

MALATTIE GENETICHE E MUTAZIONI

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 un'alterazione della proteina corrispondente e quindi della sua funzione.

CAUSE DELLE MUTAZIONI

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

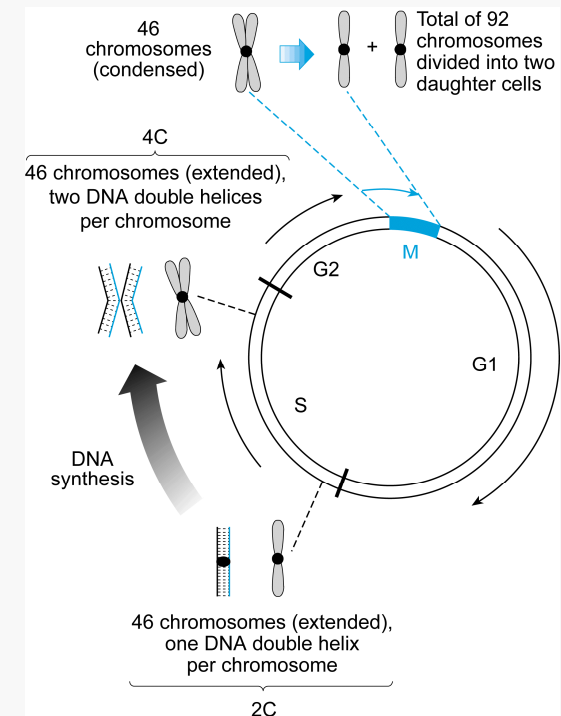
Ricombinazione.

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.

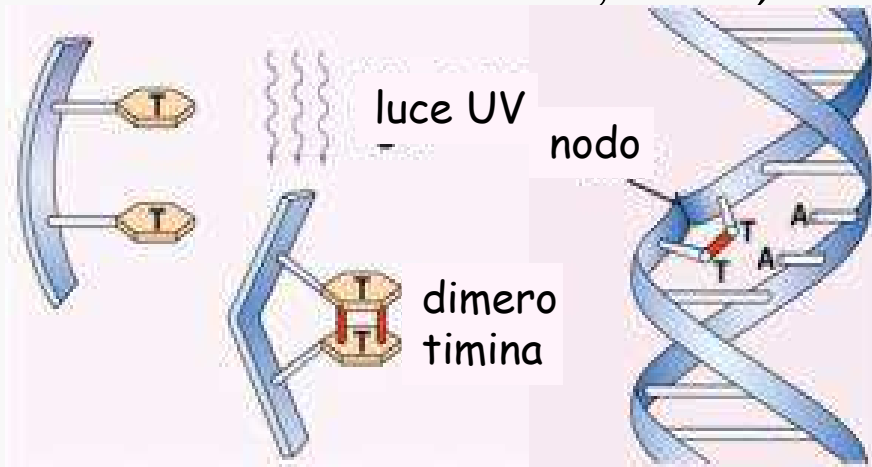


CAUSE DELLE MUTAZIONI

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



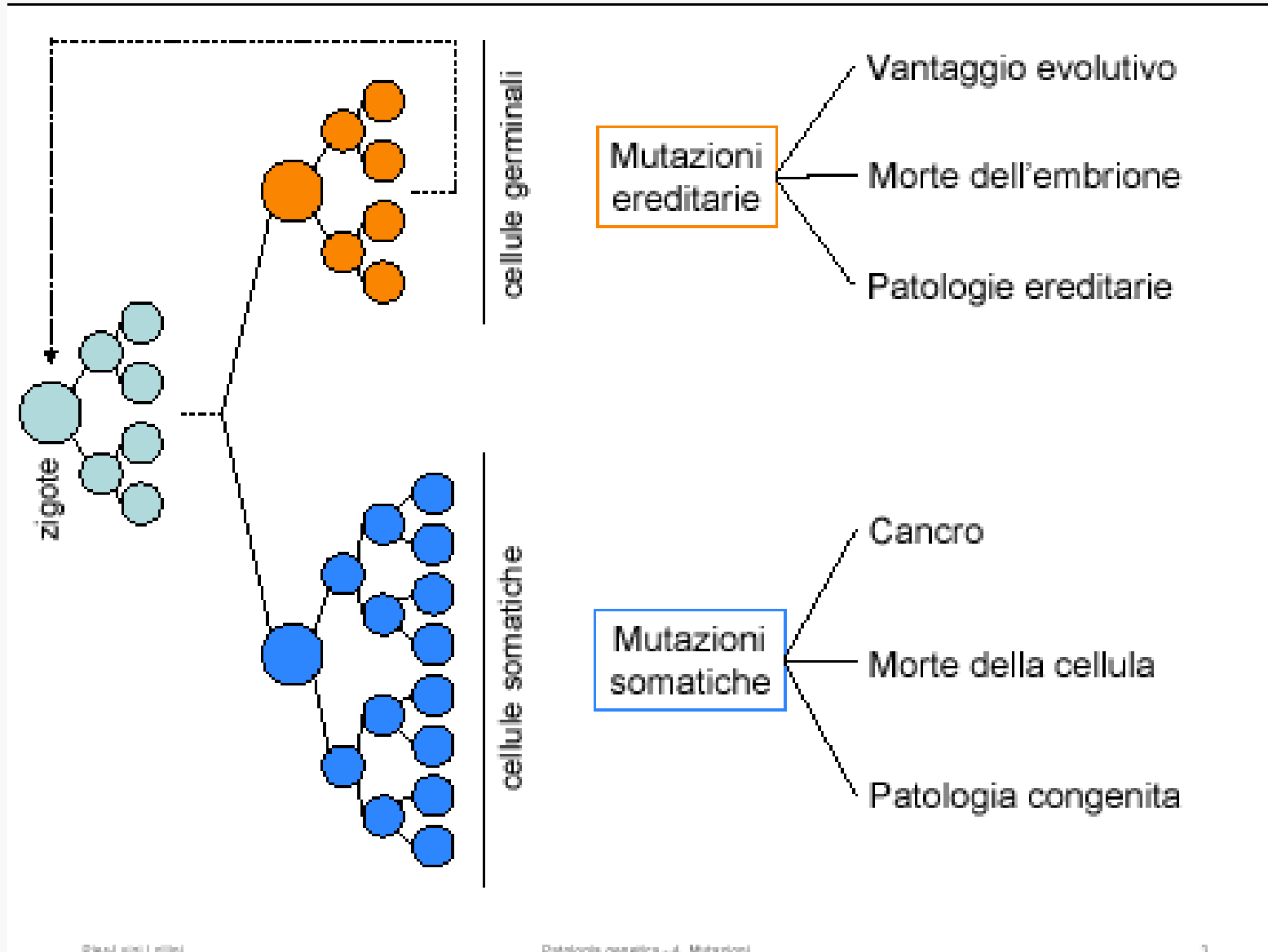
Non ereditabili dalla progenie

Mutazioni germinali



Ereditate dalla progenie

Conseguenze

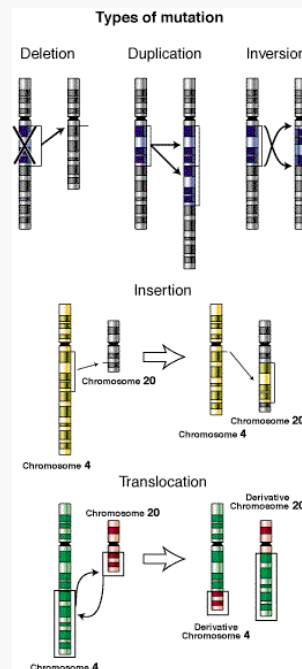
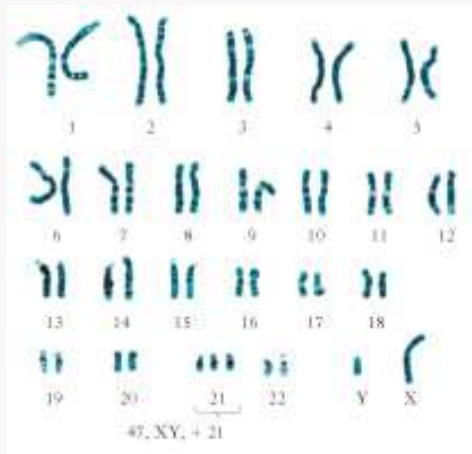


Mutazioni

Mutazione: Una mutazione è un evento casuale che produce un cambiamento del DNA ed è ereditabile quando avviene nei gameti.

Genomiche
Cromosomiche

Geniche



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

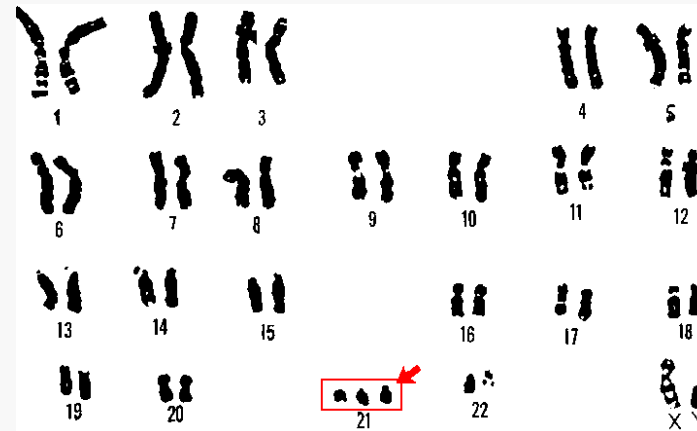
Possono risultare per **delezione** (perdita di centinaia o migliaia di paia di basi); **inserzione o duplicazione** (aggiunta di nuove basi al DNA o duplicazione di un tratto di DNA); **traslocazione** (riposizionamento di un tratto di DNA)

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

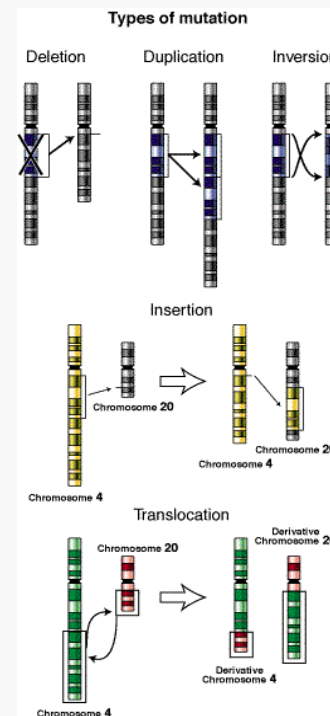
possono risultare per **sostituzione**, per **inserzione** e **delezione** di una o poche basi nel DNA. Il cambiamento del fenotipo dipende dal punto esatto in cui la mutazione è situata nel gene e da quale prodotto è normalmente codificato dal gene.

Mutazioni cromosomiche

- cambiamento nel numero dei cromosomi



- cambiamento nella struttura dei cromosomi



Citogenetica

analisi dei cromosomi: numero , morfologia e struttura

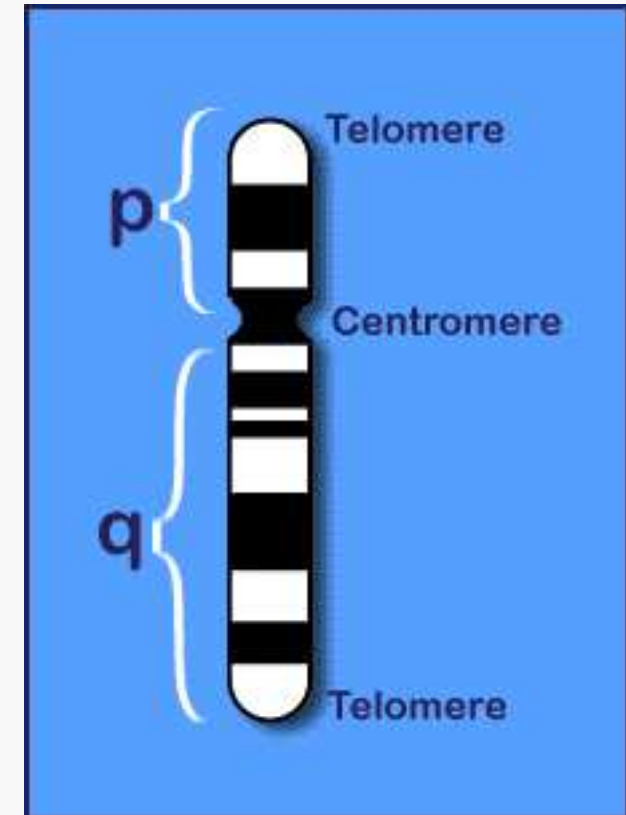
- **CROMOSOMI** : 46 molecole di DNA duplicate e spiralizzate visibili durante la divisione cellulare (metafase)
 - **n° caratteristico** per ogni specie
 - **lunghezza e morfologia** definite
 - **bandeggio caratteristico** con sostanze coloranti
- **CROMATINA** : contenuto granulare del nucleo (DNA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

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)

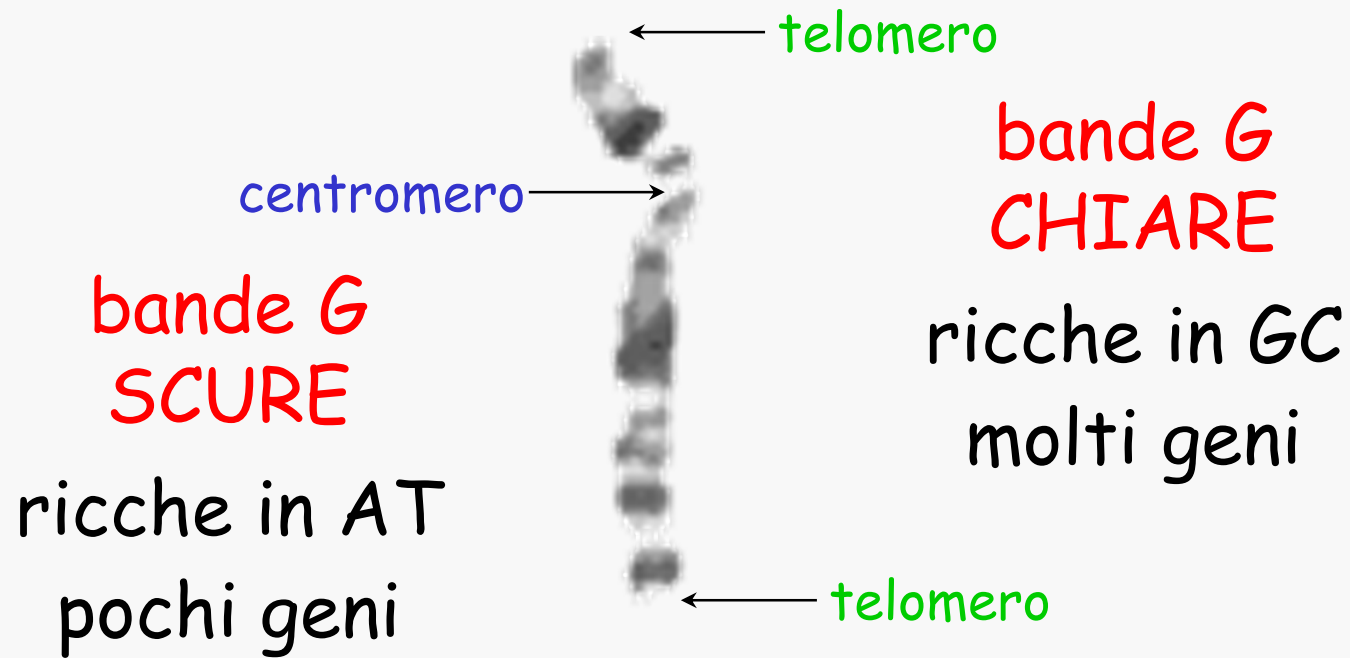


I CROMOSOMI SI RICONOSCONO IN BASE ALLA LUNGHEZZA DELLE BRACCIA (P e Q) E IN BASE ALLA POSIZIONE DEL CENTROMERO

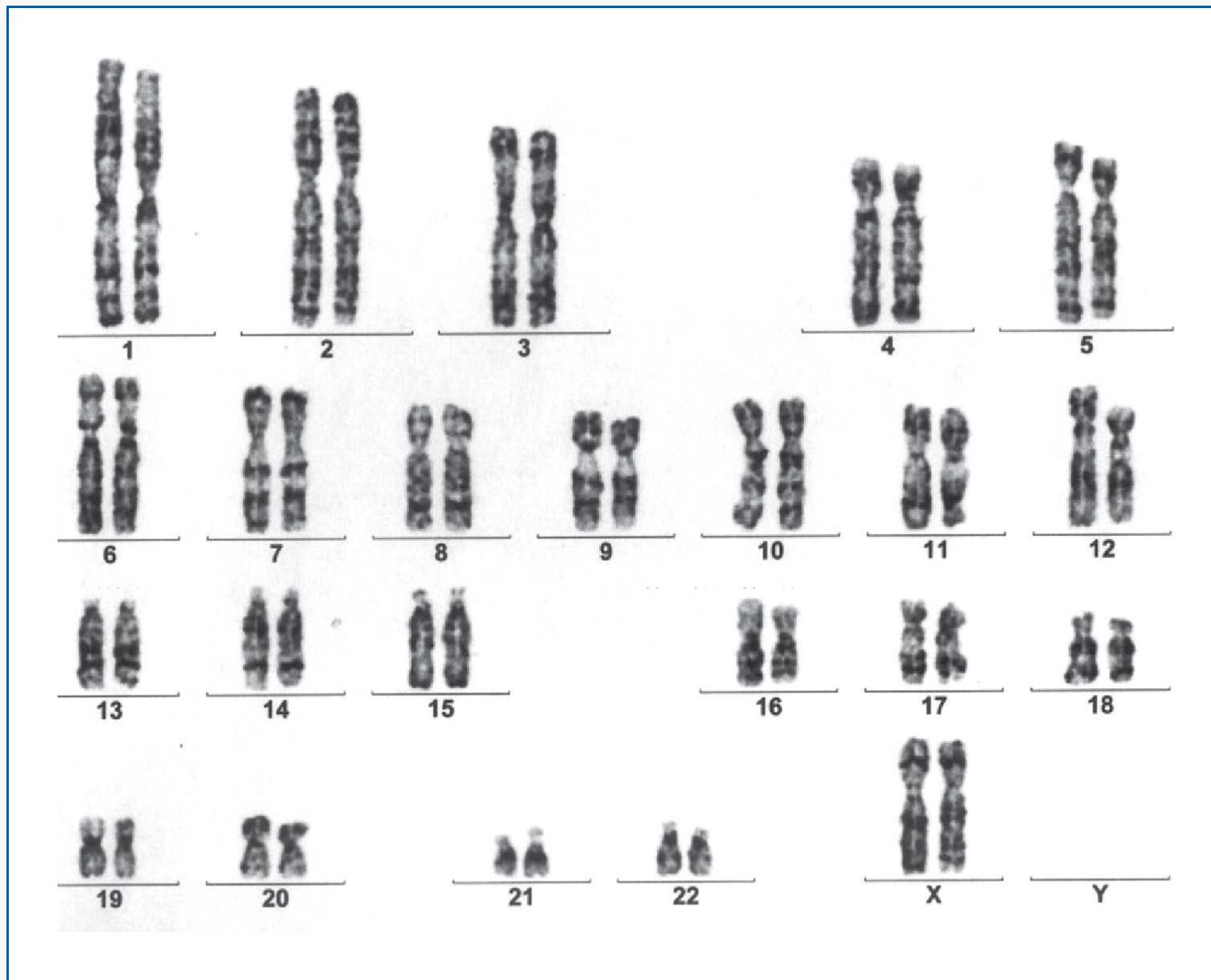
**Analisi dei cromosomi
da prelievo di sangue**

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

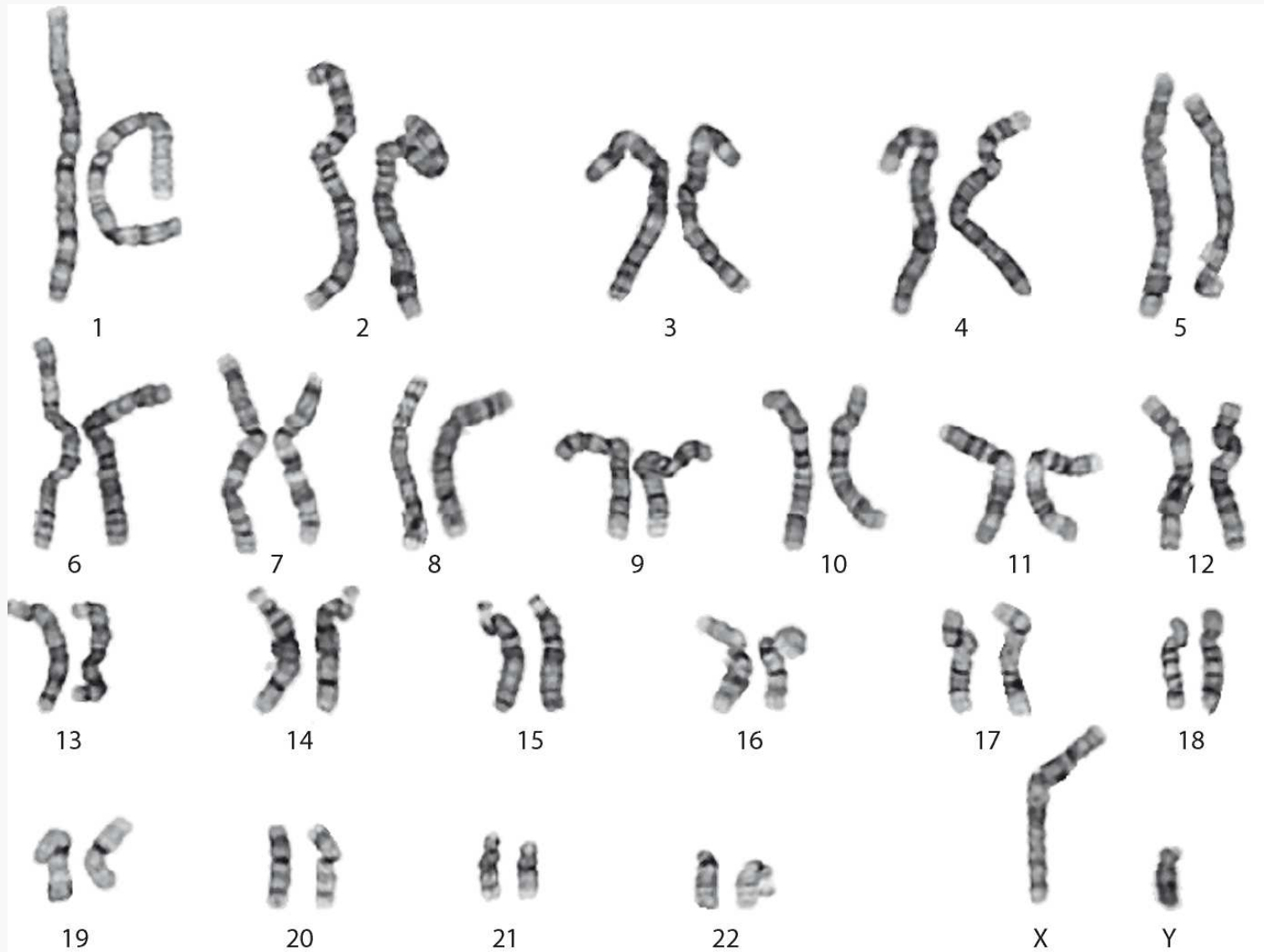
BandeGGio dei cromosomi



Cariotipo umano di un individuo di sesso femminile



Cariotipo umano di un individuo di sesso maschile



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 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 ?

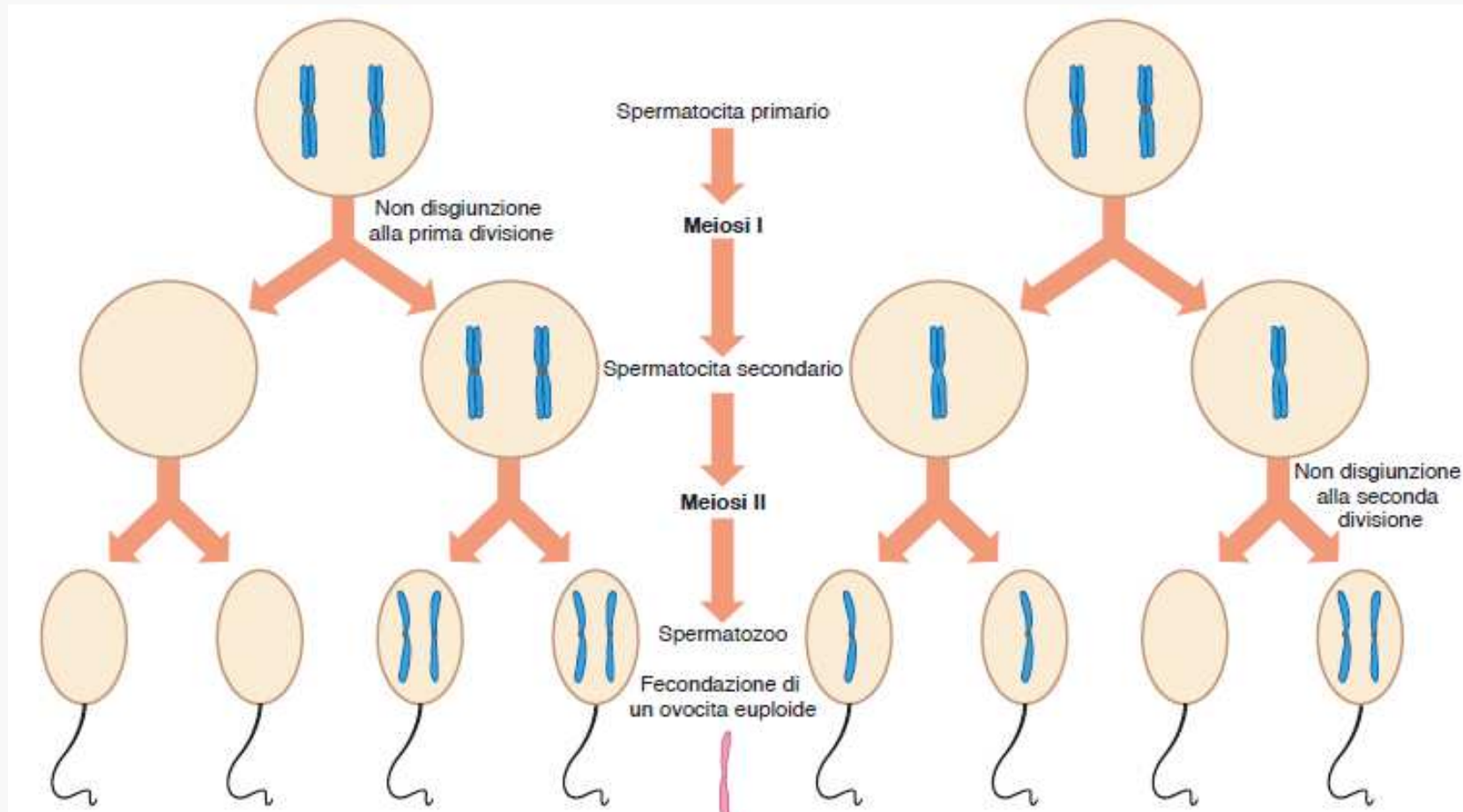
- Unione di un gamete normale o euploide (cioè con 23 cromosomi) con un gamete anormale o aneuploide (cioè con 22 o con 24 cromosomi)

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

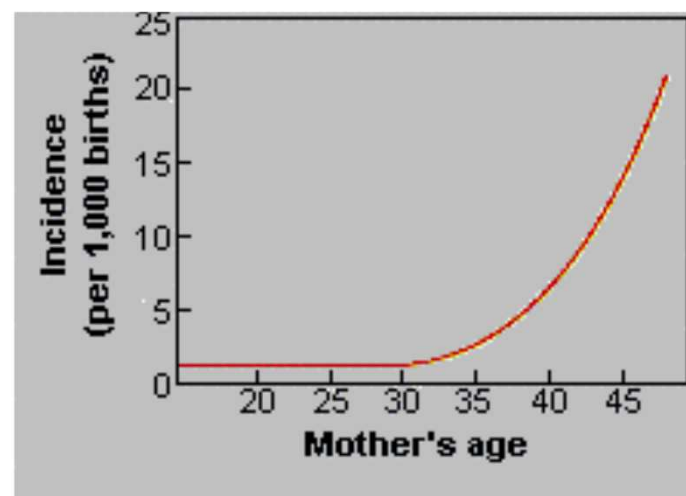
SINDROME DI DOWN O TRISOMIA 21

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.

La percentuale di bambini Down con Trisomia 21 libera 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



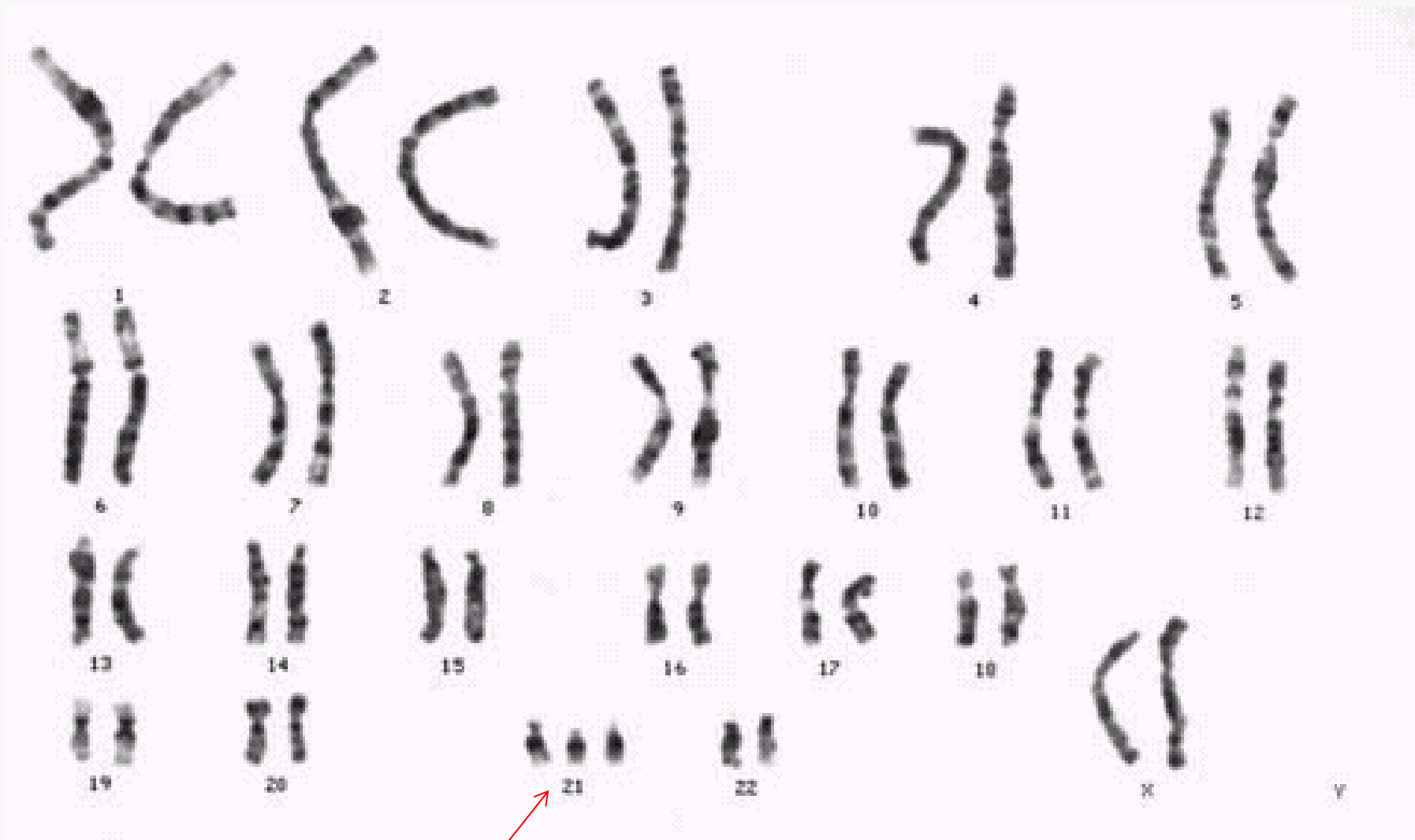
In circa il 4% dei soggetti Down, la trisomia del cromosoma 21 non è dovuta a non-disgiunzione ma è conseguente a traslocazione robertsoniana presente in uno dei genitori

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%

Trisomia del cromosoma 21

Sindrome di Down

47, XX+21
FEMMINA



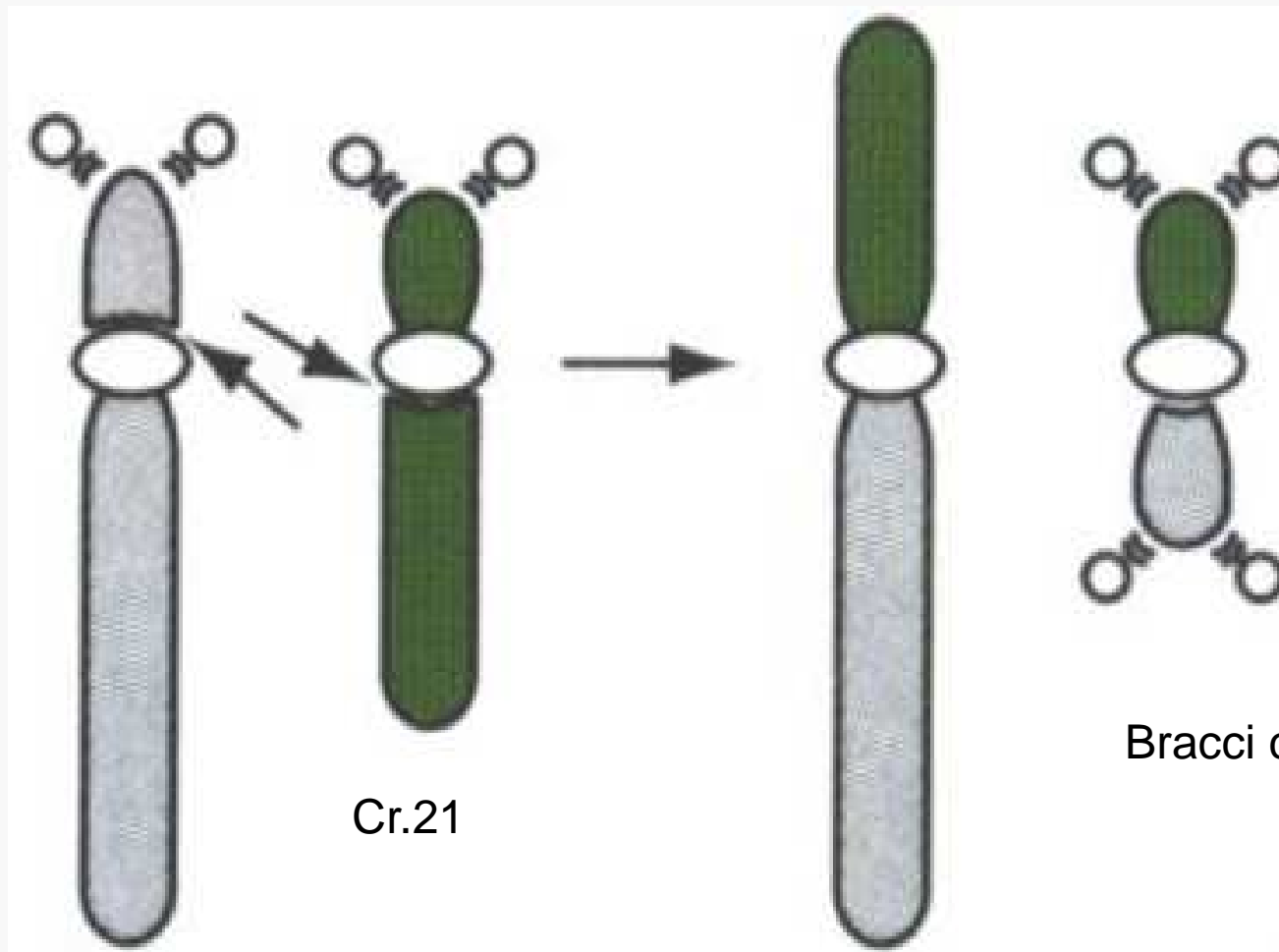
Trisomia del cromosoma 21

Sindrome di Down

47, XY+21
MASCHIO



TRASLOCAZIONE ROBERTSONIANA

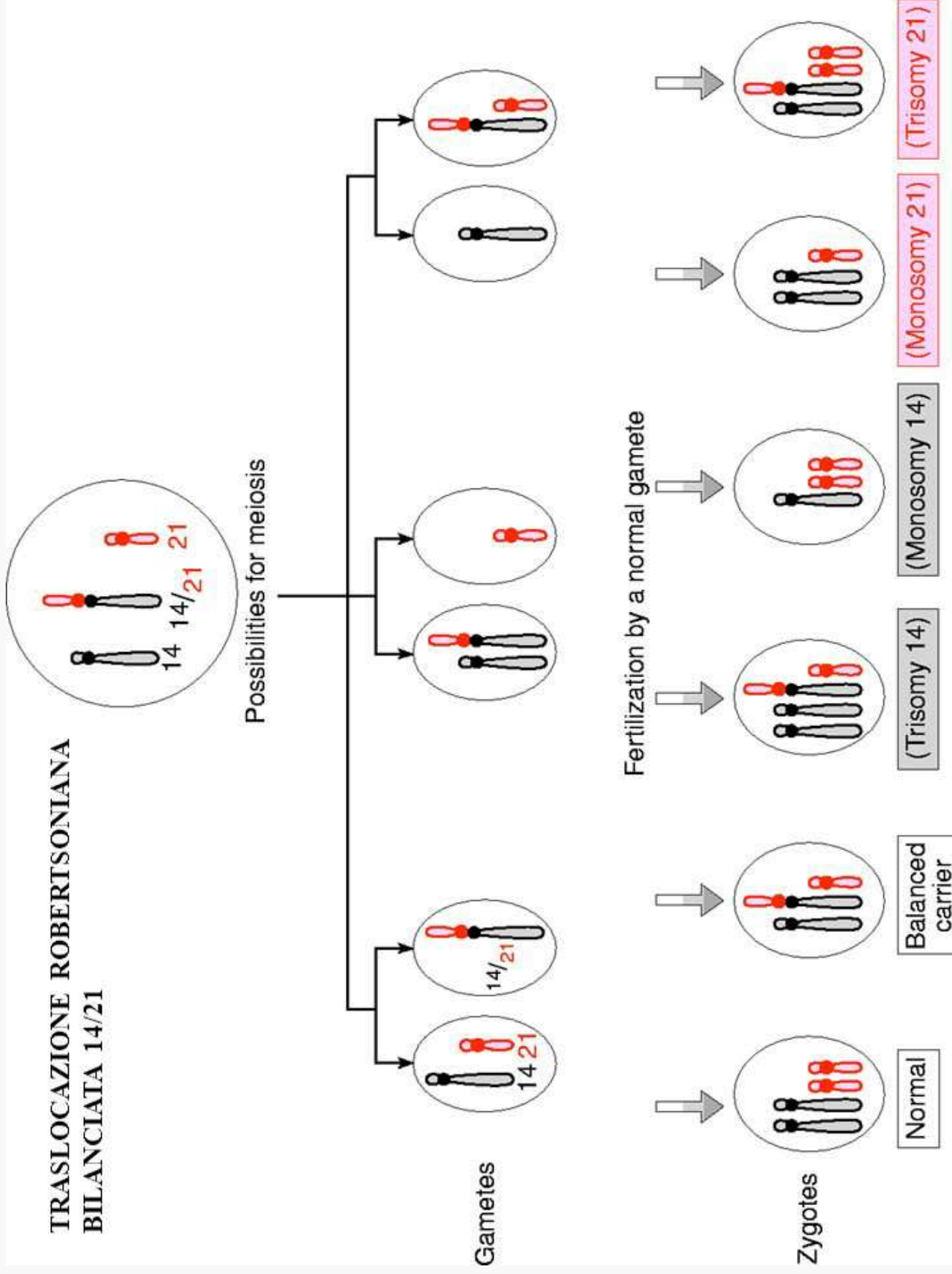


Bracci corti si uniscono

Cr.14

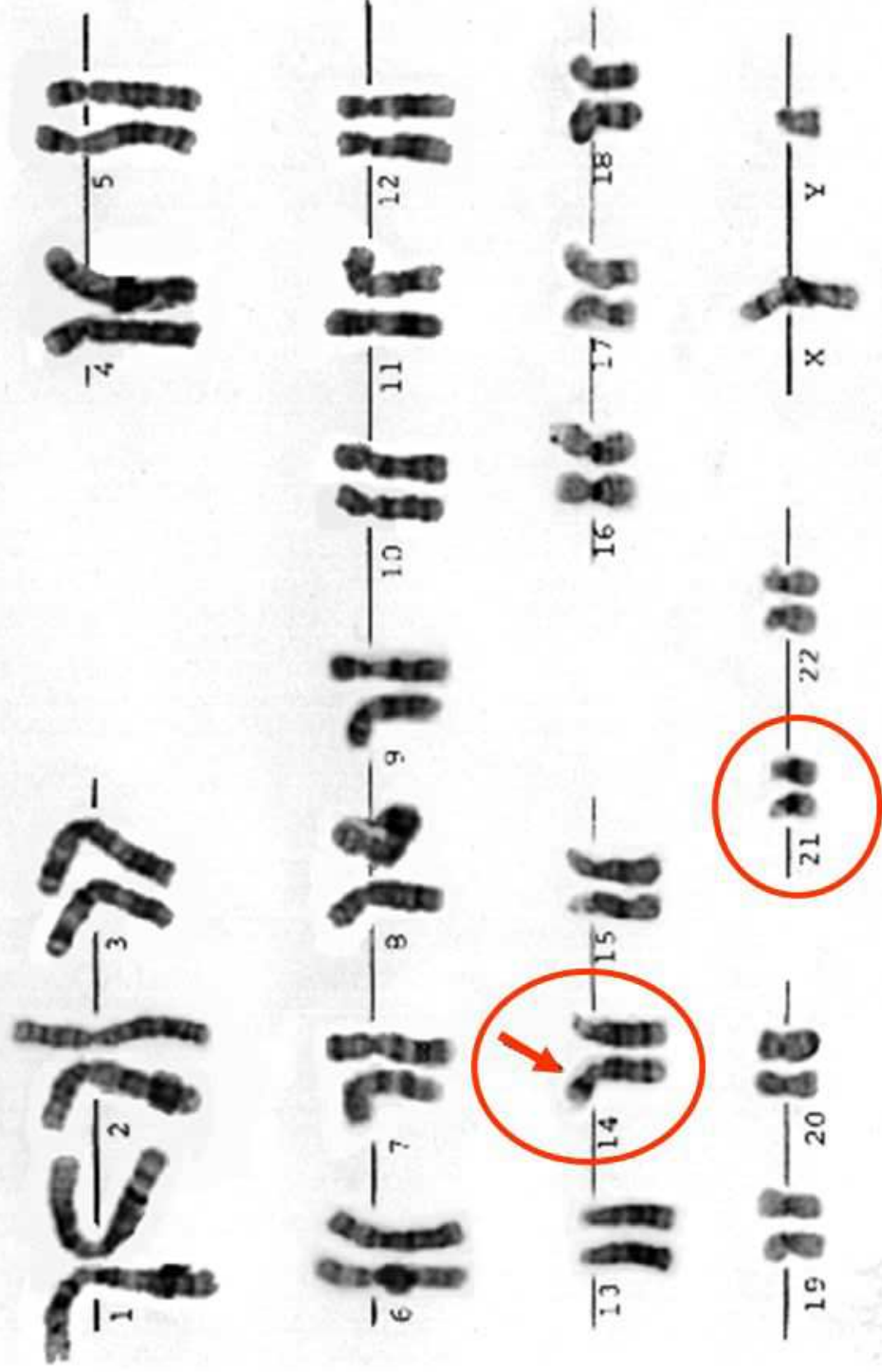
Cr.14/21

**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

La Trisomia 13 è una malattia rara, ad elevata mortalità, ha un incidenza annuale di un bambino su 10.000.

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%.



SINDROME DI EDWARDS (TRISOMIA 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 :

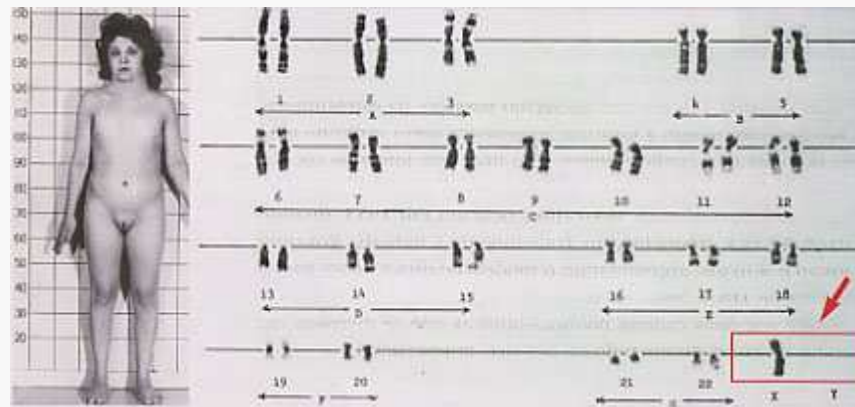
- ipogonadismo (testicoli di dimensioni ridotte)
- bassi livelli di testosterone
- azoospermia
- sterilità
- sproporzione tra lunghezza degli arti e tronco
- statura superiore alla media



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



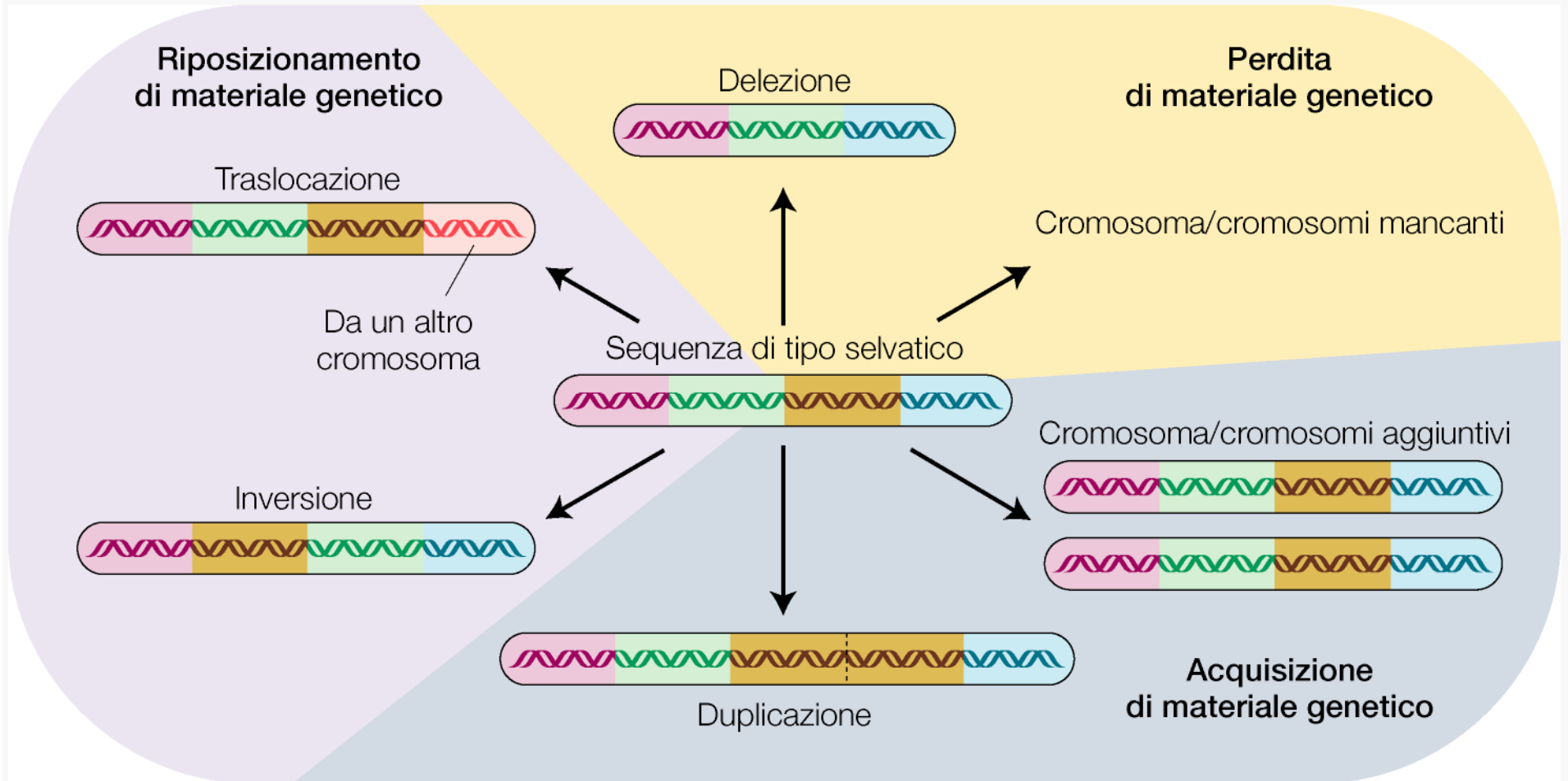
MUTAZIONI NELLA STRUTTURA DEI CROMOSOMI

NON CAMBIA IL NUMERO DEI CROMOSOMI MA CAMBIA LA DISPOSIZIONE DEI GENI SUL CROMOSOMA O NE VIENE PERSO UN TRATTO.

Esistono 4 tipi principali di mutazione della struttura dei cromosomi

- **uplicazione**
- **inversione**
- **traslocazione**
- **delezione**

Mutazioni cromosomiche di struttura

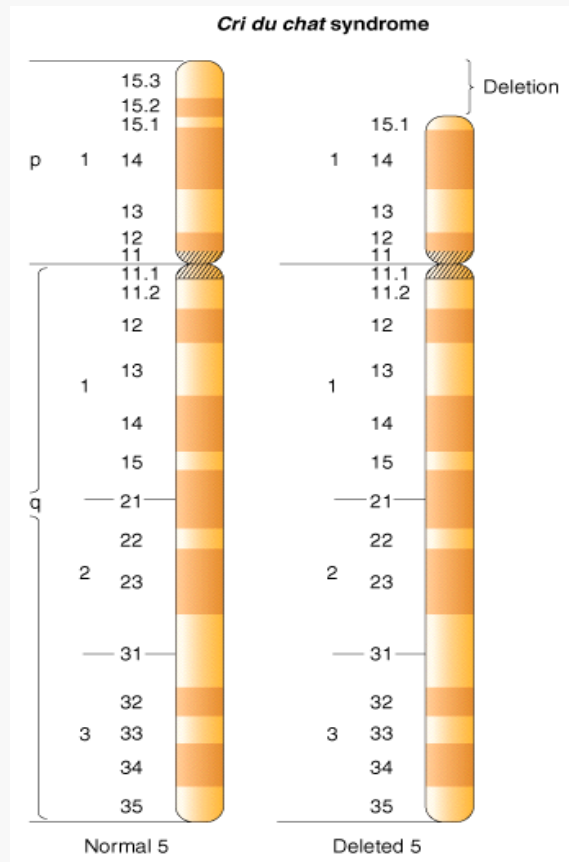


Malattie legate a DELEZIONI

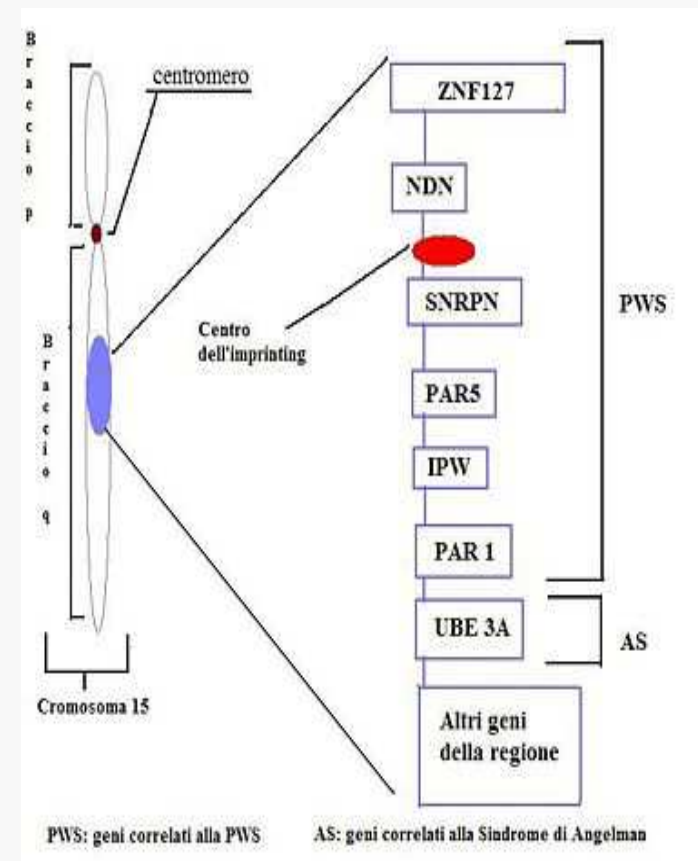
Esempi di patologie umane legate a delezioni cromosomiche sono:

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

1)



2)

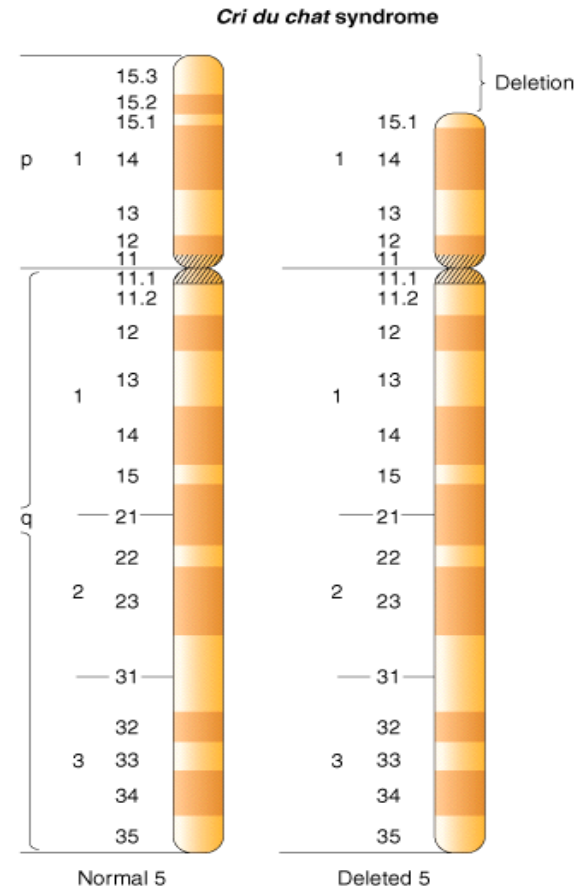
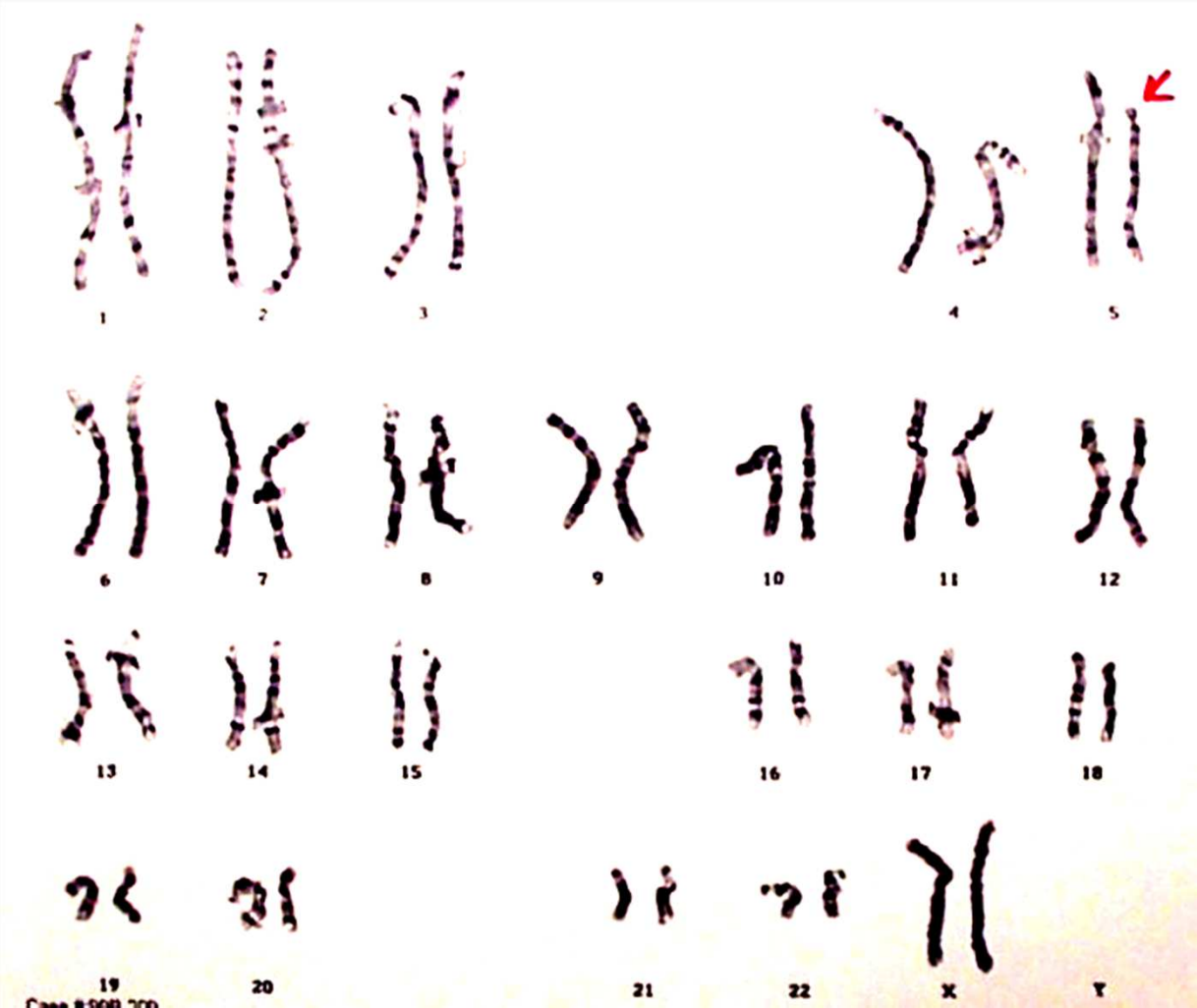


Sindrome Cri-du-chat

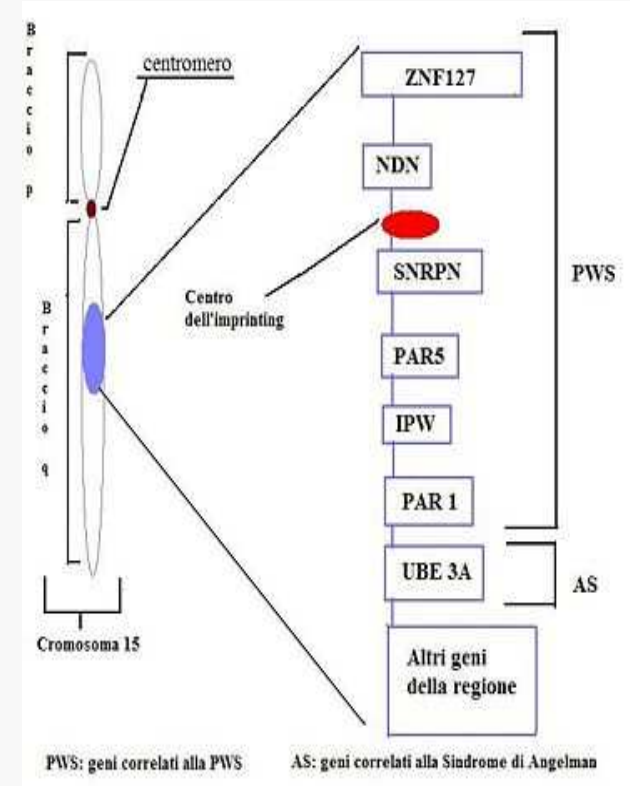
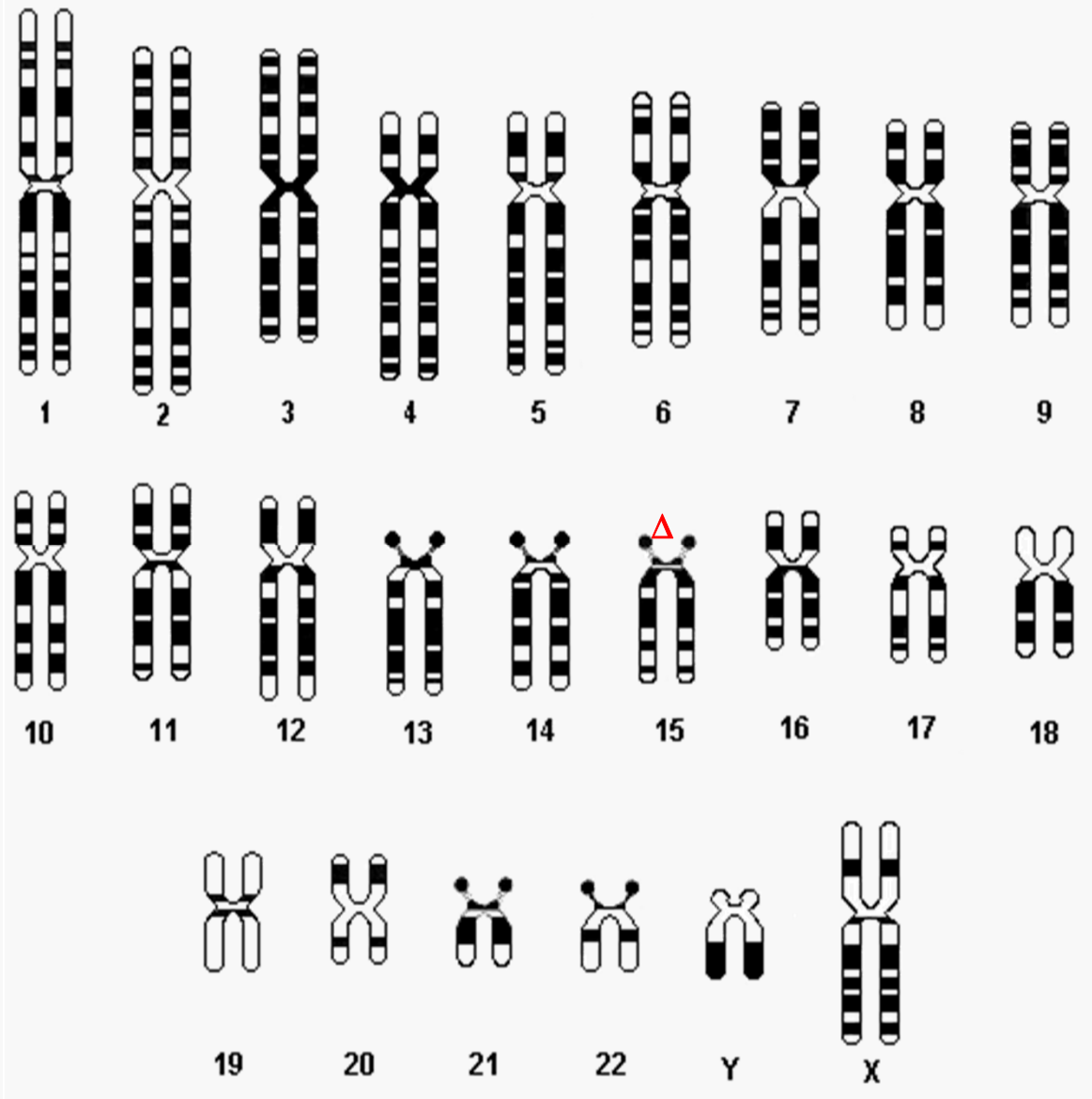


- Pianto simile al miagolio di un gatto (Laringe Ipoplasica)
- Grave ritardo mentale e psicomotorio
- Microencefalia
- Faccia a luna piena, ipertelorismo oculare, epicanto, micrognazia, malformazioni Scheletriche
- Sopravvivenza media significativamente ridotta

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

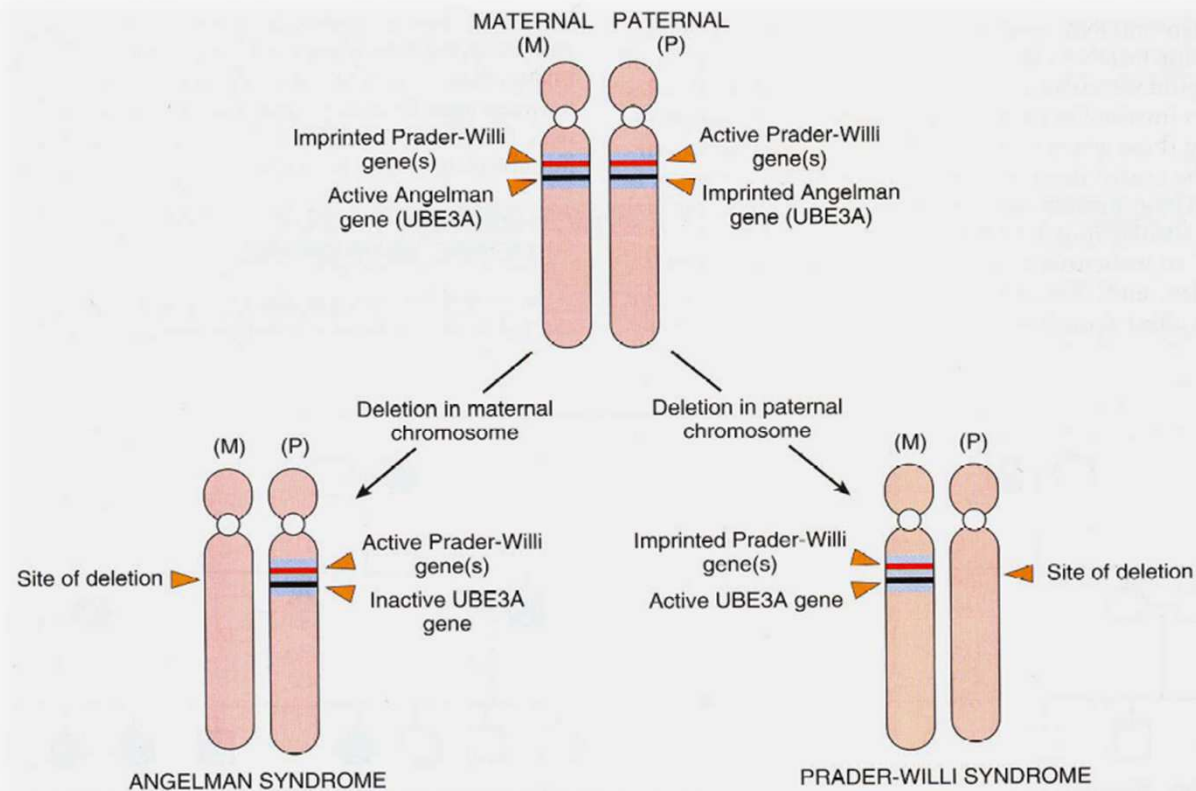
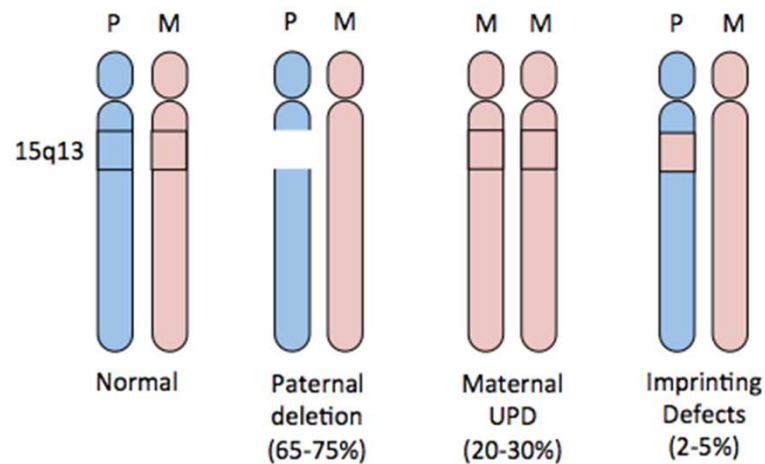


FIGURE 5-36 Diagrammatic representation of Prader-Willi and Angelman syndromes.

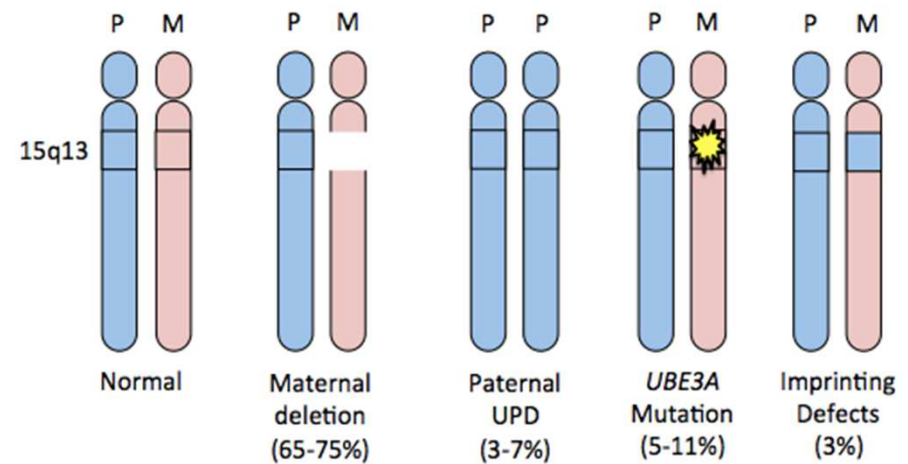
STESSA MUTAZIONE CROMOSOMICA MA MALATTIE DIVERSE

Prader-Willi syndrome : Genetic mechanisms



<http://www.genetics4medics.com/prader-willi-syndrome.html>

Angelman syndrome : Genetic mechanisms



<http://www.genetics4medics.com/angelman-syndrome.html>

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

Malattie legate a Traslocazioni

Esempi di patologie legate a traslocazione cromosomica sono:

LINFOMA di BURKITT (t 8;14);

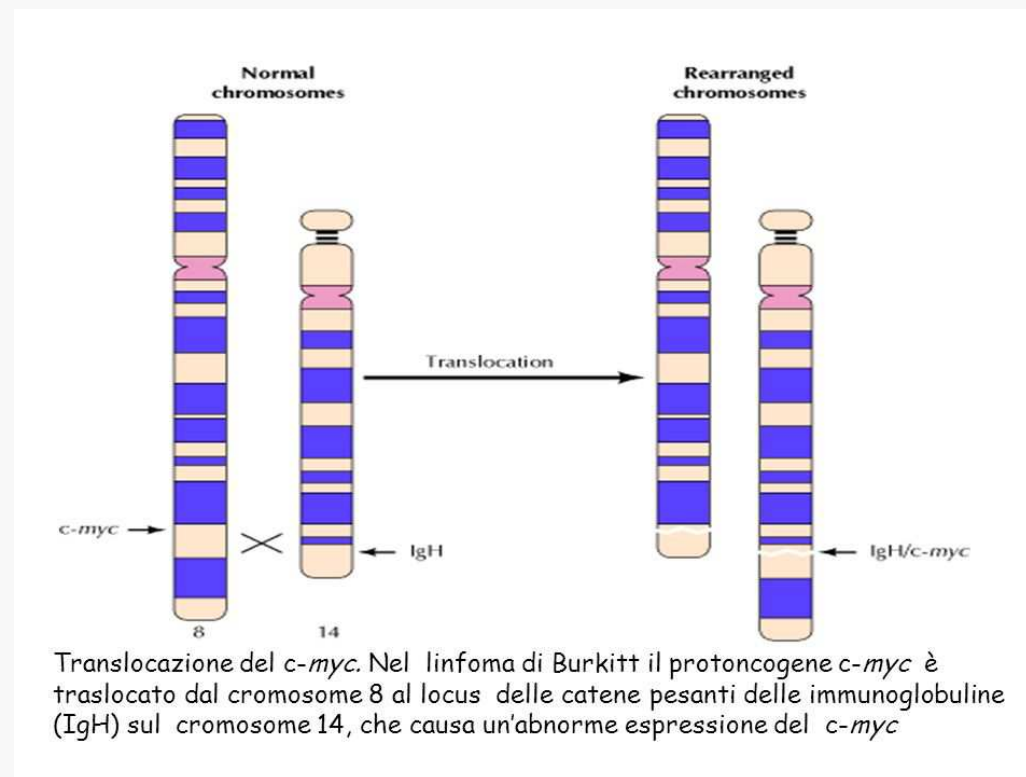
- 1) Spostamento del *proto-oncogene c-Myc* dal cromosoma 8 al 14;
- 2) Traslocazione di c-Myc nel locus della catena pesante delle immunoglobuline (IgH) sul cromosoma 14 **CONSEGUENZE** Iperproduzione della proteina Myc, che causa la trasformazione neoplastica.

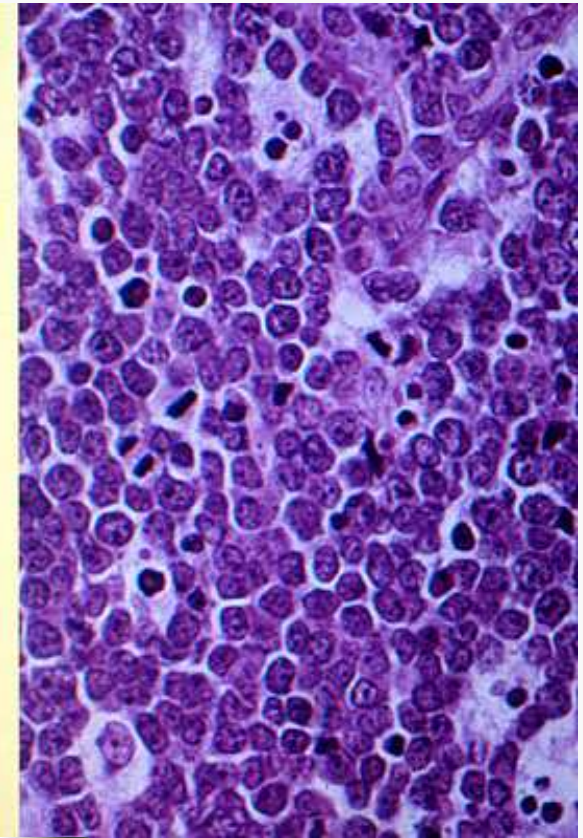
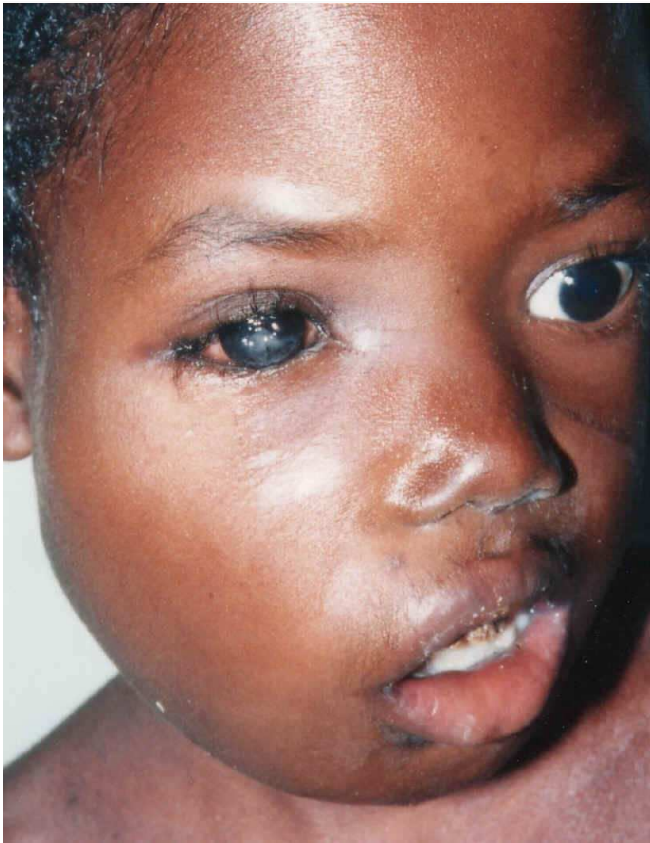
LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (t 9;22)

- 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

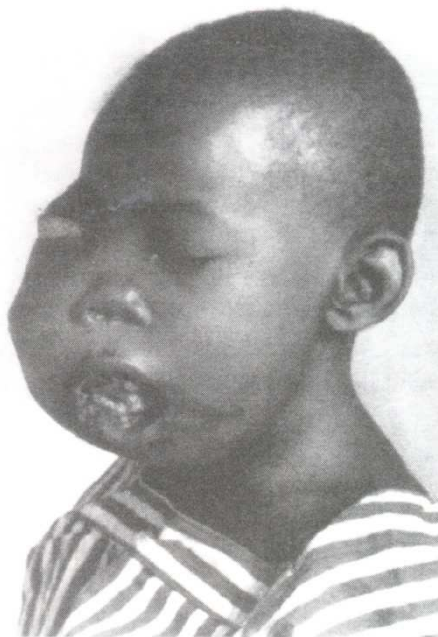
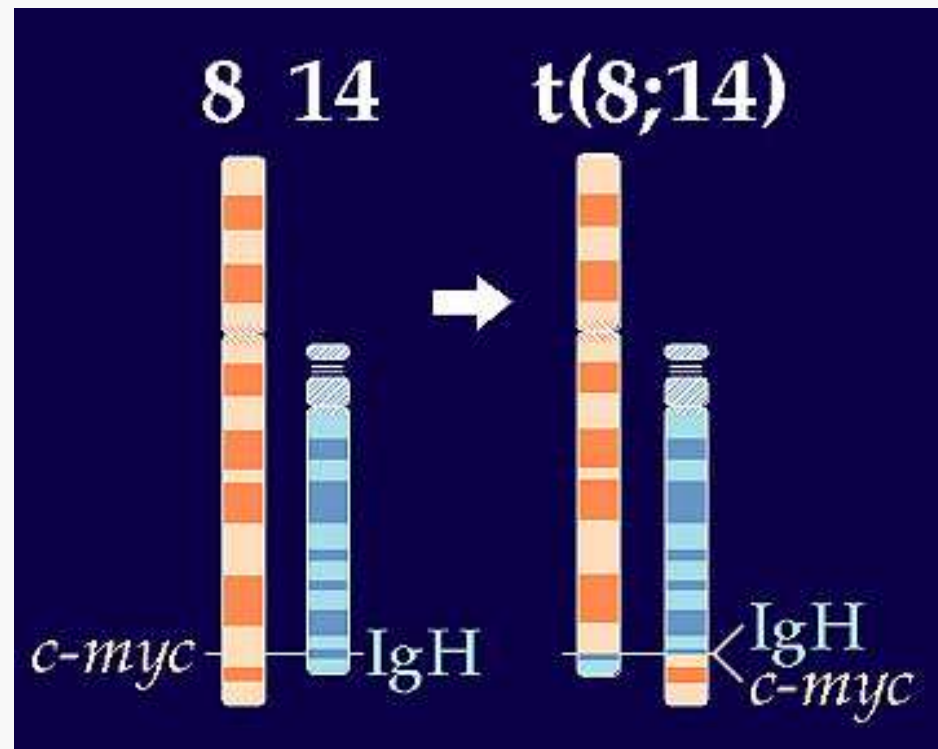


Figure 4-6. Child manifesting the severe facial distortion characteristic of some Burkitt's lymphoma patients. (From Burkitt, D. 1958. A sarcoma involving the jaws of African children. *Br J Surg*, 46:218-225. By permission of Blackwell Science Ltd.)



Leucemia Mieloide Cronica (t 9;22)

malattia neoplastica che origina da una singola cellula multipotente staminale

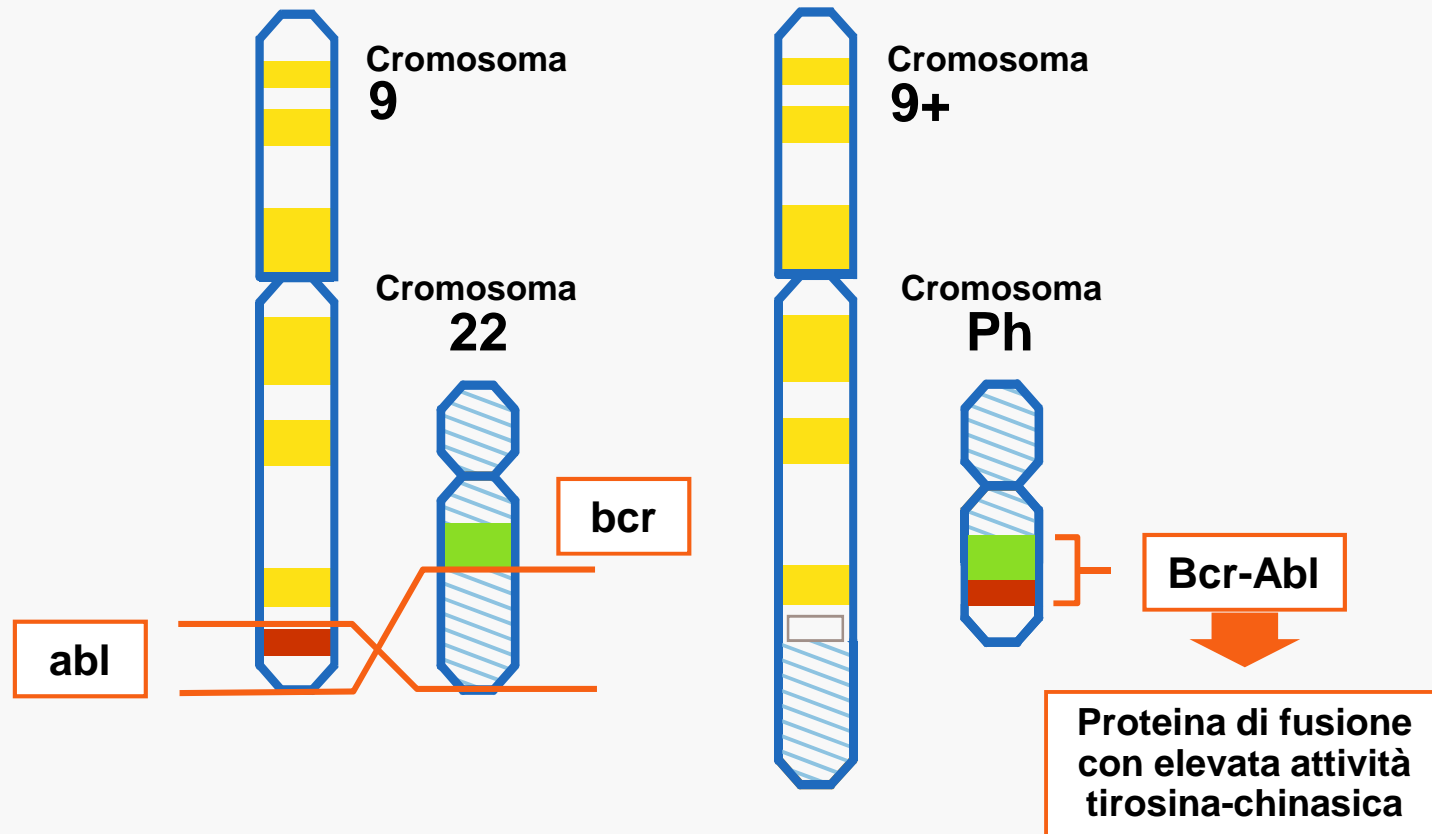


Tabella 13.2

Anomalie cromosomiche

Tipo di anomalia	Definizione
Poliploidia	Set di cromosomi extra
Aneuploidia	Un cromosoma in più o in meno
Monosomia	Un cromosoma assente
Trisomia	Un cromosoma in più
Delezione	Parte di un cromosoma mancante
Duplicazione	Parte di un cromosoma presente in duplice copia
Traslocazione	Scambio di tratti (regioni) tra due cromosomi
Inversione	Un cromosoma con un segmento invertito
Isocromosoma	Un cromosoma con due bracci identici
Cromosoma ad anello	Un cromosoma che forma un anello dovuto alla delezione dei telomeri che permettono l'adesione delle due estremità

Mutazioni geniche

- **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.****

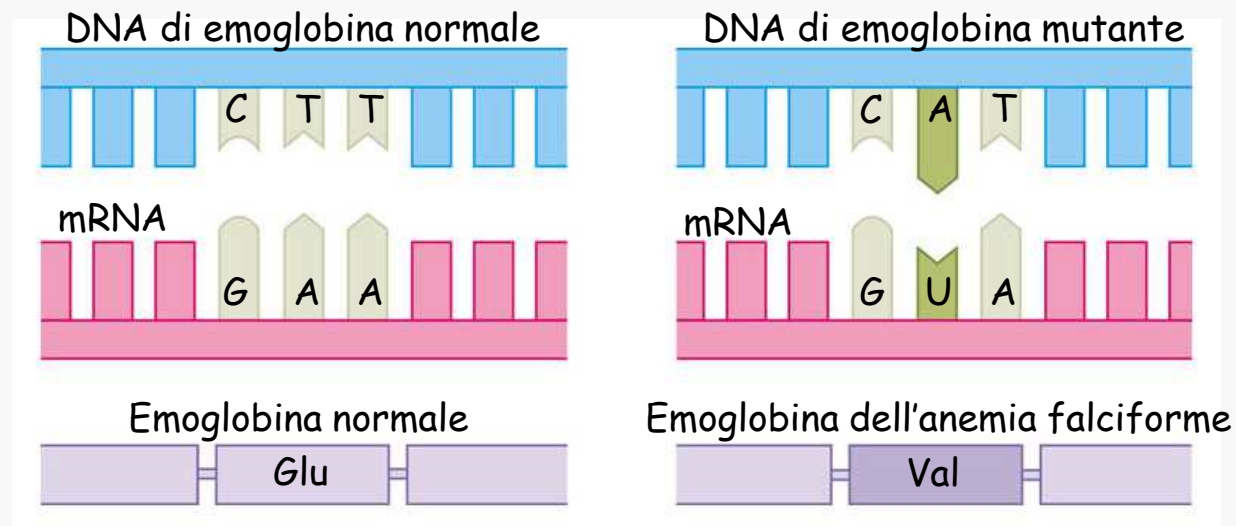
TABELLA DI CONVERSIONE DEI CODONI IN AMMINOACIDI

	T	C	A	G	
T	TTT <i>Phe (F)</i> TTC " TTA <i>Leu (L)</i> TTG "	TCT <i>Ser (S)</i> TCC " TCA " TCG "	TAT <i>Tyr (Y)</i> TAC " TAA stop TAG stop	TGT <i>Cys (C)</i> TGC " TGA stop TGG <i>Trp (W)</i>	T C A G
C	CTT <i>Leu (L)</i> CTC " CTA " CTG "	CCT <i>Pro (P)</i> CCC " CCA " CCG "	CAT <i>His (H)</i> CAC " CAA <i>Gln (Q)</i> CAG "	CGT <i>Arg (R)</i> CGC " CGA " CGG "	T C A G
A	ATT <i>Ile (I)</i> ATC " ATA " ATG <i>Met (M)</i>	ACT <i>Thr (T)</i> ACC " ACA " ACG "	AAT <i>Asn (N)</i> AAC " AAA <i>Lys (K)</i> AAG "	AGT <i>Ser (S)</i> AGC " AGA <i>Arg (R)</i> AGG "	T C A G
G	GTT <i>Val (V)</i> GTC " GTA " GTG "	GTC <i>Ala (A)</i> GCC " GCA " GCG "	GAT <i>Asp (D)</i> GAC " GAA <i>Glu (E)</i> GAG "	GGT <i>Gly (G)</i> GGC " GGA " GGG "	T C A G

Tabella di conversione del codice genetico in aminoacidi. Le basi gialle si riferiscono al primo nucleotide del codone, quelle rosa al secondo e quelle verdi al terzo.

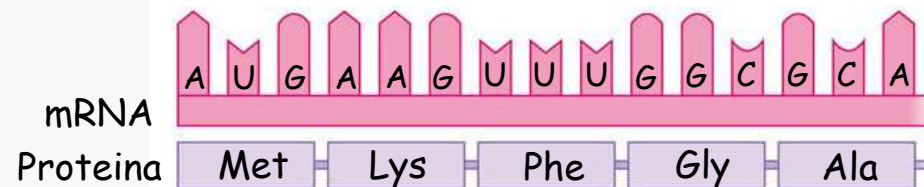
- Le mutazioni possono cambiare il significato dei geni
 - Qualsiasi variazione nella sequenza nucleotidica del DNA rispetto alla sua conformazione originale è detta **mutazione**.
 - Le mutazioni sono causate da errori nella duplicazione del DNA, da ricombinazione o da agenti mutageni.

Es. ANEMIA FALCIFORME

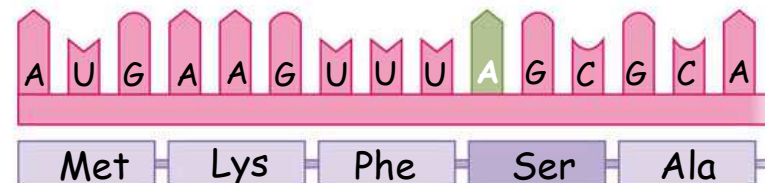


- La **sostituzione**, l'**inserzione** o la **delezione** di nucleotidi alterano un gene con varie conseguenze sull'organismo.

Gene normale



Sostituzione di una base azotata



Delezione di una base azotata



CONSEGUENZE DI UNA MUTAZIONE PUNTIFORME

- 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

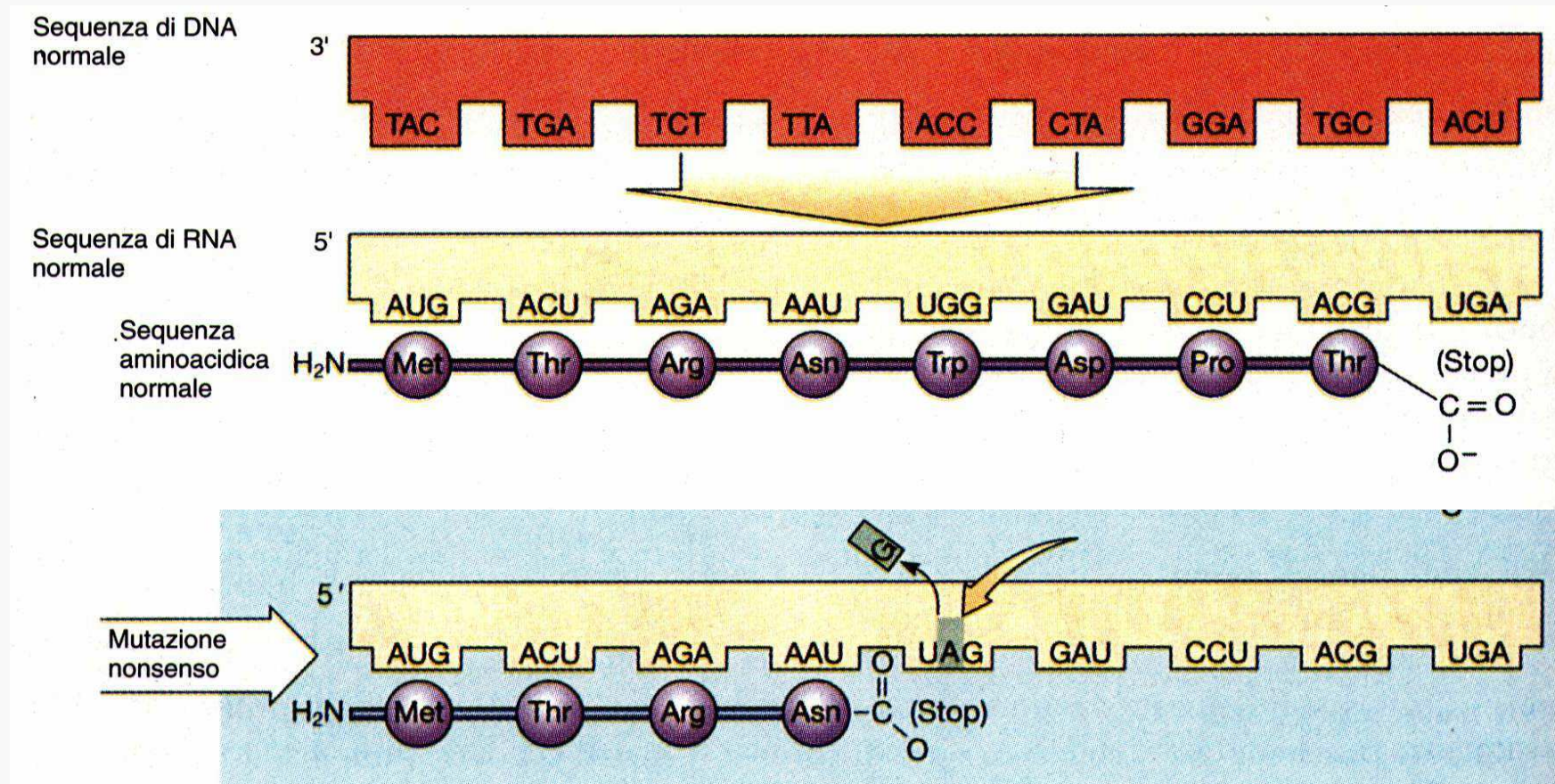
HBB Sequence in Mutant Adult Hemoglobin (Hb S):

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.

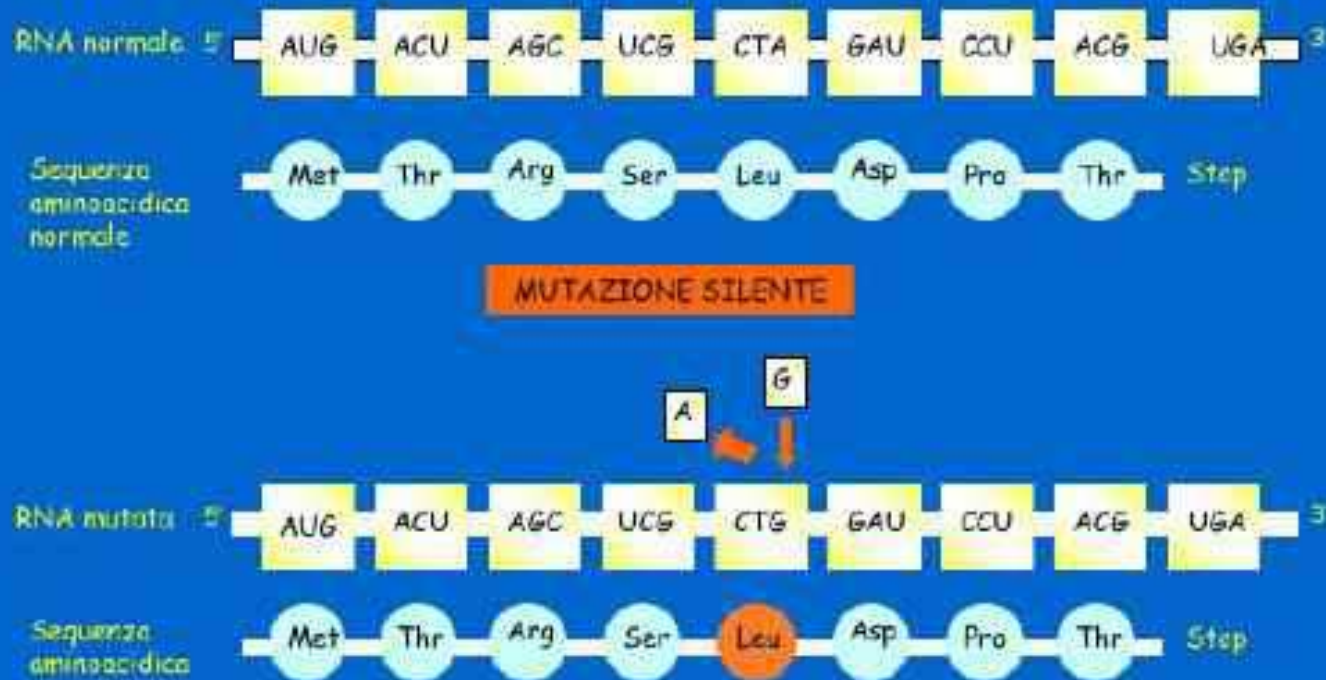
Una mutazione nonsense porterà alla sintesi di una proteina tronca



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.

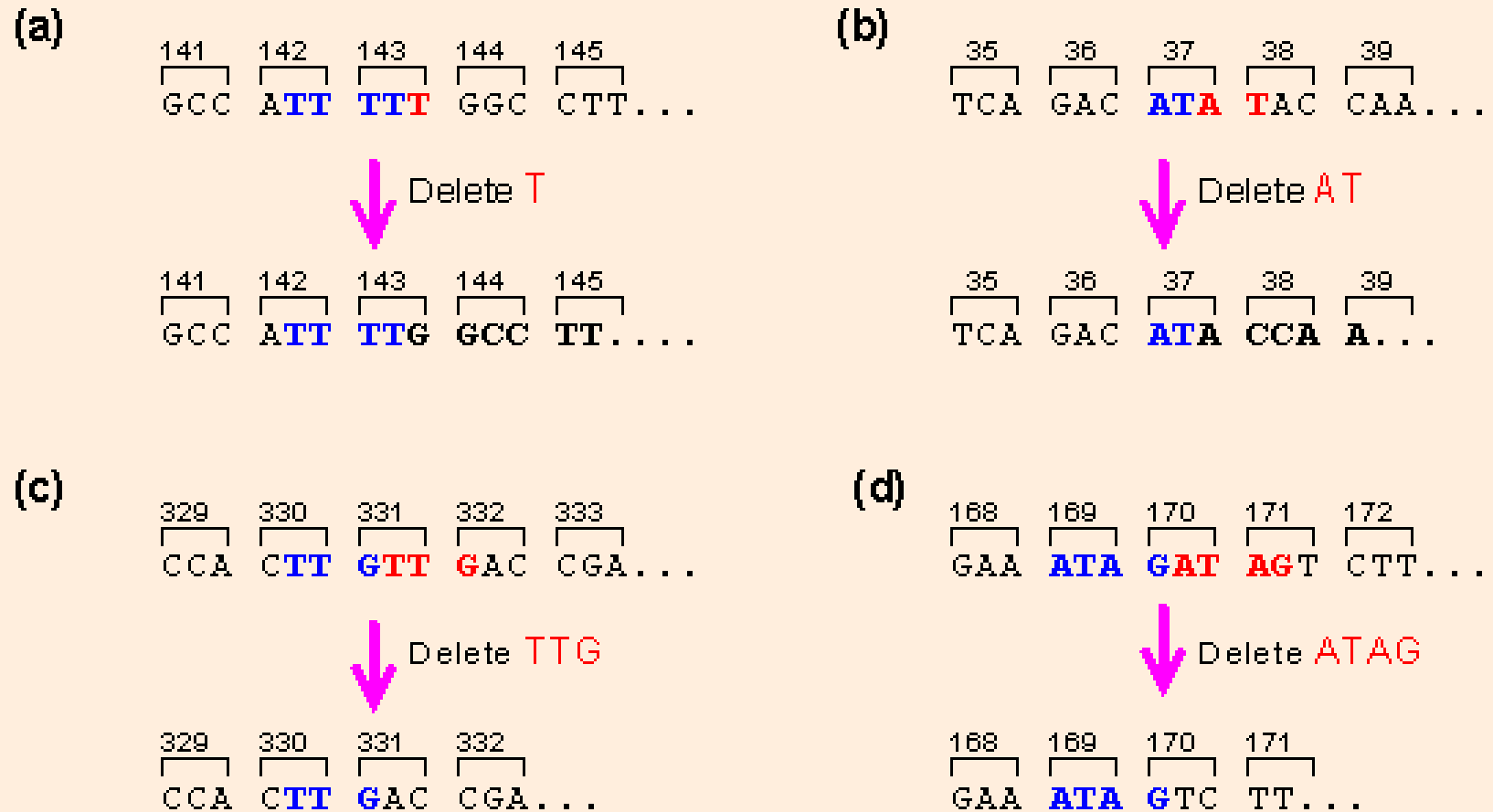
MUTAZIONE SILENTE



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.

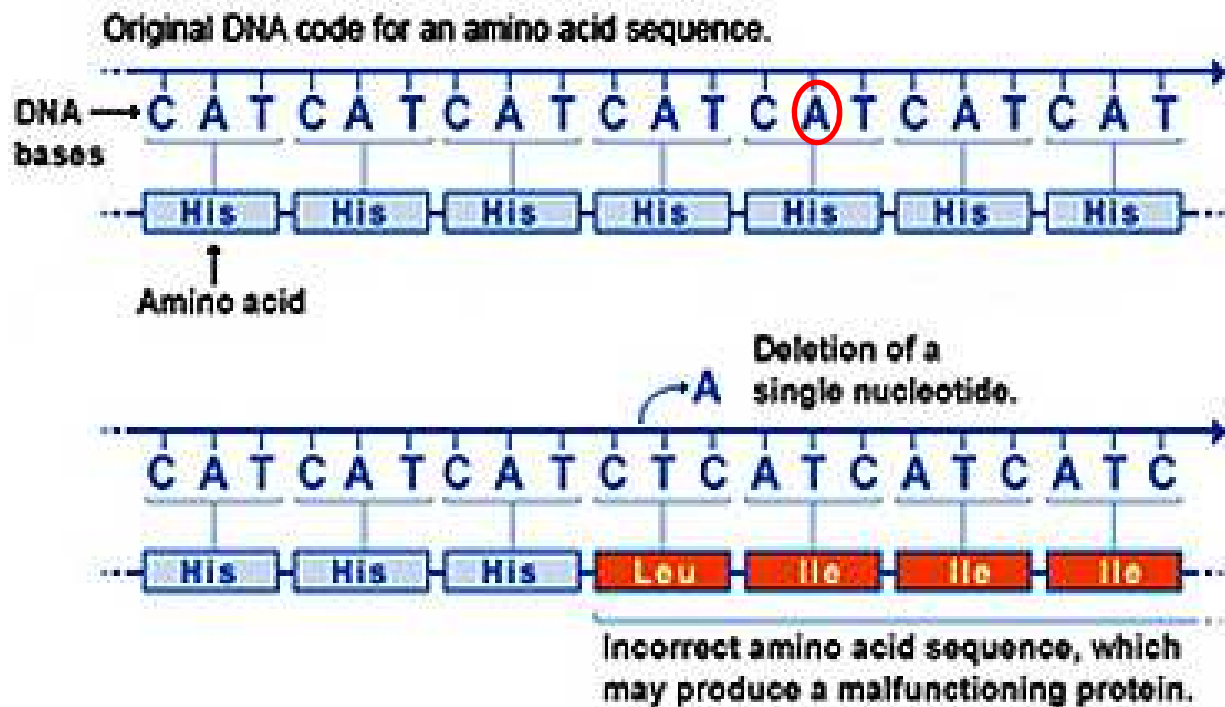
Mutazioni “frameshift”



Viene alterata la lettura di tutti i codoni successivi al punto di inserzione o delezione

Delezione di una base

Deletion mutation

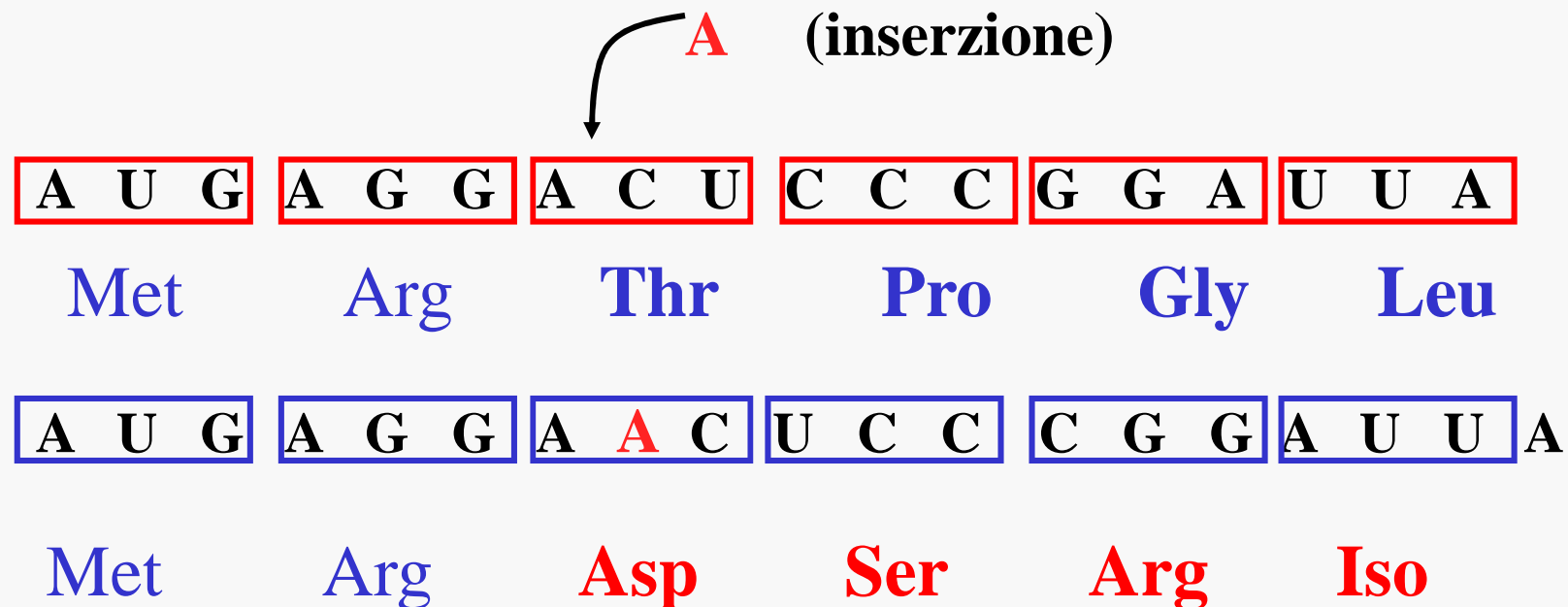


Inserzione di una base

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

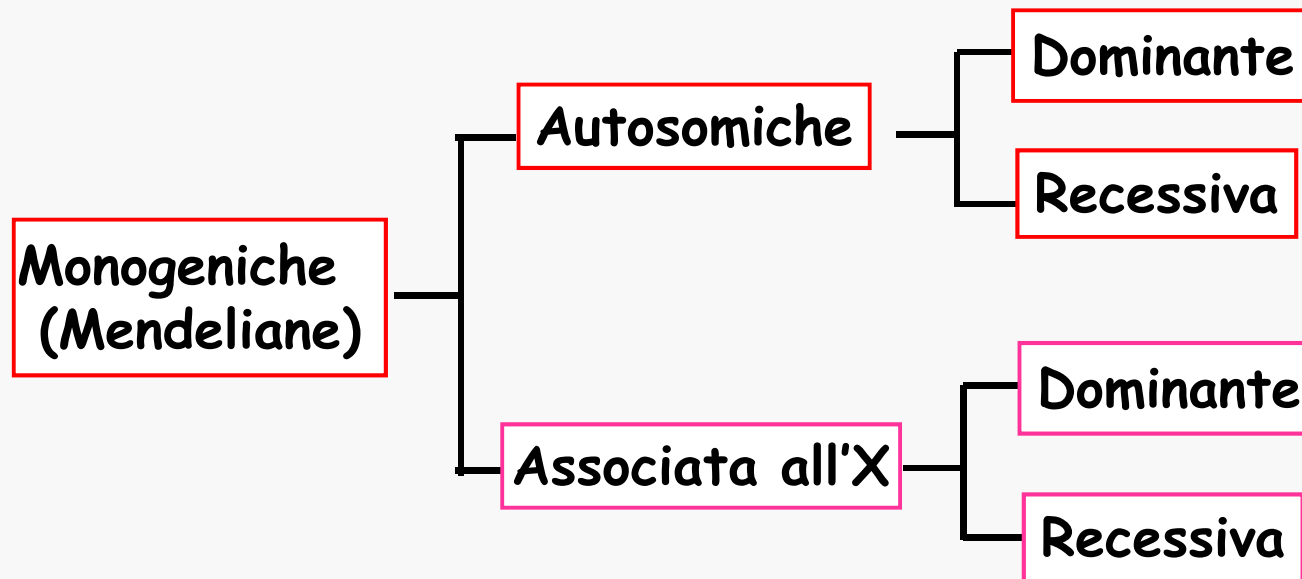
Talvolta l'errore consiste nell'**inserire una base in più** nella sequenza del DNA. Altre volte durante la replicazione o durante la riparazione del DNA si ha la **perdita di una base**

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



MALATTIE DOVUTE A MUTAZIONI GENICHE

Classificazione delle malattie monogeniche nell'uomo



Trasmissione ereditaria di un singolo gene (eredità monofattoriale)

- **Mendeliana**

- Autosomica Dominante (AD)
- Autosomica Recessiva (AR)
- X-linked Recessiva (X-linked R)
- X-linked Dominante (X-linked D)
- Y-linked

- **Non-mendeliana:** malattie mitocondriali

Sono caratteri familiari che non seguono una segregazione familiare

- madri affette trasmettono il carattere a tutti i figli
- padri affetti non trasmettono il carattere

Analisi di pedigree

◆ Cos'è un pedigree?

- ◆ Un albero genealogico, o pedigree, descrive la storia di una famiglia rispetto a un carattere genetico e come quest'ultimo viene ereditato nel corso di numerose generazioni

◆ Il carattere in esame è trasmesso con gli autosomi o è associato ai cromosomi sessuali?

- ◆ Autosomico - non ci sono differenze di trasmissione tra i due sessi
- ◆ Associato ai cromosomi sessuali
 - ◆ Associato al cromosoma X - i maschi e le femmine ereditano il carattere in modo differente e dipendente dal sesso del genitore che lo trasmette
 - ◆ Associato al cromosoma Y - solo i maschi ereditano il carattere che viene trasmesso dal padre a tutti i figli maschi

◆ Come si esprime questo carattere?

- ◆ Dominante - il carattere è espresso a ogni generazione
- ◆ Recessivo - il carattere può saltare una o più generazioni o comparire all'improvviso

Analisi di pedigree

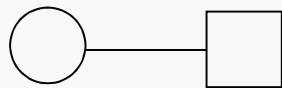
Simboli utilizzati per costruire un pedigree



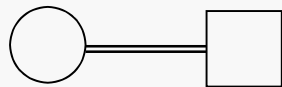
Maschio



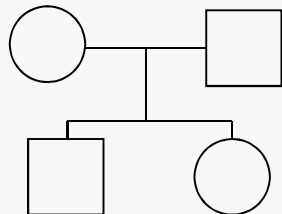
Femmina



Accoppiamento



Accoppiamento tra consanguinei



Genitori e figli, maschio e femmina, in ordine di nascita



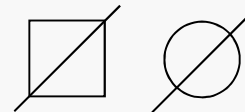
Individui malati (o che esprimono il carattere in esame)



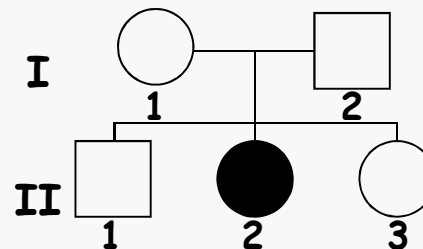
Eterozigoti per caratteri autosomici recessivi



Portatrice di un carattere recessivo legato al sesso



Morto/a



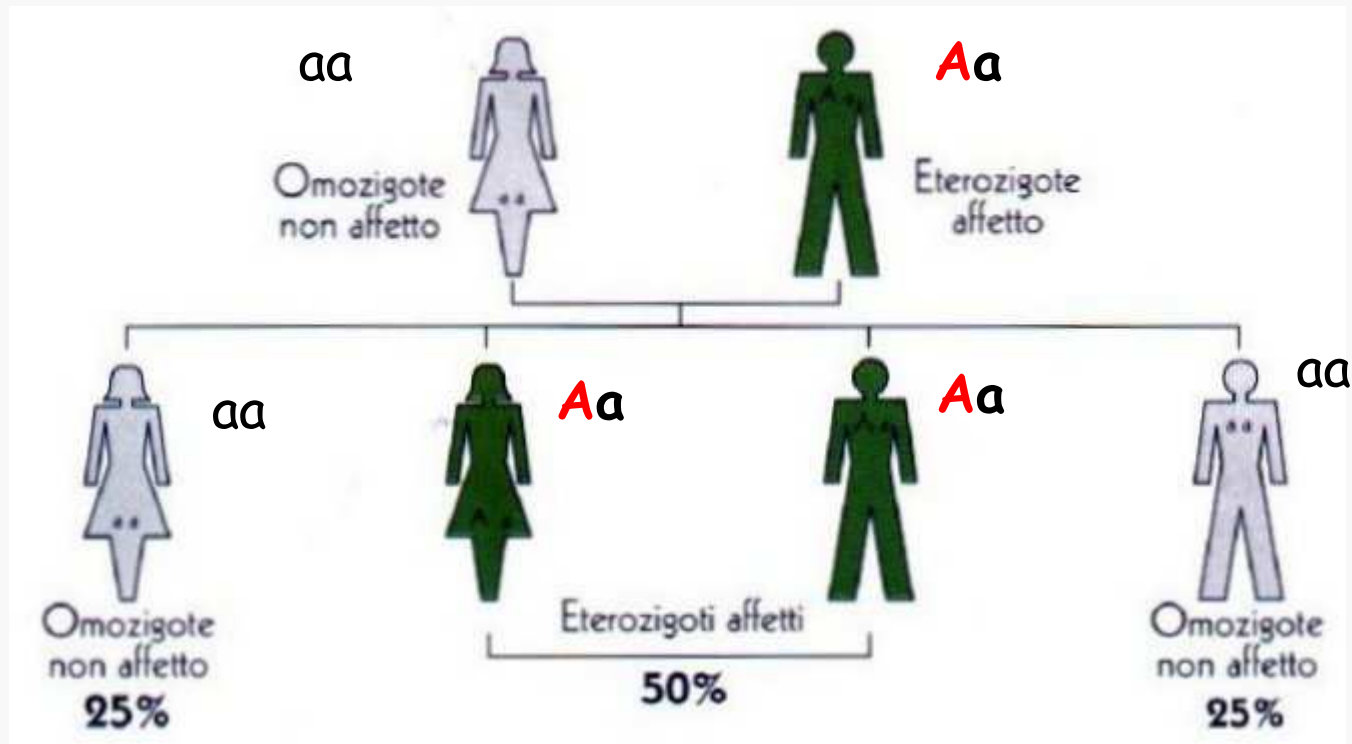
Metodo per identificare i soggetti di un pedigree. I numeri romani indicano le generazioni, quelli arabi i singoli soggetti di ogni generazione. Il soggetto II-2 esprime il carattere



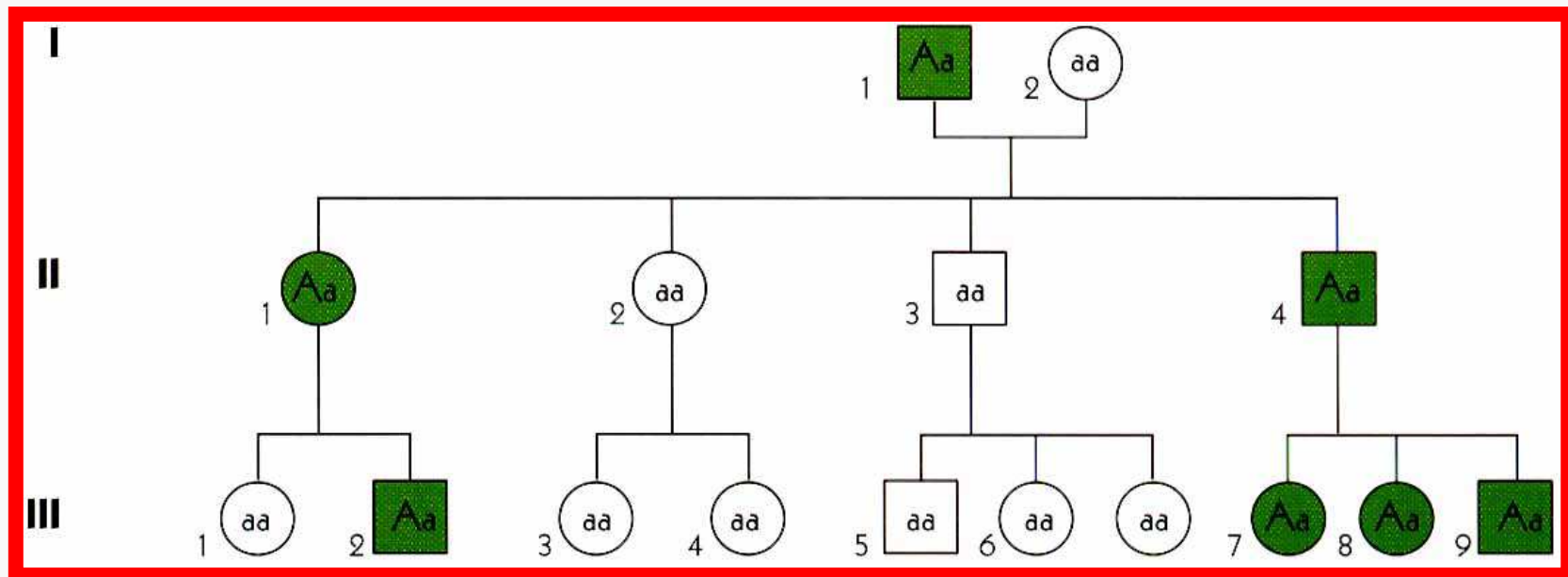
Simboli usati nell'analisi degli alberi genealogici

Malattia autosomica dominante

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

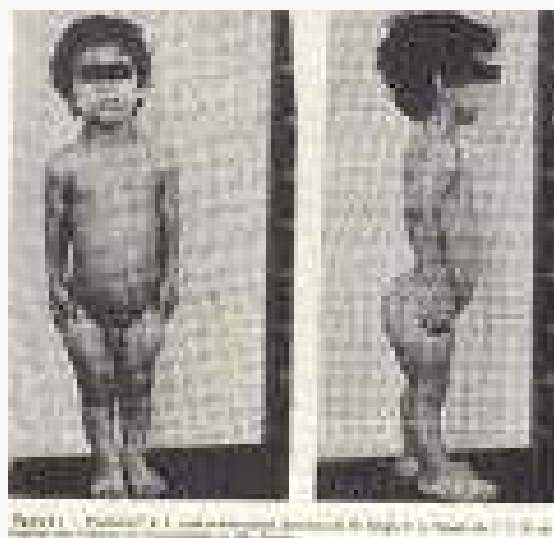
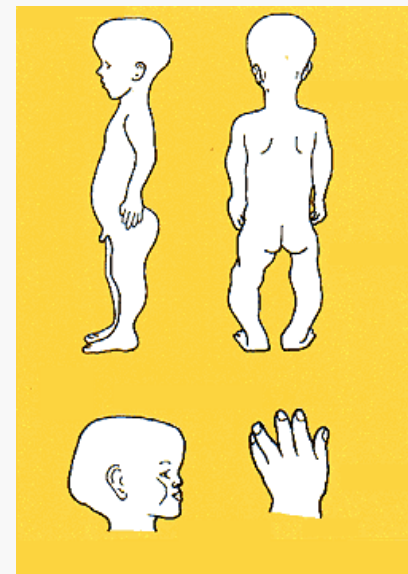


Esempio di albero genealogico con le principali caratteristiche di trasmissione autosomica dominante



Acondroplasia (nanismo)

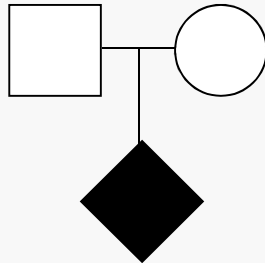
eredità	autosomica dominante
frequenza	1 su 26.000
Descrizione	difetto di crescita che causa proporzioni anormali del corpo: arti corti e tronco normale
ricerca	test prenatale
causa e localizzazione del gene	mutazioni nel gene per un <i>recettore del fattore di crescita per i fibroblasti</i> (FGFR) sul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



Comparsa improvvisa di un caso di Acondroplasia da genitori sani



Condizione autosomica dominante

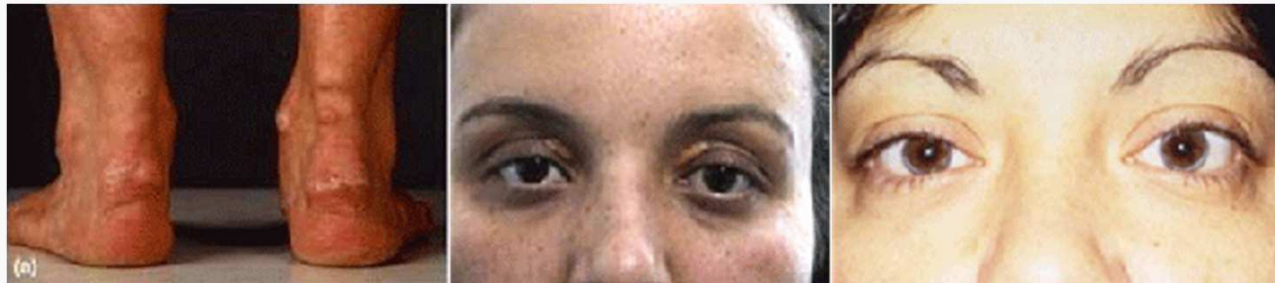


Gene coinvolto "**recettore del fattore di crescita dei fibroblasti di tipo 3**", (FGFR3). Questo recettore, in condizioni normali esplica un controllo di tipo negativo sulle cellule della cartilagine di accrescimento.

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

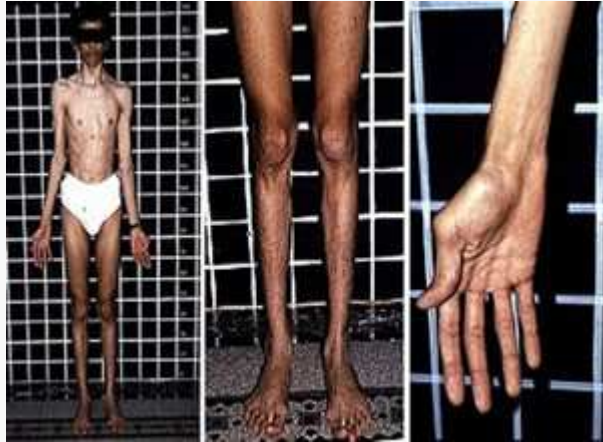
Il recettore per Low-density lipoprotein (LDLR) è coinvolto nel trasporto e metabolismo del colesterolo: mutazioni di LDLR alterano o impediscono il legame tra recettore e la lipoproteina LDL causando un elevato livello di colesterolo nel plasma (2-3 volte rispetto alla media).

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**

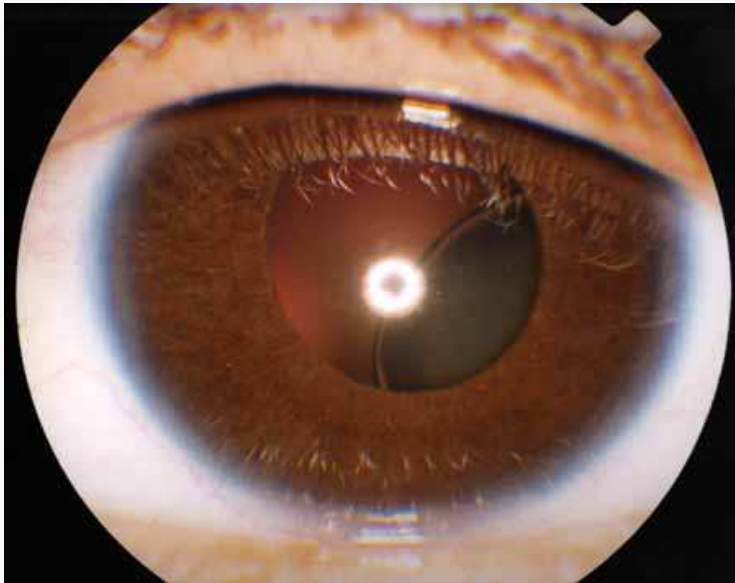
Gene responsabile: **fibrillina 1**
(FBN1 sul cromosoma 15q21.1)
identificato nel 1992



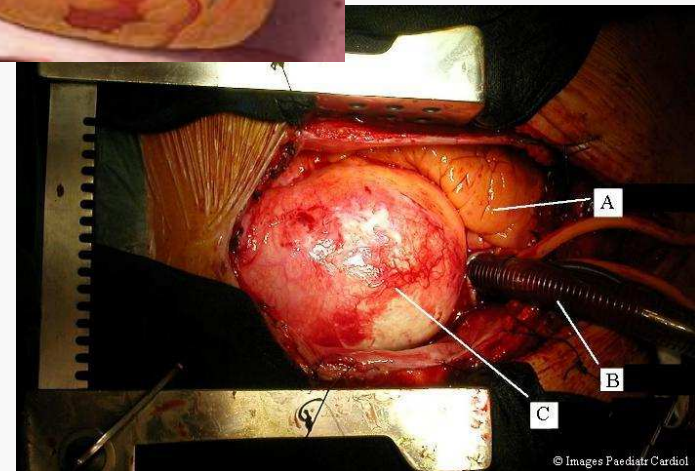
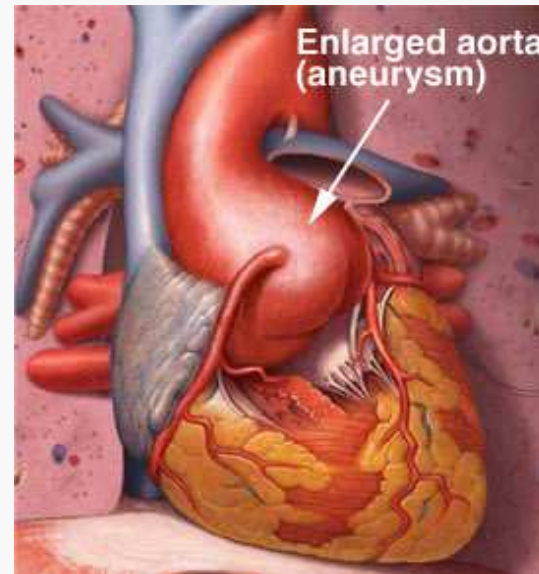
Sindrome di Marfan



Iperlassità legamenti

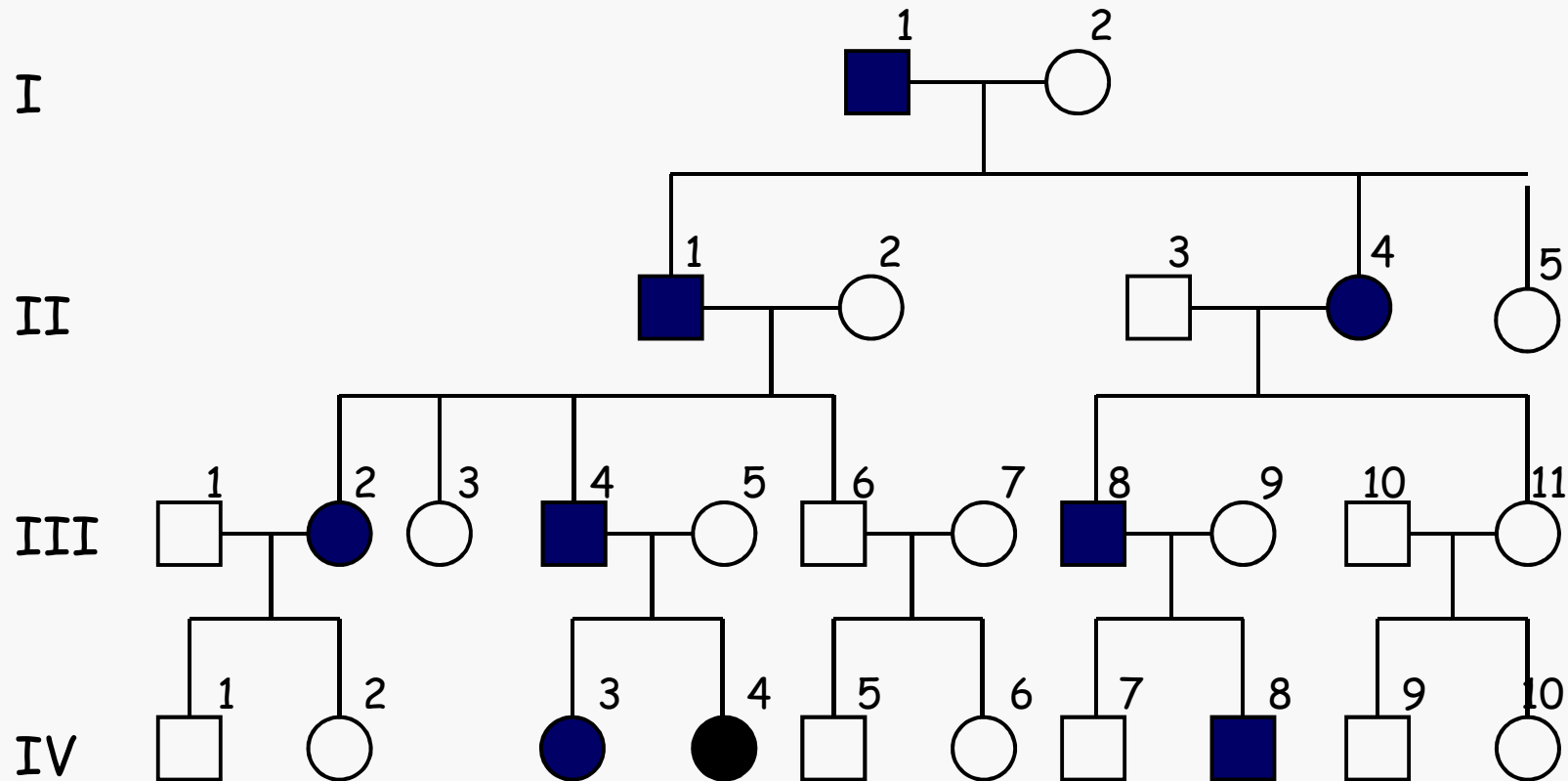


Lussazione cristallino



Aneurisma aorta ascendente

Analisi della segregazione della malattia

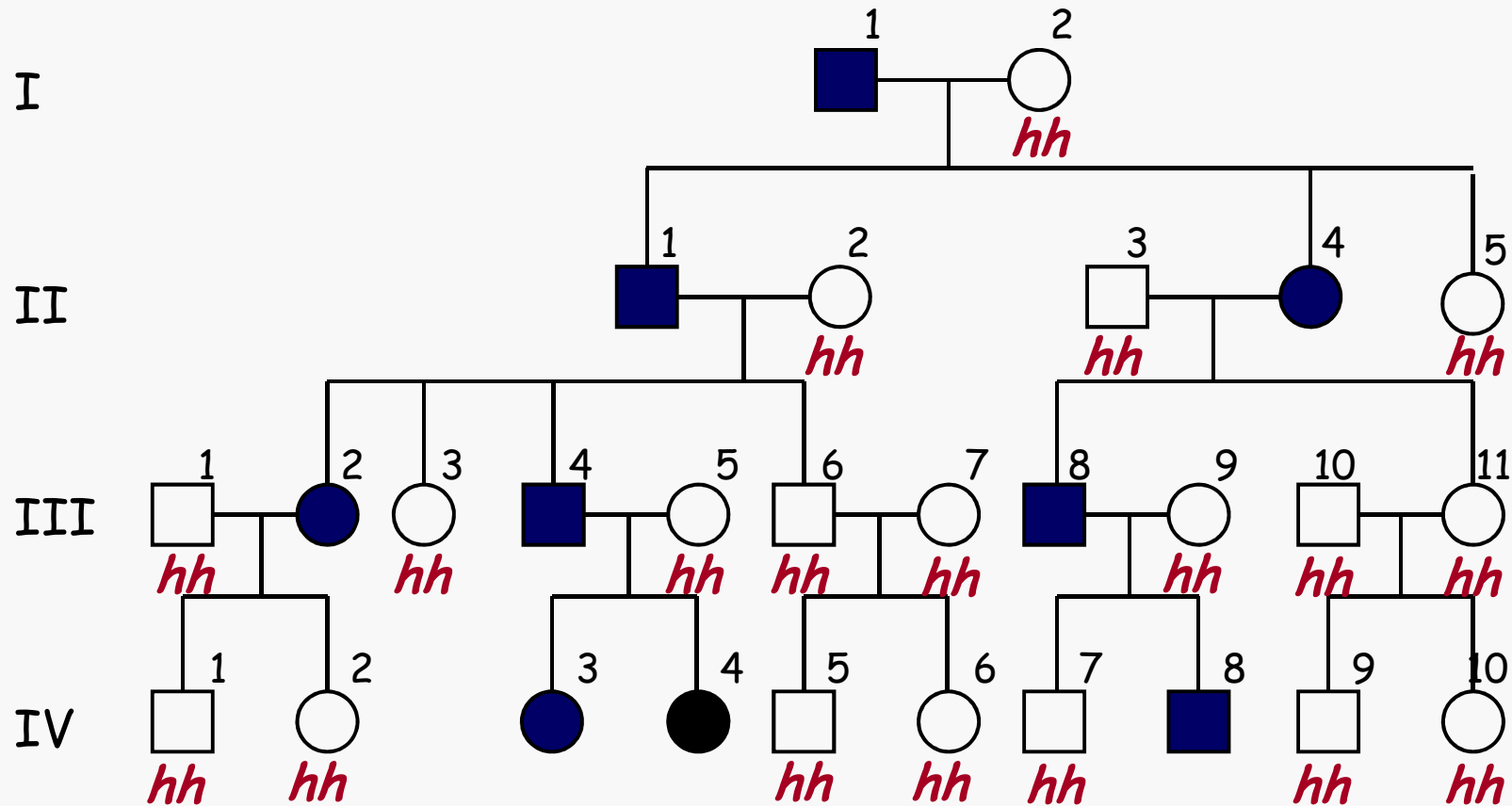


La malattia viene espressa in egual misura nei maschi e nelle femmine: il carattere è AUTOSOMICO

La malattia è presente in tutte le generazioni: il carattere è DOMINANTE

Analisi della segregazione della malattia

Si indichi con H l'allele che causa la malattia e con h l'allele normale. Essendo il carattere dominante, tutti i soggetti che non presentano la malattia devono essere omozigoti recessivi hh .

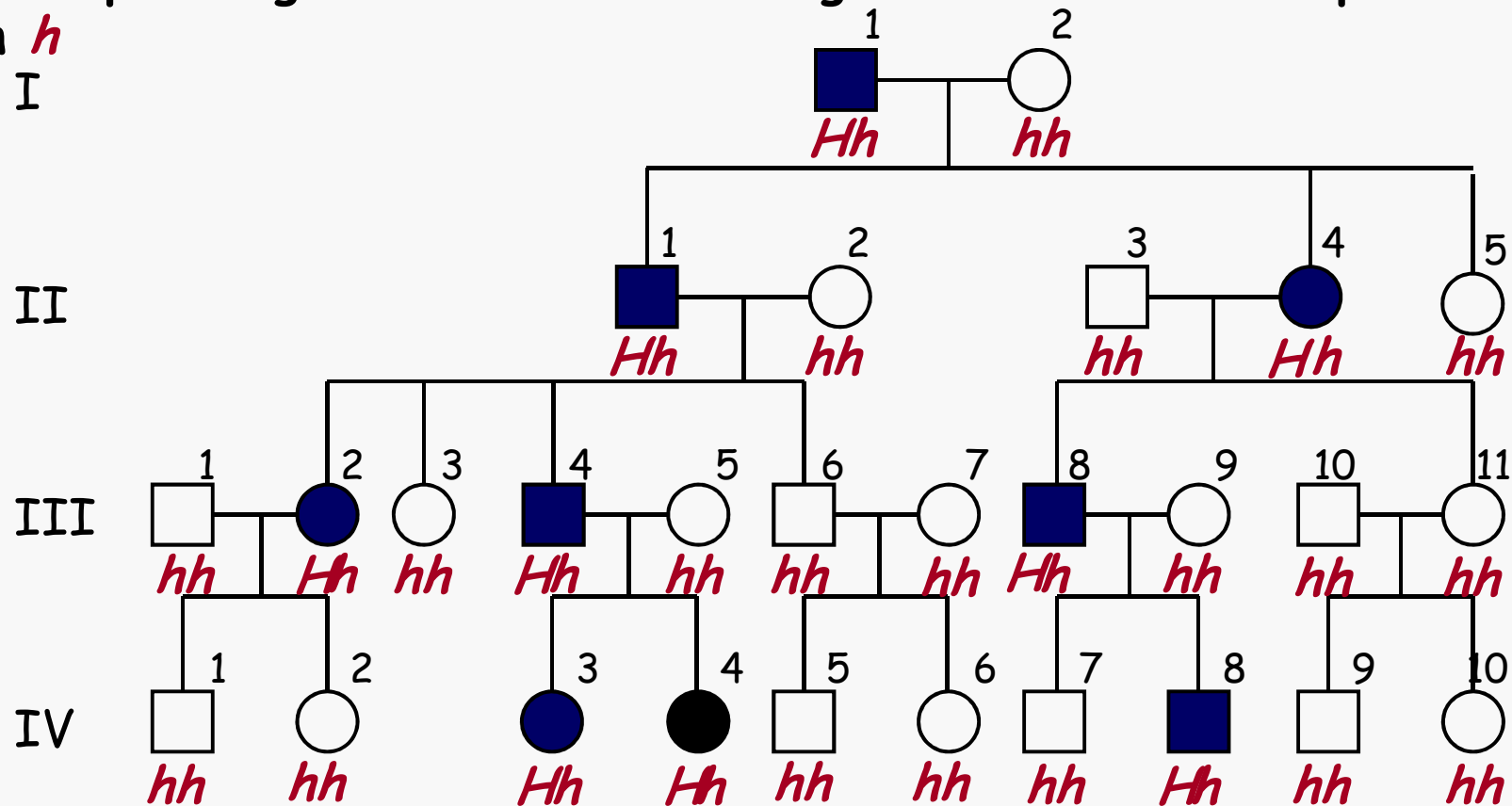


Analisi della segregazione della malattia

I soggetti affetti dovranno possedere almeno un allele H

Inoltre i soggetti affetti figli di un genitore sano, omozigote recessivo, riceveranno da questo un allele h .

Come pure i genitori affetti con figli normali dovranno possedere un h



Ereditarietà autosomica-dominante

Analisi della segregazione della malattia di Huntington

La **malattia di Huntington**, anche chiamata Corea di Huntington, è una malattia neurodegenerativa ereditaria caratterizzata da disturbi del movimento (corea), modificazioni della personalità e demenza.

La malattia è dovuta a una espansione di un segmento di DNA all'interno della regione codificante del gene IT-15 formato dalla ripetizione di tre nucleotidi, **CAG**, che vengono tradotti, nella proteina **huntingtina**, in un segmento poliglutamminico.

Normalmente questo segmento è composto da 10-34 ripetizioni, mentre nei soggetti malati esso ha subito un allungamento anche di decine di unità ripetute.

Ancora non si conosce il meccanismo patogenetico di questa mutazione, ma è sicuramente scatenato da una **nuova funzione tossica acquisita dalla cellula** per la presenza di questi tratti espansi poliglutamminici.

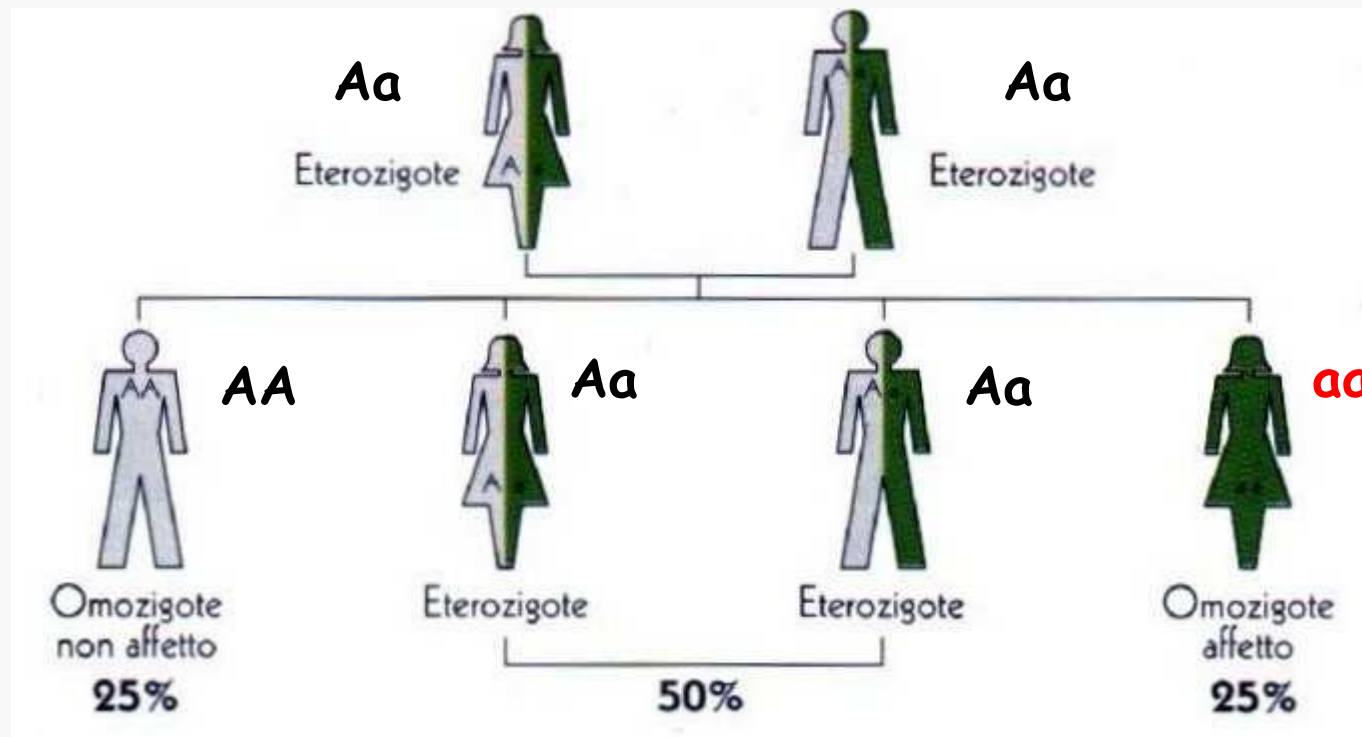
È una malattia a esordio tardivo in quanto la patologia colpisce soprattutto gli adulti, generalmente compare tra i 30 e i 45 anni di età, ma la comparsa si può verificare a qualsiasi età, anche molto precocemente, se il tratto espanso è molto lungo (>80 ripetizioni).

Il modello di trasmissione della malattia è di tipo **autosomico dominante**, vale a dire che essa può essere trasmessa da un genitore affetto ai suoi figli con una probabilità del 50% per ciascun figlio, a prescindere dal sesso.

A tutt'oggi non si conoscono cure per rallentare la progressione della malattia.

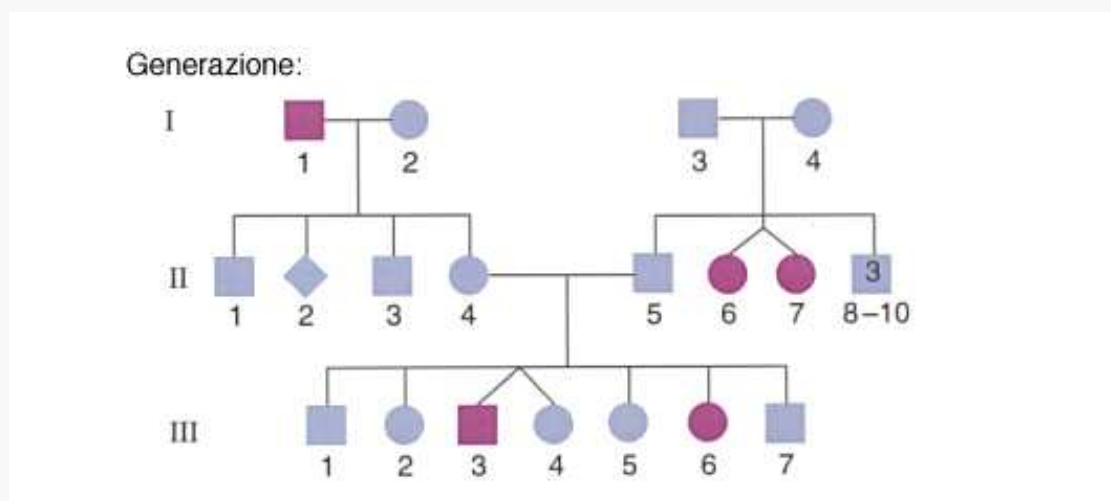
Malattia autosomica recessiva

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

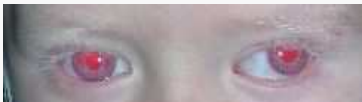


2. EREDITA' MENDELIANA AUTOSOMICA RECESSIVA

- 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

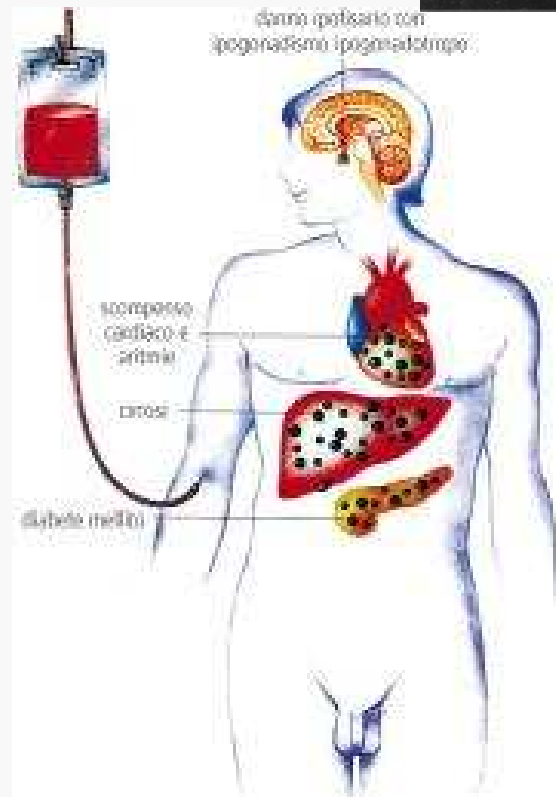


Albinismo (Oculocutaneo)



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 (Morbo di Cooley)



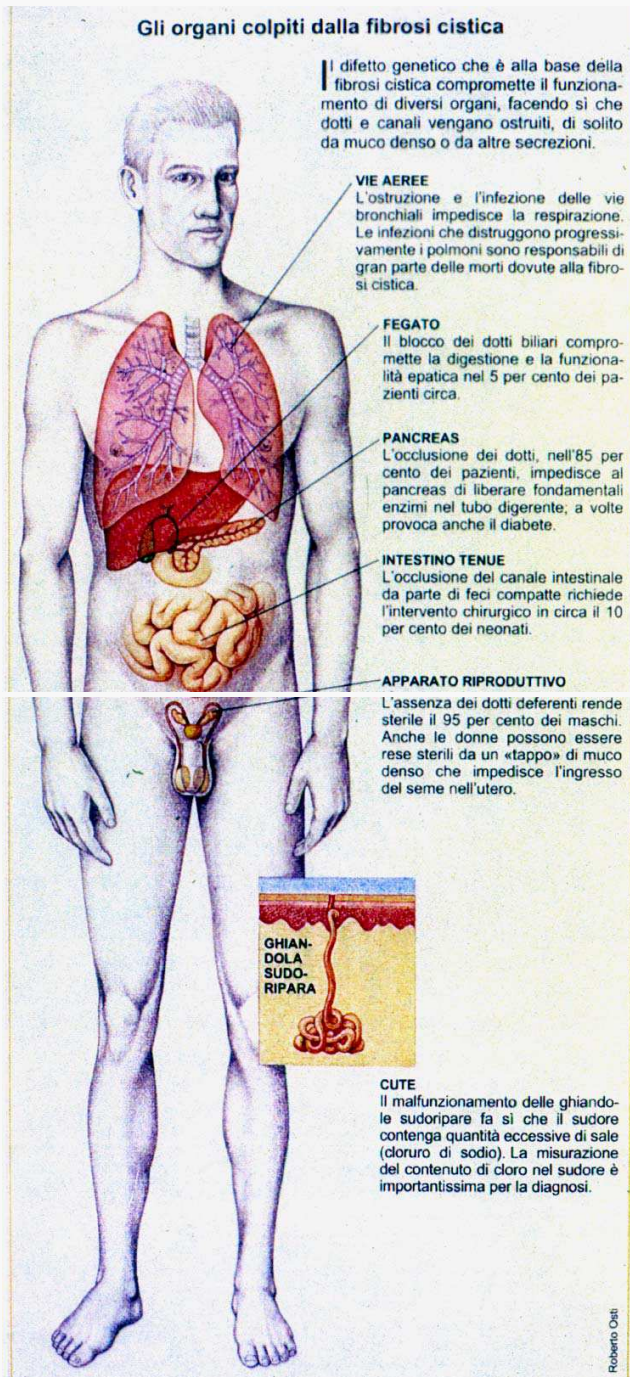
eredità	autosomica recessiva
frequenza	circa 100.000 bambini all'anno con gravi forme di talassemia. La forma chiamata anemia mediterranea è frequente in Sardegna, Puglia, Ferrarese e Rovigotto (zone ex-malariche)
Descrizione	difetto del gene per la catena beta dell'emoglobina (cromosoma 11)
trattamento	dipende dalla gravità; le più gravi richiedono continue trasfusioni

Epatomegalia e splenomegalia ingravescenti



Deformazioni facciali





Fibrosi cistica

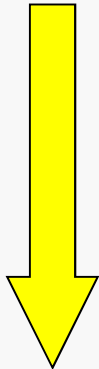
eredità	autosomica recessiva
frequenza	1 su 3.300 Caucasici; 1 in 9.500 Ispanici; la frequenza varia nei diversi gruppi etnici
Descrizione	errore nel <i>canale per il passaggio di ioni cloro</i> che causa un aumento della viscosità del muco nei <i>polmoni</i> e nel <i>pancreas</i> , con conseguenti problemi 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

Patogenesi della fibrosi cistica

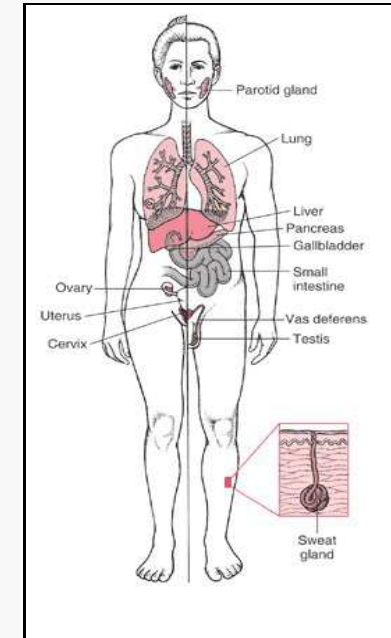
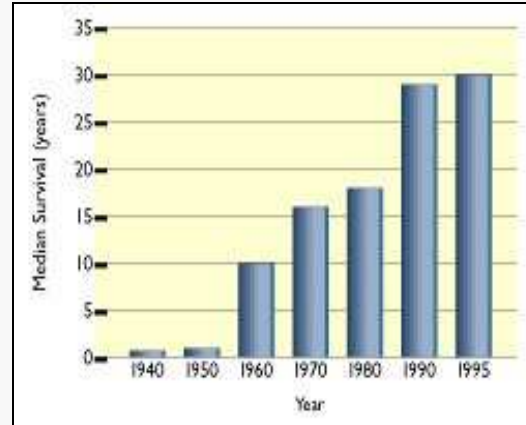
**SECREZIONI MUCOSE
PARTICOLARMENTE VISCOSE**



**OSTRUZIONE DEI
DOTTI ESCRETORI**



Sintomatologia



infezioni polmonari ricorrenti

insuff. pancreatica

cirrosi epatica

ostruzione intestinale

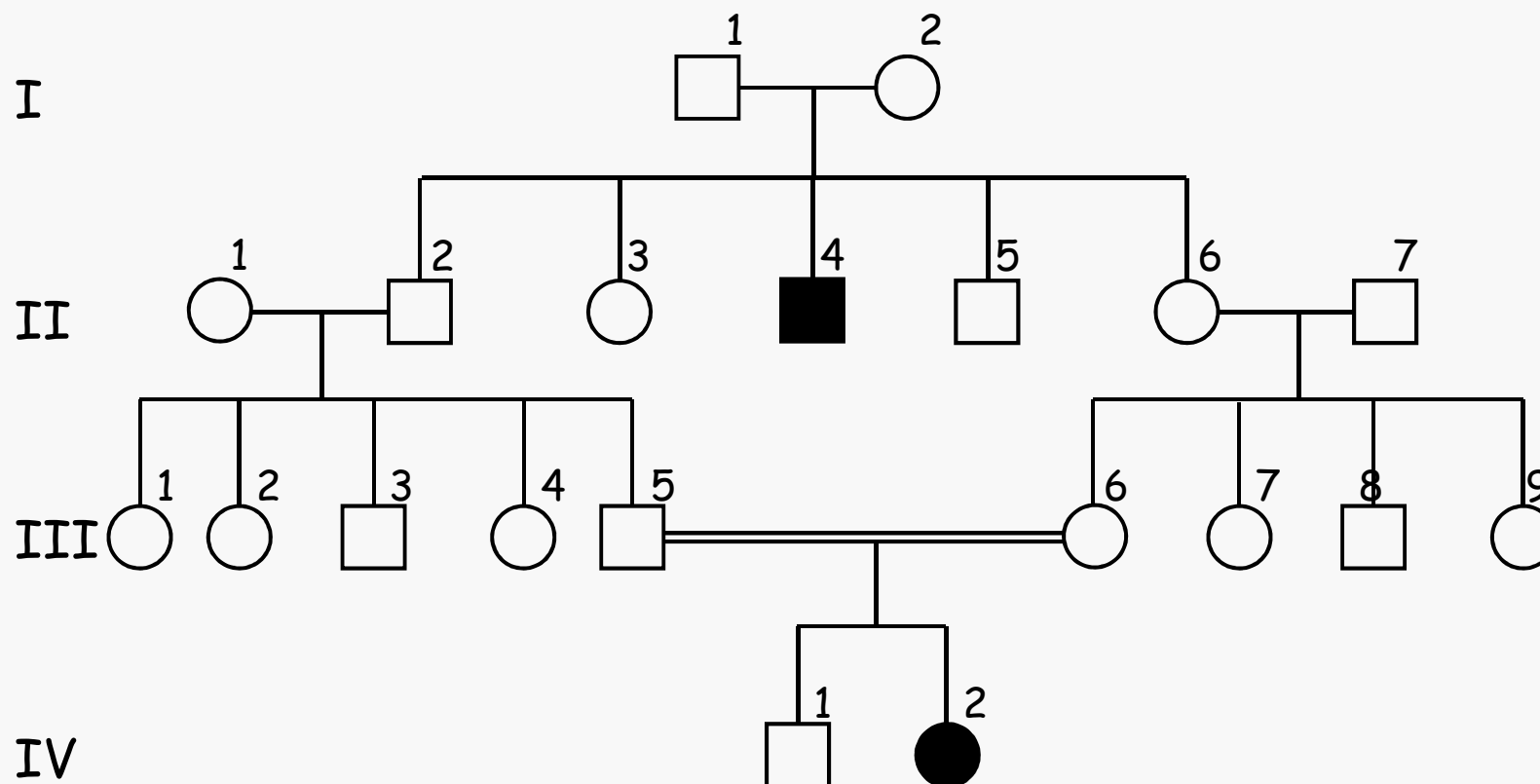
infertilità maschile

Fibrosi cistica

EPIDEMIOLOGIA

- E' la più frequente **malattia genetica ereditaria** nella popolazione caucasica
- Colpisce bambini, adolescenti e giovani adulti
- Incidenza che varia da 1:2000 a 1:2600 neonati
- Frequenza di portatori del 4% circa (1:25).

Analisi della segregazione



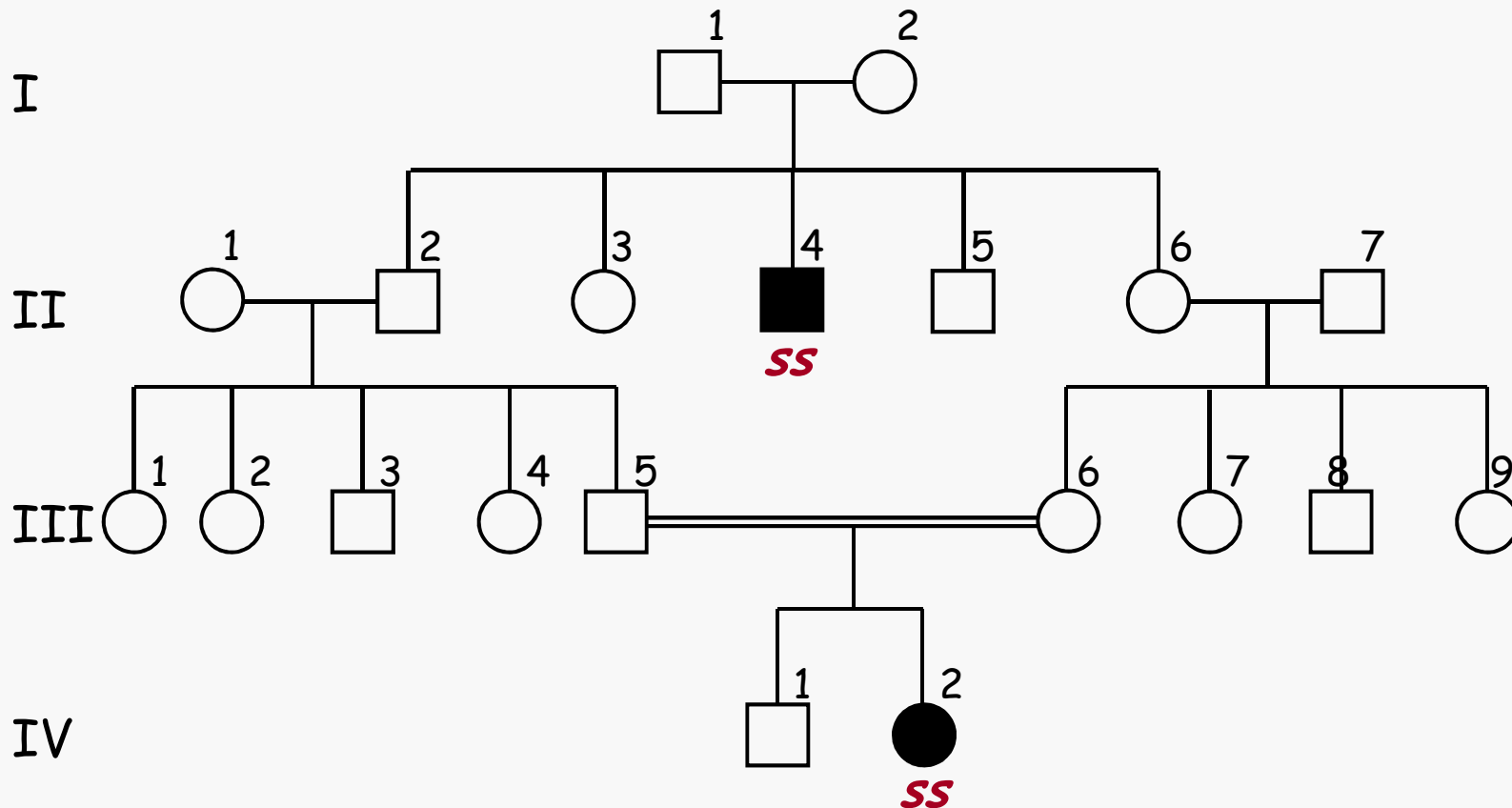
La malattia viene espressa in egual misura nei maschi e nelle femmine: il carattere è AUTOSOMICO

La malattia non è presente in tutte le generazioni: il carattere è RECESSIVO

Analisi della segregazione di un tipo di sordità familiare

Si indichi con s l'allele che causa la malattia e con S l'allele normale

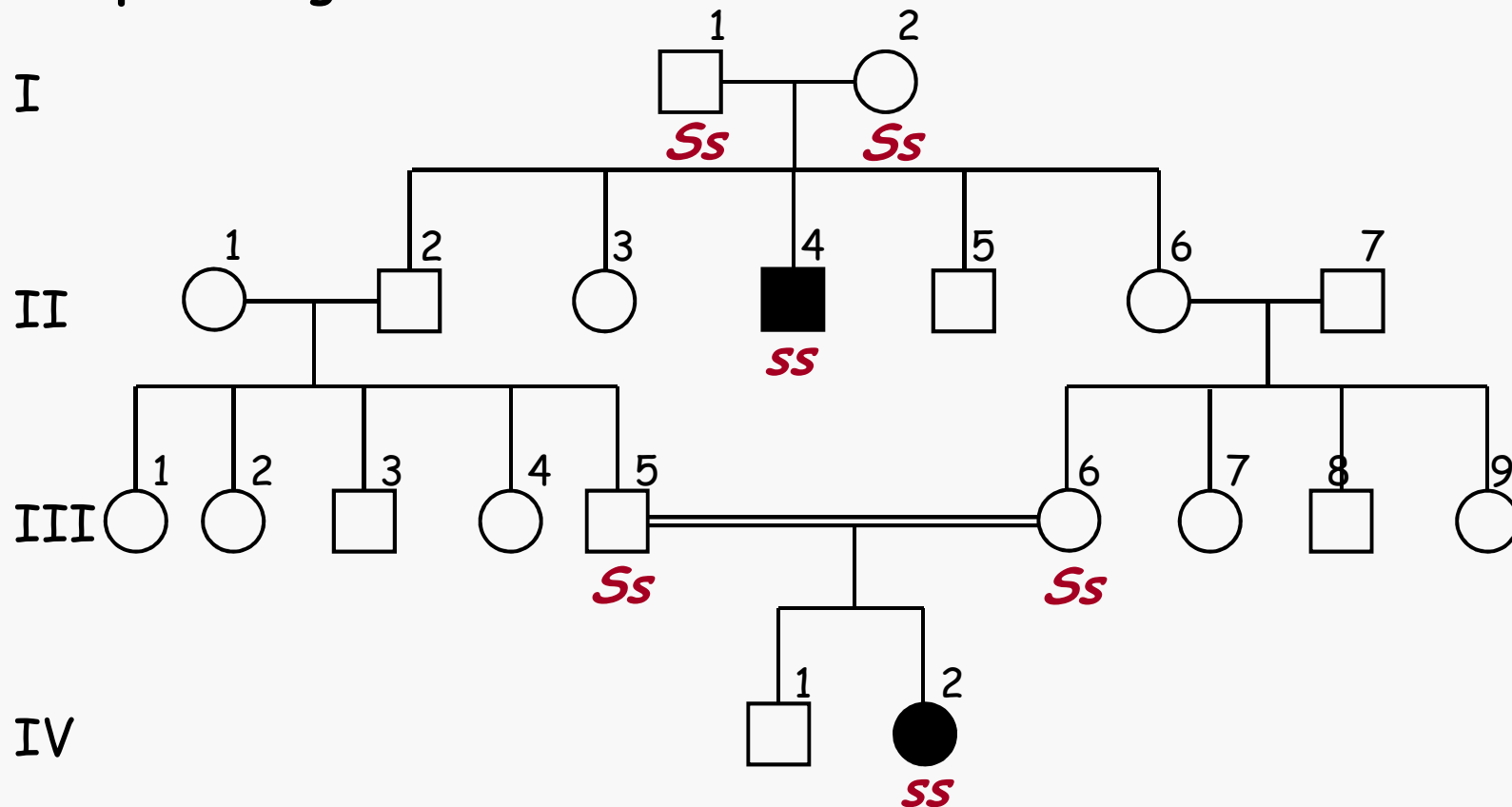
Essendo il carattere RECESSIVO, tutti i soggetti che presentano la malattia devono essere omozigoti recessivi ss



Analisi della segregazione di un tipo di sordità familiare

Poiché i genitori della I generazione sono normali ma hanno generato un figlio affetto, sono eterozigoti per il questo gene

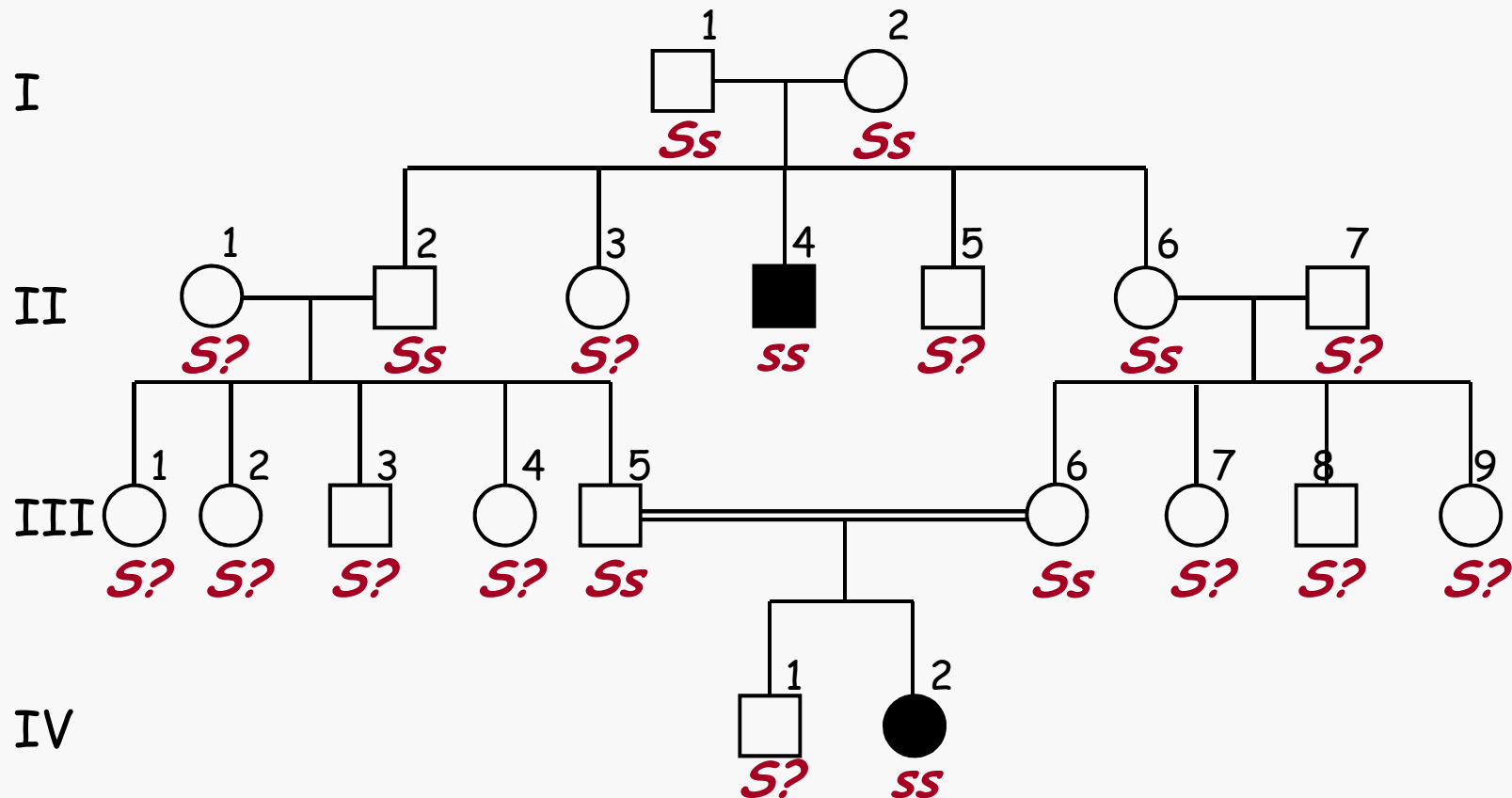
Il ragionamento è uguale per i genitori III-5 e III-6, che sono anche primi cugini



Analisi della segregazione di un tipo di sordità familiare

Avendo III-5 trasmesso un allele s , verosimilmente lo deve a sua volta aver ricevuto dal genitore II-2, che lo ha ricevuto da uno dei suoi genitori. Il ragionamento è uguale per III-6.

Tutti gli altri soggetti sani possiedono sicuramente un allele sano S ma non è possibile sapere qual è l'allele omologo



Ereditarietà autosomica-recessiva

Analisi della segregazione di un tipo di sordità familiare

Mutazioni del gene che codifica per la proteina connessina-26 sono responsabili della maggior parte dei casi di sordità autosomica recessiva in Italia e Spagna.

Le connessine sono una famiglia di proteine presenti sulla membrana cellulare, dove formano dei canali necessari per gli scambi e la comunicazione tra cellule.

Questo gene è coinvolto in due diverse forme di sordità non sindromica: DFNB1 e DFNA3.

La forma DFNA3 è molto rara, mentre la DFNB1 è la più frequente forma ad eredità autosomica recessiva.

Questa malattia è congenita (presente già alla nascita) e può dare sordità moderata o profonda, generalmente non progressiva.

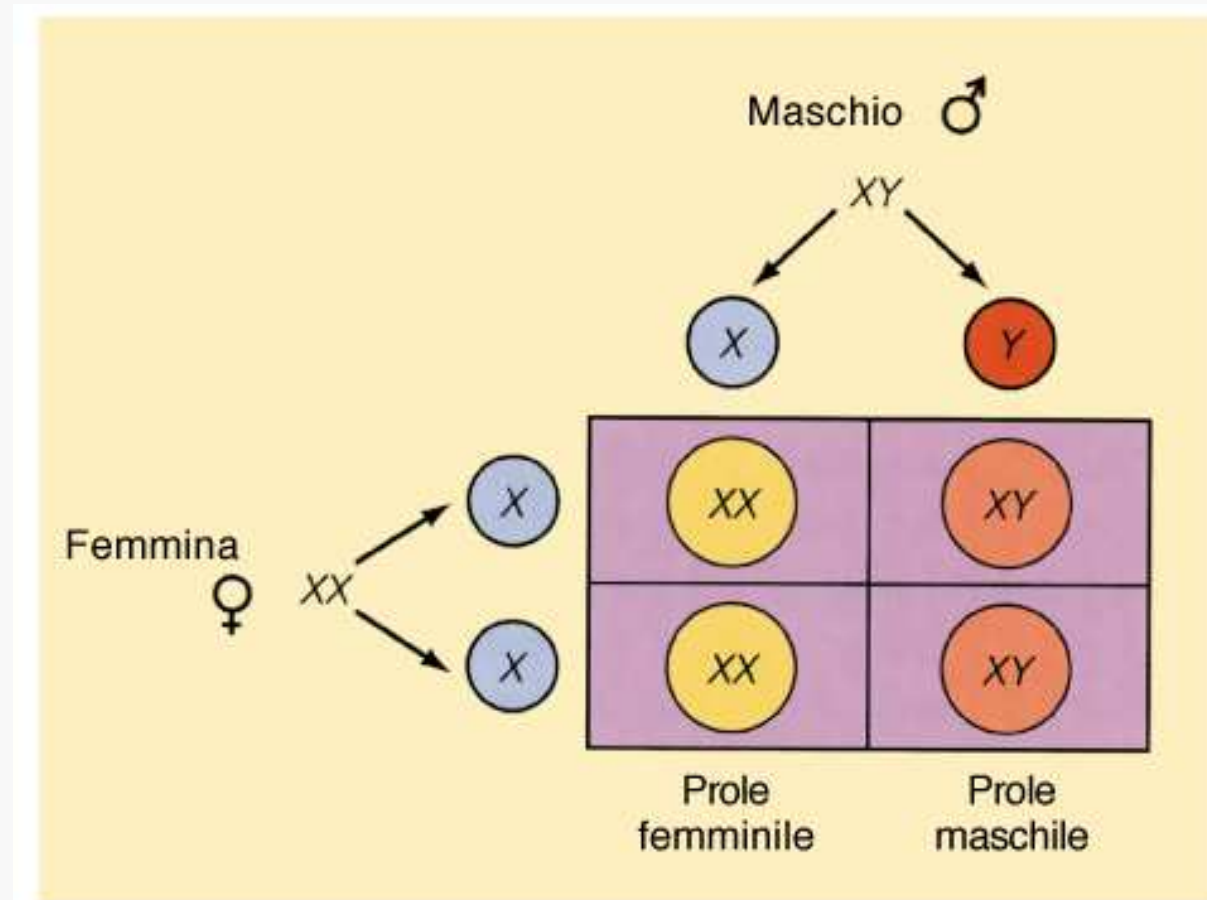
L'analisi molecolare del gene connessina-26 (crom. 13q11-q12) può essere molto utile per diagnosticare una sordità congenita ereditaria.

La diagnosi precoce e quella prenatale possono essere eseguite solo se la mutazione responsabile della patologia è già stata identificata nelle persone affette presenti in famiglia.

Ereditarietà autosomica-recessiva

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

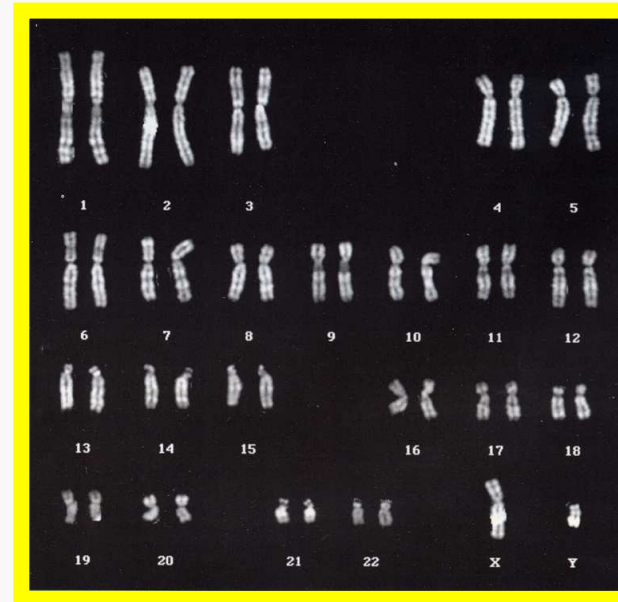


Eredità X-linked

(o Eredità legata all'X o eredità legata al sesso)

Nella specie umana sono presenti, oltre ai 44 autosomi (22 coppie), 2 cromosomi sessuali che determinano il sesso:

Femmine: XX
Maschi: XY



Il sesso maschile è determinato dalla presenza del cromosoma Y.
I maschi vengono anche detti EMIZIGOTI

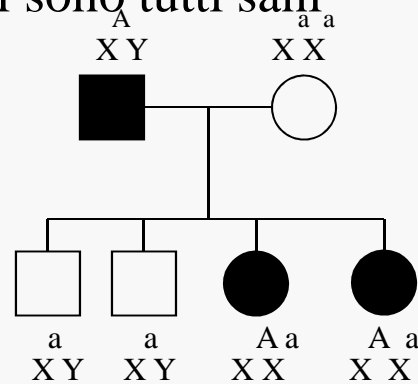
L'eredità dei caratteri presenti sul cromosoma X è quindi legata al sesso.

EREDITA' X-LINKED RECESSIVA

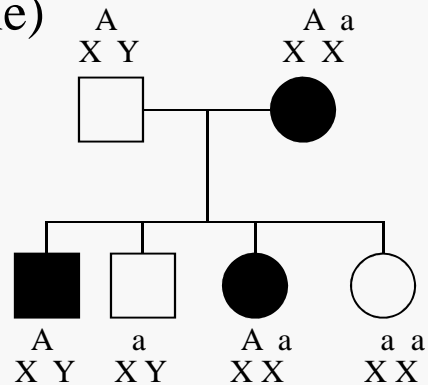
- I maschi affetti sono più numerosi delle femmine affette
- Le femmine eterozigoti sono portatrici ma non sono affette
- I figli affetti nascono da femmine eterozigoti
- I maschi affetti trasmettono l'allele alterato a tutte le figlie femmine le quali hanno il 50% di probabilità di trasmetterlo ai loro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

Eredità X- linked Dominante

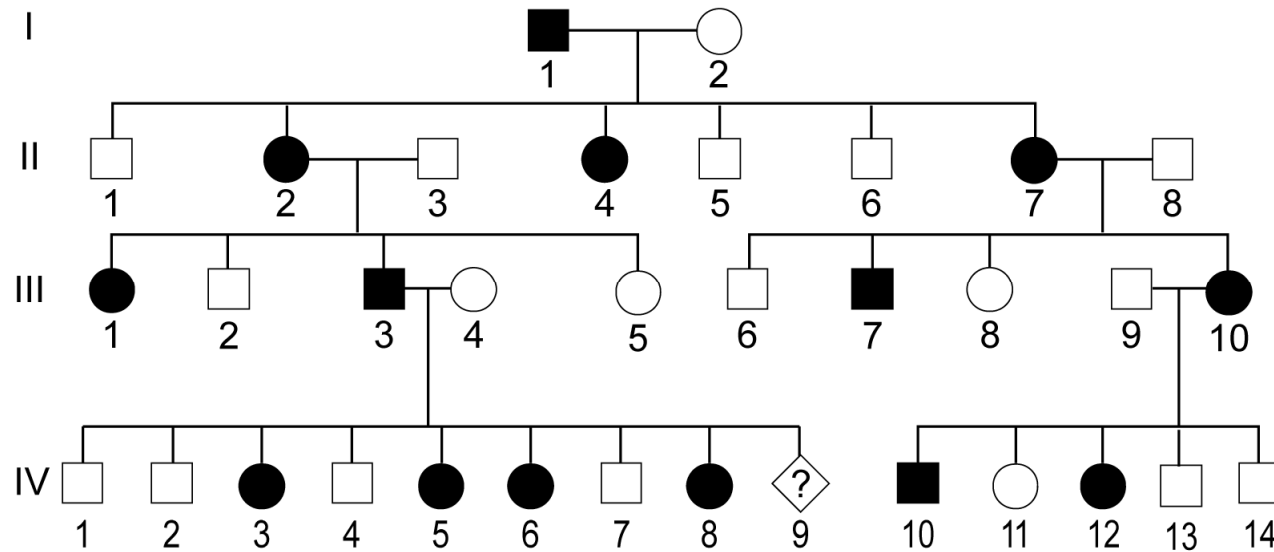
- I) I maschi affetti trasmettono il carattere a tutte le figlie;
i figli maschi sono tutti sani



- 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)

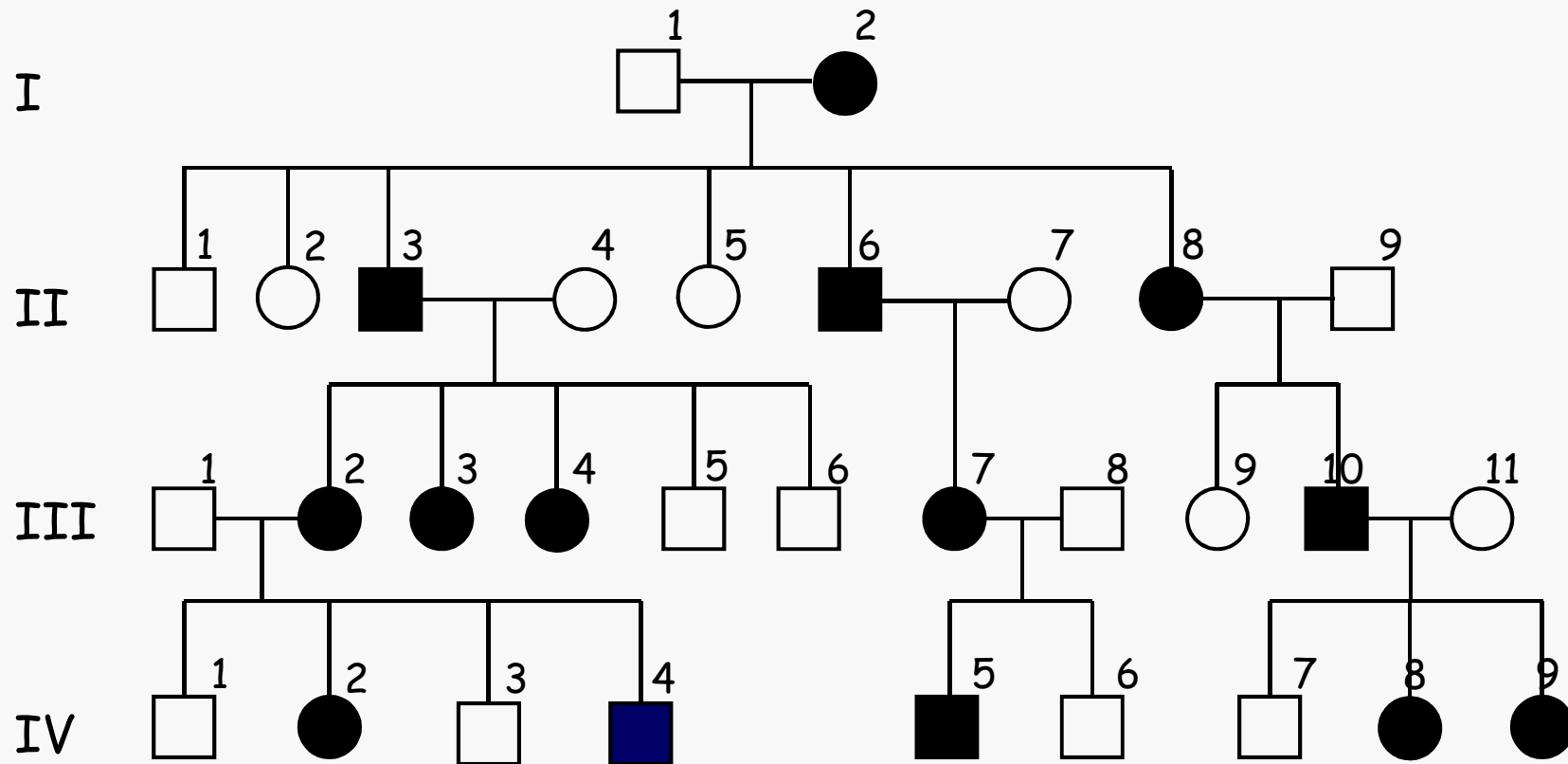


Incontinentia

pigmenti (skin lesions)



Analisi della segregazione X-Linked



E' importante inoltre notare che i maschi affetti generano tutte femmine affette e tutti i maschi sani.

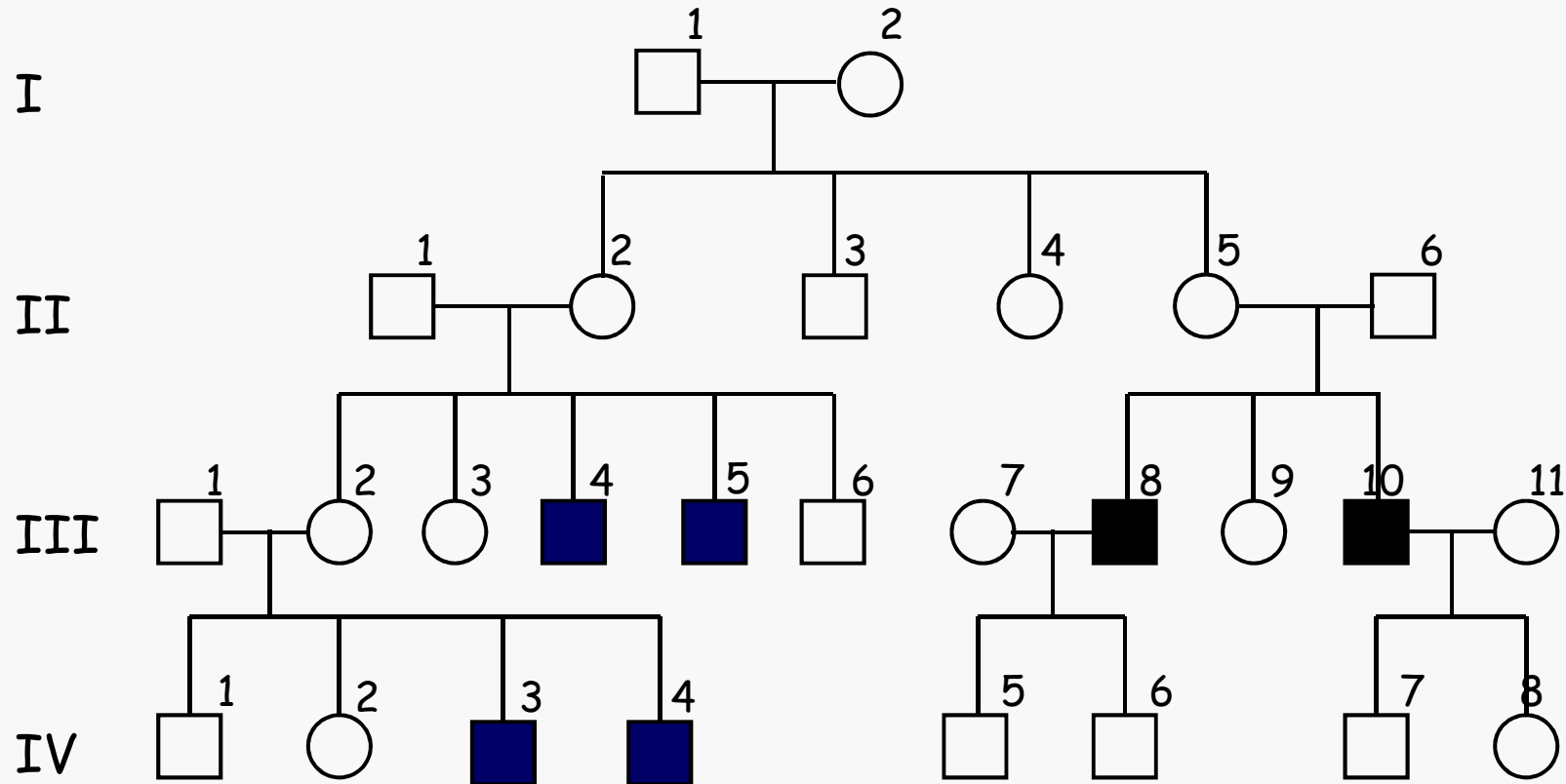
Al contrario le femmine affette generano un rapporto sessi 1:1

Il rapporto maschi/femmine affetti è 1 maschio : 2 femmine. Sono maggiori le femmine malate

Principali malattie recessive legate all'X

MALATTIA	Frequenza per 10.000 maschi
Daltonismo	800
Ritardo mentale X fragile	5
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

Analisi della segregazione X-linked



Solo i maschi sono daltonici e nessun maschio lo riceve dal genitore maschio: il carattere è **ASSOCIATO AL**

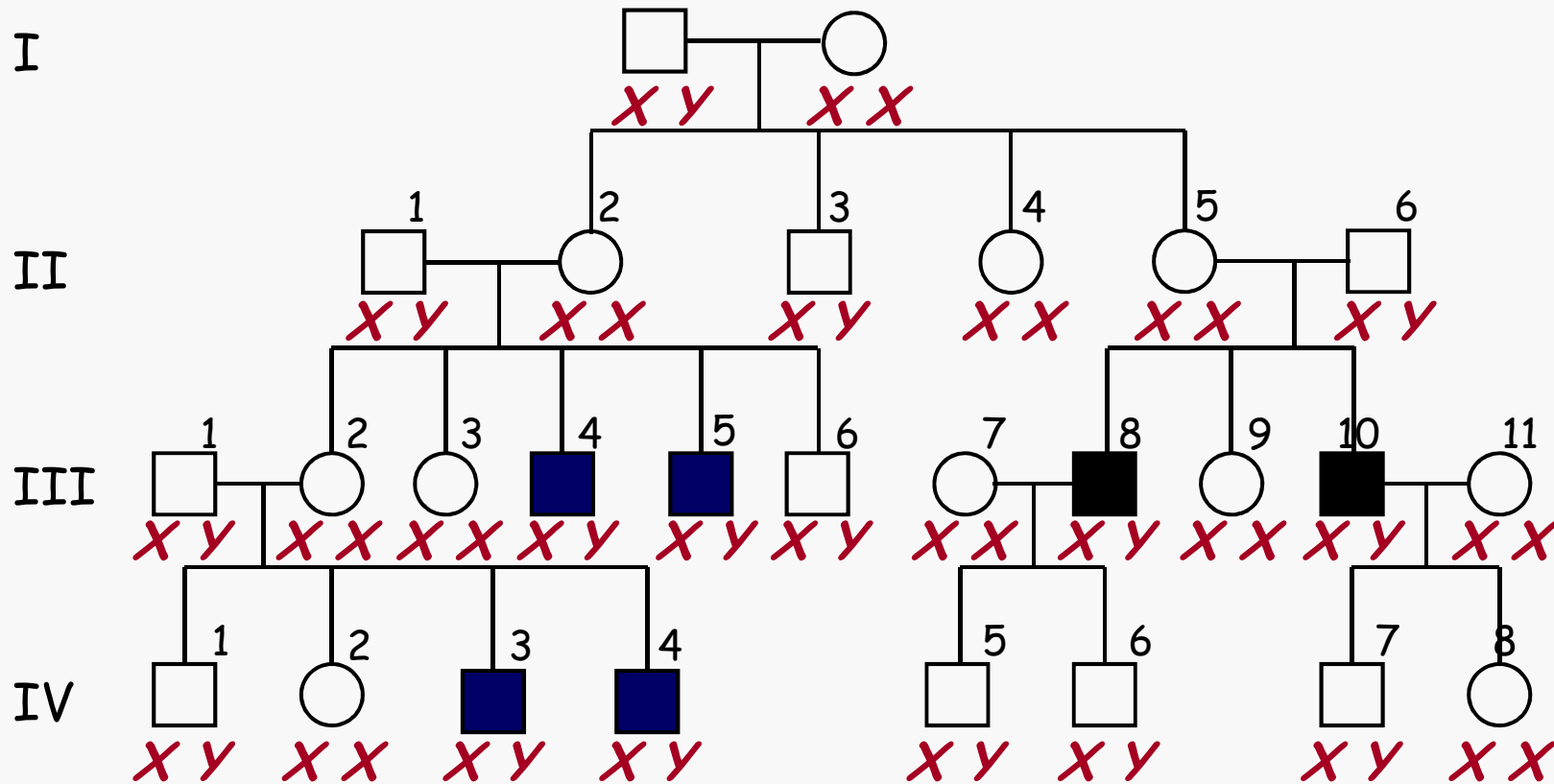
La malattia non è presente in tutte le generazioni: il carattere è **RECESSIVO**

Ereditarietà associata all'X recessiva

Analisi della segregazione del daltonismo

Analizziamo in primo luogo i cromosomi sessuali dei componenti di questo pedigree:

- tutte le femmine avranno due cromosomi X
- tutti i maschi avranno un cromosoma X e un cromosoma Y

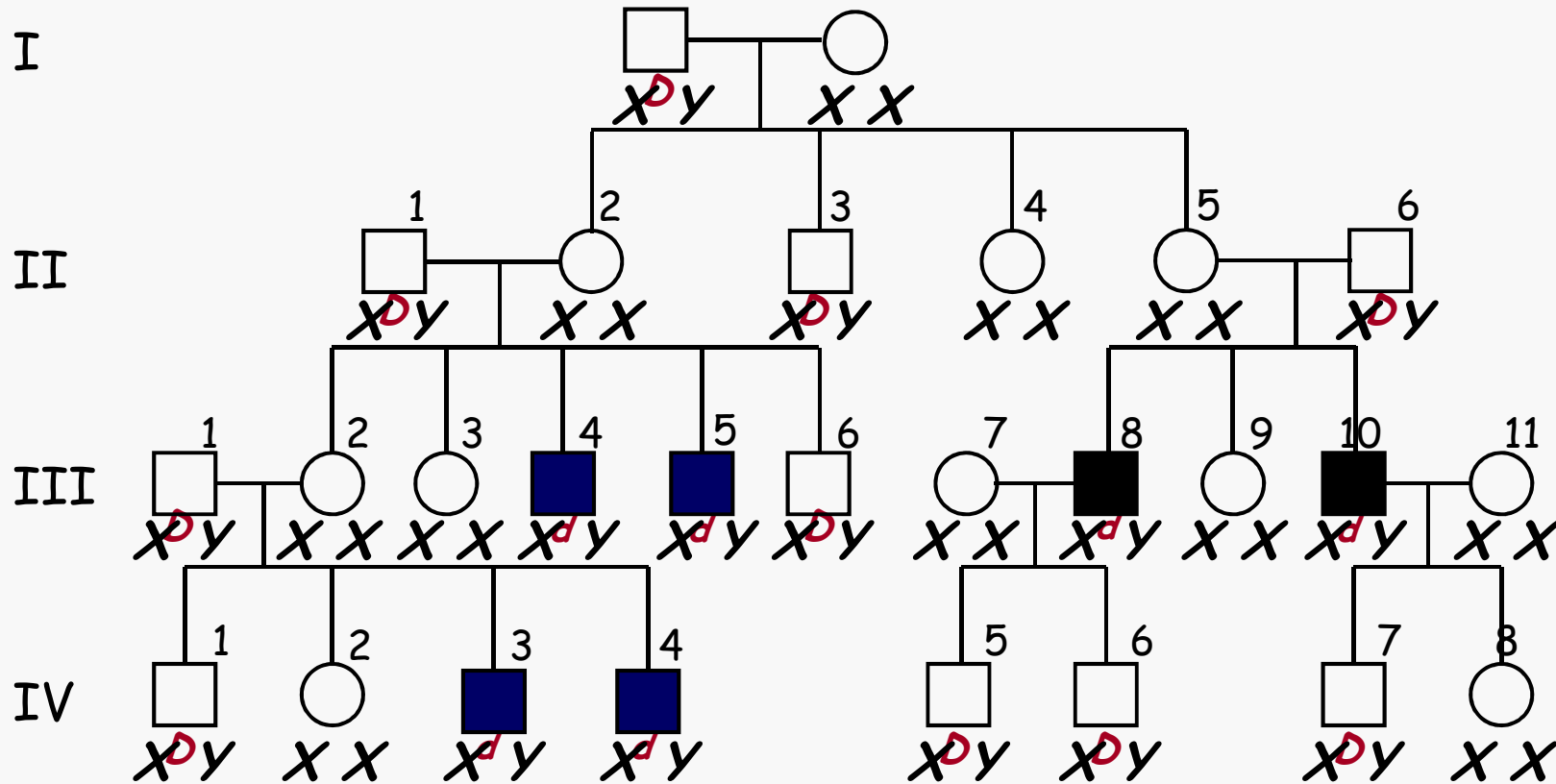


Analisi della segregazione del daltonismo

Si indichi con d l'allele che causa la malattia e con D l'allele normale

Tutti gli individui maschi affetti possiedono un allele d sul loro unico cromosoma X

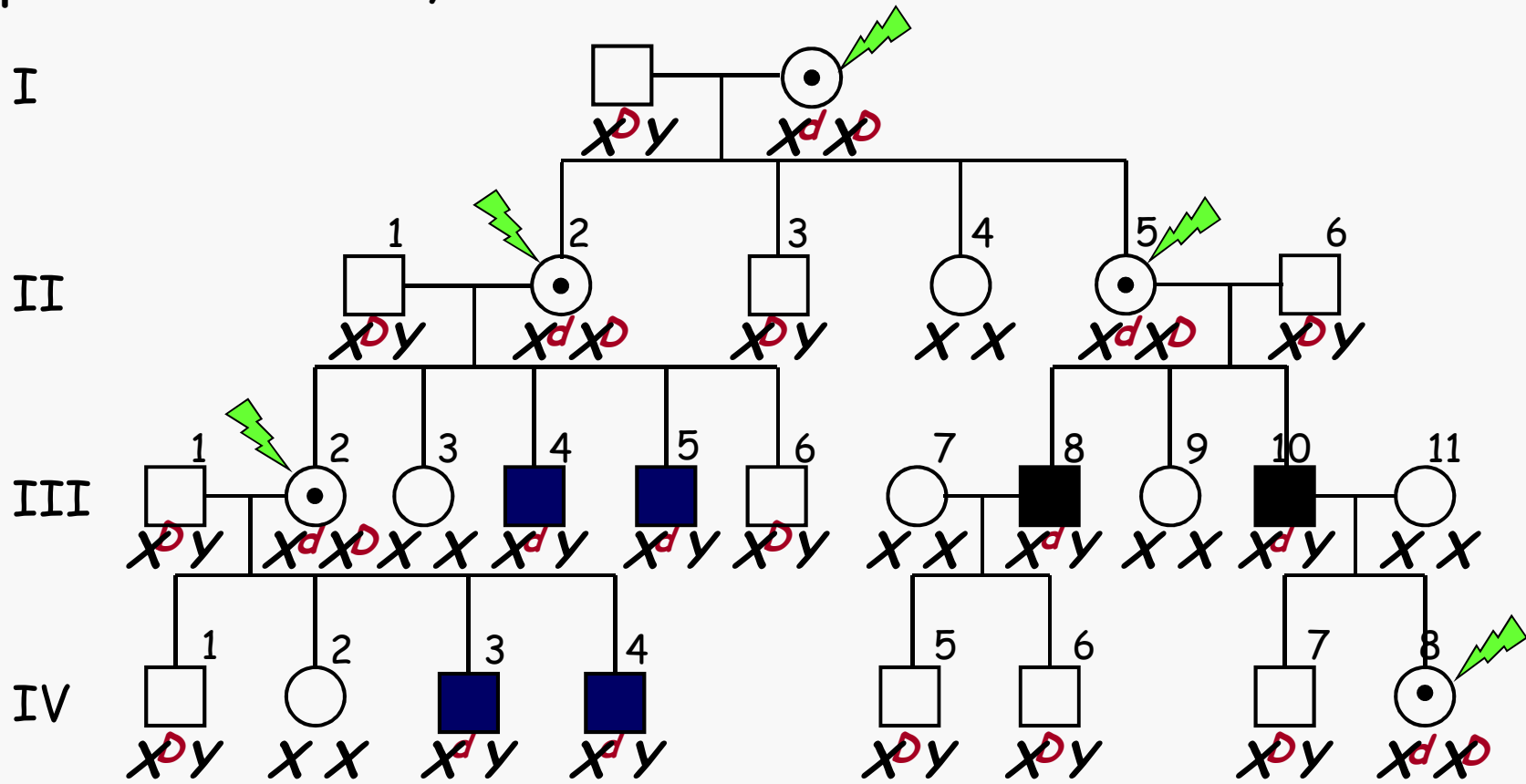
Al contrario, tutti gli individui maschi non affetti possiedono un allele D sul loro unico cromosoma X



Analisi della segregazione del daltonismo

Tutte le madri o le figlie di soggetti affetti sono portatrici obbligate, come lo sono a loro volta le madri delle portatrici obbligate

Tutte le portatrici obbligate possiedono un allele d e, poiché non esprimono il carattere, anche un D



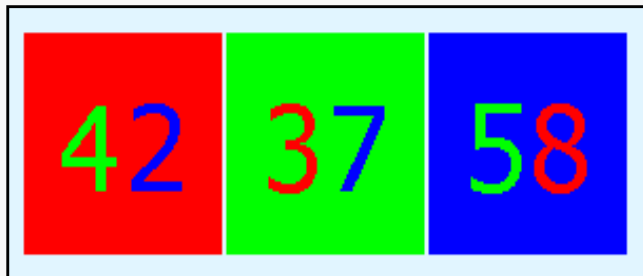
Analisi della segregazione del daltonismo

Il daltonismo è un difetto congenito ereditario del sistema visivo descritto per la prima volta nel 1798 da John Dalton, scienziato inglese che ne era affetto.

Comporta l'incapacità di distinguere il rosso dal verde. Spesso viene scoperto del tutto casualmente durante un esame per la patente o sottoponendosi a un test specifico.

Questo difetto ereditario è molto comune in Europa e ne sono affetti circa l'8% dei maschi e lo 0,6% delle femmine. La differenza tra maschi e femmine si spiega col fatto che l'alterazione genetica è localizzata sul cromosoma X: le donne hanno due cromosomi X e per essere affette devono possedere due X con la mutazione, mentre gli uomini sono emizigoti per questo cromosoma (hanno un unico cromosoma X) e se in questo manca il gene necessario alla discriminazione dei colori, l'alterazione si manifesta senz'altro.

Esempio di test per la verifica della corretta visione dei colori

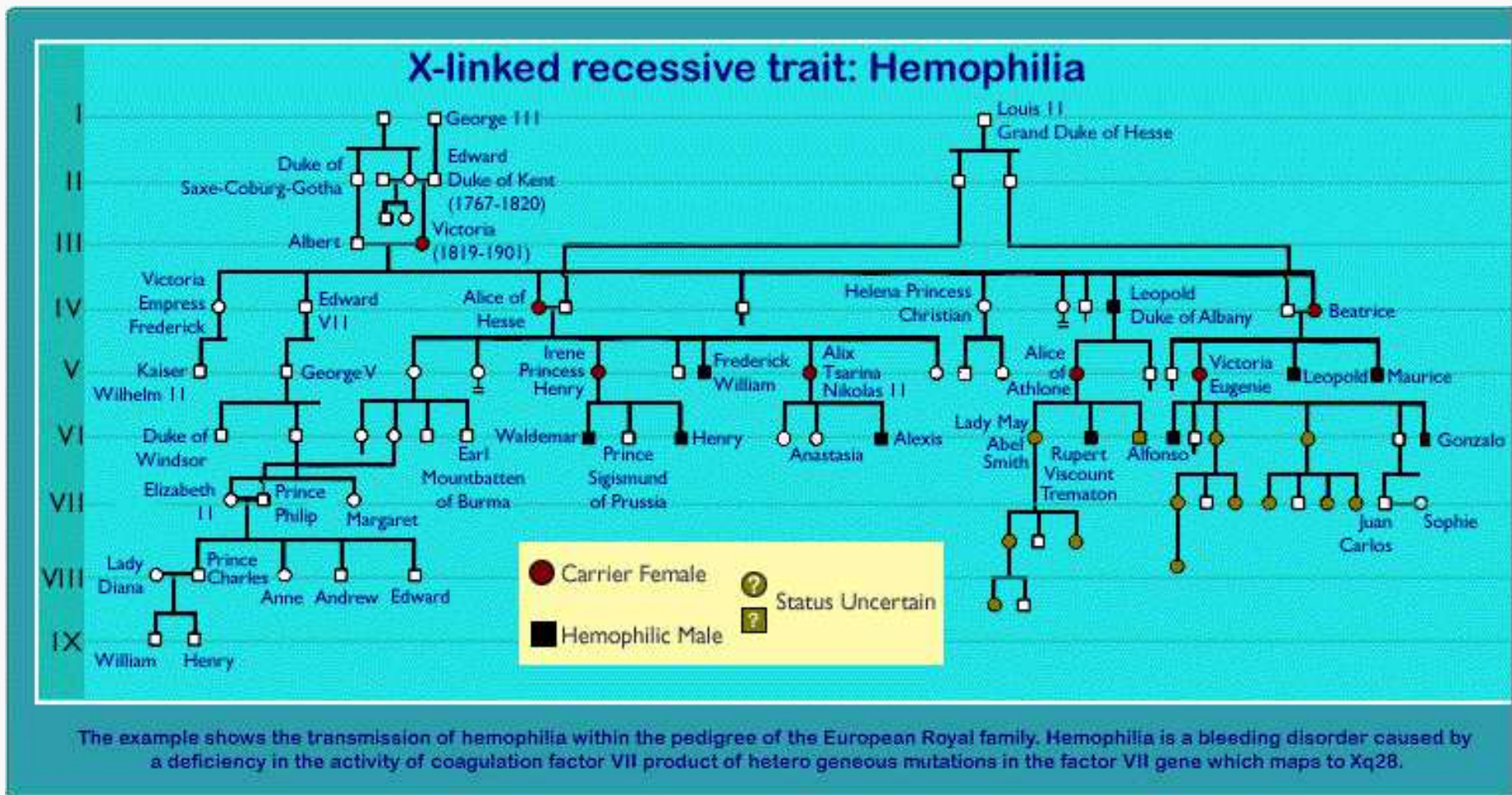


Le persone dotate di normale capacità di discriminazione dei colori, nei riquadri leggono rispettivamente i numeri: 42, 37 e 58

Quelle affette dalla più comune forma di daltonismo (totale confusione tra rosso e verde) leggono: 2, 7, 58

L'emofilia è una malattia ereditaria dovuta ad un difetto della coagulazione del sangue. Esistono due forme diverse di emofilia:

- **emofilia A**, causata da deficienza di fattore VIII
- **emofilia B**, causata da deficienza del fattore IX.



Emofilia A

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> per la coagulazione. Emorragie, echimosi frequenti, sanguinamento prolungato dalle ferite.
ricerca	test di routine
trattamento	Alcuni con iniezioni del fattore VIII. Questo ha una vita tra le 8 e le 12 ore. Alcuni individui necessitano di trasfusioni 2 volte al giorno

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.



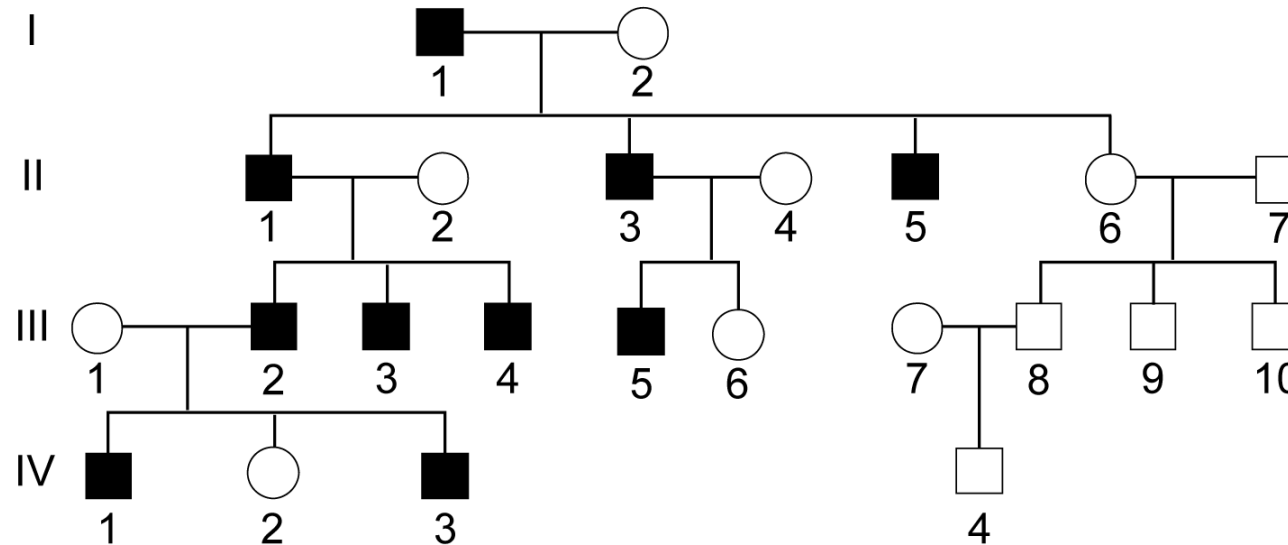
5. EREDITA' MENDELIANA LEGATA ALL'Y

- 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)

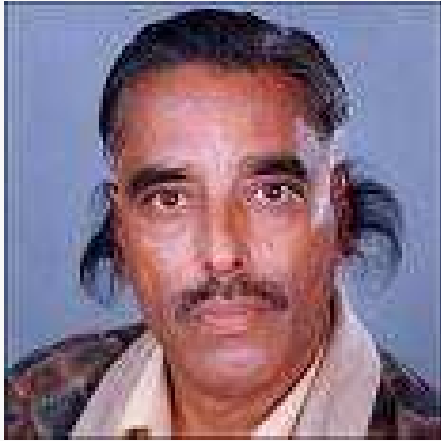


EREDITA' Y-LINKED

trasmissione maschio-maschio

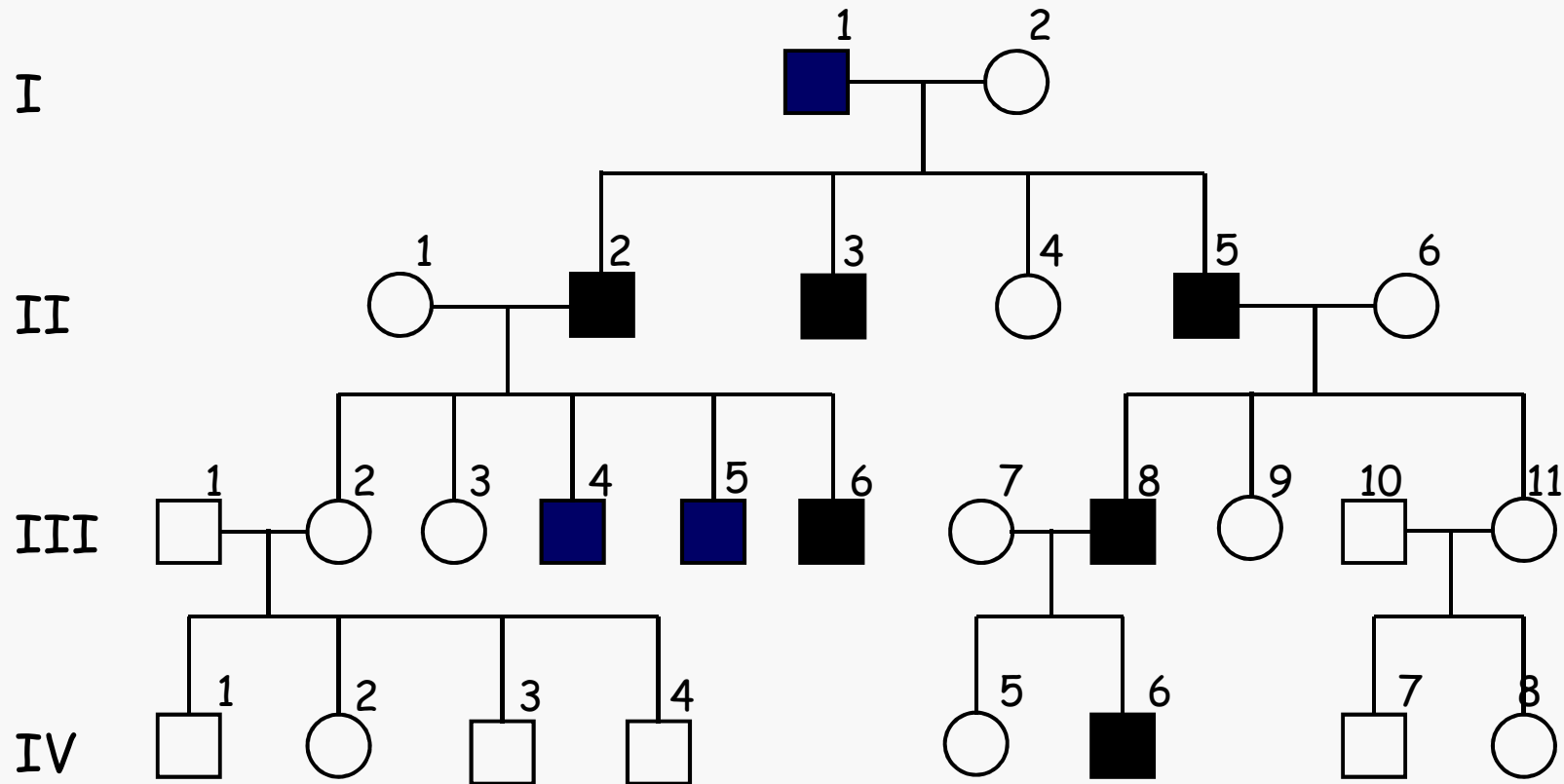
non si conoscono (e probabilmente non esistono) patologie legate a geni del cromosoma Y (escluse quelle legate alla fertilità)

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

Ereditarietà associata all'Y



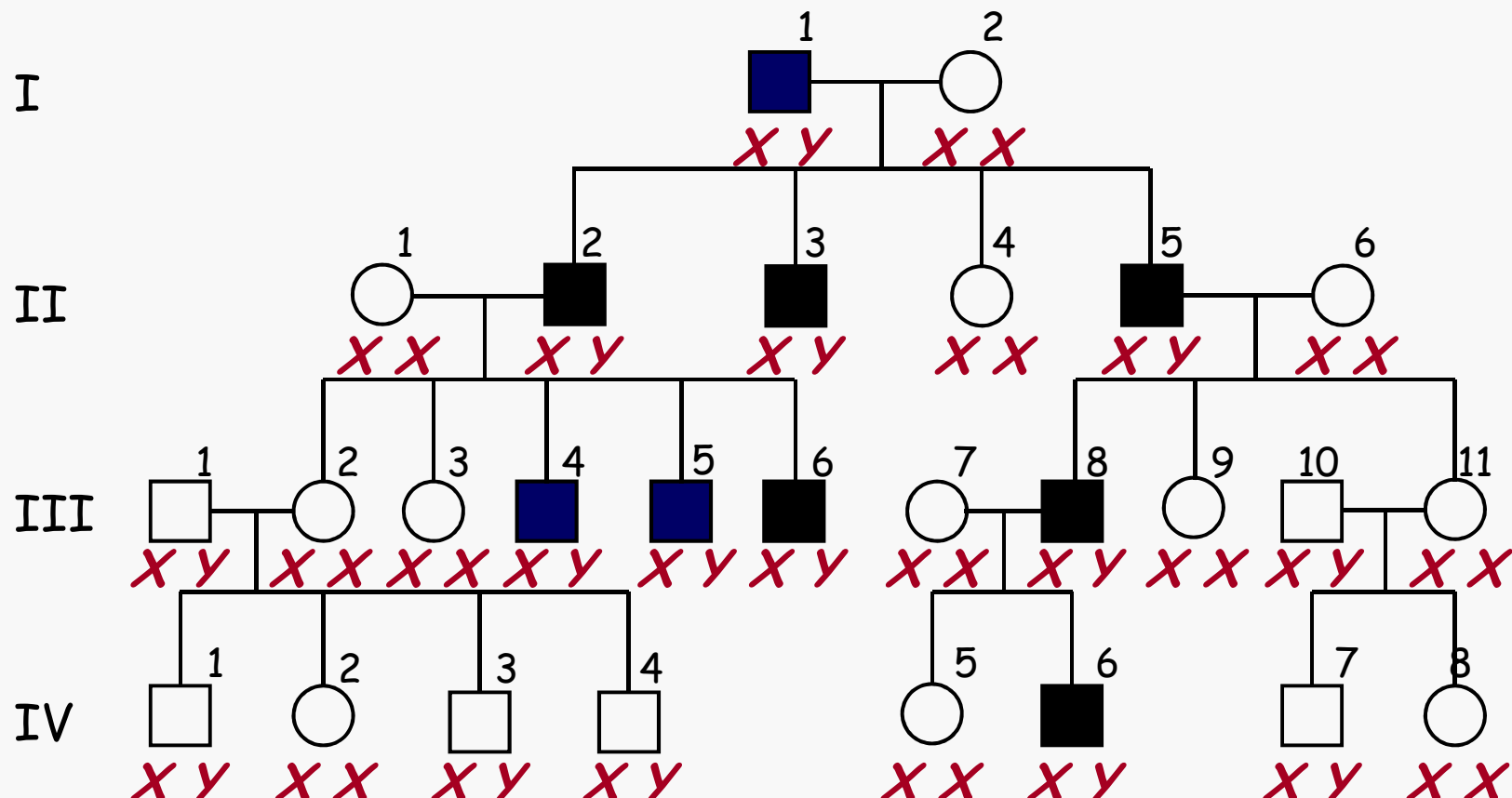
Solo i maschi sono affetti e tutti ricevono il carattere dal padre affetto. NB. tutti i maschi di un padre affetto sono affetti:

il carattere è ASSOCIATO AL CROMOSOMA Y

Analisi della segregazione di una forma di retinite pigmentosa

Anche in questo caso è bene analizzare in primo luogo i cromosomi sessuali dei componenti di questo pedigree:

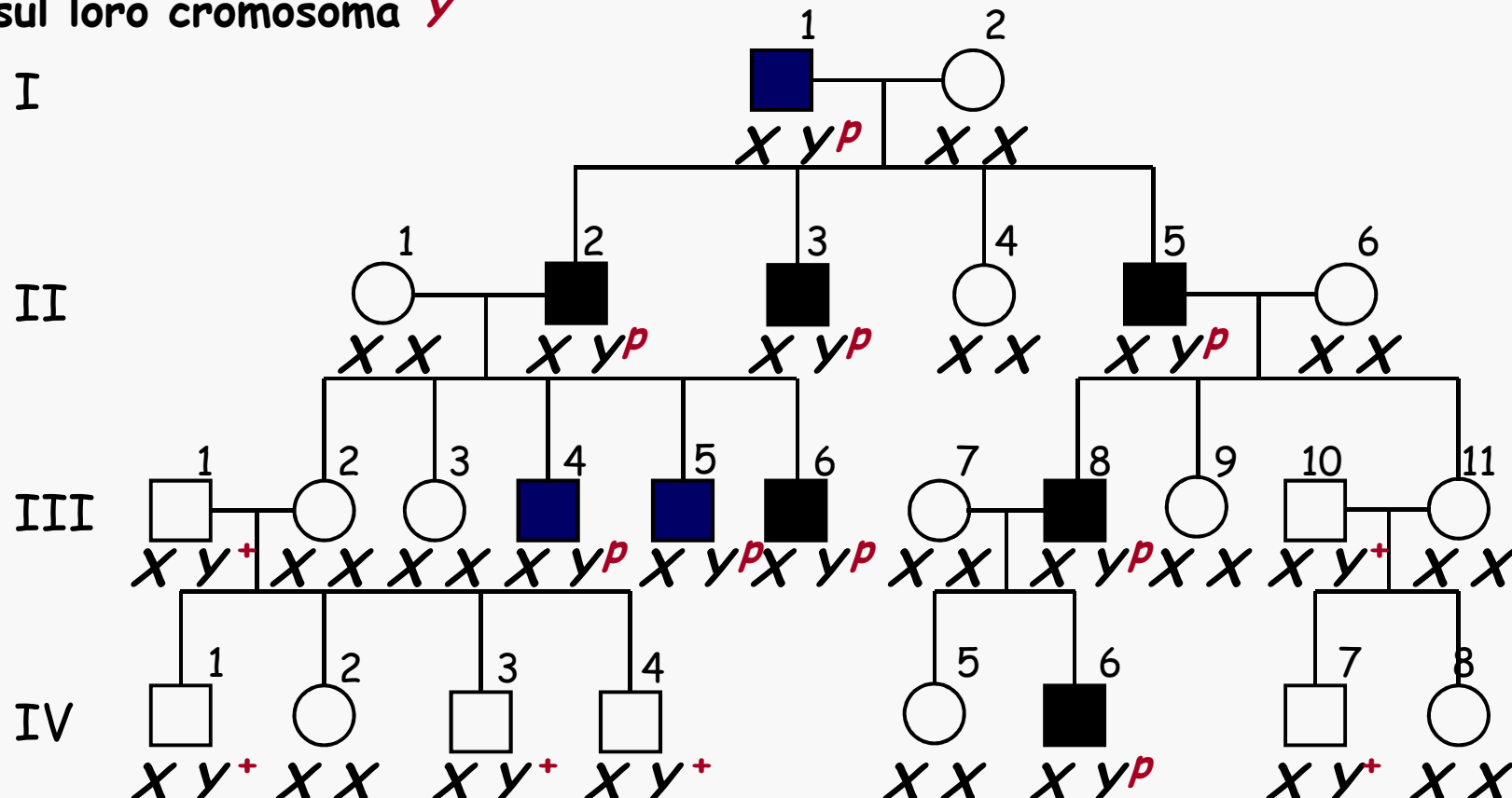
- tutte le femmine avranno due cromosomi X
- tutti i maschi avranno un cromosoma X e un cromosoma Y



Analisi della segregazione di una forma di retinite pigmentosa

Si indichi con p l'allele che causa la malattia e con $+$ l'allele normale

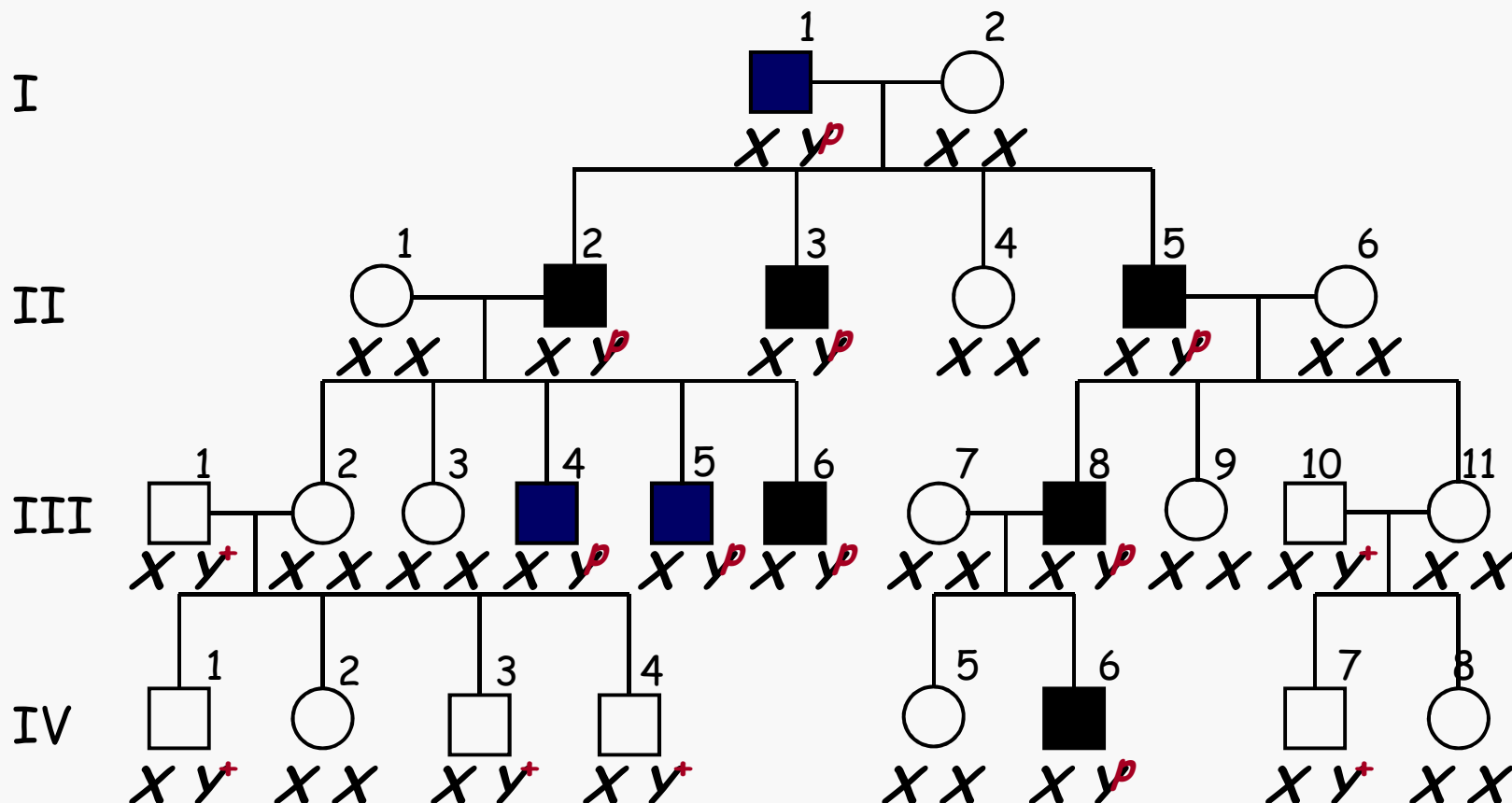
- Tutti gli individui maschi affetti possiedono un allele p sul loro cromosoma Y
- Al contrario, tutti gli individui maschi non affetti possiedono un allele $+$ sul loro cromosoma Y



Analisi della segregazione di una forma di retinite pigmentosa

ATTENZIONE

Le femmine naturalmente non ricevono e non trasmettono il carattere perché non hanno cromosoma **Y**



Analisi della segregazione di una forma di retinite pigmentosa

Con l'eccezione delle azoospermie, assenza di spermatozoi nel liquido seminale, che rendono i portatori sterili, le malattie ereditarie associate al cromosoma Y sono rarissime, in accordo con l'estrema scarsità dei geni presenti.

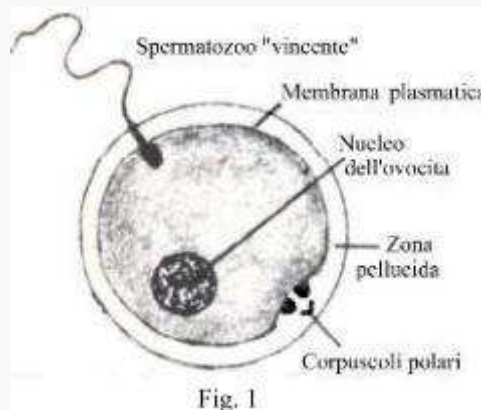
L'esempio più famoso di ereditarietà associata al cromosoma Y finora riportato, era l'ipertricosi del padiglione auricolare. Pur non avendo ancora scoperto il gene responsabile di questo rarissimo carattere, è stato però recentemente dimostrato con metodi indiretti (analisi dell'associazione) che non è associato al cromosoma Y.

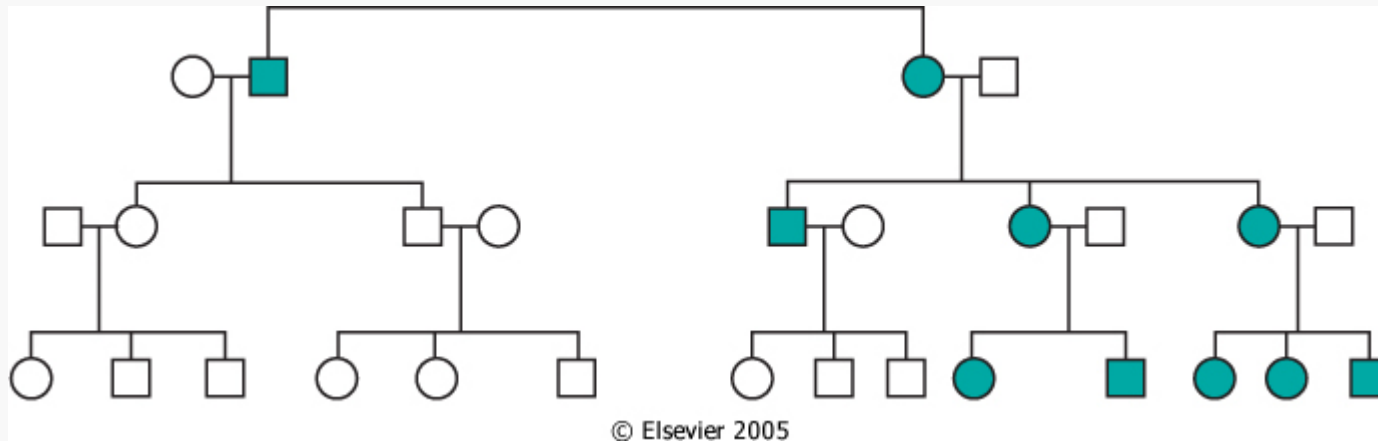
Esiste un tipo di retinite pigmentosa riportata in una grande famiglia cinese di 4 generazioni in cui sono ammalati solo e tutti i figli maschi di padri ammalati. E' quindi molto probabile che questo tratto sia associato al cromosoma Y.

La retinite pigmentosa è caratterizzata da depositi di pigmenti sulla retina, visibili all'esame del fondo dell'occhio. Di solito esordisce con cecità notturna, seguita da perdita progressiva del campo visivo periferico durante il giorno e porta a cecità dopo alcuni decenni.

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





♀ 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

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

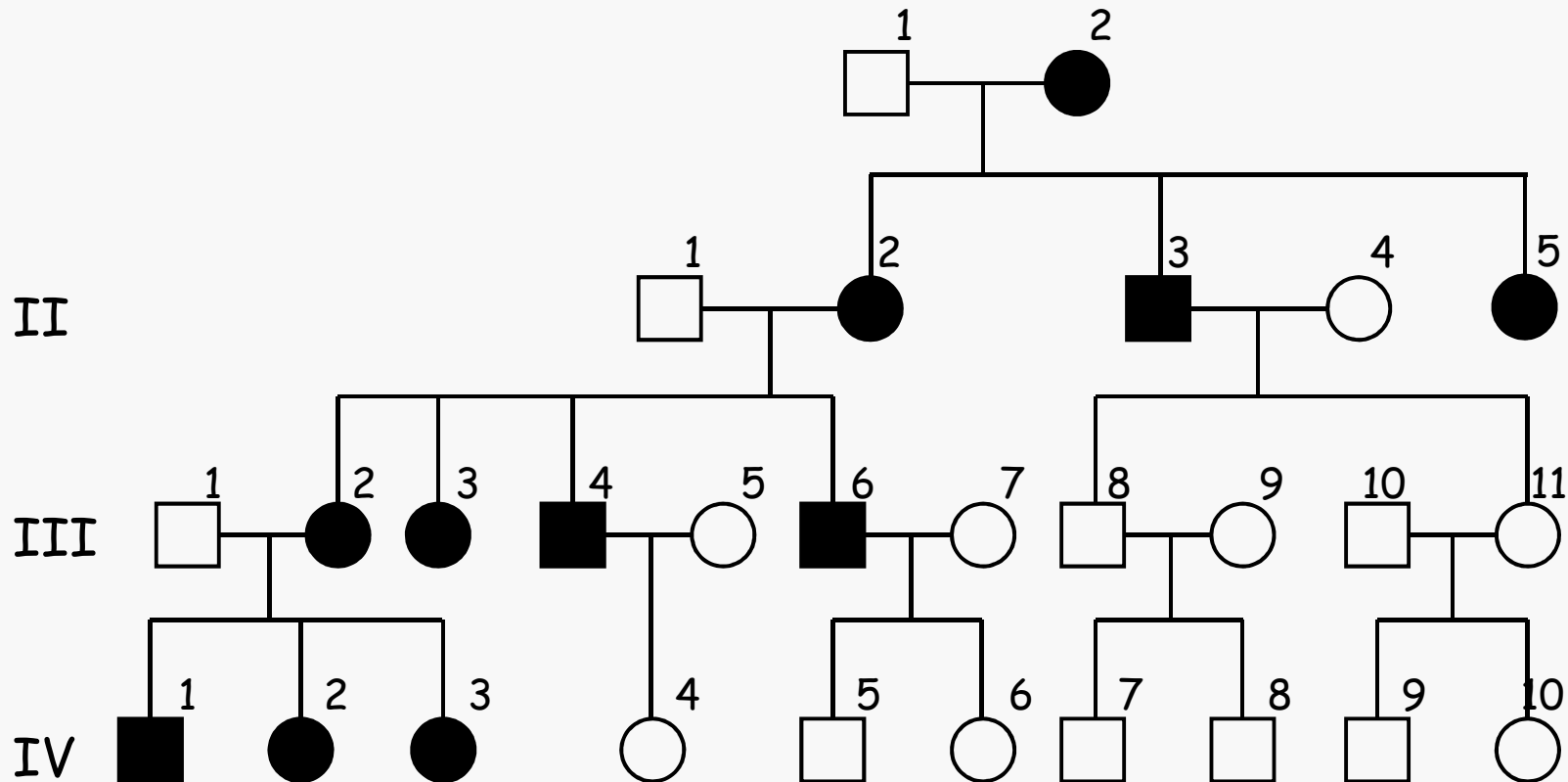
LHON (neuropatia ottica ereditaria di Leber) con esordio è in età giovanile e netta prevalenza nel sesso maschile.

Analisi dell'ereditarietà associata al DNA mitocondriale

Nell'uomo le malattie associate al DNA mitocondriale si ereditano solo per via materna.

MELAS = Encefalomiopatia Mitocondriale con Acidosi Lattica ed Episodi di Ictus.

I sintomi clinici insorgono durante l'infanzia o nell'adulto prima dei 40 anni.

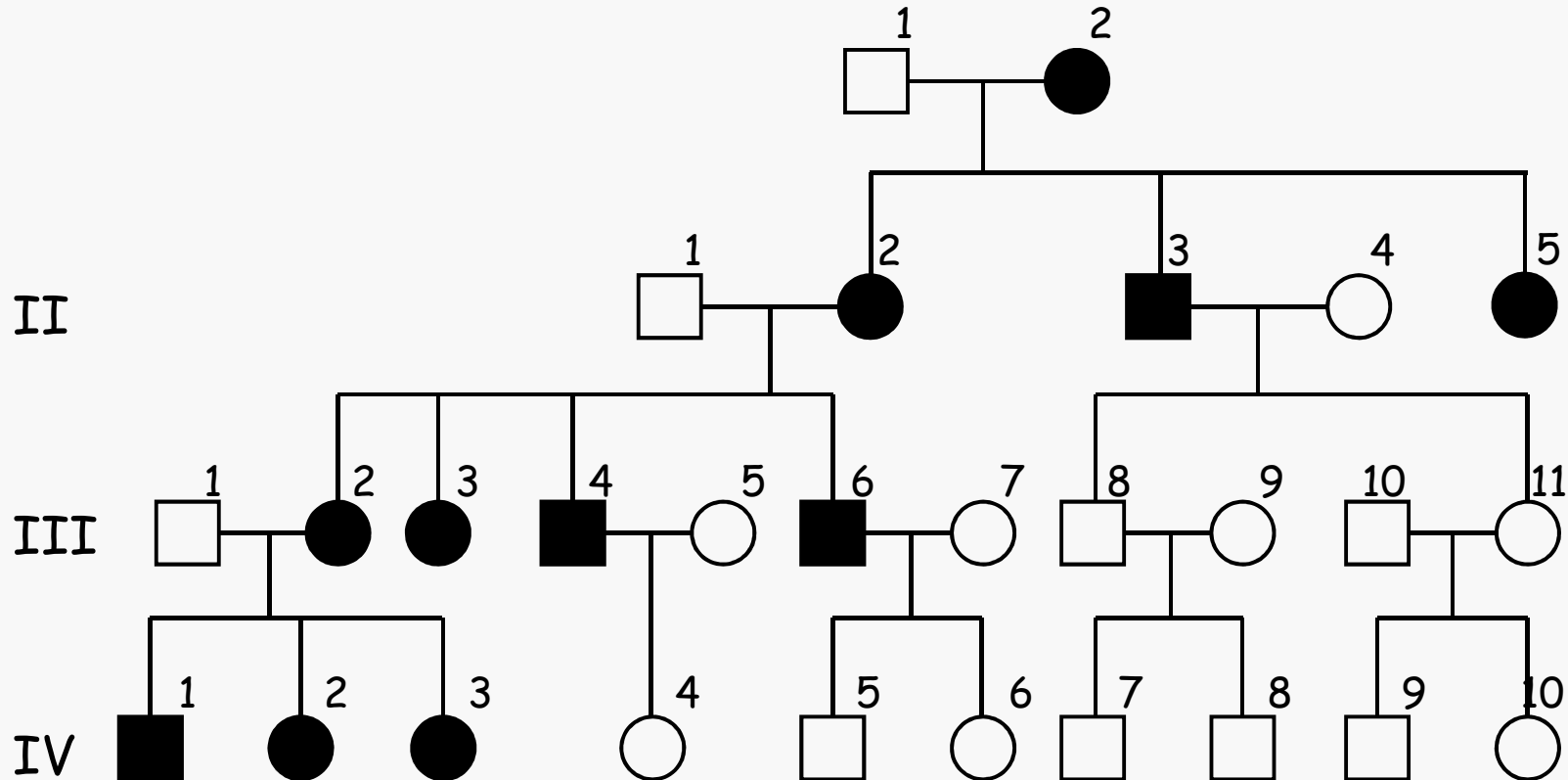


Analisi dell'ereditarietà associata al DNA mitocondriale

Il rapporto maschio/femmina tra gli affetti è pari a 1/1, ma tutti hanno ricevuto il carattere dalla madre.

Le femmine affette trasmettono il carattere a tutti i figli maschi e femmine.

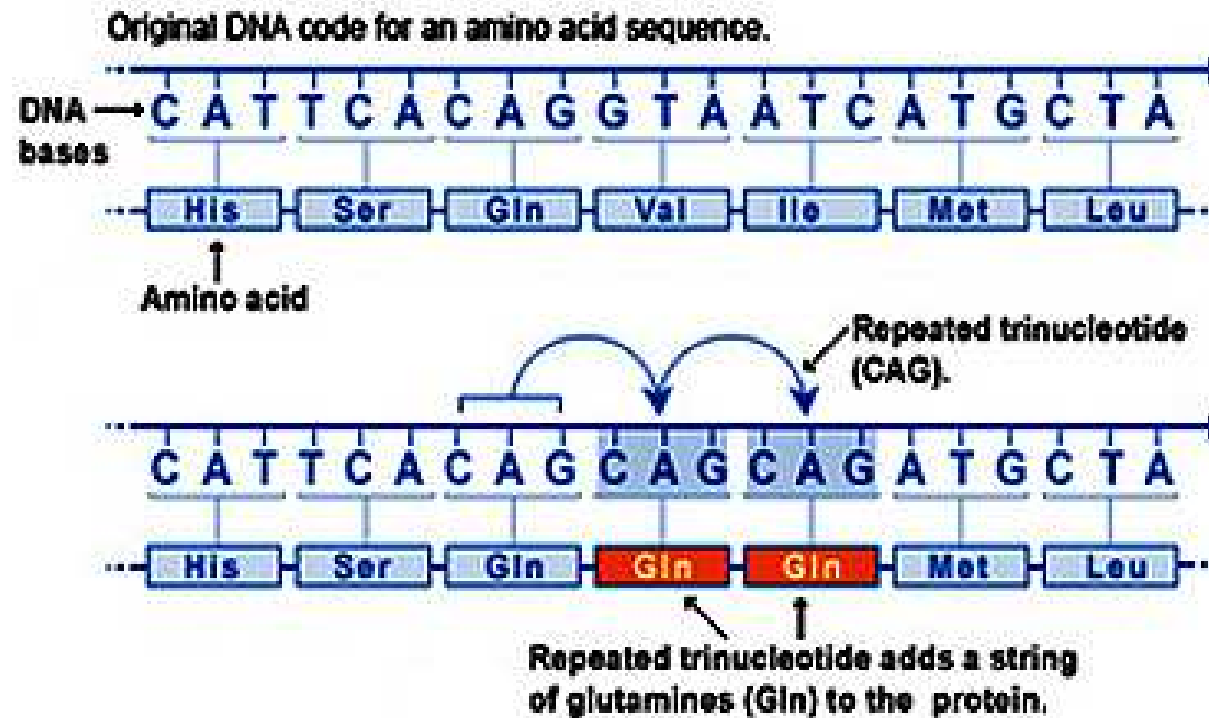
I maschi affetti non trasmettono mai la malattia.



MUTAZIONI DINAMICHE

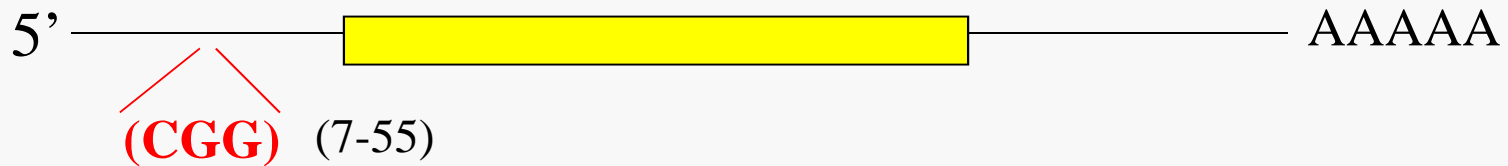
(triplette di nucleotidi ripetute in tandem)

Repeat expansion mutation

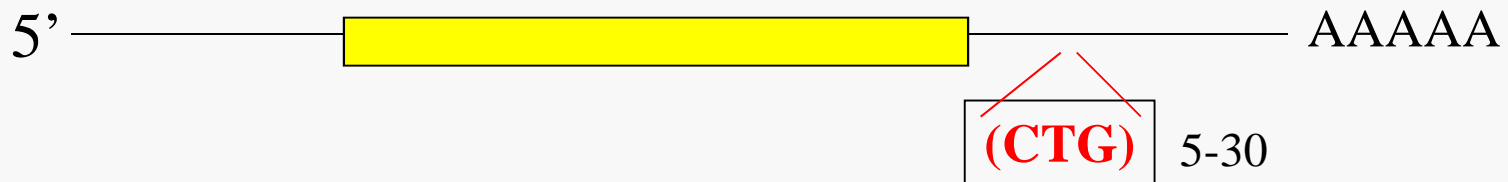


Mutazioni dinamiche

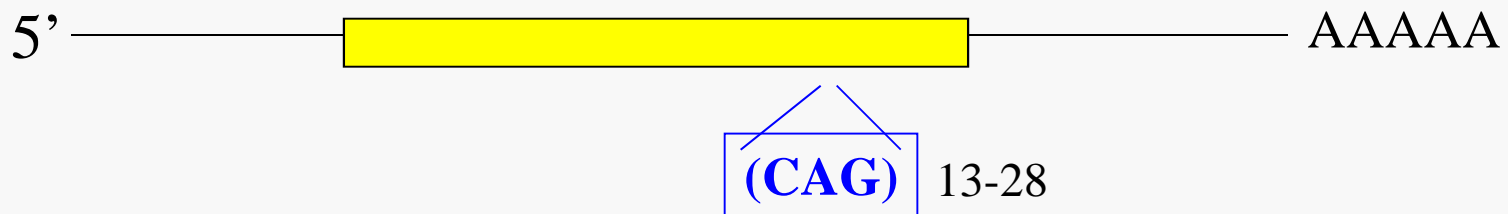
Fragile-X-Syndrom (FMR-1)



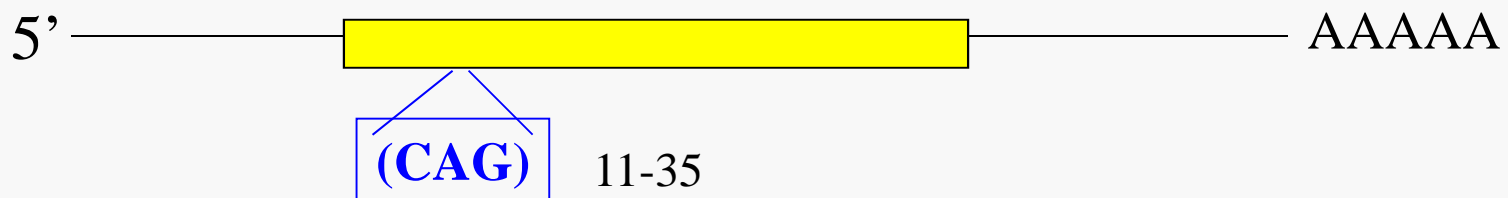
Myotonic Dystrophy (miotonin kinase)



Spinobulbar Muscular Atrophy (androgen receptor)

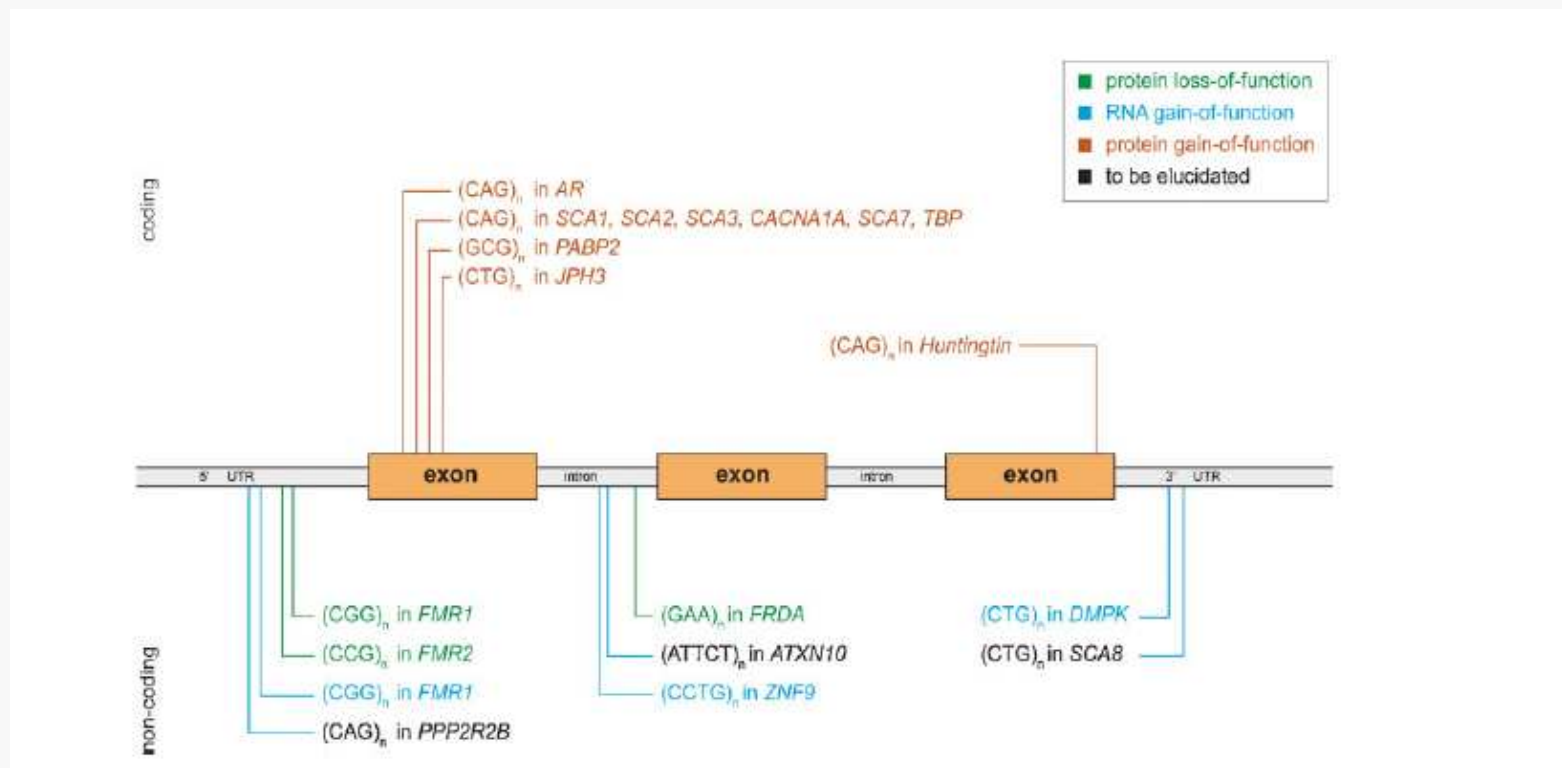


Huntington's Disease (huntingtin)



Espansioni di triplette instabili

- Sono globalmente implicate in oltre 40 malattie neurologiche in gran parte incurabili fortemente collegate con l'età, che colpiscono parti del sistema nervoso centrale e periferico.
- Le ripetizioni si localizzano in regioni codificanti (esoni) o in regioni non codificanti (introni)
- Le ripetizioni possono essere più o meno stabili



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]

Malattie da espansione di *ripetizioni* instabili

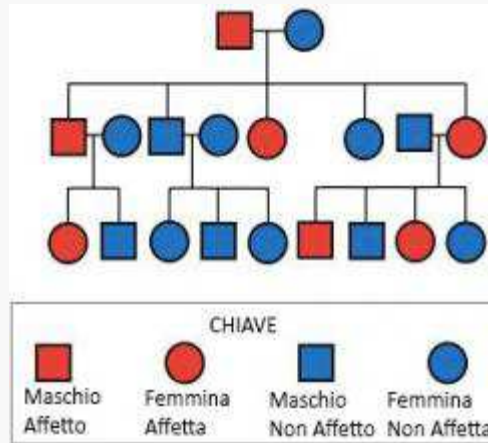
Effetto biologico:

1. perdita di funzione della proteina (loss of function)
2. guadagno di funzione (gain of function)
3. effetto tossico dell'mRNA

COREA DI HUNTINGTON



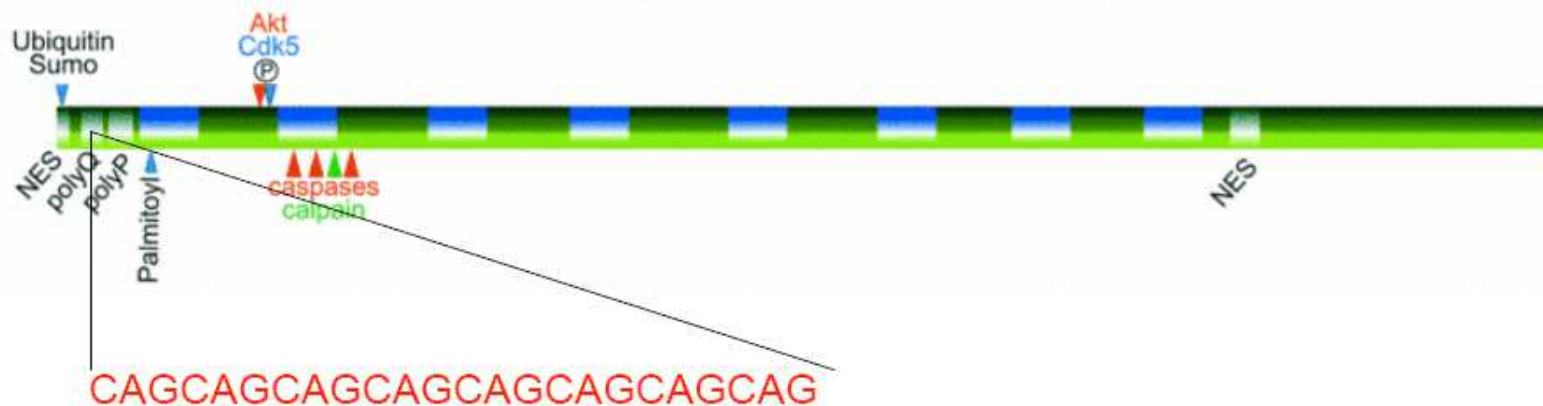
Malattia neurodegenerativa ad ereditarietà autosomica dominante, che esordisce in genere in età adulta e che è caratterizzata da movimenti coreo-atetosici, disturbi della personalità e demenza.



Il decorso clinico è inesorabilmente progressivo con durata media di 15 anni.

Causa della malattia

Huntingtina mutata (mtHtt)



- ✓ Espansione CAG all'estremità 5' in esone 1
- 35-39 insorgenza tardiva
- 40-50 insorgenza tipica
- >50 forme giovanili

PROTEIN GAIN-OF-FUNCTION: l'espansione produce una proteina con un numero elevato di glutammine (polyQ) che a livello cellulare sono responsabili di eccitossicità, disfunzione mitocondriale, apoptosi e deregolazione trascrizionale. La proteina precipita sotto forma di aggregati insolubili.

HD Status	Predictive Test Result	CAG Repeat Length
Unaffected	Normal	10-26
	Intermediate	27-35
Affected	Reduced Penetrance	36-39
	Full Penetrance	40-Above

Il numero medio di ripetizioni CAG è di circa 17

Tale numero nel gene IT15, determina se un individuo svilupperà la HD durante la propria vita :

- 26 o meno ripetizioni, non svilupperà la HD, né lo farà alcuno dei suoi figli.
- 27-36 ripetizioni sono presenti in individui detti premutati e che per instabilità del DNA possono aumentare il numero di CAG durante la meiosi e passare il gene mutato al 50% dei figli.
- 39 o più ripetizioni la HD si svilupperà durante la sua vita, e ciascuno dei suoi figli avrà un rischio del 50% di ereditare il gene mutato. Un gene IT15 con 39 o più ripetizioni è detto gene a penetranza completa, sicuramente svilupperà la HD nella sua vita .

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

Distrofia miotonica

3. RNA GAIN-OF-FUNCTION

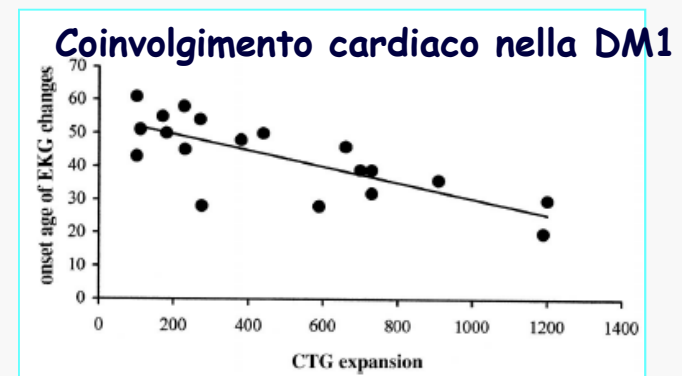
correlazione diretta tra lunghezza dell'espansione CTG ed età di esordio / gravità del fenotipo clinico

QUADRO CLINICO

forma lieve: lieve ipostenia prossimale, cataratta, (diabete mellito) → normale durata e qualità di vita (45aa)

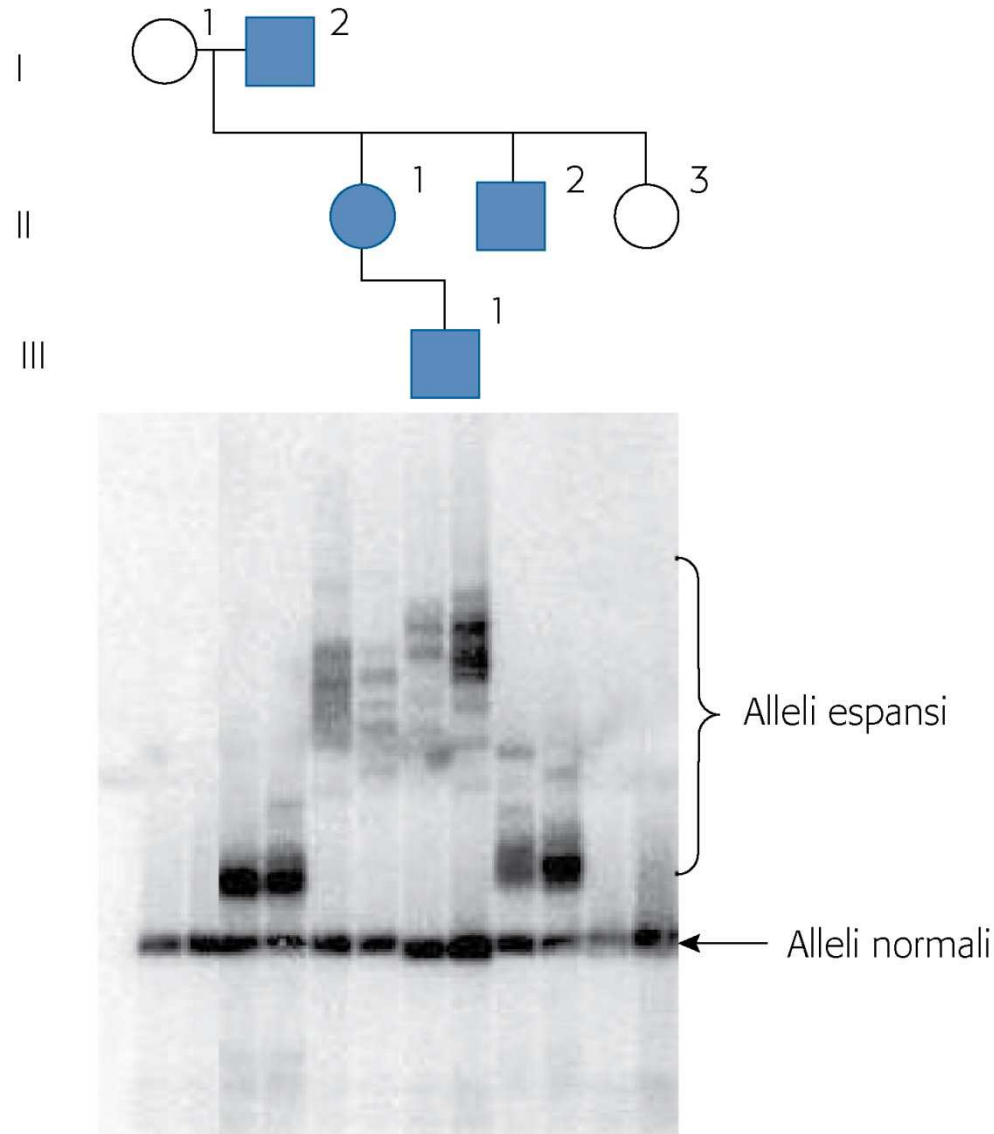
forma classica: esordio 2°- 3° decade con miotonia e debolezza muscolare, cataratta, anomalie di conduzione cardiaca, (diabete mellito, ipogonadismo, lieve ritardo mentale, ipotiroidismo) (18aa)

forma congenita: grave ipotonia alla nascita, difficoltà respiratorie, debolezza generalizzata, ritardo mentale → ++ mortalità precoce (4aa)



DISTROFIA MIOTONICA DI TIPO 1 (DM1)

3. RNA GAIN-OF-FUNCTION

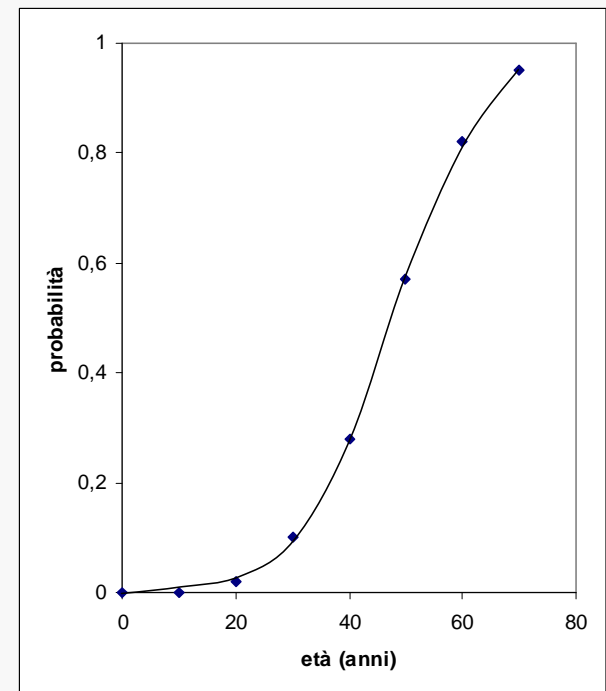


Malattia Autosomica Dominante

Espansione della tripletta CTG nel 3'UTR del gene DMPK:
- viene prodotto un mRNA espanso tossico che forma struttura a forcina e sequestra RNA-binding proteins che regolano lo splicing di altri trascritti.

Conseguenze delle amplificazioni

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



Mutazioni dinamiche

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'

