

- Deficienza di  $\alpha$ -sarcoglicano o  $\beta$ -sarcoglicano (autosomal recessive muscular disease)
- Deficienza di  $\gamma$ -sarcoglicano (severe childhood recessive muscular dystrophy)
- Deficienza di  $\alpha$ -distroglicano: determinano distrofie muscolari autosomiche recessive dovute a difetti nella glicosilazione dell' $\alpha$ -distroglicano
- Deficienza di  $\alpha_2$ -laminina causa CMD (congenital muscular dystrophy)
- Deficienza di Collagene VI (Distrofia di Ullrich e Miopatia di Bethlem)

## Distrofie muscolari dei cingoli

Distrofie muscolari dei cingoli*	Proteina difettosa	Localizzazione subcellulare
LGMD1A	Miotilina	Sarcomero
LGMD1B	Lamina	Membrana nucleare
LGMD1C	Caveolina 3	Sarcolemma
LGMD1D	?	
LGMD1E	?	
LGMD1F	?	
LGMD1G	?	
LGMD2A	Calpaina 3	Sarcoplasma
LGMD2B/Miyoshi	Disferina	Sarcolemma
LGMD2C	$\gamma$ -Sarcoglicano	Sarcolemma
LGMD2D	$\alpha$ -Sarcoglicano	Sarcolemma
LGMD2E	$\beta$ -Sarcoglicano	Sarcolemma
LGMD2F	$\delta$ -Sarcoglicano	Sarcolemma
LGMD2G	Telethonina	Sarcomero
LGMD2H	Trim32	Sarcoplasma
LGMD2I	Proteina correlata alla fukutina	Golgi
LGMD2J	Titina	Sarcomero
LGMD2K	POMT1	Reticolo endoplasmico
LGMD2L	Eukutina	Golgi
LGMD2M	DOMGnT1	Golgi

\*Le LMGD1 hanno ereditarietà autosomica dominante, mentre le LMGD2 hanno ereditarietà autosomica recessiva.

Modificata da "Diseases of Muscle." In Love S, Louis DN, Ellison DW, eds. Greenfield's Neuropathology, 8th ed. New York: Oxford University Press, 2008.

**Le disferlinopatie sono autosomiche recessive**

## **LGMD2B**

I sintomi generalmente esordiscono nella tarda adolescenza o nel giovane adulto con difficoltà ad alzarsi da terra, salire le scale e camminare, in seguito la debolezza si estende anche alle braccia.

La distrofia dei cingoli di tipo 2B interessa principalmente i muscoli prossimali come quelli delle spalle, delle braccia, del bacino e delle cosce.

L'evoluzione è lenta e solo il 10% dei pazienti ricorre alla sedia a rotelle. L'apparato cardiaco non viene in genere coinvolto dalla patologia.

## **MIOPATIA DI MIYOSHI**

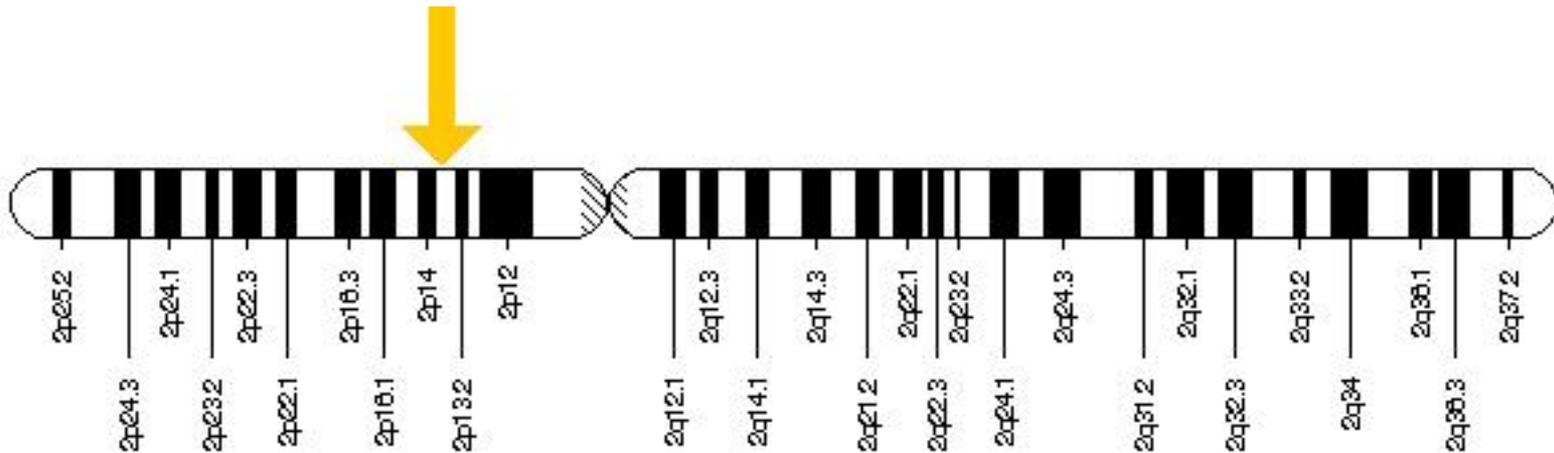
La miopatia di Miyoshi interessa principalmente la muscolatura degli arti inferiori distalmente rispetto al tronco, in particolare i polpacci.

I sintomi esordiscono in giovane età con una difficoltà nel camminare sulla punta dei piedi e nello scendere le scale. La progressione della malattia è lenta e coinvolge poi anche la muscolatura prossimale della gamba ed agli arti superiori ma non è presente in genere interessamento cardiaco o respiratorio.

I livelli di CPK sono marcatamente aumentati fino a 50-100 volte i valori normali.

# GENE DELLA DISFERLINA

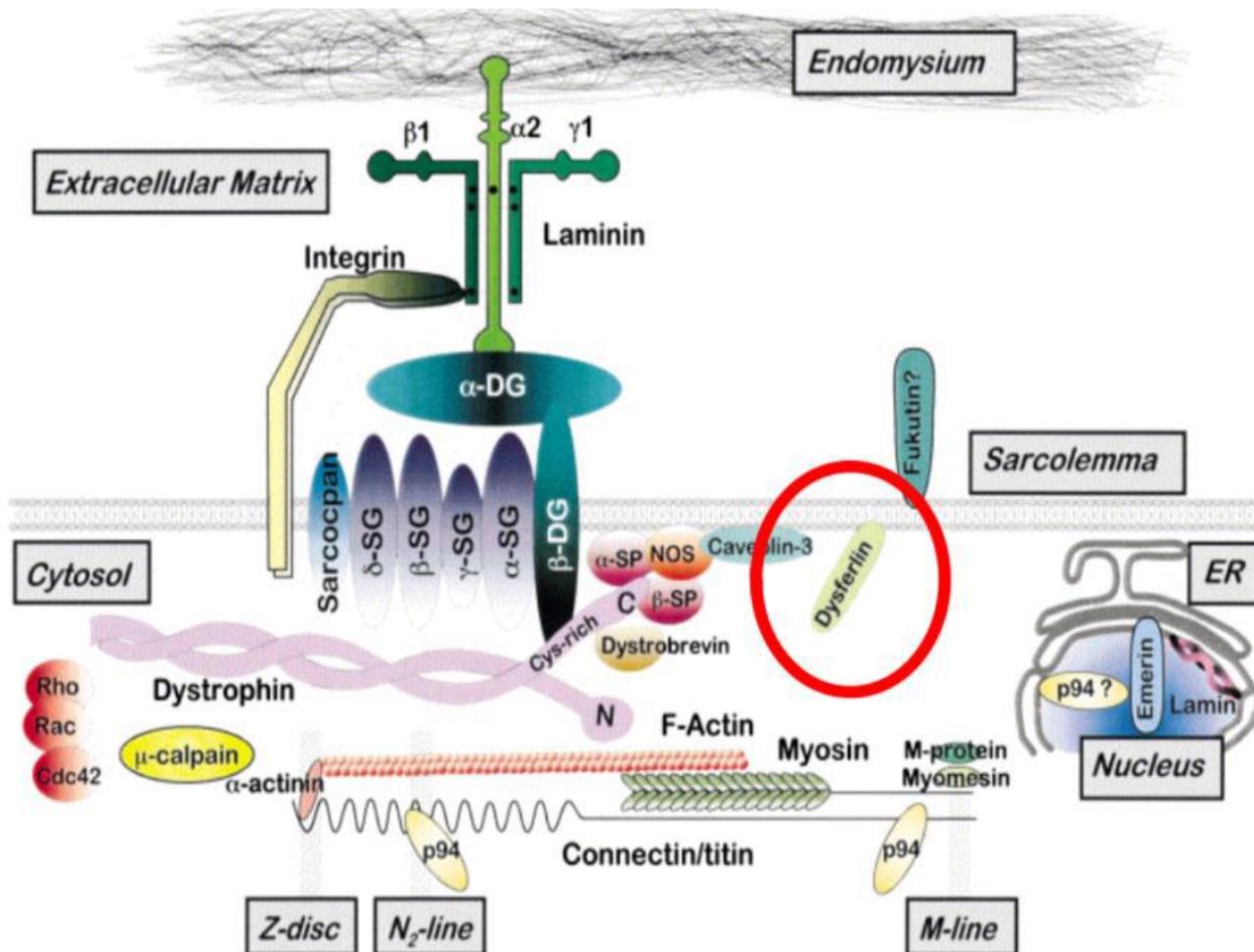
The DYSF gene is located on the short (p) arm of chromosome 2 at position 13.3. Cytogenetic Location: 2p13.3



More than 300 mutations in the DYSF gene that can cause limb-girdle muscular dystrophy type 2B have been identified.

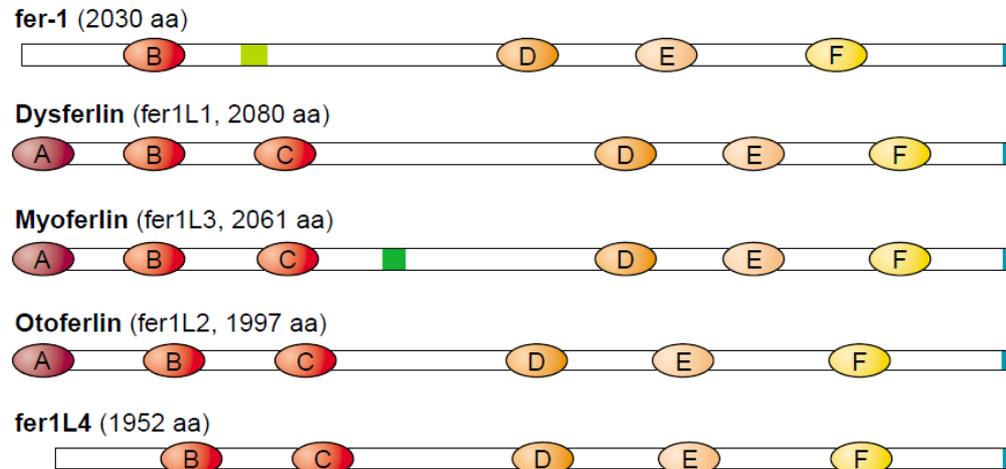
# LOCALIZZAZIONE DELLA DISFERLINA

La disferlina è una grande proteina di 287 kDa che presenta al C terminale un dominio idrofobico che le permette la localizzazione nella membrana della fibra muscolare



# FAMIGLIA DELLE FERLINE

La disferlina fa parte, per omologia di sequenza, di una famiglia più ampia che viene chiamata famiglia delle **ferline**, in quanto, tutte le proteine facenti parte di questo gruppo sono omologhe a una proteina che si trova negli organismi più semplici come il C-elegans (nematode molto usato in ricerca), che prende il nome di **Fer-1**.



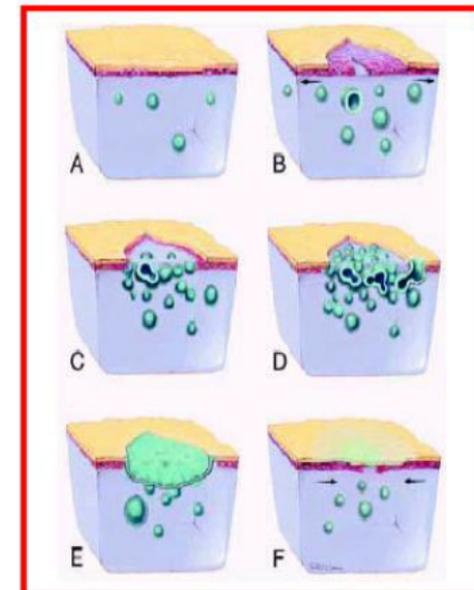
# FUNZIONE DELLA DISFERLINA

Quando la fibra muscolare è sottoposta a un continuo stress meccanico e va incontro a micro-rotture, cerca di mettere in atto dei sistemi di riparazione della fibra. Tale sistema si basa fundamentalmente sulla **fusione di una serie di vescicole intracellulari con la membrana plasmatica**, che vanno a costituire una sorta «toppa» sul sarcolemma danneggiato. Ciò viene anche chiamata **“Ipotesi del tassello”**: sotto l’impulso di un determinato stimolo come l’entrata di calcio attraverso la microlesione della fibra, viene indotto l’accumulo di un cluster di vescicole sotto la membrana plasmatica, che vanno a riparare la microlesione. **La DISFERLINA ha un RUOLO CHIAVE IN QUESTO PROCESSO.**

## Ipotesi del tassello

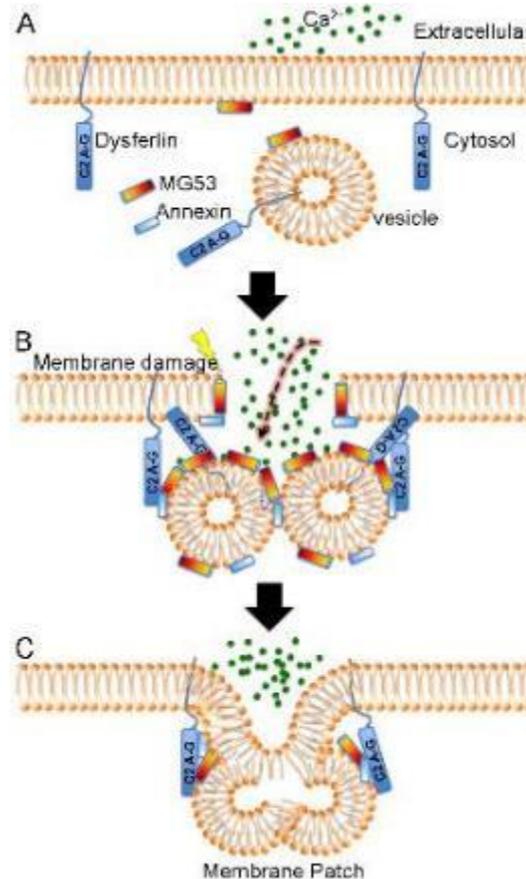


- influsso di  $\text{Ca}^{++}$  extracellulare dal sito della lesione (a)
- depolimerizzazione del citoscheletro di F-actina (b)
- accumulo di vescicole nel sito della lesione (c)
- fusione di vescicole tra loro e con la membrana (d)
- formazione del tassello che si salda alla membrana (e)
- ripolimerizzazione di F-actina (f)

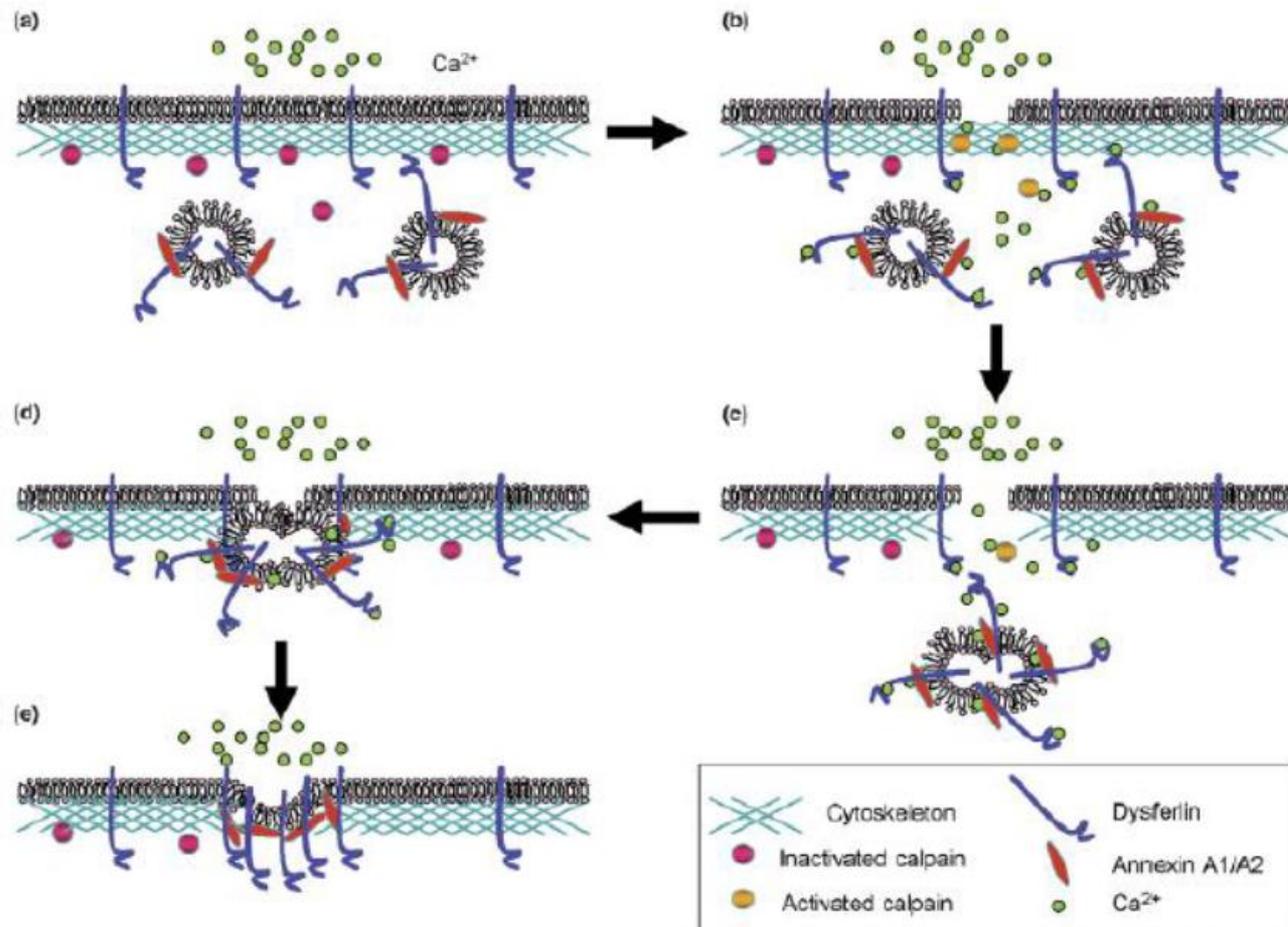


## Il meccanismo patogenetico alla base delle disferlinopatie

Si basa su un difettivo meccanismo di riparazione delle microlesioni di membrana. E' stato dimostrato che la disferlina è presente sia a livello del sarcolemma, sia a livello di vescicole intracellulari che in seguito a microlesioni ed entrata del calcio si accumulano e si fondono tra loro nel sito della lesione. **L'assenza di disferlina causa il mancato accumulo di vescicole sotto la membrana plasmatica e la mancata attuazione della riparazione del danno creatosi durante la contrazione della fibra muscolare.**



*In seguito a mutazione a carico del gene codificante per la disferlina, il meccanismo di riparazione della fibra risulta difettivo, motivo per cui le microlesioni che si creano continuamente, a causa dell'attività muscolare, si accumulano sino a formare una lesione irreversibile che porta alla necrosi della fibra.*



# RIASSUMENDO

Ad oggi sono stati individuati due meccanismi molecolari attraverso i quali una fibra muscolare può andare in degenerazione e necrosi dando origine quindi ad un quadro clinico di DISTROFIA MUSCOLARE:

- 1) Un difetto del complesso distrofina DAG e la mancata connessione tra le strutture del citoscheletro e la membrana plasmatica. Conseguentemente a ciò la membrana plasmatica è sottoposta continuamente a stress meccanico e può andare incontro più facilmente a rotture.
- 2) Il secondo meccanismo che può essere difettivo, è il meccanismo di riparo delle micro lesioni della fibra: quando la fibra muscolare è sottoposta a un continuo stress meccanico e va incontro a micro-rotture, non è in grado di mettere in atto di sistemi di riparazione della fibra

# **MALATTIE DOVUTE A DIFETTI IN RECETTORI**

**IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE**

# ***IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE***

Malattia ereditaria autosomica dominante (la cui sintomatologia è comunque più grave negli omozigoti per il gene patologico)

La malattia è caratterizzata da un forte aumento dei livelli del colesterolo plasmatico (>> 800 mg/100 ml; v.n. < 200 mg/100 ml) che si associa a gravi forme di aterosclerosi (che compaiono in età giovanile, talvolta anche nei bambini) e aumentata incidenza di malattie coronariche

Il colesterolo plasmatico aumentato è quello legato alle LDL (low density lipoproteins)

L'ipercolesterolemia familiare è dovuta alla mancanza del **recettore per le LDL** che trasporta le LDL all'interno delle cellule. Essa colpisce in ugual misura maschi e femmine.

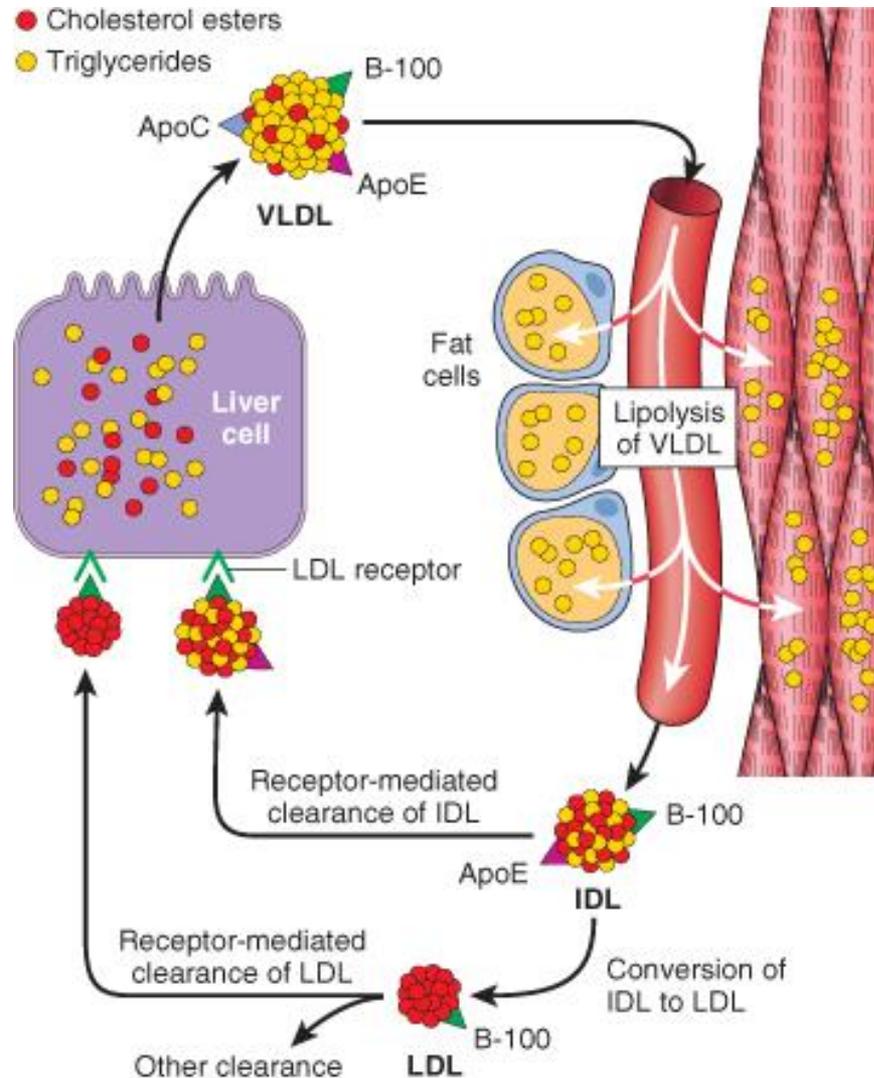
E' una delle patologie autosomiche dominanti più frequenti: gli eterozigoti sono presenti con una frequenza media di 1 ogni 500 soggetti, mentre gli omozigoti sono assai più rari (circa 1 su 1 milione).

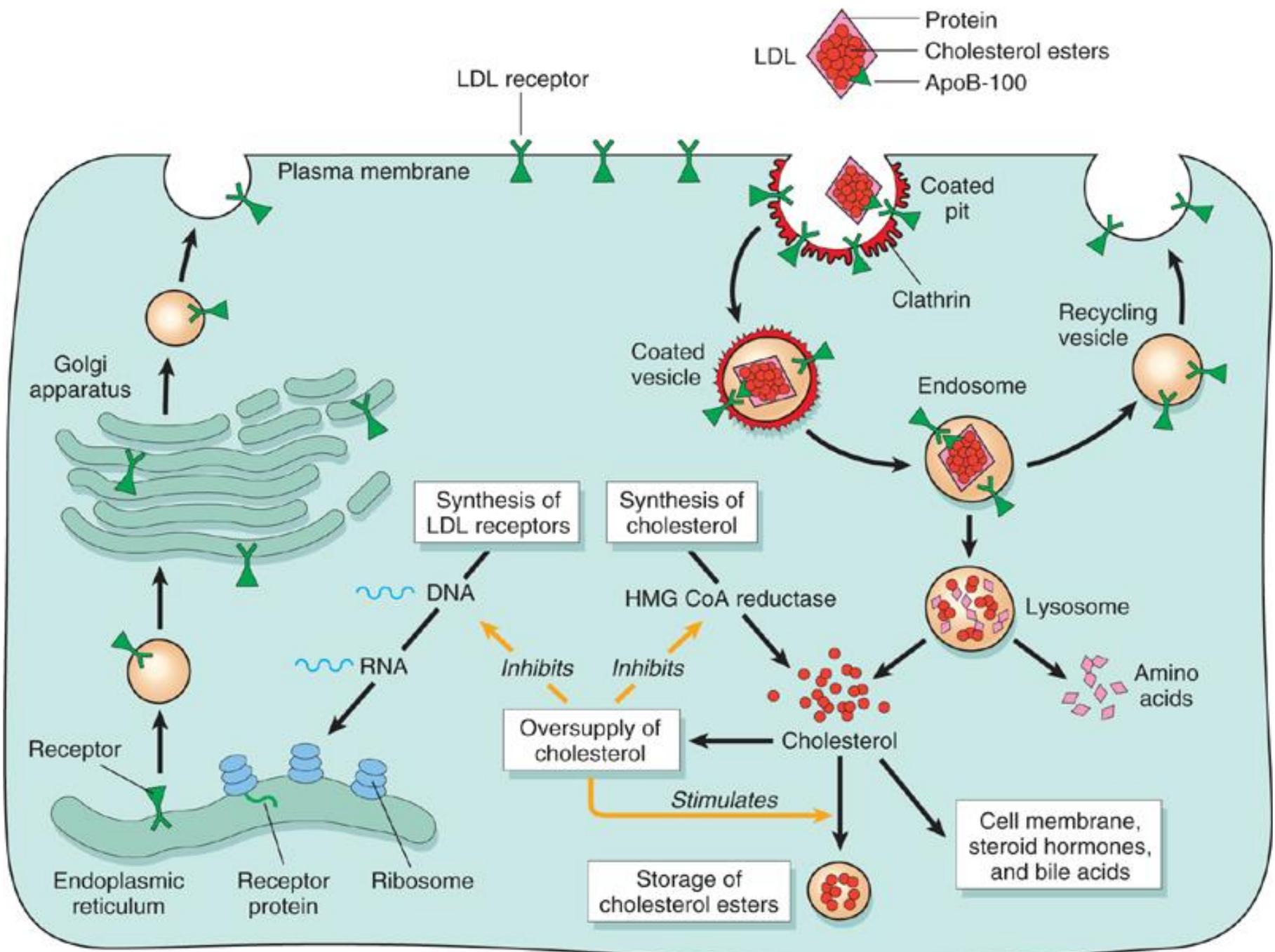
Il recettore per le LDL è una glicoproteina di membrana che regola il colesterolo plasmatico.

Quando è alterato è compromessa la clearance epatica delle LDL e vi è un aumento di livelli sierici di colesterolo responsabili dell'insorgenza di **ATEROSCLEROSI PRECOCE**, con un rischio molto elevato di infarto miocardico.

# TRASPORTO E METABOLISMO DEL COLESTEROLO

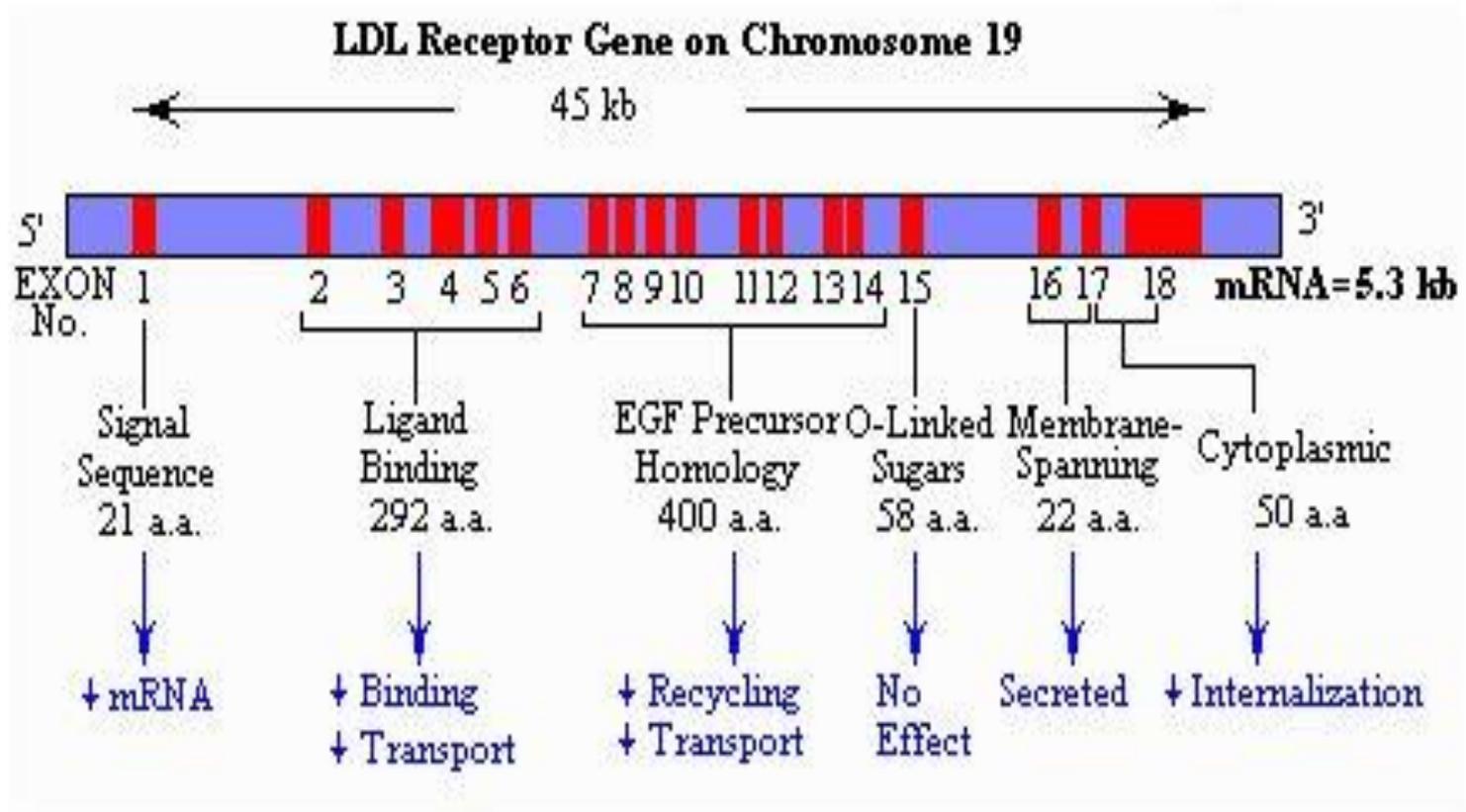
Il 7% del colesterolo corporeo circola nel plasma soprattutto sotto forma di LDL. Il livello dipende dalla sua sintesi e dal suo catabolismo e il FEGATO gioca un ruolo cruciale in entrambe i processi. La prima fase è la secrezione da parte degli epatociti delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) ricche di trigliceridi





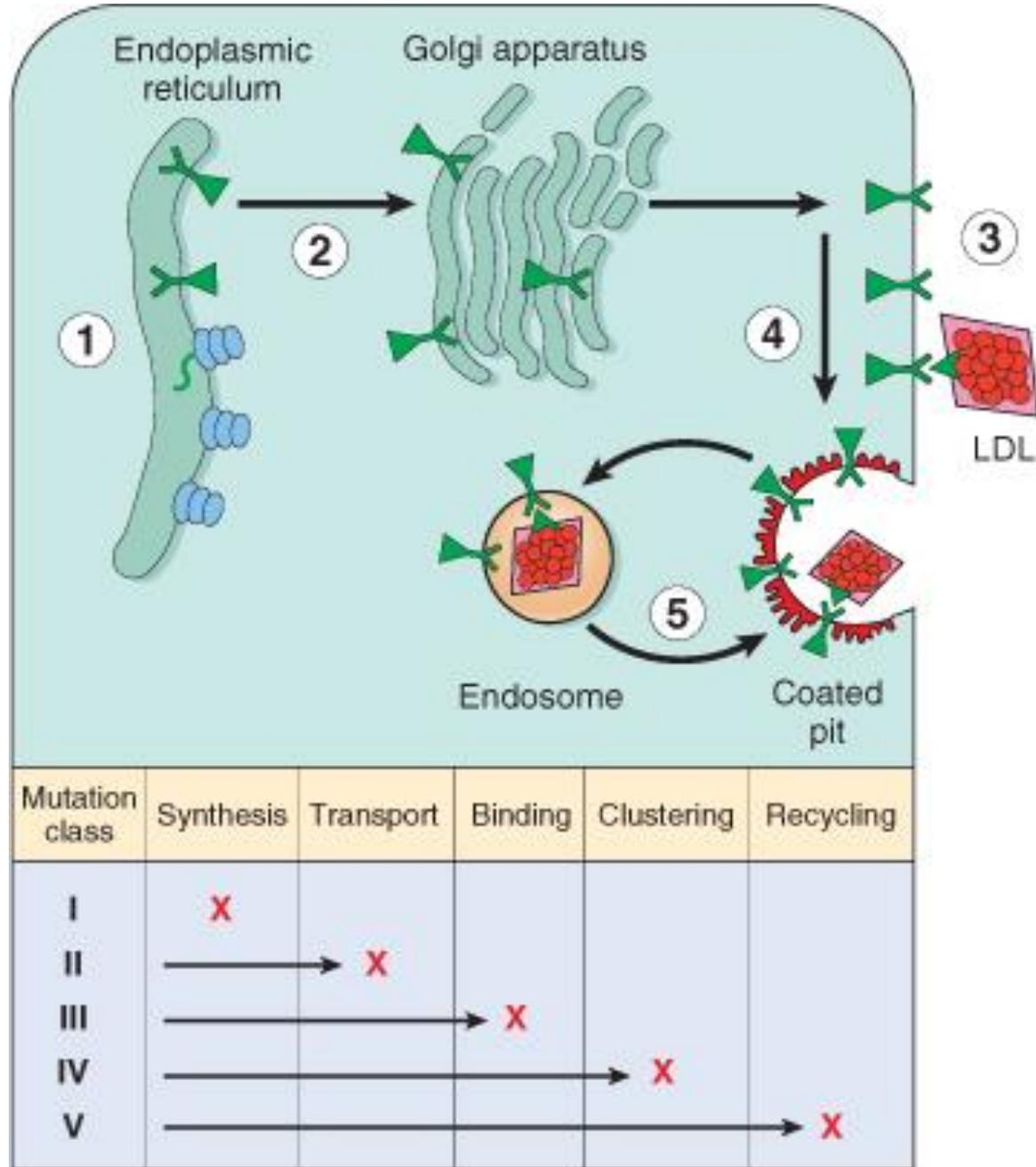
Il gene è localizzato sul braccio corto del cromosoma 19.

Descritte più di 2000 mutazioni comprendenti mutazioni puntiformi, inserzioni, delezioni.



# CLASSI DI MUTAZIONI

Mutazioni classificate in 5 gruppi principali



La manifestazione della malattia differisce molto tra le due forme:

- **Ipercolesterolemia eterozigote:** con il 50% del numero normale di recettori, il catabolismo delle LDL mediato a recettore è alterato: il colesterolo totale è sensibilmente aumentato rispetto alla media (<210 mg/dL) ed è generalmente compreso tra 270-500 mg/dL, con una media attorno ai 350 mg/dL nei soggetti adulti.
- **Ipercolesterolemia omozigote:** il colesterolo totale è assai elevato, usualmente tra 600 e 1200 mg/dL con una media di circa 750 mg/dL.

Entrambe le forme sono però caratterizzate dalla presenza di tre tipologie di **SEGNI VISIBILI**:

- Gli **xantomi** sono dei noduli di colore giallastro, dovuti ad un accumulo nel derma di macrofagi carichi di colesterolo, localizzati a livello degli arti soprattutto in corrispondenza delle giunzioni tendinee.

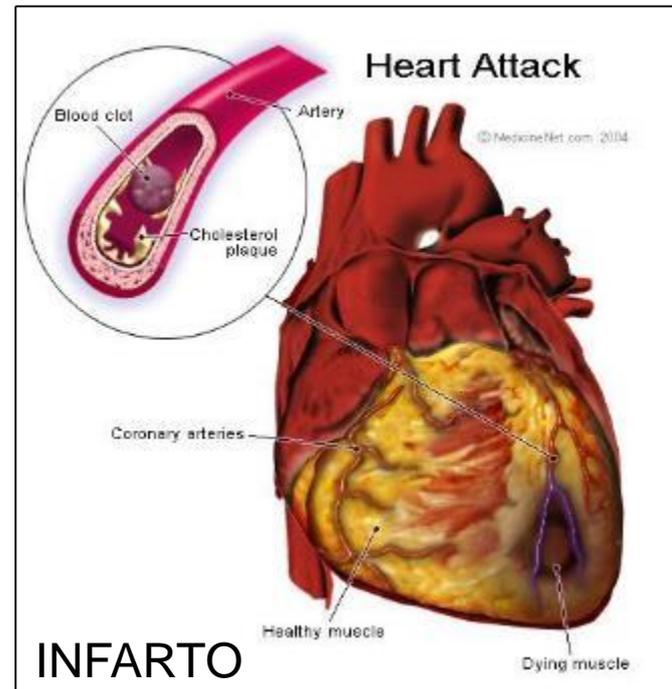
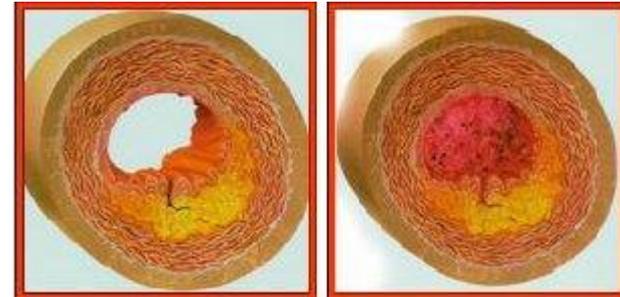
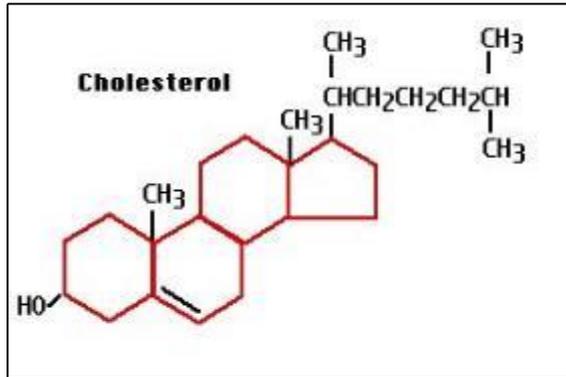


- Gli **xantelasmi** sono delle placche giallastre che compaiono a livello delle palpebre, anch'essi dovuti ad un accumulo di colesterolo; possono essere presenti anche in assenza di ipercolesterolemia.



- L' **arco corneale** è un deposito di lipidi di forma anulare e di colore bianco che compare ai margini dell'iride. E' spesso osservabile negli anziani, anche in assenza di ipercolesterolemia; la sua presenza in un giovane o in un adulto deve invece far sospettare la presenza della malattia FH.

Questa patologia è un importante fattore predisponente all'**ATEROSCLEROSI**: i pazienti affetti, presentano un rischio più elevato di sviluppare lesioni aterosclerotiche e le problematiche ad esse associate, quali l'**infarto** e l'**ictus cerebrale**.

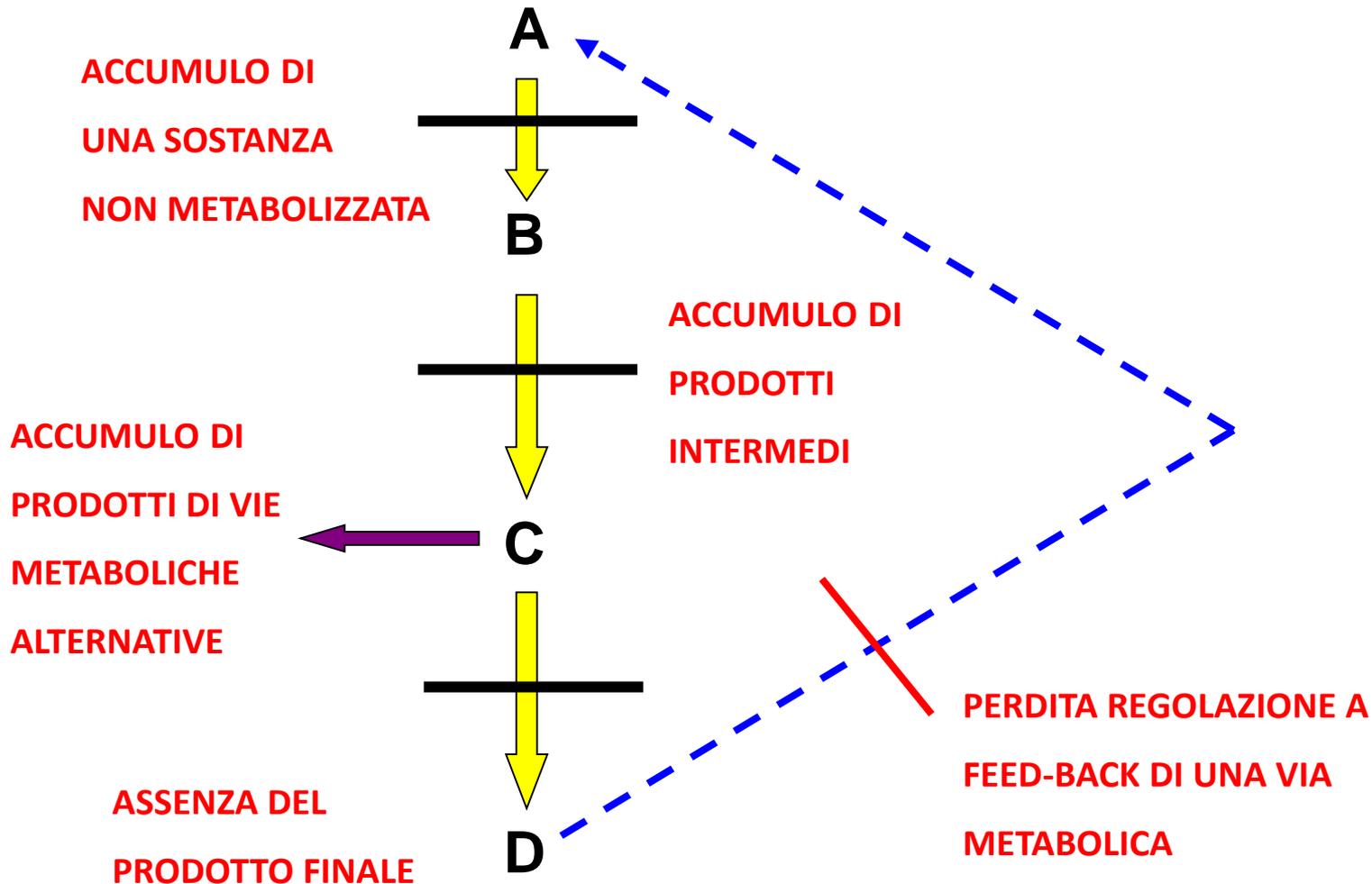


- **Ipercolesterolemia eterozigote:** può essere del tutto asintomatica e la diagnosi può avvenire in modo casuale, ad es. in seguito alla determinazione dei livelli di colesterolo plasmatico. Possono comparire **xantomi**, **xantelasmi** e **arco corneale non senile** in età adulta. La frequenza di malattie cardiovascolari in età adulta è aumentata.

- **Ipercolesterolemia omozigote:** xantomi, xantelasmi e arco corneale compaiono di solito fin dall'infanzia. Possono insorgere **tendiniti** ed **artriti acute**. Le malattie cardiovascolari sono assai frequenti fin dalla giovane età. Muoiono per infarto cardiaco prima dei 30 anni di età.

# MALATTIE ASSOCIATE A DIFETTI ENZIMATICI

## CONSEGUENZE DELLE ENZIMOPATIE



Le Malattie Metaboliche “classiche” si possono classificare in base al tipo di composti che non vengono metabolizzati o in riferimento alla localizzazione del difetto all’interno della cellula.

Possiamo distinguere così alcuni grandi gruppi di malattie metaboliche

- 1. Malattie del metabolismo degli aminoacidi** (es. fenilchetonuria, omocistinuria, ecc.)
- 2. Malattie del metabolismo dei carboidrati** (es. glicogenosi, galattosemia, ecc.)
- 3. Malattie del metabolismo lipidico** (es. dislipidemie)

Sono quasi sempre RECESSIVE (con perdita di funzione)

Se prese singolarmente sono malattie rare ma molti sono complessivamente gli errori del metabolismo