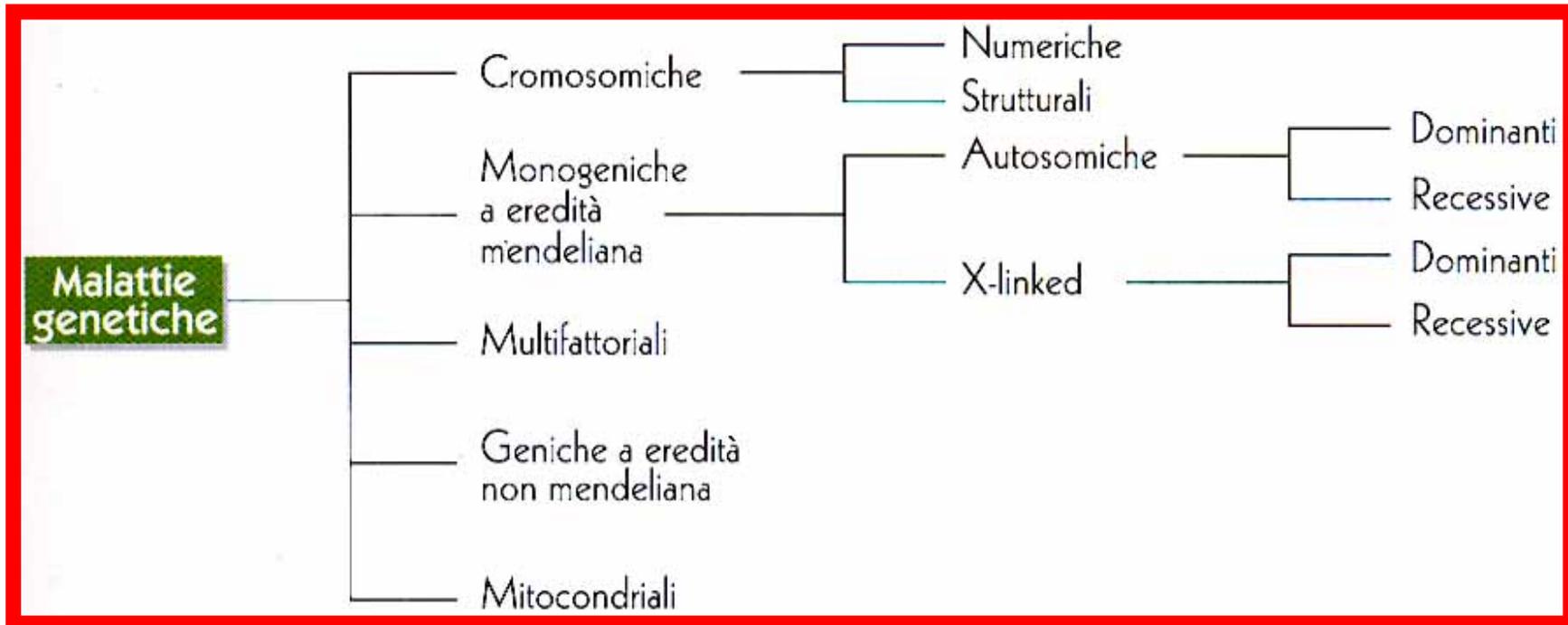


## Malattie genetiche & Ereditarietà



Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita

Edificio R – Stanza 219

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

e-mail: [mromano@units.it](mailto:mromano@units.it)

Malattia	Prevalenza alla nascita (%)
Cromosomica	0,6-0,9
Monogenica	
autosomica dominante	0,3-0,95
autosomica recessiva	0,2-0,25
legata all'X	0,05-0,2
Difetti congeniti	2-5
<b>TOTALE</b>	<b>3-7</b>

# Trasmissione delle Malattie genetiche

Lo studio della trasmissione delle malattie genetiche è finalizzato a prevedere

✓ se

✓ con quale frequenza

✓ in quali condizioni

una certa malattia si presenterà in una famiglia

- Descritti più di 5000 malattie con meccanismo di eredità di tipo Mendeliano
- 80-85% di queste mutazioni può essere ereditato
- Ogni individuo è portatore (carrier) di 5-8 alleli alterati

Condition	Estimated frequency/1000 live births	Abnormality
Red-green colour blindness	80*	X
Total autosomal dominant disease	10	AD
Dominant otosclerosis	3	AD
Klinefelter's syndrome (XXY)	2*	C
Familial hypercholesterolaemia	2	AD
Total autosomal recessive disease	2	AR
Trisomy 21 (Down)	1.5	C
XYY	1.5*	C
Adult polycystic kidney disease	1	AD
Triple X syndrome	0.6†	C
Cystic fibrosis	0.5	AR
Fragile X-linked mental retardation	0.5*	X
Non-specific X-linked mental retardation	0.5*	X
Recessive mental retardation	0.5	AR
Neurofibromatosis	0.4	AR
Turner syndrome (XO)	0.4†	C
Duchenne muscular dystrophy	0.3*	X
Haemophilia A	0.2*	X
Trisomy 18 (Edward's)	0.12	C
Polyposis coli	0.1	AD
Trisomy 13 (Patau's)	0.07	C

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessive; X = sex-linked disorder; C = chromosomal disorder.

\*per 1000 male births; †per 1000 female births.

**TABLE 13-1 SOME IMPORTANT GENETIC DISORDERS**

DISORDER	SYMPTOM	DEFECT	DOMINANT/ RECESSIVE	FREQUENCY AMONG HUMAN BIRTHS
Cystic fibrosis	Mucus clogging lungs, liver, and pancreas	Failure of chloride ion transport mechanism	Recessive	$\frac{1}{1800}$ (caucasian)
Sickle cell anemia	Poor blood circulation	Abnormal hemoglobin molecules	Recessive	$\frac{1}{1600}$ (African-Americans)
Tay-Sachs disease	Deterioration of central nervous system in infancy	Defective form of enzyme hexosaminidase A	Recessive	$\frac{1}{1600}$ (Ashkenazim Jews)
Phenylketonuria	Failure of brain to develop in infancy	Defective form of enzyme phenylalanine hydroxylase	Recessive	$\frac{1}{18,000}$
Hemophilia (Royal)	Failure of blood to clot	Defective form of blood clotting factor IX	Sex-linked recessive	$\frac{1}{7000}$
Huntington's disease	Gradual deterioration of brain tissue in middle age	Production of an inhibitor of brain cell metabolism	Dominant	$\frac{1}{10,000}$
Muscular dystrophy (Duchenne)	Wasting away of muscles	Degradation of myelin coating of nerves stimulating muscles	Sex-linked recessive	$\frac{1}{10,000}$
Hypercholesterolemia	Excessive cholesterol levels in blood, leading to heart disease	Abnormal form of cholesterol cell-surface receptor	Dominant	$\frac{1}{500}$

# **Mendeliana**

**Autosomica**  
**Dominante**  
**Recessiva**

**Legata all' X**  
**Dominante**  
**Recessiva**

## Basi molecolari e biochimiche delle malattie monogeniche

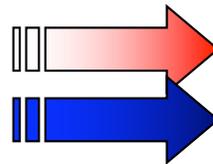
- ❖ **Malattie mendeliane sono monofattoriali / monogeniche**
- ❖ **Sintesi di proteina anomala o sintesi ridotta/assente della proteina**
- ❖ **Mutazioni possono interferire con la sintesi di una proteina: alterano la trascrizione, la maturazione o la traduzione del messaggero**
- ❖ **Effetti fenotipici di una mutazione possono dipendere direttamente dalle alterazioni presenti nella proteina mutata oppure indirettamente perchè sono modificate le interazioni tra proteina mutata e proteine normali**
- ❖ **Le modalità di trasmissione di una malattia dipendono dal tipo di proteina alterata**

## Definizione di dominante e recessivo

Dominante Recessivo	<b>Eterozigote</b> Esprime Non esprime	<b>Omozigote</b> Esprime Esprime
------------------------	--	--

✓ Il **fenotipo** è dominante o recessivo!

- ✓ Allele normale
- ✓ Allele mutato



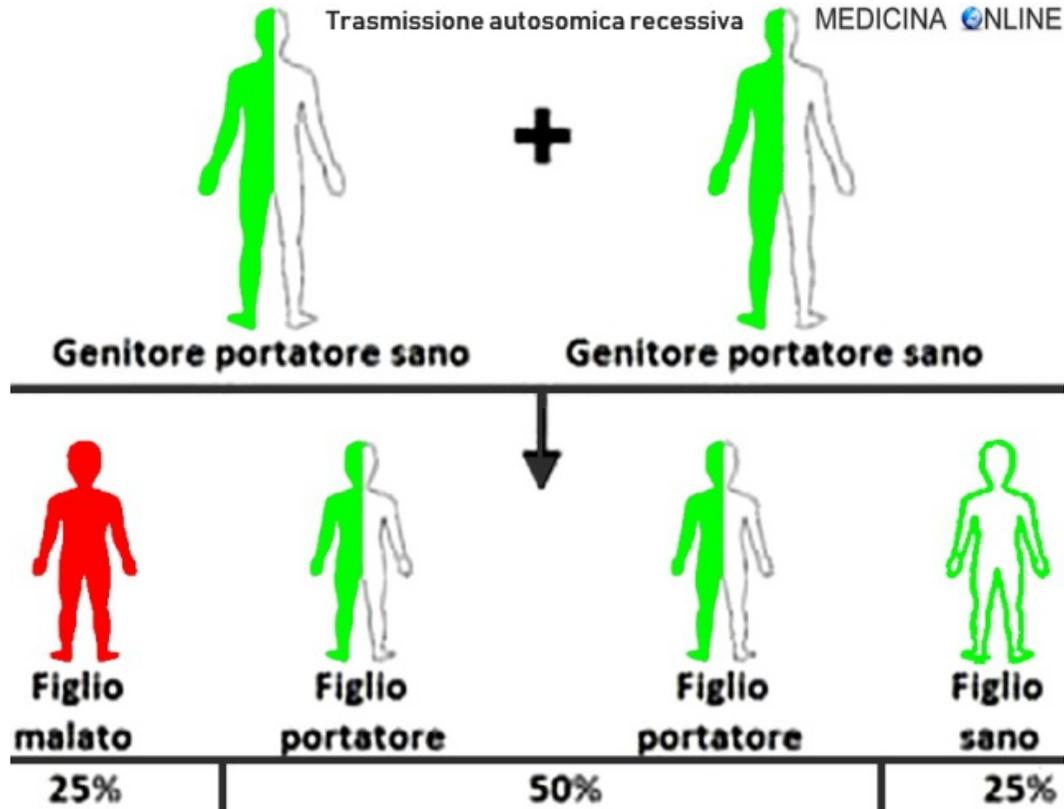
Proteina funzionale  
 Proteina NON funzionale  
 Assenza di Proteina

Alleli	Funzionalità	Fenotipo
Norm/Norm	100%	Normale
Norm/ <b>Mut</b> Recessivo Dominante	50%	Normale Patologico
<b>Mut/Mut</b>	0%	Patologico

# Basi molecolari di dominanza e recessività

Alleli	Funzionalità	Funzione	
<b>Recessivo</b> Norm/ <b>Mut</b>	50%	Sufficiente	<b>Enzimi</b>
<b>Dominanza aploinsufficiente</b> Norm/ <b>Mut</b>		Insufficiente	<b>Fattori Transcrizionali</b> <b>Proteine Strutturali</b> <b>Recettori</b>
<b>Dominanza negativa</b> Normale <b>Mutante</b>	50% 50%	Proteina funzionale Proteina <b>NON</b> funzionale	<b>Proteine multimeriche</b>
<b>Dominanza Guadagno di Funzione</b> Normale <b>Mutante</b>	50% 50%	Proteina funzionale Proteina con funzione nuova/aumentata	<b>Oncogeni</b>

## MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE

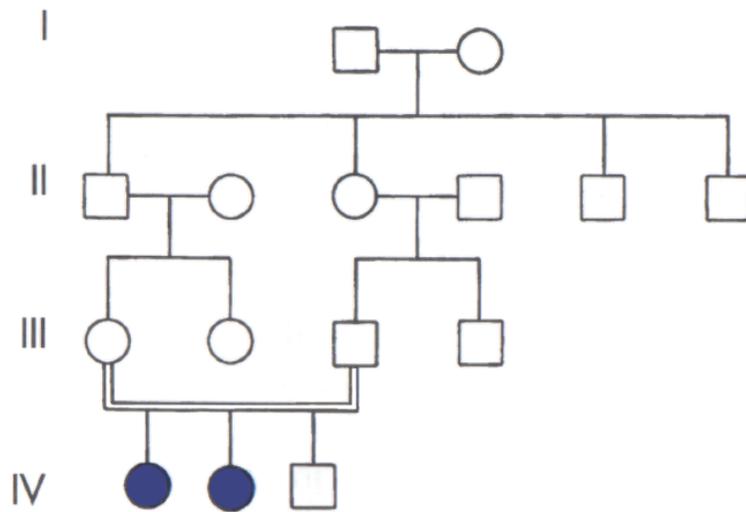


- ❖ Genitori sani “portatori” (carriers)
- ❖ Da queste coppie nasceranno il 25% di omozigoti malati, il 25% di omozigoti sani, il 50% di eterozigoti portatori sani
- ❖ Se un malato si unisce ad un portatore -> 50% di probabilità di generare figli malati
- ❖ Possibilità di salto di una o più generazioni
- ❖ Maschi e femmine sono colpiti in eguale misura
- ❖ Ambo i sessi hanno le stesse probabilità di trasmettere la malattia

- ✓ Malattie gravi e costantemente letali in quanto il gene patologico viene mantenuto attraverso i portatori sani
- ✓ Più rara è la malattia => Più alta è la probabilità di un matrimonio tra consanguinei\*
- ✓ \*Inbreeding = incroci tra individui non imparentati, ma geneticamente correlati.
- ✓ Si verifica tipicamente in gruppi geneticamente isolati: minoranze etniche e religiose, abitanti di isole
- ✓ Consanguineità ed inbreeding aumentano il rischio di malattie recessive

# MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE

*Pedigree for cystic fibrosis.*



- ✓ Espressione delle MAR è più uniforme rispetto alle MAD
- ✓ E' frequente la **penetranza\*** completa
- ✓ La malattia tende a comparire in età precoce
- ✓ Sebbene sia possibili nuove mutazioni, raramente queste sono clinicamente riconoscibili. Individuo sarà eterozigote asintomatico
- ✓ In genere colpiscono proteine enzimatiche e comportano perdita di funzione.
- ✓ Eterozigoti: prodotte quantità uguali di enzima normale e mutato => **presenza di almeno 50% di proteina attiva assicura il mantenimento della funzione**
- ✓ Comprendono quasi tutti gli errori congeniti del metabolismo

\* **frequenza con cui un allele (sia esso dominante o recessivo) si manifesta fenotipicamente all'interno di una popolazione**

# MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE

## Esempi di malattie autosomiche recessive

*mating of heterozygous carriers*

	D	d
D	DD Homozygous normal	Dd Heterozygous carrier
d	Dd Heterozygous carrier	dd Homozygous affected

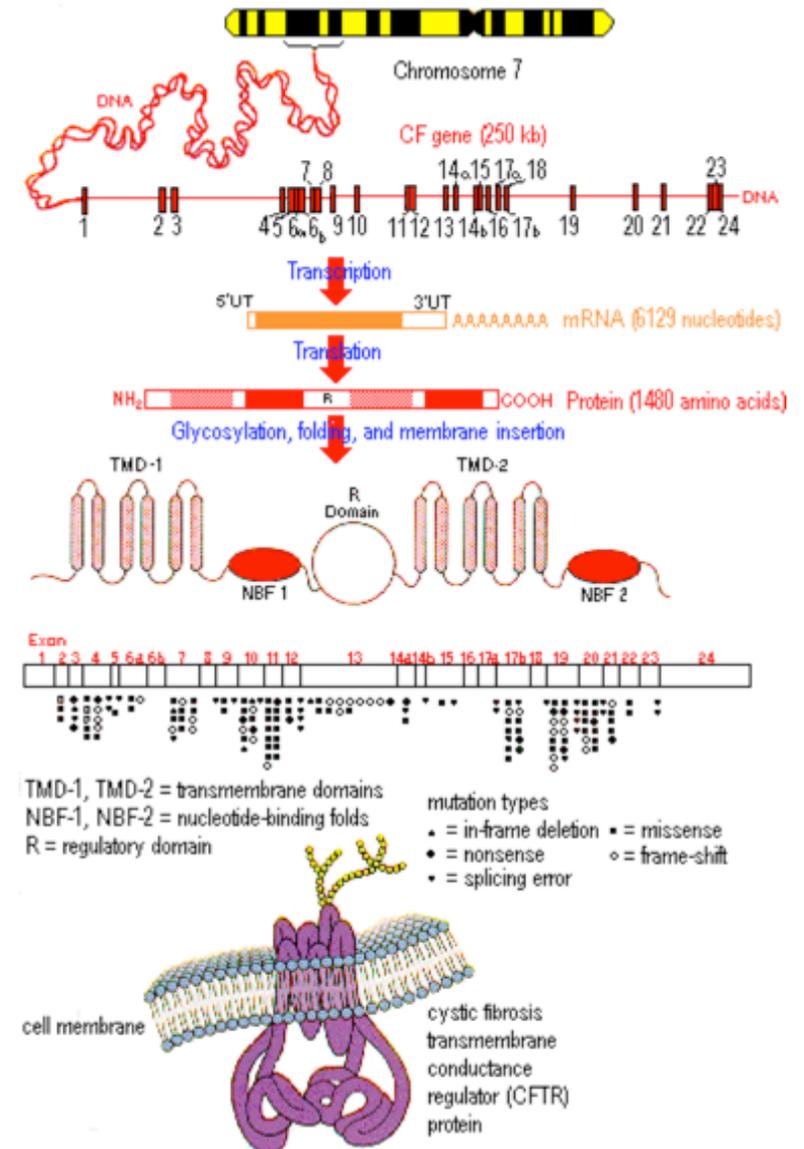
**Tabella 6-2. MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE**

LOCALIZZAZIONE	MALATTIA
Metabolismo	Fibrosi cistica Fenilchetonuria Galattosemia Omocistinuria Malattie da accumulo lisosomiale* Carenza di $\alpha_1$ -antitripsina Malattia di Wilson Emocromatosi Malattie da accumulo di glicogeno*
Sistema emopoietico	Anemia falciforme Talasemie
Sistema endocrino	Iperplasia congenita surrenalica
Apparato scheletrico	Alcune varianti della sindrome di Ehlers-Danlos* Alcaptonuria
Sistema nervoso	Atrofie muscolari neurogene Atassia di Friedreich Atrofia muscolo-spinale

# Fibrosi cistica

- ✓ La Fibrosi Cistica (FC) o mucoviscidiosi è la più comune malattia autosomica recessiva letale nella prima infanzia, presente in tutti i gruppi etnici.
- ✓ Prevalenza dei neonati con FC nelle diverse popolazioni Caucasiche è stimata in 1/2200-1/2500 → 1 soggetto ogni 20-25 è eterozigote o portatore sano della mutazione e ogni anno nascono più di 5000 neonati ammalati.
- ✓ Elevata frequenza del gene-mutato: origine molto antica → vantaggio selettivo degli eterozigoti nei confronti di alcune infezioni (TIFO)
- ✓ FC è estremamente eterogenea per l'età di insorgenza e per la sintomatologia.
- ✓ Malattia generalizzata delle ghiandole esocrine, caratterizzata dalla produzione di secrezioni mucose particolarmente dense, che evolvono in una malattia polmonare ostruttiva ad andamento cronico; insufficienza pancreatica esocrina ed ostruzione intestinale nel periodo neonatale (ileo da meconio).
- ✓ Comuni le infezioni causate da Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa e Candida albicans. La malattia polmonare cronica ostruttiva determina progressive modificazioni della funzionalità cardiaca.
- ✓ La diagnosi di FC si fonda perciò principalmente sulla storia familiare, sulla sintomatologia polmonare e/o gastrointestinale e sugli elevati livelli di cloro nel sudore. Criteri per la diagnosi della Fibrosi Cistica

- sintomi polmonari caratteristici e/o
- sintomi gastrointestinali caratteristici e/o
- anamnesi familiare positiva per Fibrosi Cistica
- concentrazione di sodio nel sudore > 60 meq/litro
- mutazioni CFTR in omozigoti



## Fibrosi cistica: classi di mutazioni

- ✓ Classe I (circa il 54% del totale): totale assenza del prodotto proteico a seguito di mutazioni nonsense, frameshift o di splicing.
- ✓ Classe II: mutazioni che non permettono alla proteina di raggiungere la membrana epiteliale ( $\Delta F508$ ) in quanto determinano il suo anomalo posizionamento o precessamento e quindi la sua degradazione
- ✓ Classe III: mutazioni nei domini di legame nucleotidico, associate ad un difetto di regolazione del canale CFTR del cloro;
- ✓ Classe IV: mutazioni "missense" localizzate nei domini transmembrana associate a difetti nella conduttanza del canale
- ✓ Classe V: mutazioni di splicing, che provocano una ridotta sintesi della proteina.
- ✓ Le classi I e II sono associate a quadri clinici gravi con insufficienza pancreatica (PI), mentre i fenotipi delle classi III, IV e V sono maggiormente variabili.
- ✓ Il fenotipo clinico grave con PI è associato a mutazioni che causano assenza o riduzione della proteina matura all'interno della membrana epiteliale.
- ✓ Tutti i genotipi che preservano una funzione parziale della proteina si manifestano invece con fenotipi variabili di tipo intermedio (PS) e con fenotipi "atipici".

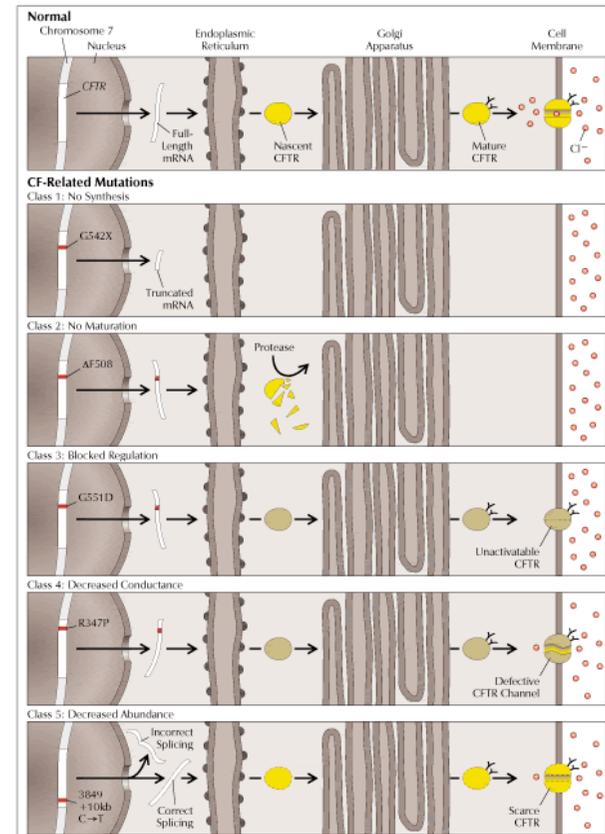


Figure 5. Five classes of CF-related mutation have differing ways of impairing a cell membrane's chloride conductance. Normally (top panel), *CFTR* is transcribed into messenger RNA, which in turn is translated into protein. Before being stationed in cell membrane, the protein undergoes posttranslational modification, notably glycosylation. Among disease-related mutations (bottom panels), Class 1 prevents translation. The class is exemplified by G542X, in which a premature stop codon creates a truncated, nonfunctional mRNA. In class 2, the translated protein fails to mature. The class includes  $\Delta F508$ , which gives CFTR an incorrect shape, making it subject to proteolysis. Class 3 places CFTR at the cell surface but prevents its activation. For example, G551D disables the protein's NBF1. Class 4, exemplified by R347P, which affects a transmembrane segment, causes decreased chloride conductance. The channel can be opened, but the ion throughput is low. Finally, class 5 affects only the abundance of CFTR. The class is illustrated by a nucleotide substitution that apparently leads to a mixture of mRNAs, some of them correctly spliced.

# Fibrosi cistica: relazione tra fattori genetici ed ambientali

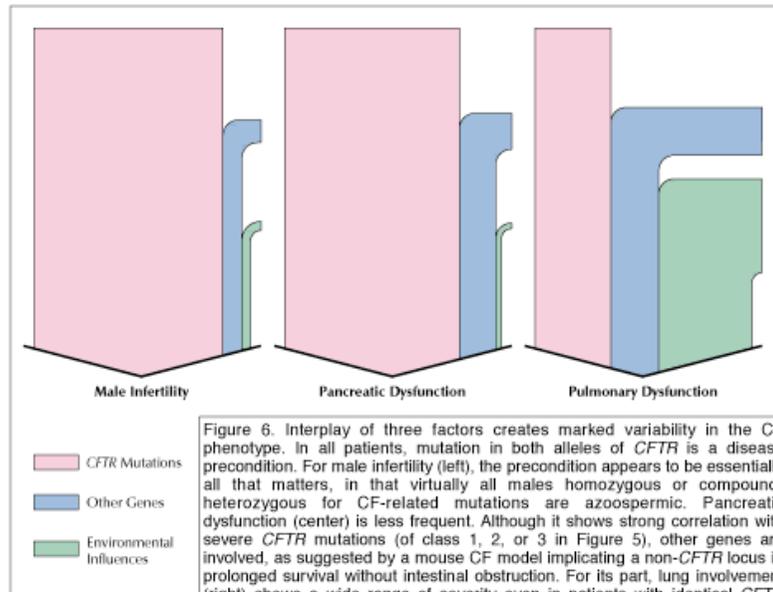
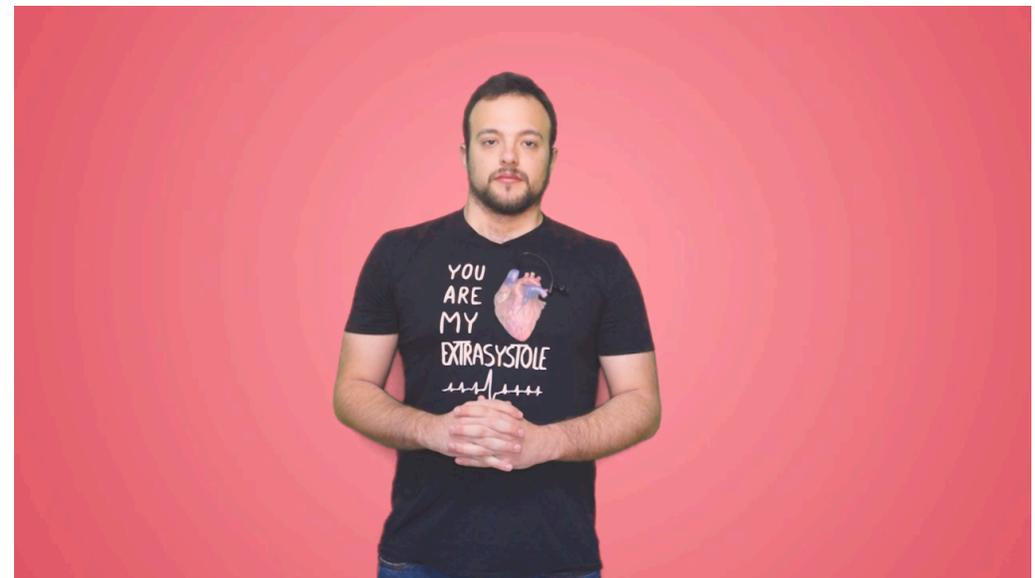


Figure 6. Interplay of three factors creates marked variability in the CF phenotype. In all patients, mutation in both alleles of *CFTR* is a disease precondition. For male infertility (left), the precondition appears to be essentially all that matters, in that virtually all males homozygous or compound-heterozygous for CF-related mutations are azoospermic. Pancreatic dysfunction (center) is less frequent. Although it shows strong correlation with severe *CFTR* mutations (of class 1, 2, or 3 in Figure 5), other genes are involved, as suggested by a mouse CF model implicating a non-*CFTR* locus in prolonged survival without intestinal obstruction. For its part, lung involvement (right) shows a wide range of severity even in patients with identical *CFTR* genotypes (e.g.,  $\Delta F508$  homozygosity). Among organ systems that normally express *CFTR*, the airway is maximally exposed to the environment.

<https://youtu.be/OCye7Ofkvu8>



# Malattie da accumulo lisosomiale

- **Mucopolisaccaridosi (MPS)** difetto nella degradazione dei mucopolisaccaridi (glicosoaminoglicani).
- **Sfingolipidosi** (glicolipidosi) mancano gli enzimi per la degradazione delle sfingomieline, dei cerobrosidi e dei gangliosidi, tutti componenti delle cellule nervose.
- **Oligosaccaridosi** in cui mancano gli enzimi per il metabolismo degli zuccheri a catena corta e delle proteine a loro legate (glicoproteine).
- Malattie legate al mancato trasporto all'interno dei lisosomi di sostanze che dovrebbero essere degradate.
- Malattie legate al mancato trasporto all'interno dei lisosomi degli enzimi lisosomiali.
- Malattie sempre legate a deficit di enzimi lisosomiali specifici per singole molecole, la malattia di Pompe (la maltasi acida che è deputata alla degradazione del glicogeno).

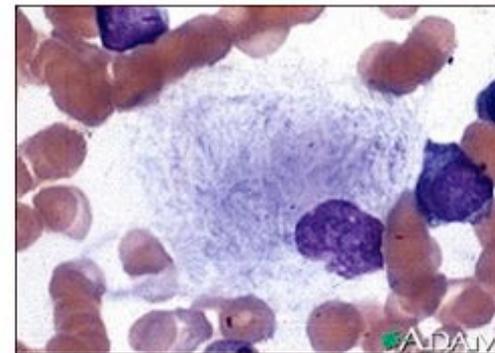
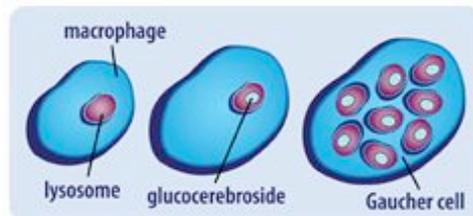


# Malattia di Gaucher

Più comune malattia da accumulo lisosomiale (prevalenza 1:40.000- 1:60.000)

Deficit di glucocerebrosidasi (o beta-glucosidasi)

Accumulo lisosomiale dei glucocerebrosidi nei macrofagi (Gaucher cells )



*Continuum di fenotipi clinici da forme letali perinatali a forme paucisintomatiche dell'adulto (splenomegalia isolata)*

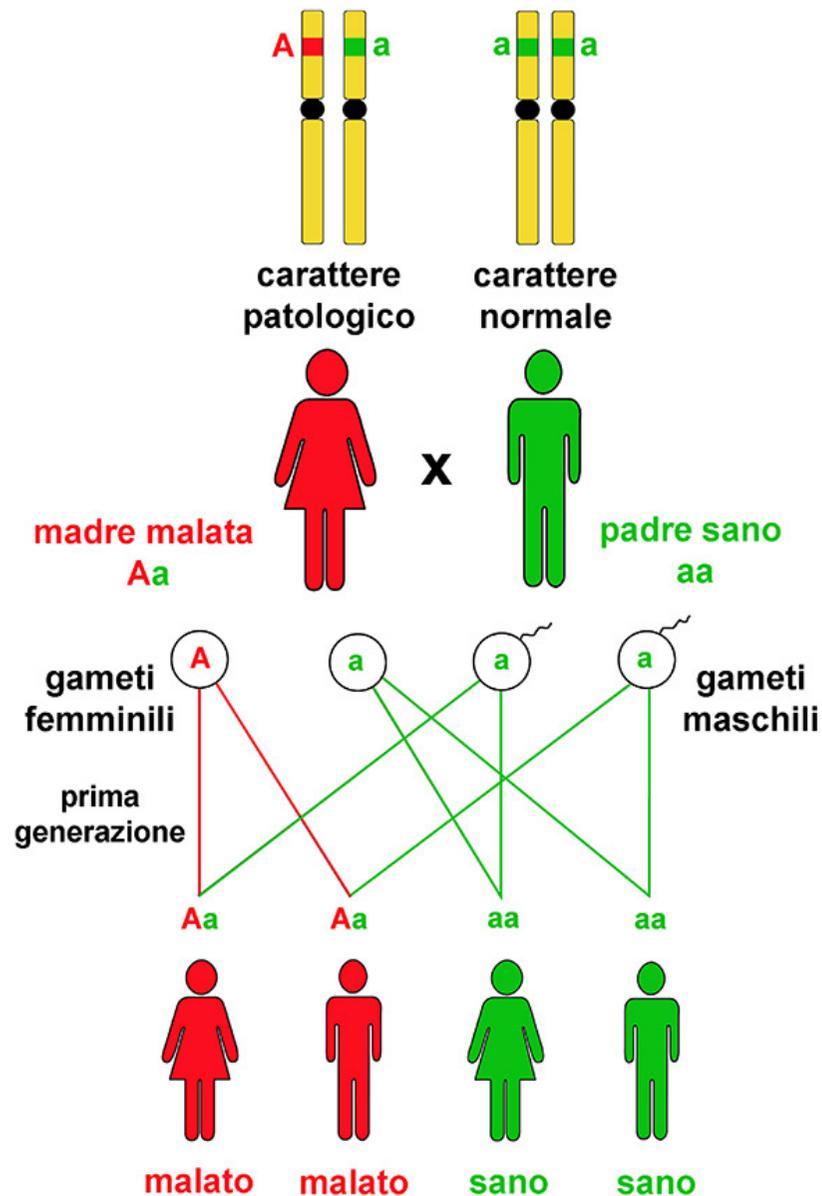
3 forme

- Tipo 1 non neuropatica (94% di tutti i casi)
- Tipo 2 acuta neuropatica (*letale nei primi 2 anni di vita*, 1% di tutti i casi)
- Tipo 3 neuropatica cronica (5% di tutti i casi)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

*Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease - diagnosis and disease management algorithms.NIH2012*

geni normali (allele a)  
gene alterato (allele A)

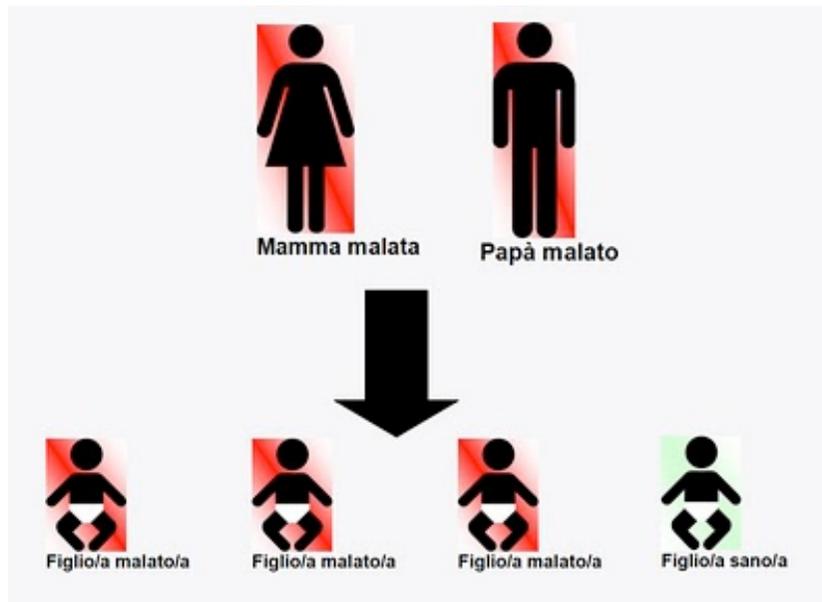


## MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI

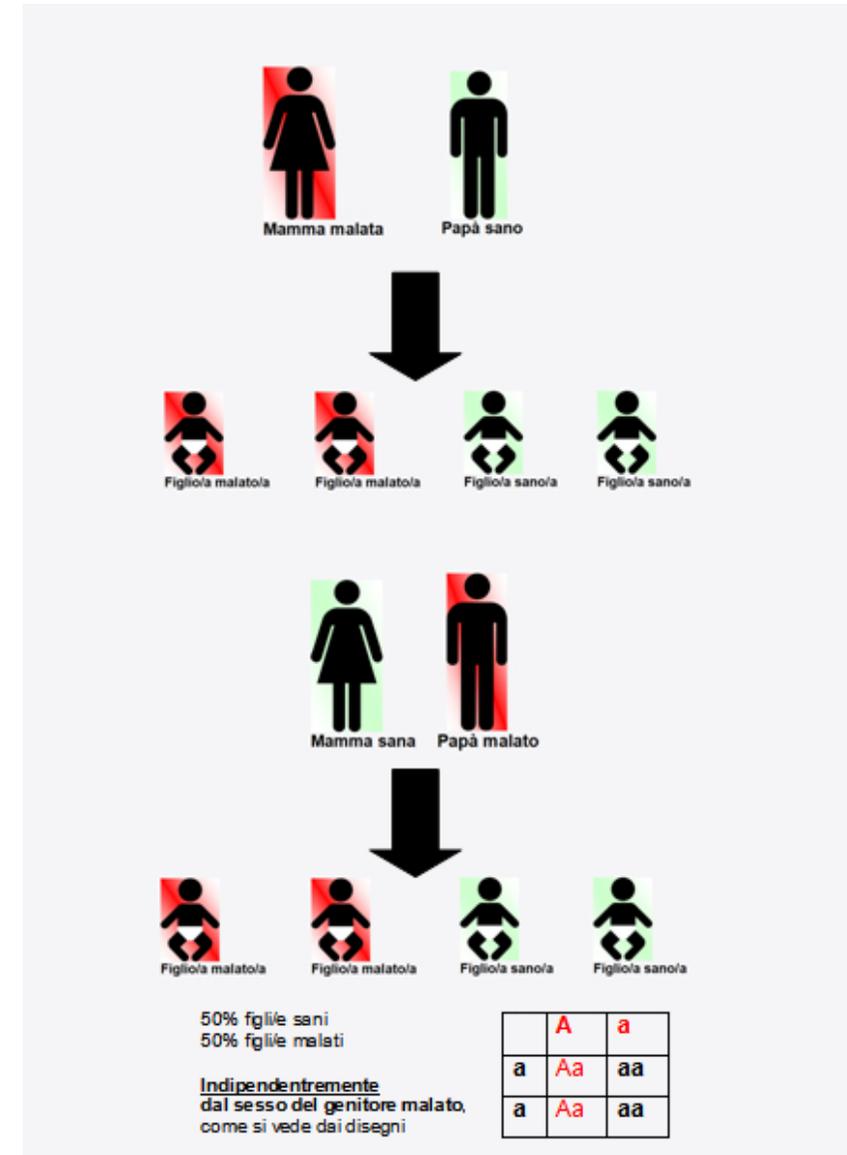
La maggior parte delle malattie autosomiche dominanti hanno due caratteristiche che si riscontrano meno frequentemente in quelle recessive:

- ❖ Inizio tardivo (rene policistico)
- ❖ Variabilità della penetranza
- ❖ Variabilità dell'espressività clinica (ad es. in alcune forme di neoplasia endocrina multipla) che può arrivare alla non espressività del difetto genico allo stato eterozigote (non penetranza)
- ❖ Nuove mutazioni:
  - La frequenza dipende dalla capacità riproduttiva
  - Compagno sia in ovulo che spermatozoo
  - Cellule germinali di padri anziani

- ❖ Figli malati solo se almeno uno dei genitori è malato (Eccezioni: nuove mutazioni).
- ❖ Soggetti malati hanno il 50% di probabilità di generare figli malati (se entrambi i genitori sono malati, allora il 75% dei figli sarà malato).
- ❖ Soggetti fenotipicamente normali sono genotipicamente normali => Progenie sarà sana.
- ❖ Maschi e femmine sono colpiti in egual misura. Ambo i sessi hanno le stesse probabilità di trasmettere la malattia.
- ❖ Malattie rare e in genere colpiscono proteine non enzimatiche (recettori di membrana, proteine di trasporto, proteine citoscheletro).
- ❖ Dominanza negativa (osteogenesi imperfetta, sferocitosi).

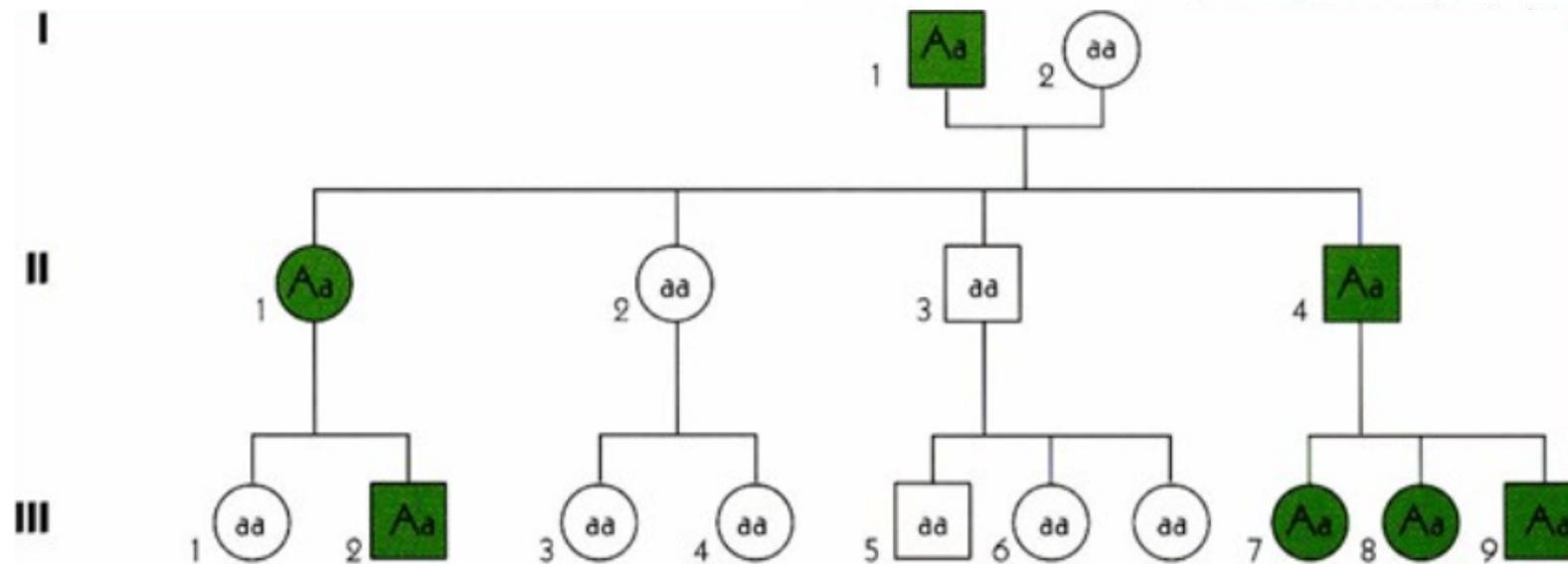
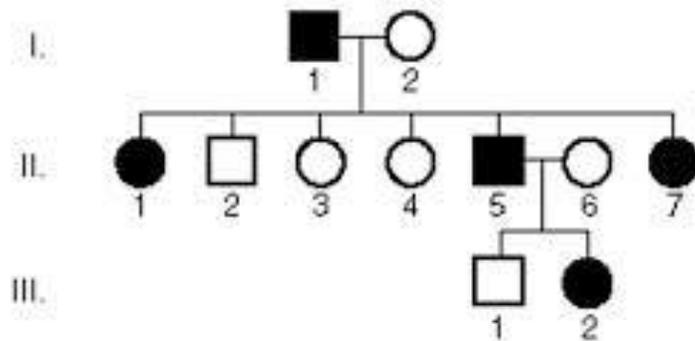


## MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI



## Esempi di malattie AUTOSOMICHE DOMINANTI

Eredità autosomica dominante



liare\*  
cuta

**Tabella 6-1. MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI**

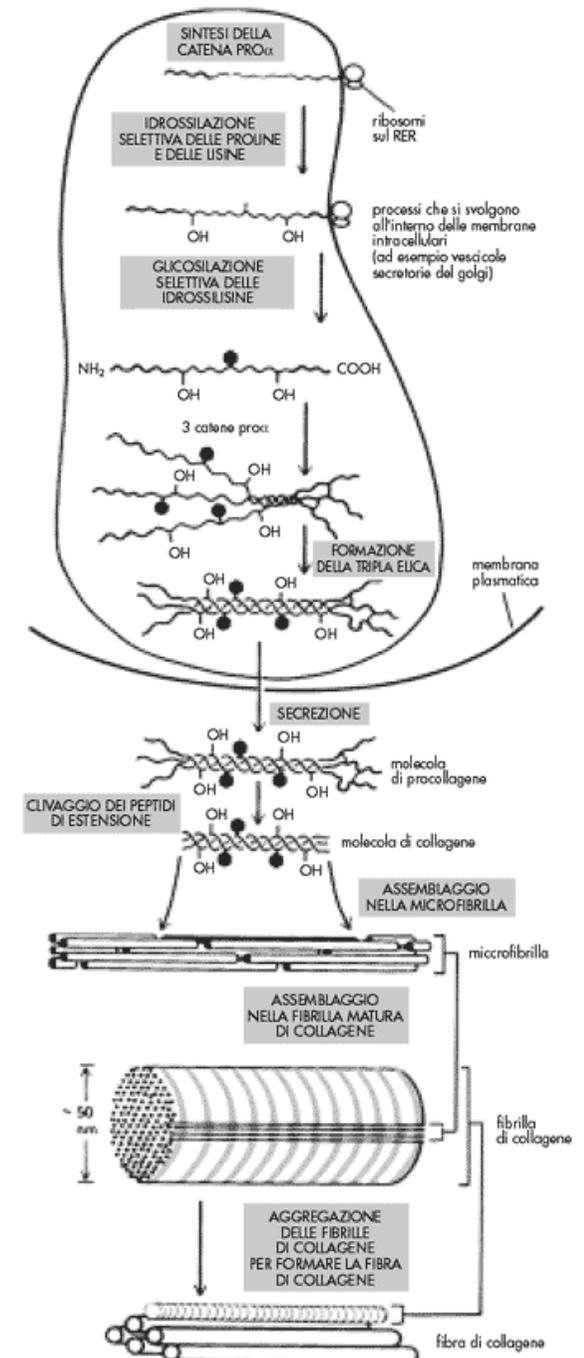
LOCALIZZAZIONE	MALATTIA
Sistema nervoso	Malattia di Huntington Neurofibromatosi* Distrofia miotonica Sclerosi tuberosa
Apparato urinario	Malattia policistica del rene
Apparato gastrointestinale	Poliposi del colon familiare
Sistema emopoietico	Sferocitosi ereditaria Malattia di Von Willebrand
Apparato scheletrico	Sindrome di Marfan* Alcune varianti della sindrome di Ehlers-Danlos* Osteogenesi imperfetta Acondroplasia

# Ipercolesterolemia familiare

- **Causata da mutazioni del gene che codifica per il recettore delle LDL**
- **Gene recettore LDL localizzato sul cromosoma 19 (45 kb -18 esoni).** Finora descritte più di 150 mutazioni (a carico della SINTESI, TRASPORTO, LDL-BINDING domain, INTERNALIZZAZIONE nelle vescicole rivestite, RICICLAGGIO negli endosomi).
- **Perdita di controllo da feedback => ALTI livelli di colesterolo => aterosclerosi prematura => aumento rischi infarto al miocardio.**
- **Eterozigoti:** Prevalenza 1/500, 5% degli ipercolesterolemici, 5% degli infarti del miocardio <60 anni
  - ✓ Colesterolemia 200-400 mg/dl
  - ✓ Xantomi: depositi di colesterolo nei tendini e nella cute
  - ✓ Arcus corneae: deposito alla periferia della cornea – Aterosclerosi -> coronaropatia, infarto miocardico, ictus
- **Omozigoti:** Prevalenza 1/1.000.000
  - ✓ Colesterolemia >600 mg/dl
  - ✓ Infarto miocardico <20 anni
- **Modificatori genetici ed ambientali**
  - ✓ Sesso (femmina < maschio)
  - ✓ Gruppo etnico
  - ✓ Dieta
  - ✓ Attività fisica
  - ✓ Farmaci ipocolesterolemizzanti
- **Eterozigoti hanno livelli colesterolo 2-3 volte superiori a norma**
- **Omozigoti hanno livelli colesterolo 5-6 volte superiori alla norma (studi epidemiologici hanno rivelato che ipercolesterolemia familiare è presente nel 3-6% dei pazienti sopravvissuti all' infarto miocardico).**

# Osteogenesi Imperfetta & dominanza negativa

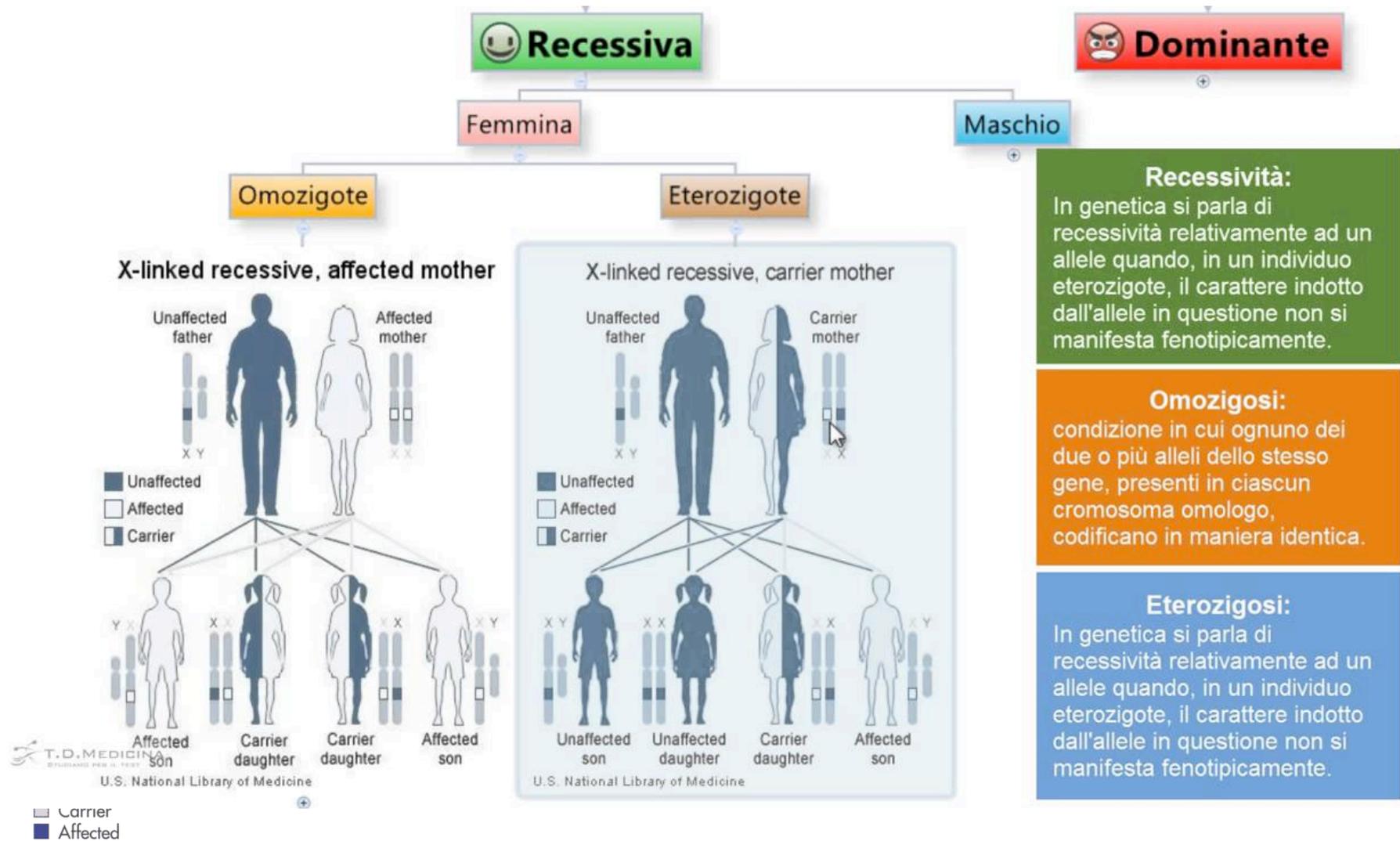
- ✓ **Malattia ereditaria A.D. che provoca accentuata fragilità delle ossa.**
- ✓ **Fratture apparentemente spontanee, o in seguito a traumi lievi, e le loro ossa possono subire delle deformazioni.**
- ✓ **In quasi tutti le persone affette da O.I. l'alterazione genetica colpisce uno dei due geni situati sui cromosomi 7 e 17 responsabili della produzione del collagene di tipo I.**
- ✓ **O.I. può presentarsi in diverse forme (4 tipi), a seconda del tipo di alterazione genetica.**
- ✓ **Tipo di sintomi e la loro gravità sono estremamente variabili da una persona all'altra (spesso la classificazione in una di queste categorie può essere riduttiva).**
- ✓ **La definizione clinica di OI complicata dal fatto che non vi sono, al momento, correlazioni tra i fenotipi clinici e specifiche mutazioni del collagene di tipo I.**
- ✓ **Mutazioni localizzate nella parte N-terminale dell'elica del collagene => meno gravi di quelle nella parte C-terminale.**



# MALATTIE X linked

- ✓ La distinzione tra dominante e recessivo è sfumata perché
  - Il maschio ha un solo cromosoma X (è emizigote)
  - Nella femmina molti geni di uno dei due X sono inattivati
- ✓ La maggior parte delle malattie legate all' X sono espresse solo dalle portatrici di due alleli mutati (recessive), in grado variabile a seconda dell' inattivazione dell' X nei vari tessuti
- ✓ Un piccolo numero di malattie è espresso dalle portatrici di un allele mutato ed uno normale (dominanti), e non si trovano mai maschi affetti perchè letali
- ✓ Dall'unione di maschi normali con femmine portatrici nasceranno il 50% dei figli maschi malati e il 50% delle figlie femmine portatrici

# MALATTIE X linked



**Recessività:**  
In genetica si parla di recessività relativamente ad un allele quando, in un individuo eterozigote, il carattere indotto dall'allele in questione non si manifesta fenotipicamente.

**Omozigosi:**  
condizione in cui ognuno dei due o più alleli dello stesso gene, presenti in ciascun cromosoma omologo, codificano in maniera identica.

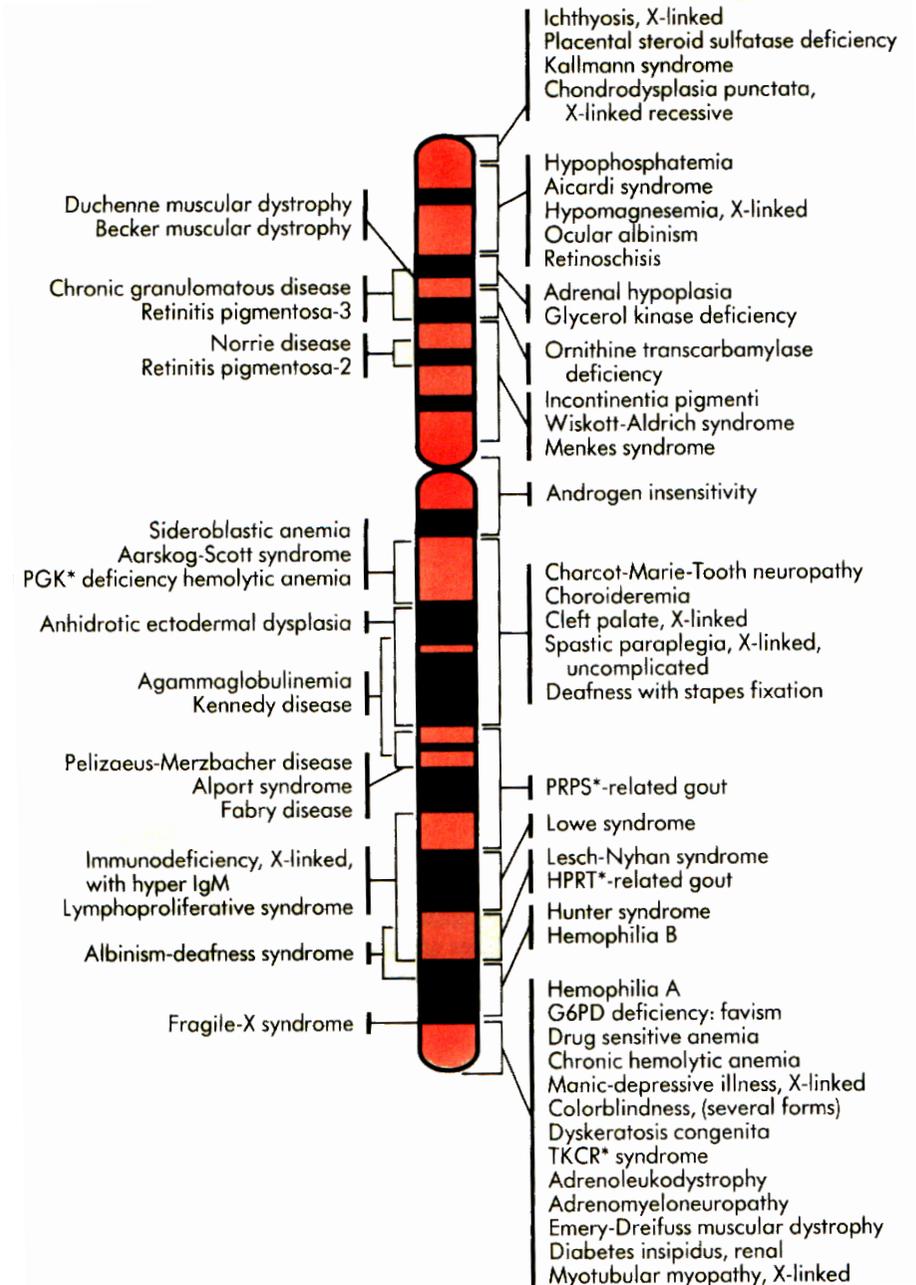
**Eterozigosi:**  
In genetica si parla di recessività relativamente ad un allele quando, in un individuo eterozigote, il carattere indotto dall'allele in questione non si manifesta fenotipicamente.

# MALATTIE X-linked

## Esempi di malattie X-linked

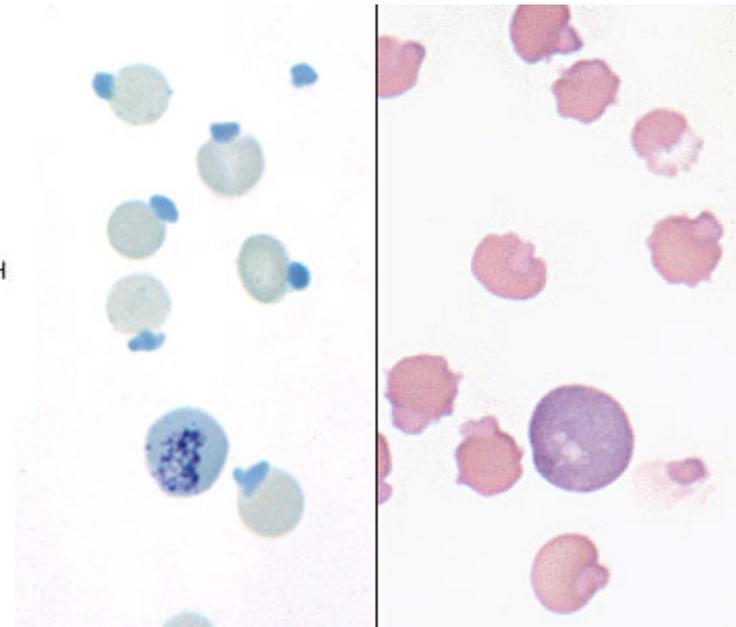
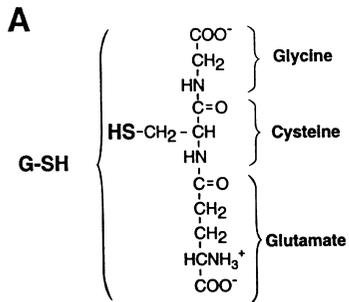
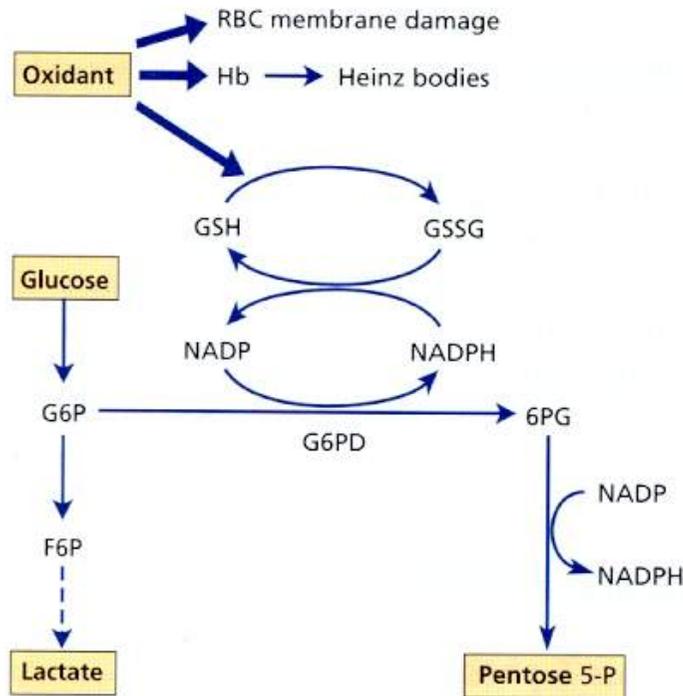
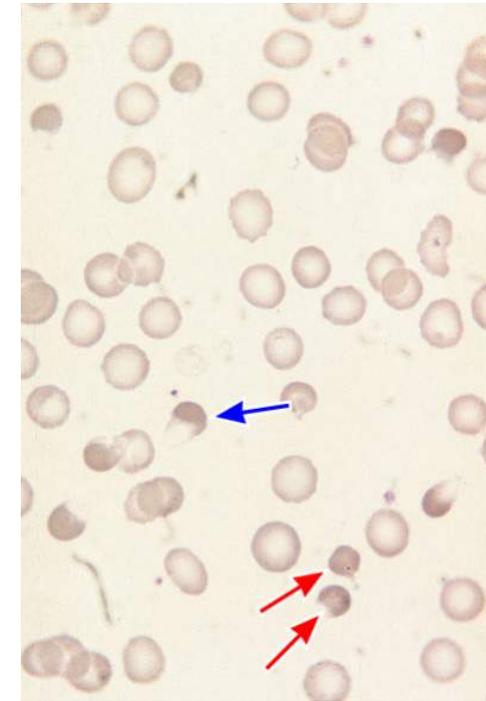
**Tabella 6-3. MALATTIE RECESSIVE LEGATE AL CROMOSOMA X**

LOCALIZZAZIONE	MALATTIA
Apparato muscoloscheletrico	Distrofia muscolare di Duchenne
Sangue	Emofilia A e B Malattia granulomatosa cronica Carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
Sistema immunitario	Agammaglobulinemia Sindrome di Wiskott-Aldrich
Metabolismo	Diabete insipido Sindrome di Lesch-Nyhan
Sistema nervoso	Sindrome dell'X fragile*

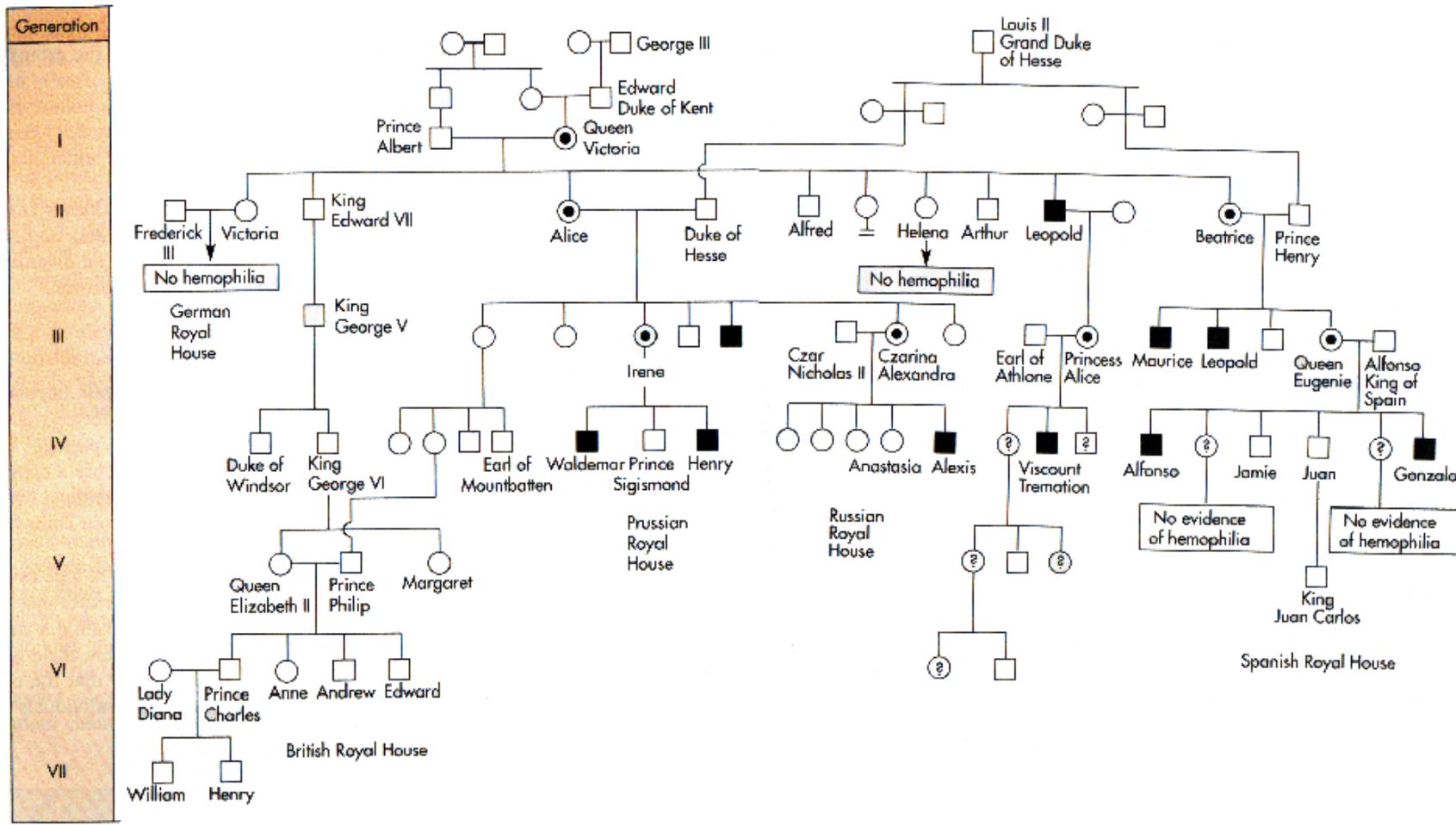


# Deficienza di Glucosio- 6-Fosfato Deidrogenasi (G6PD)

- ✓ G6PD è importante per la rigenerazione del Glutatione (antiossidante).
- ✓ Alterazioni nello shunt dell'esoso monofosfato o nel metabolismo del glutatione che siano legate ad una ridotta od assente attività enzimatica, diminuiscono la capacità di autoprotezione del gloulo rosso rispetto alle lesioni ossidative di membrana e conducono ad una anemia emolitica.



# Emofilia "Reale"



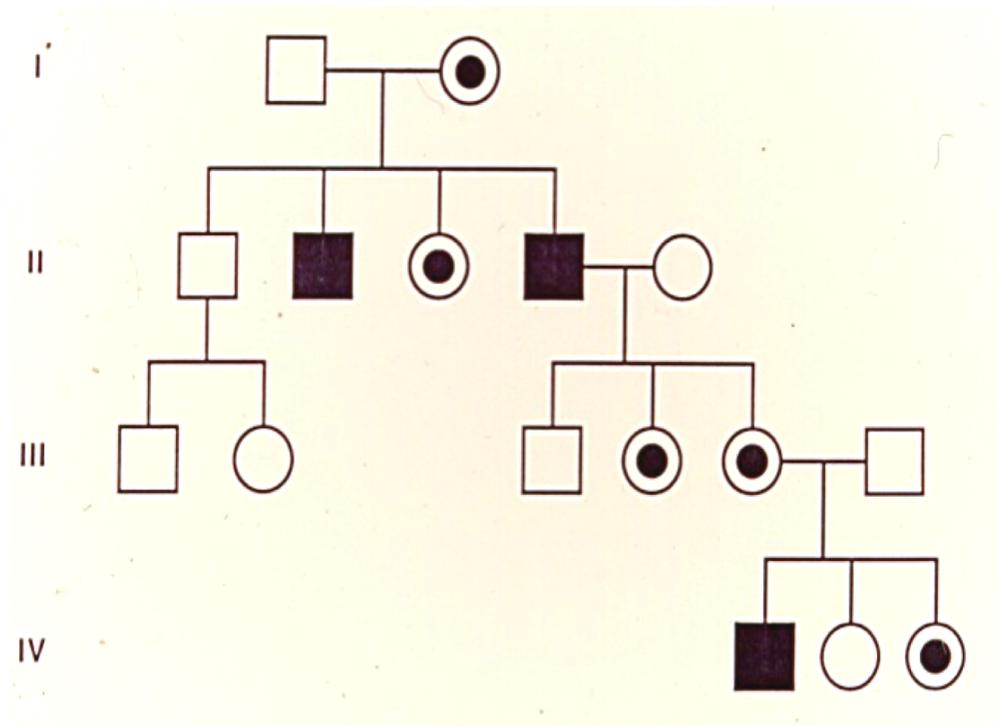
## Emofilia

- ✓ **Emofilia A => deficit del fattore VIII**
- ✓ **Emofilia B => deficit del fattore IX**
  
- ✓ **TRASMISSIONE RECESSIVA legata a X**
  
- ✓ **Incidenza di emofilia A nei maschi si aggira intorno a 1/5.000;**
  
- ✓ **Incidenza di emofilia B nei maschi si aggira intorno a 1/30.000;**
  
- ✓ **Le femmine eterozigoti portatrici di emofilia A (frequenza 1/2.500) hanno circa il 50% di fattore VIII e sono completamente asintomatiche.**
  
- ✓ **Nei pazienti affetti da emofilia A si riscontra notevole eterogeneità clinica correlata all'attività residua di fattore VIII**
  
- ✓ **I sintomi sono minimi con attività FVIII >5%**
- ✓ **Nel 70% dei casi si osserva assenza totale di Fattore VIII (<1% del normale), classificata come emofilia A grave.**

Tabella 1 - Emofilia A				
Definizione	Disordine emorragico causato da mancanza o anomalità del Fattore VIII della coagulazione			
Frequenza	Maschi	Femmine portatrici	Femmine	
	1/5.000	1/2.500	1/25.000.000	
Relazione tra livelli di attività del Fattore VIII e quadro clinico dell'Emofilia A				
Quadro clinico	Normale	Lieve	Moderata	Grave
Livello di attività del Fattore VIII	0,5/1,5 UI/ml	< 0,5 UI/ml	0,01/0,05 UI/ml	< 0,01 UI/ml
Percentuali di casi di Emofilia A		70	15	15
Manifestazioni emorragiche <sup>1</sup> tipiche dell'Emofilia A				
Quadro clinico	Lieve	Moderata	Grave	
Età d'inizio	2 anni- età adulta	1-2 anni	≤ 1 anno	
Sintomi neonatali	Nessuno	EIC <sup>2</sup> non comune	EIC <sup>2</sup> occasionale	
Emorragie muscolari/articolari	Per trauma grave	Per trauma	Anche spontanee	
Emorragie SNC	Rare	Rischio modesto	Rischio alto	
Emorragie post-chirurgiche, in assenza di adeguata profilassi	Sanguinamento delle ferite se attività < 0,3 UI/ml	Comune il sanguinamento delle ferite	Gravi	
<sup>1</sup> Particolarmente frequente è il sanguinamento agli arti (emarto). Il sanguinamento a livello di altri organi quale il cervello è la causa di morte				
<sup>2</sup> EIC: Emorragia Intra Cranica				

- ✓ **Terapia consiste nella sostituzione del fattore mancante, ottenuto inizialmente con trasfusioni di sangue intero e successivamente con concentrati dei fattori mancanti**
  
- ✓ **1980': ~ 90% dei pazienti trattati con concentrati FVIII accidentalmente contagiati dal virus HIV**

**Test: che tipo di trasmissione c'è in questa famiglia?**



**Ereditarietà**

**Multifattoriale**

**Geni multipli**

**Non Mendeliana**

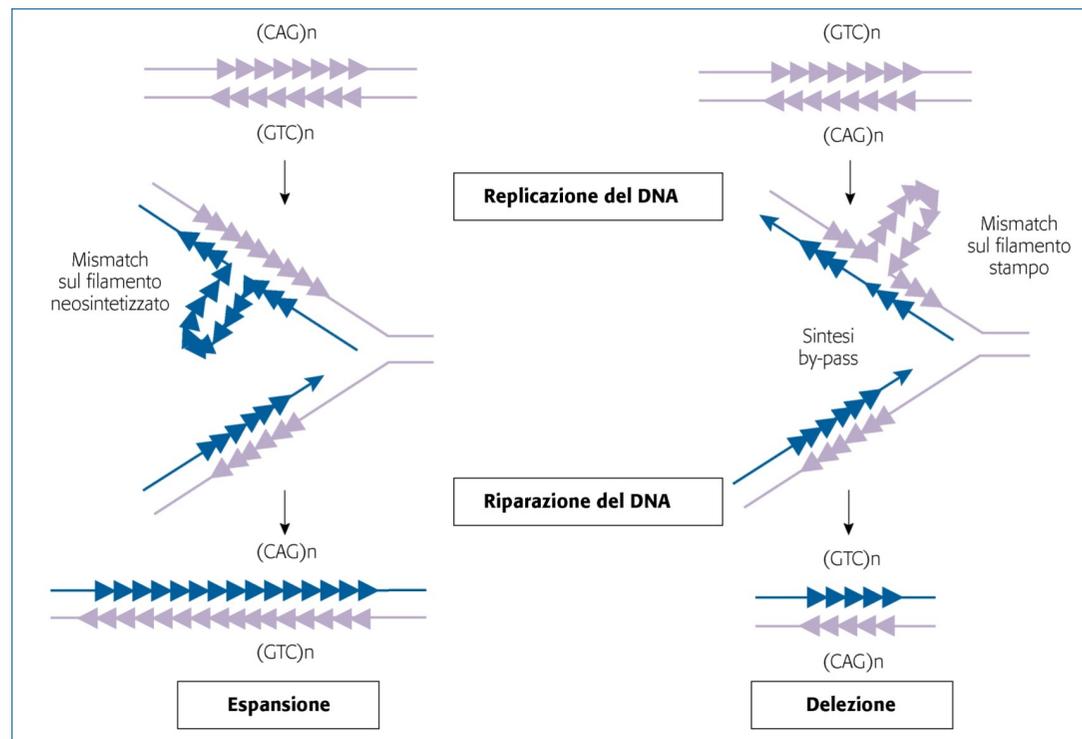
**Espansioni dinamiche**

**Imprinting**

**Geni Mitochondriali**

# Malattie da Mutazioni Dinamiche

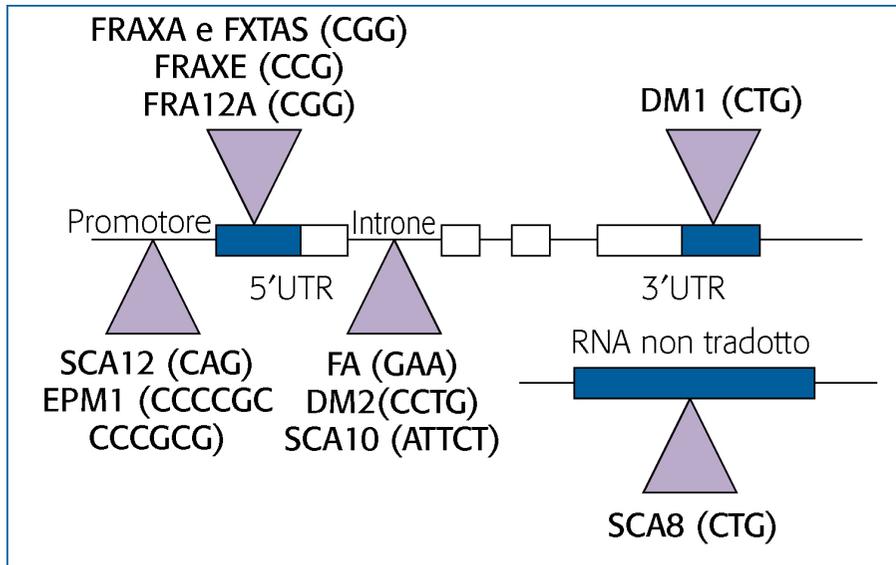
- Elevata espansione di sequenze ripetute, per lo più triplette (anche tetra e pentanucleotidi)
- Instabilità meiotica e mitotica (mosaicismo somatico) oltrepassata una certa lunghezza (valore soglia di 30-50 ripetizioni)
- Superata la soglia normale: **malattie “da espansione di triplette”**
- Grado di instabilità proporzionale alla lunghezza del tratto ripetuto: **mutazioni dinamiche**
- Instabilità aumenta con la lunghezza dell’espansione (rischio di malattia aumenta di generazione in generazione): **anticipazione**
- Meccanismo di produzione di espansioni per “mismatched hairpin”



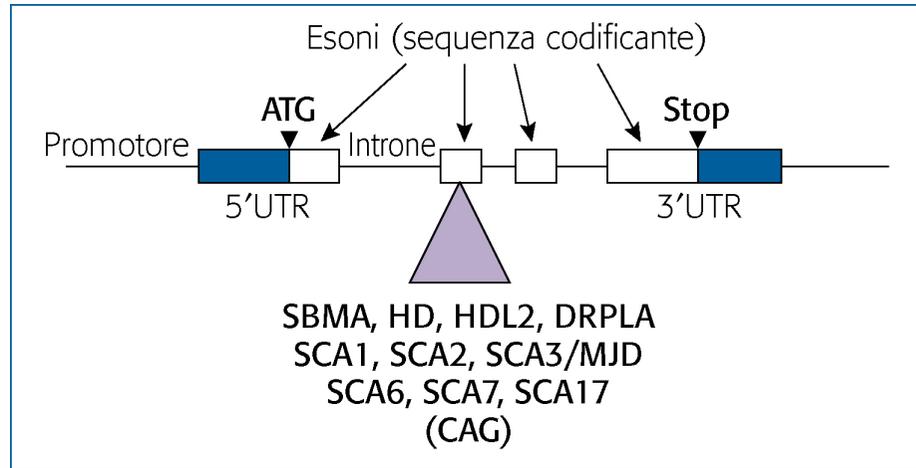
# Malattie da Mutazioni dinamiche

- ✓ **Le ripetizioni del range di normalità NON aumentano di numero dopo replicazione: da dove sono nati gli alleli instabili?**
- ✓ **EFFETTO FONDATORE:** Eccezionalmente, in uno o pochi individui, si sono verificati degli errori nella trascrizione, producendo degli alleli con un numero di ripetizioni aumentato, che sono stati ereditati nelle successive generazioni, producendo un pool di alleli instabili presenti oggi nella popolazione
- ✓ Per molte delle mutazioni dinamiche l'effetto fondatore è stato dimostrato Questo **effetto fondatore si riconosce anche nell'assenza o maggior frequenza di alcune di queste patologie in certe aree geografiche**
- ✓ **Perché oltre una certa lunghezza compare il fenomeno dell'instabilità?** La presenza di un **aumentato numero di ripetizioni** provoca, nel DNA, la formazione di strutture alternative, **assenti quando il numero di ripetizioni è nel range di normalità**
- ✓ Queste strutture causano problemi sia nei processi di trascrizione (slippage della polimerasi), sia nei meccanismi di riparazione del DNA
- ✓ Conseguenze: **tendenza ad incremento numerico delle ripetizioni dopo replicazione (sia mitotica che meiotica!)**
- ✓ **INSTABILITÀ MITOTICA:** determina la presenza di espansioni di grandezze differenti all'interno dello stesso tessuto e tra tessuti differenti. Produce dunque un mosaicismo tissutale
- ✓ **INSTABILITÀ MEIOTICA:** determina la trasmissione alle generazioni successive di una espansione di diversa ampiezza. E' alla base del meccanismo dell'anticipazione
- ✓ **TRASMISSIONE PATERNA O MATERNA:** in alcune patologie, si possono avere espansioni o contrazioni del numero di ripetizioni a seconda che l'allele mutato sia trasmesso dal padre o dalla madre

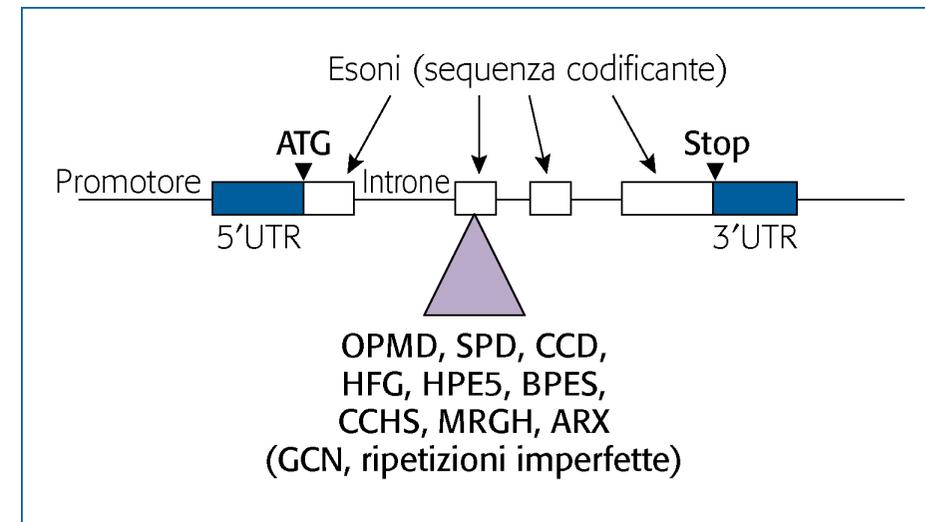
# Localizzazione delle Mutazioni dinamiche



**Espansioni di ripetizioni in sequenze geniche non codificanti**



**Espansioni di ripetizioni in sequenze geniche codificanti  
(CAG)<sub>n</sub> = poliglutammine**



**Espansioni di ripetizioni in sequenze geniche codificanti  
per tratti di polialanina**

# Malattie da Mutazioni dinamiche

- ✓ La **PATOGENESI** delle malattie da mutazioni dinamiche a triplette è presumibilmente varia e solo in piccola parte conosciuta. Sicura è la distinzione in due gruppi:
  - **MALATTIE NEURODEGENERATIVE** (in cui la sequenza ripetuta è **CAG**, posizionata in una regione tradotta del gene, che codifica per un tratto di poliglutamina),
  - **MALATTIE NON-DEGENERATIVE** (con triplette varie **CGG**, **CCG**, **CTG** o **GAA**, poste per lo più in **regioni trascritte** ma non tradotte).
  - Eccezione: SCA 8 la quale presenta le caratteristiche delle malattie neurodegenerative ma ha come sequenza ripetuta CTG, particolare che la avvicina di più alla DM.
- ✓ **Meccanismi patogenetici**
- ✓ **AMPLIFICAZIONE DELLA SEQUENZA DI GLUTAMMINE** potrebbe favorire, per motivi ignoti, l'**aggregazione delle proteine mutate** e la conseguente **precipitazione** in un complesso insolubile che interferirebbe con la funzione delle cellule nervose portandole a degenerazione.
- ✓ **Proteolisi amplificata** delle proteine con tratti espansi di poliglutamina, osservata nell'SBMA, **potrebbe essere un generale meccanismo patogenetico** per le malattie con espansione da “triplet repeat”, come è stato riportato anche per il prodotto del gene della malattia di Huntington.
- ✓ **FRAMMENTI PROTEICI TOSSICI PER I NEURONI** e potrebbero promuovere la formazione di corpi inclusi intraneuronali che probabilmente causerebbero la morte cellulare con un meccanismo non ancora conosciuto.
- ✓ **ALTERAZIONE DELLA TRASCRIZIONE** (mediante cambiamenti dello stato di metilazione o dell'organizzazione dei nucleosomi)
- ✓ **ALTERAZIONE DELLA STABILITA' DELL'mRNA**
- ✓ Il **DIFETTO GENETICO** non consiste sempre nella perdita di una funzione (come spesso avviene per le malattie genetiche recessive), ma nell'**acquisizione di proprietà patologiche a causa dell'alterazione strutturale (“gain of function”)**
- ✓ I loci coinvolti nella mutazione sono caratterizzati da un **ALTO GRADO DI POLIMORFISMO** nelle persone normali, tanto che **ciascun soggetto ha un'alta probabilità di essere eterozigote, ma nella maggior parte dei casi il numero di ripetizioni si mantiene entro limiti ben definiti**



George Huntington  
1850-1916

# Corea di Huntington

⇒ 1873 Huntington

⇒ coreoatetosi

⇒ demenza

(chorea = “danza” gr.  
athetosis = “senza posizione” gr.)

⇒ autosomica dominante

⇒ gene IT 15 (cromosoma 4)

⇒ prevalenza globale 4-5 casi/1 milione

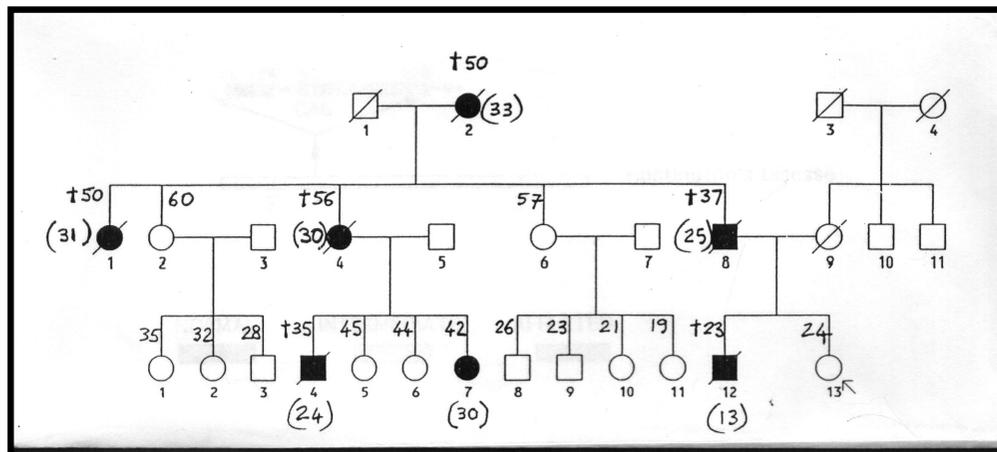
⇒ prevalenza nord Europa 30-70 casi/1 mil.

⇒ maschi > femmine



## MALATTIA AUTOSOMICA DOMINANTE

### A PENETRANZA COMPLETA



▶ Gene IT15 Mappato nel 1983 ed isolato nel 1993

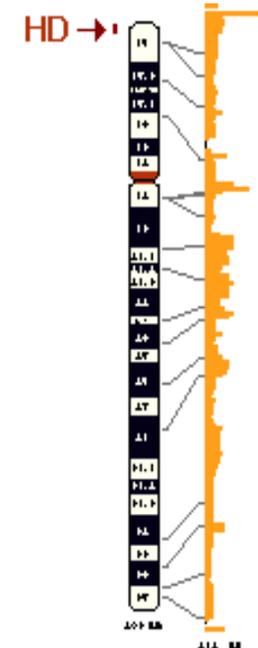
▶ Braccio corto cromosoma 4 (4p16.3)

▶ 67 esoni; 5.2 MB  
▶ Espresso in molte parti dell'encefalo, polmoni, gonadi ed altri tessuti

▶ Il gene codifica per una proteina di 330 kD: la Huntingtina

▶ Sequenza trinucleotidica CAG ripetuta nella porzione codificante del gene

▶ Tripletta CAG codifica per una catena di glutammina (polyGlu)

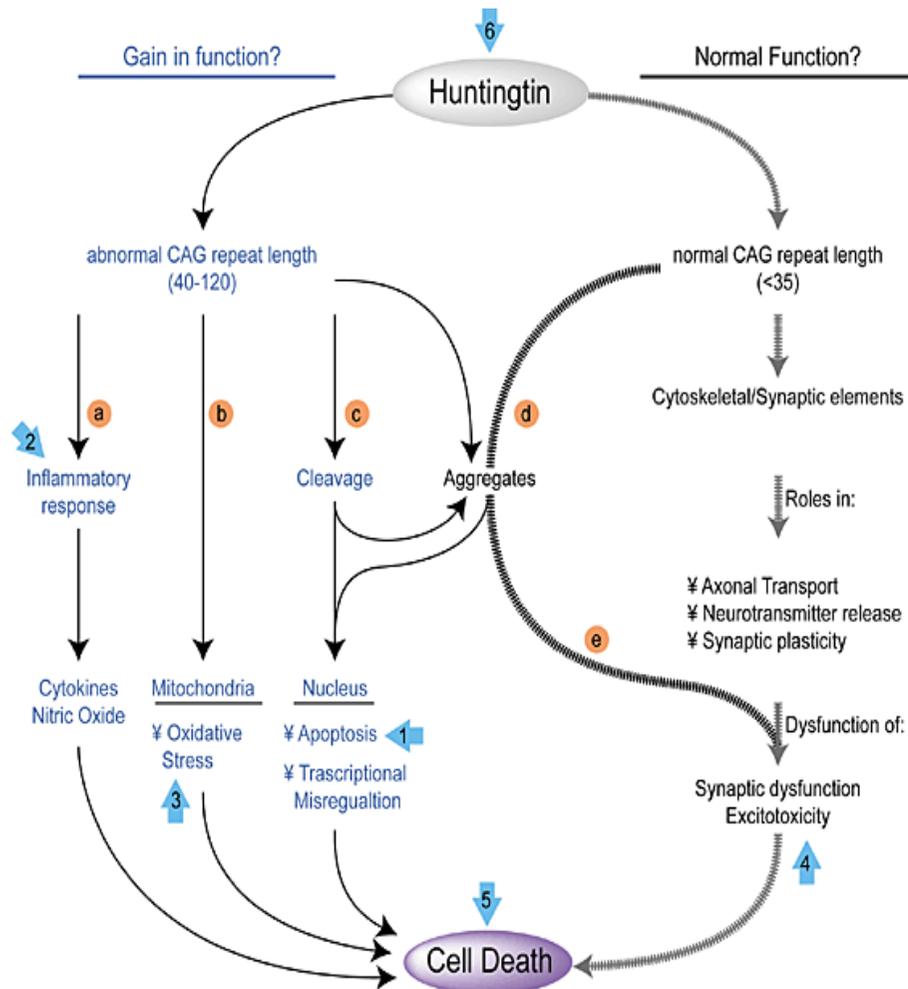


# Corea di Huntington

## 1. DIFETTO NEL METABOLISMO ENERGETICO

## 2. NEUROTOSSICITA' DIRETTA DELLE POLIGLUTAMMINE

## 3. APOPTOSI INAPPROPRIATA



a) **Attivazione risposta infiammatoria** stimolo rilascio **CITOCHINE** e **NO**

b) **Interferenza con produzione dell'energia** -> resistenza allo **stress ossidativo**

c) **Struttura anomala** accumulo -> induzione **APOPTOSI**

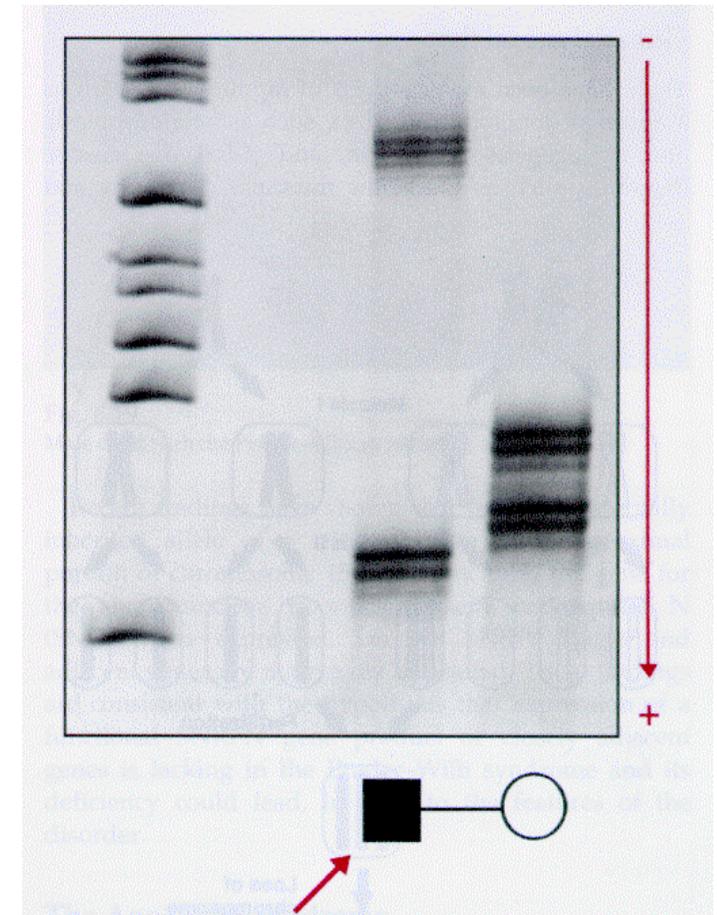
d) **Formazione aggregati** (forse con altre proteine) -> induzione **APOPTOSI**

e) **Sequestro altre proteine** (anche Huntingtina)

**Impedimento del funzionamento normale con un effetto dominante**

# Corea di Huntington

- ✓ Esordio 4° -5° decennio
- ✓ Inizio sintomatologia insidioso
- ✓ Età esordio dipende dalla *sensibilità delle tecniche di accertamento*
- ✓ Correlazione tra n° ripetizioni CAG / età esordio:
  - **Esordio giovanile: 60-80 triplette**
  - **Esordio tardivo: 40-50 triplette**
- ✓ Correlazione sesso genitore affetto ed età esordio malattia nella prole:
  - madre affetta -> malattia tardiva**
  - padre affetto -> malattia precoce**
- ✓ Ipotesi fattore ereditario extracromosomico (mitocondriale?)
- ✓ Anticipazione
  - 1ª generazione: esordio 67 aa, morte 91 aa**
  - 2ª generazione: esordio 4ª decade, morte 5ª decade**
  - 3ª generazione: esordio 16 aa**
- ✓ Mutamenti personalità, Disturbi memoria, Demenza, Psicosi maniaco-depressiva



• CAG PCR del gene HD

–moglie = 20, 24 copie

–marito affetto = 18 & 44 copie

**Ereditarietà**

**Multifattoriale**

**Geni multipli**

**Non Mendeliana**

**Espansioni dinamiche**

**Imprinting**

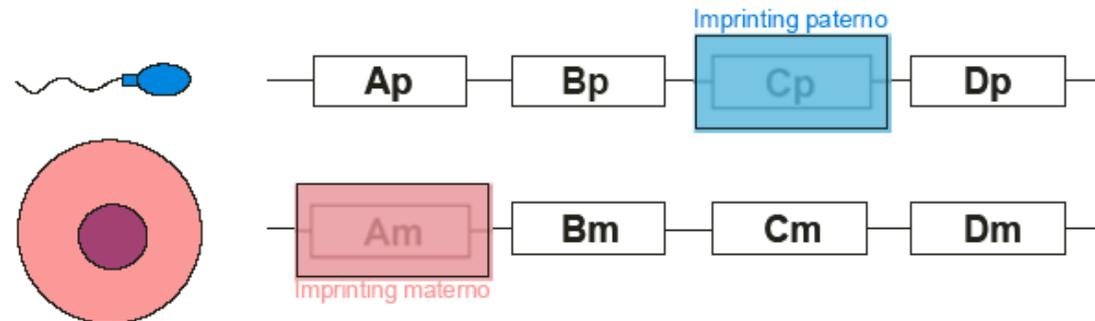
**Geni Mitochondriali**

# Malattie da Imprinting

- ✓ Espressione di uno solo dei due alleli -> regolazione del dosaggio genico
- ✓ Studi recenti hanno dimostrato che, almeno per alcuni geni, esistono delle differenze sostanziali tra l'allele paterno e quello materno  
==> **Influenza del sesso del genitore che lo trasmette sulla espressione del gene**
- ✓ La causa dell' imprinting e' epigenetica: la metilazione del dna influenza l'espressione dei geni e la "marcatura" del cromosoma come paterno o materno avviene probabilmente durante la gametogenesi.
- ✓ **Sindrome di Prader-Willi**: ritardo mentale, bassa statura, obesita', mani e piedi piccoli, ipogonadismo.
  - Causa: nel 50-60% dei casi delezione interstiziale 15(q11q13)
  - La delezione colpisce solo i cromosomi di origine paterna
- ✓ **Sindrome di Angelman**: ritardo mentale, rigidita' muscolare e caratteristico riso perenne
  - Causa: delezione interstiziale 15(q11q13)
  - La delezione colpisce solo i cromosomi di origine materna

# Malattie da Imprinting

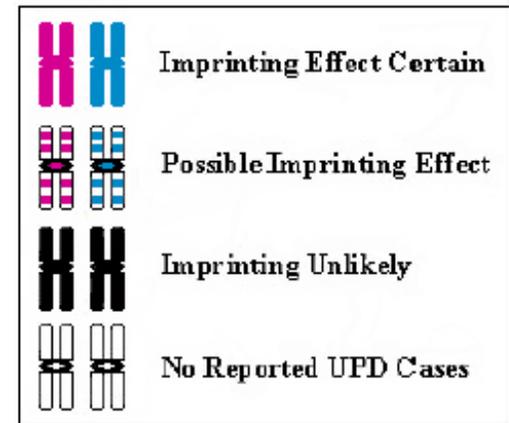
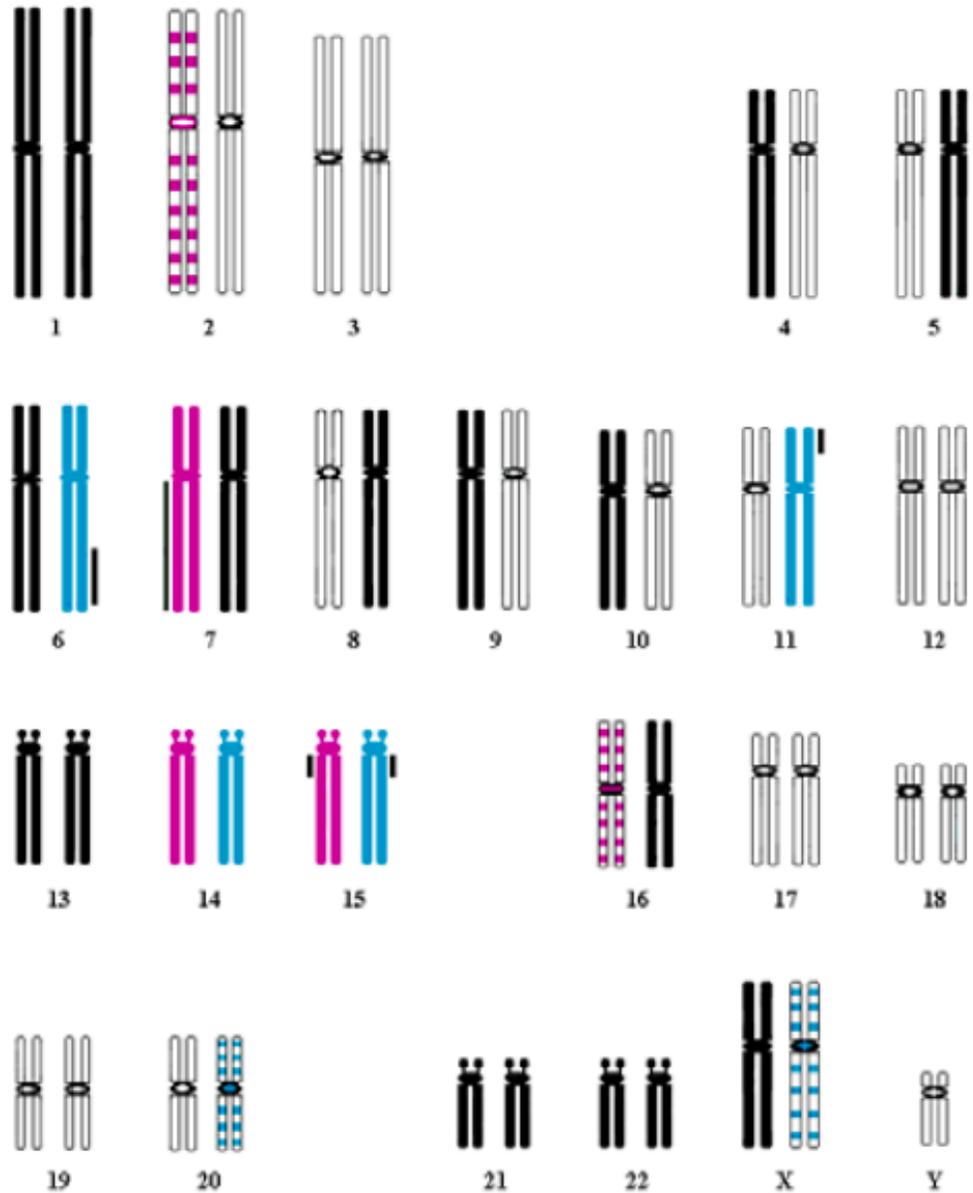
- ✓ **Imprinting altera l'espressione genica, ma non la sequenza del DNA.**
- ✓ **È un fenomeno epigenetico**
- ✓ **Nella linea germinale, durante la gametogenesi, l'imprinting paterno e materno viene:**
  - 1. Cancellato**
  - 2. Ripristinato in modo uniforme nei gameti a seconda del sesso dell'individuo**
- ✓ **L'imprinting richiede un centro di imprinting nel DNA ed attività enzimatica di metilazione (metiltransferasi) del DNA**



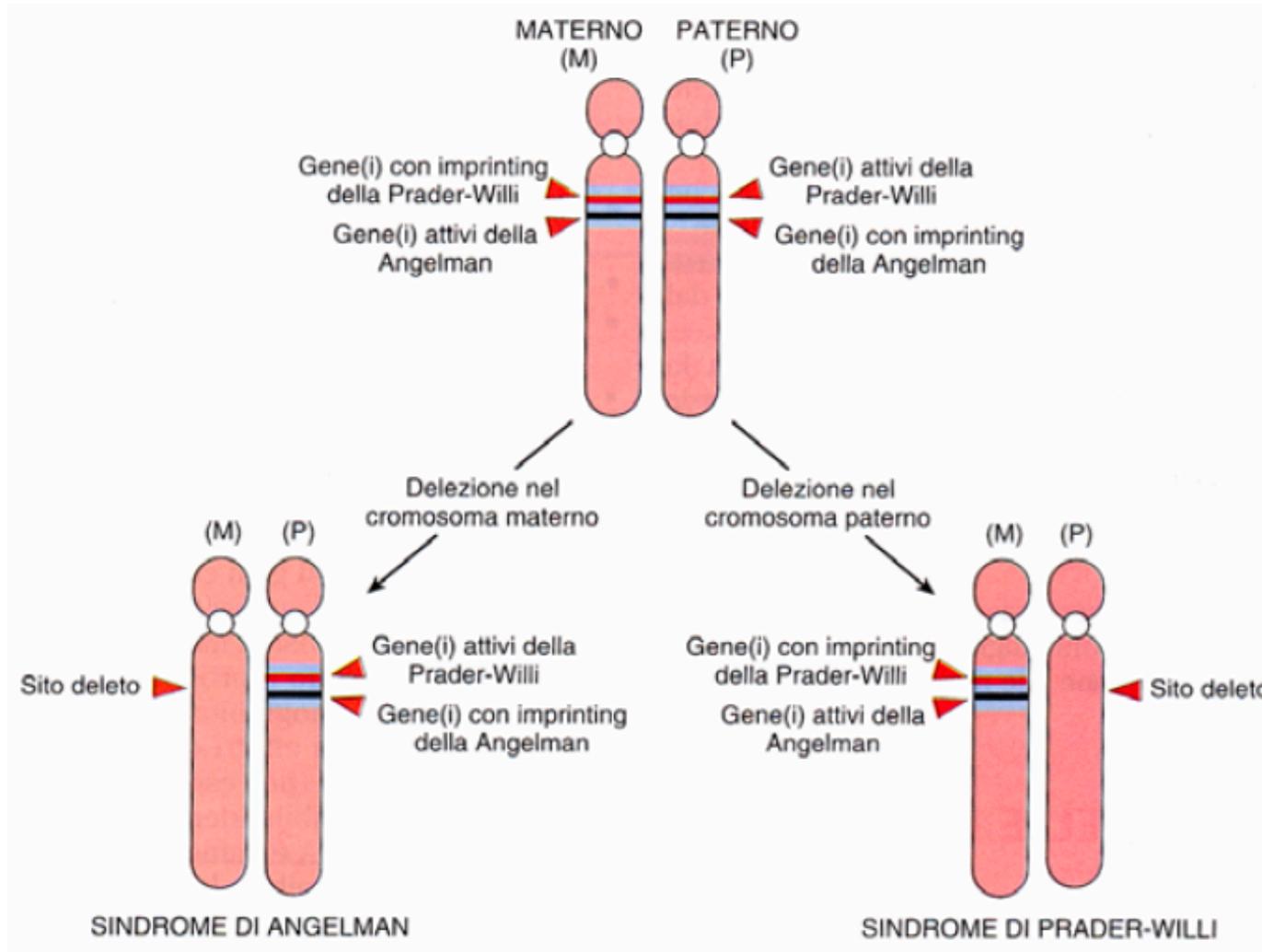
**Espressione a livello somatico:**

Ap      Bp      Dp  
         Bm      Cm      Dm

# Malattie da Imprinting



# Imprinting nei cromosomi 11 e 15



## Imprinting nei cromosomi 11 e 15

	Prader-Willi	Angelman
Delezione 15q11-q13	70% paterna	70% materna
Disomia uniparentale	30% materna	3-5% paterna
Mutazione E6-AP (ubiquitina-proteina ligasi)	No	2-4% solo casi familiari
Mutazione centro di imprinting	1-2%	7-9%
Altre	-	10-20%

# Imprinting nei cromosomi 11 e 15

## Prader-Willi

Bassa statura  
Obesità  
Ipogonadismo  
Mani e piedi piccoli  
Ritardo mentale

## Angelman

Bassa statura  
Ritardo mentale grave  
Convulsioni  
Postura tipica  
Facilità al riso



Tratte da Nussbaum et al, Thompson & Thompson  
Genetics in Medicine, WB Saunders Co. e da Jorde  
et al, Medical genetics, Mosby



**Ereditarietà**

**Multifattoriale**

**Geni multipli**

**Non Mendeliana**

**Espansioni dinamiche**

**Imprinting**

**Geni Mitochondriali**

# Malattie da Mutazioni nei geni Mitochondriali

✓ Vengono ereditati solo dalla madre:

La madre trasmette il mtdna sia ai figli che alle figlie

✓ Le uova contengono molti mitocondri nel loro citoplasma

✓ Gli spermatozoi contengono pochissimi mitocondri

✓ I geni espressi dal mtDNA sono quelli coinvolti nella **fosforilazione ossidativa**

=> alterazioni in questi geni hanno ripercussioni sugli organi che maggiormente dipendono dalla fosforilazione ossidativa (SNC, muscoli scheletrici, muscolo cardiaco, fegato e reni)

✓ Durante la divisione cellulare i mitocondri si distribuiscono casualmente tra le cellule figlie:

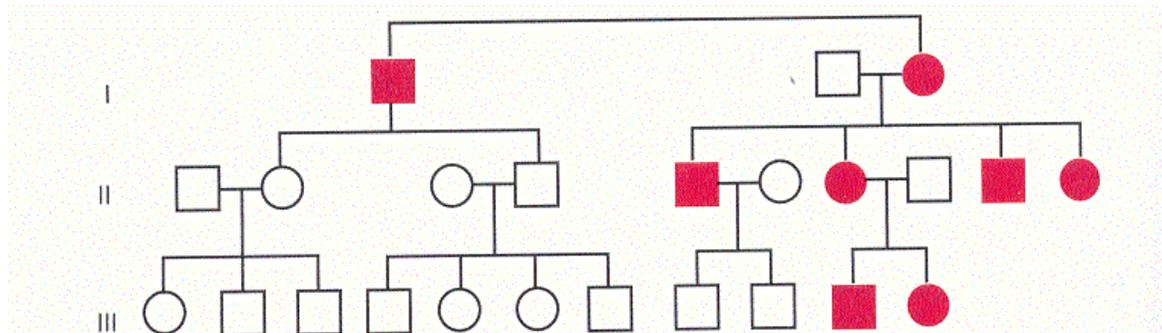
quando una cellula con *mtdna* normale e mutante si divide => proporzione variabile di mtdna nelle cellule figlie ==> gravità variabile del difetto

✓ **Neuropatia ottica ereditaria di Leber**: malattia neurodegenerativa con progressiva perdita della vista. Si manifesta tra i 15 e e 35 anni.

✓ Sono stati rilevati in alcune famiglie anche difetti della circolazione cardiaca ed alcune manifestazioni neurologiche minori

# Malattie da Mutazioni nei geni Mitochondriali

- ✓ Atrofia Ottica Dominante (DOA – ADOA)
- ✓ Deficit di COX dovuto a mutazioni nei geni nucleari
- ✓ Disturbi da deficit di co-enzima Q10
- ✓ Disturbi del SNC associati a POLG1
- ✓ Encefalopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi tipo stroke (MELAS)
- ✓ Encefalopatia neuro-gastrointestinale mitocondriale (MNGIE)
- ✓ Epilessia mioclonica con fibre rosse stracciate – Ragged red fibers (MERRF)
- ✓ Malattie da mutazioni puntiformi del mtDNA (cyt b e COX)
- ✓ Neuropatia, atassia e retinite pigmentosa (NARP)
- ✓ Neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON)
- ✓ Neuropatia sensoriale con atassia, disartria ed oftalmoparesi (SANDO)
- ✓ Oftalmoplegia esterna progressiva (PEO)
- ✓ Sindrome di Leigh
- ✓ Sindrome di Kearns-Sayre
- ✓ Sindrome di Pearson
- ✓ Sindromi da deplezione del mtDNA
- ✓ Sordità neosensoriale non sindromica (NSSD) e sindromica



**Figure 12-32.** Pedigree of Leber's hereditary optic neuropathy, a disorder caused by a defect in mitochondrial DNA. Inheritance is only through the maternal lineage, in agreement with the known maternal inheritance of mitochondrial DNA. No affected male transmits the disease.