causano morte prematura.

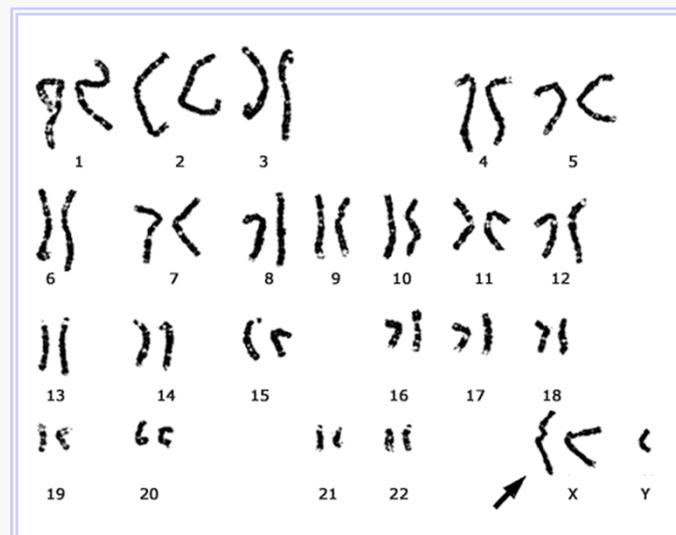
Sindrome di Klinefelter (XXY)

Frequenza alla nascita: 1 su 1000 neonati maschi

Soggetti affetti : 47 cromosomi, con un cromosoma X sovranumerario
Cariotipo: 47, XXY.

Caratteristiche :

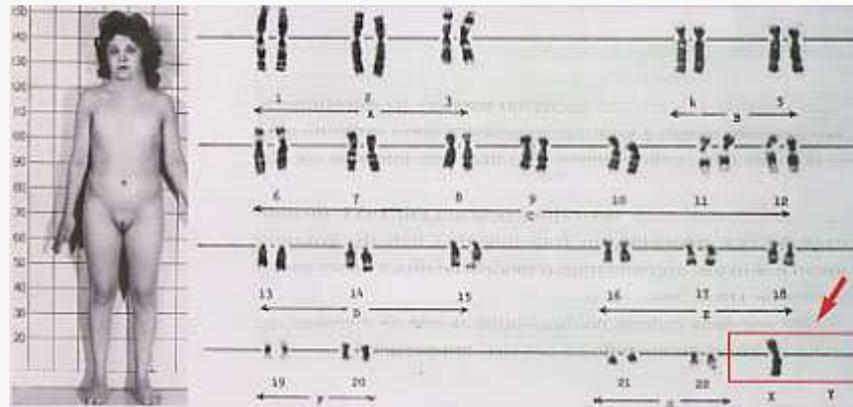
- ipogonadismo (testicoli di dimensioni ridotte)
- bassi livelli di testosterone
- azoospermia
- sterilità
- sproporzione tra lunghezza degli arti e tronco
- statura superiore alla media



MONOSOMIA: Sindrome di Turner

Cariotipo: 45,XO
(1/2.500 neonati femmine)

- Mancanza di 1 cromosoma X: l'errore avviene di solito nella spermatogenesi o alla perdita del cromosoma del sesso di origine paterna nelle prime fasi dell'embriogenesi
- Colpisce solo le femmine: Ipogonadismo, bassa statura, anomalie cardio-vascolari, dismorfismi facciali, anomalie mani e piedi, mancato sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie, sterilità
- Si cura con la somministrazione di ormoni



**MUTAZIONI CROMOSOMICHE = cambiamenti
che producono un'alterazione visibile dei
cromosomi**

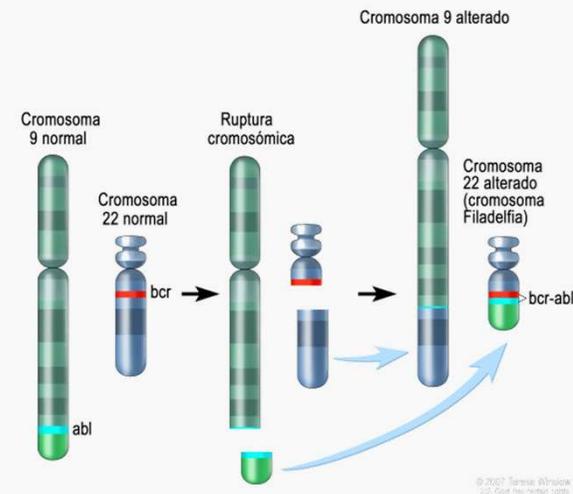
- **alterazioni del numero**
(poliploidie, monosomie, trisomie)
- **alterazioni della struttura**
(inversioni, delezioni, duplicazioni, traslocazioni)

Mutazioni cromosomiche

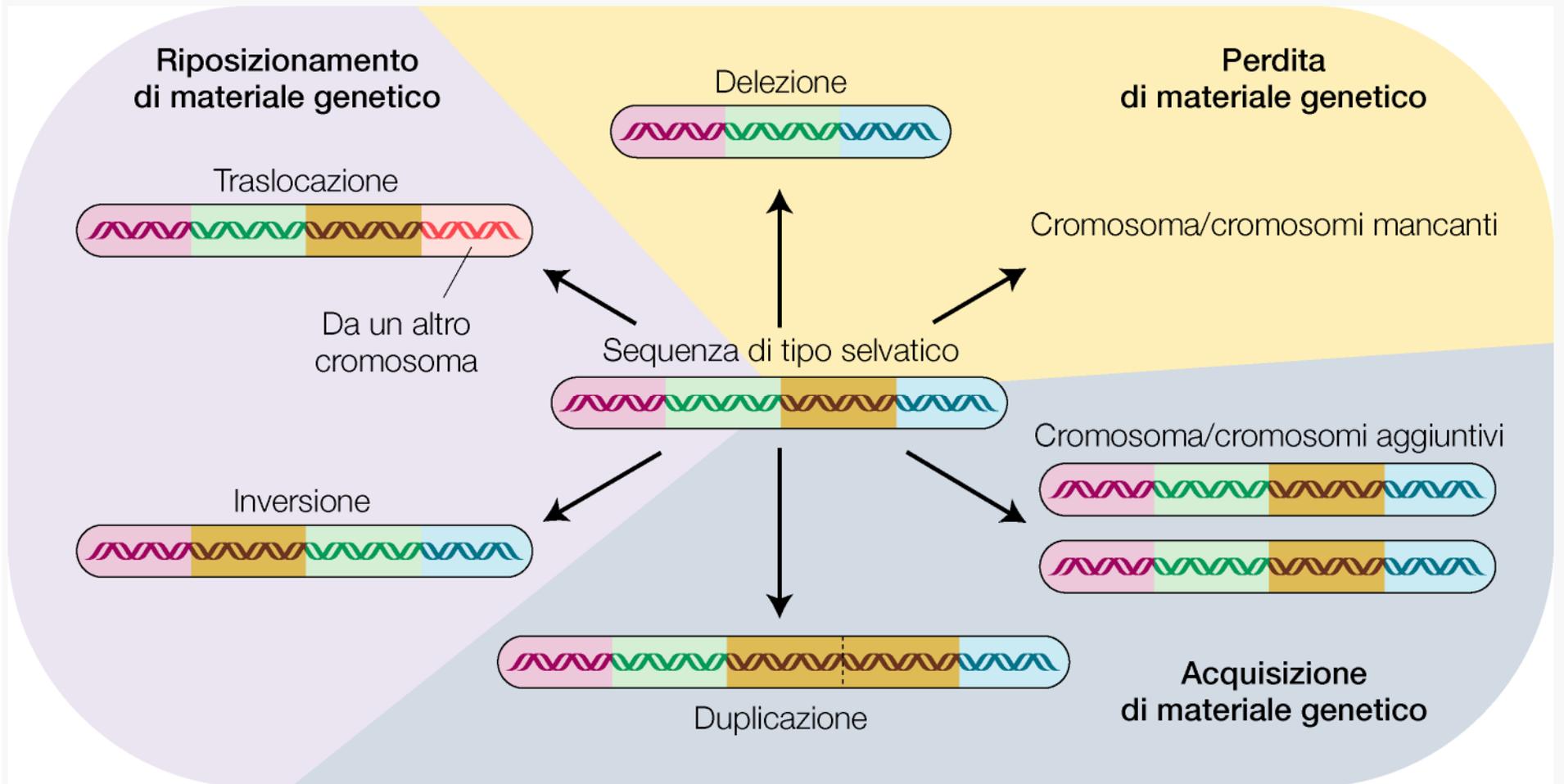
2. alterazioni della struttura

Esistono 4 tipi principali di mutazione della struttura dei cromosomi

- delezione
- duplicazione
- inversione
- traslocazione



Mutazioni cromosomiche di struttura

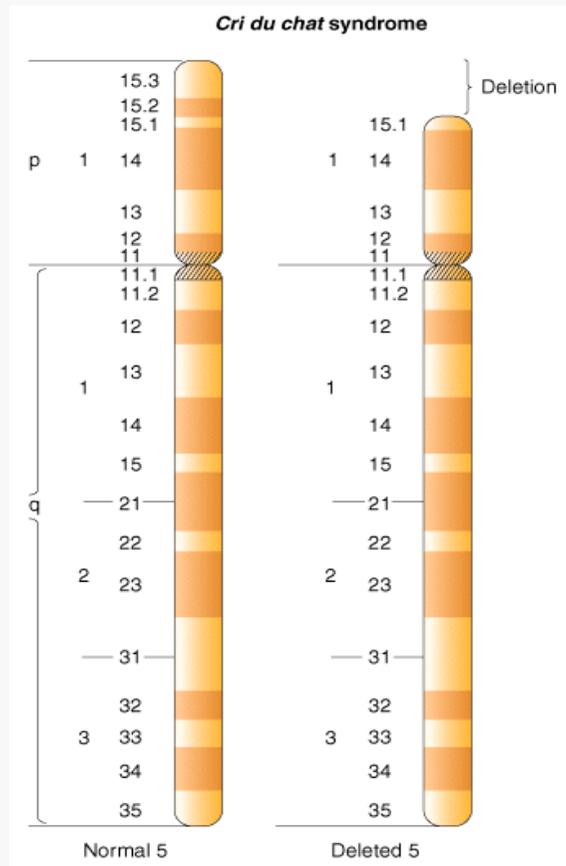


Malattie legate a DELEZIONI

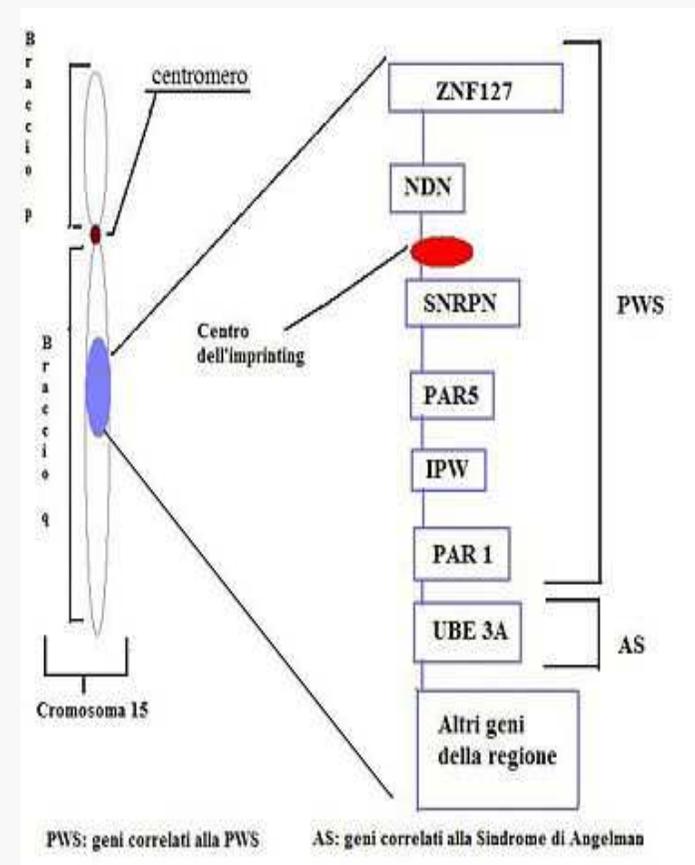
Esempi di patologie umane legate a delezioni cromosomiche sono:

- 1) Delezione sul crom.5: Sindrome del cri-du-chat
- 2) Delezione sul crom.15: Sindrome di Prader-Willi o di Angelman

1)



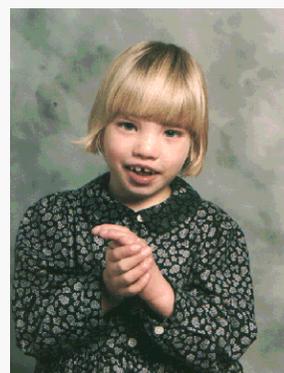
2)



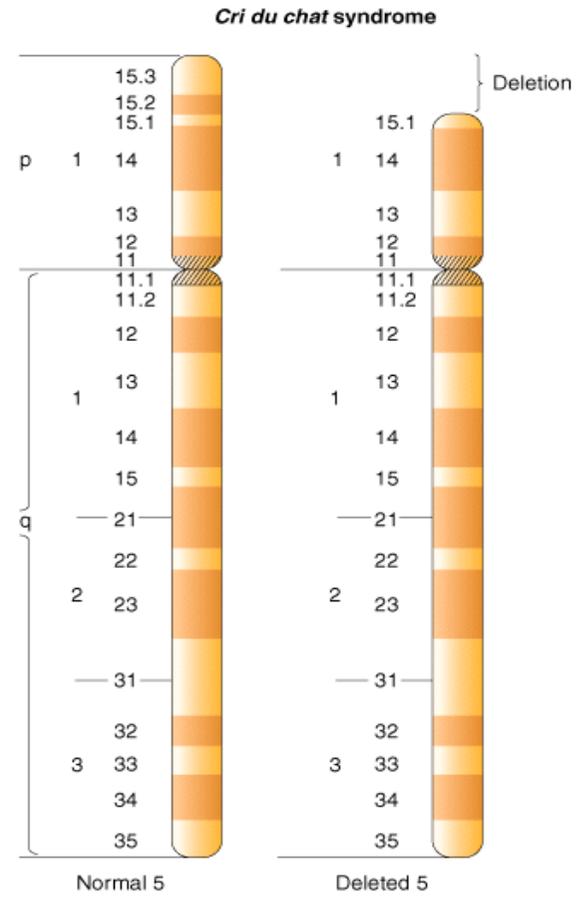
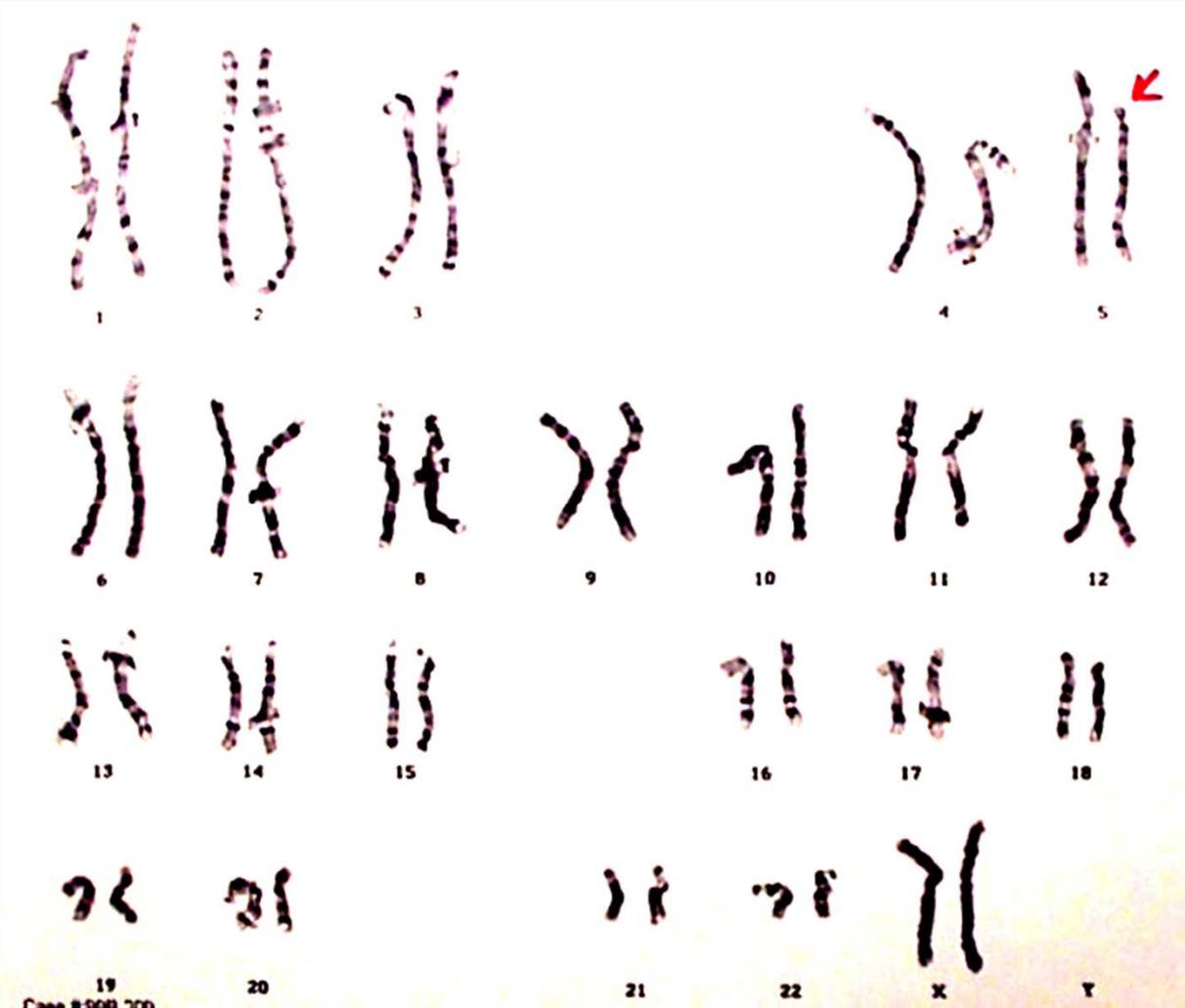
Sindrome Cri-du-chat



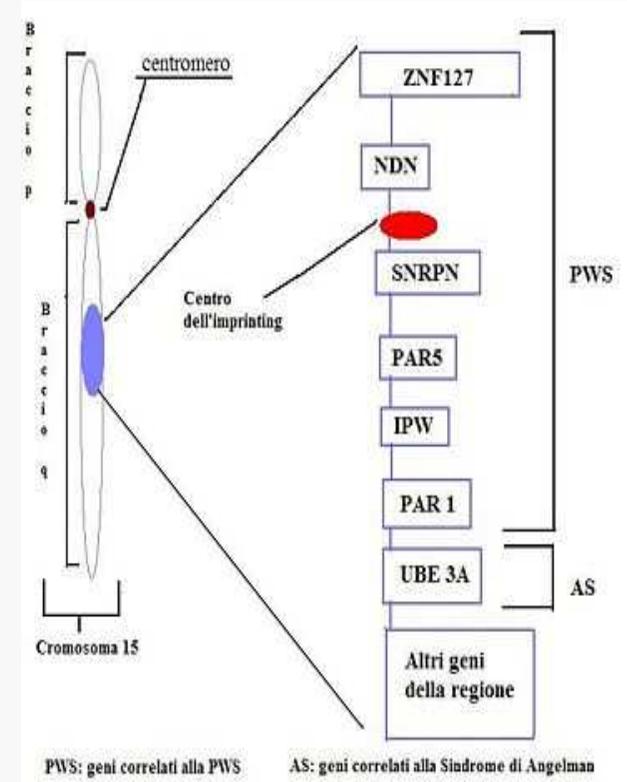
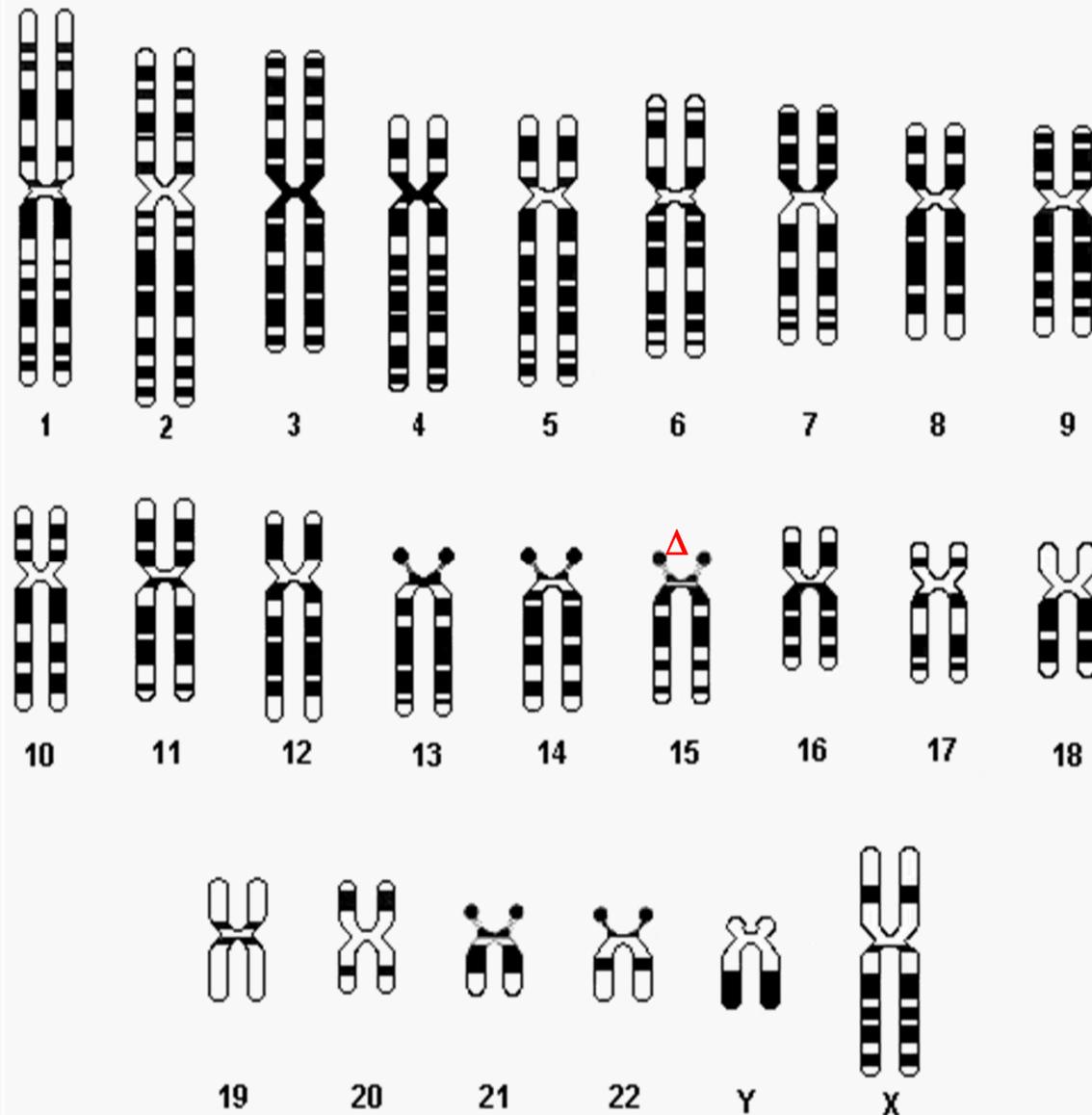
- Pianto simile al miagolio di un gatto (Laringe Ipoplasica)
- Grave ritardo mentale e psicomotorio
- Microencefalia
- Faccia a luna piena, ipertelorismo oculare, epicanto, micrognazia, malformazioni Scheletriche
- Sopravvivenza media significativamente ridotta



CRI-DU-CHAT CARIOTIPO



Mutazioni per delezione sul crom. 15: Sindrome di Prader-Willi e Sindrome di Angelman



LA GENETICA DELLE MALATTIE DI PRADER-WILLI E DI ANGELMAN

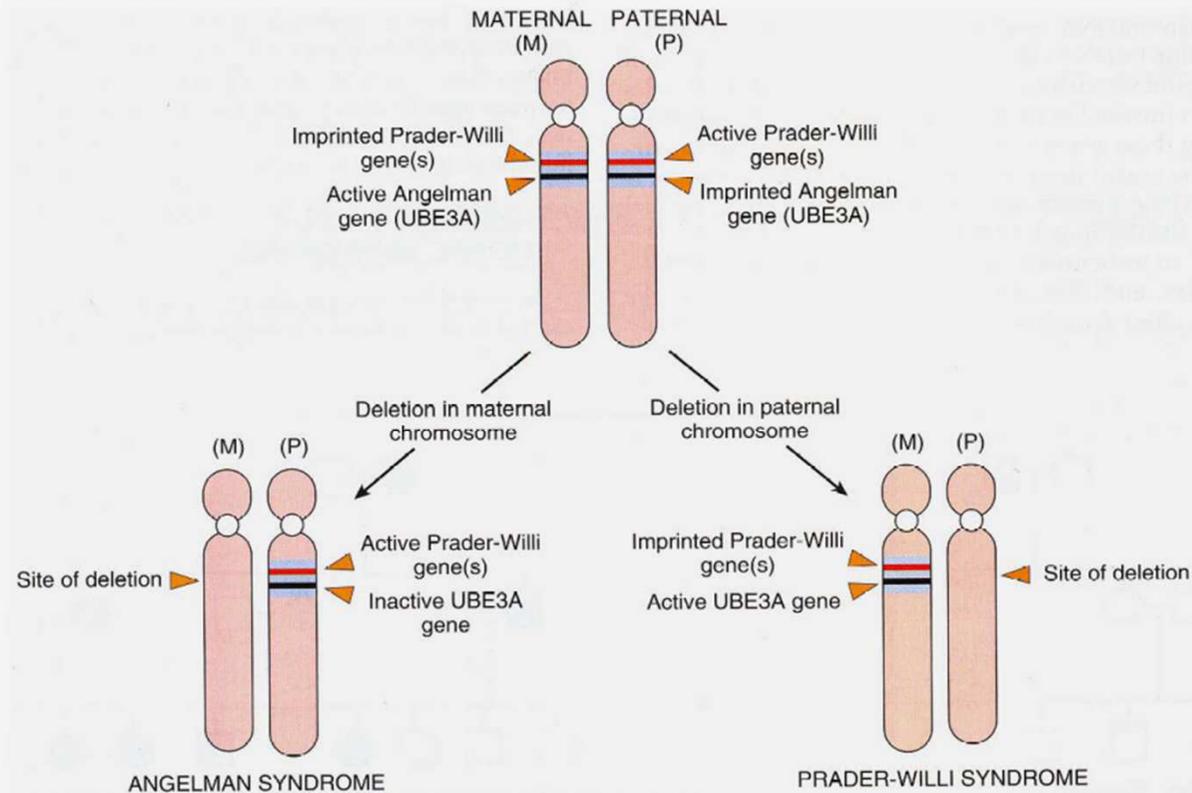


FIGURE 5-36 Diagrammatic representation of Prader-Willi and Angelman syndromes.

In circa il 70% dei casi l'anomalia consiste in una delezione de novo, indicata con 15q11-q13, del cromosoma materno.



Angelman



Nella PWS il gene materno è silenziato perché sotto imprinting, mentre quello paterno è deletato.



Prader Willi

Aspetti clinici:

- microbrachicefalia
- lingua protusa all'esterno
- spazio tra i denti
- ritardo mentale grave
- riso ingiustificato
- epilessia

- mani e piedi piccoli
- ipogonadismo
- obesità
- ritardo mentale medio
- facies caratteristica
- problemi comportamentali

Angelman



FIGURE 1. Composite of unrelated individuals with AS illustrating some typical behavioral and facial appearances. All individuals except C have typical large deletions of 15q11-13. Individual C has no abnormality yet detected of his chromosomes 15. See text for details.

Prader Willi



Malattie legate a Traslocazioni

Esempi di patologie legate a traslocazione cromosomica sono:

LINFOMA di BURKITT (t 8;14);

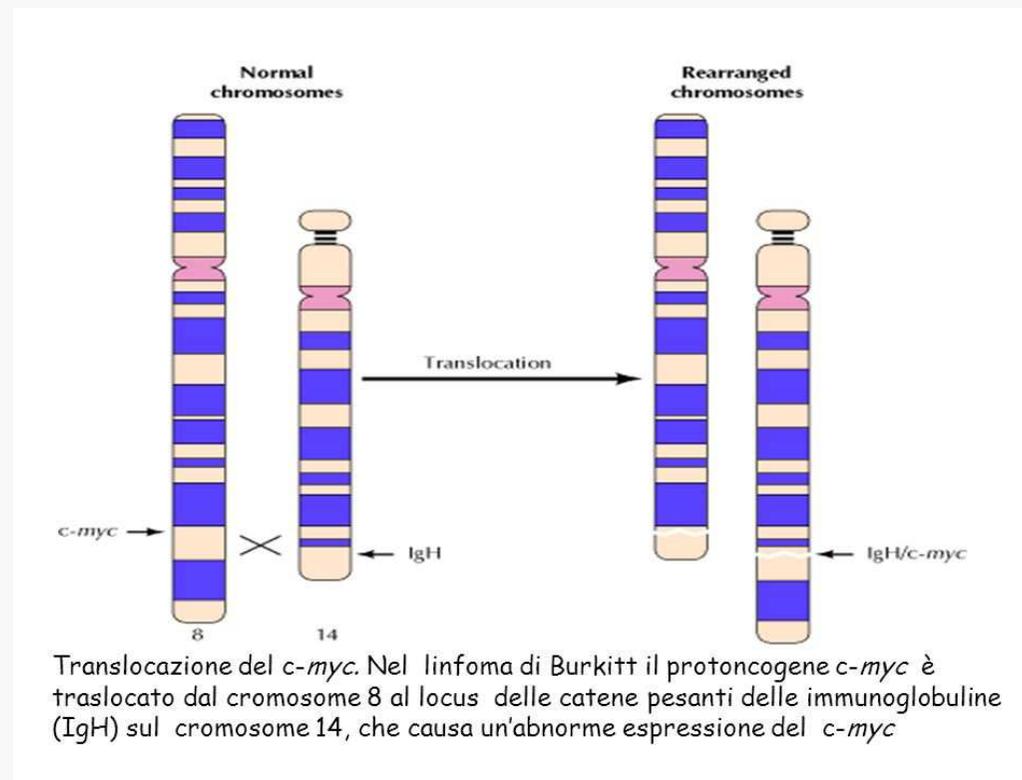
- 1) Spostamento del *proto-oncogene c-Myc* dal cromosoma 8 al 14;
- 2) Traslocazione di c-Myc nel locus della catena pesante delle immunoglobuline (IgH) sul cromosoma 14 **CONSEGUENZE** Iperproduzione della proteina Myc, che causa la trasformazione neoplastica.

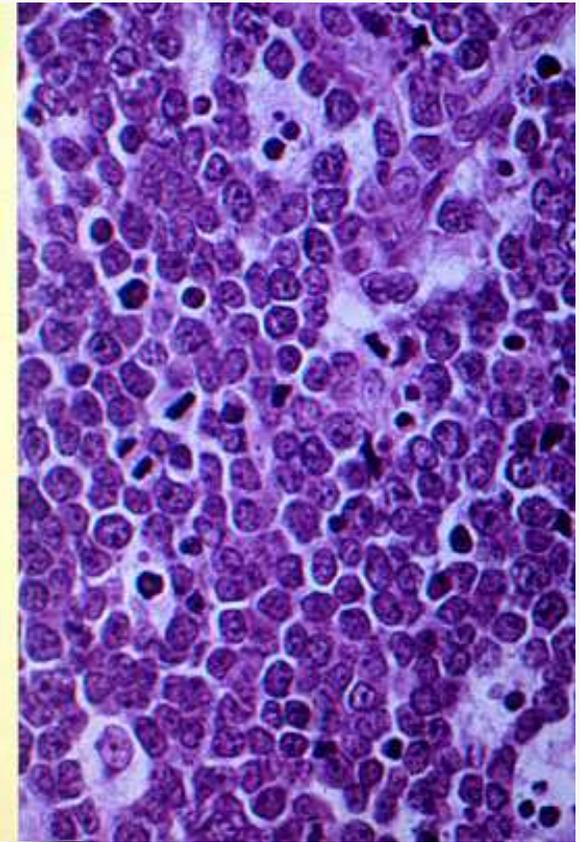
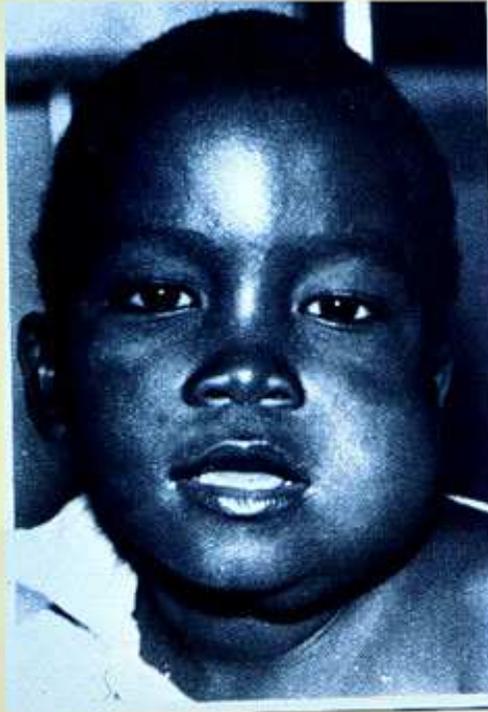
LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (t 9;22)

- 1) Traslocazione reciproca tra i cromosomi 9 e 22, con formazione del cosiddetto cromosoma Philadelphia (Ph),
- 2) Sul cromosoma 22 si viene a creare un gene di fusione BCR-ABL che codifica per una proteina (tirosin-chinasi) che rende "immortali" i blasti ed è quindi importante sia nella patogenesi della CML sia nella sua espressione clinica.

LINFOMA di BURKITT

- 1) Spostamento del *proto-oncogene c-Myc* dal cromosoma 8 al cromosoma 14;
- 2) Traslocazione di c-Myc nel locus della catena pesante delle immunoglobuline (IgH) sul cromosoma 14;





Individui affetti da
linfoma di Burkitt

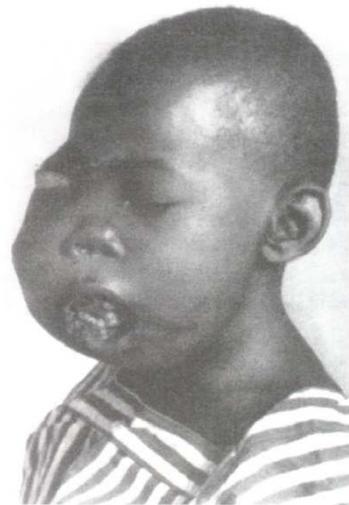


Figure 4-6. Child manifesting the severe facial distortion characteristic of some Burkitt's lymphoma patients. (From Burkitt, D. 1958. A sarcoma involving the jaws of African children. *Br J Surg*, 46:218-225. By permission of Blackwell Science Ltd.)

Specifiche anomalie citogenetiche sono associate ad alcune forme di cancro

Linfoma di Burkitt

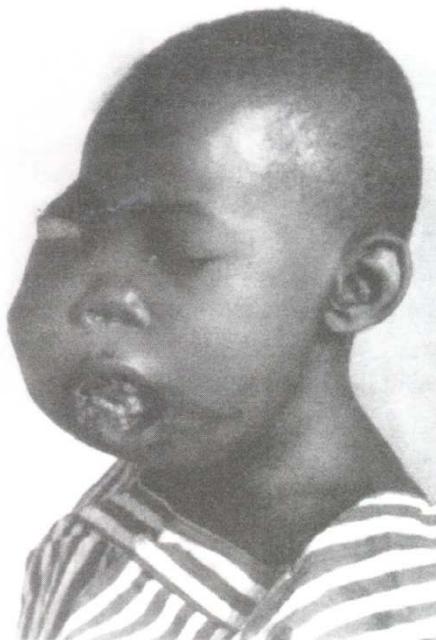
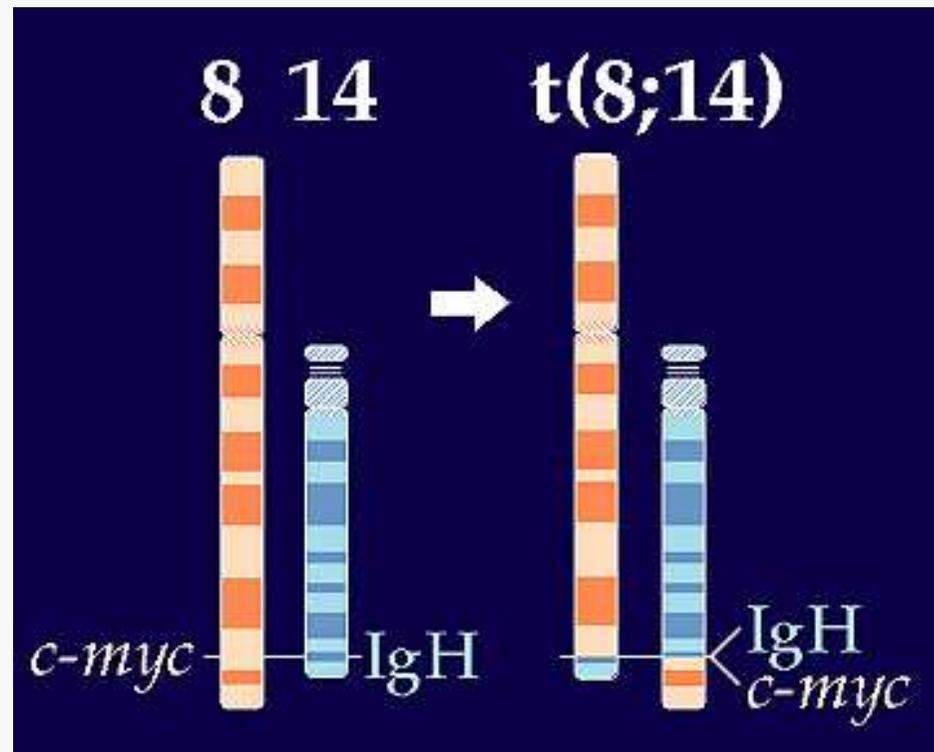
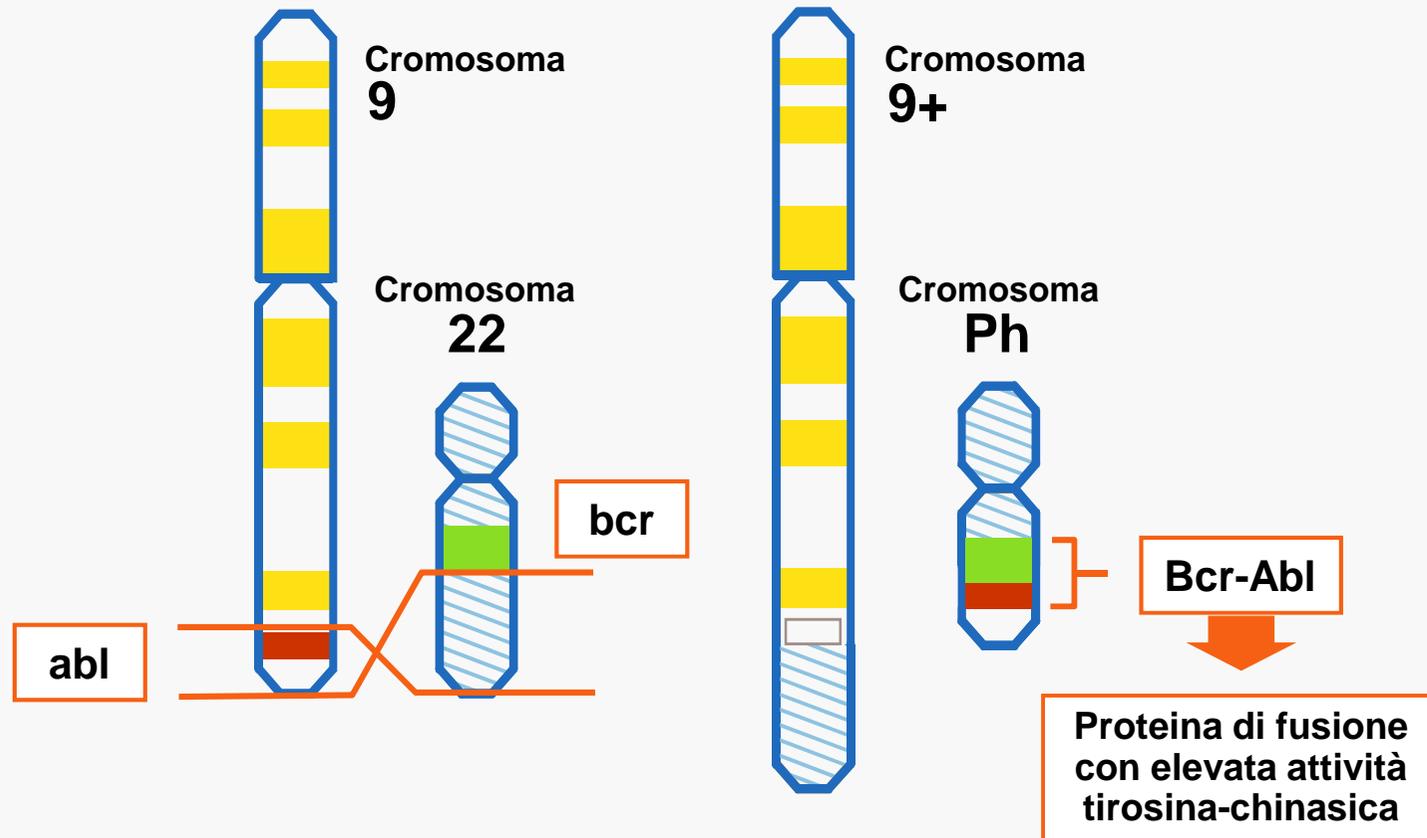


Figure 4-6. Child manifesting the severe facial distortion characteristic of some Burkitt's lymphoma patients. (From Burkitt, D. 1958. A sarcoma involving the jaws of African children. *Br J Surg*, 46:218-225. By permission of Blackwell Science Ltd.)

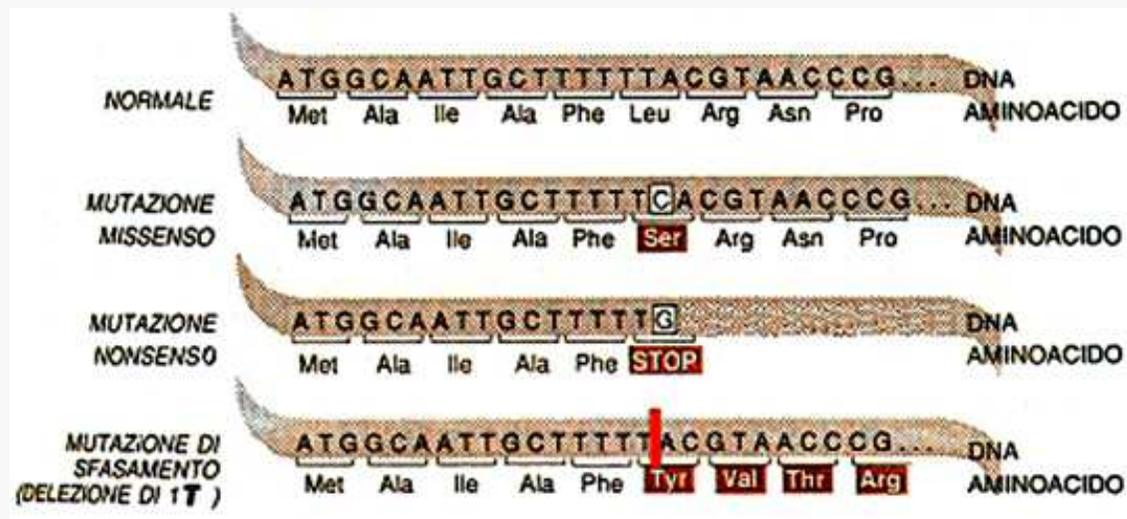


Leucemia Mieloide Cronica (t 9;22)

malattia neoplastica che origina da una singola cellula multipotente staminale



MUTAZIONI GENICHE O PUNTIFORMI

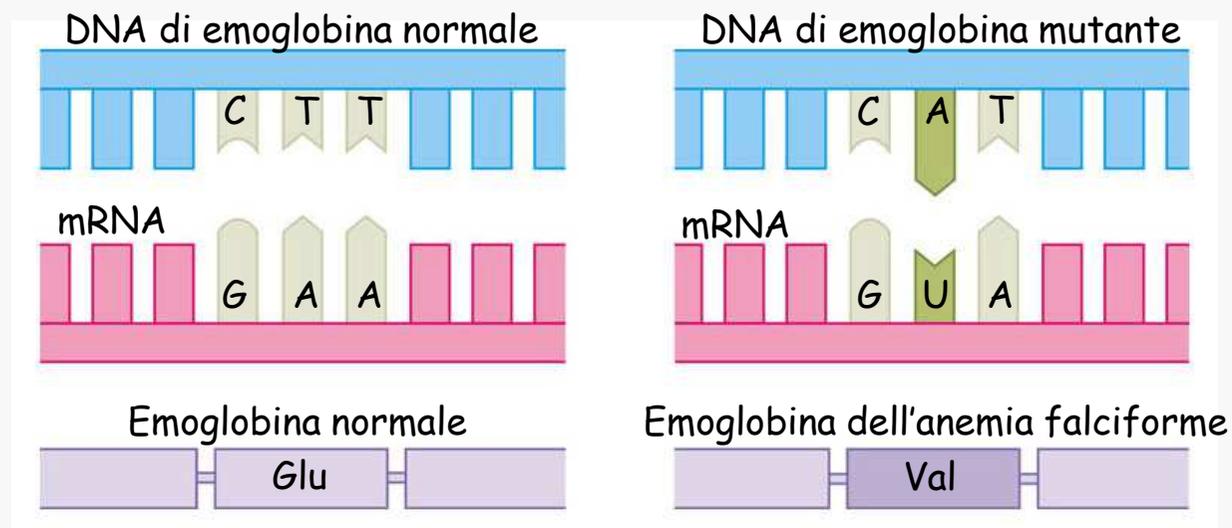


La mutazione genica

- **La mutazione genica è un cambiamento del materiale ereditario di un singolo gene.** Un gene è una sequenza di nucleotidi del DNA, che codifica in genere per una proteina. Una mutazione genica cambia la sequenza nucleotidica del gene; si tratta di un cambiamento molto piccolo, e questo è il motivo per cui una mutazione genica è detta anche **mutazione puntiforme.**

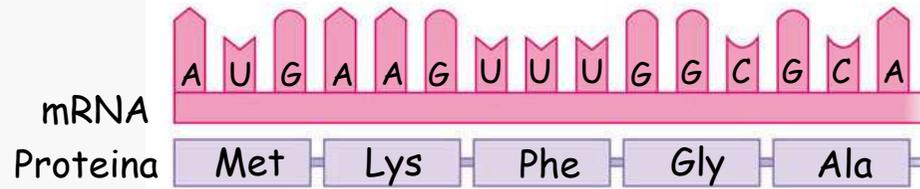
- Le mutazioni possono cambiare il significato dei geni

- Qualsiasi variazione nella sequenza nucleotidica del DNA rispetto alla sua conformazione originale è detta **mutazione**.
- Le mutazioni sono causate da errori nella duplicazione del DNA, da ricombinazione o da agenti mutageni.

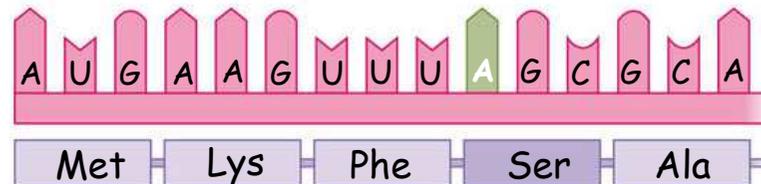


- La **sostituzione**, l'**inserzione** o la **delezione** di nucleotidi alterano un gene con varie conseguenze sull'organismo.

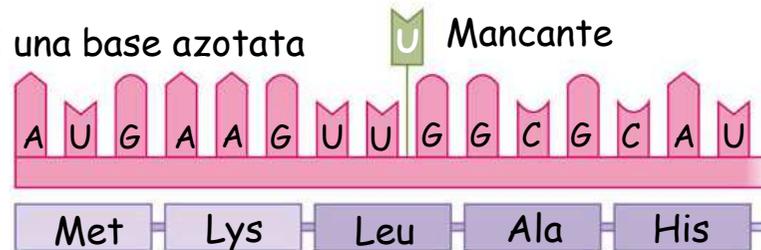
Gene normale



Sostituzione di una base azotata



Delezione di una base azotata



MUTAZIONI PUNTIFORMI

..... conseguenze

Analizziamo ora alcuni degli effetti di una mutazione genica, e supponiamo che la mutazione avvenga nella parte di un gene che codifica per una proteina. Le principali conseguenze sono le seguenti:

- 1. mutazione missenso** (ovvero, a senso errato)
- 2. mutazione non-senso**
- 3. mutazione silente**
- 4. mutazione frameshift**

Mutazione missenso

- E' una mutazione genica, in cui la sostituzione di una base di un codone con un'altra base provoca il cambiamento del significato del codone. Ad esempio, il codone AGC che codifica per l'aminoacido serina diventa, a causa della mutazione, AGA, che codifica per un aminoacido diverso, l'arginina. Al momento della sintesi proteica, viene quindi inserito un aminoacido diverso da quello originario. Questo può determinare la perdita della funzionalità della proteina stessa.

Esempio di mutazione missenso

Anemia falciforme: mutazione missenso nel gene β globina. L'acido glutammico in posizione 6 (carico negativamente) viene sostituito da valina (idrofobico)

HBB Sequence in Normal Adult Hemoglobin (Hb A):

Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser
	3			6			9

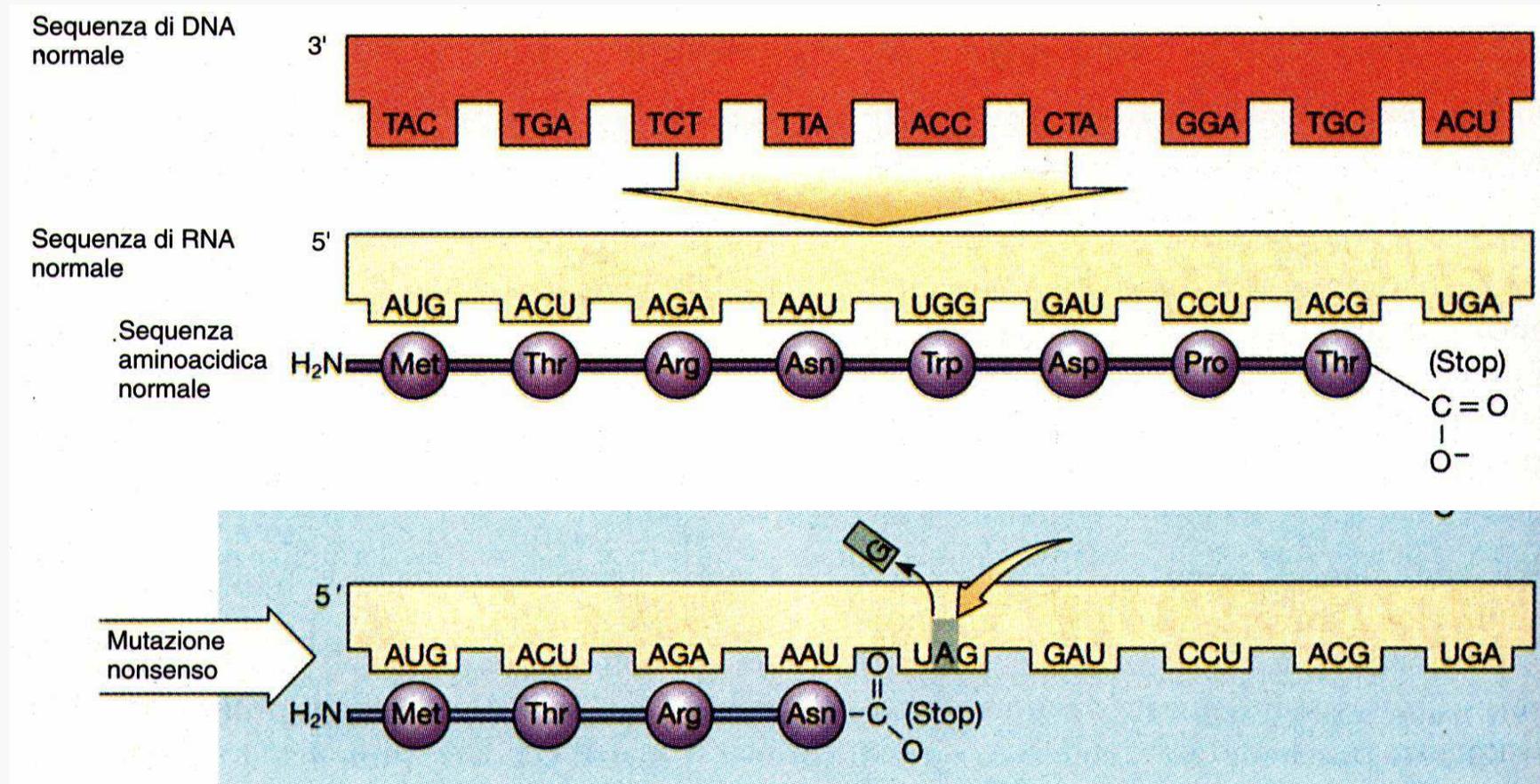
HBB Sequence in Mutant Adult Hemoglobin (Hb S):

Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GTG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys	Ser
	3			6			9

Mutazione non-senso

- Una mutazione genica da sostituzione di basi può trasformare un codone senso in un codone non senso (che è un segnale di termine o di stop della sintesi proteica). La sintesi proteica, quindi, termina precocemente in corrispondenza del codone non senso che si è formato per mutazione. Viene pertanto sintetizzata una proteina incompleta, che, nella maggior parte dei casi, non funziona.

Mutazioni in sequenza codificante e conseguenze sulla traduzione: mutazione nonsense

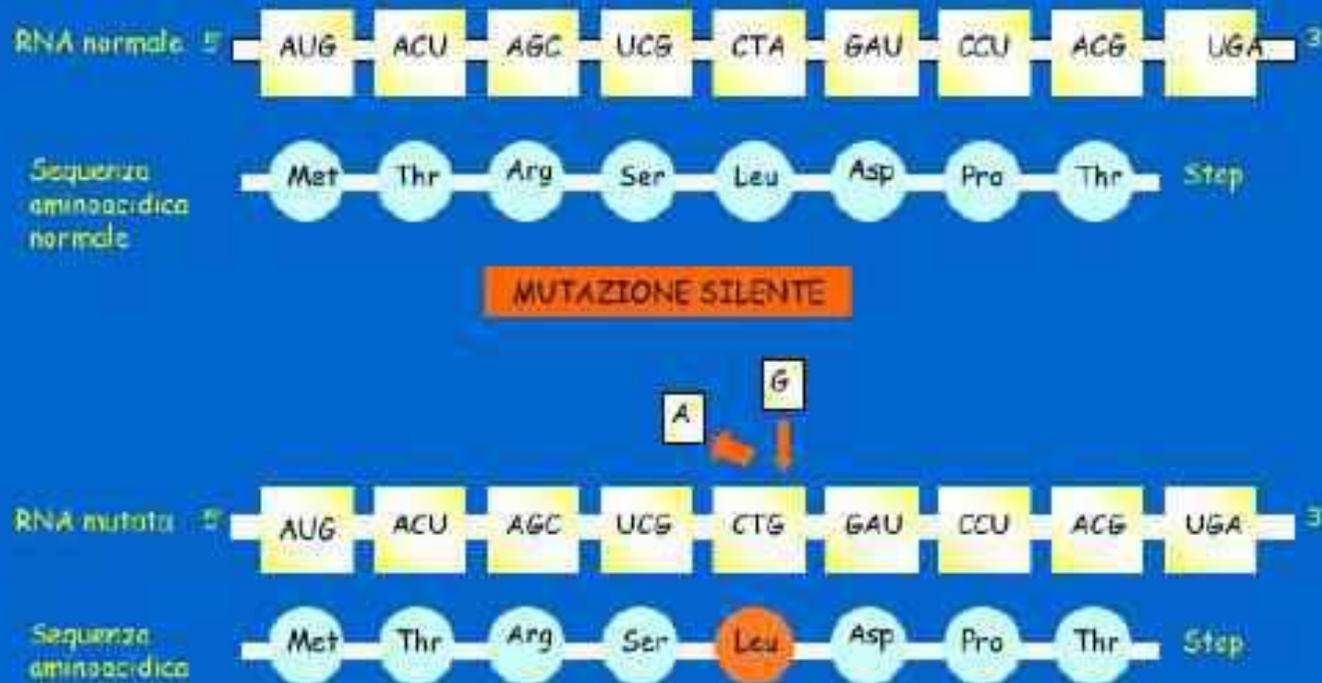


Una mutazione nonsense porterà alla sintesi di una proteina tronca

Mutazione silente

- La mutazione da sostituzione di basi provoca un cambiamento nel codone, ma questo non comporta un cambiamento nell'aminoacido. In questo esempio, si passa dal codone CUA al codone CUG, ed entrambi i codoni codificano per lo stesso aminoacido, la leucina. Poiché non cambia l'aminoacido che viene inserito nella proteina, una mutazione silente non ha effetto.

MUTAZIONE SILENTE

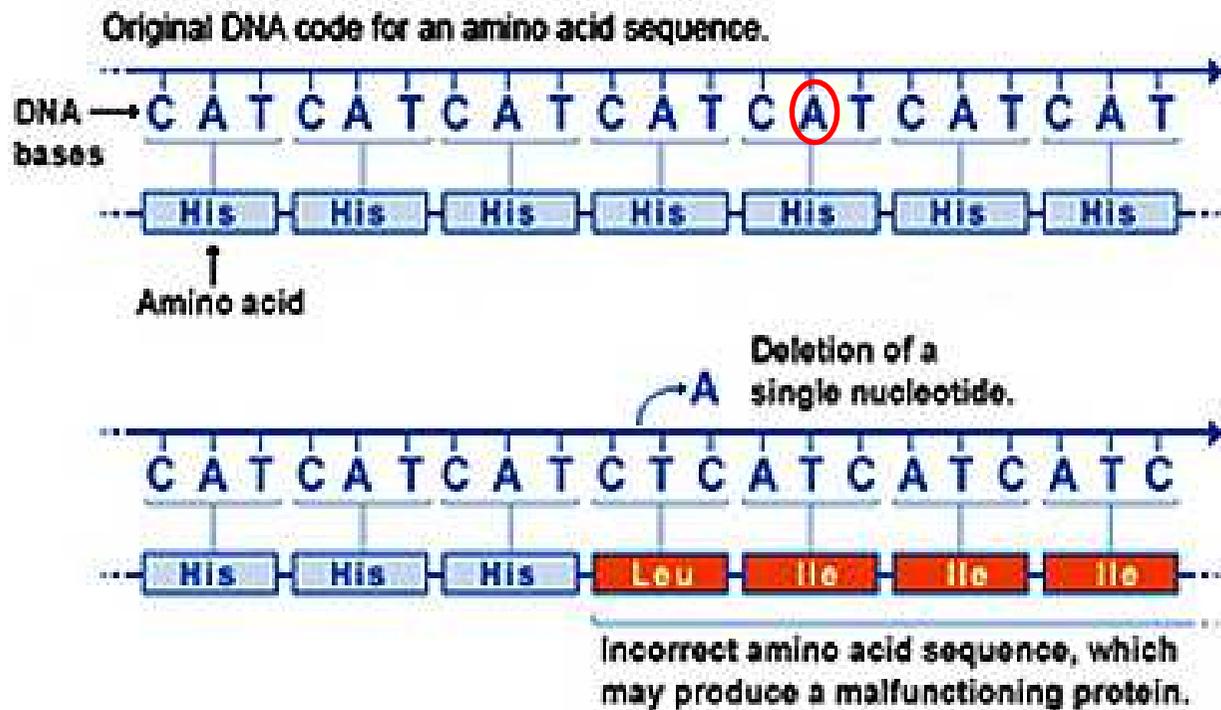


Mutazione frameshift

- In questo tipo di mutazione, l'inserzione o la delezione di basi, purché non in multipli di tre, alterano la fase di lettura del messaggio genetico, che, quindi, a valle della mutazione viene completamente scombinato. Si forma una proteina alterata, che di solito non funziona.

Delezione di una base

Deletion mutation

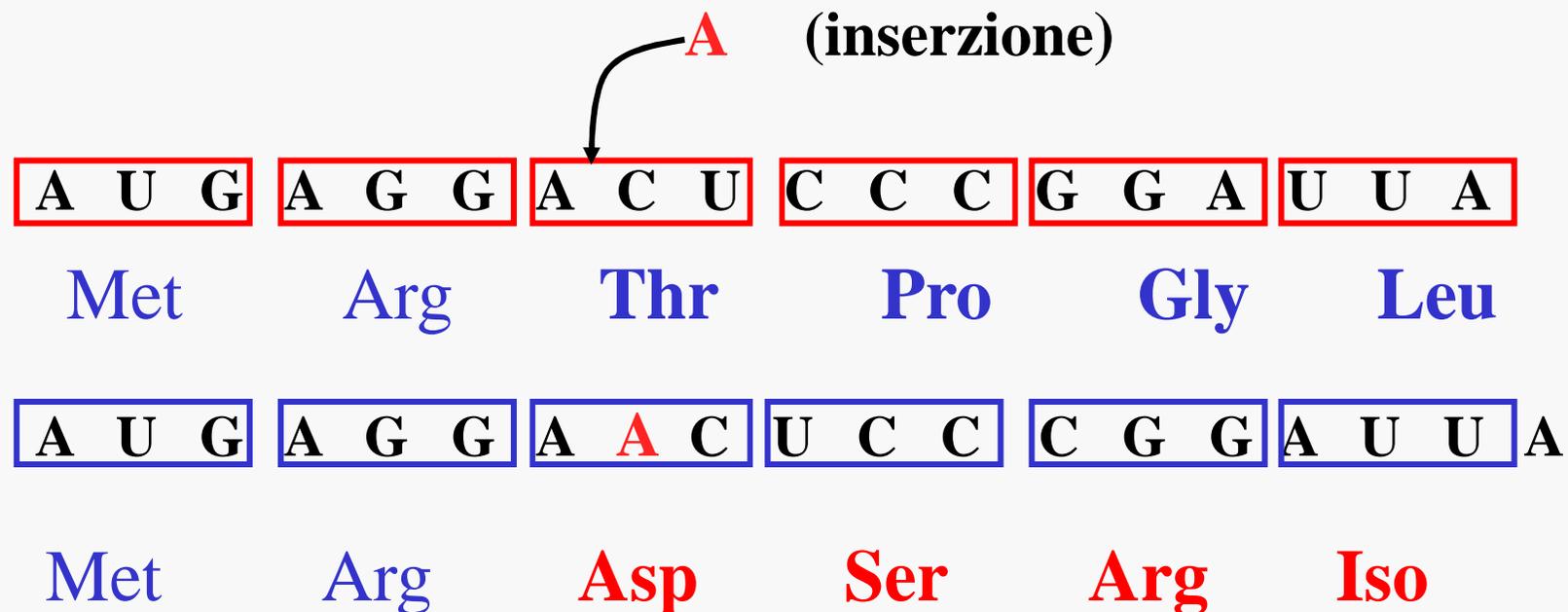


Inserzione di una base

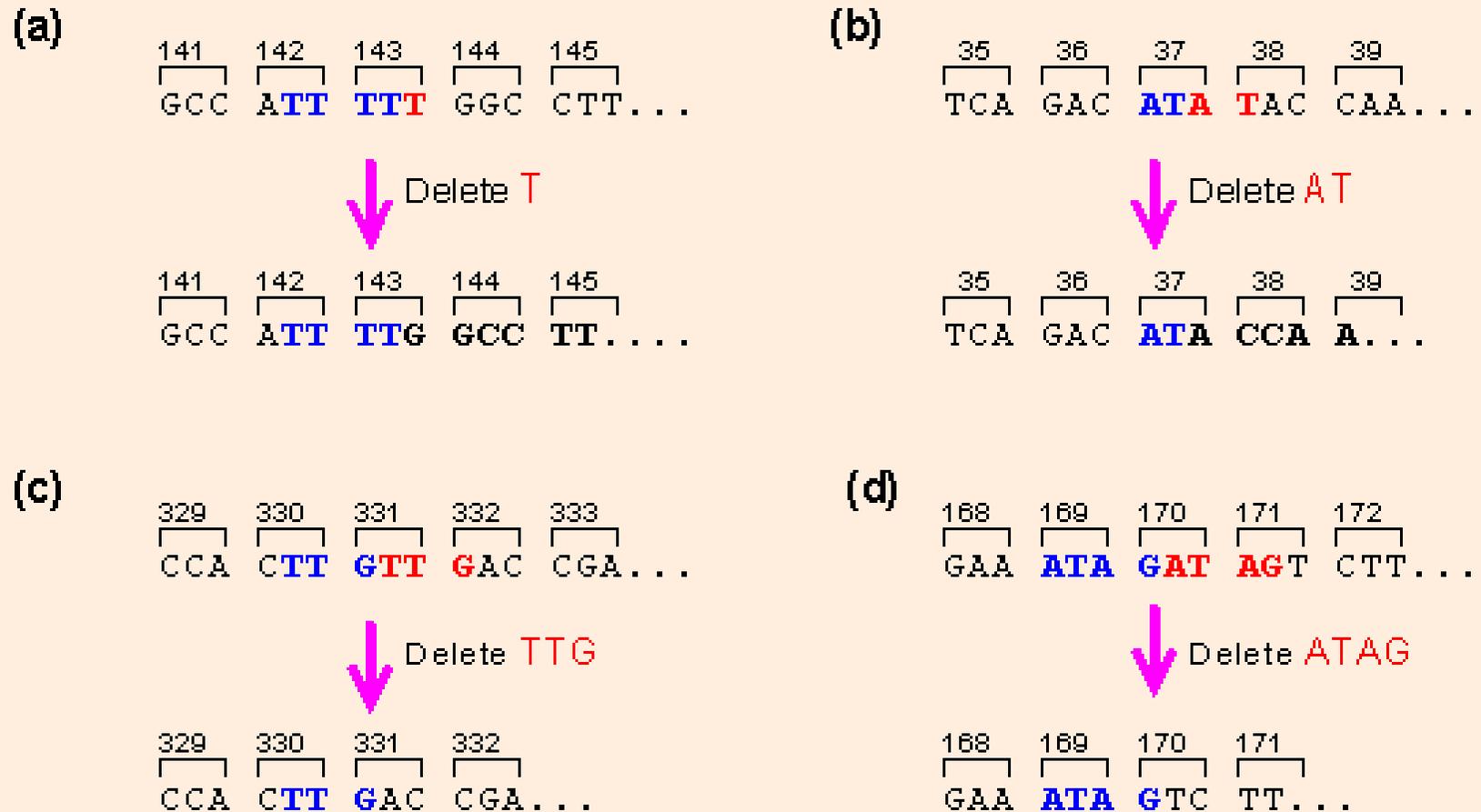
mutazioni per spostamento della griglia di lettura= **FRAME SHIFT**

Talvolta l'errore consiste nell'**inserire una base in più** nella sequenza del DNA. Altre volte durante la replicazione o durante la riparazione del DNA si ha la **perdita di una base**

In entrambi i casi la lettura di **tutta la sequenza che segue** viene **completamente alterata**



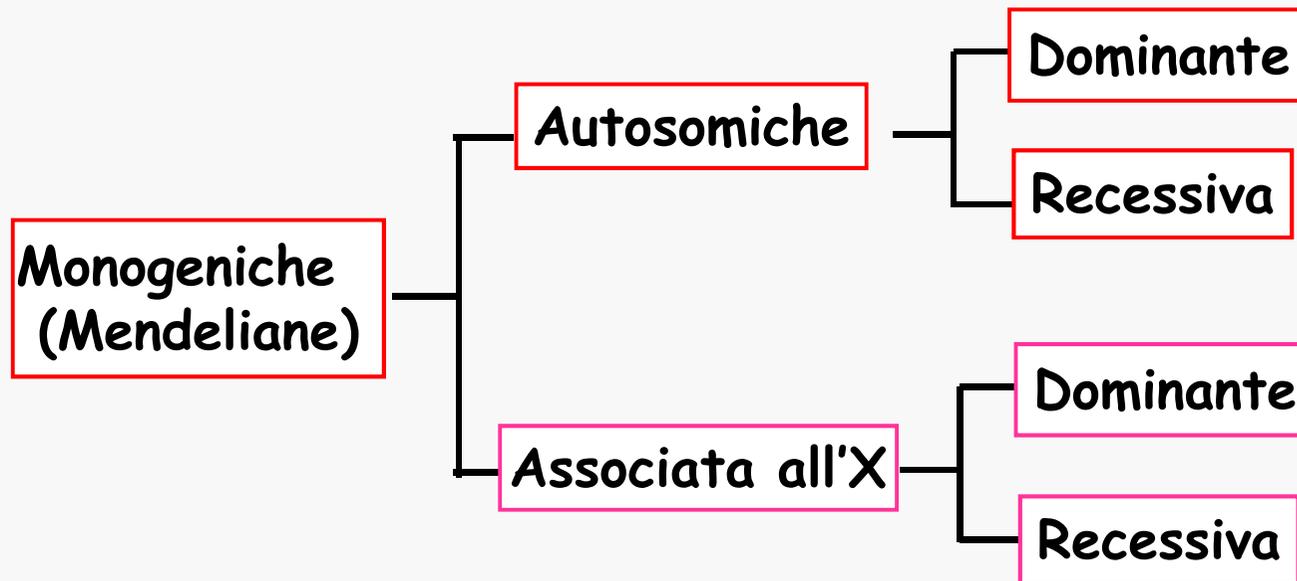
Mutazioni “frameshift”



**Viene alterata la lettura di tutti i codoni successivi
all'inserzione /delezione**

MALATTIE DOVUTE A MUTAZIONI GENICHE

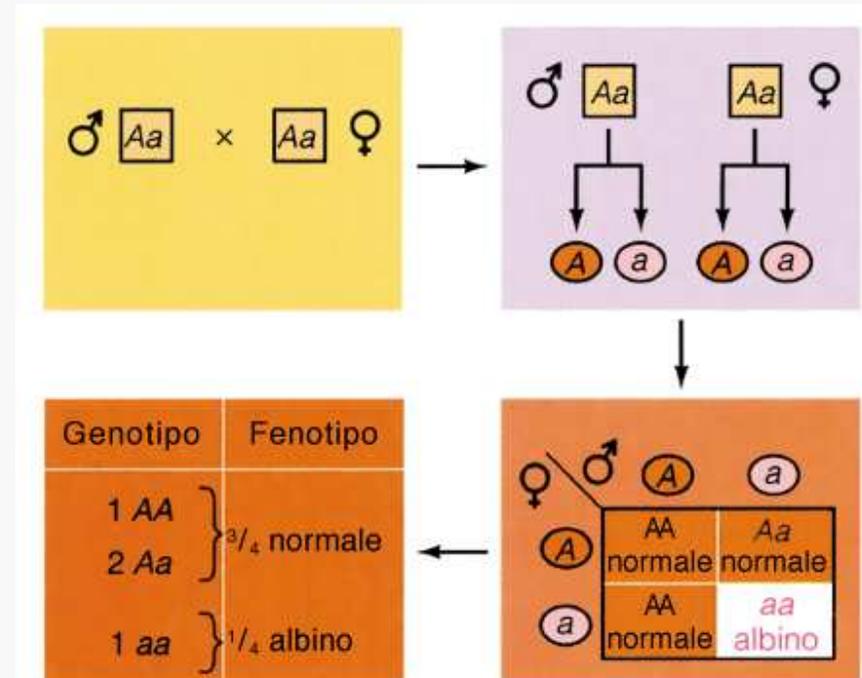
Classificazione delle malattie monogeniche nell'uomo



La "segregazione" dei caratteri umani



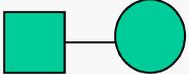
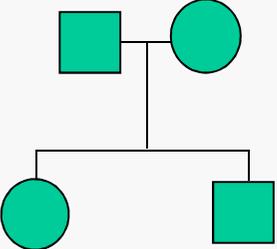
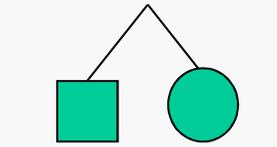
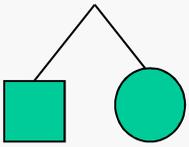
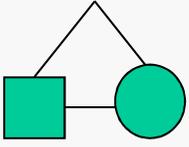
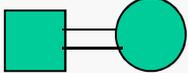
Albino = aa



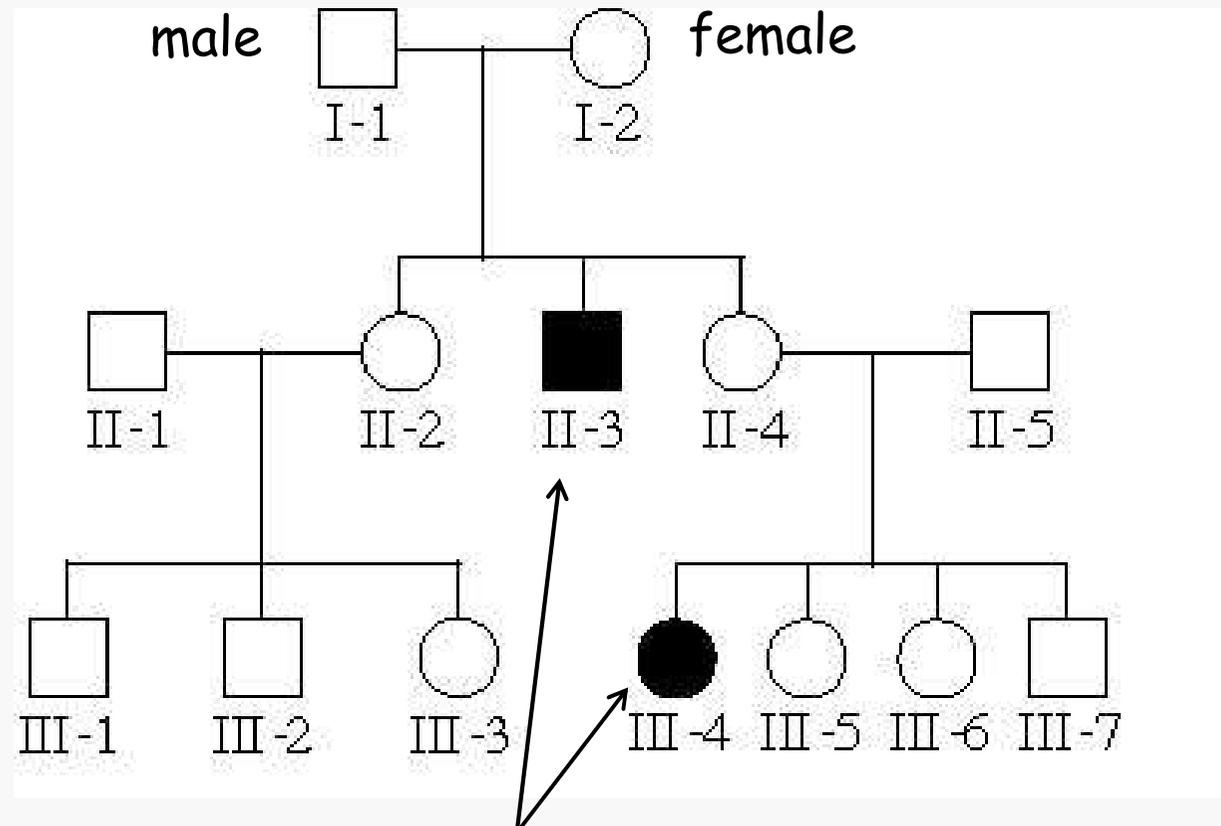


Simboli usati nell'analisi degli alberi genealogici

Simboli usati nell'analisi degli alberi genealogici umani

	Maschio		Sesso non determinato
	Femmina	 	Numero di figli del sesso
	Incrocio	 	Individui affetti
	Genitori con 1 bambino ed 1 bambina	 	Eterozigoti per un gene autosomico recessivo
	Gemelli con 1 bambino ed 1 bambina		Portatrice di un gene recessivo Legato al sesso
	Gemelli dizigoti		Morte
	Gemelli monozigoti		Aborto o nato morto (sesso non determinato)
			Incrocio tra consanguinei

Pedigree



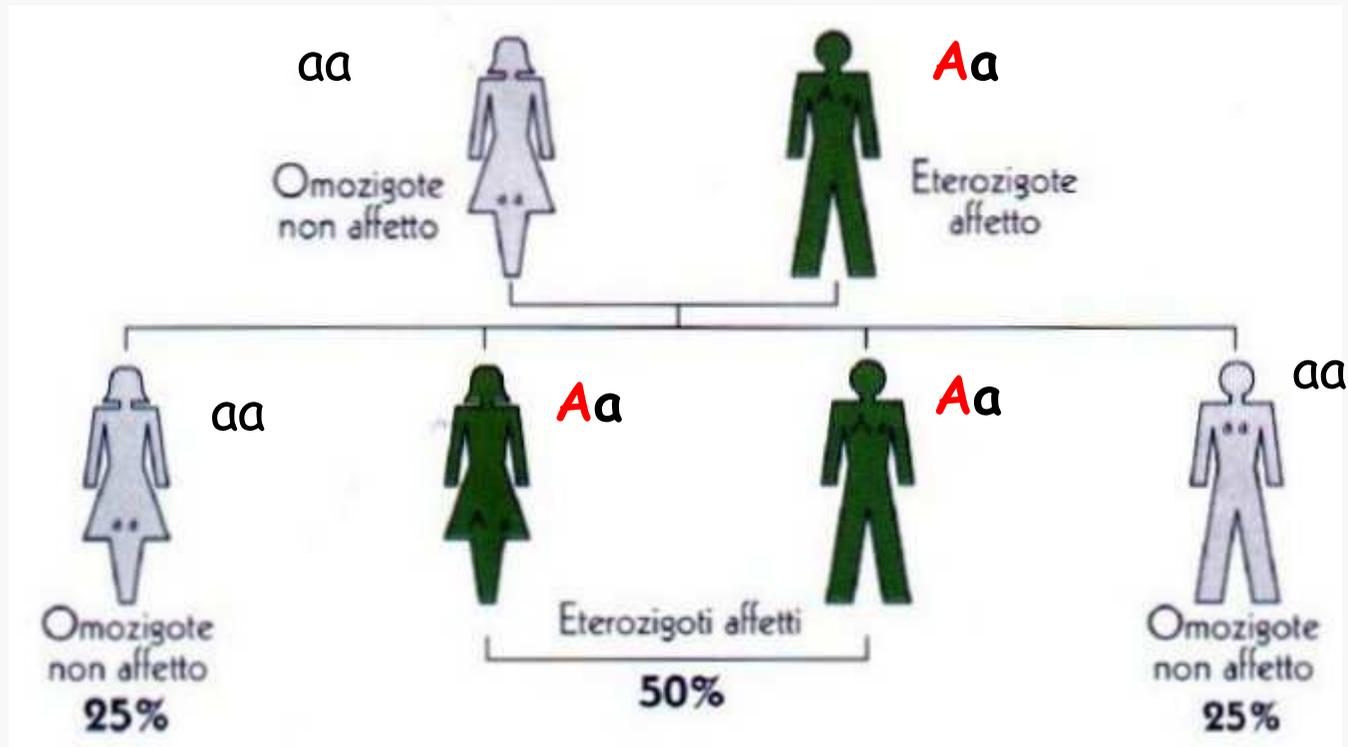
affected individuals

Ogni individuo è identificato in modo non ambiguo da:

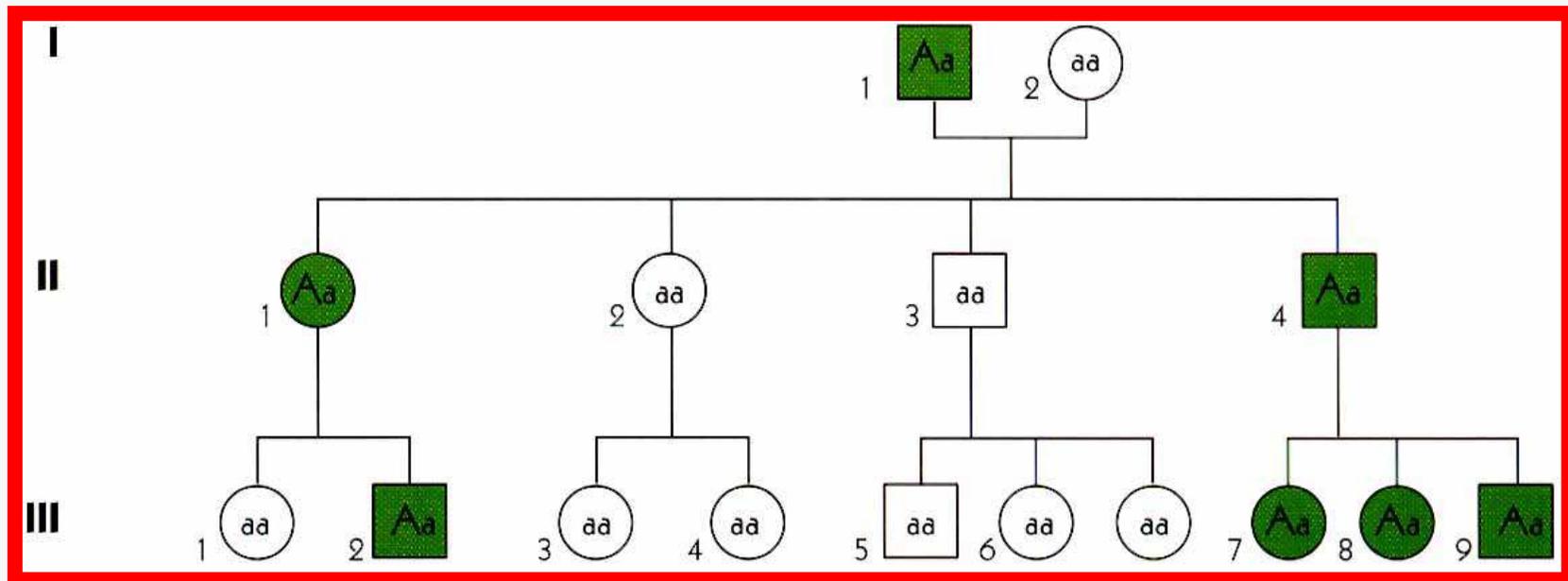
un numero romano (I, II, III...) che identifica la generazione e da un numero arabo (1, 2, 3, 4....) che identifica l'individuo

Malattia autosomica dominante

La mutazione genica è presente nell'allele dominante **A**...

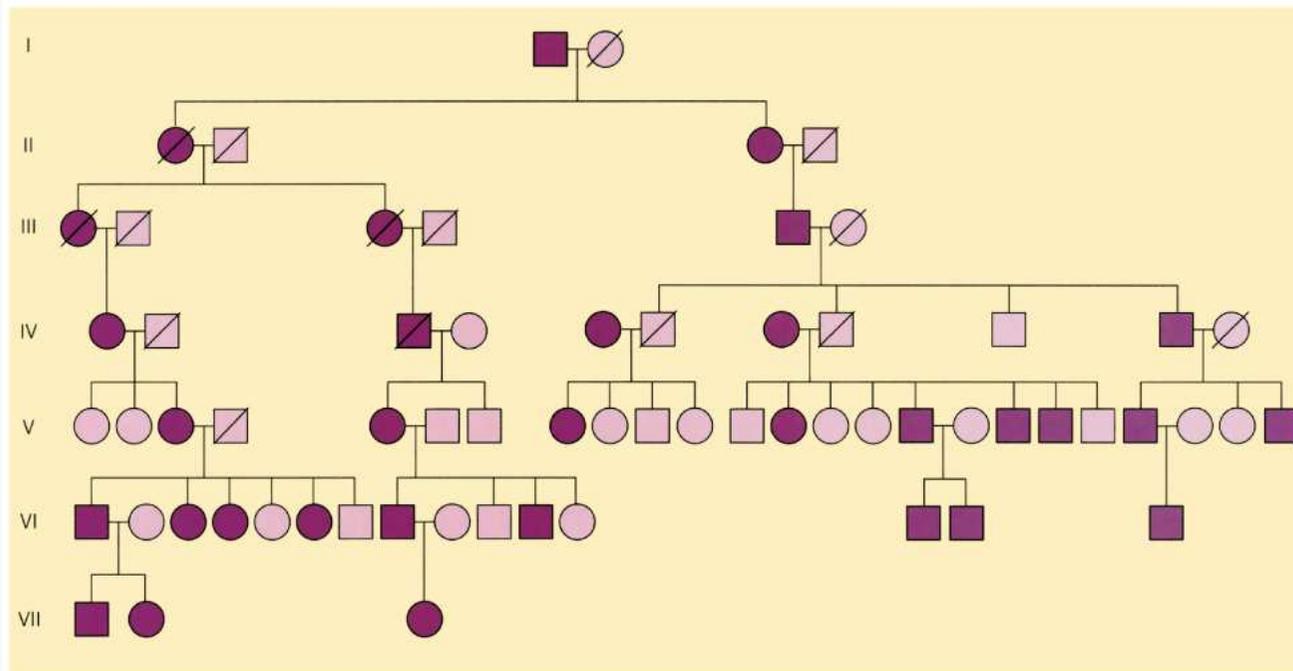


Esempio di albero genealogico con le principali caratteristiche di trasmissione autosomica dominante



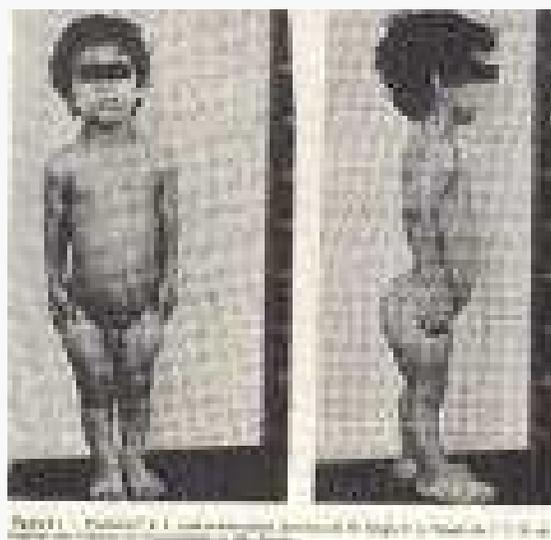
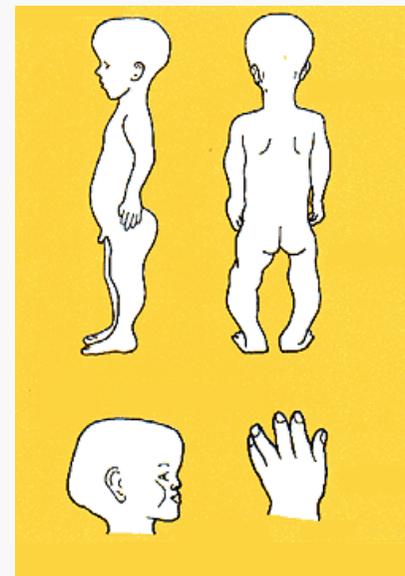
EREDITA' MENDELIANA AUTOSOMICA DOMINANTE

- La malattia si manifesta anche negli eterozigoti
- Una persona malata ha almeno 1 genitore malato
- Sono colpiti entrambi i sessi
- E' trasmesso da entrambi i sessi
- Il figlio di un affetto ha il 50% di probabilita' di essere affetto.
- la malattia si presenta in tutte le generazioni



Acondroplasia (nanismo)

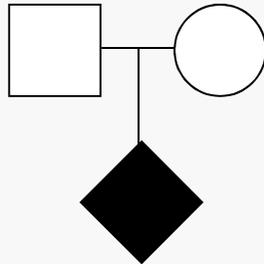
eredità	autosomica dominante
frequenza	1 su 26.000
Descrizione	difetto di crescita che causa proporzioni anormali del corpo: arti corti e tronco normale
ricerca	test prenatale
causa e localizzazione del gene	mutazioni nel gene per un <i>recettore del fattore di crescita per i fibroblasti</i> (FGFR) sul cromosoma 4



Comparsa improvvisa di un caso di Acondroplasia da genitori sani



Condizione autosomica dominante

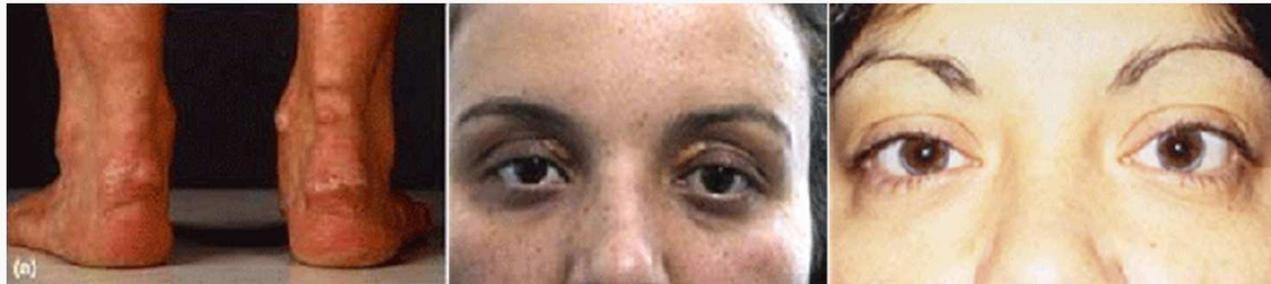


Gene coinvolto "**recettore del fattore di crescita dei fibroblasti di tipo 3**", (FGFR3). Questo recettore, in condizioni normali esplica un controllo di tipo negativo sulle cellule della cartilagine di accrescimento.

Mutazioni di FGFR3 lo rendono costitutivamente attivato (mutazioni con "guadagno di funzione") FGFR3 mutato è in grado di segnalare continuamente alla cellula un segnale negativo, col risultato di inibire l'allungamento dell'osso.

Ipercolesterolemia familiare

eredità	autosomica dominante
frequenza dell'eterozigote	1 su 500
frequenza dell'omozigote	1 su un milione
Descrizione	livelli eccessivi di colesterolo nel sangue
Causa e localizzazione	Mutazioni nel gene del <i>recettore per LDL</i> (LDLR) localizzato sul cromosoma 19



Ipercolesterolemia familiare

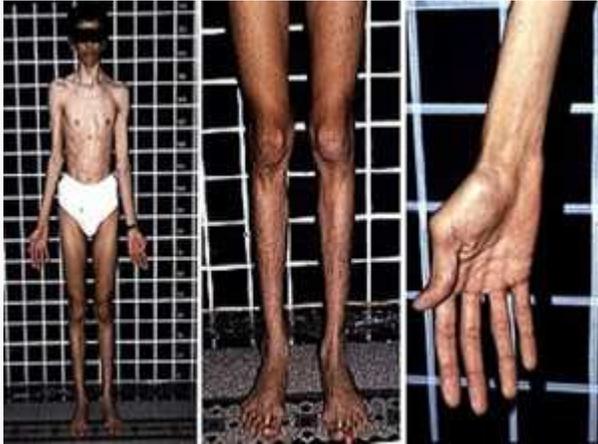
Il recettore per Low-density lipoprotein (LDLR) è coinvolto nel trasporto e metabolismo del colesterolo: mutazioni di LDLR alterano o impediscono il legame tra recettore e la lipoproteina LDL causando un elevato livello di colesterolo nel plasma (2-3 volte rispetto alla media).

Caratteristiche soggetti affetti (1/500):

- precoci lesioni aterosclerotiche
- infarto e/o ictus cerebrale con insorgenza giovanile
- Xantomi (accumuli di grasso) tendinei e cutanei



Sindrome di Marfan



- 1 su 5.000-10.000 nati vivi
- alterazione del tessuto connettivo
- **difetti a carico dello scheletro, cuore e occhi**

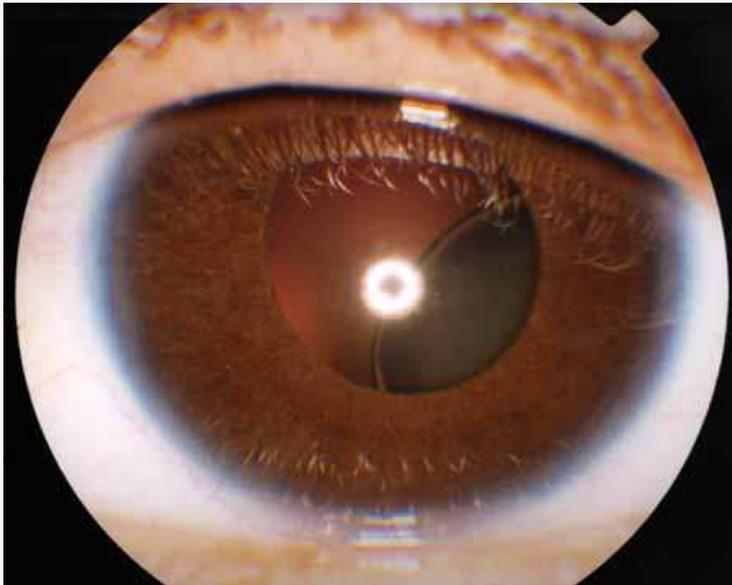
Gene responsabile: **fibrillina 1**
(FBN1 sul cromosoma 15q21.1)
identificato nel 1992



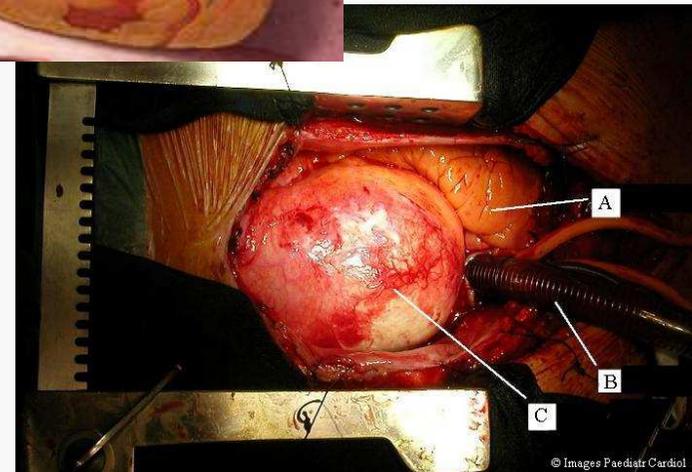
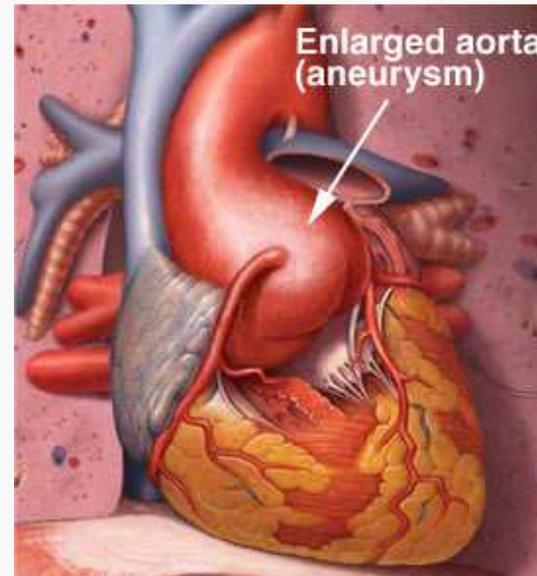
Sindrome di Marfan



Iperlassità legamenti



Lussazione cristallino



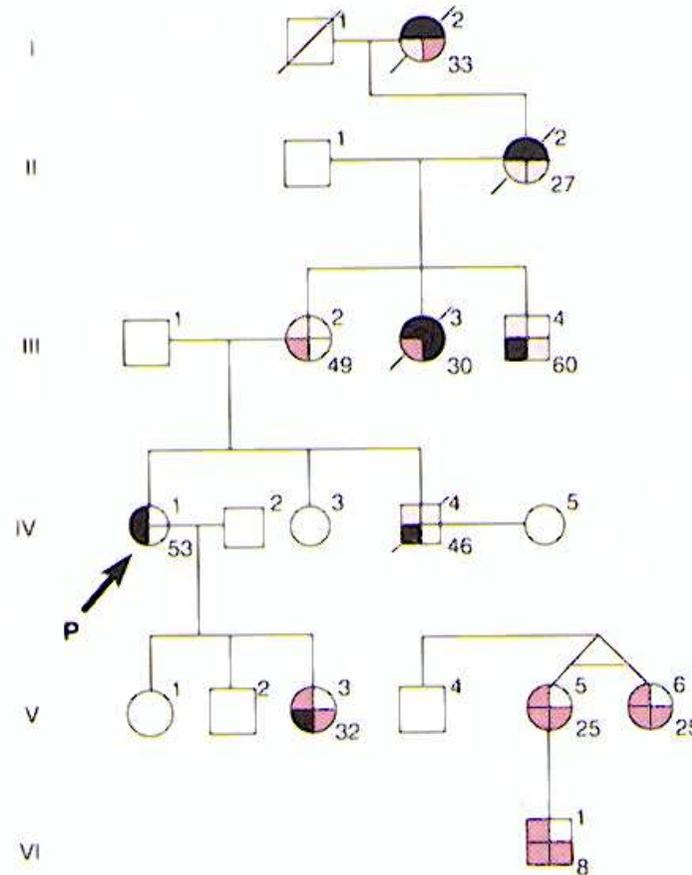
Aneurisma aorta ascendente

Espressivita' variabile

Sindrome di Marfan

Mutazioni nel gene per la fibrillina

Espressività variabile



	CUORE	SCHIELETRO	OCCHIO
■ Grave	Dilatazione aortica	Scoliosi	Dislocazione del cristallino
■ Lieve	Prolasso della valvola mitrale	Lassità articolare aracnodattilia	Miopia
□ Sconosciuto			
□ Assente			

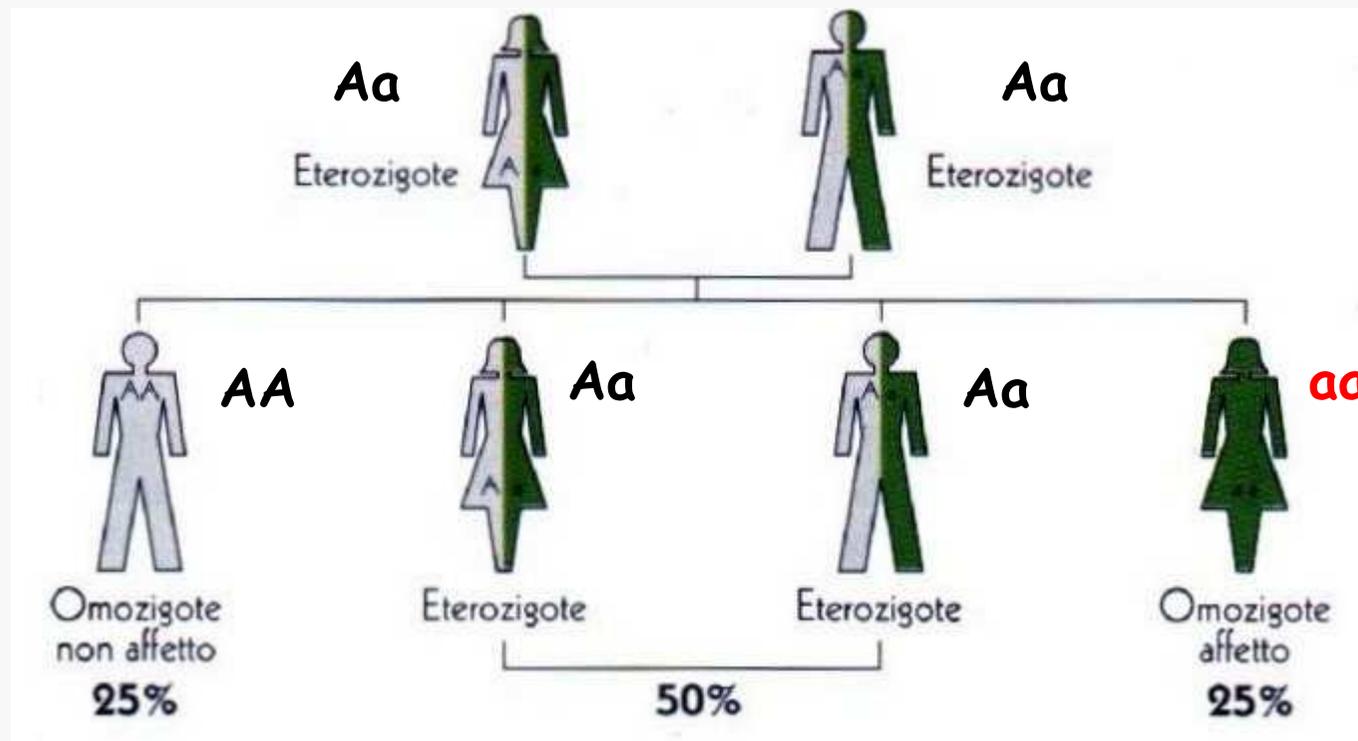
■	■	■	■
CUORE		MORTE PER DISSECAZIONE AORTICA	
SCHIELETRO		OCCHIO	

Tabella 3.6 Catalogo di alcune malattie autosomiche dominanti umane

Malattia	Prevalenza	Descrizione
Morbo (malattia) di Huntington	1/10000	Insorgenza tardiva; degenerazione della corteccia cerebrale e dei gangli della base; movimento involontario (corea); demenza
Neurofibromatosi di tipo 1	1/5000	Neurofibromi multipli sui nervi cranici, del collo e del corpo; macchie pigmentate (color caffelatte)
Sclerosi tuberosa	1/5800	Multisistemica; neoformazioni tumorali benigne (amartomi) entro l'encefalo, gli occhi, la cute, i reni, il cuore, i polmoni e lo scheletro
Distrofia miotonica	1/8000	Multisistemica; contrazione muscolare prolungata (miotonia); indebolimento (ipostenia) e perdita (atrofia) variabili del tessuto muscolare; cataratte; conduzione difettosa degli impulsi da parte del cuore; funzione gonadica inadeguata (ipogonadismo)
Malattia policistica del rene (rene policistico)	1/1000	Geneticamente eterogenea; età di insorgenza variabile; formazioni cistiche renali; diminuzione della capacità di concentrazione del rene (insufficienza renale); ingrandimento renale; ipertensione
Retinite pigmentosa	1/4000	Geneticamente eterogenea; perdita progressiva della visione notturna e dell'acuità visiva
Sindrome di Marfan	1/10000	Multisistemica; allungamento anormale delle dita delle mani e dei piedi (aracnodattilia); deformità scheletriche; iperlassità legamentosa; spostamento del cristallino rispetto alla posizione normale (ectopia del cristallino); compromissione della visione; disturbi cardiovascolari; curvatura laterale della colonna vertebrale (scoliosi); rottura dell'aorta
Sindrome di Waardenburg	1/100000	Ciocca bianca di capelli; ingrigimento prematuro dei capelli; occhi di differenti colori; sordità
Ipercolesterolemia	1/500	Elevate concentrazioni sieriche di colesterolo; cardiopatia coronarica a insorgenza precoce
Osteogenesi imperfetta	1/10000	Genericamente eterogenea; clinicamente eterogenea; deformità ossea; fragilità ossea; sordità; sclere blu

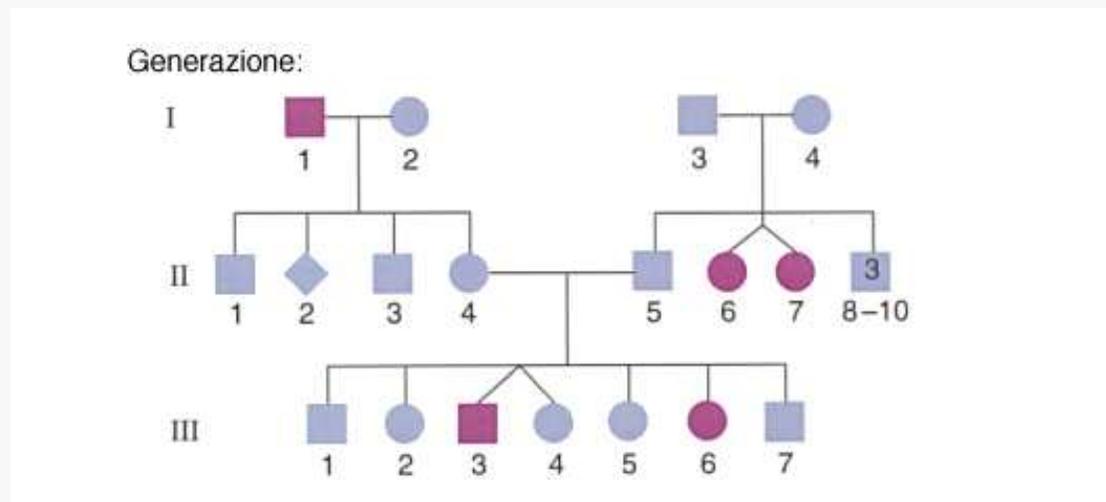
Malattia autosomica recessiva

La mutazione è presente nell'allele recessivo **a**...

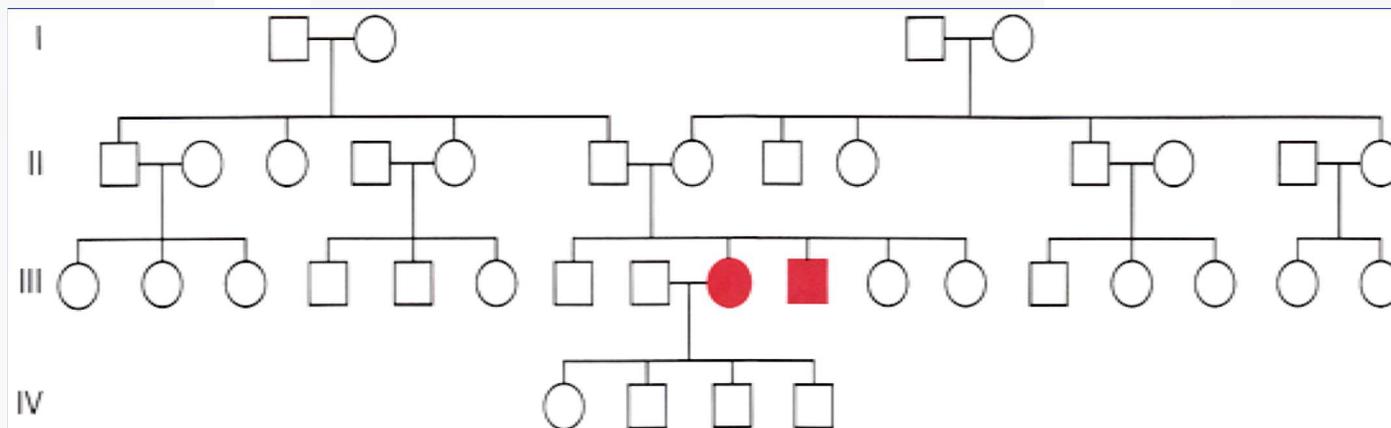
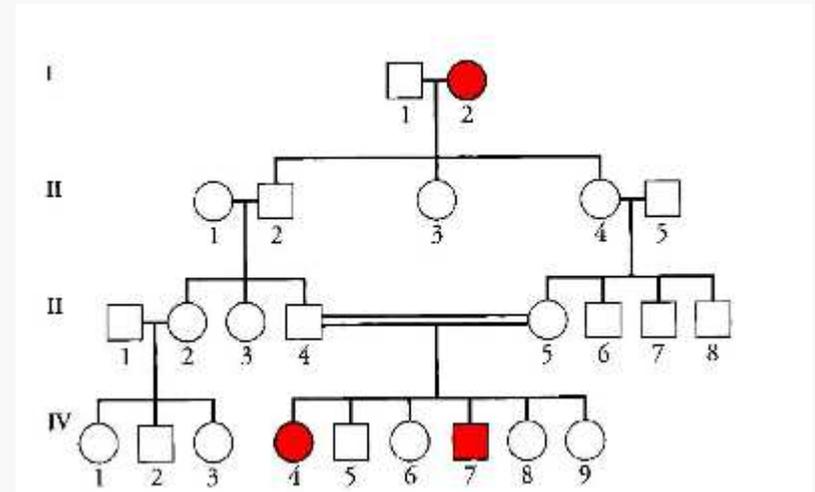
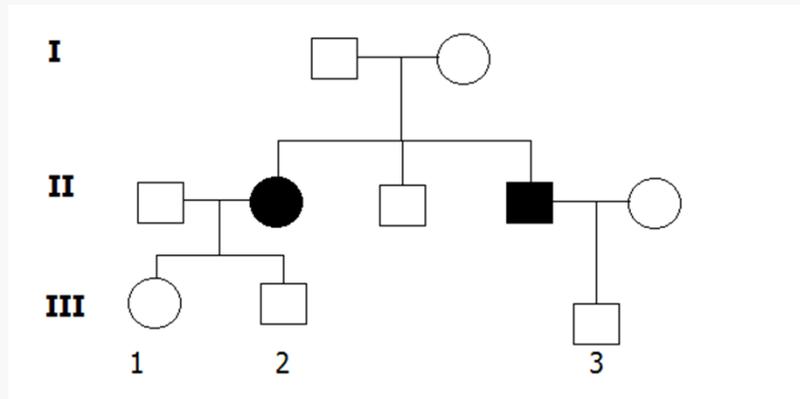


2. EREDITA' MENDELIANA AUTOSOMICA RECESSIVA

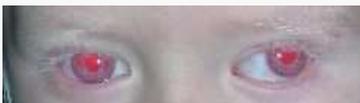
- Gli affetti sono generalmente figli di non affetti
- I genitori degli affetti sono portatori asintomatici
- Sono colpiti entrambi i sessi
- E' trasmesso da entrambi i sessi
- C'è aumentata consanguineità tra i genitori
- Dopo la nascita di un affetto, i figli successivi hanno la probabilità del 25% di essere affetti.
- La malattia non si presenta in tutte le generazioni: c'è salto generazionale



Esempi di alberi genealogici con ricorrenza di malattia autosomica recessiva

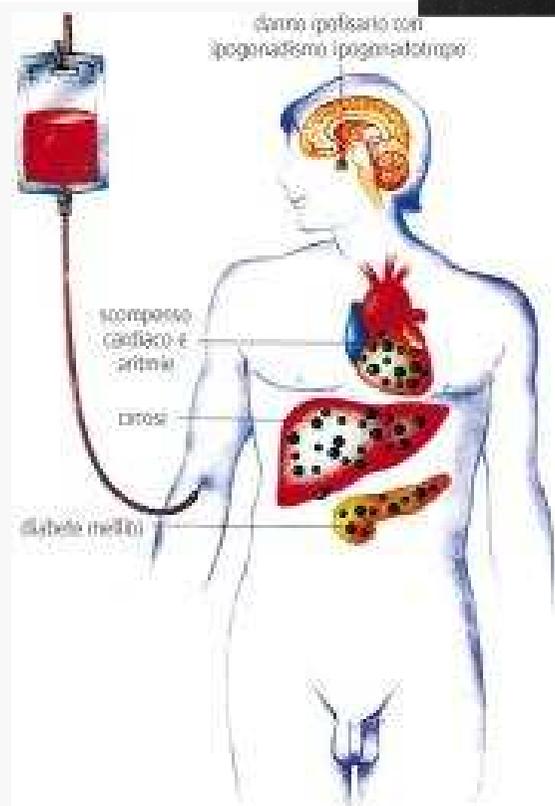


Albinismo (Oculocutaneo)



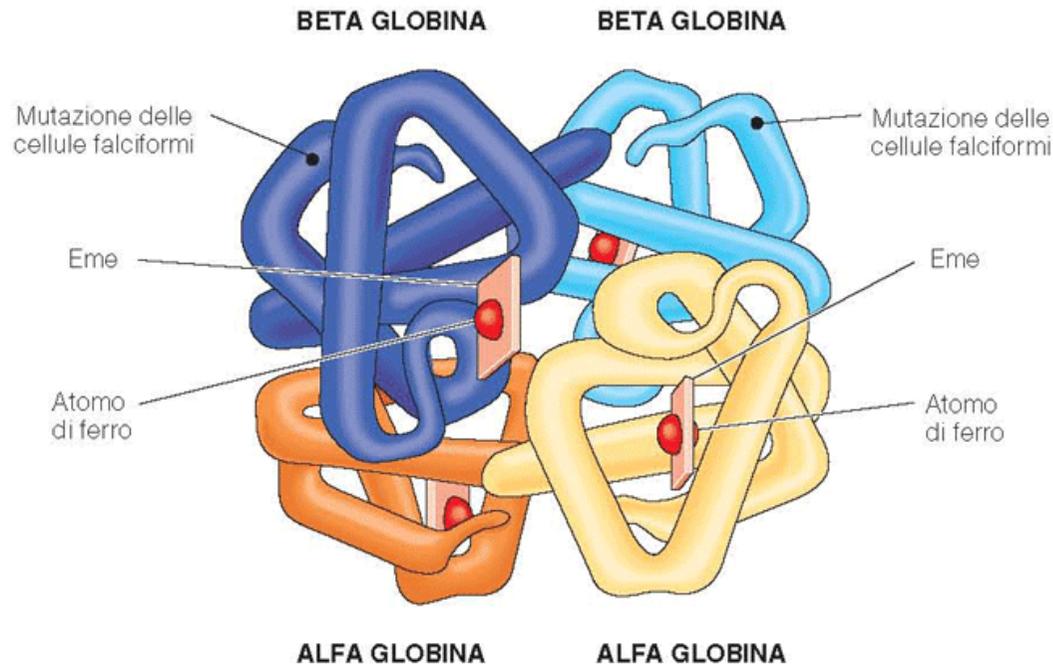
eredità	autosomica recessiva
frequenza	1 su 17.000 (in USA)
Descrizione	assenza di pigmento sulla pelle, capelli e occhi
ricerca	test (amniocentesi) non viene eseguito, a meno che una coppia non abbia già un bimbo albino
Causa e localizzazione	difetto nel gene che codifica l' <i>enzima tirosinasi</i> sul <u>cromosoma 11</u>

Beta Talassemia Major o Morbo di Cooley



eredità	autosomica recessiva
frequenza	circa 100.000 bambini all'anno con gravi forme di talassemia. La forma chiamata anemia mediterranea è frequente in Sardegna, Puglia, Ferrarese e Rovigotto (zone ex-malariche)
Descrizione	difetto del gene per la catena beta dell'emoglobina (cromosoma 11). È una forma di talassemia causata da un deficit di catene Beta che causano una precoce distruzione dei globuli rossi.
trattamento	dipende dalla gravità; le più gravi richiedono continue trasfusioni

Emoglobina

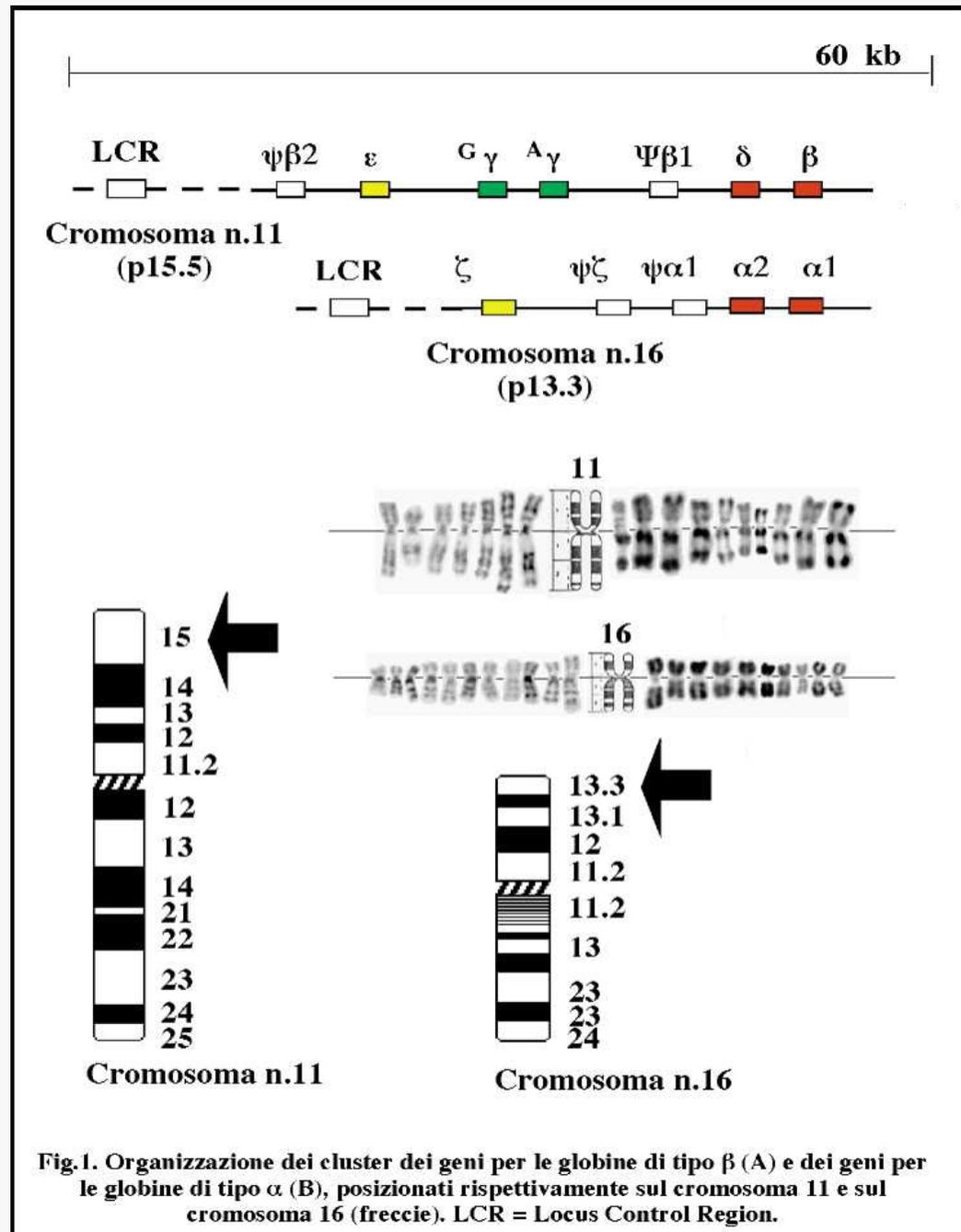


◀ **FIGURA 10.10** Una molecola di emoglobina funzionale è formata da due catene di alfa globina e due di beta globina. Ciascuna molecola di globina è ripiegata intorno ad un gruppo eme. In figura è indicato il sito dove avviene nella beta globina la mutazione responsabile dell'anemia falciforme all'inizio di ciascuna catena beta.

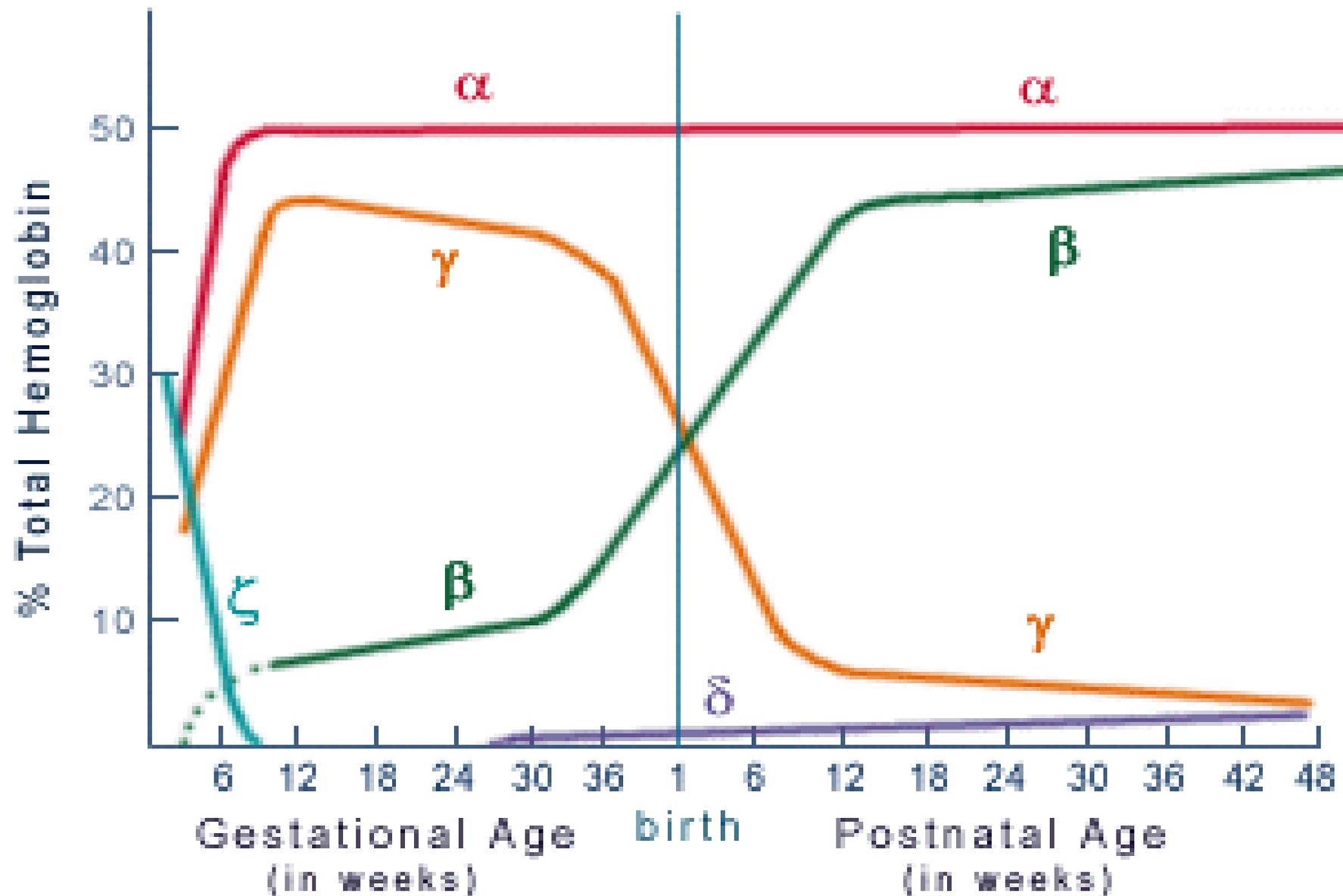


Michael R. Cummings
Eredità
EdiSES

Globin Gene clusters



Produzione dell'emoglobina durante la vita



β -Talassemie

Le talassemie sono un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie caratterizzate dalla ridotta o assente sintesi dell'emoglobina.

Vengono distinte in due gruppi principali:

- β^0 = assenza totale di produzione di catene beta
- β^+ = deficit parziale di produzione di catena beta

Più comuni sono le mutazioni puntiformi (>200 descritte in letteratura): esse possono interessare la trascrizione, il processamento o la translazione dell'RNA messaggero.



Beta Talassemia major

o

Morbo di Cooley

o

Beta 0



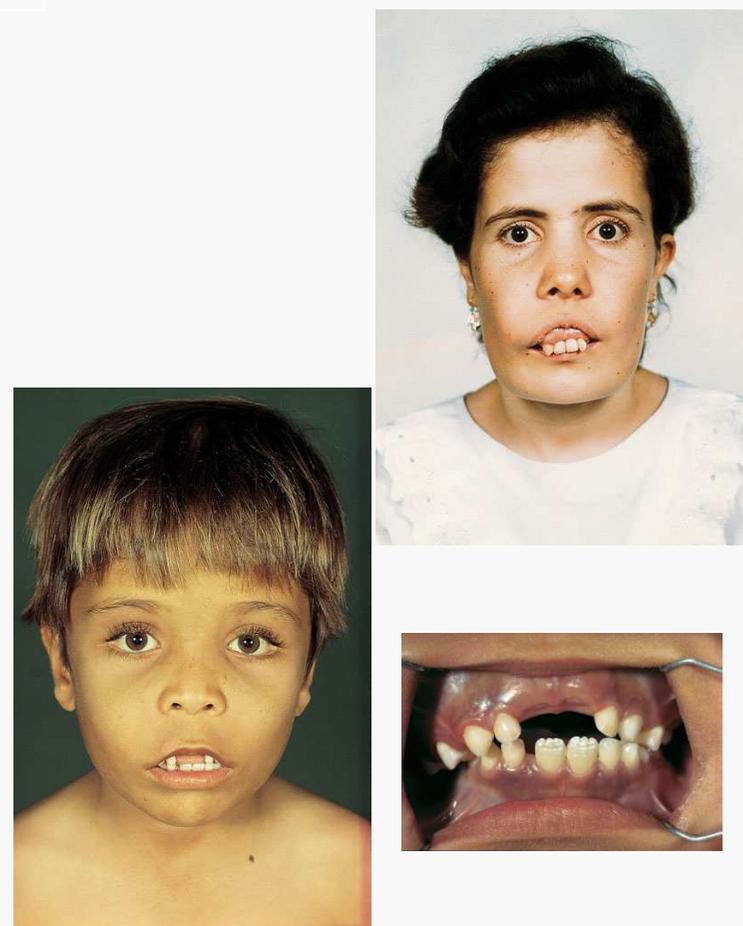
- ✓ Mutazioni nel gene della β -globina e assenza della catena beta
- ✓ 4°-6° mese di vita: difficoltà di crescita e pallore, difficoltà di alimentazione...
- ✓ Se non si eseguono trasfusioni → ritardo di crescita, epatosplenomegalia, modificazioni scheletriche
- ✓ Morte tra i 3 e i 6 anni di vita
- ✓ Diagnosi: grave anemia microcitica, alterazioni quadro elettroforetico emoglobine
- ✓ Terapia: trasfusioni (+chelanti del Fe), trapianto di midollo

Beta Talassemia major

Epatomegalia e splenomegalia ingravescenti



Deformazioni facciali

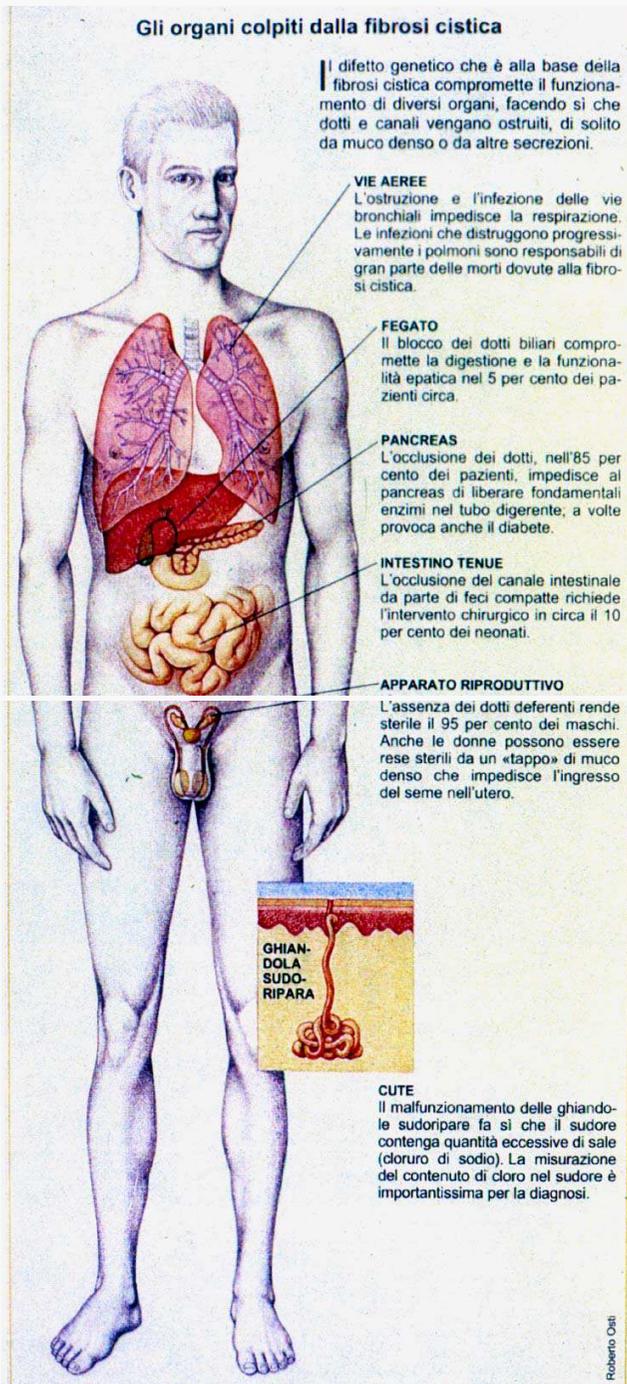


Terapia

La sopravvivenza e la qualità di vita dei soggetti affetti da Morbo di Cooley è notevolmente migliorata negli ultimi decenni.

La terapia di questi pazienti si basa essenzialmente su:

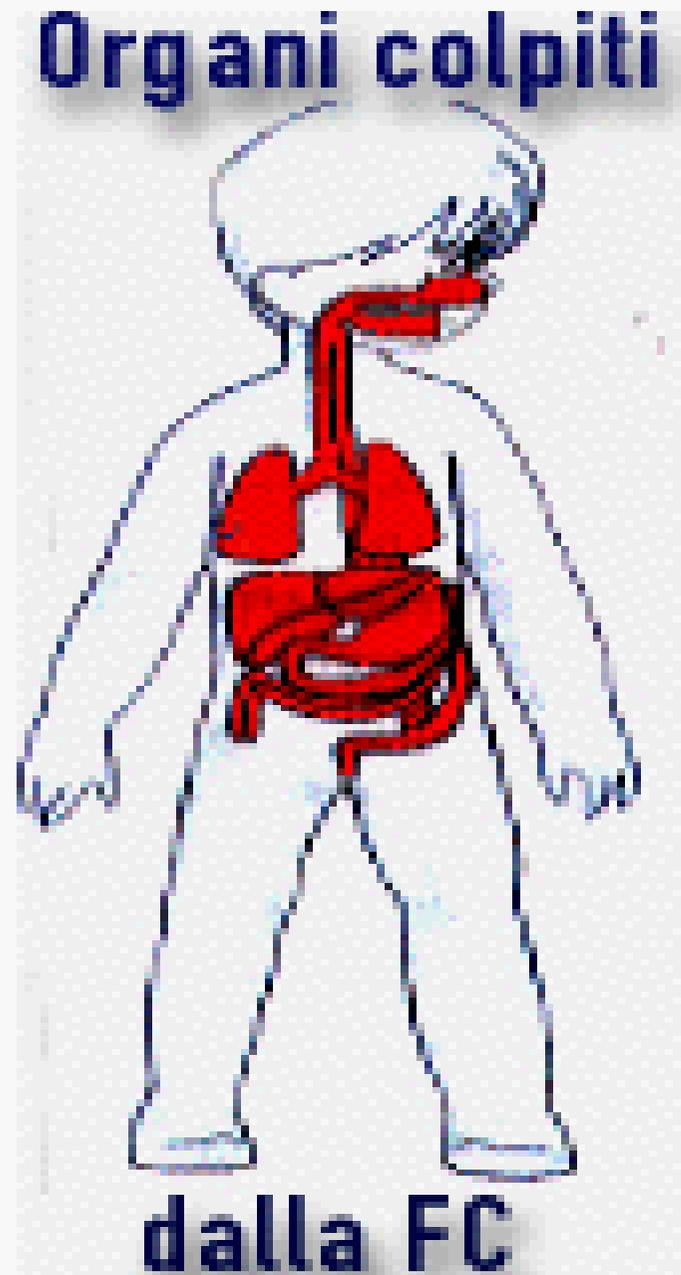
- regolare regime trasfusionale
- somministrazione quotidiana di ferro chelanti, per rimuovere l'eccesso di ferro
- prevenzione e/o trattamento delle complicanze a carico dei vari organi o apparati, soprattutto cuore, fegato, ossa e ghiandole endocrine.



Fibrosi cistica

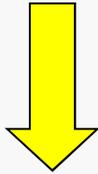
eredità	autosomica recessiva
frequenza	1 su 3.300 Caucasici; 1 in 9.500 Ispanici; la frequenza varia nei diversi gruppi etnici
Descrizione	errore nel <i>canale per il passaggio di ioni cloro</i> che causa un aumento della viscosità del muco nei <i>polmoni</i> e nel <i>pancreas</i> , con conseguenti problemi respiratori e digestivi
localizzazione del gene	Il gene Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) è nel cromosoma 7.
ricerca	test del sudore (salato) alla nascita
trattamento	Molti trattamenti alleviano i sintomi e aumentano la speranza di vita. Ricerche per la terapia genica fin dal 1993

- Polmone
- Pancreas
- Fegato
- Intestino
- Apparato genitale
- Ghiandole sudoripare

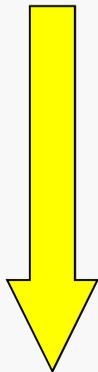


Patogenesi della fibrosi cistica

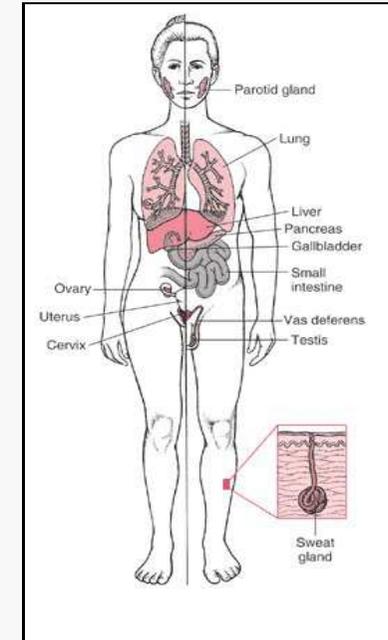
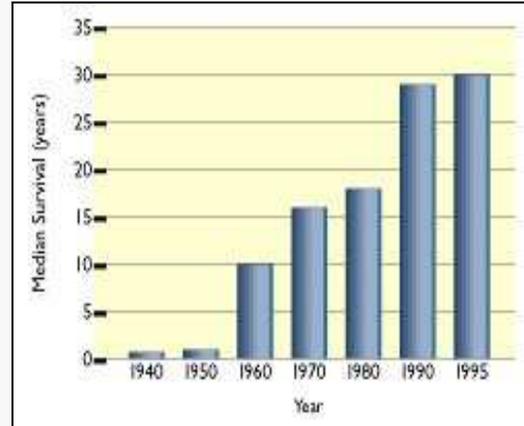
**SECREZIONI MUCOSE
PARTICOLARMENTE VISCOSE**



**OSTRUZIONE DEI
DOTTI ESCRETORI**



Sintomatologia



infezioni polmonari ricorrenti

insuff. pancreatica

cirrosi epatica

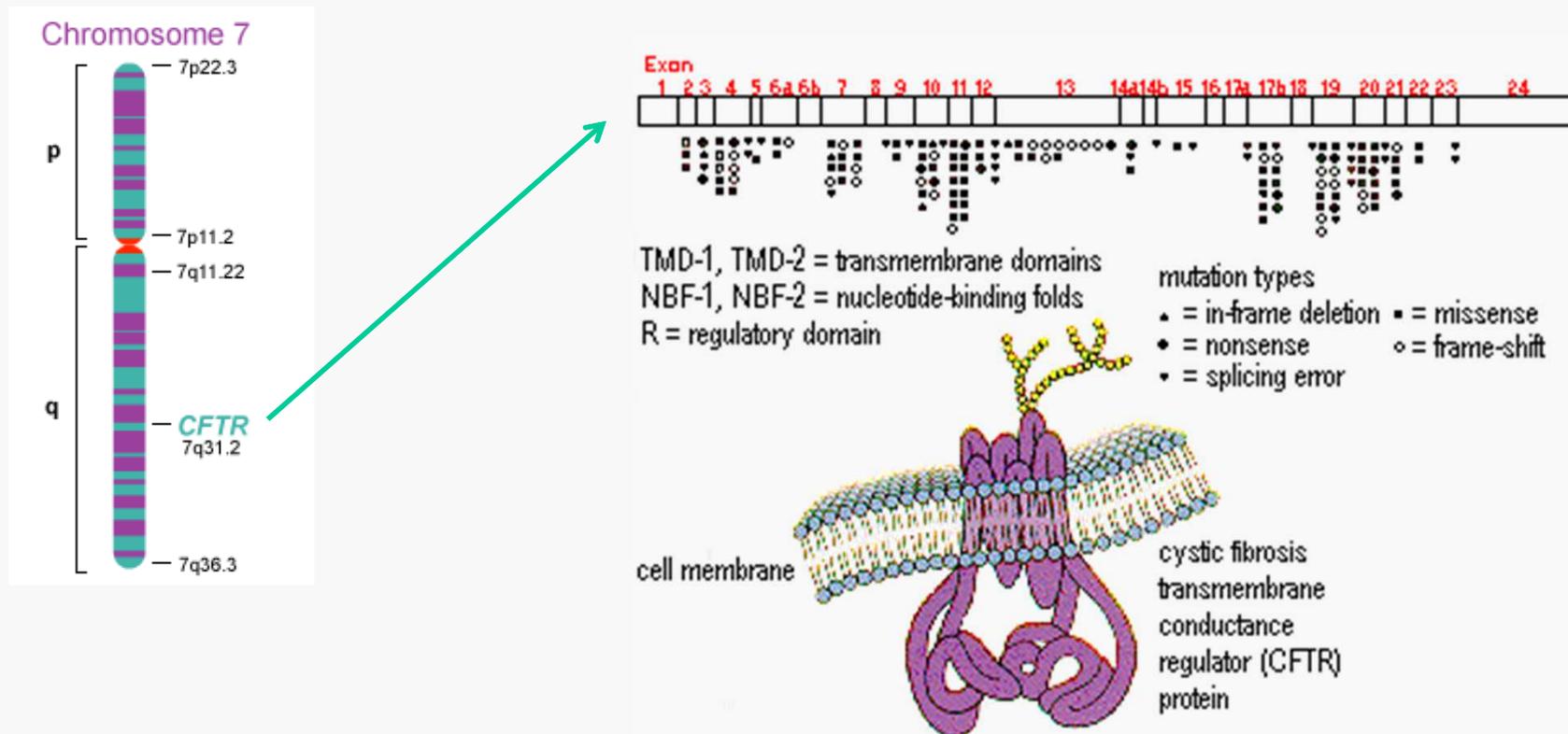
ostruzione intestinale

infertilità maschile

Gene CFTR

- Il gene della fibrosi cistica CF, è denominato CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) è localizzato nella regione q31.2 sul braccio lungo del cromosoma 7.

Il gene è formato da 27 esoni, è costituito da 250,000 paia di basi e codifica la proteina CFTR che è costituita da 1480 aa,



MUTAZIONI CFTR

Mutazione	Frequenza nel mondo
$\Delta F508$	66%–70%
G542X	2,4%
G551D	1,6%
N1303K	1,3%
W1282X	1,2%
Tutti gli altri	27,5%

Regole generali per malattie autosomiche recessive

- Gli eterozigoti sono normali come aspetto fenotipico, ma sono portatori del carattere anormale
- Quando un individuo affetto nasce da genitori normali, si deve ritenere che entrambi i genitori siano eterozigoti e che, con media statistica $\frac{1}{4}$ della prole risulterà affetta, $\frac{1}{2}$ portatrice e $\frac{1}{4}$ normale
- Quando un individuo affetto contrae matrimonio con una persona genotipicamente normale, la prole sarà genotipicamente eterozigote e fenotipicamente normale
- Quando contraggono matrimonio due individui ammalati, tutta la prole risulterà affetta
- La malattia colpisce indifferentemente maschi e femmine
- Il rischio di ricorrenza nelle generazioni successive è basso, a meno che non si verificano particolari circostanze che favoriscono l'unione tra due eterozigoti (consanguineità, alta frequenza del gene)

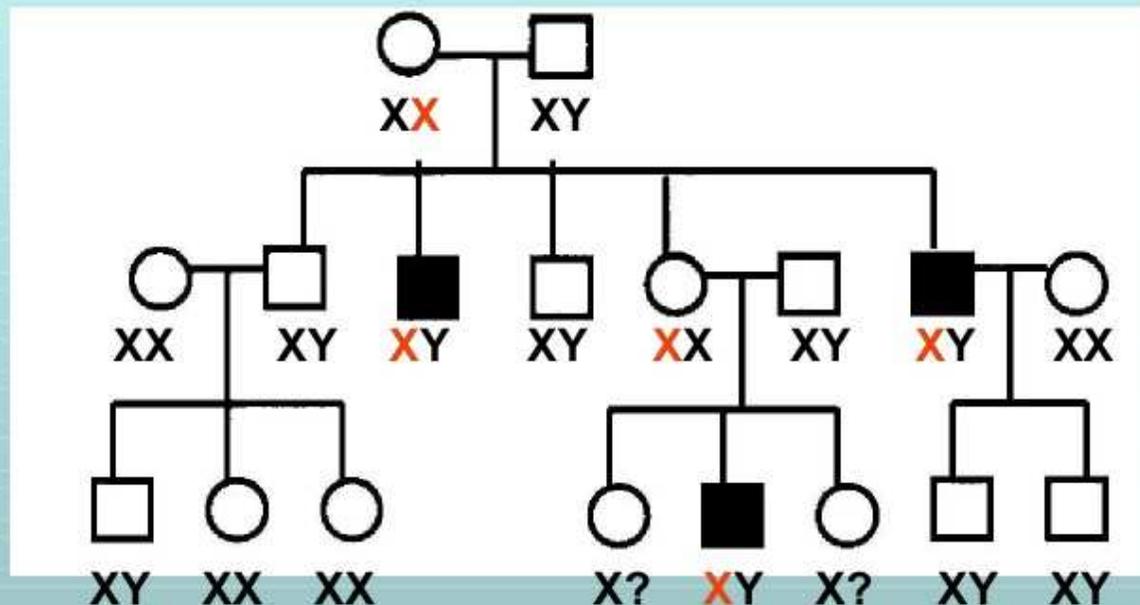
Tabella 3.7 Catalogo di alcune malattie autosomiche recessive umane

Malattia	Prevalenza	Descrizione
Fibrosi cistica	1/2500	Multisistemica; difetto del trasporto degli ioni cloruro nei tessuti epiteliali; blocco dei dotti pancreatici e delle piccole vie respiratorie; pneumopatia di grado elevato; insufficienza pancreatica; infiammazione cronica dei seni nasali (sinusite); sterilità
Ittiosi lamellare	1/25000	Affezione della cute; deturpazione; squame grandi; arrossamento variabile
Malattia di Wilson	1/40000	Epatopatia cronica; compromissione neurologica progressiva; accumulazione di rame nel fegato, nell'encefalo e in altri tessuti
Malattia di Gaucher tipo 1	1/50000	Aumento della degradazione delle cellule ematiche nella milza (ipersplenismo); ingrossamento del fegato e della milza (epatosplenomegalia); fragilità ossea
Atassia di Friedreich	1/50000	Insorgenza nella pubertà; incapacità di coordinare i muscoli per il movimento volontario (atassia); incapacità di parlare (disartria); atrofia muscolare
Atrofia muscolare spinale dell'infanzia	1/10000	Geneticamente eterogenea; variabile; degenerazione delle corna anteriori del midollo spinale; indebolimento (ipostenia) e diminuzione del volume (atrofia) dei muscoli; spesso letale entro 20 anni di età o prima
Fenilchetonuria	1/10000	Deficienza dell'enzima epatico fenilalanina-idrossilasi; danno cerebrale; ritardo mentale; eccesso di fenilpiruvato nell'urina; accumulazione di fenilalanina nel sangue
β -Talassemia	1/20000	Diminuzione di grado elevato degli eritrociti (anemia); ingrossamento della milza (splenomegalia); deformità ossee
Deficienza di galattocinasi	1/40000	Incapacità di utilizzare il galattosio; cataratte; ritardo mentale lieve
Deficienza di α_1 -antitripsina	1/3500	Enfisema polmonare; cirrosi epatica

3. EREDITA' MENDELIANA RECESSIVA LEGATA ALL'X

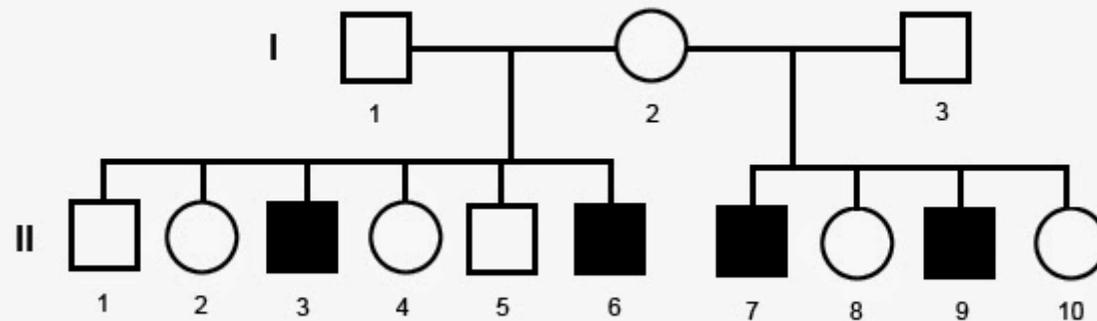
Colpisce quasi esclusivamente i maschi e si osserva una differente incidenza del fenotipo nei maschi e nelle femmine

Nella trasmissione recessiva legata al sesso sono affetti in genere i figli di madri sane



EREDITA' X-LINKED RECESSIVA

- I maschi affetti sono più numerosi delle femmine affette
- Le femmine eterozigoti sono portatrici ma non sono affette
- I figli affetti nascono da femmine eterozigoti
- I maschi affetti trasmettono l'allele alterato a tutte le figlie femmine le quali hanno il 50% di probabilità di trasmetterlo ai loro figli maschi
- Non c'è mai trasmissione della malattia da padre a figlio maschio



Principali malattie recessive legate all'X

MALATTIA	Frequenza per 10.000 maschi
Daltonismo	800
Distrofia muscolare di Duchenne	3
Emofilia A (difetto di coagulazione da deficit di fattore VIII)	2
Emofilia B (difetto di coagulazione da deficit di fattore IX)	0.3

Emofilia

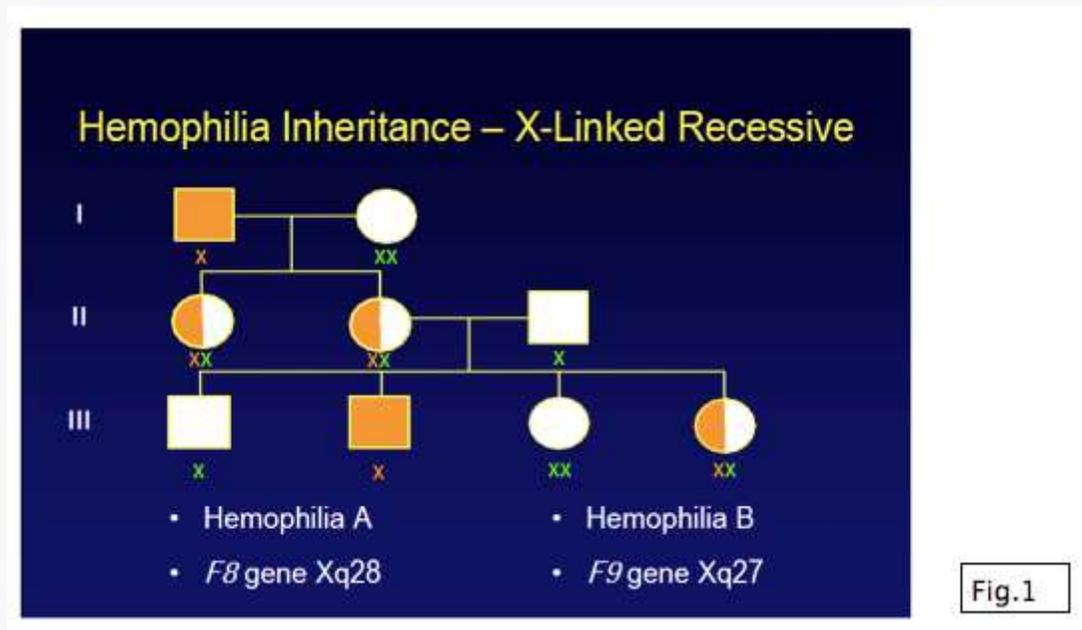
eredità	X(legata al sesso) recessiva
frequenza	1 su 5.000 nella popolazione, 1 su 10.000 maschi. (15.000 individui in U.S.A)
Causa e Descrizione	Mancanza nel sangue del <i>fattore VIII</i> o del <i>fattore IX</i> per la coagulazione. Emorragie, echimosi frequenti, sanguinamento prolungato dalle ferite.
ricerca	test di routine
trattamento	Alcuni con iniezioni del fattore VIII o trasfusioni.

EMOFILIA TIPO A e B

L'emofilia è una malattia ereditaria, trasmessa dai genitori ai figli, causata dalla mancanza di alcuni fattori della coagulazione necessari per la normale emostasi del sangue.

Si conoscono due tipi di emofilia:

- **l'emofilia A**, causata da un deficit quantitativo e/o qualitativo del fattore VIII;
- **l'emofilia B**, conosciuta anche come malattia di Christmas, causata da un deficit quantitativo e/o qualitativo del fattore IX.



Distrofia muscolare Duchenne/Becker

(X-linked recessiva)

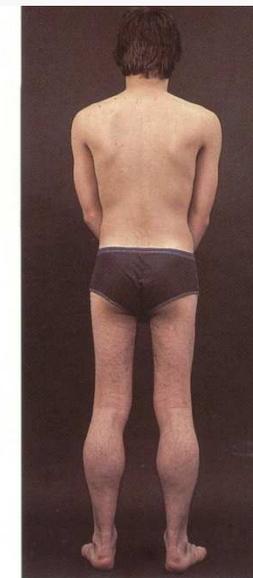
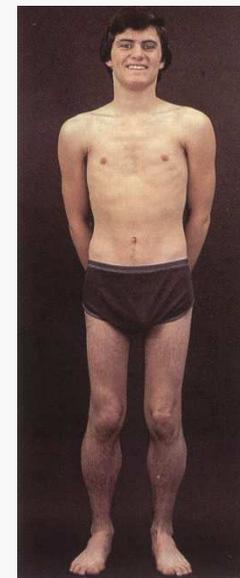
DMD Duchenne - 1/3,500 maschi

- **Insorgenza** -- Infanzia - tra 2 e 6 anni
- **Sintomi** – Debolezza generalizzata e danno muscolare prima agli arti e al tronco, polpacci ingrossati
- **Progressione** – Lenta ma inesorabile. Colpisce tutti i muscoli volontari. Sopravvivenza fino a 25-30 anni



BMD Becker - 1/10,000 maschi

- **Insorgenza** – Adolescenza o dopo
- **Sintomi** – Identici alla DMD ma più attenuati. Vi è coinvolgimento cardiaco significativo
- **Progressione** – Più lenta e più variabile della distrofia di Duchenne con buona aspettativa di vita.



Mutazioni diverse dello stesso gene possono associarsi a sindromi diverse: DMD e BMD

Es: Distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e distrofia muscolare di Becker (DMB)

DMD



DMB

Le delezioni che causano slittamento del modulo di lettura (e quindi totale perdita di funzione della proteina) causano la **distrofia muscolare di Duchenne** mentre le delezioni che non alterano il modulo e preservano parzialmente la funzione della proteina causano la forma più lieve di **distrofia di Becker**

II gene distrofina

short arm, Xp21

Genome size: 2.5 Mb

79 constitutive exons (1% of the gene)

very large introns and non-coding regions (99% of the gene)

[GeneLoc location for GC0XM031047:](#) Start:

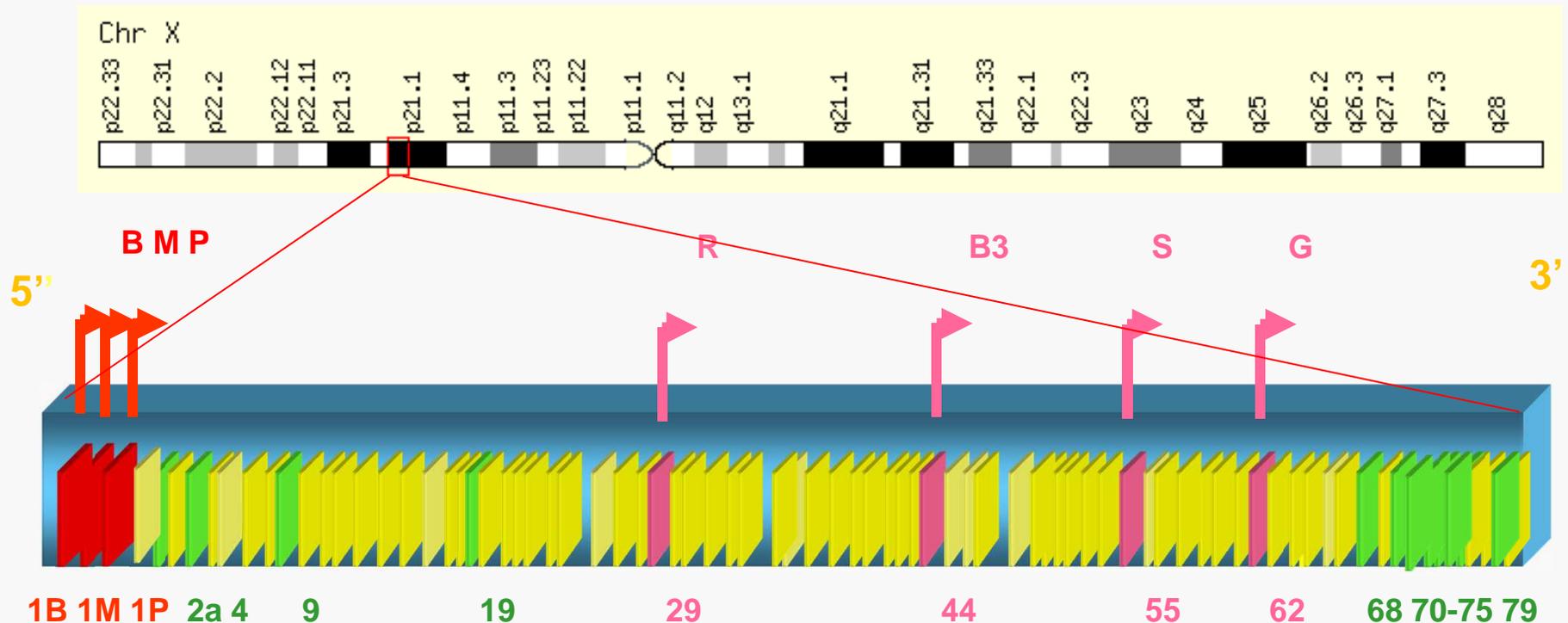
31,042,729 bp from pterEnd:

33,267,647 bp from pterSize:

2,224,919 basesOrientation:

minus strand (tel>cen transcription)

7 promoters (3 driving full length isoforms)

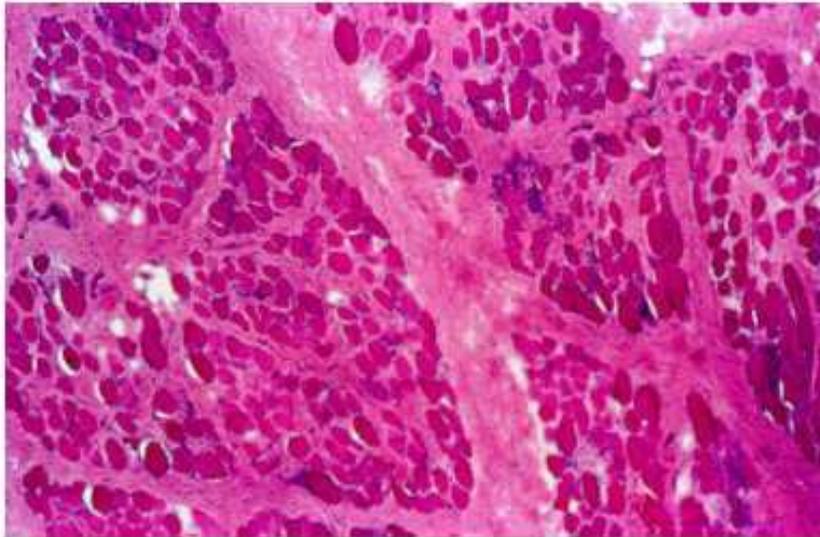


Duchenne

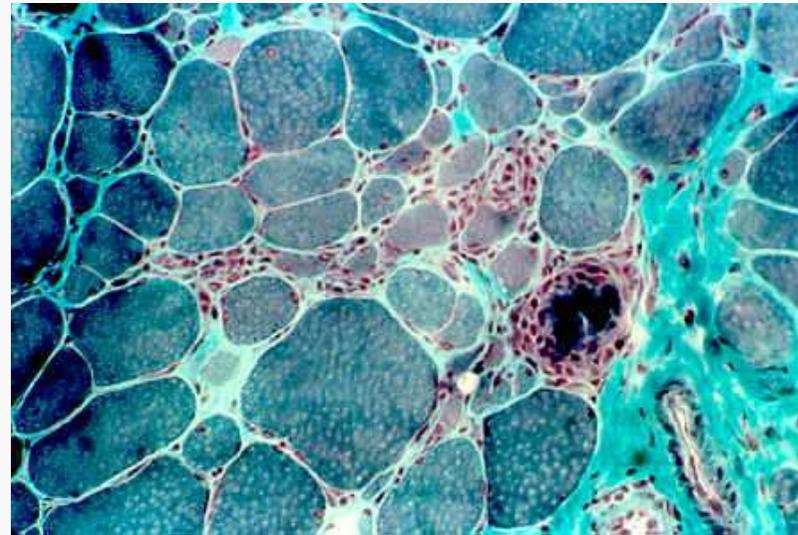
VERSO

Becker

- Assenza totale della proteina distrofina
- Spostamento del quadro di lettura
- Prematuro codone di stop
- Degenerazione tissutale e necrosi

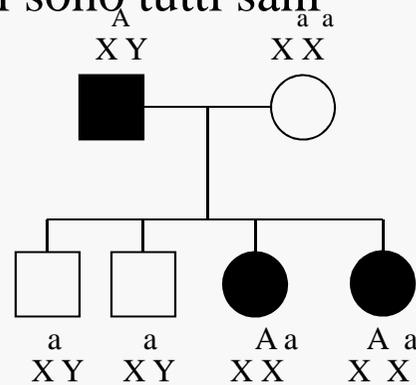


- Alterazioni nella parte centrale della distrofina
- La proteina Distrofina viene prodotta ma ha dimensioni più piccole
- Fibrosi moderata e necrosi ridotta

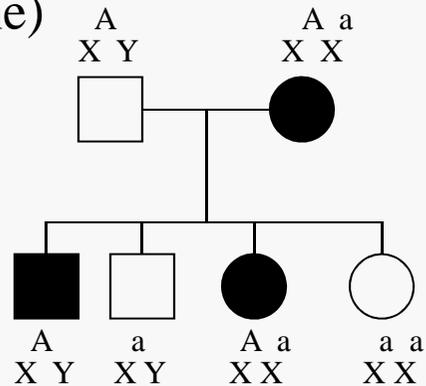


Eredità X- linked Dominante

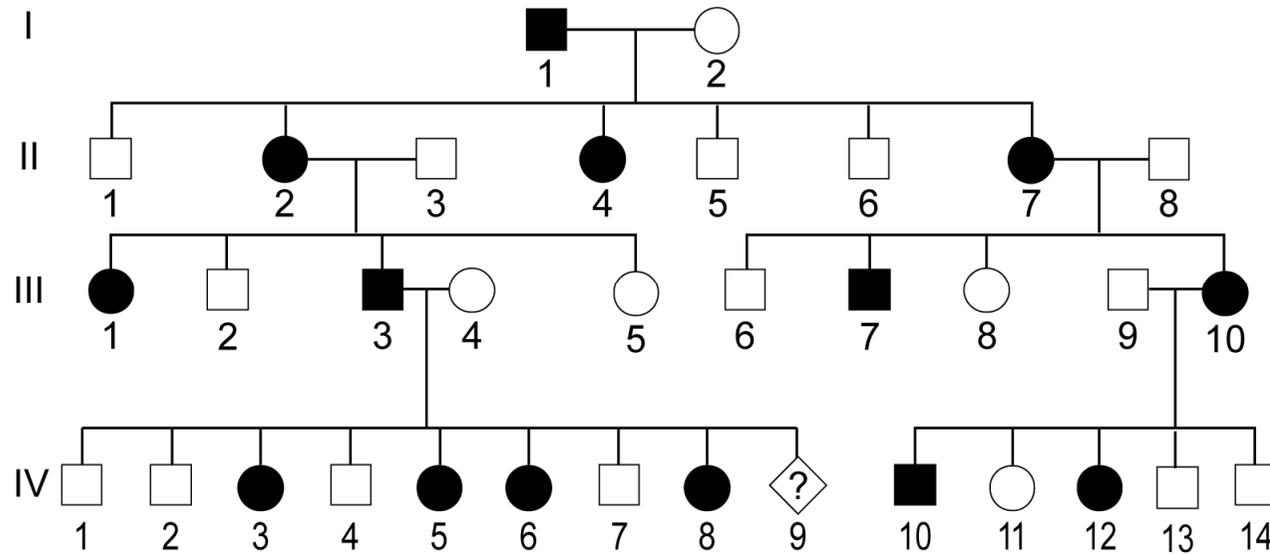
- I) I maschi affetti trasmettono il carattere a tutte le figlie;
i figli maschi sono tutti sani



- II) Le femmine affette trasmettono la malattia al 50% dei figli
(sia maschi sia femmine)



(D)



EREDITA' X-LINKED DOMINANTE

Tra gli affetti il rapporto maschi:femmine è 1:2

4. EREDITA' X-linked DOMINANTE

- Gli individui maschi affetti generano solo figlie femmine affette e nessun figlio maschio affetto.
- Una femmina eterozigote affetta trasmetterà il carattere a metà dei suoi figli e maschi e femmine ne saranno ugualmente affetti.
- In media, le femmine sono colpite il doppio da queste patologie.
- Un carattere dominante legato all'X può risultare letale nel maschio, mentre le femmine possono tollerarlo a causa dell'inattivazione dell'X.
- Non sono noti moltissimi casi di patologie:

Ipertricosi

(peli che coprono tutto il corpo)



Incontinentia pigmenti

(skin lesions)



Tabella 3.8 Catalogo di alcune malattie legate all'X

Malattia	Prevalenza	Descrizione
Distrofia muscolare di Duchenne	Maschi: 1/3500 Femmine: rara	Insorgenza precoce; debolezza muscolare progressiva; degenerazione di grado elevato dei muscoli scheletrici
Sindrome dell'X fragile	Maschi: 1/1500 Femmine: 1/2500	Ritardo mentale; testa allungata; mandibola e fronte prominenti; padiglioni auricolari ampi e prominenti; iperlascità dei legamenti con iperestensibilità articolare; ingrossamento dei testicoli (macroorchidismo) nei maschi
Adrenoleucodistrofia	Maschi: 1/20000 Femmine: molto rara	Insorgenza variabile; demenza progressiva; paralisi spastica; disturbi intellettivi e neurologici; insufficienza surrenalica
Emofilia A	Maschi: 1/500 Femmine: rara	Deficienza del fattore VIII della coagulazione; eccessive emorragie in seguito a traumi minori; emorragie interne
Sindrome di Lesch-Nyhan	Maschi: 1/10000 Femmine: rara	Deficienza di ipoxantina-guanina-fosforibosiltrasferasi (HGPRT); ritardo mentale; spasmi muscolari; automutilazione
Sindrome di Alport	Maschi: 1/500 Femmine: rara	Catena α 5 difettosa del collagene di tipo IV; clinicamente eterogenea; degenerazione progressiva dei reni; sordità; difetti oculari
Difetti della visione cromatica	Maschi: 8/100 Femmine: 1/100	Deficit della visione cromatica del rosso e/o del verde
Ittiosi	Maschi: 1/600 Femmine: rara	Deficienza di steroide-solfatasi; cute secca, con squame aderenti, simili a quelle dei pesci
Iposfatemia	Maschi: 1/20000 Femmine: rara	Diminuzione della concentrazione ematica di fosfati; rammollimento delle ossa; ritardo della crescita; deformità scheletriche; non responsiva al trattamento con vitamina D
Malattia di Norrie	Maschi: rara Femmine: molto rara	Cecità congenita in conseguenza di anormale proliferazione del tessuto retinico; successiva insorgenza di sordità; ritardo mentale

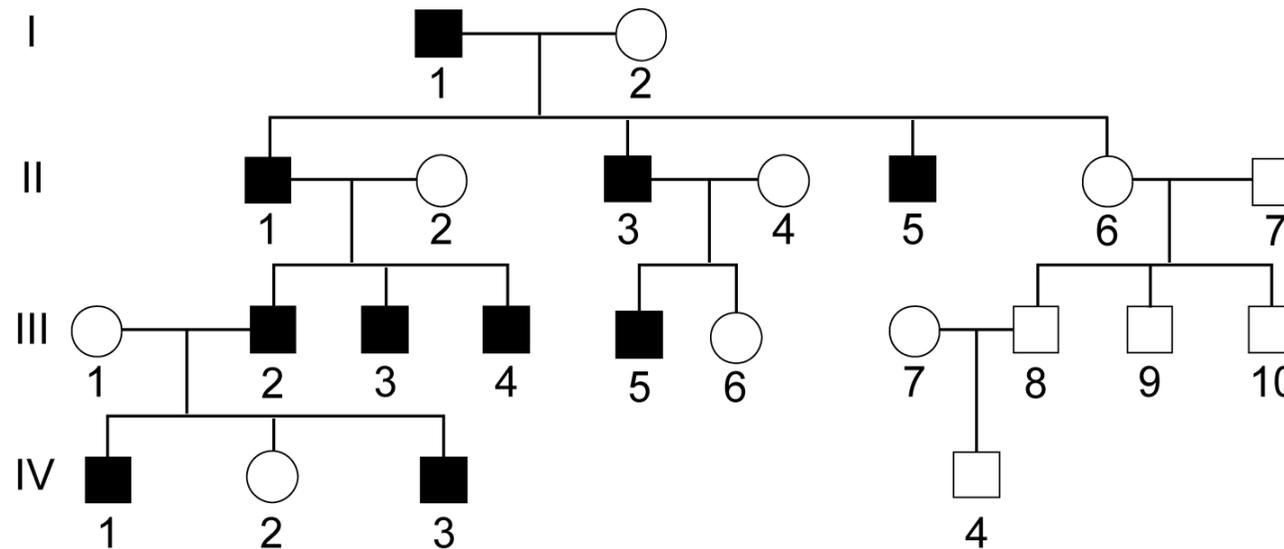
5. EREDITA' MENDELIANA LEGATA ALL'Y

- Colpiscono solo i maschi: tutti I maschi ereditano l'Y dal padre
- I maschi affetti hanno sempre un padre affetto
- Probabilmente non esistono malattie legate all'Y

Tra i pochi geni espressi sull'Y ricordiamo:

1. TESTIS-DETERMINING FACTOR (TDF)/ SEX-DETERMINING REGION Y (SRY) (OMIM 480000)
Proteina responsabile delle fasi iniziali dello sviluppo del testicolo
2. Antigene H-Y (OMIM 426000) Proteina della membrana plasmatica
3. MIC2 (OMIM 450000) Recettore di membrana

(E)

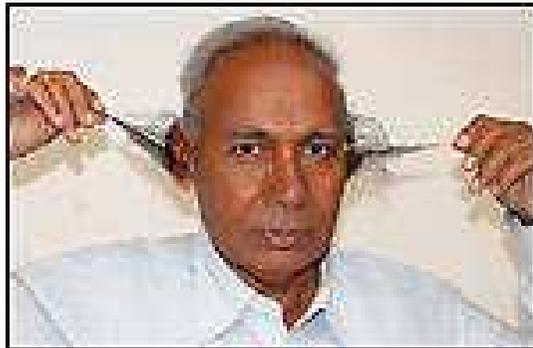
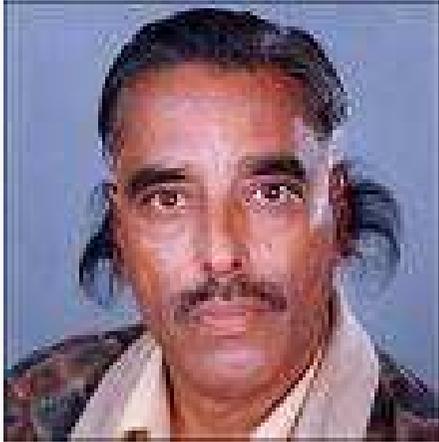


EREDITA' Y-LINKED

trasmissione maschio-maschio

non si conoscono (e probabilmente non esistono) patologie legate a geni del cromosoma Y (escluse quelle legate alla fertilità)

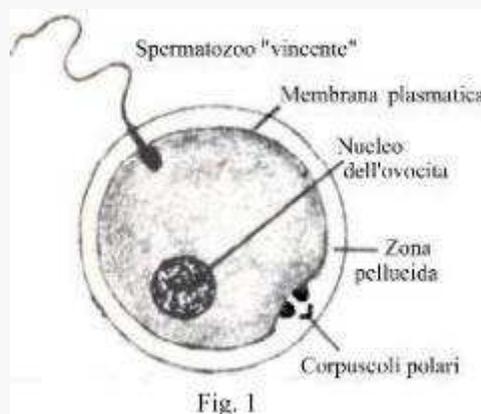
Orecchie pelose



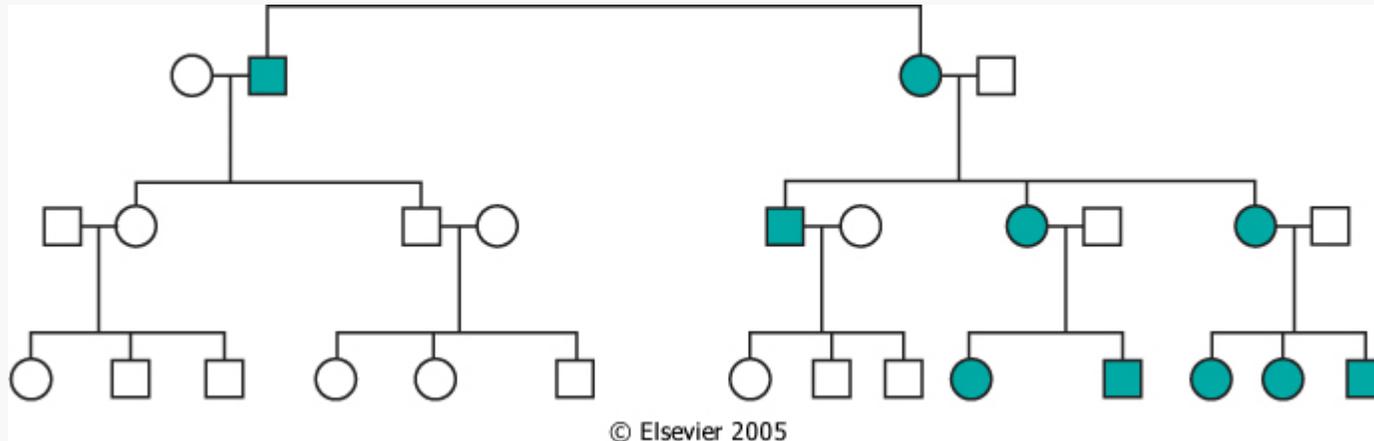
eredità	Y (legata al sesso) (in qualche famiglia)
frequenza	rara
Descrizione	peli sul padiglione auricolare; in alcuni casi grossi, in altri solo uno o due lunghi peli
localizzazione del gene	cromosoma Y

Eredità non Mendeliana: **Malattie Mitocondriali**

- Tutta la progenie delle femmine affette è malata
- Tutta la progenie dei maschi affetti è sana.
- Uova: 200.000-300.000 copie di mt DNA
- Spermatozoi: perdono i mitocondri durante la fertilizzazione
- Ereditato per via materna
- Va incontro ad un'alta incidenza di mutazioni ed in seguito a queste si verifica "eteroplasmia" che può poi convertirsi in "omoplasmia".
- **Eteroplasmia:** coesistono molecole di mtDNA mutate e normali



Eredità delle Malattie Mitocondriali



♀ femmina malata trasmette la malattia a tutti i figli (♂ e ♀). La mutazione é nella cellula uovo.

♂ maschio malato non trasmette la malattia alla progenie. Lo spermatozoo perde i mitocondri

Malattie Mitocondriali

Sindrome di Kearns-Sayre (KSS)

grave malattia sporadica ad insorgenza prima dei 20 anni caratterizzata da oftalmoplegia, retinite pigmentosa, alterazioni del ritmo cardiaco, atassia, diabete e numerosi altri sintomi



MELAS Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like , una malattia familiare con esordio, di solito, prima dei 15 anni caratterizzata da ischemie cerebrali ricorrenti

MERRF (mioclono epilessia con fibre ragged-red)

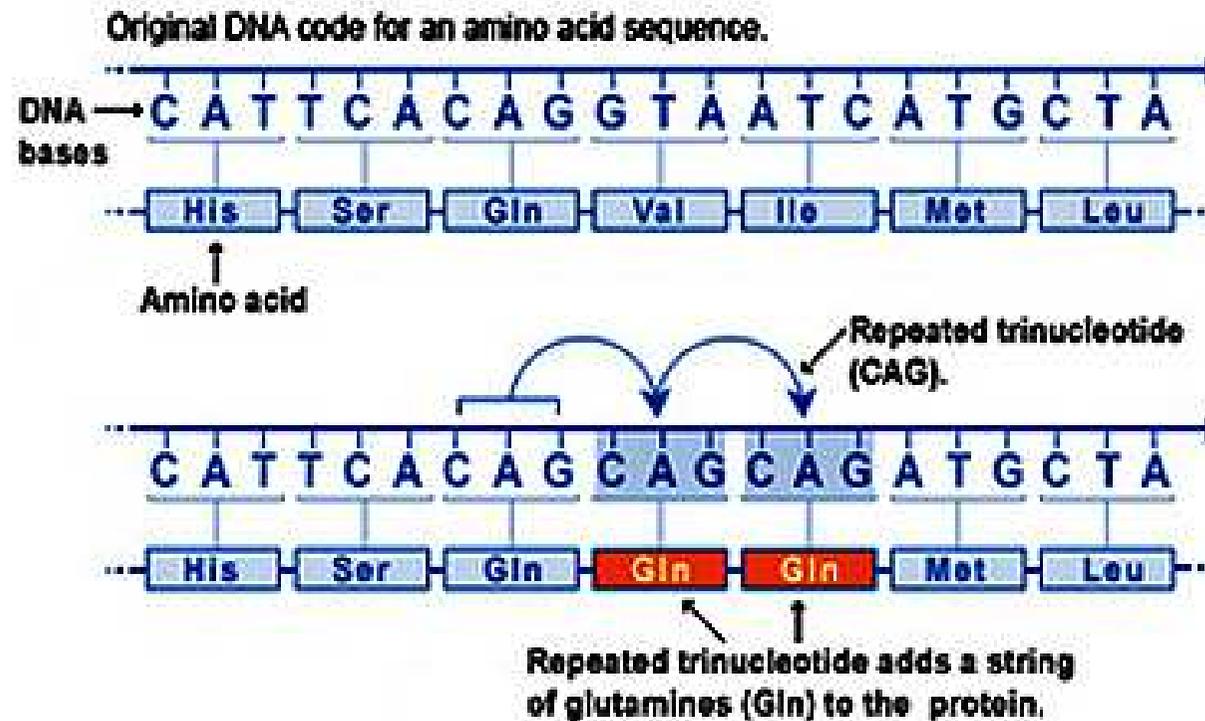
è una malattia familiare con età di insorgenza, gravità e evoluzione delle manifestazioni cliniche estremamente variabili anche nell'ambito della stessa famiglia

LHON (neuropatia ottica ereditaria di Leber) con esordio è in età giovanile e netta prevalenza nel sesso maschile.

MUTAZIONI DINAMICHE

(triplette di nucleotidi ripetute in tandem)

Repeat expansion mutation



Mutazioni dinamiche

1. Espansioni di repeats trinucleotidici

- All'esterno della regione codificante (introni) :
sindrome dell'X-fragile, distrofia miotonica
- All'interno delle sequenze codificanti(esoni):
corea di Huntington, sindrome di Kennedy, SMA

2. Anticipazione

- la severita' aumenta nelle generazioni successive (si passa da sintomi lievi nella prima generazione a sintomi severi nelle generazioni successive)
- dovuto ad un'espansione instabile delle triplette ripetute
- il primo passo e' la formazione di una "premutazione" che ha un fenotipo normale, ma e' instabile
- la premutazione poi si espande nella successiva generazione con una lunghezza molto piu' grande e ulteriore instabilita'

Mutazioni dinamiche e patologia

Malattia	localizzazione della sequenza	ripetizione
•Huntington's disease	codificante	(CAG)n
•Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1)	codificante	(CAG)n
•Machado-Joseph's disease	codificante	(CAG)n
•Kennedy's disease (SBMA)	codificante	(CAG)n
•Dentatorubral-pallidoluysian	codificante	(CAG)n

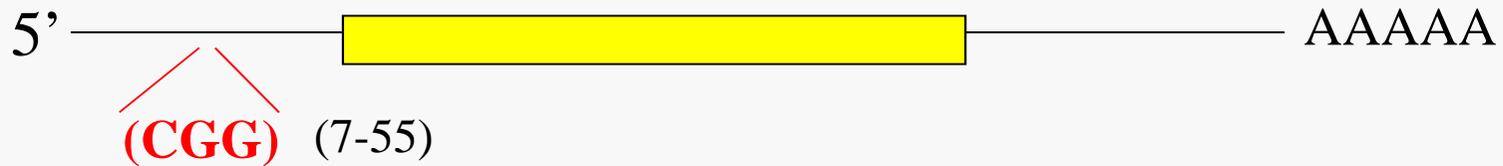
[espansioni modeste in regioni codificanti:
seq. normali ca 4-40 ripetizioni, geni mutati ca 20-100 ripetizioni]

•Fragile XA syndrome	5' UTR	(CGG)n
•Myotonic dystrophy	3' UTR	(CTG)n

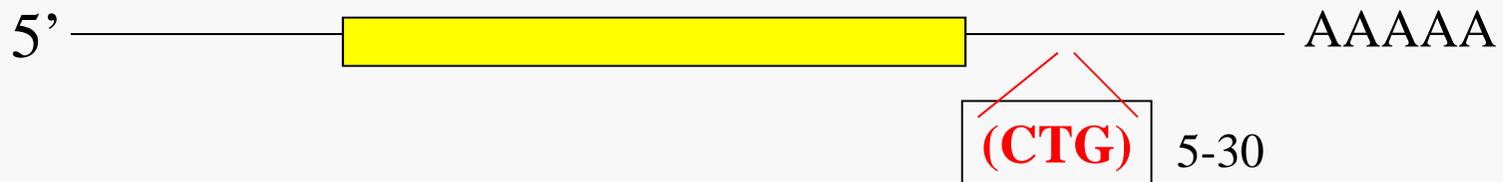
[espansioni molto estese in regioni non codificanti:
seq. normali 2-55 ripetizioni, geni mutati 50-4000 ripetizioni]

Mutazioni dinamiche

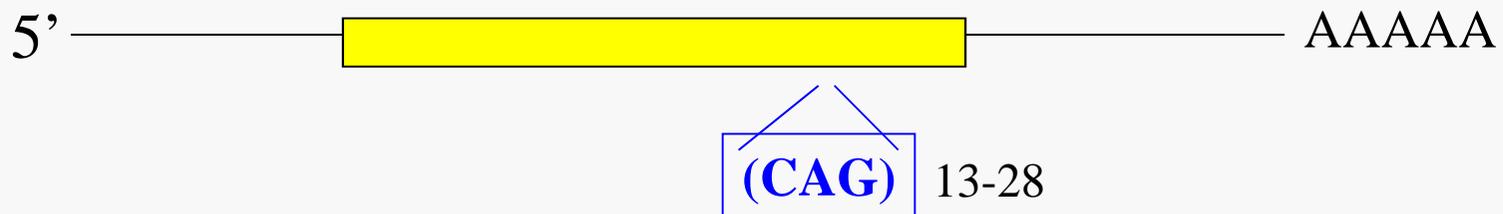
Fragile-X-Syndrom (FMR-1)



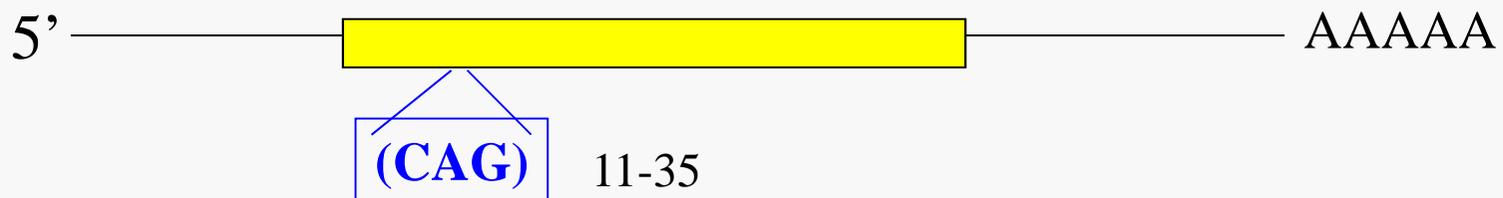
Myotonic Dystrophy (miotonin kinase)



Spinobulbar Muscular Atrophy (androgen receptor)



Huntington's Disease (huntingtin)

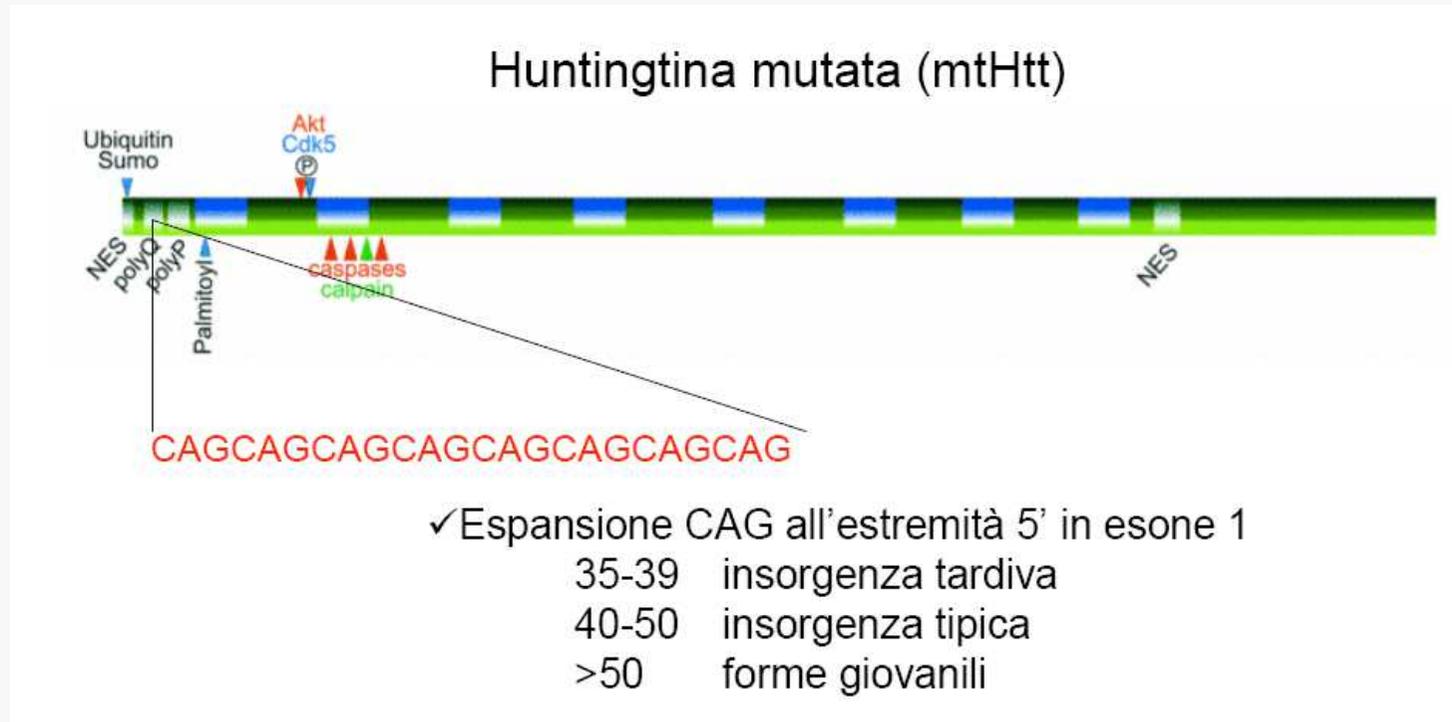


CARATTERISTICHE CLINICHE

- **RITARDO MENTALE** (di grado variabile, da lieve a grave): il primo segno della malattia è il ritardo nello sviluppo psicomotorio, in particolare nell'apprendimento del linguaggio.
- **ANOMALIE COMPORTAMENTALI**: estrema distraibilità, scarso autocontrollo, irrequietezza, impulsività, deficit di attenzione, iperattività, inusuali movimenti delle mani, morsi alle mani, scarso contatto oculare con l'interlocutore, movimenti stereotipati. Possibili episodi convulsivi.
- **CARATTERISTICHE FISICHE**:
 - **MASCHI** (più severamente compromessi e più frequentemente identificati): viso stretto e allungato, fronte e mandibola prominenti, orecchie più grandi e più basse della media, palato alto, ipotonia, legamenti iperestensibili, macrorchidismo post-puberale (90%), piedi piatti, capo più grande della media, prolasso della mitrale.
 - **FEMMINE**: possibile aspetto normale oppure viso allungato, orecchie prominenti e palato alto.

COREA DI HUNTINGTON

2. PROTEIN GAIN-OF-FUNCTION



Gene: 67 esoni, 200 kb; Proteina: 3144 aa, 350 kD

Espressa nei neuroni e localizzata nel citoplasma associata a microtubuli e in vescicole sinaptiche.

Coinvolta in numerosi processi cellulari, interagisce con oltre 200 proteine.

PROTEIN GAIN-OF-FUNCTION: l'espansione determina una proteina con un numero elevatissimo di glutammine (polyQ) che esercitano a livello cellulare un effetto dominante negativo. Precipitazione sotto forma di aggregati insolubili.

COREA DI HUNTINGTON

2. PROTEIN GAIN-OF-FUNCTION

Si manifesta tra i 35 e 50 anni: < 20 anni: variante giovanile (fenotipo più grave)
> 60 anni: variante senile (fenotipo più attenuato)

Atrofia progressiva dello striato (nucleo caudato e putamen)

Trasmissione: AD, 5-10 casi ogni 100000 individui

Sintomi motori

Movimenti goffi
Lievi difficoltà movimenti oculari
Lievi movimenti incontrollabili

Perdita coordinazione movimenti volontari

Movimenti involontari di tutta la muscolatura,
perdita di muscolatura e peso

Progressione nel tempo



COREA DI HUNTINGTON

Sintomi cognitivi

Rallentamento capacità intellettive

Deficit cognitivi
Demenza

Sindromi psichiatriche (maniaco-depressive,
alterazione della personalità)

Progressione nel tempo



Morte dopo circa 15-20 anni dall'insorgenza per complicazioni cardiache e polmonari. Nessuna terapia disponibile

Fenomeno dell'Anticipazione

- Gravità della malattia aumenta da una generazione alla successiva
- La malattia esordisce prima da una generazione alla successiva

