

continuazione 2

Cosa succede se si sposano due malati eterozigoti?

Abbiamo $\frac{1}{4}$ malato (BB), $\frac{2}{4}$ con genotipo Bb e un figlio sano con genotipo bb. Per cui due malati eterozigoti per una malattia dominante autosomica, possono avere figli malati oppure figli sani.

Omozigoti BB → potrebbero essere affetti da una forma molto più grave degli eterozigoti o addirittura non essere vitali.

Malattie rare → l'emozigosi per l'allele dominante è una condizione molto rara.

Alle volte il fenotipo dell'omozigote può essere molto + grave dell'eterozigote. Ad esempio: Ipercolesterolemia familiare. Si tratta di livelli anormalmente elevati di colesterolo che:

-nell'eterozigote vanno da valori poco superiori alla norma (220mg/dl) fino a circa 550mg/dl;

-nell'omozigote i valori vanno dalle 550mg/dl alle 1000mg/dl e questo porta alla formazione di placche di colesterolo anche all'interno dei vasi sanguigni e a gravi problemi cardiocircolatori anche in età infantile. Questa condizione in omozigosi è molto + rara ed anche molto + grave.

Le basi dell'ipercolesterolemia familiare sono dovute ad mutazioni a carico del recettore per LDL (low density lipoprotein), cioè del LDLR → lipoproteine con cui il colesterolo viene trasportato anche a livello dei vasi sanguigni. C'è la proteina (apolipoproteina b → proteina trasportatrice) che lega le particelle fatte da colesterolo, esteri, trigliceridi e rivestite dal singolo strato fosfolipidico. Le LDL vengono internalizzate dalle cellule epatiche perché vengono riconosciute dal recettore per il LDL, quindi la proteina che è codificata dal gene che in questa patologia si presenta come mutato. Successivamente le LDL vengono internalizzate per endocitosi all'interno delle cellule epatiche e poi vanno ai lisosomi dove colesterolo e le altre molecole lipidiche vengono distrutte dagli enzimi lisosomiali, il recettore viene poi "riciclato" nuovamente in membrana. Si conoscono oltre 150 mutazioni descritte che cadono in domini diversi e producono effetti diversi. Una mutazione a carico della porzione che lega e trasporta LDL → le LDL non vengono correttamente internalizzate. Se la mutazione avviene al gene che si occupa del riciclo del recettore, non verranno prodotti molti recettori per l'internalizzazione della membrana.

Un altro esempio di malattia autosomica dominante è il nanismo acondroplastico (acondroplasia): è una patologia che causa una statura molto bassa. È causata da una

mutazione del gene FGFR3 (un recettore per il fattore di crescita dei fibroblasti).

In condizioni normale il recettore di FGFR3 è attivo solo quando lega FGF (fattore di crescita dei fibroblasti), il legame fa dimerizzare la proteina (dimero) e questo fa sì che la proteina si attivi e scateni una serie di reazioni a cascata che portano alla trasmissione del segnale della cellula che applica un controllo negativo sull'accrescimento della cartilagine. Quando questa proteina lega FGF, spegne l'accrescimento della cartilagine e fa sì che le ossa si allunghino molto + lentamente.

Quando c'è una mutazione missense Gly380Arg, che si trova nel dominio trans-membrana, il recettore è sempre attivo anche in assenza del FGF, per cui l'allungamento delle ossa lunghe viene costantemente inibito. Il 99% dei casi di questa patologia è dovuta a questa mutazione, cioè una mutazione che fa acquisire alla proteina una nuova funzione che prima non aveva, per cui questa mutazione è chiamata gain of function. Mentre le mutazioni che distruggono la funzione della proteina sono le mutazioni loss of function (come ipercolesterolemia familiare).