

PATOLOGIE EREDITARIE CON COMPROMISSIONE DEL MOVIMENTO

Definizione

Malattie croniche, spesso ad evoluzione progressiva con compromissione delle capacità motorie, a cui consegue una riduzione dell'autonomia personale dei pazienti.

Nelle forme 'primarie' non è disponibile un trattamento causale.

Per alcune malattie esistono trattamenti sintomatici efficaci che non arrestano l'evoluzione della malattia, non controllano globalmente il quadro clinico e possono perdere di efficacia nel tempo.

Patologie con compromissione del movimento:

ATASSIE - Incapacità di eseguire movimenti coordinati e lineari

COREA – Danza: Movimenti irregolari e rapidi

ATETOSI - Contorsioni distali degli arti

TREMORI - Movimenti involontari caratterizzati da oscillazioni ritmiche di una parte del corpo.
Più evidenti a riposo o durante il movimento

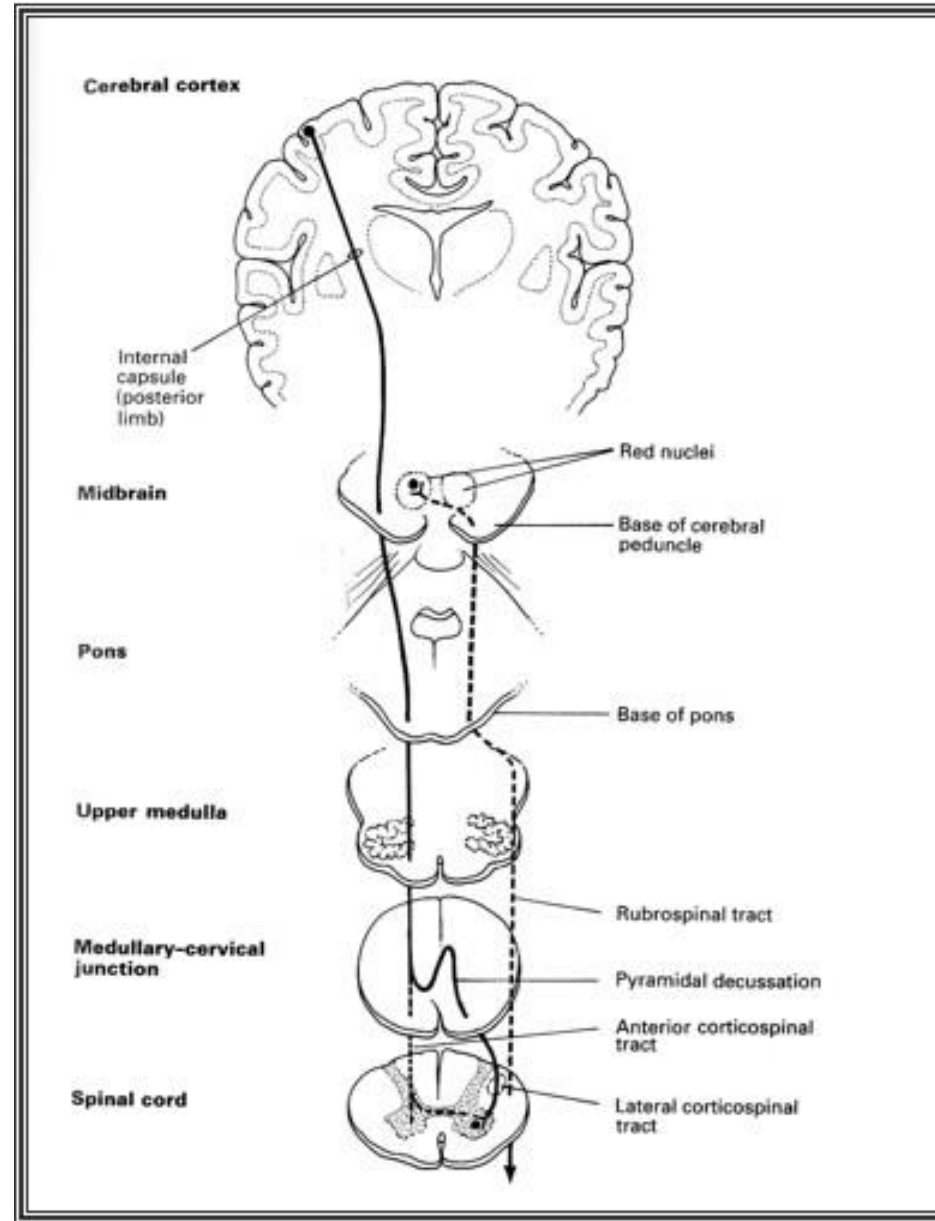
DISTONIA - Sindrome caratterizzata da torsioni, movimenti ripetitivi o posture anomale

TIC - Movimenti o vocalizzazioni improvvisi, involontari, ricorrenti, aritmici e stereotipati

ATASSIE

Le atassie sono caratterizzate da:

- perdita selettiva e simmetrica di neuroni nelle aree motorie sensitive, cognitive e associative del Sistema Nervoso Centrale (SNC), oppure
- perdita o disfunzione di fibre (assoni) mielinizzate e non mielinizzate nel sistema nervoso periferico (SNP).



PRINCIPALI CAUSE DI ATASSIA

ACQUISITE

- **INFETTIVE**
 - Ascesso cerebrale
 - Labirintite acuta
 - Atassia cerebellare acuta
- **TOSSICHE**
 - Esposizione al tallio
 - Assunzione di alcool e anticonvulsivanti
- **TUMORI CEREBRALI**
 - Cervelletto
 - Lobo frontale
 - Neuroblastomi

EREDITARIE

- **METABOLICI**
 - Abetalipoproteinemia
 - Aciduria arginosuccinica
 - Malattia di Hartnup
- **DEGENERATIVE**
 - Atassia-teleangectasica
 - Atassia di Friedrich
 - Varianti atassia spinocerebellare
 - Malattia di Roussy-Levy
 - Sindrome di Ramsay Hunt
 - Atrofie olivopontocerebellari
 - Malattia di Pelizaeus-Merzbacher
 - Lipofuscinosi ceroide
 - Gangliosidosi GM2
 - Deficit vitamina E
 - Espansioni instabili da ripetizione di triplette nucleotidiche (SCA)

Le Atassie ereditarie

Sono malattie neurodegenerative, cronico-progressive

Manifestazioni cliniche:

- Scarsa coordinazione dei movimenti
- Andatura instabile
- Difficoltà nel discorso

Distretti coinvolti:

- disfunzione del cervelletto e dei sistemi associati
- lesione del midollo spinale
- perdita dei sensori periferici

La modalità di trasmissione può essere:

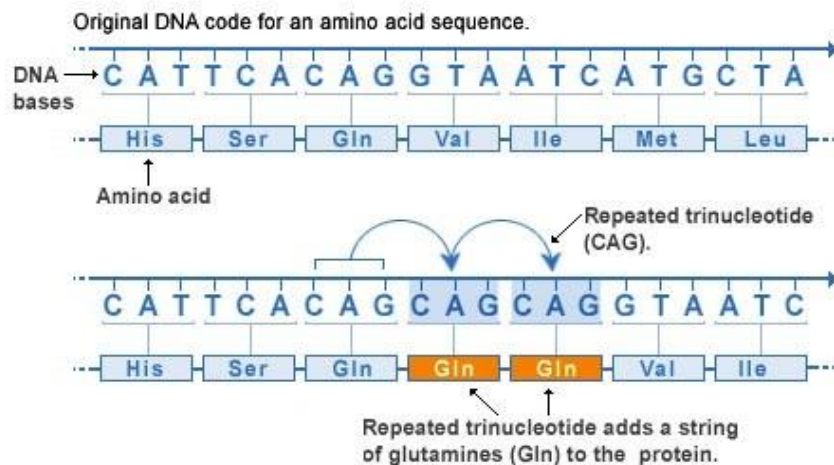
- **autosomica dominante**
- **autosomica recessiva**
- **X-linked**
- **mitocondriale**

Atassie ereditarie dominanti

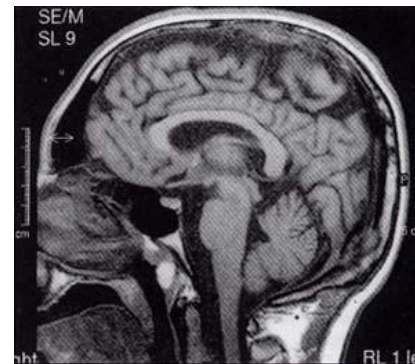
Malattie dovute all'espansione in una regione codificante di una tripletta di nucleotidi:

- ❖ La tripletta ripetuta è sempre CAG (codone che codifica per Glutamina per cui vengono anche chiamate malattie da poli-glutamine)
- ❖ sono a trasmissione Autosomica Dominante
- ❖ il meccanismo patogenetico è l'acquisizione di una funzione diversa da parte della proteina mutata

Repeat expansion mutation



U.S. National Library of Medicine



Normale



Affetto da atassia

Caratteristiche molecolari delle atassie dominanti

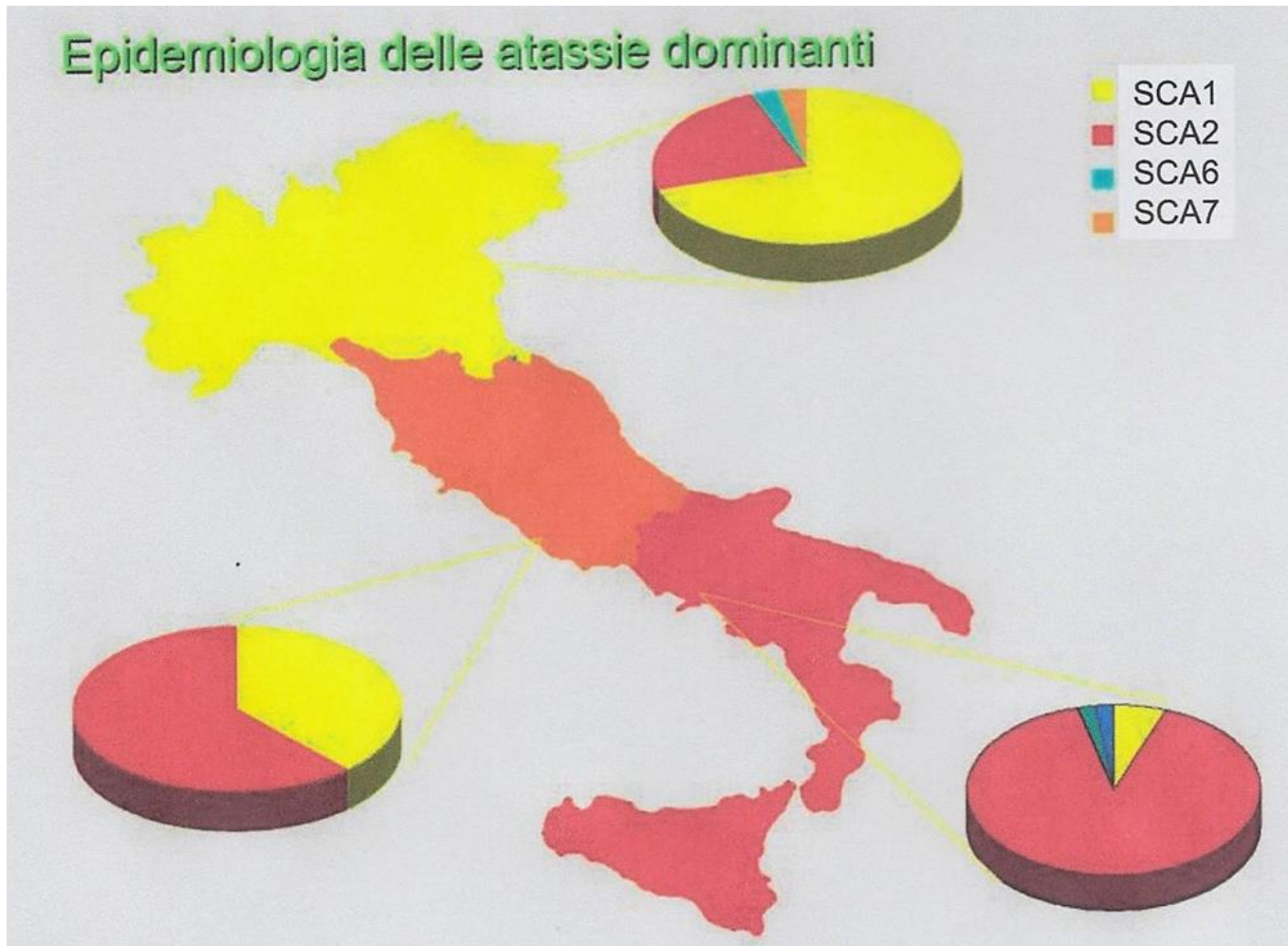
- Esordio in età adulta
- Sono progressive e usualmente fatali dopo 10-30 anni dall'inizio della malattia
- Sono espansioni di trinucleotidi ripetuti in geni che codificano per le proteine “atassina”
- Forte correlazione negativa tra numero di CAG ed età di esordio
- Se la lunghezza del tratto di poli-Q è al di sotto del valore soglia, la patologia non insorge entro il normale decorso di vita media di un essere umano
- Una volta superato il valore critico, la gravità dei sintomi aumenta progressivamente all'aumentare della lunghezza del tratto di poli-Q
- Presentano anticipazione per trasmissione paterna.

ATASSIE SPINOCEREBELLARI DOMINANTI

| Malattia | Locus | Mutazioni |
|-------------|---------------|------------------------------------|
| SCA1 ← | 6p23 | Ataxin 1-CAG exp |
| SCA2 ← | 12q24 | Ataxin 2-CAG exp |
| SCA3 ← | 14q24.3-q31 | Ataxin 3-CAG exp |
| SCA4 | 16q22.1 | Puratrophin, point mutation |
| SCA5 | 11p11-q11 | Spectrin, point mutation |
| SCA6 ← | 19p13 | CACNA1A-CAG exp |
| SCA7 ← | 3p21.1-p12 | Ataxin 7-CAG exp |
| SCA8 | 13q21 | CTG exp (3'UTR) |
| SCA9 | Not assigned | — |
| SCA10 | 22q13 | Ataxin 10-ATTCT repeat (intronica) |
| SCA11 | 15q14-q21.3 | ? |
| SCA12 ← | 5q31-q33 | PPP2R2B-CAG exp (5'UTR) |
| SCA13 | 19q13.3-q13.4 | KCN4C |
| SCA14 | 19q13.4-qter | Protein gamma kinase C |
| SCA15 | 3p24.2-pter | ? |
| SCA16 | 8q22.1-q24.1 | ? |
| SCA17 | 6q27 | TBP-CAG exp |
| SCA18 | 7q22-q32 | ? |
| SCA19 | 1p21-q21 | ? |
| SCA20 | 11p13-q11 | ? |
| SCA21 | 7p21.3-p15.1 | ? |
| SCA22 | 1p21-q23 | ? |
| SCA23 | 20p13-12.3 | ? |
| SCA24 | Reserved | - |
| SCA25 | 2p15-21 | ? |
| SCA26 | 19p13.3 | ? |
| SCA27-FGF14 | 13q34 | FGF14-missense mutations |
| SCA28 | 18p11-q2.1 | ? |
| DRPLA | 12p13.31 | Atrophin 1- CAG exp |

PREVALENZA

In Italia le forme a maggior frequenza sono SCA1 e SCA2, mentre la SCA3 è estremamente rara, e mostrano una distribuzione regionale distinta: la SCA1 prevale nel nord Italia e la SCA2 nel sud Italia.



TERAPIA

Attualmente non ci sono terapie farmacologiche a scopo risolutivo, ma i farmaci in uso hanno il solo obiettivo di rallentare la malattia e i suoi sintomi.

La terapia è solo sintomatica e la presa in carico del paziente atassico si basa su:

- Terapia fisica per aiutare a costruire la forza e potenziare la mobilità.
- La terapia occupazionale per aiutare con le attività quotidiane, come l'alimentazione.
- Logopedia per migliorare il linguaggio e aiutare la deglutizione.

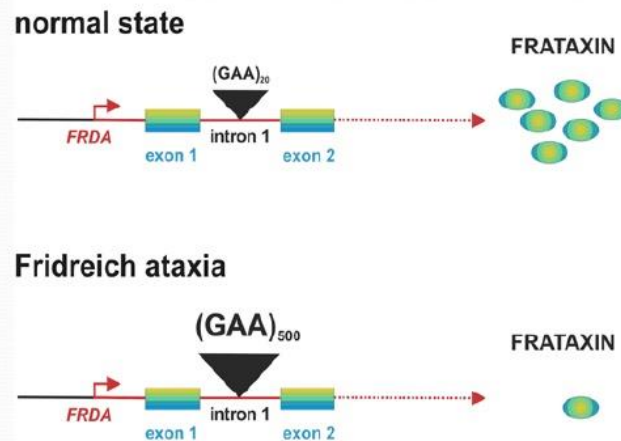
La terapia fisico-riabilitativa certamente non risolve il sintomo ma punta a migliorare la qualità della vita del paziente.

Atassie autosomiche recessive

- **Friedreich Ataxia**
- Ataxia With Vitamin E Deficiency (AVED)
- Ataxia Telangiectasia
- Ataxia With Retained Reflexes

Atassia Friedreich

GAA Expansion in frataxin gene

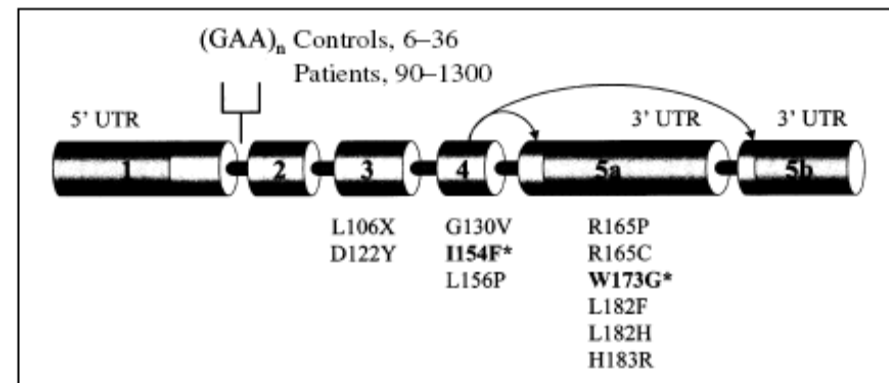


Atassia di Friedreich

(OMIM 229300)

- Autosomica recessiva
- Incidenza: 1/30000-1/50000 nati vivi. Frequenza minore nelle popolazioni asiatiche e africane
- Italia: 1/22000-1/25000.
- Insorgenza solitamente prima dei 20 anni → atassia e scoliosi (varianti rare: insorgenza fino a 50 anni o entro la prima decade di vita)
- Durata della vita ridotta

Atassia di Friedreich : espansione della tripletta GAA



Espansione di triplette GAA:

Cromosoma 9q13, sul gene FXN, a livello del primo introne

Sulla base del numero di triplette possiamo riconoscere 4 classi di alleli:

- Alleli normali con ripetizioni GAA comprese tra 5 e 33
- Alleli normali con premutazione con ripetizioni 34-65 GAA
- Alleli espansi con penetranza completa con 66-1700 ripetizioni GAA
- Alleli borderline con 44-66 ripetizioni GAA

L'effetto della mutazione intronica determina una ridotta sintesi di fratassina **direttamente proporzionale** alla lunghezza delle triplette ripetute.

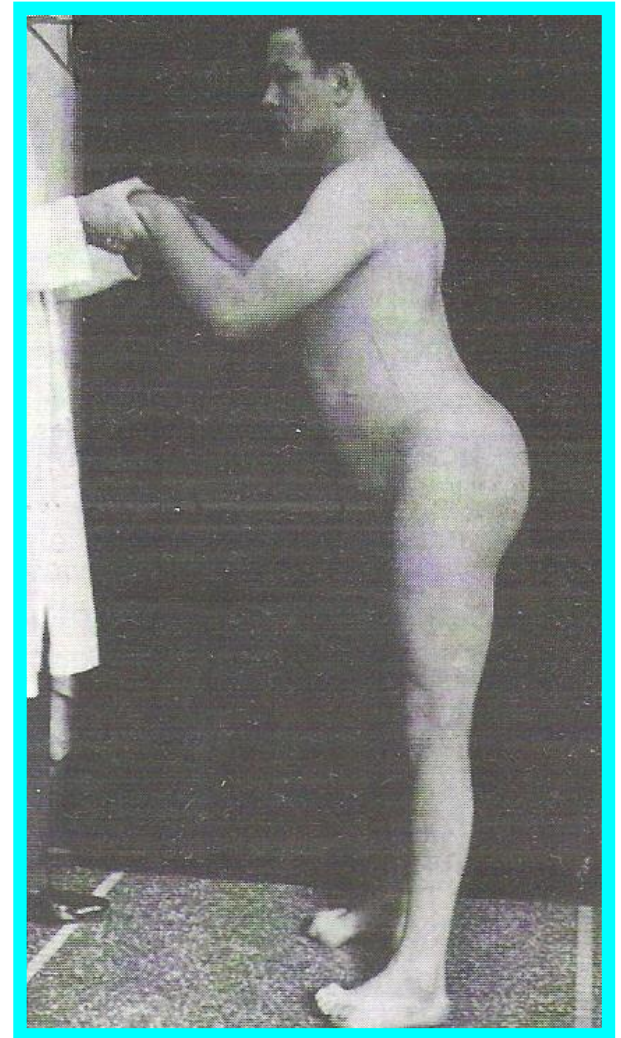
Quadro Clinico

- I sintomi clinici esordiscono in età pediatrico-adolescenziale con goffaggine generale e disturbo della marcia.
- Il decorso è rapidamente progressivo con disabilità ingravescente e perdita dell'autonomia deambulatoria entro 10-15 anni dall'esordio della malattia.
- Deficit sensibilità propriocettive
- Ipotrofia muscolare distale
- Segno di Babinski
- Segni piramidali – Spasticità
- Neuropatia uditiva (8-38%)



Quadro Clinico

- Disartria: parola scandita – esplosiva
- Deformità scheletriche: cifoscoliosi, piede cavo
- Severa cardiomiopatia (ipertrofia concentrica e inversione onda T)
- Diabele mellito



La fratassina

E' una proteina mitocondriale di 210 amminoacidi localizzata sulla membrana mitocondriale interna.

In condizioni **patologiche (presenza di amplificazione GAA)** si ha un deficit di Fratassina, che porta a:

- Accumulo di ferro nei mitocondri
- Aumento dello stress ossidativo
- Diminuita attività enzimatica mitocondriale

Tessuti coinvolti:

- Neuronale —————> neurodegenerazione
- Cuore —————> ipertrofia
- Pancreas —————> diabete

Manifestazioni cliniche

- **Atassia**, disartria, spasticità, debolezza delle estremità inferiori, alterazioni sensoriali, riduzione o perdita dei riflessi tendinei, riduzione o assenza dei potenziali somatosensoriali
- **Anomalie scheletriche:** scoliosi e piede cavo
- **Anomalie cardiache:** cardiomiopatia ipertrofica, stenosi muscolare subaortica, dilatazione del ventricolo sinistro, alterazioni della contrattilità cardiaca
- **Anomalie endocrine:** diabete mellito



Terapia

Non esiste una terapia risolutiva, ma solo trattamenti per alleviare i sintomi

FARMACI: antiossidanti, vitamine, idebenone


TERAPIA GENICA: somministrazione FXN esogena

FISICA: attività motoria funzionale



- Obiettivi:**
- Mantenimento capacità residua
 - Mantenimento delle capacità relazionali
 - Miglioramento di alcune funzioni motorie
 - Miglioramento della qualità di vita

Terapia Fisica



Trattamento dietetico
Controllo funzionalità cardiaca
Controllo funzionalità respiratoria
Fisioterapia e attività funzionale



- Maggiore stabilità posturale
- Riduzione della dipendenza dagli ausili per la deambulazione

Synofzik M, Ilg W Motor draining in degenerative spinocerebellar disease: ataxia specific improvements by intensive physiotherapy and exergames. BioMed Research International (2014)

Allenamento: 12 h alla settimana per 4 settimane
Risultati: miglioramento di 2.1 pt SARA (0-40)

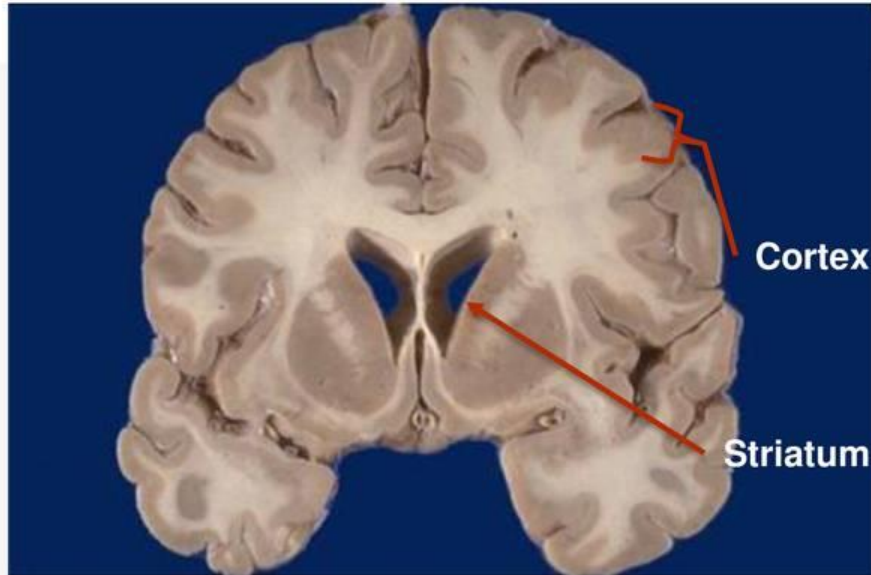
COREA

- Deriva dal greco danza
- Movimenti irregolari e rapidi, spesso incorporati in gesti semi-intenzionali nel tentativo di mascherare l'anomalia → bizzarri movimenti di mani e braccia o camminata insolita
- Classificazione eziologica
 - **Corea genetica**
 - Lesioni strutturali dei gangli basali
 - Disturbi parainfettivi e autoimmuni
 - Corea infettiva
 - Encefalopatie metaboliche o tossiche
 - Corea indotta da farmaci

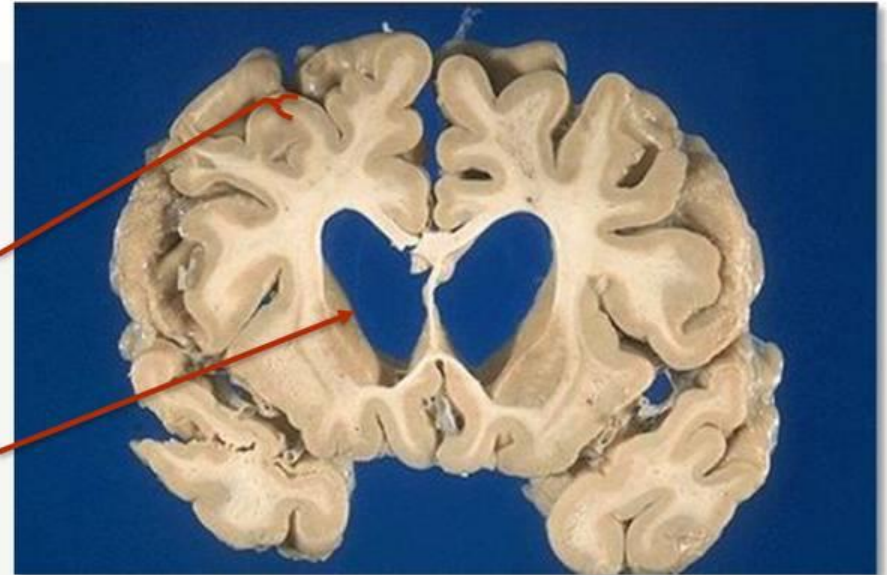
HD is a Whole Brain Disease

Neuronal degeneration and severe atrophy observed in multiple brain regions

Healthy Brain



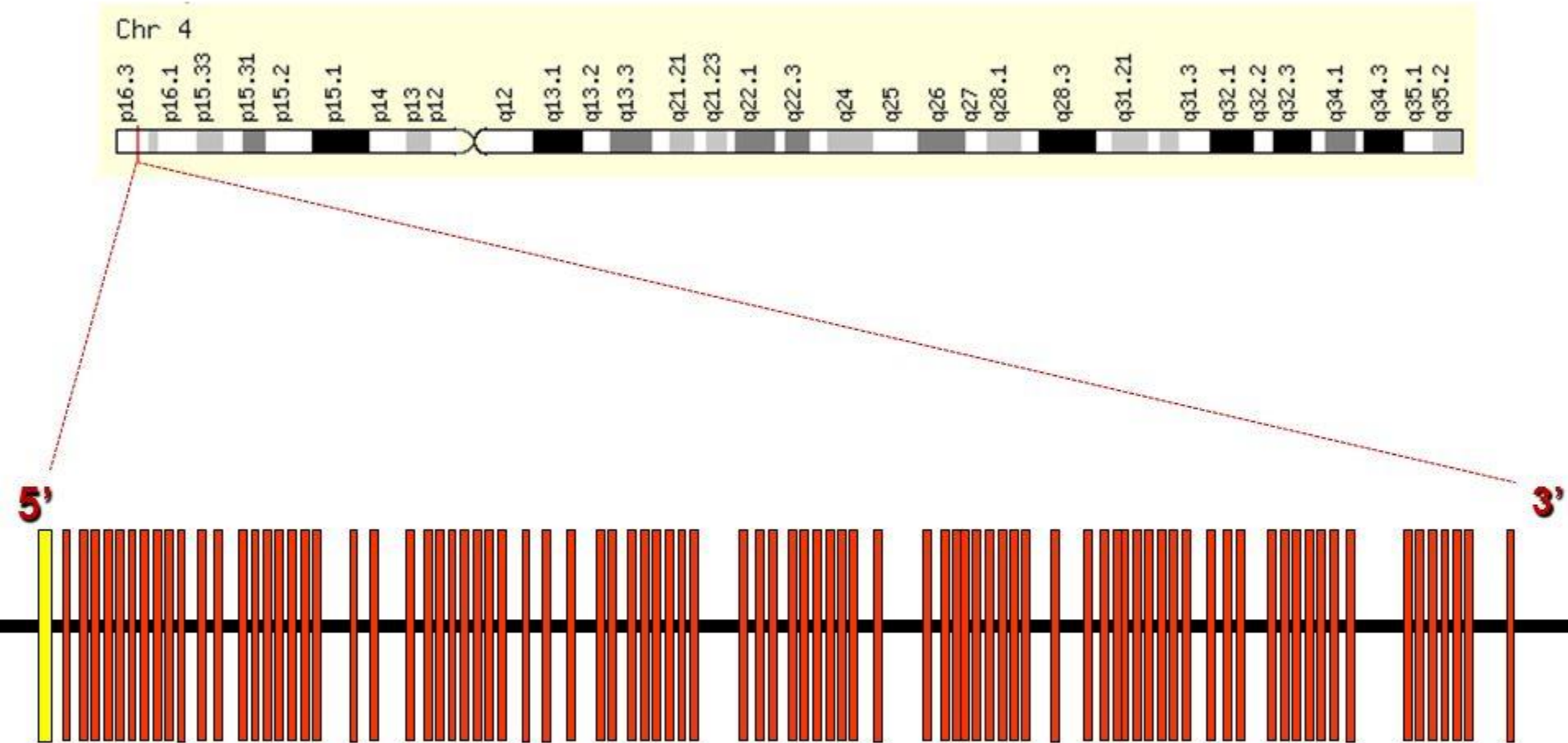
Huntington's Brain



- Continual loss of neurons throughout the brain
- At autopsy, greatly reduced brain size (~30%; 400-600 gm loss)
- Not just a striatal disease (healthy striatum is only 20 to 30 gm)

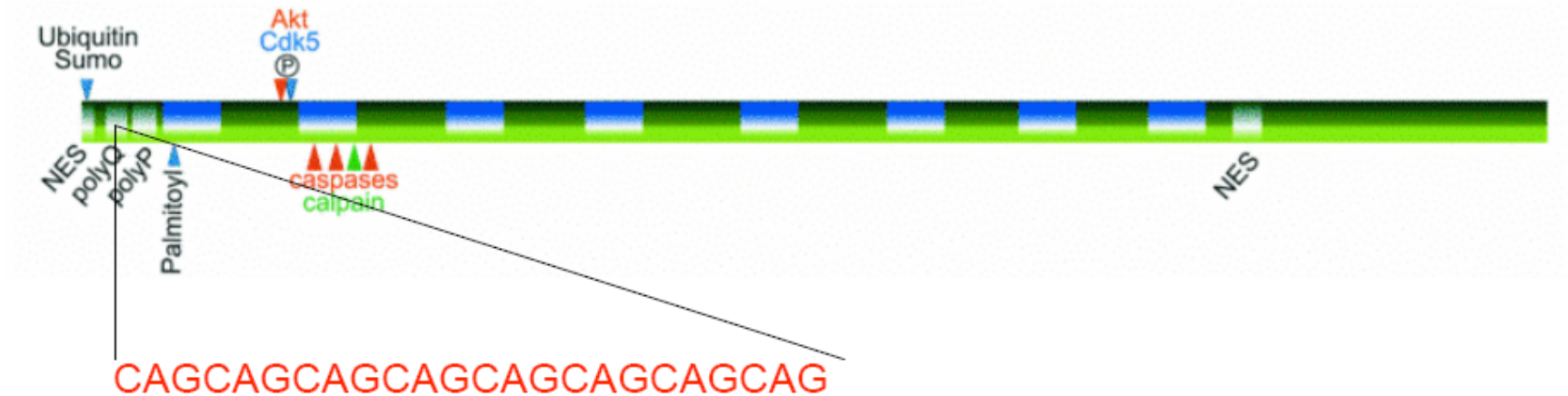
Il gene malattia *htt*

Cromosoma 4



Il gene malattia è localizzato sul braccio corto del cromosoma 4 regione 1 6 ed è costituito da 67 esoni e 170 Kbasi
Codifica per una proteina l'huntingtina

Huntingtina mutata (mtHtt)



✓ Espansione CAG all'estremità 5' in esone 1

35-39 insorgenza tardiva

40-50 insorgenza tipica

>50 forme giovanili

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

Gene senza
malattia di Huntington

Proteina huntingtina
non mutata

Neurone
sano

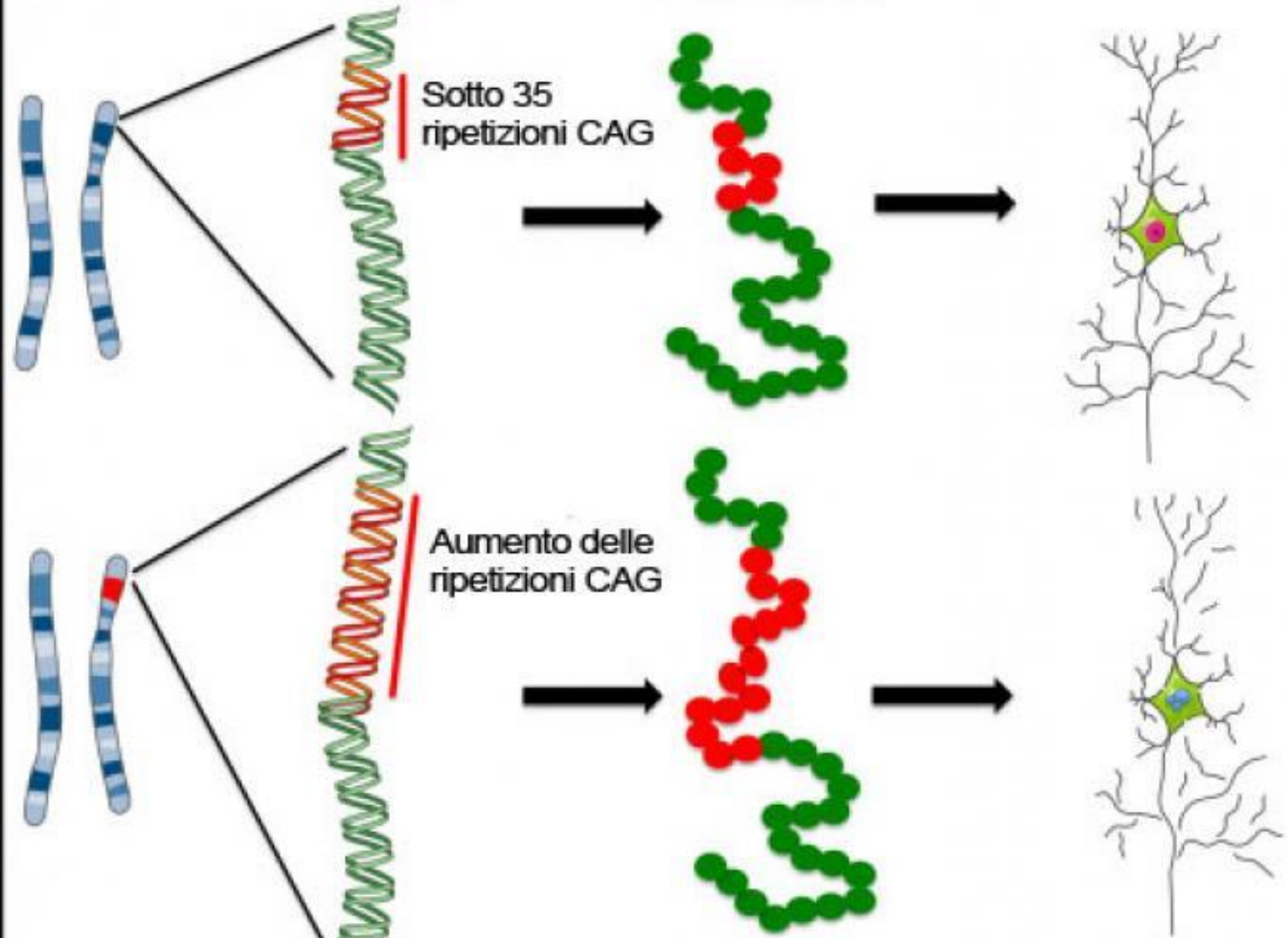
Sotto 35
ripetizioni CAG

Aumento delle
ripetizioni CAG

Gene con
la malattia di Huntington

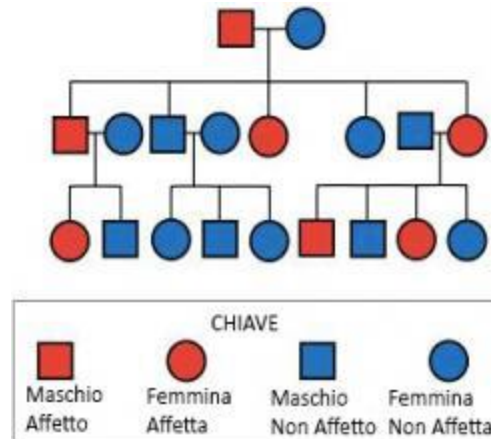
Proteina huntingtina
mutata

Degenerazione
neurone



La probabilità che la Corea di Huntington si esprima dipende dal numero di ripetizioni della tripletta CAG

| Numero di ripetizioni | Classificazione | Gravità della malattia | Rischio per la progenie |
|-----------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------|
| <26 | Normale | Non si svilupperà | Nessuno |
| 27–35 | Intermedio | Non si svilupperà | Elevato ma <<50% |
| 36–39 | Penetranza ridotta | Potrà o non potrà svilupparsi | 50% |
| 40+ | Penetranza completa | Si svilupperà | 50% |



COREA DI HUNTINGTON

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

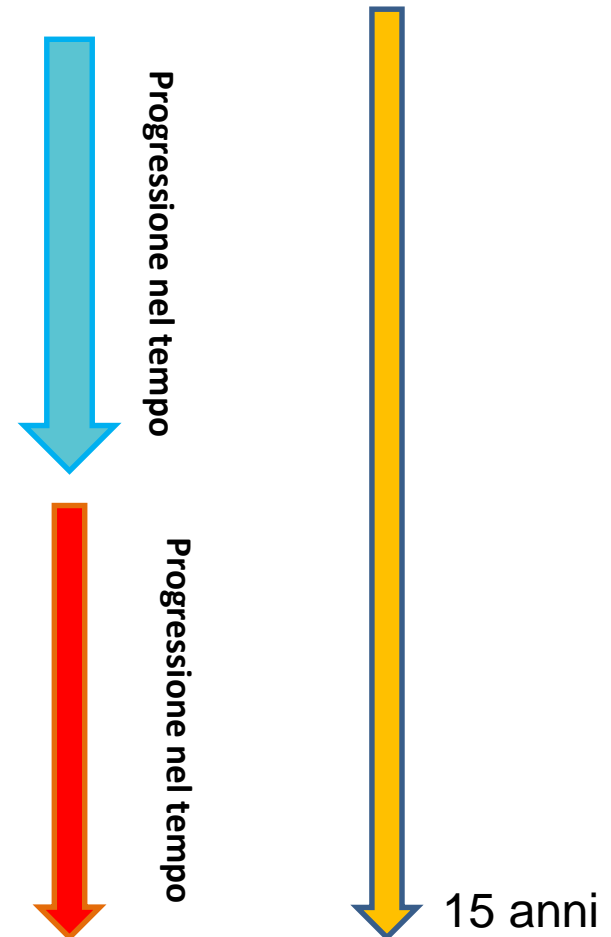
Sintomi cognitivi

Rallentamento capacità intellettive

Deficit cognitivu

Demenza

Sindromi psichiatriche (maniaco-depressive, alterazione della personalità)



TERAPIA

Le attuali terapie farmacologiche per la Corea di Huntington sono solo sintomatiche.

Sono utilizzati farmaci antipsicotici, antidepressivi e stabilizzanti dell'umore, quali le benzodiazepine (es. alprazolam), gli antidepressivi triciclici (es. imipramina) e i neurolettici (es. olanzapina).

Interventi terapeutici in studio

TABLE 1. Therapeutic interventions in clinical development

Ongoing phase II/III

Pridopidine
DBS

Recently completed phase II

PBT2
Cysteamine
Selisistat

Ongoing or entering phase II

PDE10A inhibitors
SD-809
AGOs

Abbreviation: AGOs, antigen oligomers.

Atrofia muscolare spino-bulbare (ataxia X-linked)

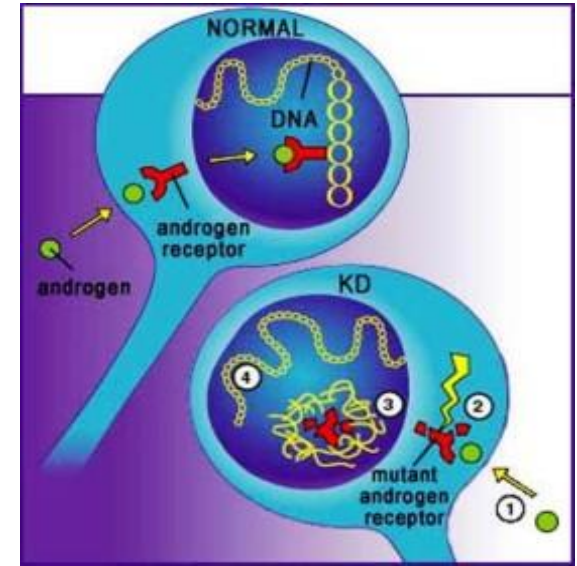
- **Atrofia muscolare spinale e bulbare (SBMA), o Malattia di Kennedy**, è stata la prima malattia neurodegenerativa scoperta causata dall'espansione del trinucleotide (CAG), che codifica la poliglutamina.
- **SINTOMI**: Inizialmente crampi muscolari, poi debolezza a braccia e gambe, tremori e difficoltà nel parlare e nel deglutire; ingrandimento del seno e riduzione della fertilità.
- L'espansione delle triplette ripetute varia da 37 a 65 CAG

Atrofia muscolare spino-bulbare – malattia di Kennedy

- La prevalenza della malattia di Kennedy è di 1/30.000 nati maschi. L'incidenza è di 1/526.315 maschi/anno.
- La malattia esordisce tra i 30 e i 60 anni.
- I segni clinici iniziali comprendono il tremore, i crampi muscolari, l'affaticamento e la disartria.
- Progressivamente i pazienti sviluppano anche debolezza e atrofia dei muscoli bulbari e degli arti, manifestando disartria, disfonia, tic muscolari, atrofia linguale, difficoltà alla masticazione e anomalie del movimento.
- I segni non neurologici comprendono la ginecomastia, l'ipogonadismo (causa di sterilità e impotenza).

Atrofia muscolare spino-bulbare – malattia di Kennedy

L'aumento anomalo delle ripetizioni della tripletta CAG causa l'allungamento della sequenza delle glutamine all'interno del recettore degli androgeni (AR) che provoca alterazioni della ripiegatura e proteolisi del AR mutato, rendendolo insensibile agli ormoni androgeni. Si producono dei frammenti che si aggregano che causano disregolazione della trascrizione di diverse altre proteine e, di conseguenza neurogenerazione dei motoneuroni.



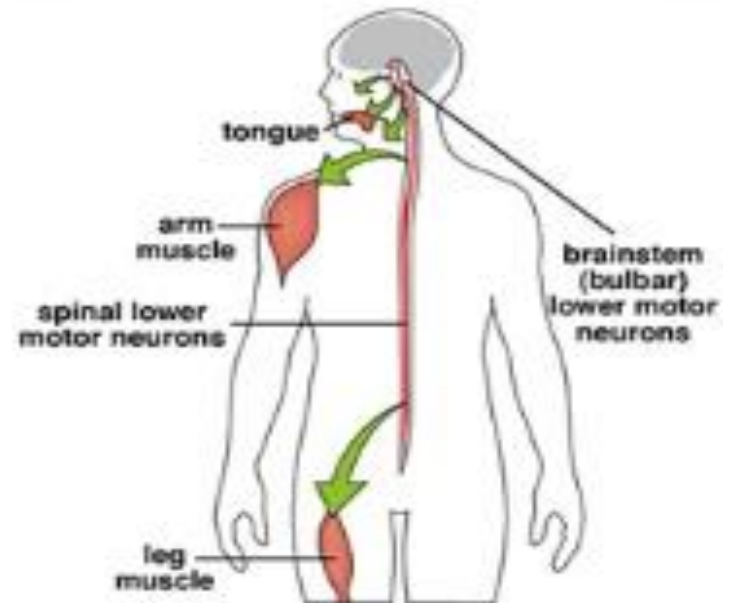
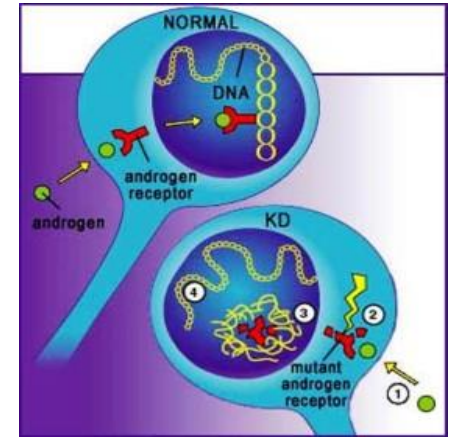
In assenza di un numero sufficiente di motoneuroni, non è più possibile la contrattura muscolare, con conseguente evoluzione verso l'atrofia muscolare progressiva.

Trattamenti nella SBMA

- Trattamento anti-androgeno:

Leuprorelina: riduce i livelli di testosterone mitigando il fenotipo della malattia;

Dutasteride: riduce i livelli sierici di diidrotestosterone (DHT);



DISTONIE

La distonia è un disturbo del movimento che si manifesta con la contrattura di alcuni gruppi muscolari e con spasmi involontari. In Italia, colpisce circa 50.000 soggetti.



Medscape® <http://www.medscape.com>



Età d'esordio

- **PRECOCE**: prima dei 21 anni con esordio in un arto (inferiore) e successiva frequente progressione ad altre parti del corpo. Di solito è una forma 'genetica'.

- **TARDIVA**: dopo i 21 anni con esordio in uno specifico distretto muscolare e tendenza a rimanere localizzata. Per lo più 'sporadica'.

CLASSIFICAZIONE

1. **Primaria** o idiopatica: quando la distonia è l'unica manifestazione clinica
2. **Distonia-plus**: la distonia è associata ad altri disturbi del movimento (mioclono, parkinsonismo)
3. **Secondaria** o sintomatica: quando la distonia è dovuta a fattori secondari di tipo ambientale (farmaci, tossici, ipossia) o da lesioni focali (in seguito ad ischemie cerebrali focali, tumori cerebrali, malformazioni artero-venose ecc.)
4. **In corso di malattie neurodegenerative**: Parkinson, Huntington, Wilson, Hallervorden-Spatz, Degenerazione corticobasale, Machado-Joseph, DRPLA, neuroacantocitosi, gangliosidosi, encefalopatie mitocondriali.

GENETICA DELLE DISTONIE PRIMARIE

| Locus | Clinical Features | Inheritance | Location | Gene Product |
|--------------|---|-------------|------------------|--|
| DYT1 | Early-onset | AD | 9q34 | Torsin A |
| | Generalized | | | |
| DYT2 | Early-onset Segmental | AR | ? | --- |
| | (Generalized) | | | |
| DYT3 | Generalized-Segmental | XR | Xq13.1 | --- |
| | + Parkinsonism | | | |
| DYT4 | Dysphonia | AD | -- | --- |
| DYT5 | Dopa Responsive | AD | 14q22.1-2 | GTP cyclohydrolase 1 |
| | Dystonia-Parkinsonism | AR | 11p15.5 | Tyrosin- Hydroxilase |
| DYT6 | Adolescent Segmental | AD | 8p21-22 | --- |
| DYT7 | Adult Focal | AD | 18p | --- |
| DYT8 | Paroxysmal choreoathetosis | AD | 2q33-35 | --- |
| DYT9 | Paroxysmal choreoathetosis | AD | 16p11.2 | --- |
| | + ataxia, spasticity | | | |
| DYT10 | Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis | AD | 16p11.2 | --- |
| DYT11 | Myoclonus-dystonia + parkinsonism | AD | 11q23 | ε-sarcoglycan (D2 receptor) |
| DYT12 | Rapid-onset dystonia + parkinsonism | AD | 19q | --- |
| DYT13 | Juvenile or early adult | AD | 1p36 | -- |
| | Segmental (Cranio-cervical) | | | |

Distonia Primaria Generalizzata – DYT1

- Rappresenta 1/9 delle forme primarie con prevalenza 1-4/100.000 (5 volte > in Ashkenazi)
- Esordio in infanzia o adolescenza solitamente con interessamento arto inferiore/tronco
- Progressione frequente entro 5 anni
- Ereditarietà autosomico-dominante con ridotta penetranza (30-40 %) ed espressività variabile
- DYT1 su 9q34: delezione GAG nella regione codificante la proteina '*torsinA*'



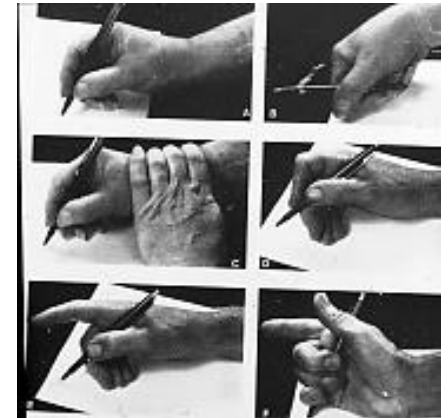
Distonia Generalizzata

Distonie Primarie Focali-Segmentali – DYT2 e DYT6

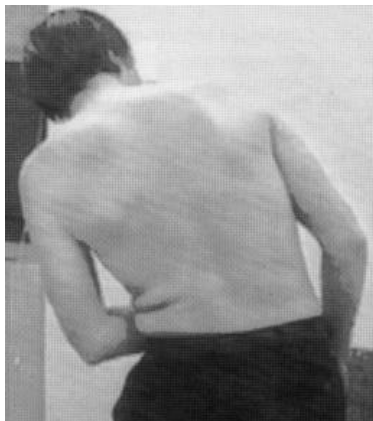


Distonia cervicale

Distonia segmentale



Crampo Scrivano



Distonia assiale



Distonia cervicale

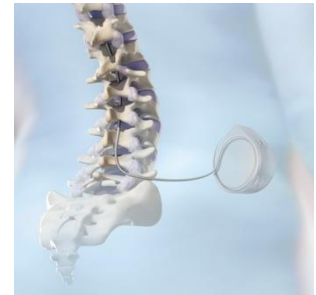
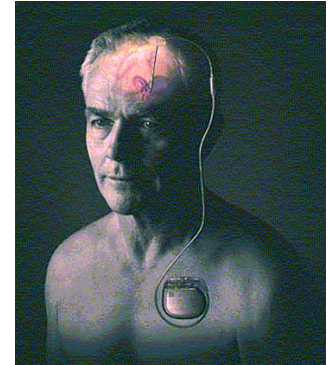
Terapia farmacologica

Non esiste una terapia universalmente efficace. Le terapie orali utilizzate sono:

- **anticolinergici** (es. triexifenidil) : solo il 40-50% degli affetti rispondono alla terapia
- **baclofen** (Lioresal) – farmaco analogo al neurotrasmettitore naturale, acido gamma-amminobutirico (GABA). Ha una efficacia del 30% nei bambini, mentre negli adulti l'effetto è meno evidente
- **clonazepam** e altre **benzodiazepine** (lorazepam) sopprime le contrazioni muscolari, facilitando l'inibizione della neurotrasmissione GABA
- **carbamazepine** o agenti di deplezione della dopamina (reserpina, tetrabenzine): solo 11-30% dei pazienti ha beneficio.

Terapia chirurgica

- 1. Stimolazione elettrica cerebrale profonda (DBS-deep brain stimulation)** della parte interna del globus pallido interno (GPi), con possibilità di attivare anche il talamo ventrale e il nucleo subtalamico.
- 2. Iniezione intratecale di baclofen:** somministrato con una pompa posta sottocute in addome e tramite un cateterino interno, direttamente nel canale spinale (intradurale), ha dimostrato essere un'ottima terapia per il trattamento delle spasticità gravi.
- 3. Iniezione di tossina botulinica** direttamente nel muscolo distonico che agisce bloccando il rilascio di acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare: le iniezioni che devono essere ripetute ogni 5 mesi, sono dolorose, e la necessità di fare un'anestesia generale ne limitano l'utilizzo.



TREMORI

- Oscillazioni ritmiche, involontarie, di una parte del corpo con movimento modesto e con distribuzione e frequenza più o meno costante, che risultano dall'azione alternata o sincrona di un gruppo di muscoli e dei loro antagonisti.
- Si accentuano con l'emozione e lo sforzo; si riducono con il riposo; scompaiono con il sonno. Si associano in genere ad ipertonia.

Classificazione dei tremori

- Tremore a riposo -> **Parkinsoniano**
- Tremore intenzionale -> Cerebellare
- Tremore posturale
 - Essenziale (senile, familiare)
 - Da patologie neurologiche
 - Aumento del tremore fisiologico (posizione, febbre, freddo, alcool, farmaci, ipertiroidismo, ipoglicemia...)
- Tremori di tipo misto
- Tremori isolati
 - Del palato, della scrittura, della voce

Sindromi parkinsoniane

classificazione

Malattia di Parkinson

- ❖ Familiare
- ❖ Sporadica

Parkinsonismi secondari

- ❖ Farmaco-indotti
- ❖ Multinfartuali
- ❖ Da idrocefalo
- ❖ Infettivi o post-infettivi
- ❖ Da sostanze tossiche
- ❖ Post-traumatici
- ❖ Post-anossici
- ❖ Da malattie metaboliche
- ❖ Da malattie neoplastiche e paraneoplastiche

Parkinsonismi atipici

- ❖ PSP Paralisi Sopranucleare Progressiva
- ❖ MSA Atrofia Multisistemica
- ❖ CBD Degenerazione Cortico Basale
- ❖ LBD Demenza a corpi di Lewy

Malattia di Parkinson

Caratteristiche cliniche



Quattro sintomi cardinali:

- *tremore di riposo*
- *acinesia/bradicinesia*
- *rigidità plastica*
- *instabilità posturale*



Malattia di Parkinson

eziologia

❖ Sconosciuta nella maggior parte dei casi

❖ Genetica

- ✓ mutazioni del gene dell'Alpha synucleina (cromosoma 4q) identificata in una ampia famiglia italiana (Contursi) e 5 famiglie greche (trasmissione autosomico dominante).
- ✓ mutazioni del gene parkina in una forma autosomico-recessiva responsabile di circa il 20-30% dei casi ad esordio sotto i 40 anni.

❖ Ambientale

- ✓ esposizione ad idrocarburi può interferire con il corso della malattia

Malattia di Parkinson

epidemiologia

❖ **Prevalenza**

✓ circa 200/100.000 (Italia: circa 120.000 pazienti)

❖ **Incidenza**

✓ circa 20/100.000 per MP

❖ L'incidenza e la prevalenza aumentano progressivamente con l'aumentare dell'età: prevalenza 500/100.000 per età > 70 anni

❖ 10-20% dei casi diagnosticati solo dopo alcuni anni

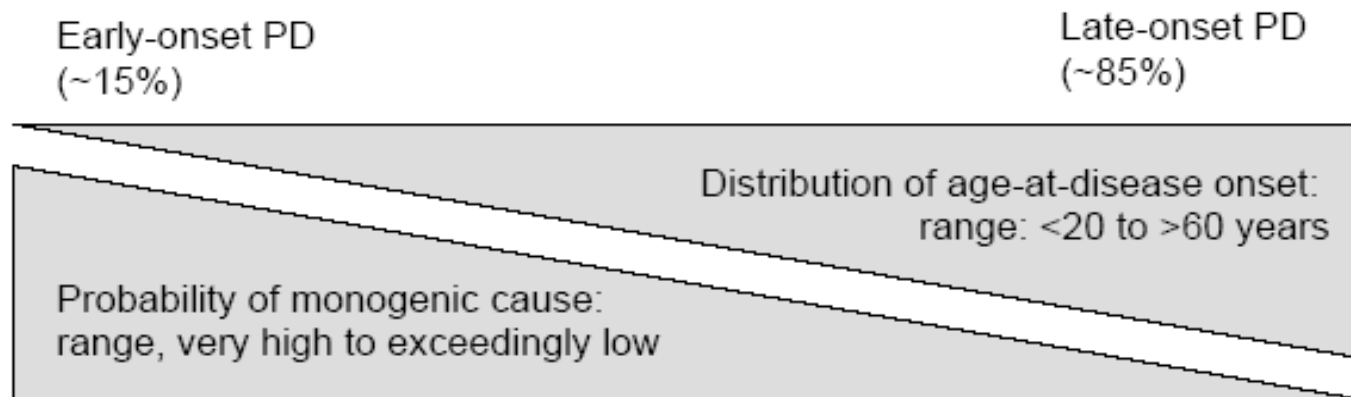
❖ **Età di insorgenza**

✓ 58 ± 10 anni; ambito da 20 a 84 anni

❖ **Sesso**

✓ non è significativamente diversa nei due sessi

Parkinson disease is an incurable, progressive and complex disorder with both **environmental** and **genetic** contributions



Familial PD

| | |
|---------------|-----------------|
| Parkin | (10-20%) |
| <i>PINK1</i> | (~2-7%) |
| <i>DJ-1</i> | (~1-2%) |
| <i>LRRK2</i> | (>2%) |
| <i>SNCA</i> | (<0.5%) |

Sporadic PD

| | |
|---------------|-----------------|
| LRRK2 | (>2%) |
| Parkin | (rare) |
| <i>PINK1</i> | (rare) |
| <i>DJ-1</i> | (rare) |
| <i>SNCA</i> | (very rare) |

Geni causativi della Malattia di Parkinson

| | Locus | Gene | Modalità di trasmissione | Frequenza | Età esordio e caratteristiche | Istologia |
|-------|---------------|-------------------------------|--------------------------|---|---|--|
| PARK1 | 4q21 | Alfa-sinucleina | Dominante | molto rara | Giovanile, progressione rapida, frequente presenza di demenza | Corpi di Lewy alfa-sinucleina positivi |
| PARK4 | 4q21 | triplicazione alfa-sinucleina | Dominante | rara | Giovanile, quadro variabile tra MP e demenza con Corpi di Lewy | Corpi di Lewy alfa-sinucleina positivi |
| PARK8 | 12p11.2-q13.1 | LRRK2 | Dominante | In Italia: 1-2% sporadici; 4-5% familiari | Età di esordio molto variabile, anche tardiva. Quadro clinico simile al MP. | Variabile: Corpi di Lewy; taupatia; degenerazione nigrostriatale aspecifica |
| PARK2 | 6q25 | parkina | Recessiva | 10% dei MP giovanili esordio <40aa | 20-40 aa, progressione lenta buona risposta alla L-dopa | Molto variabile: assenza di Corpi di Lewy, o presenza di inclusi molto simili ai Corpi di Lewy |
| PARK6 | 1p35-36 | PINK-1 | Recessiva | 1-2% MP giovanili | Giovanile, simile al MP | no dati |
| PARK7 | 1p36 | DJ-1 | Recessiva | 1% MP giovanili | Giovanile, simile al MP | no dati |

Trattamenti

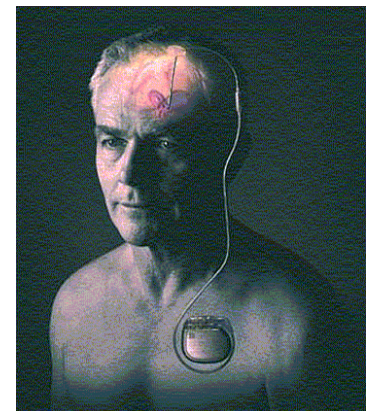
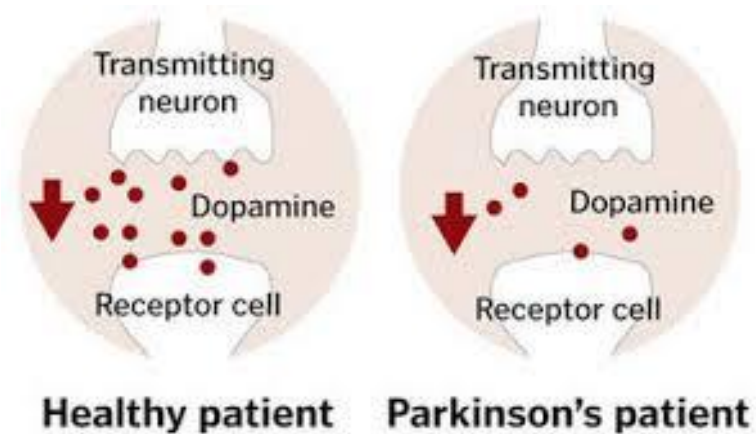
La malattia di Parkinson non può essere curata ma può essere trattata. Il trattamento in genere ha l'obiettivo di ripristinare i livelli di dopamina, attraverso la somministrazione di farmaci dopaminergici

TRATTAMENTO MEDICA:

- Carbidopa-levodopa
- Carbidopa-levodopa infusion
- Dopamine agonists
- MAO-B inhibitors
- Catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors
- Anticholinergics
- Amantadine

TRATTAMENTI CHIRURGICI:

- Deep brain stimulation (Parkinson in fase avanzata)
- Trapianto di cellule staminali



ATETOSI

L'**atetosi** è una patologia che interessa il sistema extrapiramidale, che si manifesta con movimenti involontari degli arti, della faccia e della lingua.

Quali sono le cause di atetosi?

L'**atetosi** generalmente è causata da una lesione cerebrale, ma spesso è associata ad un'encefalopatia neonatale o perinatale. nella maggioranza dei casi questa proviene da un'encefalopatia neonatale o perinatale (come nella [sindrome di Lesch-Nyhan](#)). Altre cause sono emorragie o tumori dell'encefalo.

Quali sono i sintomi di atetosi?

I principali sintomi di **atetosi** sono:

- fatica a mantenere l'equilibrio
- fatica a camminare
- fatica nella deglutizione
- fatica nell'articolazione

Trattamento

Il trattamento dell'**atetosi** è sintomatico e consiste principalmente :

- nella somministrazione di diazepam e dantrolene.
- rieducazione fisica volta a insegnare al paziente a controllare i propri movimenti quando è soggetto a stimoli sensoriali.



SINDROME DI LESCH-NYHAN

Insorge in seguito ad una alterazione del metabolismo delle purine, dovuta alla mancanza della **ipoxantina-guanina fosforibosil transferasi (HGPRT)**, enzima della via di riciclaggio per la sintesi dei nucleotidi

Il gene dell'HGPRT è localizzato sul cromosoma X

Sintomi: elevati livelli di acido urico nel sangue e nelle urine (che precipitano sotto forma di urati), calcoli renali, insufficienza renale, gotta, problemi comportamentali tra cui autolesionismo

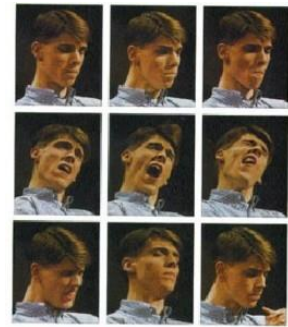
L'autolesionismo è probabilmente dovuto ad anomalie nel metabolismo della serotonina e della dopamina

Non esiste cura per questa malattia



TIC

Movimenti improvvisi, rapidi, bruschi, indipendenti dalla volontà, stereotipati, anticipati da altri movimenti, che interessano diverse parti del corpo.



TIC MOTORI

- Semplici = un singolo gruppo muscolare (chiusura occhi, rotazione capo)
- Complessi = più gruppi muscolari (salto, mimica facciale)
- Elaborati = più gruppi muscolari in regioni diverse (camminare in cerchio)

TIC VOCALI

- Semplici = (tossire, inalare, pulirsi la gola)
- Esplosivi verbali = ECOLALIA (ripetizione di parole altrui); PALILALIA (ripetizione di proprie parole); COPROLALIA (pronunciare parole oscene); ECOPRASSIA (imitazione gesti); COPROPRESSIA (imitazione gesti osceni)



TIC SENSORI

- Sensazioni di caldo, freddo, pressione, dolore, ecc. sopresse con il movimento

TIC



Sindrome di Gilles de la Tourette

- Manifestazioni ticcose gravi e progressive, attualmente riferite ad anomalie del sistema dopaminergico su base genetica
- Criteri diagnostici
 - Uno o più tic vocali nel corso della malattia, anche se non concomitanti
 - Esordio prima del 18° anno di vita
 - Durata superiore ad 1 anno
 - Periodi di remissione non superiori a 3 mesi
 - Marcato di stress o decadimento dell'attività sociale e occupazionale

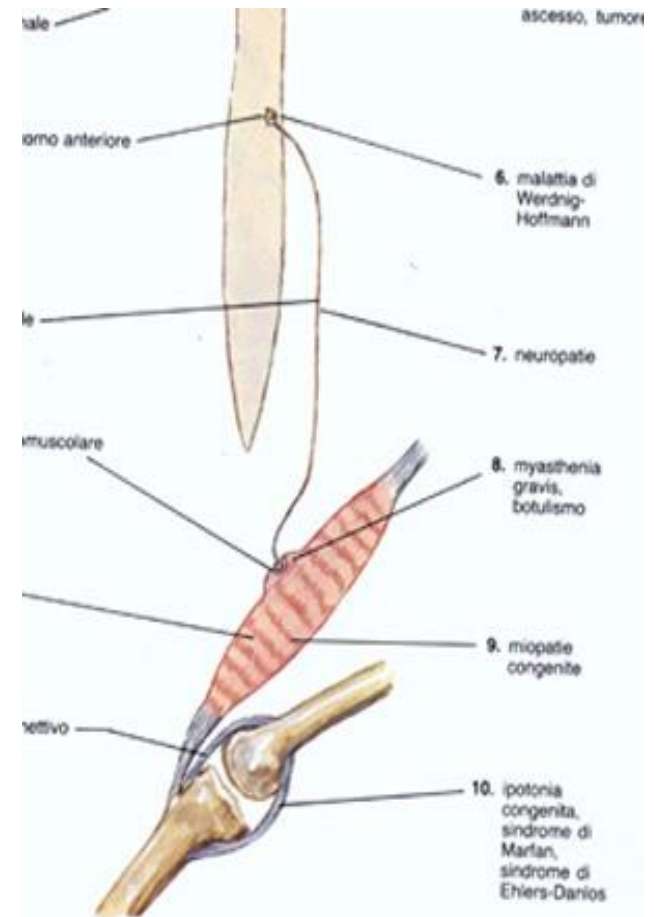
Patologie neuromuscolari

Malattie neuromuscolari : inquadramento

Le malattie neuromuscolari possono interessare tutti i singoli elementi costitutivi dell'**unità motoria**, quindi:

- Malattie primitive del muscolo (*miopatie*)
- Malattie della giunzione neuromuscolare (*miastenie*)
- Malattie del nervo periferico (*neuropatie*)
- Malattie del motoneurone (*atrofie spinali*)

N.B. Le forme di più frequente riscontro sono le miopatie e le atrofie spinali.



Miopatie primarie: inquadramento clinico

Le miopatie primarie possono essere inquadrare dal punto di vista clinico in due gruppi:

- Miopatie che si estrinsecano con insufficienza muscolare progressiva:

- **Distrofia muscolare progressiva tipo Duchenne**
- **Distrofia muscolare progressiva tipo Becker**
- **Distrofie dei cingoli**

- Miopatie che si estrinsecano nei primi anni di vita con ipotonia:

- **Miopatie congenite strutturali**
- **Miopatie metaboliche**
- **Distrofia muscolare congenita**
- **Distrofia miotonica congenita**

Distrofie Muscolari

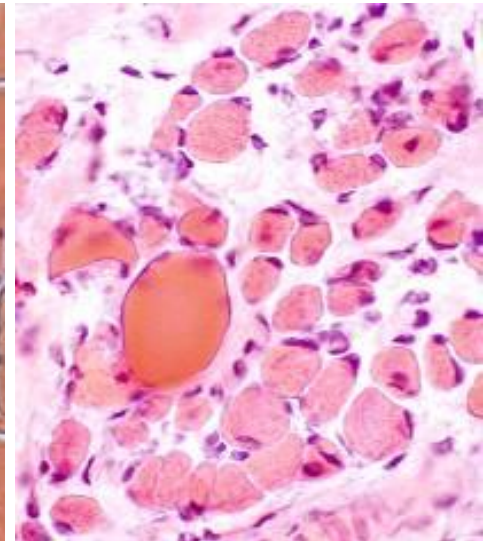
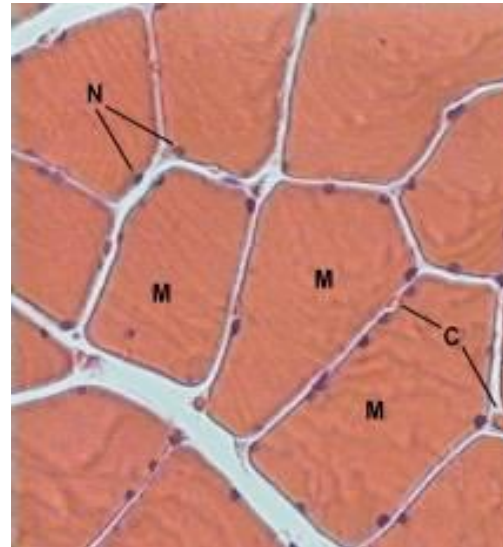
Sono un gruppo di malattie neuromuscolari a carattere degenerativo, determinate geneticamente e che causano atrofia progressiva della muscolatura scheletrica.

- **Distrofinopatie (distrofia di Duchenne, Becker)**
- **Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss**
- **Distrofia muscolare facio-scapolo-omerale**
- **Distrofie dei cingoli**
- **Distrofie muscolari congenite**
- **Distrofia muscolare oculo-faringea**
- **Distrofie distali**



Cosa sono le distrofie muscolari?

- Malattie degenerative progressive
- Variazione dello spessore delle miofibrille con forti cambiamenti nella istologia del muscolo
- indebolimento e degenerazione del tessuto muscolare in fibroso e adiposo
- aree di necrosi con processi infiammatori



Diagnosi

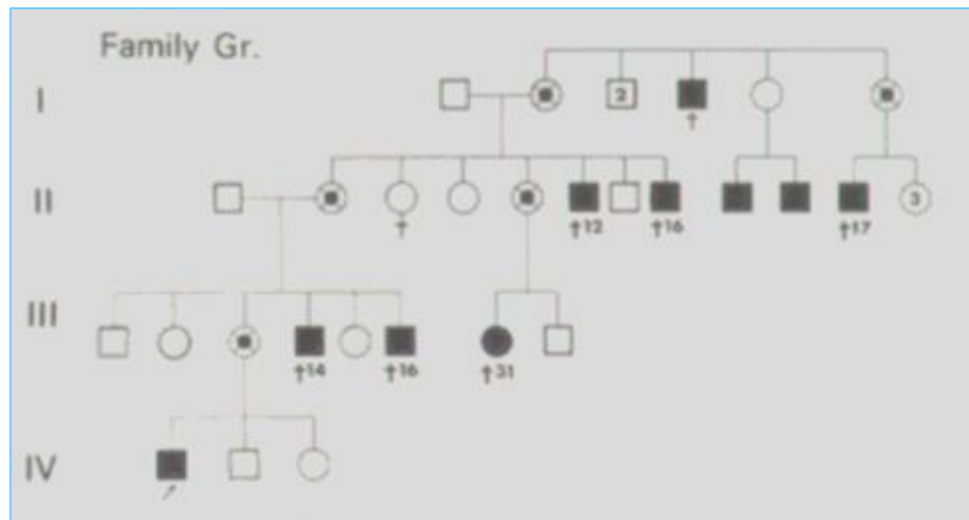
| Malattia | Trasmissione e localizzazione | | Prodotto genico |
|---|-------------------------------|---------------|-----------------------------|
| Duchenne/Becker | XR | Xp21.2 | Distrofina |
| Emery-Dreifuss | XR | Xq28 | Emerina |
| Facio-scapolo-omeroale | AD | 4q35 | |
| Cingoli, dominante | AD | 5q | |
| Cingoli, recessiva | AR | 15q15.1-q21.1 | Calpaina 3 |
| DM grave dell'infanzia autosomica recessiva | AR | 13q12 | Gamma-sarcoglicano |
| Cingoli, recessiva | AR | 17q12-q21.33 | Adalina o Alfa-sarcoglicano |
| Cingoli, recessiva | AR | 4q12 | Beta-sarcoglicano |
| Cingoli, recessiva | AR | 5q33-q34 | Delta-sarcoglicano |
| Distrofia miotonica (m. di Steinert) | AD | 19q13p2 | Miotonina (DMPK) |
| Miopatia distale autosomica dominante | AD | 14 | |
| Miopatia distale autosomica recessiva | AR | 2p12-14 | |
| DM oculofaringea | AD | 14q11.2-q13 | |

Distrofinopatie di Duchenne e Becker

Sono malattie genetiche ereditate come X-linked recessive e dovute a mutazioni del gene distrofina.

La malattia colpisce quasi esclusivamente i maschi

Le femmine potrebbero essere portatrici asintomatiche (con valori di CK normali o alti) oppure essere mediamente o severamente sintomatiche (inattivazione dell' X asimmetrica)



DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

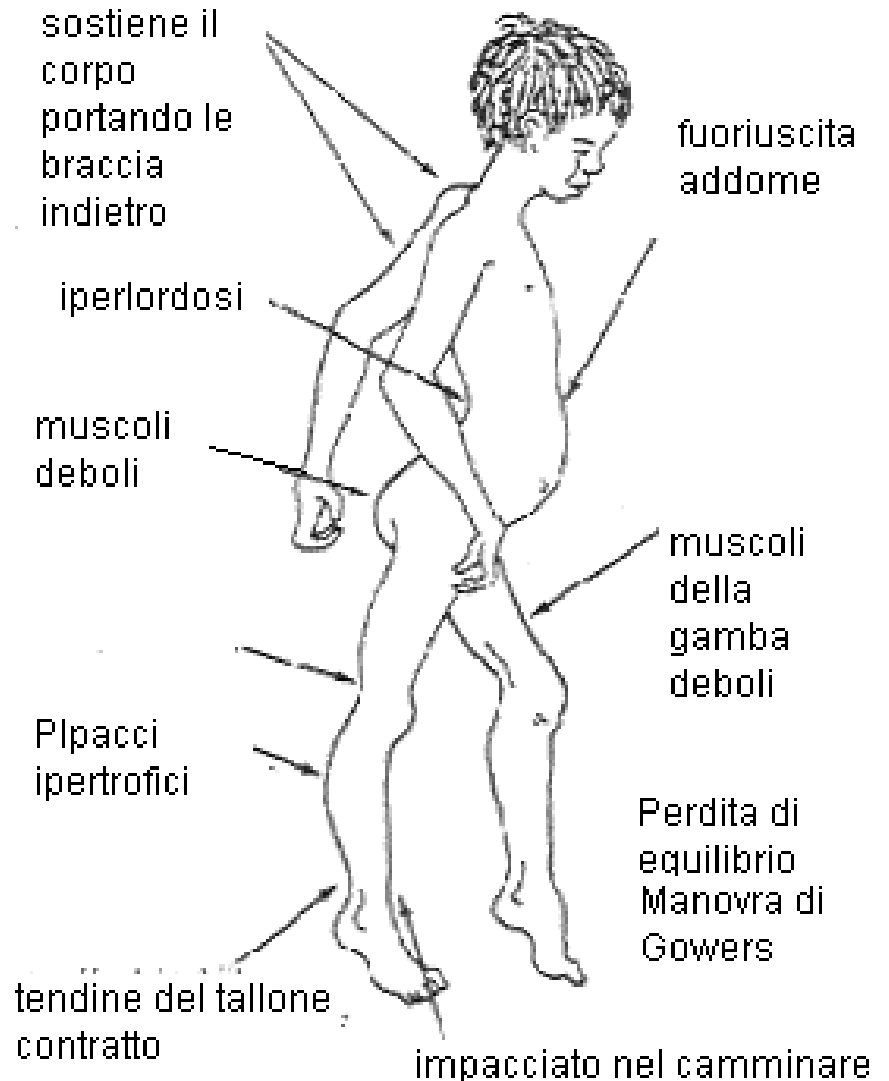


- Patologia neuromuscolare ereditaria
- Trasmissione gene su cromosomaXp21
- Incidenza 1/3600 nati vivi
- Clinica
 - Perdita di forza muscolare progressiva
 - Deficit intellettivo
 - Ipertrofia dei polpacci
 - Proliferazione di tessuto connettivo nel muscolo

La sintomatologia

- Esordio a 2-3 anni: indebolimento cingolo pelvico
- Andatura dondolante
- Astenia nel camminare
- Indebolimento progressivo muscolatura
- 11 anni costretto su di una sedia a rotelle
- Interessati anche muscoli respiratori e cardiaci

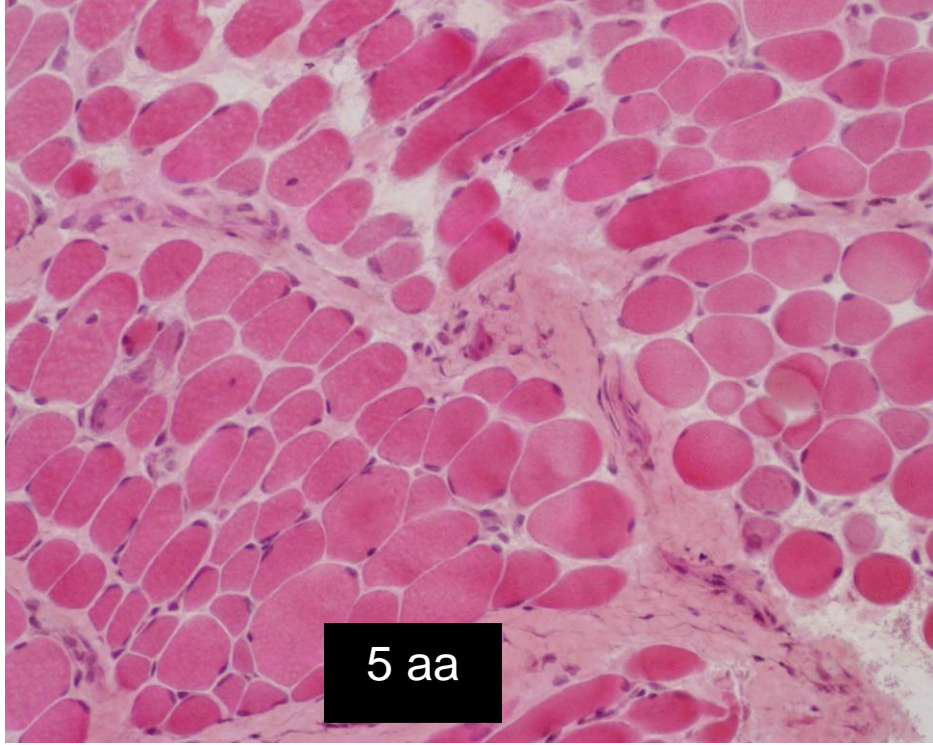
Il difetto nel Duchenne è quantitativo (assenza di proteina)



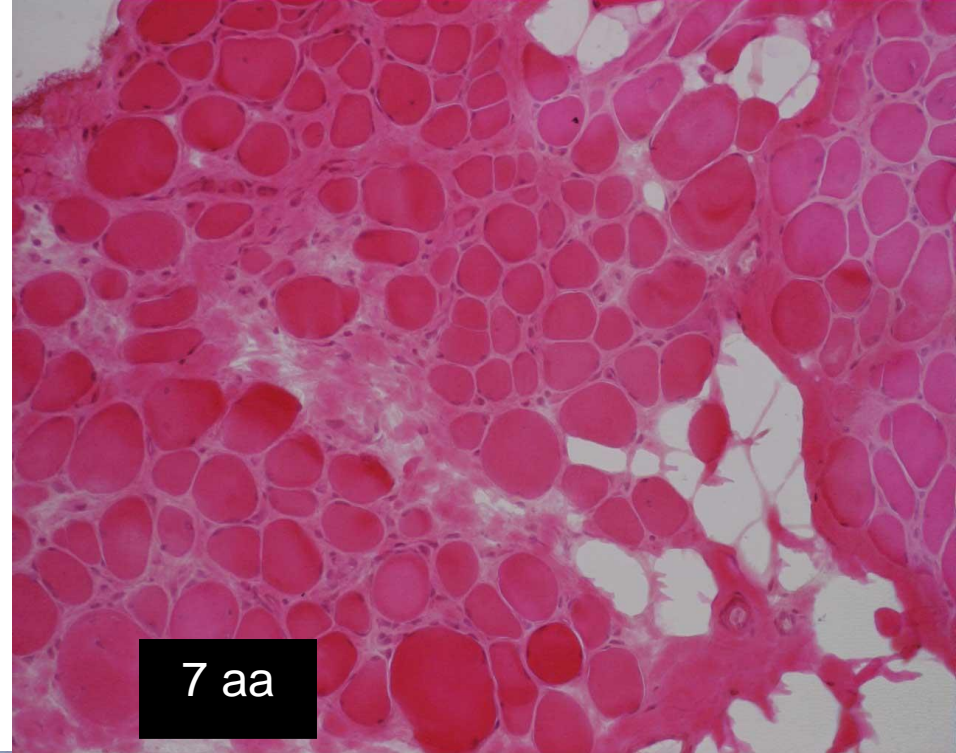
The Gower's sign

Il **segno di Gowers** è un indice di valutazione utilizzato per diagnosticare malattie quali la distrofia e l'atrofia muscolare. Questo indice verifica i movimenti che il paziente utilizza per eseguire un particolare movimento.



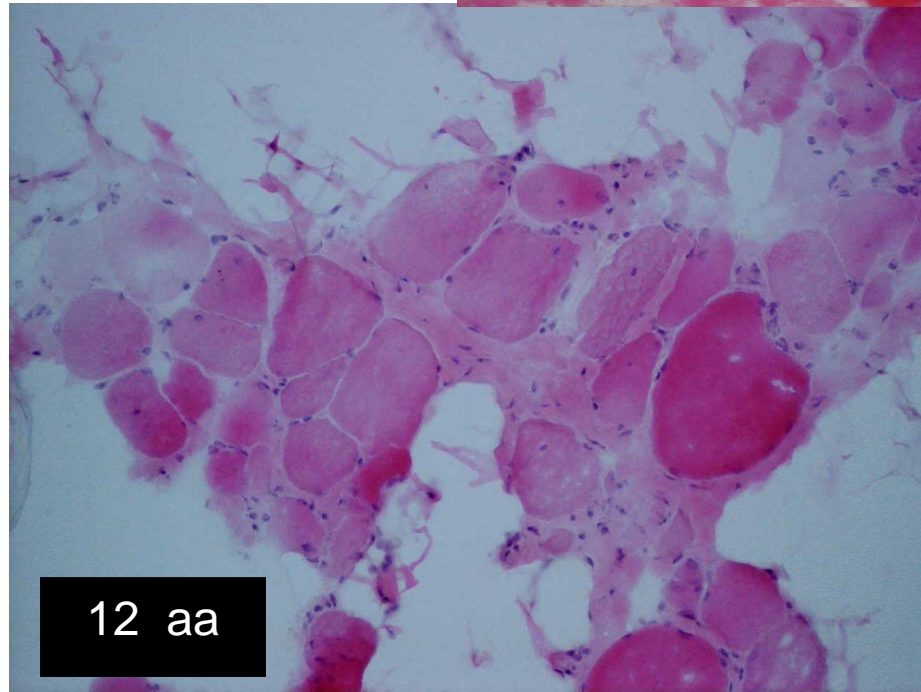


5 aa

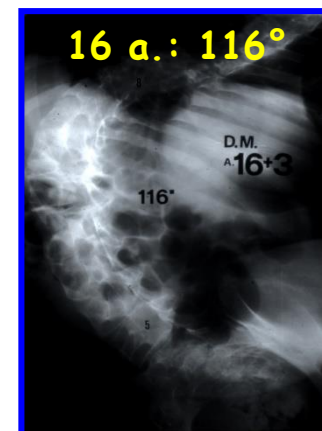
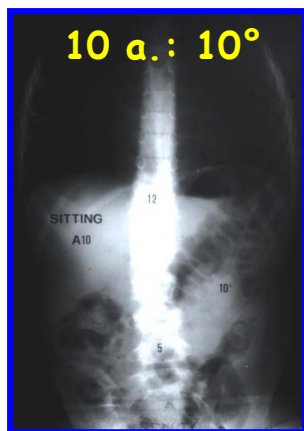
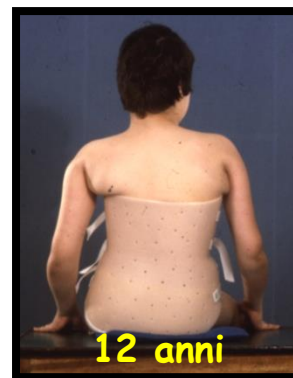
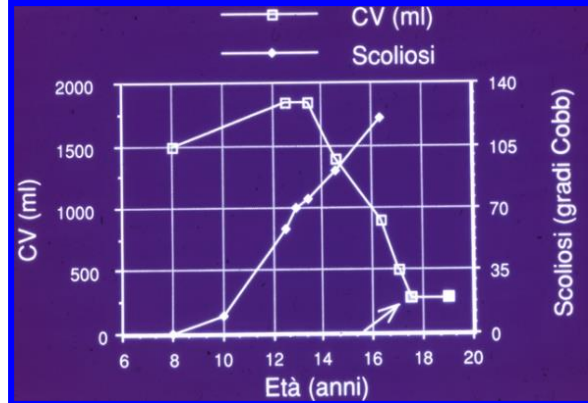


7 aa

Progressiva
sostituzione
fibro-adiposa
del muscolo



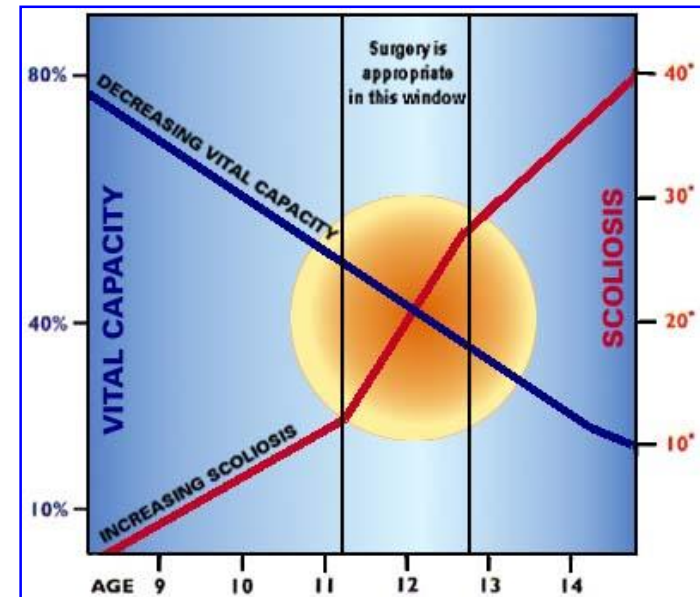
12 aa



DISTROFIA MUSCOLARE di Duchenne

Evoluzione clinica :

- **cifosi elastica** dorso-lombare ad un'età compresa tra gli 8 e i 9 anni quando la deambulazione è ancora presente;
- **curva ad ampio raggio**, a rapida evoluzione, con associata marcata **obliquità pelvica**, quando il bambino passa in sedia a rotelle (9-15 anni);
- strutturazione della curva laterale con **deformità rotatorie** e obliquità pelvica severa che **riducono la capacità polmonare**.



Distrofia muscolare di Becker

E' una variante allelica della distrofia di Duchenne, in cui mutazioni dello stesso gene producono una ridotta quantità di distrofina che, risultando alterata (“troncata”), non è in grado di mantenere l'integrità del sarcolemma.

Clinicamente è meno grave, esordio più tardivo (5-25 anni), decorso più lento. La durata di vita può risultare nella norma

Il difetto nel Becker è qualitativo (meno proteina)

Distrofia muscolare di Becker

- Simile a Duchenne
- Causata da un difetto genetico nello stesso gene
- Clinicamente ha decorso più lieve e aspettative di vita maggiori:
 - Deambulazione fino all'adolescenza o età adulta
 - Esordio di perdita muscolare è più tardivo
 - Deficit intellettivo meno grave
 - Segni clinici:
 - ipertrofia dei polpacci
 - Miocardiopatia
 - Aumento CK sierica

Distrofia muscolare di Becker



Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD)

- Incidenza → 1:3500 maschi nati vivi
- Progressione molto rapida con sintomi che appaiono dai 2 ai 6 anni

Distrofia Muscolare di Becker (BMD)

- Incidenza → 1:15000 maschi nati vivi
- Esordio tardivo e un decorso più benigno.

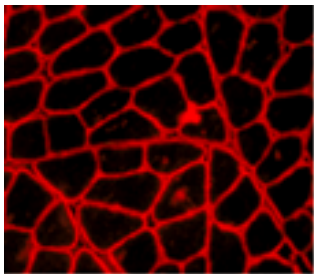
CARATTERISTICHE CLINICHE:

Debolezza muscolare

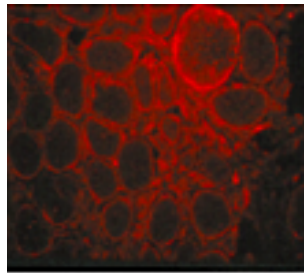
Cardiomiopatia

Complicanze respiratorie

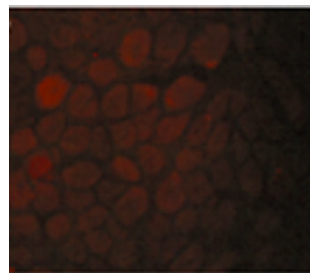
Complicanze ortopediche



Normal



BMD



DMD



La distrofina è assente nei muscoli scheletrici dei pazienti affetti da DMD, mentre è presente, seppure qualitativamente e quantitativamente ridotta, nei pazienti BMD

Il 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:**

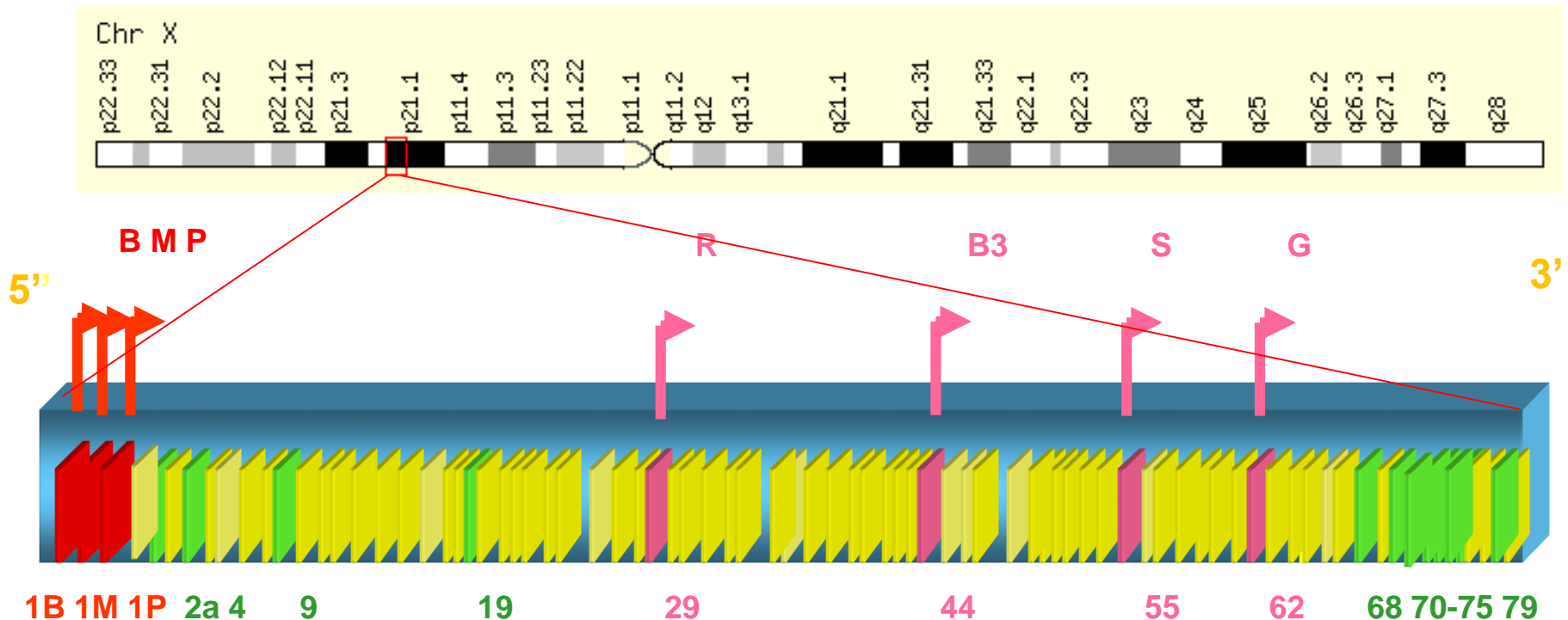
31,042,729 bp from pterEnd:

33,267,647 bp from pterSize:

2,224,919 basesOrientation:

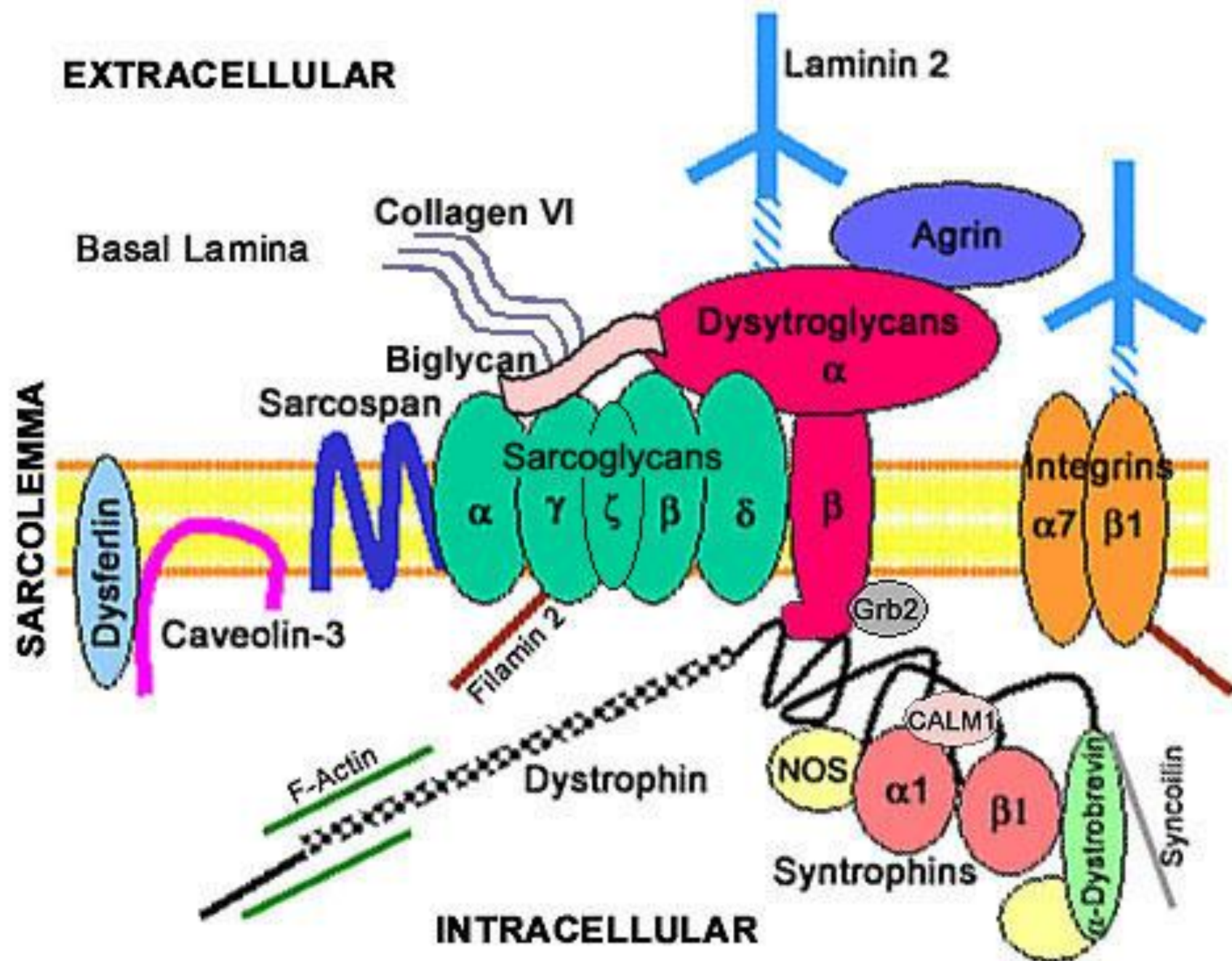
minus strand (tel>cen transcription)

7 promoters (3 driving full length isoforms)



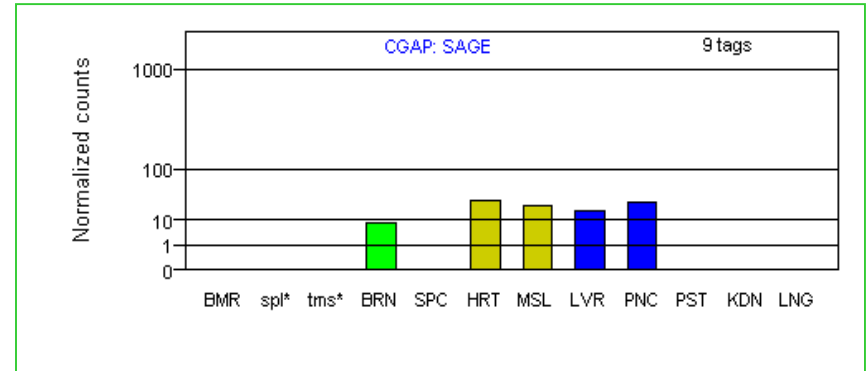
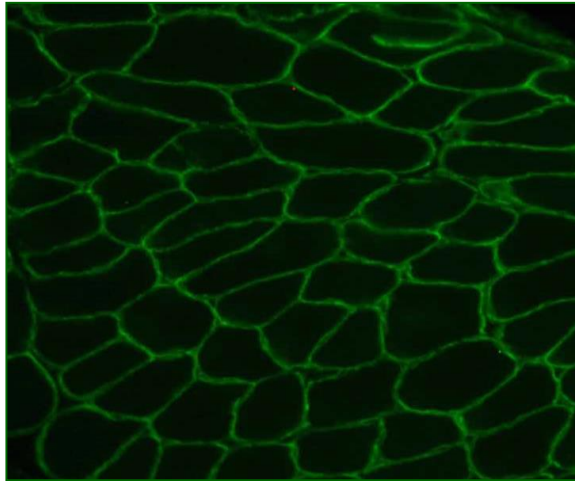
LA PROTEINA DISTROFINA

- La proteina distrofina è formata da 3685 aminoacidi (peso molecolare=427 kDa)
- Ancorata sulla faccia interna della membrana delle fibre muscolari.
 - **C- terminale** è legato ad altre proteine di membrana.
 - **N-terminale** è connesso alle strutture contrattili all'interno della cellula muscolare.
- Importante per la **stabilità meccanica** della membrana durante la contrazione muscolare, funziona da **ammortizzatore**.
- La sua assenza o malfunzionamento causa **rottura** della membrana muscolare con:
 - Ingresso del **calcio** nelle fibre.
 - Attivazione di **enzimi**.
 - Infiammazione e attivazione dei **fibroblasti**.
 - Formazione di **tessuto cicatriziale** che sostituisce quello muscolare.
 - Degenerazione muscolare e insorgenza della patologia.

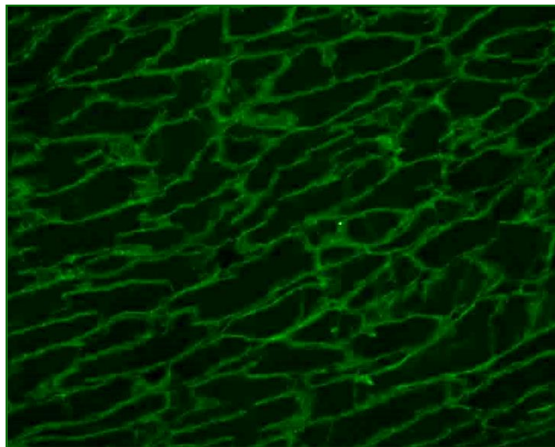


La distrofina : dove si esprime

Muscolo



Cuore

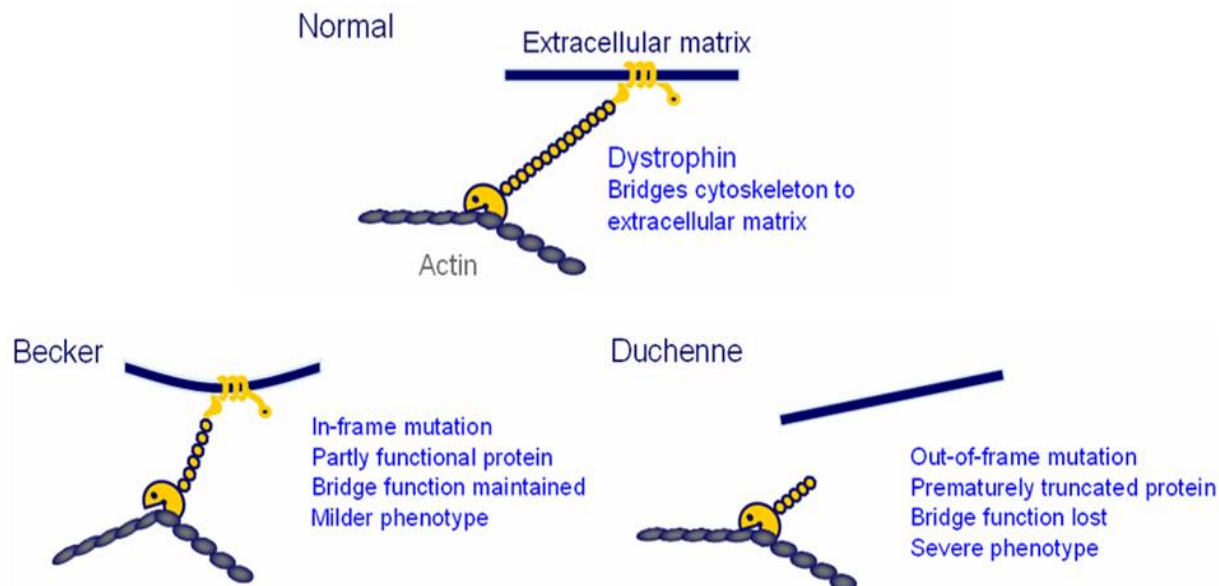
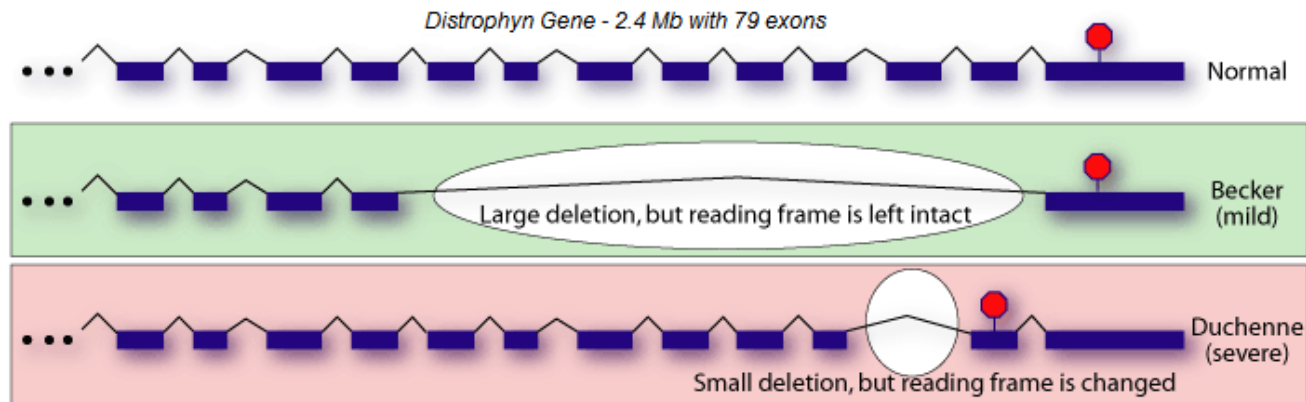


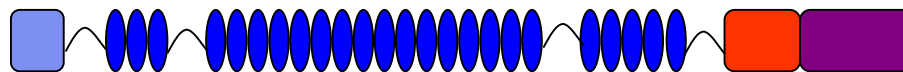
| Tissue | | Tags per gene | Total tags |
|-------------|-----------------|------------------|---------------|
| BMR | Bone marrow | 0 | 36,577 |
| spl* | Spleen | 0 | 0 |
| tms* | Thymus | 0 | 0 |
| BRN | Brain | 3 | 427,603 |
| SPC | Spinal cord | 0 | 54,785 |
| HRT | Heart | 2 | 83,063 |
| MSL | Skeletal muscle | 2 | 107,836 |
| LVR | Liver | 1 | 66,308 |
| PNC | Pancreas | 1 | 43,040 |
| PST | Prostate | 0 | 123,335 |
| KDN | Kidney | 0 | 40,993 |
| LNG | Lung | 0 | 88,708 |

Distrofia Muscolare di Duchenne:

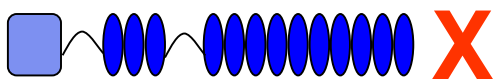
assenza della proteina distrofina
(mutazione out-of-frame)

Distrofia Muscolare di Becker:
alterazione quantitativa e/o qualitativa della
proteina distrofina
(mutazione in-frame)





Loss of reading frame

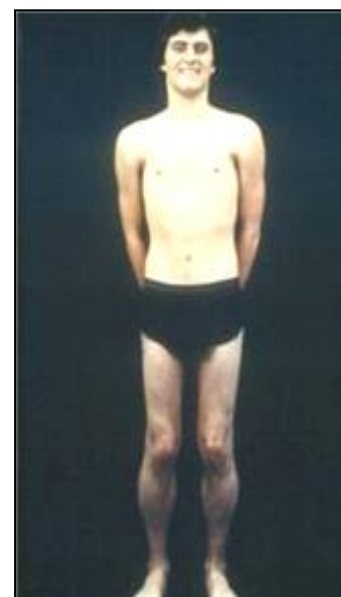


Duchenne muscular dystrophy

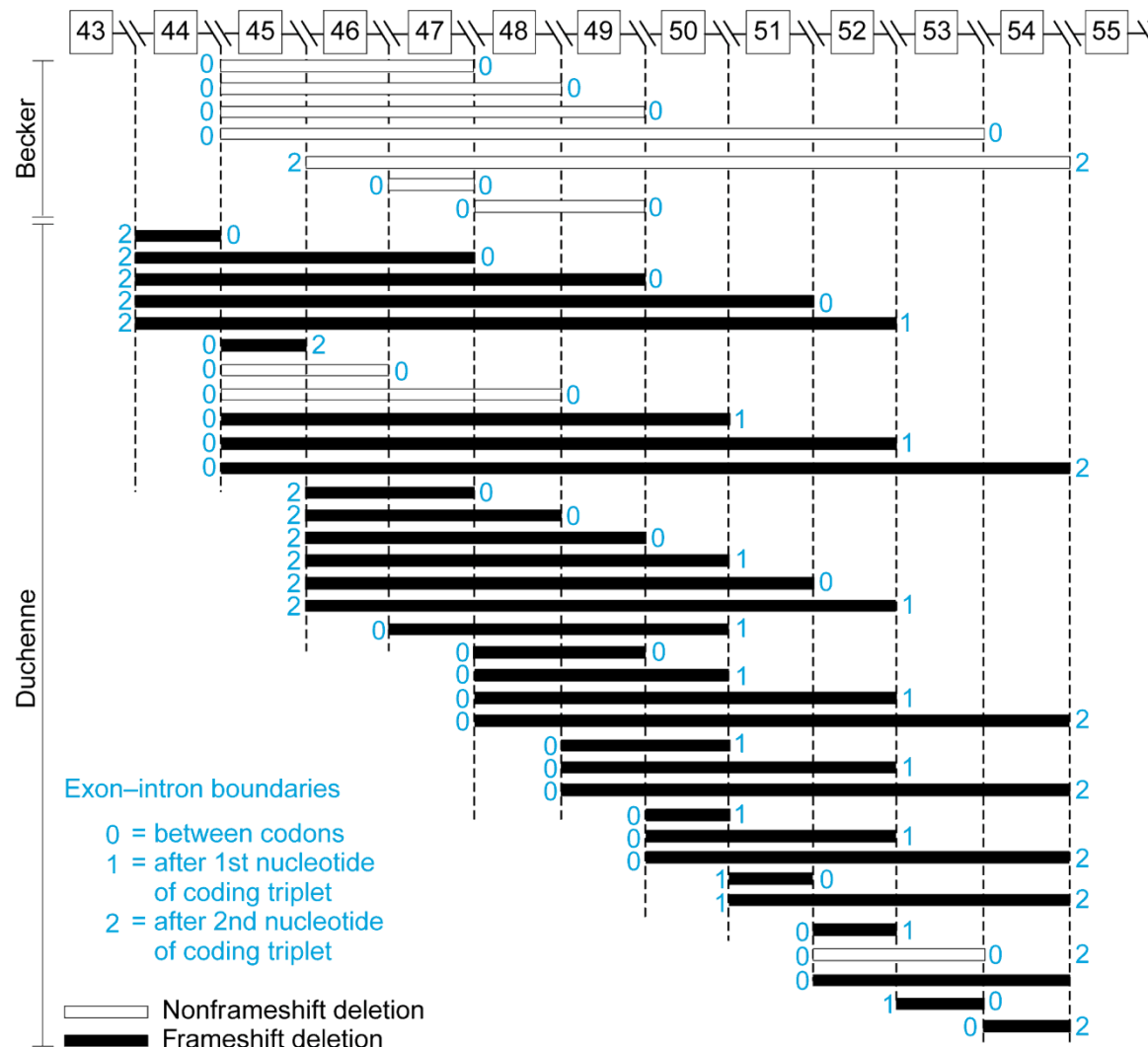
In frame mutation



generates an internally deleted protein



Becker muscular dystrophy



Le delezioni intrageniche del gene della distrofina mandano fuori cornice la lettura delle triplette (codoni) quando gli esoni cancellati contenevano un numero di nucleotidi che non è multiplo esatto di tre (1,2,4,5,7,8,10,11 ecc). Questo causa la distrofia di Duchenne.

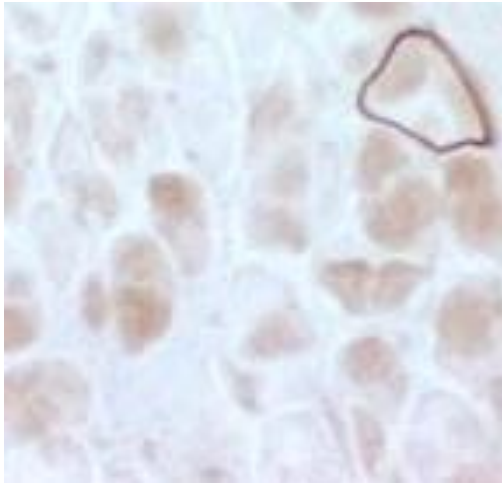
Duchenne

VERSO

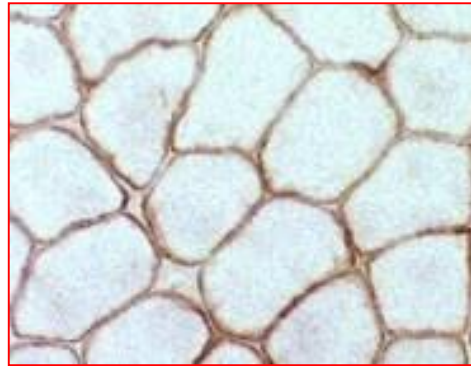
Becker

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

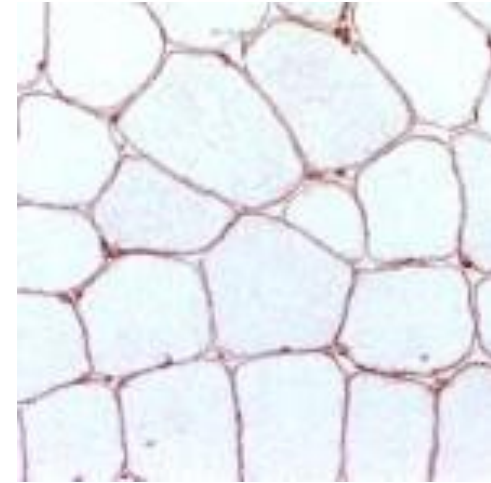
- Alterazioni nella parte centrale della distrofina
- Non spostamento del quadro di lettura
- Distrofina diversa solo nelle dimensioni
- Fibrosi moderata e necrosi ridotta



**Distrofia di Duchenne:
assenza di distrofina**



**colorazione della
distrofina
in un soggetto
normale**



**Distrofia di Becker:
ridotta colorazione delle
fibre**

Diagnosi molecolare

La diagnosi molecolare consiste nella definizione a livello molecolare (degli acidi nucleici quindi DNA e RNA) del difetto genetico (mutazione).

Il percorso si compone delle seguenti tappe:

- diagnosi genotipica (DNA): valuta la presenza ed il tipo di mutazione (SEQUENZA)

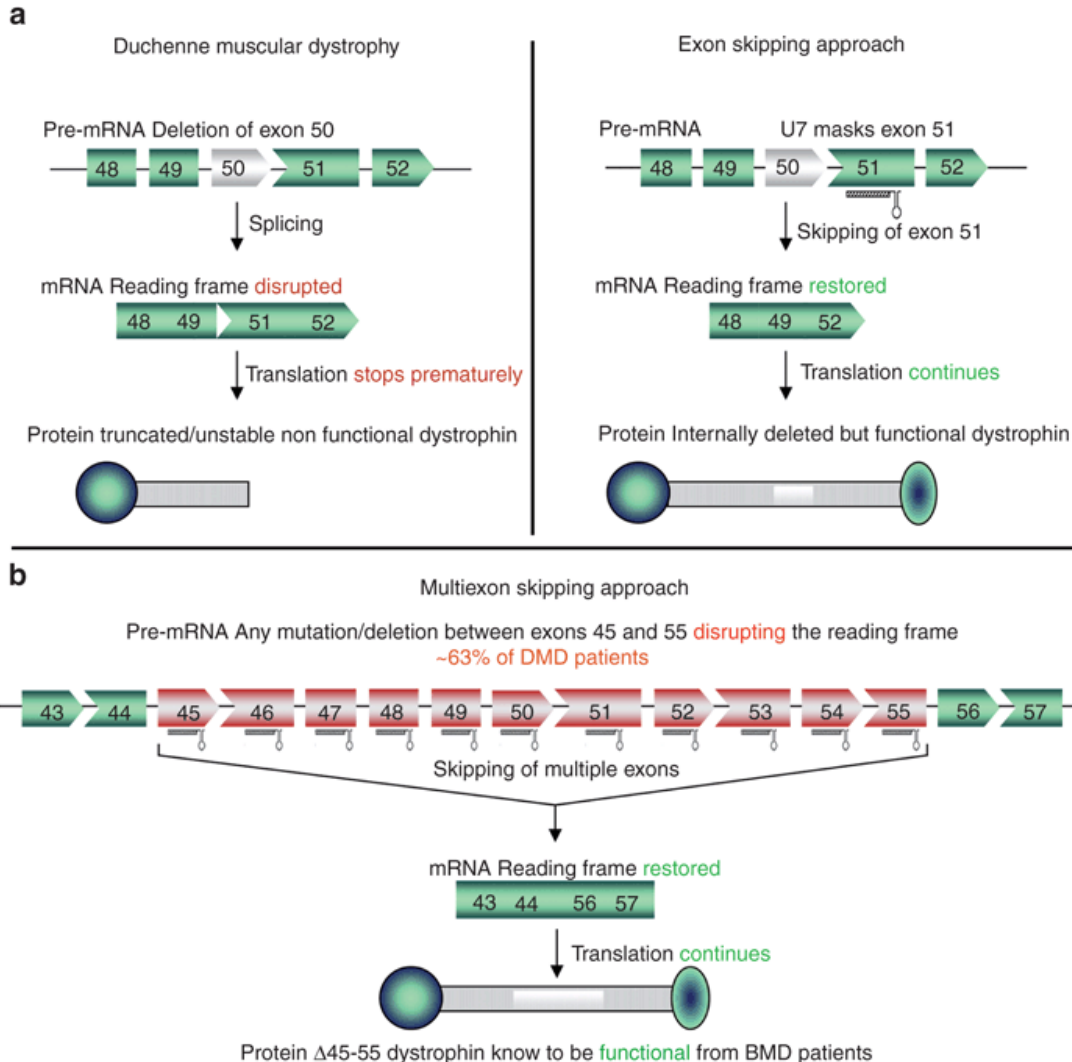
- diagnosi ribotipica (RNA): valuta la presenza di mutazioni atipiche e le conseguenze delle mutazioni sulla espressione della distrofina nei tessuti

TERAPIA

- Ad oggi non esiste una terapia efficace per le distrofinopatie.
- Approcci terapeutici più promettenti:
 - EXON SKIPPING con oligonucleotidi antisenso (AON)
 - TERAPIA GENICA
- Finora, nessuno degli approcci studiati ha dimostrato di poter ripristinare adeguati livelli di distrofina nell'uomo.

Exon skipping:

lavora a livello del pre-mRNA per omettere uno o più esoni e ripristinare il frame di lettura



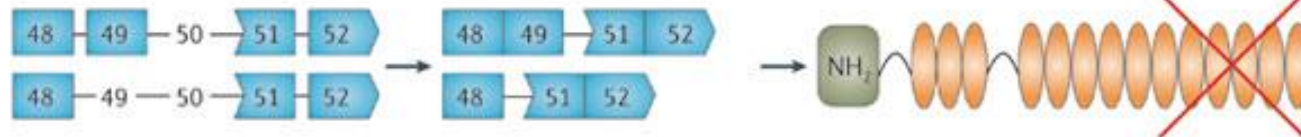
Exon skipping

The exon skipping technique tries to change a Duchenne mutation into a Becker mutation. If a variation disturbs the reading frame and thus causes Duchenne dystrophy, the reading frame can be restored by artificially removing from the messenger RNA one or more exons directly in front or after the deletion, the duplication, or the exon which contains a point mutation.

a Normal



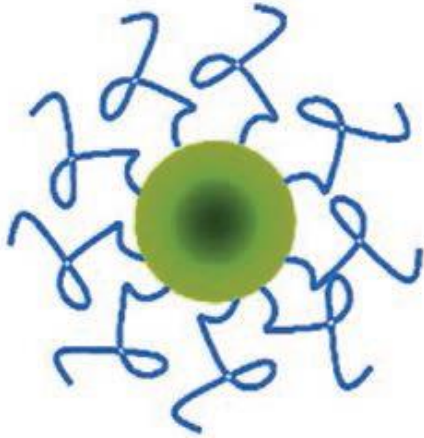
Patients with DMD



b Exon skipping



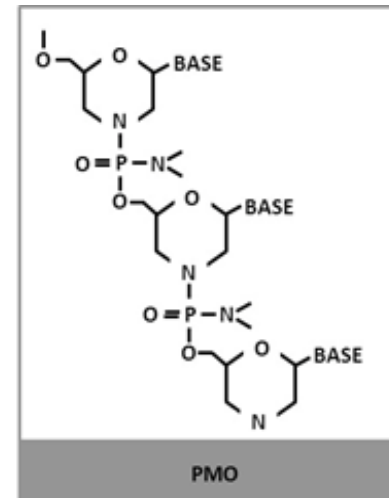
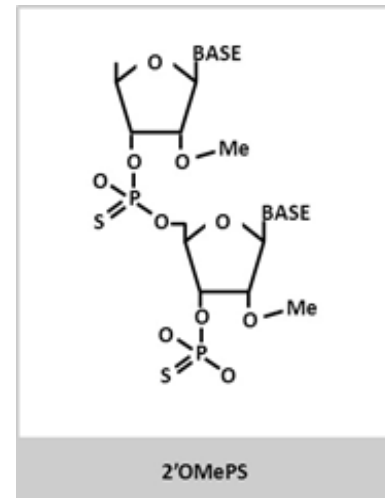
GLI OLIGONUCLEOTIDI ANTISENNO



Gli oligonucleotidi antisenso (AON) sono molecole a singolo filamento di DNA, complementari a una determinata sequenza che, legandosi a una molecola di mRNA, ne inibiscono la traduzione.

Le due chimiche più utilizzate per il trasporto di AONs sono:

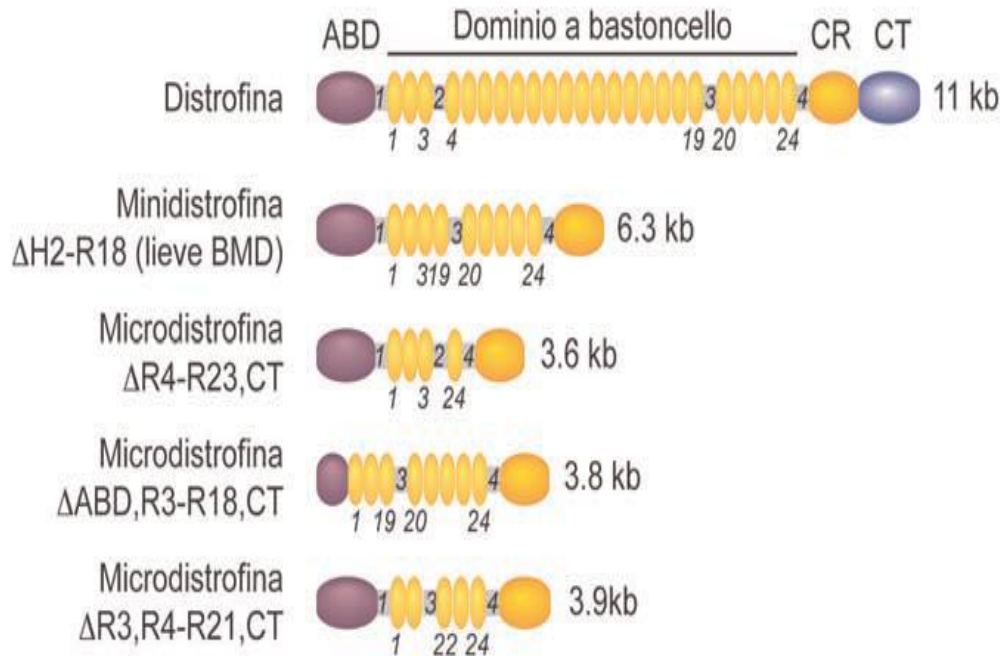
- 2'OMePS (2'-O-metil-fosforotioati)
- PMO (morfolino fosforodiamidati)



Terapia genica con Vettori virali

Sono gli strumenti di trasferimento genico più efficaci per il muscolo scheletrico poiché:

- Hanno prolungata persistenza nel tessuto muscolare
- Non causano patogenicità e risposta immunitaria

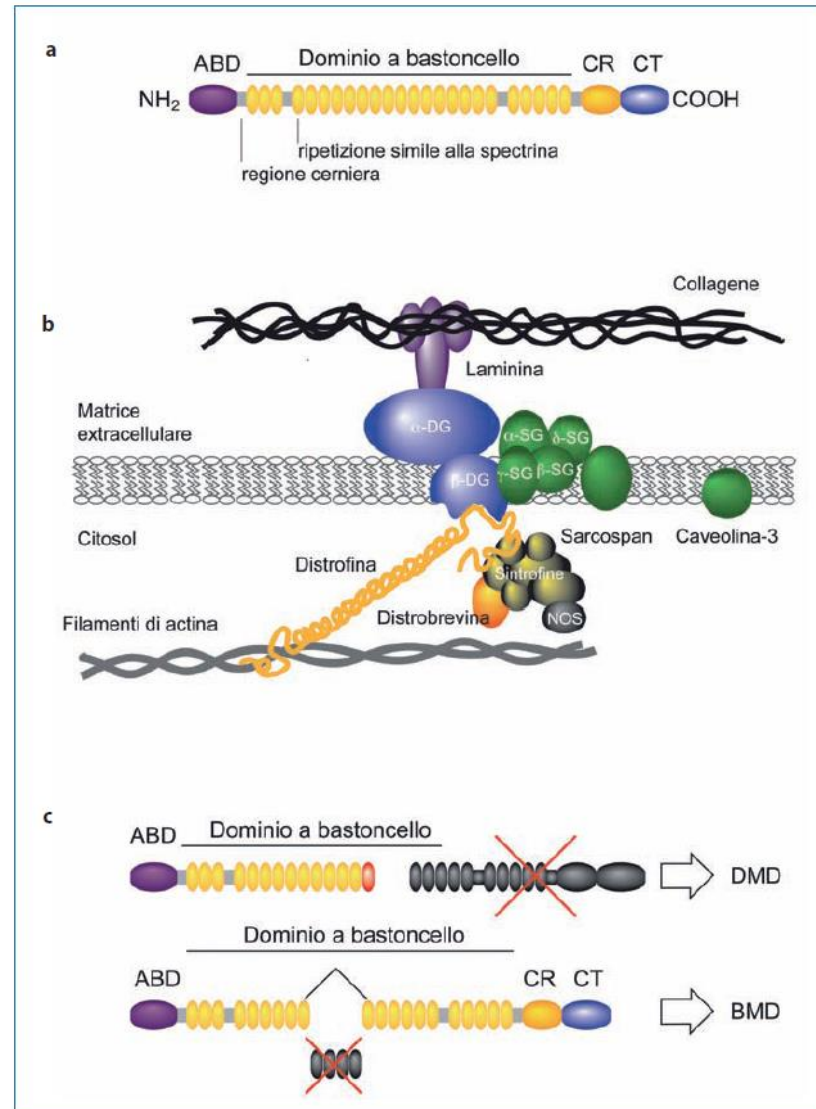


Sono stati usati per il trasporto di mini e micro-distrofina, proteine di dimensione ridotta con delezioni ai domini centrali e C-terminali.

L'utilizzo di queste proteine non ha avuto i risultati sperati ed è limitato ai trial su topi dm^x.

Terapia genica per la DMD

- Terapia di tipo sistemico (muscolatura striata, cuore, diaframma)
- Muscoli target difficilmente raggiungibili
- Transgene di dimensioni elevate (cDNA di 14 kb)
- Pochi vettori utilizzabili



I limiti della terapia genica

La sicurezza della procedura

- privare i vettori virali della virulenza iniziale

Efficienza di trasferimento

- inserire stabilmente il DNA nelle cellule

Selettività del bersaglio

- esprimere il gene estraneo in uno specifico tipo cellulare

Durata dell'espressione del gene trasferito

- unico trattamento o ripetuti a distanza di qualche anno

La reazione immunitaria

- evitare che il vettore o il gene estraneo producano una reazione immunitaria