

MUTAZIONI e MALATTIE GENETICHE

Principi di Biologia e Genetica
Scienze Motorie
a.a 2020-21

Dr ssa Elisa Mazzoni, PhD



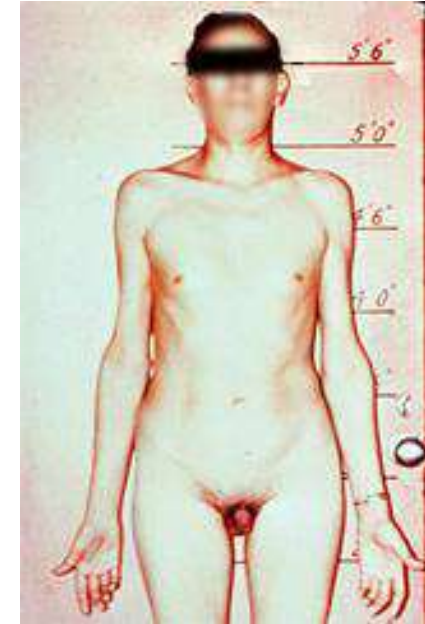
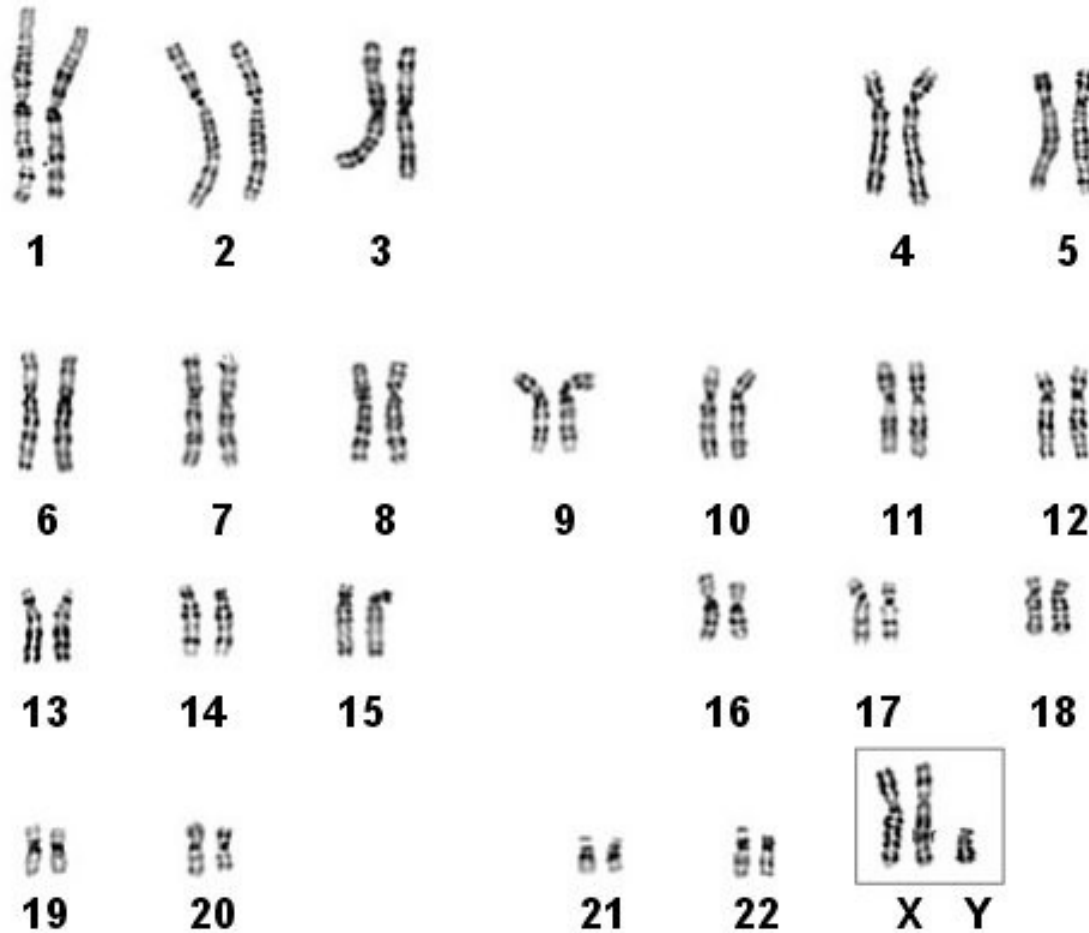
Anomalie del numero dei cromosomi sessuali

Le variazioni del numero dei cromosomi sessuali a differenza di quelle autosomiche sono molto meglio tollerate dall'organismo umano, tanto che i relativi difetti fenotipici sono meno drammatici rispetto ad equivalenti variazioni di numero di autosomi. Quasi sempre non sono letali con fenomeni di infertilità alterazioni dell'accrescimento



Anomalie del numero dei cromosomi sessuali

Sindrome di Klinefelter: XXY



1 ogni 1000

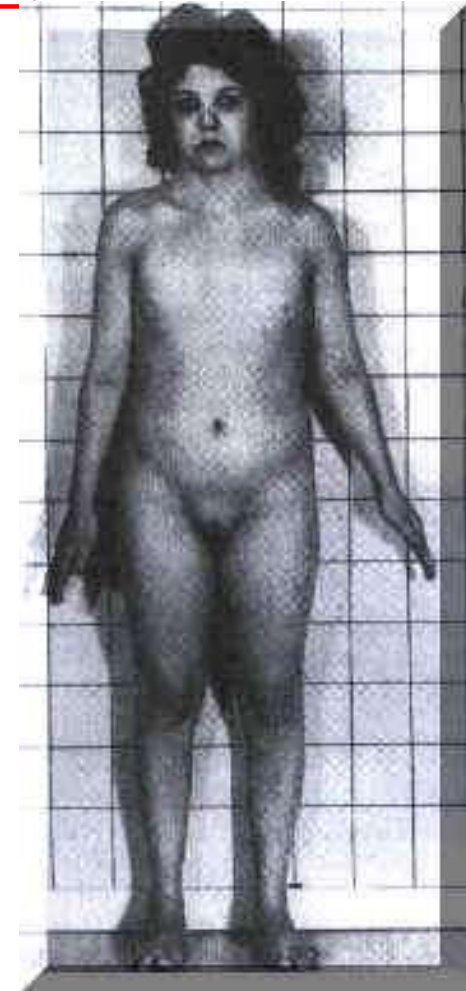
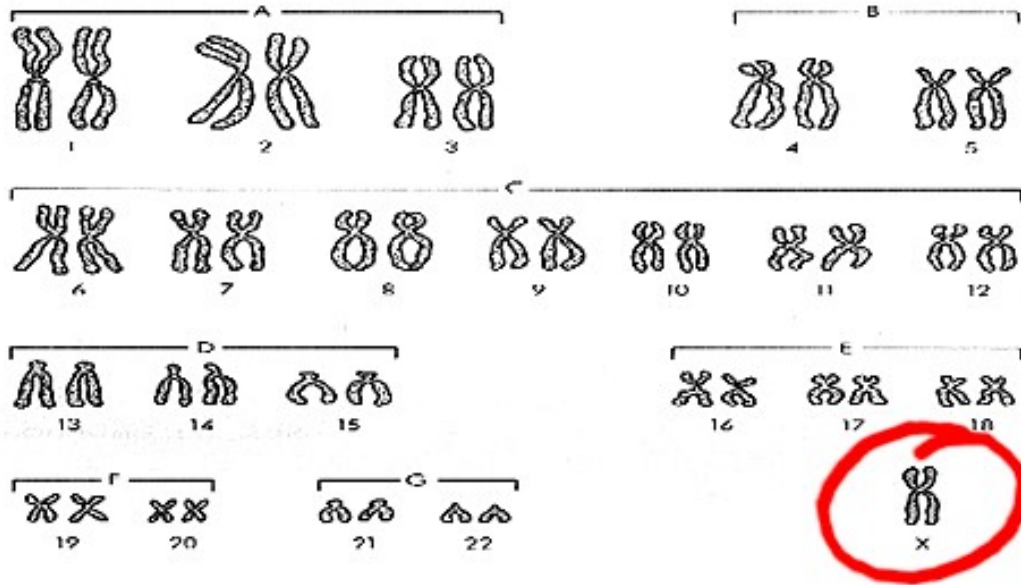
47 cromosomi:

che comprendono $2X + 1Y$
Maschio; tendenza alla
statura alta; mancanza di
maturazione
sessuale, a volte c'è un certo
ingrossamento del petto;
associato frequentemente a
ritardo mentale sterile.



Nei 2/3 dei casi la condizione è il risultato di una non-disgiunzione primaria nella madre che ha prodotto un uovo con due cromosomi X.

Anomalie del numero dei cromosomi sessuali Sindrome di Turner: INDICATA come XO



Femmina; statura bassa; a volte c'è un rialzamento della pelle fra il collo e le spalle; mancanza di maturazione sessuale; capacità mentali pressoché normali; sterile



1 ogni 5000

Dal 15 al 20% dei feti che vanno incontro ad aborto spontaneo e che hanno una anomalia cromosomica rilevabile sono XO e ciò fanno di questa condizione una delle più comuni anomalie cromosomiche fra gli aborti spontanei. Più dell'1% di tutte le gravidanze accertate riguardano embrioni con assetto cromosomico XO e circa i 3/4 di queste sono provocate da spermatozoi anomali privi del cromosoma sessuale.



TABELLA 16-1**Anomalie cromosomiche: disordini causati dalle aneuploidie**

CARIOTIPO	NOME COMUNE	DESCRIZIONE CLINICA
Trisomia 13	Sindrome di Patau	Difetti multipli, morte in genere nei primi tre mesi di vita.
Trisomia 18	Sindrome di Edwards	Orecchie deformi, difetti cardiaci, spasticità e altri danni; morte in genere nel primo anno di vita.
Trisomia 21	Sindrome di Down	Incidenza circa 1 su 1000 nati vivi. La trisomia vera si trova più frequentemente fra figli di madri anziane (+ di 35 anni), mentre la traslocazione, che porta a una situazione equivalente alla trisomia, non è correlata all'età. La trisomia 21 è caratterizzata da una plica della pelle al di sopra dell'occhio, ritardo mentale di grado variabile, bassa statura, lingua sporgente e rugosa, solco palmare trasversale, deformità cardiache e rischio aumentato per leucemie e morbo di Alzheimer.
X0	Sindrome di Turner	Bassa statura, collo con pliche palmate, talvolta leggero ritardo mentale; le ovaie degenerano in fase embrionale tardiva producendo caratteristiche sessuali rudimentali; il sesso è femminile; assenza di corpi di Barr.
XXY	Sindrome di Klinefelter	Maschi con testicoli in progressiva degenerazione, mammelle ingrossate; un corpo di Barr per cellula.
XYY	Cariotipo XYY	Molti maschi non presentano sintomi; alcuni maschi sono eccezionalmente alti con acne vistosa; una certa tendenza a un lieve ritardo mentale.
XXX	Triplo-X	Nonostante i tre cromosomi X, femmine generalmente normali e fertili; due corpi di Barr per cellula.



Alcune Anomalie del numero dei cromosomi sessuali

Anomalia	Nome della sindrome	Frequenza approssimativa	Sintomi principali
XXX (47,XXX)	Trisomia X	1 ogni 950 neonate femmine	Femmina; fisicamente pressoché normale; tendenza al ritardo mentale; fertile.
XYY (47,XYY)	Sindrome dell'extra Y	1 ogni 950 neonati maschi	Maschio; tendenza alla statura alta; effetti comportamentali incerti; fertile.
XXY (47,XXY)	Sindrome di Klinefelter	1 ogni 1000 neonati maschi	Maschio; tendenza alla statura alta; mancanza di maturazione sessuale, a volte c'è un certo ingrossamento del petto; associato frequentemente a ritardo mentale; sterile.
XO (45,X)	Sindrome di Turner	1 ogni 5000 neonate femmine	Femmina; statura bassa; a volte c'è un rialzamento della pelle fra il collo e le spalle; mancanza di maturazione sessuale; capacità mentali pressoché normali; sterile



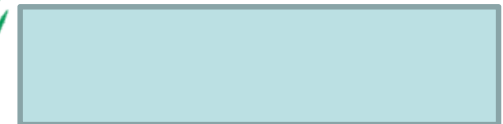
Con un semplice prelievo di sangue materno periferico a partire dalla **10^a** settimana di gestazione si possono individuare nel feto:

- le più frequenti aneuploidie a carico dei cromosomi autosomici (trisomie 13,18,21) e dei cromosomi sessuali;
- le principali microdelezioni (perdita di una regione subcromosomica);
- Il sesso del nascituro (a discrezione dei genitori).

- Sindrome di Down (trisomia 21)
- Sindrome di Edwards (trisomia 18)
- Sindrome di Patau (trisomia 13)

- Sindrome di Turner (monosomia X)
- Sindrome di Klinefelter (trisomia XXY)
- Sindrome di Jacobs (trisomia XYY)
- Sindrome della tripla X (trisomia XXX)

- Sindrome di Di George (delezione 22q11)**
- Sindrome di Angelman/Prader-Willi (delezione 15q11-q13)**
- Sindrome di Wolf-Hirschhorn (delezione 4p)**
- Sindrome di Cri-du-chat (delezione 5p)**
- Delezione 1p36**



**è il test di screening
prenatale di ultima
generazione sicuro,
affidabile, veloce
e precoce**



Ereditarietà autosomica dominante



Trasmissione mendeliana dei caratteri ereditari: trasmissione autosomica dominante

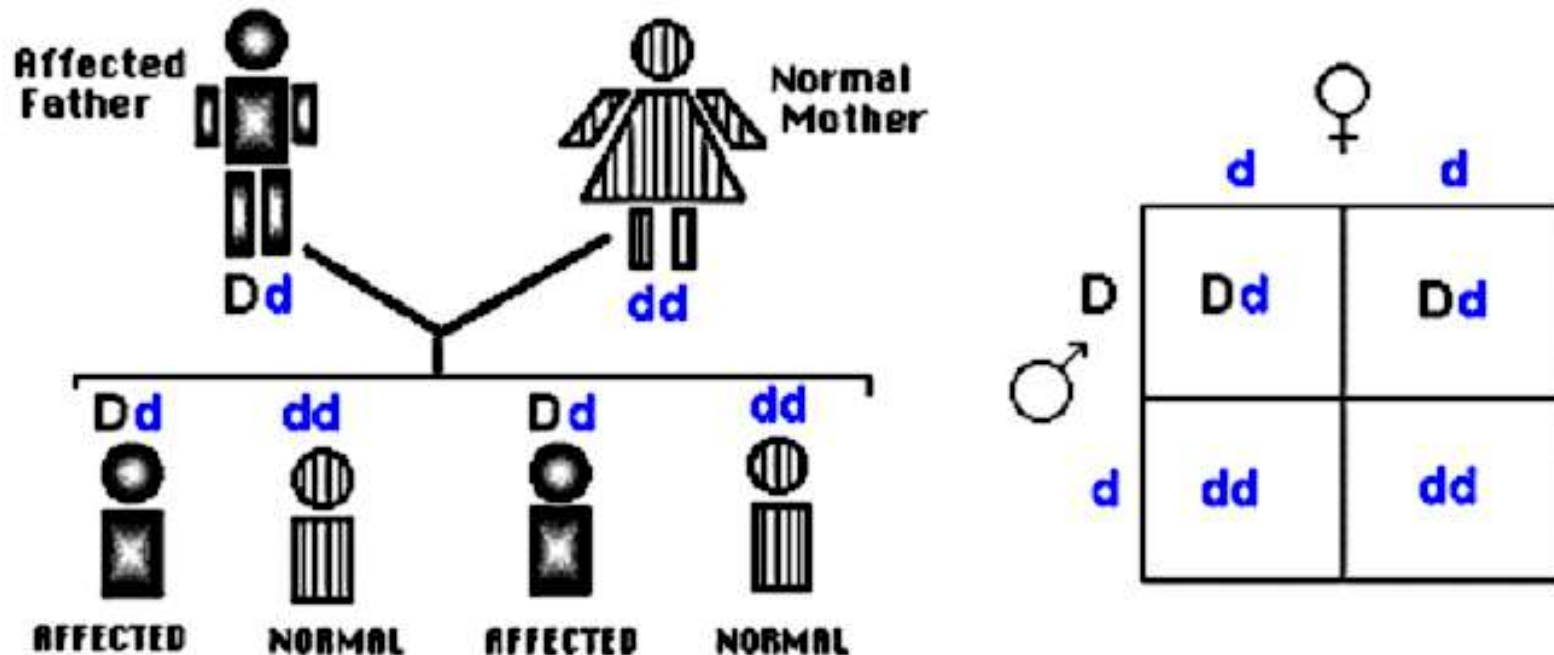
Carattere	Locus	Fenotipo	N.ro MIM/OMIM
Brachidattilia	5p13.3-p13.2	Dita corte ed in genere mani malformate	112500
Ipercolesterolemia familiare	19p13.2 2p24 1q21-q23 9q22-q31 8p21-p12 7p15 3p21.2-p14.1	Numerose mutazioni, diversi fenotipi relativi a difetti per recettori LDL; elevati livelli di colesterolemico che può divenire insolubile, con complicanze cardiocircolatorie. È considerata la patologia genetica più diffusa	144010
Malattia di Huntington	4p16.3	Degenerazione progressiva del sistema nervoso; demenza; morte precoce	143100
Acondroplasia	4p16.3	Incompleto accrescimento delle ossa lunghe con tipico nanismo	100800
Sindrome di Crouzon	10q26	Anomalo accrescimento del viso, occhi sporgenti dalle orbite	123500
Sindrome di Ehlers-Danlos	17q21.31-q22	Diffusa destrutturazione del connettivo, articolazioni lasse ed instabili	130000
Rene policistico nell'adulto	16p13.3-p13.12	Formazione di cisti nei reni la cui funzionalità viene compromessa; correlata alla insufficienza renale si ha ipertensione	173900
Porfiria	1q22-6p21.3	Difetto nel metabolismo delle porfirine; disturbi neurologici	176200
Sindrome di Williams-Beuren o ipercalcemia infantile	7q11.23	Livelli elevati di calcio nel sangue	143880
Sindrome di Marfan	15q21.1	Difetto del tessuto connettivo, gravi danni vascolari; frequente rottura dell'aorta con esito infausto	154700
Sindrome unghia-rotula	9q34.1	Assenza o ipoplasia di unghie e di rotula	161200

TABELLA 11.4 Alcuni caratteri patologici autosomici dominanti.



Ereditarietà autosomica dominante

Dominant inheritance



1. Ogni individuo colpito ha almeno un genitore affetto. L'eccezione riguarda una mutazione che insorge *ex-novo*.
2. Dal momento che la maggior parte degli individui colpiti è eterozigote e si accoppia con individui non affetti (omozigoti recessivi) c'è il **50% di possibilità di trasmettere il carattere ad un figlio**.
3. Essendo ogni carattere autosomico, gli uomini e le donne vengono colpiti nelle stesse proporzioni.
4. Due individui colpiti potrebbero avere figli non affetti, perché la maggior parte degli individui colpiti è eterozigote.
5. Negli individui **omozigoti dominanti**, il fenotipo è spesso più grave che negli eterozigoti.

Ipercolesterolemia familiare

- Ereditarietà autosomica dominante

- Colpisce 1/500 individui.

- Caratterizzata da colesterolemia elevata (300-600 mg/dl; Normale è 220 mg/dl) e con colesterolo lipoproteine a bassa densità (LDL, low-density lipoprotein) a livelli superiori a 200 mg/dl.

- Circa il 50 % degli adulti affetti presenta depositi di colesterolo (xantomi) nei tendini estensori, tipicamente una assottigliamento del tendine di Achille, e gli xantelasmi, depositi giallastri di grasso sulle palpebre.

- Vanno incontro a malattia cardiovascolare aterosclerotica ad insorgenza precoce.



Ipercolesterolemia familiare: mutazioni che inattivano il gene

- Il gene che codifica il recettore LDL mappa sul cromosoma 19 e occupa una regione di 45Kb.
- Codifica per un mRNA di 5,3 Kb.
- Sono state caratterizzate 150 mutazioni indipendenti nel gene che codifica il recettore LDL.
- le mutazioni responsabili della malattia possono causare la produzione di un recettore difettivo oppure la sua mancata sintesi.
- sono stati individuati diversi tipi di recettori difettivi, tra cui uno che non può legare le LDL, uno che ha bassa affinità di legame con le LDL e un terzo che non riesce ad internalizzare le LDL

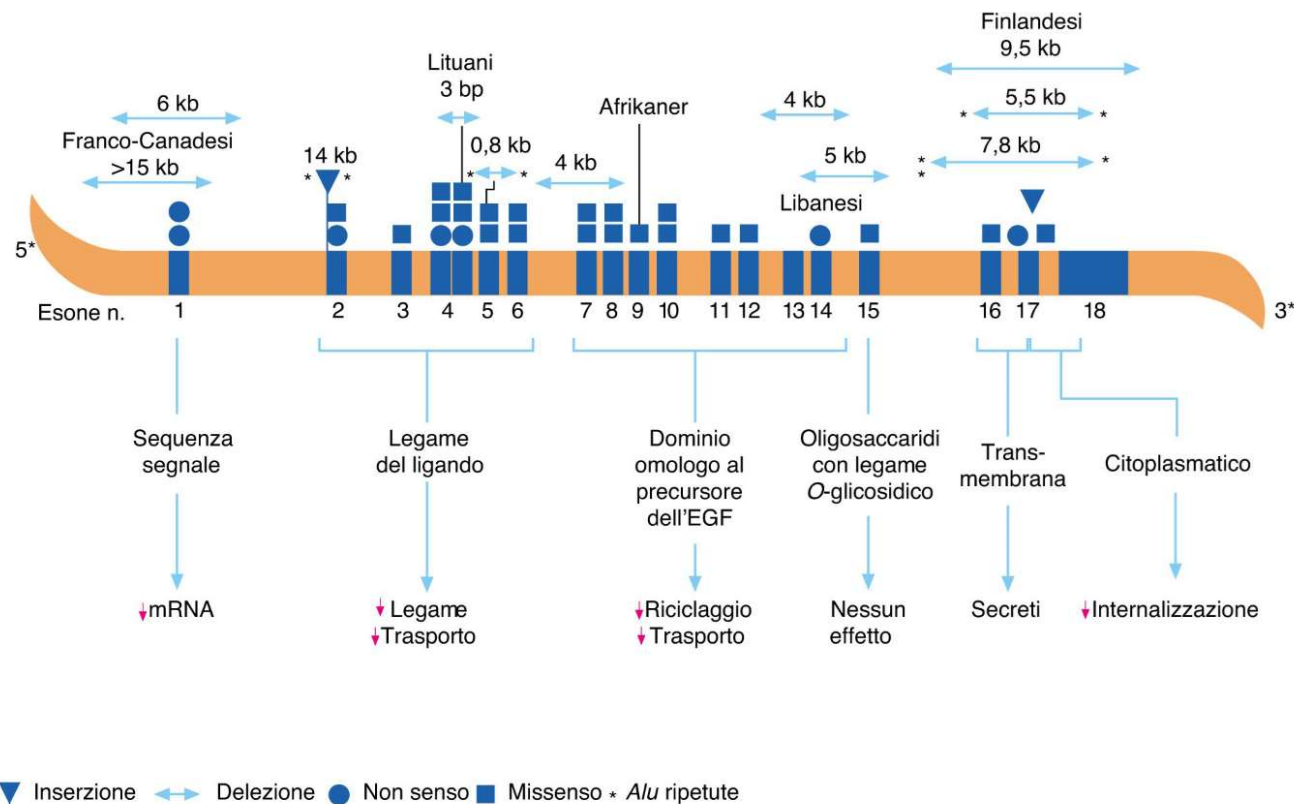
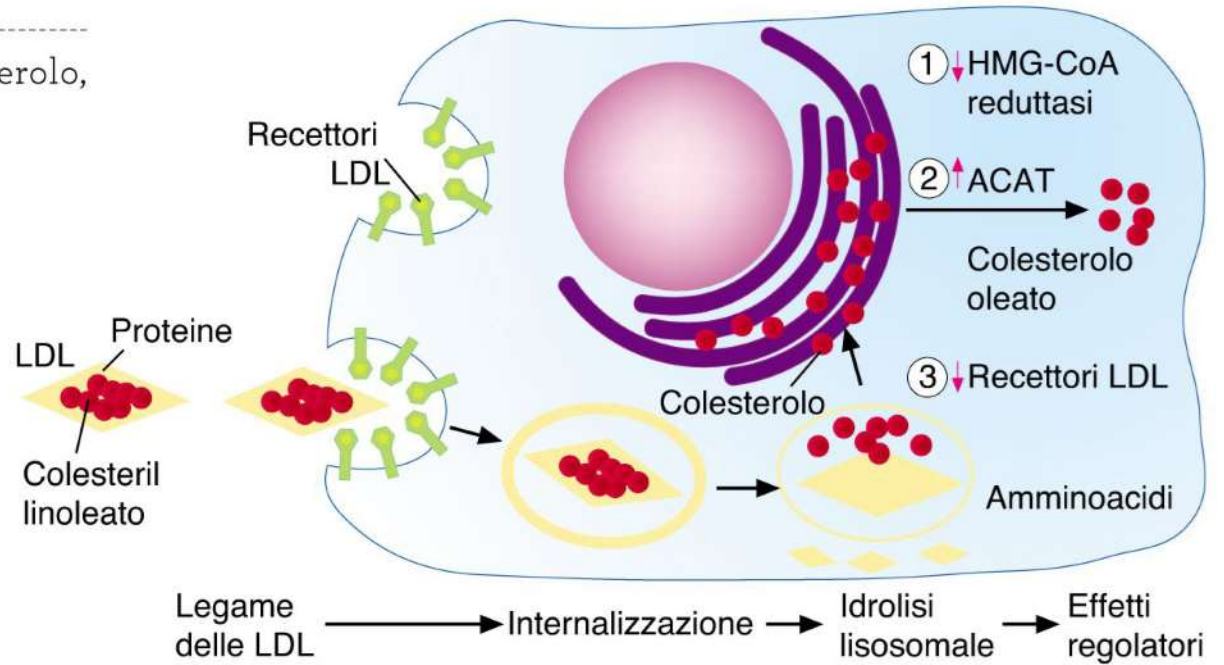


FIGURA 11.13 Gene del recettore LDL. Sono indicate le possibili numerose mutazioni puntiformi che lo interessano (nelle varie etnie) e le relative conseguenze fenotipiche e funzionali che causano la malattia.



Come funziona il recettore delle LDL? Internalizza le LDL e pertanto le rimuove dal circolo sanguigno

FIGURA 11.12 Ingresso LDL-colesterolo, via recettore, all'interno della cellula.



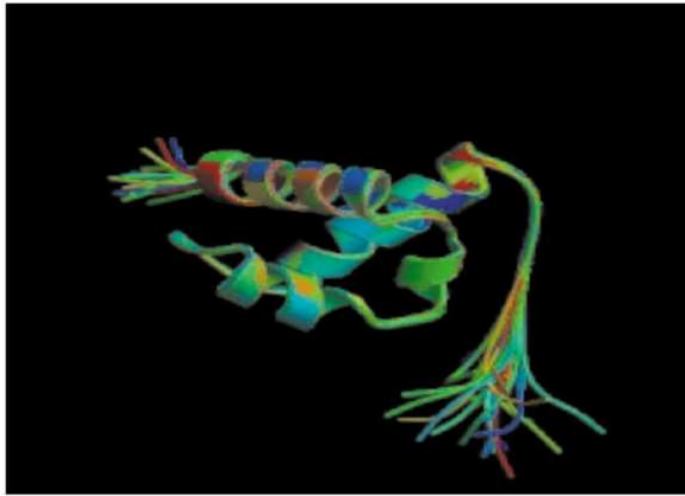
Ereditarietà autosomica dominante: Corea di Huntington (1/10.000)

La **malattia di Huntington (MH)** è una malattia ereditaria caratterizzata dalla presenza di movimenti involontari, modificazioni della personalità e danni psichici progressivi. La malattia generalmente compare tra i **30 e i 45 anni di età**, ma **in casi più rari** può esistere in una forma giovanile, con esordio **prima dei 20 anni**. E' molto raro che una persona manifesti la MH dopo i 55 anni.

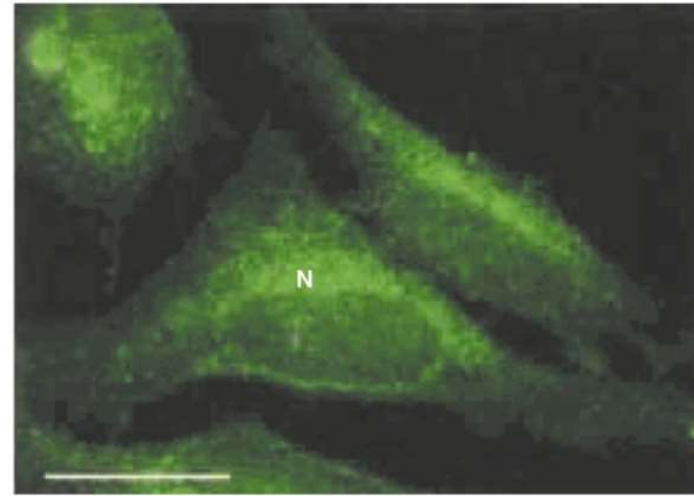
Il gene responsabile della MH è stato identificato nel 1993 e si trova sul cromosoma 4, ed è stato chiamato con una sigla: **IT-15**. Questo gene contiene le informazioni per la produzione di una proteina che è stata chiamata **huntingtina**. La funzione dell'huntingtina è ancora ignota, anche se è dimostrato che si tratta di una proteina indispensabile per la vita. Le persone affette da MH possiedono delle alterazioni nel gene della huntingtina, e per questo le loro cellule producono una forma anomala di questa proteina, che in qualche modo provoca la degenerazione dei neuroni.

Nel gene della huntingtina, oltre a numerose altre sequenze, è presente una "**tripletta**" di 3 basi nucleotidiche (per la precisione **CAG-glutammina**), che può susseguirsi un certo numero di volte. Negli individui **normali** il gene della huntingtina contiene corte ripetizioni della tripletta: da poche copie fino a circa 30. Nelle persone **affette** da MH, la tripletta è ripetuta per un numero molto più alto di volte, da 35-40 fino a più di un centinaio. Queste ripetizioni (dette anche *espansioni*) eccessive della tripletta provocano delle modificazioni ancora non chiare nella huntingtina, e presumibilmente alterano la sua funzione. La presenza di una sola copia alterata del gene (su due che ognuno di noi possiede) è sufficiente a far sì che un individuo sviluppi la malattia.

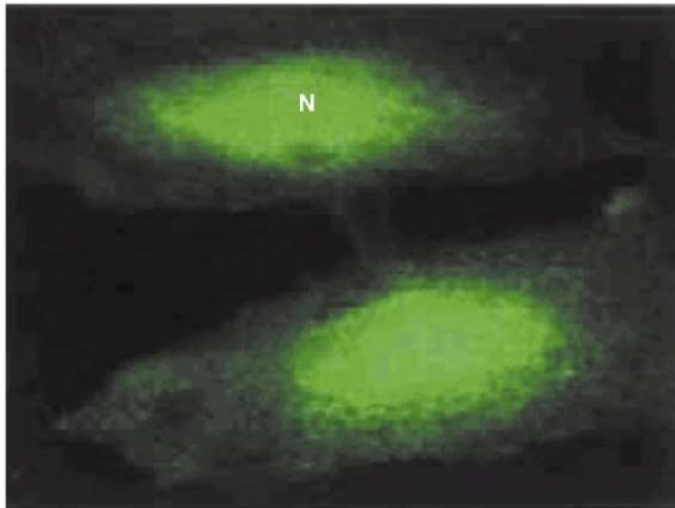




A



B



C

FIGURA 11.14 Huntingtina. (A) Modello ricostruito al computer della proteina “huntingtina” nella forma normale (normale/wild-type); (B) micrografia al microscopio ottico in cui la colorazione evidenzia la normale proteina huntingtina accumulata, principalmente, nel citoplasma cellulare aderente al nucleo; (C) la proteina huntingtina mutata risulta accumulata soprattutto all’interno del nucleo della cellula.



Ereditarietà autosomica dominante: Corea di Huntington (1/10.000)

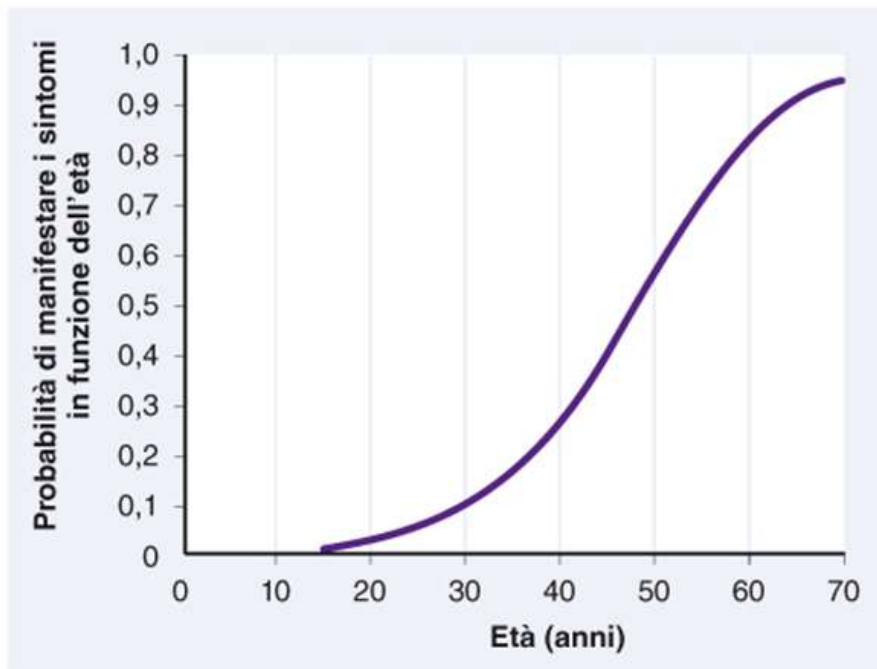


Figura 16-11 Età di insorgenza della malattia di Huntington

Il grafico mostra la probabilità cumulativa che un individuo che possiede l'allele responsabile della malattia di Huntington manifesti i sintomi a una determinata età. (Adattato da Harper, P.S., *Genetic Counseling*, 5th ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, 1998).

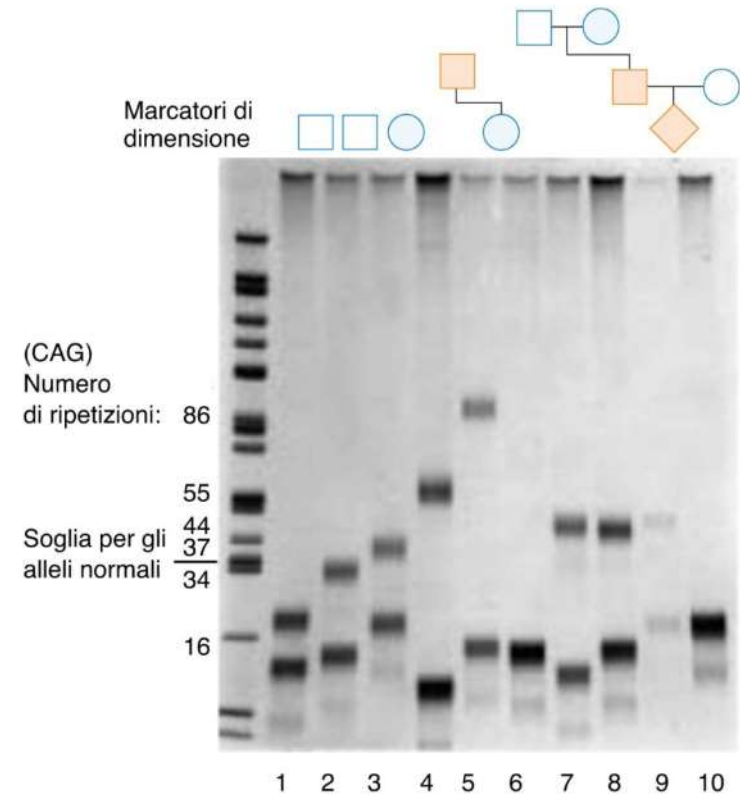


FIGURA 11.15 Diagnosi di laboratorio della corea di Huntington. Un'unica reazione di PCR consente l'identificazione di ripetizioni di triplette. Un frammento del gene contenente la ripetizione (CAG) è stato amplificato mediante PCR e separato con un'elettroforesi su gel di poliacrilammide. Le bande sono state colorate con colorazione argentea. La scala indica il numero di ripetizioni. Le corsie 1, 2, 6 e 10 contengono campioni di individui non affetti; nelle corsie 3, 4, 5, 7 e 8 ci sono campioni di individui ammalati. La corsia 5 contiene il campione di una donna con esordio giovanile (86 ripetizione) il cui padre, corsia 4, aveva 45 ripetizioni. Nella corsia 9 è mostrato il campione di un feto affetto (diagnosi prenatale).

Malattia	Gene	OMIM	Ripetizione	N. di copie normali	N. di copie nel range patologico	Segni e sintomi (fenotipo)
Sindrome dell'X fragile	<i>FMR1</i>	309550	CGG o CCG	6-50	200-2000	Ritardo mentale, testicoli di grandi dimensioni, faccia allungata
Atassia di Friedreich	<i>FRDA</i>	229300	GAA	6-29	200-900	Perdita di coordinazione e alcuni riflessi, curvatura della colonna vertebrale, cedimenti di ginocchio e caviglia
Malattia di Huntington	<i>HTT</i>	143100	CAG	10-34	40-121	Cambiamenti di personalità, movimenti incontrollati, demenza
Distrofia miotonica di tipo I	<i>DMPK</i>	160900	CTG	5-37	80-1000	Progressivo indebolimento muscolare, anomalie a cuore, cervello e livelli ormonali
Atrofia muscolare spinale e bulbare	<i>AR</i>	313200	CAG	14-32	40-55	Debolezza muscolare e deperimento in età adulta
Atassia spino-cerebellare (7 tipi)	<i>ATXN</i>	271245	CAG	4-44	40-130	Perdita di coordinazione

TABELLA 9.4 Alcune patologie determinate da espansione di ripetizioni trinucleotidiche. OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
 Biologia e Genetica, IV ed.
 EdiSES Università



Trasmissione mendeliana dei caratteri ereditari
trasmissione autosomica recessiva



Trasmissione mendeliana dei caratteri ereditari: trasmissione autosomica recessiva

Tabella. Alcuni tratti recessivi autosomici

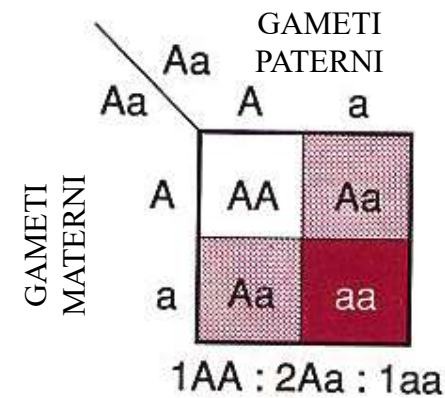
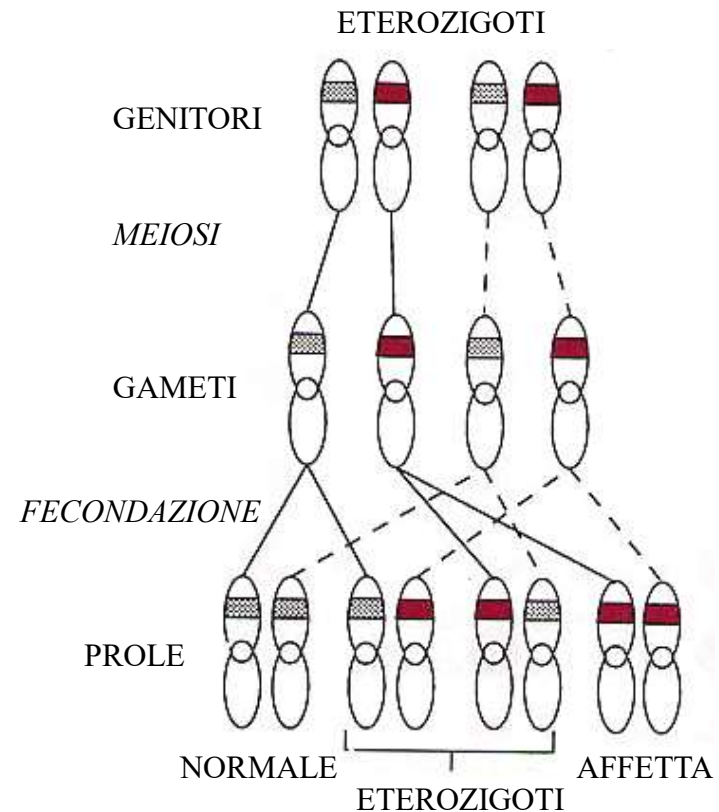
Carattere	Fenotipo	Numero MIM/OMIM
Albinismo	Assenza di pigmento nella pelle, negli occhi, nei capelli	203100
Atassia telangettasia	Progressiva degenerazione del sistema nervoso	208900
Sindrome di Bloom	Nanismo; eruzioni cutanee; aumento dell'incidenza del cancro	210900
Fibrosi cistica	Produzione di muco che blocca i dotti di alcune ghiandole e le vie aeree polmonari; spesso letale nella prima età adulta	219700
Anemia di Fanconi	Crescita lenta; difetti cardiaci; alto tasso di leucemia	227650
Galattosemia	Accumulo di galattosio nel fegato; ritardo mentale	230400
Fenilchetonuria	Eccesso di accumulo di fenilalanina nel sangue; ritardo mentale	261600
Anemia falciforme	Emoglobina anormale ; blocco dei vasi sanguigni; morte precoce	141900
Talassemia	Produzione impropria di emoglobina; i sintomi variano da leggeri a fatali	141900/141800
Xeroderma pigmentoso	Mancanza di enzimi riparatori del DNA; elevata sensibilità ai raggi UV; cancro della pelle; morte precoce	278700
Malattia di Tay-Sachs	Metabolismo alterato dei gangliosidi nelle cellule nervose; morte precoce	272800



Ereditarietà autosomica recessiva

Le malattie autosomiche recessive sono caratterizzate da manifestazioni cliniche soltanto negli individui omozigoti per il gene mutante.

I maschi e le femmine sono affetti con uguale probabilità.



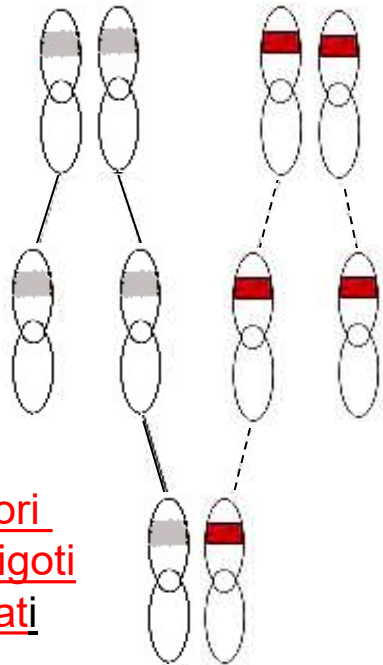
A = NORMALE, a = MUTANTE



Ereditarietà autosomica recessiva: altre possibili combinazioni

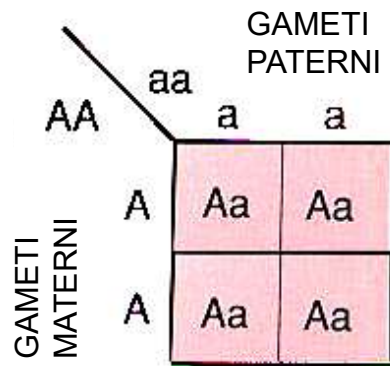
A.

NORMALE AFFETTO



Portatori
eterozigoti
obbligati

ETEROZIGOTE



Tutti Aa

A = NORMALE, a = MUTANTE

B.

ETEROZIGOTE AFFETTO

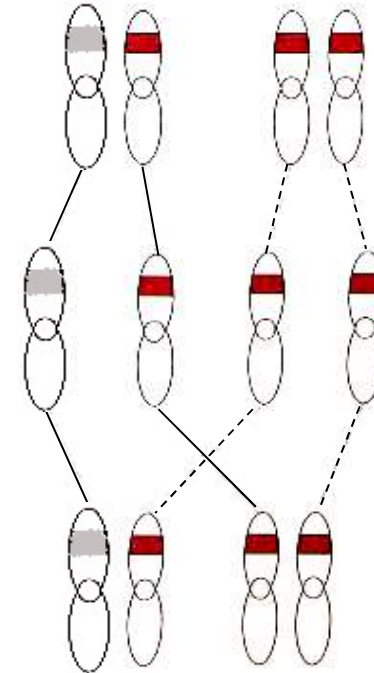
GENITORI

MEIOSI

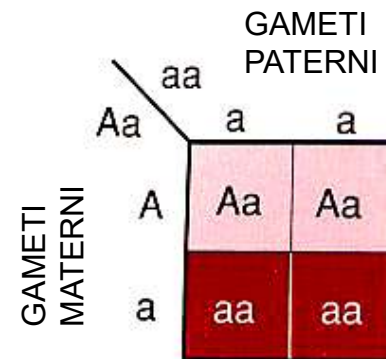
GAMETI

FECONDAZIONE

PROLE



ETEROZIGOTI AFFETTI



1 Aa : 1 aa

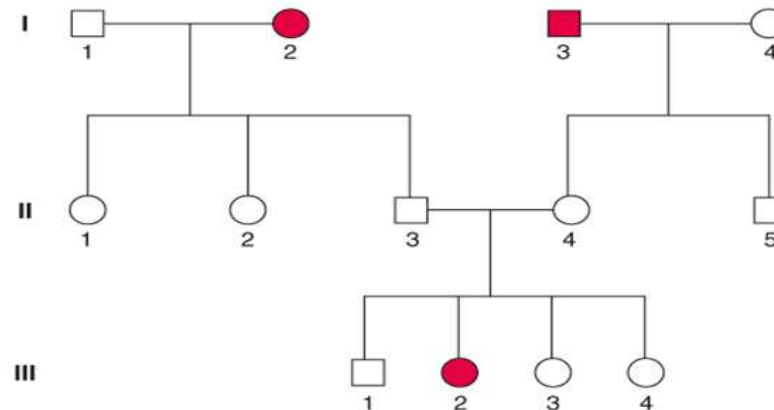
A = NORMALE, a = MUTANTE



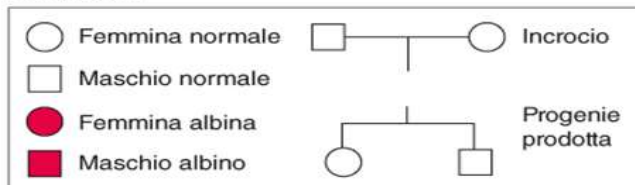
Albinismo: trasmissione autosomica recessiva



(a) Una ragazza albina, appartenente all'etnia nativa americana Cuna, gioca con gli amici. L'albinismo è frequente nell'etnia Cuna che vive nelle Isole San Blas di Panama.



LEGENDA



(b) Attraverso lo studio della storia familiare, è spesso possibile determinare il meccanismo genetico di un tratto ereditario. Consideriamo l'individuo III-2, una ragazza albina con due genitori fenotipicamente normali, i soggetti II-3 e II-4.

Figura 16-2 Un albero genealogico per l'albinismo



Anemia falciforme

Eredità autosomica recessiva
con mutazione senso

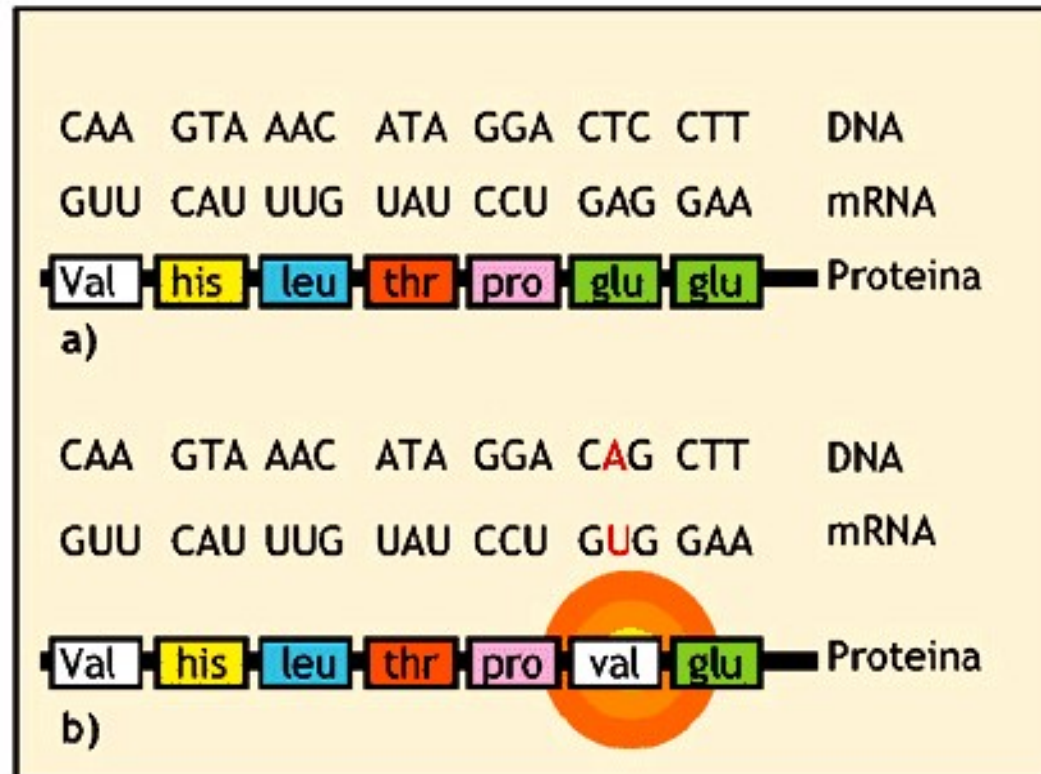


Figura 10.72 Mutazione che causa l'anemia falciforme. (a) Gene normale per la globina β , con corrispondente mRNA e proteina. (b) Nel gene mutato vi è una sostituzione nel sesto codone del primo esone del gene per la globina β , che porta nella proteina alla sostituzione dell'acido glutammico con la valina.



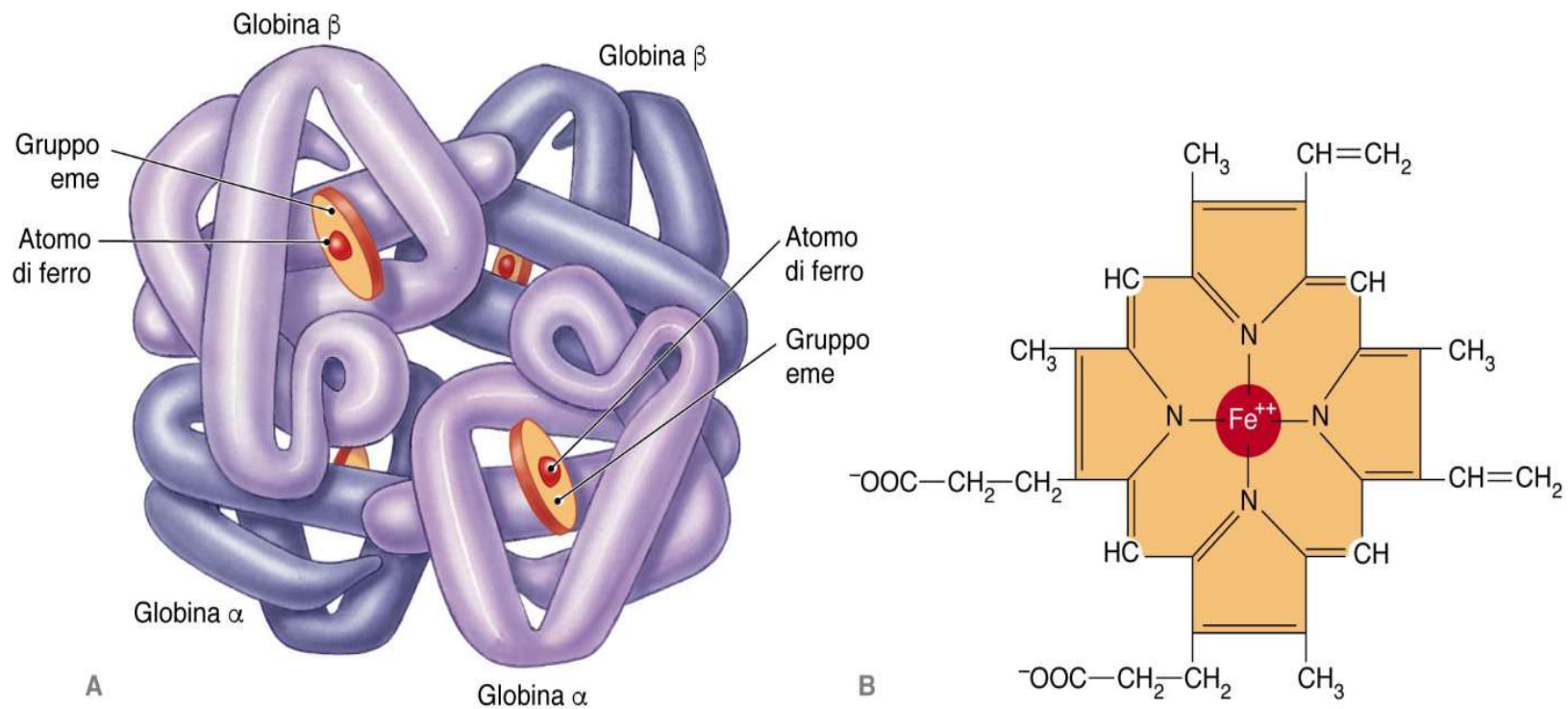


FIGURA I.11.1.3 (A) Rappresentazione schematica della ricostruzione di una molecola di emoglobina umana dell'adulto (HbA). (B) Gruppo prostetico eme.



Mutazioni di senso (missense)

Anemia falciforme: il gene della β globina presenta una mutazione **puntiforme** nel 6° codone (mutazione b^S).

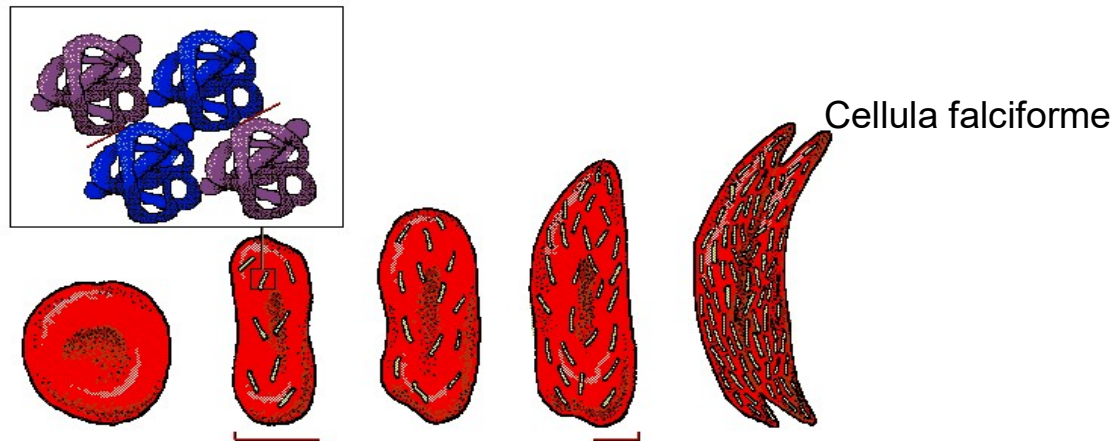
(a)	Tipo di emoglobina	Sequenza amminoacidica e sequenza dei nucleotidi del DNA	
	A	- P r o - G l u - G l u - - C C T - G A G - G A G - $\underbrace{\hspace{10em}}$ Sito <i>Mst</i> II	GAG: acido glutammico Mutazione $\left(\frac{T}{A}\right) \rightarrow \left(\frac{A}{T}\right)$ (trasversione)
	S	- P r o - V a l - G l u - - C C T - G T G - G A G -	GTG: valina



L'anemia falciforme è un carattere recessivo 1/400

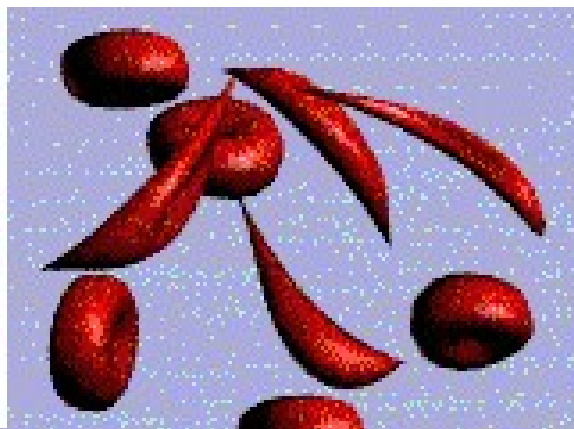
Gli americani i cui antenati vivevano in alcune parti dell'Africa occidentale, nelle pianure paludose attorno al Mediterraneo o in alcune aree del sub continente indiano presentano una alta frequenza di casi di anemia falciforme (MIM/OMIM 141900).

Gli individui colpiti da questa patologia genetica recessiva producono un tipo **anormale di emoglobina**, una proteina che si trova nei globuli rossi. Normalmente questa proteina trasporta ossigeno dai polmoni ai tessuti del corpo. Ogni globulo rosso contiene milioni di molecole di emoglobina.



Globulo rosso

Formazione di cellula falciforme



VANTAGGIO SELETTIVO

La ragione per cui l'allele recessivo per l'anemia falciforme si trova maggiormente con una frequenza più alta in alcune zone dell'Africa e dell'Asia, è bene nota.

Gli individui eterozigoti, ($Hb^A Hb^S$) che portano gli alleli sia per l'emoglobina normale Hb^A che per l'emoglobina responsabile dell'anemia falciforme Hb^S , sono più resistenti alla malaria .

Il parassita responsabile della malaria, trascorre il suo ciclo vitale nei globuli rossi, e non prospera nei globuli rossi ove vi è l'emoglobina mutata Hb^S .

Gli individui $Hb^A Hb^S$ hanno un **VANTAGGIO SELETTIVO**, sugli individui omozigoti sia $Hb^A Hb^A$ (che possono morire di malaria) che gli individui $Hb^S Hb^S$, che possono morire di anemia falciforme).

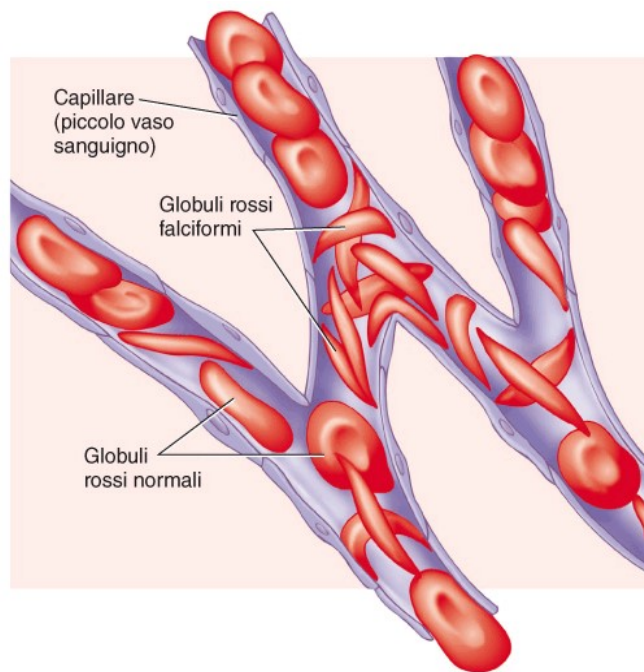


Figura 16-9 Anemia falciforme

Le cellule falciformi, al contrario dei globuli rossi normali, non passano facilmente attraverso i piccoli capillari, causando blocchi del flusso sanguigno che impediscono la distribuzione dell'ossigeno ai tessuti.



FIGURA I.11.1.2 Micrografia elettronica a scansione di eritrociti umani.



Fibrosi cistica

La Fibrosi cistica, è causata dalla mutazione di **un singolo gene** che viene ereditato come allele recessivo: forma mutata di un gene responsabile del controllo del bilancio dell'acqua, e degli elettroliti nell'organismo.

Il gene è conosciuto come CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) che codifica per una proteina di un canale ionico per il cloruro posto sulla membrana plasmatica

Tale canale è responsabile, del trasporto degli ioni Cl^- all'esterno delle cellule che rivestono il tubo digerente, e l'apparato respiratorio.

Quando lo ione Cl^- , lascia le cellule, l'acqua lo segue per osmosi, : in questo modo il secreto normale di queste cellule è relativamente acquoso. Le cellule di un individuo affetto, sono prive dei canali ionici al Cl^- il secreto ha uno scarso contenuto di acqua.

Gli individui eterozigoti, hanno solamente la metà del normale numero di canali ionici CFTR al Cl^- Funzionanti, ma questi sono sufficienti per mantenere un adeguata fluidità del secreto



Figura 16-10 Trattamento della fibrosi cistica

Uno dei trattamenti tradizionali della fibrosi cistica comporta la percussione del torace o una lieve pressione su di esso per ripulire le vie respiratorie intasate dal muco. Tale tecnica viene tipicamente adoperata dopo una terapia aerosolica, che serve per fluidificare il muco.



Ereditarietà X-linked

Le malattie X-linked sono provocate da geni mutanti sul cromosoma X.

Le malattie che raramente hanno una espressione clinica nelle femmine , le femmine eterozigoti sono X-linked recessive.

I geni mutanti X-linked **sono completamente espressi nei maschi** che hanno un solo cromosoma X e sono quindi emizigoti per i geni X-linked.

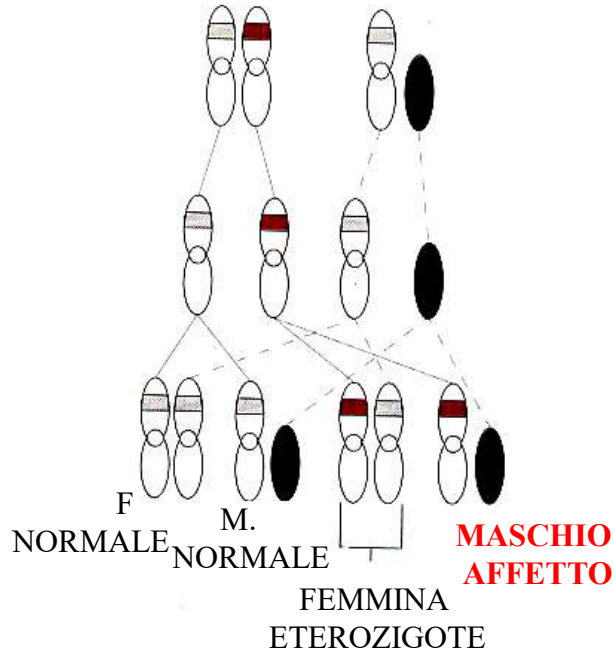


L'ereditarietà X-linked può essere meglio compresa seguendo il cromosoma X

L'incrocio più comune è tra una donna portatrice eterozigote e un uomo normale

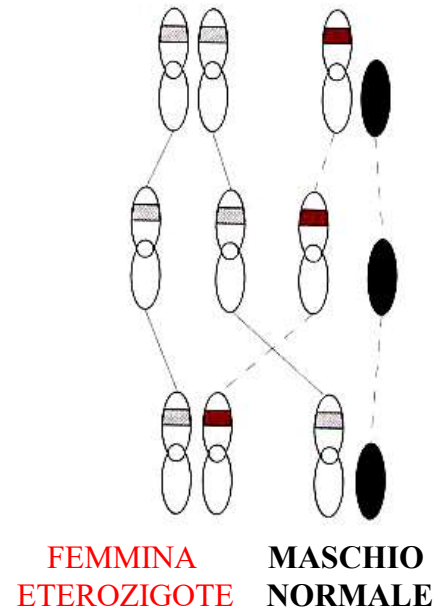
Un secondo incrocio tipico è tra un uomo affetto e una donna omozigote normale.

A. **FEMMINA ETEROZIGOTE** MASCHIO NORMALE



		GAMETI PATERNI	
		$X^A Y$	$X^a Y$
GAMETI MATERNI	$X^A X^a$	$X^A X^a$	$X^a Y$
	X^A	$X^A X^A$	$X^A Y$
		$1X^A X^A : 1X^A X^a$	$1X^A Y : 1X^a Y$

B. **FEMMINA NORMALE** MASCHIO AFFETTO



		GAMETI PATERNI	
		$X^a Y$	Y
GAMETI MATERNI	$X^A X^A$	$X^A X^a$	$X^A Y$
	X^A	$X^A X^A$	$X^A Y$
		$1X^A X^a : 1X^A Y$	

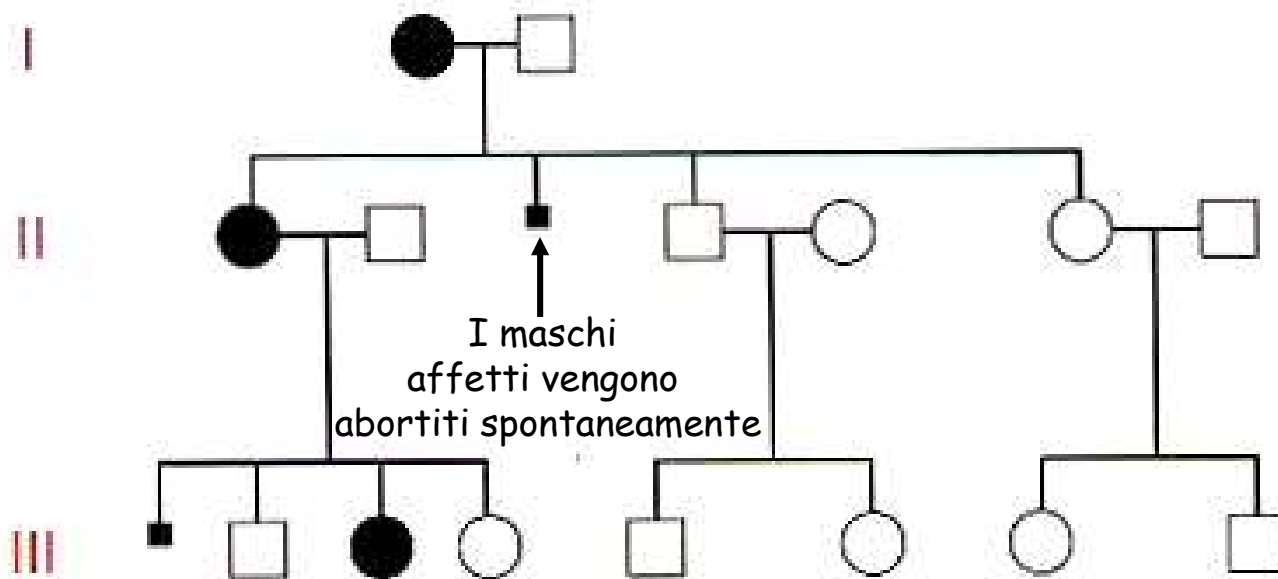
A = NORMALE, a = MUTANTE



Le condizioni legate all'X letali nei maschi

Per alcune condizioni **dominanti** legate all'X l'assenza dell'allele normale è letale prime della nascita.

Quindi non nascono maschi affetti e si osserva la malattia solo nelle femmine, che la trasmettono a metà delle loro figlie femmine.

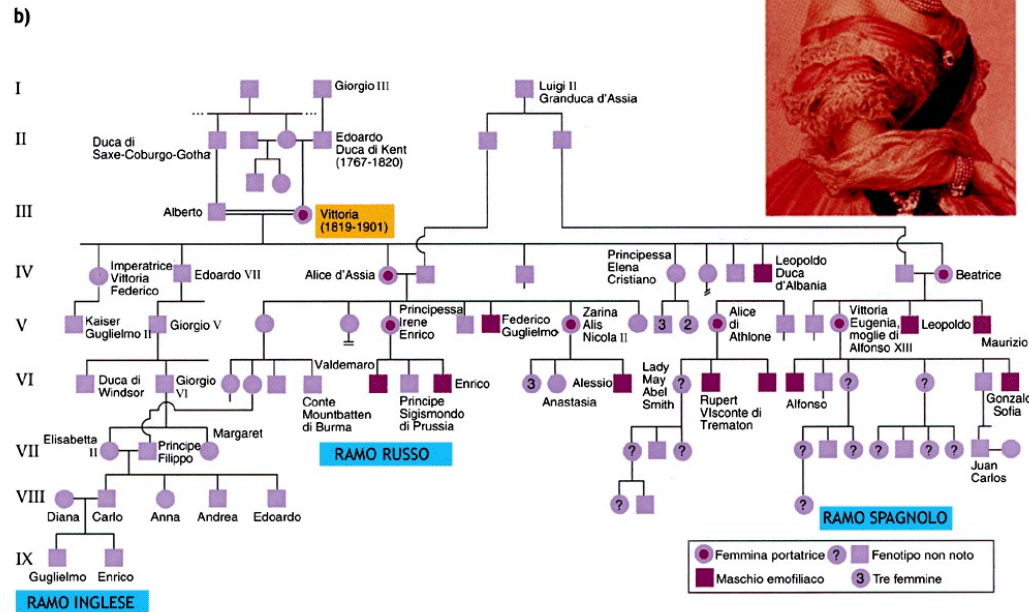


Eredità legata al cromosoma X e recessiva

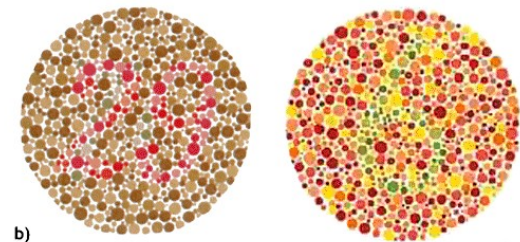
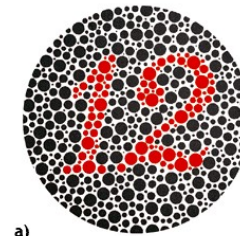
- ❑ Daltonismo: non corretta visione dei colori
- ❑ Emofilia: difetto della coagulazione del sangue
- ❑ Distrofia muscolare: malattia neuromuscolare caratterizzata da atrofia e debolezza muscolare a progressione rapida

Emofilia

■ **Figura 10.102 Emofilia A.** (a) Ritratto della regina Vittoria d'Inghilterra e (b) albero genealogico della sua famiglia in cui si evidenzia la trasmissione X-linked recessiva del difetto della coagulazione del sangue, denominato emofilia A (assenza del fattore VIII); si noti che i maschi affetti sono figli di donne portatrici sane (il casato si estende anche in Russia e Spagna).



Test per il daltonismo



Distrofia muscolare di Duchenne e Distrofia muscolare di Becker

Distrofia muscolare di Duchenne: è una malattia genetica X-linked che porta ad una progressiva degenerazione muscolare nei maschi; essa è causata a mutazioni del gene che codifica per la **DISTROFINA**, una proteina localizzata al di sotto della membrana delle cellule muscolari ma assente nei soggetti affetti.

-Questa forma è la forma grave di distrofia muscolare, con esito infausto attorno ai 20 anni.

-Incidenza: 1/3.500.

Sono state riscontrate anche femmine affette in quanto omozigote recessivi oppure ove è avvenuta l'inattivazione preferenziale del cromosoma X normale (lyonizzazione).

Il 60% delle mutazioni sono delezioni variabili del gene

Il 30% sono mutazioni puntiformi

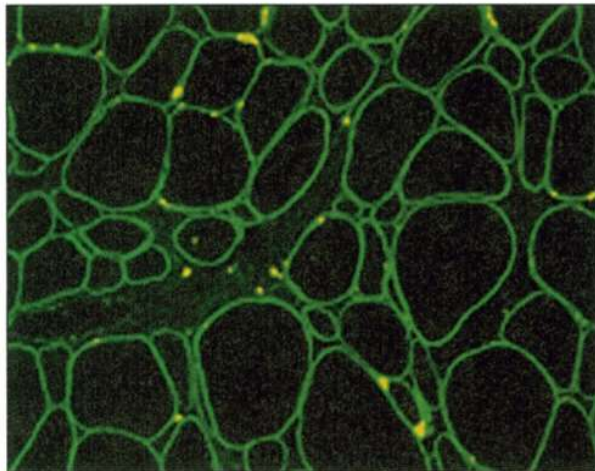
Distrofia muscolare di Becker è dovuta a mutazioni per il gene della distrofina che non provocano alterazioni gravi come quelle determinate da mutazioni frameshift: i principali domini della proteina rimangono inalterati.

La PCR multilex* , Sequenziamento permettono di eseguire la diagnosi

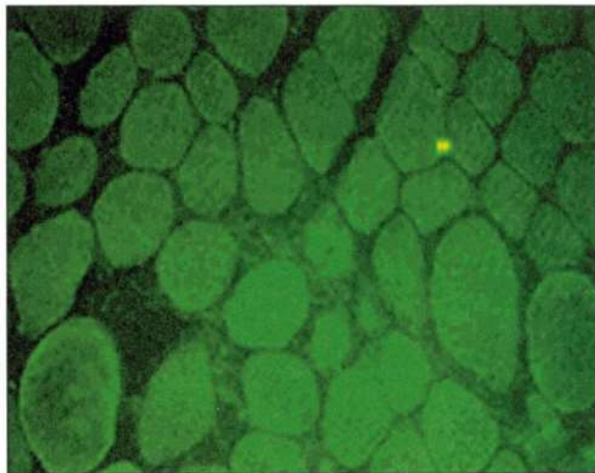
* Prossima lezione



Distrofia muscolare di Duchenne e Distrofia muscolare di Becker



A



B

FIGURA 11.61 Micrografie di un campione di tessuto muscolare in cui le cellule sono state colorate per la distrofina. In (A) si evidenzia la distrofina localizzata al di sotto delle membrane cellulari, mentre in (B) essa è assente.

