

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.

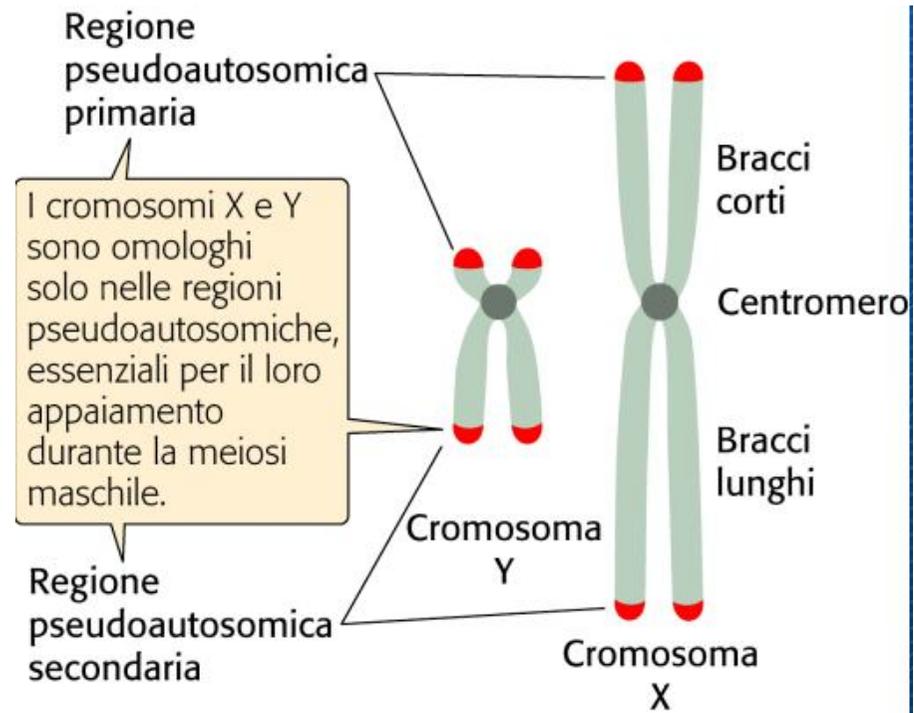


La differenziazione degli organi maschili e femminili

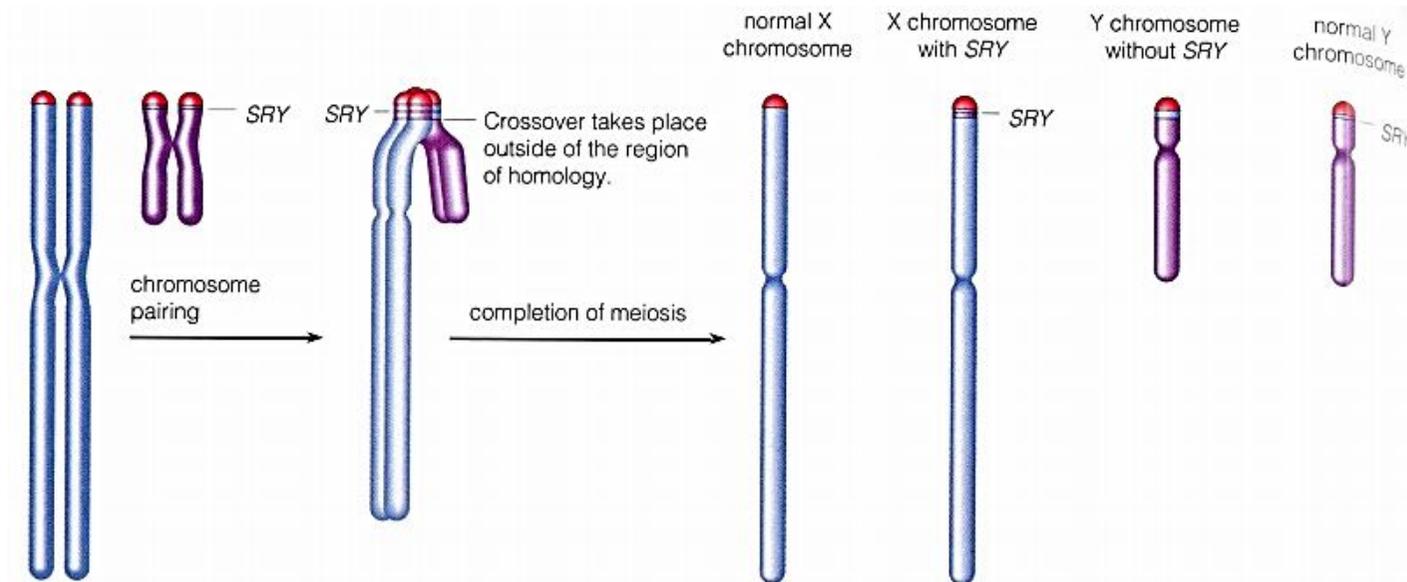
- ❑ La gonade maschile, una volta formata correttamente, secerne ormoni che determinano lo sviluppo dei genitali esterni in senso maschile (**sesso fenotipico**).
- ❑ Di fatto, il processo di differenziazione sessuale richiede non solo l'azione di geni sui cromosomi X e Y, ma anche di **geni presenti 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



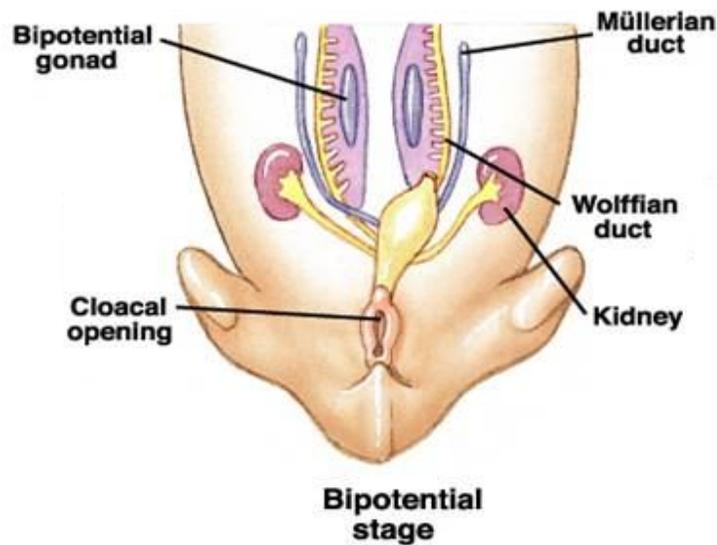
Sex determining region SRY



- 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

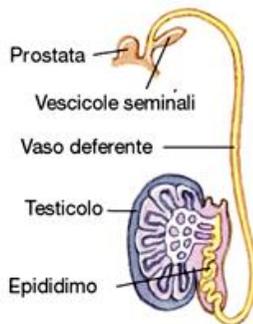
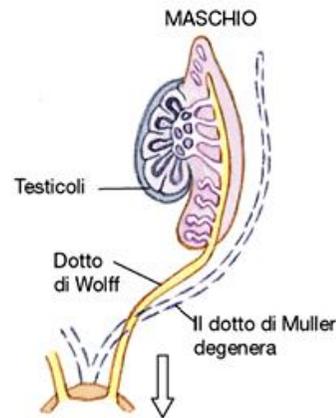
Differenziazione sessuale

- ❑ 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*

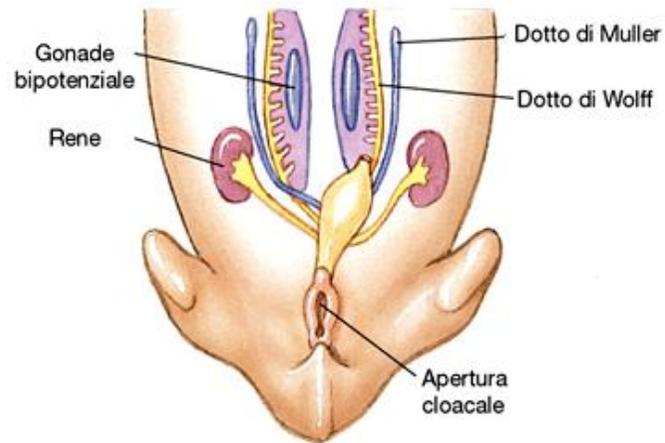


- **Dotti di Wolff (maschio)**
- **Dotti di Müller (femmina)**

Sviluppo delle gonadi

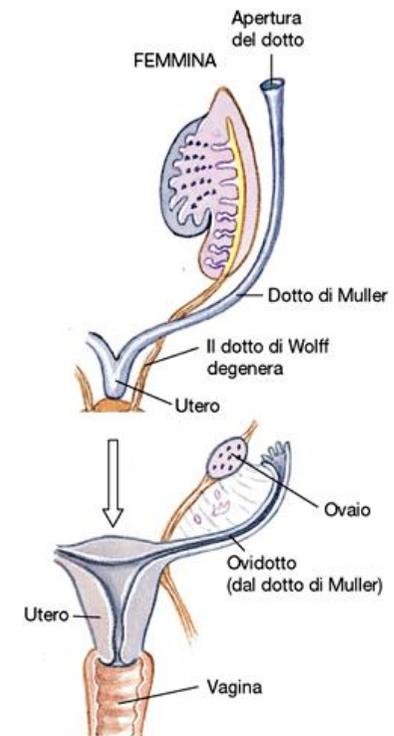


La proteina SRY indirizza la gonade a trasformarsi nei testicoli che producono testosterone e AMH che provoca la degenerazione del dotto di Muller



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



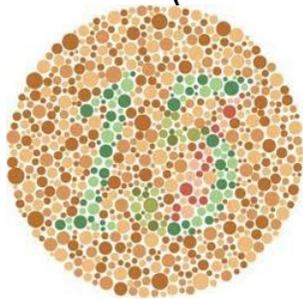
Classificazione delle malattie genetiche

- ❑ 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

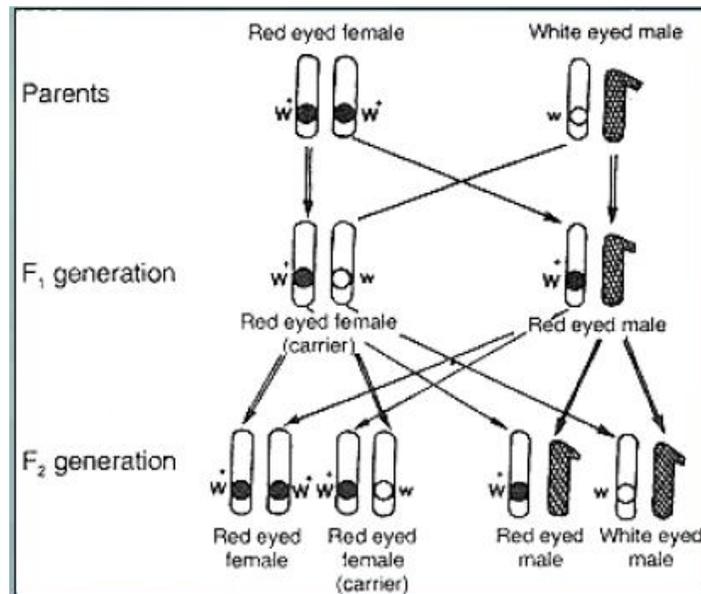


John Dalton (1766-1844)



- 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

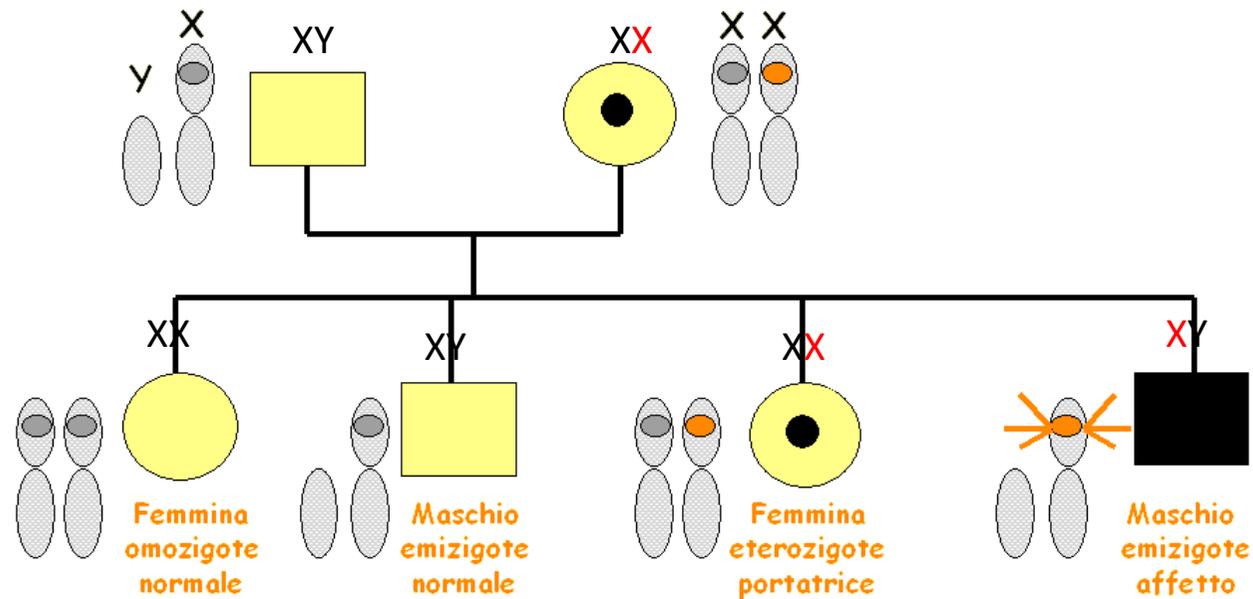
		maschio	
		X	Y
femmina	X	XX	XY
	X	XX	XY

		maschio	
		X	Y
femmina	X	XX	XY
	x	XX	XY

		maschio	
		X	Y
femmina	X	XX	XY
	X	XX	XY

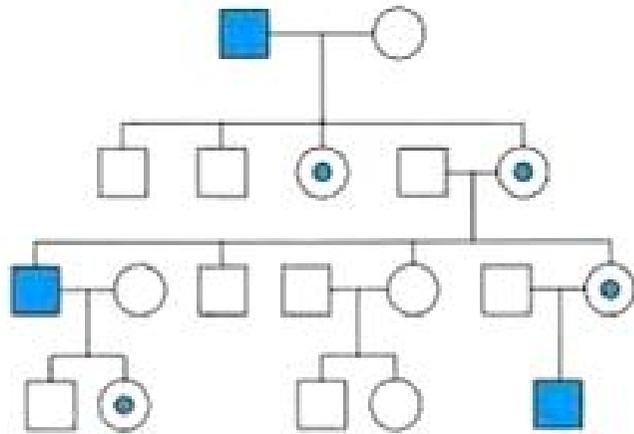
Quadrati di Punnett: gameti prodotti dai soggetti selvatici, eterozigoti o emizigoti per **un carattere recessivo legato all'X** e genotipi prodotti dal loro matrimonio; l'ipotetico gene-malattia sull'X è indicato in rosso

Segregazione recessiva legata all'X



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

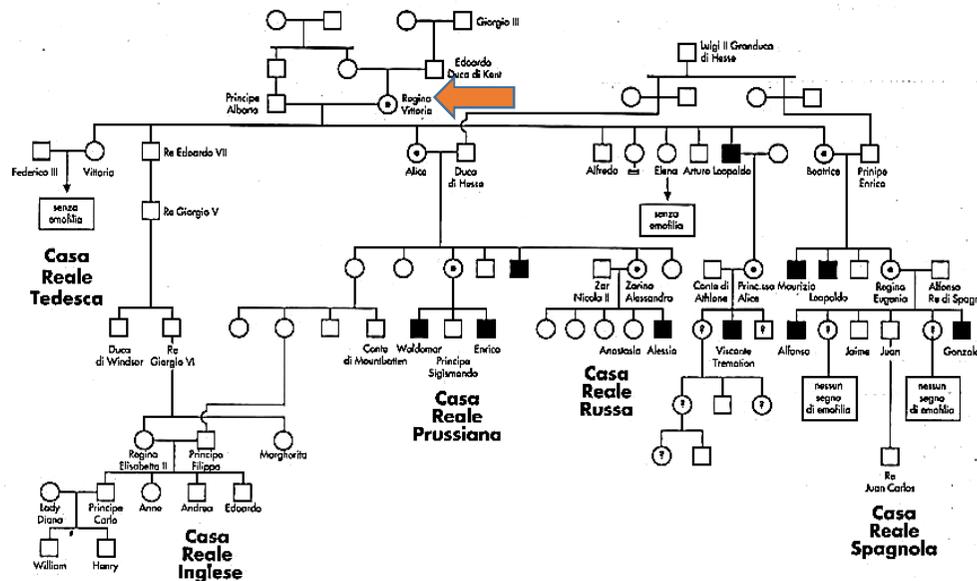
Eredità recessiva legata all'X



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

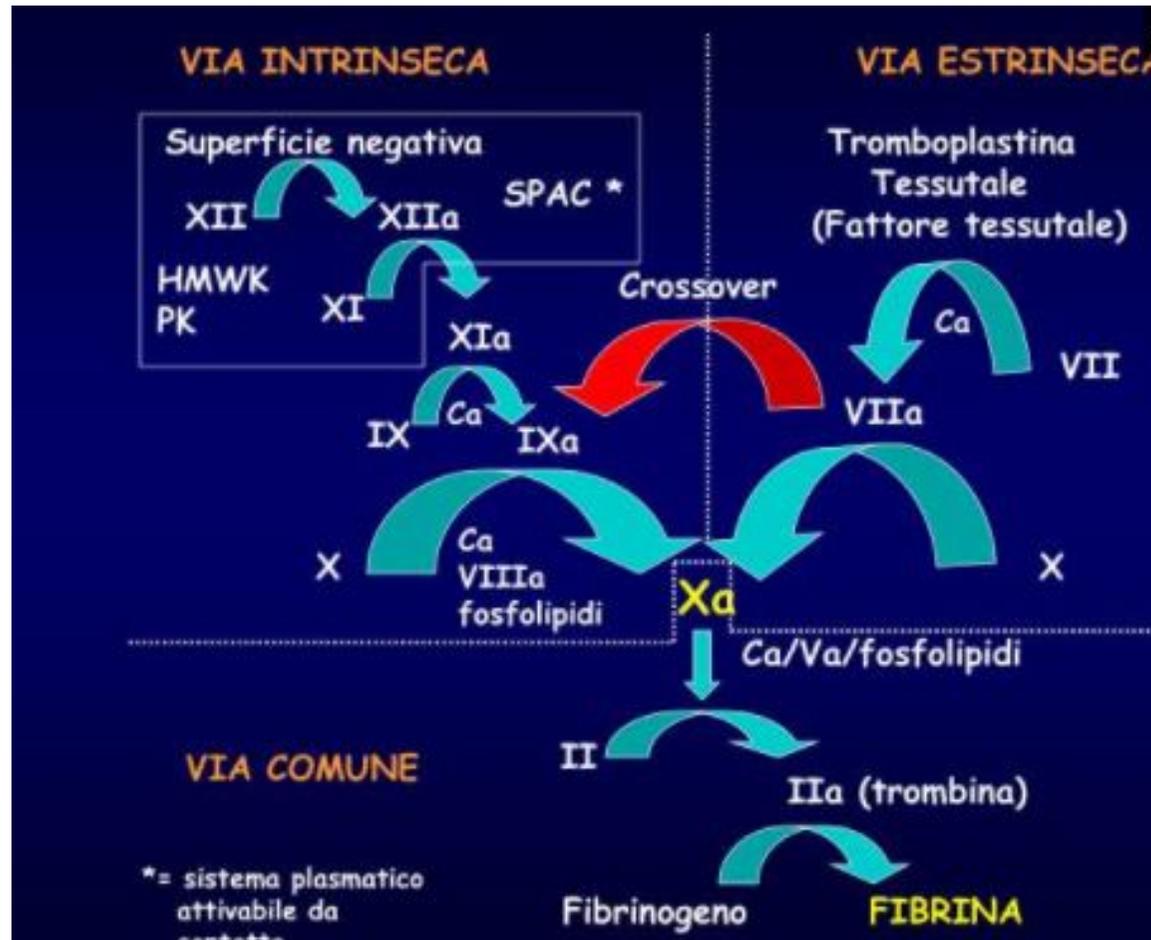
Alterazioni dell'emostasi



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

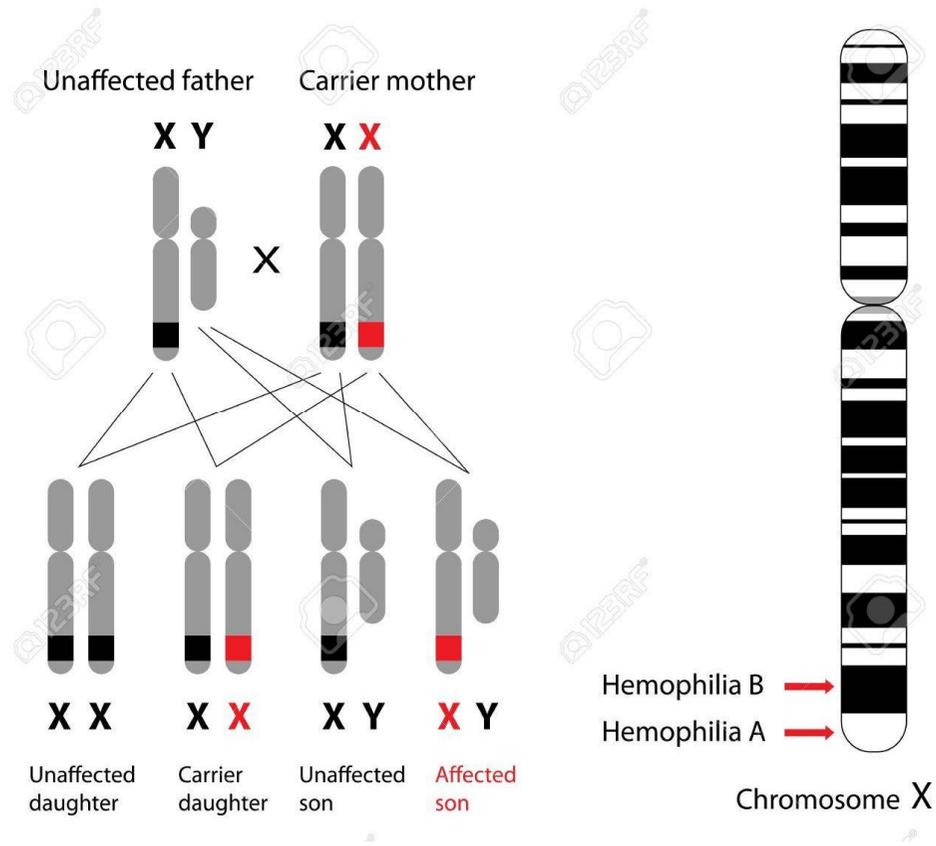


Nel mondo ci sono

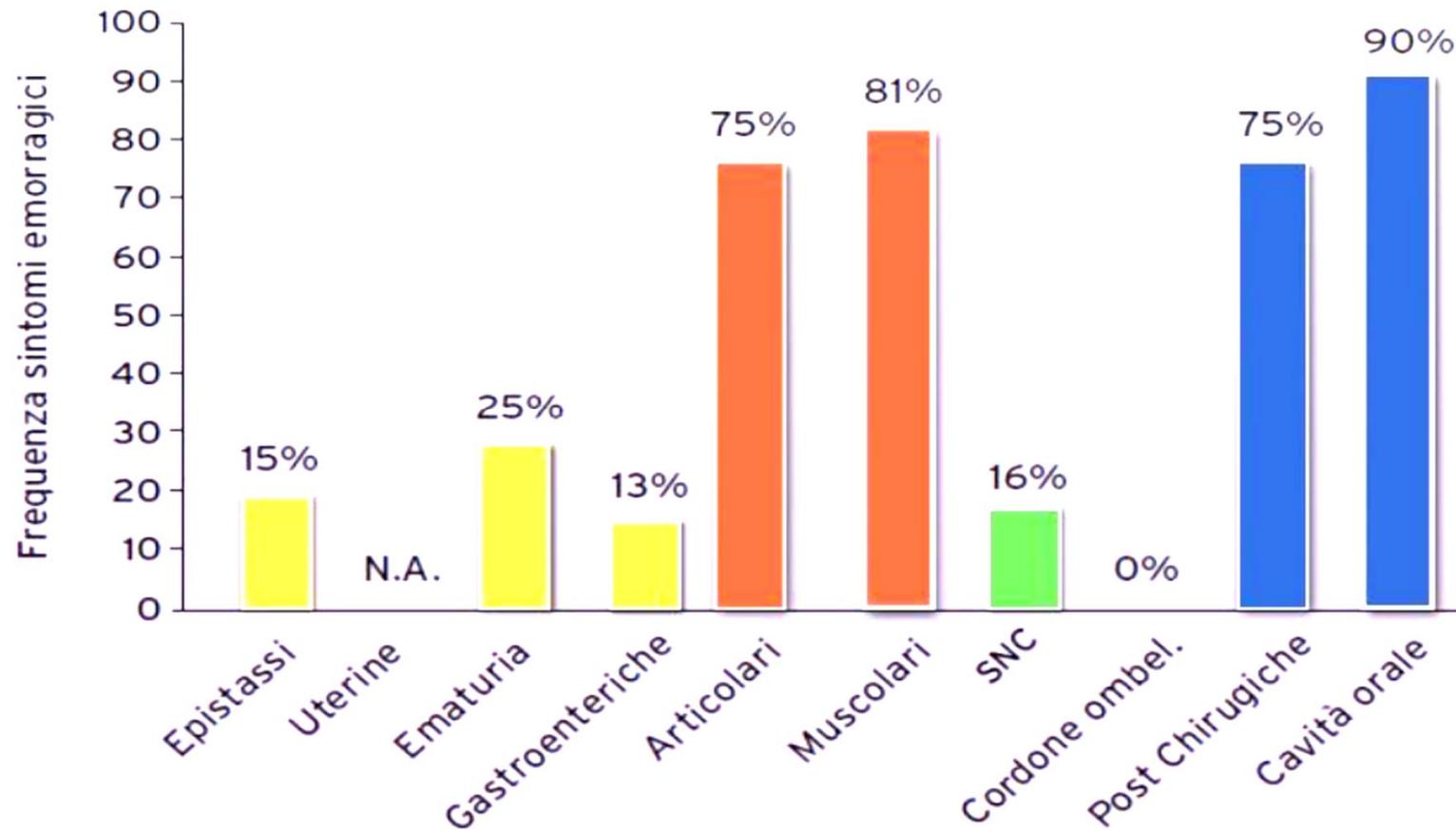
400.000

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.

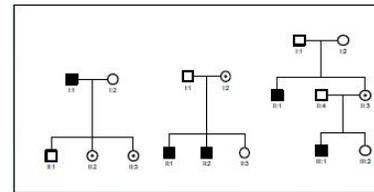
Numero medio di emorragie/anno: 0-1

Attiva Wind

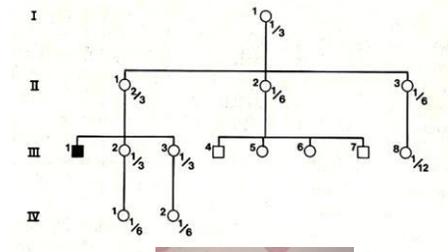
Passa a Impost

Eredità legata all'X: identificazione delle femmine eterozigoti

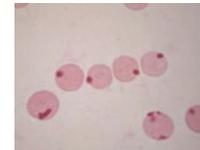
Albero genealogico



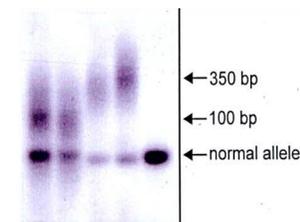
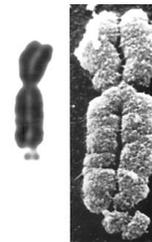
Calcolo probabilistico



Analisi biochimiche
per es. G6PD deficienza



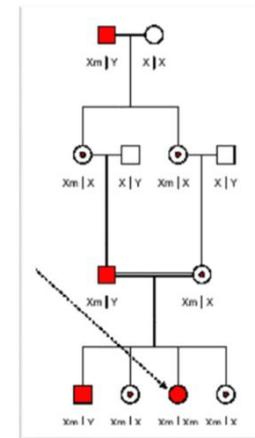
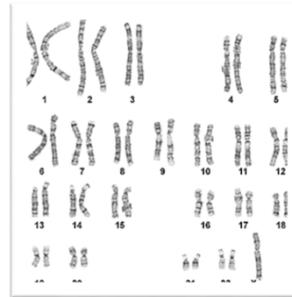
Analisi citogenetiche



Analisi molecolari

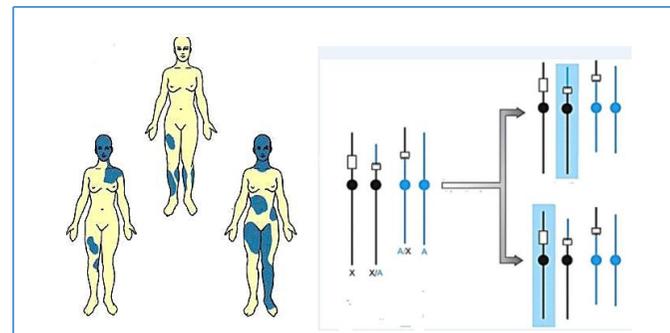
Meccanismi che causano l'espressione di una malattia recessiva legata all'X nelle femmine

- **Femmine emizigoti:**
Sindrome di Turner



- **Femmine omozigoti**

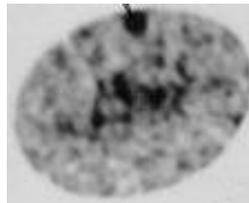
- **Femmine eterozigoti:**
Lyonizzazione estrema
Traslocazioni X/autosomiche



Inattivazione del cromosoma X



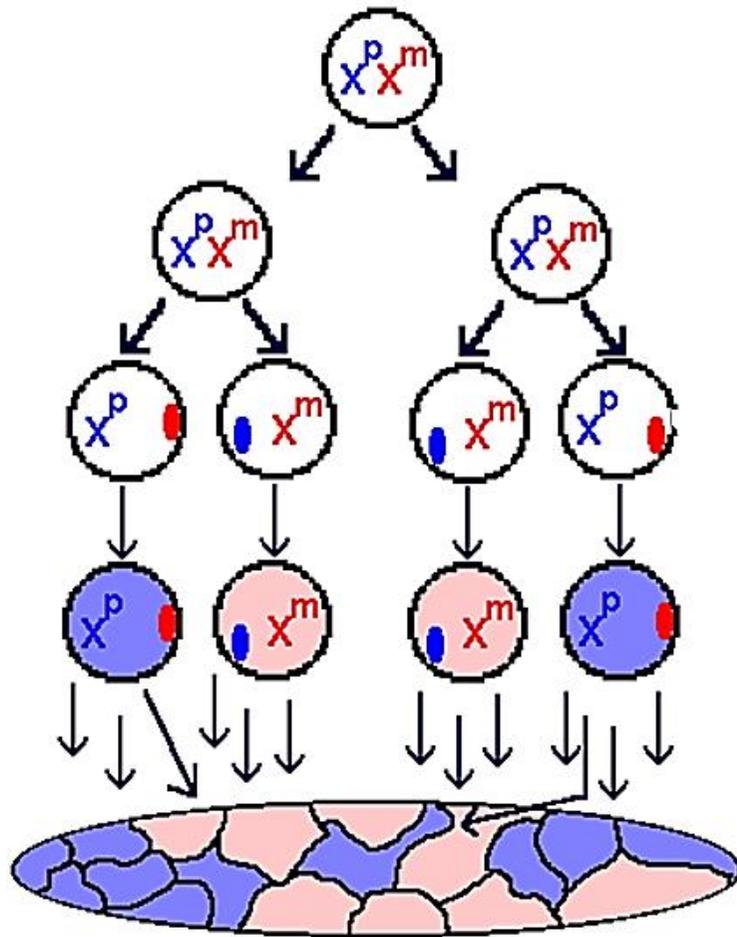
Mary Frances Lyon (1925-2014)



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)

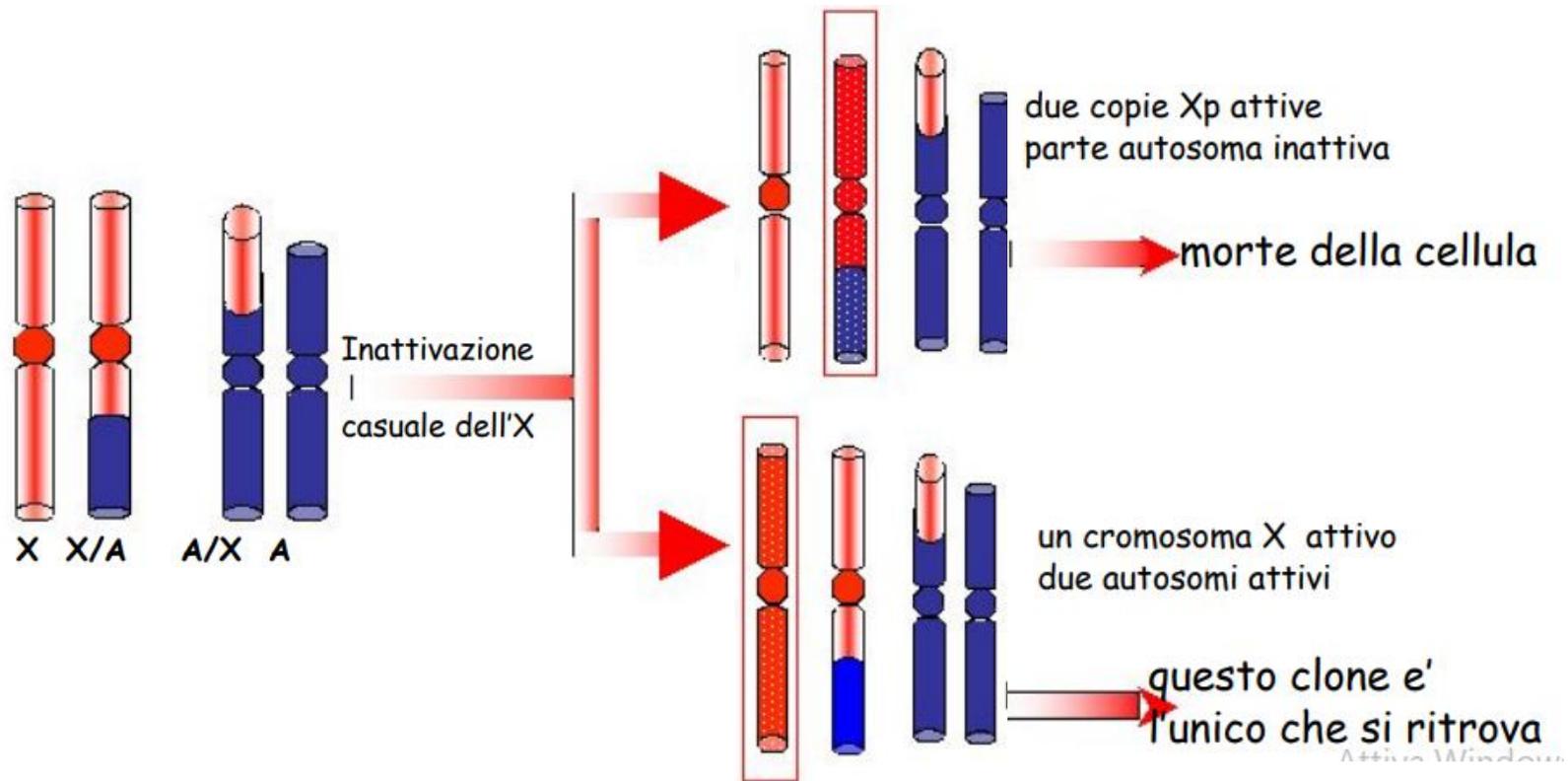
Inattivazione del cromosoma X



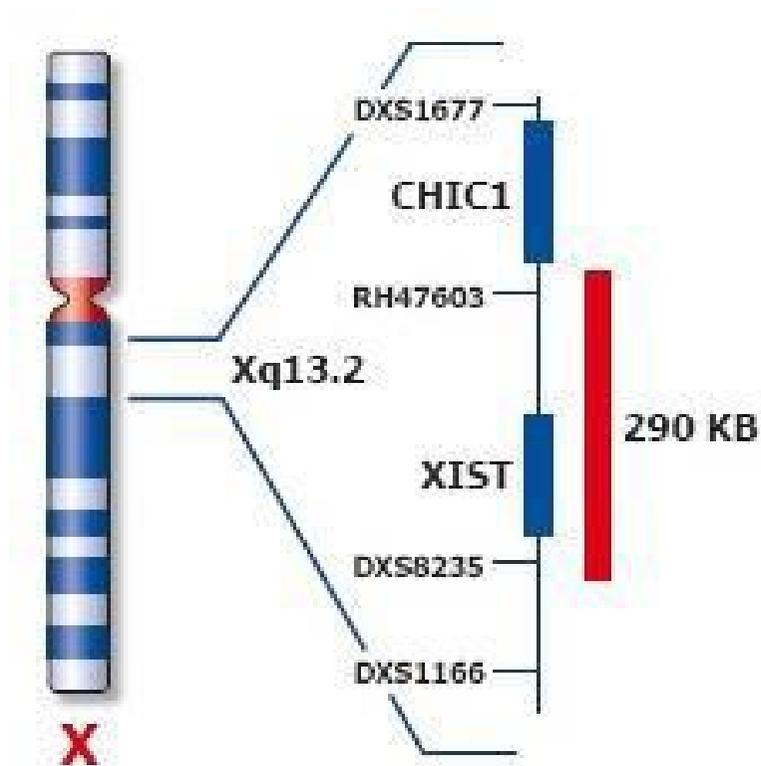
In circa metà delle cellule è inattivo l'X materno e nelle altre l'X paterno. Tutte le cellule che originano dalla cellula con uno specifico tipo di attivazione/inattivazione, hanno le stesse caratteristiche. Di conseguenza, a livello somatico, **ogni femmina è un mosaico**.

Lyonizzazione estrema:
inattivazione preferenziale X^p o X^m

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**.

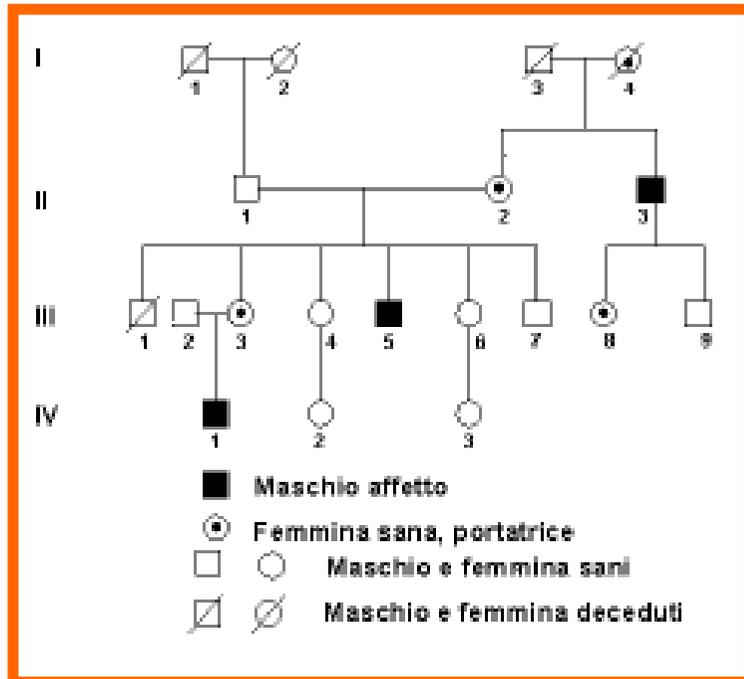
Distrofie muscolari

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)

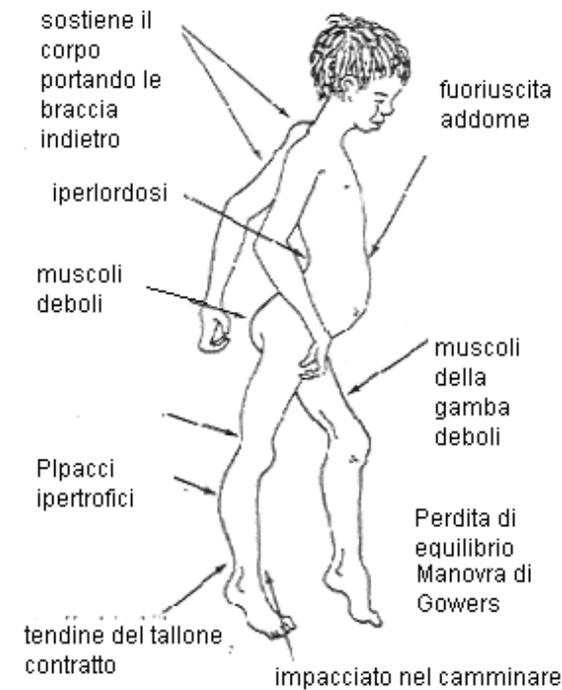
Sedia a rotelle dopo l'infanzia

Non colpisce i muscoli oculomotori

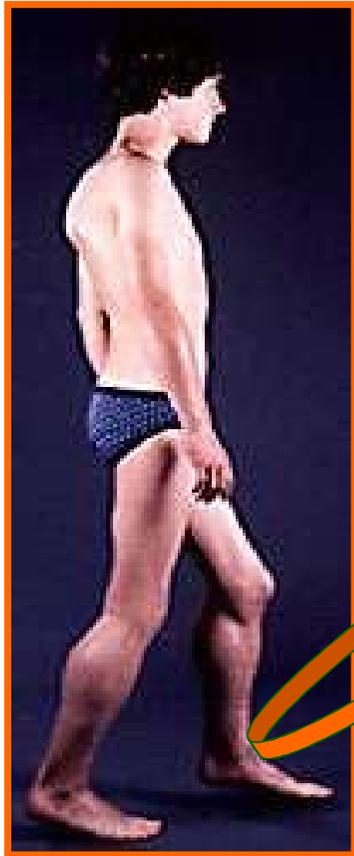
Talora deterioramento intellettivo,

Coinvolgimento del cuore e del muscolo liscio

Aumento della CPK



DMD clinica



Pseudoipertrofia
dei polpacci

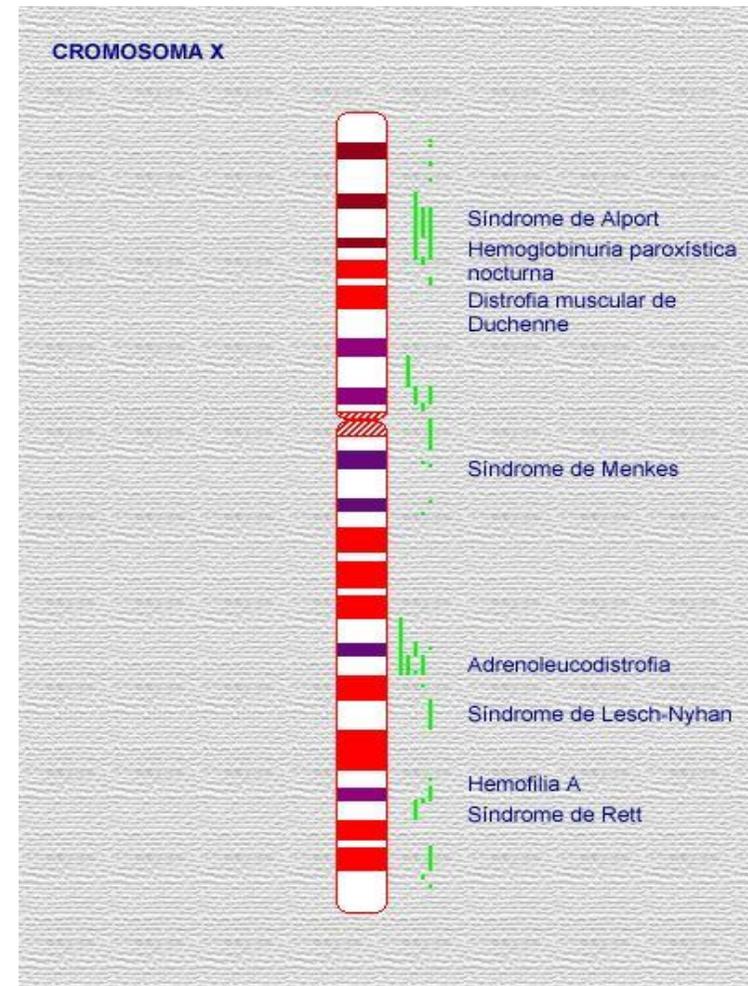


Distrofia muscolare di Becker

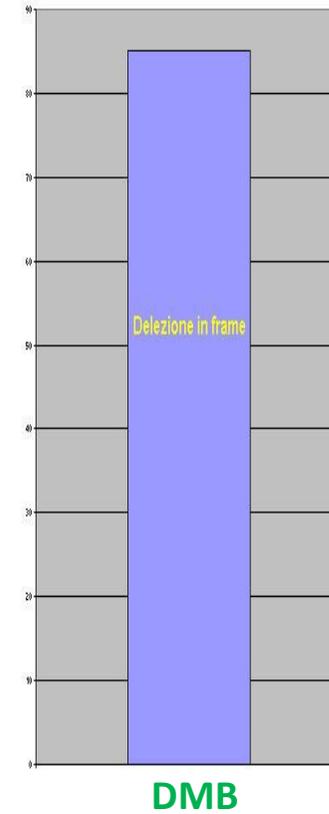
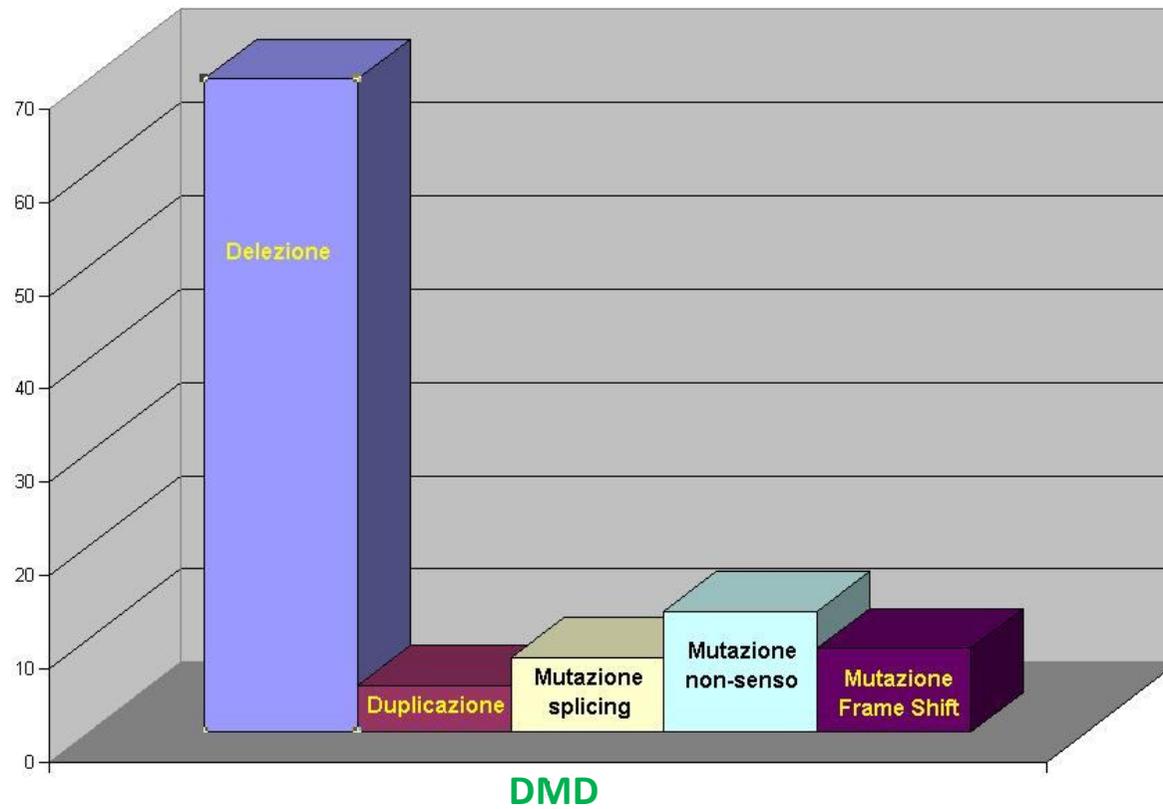
- ❑ E' una **variante allelica della distrofia di Duchenne**, in cui mutazioni dello stesso gene producono una ridotta quantità di distrofina che, risultando alterata (“troncata”), non è in grado di mantenere l'integrità del sarcolemma.
 - ❑ Il difetto quindi è **qualitativo nel Becker**, e **quantitativo** (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

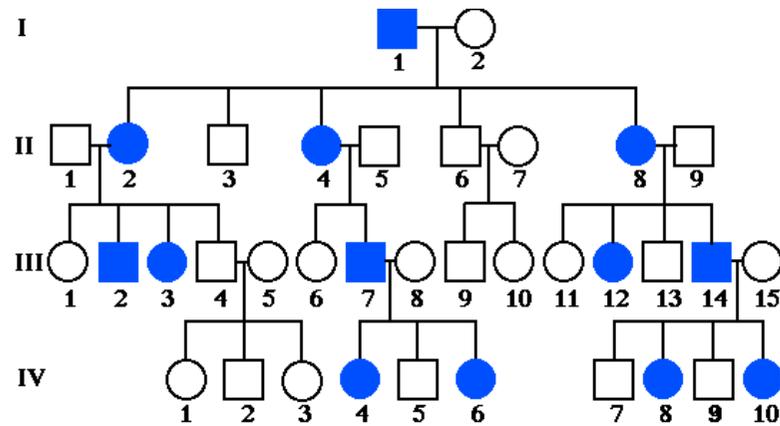
- ❑ Il gene della distrofina è **localizzato sul Cromosoma Xp21.1**
- ❑ E' uno dei geni dell'uomo di **maggiori dimensioni** che conosciamo
- ❑ E' costituito da **2,4 milioni di basi**, con **79 esoni**, un trascritto di 14.000 nucleotidi e una proteina di 3.600 aminoacidi
- ❑ Gli introni sono costituiti 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

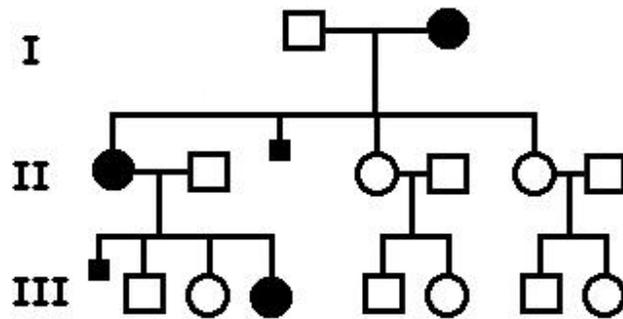


Eredità dominante legata all'X



- ☐ 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)



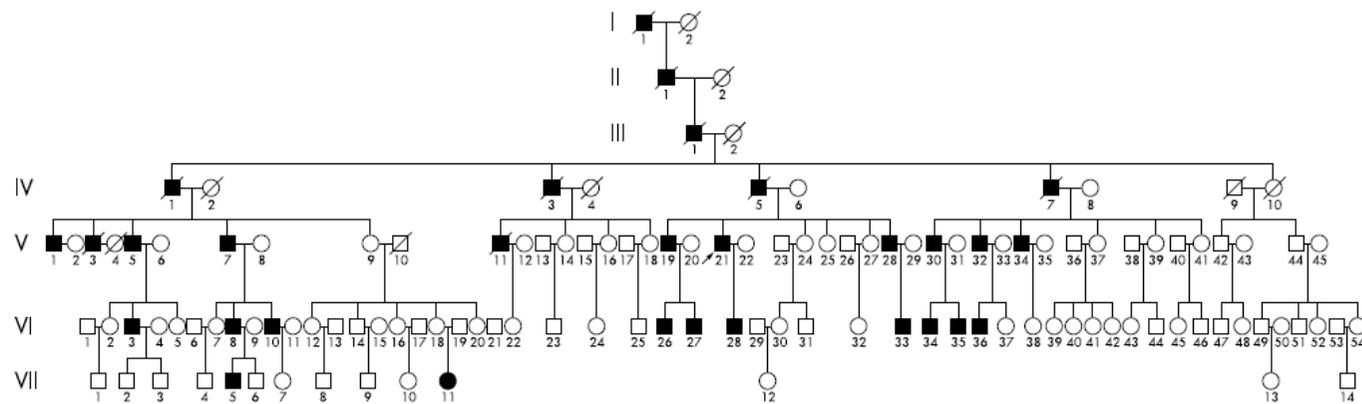
Riduzione degli arti



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**

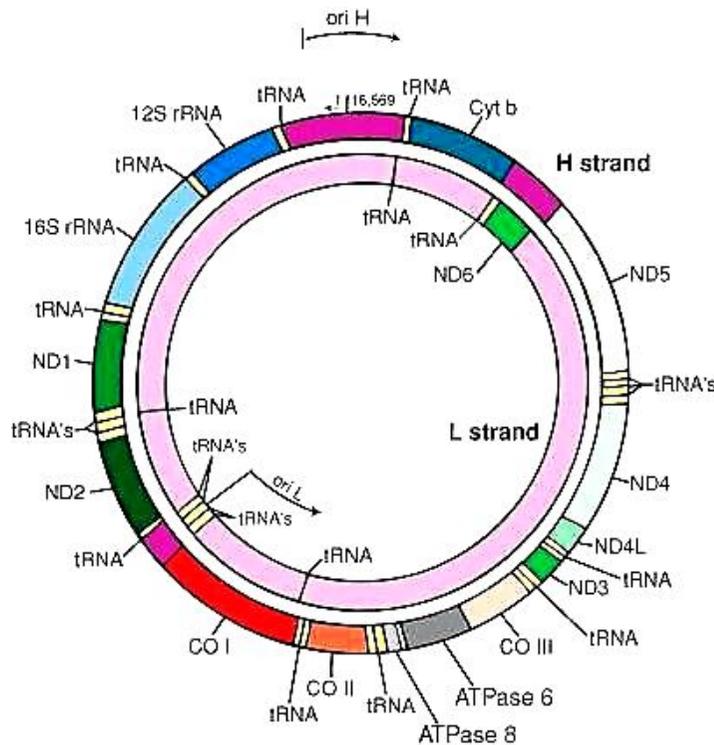
Oltre il 90% dell'energia utilizzata nell'organismo è prodotta nei mitocondri

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

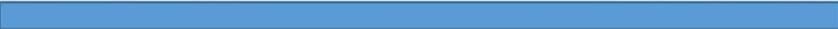
Genoma mitocondriale



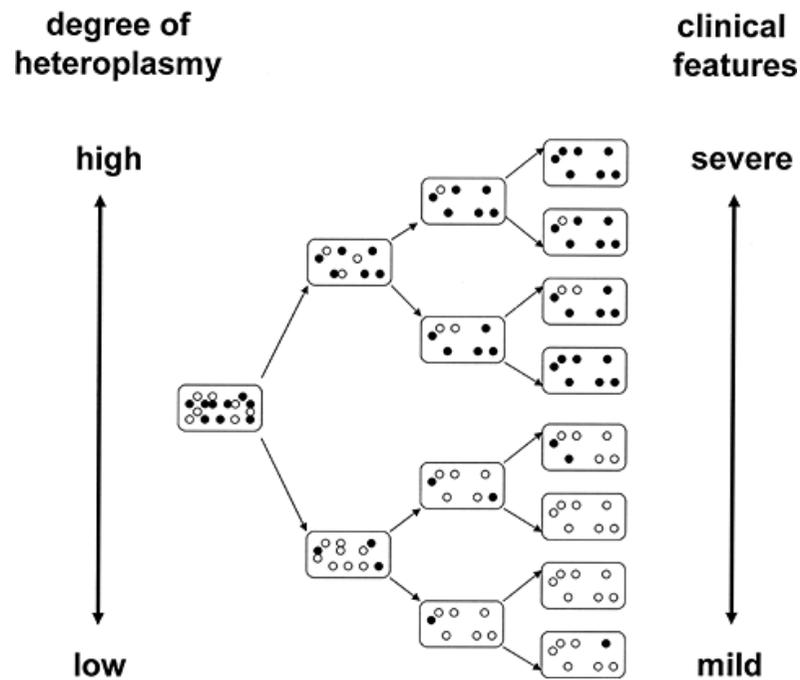
- ❑ **Doppia elica circolare** con un sistema di replicazione, trascrizione, traduzione indipendente da quella nucleare (polimerasi, ribosomi e rRNA)
- ❑ Nell'uomo il DNA mitocondriale consta di **16569 paia di basi e 37 geni** (che codificano per 13 polipeptidi sintetizzati dal ribosoma mitocondriale, 22 tRNA e 2 rRNA), coinvolti nella produzione di proteine necessarie alla respirazione cellulare.
- ❑ **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	 20,000	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	~  1%	~ 93%
Utilizzazione dei codoni		
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



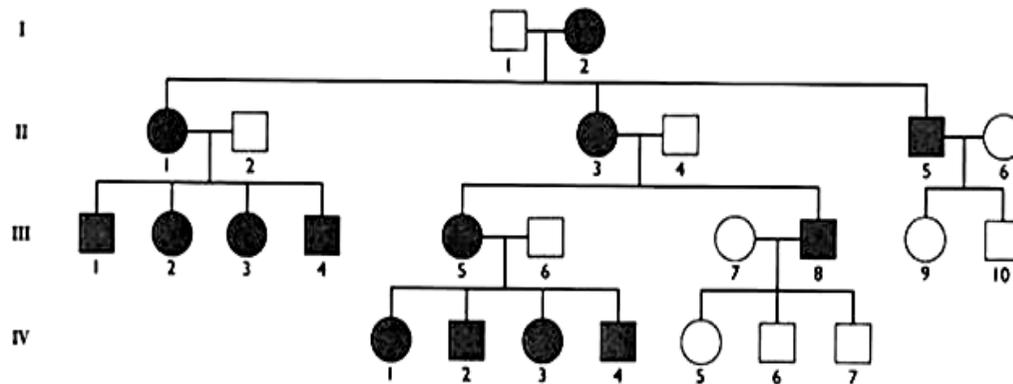
Rapporto tra il grado di eteroplasmia e il quadro clinico nelle malattie mitocondriali: i cerchi bianchi rappresentano i mitocondri a genotipo selvatico, quelli neri i mitocondri mutati

❑ 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.

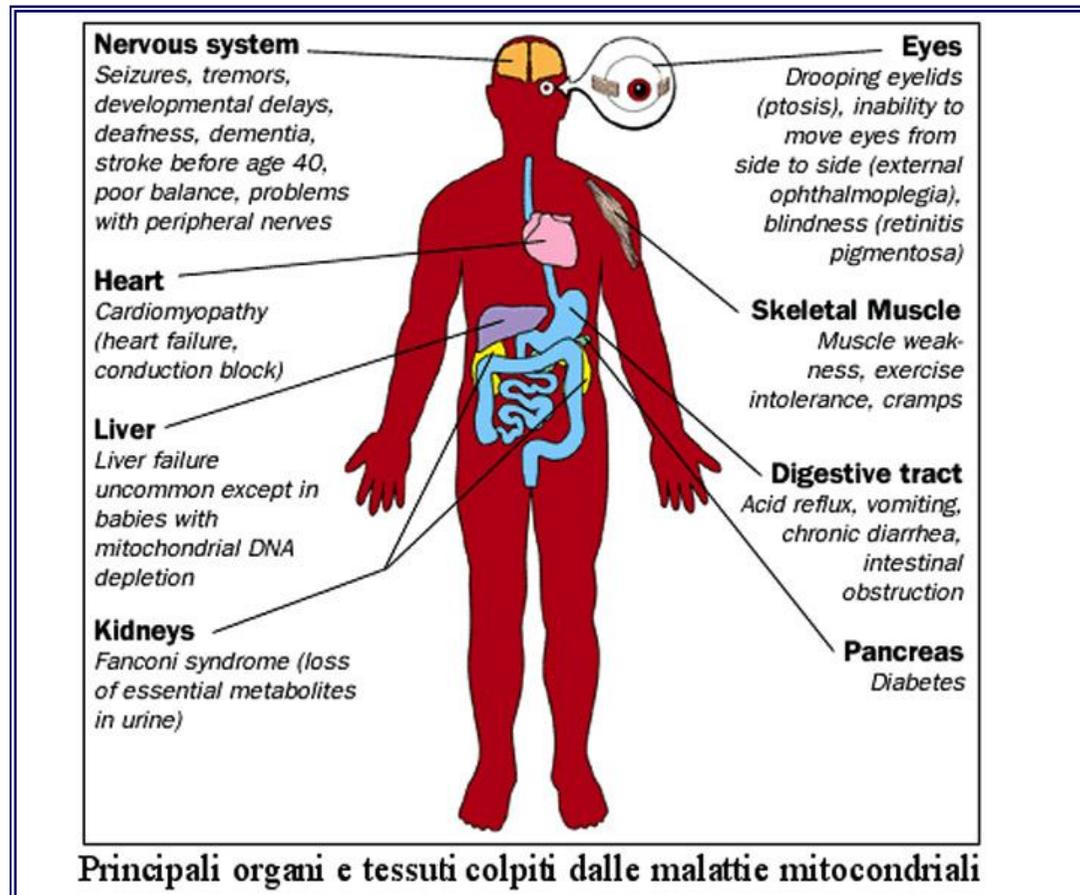
❑ La madre può trasmettere un numero variabile di mitocondri mutati ai figli pertanto avremo **penetranza incompleta ed espressività variabile**.

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

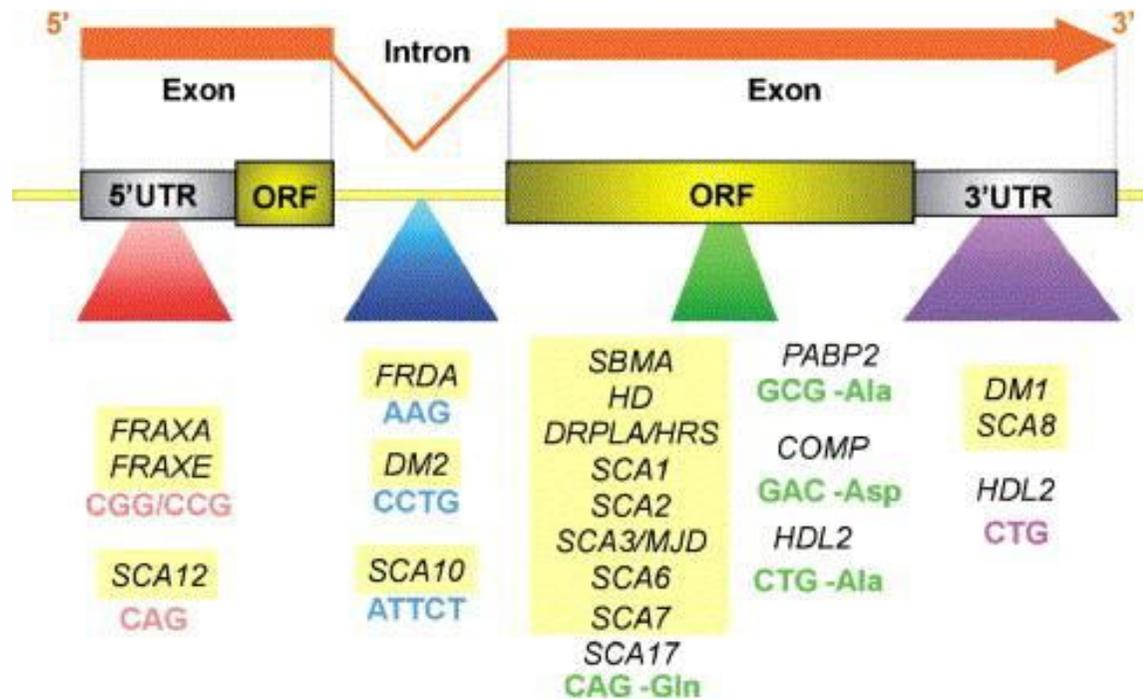


Esempi di malattie mitocondriali

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 ^{Leu}
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

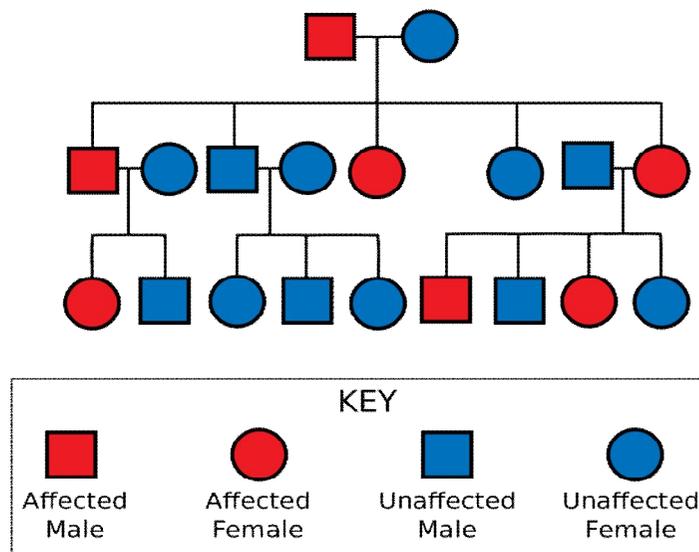
Esempi di malattie da triplette espanse

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

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

Soggetto affetto

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

Manifestazioni cliniche



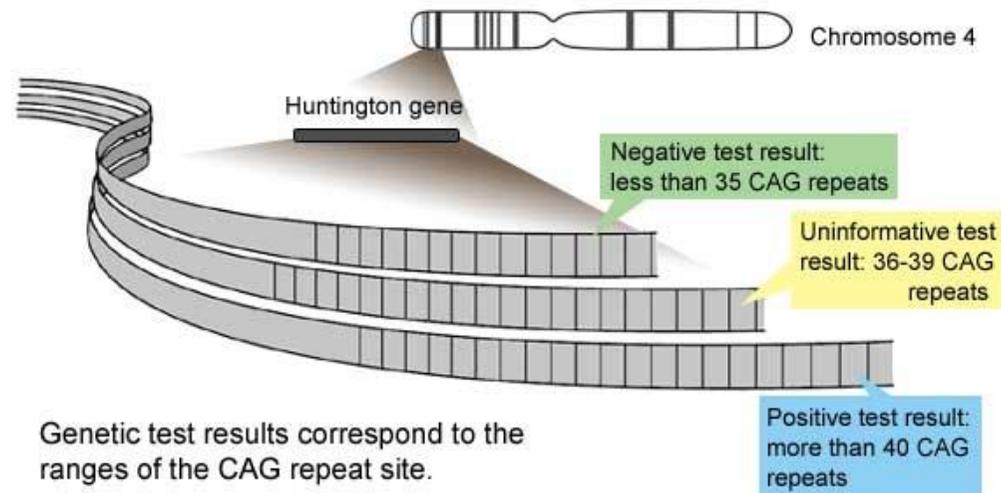
Decorso della malattia: circa 15 anni

- ❑ **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



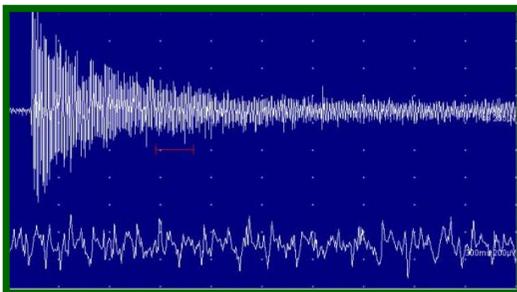
Anticipazione

- ❑ 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:

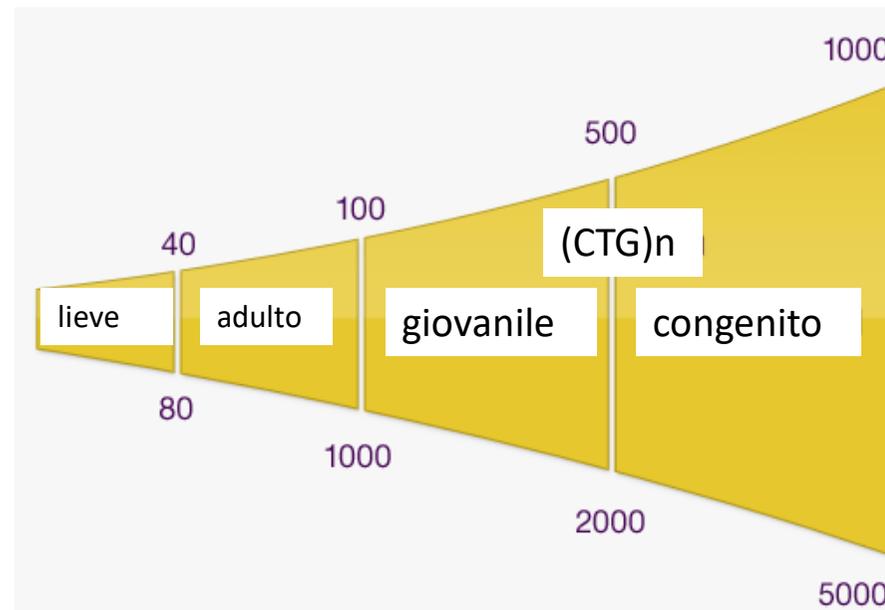
- Debolezza muscolare
- Fenomeno miotonico
- Ipotrofia mm. facciali
- Disturbi di conduzione cardiaca
- Cataratta
- Diabete
- Calvizie frontale



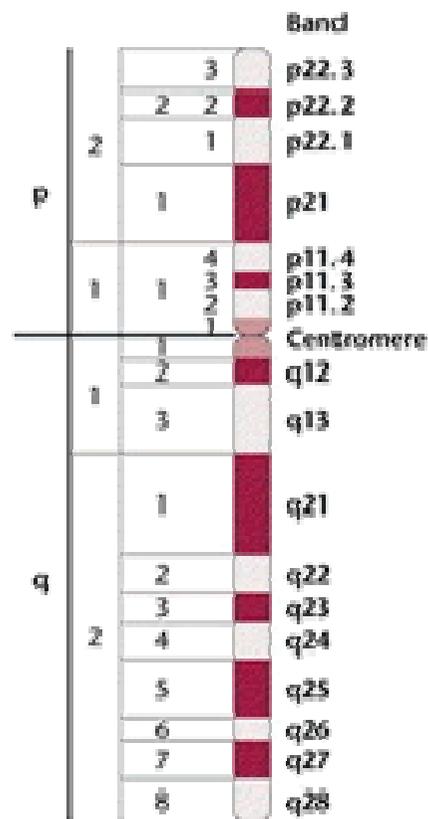
Fenomeno Miotonico: i muscoli, oltre ad essere più deboli, **si rilasciano con difficoltà** dopo la contrazione e il paziente fatica a lasciare la presa dopo avere stretto in mano un oggetto

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**

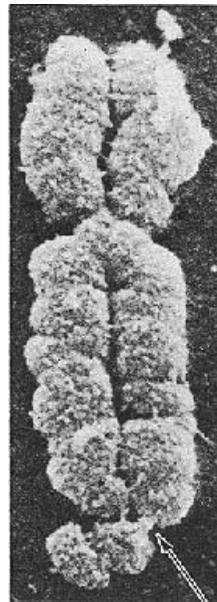
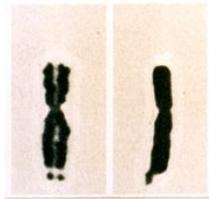
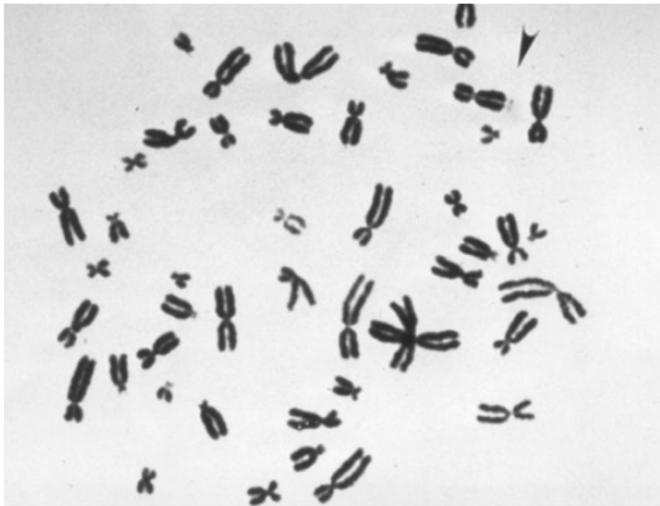
Sindrome dell'X fragile



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

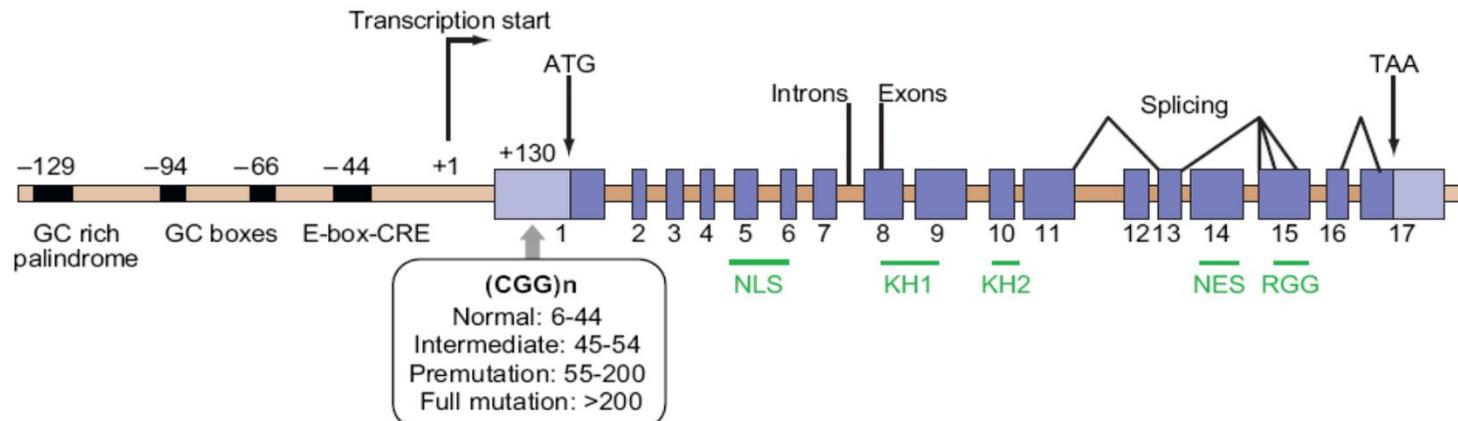
Il sito fragile a Xq27.3

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

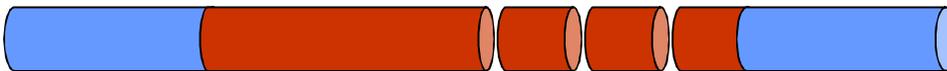
Normale



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

Correlazioni genotipo-fenotipo nella sindrome dell'X-fragile

Numero di triplette CGG (normale 10-44; 45-54 zona grigia)	Presenza di X-fragile	Intelligenza
<u>Maschi</u>		
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
<u>Femmine</u>		
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
 - numeriche
 - strutturali

- Malattie genomiche

- Malattie mendeliane
 - autosomiche dominanti e recessive
 - X-linked dominanti e recessive

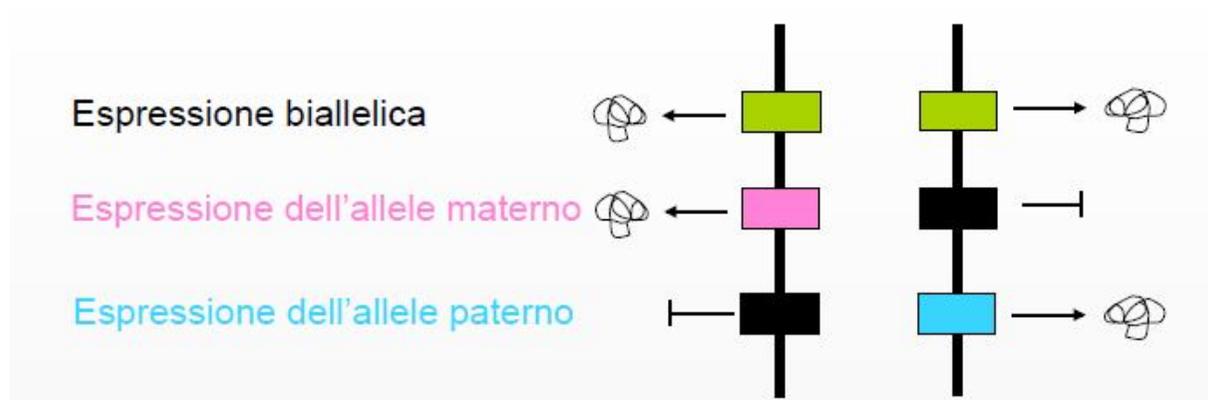
- **Malattie da alterato *imprinting***

- 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



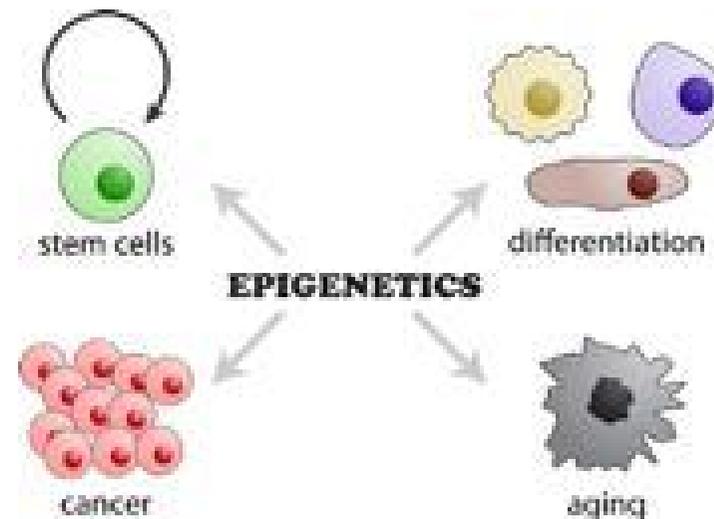
Epigenetica

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**.

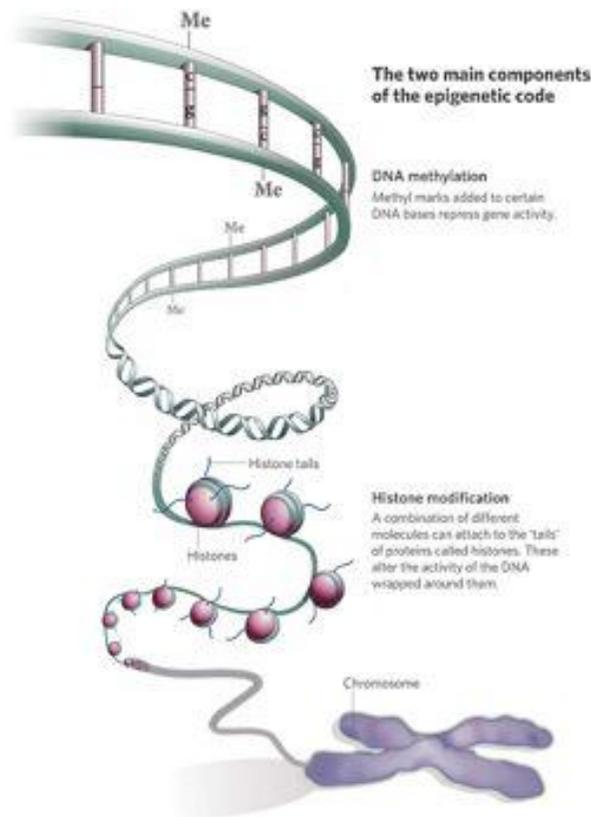
Mentre il **GENOMA** di un organismo complesso rimane invariato nelle sue cellule, l'**EPIGENOMA** controlla l'espressione genica nei diversi tipi **cellulari**, attivando o silenziando i geni e stabilendo quando e dove debbano essere espressi.

Importante nella regolazione di

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



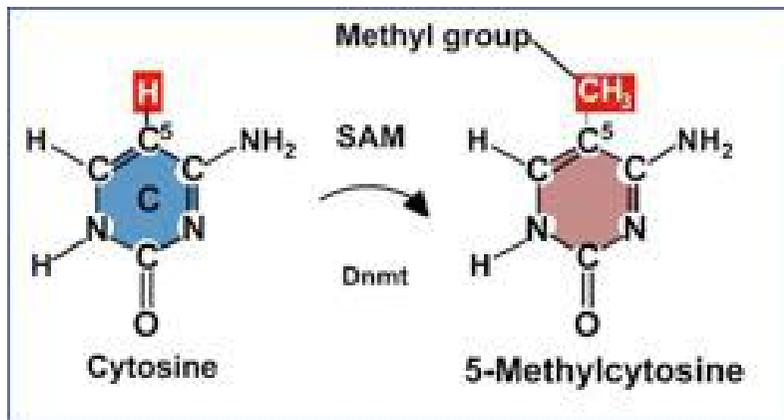
Modificazioni epigenetiche



- 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

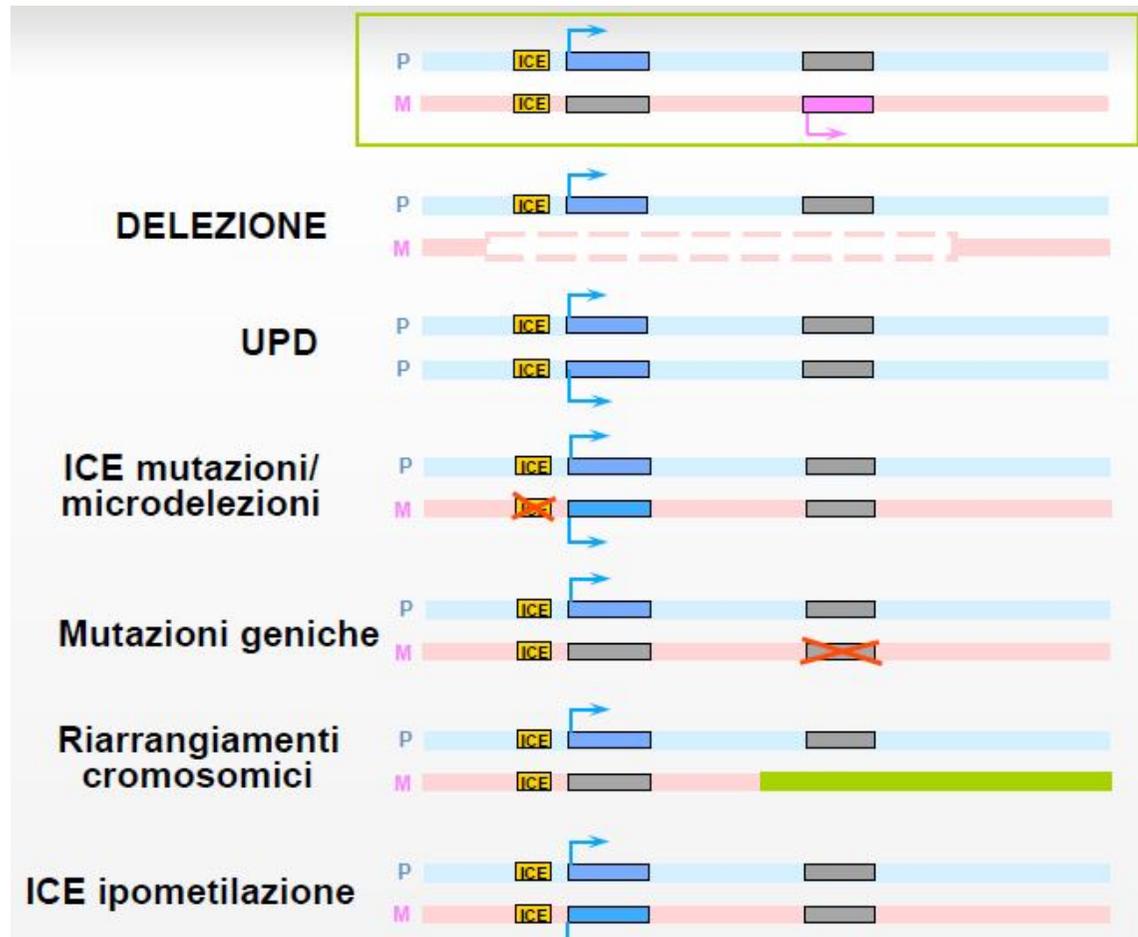
Grazie all'azione di alcuni enzimi che sono delle **specifiche metiltransferasi**, al **C-5 della Citosina viene legato un gruppo metile tramutandola così in 5-Metilcitosina**.

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

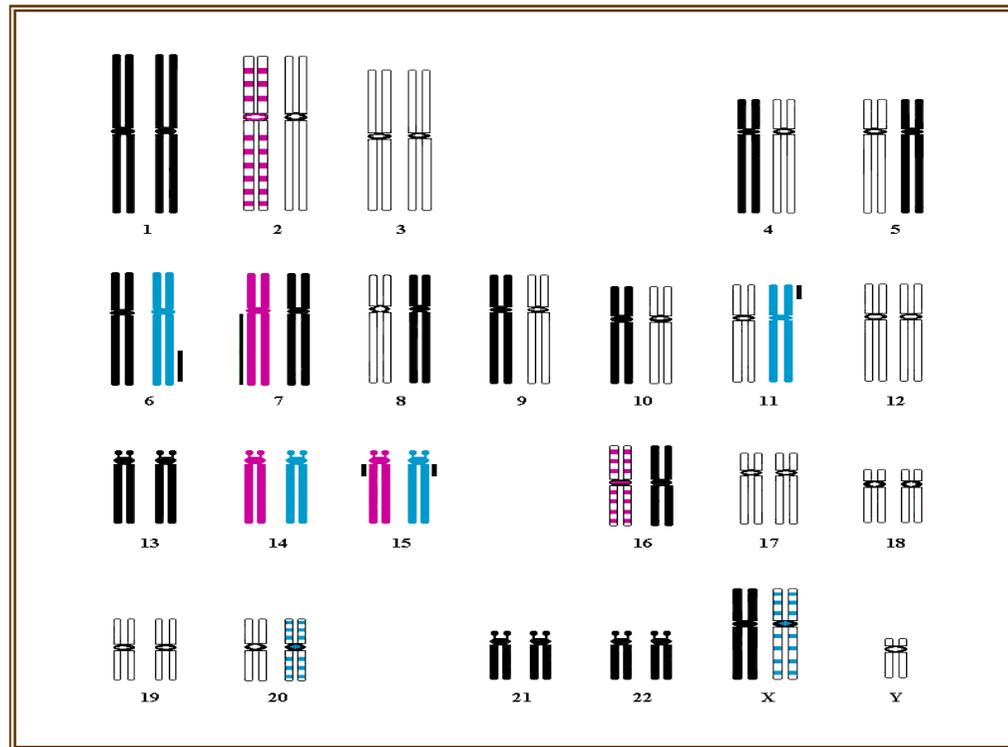
Nei mammiferi la percentuale di Citosine metilate è del 70%.

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

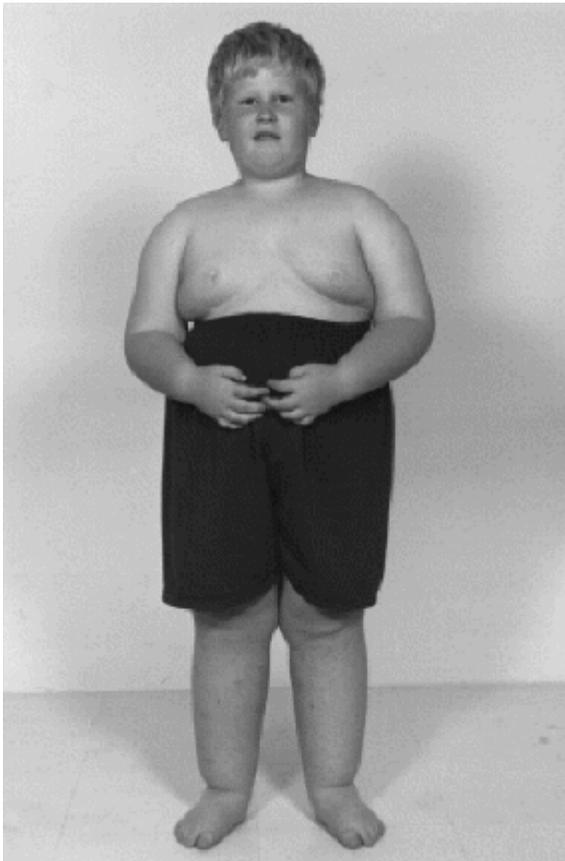


Si stima che circa 200 geni nell'uomo subiscano il fenomeno dell'imprinting

Patologie associate a mutazioni dell'imprinting

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

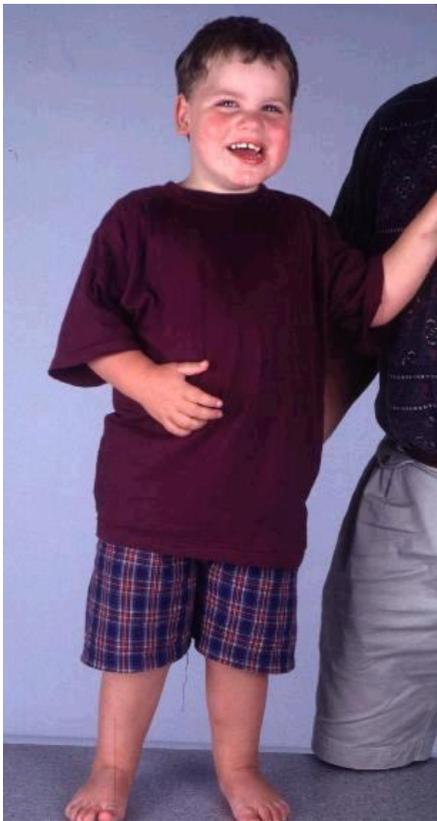
Sindrome di Prader-Willi



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

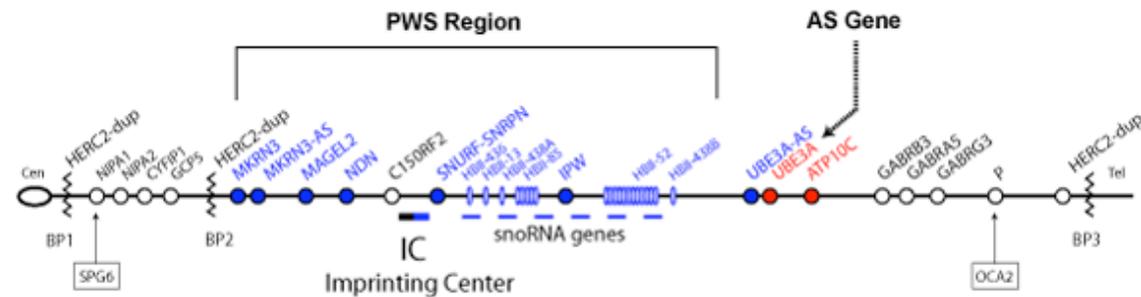
Sindrome di Angelman



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

