

# LEZIONE IV

- Eredità legata al sesso
- Eredità atipica (mitocondriale, triplette espanse, alterato imprinting)

# EREDITA' LEGATA AL SESSO

# Determinazione del sesso

- Lo sviluppo sessuale dei mammiferi dipende da tre processi fondamentali
  - a) **Corredo cromosomico** dello zigote
  - b) **Differenziamento della gonade** in ovaio o testicolo
  - c) **Differenziamento degli organi interni** deputati alla riproduzione e allo sviluppo dei **genitali esterni**

# La differenziazione delle gonadi

- ❑ La presenza del cromosoma sessuale maschile, l'Y, fornisce il segnale per la differenziazione della gonade in testicolo.
- ❑ L'elemento determinante questo processo è **il gene SRY** (Sex determining Region Y), situato appunto nel cromosoma Y.
- ❑ L'assenza del gene SRY orienta la differenziazione della gonade in senso femminile.
- ❑ Quindi dal corredo cromosomico (maschile o femminile) conseguono una **serie di modificazioni** che, a cascata, porteranno alla formazione della gonade femminile (ovaio) o maschile (testicolo) e perciò alla definizione del  **sesso gonadico** della persona.

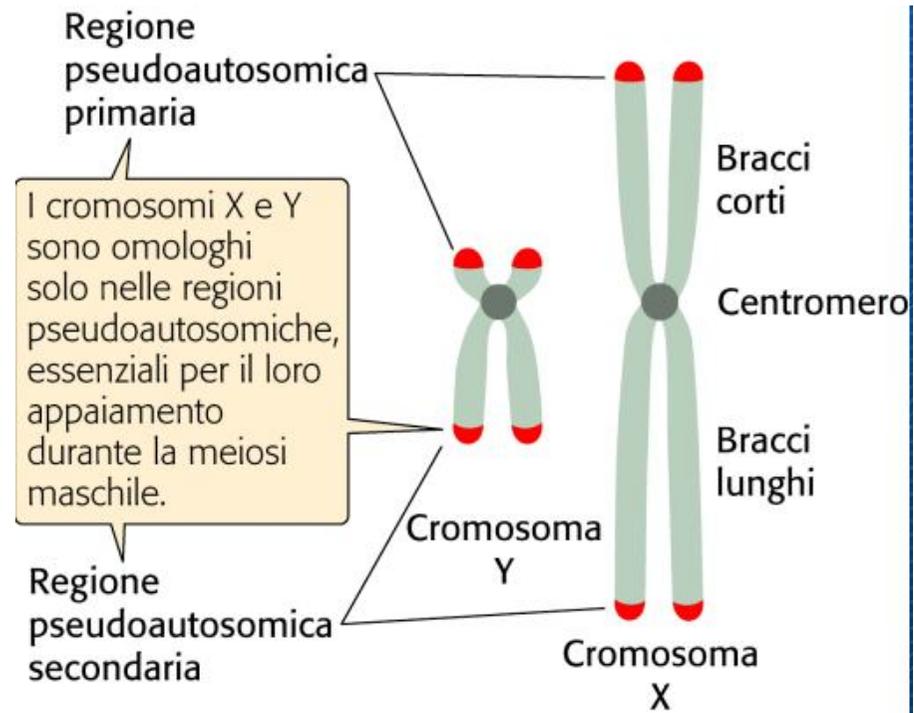


# La differenziazione degli organi maschili e femminili

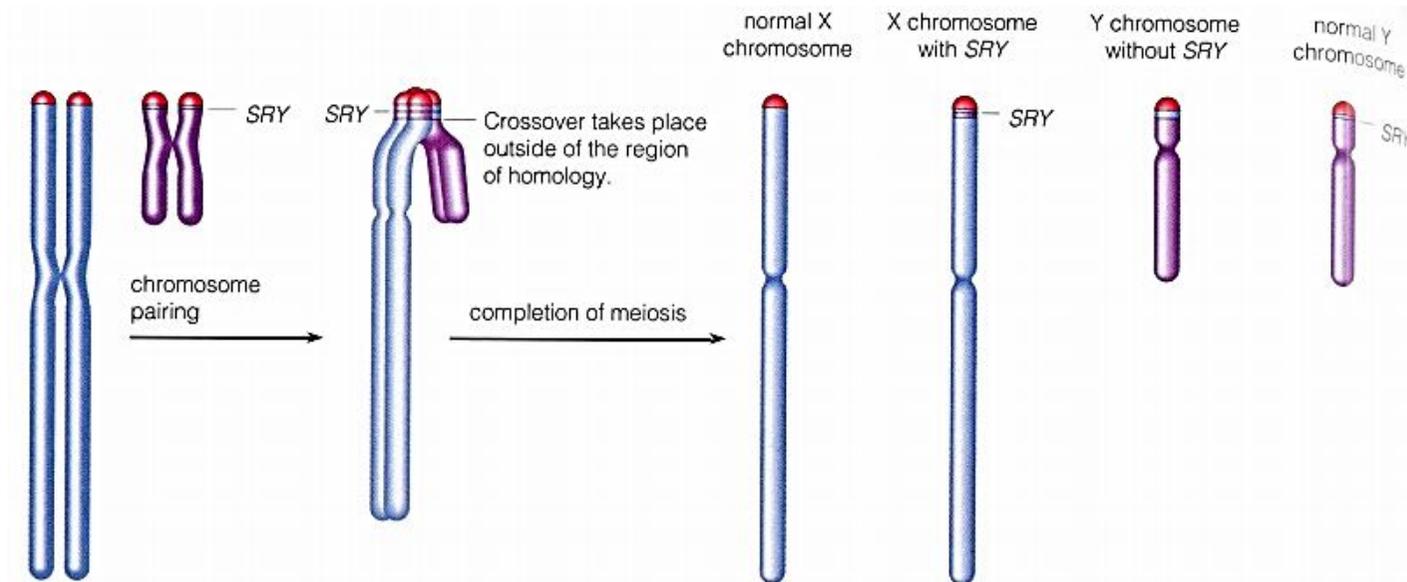
- ❑ La gonade maschile, una volta formata correttamente, secerne ormoni che determinano lo sviluppo dei genitali esterni in senso maschile ( **sesso fenotipico** ).
- ❑ Di fatto, il processo di differenziazione sessuale richiede non solo l'azione di geni sui cromosomi X e Y, ma anche di  **geni presenti su altri cromosomi**  (geni autosomici), che interagiscono tra loro durante lo sviluppo.
- ❑ Per una corretta differenziazione sessuale quindi è necessaria l'azione di fattori che sono prodotti o regolati da molti geni. Attualmente sono conosciuti  **più di 20 geni**  differenti che hanno interazioni tra loro per il corretto sviluppo del sesso fenotipico.  **Mutazioni**  di uno o più di questi geni possono dare origine a condizioni in cui vi sono ambiguità del sesso fenotipico di vario tipo.

# Regione pseudoautosomica

- ❑ **Piccola regione di omologia tra X e Y**
- ❑ I cromosomi X e Y segregano come omologhi grazie alla regione pseudoautosomica



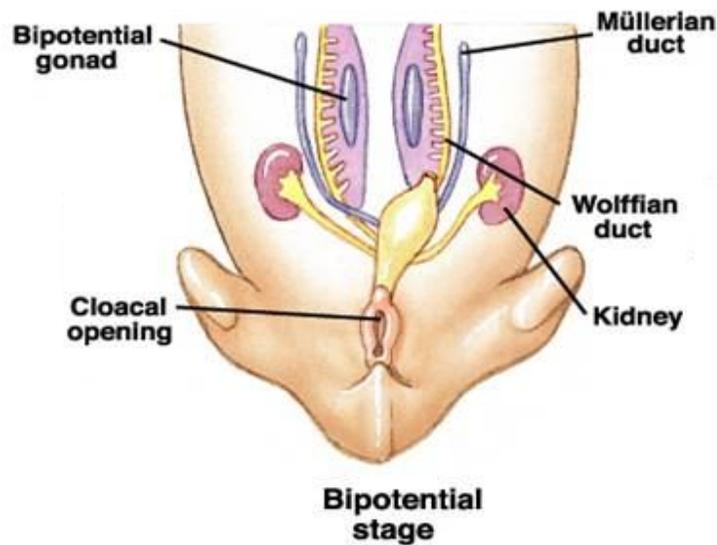
# Sex determining region SRY



- SRY = TDF (testis determining factor)
- TDF  $\longrightarrow$  sviluppo del testicolo  $\longrightarrow$  testosterone
- SRY sull'Y, vicino alla regione pseudoautosomica
- XY FEMMINA Y senza SRY
- XX MASCHIO X con SRY sex-reverse

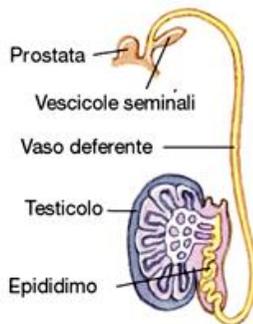
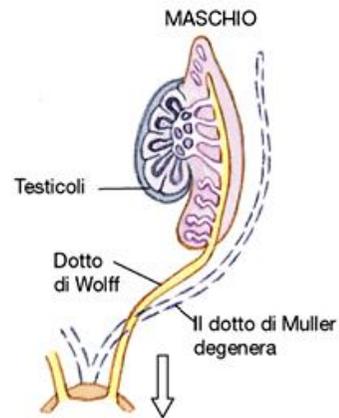
# Differenziazione sessuale

- ❑ Lo sviluppo dell'embrione in senso maschile o femminile dipende dalla presenza o dall'assenza del “**fattore di determinazione testicolare**” (TDF) una proteina zinc-finger prodotta dal gene SRY
- ❑ *Il differenziamento sessuale inizia nell'embrione alla VII settimana di sviluppo*

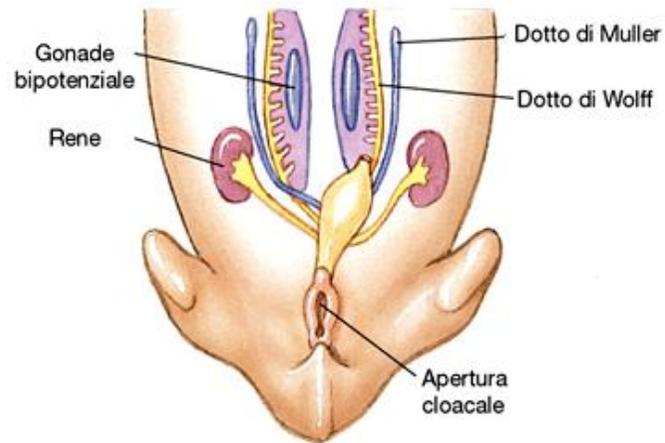


- **Dotti di Wolff (maschio)**
- **Dotti di Müller (femmina)**

# Sviluppo delle gonadi

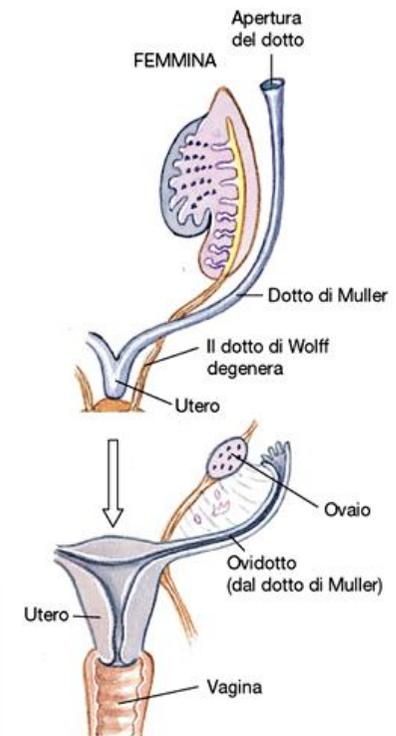


**La proteina SRY indirizza la gonade a trasformarsi nei testicoli che producono testosterone e AMH che provoca la degenerazione del dotto di Muller**



**Stadio bipotenziale**  
Alla sesta settimana di sviluppo embrionale, gli organi riproduttivi interni hanno la potenzialità di svilupparsi in strutture maschili o femminili

**L'assenza di AMH permette alla gonade di trasformarsi nelle strutture femminili. Il dotto di Wolff degenera**



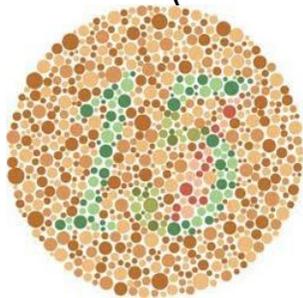
# Classificazione delle malattie genetiche

- ❑ Malattie mitocondriali
- ❑ Malattie cromosomiche
  - numeriche
  - strutturali
- ❑ Malattie genomiche
- ❑ **Malattie mendeliane**
  - autosomiche dominanti e recessive
  - X-linked dominanti e recessive**
- ❑ Malattie da alterato *imprinting*
- ❑ Malattie multifattoriali

# Trasmissione legata al cromosoma X

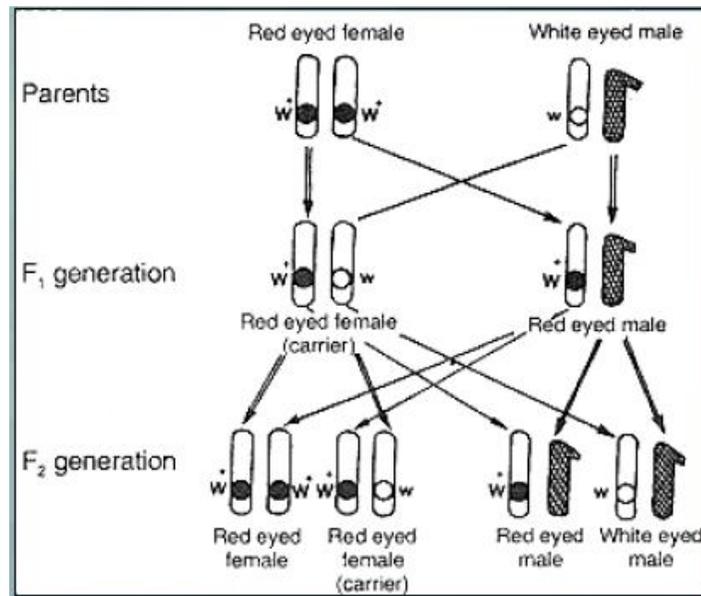


John Dalton (1766-1844)



- E' improprio parlare di un modello mendeliano perché non è stato Mendel a scoprire le leggi della eredità legata al sesso (riguarda la trasmissione legata al cromosoma X), anzi è una **eccezione ai principi mendeliani** in quanto nelle leggi di Mendel è indifferente il sesso del genitore che trasmette il carattere
- Chi per primo descrisse i caratteri legati al sesso fu **John Dalton**, un fisico, un matematico inglese (tra le altre cose ha coniato il termine di "atomo") e che essendo affetto da una malattia di cecità ai colori (interessa l'8% dei maschi) ha descritto dettagliatamente questo tipo di condizione (**daltonismo**)
- Un'altra malattia, l'**emofilia** (un difetto della coagulazione del sangue), era già nota agli ebrei ; tanto è vero che nel loro libro sacro (Talmud) ci sono dei riferimenti specifici alla pratica della circoncisione : se due sorelle avevano avuto dei figli maschi che hanno presentato una emorragia dopo la circoncisione, al figlio di una terza sorella si poteva evitare la circoncisione stessa.

## Müller (1910): incroci tra *Drosophila* a occhi bianchi e rossi



Gli esperimenti che hanno permesso di comprendere questo modello di trasmissione sono quelli avvenuti all'inizio del '900 (1910) fatti dai **coniugi Muller** che lavoravano sulla **drosophila** (il moscerino dell'aceto). La chiave di volta è stata la scoperta di un moscerino **maschio con gli occhi bianchi** (normalmente la drosophila ha gli occhi rossi) quindi portatore di una mutazione. Incrociando delle femmine normali con gli occhi rossi con un maschio con gli occhi bianchi ottennero maschi e femmine con gli occhi rossi; le femmine sono state incrociate con maschi con gli occhi rossi e la metà dei figli maschi avevano gli occhi bianchi e la metà gli occhi rossi mentre le femmine avevano tutte gli occhi rossi. L'ipotesi era quindi che questo carattere venisse **trasmesso attraverso il cromosoma X** e che quindi colpiva solo i maschi che hanno un solo cromosoma X(emizigoti).

# Quadrato di Punnet

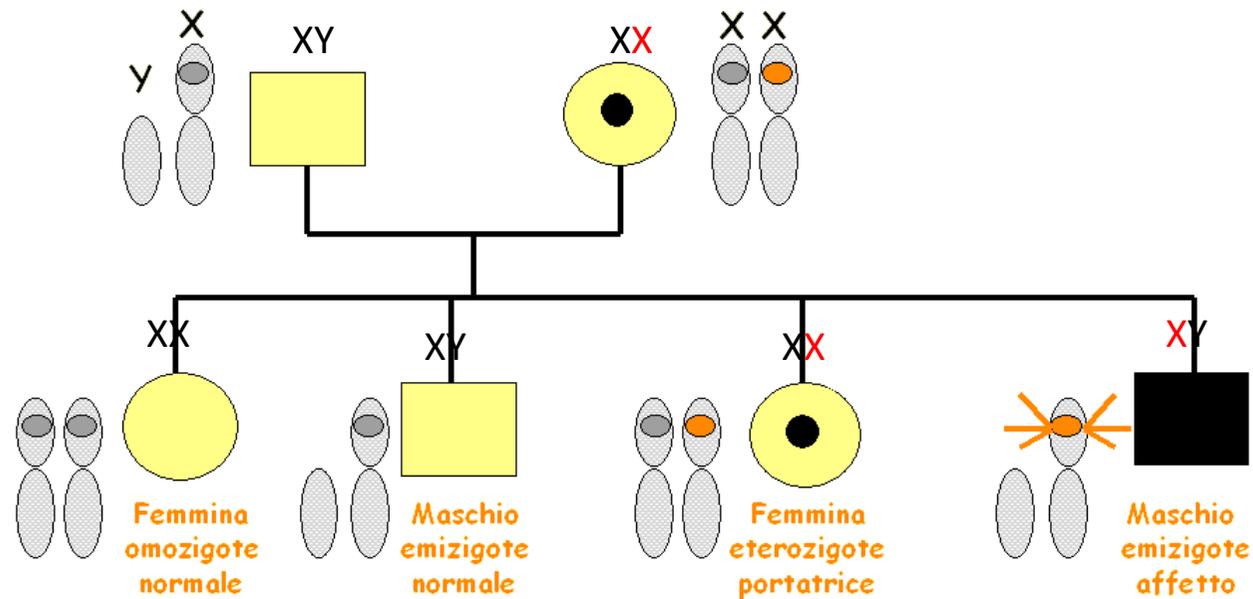
		maschio	
		X	Y
femmina	X	XX	XY
	X	XX	XY

		maschio	
		X	Y
femmina	X	XX	XY
	x	XX	XY

		maschio	
		X	Y
femmina	X	XX	XY
	X	XX	XY

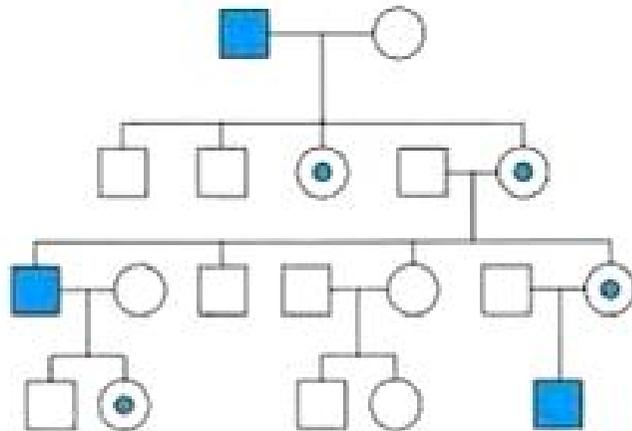
Quadrati di Punnett: gameti prodotti dai soggetti selvatici, eterozigoti o emizigoti per **un carattere recessivo legato all'X** e genotipi prodotti dal loro matrimonio; l'ipotetico gene-malattia sull'X è indicato in rosso

# Segregazione recessiva legata all'X



- 50% dei figli maschi affetti
- 50% delle figlie femmine portatrici

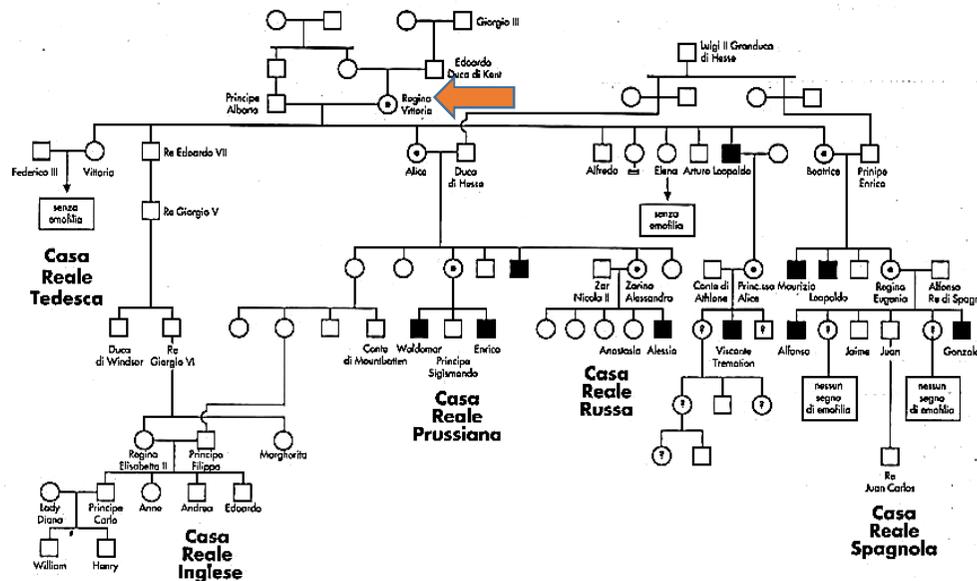
# Eredità recessiva legata all'X



La maggior parte delle malattie legate all'X sono recessive

- ❑ La malattia è presente **quasi esclusivamente nei maschi**
- ❑ I genitori di solito non sono affetti, ma **le madri possono essere portatrici** (i casi sporadici possono originare da nuova mutazione)
- ❑ La trasmissione nell'albero genealogico è “**a zig-zag**”
- ❑ **Le madri portatrici** trasmettono la malattia in media a **1/2 dei figli maschi**, mentre tutte le femmine sono non-affette, ma **la metà di esse è portatrice sana**
- ❑ Non è **mai trasmissibile da maschio a maschio**

# L'emofilia nella famiglia della regina Vittoria



L'esempio classico di eredità legata all'X riportata nei libri di testo e quello dei **discendenti della regina Vittoria d'Inghilterra** (case reali tedesca, inglese, prussiana, russa spagnola), vissuta alla fine dell'ottocento, che hanno ricevuto una **mutazione nel gene dell'emofilia**.



# Emostasi

Serie di reazioni biochimiche e cellulari, sequenziali e sinergiche, che hanno lo scopo di impedire la perdita di sangue dai vasi.  
E' un meccanismo di difesa, finalizzato al mantenimento dell'integrità dei vasi sanguigni e della fluidità del sangue

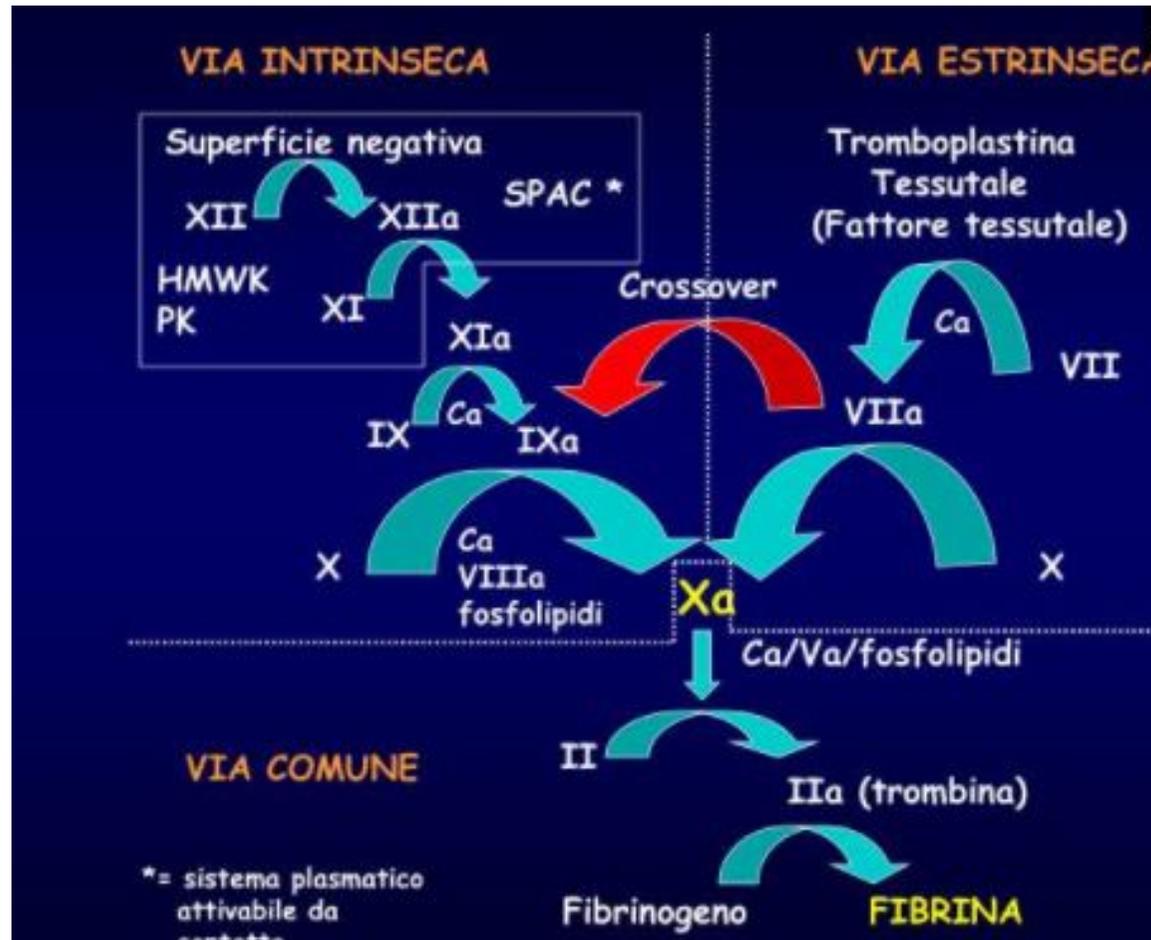
## Alterazioni dell'emostasi



# Fasi del processo emostatico



# La cascata coagulativa



# Emofilia



L'emofilia è una malattia di origine genetica, dovuta ad un difetto della coagulazione del sangue.



Il *fattore VIII* ed il *fattore IX* sono carenti o presentano un difetto funzionale nelle persone affette da emofilia.



In Italia ci sono

**4.813**

Pazienti

**87%**



dei casi sono  
maschi

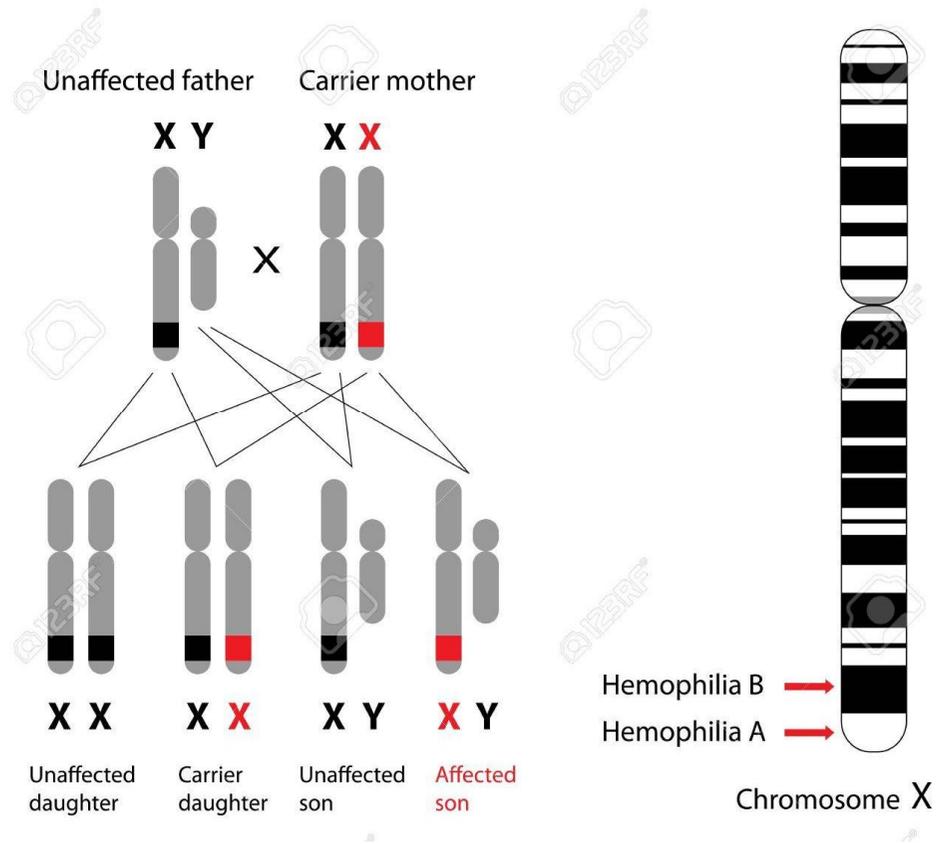


Nel mondo ci sono

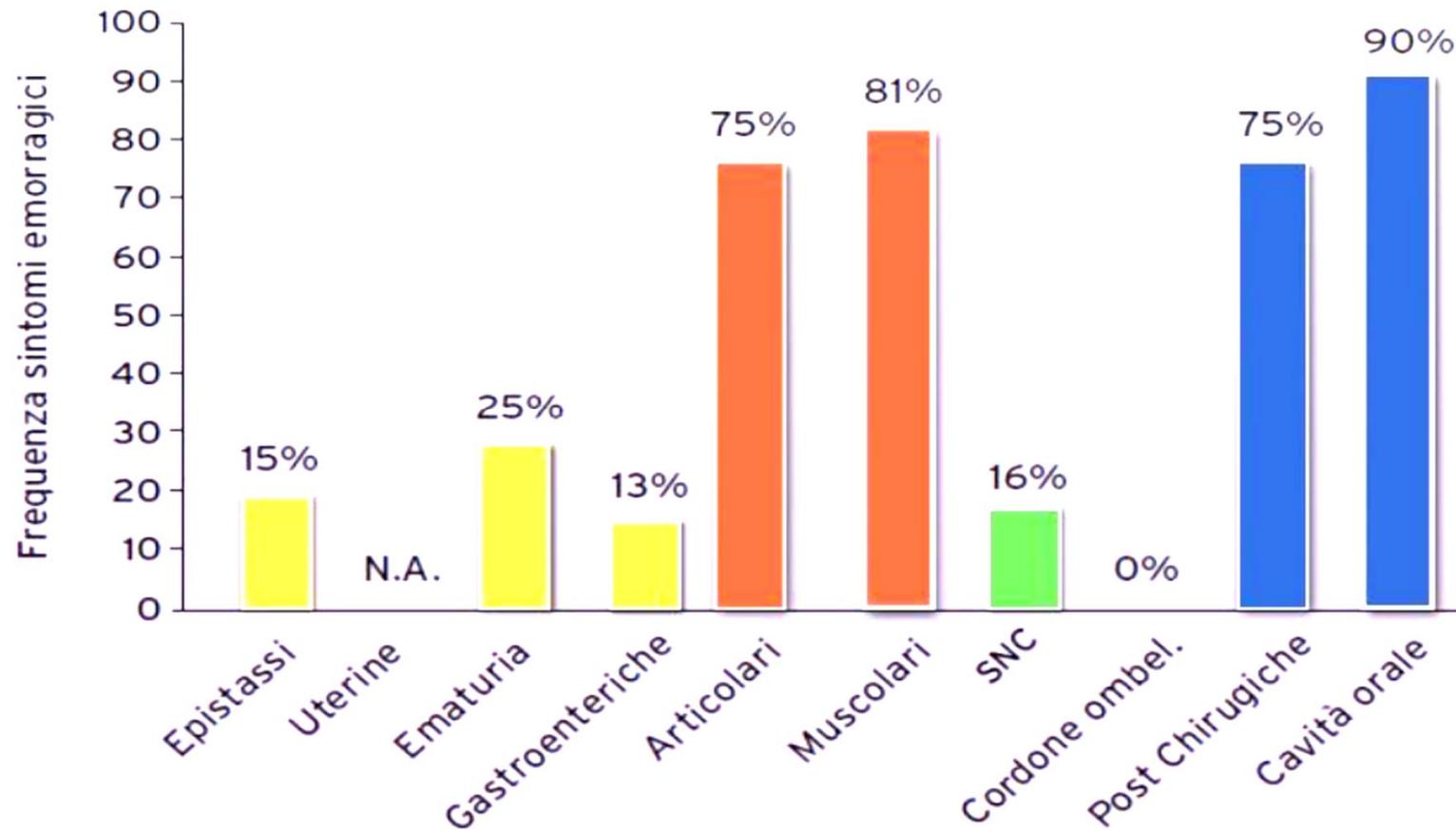
**400.000**

Persone affette da **emofilia**

# Emofilia A (FVIII) e B (FIX)



# Emofilia (sintomi emorragici)



# Classificazione clinica dell'emofilia

**<1% grave**

**Frequenti emorragie spontanee;** emorragie prolungate anche dopo lesioni minime, interventi chirurgici ed estrazioni dentarie.

**50% dei casi.**

**Numero medio di emorragie/anno: 52**

**1-5% moderato**

**Emorragie spontanee rare;** emorragie prolungate dopo lesioni minime, interventi chirurgici ed estrazioni dentarie.

**15% dei casi.**

**Numero medio di emorragie/anno: 12**

**6-25% lieve**

**Emorragie spontanee assenti;** emorragie prolungate dopo traumi maggiori, interventi chirurgici ed estrazioni dentarie.

**35% dei casi.**

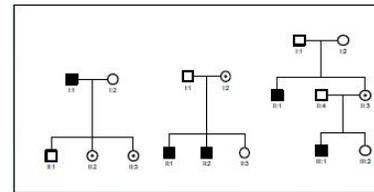
**Numero medio di emorragie/anno: 0-1**

Attiva Windows

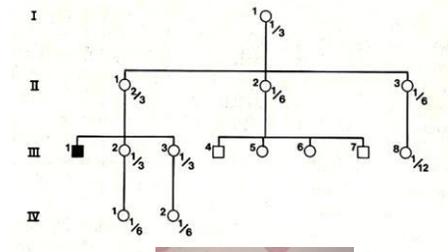
Passa a Impostazioni

# Eredità legata all'X: identificazione delle femmine eterozigoti

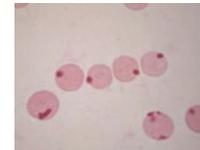
Albero genealogico



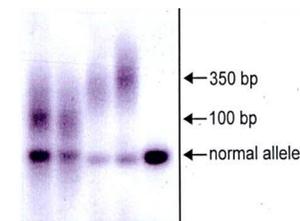
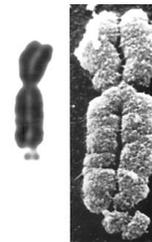
Calcolo probabilistico



Analisi biochimiche  
per es. G6PD deficienza



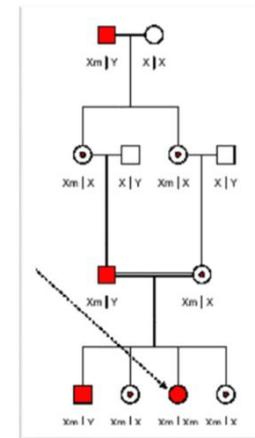
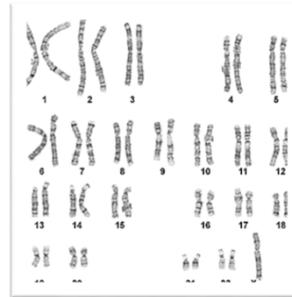
Analisi citogenetiche



Analisi molecolari

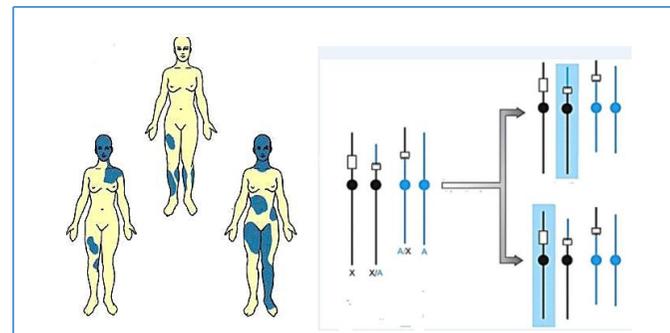
# Meccanismi che causano l'espressione di una malattia recessiva legata all'X nelle femmine

- **Femmine emizigoti:**  
Sindrome di Turner



- **Femmine omozigoti**

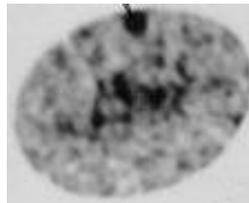
- **Femmine eterozigoti:**  
Lyonizzazione estrema  
Traslocazioni X/autosomiche



# Inattivazione del cromosoma X



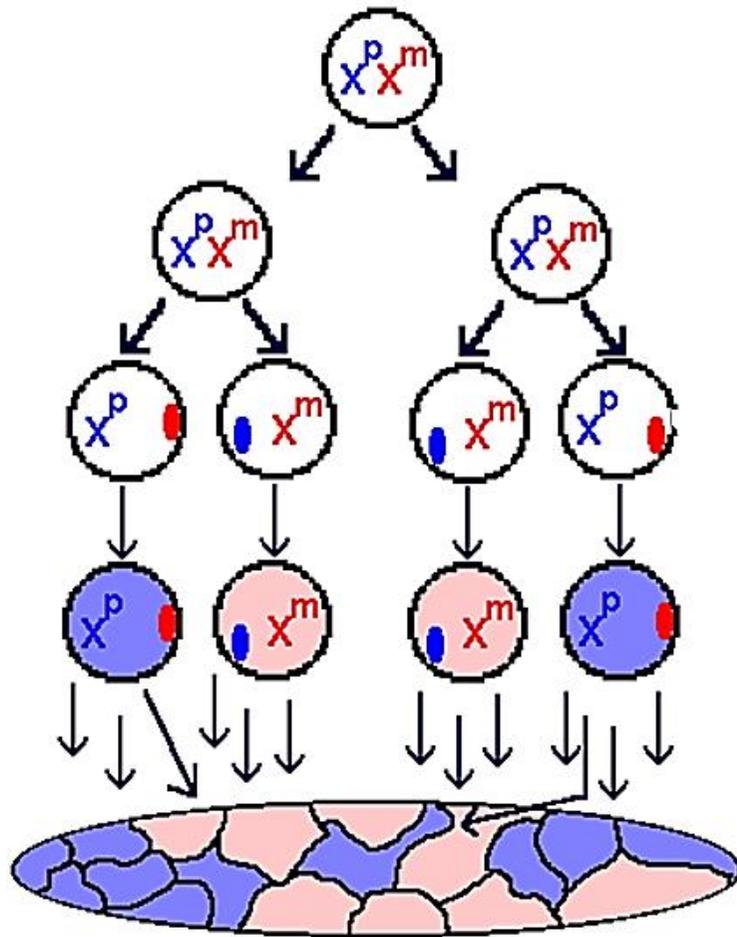
Mary Frances Lyon ( 1925-2014)



Uno dei due X presenti nelle femmine si inattiva:

- precocemente** (< 15 giorni dal concepimento)
- a livello somatico
- casualmente** (le cellule con X paterno inattivo produrranno sempre cellule con X paterno inattivo e viceversa)
- ogni femmina è **un mosaico**, ne deriva la compensazione della dose genica (la quantità dei prodotti dei geni dell'X è uguale nel maschio e nella femmina)
- in maniera incompleta numerosi geni sfuggono al processo della inattivazione (per es. solfatasi steroidea)
- l'X inattivo forma nei nuclei la cromatina sessuale (corpo di Barr)

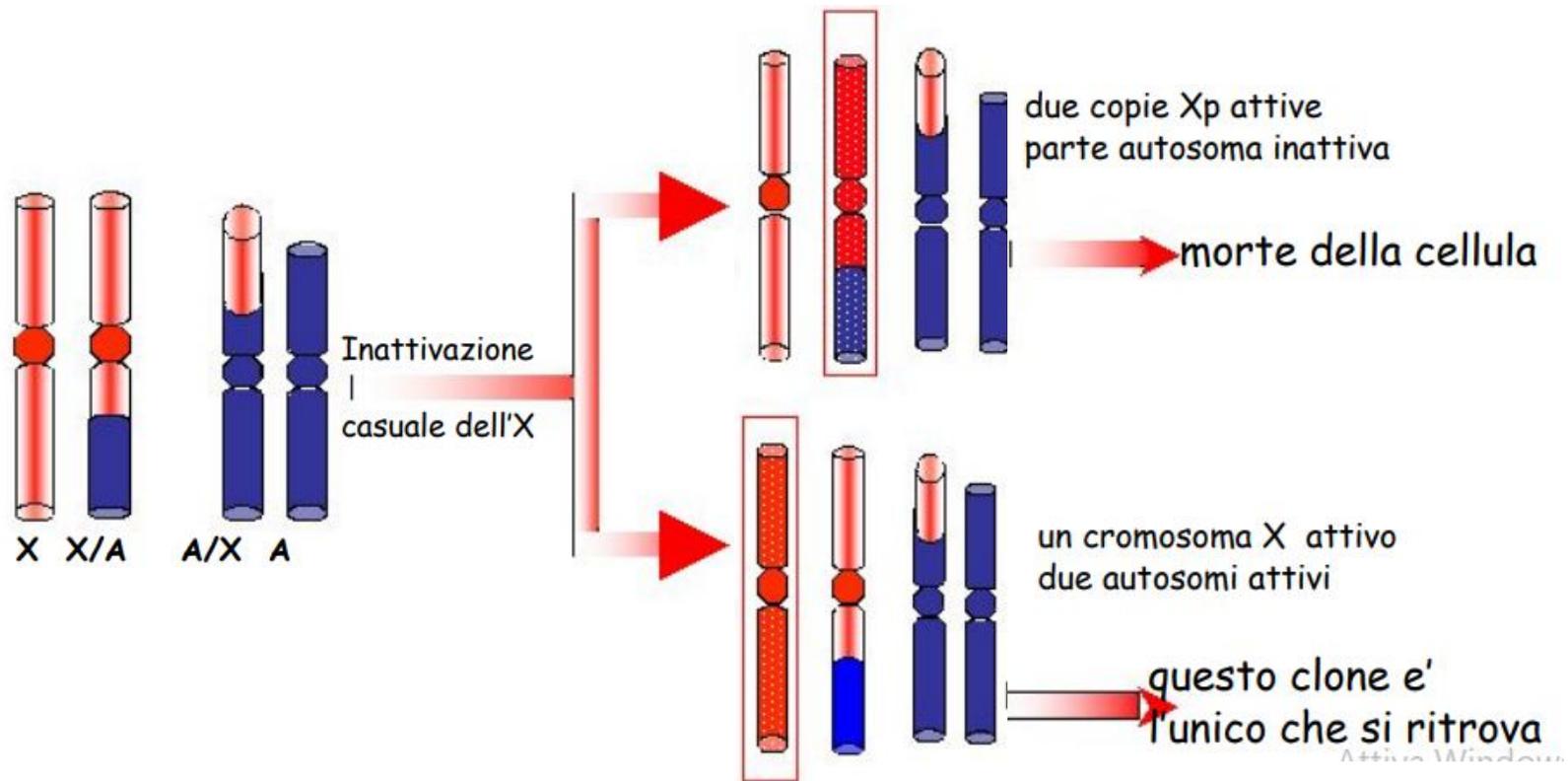
# Inattivazione del cromosoma X



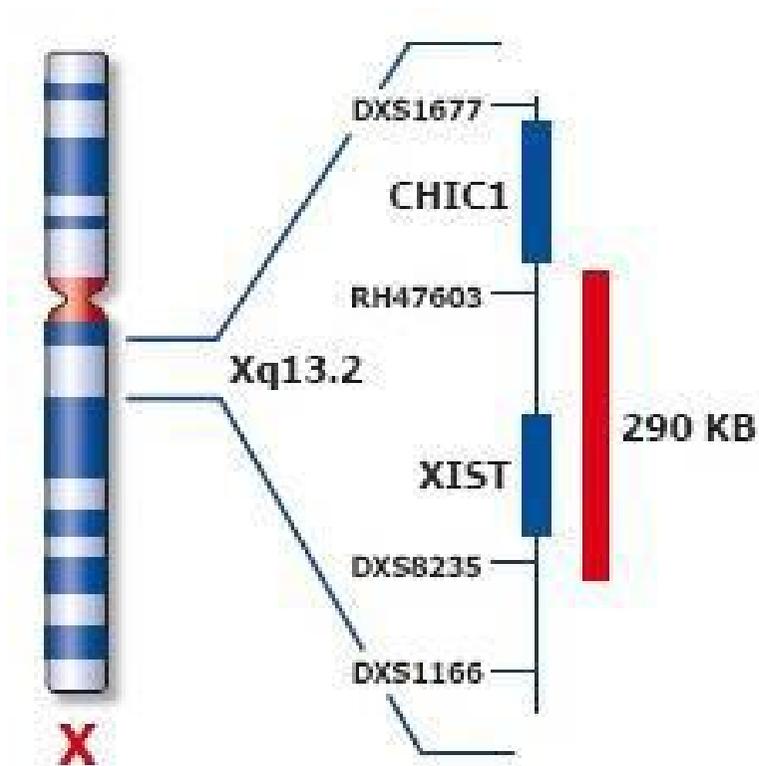
In circa metà delle cellule è inattivo l'X materno e nelle altre l'X paterno. Tutte le cellule che originano dalla cellula con uno specifico tipo di attivazione/inattivazione, hanno le stesse caratteristiche. Di conseguenza, a livello somatico, **ogni femmina è un mosaico**.

**Lyonizzazione estrema:**  
inattivazione preferenziale Xp o Xm

# Traslocazione X/autosoma



# Centro di inattivazione



Regione sul braccio lungo dell'X nella quale mappa il gene **XIST**, implicato nell'inattivazione del cromosoma X, che produce un grosso RNA non codificante, responsabile del silenziamento genico (metilazione del DNA)

## Differenze funzionali dell'X nell'animale clonato



A sinistra, il primo gatto clonato; a destra, la madre che ha fornito il nucleo all'animale clonato: sono presenti significative **differenze nella pezzatura della pelliccia**, correlate a un **diverso tipo di inattivazione del cromosoma X**.

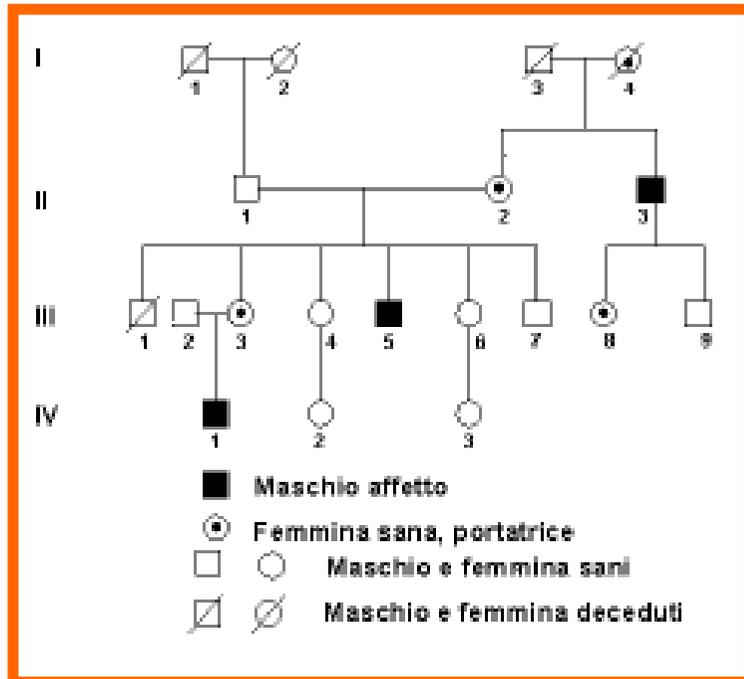
# Distrofie muscolari

Definizione: **miopatie geneticamente determinate**, caratterizzate da progressivo deficit di forza e trofismo muscolare sulla base di un processo degenerativo primario del tessuto muscolare scheletrico

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



# Distrofia muscolare di Duchenne



- La DMD è una delle prime malattie genetiche ad essere stata studiata. E' citata da Bateson nel primo testo di Genetica, pubblicato nel 1913, come esempio di malattia legata al cromosoma X
- Ha una incidenza pari a **1/3500 nati vivi maschi**
- La **trasmissione è legata alla X**, recessiva, per cui **i maschi si ammalano** mentre le **femmine eterozigoti** sono normali o solo lievemente affette (anche se portatrici)

# DMD clinica

## Progressiva perdita del tono muscolare

Colpisce, quasi sempre, i maschi

## Esordio dopo i due anni di età

Segni caratteristici

(Gower, pseudoipertrofia del tricipite, andatura anserina, iperlordosi)

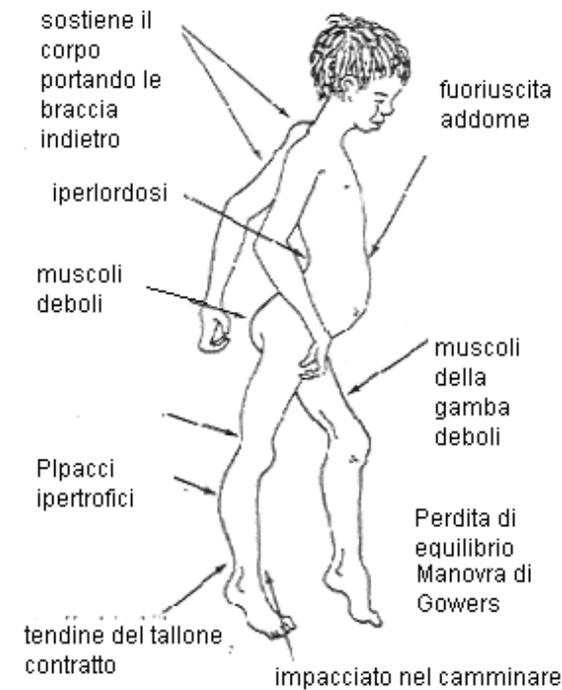
**Sedia a rotelle** dopo l'infanzia

Non colpisce i muscoli oculomotori

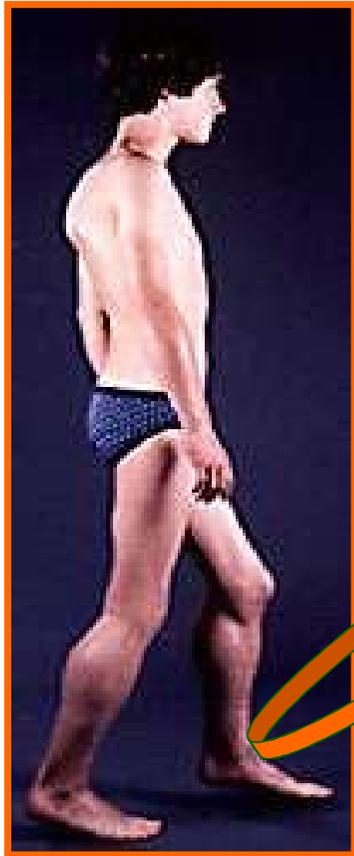
Talora deterioramento intellettivo,

Coinvolgimento del cuore e del muscolo liscio

**Aumento della CPK**



# DMD clinica



Pseudoipertrofia  
dei polpacci



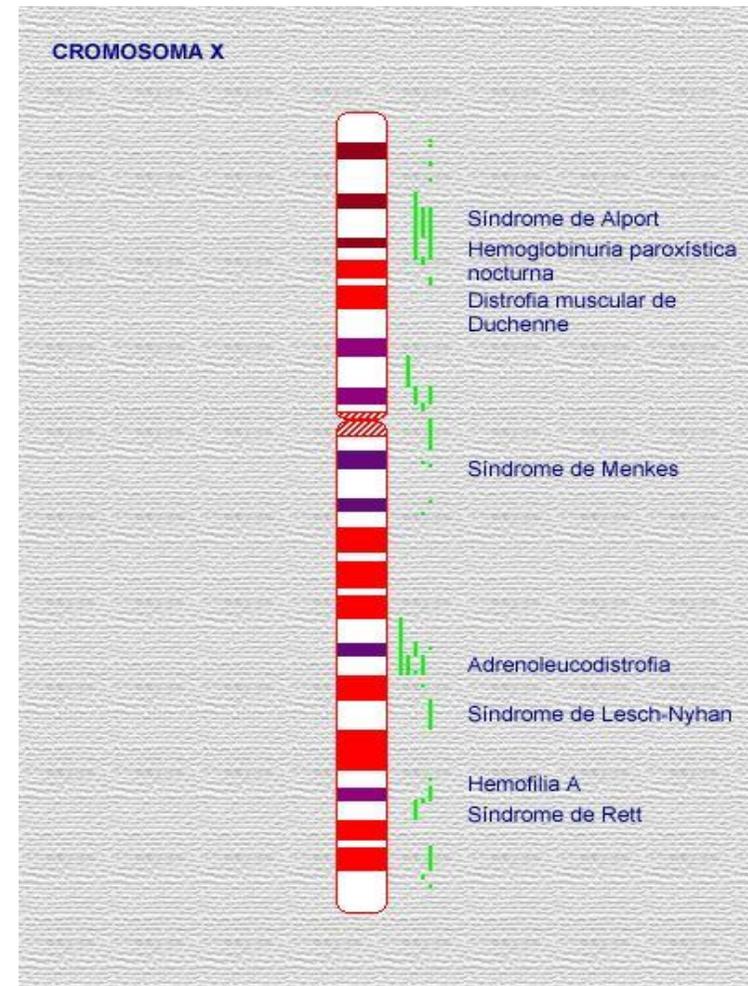
Manovra di Gower

# Distrofia muscolare di Becker

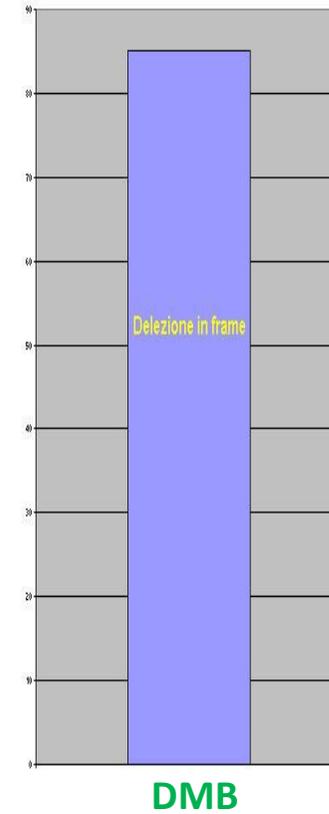
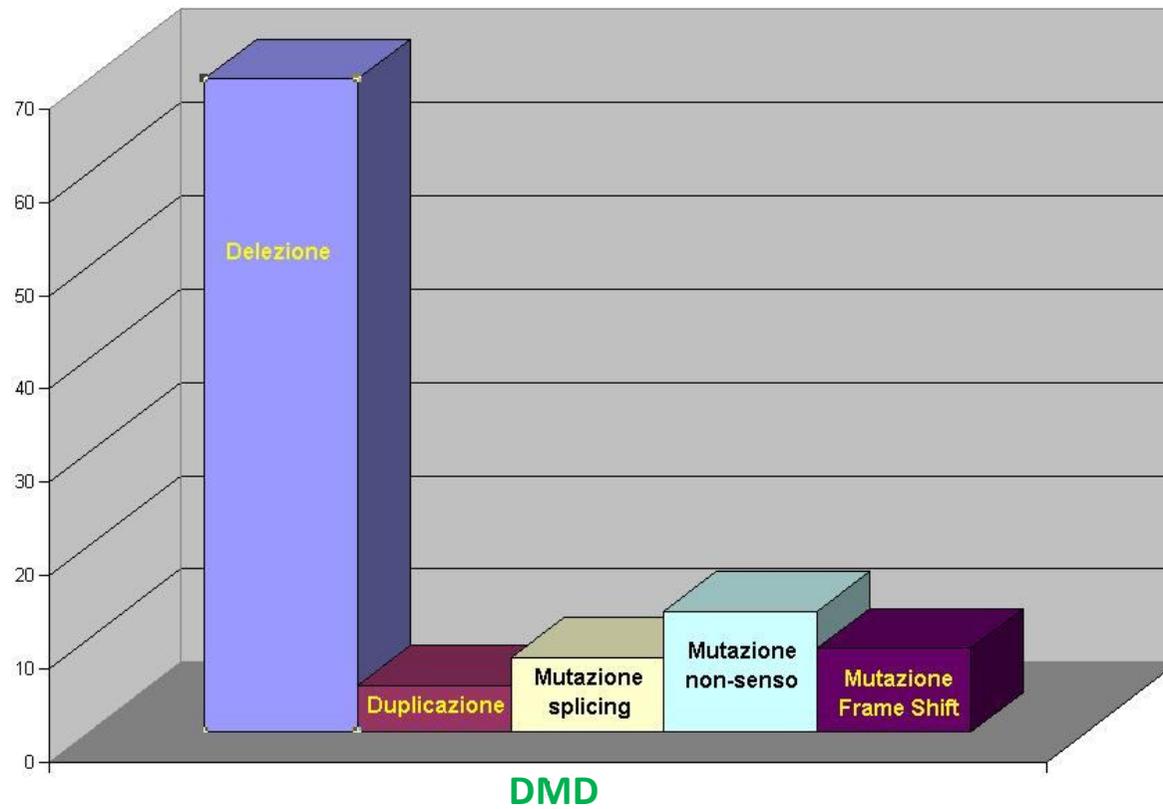
- ❑ E' una **variante allelica della distrofia di Duchenne**, in cui mutazioni dello stesso gene producono una ridotta quantità di distrofina che, risultando alterata (“troncata”), non è in grado di mantenere l'integrità del sarcolemma.
  - ❑ Il difetto quindi è **qualitativo nel Becker**, e **quantitativo** (assenza di proteina) nel **Duchenne**
  - ❑ Clinicamente è meno grave, **esordio più tardivo** (5-25 anni), decorso più lento.
- La **durata di vita può risultare nella norma**

# Gene della distrofina

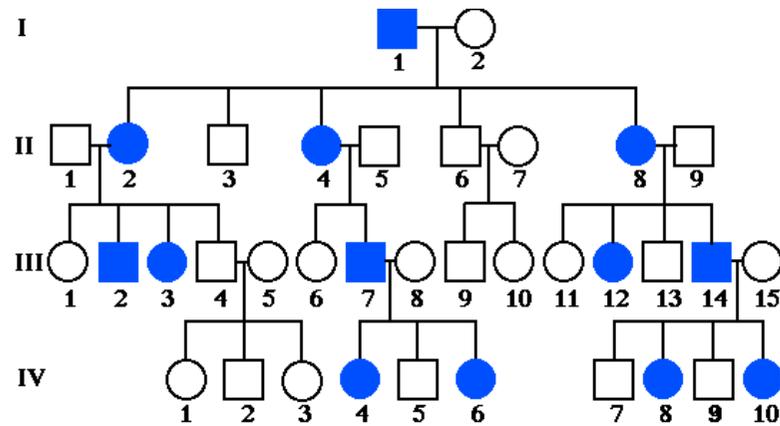
- ❑ Il gene della distrofina è **localizzato sul Cromosoma Xp21.1**
- ❑ E' uno dei geni dell'uomo di **maggiori dimensioni** che conosciamo
- ❑ E' costituito da **2,4 milioni di basi**, con **79 esoni**, un trascritto di 14.000 nucleotidi e una proteina di 3.600 aminoacidi
- ❑ Gli introni sono costituiti da sequenze molto lunghe
- ❑ Il gene Distrofina ha almeno 7 trascritti alternativi
- ❑ La sua elevata lunghezza è alla base della sua **elevata mutabilità**



# Tipi di mutazioni

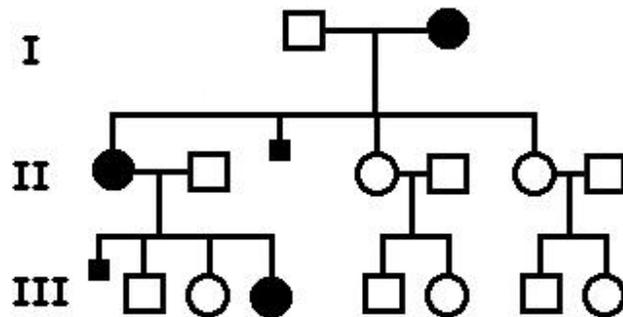


# Eredità dominante legata all'X



- ☐ Sono **colpiti entrambi i sessi** (più le femmine)
- ☐ Le femmine trasmettono la mutazione in media a  $1/2$  dei figli e delle figlie
- ☐ **I maschi affetti hanno solo figlie affette** e nessun figlio affetto
- ☐ L'espressione tende ad essere **più grave nei maschi**
- ☐ Esempio: **rachitismo resistente alla vitamina D**

# Eredità dominante legata all'X letale nei maschi



- **Interessa solo femmine emizigoti**
- **I maschi sono abortiti** (eccesso di aborti nella famiglia)



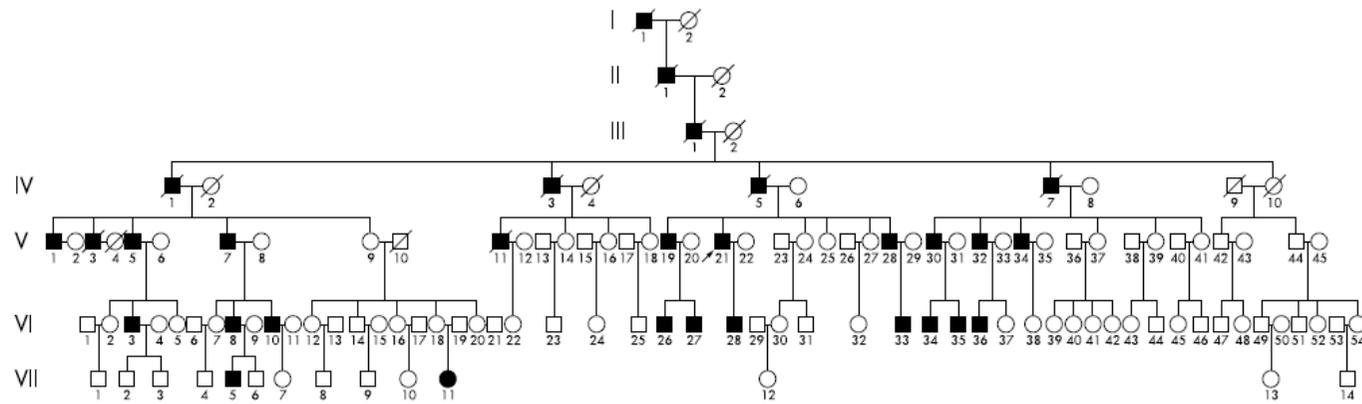
Riduzione degli arti



Anomalia polimorfa della cute

Esempio: Sindrome di Goltz

# Eredità legata all'Y



Trasmissione di **una forma di sordità non sindromica**

# EREDITA' ATIPICA

# Eredità mitocondriale



I mitocondri sono organelli a doppia membrana presenti all'interno della cellula con la funzione principale di produrre energia attraverso il processo della **fosforilazione ossidativa**

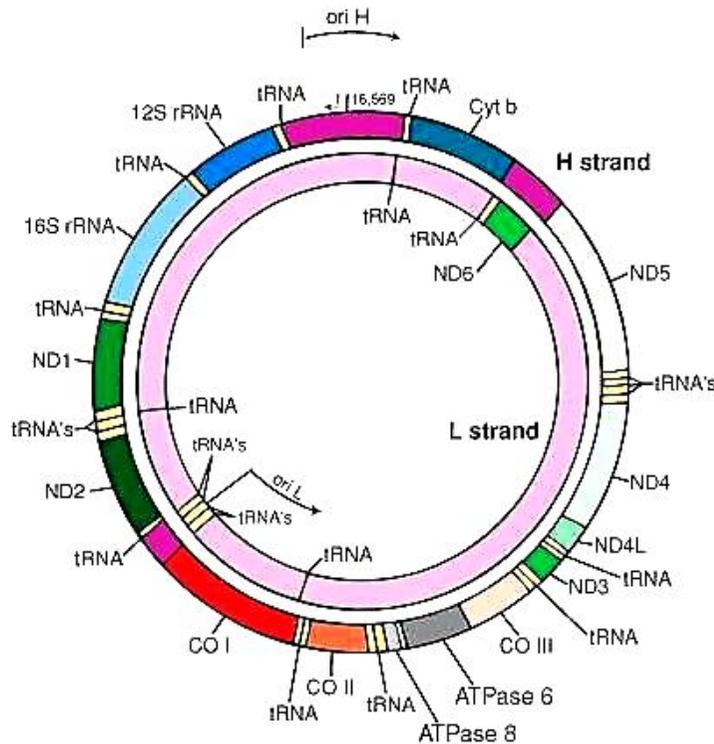
Oltre il 90% dell'energia utilizzata nell'organismo è prodotta nei mitocondri

# Classificazione delle malattie genetiche

## ❑ **Malattie mitocondriali**

- ❑ Malattie cromosomiche
  - numeriche
  - strutturali
- ❑ Malattie genomiche
- ❑ Malattie mendeliane
  - autosomiche dominanti e recessive
  - X-linked dominanti e recessive
- ❑ Malattie da alterato *imprinting*
- ❑ Malattie multifattoriali

# Genoma mitocondriale



❑ **Doppia elica circolare** con un sistema di replicazione, trascrizione, traduzione indipendente da quella nucleare (polimerasi, ribosomi e rRNA)

❑ **Due filamenti** (H e L) diversi nella composizione nucleotidica, entrambe trascritti e tradotti

❑ La replicazione è bidirezionale e asincrona: due diverse origini di replicazione OL e OR

❑ **NON esistono introni**

❑ Codice genetico diverso da quello nucleare  
UGA/G: triptofano  
AGA/G: STOP

❑ **NON esiste sistema di riparo delle mutazioni** (tasso di mutazione è 10-20 volte superiore a quello nucleare)

❑ Viene **trasmesso esclusivamente per via materna** in quanto, al momento della fecondazione, il contributo citoplasmatico, inclusi i mitocondri, proviene esclusivamente dall'ovocita

# Confronto tra genoma nucleare e genoma mitocondriale

**Tabella 7.1:** Il genoma nucleare e il genoma mitocondriale nell'uomo

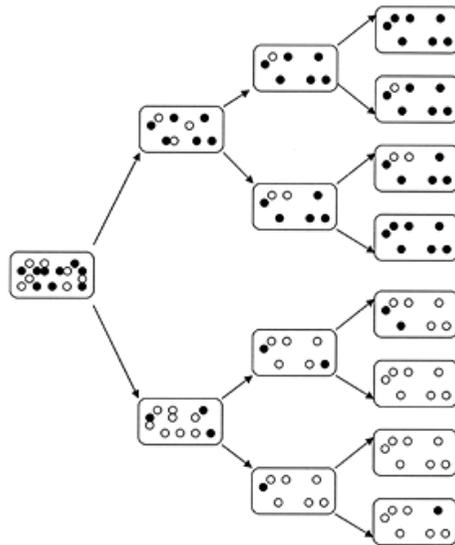
	Genoma nucleare	Genoma mitocondriale
Dimensione	3.300 Mb	16,6 kb
N° di molecole di DNA differenti	23 o 24 (nelle cellule XX o XY rispettivamente), tutte lineari	Una molecola di DNA circolare
N° totale di molecole di DNA per cellula	23 nelle cellule aploidi; 46 nelle cellule diploidi	Numerose migliaia
Proteine associate	Diverse classi di istoni e proteine non istoniche	Per lo più senza proteine
N° di geni	~ 65.000-80.000	37
Densità genica	~ 1/40 kb	1/0,45 kb
DNA ripetitivo	Un'ampia frazione, si veda la <i>Figura 7.1</i>	Pochissimo
Trascrizione	La maggioranza dei geni viene trascritta individualmente	Vengono trascritti più geni uno di seguito all'altro
Introni	Si trovano nella maggior parte dei geni	Assenti
% di DNA codificante	~ 3%	~ 93%
Utilizzazione dei codoni	Si veda la <i>Figura 1.22</i>	Si veda la <i>Figura 1.22</i>
Ricombinazione	Almeno una volta per ciascuna coppia di omologhi alla meiosi	Nessuna
Eredità	Mendeliana per le sequenze sull'X e sugli autosomi; patrilineare per le sequenze sull'Y	Esclusivamente matrilineare

# Eteroplasmia

degree of heteroplasmy

high

low



clinical features

severe

mild

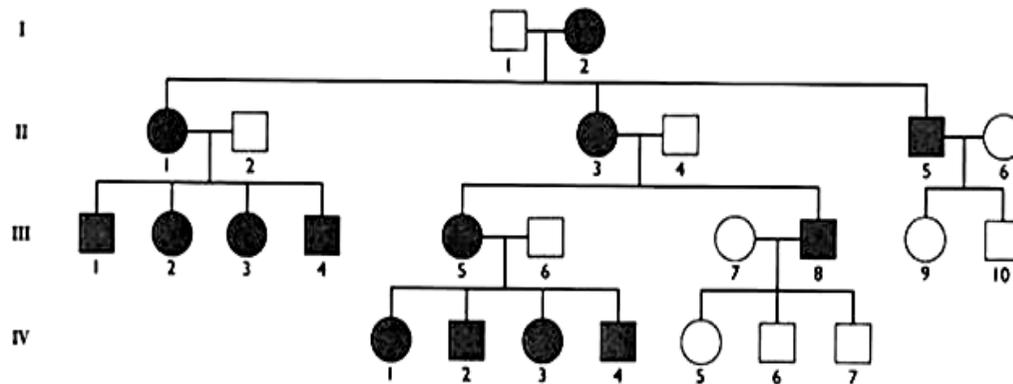
Rapporto tra il grado di eteroplasmia e il quadro clinico nelle malattie mitocondriali: i cerchi bianchi rappresentano i mitocondri a genotipo selvatico, quelli neri i mitocondri mutati

❑ Ci sono **centinaia di molecole di DNA mitocondriale in ogni cellula**, e in generale le mutazioni patogenetiche sono presenti in alcuni ma non in tutti questi genomi.

❑ **Eteroplasmia = insieme di mitocondri normali e mutati**. Il grado di eteroplasmia può variare da tessuto a tessuto e durante lo sviluppo. Si verifica a causa della segregazione passiva dei mitocondri quando le cellule si dividono.

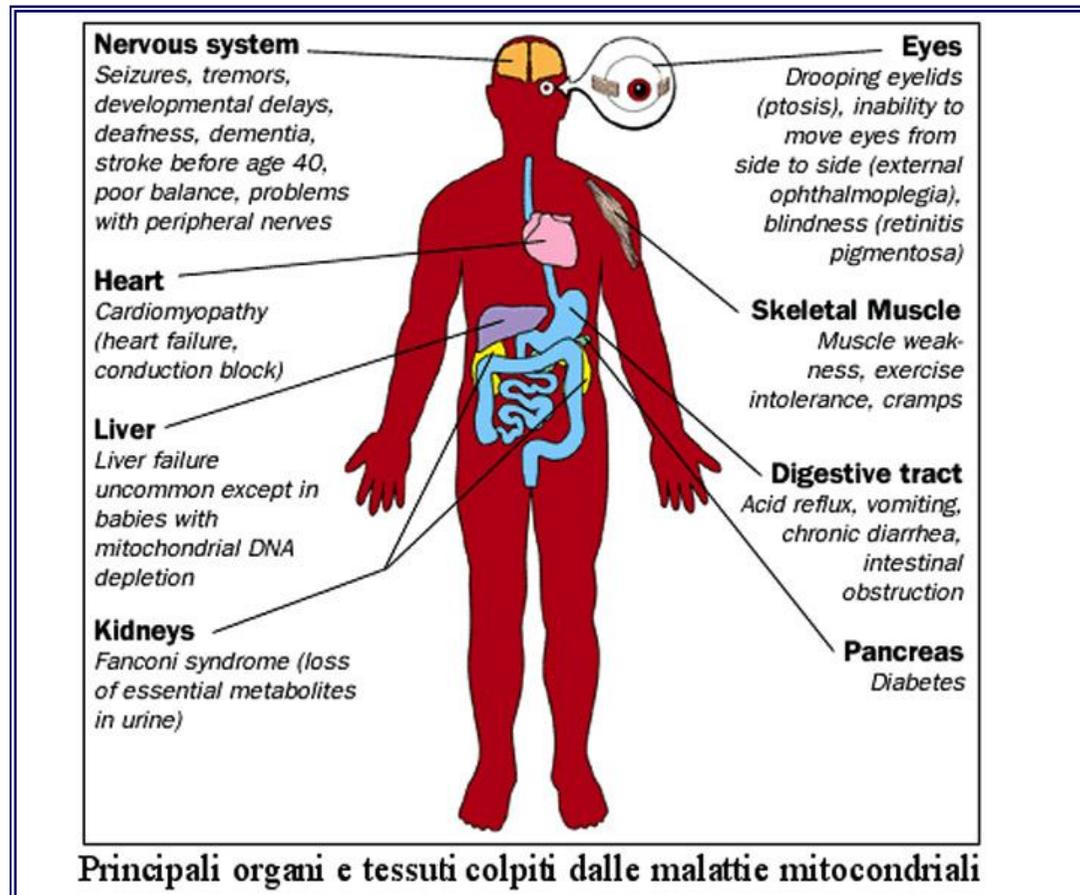
❑ La madre può trasmettere un numero variabile di mitocondri mutati ai figli pertanto avremo **penetranza incompleta ed espressività variabile**.

# Eredità mitocondriale



- Le femmine con una mutazione trasmetteranno la stessa a tutti i figli
- Non tutti i figli manifesteranno il fenotipo- malattia
- I maschi affetti e i portatori non trasmetteranno la mutazione a nessuno dei loro figli

# Le malattie mitocondriali possono colpire qualsiasi organo

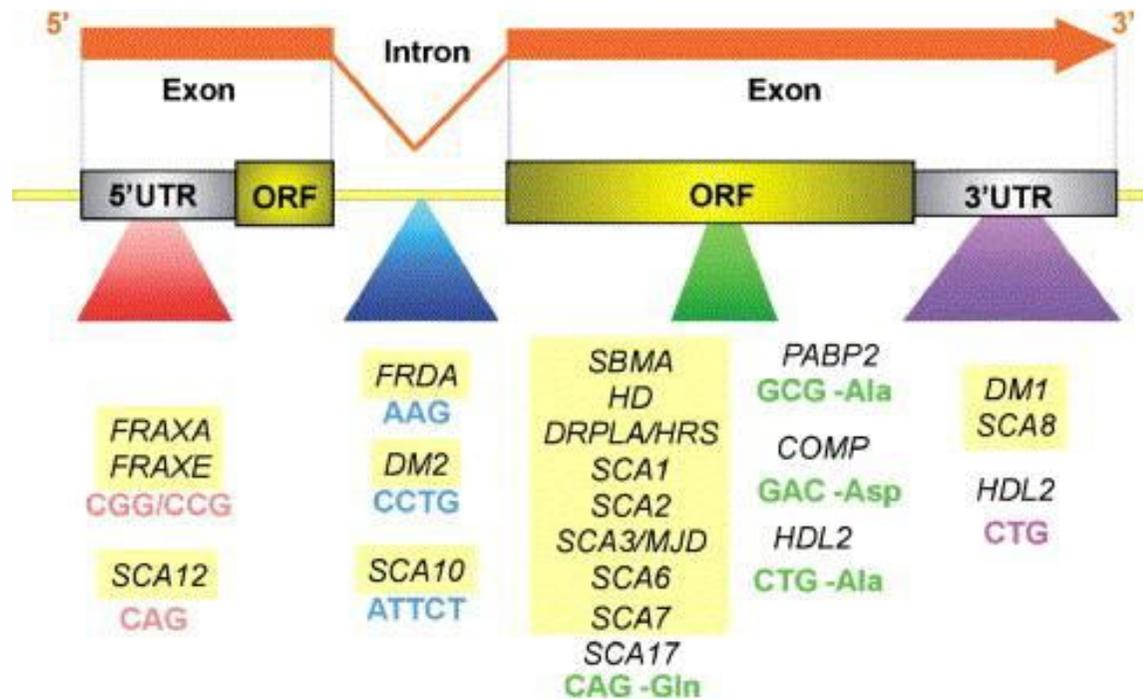


# Esempi di malattie mitocondriali

La frequenza è circa 6-17 /100.000

Malattia	Simbolo	Sintomatologia	Gene affetto
Nueropatia Ottica ereditaria di Leber	LHON	Cecita' per degenerazione del nervo ottico	Mutazioni in subunita' NADH-deidrogenasi
Sindrome di Leigh		Degenerazione gangli della base con conseguente perdita delle capacita' motorie e verbali	ATP-sintasi
Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and strole-like episodes	MELAS	Disfunz del tessuto cerebrale con conseguente demenza, epilessia, miopatia mitocondriale, acidosi lattica	tRNA <sup>Leu</sup>
Chronic progressive external opthalmoplegia	CPEO	Miopatia mitocondriale e paralisi dei muscoli motori dell'occhio	Delezione di più geni

# Malattie da triplette espanse



**Eccessiva ripetizione di triplette nucleotidiche**

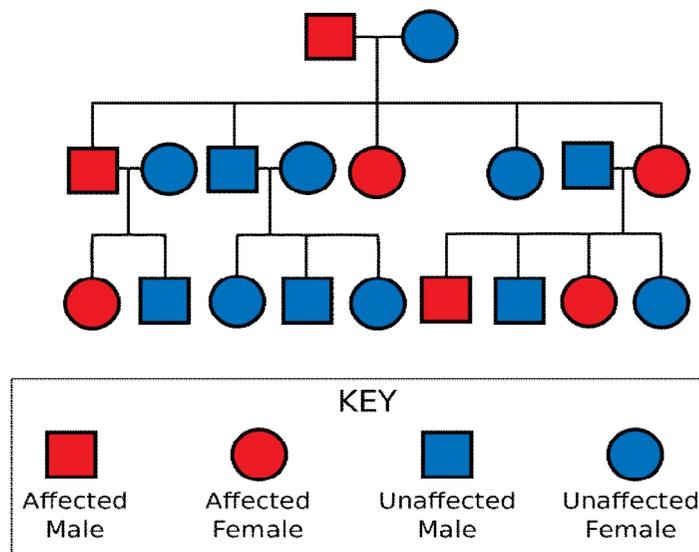
# Esempi di malattie da triplette espanse

Espansione di poliglutammine (GAG)			
Malattia	Gene	Espansione normale	Espansione patologica
DRPLA ( <u>Atrofia Dentatorubropallidoluisiana</u> )	ATN1 o DRPLA	6 - 35	49 - 88
HD ( <u>Corea di Huntington</u> )	HTT (Huntingtina)	10 - 35	>35
SBMA ( <u>Atrofia spinobulbare muscolare</u> o <u>Malattia di Kennedy</u> )	AR Recettore per gli androgeni sul cromosoma X	9 - 36	38 - 62
SCA1 ( <u>Atassia spinocerebellare</u> Tipo 1)	ATXN1	6 - 35	49 - 88
SCA2 ( <u>Atassia spinocerebellare</u> Tipo 2)	ATXN2	14 - 32	33 - 77
SCA3 ( <u>Atassia spinocerebellare</u> Tipo 3 o <u>Malattia di Machado-Joseph</u> )	ATXN3	12 - 40	55 - 86
SCA6 ( <u>Atassia spinocerebellare</u> Tipo 6)	CACNA1A1	4 - 18	21 - 30
SCA7 ( <u>Atassia spinocerebellare</u> Tipo 7)	ATXN7	7 - 17	38 - 120
SCA17 ( <u>Atassia spinocerebellare</u> Tipo 17)	TBP	25 - 42	47 - 63

# Esempi di malattie da triplette espanse

Espansione di non-poliglutammine				
Malattia	Gene	Codone	Espansione normale	Espansione patologica
FRAXA ( <u>Sindrome dell'X fragile</u> )	FMR1 sul cromosoma X	CGG	6 - 53	>200
FXTAS ( <u>Sindrome da tremore/ atassia associata all'X-fragile</u> )	FMR1 sul cromosoma X	CGG	6 - 53	55-200
FRAXE ( <u>Ritardo mentale da X fragile, FRAXE</u> )	AFF2o FMR2, sul cromosoma X	GCC	6 - 35	> 200
FRDA ( <u>Atassia di Friedreich</u> )	FXN o X25, (ridotta espressione della fratassina)	GAA	5 - 30	70 - >1000
DM ( <u>Distrofia miotonica</u> )	DMPK	CTG	5 - 37	50 ->2000
SCA8 ( <u>Atassia spinocerebellare Tipo 8</u> )	OSCA o SCA8	CTG	15 - 50	71 - 1300
SCA12 ( <u>Atassia spinocerebellare Tipo 12</u> )	PPP2R2B o SCA12	GAG	7 - 32	51 - 78

# Corea di Huntington



❑ Malattia genetica neurodegenerativa ereditaria, a trasmissione **autosomica dominante**, causata da un'espansione di **poliaglutammine** (CAG)

❑ Colpisce **1:15.000 persone**

❑ Il termine COREA deriva dal greco e significa “danza”, in riferimento ai **movimenti involontari** molto simili ad una danza, che il soggetto affetto compie soprattutto nello stadio finale della malattia.

❑ ETA' DI ESORDIO:

- 35-40 anni (maggior parte dei casi)
- <20 anni → variante giovanile, detta di Westphal (fenotipo più severo)
- >60 anni → variante senile (fenotipo più attenuato)

# Confronto del numero di triplette tra un soggetto normale ed uno affetto

## Soggetto normale

<b>M</b>	<b>L</b>	<b>K</b>	<b>Q</b>	<b>ATG</b>	<b>TTG</b>									
<b>AAG</b>	<b>CAG</b>													
<b>Q</b>	<b>Q</b>	<b>Q</b>	<b>Q</b>	<b>Q</b>	<b>Q</b>	<b>F</b>	<b>K</b>	<b>Y</b>	<b>G</b>	<b>V</b>	<b>L</b>	<b>N</b>		
<b>CAG</b>	<b>CAG</b>	<b>CAG</b>	<b>CAG</b>	<b>CAG</b>	<b>CAG</b>	<b>TTC</b>	<b>AAG</b>	<b>TAT</b>	<b>GGT</b>	<b>GTG</b>	<b>CTG</b>	<b>AAC</b>		

## Soggetto affetto

<b>M</b>	<b>L</b>	<b>K</b>	<b>Q</b>	<b>ATG</b>	<b>TTG</b>									
<b>AAG</b>	<b>CAG</b>													
<b>Q</b>	<b>CAG</b>	<b>CAG</b>												
<b>CAG</b>														
<b>Q</b>	<b>CAG</b>	<b>CAG</b>												
<b>CAG</b>														
<b>Q</b>	<b>Q</b>	<b>Q</b>	<b>Q</b>	<b>Q</b>	<b>Q</b>	<b>F</b>	<b>K</b>	<b>Y</b>	<b>G</b>	<b>V</b>	<b>L</b>	<b>N</b>		
<b>CAG</b>	<b>CAG</b>	<b>CAG</b>	<b>CAG</b>	<b>CAG</b>	<b>CAG</b>	<b>TTC</b>	<b>AAG</b>	<b>TAT</b>	<b>GGT</b>	<b>GTG</b>	<b>CTG</b>	<b>AAC</b>		

# Manifestazioni cliniche



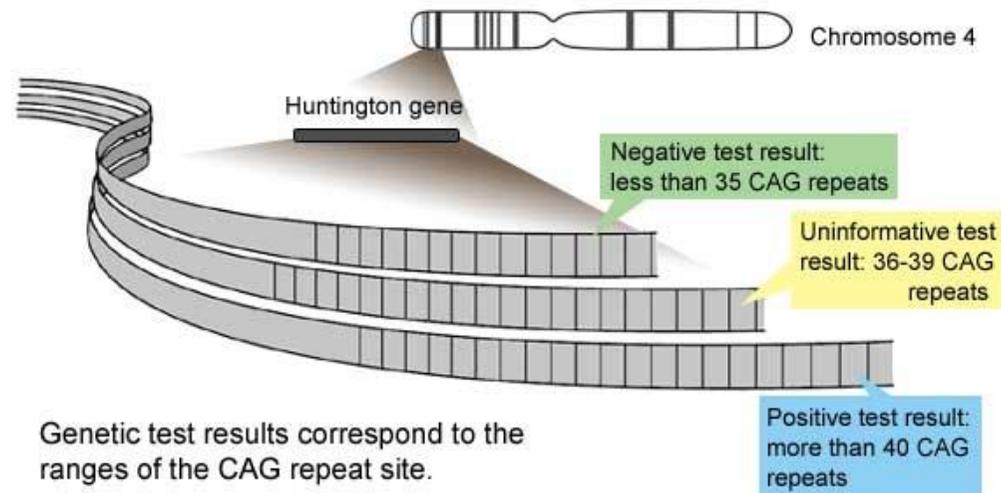
Decorso della malattia: circa 15 anni

- ❑ **Disturbi del movimento**
- ❑ **Alterazioni della personalità**
- ❑ **Neurodegenerazione**
- ❑ I sintomi psichici e cognitivi, che di solito precedono quelli motori, sono spesso subdoli  
→ **difficoltà nella diagnosi**
- ❑ Sintomi di **esordio**: lievi alterazioni del carattere, disturbi della sfera affettiva, aggressività, depressione
- ❑ Con il **progredire** della malattia si ha progressiva perdita del controllo dei movimenti volontari: dapprima solo mani e volto, successivamente è interessata tutta la muscolatura (difficoltà nella deambulazione, bradicinesia, rigidità e tremori).
- ❑ **Morte**: causata da complicanze (soprattutto di tipo respiratorio)

# Genetica della HD

- ❑ Gene responsabile dell'HD: localizzato sull'estremità del **cromosoma 4p**, 67 esoni, 170 kb
- ❑ Prodotto del gene: **huntingtina**
- ❑ Difetto molecolare: nella regione codificante, detta **IT15** (Interesting Transcript 15), che, in condizioni normali, **contiene un tratto di 10-34 ripetizioni** di CAG (CAG: glutammina)
- ❑ **Nell'individuo affetto le ripetizioni di CAG sono più di 40**

Figure S-3: CAG Repeat Counts on the Huntington gene



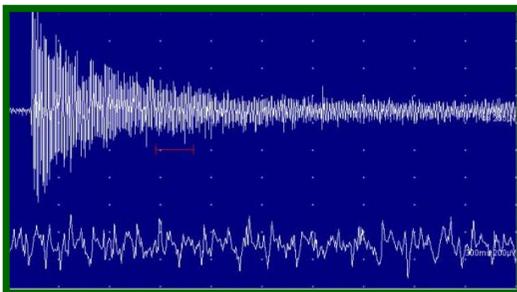
# Anticipazione

- ❑ Fenomeno connesso all'espansione del numero di triplette.
- ❑ Consiste nella tendenza della malattia a divenire **più grave nelle generazioni successive**.
- ❑ Caratteristica comune a tutte le malattie da instabilità del DNA.
- ❑ Severità o età di insorgenza correlabili al numero di ripetizioni di triplette instabili, **numero che tende ad aumentare man mano che il gene è trasmesso di generazione in generazione**.
- ❑ I soggetti con 35-39 ripetizioni CAG, NON presentano il fenotipo clinico, ma, nella trasmissione alla progenie, il numero di triplette può aumentare e far sì che si manifesti il fenotipo.
- ❑ È una malattia a **penetranza completa**
- ❑ Se ereditata **per via paterna**: maggiore precocità della malattia, decorso più veloce, sintomi più marcati

# Distrofia miotonica di Steinert

Clinica:

- Debolezza muscolare
- Fenomeno miotonico
- Ipotrofia mm. facciali
- Disturbi di conduzione cardiaca
- Cataratta
- Diabete
- Calvizie frontale

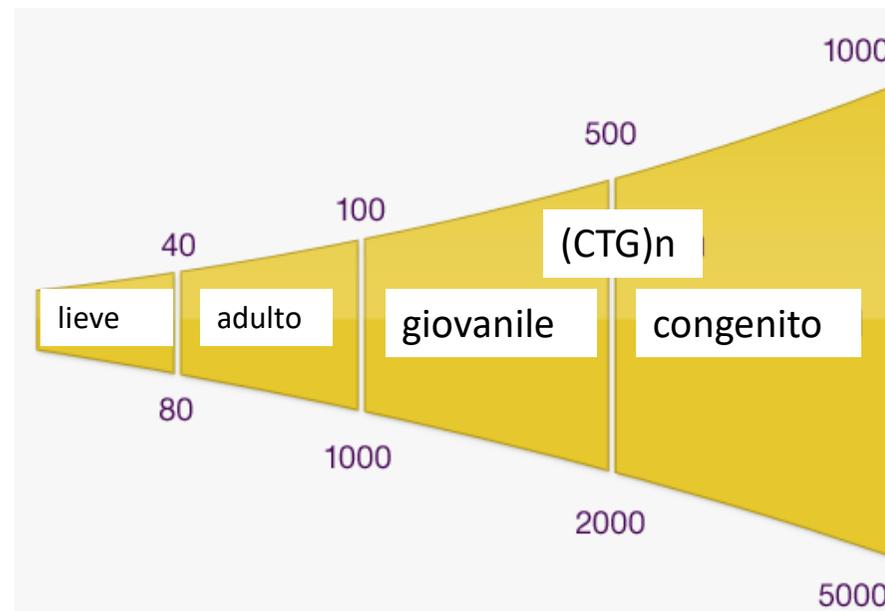


**Fenomeno Miotonico:** i muscoli, oltre ad essere più deboli, **si rilasciano con difficoltà** dopo la contrazione e il paziente fatica a lasciare la presa dopo avere stretto in mano un oggetto

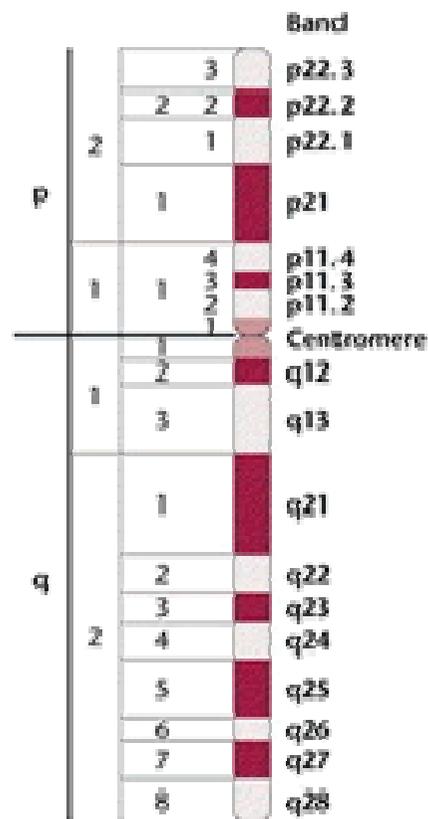


# Forme di DMS

Classificazione in funzione del **numero di ripetizioni della tripletta CTG**



# Ritardo mentale



Circa **il 2%** della popolazione ha un **IQ < 70** (**ritardo mentale**)

il **15-20%** di tutti i ritardi mentali sono attribuibili a geni del **cromosoma X**

Il ritardo mentale legato al cromosoma X (XLMR) è geneticamente eterogeneo con 202 loci responsabili di forme che si sovrappongono clinicamente

**46 geni** sono stati a tutt'oggi identificati

il locus che contribuisce alla frazione maggiore causa la **sindrome di Martin-Bell**, oggi nota come **sindrome dell'X fragile**

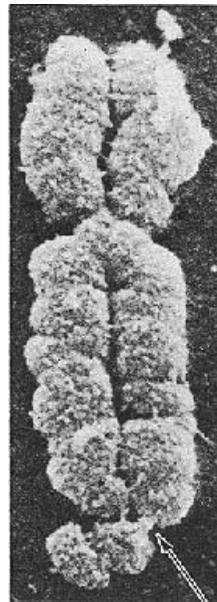
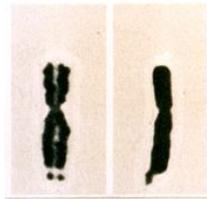
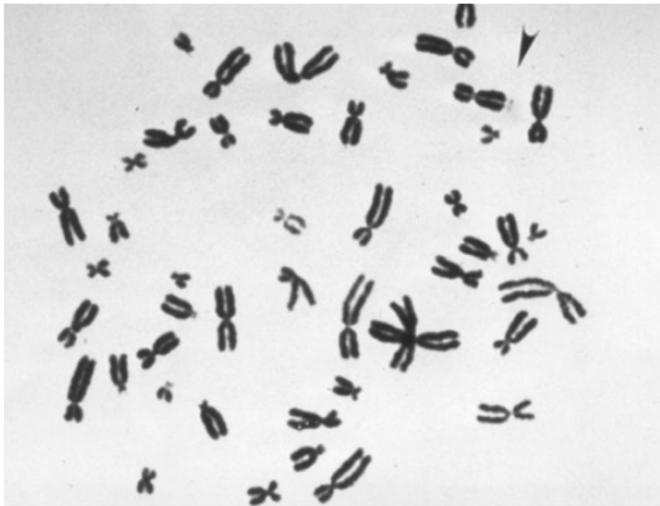
# Sindrome dell'X fragile



**Seconda causa di ritardo mentale di natura genetica** dopo la sindrome di Down ( 4-8% dei ritardi mentali genetici). E' una patologia **X-linked**.

Frequenza: **1/4.000 maschi, 1/8.000 femmine.**

# Perché X fragile?



Nel 1969 Lubs osservò una costrizione (marker X) sul braccio lungo del cromosoma X in quattro maschi affetti e tre carriers obbligate della stessa famiglia

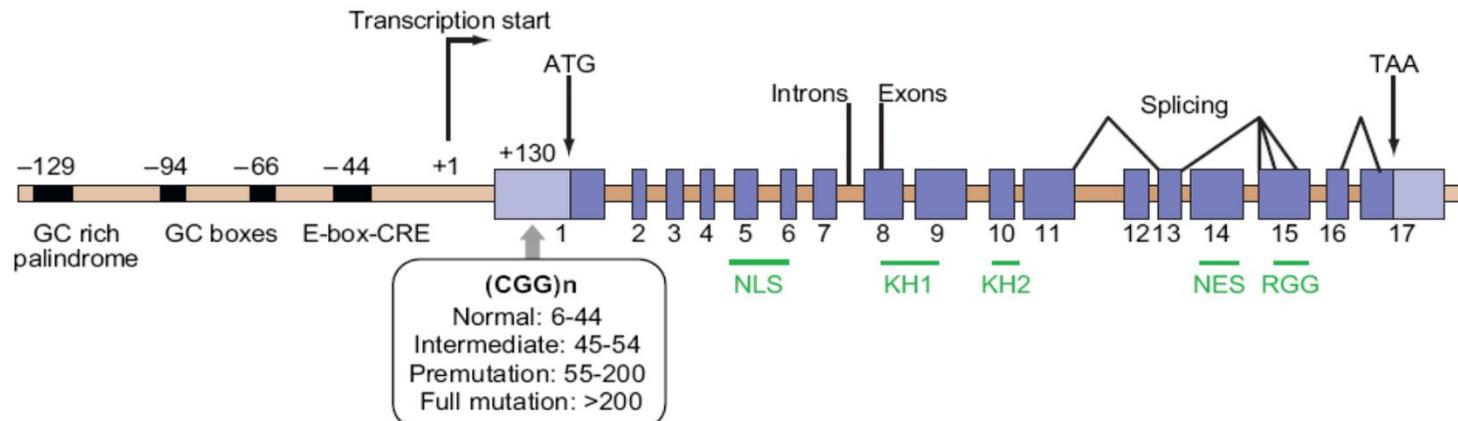
## Il sito fragile a Xq27.3

Il sito fragile è una **rottura** o una **costrizione** dei cromosomi in metafase che insorge quando le cellule sono esposte ad una perturbazione della replicazione del DNA.

Siti fragili sono su **tutti i cromosomi** e prendono il nome della banda cromosomica, es fra(X)(q27.3)

La nomenclatura HUGO chiama questo sito **FRAXA**, cioè il primo sito fragile identificato sul cromosoma X

# Il gene FMR1



- ❑ La **premutazione** (**espansione CGG nel range di 55-200 triplette**) si associa ad un fenotipo di solito **normale** (maschio trasmettitore, femmina con premutazione). Nel 15-25% delle eterozigoti menopausa precoce (< 40 anni) e nei maschi esiste la tendenza a sviluppare un parkinsonismo con tremori nell'età adulta
- ❑ **>200 triplette** (**mutazione completa**): ritardo mentale lieve-grave nei maschi, 30-50% delle femmine con ritardo mentale, di solito lieve

# Mutazione dinamica



**6-54 CGG**

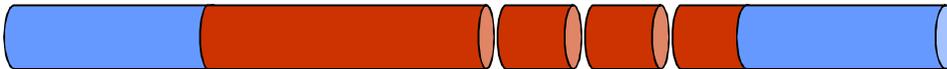
Normale



**55-200 CGG**

"premutazione" 1/800 M

1/260 F



**>200 CGG**

Ritardo mentale da X

Fragile: 1/5000 M

1/10000 F

# Clinica del ritardo mentale FMR1

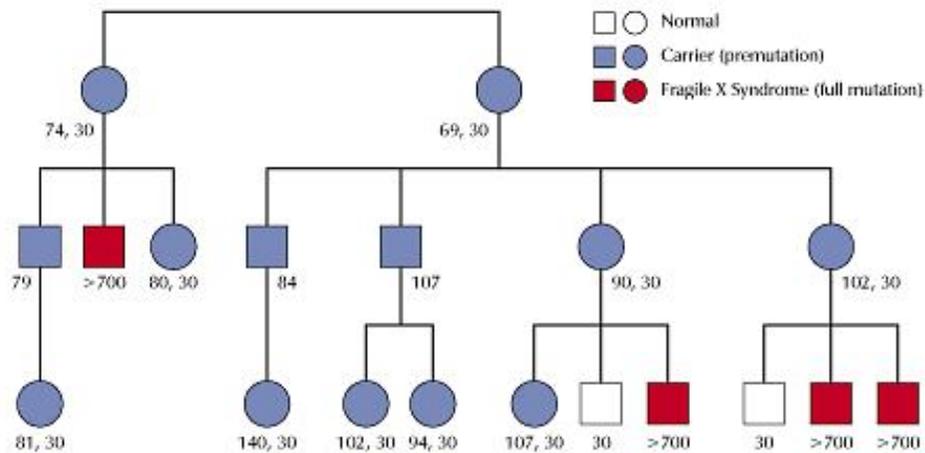


ritardo mentale: **IQ tra 20 e 70**

- deficit di **memoria** a breve termine di informazioni complesse
- ritardo nel **linguaggio**
- ridotte abilità visuo-spaziali
- ipersensibilità agli stimoli
- iperattività con deficit di attenzione
- comportamento **autistico**
  
- **Macrocefalia** con fronte, mento e **orecchie sporgenti**
- **Macroorchidismo** dopo la pubertà
- Anomalie connettivali: prollasso della mitrale, lassità articolare, piede piatto
- Disfunzioni ipotalamiche?

Nelle femmine, il fenotipo è meno grave,  
con un ritardo mentale lieve

# Trasmissione del ritardo mentale FMR1



**I maschi affetti non hanno figlie affette**

**I maschi con full mutation hanno solo premutazioni negli spermatozoi  
→ selezione degli spermatozoi durante lo sviluppo embrionale  
di conseguenza, le figlie di maschi affetti saranno solo premutate e mai  
full mutate**

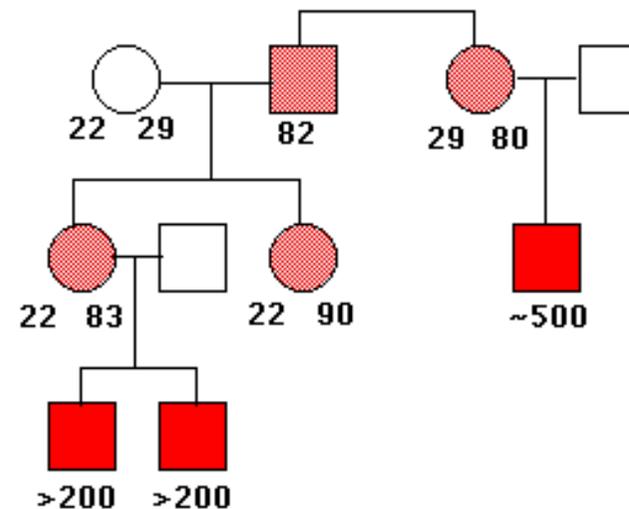
# Paradosso di Sherman

Le figlie dei maschi trasmettitori sono sempre normali, ma i loro figli possono essere ammalati.

Nel passaggio da una generazione all'altra, soprattutto per **trasmissione materna**, il **numero di triplette tende ad aumentare** e quindi normalmente, i **maschi figli di portatrici**, avranno un **numero di triplette più elevato rispetto alle madri**.

Se l'aumento resta nell'ambito della premutazione, i **maschi che ricevono l'allele premutato lo trasmetteranno mediamente invariato alle figlie**.

Le loro figlie avranno quindi un numero maggiore di ripetizioni rispetto alle nonne.



# Correlazioni genotipo-fenotipo nella sindrome dell'X-fragile

Numero di triplette CGG (normale 10-44; 45-54 zona grigia)	Presenza di X-fragile	Intelligenza
<b><u>Maschi</u></b>		
55-200 (premutazione) maschio trasmettitore	no	normale, rischio di tremore, atassia, sintomi psichiatrici
>200-2000 (mutazione completa)	si (fino al 50% delle cellule)	ritardo mentale lieve-grave
<b><u>Femmine</u></b>		
55-200 (premutazione)	no	normale, possibile POF
>200-2000 (mutazione completa)	si (di solito meno del 10% delle metafasi)	50% normali, 50% ritardo mentale lieve

Malattie da alterato imprinting

# Classificazione delle malattie genetiche

□ Malattie mitocondriali

□ Malattie cromosomiche

```
graph TD; A[Malattie cromosomiche] --> B[numeriche]; A --> C[strutturali];
```

□ Malattie genomiche

□ Malattie mendeliane

```
graph TD; A[Malattie mendeliane] --> B[autosomiche dominanti e recessive]; A --> C[X-linked dominanti e recessive];
```

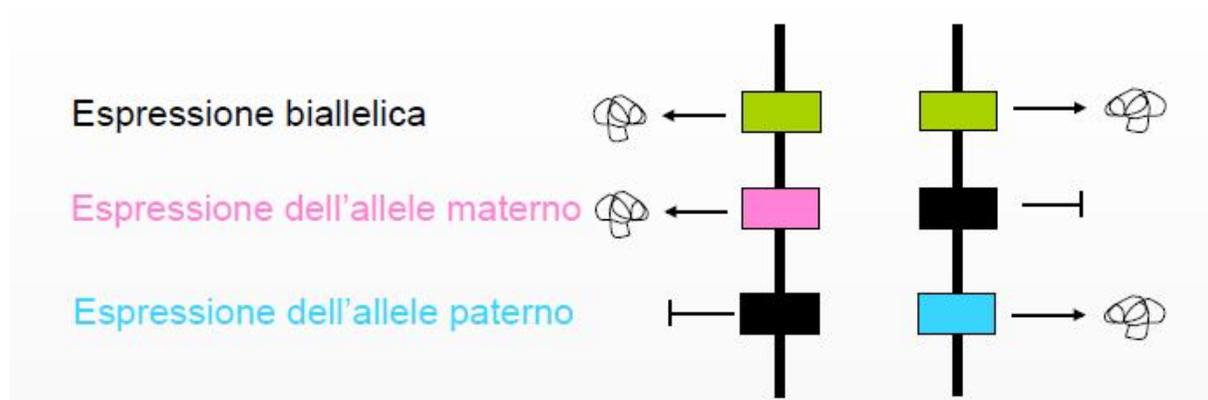
□ **Malattie da alterato *imprinting***

□ Malattie multifattoriali

# Imprinting

Per la stragrande maggioranza dei geni, l'espressione di un allele non dipende dall'origine materna o paterna degli stessi. Tuttavia **per pochi geni l'espressione di un allele dipende dalla sua origine parentale**. Questo fenomeno è conosciuto come **IMPRINTING GENOMICO**

DEFINIZIONE: **modificazione epigenetica di un gene** che porta all'**espressione selettiva di uno dei due alleli** a seconda del sesso del genitore da cui esso è stato ereditato



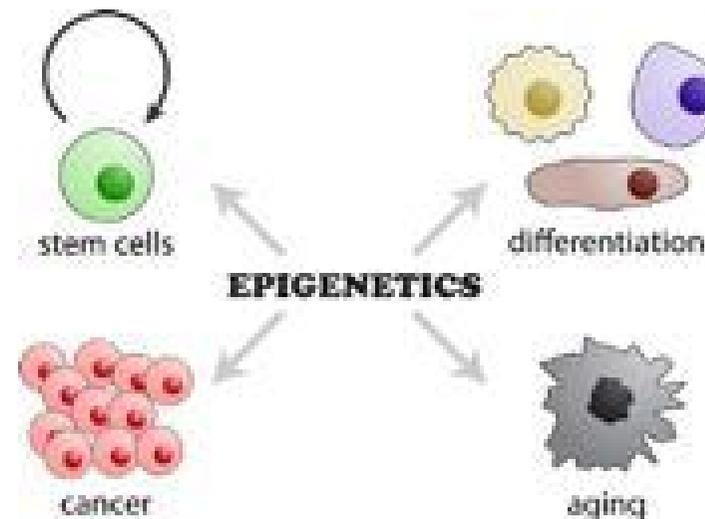
# Epigenetica

**Modificazioni ereditabili, stabili ma reversibili, del materiale genetico** responsabili delle variazioni nell'espressione genica e nel fenotipo cellulare in **assenza di alterazioni della sequenza del DNA**.

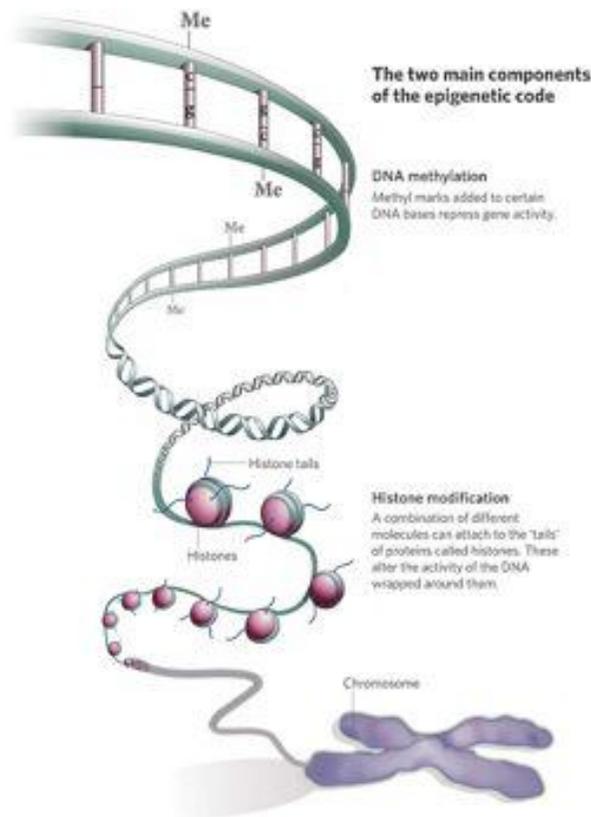
Mentre il **GENOMA** di un organismo complesso rimane invariato nelle sue cellule, l'**EPIGENOMA** controlla l'espressione genica nei diversi tipi **cellulari**, attivando o silenziando i geni e stabilendo quando e dove debbano essere espressi.

Importante nella regolazione di

- sviluppo embrionale
- differenziamento cellulare
- ereditarietà
- invecchiamento
- evoluzione
- cancro
- malattia



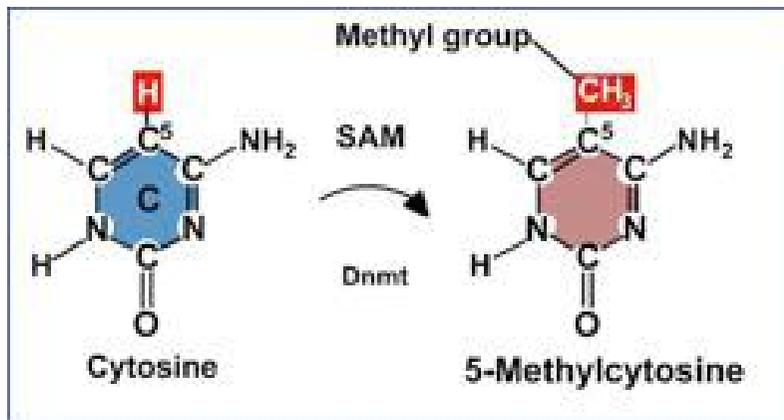
# Modificazioni epigenetiche



- associazione con “regolatori” della trascrizione (proteine, microRNA, ncRNA)
- metilazione del DNA** (DNA metil-transferasi)
- rimodellamento della cromatina
- modificazione degli istoni** (acetilazione, fosforilazione, etc.)
- incorporazione di varianti istoniche
- modificazioni proteiche (ubiquitinazione, etc.)
- modificazioni localizzate della densita' dei nucleosomi
- modificazioni a lungo raggio delle interazioni e della compattazione della cromatina

-.....

# Meccanismo dell'imprinting



**Metilazione** della molecola del DNA, con conseguente attivazione o disattivazione di certi geni

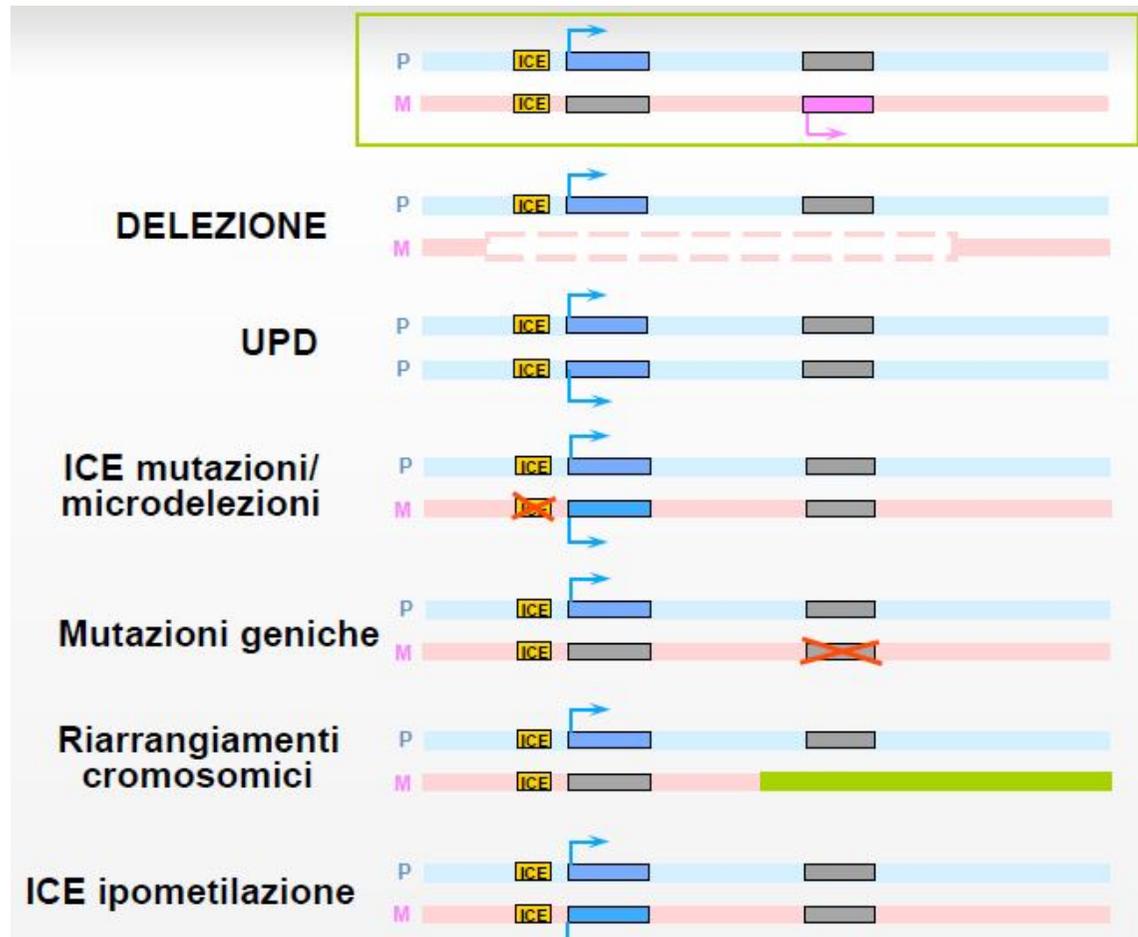
Grazie all'azione di alcuni enzimi che sono delle **specifiche metiltransferasi**, al **C-5 della Citosina viene legato un gruppo metile tramutandola così in 5-Metilcitosina**.

Il numero delle Citosine metilate è in relazione con l'attività genica.

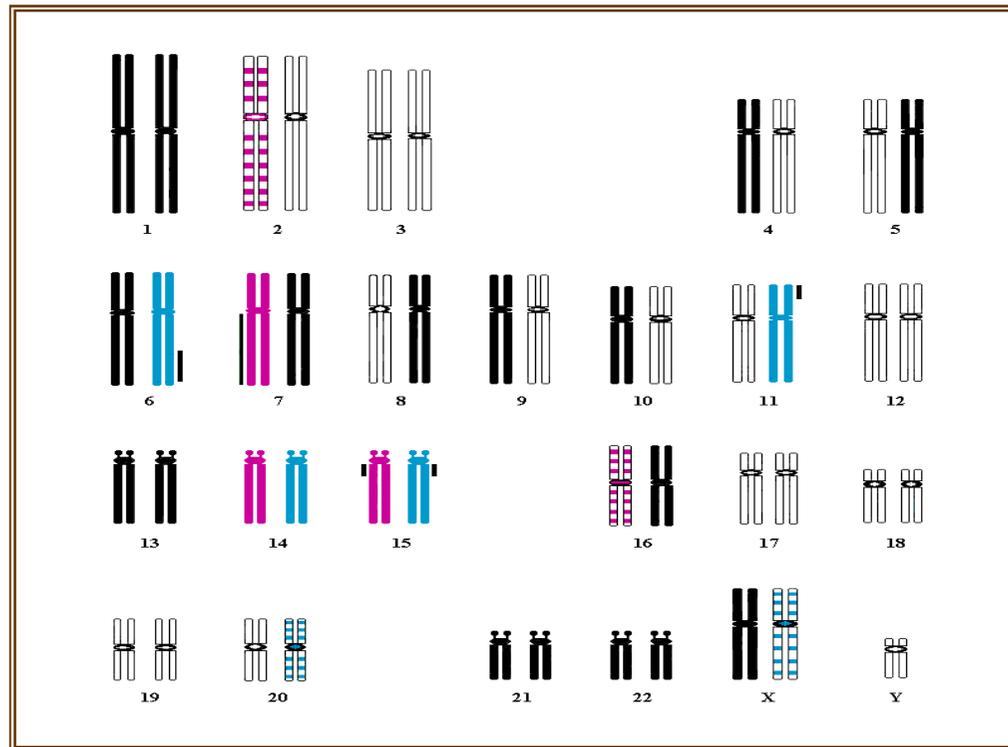
Nei mammiferi la percentuale di Citosine metilate è del 70%.

Le differenze maggiori stanno nella quantità totale di DNA metilato (**il genoma dello spermatozoo è molto più metilato rispetto a quello dell'ovocita**) e il pattern di metilazione di DNA risiede in particolari classi di sequenze

# Disordini da imprinting: eziologia



# Mappa dell'imprinting nell'uomo

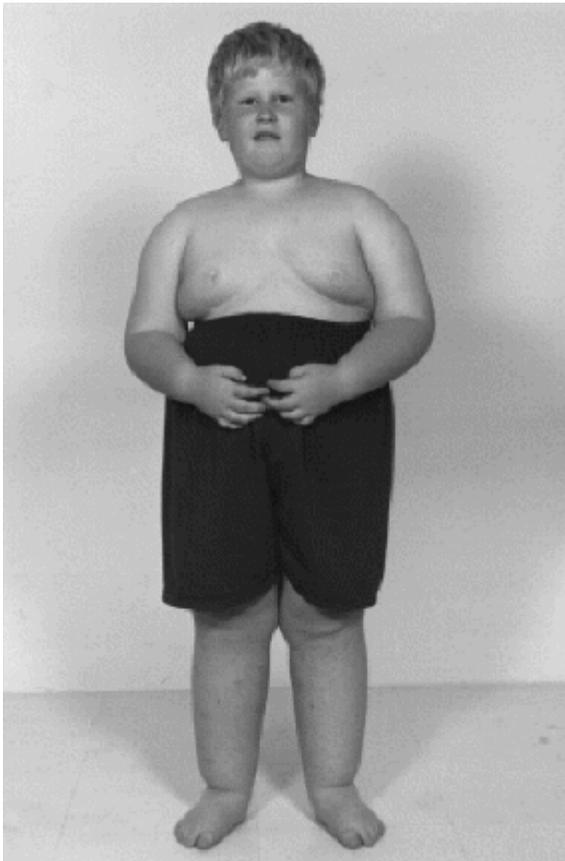


Si stima che circa 200 geni nell'uomo subiscano il fenomeno dell'imprinting

# Patologie associate a mutazioni dell'imprinting

MALATTIA	LOCUS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Prader-Willi syndrome (PWS)</li><li>• Angelman syndrome (AS)</li></ul>	15q12
<ul style="list-style-type: none"><li>• Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS)</li><li>• Silver-Russell syndrome (SRS)</li></ul>	11p15.5 11p15.5, 7p11.2-p13/7q32
<ul style="list-style-type: none"><li>• mat(UPD14) syndrome (Temple syndrome - TS)</li><li>• pat(UPD14) syndrome</li></ul>	14q32 14q32
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pseudo-hypoparathyroidism 1B (PHP1B)</li><li>• Transient neonatal diabetes mellitus (TND)</li><li>• Maternal hypometilation syndrome</li></ul>	20q13.2-q13.3 6q24 multiple loci

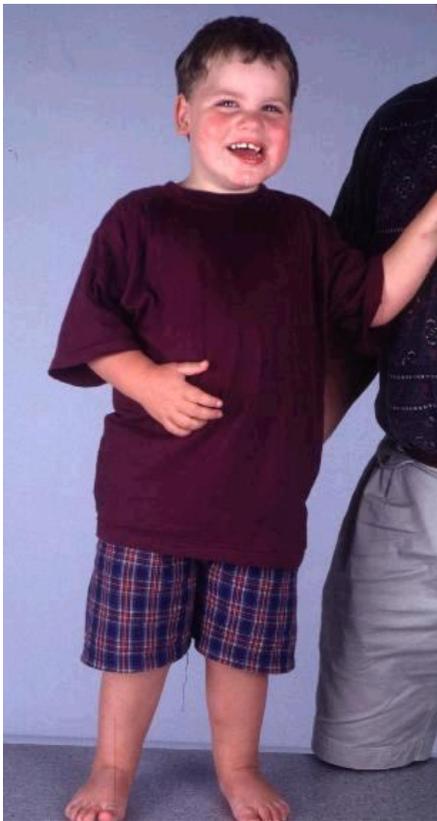
# Sindrome di Prader-Willi



**Frequenza 1: 15.000/30.000**

- Ipotonia** centrale neonatale
- Difficoltà di alimentazione/ difetto di accrescimento nel periodo neonatale e nella prima infanzia
- Iperfagia** / incremento ponderale rapido (1-6 anni) - **obesita'**
- Caratteristiche morfofacciali peculiari
- Ipogonadismo
- Ritardo psicomotorio**
- Bassa statura

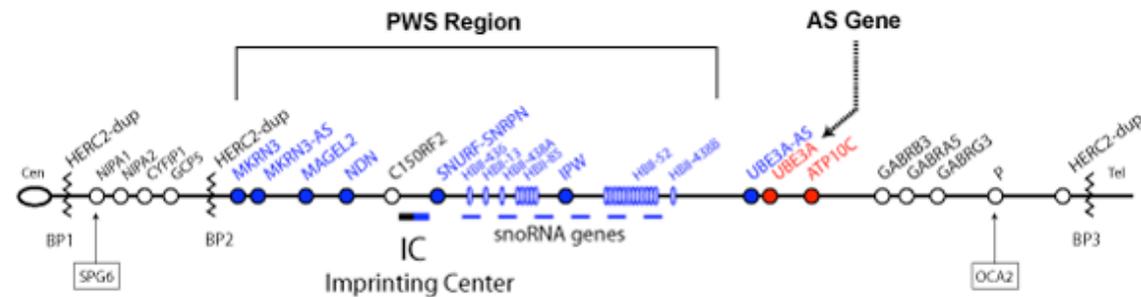
# Sindrome di Angelman



**Frequenza 1:10.000/20.000**

- Grave **ritardo mentale**
- Compromissione del linguaggio
- Epilessia
- Anomalie dell'EEG
- Caratteristiche morfofacciali peculiari
- Microcefalia**
- Atassia
- Comportamento tipico (**riso frequente**, eccitabilità, ipercinesia, ..)

# Genetica PW/AS



PWS		AS
65 – 75%	Delezione 15q11.2q13	60 – 75%
20 – 30%	UPD	2 – 5%
2 – 5%	Difetto di imprinting	2 – 5%
	Mutazioni geniche	10%
<1%	Riarr. cromosomico	<1%
	Diagnosi clinica	5 – 26%

# Delezione cromosoma 15

