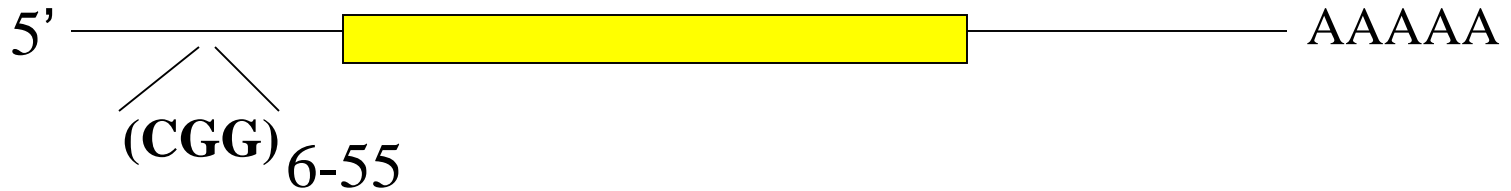
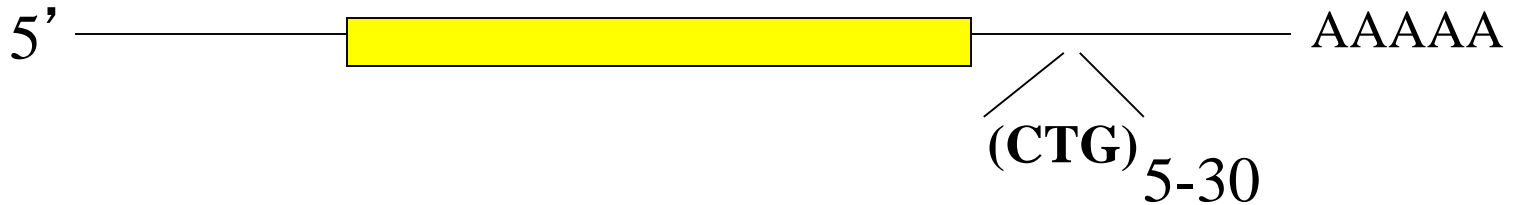


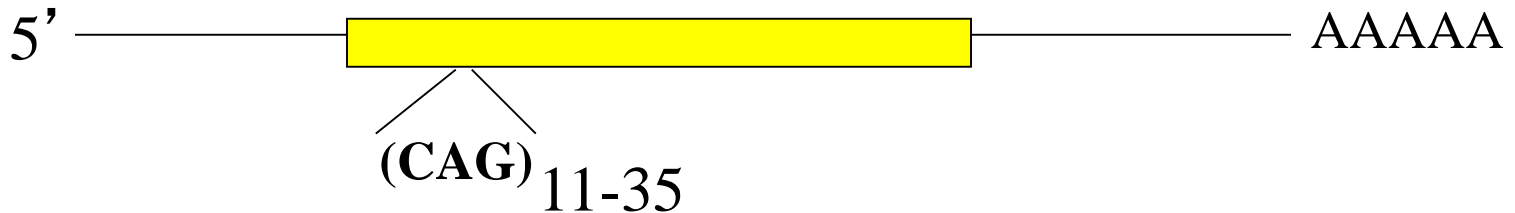
Fragile-X-Syndrome (FMR-1)



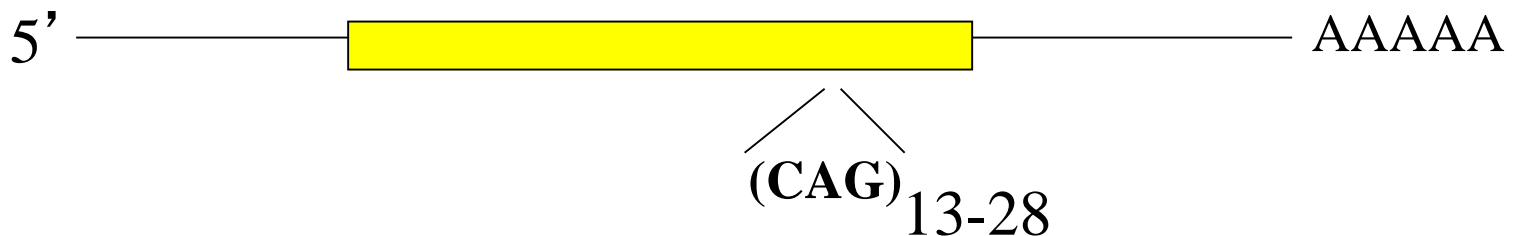
Myotonic Dystrophy (miotonin kinase)



Huntington's Disease (huntingtin)



Spinobulbar Muscular Atrophy (androgen receptor)



Polyglutamine disease: common mechanism

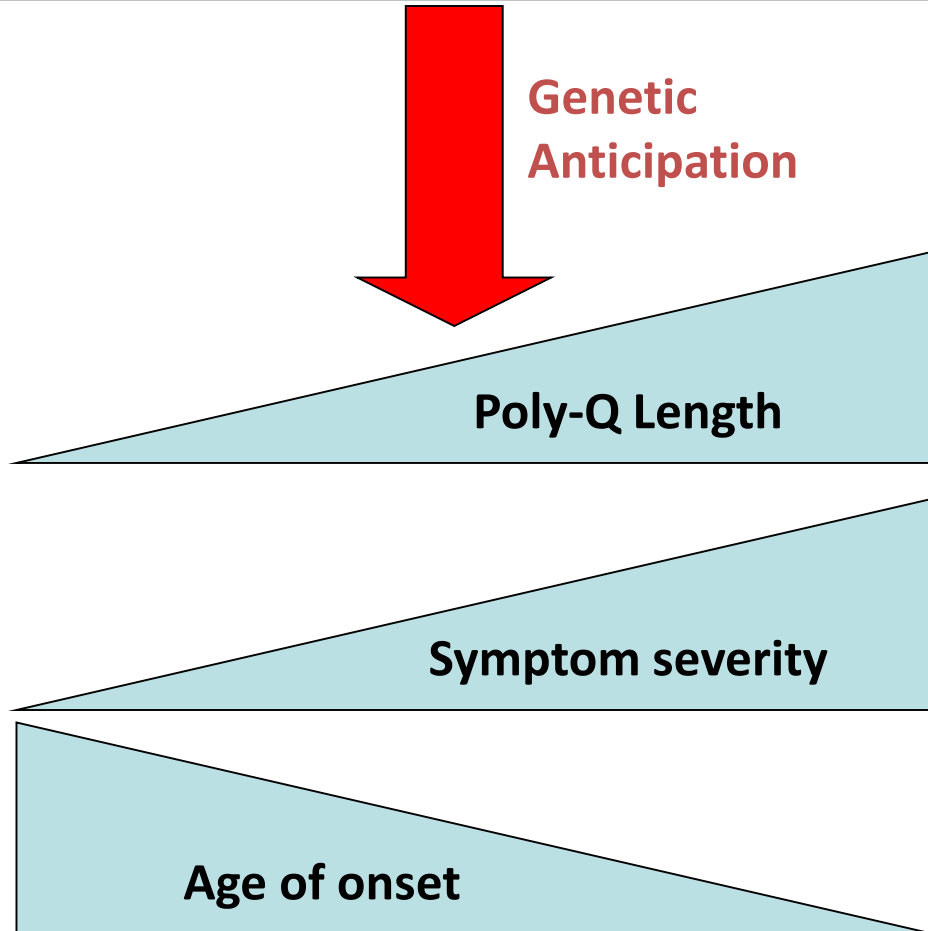
Expanded polyglutamine causes neurotoxicity

Genetic
Anticipation

Poly-Q Length

Symptom severity

Age of onset

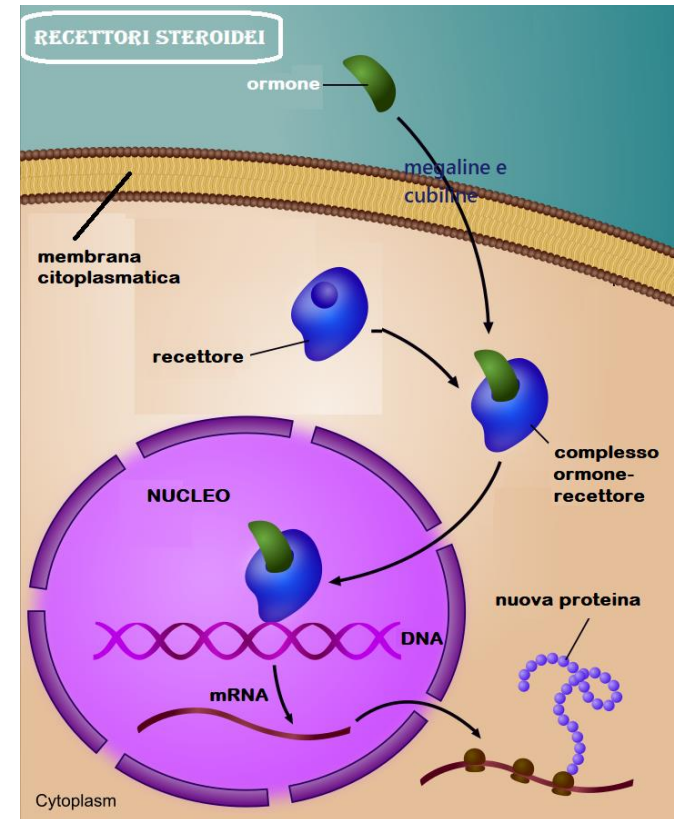


ATROFIA MUSCOLARE SPINO BULBARE (SBMA)

- L'atrofia muscolare spinobulbare, o malattia di Kennedy è una rara forma di atrofia muscolare spinale (1:30.000 nati vivi)
- Ereditarietà recessiva legata all'X dovuta a una mutazione nel gene che codifica per il recettore degli androgeni localizzato in Xq11-12.
- Solo i soggetti maschi sono affetti
- Amplificazione avviene durante la spermatogenesi

CARATTERISTICHE DEL RECETTORE DEGLI ANDROGENI

Il **recettore degli androgeni (AR)** è un recettore intracellulare che appartiene alla famiglia dei recettori steroidei. Dopo legame con androgeni come il testosterone, si lega all'androgen response element nel gene target e ne regola la trascrizione.

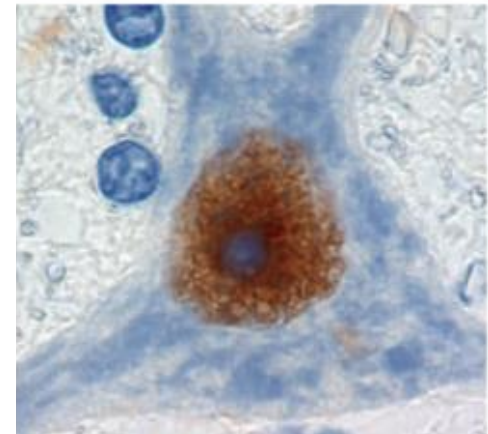
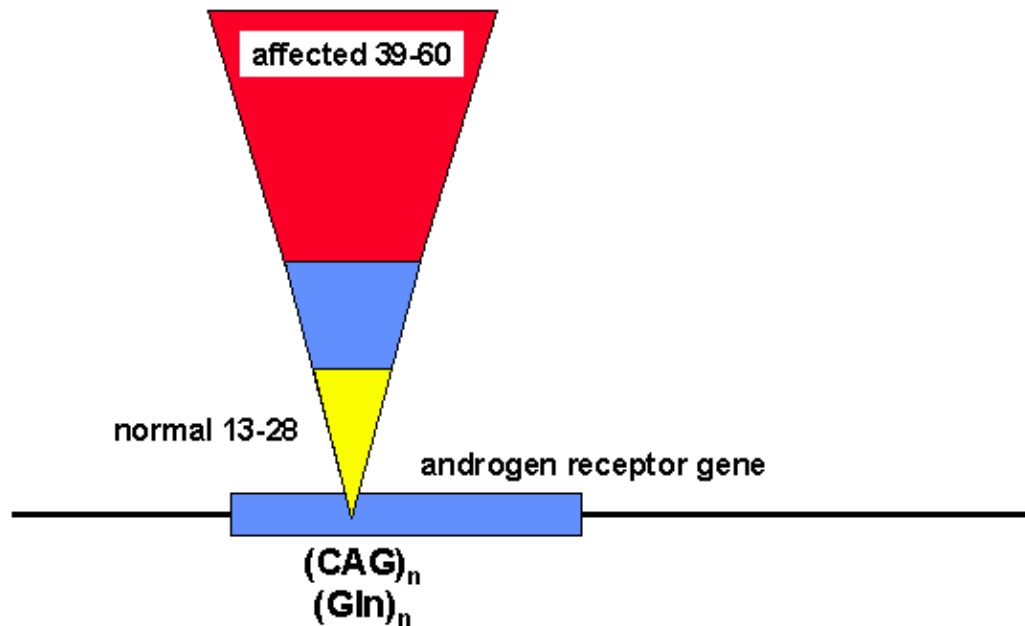


AR è essenziale per il normale sviluppo sessuale maschile ed è espresso negli organi sessuali primari e secondari ma anche nel rene, surrene, muscolo scheletrico, pelle e sistema nervoso.

Nel sistema nervoso centrale AR è espresso soprattutto a livello dei motoneuroni spinali e del tronco encefalico che sono proprio le cellule ad essere colpite nella SBMA.

Repeat expansions located in the **coding** region of the gene: PROTEIN-MEDIATED GAIN OF FUNCTION

Structure and inheritance of CAG repeats
in spinal and bulbar muscular atrophy



Meccanismo patogenetico

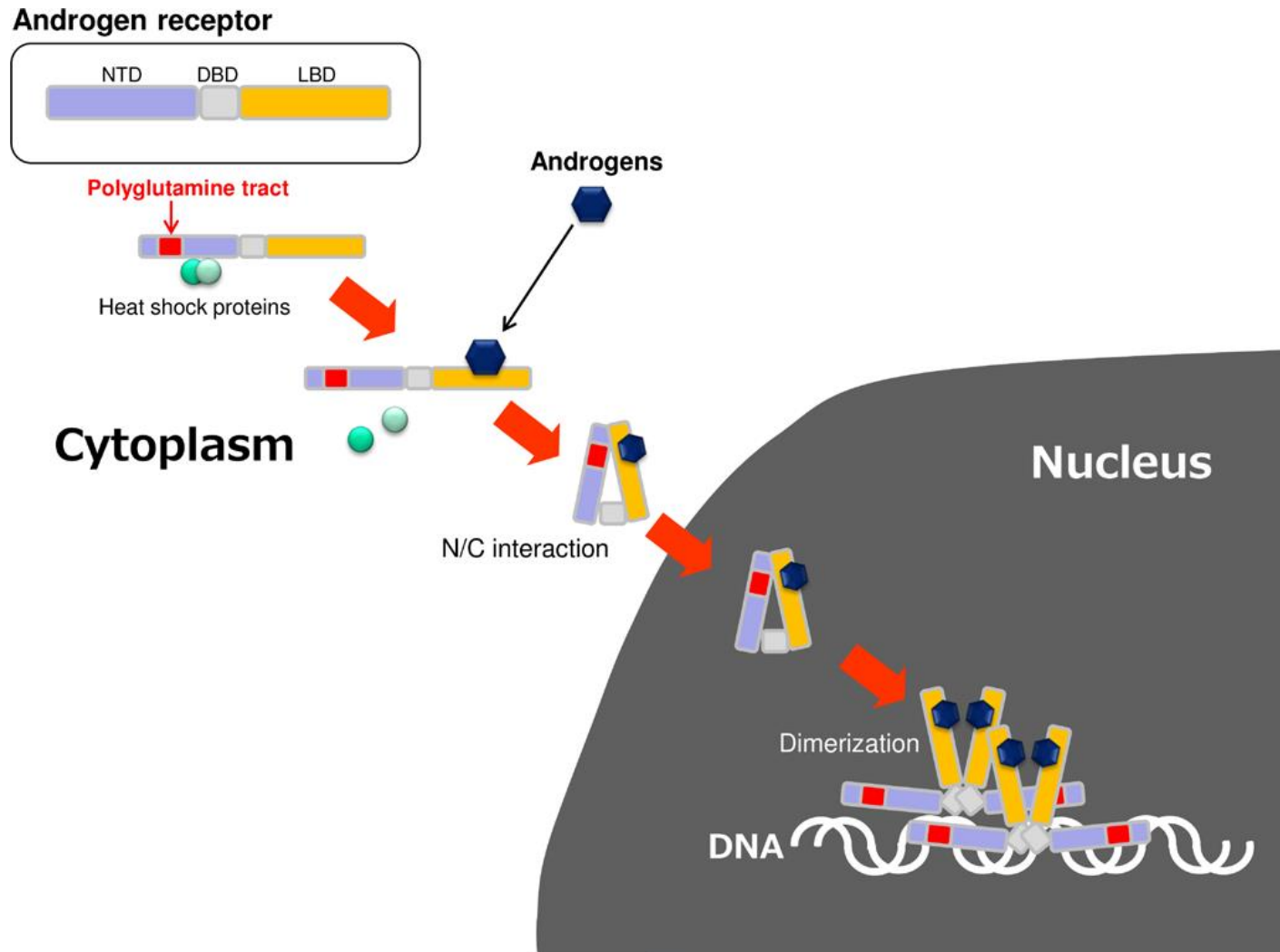
ESPANSIONE CAG
NELL'ESONE 1 DI AR
IN Xq11-12



SINTESI AR
ALTERATO



PROPRIETA'
TOSSICHE DELLA PROTEINA
ANOMALA CHE SI ACCUMULA
NEL NUCLEO



The accumulated AR instigates several abnormal events, such as protein hyperphosphorylation and epigenetic dysregulation such as histone deacetylation and DNA hyper methylation in neurons (*Hashizume et al. 2020*)

Spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease)

L'alterazione di questa proteina comporta da una parte una disfunzione dello sviluppo organi primari e secondari maschili e dall'altra un importante **deficit a livello motorio** dei muscoli innervati dai nervi bulbari che vanno a regolare la masticazione, la fonazione, la respirazione e la deglutizione.

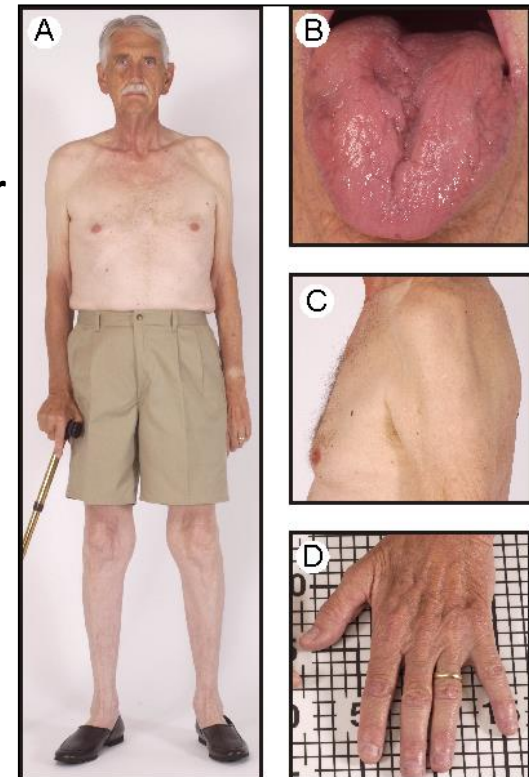
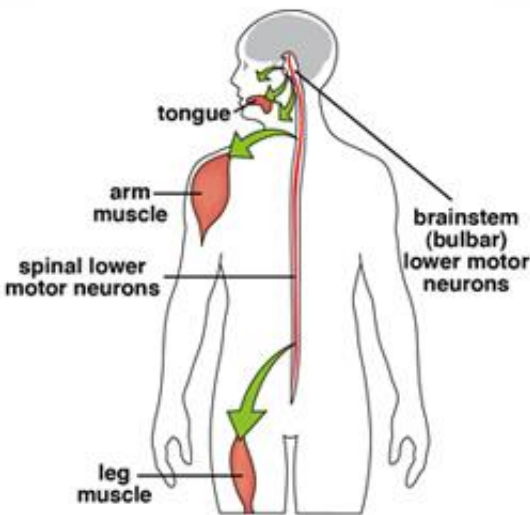
- **Testicular atrophy, reduced fertility, and gynecomastia**

Progressive degeneration of lower motor neurons

Atrophy affecting the face, bulbar musculature and proximal limbs.

Weakness, severe cramps, difficulty swallowing and speaking

Only men are affected



MALATTIE GENETICHE

1) MALATTIE MONOGENICHE

2) MALATTIE CITOGENETICHE

3) MALATTIE POLIGENICHE MULTIFATTORIALI

4) MALATTIE GENETICHE MITOCONDRIALI

Le malattie citogenetiche che si riscontrano nella pratica clinica sono quelle che derivano da difetti genetici meno gravi e che permettono uno sviluppo embrionale completo e quindi la nascita

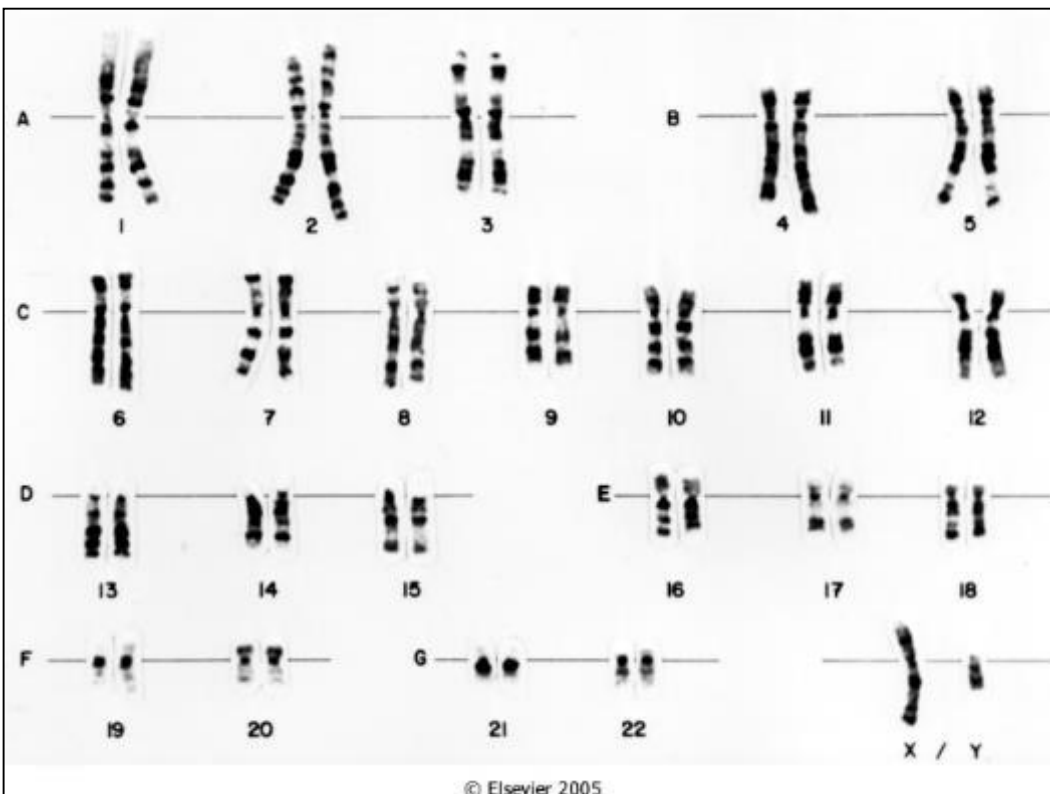
Aberrazioni cromosomiche sono dimostrabili in:

- ✓ **circa il 50% degli aborti spontanei**
- ✓ **nel 7,5% dei concepimenti**
- ✓ **in circa l' 1% dei neonati**
- ✓ **nel 5% dei bambini nati morti o dei bambini che muoiono nel primissimo periodo postnatale**

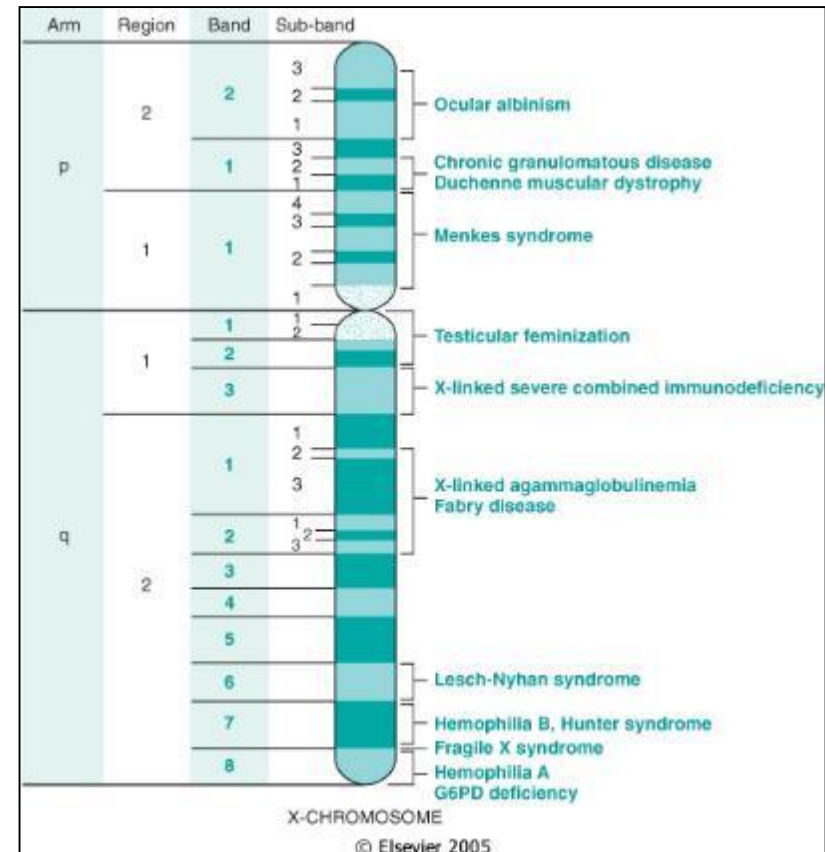
ANALISI CITOGENETICA

CARIOTIPIZZAZIONE

BANDEGGIO G



© Elsevier 2005

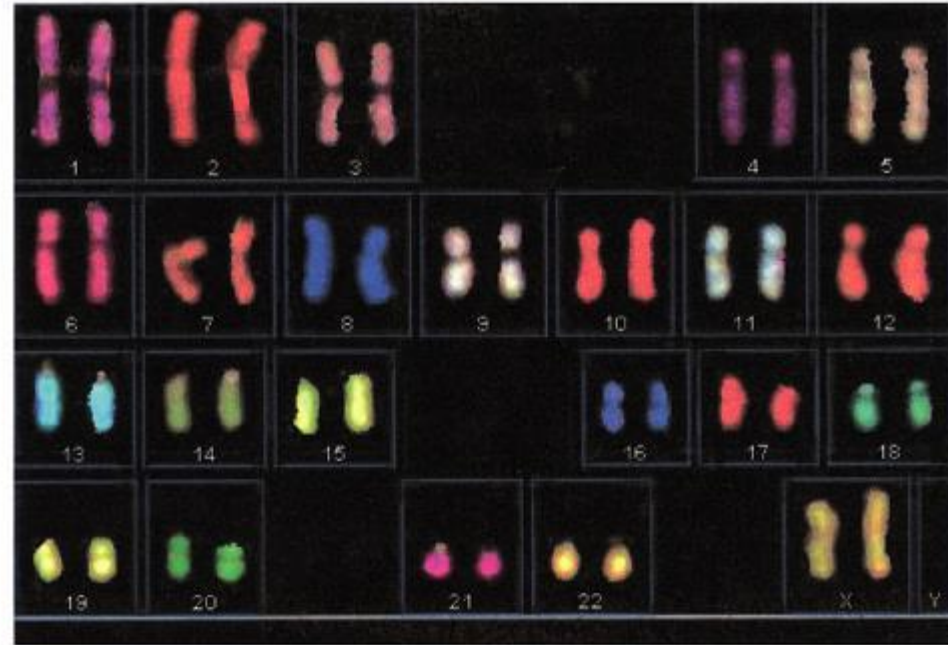


46,XX; 46,XY

FISH



Cariotipo spettrale



Le anomalie cromosomiche strutturali sono visibili con la tecnica del bandeggio se coinvolgono una quantità alta di DNA (4 milioni di paia di basi) mentre la risoluzione è più alta con la FISH. FISH si può applicare anche ai nuclei interfasei utilizzando sonde di DNA specifiche per regioni cromosomiali precise e può essere utilizzata per dimostrare sottili microdelezioni o traslocazioni complesse che non sarebbero rilevabili con la tecnica del bandeggio.

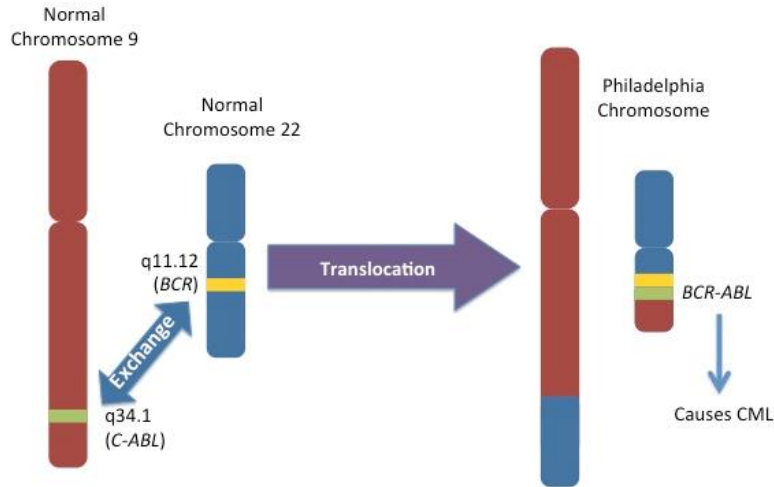
Usando una combinazione di 5 diversi coloranti fluorescenti che emettono a diverse lunghezze d'onda si possono marcare contemporaneamente tutti i cromosomi.

MALATTIE CITOGENETICHE

Anomalie strutturali: per rottura del cromosoma seguita o da perdita o da riarrangiamento del patrimonio genetico

Anomalie numeriche: derivano da non disgiunzione dei cromosomi omologhi (Aneuploidia)

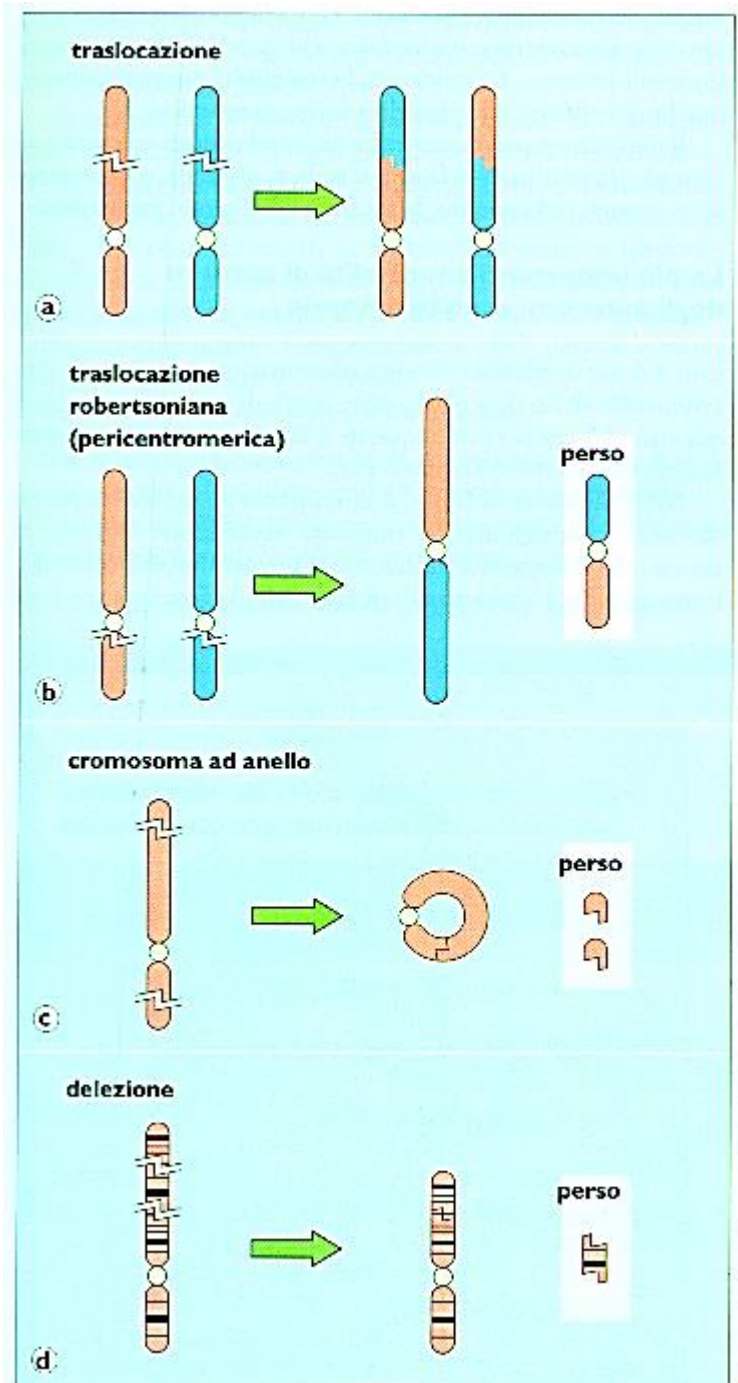
The Philadelphia Chromosome



© 2013 Dr Avinash Deo (avinashdeo@gmail.com)

ANOMALIE STRUTTURALI DEI CROMOSOMI

Rotture del cromosoma seguite o da perdita o da riarrangiamento del patrimonio genetico avvengono spontaneamente a bassa frequenza che aumenta per esposizione a mutageni ambientali quali sostanze chimiche e radiazioni



ANOMALIE NUMERICHE DEI CROMOSOMI

Derivano da non disgiunzione dei cromosomi omologhi (cellula Aneuploide).

Se la non disgiunzione avviene durante la gametogenesi, i gameti formati avranno o un cromosoma in più o un cromosoma in meno. La fecondazione di tali gameti dà origine a zigoti trisomici o monosomici.

Errori mitotici nelle prime fasi dello sviluppo danno origine a due o più popolazioni di cellule nello stesso individuo e questa condizione è chiamata **MOSAICISMO**. Il mosaicismo dei cromosomi sessuali è relativamente comune

ANOMALIE NUMERICHE DEI CROMOSOMI

La maggior parte delle anomalie numeriche sono incompatibili con la vita
Embrioni con monosomie degli autosomi non sopravvivono alla gravidanza

Più frequenti sono le monosomie dei cromosomi sessuali

Le uniche anomalie degli autosomi che non sono letali in utero sono le trisomie

degli autosomi

trisomie: 21 (Sindrome di Down)

13 (Sindrome di Patau)

18 (Sindrome di Edwards)

dei cromosomi sessuali

trisomie: XXY (S. di Klinefelter), XYY, XXX

monosomie: XO (S. di Turner)

triploidie: 69 o 92 cromosomi (letali)

ANOMALIE NUMERICHE DEGLI AUTOSOMI

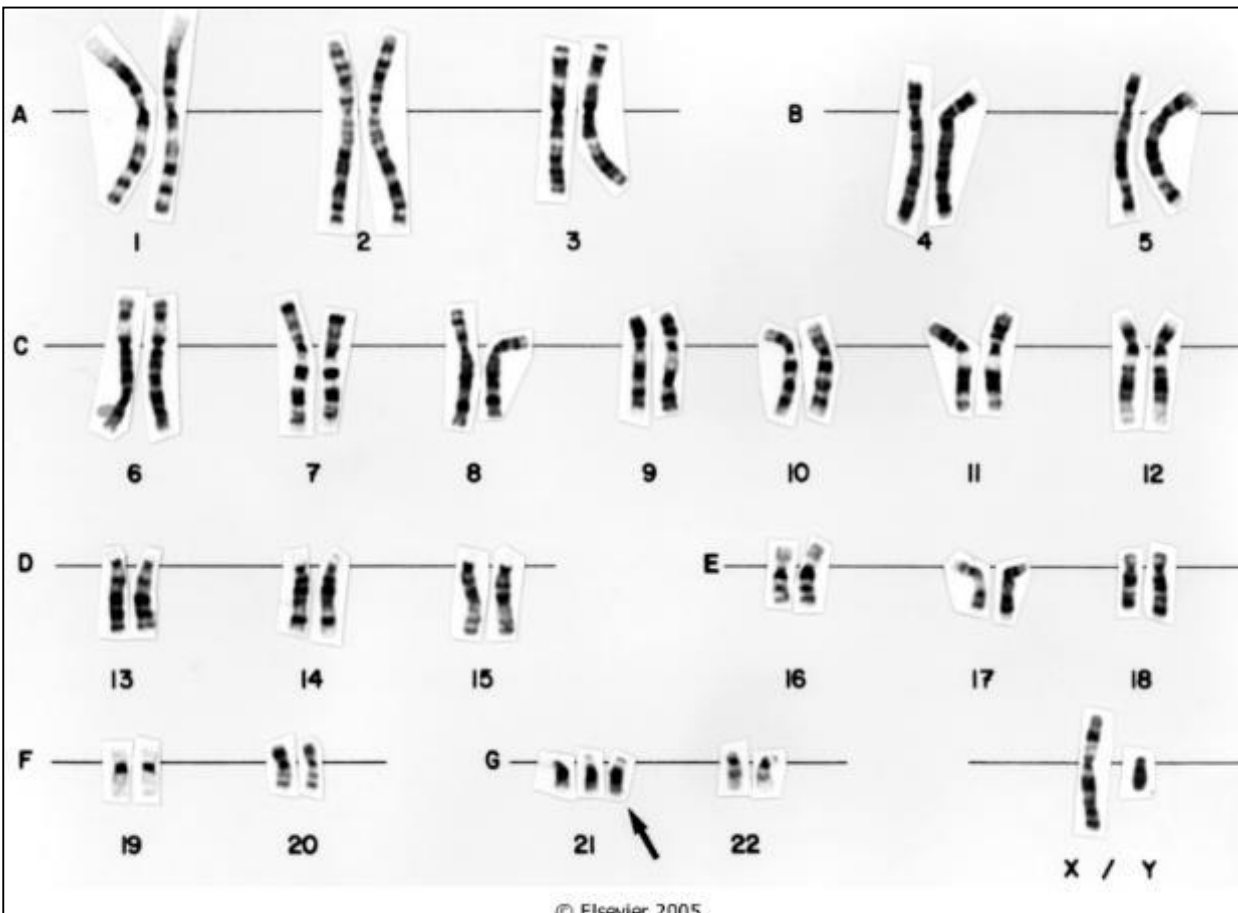
Trisomia 21: sindrome di Down

E' la più comune delle malattie cromosomiche ed è la più frequente causa di ritardo mentale. L'incidenza è di 1/700

-95% TRISOMIA 21



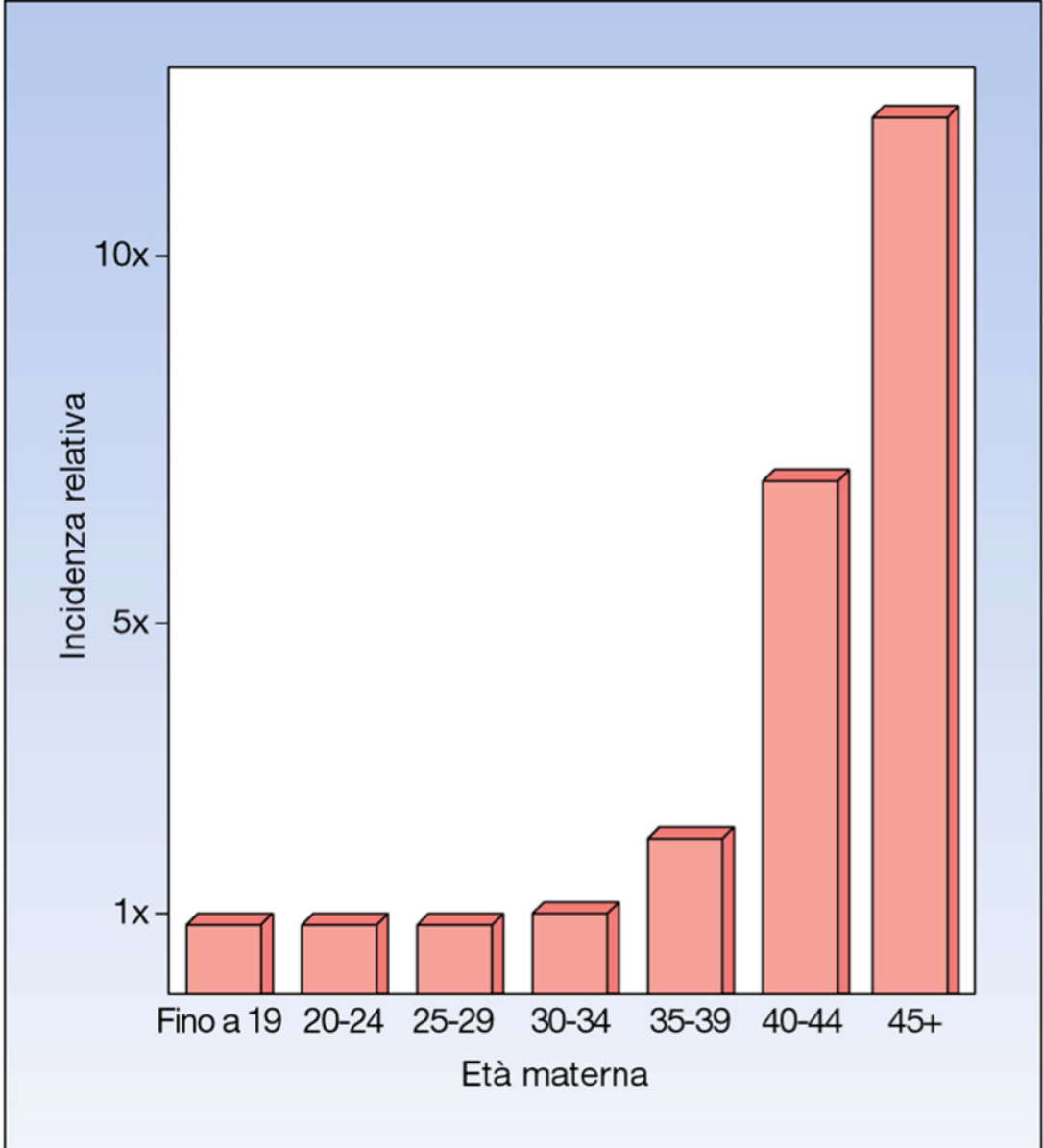
DERIVA DA NON-DISGIUNZIONE MEIOTICA



Frequenza della Sindrome di Down osservata alla nascita in funzione dell'età materna

Età materna	Frequenza alla nascita	Età materna	Frequenza alla nascita
20	1/1025	33	1/386
21	1/1012	34	1/318
22	1/994	35	1/258
23	1/971	36	1/206
24	1/942	37	1/163
25	1/906	38	1/127
26	1/881	39	1/98
27	1/863	40	1/76
28	1/751	41	1/58
29	1/683	42	1/44
30	1/610	43	1/33
31	1/535	44	1/25
32	1/459	45	1/19

Da Snijders RJM et al., Prenat Diagn., 14: 543-52; 1994.



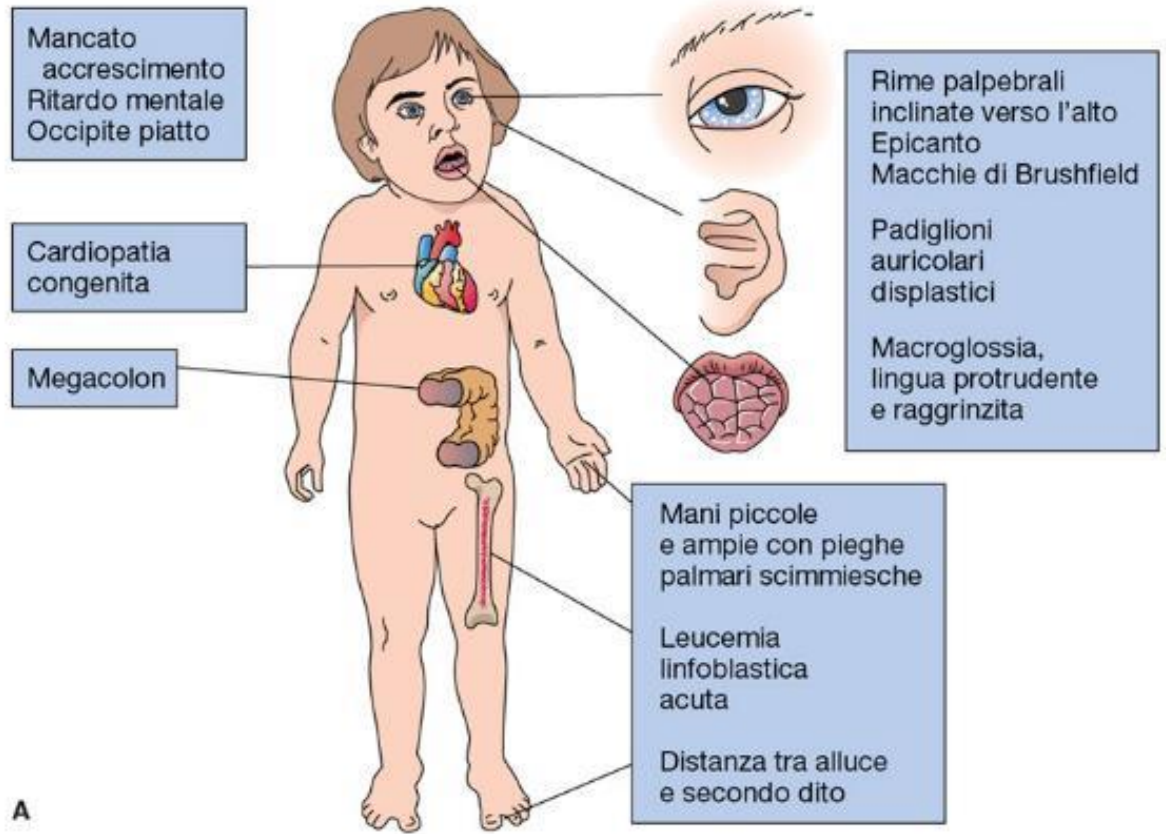
SINDROME DI DOWN

- 4% TRASLOCAZIONE

Traslocazione robertsoniana avvenuta in uno dei due genitori, che sono portatori sani della malattia in cui è presente un cromosoma anomalo formato da un braccio lungo del 21 e un braccio lungo di un altro cromosoma acrocentrico (il 14 frequentemente). L'età della madre è irrilevante.

- 1% MOSAICISMO

Deriva da non-disgiunzione mitotica del cromosoma 21 durante le fasi precoci dell'embriogenesi. I sintomi sono variabili e lievi. L'età della madre è irrilevante.



Trisomia 21: sindrome di Down

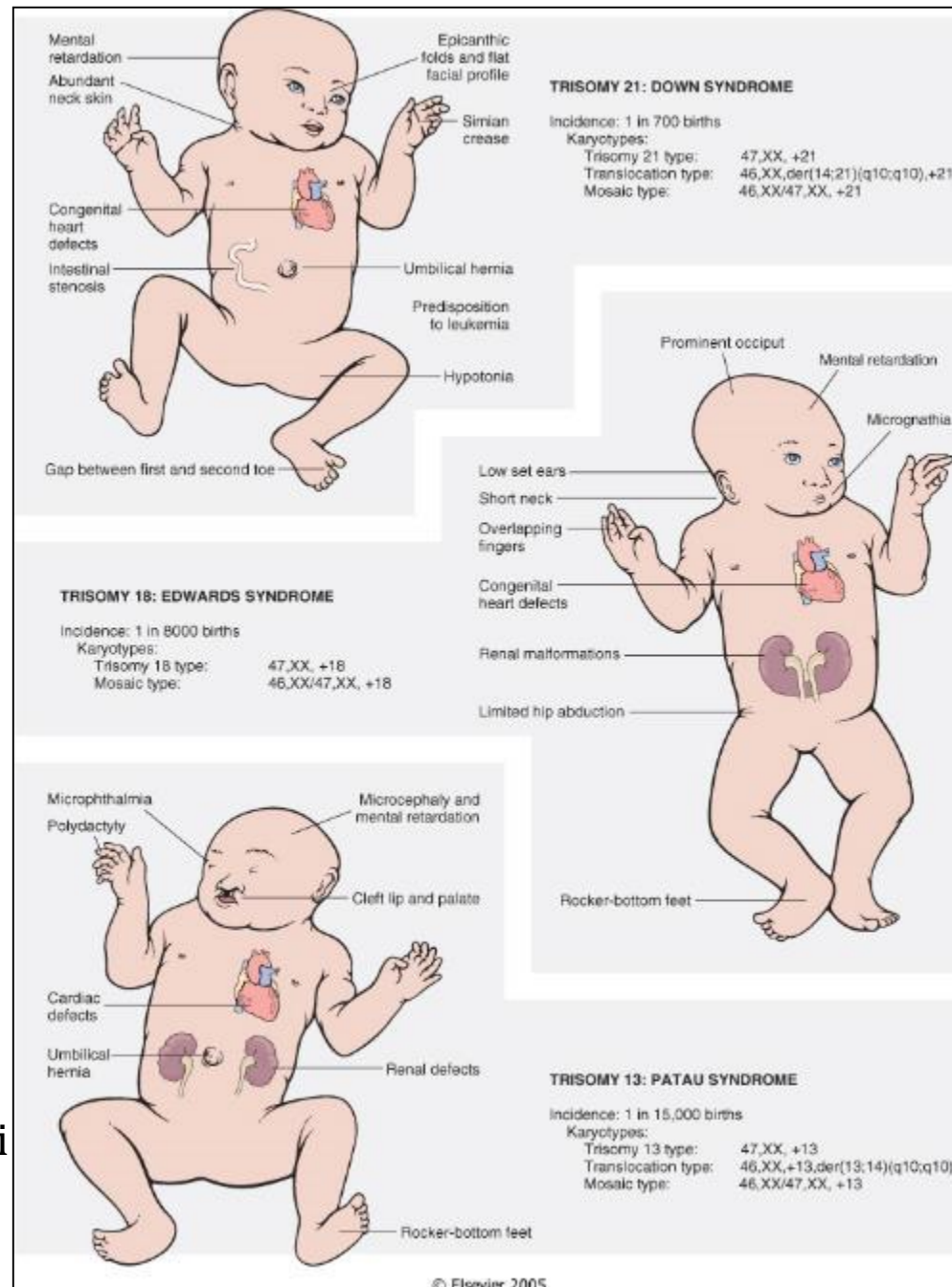
Trisomia 18: sindrome di Edwards

Trisomia 13: sindrome di Patau

Hanno numerosi aspetti clinici e cariotipici in comune

Associazione con età materna

T. 13 e 18 con malformazioni più gravi



ANOMALIE NUMERICHE DEI CROMOSOMI SESSUALI

Sono molto più comuni rispetto alle aberrazioni autosomiche perché meglio tollerate.

In generale causano lievi problemi cronici in relazione allo sviluppo sessuale e alla fertilità.

Sono spesso di difficile diagnosi alla nascita e molte si riconoscono solo alla pubertà.

TRISOMIA XXY: SINDROME DI KLINEFELTER

1: 600 maschi nati vivi

Prima causa di ipogonadismo e sterilità maschile

Deriva da non disgiunzione dei cromosomi sessuali durante la prima meiosi materna o paterna.

15% sono mosaici

La sindrome di Klinefelter è caratterizzata principalmente da:

- *insufficiente virilizzazione, mancano i caratteri secondari maschili*
- *testicoli piccoli (ipogonadismo maschile)*
- *azoospermia,*
- *sterilità,*
- *ginecomastia,*
- *elevata statura media,*
- *Il quoziente intellettuale è inferiore alla media ma il ritardo mentale è raro*
- *aumento delle gonadotropine plasmatiche (soprattutto ormone follicolo stimolante)*
- *I livelli di testosterone sono ridotti*
- *Il grado di femminilizzazione è dato dal rapporto tra estrogeni e testosterone*

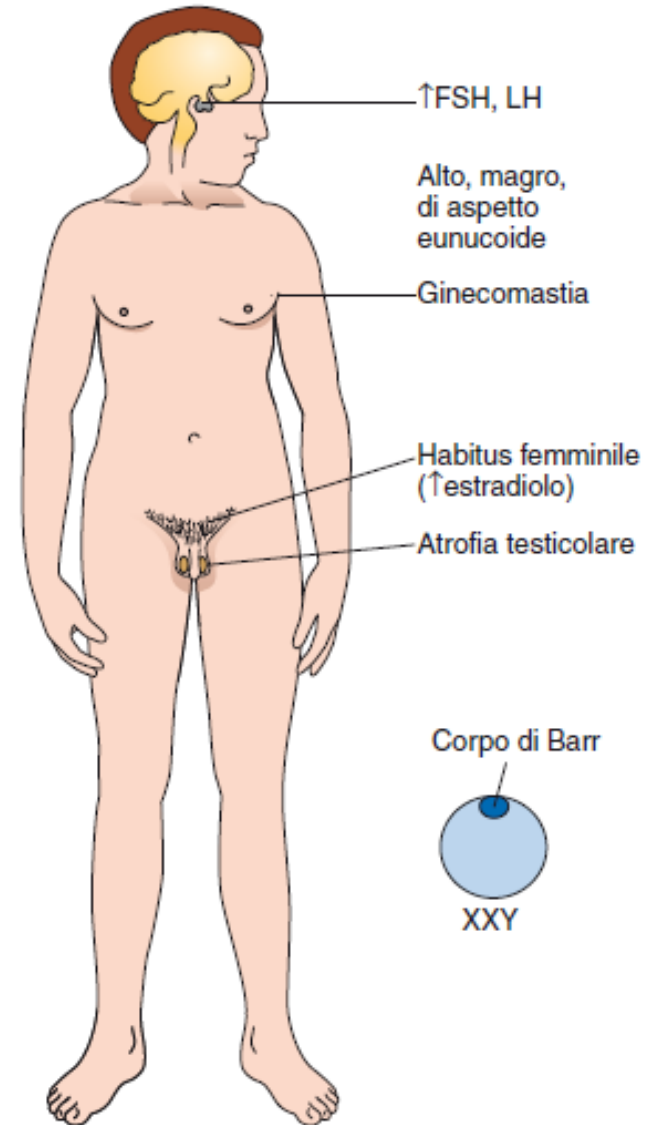


FIGURA 6-13. Sindrome di Klinefelter: caratteristiche cliniche. FSH = ormone follicolo stimolante; LH = ormone luteinizzante.

MONOSOMIA XO: SINDROME DI TURNER

1 : 3000 femmine

Deriva da monosomia parziale o completa del cromosoma X

- 57% XO
- 29% mosaico
- 14% anomalia strutturale di X

Prima causa di Amenorrea primaria e sterilità (ipogonadismo femminile)

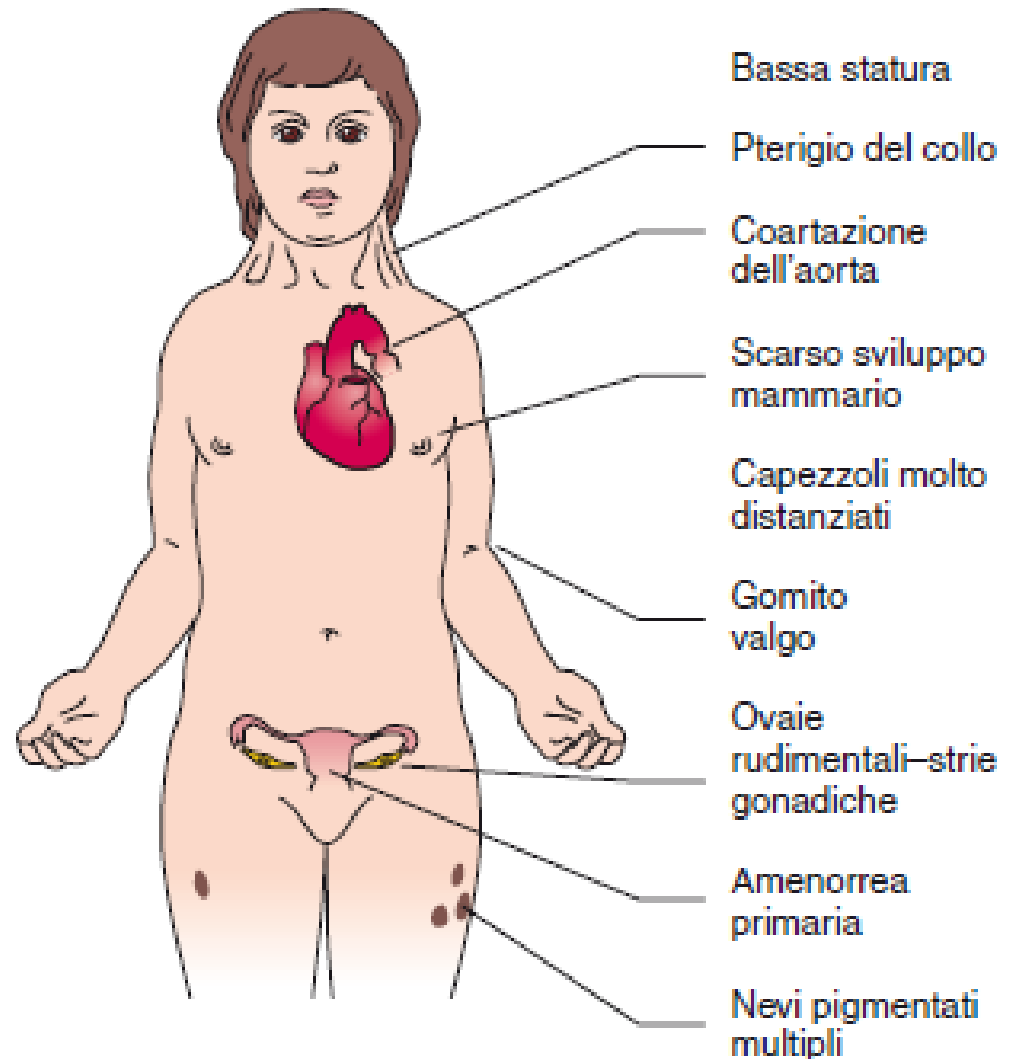


FIGURA 6-14. Sindrome di Turner: caratteristiche cliniche.

MALATTIE GENETICHE

1) MALATTIE MONOGENICHE: ESEMPI

2) MALATTIE CITOGENETICHE

3) MALATTIE POLIGENICHE MULTIFATTORIALI

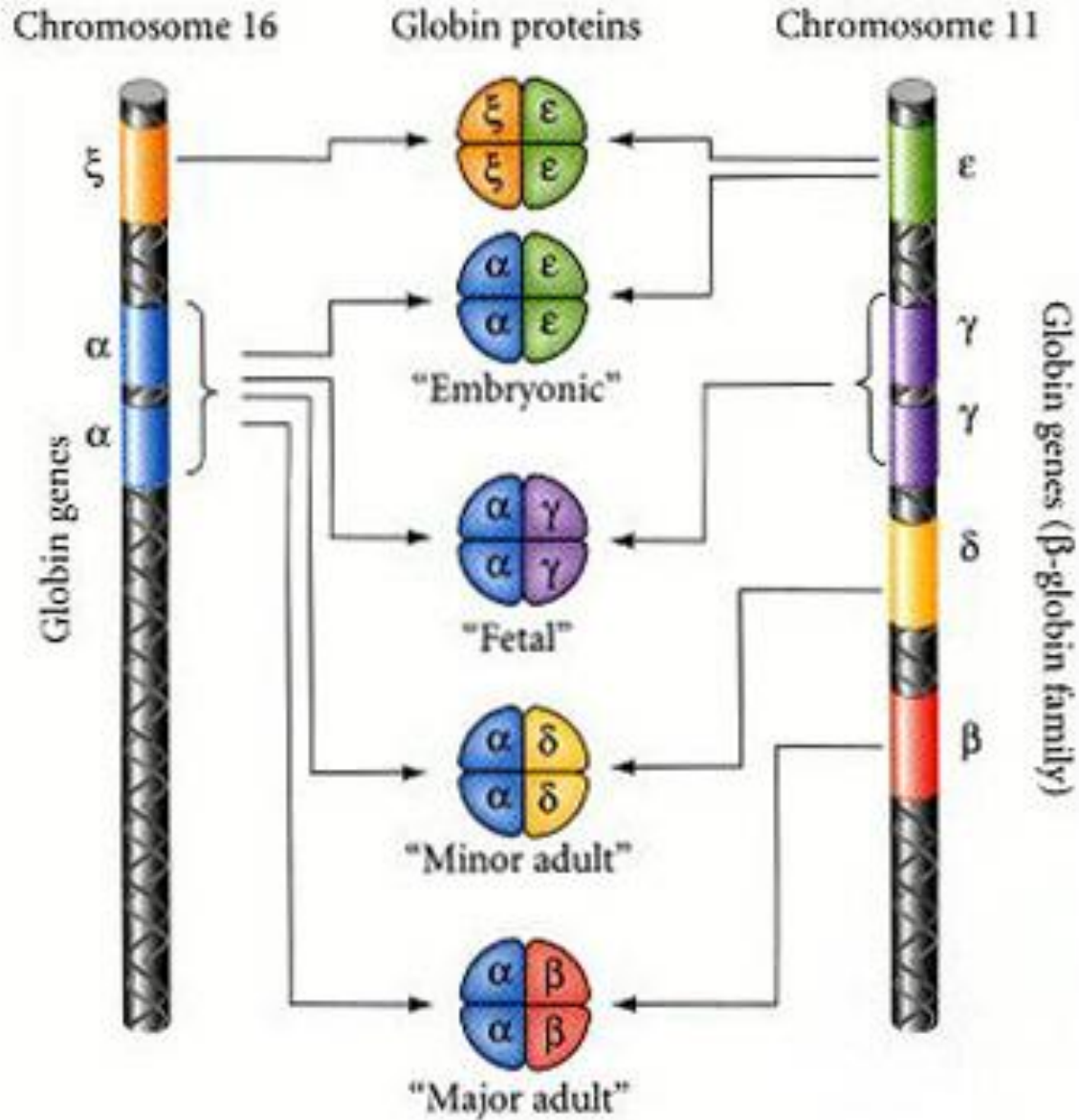
4) MALATTIE GENETICHE MITOCONDRIALI

EMOGLOBINOPATIE

Anormalità ereditarie delle catene emoglobiniche dovute ad un' ampia varietà di mutazioni

Sono le più comuni forme di malattia riconducibili a un difetto monogenico

Struttura dell'emoglobina



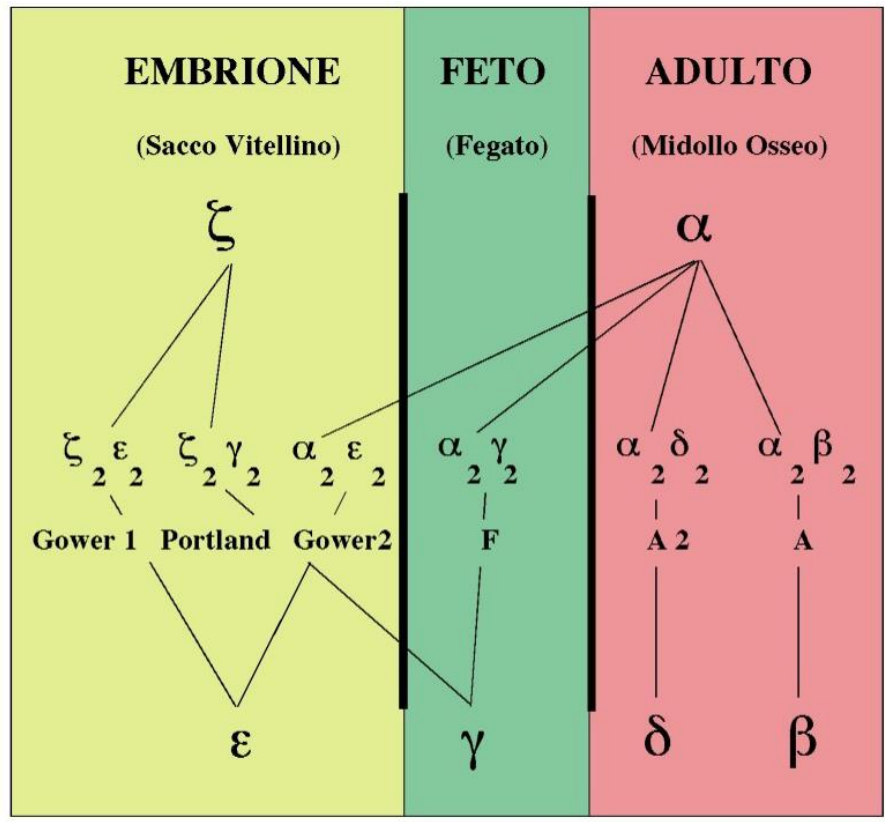
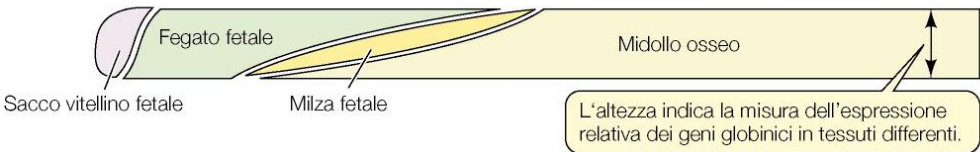
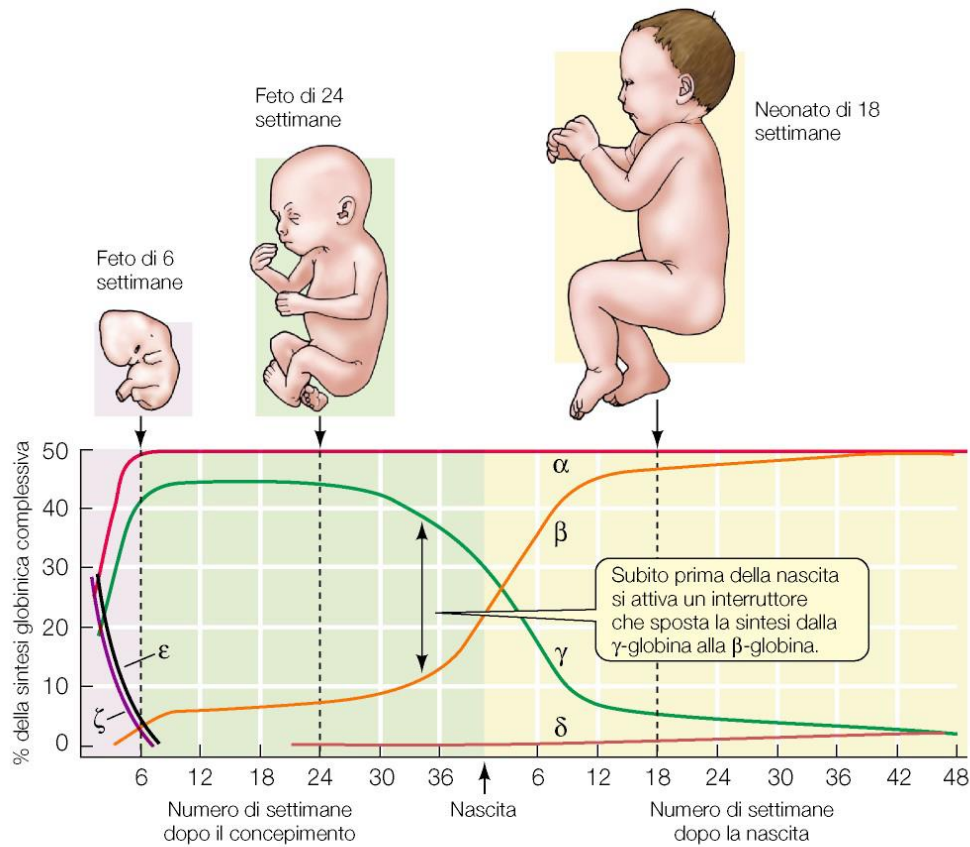
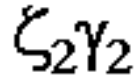
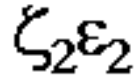


Fig.2. Composizione delle emoglobine (Gower 1, Gower 2, Portland, F, A, A2) prodotte nell'uomo dall'embrione, dal feto e dall'adulto. Tra parentesi sono indicati i siti di eritropoiesi.

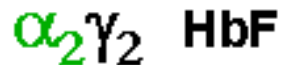
Developmental expression of the globin chains

- embryonic hemoglobins

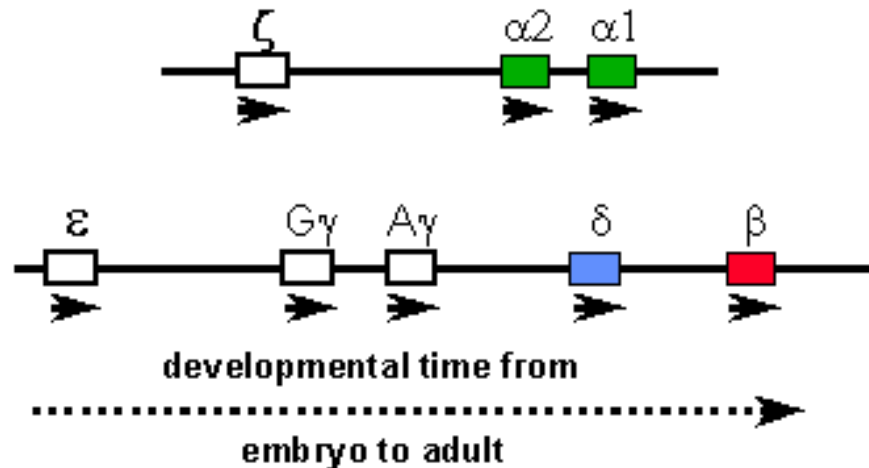


- the arrangement of the α -like genes and the β -like genes reflects their order of developmental expression

- fetal hemoglobins



- adult hemoglobins



Dopo la nascita: 96% HbA, 3% HbA₂, 1% HbF

DISORDINI GENETICI DELL' EMOGLOBINA

Sono le forme più comuni di malattia riconducibile ad un difetto monogenico (7% della popolazione mondiale)

Il database Oimim* elenca:

- 189 varianti alleliche del gene $\alpha 1$
 - 34 varianti alleliche del gene $\alpha 2$
 - 276 varianti alleliche del gene β
- } 95% mutazioni senso

Sono un gruppo di malattie che influenzano la produzione di Hb o la sua funzione causando **ANEMIA**.

ANEMIA: Concentrazione di Hb nel sangue inferiore al normale (13,5 g/dl nei maschi e 11,5 g/dl nelle femmine).

1) Anomalie Strutturali dell'emoglobina
(disordini qualitativi dell'emoglobina)

- 2) Difetto di sintesi di una o più catene di emoglobina
(TALASSEMIE- disordini quantitativi dell'emoglobina)
→ *dovute spesso a mutazioni non senso,
di splicing e frameshift*

VARIANTI STRUTTURALI DELL' EMOGLOBINA

Piu' di 200:

- HbS ($\beta_6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$) \Rightarrow **ANEMIA FALCIFORME**

- HbC ($\beta_6\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}$) \Rightarrow lieve anemia emolitica (Africa occidentale)

- HbM (eme fissato nella forma ferrica) \Rightarrow non lega l'O₂

- Hb Chesapeake \Rightarrow Hb con elevata affinità per l'O₂

