

MALATTIE A BASE EREDITARIA

Il patrimonio genetico codifica per le proteine per il 2%, più del 50% è formato da geni con funzione non nota. Ci sono 30000 geni e la differenza individuale è $<0,1\%$. La forma più comune del differenziamento è il single nucleotide polymorphism che può essere presente in ogni genoma e $<1\%$ è presente in geni.

Le malattie possono essere ambientali, genetiche e ad eziologia combinata come obesità o tumori. Le malattie ereditarie derivano da un genitore e sono trasmesse attraverso la linea germinale → familiari. Le

Le malattie congenite sono mutazioni che si verificano in quella generazione, non tutte queste sono fenotipicamente evidenti.

Modificazioni permanenti al DNA sono:

- Linea germinali → malattie ereditarie
- Linea somatica → tumori o malformazioni

Malattie genomiche sono acquisizione e perdita di interi cromosomi → trisomie

Cromosomiche sono riarrangiamento di cromosomi sono visibili ma poco frequenti

Geniche dovute a sostituzioni e delezioni che creano nuove sequenze codificanti e non.

Le mutazioni puntiformi possono provocare sostituzioni non conservate o generazione di codoni di stop. Una mutazione puntiforme è quella che avviene nell'anemia falciforme sulla beta2 globina.

C'è una delezione di una singola base sulla glicosiltransferasi con generazione dell'allele 0. Questo causa un frame-shift che produce una proteina non funzionale. Un'altra mutazione è sulla beta 0 talassemia che crea un codone di stop che forma una globina più corta e degradata subito.

Il globulo rosso è deossigenato c'è una perdita di strutture cellulari che comporta la formazione di falci e il cambiamento di membrana che aumenta l'aderenza e transit globuli rossi, inoltre c'è un invecchiamento dei globuli rossi.

Ci sono vari tipi di disordini genetici:

DISORDINI COLLEGATI A GENI DI AMPIO AFFETTO

Sono patologie rare derivate da mutazioni di un singolo gene, ma con effetto ampio. Ogni individuo è portatore di 5/8 mutazioni potenzialmente pericolose, ma la maggior parte sono recessive, non tutte producono patologie, sono alla base dell'evoluzione.

La manifestazione clinica dipende dal grado di omo/eterozigosi. Quando c'è codominanza entrambi gli alleli vengono espressi anche durante la eterozigosi. Inoltre, un singolo gene può avere un effetto pleiotropico e le mutazioni che avvengono su diversi loci possono produrre lo stesso effetto.

Questi disordini sono a carattere mendeliano e si dividono in

- Autosomiche dominanti
- Autosomiche recessive
- X-linked
- Non classic pattern of inheritance

Le autosomiche dominanti si manifestano in eterozigosi in cui almeno uno dei genitori la possiede. Colpiscono entrambi i sessi ed entrambi la possono trasmettere. In alcuni casi la patologia è congenita e diventa ereditaria se coinvolge le linee germinali. Il gene può essere espresso diversamente negli

individui. Un esempio è l'aterosclerosi dovuta ad ipercolesterolemia familiare. In base ai meccanismi biochimici può esserci una perdita di una funzione o l'acquisto.

La perdita ha una gravità che dipende dal tipo di proteina, estensione della perdita se la inattiva o avviene una mancata funzione. Per alcuni enzimi la perdita è compensata dall'eterozigosi. È grave se le proteine coinvolte sono quelle della regolazione di vie metaboliche complesse o se sono le proteine citoscheletriche fondamentali che se sono perse più del 50% c'è una manifestazione fenotipica grave.

L'acquisto di una funzione permette alla proteina di avere nuove proprietà.

Le autosomiche recessive si manifestano in omozigosi e sono le più diffuse. La manifestazione non coinvolge i parenti e i fratelli anno la stessa probabilità. Sono associate a consanguineità. Ci sono manifestazioni cliniche uniformi, c'è dominanza completa con manifestazioni precoci. La perdita di una funzione spesso è totale.

Gli x-linked sono tutti i sex-linked. Sono collegati al cromosoma X e Y. Molti geni di Y sono collegati alla spermatogenesi quindi i maschi spesso sono sterili.

Gli x-linked recessive inheritanche sono quando lo Y non è omologo ad X per quasi tutte le sequenze. Sono la maggioranza, il maschio non trasmette il disordine ai maschi, ma a tutte le femmine. La femmina etero zigotica non esprime completamente il cambiamento fenotipico.

Gli x-linked dominant inheritance sono provocati da alleli dominanti nel cromosoma X. Trasmessi da femmina eterozigotica al 50% dei figli maschi e 50% femmine. Maschio eterozigotico a tutte le femmine colpite e nessuno dei maschi se la femmina con cui sia accoppia non è portatrice

I disordini mendeliani sono provocati da formazione di una proteina non normale e quindi riduzione performances del gene. Coinvolgono tutti gli stati della produzione di una proteina. Gli effetti fenotipici possono essere diretti quindi gene anormale che codifica proteina anormale o indiretti cioè interazioni di una proteina mutante con altre proteine. I meccanismi sono difetti di enzimi, di recettori e di trasporto, struttura, funzione e quantità proteine non enzimatiche, nella reazione a farmaci.

DIFETTI ENZIMI

I difetti di enzimi sono dovuti o a poco enzima o a tanto enzima che funziona poco. C'è l'incapacità di inattivare un substrato tossico come avviene nell'enfisema polmonare, c'è un accumulo del substrato o degli intermedi oppure può esserci una diminuzione del prodotto come avviene nell'albinismo dove diminuisce la tirosinasi e di conseguenza anche la melanina.

Le patologie da accumulo lisosomiale sono provocate da una deficienza ereditaria di un enzima lisosomiale che induce un accumulo del substrato all'interno dei lisosomi. Il lisosoma è primario in cui contiene enzimi idrolitici che si fonde con vacuoli fagocitari dando origine al secondario che viene chiamato fagolisosoma. I lisosomi hanno una attività eterofagica di digestione materiale extracellulare assunto per fagocitosi o pinocitosi. Hanno anche una attività autofagica per la digestione di componenti cellulari sequestrati in un vacuolo autofagico del Re, che si fonde con componenti del Golgi creando autofagolisosomi.

Le patologie lisosomiali sono classificate in espressione di un enzima non attivo cataliticamente, processamento post-traduzionale non corretto, mancanza attivatore enzima, mancanza attivatore substrato che permetta la distruzione e mancanza proteine di trasporto per far uscire materiale dai lisosomi.

Le patologie da accumulo di glicogeno possono essere:

- Forma epatica: coincide con l'accumulo di glicogeno nel fegato a causa deficit di glucosio 6 fosfatasi.

- Forma diffusa: coincide con accumulo di glicogeno nei tessuti a causa deficit di maltasi acida
- Forma mioepatica coincide con l'accumulo di glicogeno nei muscoli ed aumento di lattato a causa deficit miofosforilasi

I difetti dei recettori e sistemi di trasporto portano ad ipercolesterolemia familiare. È dovuta a modificazioni del gene della LDL-R. È la più frequente dei disordini mendeliani, la eterozigosi comporta aumento del colesterolo a livello ematico. La omozigosi comporta un aumento di 5/6 volte del volume. I VLDL vanno dal fegato al sangue, nei tessuti viene idrolizzato dalla lipoproteinalipasi in IDL ricco di colesterolo, 50% IDL va nel fegato il restante torna in circolo e idrolizza in LDL. LDL viene rimosso mediante LDL-R o LDL-R ossidata. LDL si lega a LDL-R nelle coated pits, che vengono internalizzate e si riversano nei lisosomi dove LDL è degradato e il colesterolo è utilizzato.

La ipercolesterolemia familiare è provocata da mutazione su LDL-R, ci sono circa 900 mutazione. Nell'omozigosi si ha la perdita totale del recettore e LDL rimane nel plasma dove è fagocitata dai monociti mediante scavenger receptor mediatet trafficking del colesterolo nei monociti.

DIFETTI PROTEINE STRUTTURALI

La sindrome di Marfan è un disordine del connettivo che si manifesta con lesione a scheletro, occhi e sistema cardiovascolare. È 80% ereditario e ci sono 500 mutazioni alla fibrillina, nella maggior parte non patogena. Le mutazioni alla fibrillina 1 comporta sindrome di Marfan, alla fibrillina 2 comporta aracnodattilia contrattile congenita. La sindrome di Ehlers-Danlos comporta difetti nella sintesi e nella struttura delle fibrille di collagene. Ci sono 6 varianti. Le fibre di collagene mancano di forza tensile creando arti iperestensibili, articolazioni ipermobili e cute fragile. La Khyphoscoliosi è la più comune in cui mana la lisil-idrossilasi. La vascular type è dovuta ad anormalità collagene 3. La athrocalasia e dermatosporassi è una mancata conversione di procollagene 1 a collagene. La prima è una mutazione del collagene che ne impedisce rapida digestione, la seconda è una mutazione della pro-collagene N-peptidasi.

DIFETTI PROTEINE CHE REGOLANO CRESCITA CELLULARE

Creano disordini autosomici dominanti, un esempio è la neurofibromatosi 1 che causa la malattia di Recklinghausen con tumori neurali dispersi nel corpi, amartomi, lesioni scheletriche e alla cute. C'è una modificazione alla neurofibromina

DISORIDNI AD EREDITA' MULTIFATTORIALE

È un azione combinata dell'ambiente più due o più geni. Il rischio della malattia è correlato al numero di geni modificati. Esempi sono la gotta o il diabete mellito di tipo 2.

ANOMALIE GENOMICHE

Sono dette cariotipiche e sono quelle anomalie che determinano un cambiamento al numero di cromosomi di un genoma. Il cariotipo normale è 22 coppie identiche e 2 cromosomi sessuali, XX nella donna e XY nell'uomo. Ognuno è formato da un braccio corto p e un braccio lungo q uniti nel centromero. Il numero di cromosomi varia nelle specie ad esempio il cane ha 38+2, il bovino 29+2. Le modificazioni cromosomali possono essere in numero creando euploidie aberranti come monosomie, trisomie, mosaicismo, o essere in struttura come delezioni, inversioni, isocromosomi, traslocazioni, ring chromosomes.

L'assetto cromosomiale conferisce alla cellula la caratteristica di aploide. Euploide significa corretto assetto cromosomico, poliploidia c'è la presenza di più di due serie di cromosomi, aneuploidia sono presenti cromosomi in eccesso in difetto. Non è compatibile con la vita → aborto. Il mosaicismo è quando ci sono errori di mitosi nelle prime fasi, c'è la presenza di due o più popolazione nello stesso individuo. Un esempio è la sindrome di Klinefelter che si verifica con ipogonadismo maschile con 2 o più X e uno o più Y. Nella

monosomia manca un X come nella sindrome di Turner che provoca ipogonadismo in femmine normali. La trisomia è quando c'è un cromosoma in più come nella sindrome di Down provocata da una non disgiunzione meiotica.

Le modificazioni strutturali sono la delezione con una perdita di una porzione di cromosoma, ring chromosome che è una forma di delezione in cui le estremità si frantumano e si fondono, inversione che è un rifrangimento che coinvolge due rotture nello stesso cromosoma → pericentrico, paracentrico. La traslocazione è quando un segmento viene traslocato su un altro. La traslocazione può essere bilanciata in cui c'è una rottura su tutte e due i cromosomi e comporta uno scambio di materiale fenotipicamente normale o sbilanciata che deriva da una fecondazione e si ha una perdita di materiale genetico. Per gli isocromosomi un braccio viene perso, ma ne viene duplicato un altro.