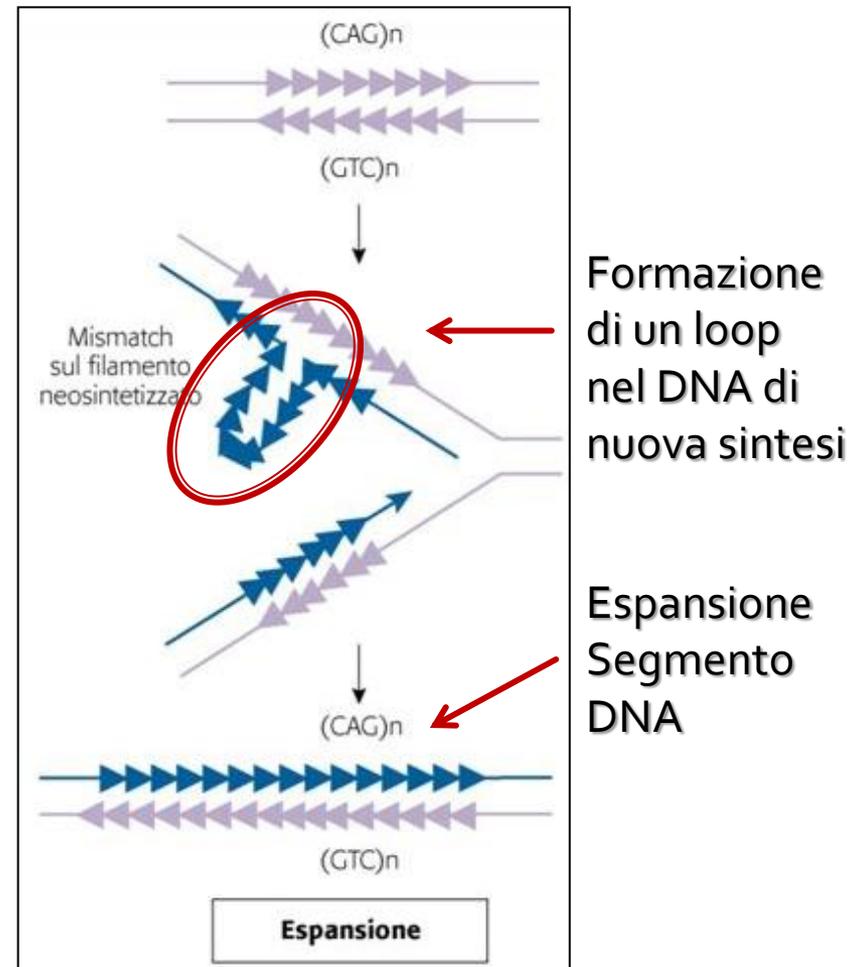


MALATTIE DA MUTAZIONI DINAMICHE

MUTAGENESI Spontanea

Mutazioni dinamiche

- Come presentato nella lezione sulle mutazioni, la presenza di segmenti di DNA costituiti da microsatelliti (mono- di- o trinucleotidi) sono soggetti a variazioni di lunghezza a causa di errori della DNA polimerasi alla replicazione
- Poichè queste mutazioni sono instabili e possono espandersi esse si dicono mutazioni dinamiche
- Mutazioni geniche sono state riscontrate in svariate malattie genetiche a seguito di espansione di segmenti di DNA costituiti da ripetizioni di triplette nucleotidiche

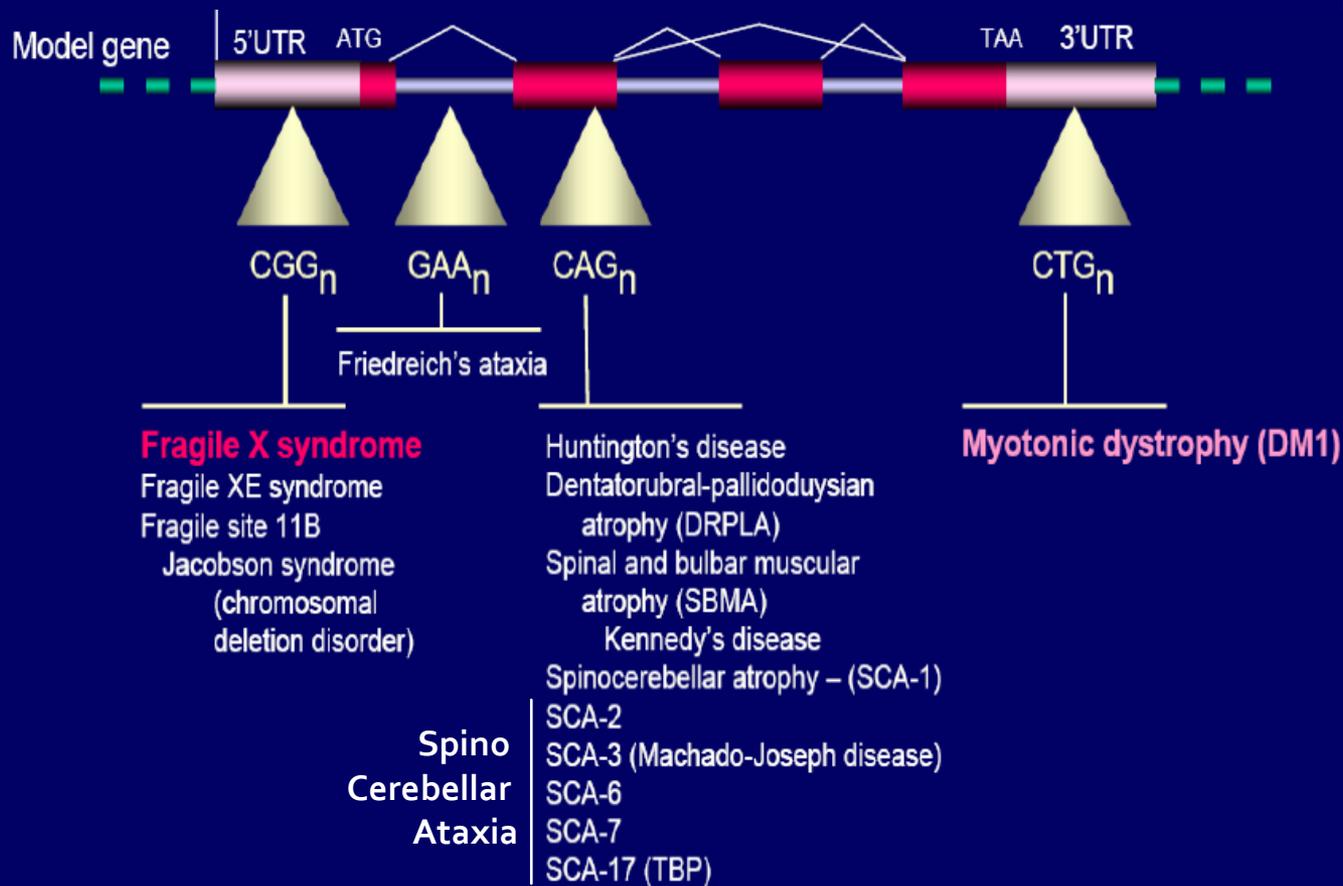


MALATTIE da ESPANSIONE di TRIPLETTE

Locus	Normale	Mutato	Malattia associata
Espansioni di poliglutammine (Regioni codificanti)			
<i>HD</i>	(CAG) ₆₋₃₅	(CAG) ₃₆₋₁₂₁	Corea di Huntington
<i>AR</i>	(CAG) ₉₋₃₆	(CAG) ₃₈₋₆₂	Atrofia muscolare spinale e bulbare
<i>SCA1</i>	(CAG) ₉₋₄₄	(CAG) ₄₀₋₈₂	Atassia spinocerebellare tipo 1
Espansioni di sito fragile (Regioni 5' UTR)			
<i>FRM1</i>	(CGG) ₆₋₅₃	(CGG) _{60 >200}	Sindrome X fragile
<i>FRM2</i>	(GCC) ₆₋₃₅	(GCC) _{60 >200}	Ritardo XE fragile
Altre Espansioni (Regioni 3'UTR o introniche)			
<i>DMPK</i>	(CTG) ₅₋₃₇	(CTG) ₅₀₋₃₀₀₀	Distrofia miotonica
<i>X25</i>	(GAA) ₇₋₃₄	(GAA) _{34 >200}	Atassia di Friedereich

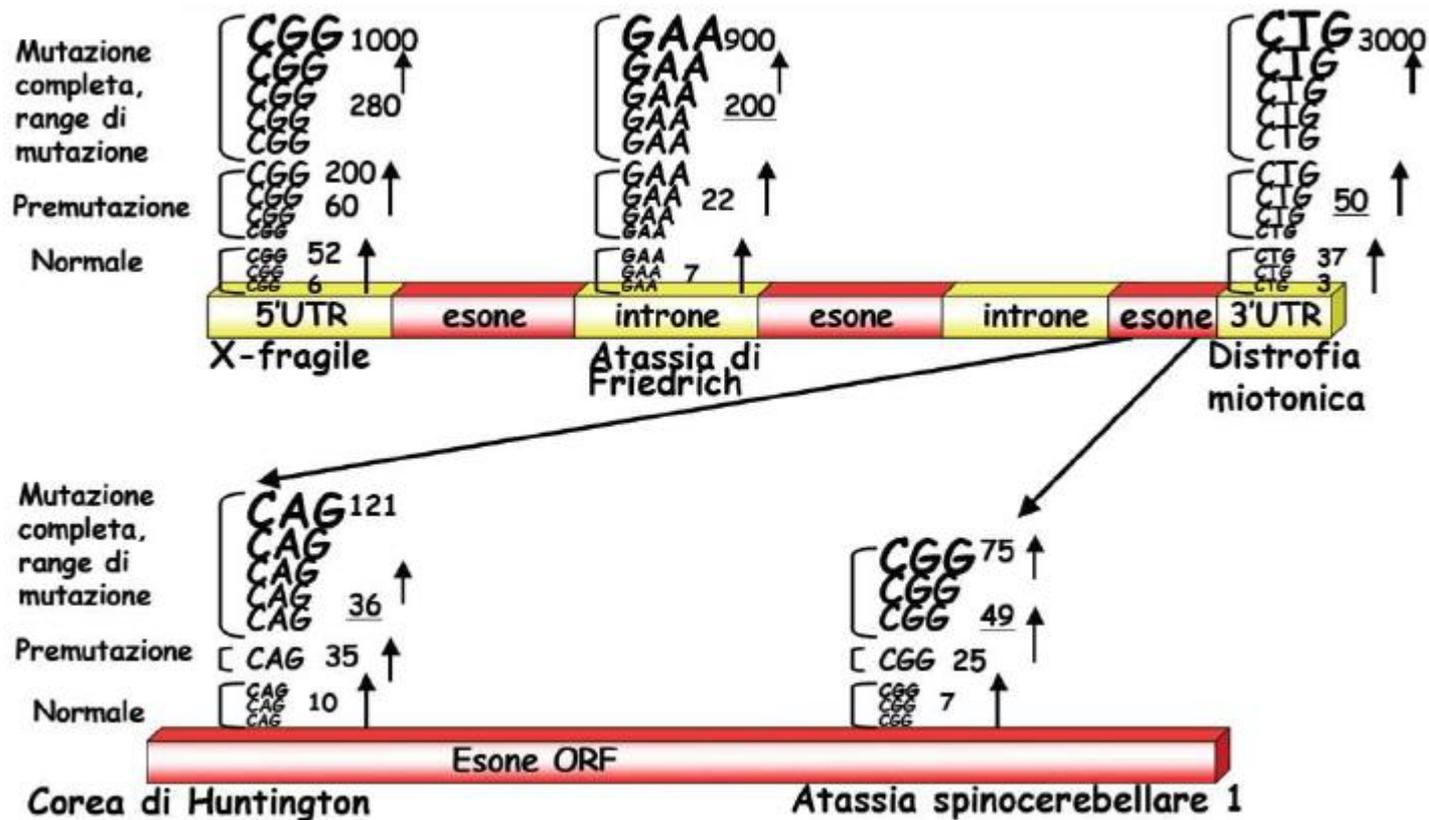
MALATTIE da ESPANSIONE di TRIpletTE

Espansione di trinucleotidi localizzati sia in regioni codificanti che non-codificanti



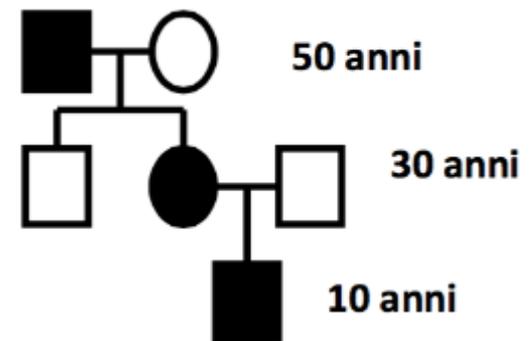
MALATTIE da ESPANSIONE di TRIpletTE

Espansione di trinucleotidi
correla con la comparsa e la gravità della malattia



MALATTIE da ESPANSIONE di TRIPLETTE: *ANTICIPAZIONE*

- Le mutazioni dinamiche sono associate al fenomeno dell'ANTICIPAZIONE
- Fenomeno in cui il grado di espressività o la penetranza di una malattia aumenta ad ogni generazione
- la malattia esordisce più precocemente da una generazione alla successiva
- La severità della malattia aumenta da una generazione alla successiva



- Tutto ciò è legato al progressivo espandersi delle triplette nelle cellule germinali

Fine
