

Ogni Corso di Area Pediatrica, staccato e raccolto, formerà nel tempo un volumetto.

Attenzione: nel prossimo numero troverete la terza parte del corso di Fisiopatologia respiratoria.



I corsi di **AP**

BIOLOGIA MOLECOLARE

ACHILLE IOLASCON*, LUCIA GIORDANI^o

*Dipartimento di Biomedicina dell'età evolutiva e Centro interuniversitario per lo studio delle malattie ereditarie (CISME), Università di Bari

^oIstituto di Clinica Pediatrica, Università di Foggia

Esistono diverse condizioni che si allontanano dai parametri classici di eredità descritti dalle leggi di Mendel. Infatti queste leggi fanno riferimento solo a caratteri genici semplici, la cui presenza dipende dal genotipo di un singolo locus. Molti caratteri in realtà sono multifattoriali e la loro trasmissione è complicata da fenomeni di penetranza incompleta, da insorgenza tardiva, espressività variabile e anticipazione. Inoltre la trasmissione di un carattere può discostarsi notevolmente dai modelli mendeliani classici, per una serie di complicazioni dovute a una delle seguenti condizioni: mosaicismo, disomia uniparentale, imprinting genomico, mutazioni dinamiche (malattia delle triplette), eredità citoplasmatica. In questo articolo verranno trattate in particolare tre di queste condizioni: l'imprinting, la disomia uniparentale e le mutazioni dinamiche.

L'IMPRINTING

Il termine "imprinting" è stato introdotto da Lorenz negli anni trenta per descrivere alcune osservazioni concernenti il comportamento animale. L'esposizione a particolari esperienze durante periodi critici può infatti modificare in maniera permanente il comportamento degli individui, come osservato nel caso degli anatroccoli, che, subito dopo la schiusa, si comportavano in maniera da ritenere un cane come la propria madre, se questo fosse stato il primo essere animato a mostrarsi loro.

Il termine "imprinting" riferito a fenomeni genetici è stato introdotto in riferimento a modificazioni epigenetiche che condizionano l'e-

Struttura del corso

Basi teoriche

- 1- Pediatria e genetica.
L'importanza del linguaggio. Glossario (Pubblicato su AP n. 2/2000)
- 2- Organizzazione del genoma umano: struttura e funzione di DNA e RNA. Funzione e struttura dei geni (Pubblicato su AP 5/2000)
- 3- Le basi cromosomiche dell'ereditarietà: dominanza, recessività, X-linked (Pubblicato su AP 7/2000)
- 4- **L'ereditarietà non mendeliana: isodisomia, imprinting, malattia delle triplette**
- 5- L'ereditarietà mitocondriale
- 6- Le biotecnologie: che cosa offrono al pediatra. Un volo sulle tecniche e sulla loro applicazione nella pratica pediatrica

spressione genica. In genetica classica, l'espressione di un carattere ereditario in un individuo è indipendente dal sesso del genitore che lo trasmette. Tuttavia, alcune osservazioni hanno suggerito che il fenotipo di alcuni caratteri potesse essere differente a seconda del sesso del genitore da cui il gene relativo veniva ereditato. Si parla quindi di "imprinting genomico" riferendosi all'evento per cui l'espressione di alcuni geni nei tessuti somatici dell'embrione e dell'adulto varia in funzione del loro precedente passaggio attraverso la gametogenesi femminile o maschile.

Tali osservazioni si basano su esperimenti di trapianto pronucleare su ovocellule fecondate di topo. Gli embrioni che si sviluppavano a par-



tire da un assetto cromosomico esclusivamente di origine paterna (androgenetici) presentavano un normale sviluppo delle membrane e della placenta, ma scarso sviluppo delle strutture embrionali. Al contrario, quelli con cromosomi di esclusiva origine materna (ginogenetici) presentavano uno sviluppo embrionale normale, ma con scarso sviluppo delle membrane e della placenta. Entrambe queste condizioni sono letali e hanno un corrispettivo in patologia umana nella mola idatiforme e nel teratoma.

Una situazione simile si osserva nei casi di disomia uniparentale e isodisomia uniparentale, per cui vengono ereditati, rispettivamente, due cromosomi omologhi di un genitore o due copie identiche di un unico omologo.

Nell'uomo la disomia uniparentale e la isodisomia sono causa di malattie. Ciò è dovuto a differenze intrinseche tra gli omologhi cromosomici ereditati dal padre e dalla madre. Benché entrambi gli alleli materno e paterno della maggior parte dei geni presentino un'equivalente potenzialità di espressione, alcuni geni mostrano un "imprinting gametico", ossia soltanto la copia paterna o materna verrà espressa ma non entrambe.

Ad esempio, la maggior parte dei geni sul cromosoma 11 umano viene espressa da entrambi i cromosomi, ma il gene H19 viene espresso soltanto dal cromosoma 11 materno, mentre l'adiacente gene IGF-2 viene espresso solo dal cromosoma paterno.

Quindi, il fenomeno dell'imprinting comporta una modificazione funzionale (fenomeno epigenetico) che si realizza in alcune aree del genoma all'interno delle cellule germinali ma in modo differente a seconda che si tratti di gametogenesi o di ovogenesi e viene mantenuta durante la loro maturazione, la fecondazione e all'interno delle cellule somatiche. Questa modificazione condiziona l'espressione dei geni sottoposti a imprinting per divenire reversibile durante la successiva gametogenesi. In questo modo, un gene che va incontro a imprinting in una linea germinale risulterà spento nelle cellule somatiche del feto e dell'adulto.

Il fenomeno di imprinting non è solo tempo-specifico ma anche tessuto-specifico, almeno per alcuni geni. INS-1 e INS-2 (geni che codi-

TAB. I Geni sottoposti a imprinting

Gene	Allele espresso	Localizzazione cromosomica
WT1	Mat	11p
INS	Pat	11p
IGF-2	Pat	11p
H19	Mat	11p
P57KIP2	Mat	11p
MASH-2	Mat	nd
SNRPN	Mat	15q
PAR-1	Pat	15q
PAR-5	Pat	15q
ZFN-127	Pat	15q
IPW	Pat	15q
IGF-2R	Mat	6q
MAS	Pat	nd
XIST	Pat/random	X
PEG-1/MEST	Pat	nd
SP-2	Pat	nd

ficano per l'insulina) dimostrano espressione della sola copia paterna nel sacco vitellino ed espressione biparentale nel pancreas, mentre WT1 (gene che codifica per un fattore di trascrizione) presenta un imprinting in mosaico in alcuni tessuti (placenta e cervello).

I geni che sono sottoposti a imprinting sono localizzati in "cluster" genomici (**tabella I**); questo dato trova un riscontro nell'osservazione di regioni cromosomiche che si replicano in modo asincrono a seconda della loro origine parentale.

Meccanismi molecolari alla base dell'imprinting

Un meccanismo molecolare che risponde alle caratteristiche del fenomeno dell'imprinting è la metilazione della citosina nelle coppie dinucleotidiche CpG, rinvenute nei promotori di numerosi geni. La metilazione e la demetilazione del DNA a livello dei dinucleotidi CpG sono reazioni controllate enzimaticamente dalla DNA-metiltransferasi. Comunque, la presenza della sola metilazione non è sempre sinonimo di repressione trascrizionale. La metilazione può essere alla base del mantenimento della trascrizione allele-specifica, ma verosimilmente lo stabilirsi di questa specificità trascrizionale richiede l'azione di altri fattori coinvolti sia nel mantenimento della struttura cromatinica (come le proteine istoniche) sia nel modellamento della topologia cromosomica.

Imprinting in patologia umana

In patologia umana le implicazioni di un'alterata espressione di un gene sottoposto a imprinting possono essere ricondotte a un effetto dose per geni che solitamente presentano espressione monoallelica. Alcuni importanti esempi sono rappresentati dalla sindrome di Prader-Willi e dalla sindrome di Angelman (**figura 1**).

La sindrome di Prader-Willi (PWS) ha una frequenza di 1:15.000 nati e le caratteristiche chiave di questa sindrome sono: ipotonia neonatale, ipogonitismo, moderato ritardo mentale. L'ipotonia è così spinta che spesso questi piccoli vengono alimentati per *gavage*. Tra il secondo e il sesto anno di vita i bambini con questa sindrome iniziano a presentare iperfagia. Si riscontra frequentemente acromicria (mani e piedi piccoli) e presenza di dita affusolate. La facies è caratterizzata da dolicocefalia e occhi a mandorla. L'obesità presenta una distribuzione prevalentemente truncale dell'adipe.

La sindrome di Angelman (AS) ha una frequenza di 1:12.000 nati. Le caratteristiche di questa sindrome sono: ritardo dello sviluppo psicomotorio, difficoltà nell'alimentazione, microcefalia postnatale, tendenza a protrudere la lingua, crisi convulsive, caratteristico profilo comportamentale caratterizzato da aspetto felice con parossismi di riso.

Entrambe le condizioni solitamente sono associate a delezioni in 15q11-q13, che citogeneticamente sembrano identiche. Gli studi molecolari hanno permesso di definire due regioni critiche separate per la PWS e la AS. Da queste regioni sono stati clonati diversi geni candidati. Gli studi sull'origine parentale dei cromosomi affetti e sui casi senza delezioni hanno svelato che 15q11-q13 contiene due domini adiacenti ma soggetti a imprinting in modo opposto. L'origine materna o paterna viene riconosciuta dal loro differente schema di metilazione. La mancata espressione del dominio espresso con modalità paterne causa la PWS, mentre la mancata espressione del dominio espresso con modalità materne causa la AS. Delezioni cromosomiche, disomia uniparentale ed errori nel processo di imprinting possono essere responsabili della mancata espressione. L'imprinting è controllato da una zona situata a una certa distanza rispetto alle regioni candi-

date per la PWS e la AS. Una coppia apparentemente simile di domini adiacenti ma soggetti a imprinting in modo opposto in 11p15.5 interessa i geni IGF e H19 e un'alterazione del normale schema di espressione è la probabile causa della sindrome di Beckwith-Wiedemann.

Imprinting e tumori

Il coinvolgimento del fenomeno dell'imprinting nei tumori è correlato al processo di metilazione. Numerosi studi hanno dimostrato un'alterata attività della DNA-metiltransferasi nelle cellule tumorali, che in alcuni casi si dimostra aumentata, portando a una condizione di ipermetilazione genica. Tra le conseguenze di

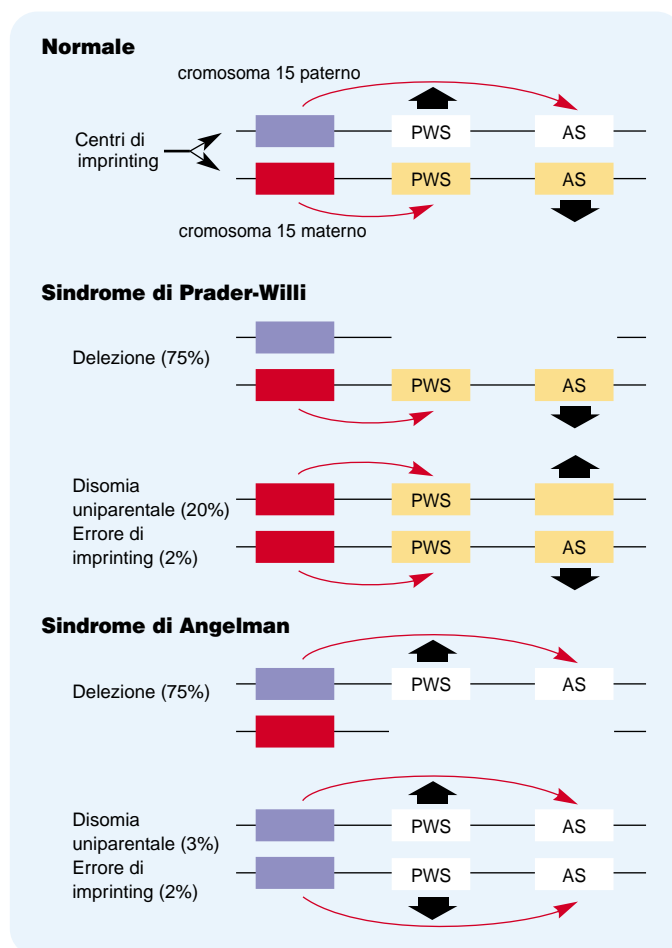


Figura 1 Meccanismi molecolari di patogenesi delle sindromi di Prader-Willi (PWS) e di Angelman (AS). Queste sindromi sono causate dalla mancata espressione dei loro rispettivi geni sul cromosoma 15. Le delezioni sono la causa più comune, tuttavia hanno effetto solo le delezioni della copia paterna di PWS (riquadri bianchi) o della copia materna (riquadri gialli), dato che l'altra coppia allelica è silenziata dai rispettivi centri di imprinting (frecce rosse). Se un omologo viene perso per disomia uniparentale, l'effetto è uguale a quello di una delezione. Raramente, un errore di imprinting simula l'effetto della disomia uniparentale.

questa condizione vi è l'inattivazione per ipermetilazione di geni oncosoppressori come p16INK4A nel caso del tumore del colon.

L'ipermetilazione quindi rappresenta un nuovo meccanismo di silenziamento genico che si aggiunge a quelli dovuti a mutazione e delezione. Questi meccanismi sono responsabili della perdita di funzione dei geni oncosoppressori durante il processo neoplastico.

In altri casi si osserva una riduzione dell'attività della DNA-metiltransferasi e conseguente riduzione dei livelli di metilazione genica. Questa condizione sembra essere precoce nel processo tumorigenico e comporta l'espressione incontrollata di protooncogeni come k-ras nel carcinoma del polmone e del colon. Un altro meccanismo che correla il processo oncogenetico con la metilazione del DNA è rappresentato dalla mutagenesi indotta da deaminazione idrolitica della 5-metil-citosina che in questo modo viene convertita in timidina. Questa transizione è stata osservata nel 24% dei casi di mutazione del gene oncosoppressore p53 in numerosi tumori solidi.

DIAGNOSTICA CITOGENETICA E MOLECOLARE

Le tecniche adottate per la diagnosi di sindromi di Prader-Willi e Angelman sono di tipo citogenetico e molecolare. Per quanto riguarda le metodiche di citogenetica, l'analisi cromosomica per bandeggio ad alta risoluzione e la FISH permettono di individuare in modo più sensibile le delezioni interstiziali che caratterizzano queste sindromi. La FISH prevede l'uso di sonde molecolari specifiche per le regioni critiche per la PDW e la AS.

La diagnostica molecolare prevede la valutazione della condizione di metilazione dipendente dall'origine parentale del cromosoma in esame e fa uso di enzimi di restrizione metilasi-sensibili e di sonde molecolari che permettono di identificare mediante *southern blot* il contributo parentale per la regione 15q11-q13. È inoltre possibile fare diagnosi di delezione

TAB. II Fenotipi associati a disomia uniparentale

❖ Mat UDP 7	Sindrome di Silver-Russell / Bassa statura
❖ Pat UDP 11	Sindrome di Beckwith-Wiedemann
❖ Mat UDP 14	Bassa statura, pubertà precoce, idrocefalo compensato, scoliosi, ritardo mentale
❖ Mat UDP 15	Sindrome di Prader-Willi
❖ Pat UDP 15	Sindrome di Angelman

(contributo monoallelico per la regione 15q11-q13) e disomia (contributo biallelico monoparentale) utilizzando marcatori polimorfici quali i polimorfismi di restrizione o, più comunemente, i polimorfismi STR (*short tandem repeat*), caratterizzati dall'alta variabilità interallelica di semplici sequenze ripetute. L'indagine si basa sul confronto tra polimorfismi presenti sia all'interno sia al di fuori delle regioni comuni di delezione, per valutare il contributo parentale per la regione in esame (**figura 1**).

LA DISOMIA UNIPARENTALE

Con il termine di "disomia uniparentale" si indica la presenza di due omologhi di una specifica coppia di cromosomi che derivano da uno solo dei due genitori.

Nell'uomo, la disomia uniparentale è stata documentata per quindici cromosomi e, per alcuni di questi sono noti casi di disomia uniparentale materna e paterna. Lo studio dei casi di disomia uniparentale e del loro genotipo ha permesso una correlazione genotipo-fenotipo certa per alcuni casi (**tabella II**).

Su alcuni di questi cromosomi mappano geni noti per essere "imprinted" nell'uomo (SNRPN, IPW sul cromosoma 15, INS, IGF-2, H19, MASH-2 sul cromosoma 11) e per i quali un imprinting anomalo è associato a un fenotipo patologico.

LE MALATTIE DA MUTAZIONI DINAMICHE DEL DNA

Alcuni geni possono mostrare variazioni polimorfiche di lunghezza dovute al variabile ripetersi

TAB. III Ripetizioni trinucleotidiche instabili nel genoma umano

Malattia	MIM n.*	Localizzazione del gene	Localizzazione della ripetizione	Sequenza ripetuta	Lunghezza normale	Pre-mutazione	Mutazione completa
❖ Malattia di Huntington	143100	4p16.3	Codificante	(CAG) _n	9-35	?	37-100
❖ Malattia di Kennedy	313200	Xq21	Codificante	(CAG) _n	17-24	-	40-55
❖ Atassia spino-cerebellare 1 (SCA1)	164400	6p23	Codificante	(CAG) _n	19-36	?	43-81
❖ Atrofia dentato-rubro-pallido lussiano (DRPLA)	125370	12p	Codificante	(CAG) _n	7-23	?	49-75
❖ Malattia di Machado-Joseph (MJD, SCA3)	109150	14q32.1	Codificante	(CAG) _n	12-36	?	67-79
❖ Atassia spino-cerebellare 7 (SCA 7)	164500	3p21-p12	Codificante	(CAG) _n	7-17	-	38-300
❖ Atassia spino-cerebellare 8 (SCA 8)	603680	13q21	-	(CTG) _n	16-37	-	40-127
❖ X fragile sito A (FRAXA)	309550	Xq27.3	5'-UTR	(CGG) _n	6-54	50-200	200-1000
❖ X fragile sito E (FRAXE)	309548	Xq28	?	(CGG) _n	6-25	?	200
❖ X fragile sito F (FRAXF)	600226	Xq28	?	(GCC) _n	6-29	?	500
❖ 11 fragile sito B (FRA11B)	600651	11q	5'-UTR	(CCG) _n			100-1000
❖ 16 fragile sito A (FRA16A)	136580	16q22	?	(CCG) _n	16-49	-	1000-2000
❖ Distrofia miotonica (DM)	160900	19q13	3'UTR	(CTG) _n	5-35	37-50	50-4000
❖ Atassia di Friedreich (FA)	229300	9q12-q13	Introne	(GAA) _n	7-21	-	201-1200

*MIMn è il codice numerico del catalogo elettronico del Mendelian inheritance in Man che elenca tutte le patologie ereditarie umane conosciute (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/searchomim.html>)

di triplette di nucleotidi (espansione di triplette). Entro certi limiti di espansione, la lunghezza di queste regioni non altera la funzione del relativo gene. La comparsa del fenotipo patologico si associa, invece, a un'ulteriore espansione delle ripe-

tizioni delle triplette (fenomeno della progressione) con conseguente alterazione funzionale del gene. Questo fenomeno avviene nel passaggio da una generazione alla successiva, per cui si passa da una condizione di normalità a una di pre-



TAB. IV Principali caratteristiche delle malattie da espansioni di triplette

<i>Malattia</i>	<i>Prevalenza</i>	<i>Gene (proteina)</i>	<i>Tipo di eredità</i>	<i>Trasmissione espansione</i>
❖ Malattia di Huntington	1/15.000	HD (huntingtonina) Funzione non nota	AD penetranza completa	Padre
❖ Malattia di Kennedy	Rara	AR (recettore per androgeni)	XR	Padre
❖ Atassia spino-cerebellare 1 (SCA1)	Rara	Ataxina 1 Funzione non nota	AD	Padre
❖ Atrofia dentato-rubro-pallido luisiano (DRPLA)	Rara	DRPLA Funzione non nota	AD	Padre
❖ X fragile sito A (FRAXA)	1/1.500 m. 1/1.500 f.	FMR-1 Funzione non nota	XD	Madre
❖ X fragile sito E (FRAXE)	Rara	FRAXE Funzione non nota	XR	-
❖ Distrofia miotonica (DM)	1/8.000	MD (miotoina) Proteina chinasi AMP-dipendente	AD	Madre

mutazione (espansione che non comporta anomalie funzionali), fino a una condizione di espansione delle triplette con conseguente alterazione funzionale. Questo nuovo meccanismo di mutazione viene denominato "mutazione dinamica".

È proprio questa caratteristica di progressione che ha permesso di chiarire il mistero di alcune apparenti eccezioni alle leggi mendeliane di trasmissione ereditaria, riscontrate per alcune malattie umane (**tabella III**):

- ❖ il fenomeno dell'anticipazione, rilevato soprattutto nella distrofia miotonica o malattia di Steinert, ma anche in altre malattie, e consistente nella più precoce comparsa dei sintomi, nelle generazioni successive di una stessa famiglia;

- ❖ il fenomeno del "maschio normale trasmettitore" spesso osservato nella sindrome di Martin-Bell, cioè l'esistenza di maschi sani e senza evidenza citogenetica di sito fragile su Xq27, e che tuttavia trasmettono una "premutazione" alle figlie femmine, i cui figli maschi saranno affetti e Fra(X) positivi;

- ❖ il cosiddetto "paradosso di Sherman" (collegato al fenomeno del maschio normale trasmettitore di sindrome di Martin-Bell), cioè la rarità di soggetti affetti tra i fratelli maschi e le figlie femmine dei maschi normali trasmettitori;

- ❖ il fatto che la forma congenita della distro-

fia miotonica si osserva solo quando il gene mutato viene trasmesso dalla madre e mai quando viene trasmesso dal padre, e altre distorsioni nel rapporto numerico fra i sessi dei genitori trasmettitori in talune malattie mendeliane.

L'amplificazione si verifica per alcune triplette più facilmente durante la trasmissione materna e per altre durante la paterna, e questo potrebbe spiegare il fenomeno del maschio normale trasmettitore con figlie femmine normali e nipoti maschi affetti, sia il paradosso di Sherman, nonché la trasmissione esclusivamente materna della distrofia miotonica congenita.

Le malattie in cui è stata dimostrata amplificazione di triplette nucleotidiche e le caratteristiche principali di alcune di queste malattie, che coinvolgono tutto il sistema nervoso, sono riassunte nelle **tabelle III e IV**.

È interessante sottolineare che tutte le malattie causate da mutazioni dinamiche coinvolgono il sistema nervoso. Una possibile ragione potrebbe essere legata alla natura tossica dei prodotti proteici delle espansioni trinucleotidiche per le cellule nervose a causa della loro incapacità di dividersi.

Nel box a lato e nella pagina successiva sono riportate le sinopsi cliniche della sindrome di Martin-Bell e della distrofia miotonica.

TRE CLASSI DIVERSE DI MUTAZIONI DINAMICHE

Le ripetizioni trinucleotidiche instabili che si espandono rientrano in tre classi (figura 2).

- ❖ Ripetizioni (CAG)_n presenti nelle sequenze codificanti di diversi geni vengono tradotte come tratti di poliglutamina nel prodotto proteico. Tipicamente gli alleli stabili e non patogeni hanno 10-30 ripetizioni, mentre gli alleli patologici instabili hanno espansioni nell'ambito di 40-100 ripetizioni. La trascrizione e la traduzione del gene non viene influenzata dall'espansione. La proteina prodotta nei pazienti, avendo così lunghi tratti di poliglutamina, può assumere una nuova funzione o molto più semplicemente risultare tossica per la cellula. Questo effetto tossico può tradursi in un fenomeno di apoptosi indesiderato.

- ❖ Ripetizioni (CGG)_n presenti in sequenze non codificanti possono espandersi massicciamente da un normale numero di copie di 10-50 fino a centinaia o migliaia di ripetizioni. Questo tipo di ripetizione espansa influenza la metilazione del DNA e la struttura della cromatina, producendo siti fragili cromosomici inducibili. Contemporaneamente viene inibita l'espressione dei geni adiacenti.

- ❖ Un caso finora unico è quello di una ripetizione (CTG)_n nella regione non tradotta in 3' del gene della chinasi DMK. Il gene presenta 5-35 unità ripetute negli individui normali, ma fino a 2.000 unità negli individui con distrofia miotonica. Esiste una correlazione perfetta tra l'entità dell'espansione delle ripetizioni e la gravità della malattia, anche se la ripetizione non ha alcun effetto sulla trascrizione e sulla struttura del prodotto genico.

MECCANISMI MOLECOLARI DELLE MUTAZIONI DINAMICHE

Nel genoma umano normale esistono diversi tratti costituiti da due o più nucleotidi ripetuti più volte consecutivamente. È possibile che essi derivino da "crossing-over" ineguali o da slit-

X-FRAGILE (Sindrome di Martin-Bell)

❖ **Modalità di trasmissione**

Dominante legata al cromosoma X

❖ **Incidenza**

1/1.500 maschi
1/1.500 femmine

❖ **Eziopatogenesi**

Blocco della trascrizione del gene FMR-1 (FRAXA) per espansione della tripletta (CGG)_n in 5'UTR

❖ **Sintomatologia**

Neurologica: ritardo mentale, iperattività, autismo
Genitourinaria: macrorchidismo postpuberale
Facies: facies allungata, macrocefalia
Cardiovascolare: prollasso della valvola mitrale, dilatazione lieve dell'aorta ascendente
Scheletrica: piede piatto, lassità ligamentosa, scoliosi, pectus excavatus

❖ **Diagnosi**

Analisi citogenetica (sito fragile Xq28 folato-dipendente)
Analisi molecolare
Test QI

tamento durante la duplicazione del DNA, anche se c'è ancora molto da chiarire.

L'instabilità può essere sia meiotica (e quindi responsabile delle variazioni intergenerazionali e interfamiliari) che mitotica (e quindi responsabile di mosaicismo somatico, cioè di gradi diversi di amplificazione nelle varie cellule di uno stesso individuo).

DIAGNOSTICA MOLECOLARE E SUE INDICAZIONI

La tecnica di elezione per lo studio dei "repeat" trinucleotidici dipende dalle dimensioni del tratto espanso.

La maggior parte delle amplificazioni può essere dimostrata mediante southern blot, ma per le piccole amplificazioni è sufficiente ricorrere alla PCR (Polymerase chain reaction).

Costituiscono indicazioni allo studio molecolare:

- ❖ la diagnosi clinica: l'analisi del DNA, con ricerca delle espansioni di triplette, è utile per la definizione diagnostica dei casi di malattie neurodegenerative progressive;

- ❖ la diagnosi presintomatica: nelle malattie a esordio in età adulta l'analisi del DNA rende



DISTROFIA MIOTONICA (Malattia di Steinert)

❖ **Modalità di trasmissione**

Autosomica dominante

❖ **Incidenza**

1/8.000 individui

❖ **Eziopatogenesi**

sintesi ridotta o assente del gene Mt-PK (19q13) per amplificazione (CTG)_n in 3'UTR

❖ **Forma infantile**

- Miotonia
- Ritardo mentale
- Alterazioni scheletriche (scoliosi, piede talo)
- Resistenza periferica all'insulina
- Deficit IgG
- CPK normale
- Biopsia muscolare:
 - diametro delle fibre variabile
 - proliferazione dei nuclei del sarcolemma
 - fibre ad anello
 - sostituzione fibro-adiposa

❖ **Forma congenita**

Ipotonia generalizzata e difficoltà di suzione

- e deglutizione
- Difficoltà respiratoria
- Deformità congenite (piede equinovaro)
- Artrogriposi
- CPK normale
- Biopsia muscolare:
 - atrofia selettiva delle fibre di tipo 1

❖ **Forma adulta**

- Miotonia e insufficienza muscolare
- Atrofia dei muscoli facciali, dell'elevatore delle palpebre, dello sternocleidomastoideo e dei muscoli distali degli arti
- Cardiomiopatia con difetto di conduzione
- Atrofia delle gonadi con infertilità
- Cataratta
- Demenza

❖ **Diagnosi**

- EMG
- Biopsia muscolare
- Analisi molecolare
- CPK sierica

possibile la diagnosi preclinica anche nei casi in cui altri esami clinici, di laboratorio o strumentali diano risultati negativi;

❖ la diagnosi prenatale: la biologia molecolare può essere applicata con profitto alla diagnosi prenatale delle malattie di questo gruppo, in particolare del FRAXA, anche se è difficile prevedere l'instabilità meiotica delle pre-mutazioni; inoltre, nel caso di feto femmina con espansione in FRAXA, bisognerà considerare l'interferenza degli effetti dell'inattivazione del cromosoma X;

❖ la consulenza genetica: alle famiglie affette da malattie di questo gruppo la consulenza genetica è più difficile rispetto alle altre malattie mendeliane, poiché l'instabilità propria delle mutazioni dinamiche va a detrimento della prevedibilità; la valutazione del rischio mendeliano va integrata con la valutazione dei tassi di mutazione, della varia penetranza e soprattutto dei possibili effetti dell'instabilità meiotica, che, come si è detto, è profondamente influenzata dal sesso del genitore trasmettitore.

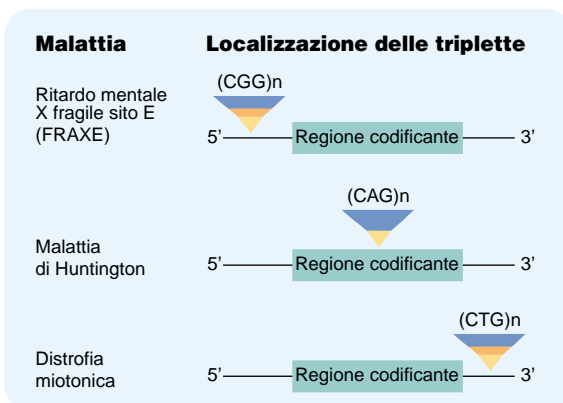


Figura 2 Localizzazione delle triplette nel relativo gene.

PER APPROFONDIRE

Couper RTL, Couper JJ. Prader-Willi syndrome. Lancet 2000; 356: 673-5.

Mitas M. Trinucleotide repeats associated with human disease. Nucleic Acids Res 1997; 25: 2245-54.

Person CE, Sinden RR. Trinucleotide repeat DNA structures: dynamic mutations from dynamic DNA. Curr Opin Struct Biol 1998; 8: 321-30.

Pfeifer K. Mechanisms of genomic imprinting. Am J Hum Genet 2000; 67: 777-87.

Richard RI, Sutherland GR. Dynamic mutation: possible mechanisms and significance in human disease. Trends Biochem Sci 1997; 22:432-6.

Signal R, Ginder GD. DNA methylation. Blood 1999; 93: 4059-70.