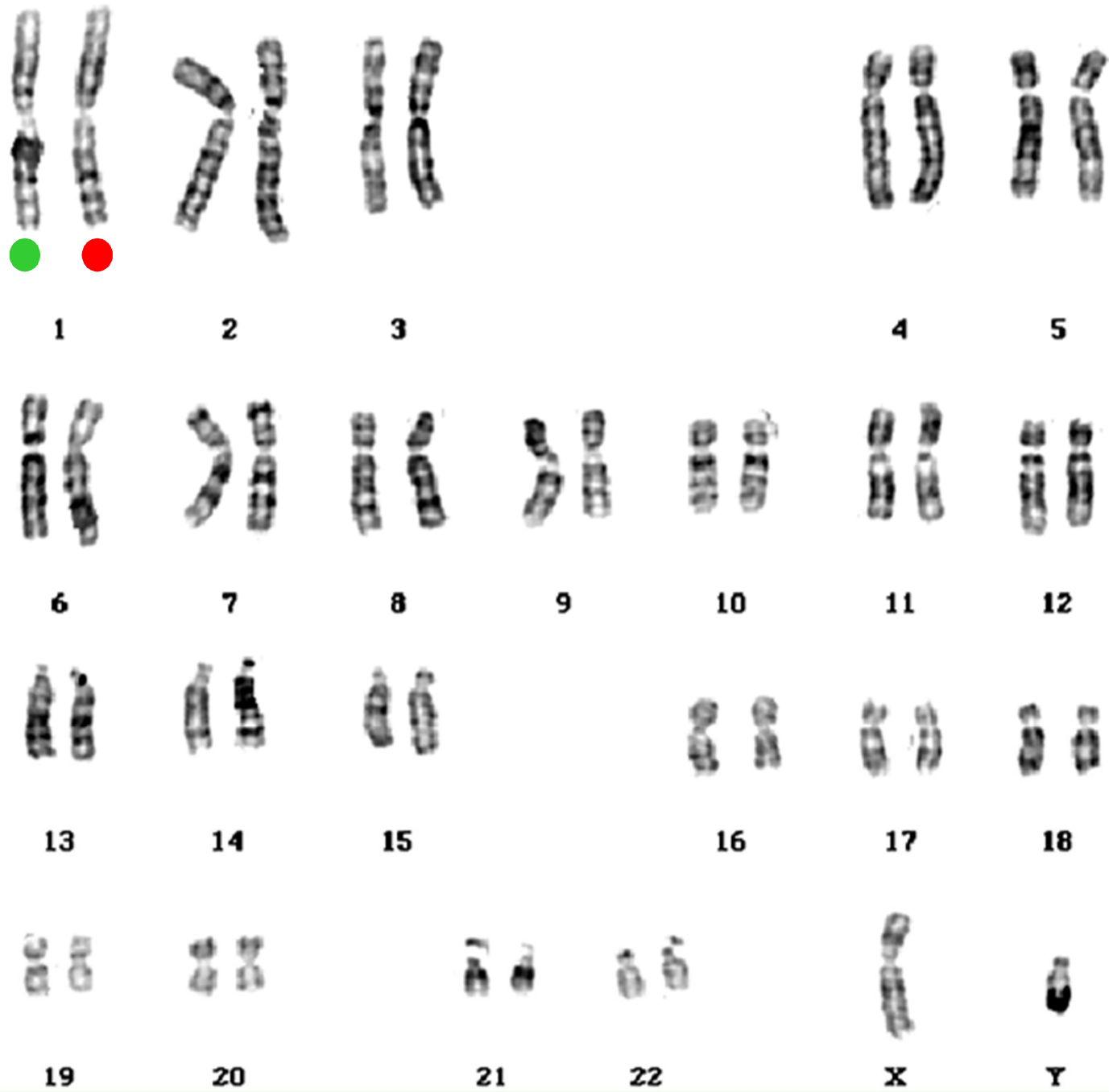
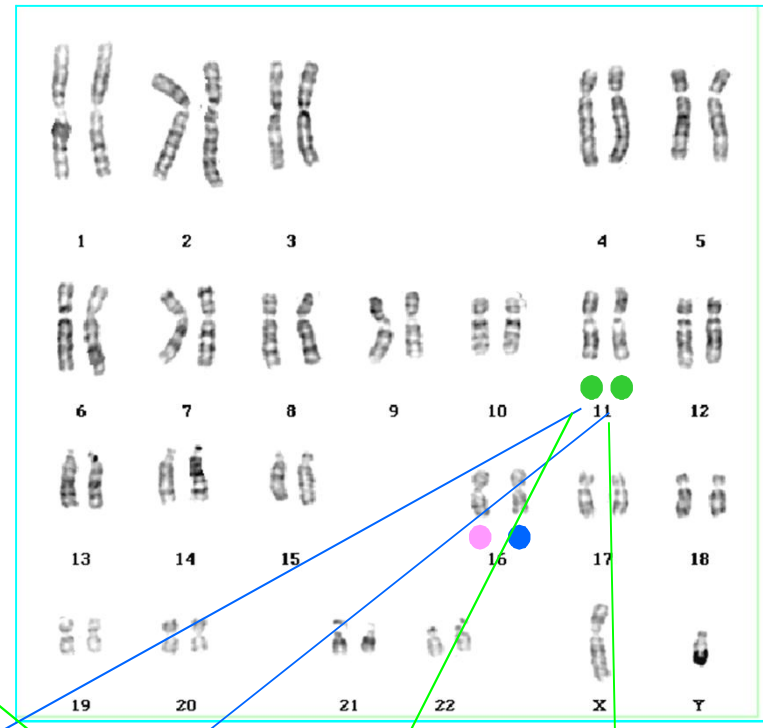
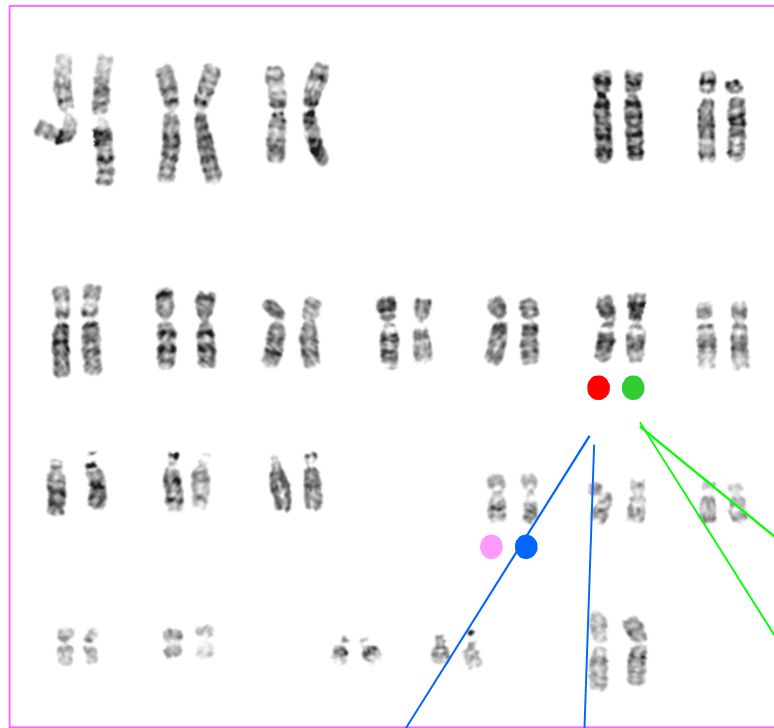


# Malattie Geniche

## Malattia Autosomica Dominante:

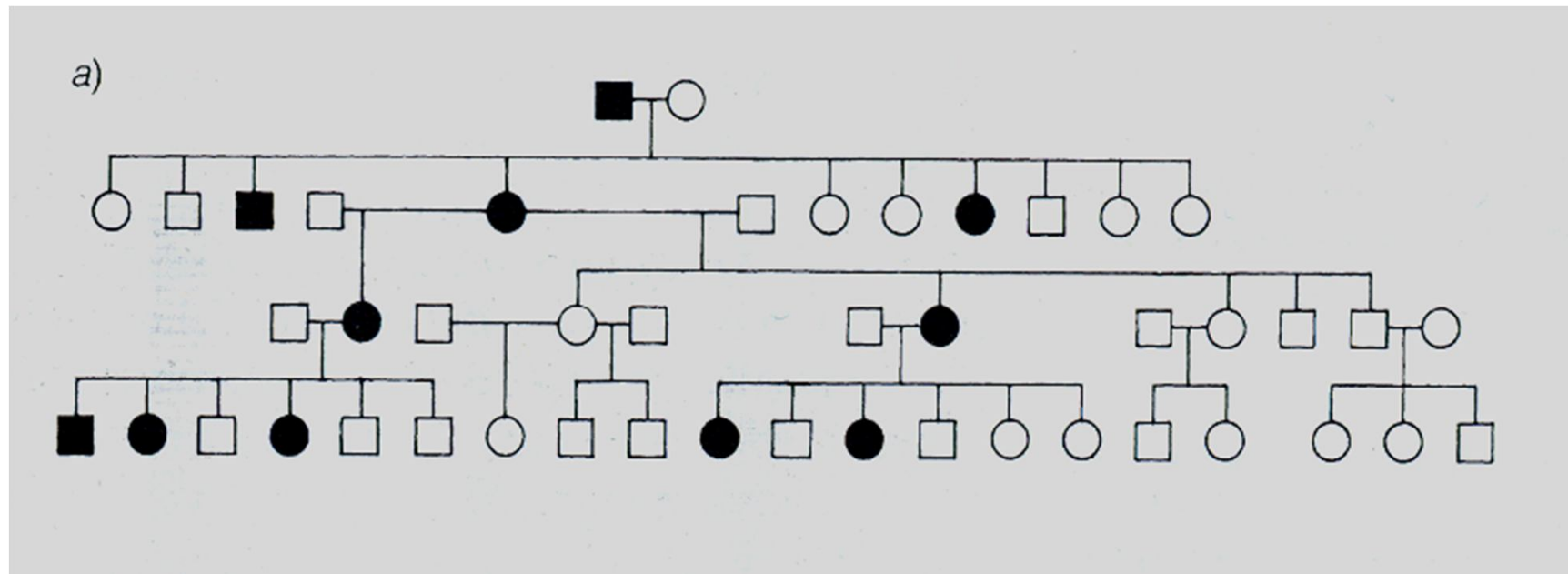
**E' sufficiente un solo allele mutato  
affinchè si manifesti la malattia**



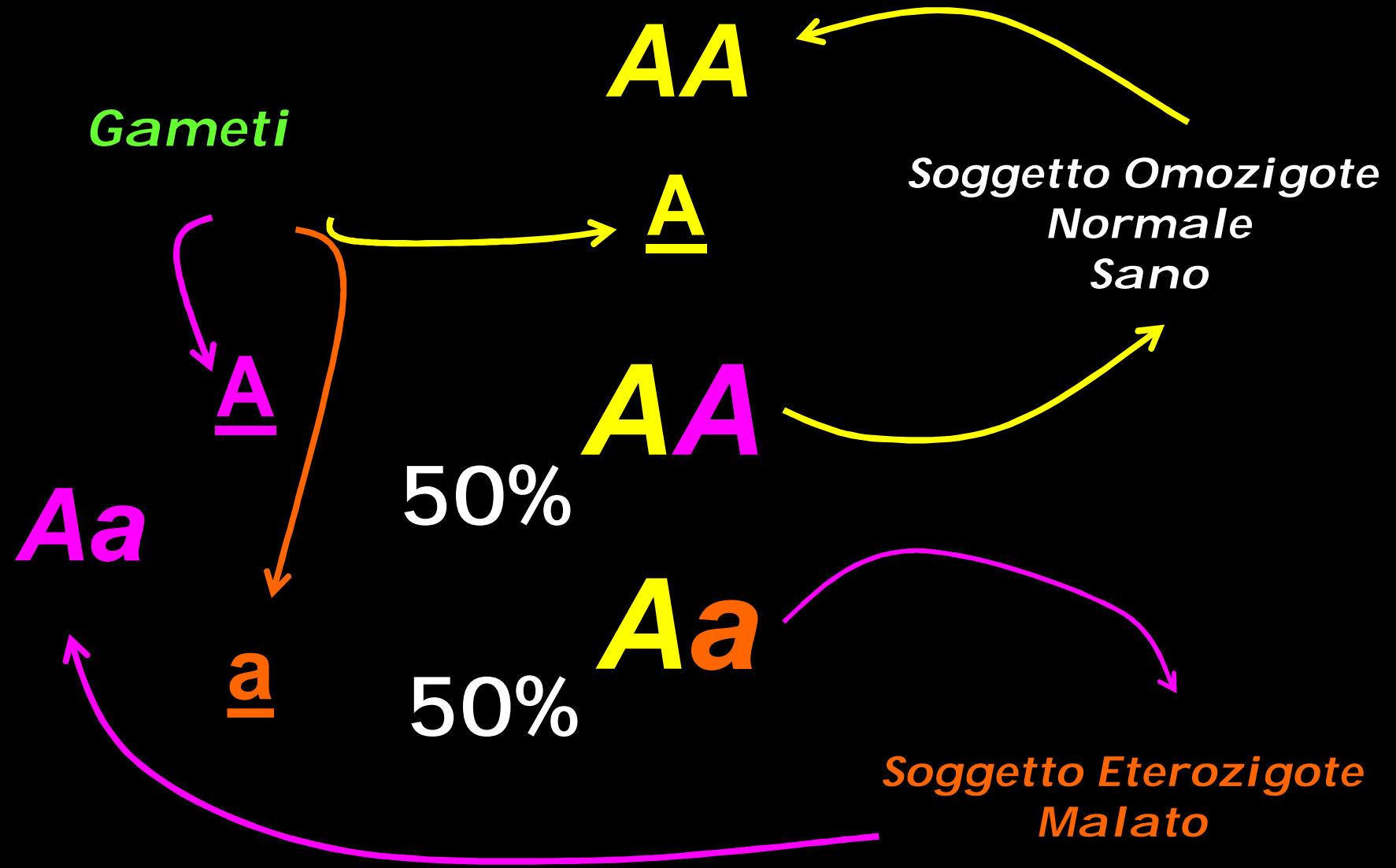


● Allele mutato    ● Allele selvatico

# Malattia a trasmissione genetica **autosomica dominante**



# Modello trasmissione ereditaria **malattie geniche dominanti**



# Corea di Huntington

- ***La malattia di Huntington è una malattia neuro-degenerativa a trasmissione autosomica dominante, ad insorgenza per lo più in età adulta.***
- ***Clinicamente è caratterizzata da un disturbo del movimento, deterioramento cognitivo e disturbi psichiatrici.***
- ***La causa della malattia è l'espansione patologica di una sequenza trinucleotidica CAG nel gene HD sul cromosoma 4p16 (range espansione 36-121).***
- ***Al momento non è nota una cura efficace in grado di rallentarne od arrestarne il decorso progressivo.***

# Corea di Huntington

È una  
**malattia genetica**  
di tipo  
**neurodegenerativo**  
a trasmissione  
**autosomica dominante.**

Il soggetto ammalato  
eredita da un genitore  
malato una copia del gene  
contenente la mutazione .

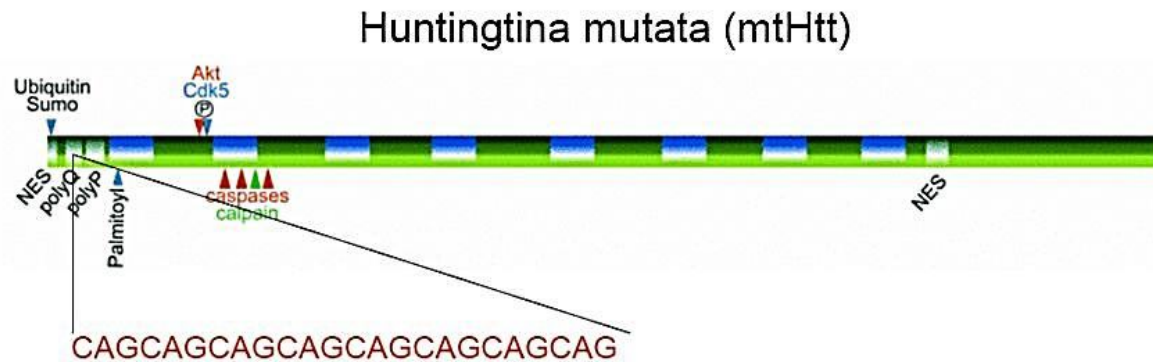


È causata da un  
**gene difettoso**  
presente sul  
**cromosoma 4**

**Gene HTT**



# Corea di Huntington



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

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

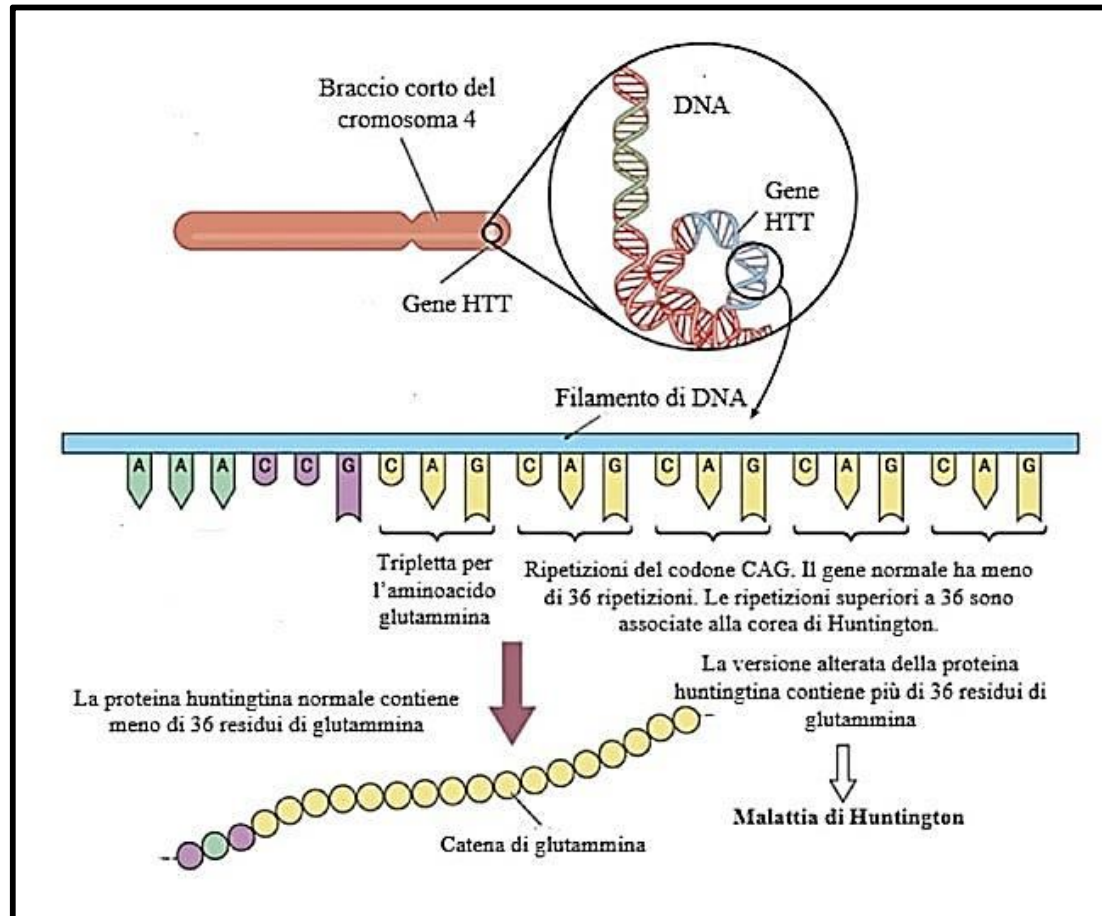
Espressa nei neuroni e localizzata nel citoplasma associata a microtubuli e in vescicole sinaptiche.

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

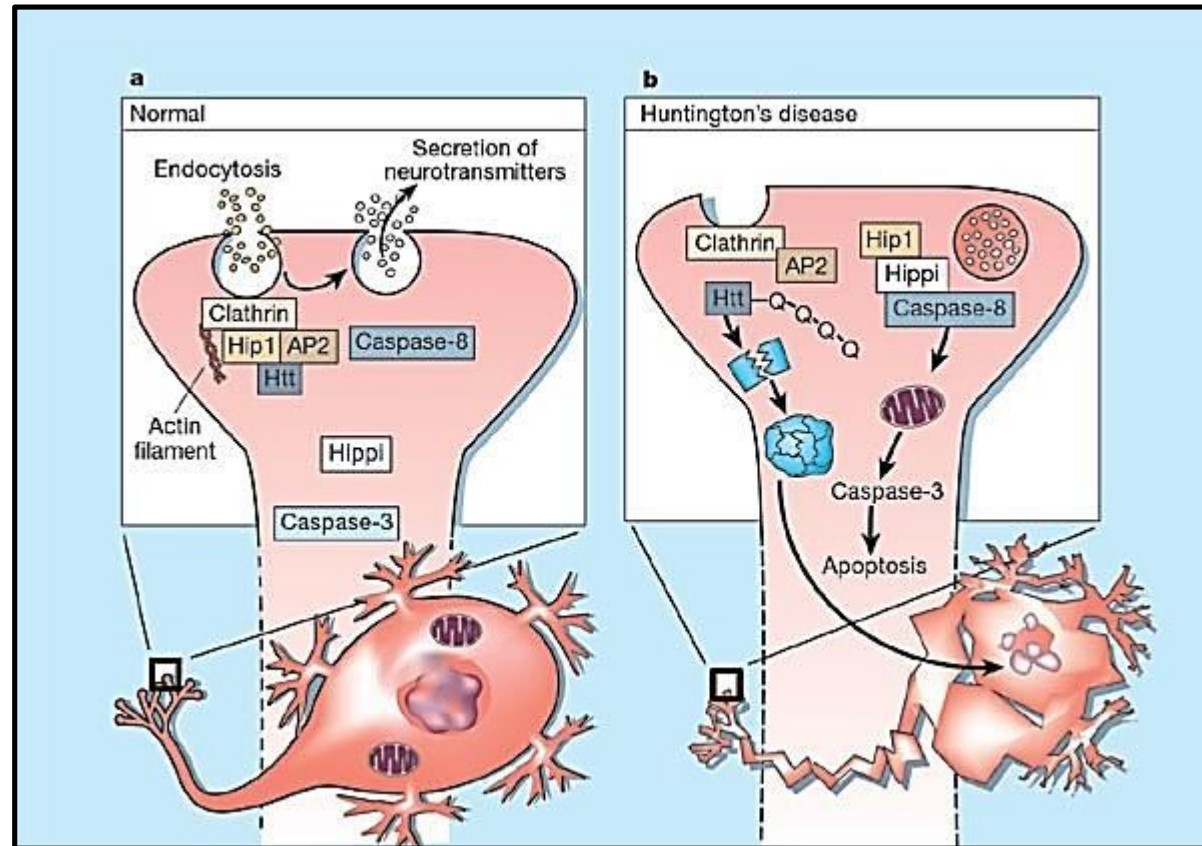
**PROTEIN GAIN-OF-FUNCTION:** l'espansione determina una proteina con un numero elevatissimo di glutammine (polyQ) che esercitano a livello cellulare un effetto dominante negativo. Precipitazione sotto forma di aggregati insolubili



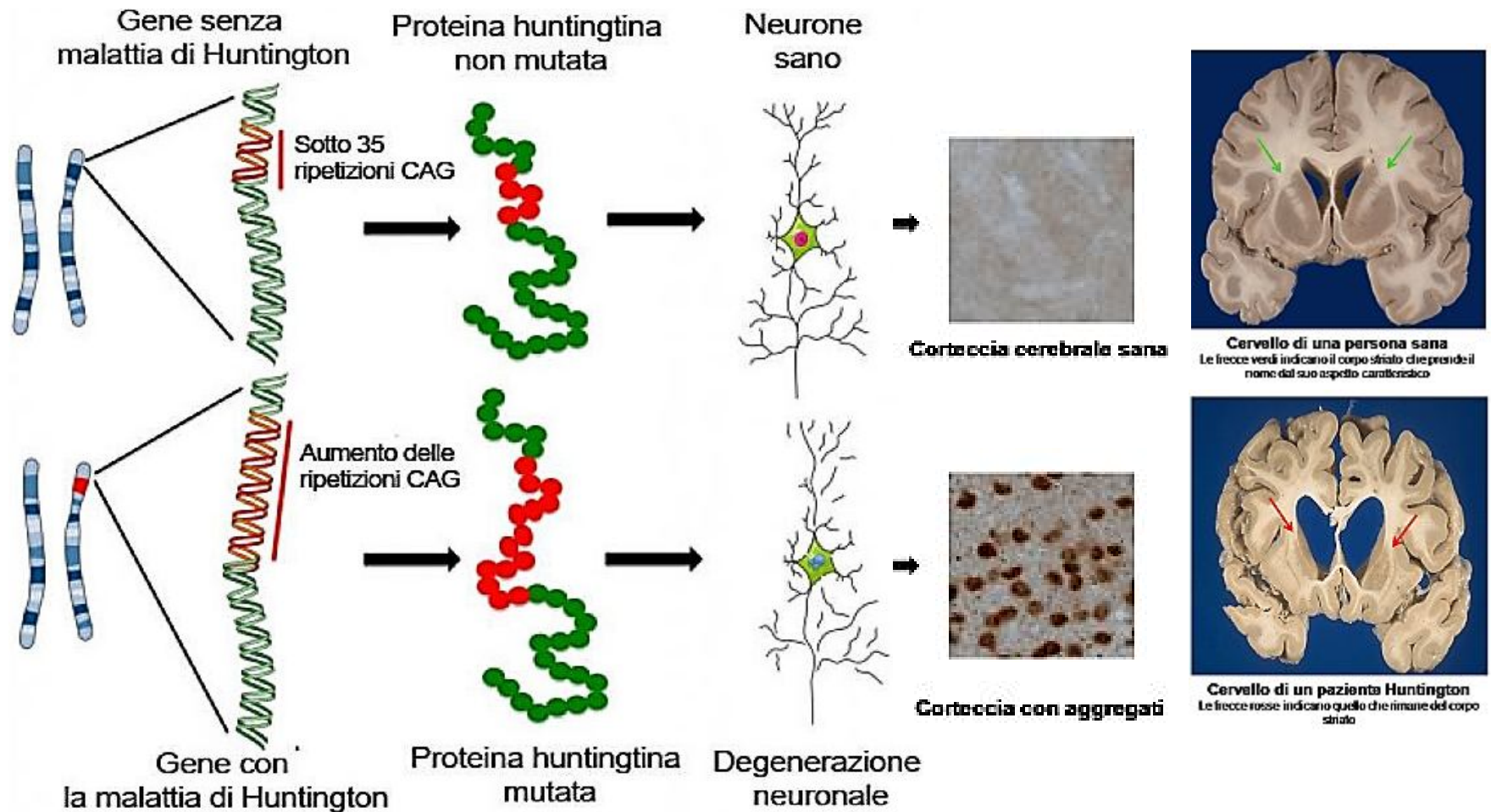
# Corea di Huntington



# Corea di Huntington



# Corea di Huntington



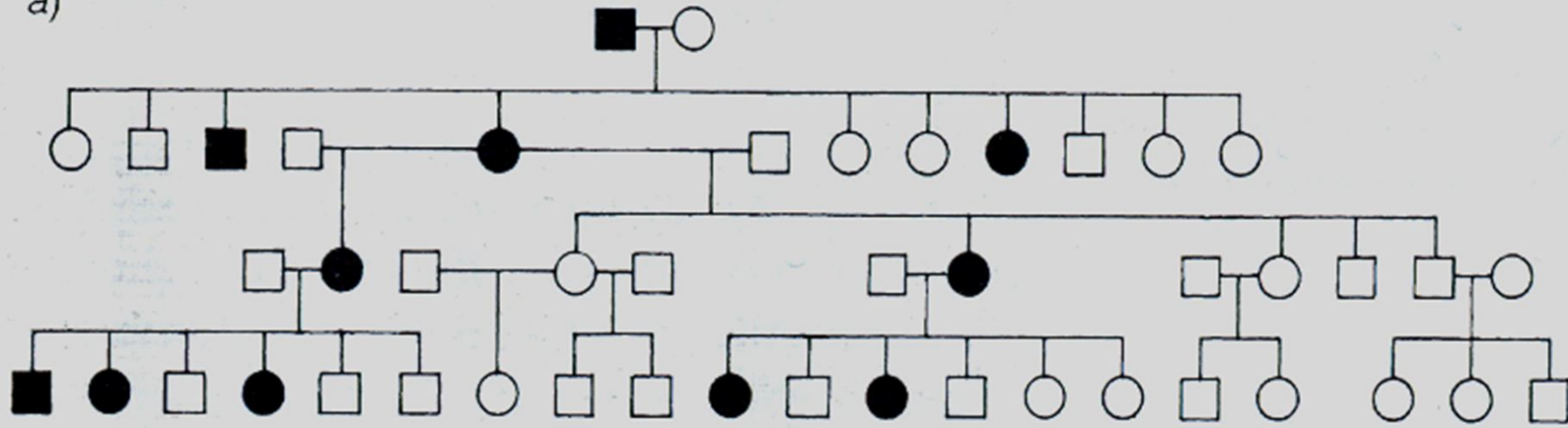
# Malattie Geniche

## Malattia X-Linked:

**Il gene mutato si trova sul cromosoma  
X**

**Femmine di norma eterozigoti  
portatrici sane,  
maschi affetti**

a)



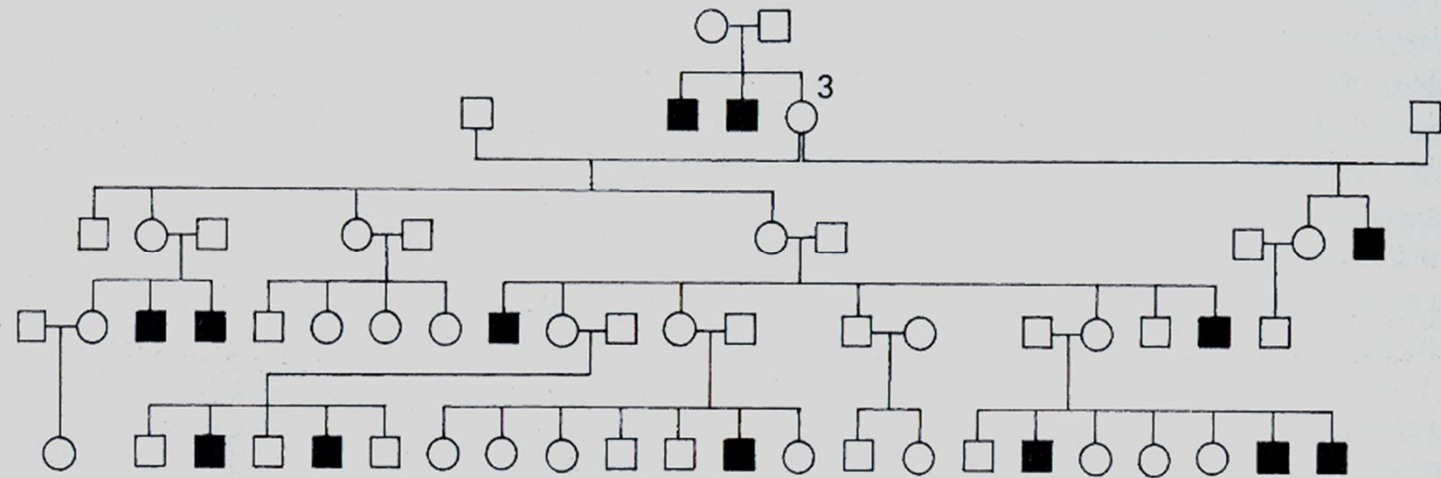
I

II

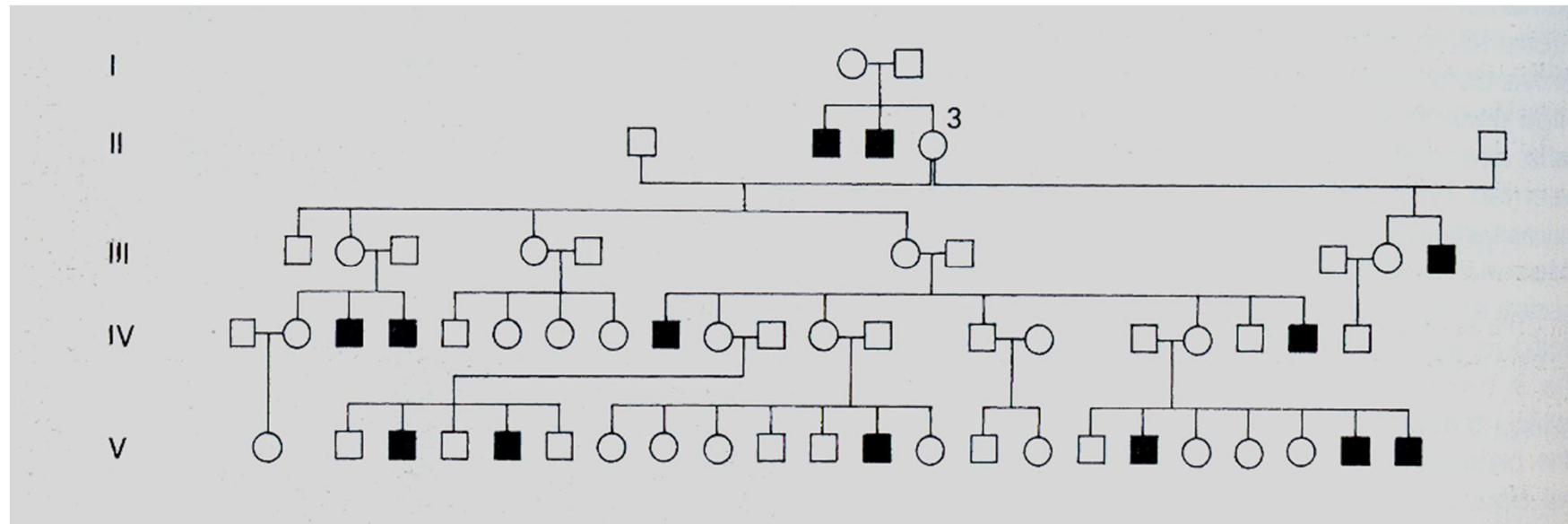
III

IV

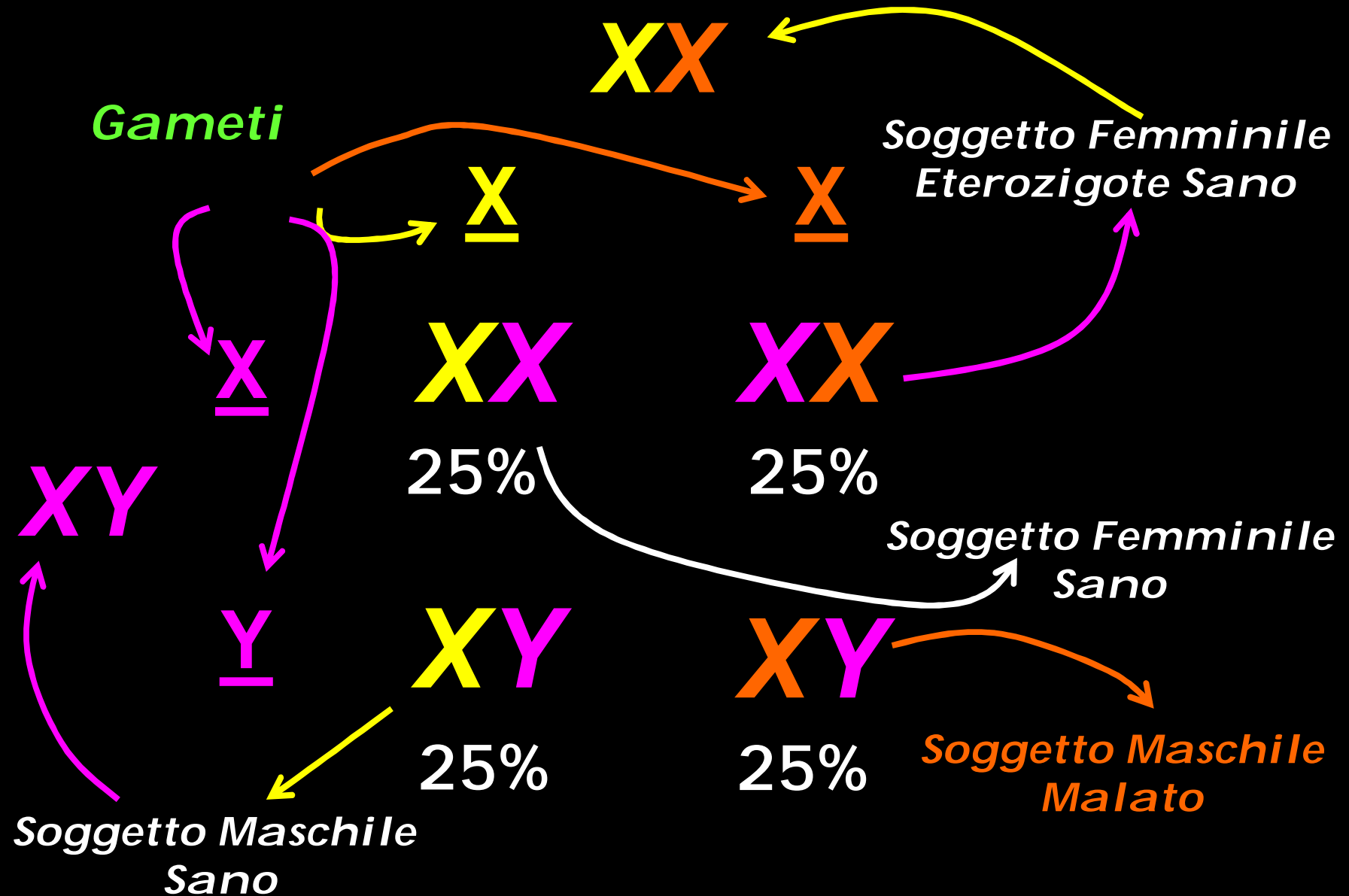
V



# Malattia a trasmissione genetica **K-linked**

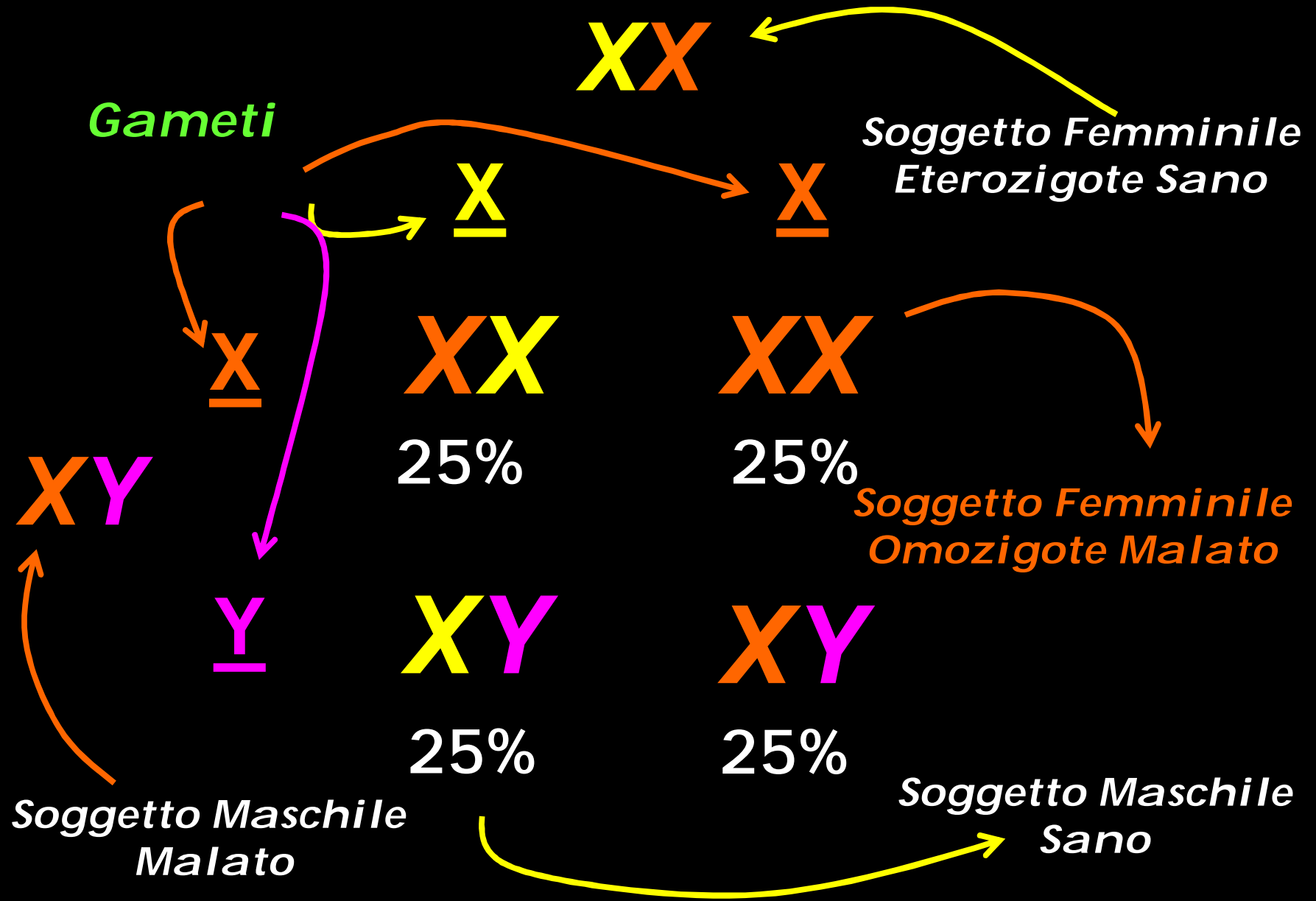


# Modello trasmissione ereditaria **malattie geniche X-linked**





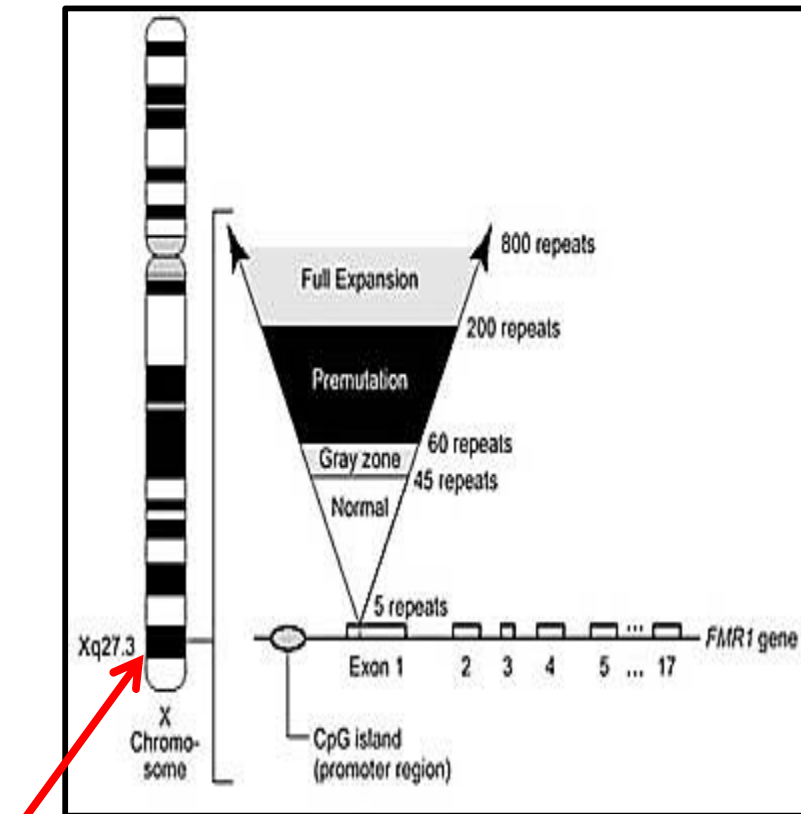
# Modello trasmissione ereditaria **malattie geniche X-linked**



# Ritardo Mentale X-linked

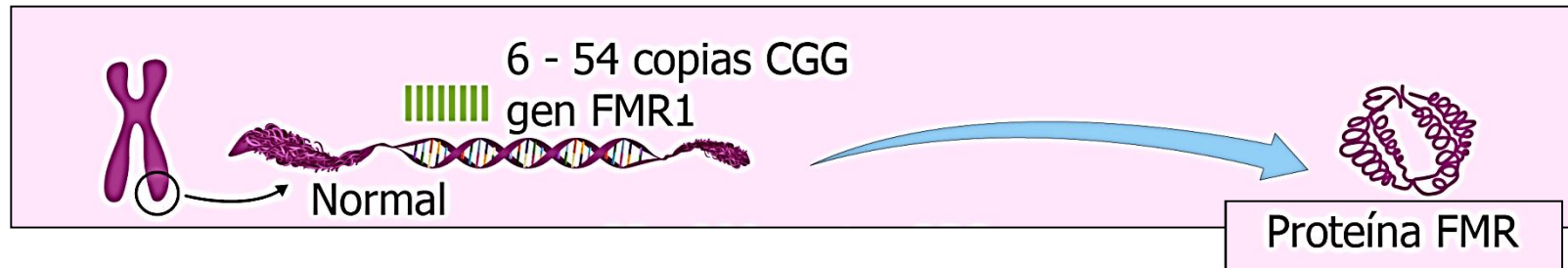
## *Aspetti Genici*

- Gene FMR1
- Cromosoma X, locus Xq27.3
- Mutazione dinamica nell'ex\_1: amplificazione tripletta CGG
  - Pazienti sani < 45 triplette CGG
  - Pazienti premutazione 55-200 triplette CGG
  - Pazienti affetti >200 triplette CGG



# Ritardo Mentale X-linked

## *Aspetti Biochimici*



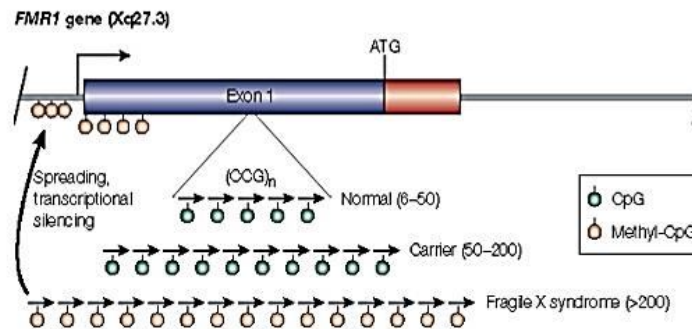
- ❖ FMRP regola la sintesi proteica e altre vie di segnalazione nei dendriti neuronali.
- ❖ Si ritiene che il silenziamento del gene FMR1 riduca la plasticità e la modulazione sinaptica del cervello, compreso l'ippocampo.

# Ritardo Mentale X-linked

## *Aspetti Genici*

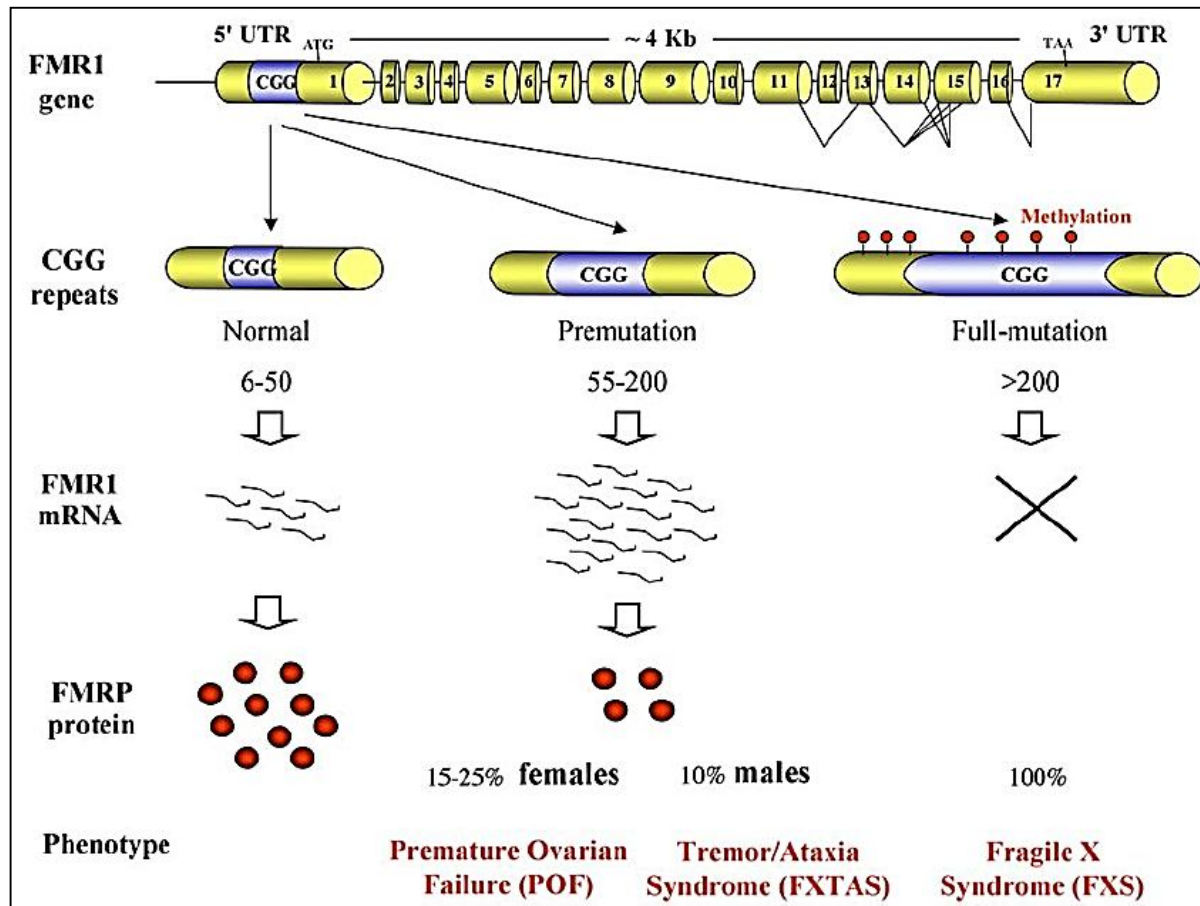
### In Fragile X Syndrome FMR 1 Gene is Methylated

Fragile X Syndrome is caused by an expanded CGG trinucleotide repeat in the Fragile X Mental Retardation (FMR1) gene leading to epigenetic silencing (by methylation) and loss of expression of the Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP).



# Ritardo Mentale X-linked

## *Aspetti Genici*



# Ritardo Mentale X-linked

## *Aspetti Clinici*

- ✓ Ritardo mentale
- ✓ Estremamente distraibili ed impulsivi
- ✓ Attenzione limitata
- ✓ Iperattività
- ✓ Possono mostrare inusuali movimento delle mani
  - mordersi le mani o le braccia
  - sbattere le mani quando siano in condizione di eccitamento o di sovrastimolazione.

Causa Esterna+Interna =  
Malattia Multifattoriale



# Malattia Multifattoriale

---

*peculiarità*

- 1. Aumento del numero dei casi tra i figli e i fratelli del probando, rispetto alla popolazione generale;*
- 2. Aumento di concordanza nei gemelli monozigoti rispetto ai dizigoti.*

# Malattia Multifattoriale: Le allergie

---

**Genotipo**

+

**Ambiente**

=

**Fenotipo**

?

*Pollini*

*Asma*

*Dermatophagoides*

*Eczema*

*Infezioni*

*Febbre da fieno*

*Età*

*Iperattività  
bronchiale*

*Tempo atmosferico*

*Cutireazione*

*Cambio di stagione*

*IgE totali*

*ecc.*

# Malattia Multifattoriale

	Popolazione generale	Fratelli	$A\Phi$	Gemelli monozigoti	Gemelli dizigoti
	%	%		%	%
Diabete tipo 1	0,4	5	13	40	5
Sclerosi multipla	0,1	2	20	18	2
Lupus eritematoso sistemico	0,1	2	20	22	2
Celiachia	1	15	15	80	15

# *Malattia Celiaca*

**Celiac disease**, also known as celiac sprue and gluten-sensitive enteropathy, **is a multifactorial disorder** of the small intestine that is influenced by **both environmental and genetic factors**. It is characterized by malabsorption resulting from inflammatory injury to the mucosa of the small intestine after the ingestion of wheat **gluten** or related rye and barley proteins.

*“multifactorial disorder”*

*“environmental and genetic factors”*

Celiachia = Glutine +  $\Sigma g$

# *Celiachia: genetica*

---

**Falchuk et al. (1972) HLA-A8**

**Trier (1991) HLA-DQ2/DR3**

**Karell et al. (2003) HLA DQ2/DR7, DQ8, DQ7**

**Vader et al. (2003) HLA-DQ2: DQ2.5 and DQ2.2**



# ***HLA DQ***

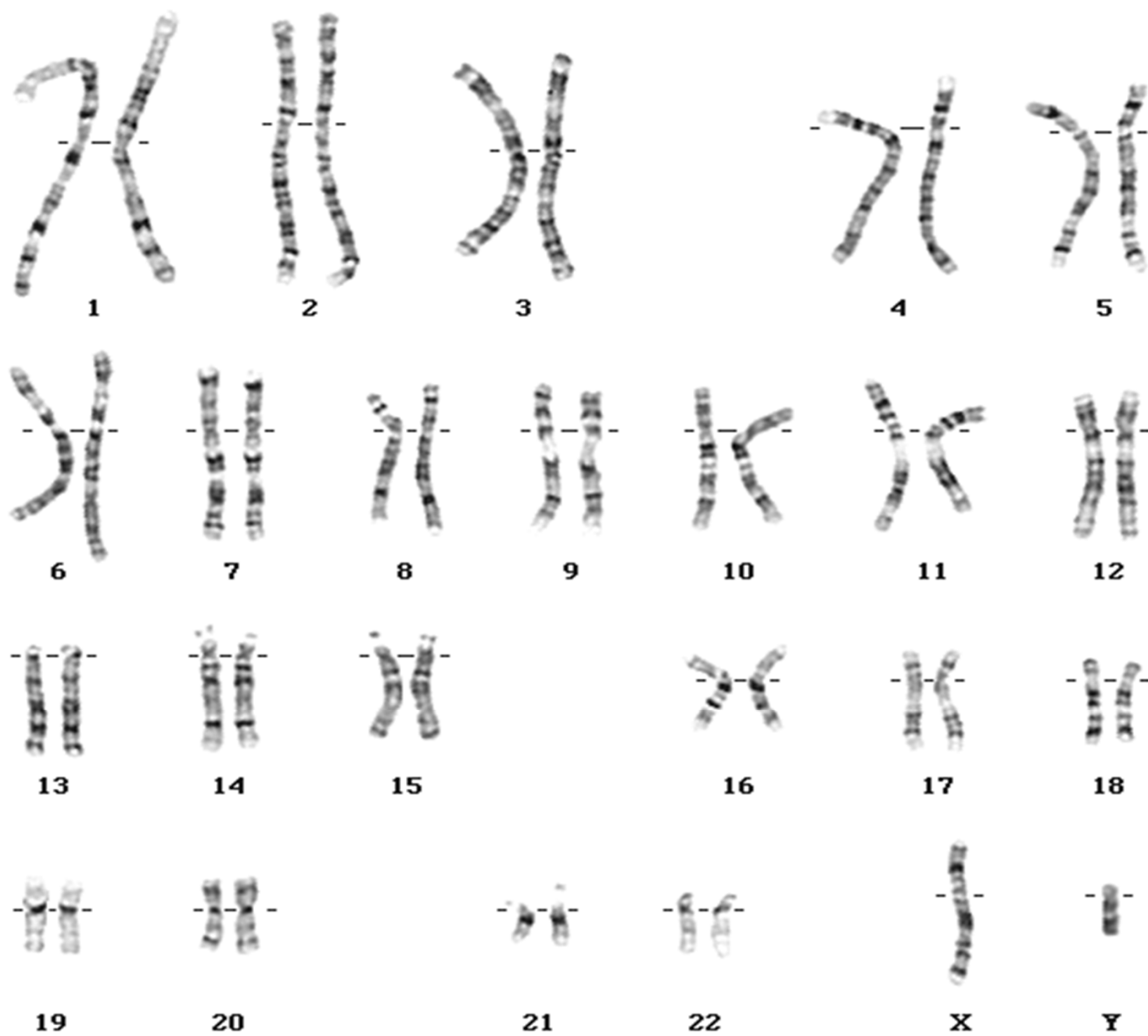
---

**Molecole del sistema HLA  
(Human Leucocytes Antigen)**

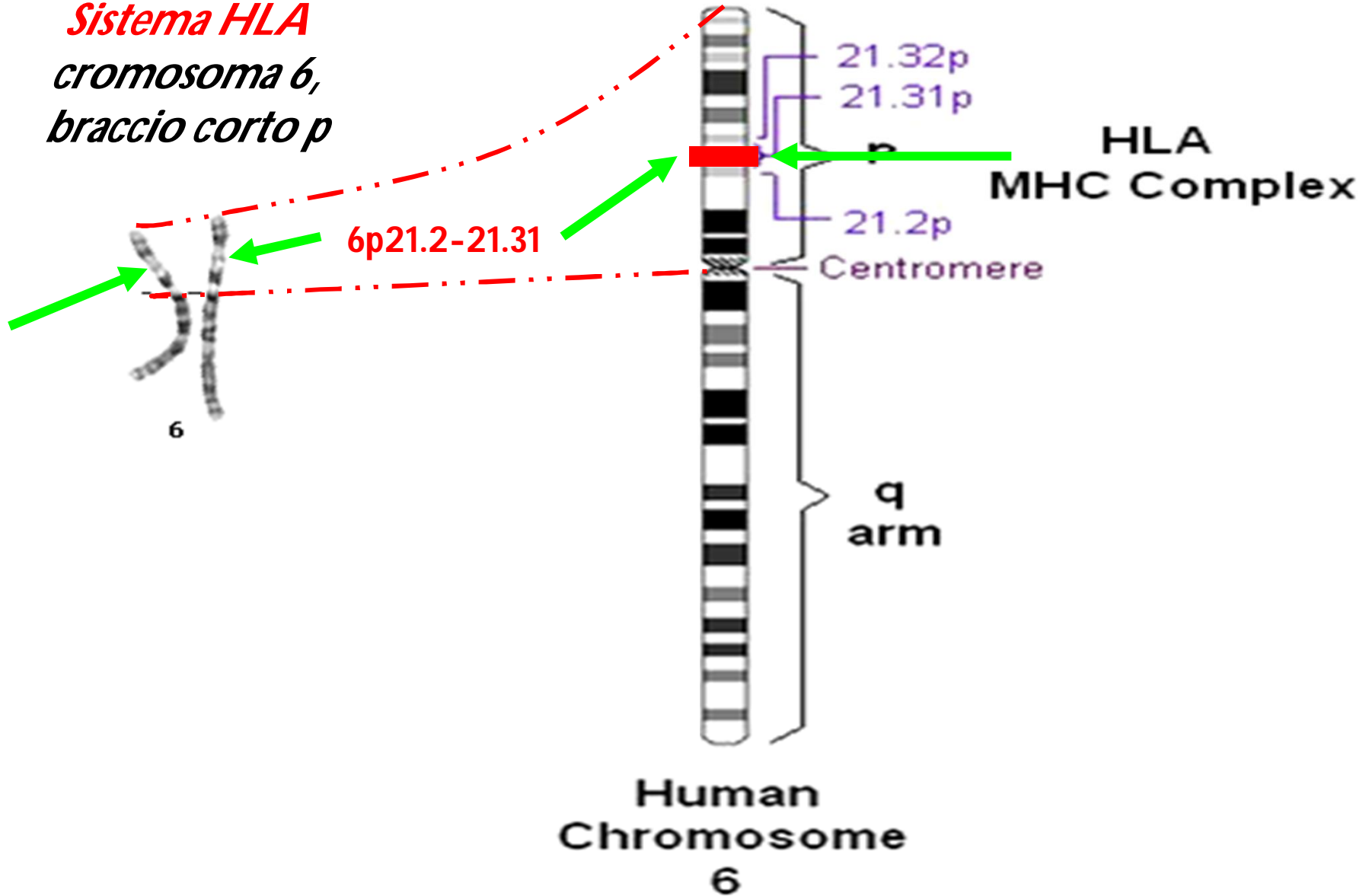
**sintetizzate da numerosi geni (cluster MHC)  
mappati tutti sul cromosoma 6 in p21.2-21.3,**

**coinvolte**

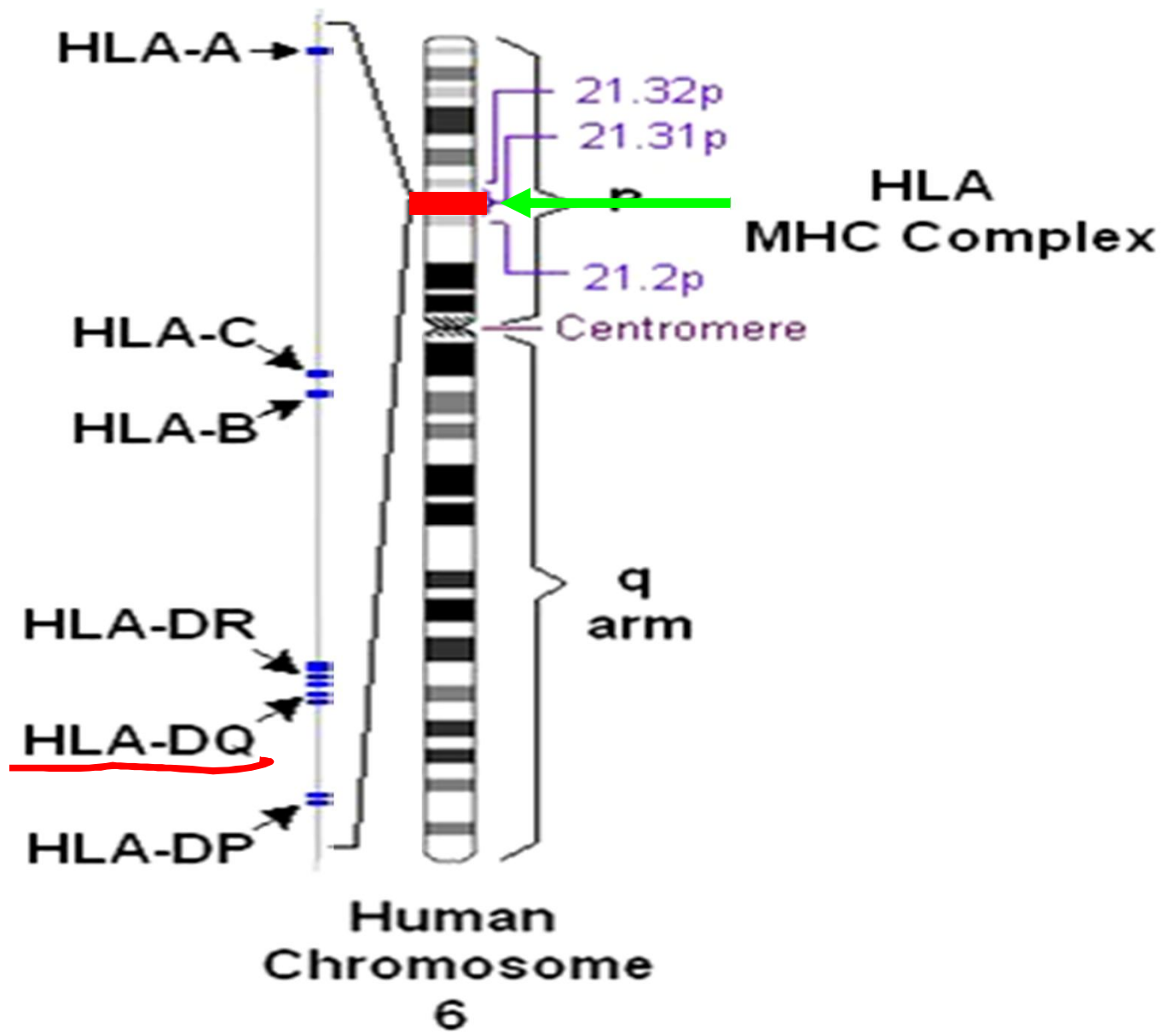
**nei processi immunocompetenti.**



*Sistema HLA*  
*cromosoma 6,*  
*braccio corto p*



**HLA CI II**

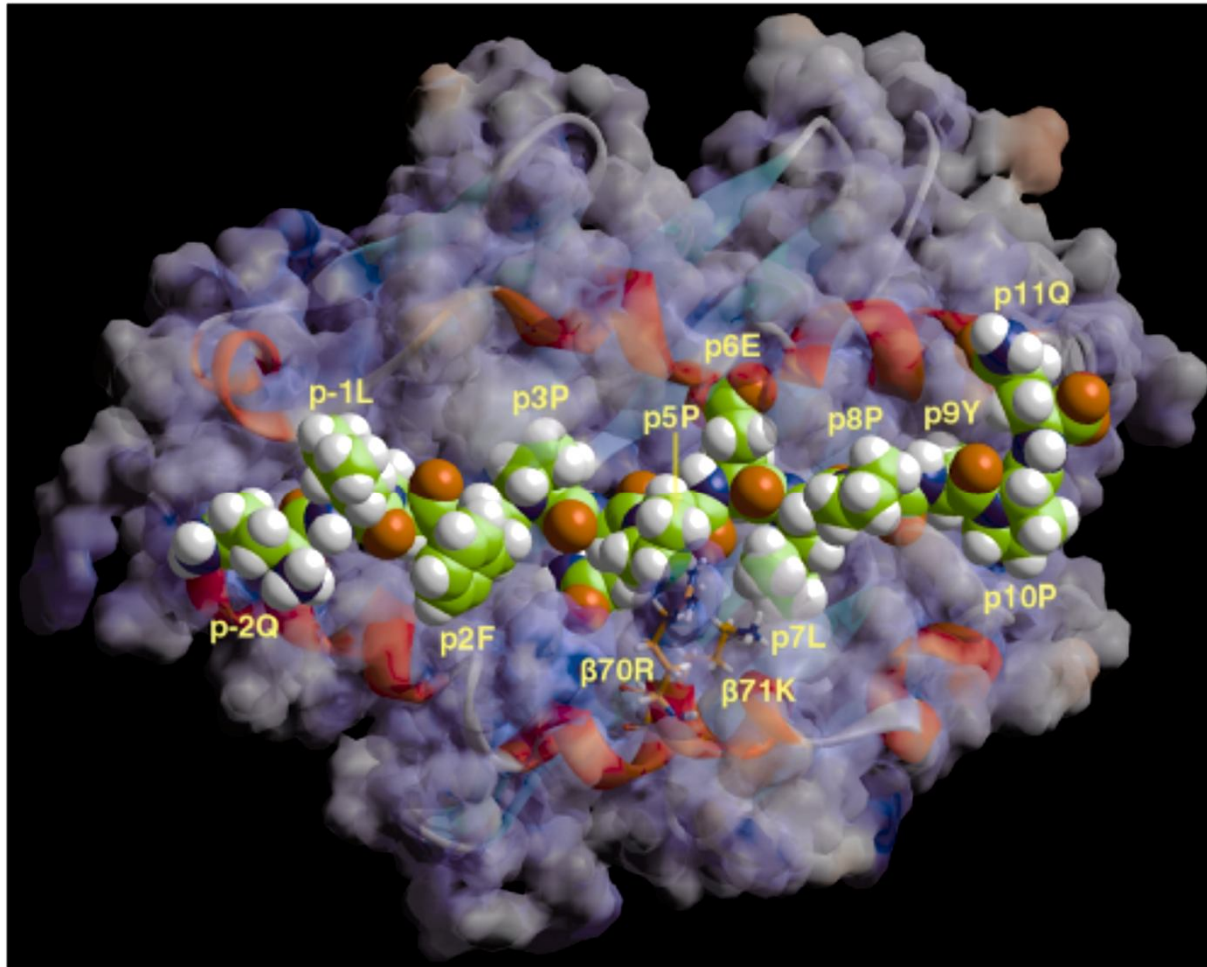


## *HLA e Celiachia*

---

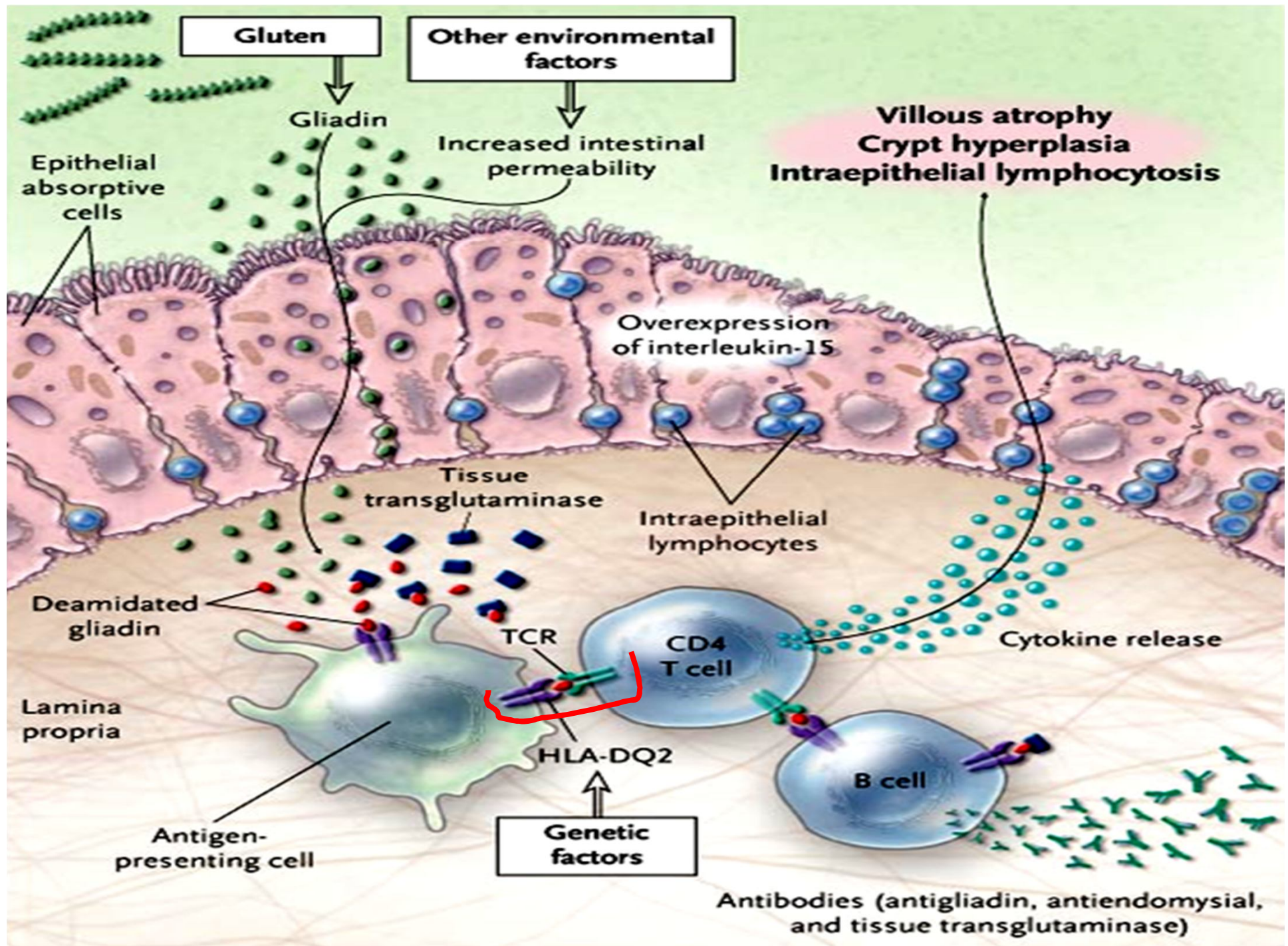
<u><i>Gene</i></u>	<u><i>Alleles</i></u>	<u><i>Proteins <math>\alpha+\beta</math></i></u>
<b>HLA-DQA1</b>	<b>*0501</b>	<b>DQ2.5</b>
<b>HLA-DQB1</b>	<b>*0201</b>	
<b>HLA-DQA1</b>	<b>*0301</b>	<b>DQ8</b>
<b>HLA-DQB1</b>	<b>*0302</b>	
<b>HLA-DQA1</b>	<b>*0201</b>	<b>DQ2.2</b>
<b>HLA-DQB1</b>	<b>*0202</b>	
<b>HLA-DQA1</b>	<b>*0505</b>	<b>DQ7</b>
<b>HLA-DQB1</b>	<b>*0301</b>	

## *Ruolo delle molecole HLA DQ2 nella celiachia*



Papadopoulos G.K - J. Clin. Invest.  
2001;108:1261-1266





# **Celiachia: Rischio**

**Prevalence celiac disease is 1%  
in general western populations  
(Dube et al., 2005).**

**Risk 1%**



# Celiachia: Rischio “medio”

---

<i>Aplotipo</i>	<i>RISCHIO</i>
<b>DQ2.5</b>	<b>11%</b>
<b>DQ2*</b>	<b>0.7%</b>
<b>DQ8</b>	<b>2.3%</b>
<b>DQ7</b>	<b>0.04%</b>