

N.B. Non ho trattato la fibrosi cistica, il deficit di alfa-1-antitripsina, e tutte le aneuploidie cromosomiche. Info prese dal Pontieri.

## MALATTIE GENETICHE.

### **ACONDROPLASIA.**

Nanismo disarmonico, con altezza di 130 cm nei maschi, 123 cm nelle femmine, testa grossa, arti molto corti, tronco di lunghezza normale, intelligenza normale.

Trasmissione autosomica dominante. In forma omozigote essa è letale.

L'80% dei casi di acondroplasia comunque è dovuto a nuove mutazioni che avvengono sempre nella spermatogenesi.

**ALZHEIMER FAMILIARE.** (solo un terzo dei casi è congenito; gli altri 2/3 sono sporadici, a eziologia sconosciuta).

Patologia del sistema nervoso progressivamente disabilitante, con perdita della memoria, disturbi comportamentali e cognitivi.

Colpisce soprattutto soggetti anziani!

I sintomi sono causati da alterazioni soprattutto a livello dell'ippocampo e delle aree associative della neocorteccia, dovute a:

1. **Accumuli intracellulari** di materiale fibrillare, composto dalla proteina tau iperfosforilata (stranamente, sue mutazioni non sono state mai associate al morbo);
2. **Placche amiloidi** di peptide Abeta derivato dalla proteina APP (vedi amiloidosi).

### **Casi a esordio precoce.**

Dall'1 al 5% dei casi a esordio precoce sono causati da mutazioni del **gene APP** che favoriscono l'attività delle beta- e gamma-secretasi, e inibiscono quella delle alfa-secretasi.

Il 50% è legato a mutazioni in un gene codificante per la **presenilina-1**, sul cromosoma 14, che se mutata favorisce l'alterazione del clivaggio di APP.

Vi sono anche casi con mutazioni a livello del gene per la **presenilina-2**.

### **Casi a esordio tardivo.**

Le forme familiari presentano mutazioni nel gene codificante per la **apolipoproteina E** che, secreta negli astrociti, è importante per il trasporto transmembrana del colesterolo. Questo gene è polimorfo, presente in tre varianti (epsilon 2, 3 e 4) corrispondenti ad apoE2, apoE3, apoE4. Chi presenta nel genoma apoE4 ha più probabilità di essere colpito dal morbo, stando ai casi osservati.

### **PARKINSON FAMILIARE** (rara, di solito è sporadica a eziologia sconosciuta)

Malattia degenerativa del sistema nervoso, colpisce di più gli anziani. Caratterizzata da tremore a riposo, specie agli arti superiori, rigidità muscolare, bradicinesia.

Causata dalla **perdita** di neuroni dopaminergici della **sostanza nigra**, con presenza di inclusioni ialine nel citoplasma neuronale.

**Una prima forma monogenica (PD1, Parkinson Disease 1)**, a trasmissione dominante, è dovuta a una mutazione puntiforme del gene codificato per la **alfa-sinucleina**; questa assume configurazione beta-fibrillare formando i corpi di Lewy.

**Una seconda forma (PD2)**, a trasmissione recessiva, è causata da mutazioni del gene della **parkina**, che lega all'ubiquitina proteine da degradare; quindi le lesioni si formano per accumulo di queste. Non si formano corpi di Lewy e l'esordio è molto precoce, prima dei 40 anni.

Recentemente è stato individuato anche un altro gene codificante per una proteina simile alla parkina, l'**ubiquitina carbossiterminale idrossilasi**, potenzialmente coinvolto in alcune forme di Parkinson.

### **MALATTIA DI HUNTINGTON.**

Rara malattia neurodegenerativa autosomica dominante; insorge tra i 30 e i 45 anni, il decorso è cronico progressivo, con esito mortale in una decina d'anni. Compaiono movimenti involontari di qualunque segmento corporeo ("**corea**", che significa danza), poi disartria e demenza; ciò è causato da **perdita di neuroni a livello dello striato**, in particolare del caudato e del putamen.

La mutazione è un esempio di **amplificazione** di triplette, in particolare **della tripletta CAG codificante per la glutammina**. Nei soggetti normali è ripetuta 10-30 volte, in quelli affetti da 36 a oltre 120. Maggiore è il numero di ripetizioni, più grave e precoce sarà la malattia. Il gene coinvolto codifica per la **huntingtina**, proteina che protegge dall'apoptosi i neuroni, che quando alterata si accumula progressivamente nelle cellule causandone lentamente la morte.

Ultimamente è disponibile un test genetico che permette di conoscere il numero di ripetizioni della tripletta già nel feto.

### **NEUROFIBROMATOSI.**

Gruppo di malattie ereditarie a trasmissione dominante, caratterizzate dalla presenza di neurofibromi lungo i nervi e manifestazioni a carico di vari organi, tra cui la cute.

**Quella di tipo 1, o malattia di von Recklinghausen**, è causata da mutazione del gene **NF1**, che è un **oncosoppressore codificante per la neurofibromina**, un regolatore negativo della via pro-proliferativa di RAS.

Si osservano, fin dai primi mesi di vita, alterazioni cutanee, neurofibromi multipli periferici, tumori cerebrali e in altre sedi, lesioni osteoarticolari e a volte disturbi dell'apprendimento e del comportamento.

**Quella di tipo 2** ha prevalenza molto minore, causata da **mutazione del gene NF2**, **oncosoppressore codificante per la merlina o schwannomina**.

L'esordio è più tardivo, intorno ai 20 anni, con vari tumori e alterazioni cutanee.

Simile a queste due altre malattie è la **sclerosi tuberosa**, che compare verso i 3-4 anni con macchie cutanee ipopigmentate; più tardi si manifestano neoplasie del sistema

nervoso centrale, occhio, cuore e fegato. Mutazioni a carico **geni per amartina e tuberina**, due proteine oncosoppressive, sono state identificate.

### **SINDROME DELL'X FRAGILE(o Cretinismo)**

Prende il nome dalla presenza di un sito di rottura nel braccio lungo del cromosoma X, che si rende evidente se si coltivano le cellule in un terreno senza timidina o acido folico. Questo sito è associato a una **amplificazione della tripletta CGG** collocata sul primo esone del **gene FMR-1**, dalla funzione sconosciuta.

Ripetizioni da 50 a 200 sono presenti nei **portatori asintomatici**(permutazione);

Se il numero supera le 200 si ha la **mutazione sintomatica**, dovuta alla ipermetilazione delle sequenze dinucleotidiche CpG fiancheggianti il gene FMR-1, con **inattivazione del gene stesso** e instabilità della regione locale, responsabile del sito fragile.

Prima della pubertà, quando i sintomi si fanno più evidenti, si manifesta ritardo nell'apprendimento del linguaggio, e variabile **ritardo mentale**, più tratti somatici caratteristici (viso allungato e fronte prominente, orecchie grandi).

Si osserva, come in tutti i casi di amplificazione di triplette, il **fenomeno dell'anticipazione**, cioè un aumento del numero di ripetizioni della tripletta nelle successive generazioni.

### **DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE e DI BECKER**

Malattie in cui il tessuto muscolare viene progressivamente sostituito da tessuto fibroso. Sono dovute entrambe a mutazioni del gene per la **distrofina**, situato sul cromosoma X. Essa è una proteina che forma un omotetramero intracellulare sulla membrana, capace di rinforzare l'aggancio del disco Z alla fibra muscolare durante la contrazione.

**La distrofia di Duchenne** è la forma più grave, i suoi sintomi iniziano verso i 4-5 anni con disturbi della deambulazione, esitano nella morte per arresto cardiaco o insufficienza respiratoria tra i 20 o i 30 anni. Dovuta a delezione completa del gene.

**La distrofia di Becker** ha esordio più tardivo, e decorso variabile, con debolezza muscolare e cardiomiopatie. Dovuta ad alterazioni quantitative/qualitative del gene.

### **FIBROSI CISTICA(Vedi malattie pancreatiche e pagina 100)**

### **DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA.**