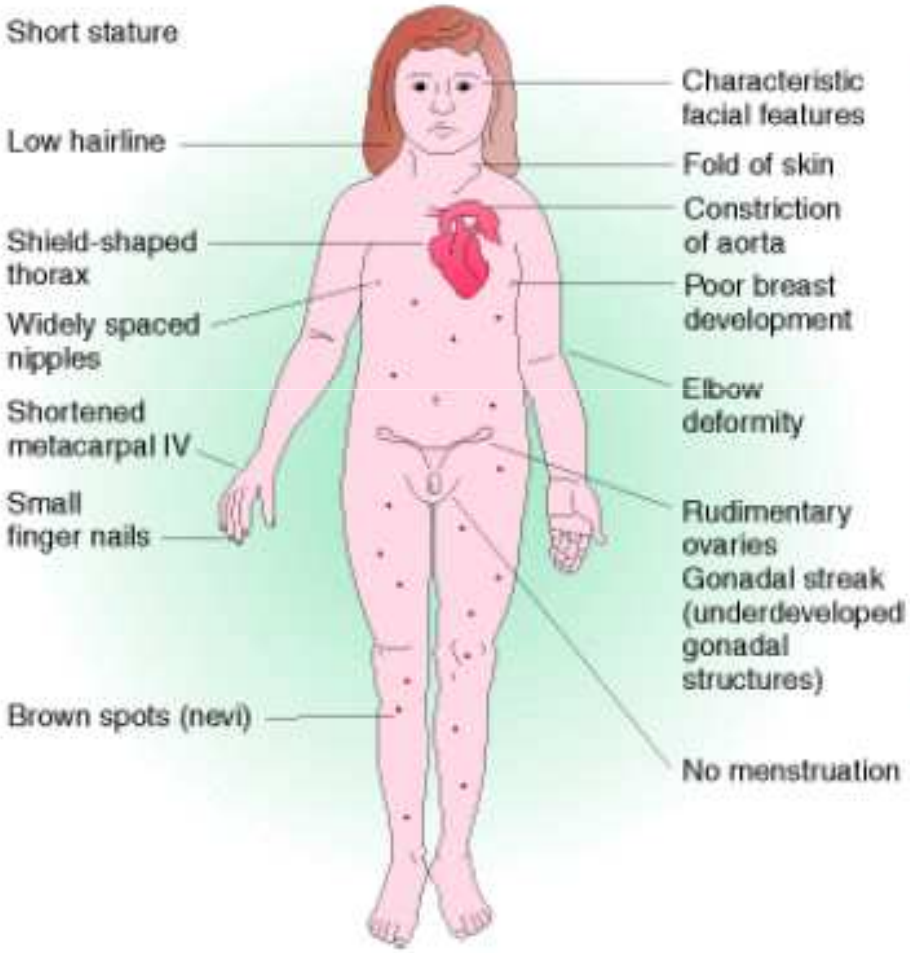
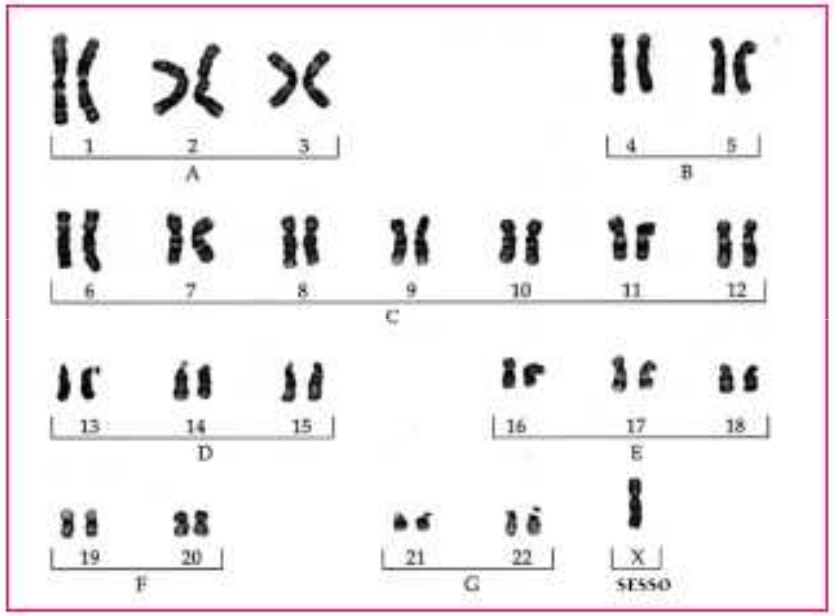
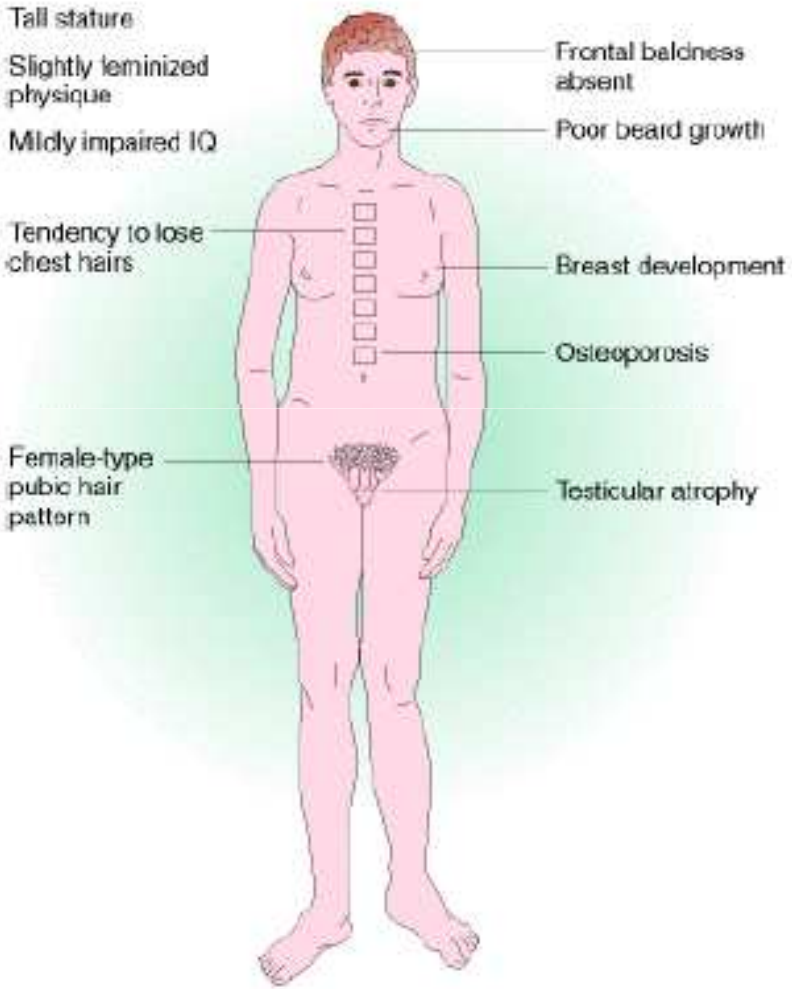
Sindrome di Turner (X0)

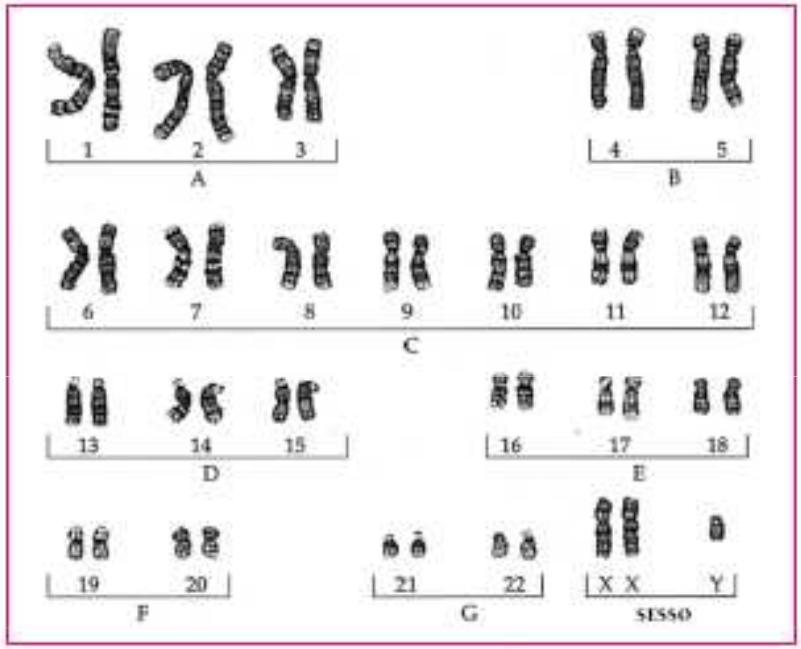




Cariotipo 45, X

Sindrome di Klinefelter (XXY)





Cariotipo 47, X

MALATTIE GENETICHE

1) **MALATTIE CROMOSOMICHE**→malattie associate ad alterazioni del numero o della struttura dei cromosomi

Es. : sindrome di Down (trisomia 21)

2) **MALATTIE MENDELIANE** → malattie dovute alla mutazione di un singolo gene che vengono trasmesse secondo le leggi di Mendel sull'ereditarietà

Es. : fenilchetonuria; anemia falciforme;

fibrosi cistica; talassemie.

3) **MALATTIE CON EREDITA' MULTIFATTORIALE (POLIGENICHE)** → malattie influenzate sia da fattori genetici che da fattori ambientali. La componente genetica di solito è data da molti geni, ciascuno con effetto limitato.

Es. : ipertensione; diabete mellito.

MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI

CIASCUN INDIVIDUO CHE EREDITA IL GENE MUTATO EREDITA ANCHE LA MALATTIA, indipendentemente dalla presenza dell'altro allele (in pratica tutti i malati sono eterozigoti)

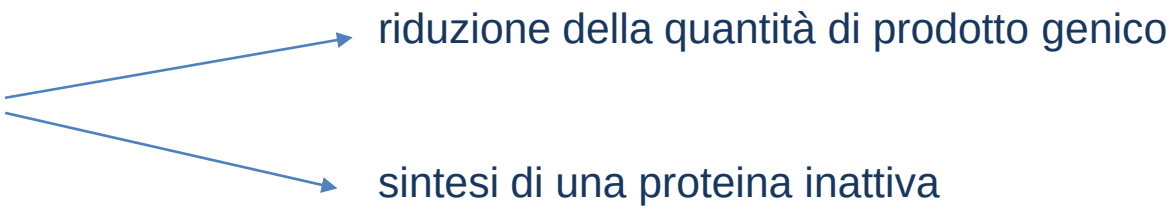
- ogni individuo affetto ha un genitore affetto
- il carattere patologico compare in ogni generazione
- maschi e femmine sono ugualmente colpiti
- una persona affetta che si incrocia con una persona normale ha in media metà della prole affetta e metà normale

ESPRESSIVITA' → grado in cui si presentano i sintomi nel soggetto (dovuta all'interazione del gene mutato con gli altri geni)

Se l'espressività è così bassa che la malattia non appare per nulla (anche se l'albero genealogico darebbe il gene come presente in quell'individuo) si parla di **non penetranza** (o penetranza incompleta)

Malattie autosomiche dominanti

1) **Mutazioni associate a <u>perdita di funzione</u>** (più frequenti)



Nel caso delle malattie autosomiche dominanti queste mutazioni interessano due gruppi principali di proteine <u>non enzimatiche</u>:

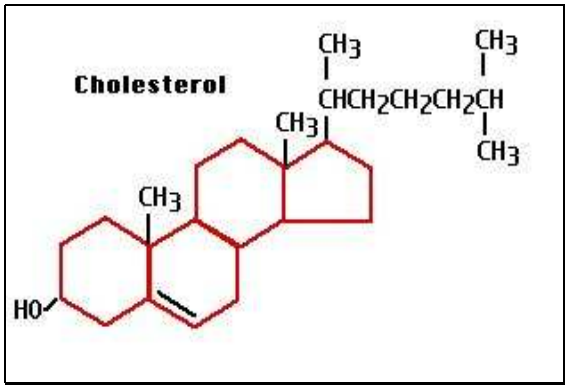
a) PROTEINE REGOLATRICI (es. ipercolesterolemia familiare)

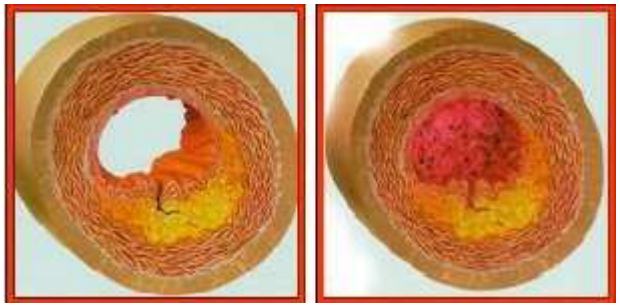
b) PROTEINE STRUTTURALI (es. malattie del collageno)

2) **Mutazioni associate ad <u>acquisizione di funzione</u>** (meno frequenti)

La proteina codificata dall'allele mutato acquista delle proprietà che non sono presenti nella proteina normale (in genere proprietà tossiche)

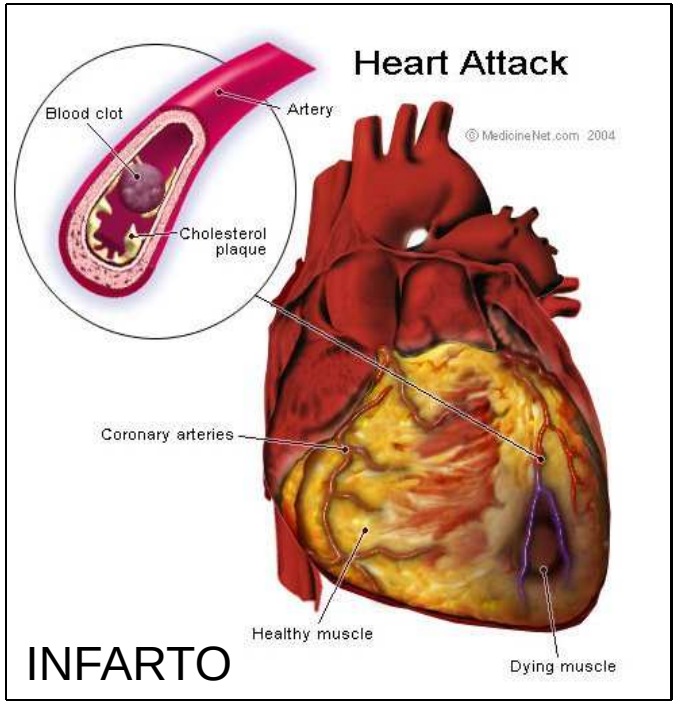
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE





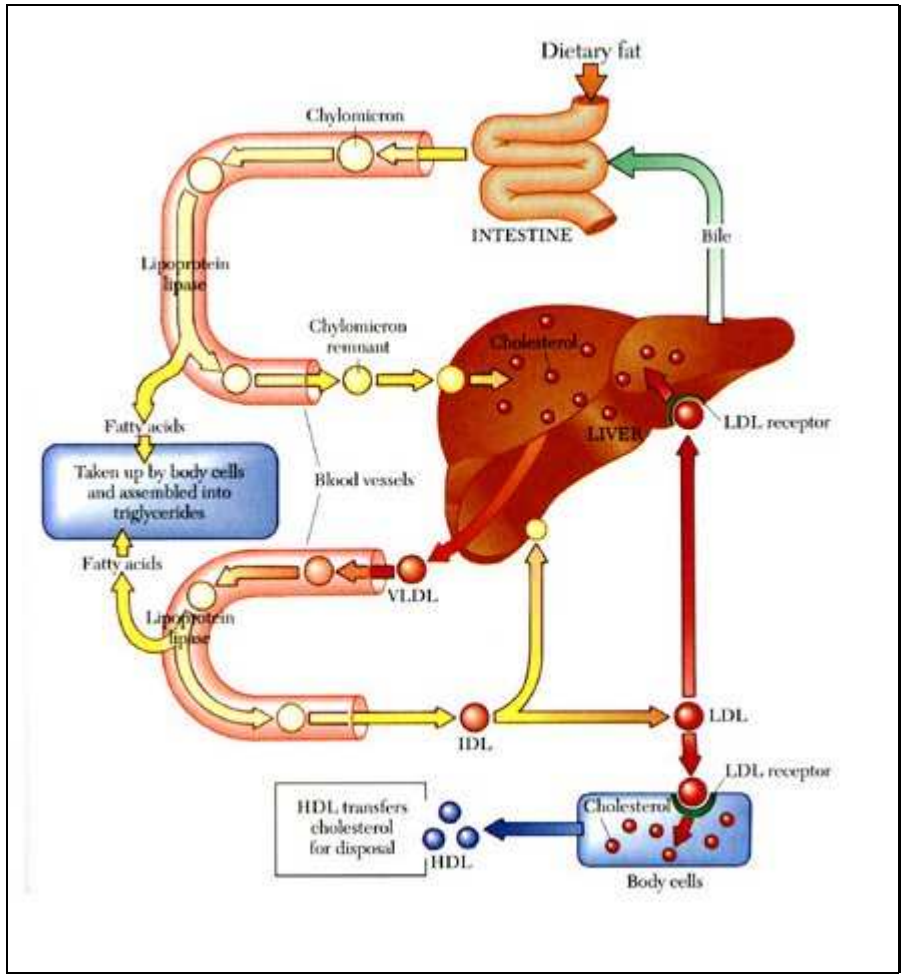
ATEROMI

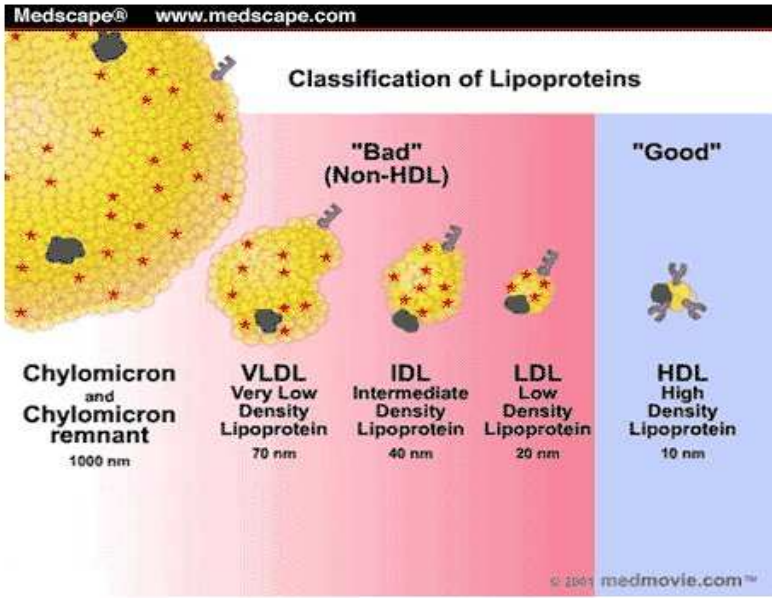
XANTOMI

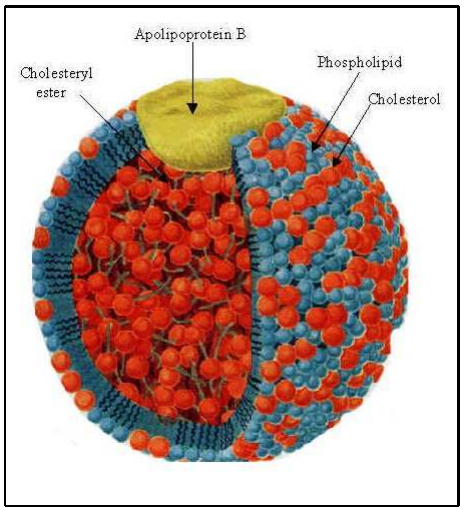


INFARTO

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE







Anomalie ereditarie della forma dei globuli rossi

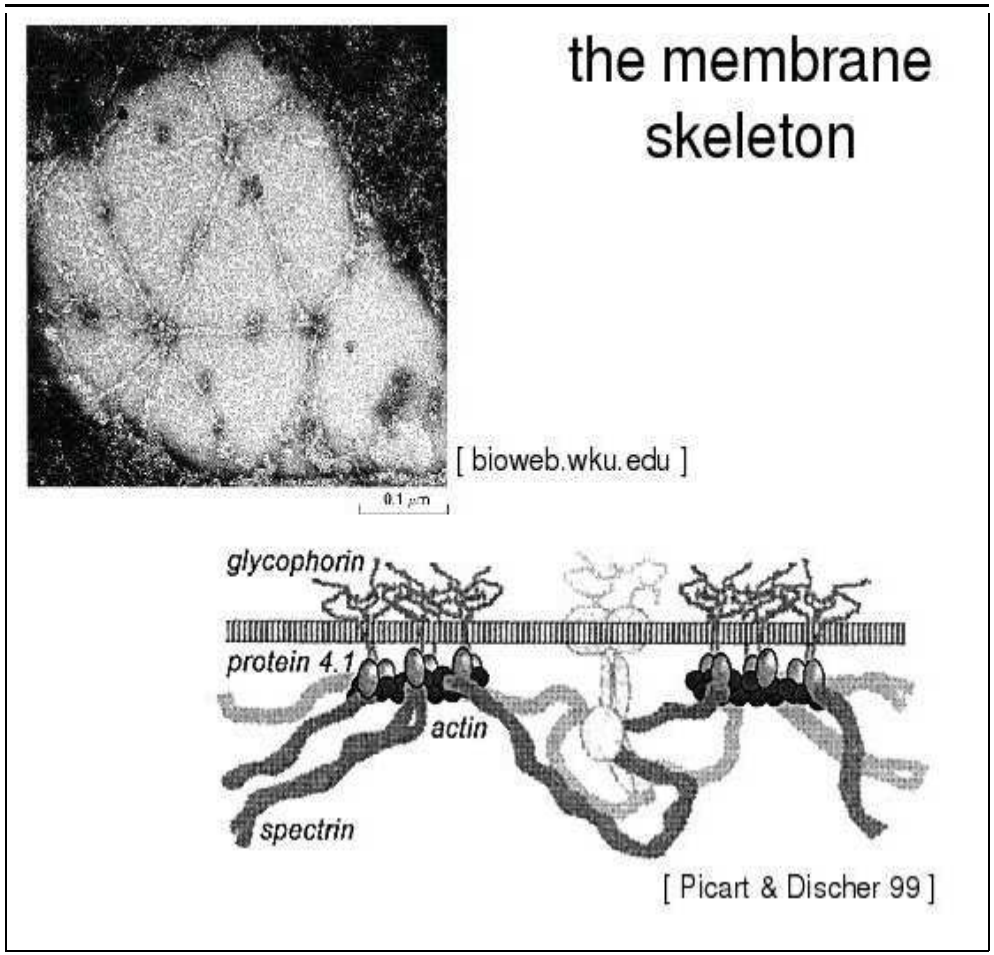
SFEROCITOSI EREDITARIA

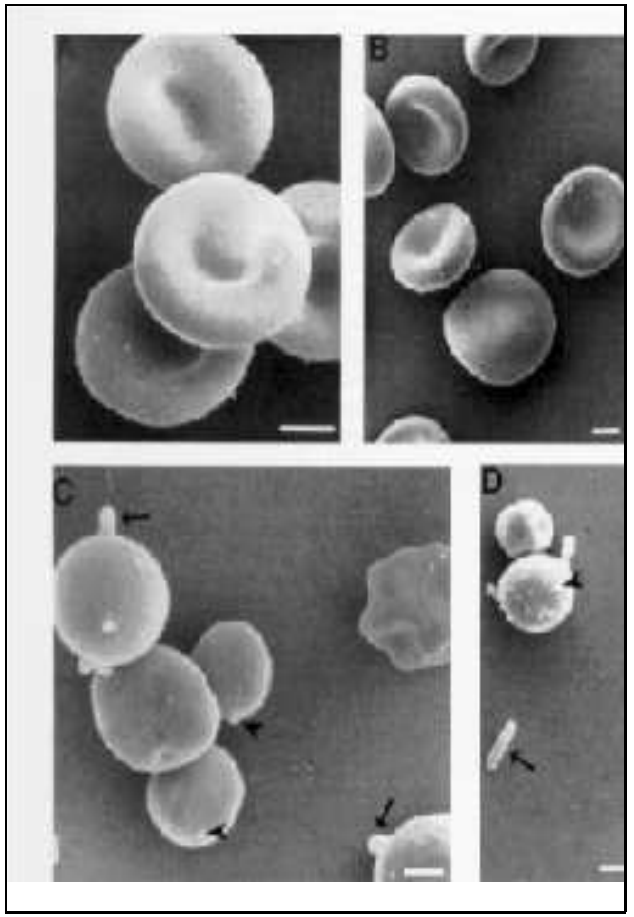
Malattia ereditaria (autosomica dominante)

ELLISSOCITOSI EREDITARIA

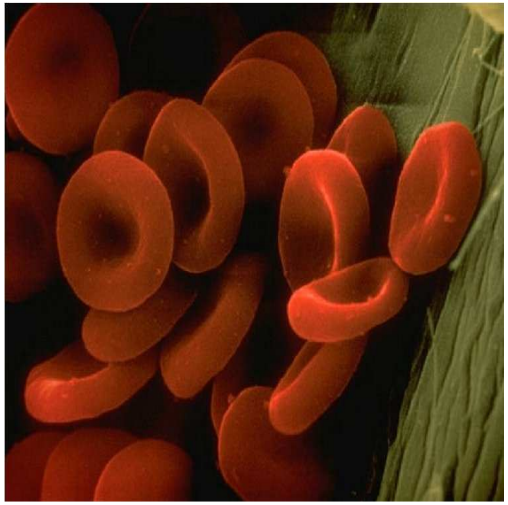
Gruppo eterogeneo di malattie (generalmente autosomiche dominanti) caratterizzate dalla forma ellittica, a canoa, dei globuli rossi.

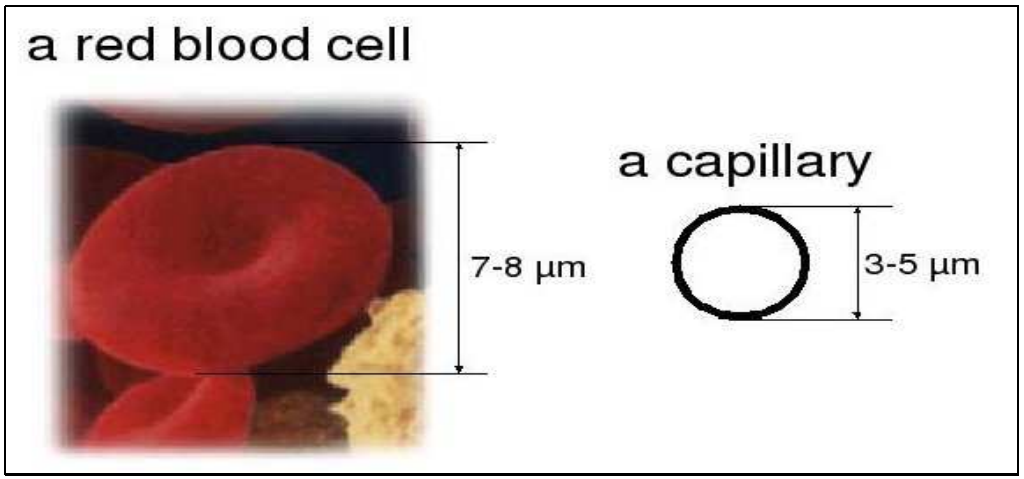
Il difetto molecolare alla base di queste anemie emolitiche ereditarie consiste in una mutazione di una proteina facente parte del citoscheletro della membrana dei globuli rossi (SPECTRINA) che ha come conseguenza la caratteristica modificazione della forma degli eritrociti e la loro diminuita deformabilità → transito rallentato e maggiore distruzione nei sinusoidi splenici (→ EMOLISI)



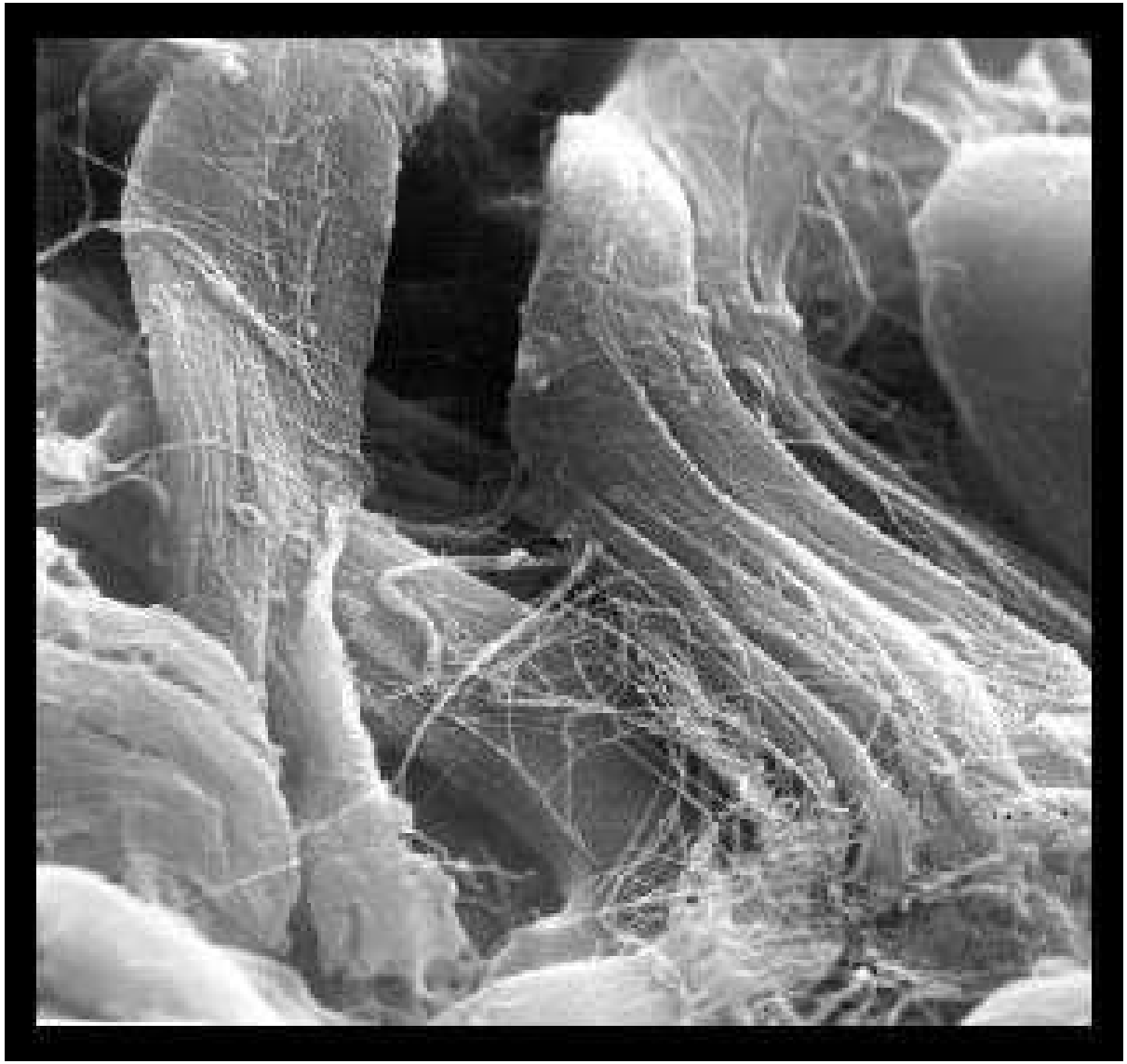


SFEROCITOSI EREDITARIA

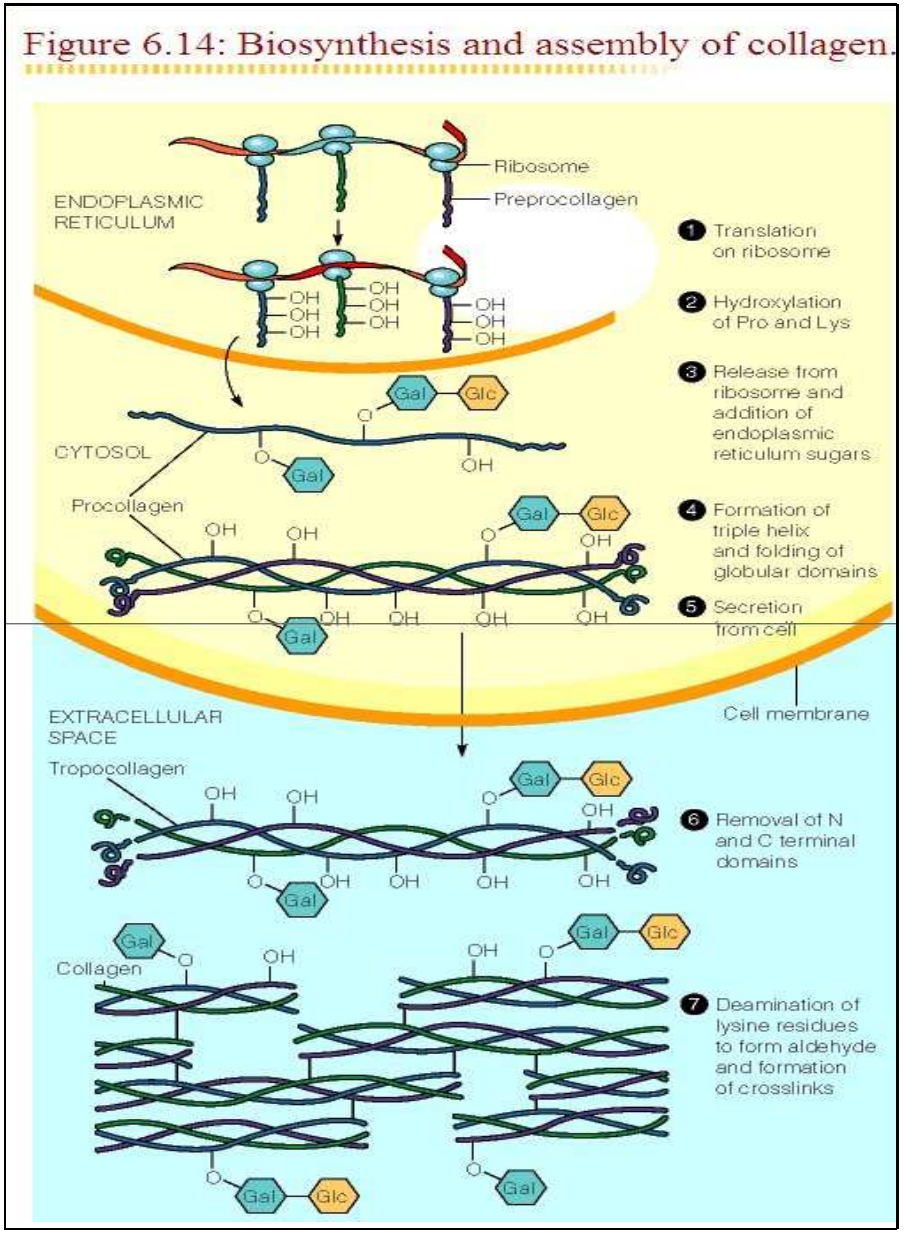


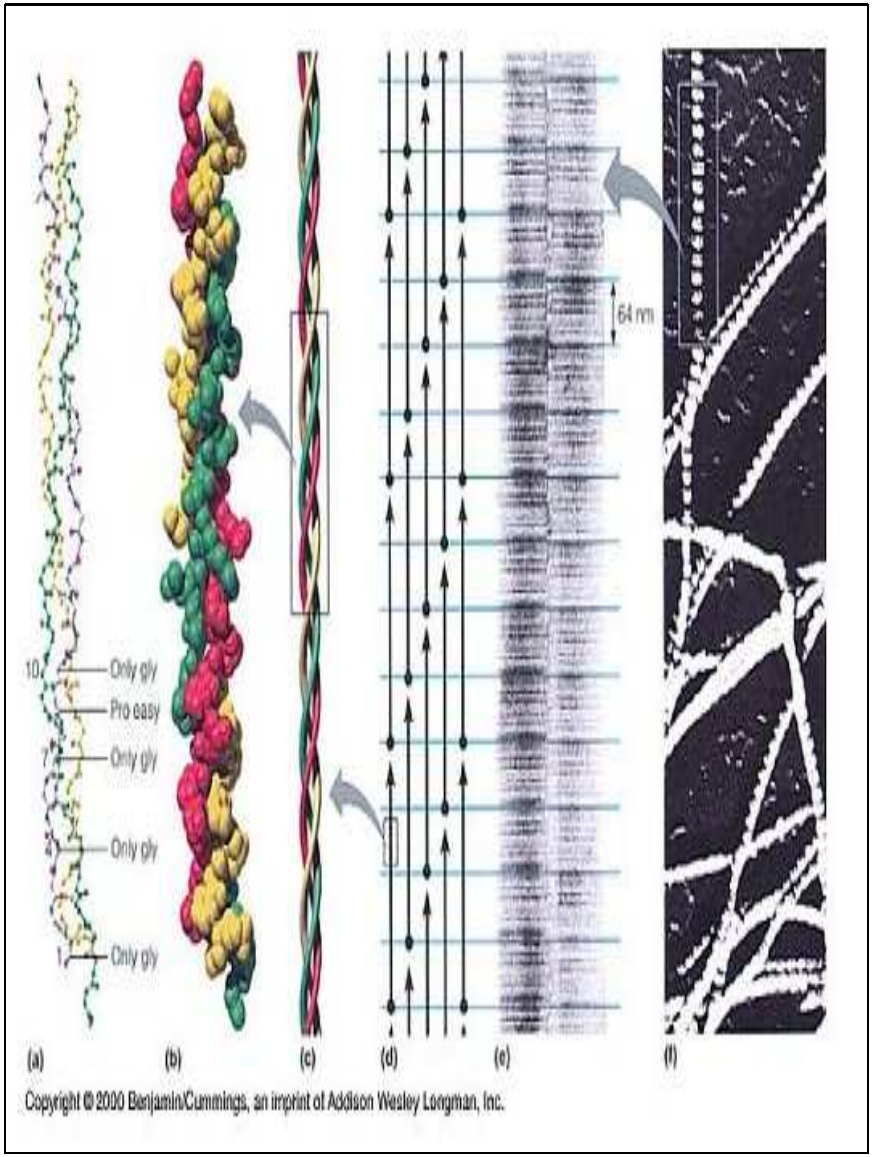


DIFETTI GENETICI DELLA SINTESI DEL COLLAGENE

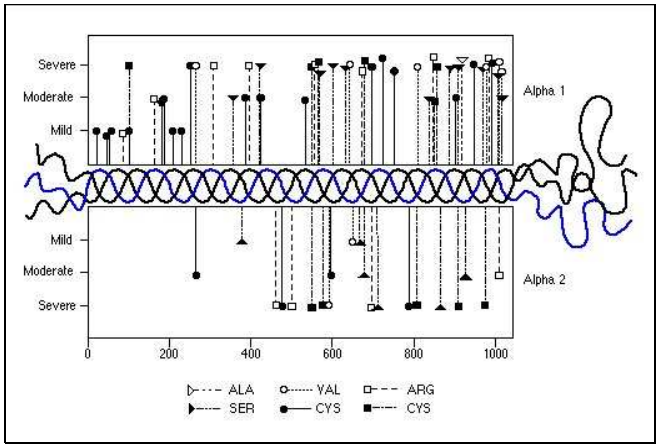


BIOSINTESI DEL COLLAGENO

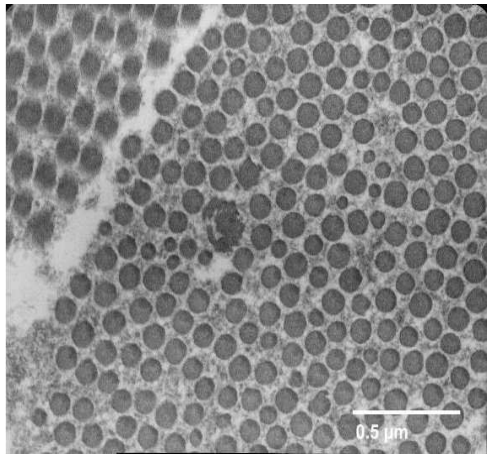




Osteogenesi imperfecta



Sindromi di Ehler-Danlos (EDS)



Comprendono un gruppo di disturbi, clinicamente e geneticamente eterogeneo, derivante da difetti nella sintesi o nella struttura del collageno.

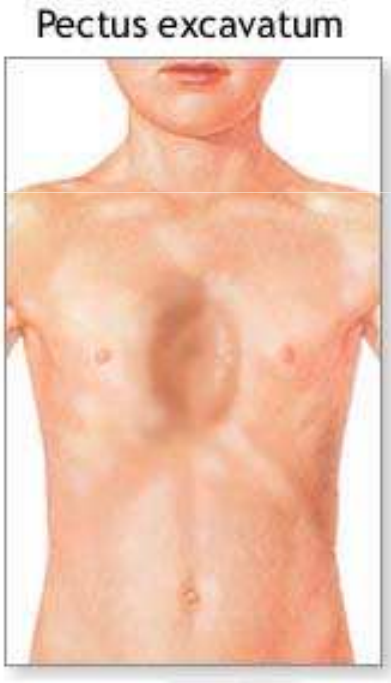
Tutte queste sindromi (ne sono note almeno 10 varianti) hanno in comune due sintomi:

- lassità delle articolazioni
- propensione agli ematomi cutanei

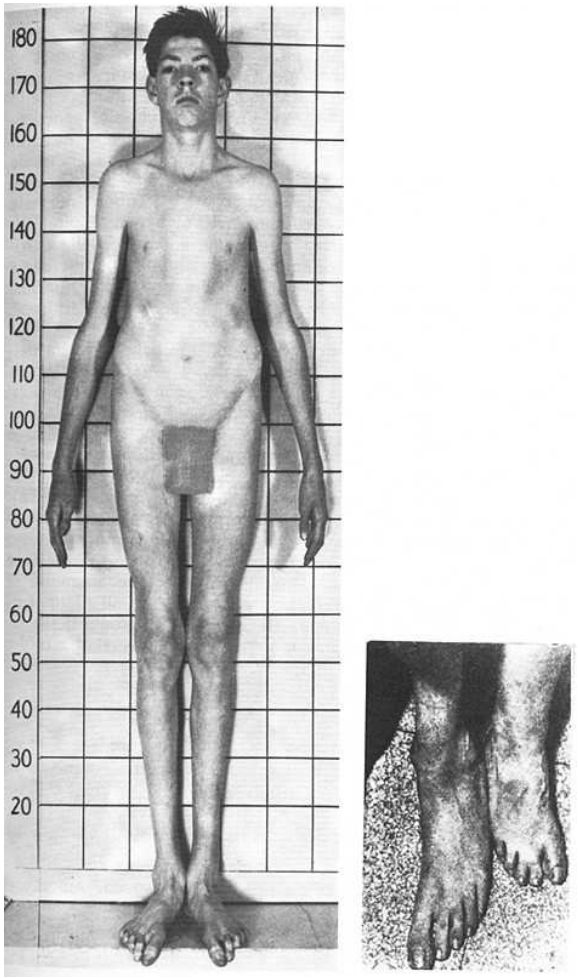
La cute è sottile ed iperestensibile, ma ritorna a posto perché le fibre elastiche sono normalmente presenti.

Sindrome di MARFAN

La **Sindrome di Marfan** (nome inglese *Marfan Sindrome*) è un'alterazione del tessuto connettivo a trasmissione *autosomica dominante.*

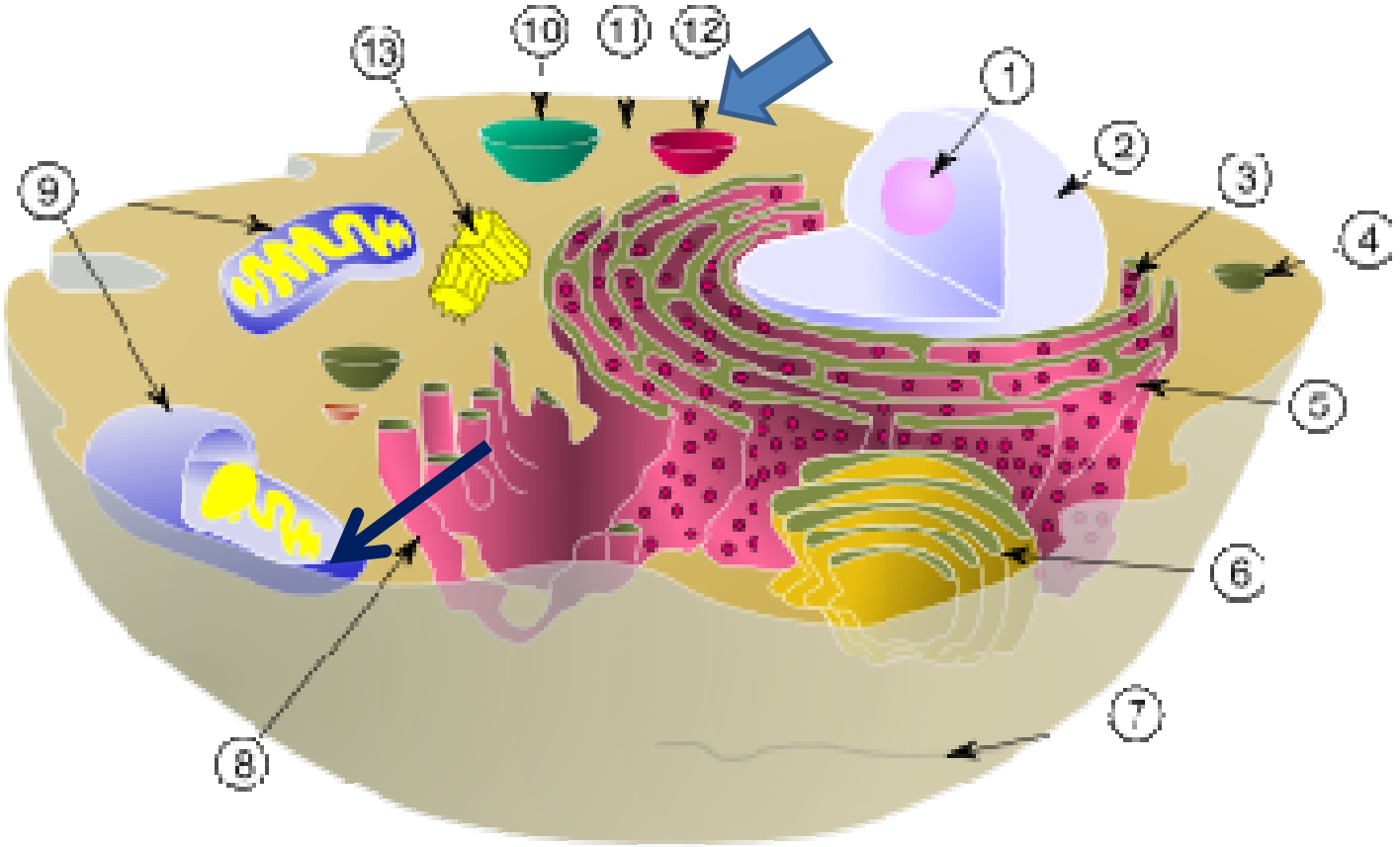


Fibrillina 1-2 FBN1-2



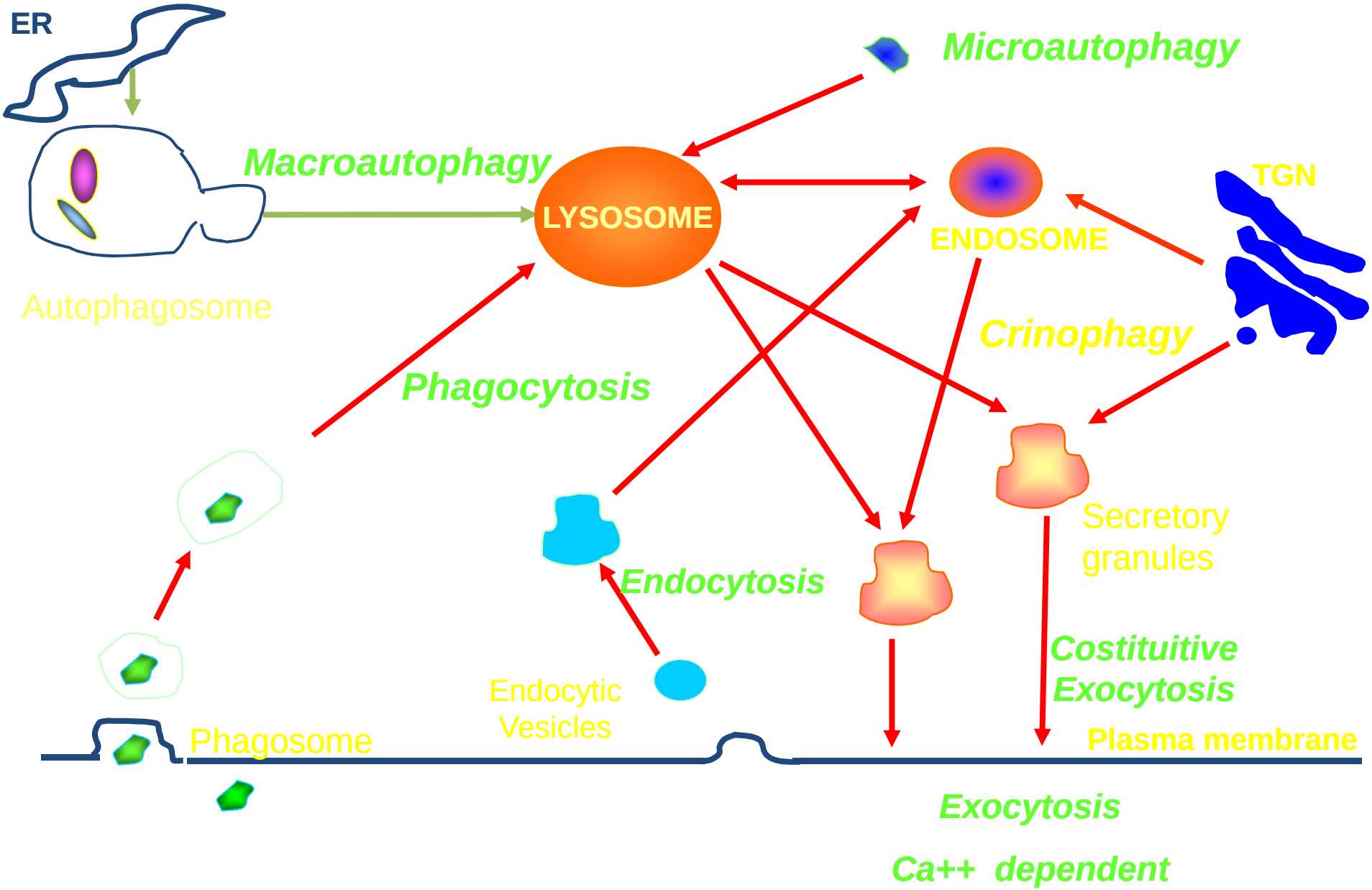
MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMICO

LISOSOMA

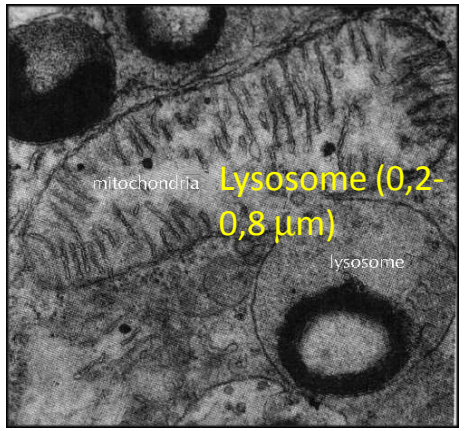


Schema di una tipica cellula animale con tutti i suoi componenti subcellulari. (1) nucleolo, (2) nucleo, (3) ribosoma, (4) vescicola, (5) reticolo endoplasmatico rugoso, (6) apparato del Golgi, (7) citoscheletro, (8) reticolo endoplasmatico liscio, (9) mitocondri, (10) vacuolo, (11) citoplasma, (12) **lisosoma**, (13) centrioli.

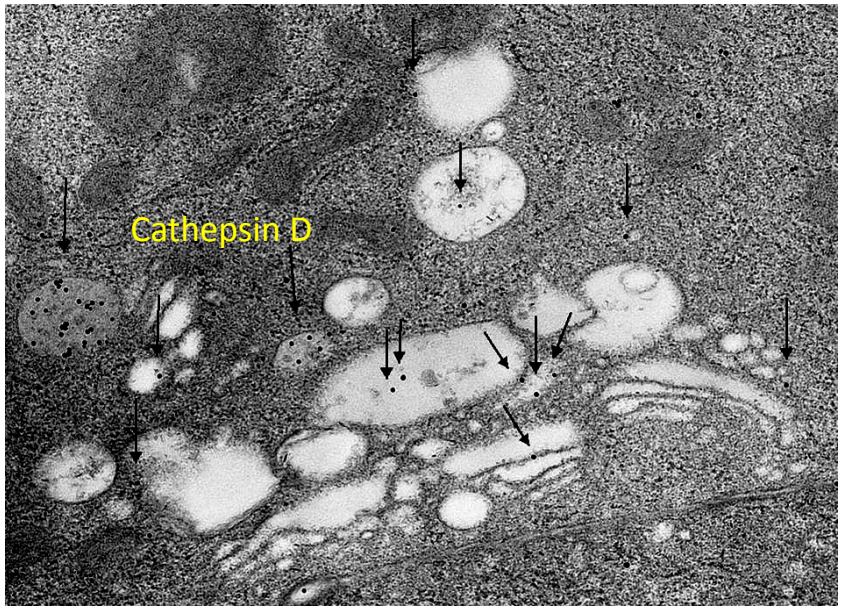
THE COMPLEXITY OF VESICULAR TRAFFIC

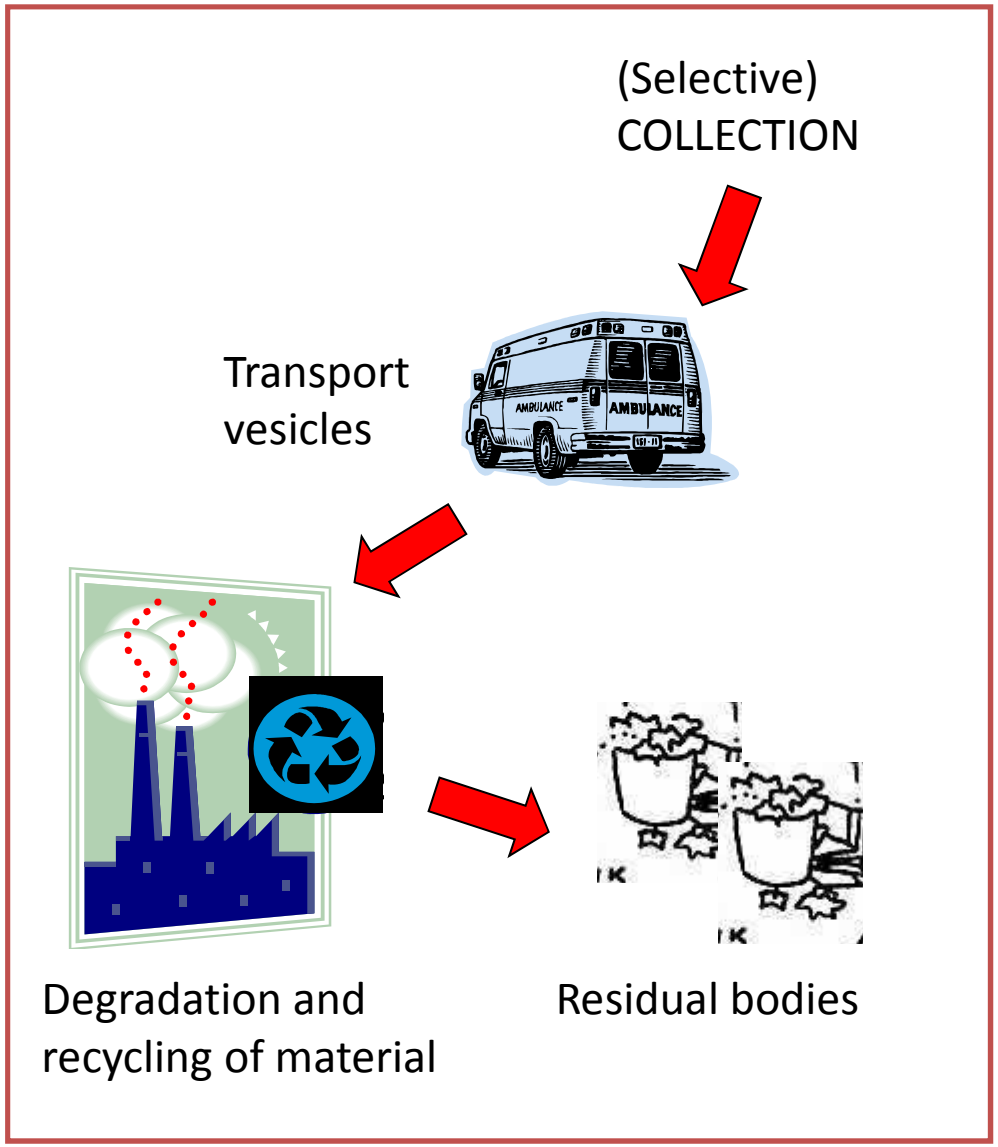


THE HYSTORICAL FUNCTION OF ACIDIC COMPARTMENTS

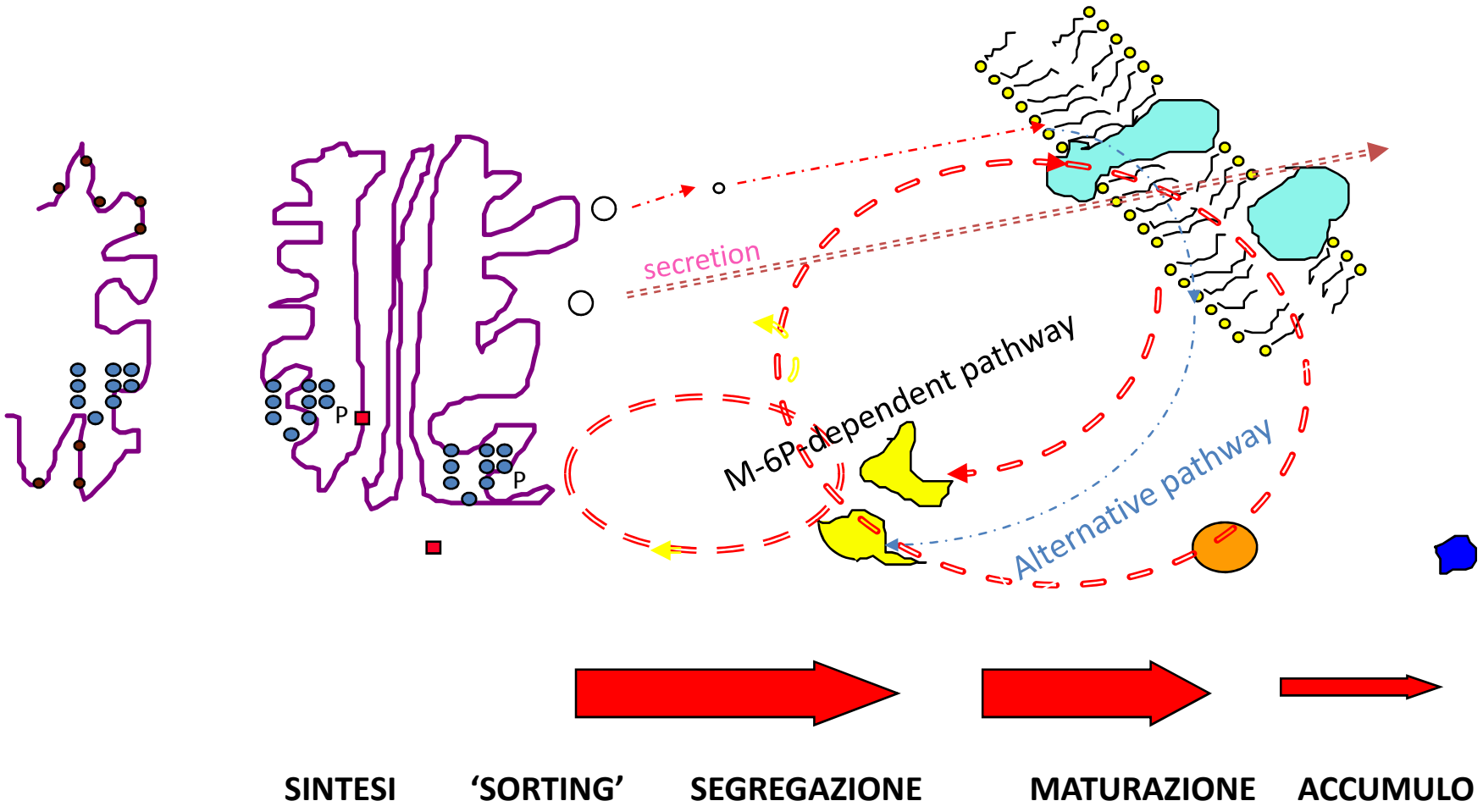


I lisosomi furono scoperti dal citologo belga Christian de Duve nel 1949.





Biogenesi e transporto degli enzimi lisosomici



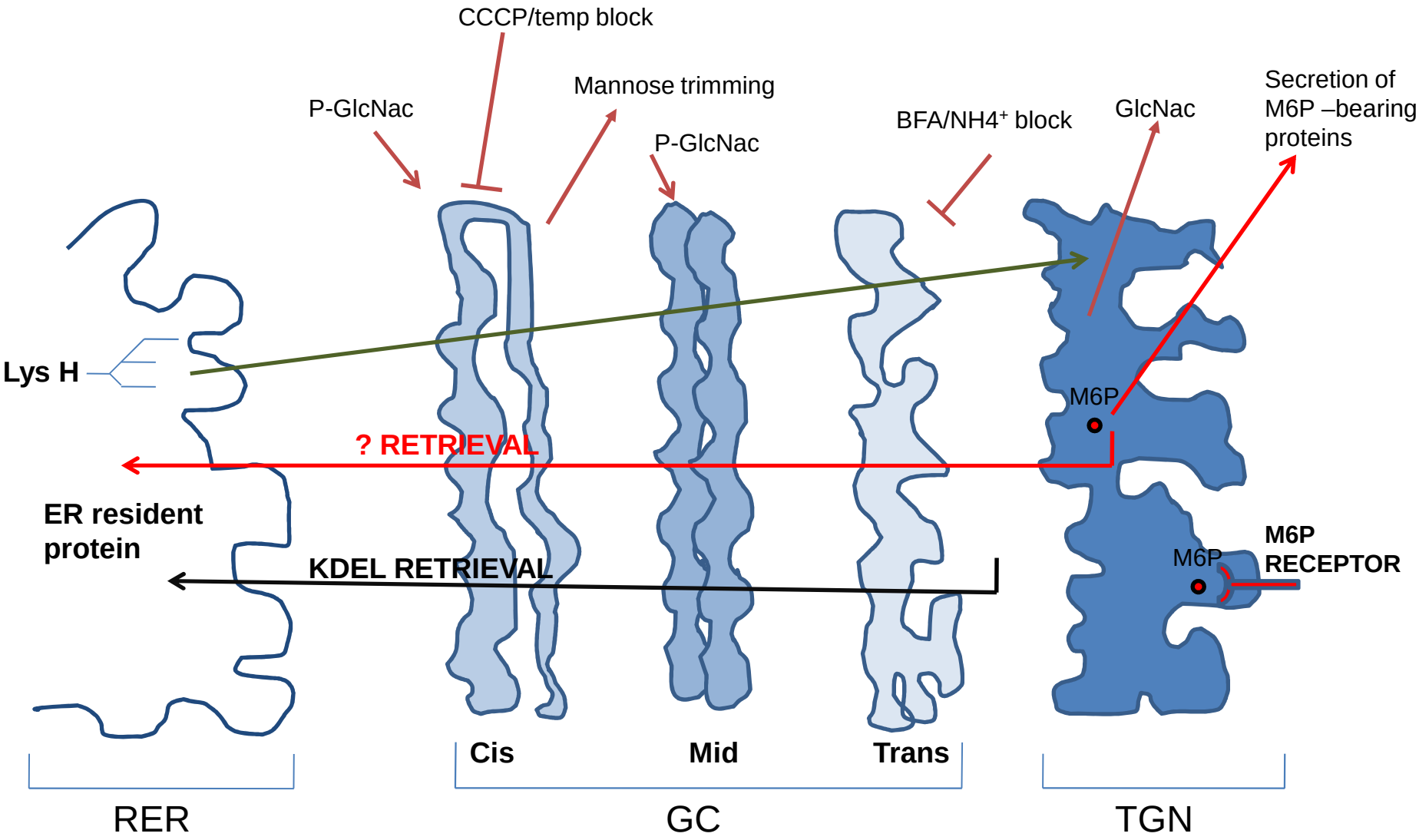

CCCP/temp block
P-GlcNac
Mannose trimming
P-GlcNac
BFA/NH4+ block
GlcNac
Secretion of M6P –bearing proteins
Lys H
M6P
? RETRIEVAL
ER resident protein
KDEL RETRIEVAL
M6P
M6P RECEPTOR
Cis
Mid
Trans
RER
GC
TGN

Figure 1

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)

PATOLOGIE DERIVANTI DA DEFICIT LISOSOMICI

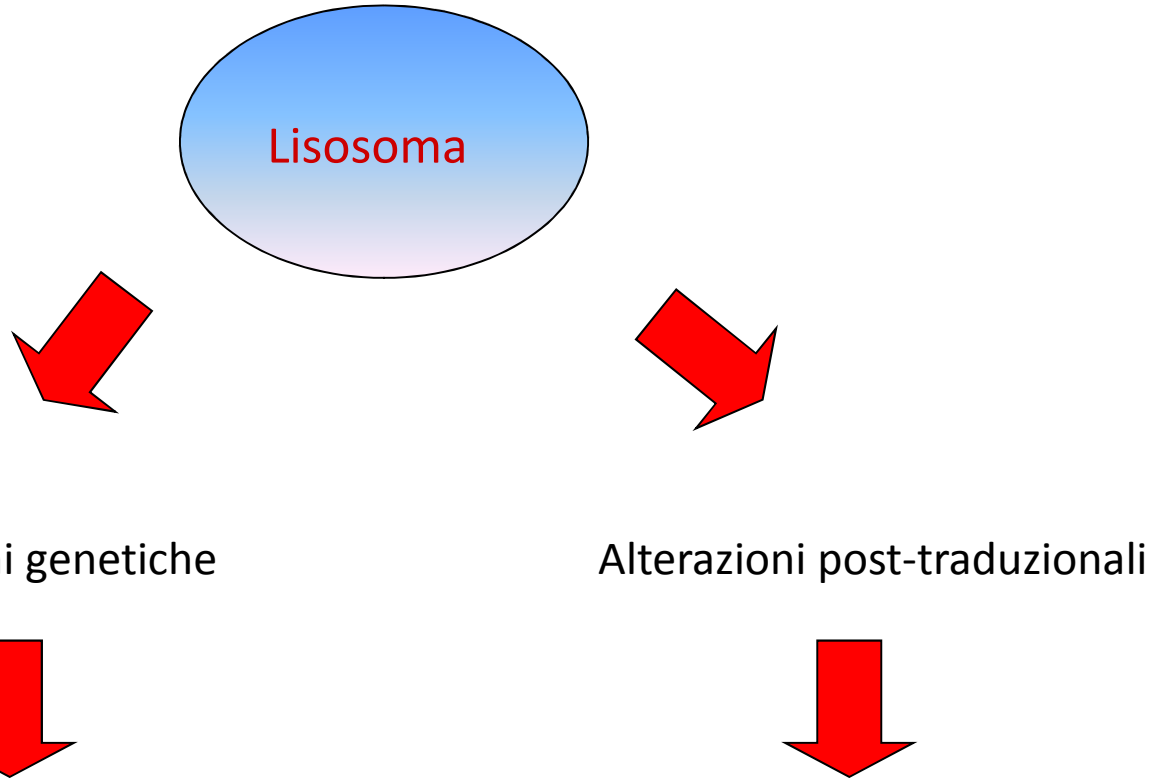


Table I. Known lysosomal disorders.

Mucopolysaccharidoses (MPS)
MPS I
MPS II
MPS IIIA
MPS IIIB
MPS IIIC
MPS IIID
MPS IVA
MPS IV B
MPS VI
MPS VII
Glycoproteinoses
Aspartylglucosaminuria
Fucosidosis
α-Mannosidosis
β-Mannosidosis
Mucolipidosis I (sialidosis)
Schindler disease
Sphingolipidoses
Fabry's disease
Farber's disease
Gaucher's disease
GM1 gangliosidosis
Tay-Sachs disease
Sandhoff's disease
Krabbe's disease
Metachromatic leucodystrophy
Niemann-Pick disease, types A and B
Other lipidoses
Niemann-Pick disease type C
Wolman's disease
Neuronal ceroid lipofuscinosis
Glycogen storage disease
Glycogen storage disease type II (Pompe's disease)
Multiple enzyme deficiency
Multiple sulphatase deficiency
Galactosialidosis
Mucolipidosis II/III
Mucolipidosis IV
Lysosomal transport defects
Cystinosis
Sialic acid storage disease
Other disorders due to defects in lysosomal proteins
Danon disease
Hyaluronidase deficiency

LIPIDOSI

Degenerazioni cellulari con accumulo di lipidi: accumulo di lipidi in cellule che di solito ne contengono in quantità minima.

NON SONO VERE LIPIDOSI

-Deposito di grasso nei tessuti adiposi
-Distrofia muscolare lipomatosa
-Granulomi lipofagici

SONO VERE LIPIDOSI

-**Steatosi** (degenazione grassa) per alterazione del metabolismo dei lipidi
-Tesaurosi lipidiche o citolipodistrofie per paralisidel sistema enzimatico lisosomiale

MALATTIA DI GAUCHER

MUCOPOLISACCARIDOSI

- ACCUMULO DI MUCOPOLISACCARIDI

- trasmissione autosomica recessiva, con l'eccezione del tipo II, che è legato al cromosoma X

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

MPS I - Hurler/Scheie

Alpha-L-iduronidasi

Due Forme:

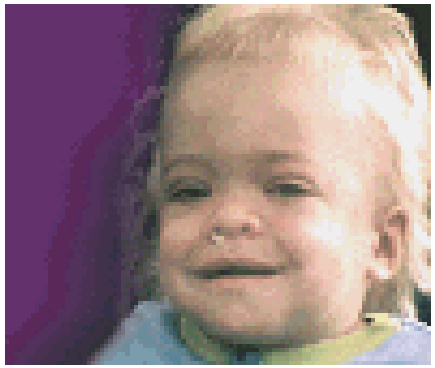
la forma con interessamento del sistema nervoso centrale , più severa, caratterizzata da una insorgenza precoce, rapida progressione e ritardo mentale, che porta a morte entro la prima decade di vita se non trattata opportunamente. Questa forma viene anche definita **malattia di Hurler**, dal nome del suo scopritore.

la forma senza interessamento del SNC, meno severa, caratterizzata da una più lenta progressione, a sua volta suddivisa in due sotto-classi:

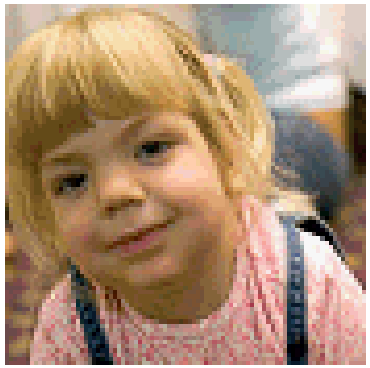
la Malattia di Hurler-Scheie
la Malattia di Scheie

rispettivamente una forma a gravità intermedia, che, se non trattata, porta a morte nell'adolescenza o nell'età adulta, ed una forma più lieve, con una progressione minore e normalmente compatibile con la vita.

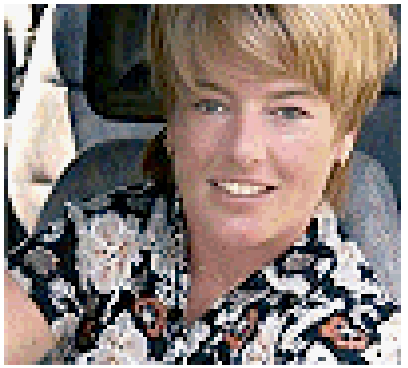
HURLER



HURLER-SCHEIE



SCHEIE



ritardo mentale, caratteristiche morfologiche peculiari, come lineamenti del volto grossolani, fronte prominente, naso schiacciato, capigliatura folta, statura molto ridotta rispetto alla media, rigidità articolare molto pronunciata (per es. dito ad artiglio

In tutte e tre le forme possono manifestarsi in modo più o meno marcato alterazioni muscolo-scheletriche, danni cardiaci, problemi uditivi visivi ed organo-megalia (cioè ingrossamento degli organi: fegato, milza..).

SPECTRUM OF DISEASE

Hurler

MPS I H

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

Hurler-Scheie

MPS I H/S

- 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

Scheie

MPS I S

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

MPS II - Hunter

iduronato-2-solfatasi

MPS II - Hunter

iduronato-2-solfatasi

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

MPS III - Sanfilippo

Sanfilippo A MPS IIIA	Heparan-N-sulfatasi
Sanfilippo B MPS IIIB	a-N-Acetilglucosaminidasi
Sanfilippo C MPS IIIC	AcetylCoA:N-acetiltransferasi
Sanfilippo D MPSIIID	N-Acetilglucosamin 6-sulfatasi

MUCOPOLISACCARIDOSI IIIA

Il gene che codifica per l'Eparan N-sulfatasi (MPS3A) Sono già state documentate più di tre dozzine di mutazioni che causano malattia, come pure diversi polimorfismi. Molte di queste sono di tipo nonsenso, alcune sono terminazioni premature e piccole delezioni. La mutazione predominante varia nei diversi gruppi: la R245H è stata considerata la più comune tra gli australiani, gli olandesi e i tedeschi, la R74C tra i polacchi, la S66W tra gli italiani, in modo particolare tra i sardi, e la 1091delC tra gli spagnoli.

Mucopolisaccaridosi IIIB

Il gene che codifica per la N-acetilglucosaminidasi (NAGLU) misura 8.5 kb, comprende 6 esoni ed è localizzato nel cromosoma 17q21. E' già stato documentato un certo numero di mutazioni. E' presente una grande eterogeneità molecolare.

MUCOPOLISACCARIDOSI IIIC e D

Gli strumenti molecolari per studiare la Sindrome di Sanfilippo di tipo C devono essere ancora sviluppati. E' stato invece isolato il cDNA che codifica l'N-acetilglucosamin-6-solfatasi, ed è stato utilizzato per assegnare il locus della Sindrome di Sanfilippo D al cromosoma 12q14.

MPS IV - Morquio

MPS IVA
galattoso 6-sulfatasi

MPS IVB
beta-galattosidasi

L’anestesia nei pazienti affetti da Sindrome di Morquio è problematica. I problemi anestesiologici correlati alla patologia sono rappresentati dall’infiltrazione dei tessuti da parte del cheratan solfato che porta alla distorsione delle alte vie respiratorie con difficoltà o impossibilità di intubazione endotracheale, dall'infiltrazione del midollo cervicale che pone questi pazienti a rischio di sublussazione atloassiale e di quadriparesi, e dalle alterazioni della funzione cardiocircolatoria.

MPS VI – Maroteaux-Lamy

N-Acetilgalattosamin 4 sulfatasi

OLIGOSACCARIDOSI

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

- Mannosidasi

Mucolipidosis II – I cell disease

Gln-Nac-Fosfotransferasi

Bassa statura/nanismo
Capigliatura abbondante
Cifosi
Costole, anomalie di struttura
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

Le ***sfingolipidosi*** , 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).

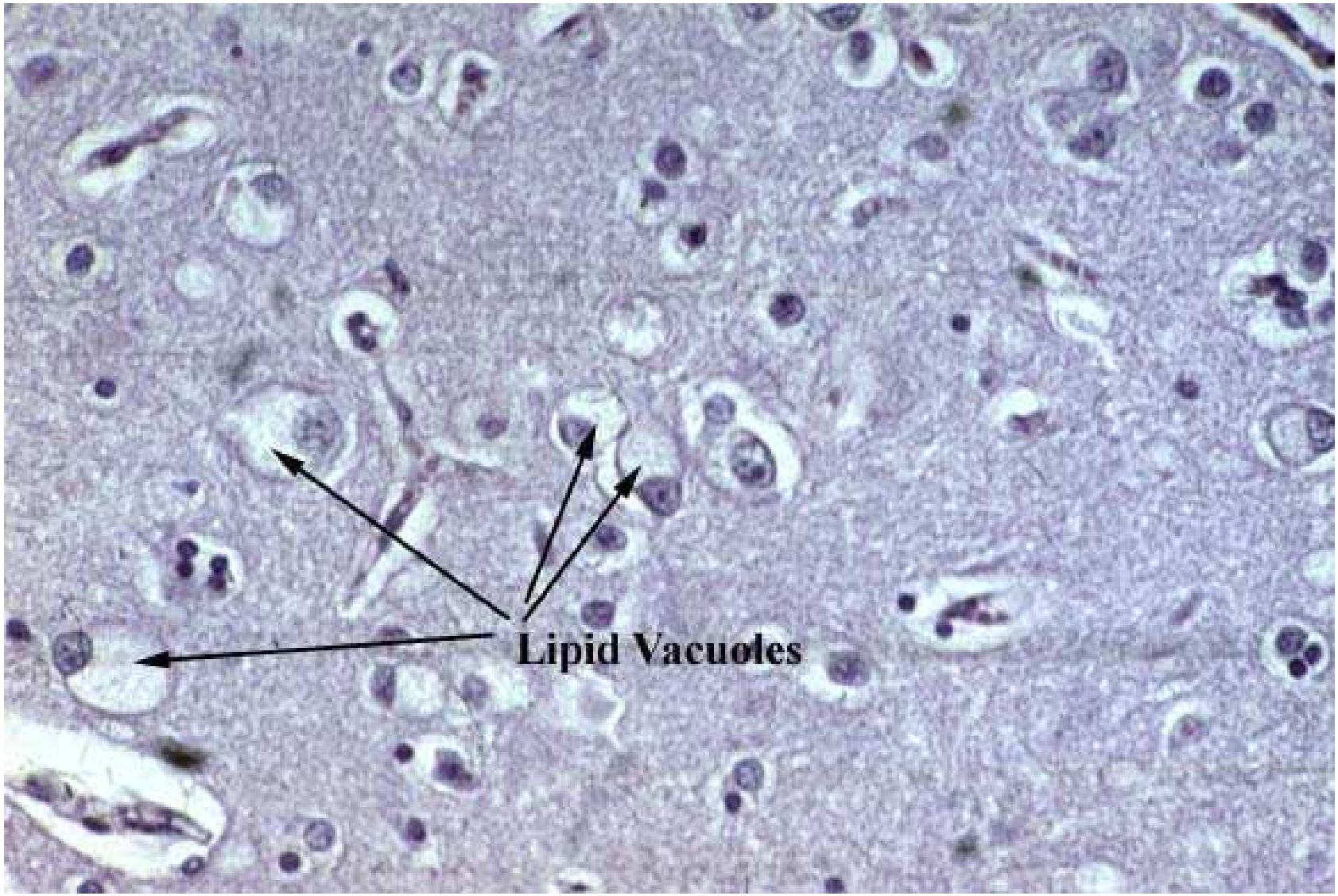
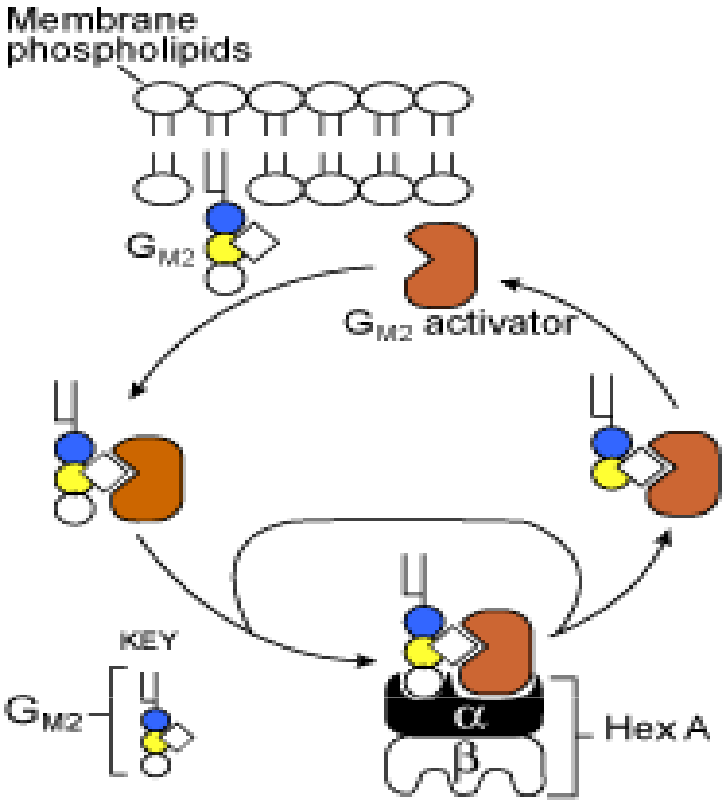
Gangliosidosi

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.

Tay-Sachs Disease



children with Tay-sachs disease