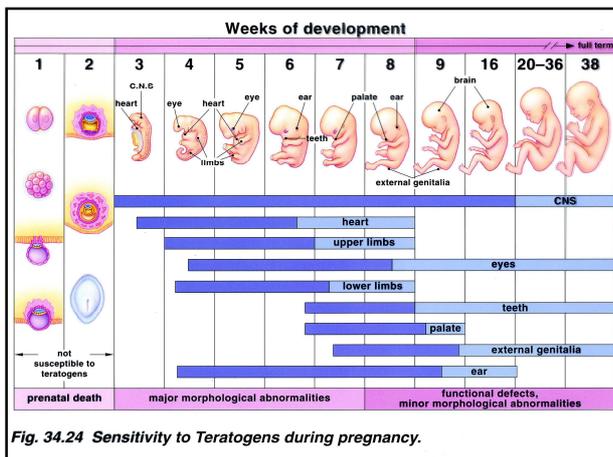
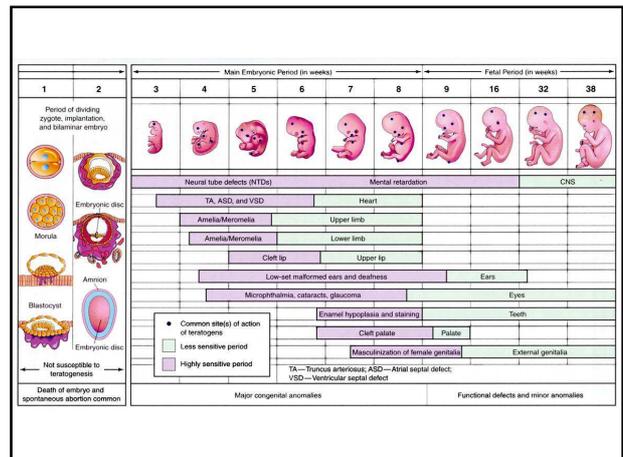


PATOLOGIE CONGENITE DELLO SVILUPPO EMBRIO-MORFOGENETICO



ANOMALIE DELLO SVILUPPO D'ORGANO

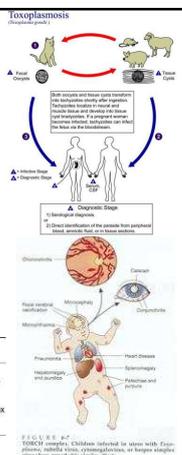
- **PERSISTENZA DEL DOTTO DI BOTALLO** (che nel feto consente la circolazione diretta del sangue tra arteria polmonare e aorta)
- **TETRALOGIA DI FALLOT**: stenosi o atresia polmonare + incompleta formazione del setto interventricolare + trasposizione a destra dell'aorta + ipertrofia ventricolare
- **ANENCEFALIA** (mancata chiusura del neuroporo craniale; non si sviluppa il tess. nerv. centrale)
- **ESOENCEFALO** (difetto di saldatura delle ossa craniche e protrusione di materia cerebrale all'esterno)
- **SPINA BIFIDA** mancata chiusura del neuroporo caudale (4° settimana) e disrafia delle vertebre (mancata chiusura dell'anello), midollo e meningi sono esposte (mielo-meningocele)
- **FOCOMELIA** : mancato sviluppo degli arti
- **POLI/A-DATTILIA**: dita in sovrannumero, oppure mancato sviluppo delle dita.

IL COMPLESSO TORCH

COMPLESSO DI ANOMALIE CONGENITE COSNEGUENTIA INFEZIONI MATERNE IN CORSO DI GRAVIDANZA (trasmissione transplacentare)

- T = Toxoplasma Gondii; toxoplasmosi (ingestione di carni infettate graffio da ospite Gatto in cui si completa il ciclo riproduttivo): provoca morte intrauterina, danni neurologici
- O = Others (sifilide, parotite, influenza): aborti, morte neonatale
- R = Rosolia (Togavirus): prematurità, ritardato sviluppo, ittero, anomalie genito-urinarie
- C = Citomegalovirus: microcefalia, microftalmia, basso peso alla nascita
- H = Herpes genitalis, varicella-zoster : possibile setticemia e encefalopatia, corio-retiniti, infezioni localizzate.

Period of gestation of infected mother	Outcome in the fetus
7-28 weeks	Fetal varicella syndrome
1-28 weeks	Neonatalchickenhood herpes zoster
2 weeks before or after delivery	Neonatal chickenpox
5 days before or after delivery	Neonatal disseminated chickenpox with septicemia and increased mortality



IL COMPLESSO di POTTER

Sindrome di Potter
La **sindrome di Potter** è causata da una malformazione congenita che compromette lo sviluppo dei reni (agenesia renale). Ne consegue una insufficienza renale presente sin dalla formazione del feto che pregiudica la formazione di liquido amniotico (i reni, nel feto, producono urina e liquido amniotico).

FENOTIPO
La carenza di liquido amniotico (=oligoidroamnios) si riflette in un utero di dimensioni ridotte in cui il feto si accresce in un ambiente non sufficientemente idratato e protetto. Le continue pressioni meccaniche sull'utero non vengono adeguatamente ammortizzate. Alla nascita, il bambino avrà un aspetto del viso 'schacciato', occhi distanziati, ridotto sviluppo dei polmoni.

SINTOMI: I più comuni sono:
• Occhi molto separati con epicanico (piega cutanea davanti alla palpebra), ampio ponte nasale, orecchie attaccate basse e mento sfuggente);
• Assenza di produzione di urina;
• Difficoltà di respirazione.

DIAGNOSI: L'ecografia durante la gravidanza può mostrare la mancanza di **liquido amniotico**, l'assenza di reni del feto, o dei reni gravemente anormali nel bambino.

TERAPIA: La **fianimazione** al parto può essere tentata in attesa della diagnosi. Il trattamento sarà previsto per ogni ostruzione urinaria.

PROGNOSI: Condizione molto grave, di solito **mortale**. La sopravvivenza a breve termine dipende dalla gravità del coinvolgimento polmonare; a lungo termine dipende dalla gravità del coinvolgimento renale.



Malattie Genetiche

In funzione dell'estensione della mutazione posso essere suddivise in:

- 1) **Mutazioni genomiche (ANEUPLOIDIA)**: perdita o acquisto di interi cromosomi (ex. Sindrome di Down)
- 2) **Mutazioni cromosomiche** (riarrangiamento di materiale genomico, ex. traslocazioni)

Definite anche come: **Aberrazioni Cromosomiche**

3) **Mutazioni Geniche**

Tipi di MUTAZIONI GENETICHE

Aberrazioni cromosomiche (milioni di paia di basi)

Delezione braccio corto cromosoma 4



palatoschisi



Mutazioni puntiformi (poche paia di basi)

non rilevabili con analisi morfologiche

Mutazioni di sequenze estese di basi

non rilevabili con analisi morfologiche

CAUSE delle MUTAZIONI GENETICHE

ERRORI nella duplicazione o riparazione DNA

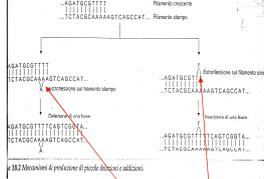
mutazione per sostituzione

causa: forme tautomeriche rare



Effetto: appaiamento con base sbagliata

mutazione per inserzione e delezione



causa: estroflessione su filamento di stampo o crescente

Effetto: slittamento del codice

CAUSE delle MUTAZIONI GENETICHE

ERRORI durante la MEIOSI

Crossing overdiseguale

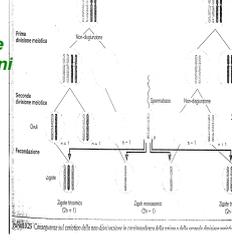
causa: Sequenze nucleotidiche ripetute

Effetto: mutazione di sequenze estese di basi

Anomalie numeriche del cariotipo

Causa non disgiunzione nelle divisioni meiotiche

Effetto zigoti con alterato numero di cromosomi

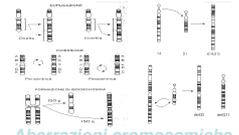


CAUSE delle MUTAZIONI GENETICHE

EFFETTO DI AGENTI MUTAGENI ESOGENI

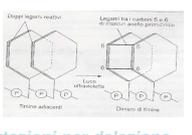
FISICI

RADIAZIONI IONIZZANTI



Aberrazioni cromosomiche

RADIAZIONI ECCITANTI



Mutazioni per delezione

CHIMICI

modificazione basi : RADICALI LIBERI/AGENTI OSSIDANTI; ALCHILANTI

mutazioni per sostituzione

legame al DNA: Esempio Proflavina

Slittamento del codice

EFFETTI DELLE MUTAZIONI : LE MALATTIE GENETICHE

LE MALATTIE METABOLICHE

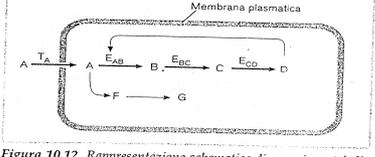


Figura 10.12 Rappresentazione schematica di una via metabolica. A, B, C, D: substrati e prodotti della via metabolica principale; E, G: prodotti della via secondaria; T_A: sistema di trasporto per A; E: enzimi della via metabolica principale.

Esempio generale di blocco metabolico
(conseguenze: mancanza di precursori, accumulo di metabolita eventualmente tossico posto a monte del blocco, deficit prodotto metabolico essenziale, eccesso di prodotto)

MUTAZIONI GENICHE EREDITARIE

Tutte quelle malattie derivanti da alterazioni genetiche che:

- possono essere trasmesse per via parentale perché presenti nelle cellule germinali

Normalmente:

- non alterano la capacità riproduttiva
- sono compatibili con la vita

DEFINIZIONE DI MUTAZIONE

Permanente cambio nella sequenza del DNA

Tutte le mutazioni che avvengono a livello delle cellule germinali possono essere trasmesse alla progenie e dare luogo a malattie ereditarie

Le mutazioni a carico di cellule somatiche non vengono trasmesse per via ereditaria ma sono importanti nello sviluppo di cancro e malattie congenite

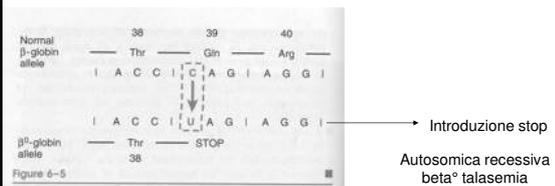
Tipi di Mutazioni Geniche (I)

Possono verificarsi nelle regioni:

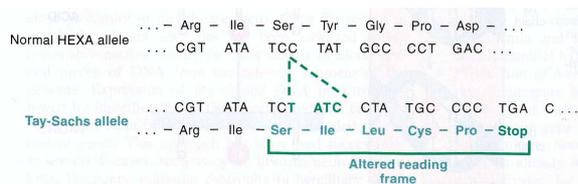
codificanti, regolatorie (ex promotori) e nei siti di splicing

- **Mutazioni puntiformi:** sostituzione di aa che causano cambio di sequenza o stop codon (talassemia)
- **Frame shift:** delezione o inserzione di nucleotidi (cambio intera sequenza aa a valle della mutazione)
- **Inserzione/delezione di triplette:** aggiunta o eliminazione di aa
- **Espansione di triplette:** caratterizzate dall'essere dinamiche perché aumentano durante la gametogenesi (ex.X-Fragile e Corea Huntington)

Mutazioni puntiformi

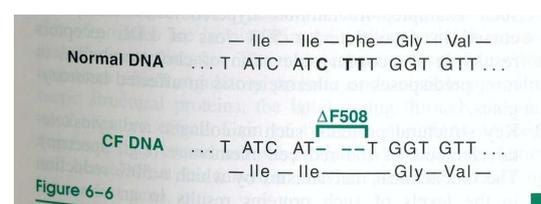


Mutazioni "frame-shift"



Cambio della sequenza aa a valle della mutazione

Delezioni di triplette



Eliminazione di aa con alterazione della struttura/funzione della proteina)

Espansione di triplette

Chapter 6 GENETIC DISORDERS ■ 179

Table 6-5. SELECTED DISEASES ASSOCIATED WITH UNSTABLE REPEAT EXPANSIONS

Repeat Sequence	Disease	Transmission	Protein Affected
Expansions Affecting Noncoding Regions			
CTG	Huntington disease	AD	Htt
CTG	Myotonic dystrophy	AD	Myotonic protein kinase
GAA	Friedreich ataxia	AR	Fritxin
GC n-12 nnt	Progressive myoclonus epilepsy	AR	Cytoplasmic B
Expansions Affecting Coding Regions			
CAG	Spinocerebellar ataxia type 1 (Kennedy disease)	XR	Androgen receptor
CAG	Huntington disease	AD	Htt
CAG	Spinocerebellar ataxia type 1	AD	Ataxin 1
CAG	Dentatorubralpallidum atrophy	AD	Ataxin 3

Classificazione delle malattie ereditarie

- **Mendeliane** (mutazione di singoli geni con ampio effetto)
- **Multifattoriali** (genetici e ambientali)
- **Malattie da singolo gene con trasmissione non mendeliana** (ex. espansione da triplette, malattie mitocondriali)

Mendeliane (mutazione di singoli geni con ampio effetto)

- Autosomiche dominanti (ex. Ipercolesterolemia Familiare)
- Autosomiche recessive (ex. Fibrosi cistica)
- Sex-Linked (ex. Emofilia A)

Autosomiche Dominanti (I)

- **Manifeste clinicamente allo stato eterozigote** (maschi e femmine affetti in egual misura)

- **Fenotipo influenzato da:**

- penetranza (% di individui che, avendo il gene malato, manifesta il fenotipo)
- espressività (livello di fenotipo)

Dovute alla presenza di geni modificanti

Autosomiche Dominanti (II)

-Normalmente coinvolgono **DUE TIPI DI MUTAZIONI:**

- Mutazione per **Perdita di funzione**
- Mutazione per **Guadagno di funzione**

- **E DUE CATEGORIE DI PROTEINE**

- **Proteine regolatorie** (ex. LDLr Familial Hypercholesterolemia),
- **Proteine strutturali** (ex. Collagene in Osteogenesis Imperfecta)

Pedigree di una Malattia Autosomica Dominante

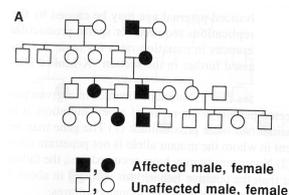


FIG. 1-11 Pedigree pattern for an autosomal dominant trait. Note the **vertical pattern** of inheritance; compare new-mutation and inherited pedigrees.

ESEMPI DI MALATTIE DOVUTE A MUTAZIONI GENICHE

- FIBROSI CISTICA:** delezione di una tripletta al codone 508 che comporta la non inserzione di fenilalanina nella proteina canale del Cloro CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance). Ne consegue una proteina "mal-folded" che NON viene traslocata sulla plasmamembrana. Ciò compromette nelle cellule epiteliali che tappezzano i dotti escretori la possibilità di fluidificare gli escreti, che formano grumi addensati e ostruiscono il deflusso. Gli organi principalmente interessati sono: i bronchi, la cistifellea, le ghiandole sudoripare.
- DIABETE INSIPIDO NEUROIPOFISIARIO:** codone di stop precoce e sintesi di proteina troncata della Vasopressina (ormone antidiuretico che regola il riassorbimento di acqua a livello dei nefroni).
- Malattie diageniche*
- EMOFILIA A e B** (delezioni/mutazioni non sense del gene per il fattore VIII e IX, rispettivamente, della coagulazione) X-linked
- DEFICIT di G6PDH** (= favismo; crisi emolitiche da stress ossidativo a seguito di pasti ricchi di zuccheri complessi) X-linked
- DALTONISMO** (incapacità di discriminare i colori rosso, blu e verde) X-linked

EFFETTI DELLE MUTAZIONI : LE MALATTIE GENETICHE
ALTERATO METABOLISMO DEGLI AMINOACIDI

Esempi:
malattia di Hartnup
 (deficit trasportatore triptofano: alterazioni cutanee, neurologiche, elevata escrezione urinaria AA aromatici)

iperfenilalaninemie
 (deficit fenilalanina-idrossilasi: ritardo mentale progressivo, ipopigmentazione, alterazioni neurologiche)

albinismo
 (deficit tirosinasi: depigmentazione oculocutanea, cutanea oculare)



EFFETTI DELLE MUTAZIONI : LE MALATTIE GENETICHE

L' ANEMIA FALCIFORME

Mutazione puntiforme GAG-GUG =(acido glutammico in posiz 6 su Beta-globina diventa valina)

↓

Diminuita solubilità Hb deossigenata

↓

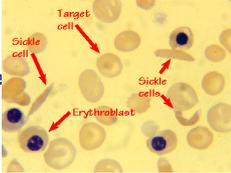
Aggregazione-precipitazione Hb

↓

Alterata deformabilità globuli rossi

↓

Infarti tessutali



Altri ESEMPI DI MALATTIE DOVUTE A MUTAZIONI GENICHE

SINDROME DI MARFAN (vedi dopo)

MALATTIA DI EHLER-DANLOS (vedi dopo)

ANEMIA FALCIFORME (vedi dopo)

MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMICO (vedi dopo)

X fragile

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 (>30ml) dopo la pubertà
- Anomalie connettivali: prolasso della mitrale, lassità articolare, piede piatto
- Difunzioni ipotalamiche?





SINDROME DELL'X FRAGILE (sindrome di Martin-Bell): (1:1500 nei maschi; 1:8000 nelle femmine), siti fragili e soggetti a rottura nel cromosoma X per la presenza di 200-3000 ripetizioni si CGG a livello Xq27.3 in corrispondenza del gene FMR1 (Fragile X Mental Retardation gene 1), che codifica per una proteina importante per la sintesi proteica a livello sinaptico nel testicolo. L'amplificazione delle ripetizioni aumenta con le generazioni; il deficit intellettivo è proporzionale all'estensione della tripletta. Il cromosoma diventa fragile in corrispondenza dell'espansione, in cui si osserva costrizione del cromosoma. La metilazione in citosina del promotore silenzia il gene FMR1 (regolazione epigenetica)

Aberrazioni Cromosomiche

- 1) Mutazioni genomiche (Aneuploidia)
- 2) Mutazioni cromosomiche (ex. Traslocazioni)

Mutazioni genomiche

Trisomia: $2n+1$
 Monosomia: $2n-1$

- A carico dei cromosomi autosomici sono rare
- Più frequenti a livello dei cromosomi sessuali

Mutazioni genomiche (Cause)

- Alterazione della meiosi durante la gametogenesi
- Alterazioni mitotiche durante le prime fasi dello sviluppo (MOSAICISMO) (46,XY/47,XY,+21)

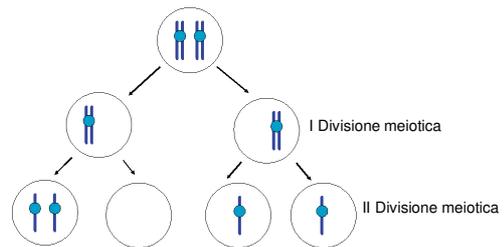
In entrambi i casi il fenomeno più frequente è di:

- NON DISGIUNZIONE (meiotica/mitotica)

Raramente SEGREGAZIONE (ritardo nella migrazione del cromosoma)

- **NON-DISGIUNZIONE:** incapacità dei cromatidi fratelli appaiati di separarsi nella seconda divisione meiotica. I due cromosomi o cromatidi congiunti migrano ad un polo e vengono inclusi in una sola cellula figlia, mentre l'altra avrà materiale genetico in meno
- **RITARDO ANAFASICO:** ritardata migrazione del cromosoma durante l'anafase, conseguente perdita del cromosoma. Mancata incorporazione di un cromosoma nel nucleo di una delle cellule figlie.

Meiosi: è un processo di divisione mediante il quale una cellula eucariotica con corredo cromosomico diploide dà origine a quattro cellule con corredo cromosomico aploide.

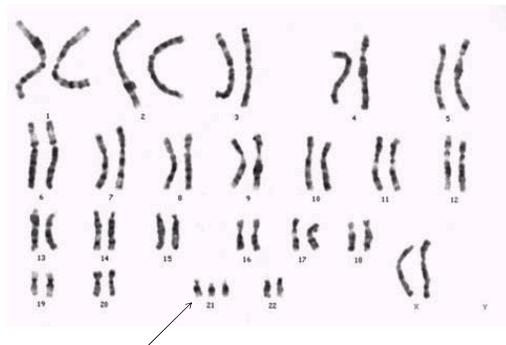


Mutazioni genomiche (Cromosomi Autosomici)

Sindrome di Down: trisomia 21 (incidenza 1/700)

- causata prevalentemente da non disgiunzione meiotica, a carico dell' oocita
- aumenta con l'età della madre (over 35 anniocentesi)
 1/1550 sotto 20 anni, 1/25 sopra i 45 anni
- Più raramente (3-4% casi) causata da non disgiunzione mitotica in una fase più o meno precoce dello zigote (Mosaicismo) con fenotipo più lieve del precedente
- **Traslocazione** del braccio lungo del cromosoma 21 sul 14 (rara) (QUESTA E' EREDITARIA)

Sindrome di Down



Sindrome di Down

La SD si associa sovente a complicanze malformative che richiedono interventi chirurgici rilevanti nel corso dei primi anni di vita:

- il 50% presenta malformazioni cardiache,
- il 30% stenosi duodenale,
- l'1% atresia esofagea,
- il 2% malformazioni anorettali.
- La chirurgia oftalmica è richiesta nel 12% dei casi per problemi di cataratta.

Oltre alle malformazioni congenite descritte, il soggetto con SD ha la tendenza a sviluppare patologie secondarie per deficit nel sistema immunitario con particolare predisposizione ad infezioni batteriche; nell'1% poi dei casi compare leucemia acuta. Nel corso della vita il soggetto Down tende anche a sviluppare ipotiroidismo e diabete mellito.

Mutazioni genomiche (Cromosomi Autosomici)

Edwards Syndrome:
trisomia 18 (1/8000). The syndrome has a very low rate of survival, resulting from heart abnormalities, other internal organ disorders



Mutazioni genomiche (Cromosomi Autosomici)

Patau Syndrome:
trisomia 13 (1/15000)
common abnormalities include:
Nervous system Musculoskeletal
and cutaneous Urogenital



- Derivano quasi sempre da non disgiunzione meiotica nell'ovocita.
- La probabilità incrementa con l'età della madre
- A causa della severità del fenotipo, in entrambi i casi, la morte sopraggiunge nel primo anno di età

Mutazioni genomiche (Cromosomi Sessuali)

Più numerose perché meglio tollerate:

- inattivazione di tutti i cromosomi X in eccesso tranne uno
- scarsa quantità di informazione genica presente sul cromosoma Y

Tutte le malattie:

- Causano problemi di sviluppo sessuale e fertilità
- Sono normalmente evidenziabili durante la pubertà
- Danno ritardo mentale

Mutazioni genomiche (Cromosomi Sessuali)

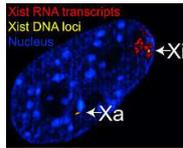
Lyonization: (Lyon 1961) solo uno dei due cromosomi X rimane attivo (in modo casuale paterno/materno), l'altro viene represso durante le prime fasi dell'embriogenesi e la repressione persiste nella progenie. Femmine hanno **mosaicismo** derivante da cellule che hanno attivo il cromosoma X da parte del padre o da parte della madre.

-Evidenziabile dal corpo di Barr nei nuclei in interfase (massa al lato della membrana nucleare)

- Oggi si sa che non tutti i geni del X inattivo sono veramente inattivi (ex. Sindrome di Turner femmine con un solo X) hanno severe anomalie somatiche e sessuali

Il gene deputato a tale processo è XIST (*X inactive specific transcript*), che trascrive un RNA espresso solo dal cromosoma inattivato e che non codifica alcuna proteina. Agisce sul centro di inattivazione dell'X (*Xic*, *X inactivation center*). XIST non è espresso nel maschio normale (46,XY).

Il cromosoma X differisce dagli autosomi per alcune caratteristiche:
geni corti, minor numero di geni, bassa densità di geni.



The X-inactive specific transcript (Xist) gene encodes a large non-coding RNA that is responsible for mediating the specific silencing of the X chromosome from which it is transcribed. The inactive X chromosome is coated by Xist RNA, whereas the Xa is not. The Xist gene is the only gene which is expressed from the Xi but not from the Xa. X chromosomes which lack the Xist gene cannot be inactivated.

Artificially placing and expressing the Xist gene on another chromosome leads to silencing of that chromosome.

Compared to the Xa, the Xi has high levels of DNA methylation, low levels of histone acetylation, low levels of histone H3 lysine-4 methylation, and high levels of histone H3 lysine-9 methylation, all of which are **associated with gene silencing**.

The existence of genes along the inactive X which are not silenced explains the defects in humans with abnormal numbers of the X chromosome, such as Turner syndrome (X0) or Klinefelter syndrome (XXY).

Esempi di malattie causate da anomalie nel numero dei cromosomi sessuali

- **Klinefelter syndrome:** 47,XXY (1/1000)
- **Turner syndrome:** 45,X (1/5000)
- **Multi-X Females:** 47,XXX; 49,XXXXX
- **XYY Sindrome:** 47,XYY (1/1000)

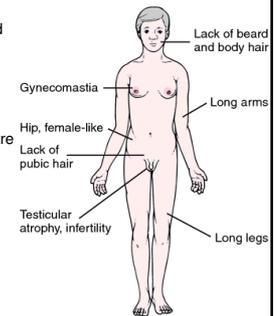
Un solo cromosoma Y e' in grado di determinare il sesso, su di esso e' presente il gene SRY (Sex-determining Region Y) che determina la soppressione dei caratteri primari femminili (utero, tube e ovaio) e promuove lo sviluppo dei caratteri sessuali maschili
Codifica per un fattore trascrizionale (HMG-box family) che inizia la determinazione sessuale maschile

Klinefelter syndrome: 47,XXY (1/1000)



Klinefelter syndrome: 47,XXY (1/1000)

- mancato sviluppo dei **caratteri sessuali secondari**
- microrchidia e aspermatogenesi
- tendenza all'alta statura
- L'analisi dei cromosomi sui linfociti è lo standard genetico di diagnosi
- deficit di androgeni
- solo il 10% presenta un ritardo mentale.
- ridotto sviluppo del linguaggio, con problemi di espressività
- sul piano comportamentale si possono riscontrare immaturità, poca sicurezza, timidezza



Turner syndrome: 45,X (1/5000)



Sintomi della sindrome di Turner sono:

- ipogonadismo con fenotipo femminile
- bassa statura
- torace a scudo (piatto) e capezzoli iperdistanziati;
- attaccatura dei capelli bassa
- orecchie a basso impianto;
- il viso può avere un aspetto da persona anziana
- sterilità dovuta a malformazioni dell'ovaio detta "a stria";
- amenorrea primaria, cioè, l'assenza della mestruazione (in Turner la menopausa avviene prima del menarca all'età di 2 anni);

Multi-X Females: 47,XXX; 49,XXXXX

Le principali caratteristiche standard sono:

- altezza (maggiore che nella media)
- circonferenza cranica inferiore alla norma (soprattutto alla nascita, poi c'è un ridotto recupero).
- sviluppo motorio generalmente un po' ritardato. Inizio della pubertà tendenzialmente ritardato.
- *sviluppo cognitivo*. In media di poco inferiore alla norma.
- *sviluppo comunicativo e linguistico*. Tendenzialmente allo stesso livello o inferiore rispetto alle prestazioni intellettive generali.

XYY Sindrome: 47,XYY (1/1000)



1. Tall is cool.
2. Acne is easy and safe to treat.
3. The IQ range for XYY's is the same as for XY men.
4. Like all boys, he needs a clean-living, effective dad or dad-substitute.
5. Like all boys, he needs to be allowed to find his own worthwhile interests and activities, according to his abilities and talents.
6. Despite decades of bad science and media hype, XYY is at most a minor risk factor for antisocial and criminal misbehavior.
7. If he's "a little different" -- hey, who isn't?
8. **You made the right choice.**

• I soggetti possono presentare spesso un'altezza superiore a 180 cm (media 188 cm)

Table 6-1. AUTOSOMAL DOMINANT DISORDERS

System	Disorder
Nervous	Huntington disease
	Neurofibromatosis*
	Myotonic dystrophy
	Tuberous sclerosis
Urinary	Polycystic kidney disease
Gastrointestinal	Familial polyposis coli
Hematopoietic	Hereditary spherocytosis
	Von Willebrand disease
Skeletal	Marfan syndrome*
	Ehlers-Danlos syndrome (some variants)*
	Osteogenesis imperfecta
	Achondroplasia
Metabolic	Familial hypercholesterolemia*
	Acute intermittent porphyria

* Discussed in this chapter. Other disorders listed are discussed in appropriate chapters of this book.

Autosomiche domaninanti (ex. Familial Hypercholesterolemia)

E' una malattia recettoriale causata da una mutazione nel gene codificante:

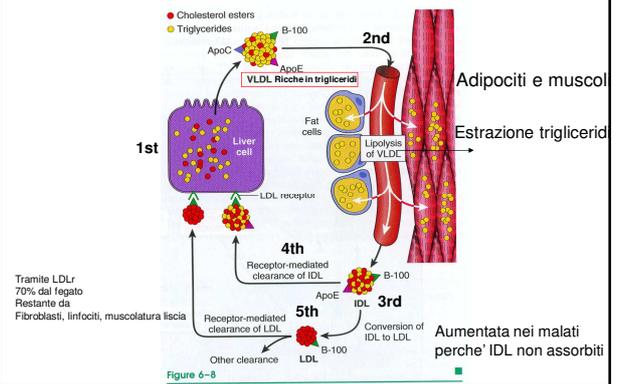
Il recettore per Low-density lipoprotein (LDL) coinvolto nel trasporto e metabolismo del colesterolo che causa un elevato livello di colesterolo nel plasma (2-3 volte rispetto alla media)

Caratteristiche soggetti affetti (1/500):

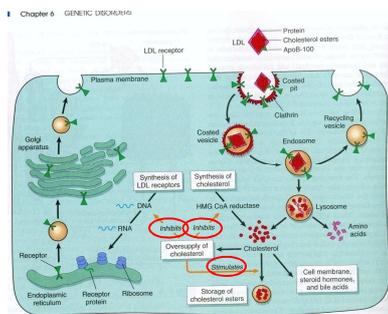
- precoci lesioni aterosclerotiche
- infarto e/o ictus cerebrale con insorgenza giovanile
- Xantomii (accumuli di grasso) tendinei e cutanei



Metabolismo delle LDL

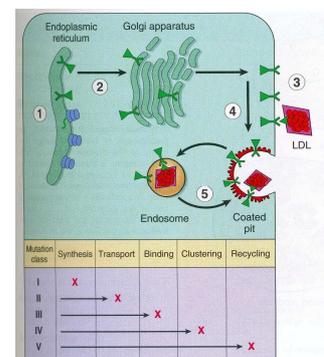


Il metabolismo del colesterolo



CLASSIFICAZIONE DELLE MUATAZIONI LDLr BASATE SULLE FUNZIONI DELLE PROTEINE MUTATE

Il gene per LDLr è situato sul cromosoma 19, comprende 18 esoni e 5 domini. Sono state mappate almeno 150 mutazioni. Che differenzialmente modificano la proteina



Autosomiche Recessive (I)

- Entrambi i geni devono essere mutati
- L'espressione e' piu' uniforme rispetto alle malattie autosomiche dominanti
- Penetranza completa e' comune
- In molti casi proteine enzimatiche sono affette da perdita di funzione

Pedigree di un carattere recessivo

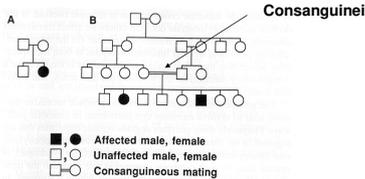


FIG. 1-12 Pedigree pattern for an autosomal recessive trait. Note the horizontal pattern of inheritance and consanguinity in the multiplex pedigree (B) in comparison to the more common monoplex pedigree (A).

Table 6-2. AUTOSOMAL RECESSIVE DISORDERS

System	Disorder
Metabolic	Cystic fibrosis
	Phenylketonuria
	Galactosemia
	Homocystinuria
	Lysosomal storage diseases*
	α ₁ -Antitrypsin deficiency
	Wilson disease
	Hemochromatosis
	Glycogen storage diseases*
	Thalassemias
Hematopoietic	Sickle cell anemia
	Thalassemias
Endocrine	Congenital adrenal hyperplasia
Skeletal	Ehlers-Danlos syndrome (some variants)*
	Alkaptonuria*
Nervous	Neurogenic muscular atrophies
	Friedreich ataxia
	Spinal muscular atrophy

* Discussed in this chapter. Many others are discussed throughout the text.

Autosomiche Recessive (III)

(ex. FIBROSI CISTICA)

- Difetto del trasporto del cloro a livello epiteliale causato da mutazioni nel gene CFTR (codificante per il canale dello ione cloro)
- Codifica una proteina di 1480 aminoacidi situata sulla membrana cellulare delle cellule epiteliali, la cui funzione, normalmente, è quella di trasportare il cloro attraverso le membrane cellulari a livello della membrana apicale delle cellule epiteliali delle cellule di vie aeree, del pancreas, dell'intestino, delle ghiandole sudoripare, delle ghiandole salivari e dei vasi deferenti
- Insorgenza 1/4000

CARATTERISTICHE

Negli organi interessati, le secrezioni mucose, essendo anormalmente viscidie, determinano un'ostruzione dei dotti principali, provocando l'insorgenza di gran parte delle manifestazioni cliniche tipiche della malattia

Coinvolge: ghiandole esocrine, epitelii respiratori, intestinali e riproduttivi produzione di secrezioni mucose viscidie che causano:

- Infezioni polmonari
- Insufficienza pancreatica
- Cirros epatica
- Infertilità maschile
- Occlusioni intestinali
- Mal nutrizione

Polmoni:

Il quadro clinico è dominato da un lento **processo distruttivo polmonare**. Nella maggior parte dei casi si manifesta nel primo anno di vita con tosse persistente. L'esame obiettivo può subito dimostrare segni indiretti di **ostruzione bronchiale**.

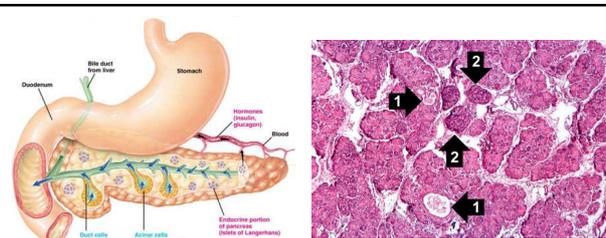
L'infezione bronchiale cronica determina una progressiva distruzione del parenchima polmonare.

La risposta immunitaria dell'ospite e i fattori propri dei patogeni contribuiscono quindi insieme ad innescare un processo patogenetico che è alla base del processo distruttivo polmonare.

Pancreas:

è colpito nell'80% dei casi con un **ristagno dei succhi pancreatici** nei dotti con **formazione di cisti** con una fibrosi che si va a creare attorno a questi (da qui fibrosi cistica).

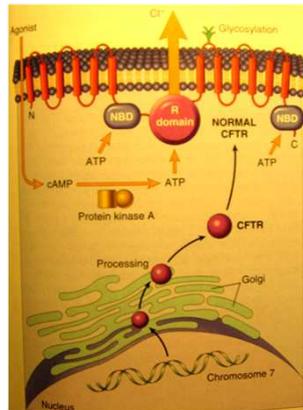
La carenza di succhi pancreatici nel canale intestinale porta a **malassorbimento di grassi** (con conseguente steatorrea), e di conseguenza delle **vitamine liposolubili, delle proteine e, in minima parte, degli zuccheri**. Con il passare del tempo il pancreas, sempre più colpito, secerne una minor quantità di insulina portando a una forma di diabete di solito **insulino-dipendente**.



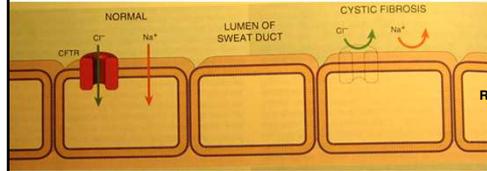
This higher-power photomicrograph of the pancreas shows interstitial tissue and the presence of small cystic spaces (1) within the acinar lobules. These spaces are filled with an eosinophilic proteinaceous material. The islets of Langerhans (2) are unaffected.

CANALE DEL CLORO

- 2 Domini transmembrana
- 2 NBD
- Regulatory domain
- 550 mutazioni diverse
- La piu' comune è una delezione di tripletta codificante per phe508 (folding non corretto)



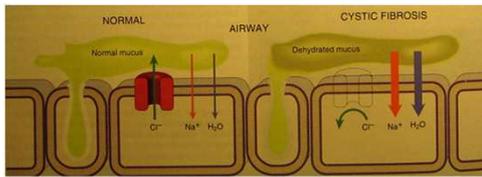
Disfunzione Ghiandole Sudoripare



Il rischio di disidratazione, specialmente nel periodo estivo, è molto elevato

- Metodo di Gibson e Cooke - si misura la concentrazione di Cloro in almeno 75 mg di sudore
- Valori superiori alla norma (60mEq/L) il test è sicuramente positivo
- Valori sotto i 30mEq/L è sicuramente negativo

Disfunzione Vie Aeree Superiori



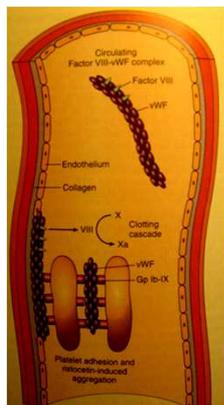
Aumento assorbimento Na⁺/H₂O

Sex-Linked

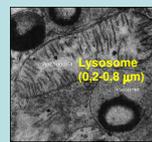
- Sono tutti X-Linked e per la maggior parte recessivi
- **Modalità di trasmissione caratteristica:**
 - I maschi non trasmettono la malattia ai figli maschi (ma le figlie femmine sono portatrici)
 - Le femmine a causa dell' inattivazione casuale del cromosoma x hanno un fenotipo variabile

X-Linked Recessivo (ex. Emofilia A)

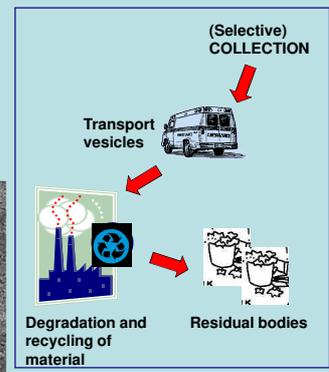
- Causata dalla riduzione della quantità o dell'attività del fattore VIII
- VIII fondamentale per l'attivazione del fattore X
- **Fenotipo alcune volte riscontrato anche in femmine eterozigoti** (causato dall'inattivazione del cromosoma X wt nella maggior parte delle cellule)
- La severità della malattia correla con il tipo di mutazione (più l'attività del fattore VIII e' bassa maggiore e' la severità del fenotipo)

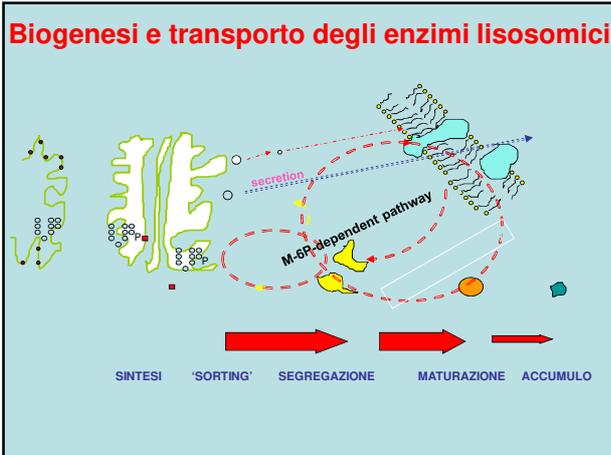


THE HISTORICAL FUNCTION OF ACIDIC COMPARTMENTS



De Duve et al., (1951)





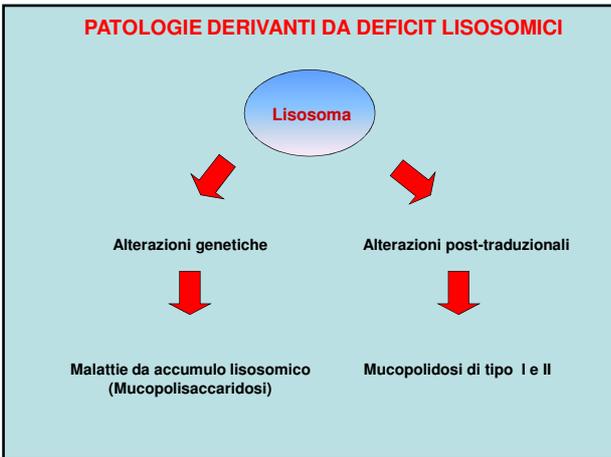
CONTENUTO IDROLITICO E RUOLO METABOLICO DEI LISOSOMI

ENDOSOMI E LISOSOMI CONTENGONO IDROLASI ACIDE CHE AGISCONO SU TUTTE LE CLASSI DI MOLECOLE

La presenza di **NUCLEASI, LIPIDASI, GLICOSIDASI, E PEPTIDASI** assicura la completa degradazione di membrane e il "turnover" dei componenti cellulari

L'ASSENZA DI ANCHE SOLO UNO DI QUESTI ENZIMI determina L'ACCUMULO DEI SUBSTRATI

(LSD: LYSOSOMAL STORAGE DISEASE)

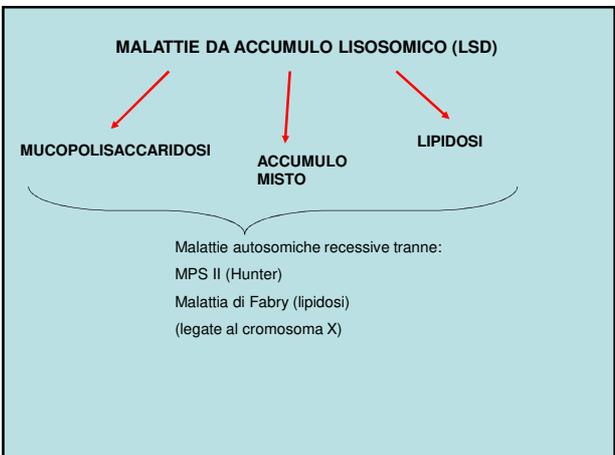


Che cosa sono le Malattie Lisosomiali?

Le malattie lisosomiali (ML) sono gravi malattie genetiche causate dal **difetto di uno degli enzimi che hanno il compito di degradare** diverse molecole all'interno della cellula. Il processo di degradazione avviene in particolari compartimenti della cellula chiamati **lisosomi** (delle microscopiche "bolle" delimitate da membrane, poste all'interno della cellula). Nelle malattie lisosomiali, il difetto dell'enzima causa un accumulo di prodotti all'interno dei lisosomi e determina gravi danni alla cellula.

Table 1. Known lysosomal disorders.

<p>Mucopolisaccaridosi (MPS)</p> <ul style="list-style-type: none"> MPS I MPS II MPS IIIA MPS IIIB MPS IIIC MPS IIID MPS IVA MPS IV B MPS VI MPS VII 	<p>Glycoproteinoses</p> <ul style="list-style-type: none"> Aspartylglucosaminuria Fucosidosis α-Mannosidosis β-Mannosidosis Mucopolidiosi I (sialidosi) Schindler disease 	<p>Other lipidoses</p> <ul style="list-style-type: none"> Niemann-Pick disease type C Wolman's disease Neuronal ceroid lipofuscinosis <p>Glycogen storage disease</p> <ul style="list-style-type: none"> Glycogen storage disease type II (Pompe's disease) <p>Multiple enzyme deficiency</p> <ul style="list-style-type: none"> Multiple sulphatase deficiency Galactosialidosis Mucopolidiosi II/III Mucopolidiosi IV <p>Lysosomal transport defects</p> <ul style="list-style-type: none"> Cystinosis Sialic acid storage disease <p>Other disorders due to defects in lysosomal proteins</p> <ul style="list-style-type: none"> Danon disease Hyaluronidase deficiency
---	--	---



MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I-VII (malattie rare del metabolismo)

- (I) **Sindrome di Hurler-Scheie**
- (II) **Sindrome di Hunter**
- (III) **Sindrome di Sanfilippo**
- (IV) **Sindrome di Morquio**
- (VI) **Sindrome di Maroteaux-Lamy**
- (VII) **Sindrome di Sly**

- Difetti congeniti nel metabolismo dei mucopolisaccaridi. grosse molecole che svolgono importanti funzioni nel tessuto connettivo; quando vengono a mancare enzimi che assicurano un normale metabolismo e la loro degradazione, accumulano nelle cellule, nei tessuti e negli organi. La mancanza appunto di tali enzimi è il fenomeno che si verifica nei bambini affetti da mucopolisaccaridosi.

- La malattia non si manifesta alla nascita ma tardivamente, con conseguenze che possono variare per tipologia e gravità da una sindrome all'altra, ma che nella maggior parte dei casi causano gravi handicap (crescita limitata, ritardi fisici e psichici, perdita di certi apprendimenti (parlare, camminare), irrigidimento delle articolazioni, disturbi visivi, uditivi, respiratori, cardiaci e scheletrici).

- Nella maggior parte dei casi, le mucopolisaccaridosi hanno prognosi severa e sono fatali prima dell'età adulta.

- Vengono trasmesse da genitori portatori sani (trasmissione autosomica recessiva, con l'eccezione del tipo II, che è legato al cromosoma X).

- Non esiste una cura risolutiva per le mucopolisaccaridosi, ma i pazienti vengono trattati con terapie di sostegno (fisioterapia, logopedia, psicomotricità, interventi ortopedici e altro ancora), volte a lenire i sintomi.

- Trapianto di midollo osseo (si cerca di donare l'enzima mancante)
- Terapia genica e sostituzione enzimatica.

MPS I - Hurler/Scheie

Alpha-L-iduronidasi



A seconda dei sintomi presentati i bambini affetti da MPS sono suddivisi in due categorie:

- Hurler Syndrome: con sintomi piu' gravi
- Scheie Syndrome: con intelligenza normale e che vivono fino alla vita adulta;
- Hurler/Scheie Syndrome: con intelligenza quasi normale ma con gravi problemi fisici

Il gene responsabile della malattia è stato identificato e studiato recentemente e in futuro si potrà effettuare una diagnosi piu' accurata.

SPECTRUM OF DISEASE



Hurler
MPS I H

Hurler-Scheie
MPS I H/S

Scheie
MPS I S

- **Severo ritardo mentale**
- **Malattie respiratorie**
- **Ostruzione delle vie respiratorie**
- **Morte prima dei 10 anni di vita**

- Difetti intellettuali di piccola gravità
- Problemi respiratori
- Ostruzione delle vie respiratorie
- Contratture
- Anomalie all'apparato scheletrico
- Difetti visivi
- Morte tra i 10 e 20 anni

- Intelligenza normale
- Problemi fisici lievi
- Offuscamento della cornea
- Problemi cardiaci
- Morte tardiva

MUCOPOLYSACCHARIDOSI I (MPS I)

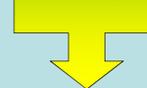
- Deficit dell'enzima lisosomiale α -L-iduronidasi
- Progressivo accumulo di glicamminoglicani (GAG)
- Malattia multisistemica
- Mortalità precoce
- Rara (Incidenza 1:100.000)



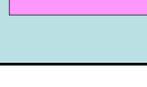
MULTI-SYSTEMIC INVOLVEMENT

MPS I porta a malattie in diversi tessuti, organi e sistemi

α -L-iduronidase deficiency



Lysosomal Storage of GAG

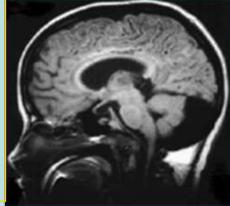


- Respiratorio
- Tessuto Connettivo
- Sistema cardiovascolare
- Gastrointestinale
- Vista
- Neurologico
- Ossa

CNS Disease in MPS I

•Causato da accumulo nei neuroni, macrofagi, e nelle meningi

- Ritardo Mentale nei pazienti più gravi
- Emicranie
- Compressione della spina cordale



MPS II - Hunter

iduronate sulphate sulphatase



Sistema nervoso: Idrocefalo, pressioni intracraniale, quadriplegia, e danno alle meningi.

MPS III - Sanfilippo

Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatasi
Sanfilippo B	α-N-Acetilglucosaminidasi
Sanfilippo C	AcetylCoA:N-acetiltransferasi
Sanfilippo D	N-Acetilglucosamin 6-sulfatasi



Sistema nervoso: Depositi di eparan solfato, ceramide poliosside, e GM1 ganglioside nel cervello.

MPS IV - Morquio

MPS IVA
galattoso 6-sulfatasi

MPS IVB
beta-galattosidasi



La sindrome di Morquio non presenta accumulo nel cervello e i pazienti hanno nella maggior parte dei casi intelligenza normale. Molti pazienti, per contro sono a rischio di complicazioni neurologiche

MPS VI – Maroteaux-Lamy

N-Acetilgalattosamin 4 sulfatasi



Sistema nervoso: idrocefalo dovuto a coinvolgimento delle meningi e compressione del nervo periferico, sindrome carpale.

Le *oligosaccaridosi*, in cui è presente un difetto nella degradazione degli zuccheri più corti (oligosaccaridi) e delle proteine legate agli zuccheri (glicoproteine):

- Fucosidosi
- Sialidosi
- Mucolipidosi
- Mannosidosi

Mucopolisidi di tipo 2 (o I-cell disease) (MLII)

- malattia lisosomiale rara a trasmissione autosomica recessiva, dovuta ad un deficit di UDP-N-acetilglucosamina: l'enzima lisosomiale N-acetilglucosaminico-1-fosfotransferasi è implicato nel dirigere l'azione di numerosi enzimi lisosomiali.
- I sintomi clinici e radiologici ricordano quelli della malattia di Hürler, ma sono più precoci (si riscontrano fin dai primi mesi di vita o addirittura in utero) e causano il decesso durante l'infanzia per complicazioni cardio-respiratorie.
- ipertrofia gengivale, macroglossia, lineamenti grossolani, irsutismo, ernie, cute spessa e tesa, limitata mobilità articolare, epatosplenomegalia, opacità corneali, sordità, ritardo psicomotorio, nanismo.
- aumento di attività delle idrolasi acide nel siero e una loro parallela diminuzione nei fibroblasti in coltura, oltre che, in casi eccezionali, sulla rilevazione del deficit primitivo di fosfotransferasi. Questo enzima è un complesso formato da tre subunità (alfa-2, beta-2, gamma-2), codificate da due geni distinti alfa/beta e gamma.
- alterazioni del gene che codifica per le subunità alfa e beta (localizzata sul cromosoma 12p).

Mucopolisidosi II – I cell disease

Gln-Nac-Fosfotransferasi



- Bassa statura/nanismo
- Capigliatura abbondante
- Cifosi
- Costole, anomalie di struttura
- Dolicocefalia/scafocefalia
- Eredità autosomica recessiva
- Esoftalmo
- Faccia grossolana
- Gengive spesse/ipertrofiche
- Infezioni respiratorie croniche
- Lipidosi/sulfatidosi
- Lussazione dell'anca
- Mani corte/brachidattilia
- Rigidità articolare
- Ritardo mentale grave
- Scoliosi
- Vertebre, anomalie di dimensione/forma
- Ernia inguinale
- Irsutismo
- Opacizzazione corneale
- Osteoporosi
- Malattia da accumulo epatico

Gangliosidosi

beta galactosidasi

Sistema nervoso: Accumulo di GM1 ganglioside in tessuti cerebrali, lipidosi neuronale, disfunzioni cerebellari, e epilessia mioclonica.

Degenerazione cerebrale e accumulo di GM1 ganglioside nei neuroni, quadriplegia spastica, e rigidità nei movimenti.

Le sfingolipidosi (o glicolipidosi), in cui è presente un difetto di degradazione delle sfingomieline, dei cerebrosidi e dei gangliosidi, importanti componenti delle cellule nervose:

- Leucodistrofia metacromatica
- Malattia di Niemann-Pick
- Malattia di Gaucher
- Gangliosidosi GM1
- Malattia di Tay-Sachs e gangliosidosi GM2
- Galattosialidosi
- Malattia di Farber
- Malattia di di Fabry
- Mucosolfatidosi
- Malattia di Krabbe
- Malattia di Sandhoff).

- Anomalia diafisia
- Anomalia epifisia
- Anomalia metafisia
- Bassa statura/nanismo
- Convulsioni epilessia
- Eredità autosomica recessiva
- Faccia grossolana
- Filtro lungo
- Fronte curva/bozze frontali
- Ipertonia/rigidità/spasticità
- Ipotonia
- Lipidosi/sulfatidosi
- Malattia da accumulo epatico
- Naso largo/sella nasale larga
- Naso piatto
- Ritardo mentale grave
- Splenoomegalia
- Susceptibilità alle infezioni
- Trabecolatura grossolana dell'osso
- Camptodattilia delle dita
- Gengive spesse/ipertrofiche
- Irsutismo
- Lordosi
- Macchia rosso ciliegia
- Macroglossia
- Prognatismo
- Rigidità articolare
- Vertebre, anomalie di dimensione/forma

Gangliosidosi GM tipo 2
Gangliosidosi GM tipo 3
Gangliosidosi GM1 tipo 1

Le malattie dovute al trasporto lisosomiale alterato, in cui alcune sostanze non vengono trasportate correttamente nei lisosomi per essere degradate:

- Cistinosi
- Malattia da accumulo di acido sialico (malattia di Salla e altre)

Le malattie dovute al mancato trasporto degli enzimi lisosomiali, in cui alcuni enzimi non vengono trasportati correttamente nei lisosomi e quindi non riescono ad assolvere la loro funzione:

- I-cell disease (mucopolisidosi tipo II)
- Poldistrofia pseudo-Hurler (mucopolisidosi tipo III)
- Malattia di Schindler

Altri tipi di malattie lisosomiali:

- Malattia di Pompe (glicogenosi tipo II)
- Ceroidolipofuscinosi (CLN) (Malattia di Wolman; Malattia di Hagberg-Santavuori; Malattia di Bielschowsky-Jansky; Malattia di Spilmeyer-Vogt-Sjogren; Malattia di Kufs)
- Picnodisostosi
- Mucopolipidosi tipo IV

LIPOFUSCINOSI

- Le lipofuscinosi ceroidi neuronali (NCLs) sono un gruppo di disordini neurologici caratterizzati dall'accumulo intracitoplasmatico di materiale autofluorescente in diversi tessuti, specialmente in quello nervoso a cui segue degenerazione cellulare.
- Clinicamente le NCLs sono caratterizzate da progressivo ritardo mentale, epilessia, perdita della vista e morte prematura.

Le NCLs umane sono divise in quattro gruppi:

- infantile
- tardo-infantile
- giovanile
- dell'adulto

Le ceroido-lipofuscinosi neuronali (NCL o CLN) sono un gruppo eterogeneo di malattie genetiche da accumulo progressivo del cervello e degli occhi, a prevalente trasmissione autosomica recessiva. L'incidenza complessiva della NCL in Europa, nel Nord America e in alcune altre nazioni è di 1/12.500. Si manifestano di solito durante l'infanzia e l'adolescenza, molto raramente in giovani adulti. Queste malattie eterogenee, geneticamente classificate da CLN1 a CLN8, condividono sintomi e segni simili come la retinopatia con perdita di visione, l'epilessia, la demenza e l'accumulo di materiale corioide, la ceroido-lipofuscina (lipopigmenti autofluorescenti) nel cervello e in altri tessuti. Due malattie NCL sono causate da un deficit degli enzimi lisosomiali, in particolare la tioesterasi palmitoil-proteina nella CLN1 e la peptidasi-tripeptidilica nella CLN2.

LIPOFUSCINOSI

- Tra le diverse cause della malattia sono state caratterizzate mutazioni a carico di cinque geni:CLN1, CLN2, CLN3, CLN5 e CLN6.
- Questi codificano per proteine coinvolte in aspetti differenti del catabolismo proteico lisosomico.
- Esistono diverse forme di NCL animali, di cui una forma ovina in cui si ha una mutazione che rende la catepsina D inattiva (CLN10).
- Anche topi catepsina D deficienti mostrano un accumulo di lipofuscina.