



Le basi molecolari delle malattie genetiche I

Gabriella De Vita

gdevita@unina.it

26 ottobre 2022

**Malattia genetica:
malattia causata da una mutazione
ereditata o acquisita**

Quelle che conosciamo meglio sono dovute a mutazioni nei
geni codificanti proteine

Un **GENE** può essere definito in almeno due modi:

1. Un determinante, o un co-determinante, di un carattere ereditato in accordo con le leggi di Mendel
2. Un'unità funzionale di DNA

(formale vs molecolare)

Caratteri/malattie mendeliani:

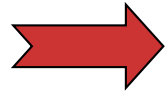
Un certo genotipo a un locus è necessario e sufficiente perché il carattere sia espresso

OMIM database: www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

Circa 24.600 voci tra geni (16.000) e caratteri (8.600) associati a geni noti o ereditati in modo mendeliano ma per i quali non è noto il gene

Malattie/Caratteri mendeliani

Dominante



Si manifesta nell'eterozigote

Recessivo



Non si manifesta nell'eterozigote

Dominanza e recessività sono proprietà dei caratteri (fenotipi), non dei geni o degli alleli

- Talassemia: recessiva/Tratto talassemico: dominante
- Anemia falciforme: recessiva/Resistenza alla malaria: dominante

Dominanza incompleta e codominanza

Nell'uomo la maggior parte dei caratteri geneticamente determinati non si comporta in modo mendeliano, poiché ciascuno è controllato da più loci.

Più è complesso il pathway tra DNA e fenotipo meno probabile è che mostri un pattern di ereditarietà mendeliano:

- Polimorfismi del DNA
- Varianti di proteine (mobilità, attività, ecc.)
- Difetti dello sviluppo (palatoschisi, spina bifida ecc.)
- Tratti comportamentali (IQ, schizofrenia, ecc.)

Caratteri non-mendeliani: più loci, con il contributo più o meno grande dell'ambiente (multifattoriali)

Oligogenici

Poligenici

Locus principale + background poligenico

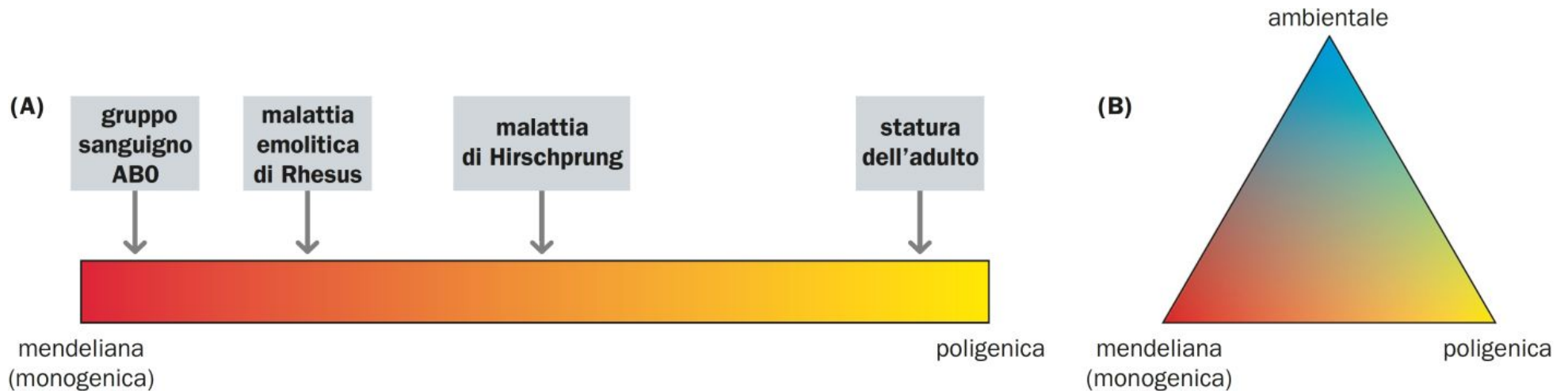


Figura 5.1 Determinanti di un fenotipo. (A) Il gruppo sanguigno ABO dipende, con rare eccezioni, dal genotipo a un singolo *locus*, ABO in posizione 9q34 (► **Focus 15.1** per una spiegazione di questa nomenclatura). La malattia emolitica di Rhesus, che colpisce i neonati, dipende dal genotipo di madre e figlio nel *locus* RHD in posizione 1p36, ma anche dalla loro compatibilità ABO. La malattia di Hirschsprung

dipende dall'interazione di diversi *loci*. La statura adulta è determinata dall'effetto cumulativo di molti *loci*, ciascuno con un basso effetto. (B) I fattori non genetici, chiamati nel loro insieme *fattori ambientali*, sono importanti per molti fenotipi, per esempio la malattia di Hirschsprung. L'eziologia complessiva di un carattere potrebbe essere rappresentata come un punto in un posto qualsiasi del triangolo.

Patologie comuni (es. diabete, ipercolesterolemia, ...) hanno un'eziologia molto eterogenea:

Mendeliana

Ambientale

Multifattoriale



Malattie complesse

Lo studio delle basi molecolari delle malattie consente di correlare i fenotipi ai genotipi che li causano

Fino a tempi recenti le ricerche su di una malattia genetica si concludevano con l'identificazione delle mutazioni in un gene candidato

Oggi con l'NGS l'identificazione delle varianti è banale (≈ 20.000 per genoma vs RG), non lo è invece capire quale/i siano responsabili del difetto

Nello studio delle varianti è fondamentale distinguere tra

- Patogeniche/non patogeniche
- Perdita di funzione/acquisto di funzione

MUTAZIONE

regioni codificanti

Splicing, stabilità RNA

regolazione

Proteina anomala

Proteina normale

Perdita di funzione

Guadagno di funzione

Nuove proprietà

Espressione ectopica

diminuita

aumentata

inappropriata

Un cambio di sequenza e' patogenico?

Delezione dell' intero gene, mutazioni nonsense, frameshifts

Mutazioni nelle sequenze consenso per lo splicing

Mutazioni non sinonime (missense) in un dominio funzionale della proteina

Mutazioni in aminoacidi conservati filogeneticamente

Sostituzioni non conservative degli aminoacidi

Una variante nel gene candidato trovata in un paziente affetto *de novo* e non nei suoi genitori sani

Rapporto tra genotipo e fenotipo

**Variazioni del fenotipo (eterogeneità clinica)
di una stessa malattia
possono essere dovute a tre fenomeni genetici**

Eterogeneità allelica

Eterogeneità di locus

Azione di geni modificatori

Rapporto tra genotipo e fenotipo

**Eterogeneità
allelica**

**Differenti
alleli per locus**

**β talassemie
PKU (PAH)
Fibrosi cistica**

**Eterogeneità
di locus**

**Differenti
loci**

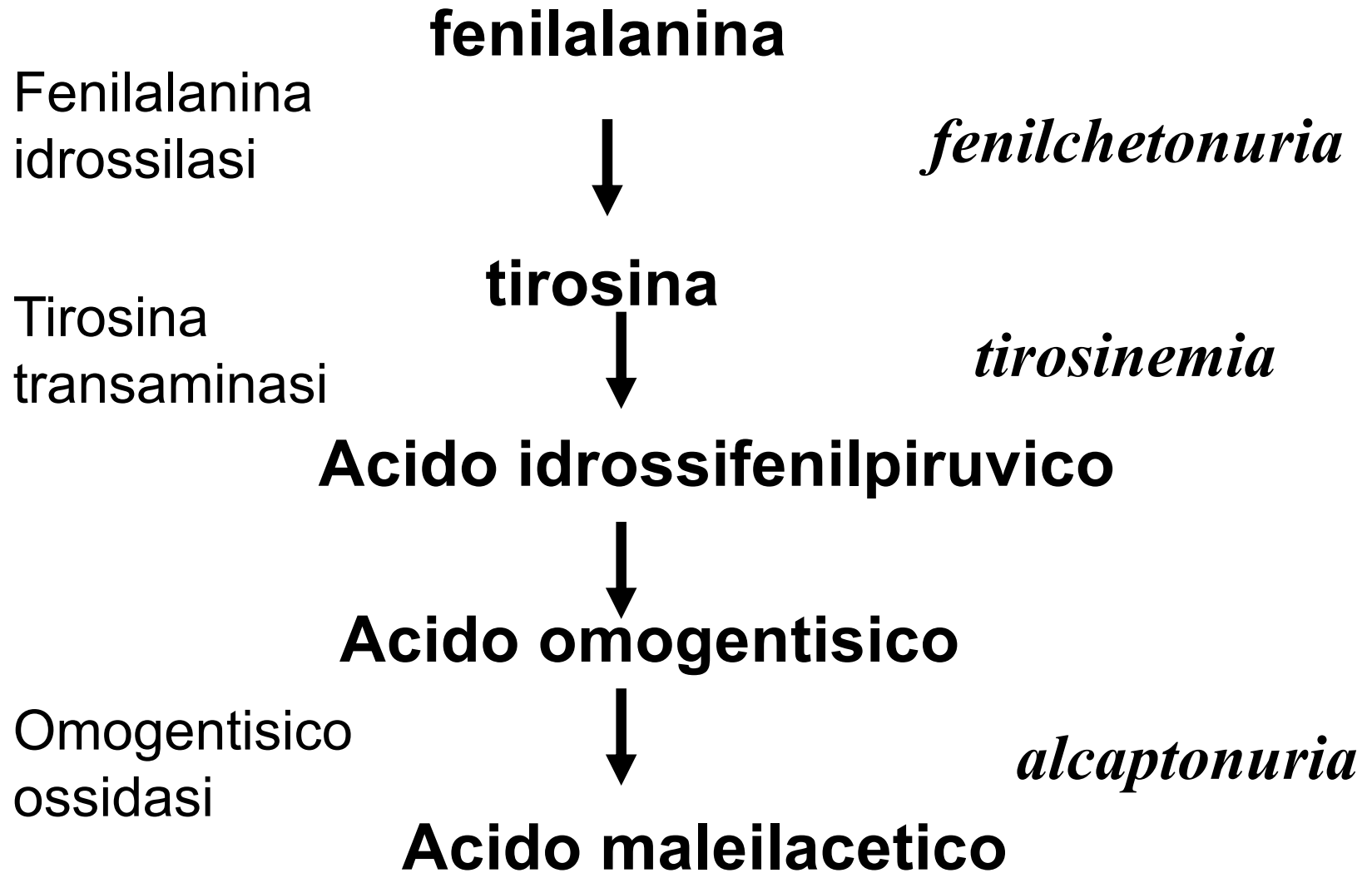
**PKU
Ipoacusia**

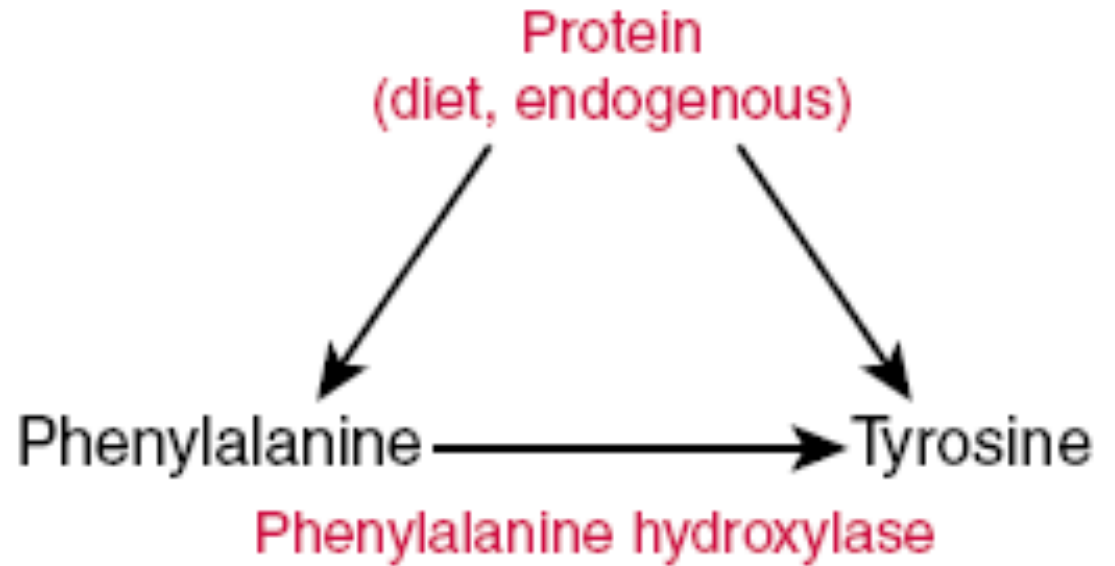
**Geni
Modificatori**

**Altri loci modificano il
fenotipo determinato
da un locus maggiore**

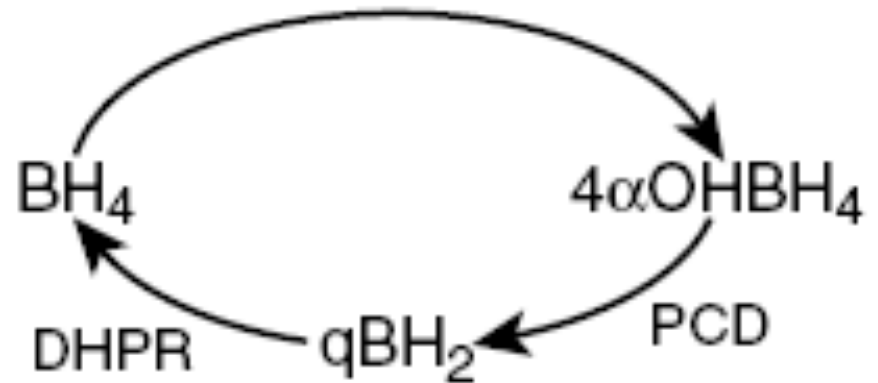
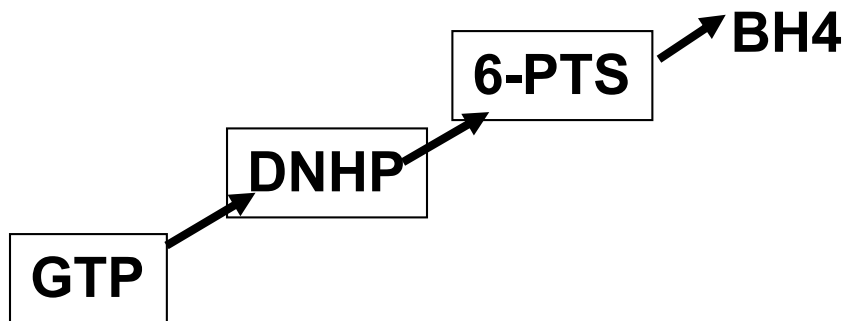
**Fibrosi cistica
talassemie**

Alcune amminoacidopatie

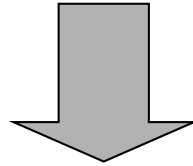




Cofattore Tetraidrobiopterina (BH4)



1/2900 nati vivi è affetto da PKU



Screening neonatale

(livelli sierici di fenilalanina)

Eterogeneità allelica nella PKU

PKU classica

PKU varianti

Non PKU

Fenilalanina idrossilasi
(oltre 400 mutazioni)

Eterogeneità di locus nella PKU (1-3%)

Alterato riciclo
BH₄ (tetraidrobiopterina)

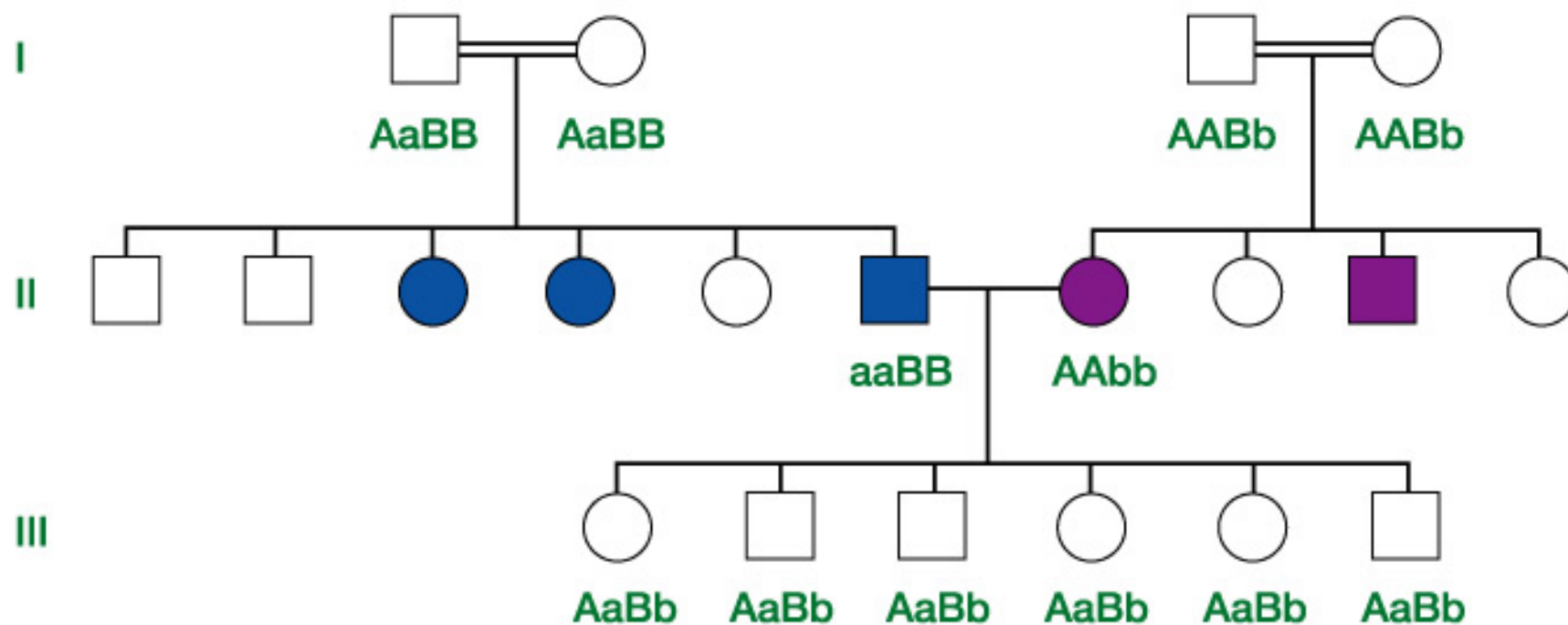
PCD
DHPR

Alterata sintesi BH₄

GTP-CH
6-PTS

Eterogeneità di locus → Complementazione

Complementazione

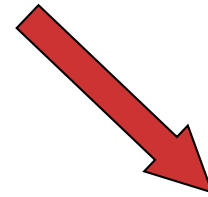


Ipoacusia autosomica recessiva

La mutazione patogenica causa perdita o guadagno di funzione? (LoF vs GoF)

Generalmente le mutazioni GoF danno trasmissione dominante della malattia mentre quelle LoF la danno recessiva

Mutazioni



Perdita di funzione

**Il prodotto genico
ha funzione ridotta
o nulla**

Guadagno di funzione

**Il prodotto genico fa
qualcosa di
anormale**

Perdita di funzione

Un fenotipo è probabilmente causato da una mutazione con perdita di funzione quando

**una mutazione puntiforme o
una delezione
presentano un fenotipo simile**

(eterogeneità allelica)

Ataxia Telangiectasia (AR): esempio di LoF

Ataxia-telangiectasia is a rare, childhood neurological disorder that causes degeneration in the part of the brain that controls motor movements and speech. Children with A-T usually have normal or above normal intelligence.

The first signs of the disease, usually occurring during the first five years of life, are:

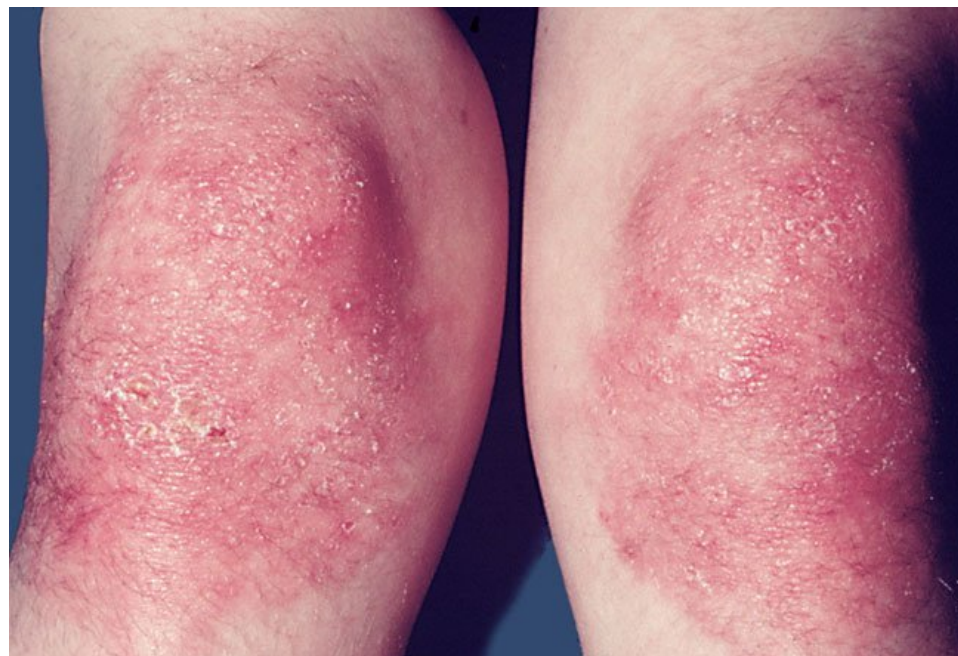
- Unsteady walking
- Slurred speech

Other signs occurring later:

- Telangiectasias (tiny, red "spider" veins), which appear in the corners of the eyes or on the surface of the ears and cheeks, are characteristic of the disease, but are not always present and generally do not appear in the first years of life.
- About 35 percent of those with A-T develop cancer, most frequently acute lymphocytic leukemia or lymphoma.
- The most unusual symptom is an acute sensitivity to ionizing radiation, such as X-rays or gamma rays.
- Many individuals with A-T have a weakened immune system, making them susceptible to recurrent respiratory infections.

Other features of the disease may include mild diabetes mellitus, premature graying of the hair, difficulty swallowing, and delayed physical and sexual development.

Ataxia Telangiectasia



Mutazioni nel gene ATM in pazienti con Ataxia teleangectasia (AR)

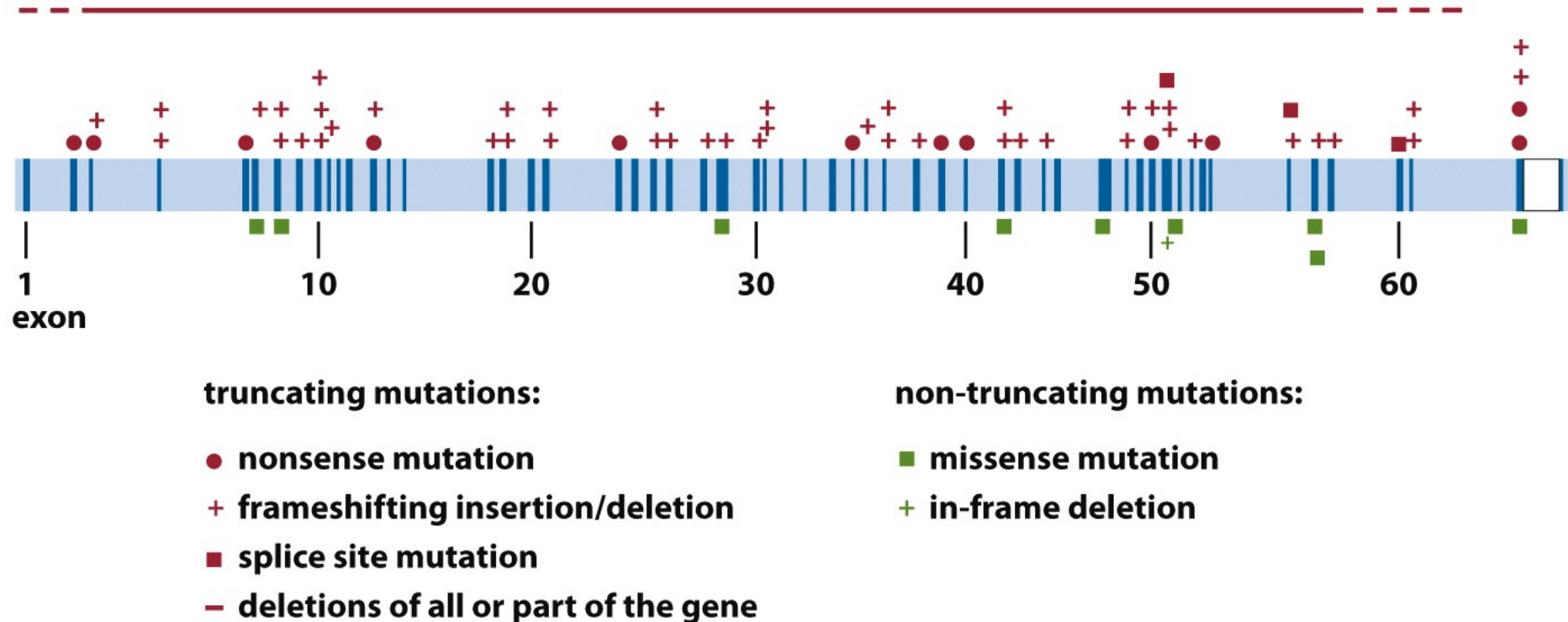


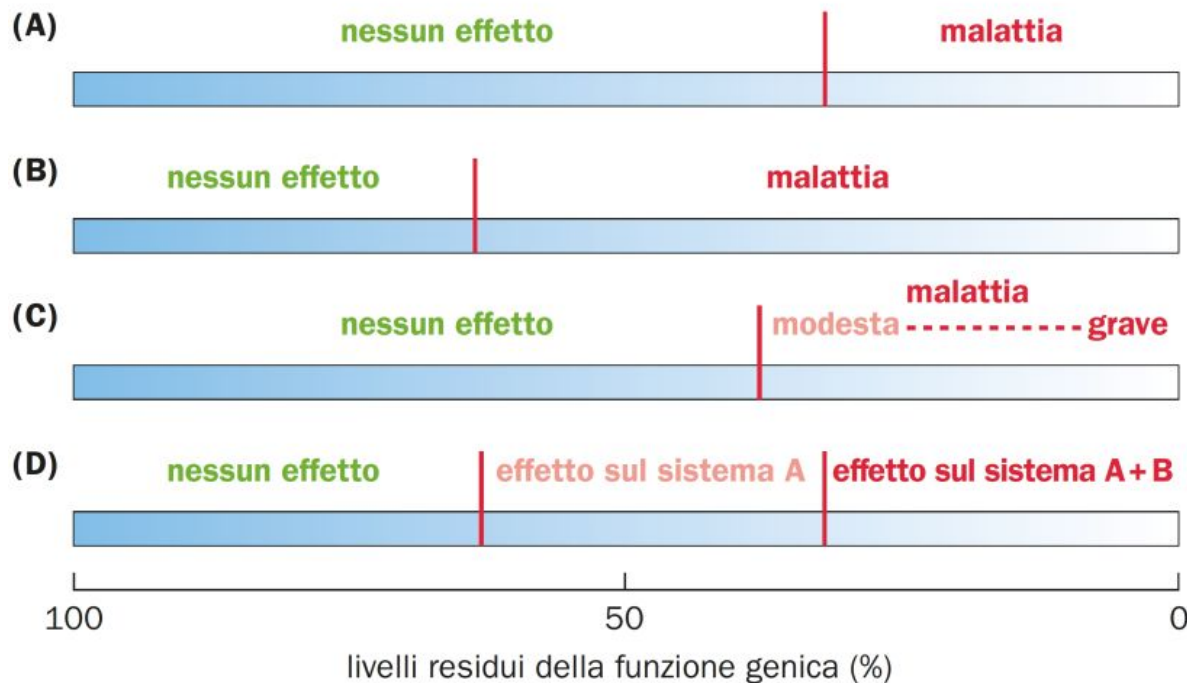
Figure 13.22 Human Molecular Genetics, 4ed. (© Garland Science)

Eterogeneità allelica → Eterozigoti composti

La maggior parte degli individui malati di malattie recessive sono eterozigoti composti

Rapporti tra perdita di funzione e fenotipo

Ogni gene biallelico ha una normale funzione svolta al 50% dal prodotto di ciascun allele



R

D

CF

OI

Figura 16.17 Le quattro possibili relazioni tra la perdita di funzione di un gene e il fenotipo clinico.

Le barre mostrano il livello globale della funzione prodotta dagli effetti combinati dei due alleli di un gene.

(A) Questa malattia, in cui la riduzione del 50% della funzione del gene non ha alcun effetto, sarà una patologia recessiva semplice.

(B) Questa malattia sarà dominante a causa dell'aploinsufficienza, in quanto la perdita del 50% della funzione del gene causa la malattia.

(C) Questa malattia è recessiva, ma la severità del quadro clinico dipende dal livello residuo della funzione, in questo caso c'è correlazione genotipo-fenotipo.

(D) Se le conseguenze cliniche sono molto differenti, dipendendo dal livello residuo della funzione, i risultati si possono tradurre in sindromi differenti (A e A + B), e, come qui, possono presentare diversi meccanismi ereditari. Gli esempi specifici sono discussi nel testo.