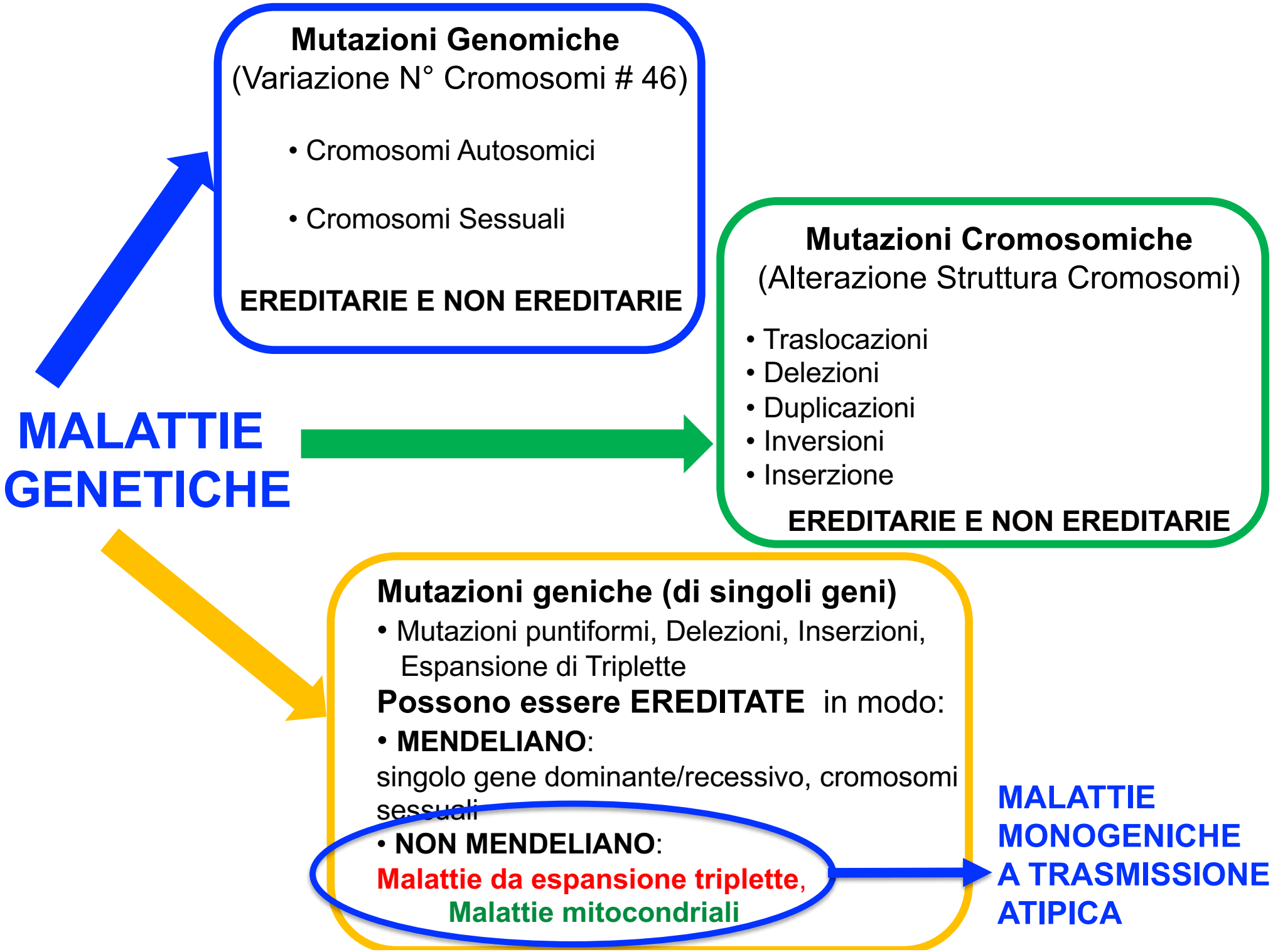
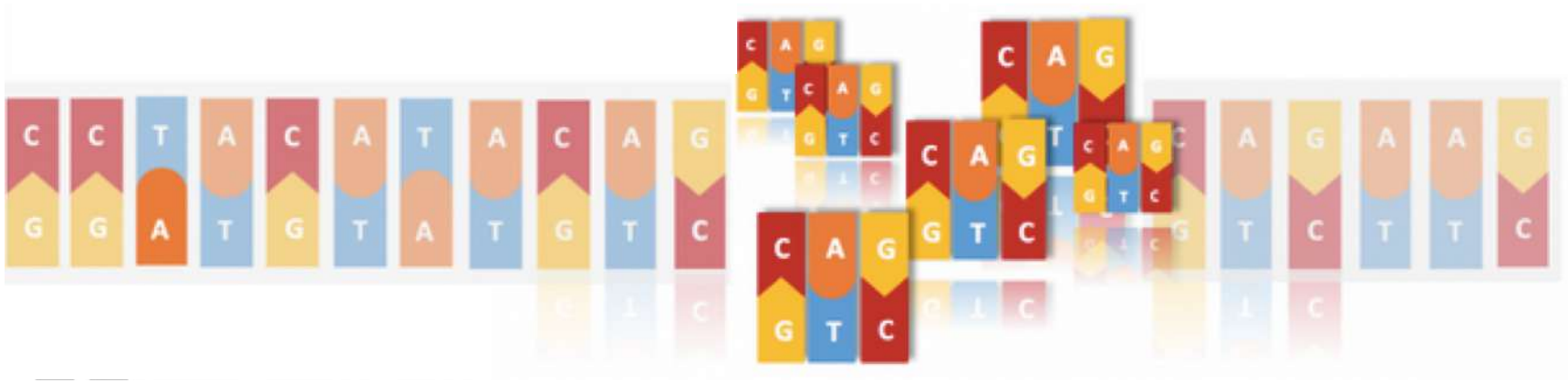
E9SIXSNW

SCIENZE BIOLOGICHE
(30857)

PATOLOGIA GENERALE
(1019206)

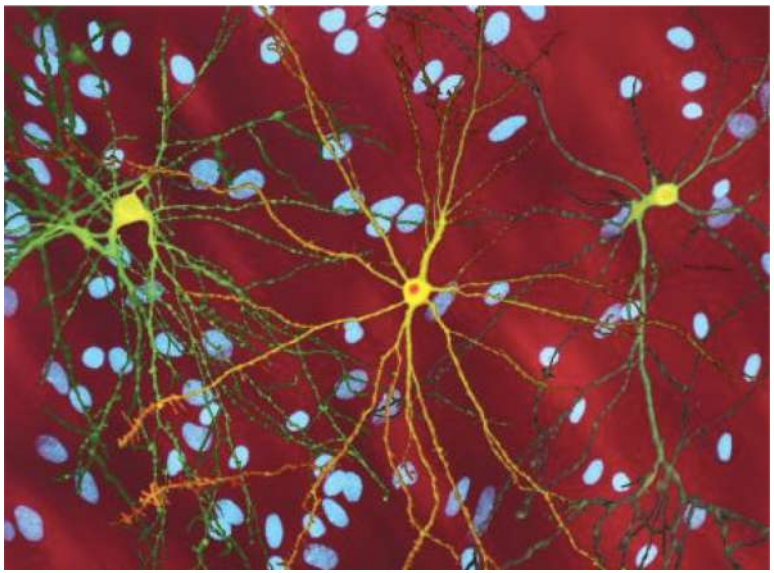

Mutazioni Genomiche
(Variazione N° Cromosomi # 46)
• Cromosomi Autosomici
• Cromosomi Sessuali
EREDITARIE E NON EREDITARIE
MALATTIE GENETICHE
Mutazioni Cromosomiche
(Alterazione Struttura Cromosomi)
• Traslocazioni
• Delezioni
• Duplicazioni
• Inversioni
• Inserzione
EREDITARIE E NON EREDITARIE
Mutazioni geniche (di singoli geni)
• Mutazioni puntiformi, Delezioni, Inserzioni, Espansione di Triplette
Possono essere EREDITATE in modo:
• MENDELIANO:
singolo gene dominante/recessivo, cromosomi sessuali
• NON MENDELIANO:
Malattie da espansione triplette,
Malattie mitocondriali
MALATTIE MONOGENICHE A TRASMISSIONE ATIPICA

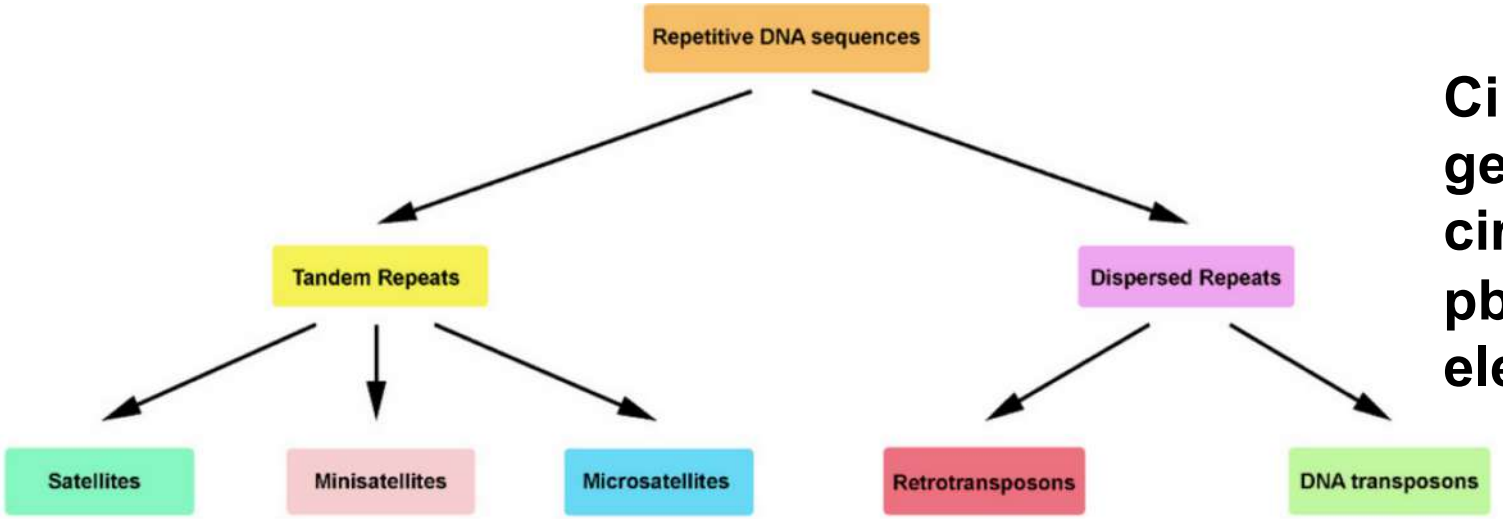


Malattie da espansione di triplette

o da mutazioni dinamiche

o da ripetizioni nucletidiche

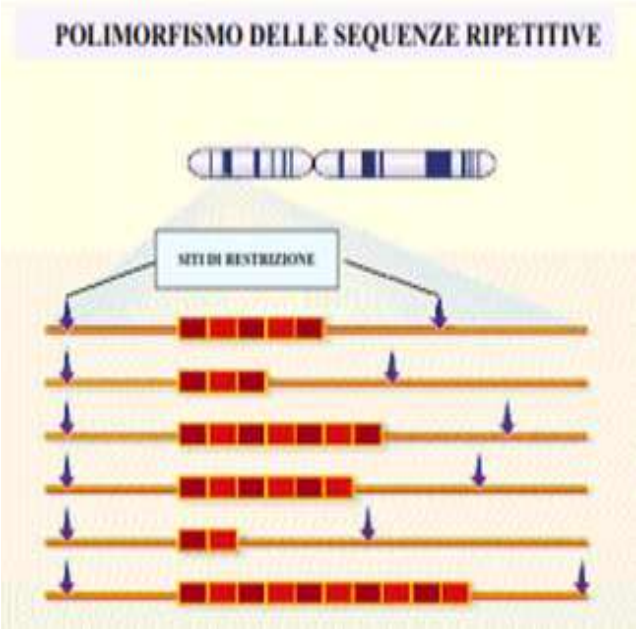




Circa il 45% del genoma (pari a circa 6,5 miliardi di pb) è composto da elementi ripetitivi

Sequenze di DNA ripetitivo nei genomi eucariotici. Questa schematizzazione raccoglie informazioni di diversi lavori. Qui sono rappresentate solo le sottoclassi più numerose di ripetizioni in tandem e disperse, escludendo le famiglie di sequenze geniche ripetitive di DNA, come i geni paraloghi in tandem, i geni ribosomiali (organizzati in tandem), i retropseudogeni, i geni dell'RNA transfer e i geni paraloghi dispersi (organizzazione dispersa). Paco A et al. *Genes* **2019**, *10*(12), 1014; https://doi.org/10.3390/genes10121014

Il microsatellite o *Short Tandem Repeats* 'ideale' in genetica forense e non solo….



1) elevata eterozigosità
2) amplificabile in corti prodotti di PCR
3) alleli ben separabili su gel
4) tasso di mutazione non particolarmente elevato

Caratteristiche delle sequenze ripetute associate a mutazioni dinamiche

- Una elevata **espansione di sequenze ripetute**, generalmente triplette ma anche tetra, penta ed esanucleotidi instabili può indurre malattia

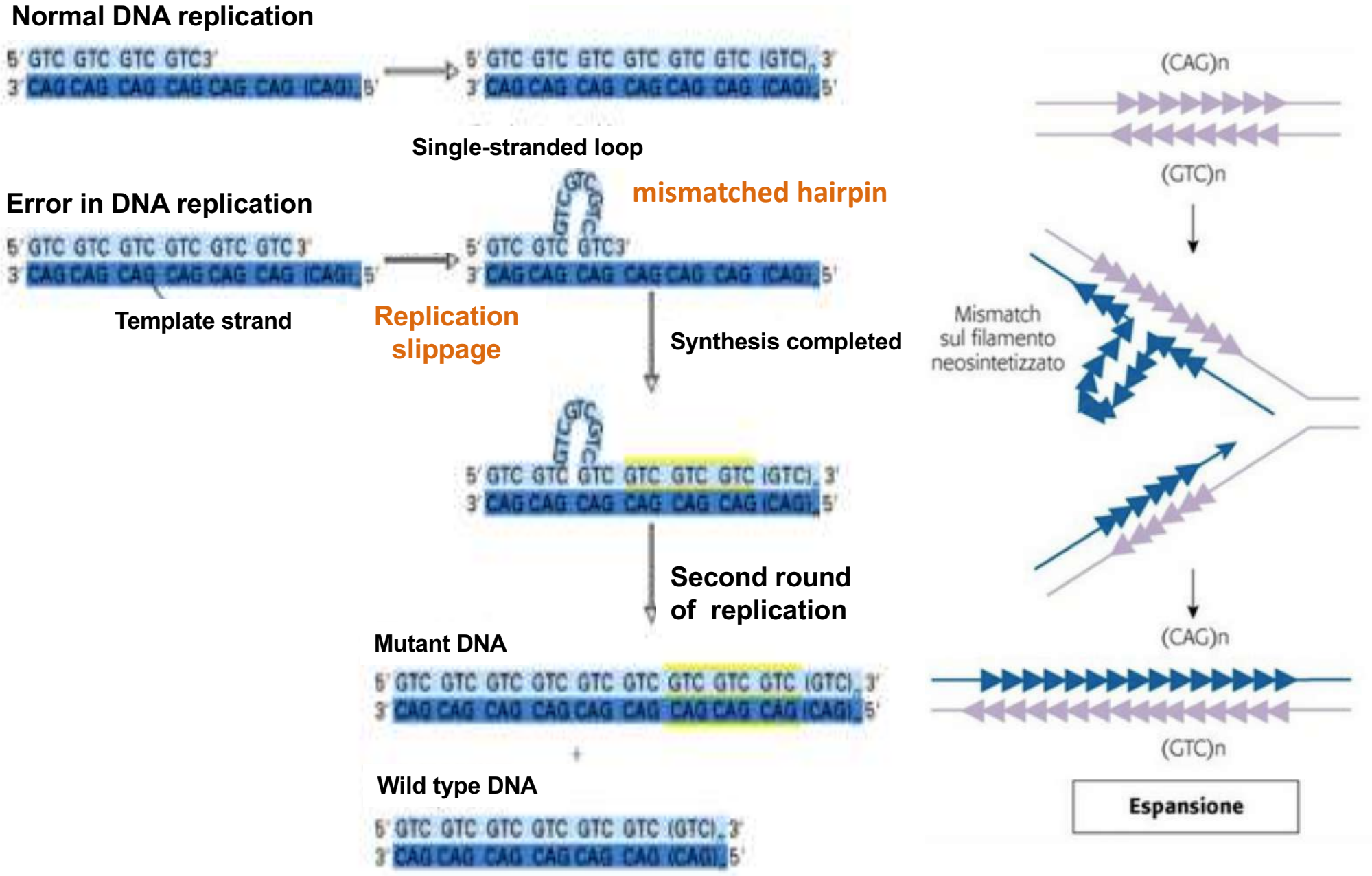
- La probabilità che avvenga la mutazione dipende dal numero delle ripetizioni e diminuisce in presenza di interruzioni o imperfezioni del motive ripetuto

- **Instabilità meiotica e mitotica** (mosaicismo somatico) oltrepassata una certa lunghezza (valore soglia 30-50 ripetizioni)

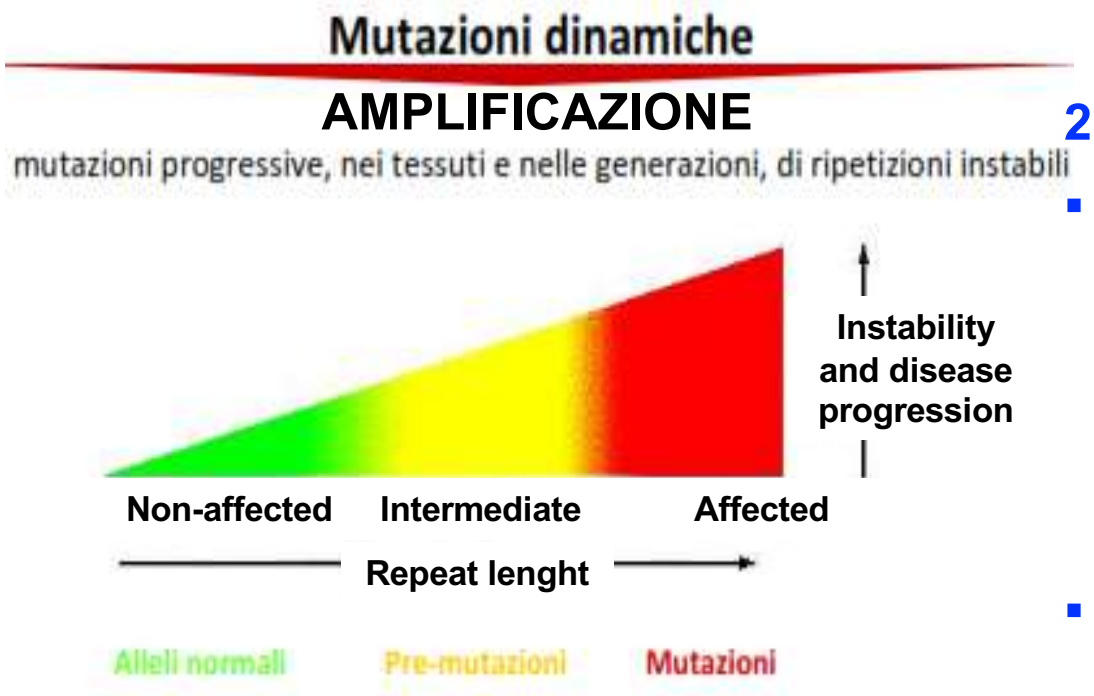
- La trasformazione da sequenza stabile a instabile è un processo che comunque dipende da **modificazioni multiple** e l'instabilità aumenta con la lunghezza dell'espansione

- Meccanismo alla base della produzione di espansioni è il **"mismatched hairpin"**

Come si formano le espansioni?



Patologie da mutazioni dinamiche o da espansione di triplette



Le alterazioni fenotipiche (patologia) si manifestano al di sopra di un

Valore soglia

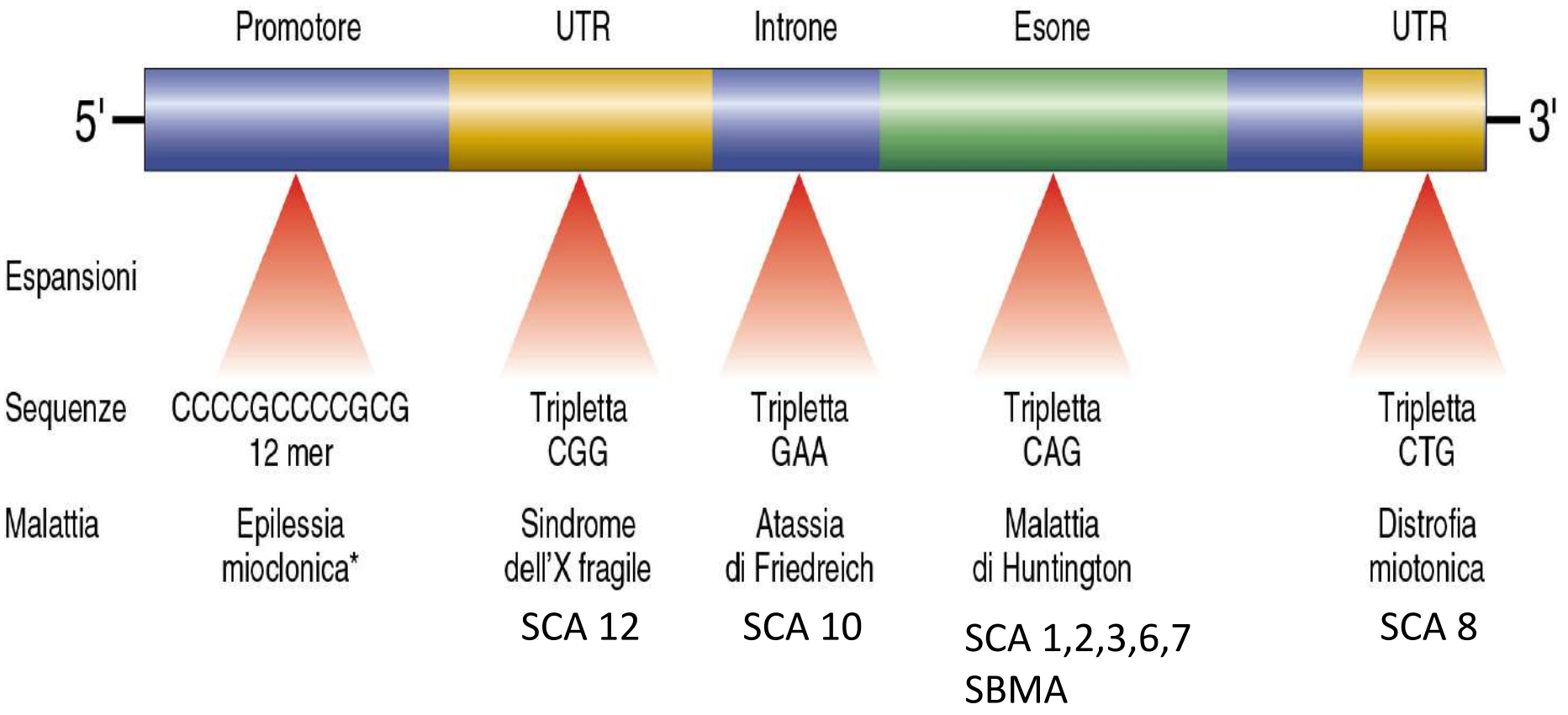
1. Espansioni di repeats trinucleotidici

- All'**esterno** della regione codificante (sindrome dell'X-fragile, distrofia miotonica)
- All'**interno** delle sequenze codificanti (corea di Huntington, sindrome di Kennedy, Atassie spinocerebellari)

2. Anticipazione

- aumenta la gravità dei sintomi clinici e diminuisce l'età di comparsa della malattia nelle generazioni successive a quella in cui la patologia è stata riscontrata per la prima volta (si passa da sintomi lievi nella prima generazione a sintomi severi nelle generazioni successive)
- dovuto ad un'espansione instabile delle triplette ripetute
- il primo passo è la formazione di una "**premutazione**" che induce un fenotipo normale ma instabile.
- la premutazione poi si espande nella successiva generazione con una lunghezza maggiore e ulteriore instabilità.

Sede di amplificazione e sequenze patologiche in malattie da espansione di triplette



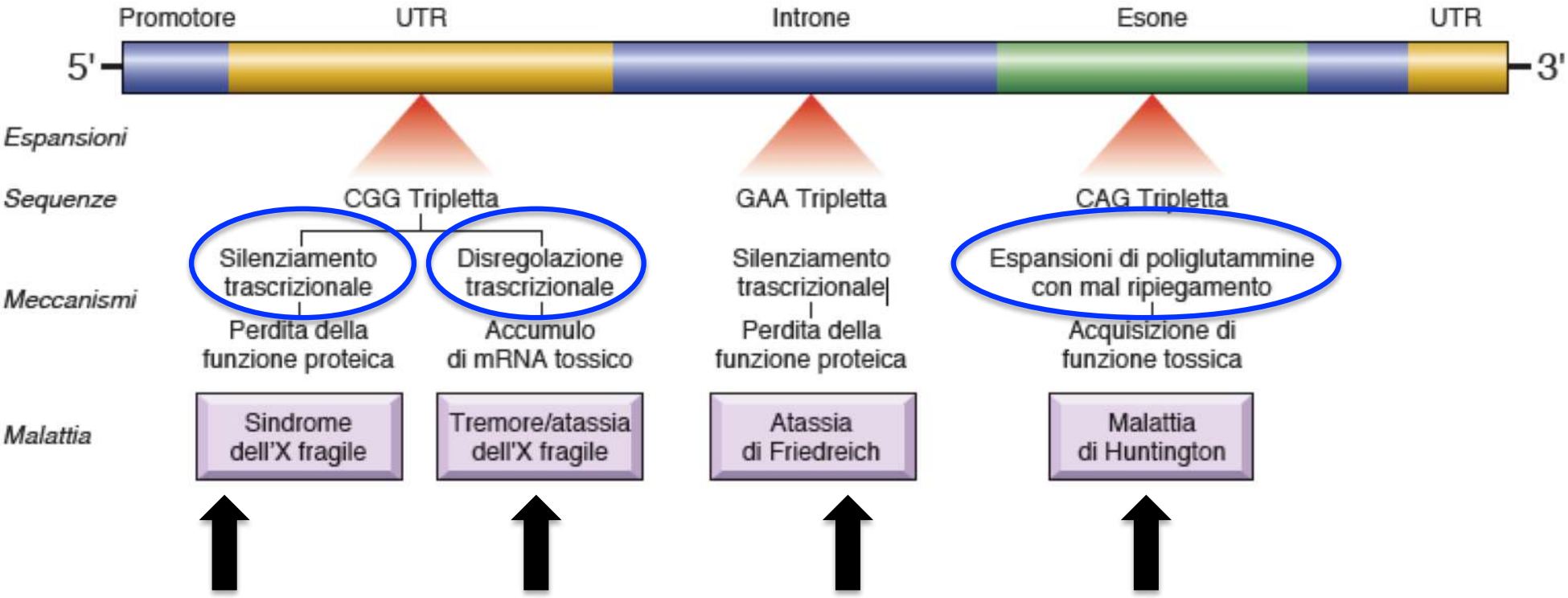
UTR = regione non tradotta

SCA = atassia spinocerebellare di tipo 1, 2, 3, 6 e 7

SBMA = atrofia muscolare spinobulbare o malattia di Kennedy

Perchè un aumento nel numero delle sequenze ripetute è causa di patologia?

→ Esistono differenti meccanismi molecolari



Loss of function

Gain of function tossicità mediata da RNA

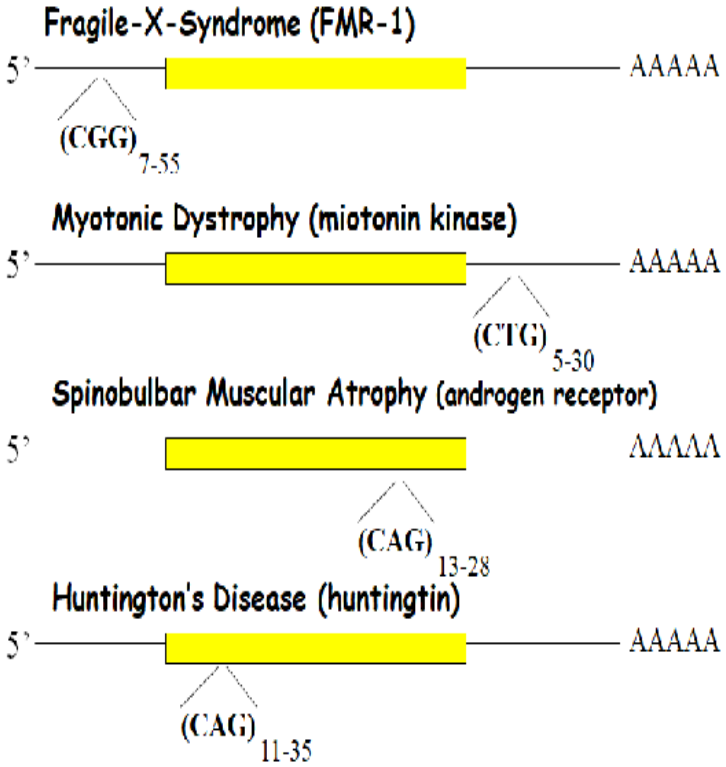
Loss of function

Gain of function tossicità mediata dalla proteina

Malattie da espansione di triplette

Locus	Sequenza ripetuta Normale	Mutata	Patologia associata
Espansioni di poliglutammine (tutte in regioni codificanti di geni)			
HD	$(CAG)_{6-35}$	$(CAG)_{36-121}$	Corea di Huntington
AR	$(CAG)_{9-36}$	$(CAG)_{38-62}$	Atrofia muscolare spinale e bulbare
SCA1	$(CAG)_{6-44}$	$(CAG)_{39-82}$	Atassia spinocerebellare tipo 1
Espansione di sito fragile (entrambe nelle regioni leader non tradotte -5'UTR- di geni)			
FRM1	$(CGG)_{6-53}$	$(CGG)_{60\text{-over }230}$	Sindrome dell'X fragile
FRM2	$(GCC)_{6-35}$	$(GCC)_{61\text{-over }200}$	Ritardo mentale del XE fragile
Altre espansioni*			
DMPK	$(CTG)_{5-37}$	$(CTG)_{50-3000}$	Distrofia miotonica
X25	$(GAA)_{7-34}$	$(GAA)_{34\text{-over }200}$	Atassia di Friedreich

*Le espansioni *DMPK* e *X25* sono rispettivamente nella regione 3'UTR e in regioni introniche dei loro geni. Si pensa che siano la causa di errori del processamento dell'RNA.



Patologie da mutazioni dinamiche

Instabilità genetica

ripetizioni consecutive, in numero variabile e quindi polimorfe, di sequenze uguali che creano mutazioni con perdita di funzione (sindrome dell'X-fragile) o guadagno di funzione (corea di Huntington).

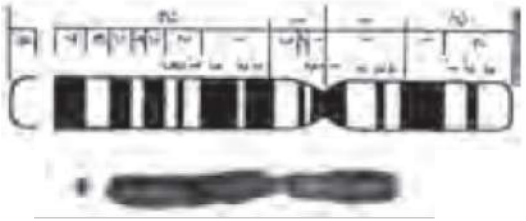
- Causano in genere disordini neurologici (malattie neurologiche, neurodegenerative e neuromuscolari)
- Tendenza al rapporto lineare fra numero di ripetizioni e gravità del quadro clinico
- Possono essere accompagnate da anomalie citogenetiche (sito fragile)
- Espansione preferenziale nelle trasmissioni materne (sindrome dell'X-fragile, distrofia muscolare miotonica) o paterne (corea di Huntington)
- Spesso associate al **fenomeno dell'anticipazione genetica** (esordio più precoce da una generazione alla successiva e spesso aggravamento dei sintomi) inspiegabili dalla genetica classica e spiegati solo negli ultimi anni con la ''genetica dinamica''

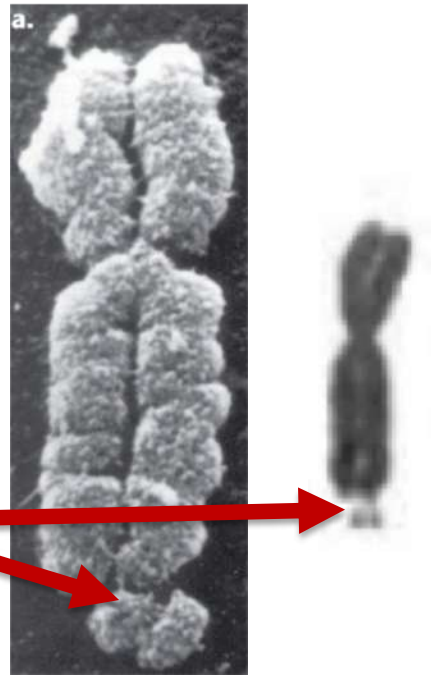
Sindrome dell'X-fragile (FXS) o
malattia di Martin Bell

- E' la seconda causa di disabilità intellettiva di natura genetica dopo la sindrome di Down.

- Si associa ad anomalie citologiche (sito fragile)

- Frequenza: 1:1550 maschi; 1:8000 femmine

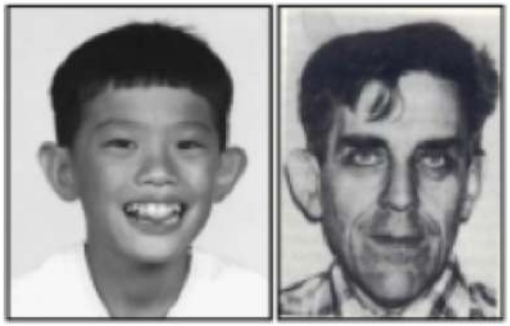




X fragile visibile come una discontinuità nella colorazione

Fenotipo:

- ritardo mentale grave
- dismorfismo facciale (faccia allungata con mandibola larga)
- ipotonia
- grandi orecchie a sventola
- testicoli ingrossati (macro-orchidismo)



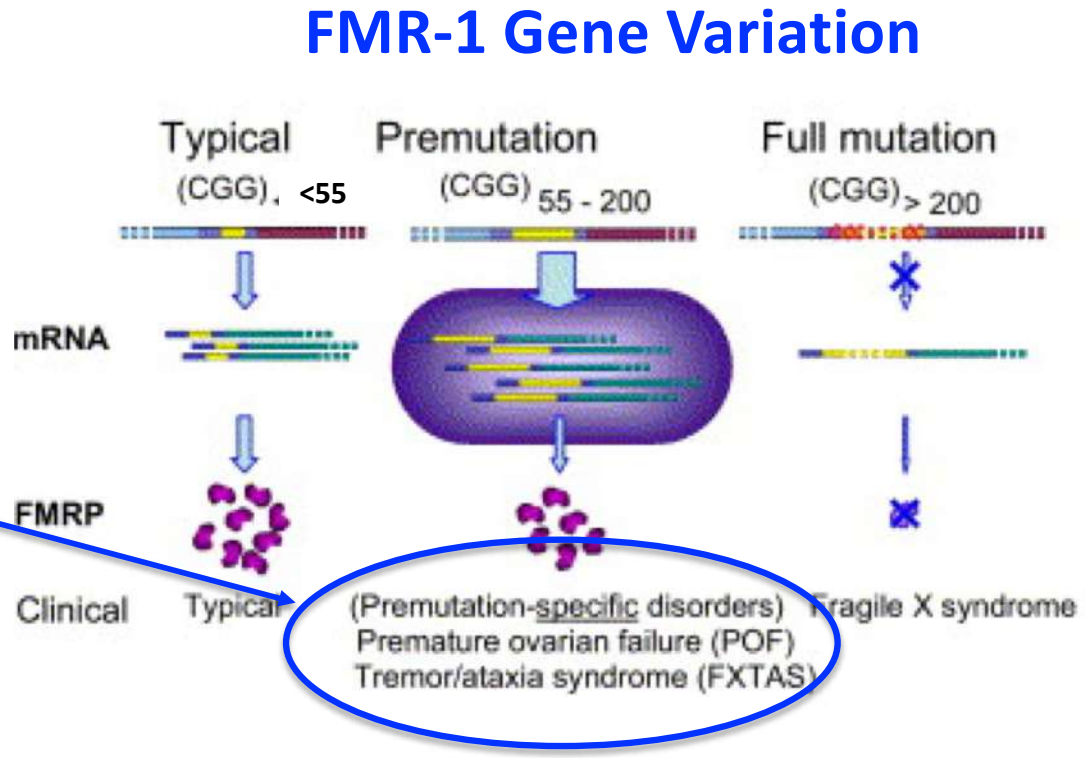
Alterazioni responsabili dell'X-fragile

Espansione della **tripletta CGG** nel 5'-UTR del **gene FMR-1** che ne determina il silenziamento genico (malattia da loss-of-function) e la mancata produzione della proteina **FMRP** (fragile X-mental retardation protein).

Fenotipo normale <55 repeats (6-55; media 29)

Fenotipo premutato 55-200 repeats (può essere associato a malattia)

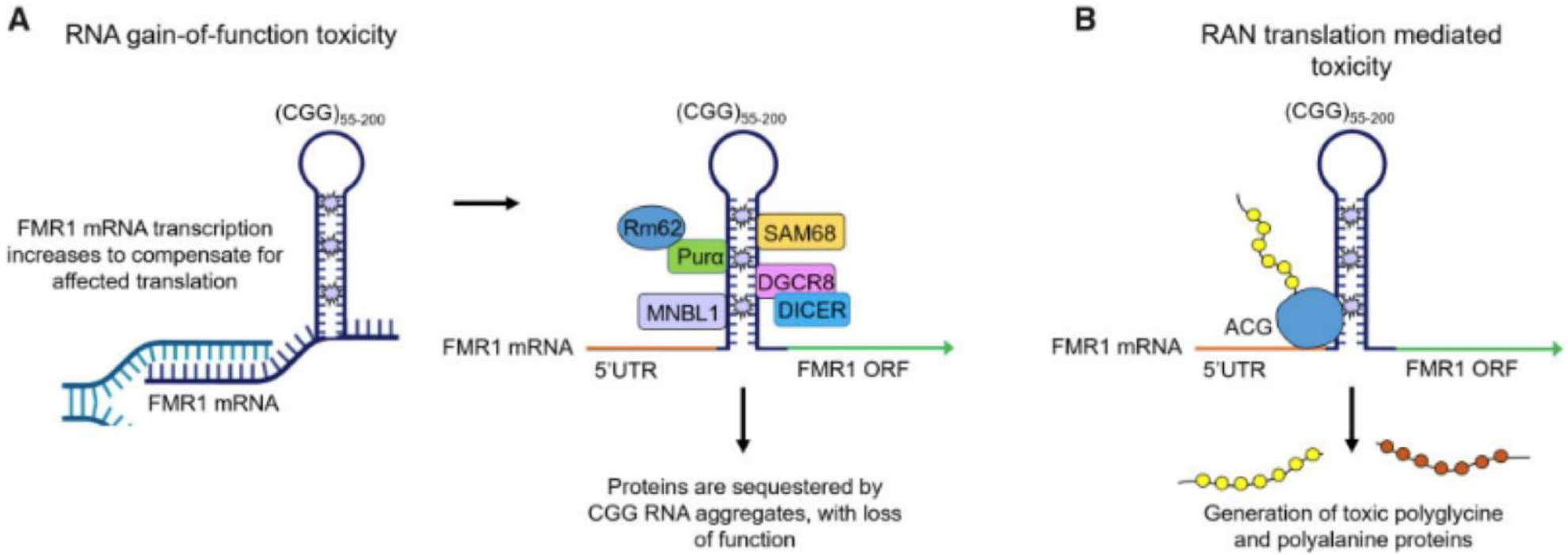
Fenotipo malato > 230 repeats



FMRP è una proteina legante gli RNA (RNA-binding protein) espressa soprattutto nei testicoli e nel cervello, i tessuti più colpiti dalla sindrome. FMRP si associa a RNA messaggeri che codificano per importanti proteine neuronali e ne regola alcuni aspetti essenziali quali il trasporto lungo i dendriti verso le sinapsi e la traduzione in proteine.

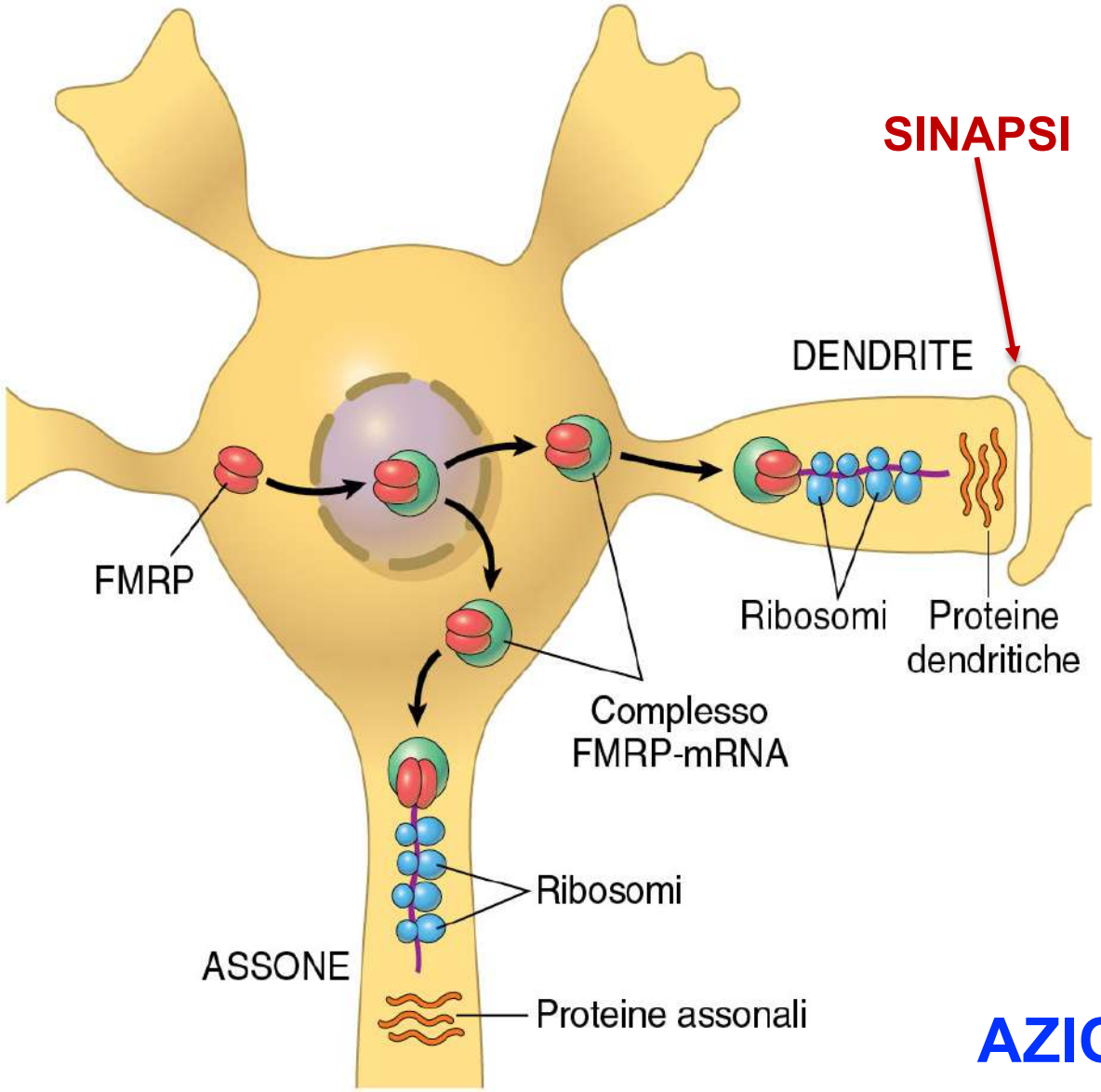
Meccanismi patogenetici delle premutazioni del gene FMR1 nella sindrome da tremore/atassia ♂/insufficienza ovarica primaria associata ad X fragile ♀

Fenotipo premutato 55-200 repeats



Tossicità da guadagno di funzione dell'RNA e tossicità mediata dalla **RAN translation** ("Repeat-associated non-AUG translation»). (A) Tossicità da guadagno di funzione dell'RNA. La trascrizione di FMR1 aumenta per compensare la traduzione alterata. Successivamente, le lunghezze delle ripetizioni CGG premutate formano aggregati intranucleari che possono sequestrare le proteine che legano l'RNA, inibendone lo svolgimento delle loro normali funzioni, con conseguente disfunzione cellulare. (B) Tossicità mediata dalla dalla RAN translation. La traduzione dell'mRNA di FMR1 inizia da un codone di inizio ACG quasi affine, con conseguente produzione di proteine contenenti poliglicina e/o polialanina che interferiscono con la normale funzione cellulare o potrebbero essere direttamente tossiche.

Meccanismi molecolari nell'X-fragile



Meccanismo di azione neuronale della proteina che causa ritardo mentale ereditario (FMRP). La FMRP si lega selettivamente a mRNA associati a polisomi e regola il loro trasporto verso i dendriti. Tali proteine sono prodotte localmente e agiscono nel microambiente della sinapsi. Inoltre FMRP agisce da regolatore della traduzione sopprimendo la sintesi di proteine sinaptiche. L'assenza di FMRP crea una riduzione della plasticità sinaptica.

AZIONE ''NAVETTA'' della FMRP sugli mRNAs

Genetica dell' X-fragile

Espansione preferenziale nella trasmissione materna

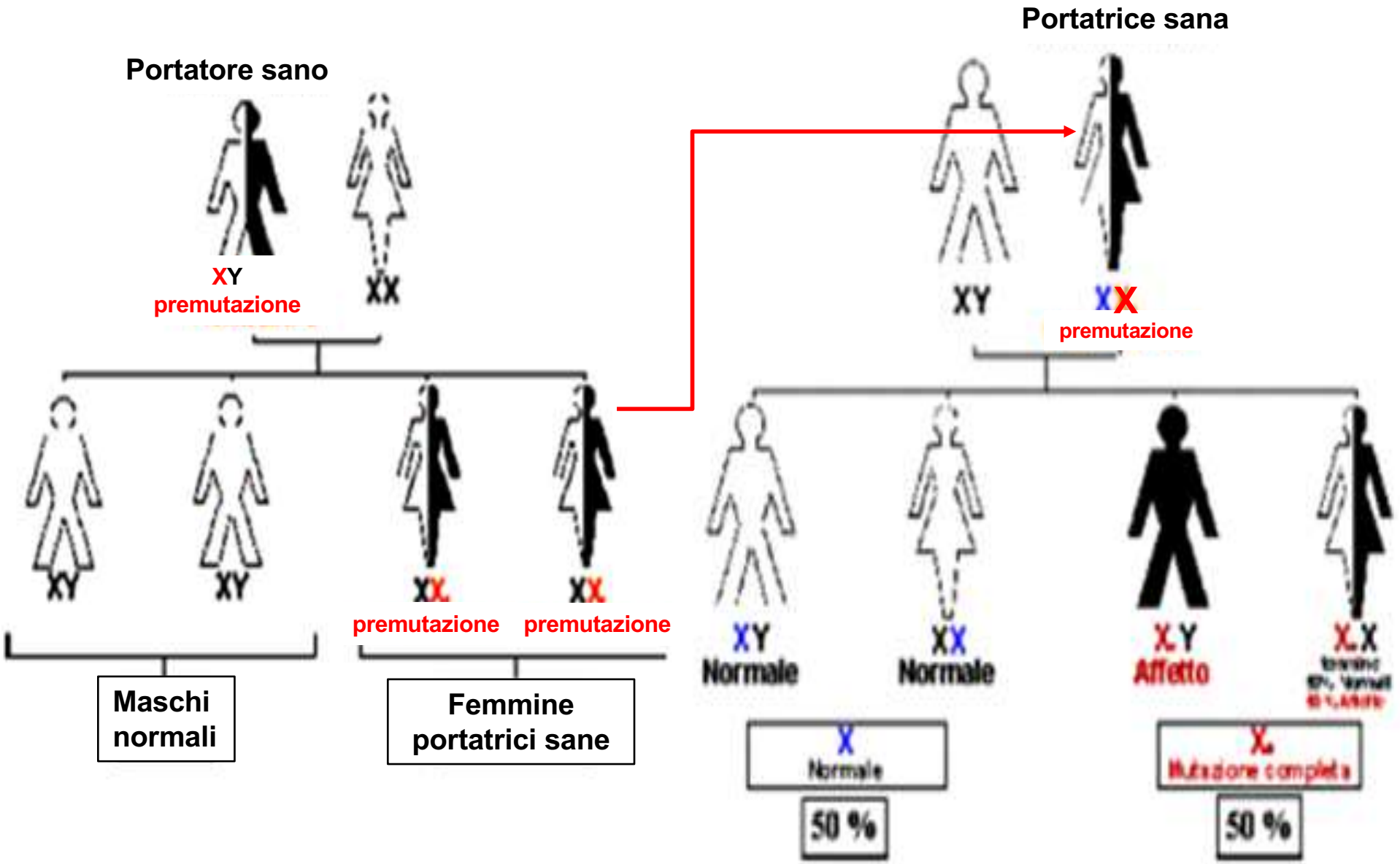
Durante l'oogenesi (no spermatogenesi)

Patologia X-linked
% maschi affetti più alta → no prodotto genico
% femmine affette più bassa→ dipende da quale cromosoma X è inattivato

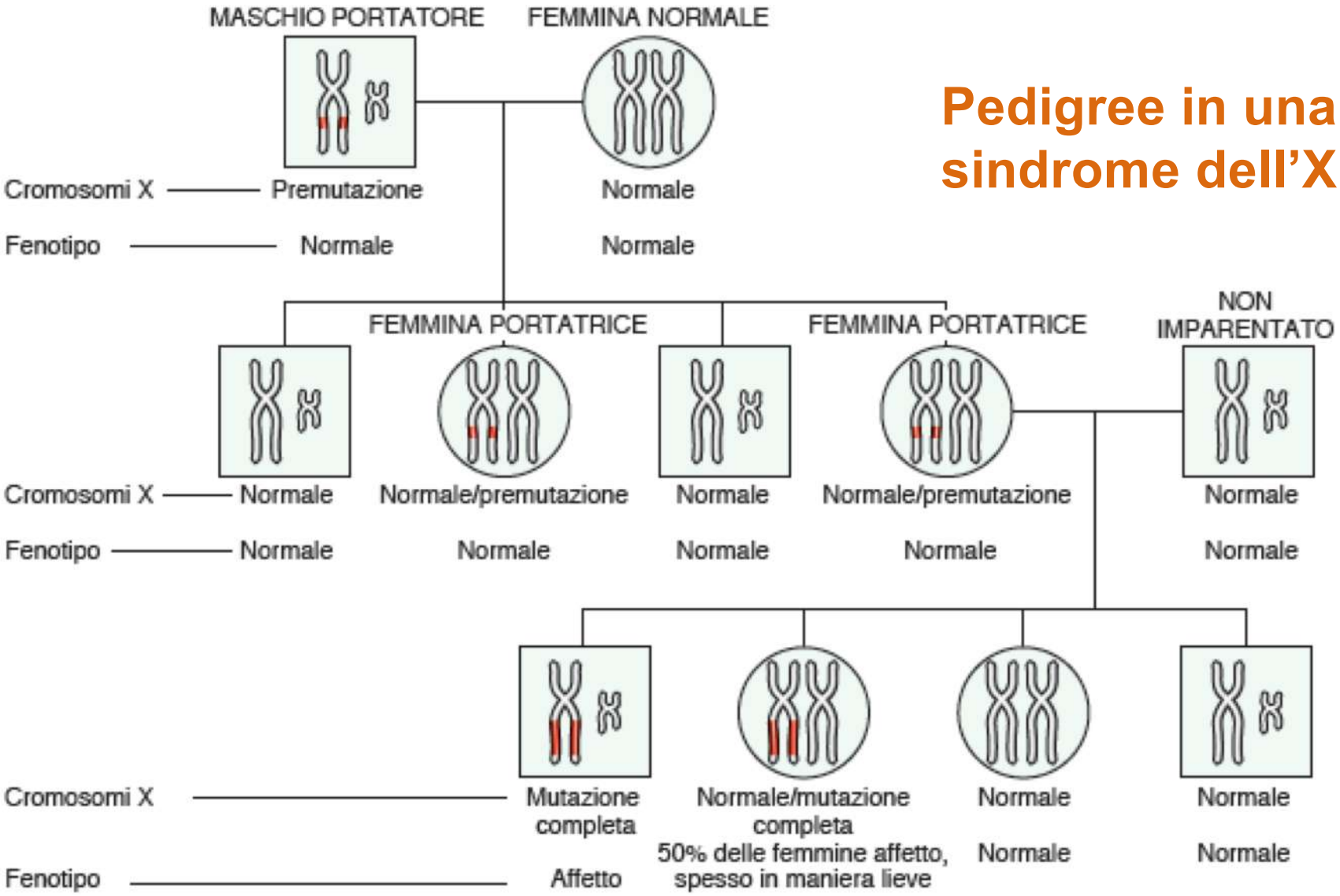
La **mutazione patologica** (definita **full mutation**) corrisponde all'allele con **>230 triplette metilate**

Casi particolari (rari) che si riscontrano nelle femmine
Mosaicismo di lunghezza (normale/premutato; premutato/mutato; normale/mutato)→ **fenotipo variabile.**
Mosaicismo di metilazione (alleli con >200 triplette metilate e non metilate) → **fenotipo variabile.**
1% dei pazienti non presenta espansione di triplette ma mutazioni puntiformi o delezione del gene.

Modalita’ di trasmissione dell’ X-fragile

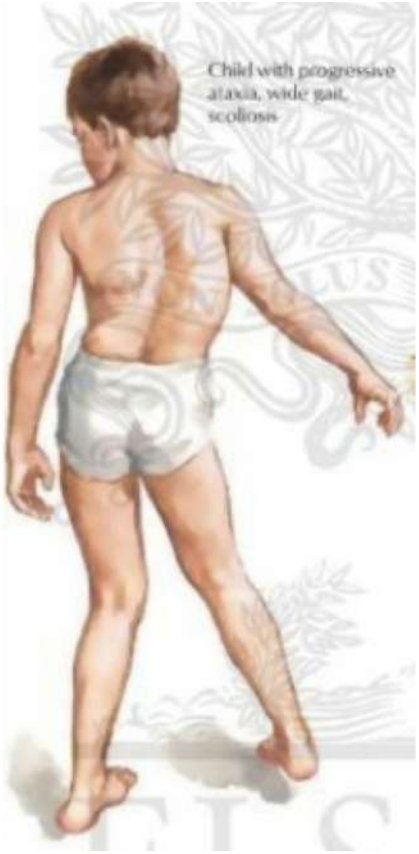


Pedigree in una sindrome dell'X-fragile



Sono evidenziati i cromosomi X ed Y. **Si noti che nella prima generazione tutti i figli maschi sono normali e tutte le figlie femmine sono portatrici sane**. Durante l'**oogenesi** nelle figlie portatrici, la premutazione si espande in mutazione completa. Da questo momento in poi nella generazione successiva tutti i maschi che ereditano l'X con la mutazione completa sono malati. Solo il 50% delle femmine che eredita la mutazione completa è malata spesso in modo lieve.

Atassia di Friedreich (FRDA)

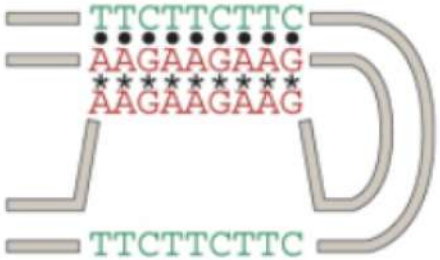


- Malattia neurodegenerativa che colpisce soprattutto il midollo spinale e cervelletto (perdita di coordinazione) accompagnata da cifoscoliosi, piede cavo, alta incidenza di cardiopatie, diabete, sordità e cecità.
- Trasmissione autosomica recessiva
- Forma più frequente di atassia ereditaria
- Prevalenza 1:29000-1:50000 e rapporto Maschi-Femmine 1:1
- Aspettativa di vita media è di circa 35-40 anni

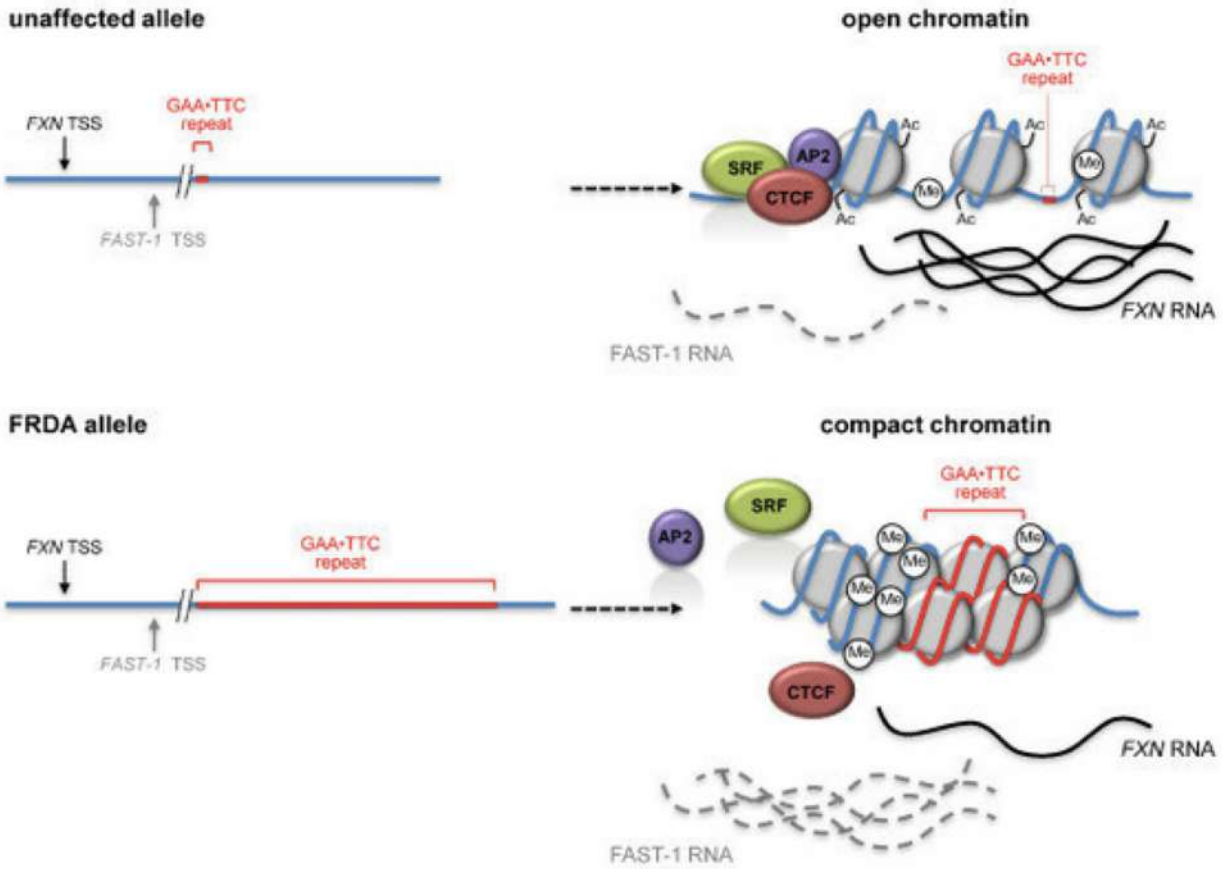
Espansione di triplette **GAA (90-1300) nell'introne 1 gene FXN**, sul **cromosoma 9** q13-21 **riduzione dell'espressione del gene (silenziamento trascrizionale) della fratassina,** una proteina (210 aa) della matrice mitocondriale **coinvolta nella regolazione dell'omeostasi del ferro (chaperone del ferro).**

Meccanismo epigenetico nella FRDA

L'espansione delle triplette GAA (introne 1 della fratassina) causa la formazione di **''sticky DNA''** e la formazione di una configurazione compatta della cromatina (eterocromatina). Ciò riduce il legame dei fattori di trascrizione. Sia l'inizio della trascrizione che l'allungamento del trascritto della fratassina (FXN) sono fortemente inibiti.



Sticky DNA

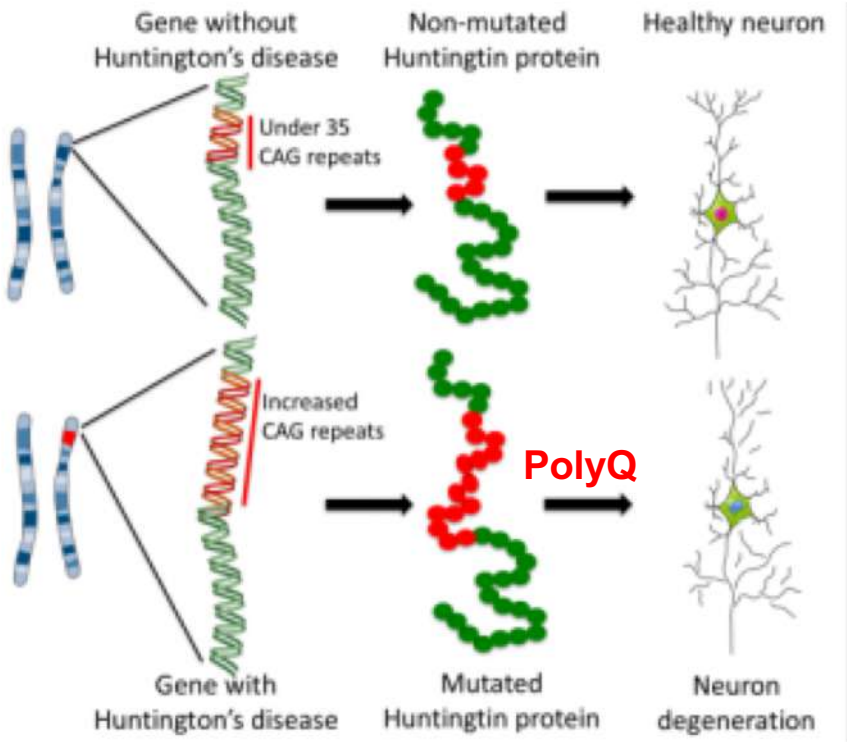


Effetti del silenziamento del gene della fratassina

Disfunzione cellulare con

- **INSUFFICIENZA DEL METABOLISMO ENERGETICO**
- **AUMENTO DELLO STRESS OSSIDATIVO**

Corea di Huntington



Malattia neurodegenerativa a **trasmissione autosomica dominante** che porta alla **demenza**, caratterizzata da disturbi del movimento (còrea, dal greco danza) e rigidità.
Esordio tardivo e decorso progressivo.
Porta a morte in circa 15-25 anni dalla comparsa.
FREQUENZA: circa 1:20000

Genetica: espansione preferenziale nella trasmissione paterna (favorita da età paterna avanzata)

Gene responsabile: **gene IT15** (Interesting Transcript 15) sul braccio corto del crom. 4, che codifica per la **proteina ''huntingtina''**. La mutazione è data dall'espansione della tripletta **CAG nell'esone 1** → proteina con **sequenza di glutammine (PolyQ-htt) in eccesso.**

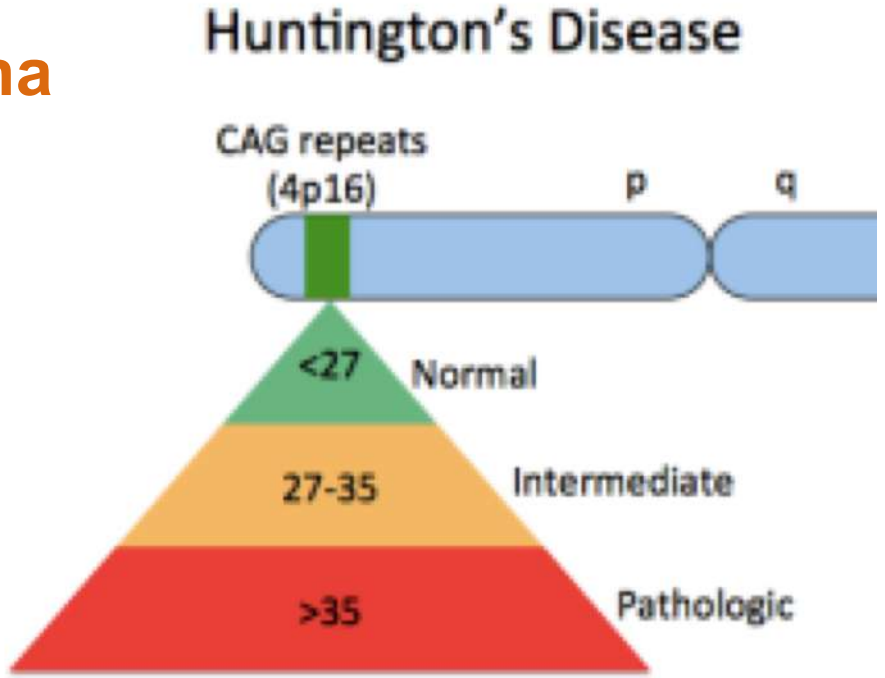
Fenotipo normale: 9 →35 repeats
Alleli normali: < 27 CAG
Alleli intermedi: 27-35 CAG

Fenotipo malato: 36→121 repeats
Alleli mutati a penetranza incompleta: 36-39 CAG
Alleli mutati a penetranza completa: 40-121 CAG
Forma giovanile per espansioni > 60 CAG

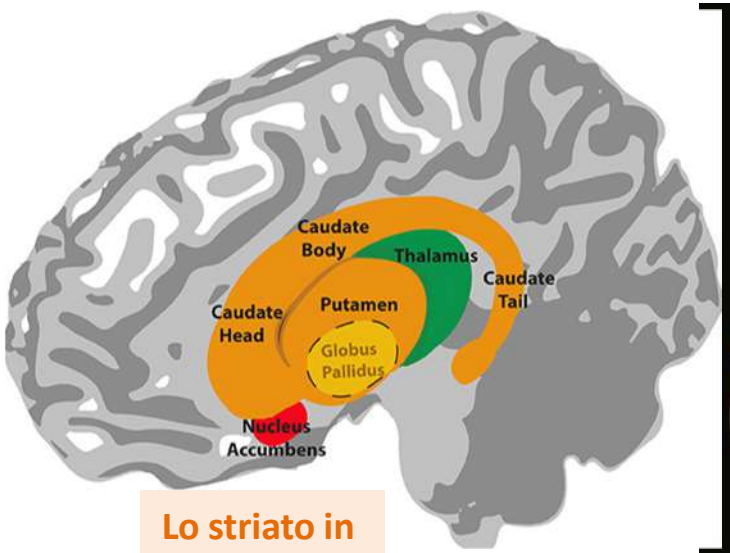
Effetto citotossico dell'Hungtintina mutata (PolyQ-htt)?

L'Hungtintina mutata interferisce con:

- Traffico vescicolare
- Fattori di trascrizione
- Trasduzione del segnale
- Fattori apoptotici
- Funzioni mitocondriali

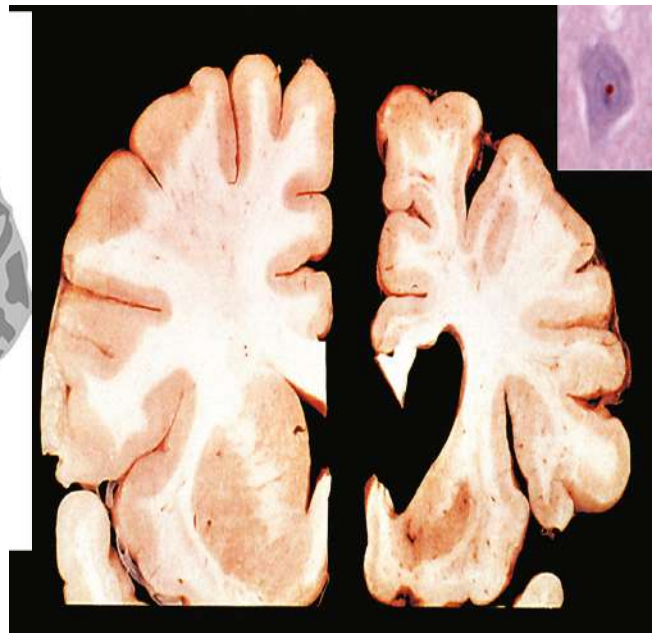


Hungtintina mutata determinerebbe la tossicità selettiva dei **neuroni dello striato** (nucleo caudato e putàmen)



Lo striato in arancione

NORMALE **HD**



Emisfero cerebrale sano a sinistra confrontato con quello a destra che mostra atrofia striatale e dilatazione dei ventricoli.
Riquadro in alto. Neurone corticale con inclusione nucleare che mostra intensa immunoreattività all'ubiquitina.

Corea di Huntington: meccanismo patogenico

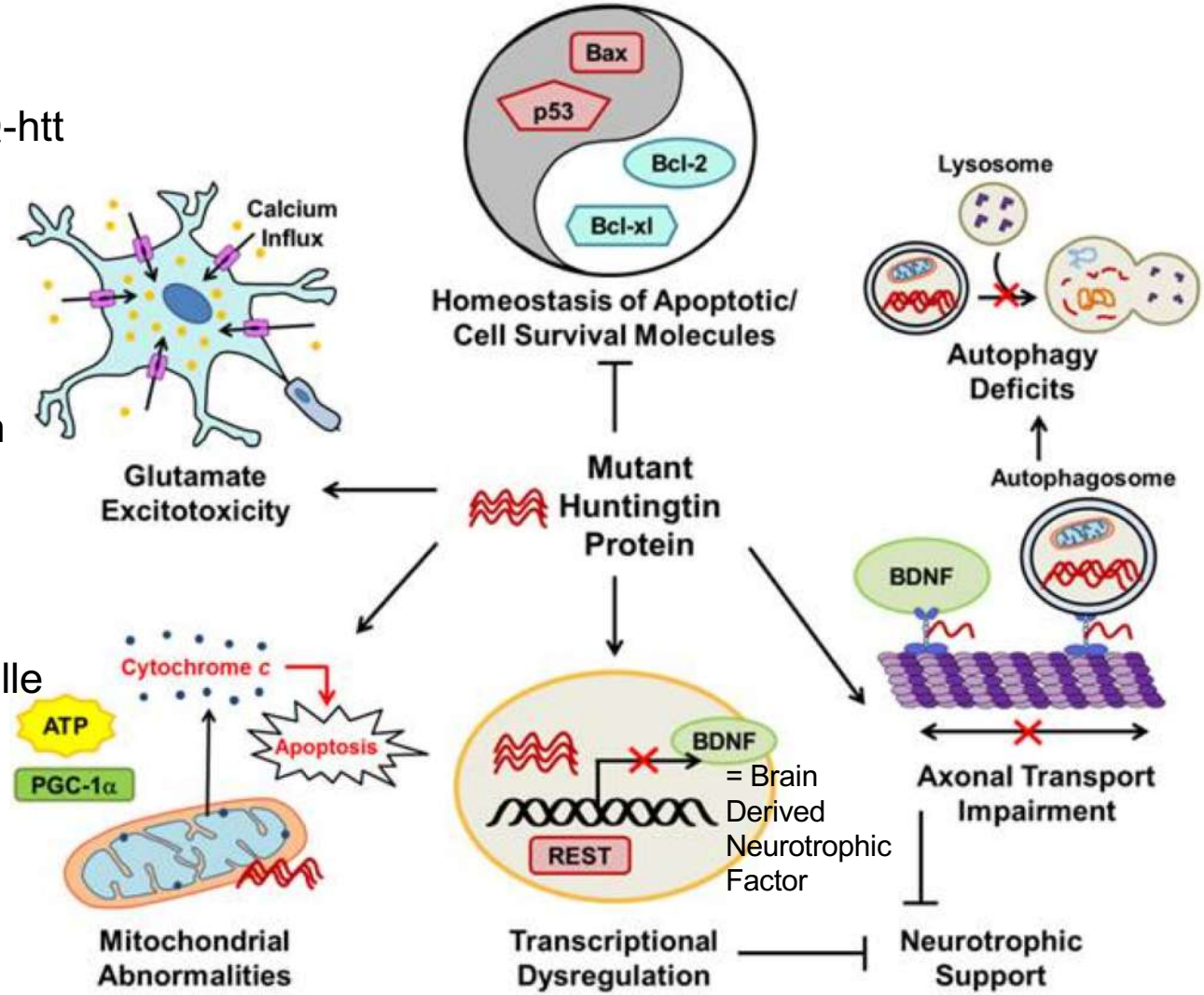
Meccanismo ”gain-of -function (dominante)

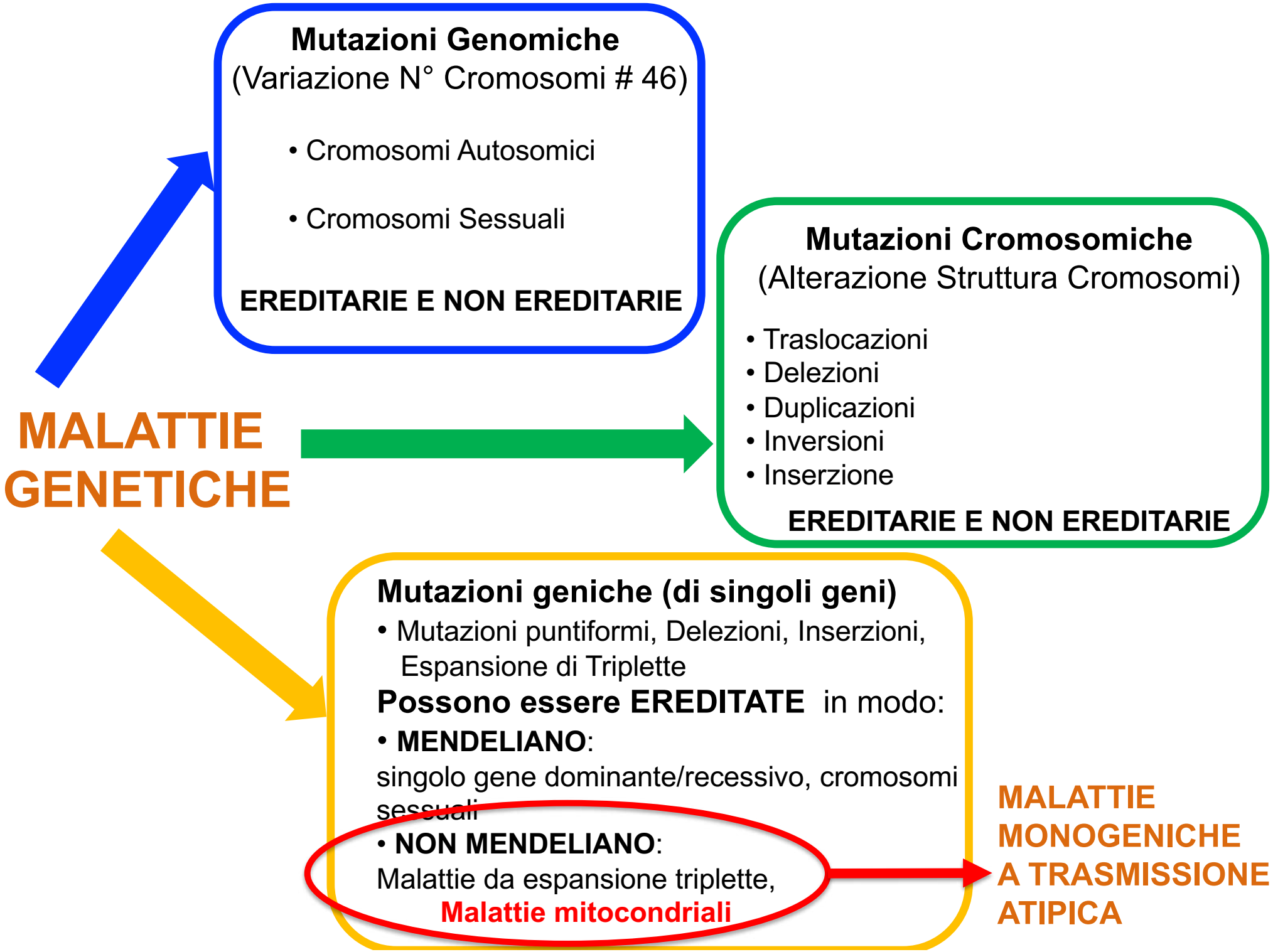
Tossicità da poliglutammine

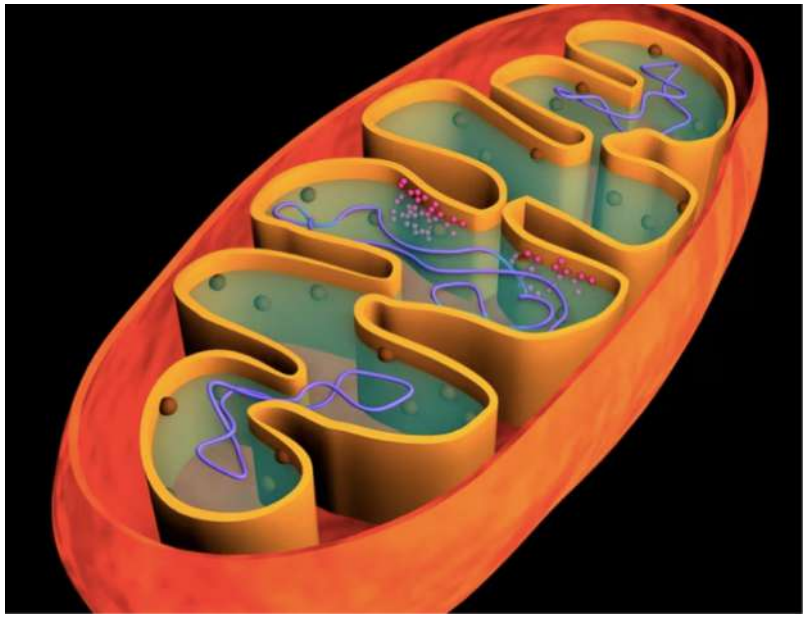
L’eccesso di glutammine nella sequenza aminoacidica della PolyQ-htt impedisce il giusto ripiegamento (folding) della proteina stessa. La proteina viene degradata ma i frammenti con le poliglutammine si aggregano. Si formano accumuli all’interno dei nuclei dei neuroni con effetto citotossico.

Altri Meccanismi tra cui quelli ‘’loss-of-function”

Alterazione di normali processi fisiologici. Omeostasi sbilanciata delle molecole apoptotiche, disfunzione dell'autofagia, compromissione del trasporto assonale e dell’omeostasi del calcio, disregolazione trascrizionale, ridotto supporto neurotrofico cellulare, anomalie mitocondriali, eccitotossicità da glutammato e alterato metabolismo degli RNA.



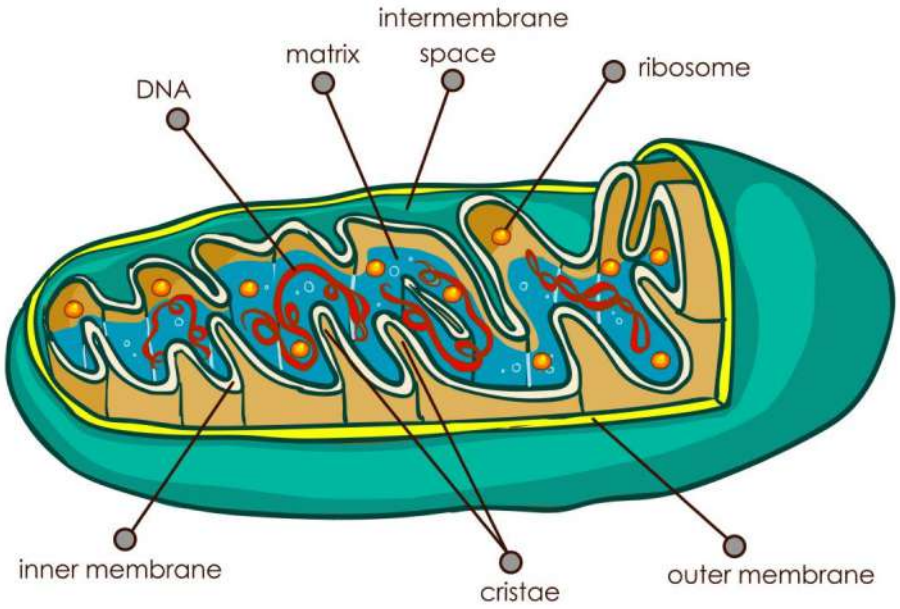

Mutazioni Genomiche
(Variazione N° Cromosomi # 46)
• Cromosomi Autosomici
• Cromosomi Sessuali
EREDITARIE E NON EREDITARIE
MALATTIE GENETICHE
Mutazioni Cromosomiche
(Alterazione Struttura Cromosomi)
• Traslocazioni
• Delezioni
• Duplicazioni
• Inversioni
• Inserzione
EREDITARIE E NON EREDITARIE
Mutazioni geniche (di singoli geni)
• Mutazioni puntiformi, Delezioni, Inserzioni, Espansione di Triplette
Possono essere EREDITATE in modo:
• MENDELIANO:
singolo gene dominante/recessivo, cromosomi sessuali
• NON MENDELIANO:
Malattie da espansione triplette,
Malattie mitocondriali
MALATTIE MONOGENICHE A TRASMISSIONE ATIPICA



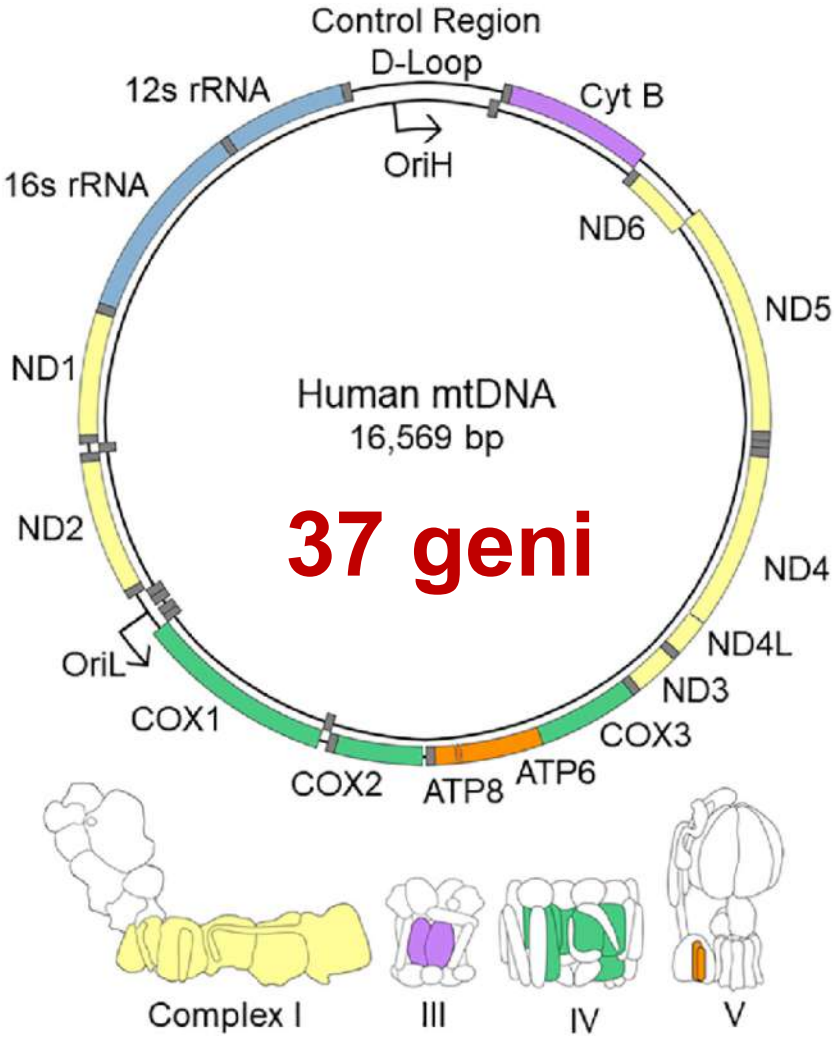
Malattie genetiche a trasmissione mitocondriale

o

Malattie del DNA mitocondriale

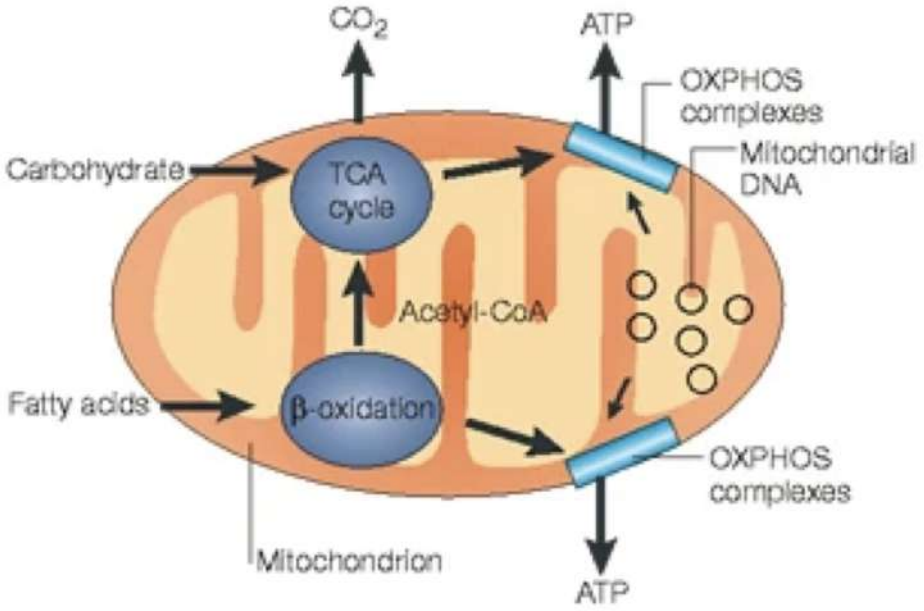


DNA mitocondriale (mtDNA)



DNA mitocondriale codifica per:

- 13 proteine (enzimi che partecipano alla fosforilazione ossidativa);
- 22 RNA transfer (tRNA)
- 2 RNA ribosomiale



Malattie legate al DNA mitocondriale

- Le malattie del DNA mitocondriale sono **patologie rare** causate da mutazioni a carico dei geni contenuti nel genoma mitocondriale e hanno come conseguenza alterazioni del metabolismo mitocondriale con perdita della funzione di produrre energia (**alterazioni del metabolismo energetico**).

- Le patologie del DNA mitocondriale mostrano un **vasto spettro di variabilita'** dell'espressione sia all'interno di una famiglia che tra famiglie (eterogeneità clinica).

- Sono patologie che **colpiscono sia i maschi che le femmine** ma sono trasmesse solo dalle femmine (ereditarietà matrilineare).

- Le **malattie "mitocondriali"** si manifestano in **quei distretti dell'organismo** in cui è richiesta una **piu' alta produzione di energia**: sistema nervoso, occhio, cuore, muscolo scheletrico, fegato. Questi organi e sistemi hanno una maggiore dipendenza dalla fosforilazione ossidativa.

Mutazioni dei geni del mtDNA associate a patologie

Tutti i geni presenti nel DNA mitocondriale **hanno forme mutate** che sono associate a patologie umane.

Generalmente le mutazioni associate a malattie mitocondriali sono in condizione di eteroplasmia. Più raramente le mutazioni sono omoplasmiche, ad esempio, nella Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON)

Polypeptides		
ATP synthase 6	13	NARP or MILS
ATP synthase 8	2	Various
COX I	10	Various
COX II	8	Various
COX III	6	Myopathy
Cytochrome *b*	21	Sporadic myopathy
ND1	16	MELAS; LHON
ND2	3	Various
ND3	5	Leigh's syndrome
ND4	5	LHON
ND4L	1	LHON
ND5	12	MELAS
ND6	11	LHON

This is a 'minimal' list that was compiled by the authors. A more comprehensive list (>300 mutations) is available at MITOMAP, which contains confirmed pathogenic mutations (including those selected for this table), those that are possibly associated with pathology and those that appear to confer a higher risk of developing disease or are modifiers of disease presentation. COX, cytochrome *c* oxidase; LHON, Leber's hereditary optic neuropathy; MELAS, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes; MERRF, myoclonus epilepsy and ragged red fibres; MILS, maternally inherited Leigh's syndrome; mtDNA, mitochondrial DNA; NARP, neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa; ND, NADH-ubiquinone oxidoreductase; PEO, progressive external ophthalmoplegia; rRNA, ribosomal RNA.

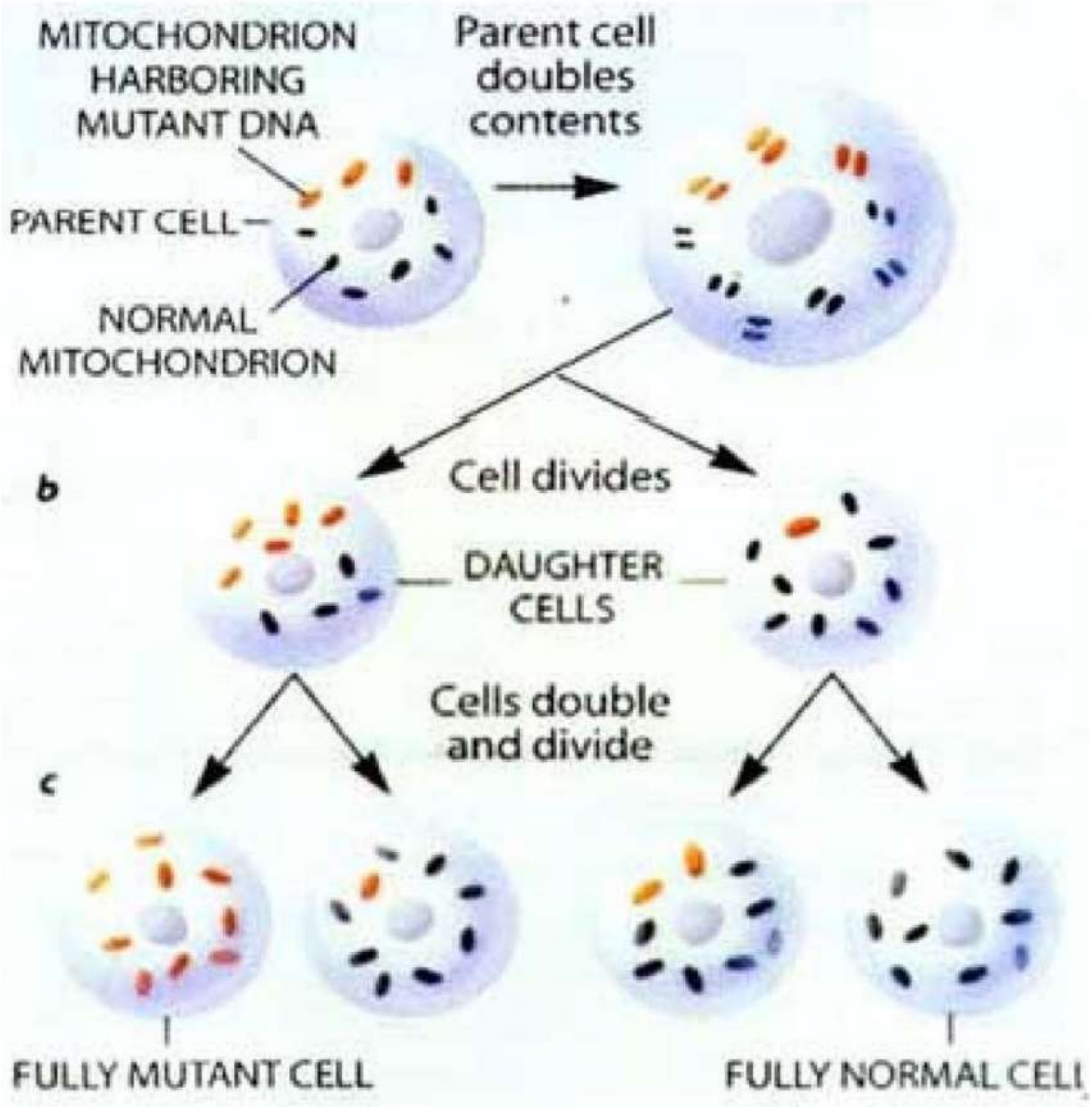
Schon EA e*t al.* 2012 Nat Rev Genet 13:878-90

Table 1 | **mtDNA mutations in human primary respiratory chain disorders**

Gene product	Number of mutations	Main disorder
rRNAs		
12S rRNA	5	Deafness
16S rRNA	1	Atypical MELAS
tRNAs		
$tRNA^{Ala}$	3	Myopathy
$tRNA^{Arg}$	2	Various
$tRNA^{Asn}$	5	Myopathy
$tRNA^{Asp}$	2	Various
$tRNA^{Cys}$	3	Various
$tRNA^{Gln}$	3	Various
$tRNA^{Glu}$	7	Reversible respiratory chain deficiency
$tRNA^{Gly}$	3	Various
$tRNA^{His}$	4	Various
$tRNA^{Ile}$	14	PEO
$tRNA^{Leu(CUN)}$	8	Myopathy
$tRNA^{Leu(UUR)}$	23	MELAS
$tRNA^{Lys}$	14	MERRF
$tRNA^{Met}$	2	Various
$tRNA^{Phe}$	14	Myopathy
$tRNA^{Pro}$	5	Multisystem
$tRNA^{Ser(AGY)}$	4	Myopathy
$tRNA^{Ser(UCN)}$	12	Myopathy; deafness
$tRNA^{Thr}$	2	Various
$tRNA^{Trp}$	12	Encephalomyopathy
$tRNA^{Tyr}$	4	Myopathy
$tRNA^{Val}$	6	Multisystem

Eteroplasmia e malattie mitocondriali

Eteroplasmia = Presenza di due o più tipi differenti di genomi di mtDNA in una cellula o in un individuo



- Le cellule possono quindi contenere sia mitocondri wild-type che mutati in differenti quantita' relative (Eteroplasmia)
- Nelle malattie mitocondriali la segregazione casuale dei mitocondri durante la divisione cellulare fa si che le cellule figlie non possiedano la stessa quantità di mitocondri mutati (**eteroplasmia**) e quindi in uno stesso soggetto si crea variabilità tra le cellule. Inoltre il fenotipo può essere diverso da soggetto a soggetto.
- Solo poche malattie da alterazioni del DNA mitocondriale sono caratterizzate dalla presenza della stessa mutazione in tutte le cellule (**omoplasmia**).

Malattie causate da mutazione del DNA mitocondriale

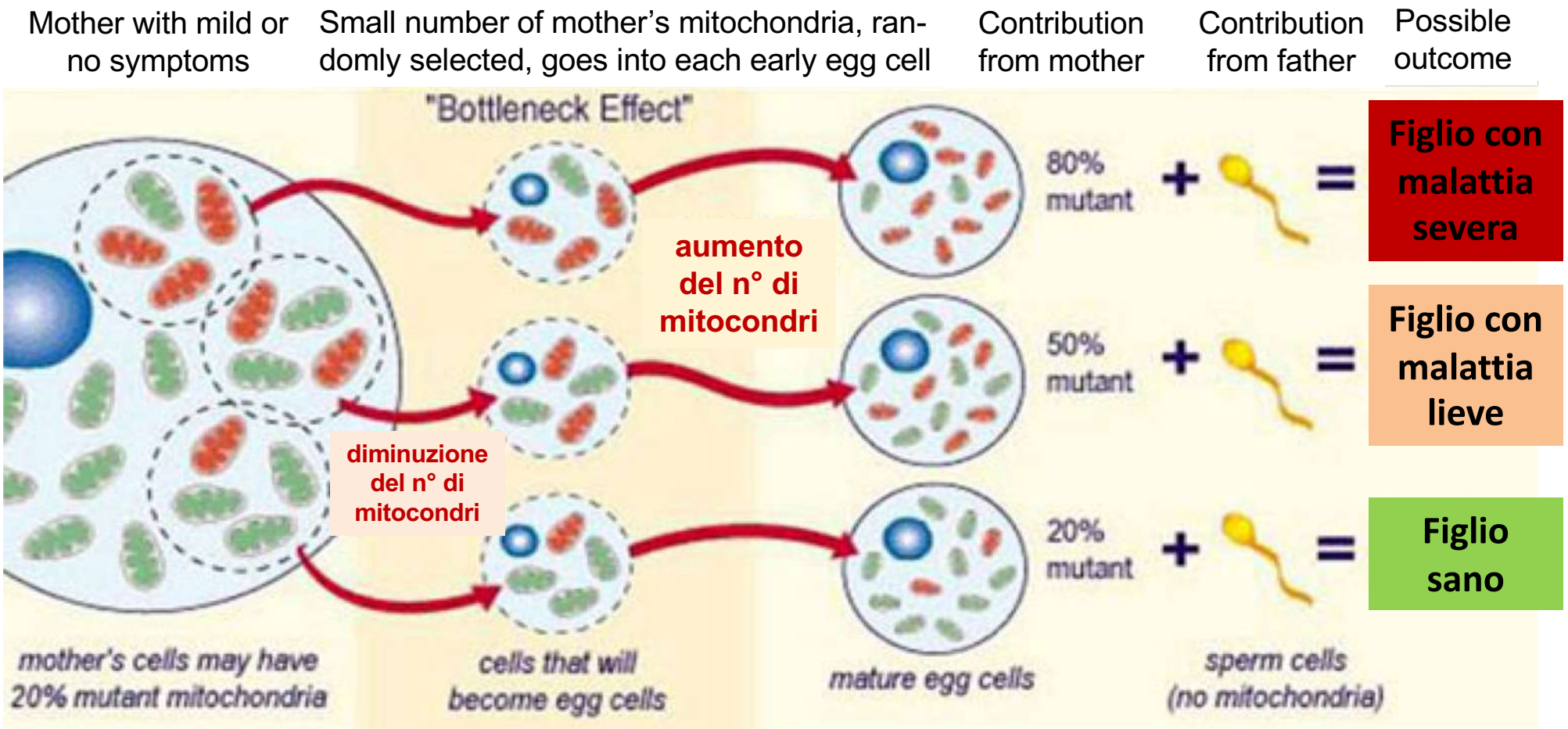
Mitochondrial DNA disorder	Clinical phenotype	mtDNA genotype	Gene	Status	Inheritance	Reference
Kearns–Sayre syndrome	Progressive myopathy, ophthalmoplegia, cardiomyopathy	A single, large-scale deletion	Several deleted genes	Heteroplasmic	Usually sporadic	61,158
CPEO	Ophthalmoplegia	A single, large-scale deletion	Several deleted genes	Heteroplasmic	Usually sporadic	61, 64
Pearson syndrome	Pancytopoenia, lactic acidosis	A single, large-scale deletion	Several deleted genes	Heteroplasmic	Usually sporadic	65
MELAS	Myopathy, encephalopathy lactic acidosis, stroke-like episodes	3243A>G; 3271T>C Individual mutations	*TRNL1* *ND1 and ND5*	Heteroplasmic Heteroplasmic	Maternal Maternal	159 160, 161
MERRF	Myoclonic epilepsy, myopathy	8344A>G; 8356T>C	*TRNK*	Heteroplasmic	Maternal	162
NARP	Neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa	8993T>G	*ATP6*	Heteroplasmic	Maternal	163
MILS	Progressive brain-stem disorder	8993T>C	*ATP6*	Heteroplasmic	Maternal	67
MIDD	Diabetes, deafness	3243A>G	*TRNL1*	Heteroplasmic	Maternal	164
LHON	Optic neuropathy	3460G>A 11778G>A 14484T>C	*ND1* *ND4* *ND6*	Hetero- or homoplasmic Hetero- or homoplasmic Hetero- or homoplasmic	Maternal Maternal Maternal	165 62 166
Myopathy and diabetes	Myopathy, weakness, diabetes	14709T>C	*TRNE*	Hetero- or homoplasmic	Maternal	167,168
Sensorineural hearing loss	Deafness	1555A>G Individual mutations	*RNR1* *TRNS1*	Homoplasmic Hetero- or homoplasmic	Maternal Maternal	55 169,170
Exercise intolerance	Fatigue, muscle weakness	Individual mutations	*CYB*	Heteroplasmic	Sporadic	68
Fatal, infantile encephalopathy; Leigh/Leigh-like syndrome	Encephalopathy, lactic acidosis	10158T>C; 10191T>C	*ND3*	Heteroplasmic	Sporadic	66

ATP6, ATPase 6; CPEO, chronic progressive external ophthalmoplegia; *CYB*, cytochrome *b*; LHON, Leber hereditary optic neuropathy; MELAS, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes; MERRF, myoclonic epilepsy and ragged-red fibres; MIDD, maternally-inherited diabetes and deafness; MILS, maternally-inherited Leigh syndrome; *ND1,3–6*, NADH dehydrogenase subunits 1,3–6; NARP, neurogenic weakness, ataxia and retinitis pigmentosa; *RNR1*, *12S* ribosomal RNA; *TRNE*, *TRNK*, *TRNL1*, *TRNS1*, mitochondrial tRNAs.

Taylor RW and Turnbull DM 2005 NATURE REVIEWS GENETICS 6 :389-402

Eredità materna di DNA mitocondriale mutato

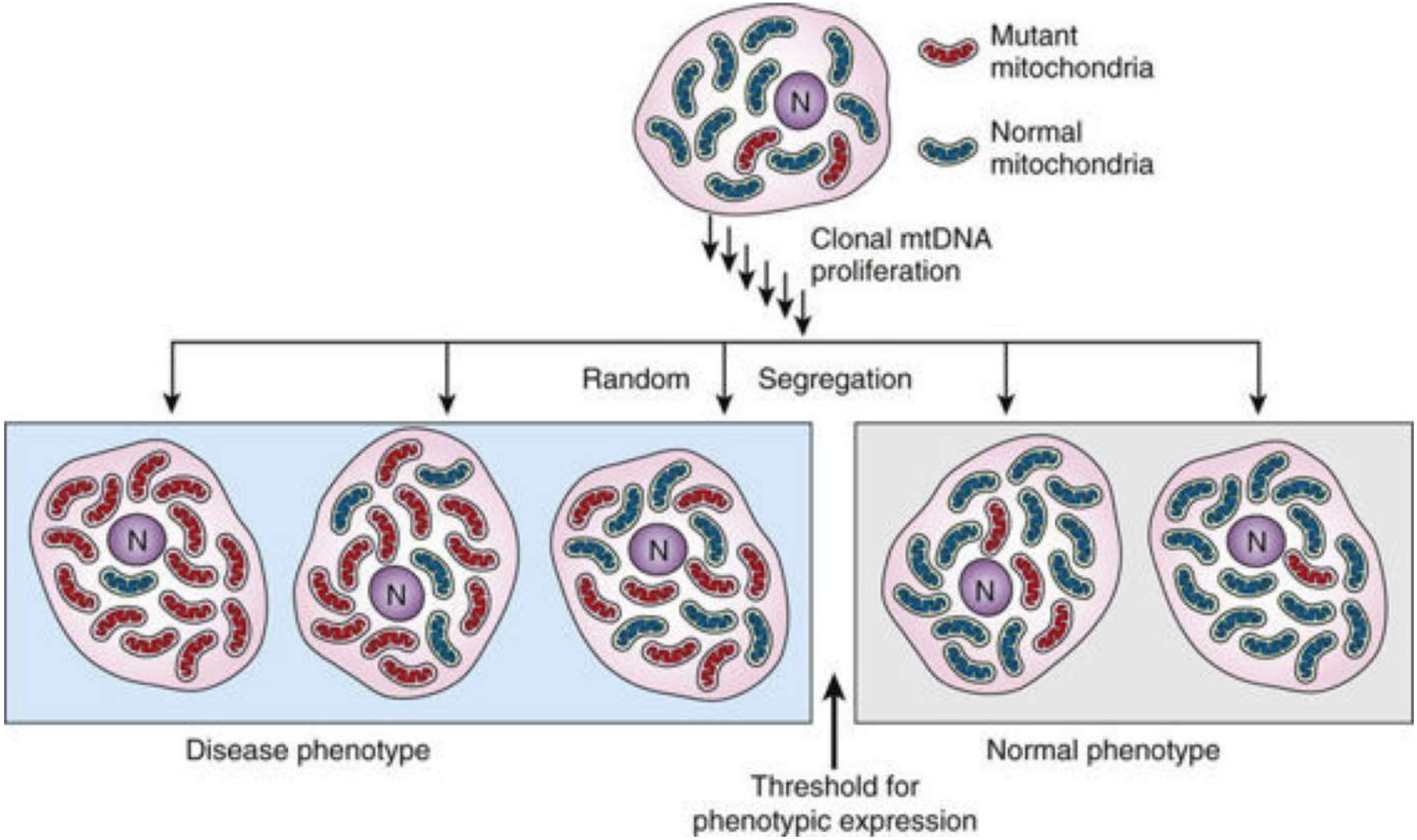
Gli spermatozoi perdendo la maggior parte dei loro mitocondri durante la fertilizzazione non contribuiscono (o forse sporadicamente) a trasmettere mtDNA allo zigote



Le cellule della linea germinale femminile (oociti) possono presentare un livello di eteroplasmia variabile. **I figli di una madre eteroplasmica erediteranno mitocondri mutati in misura variabile e potranno sviluppare la malattia in forma severa, in forma lieve o essere sani.** La **variabilità nel grado di eteroplasmia degli oociti** è dovuta ad un fenomeno definito **«bottleneck effect»** per il quale il numero di copie di mtDNA si riduce nelle cellule germinali primordiali durante l'oogenesi e successivamente si amplifica nelle cellule germinali mature. Gli oociti maturi hanno 200.000-300.000 copie di mtDNA.

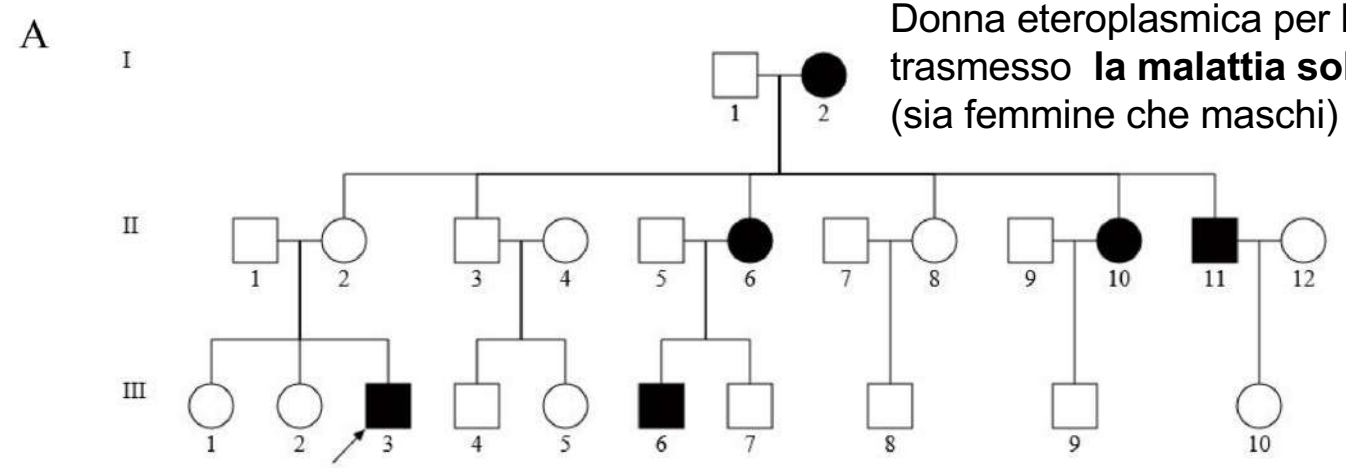
Effetto soglia

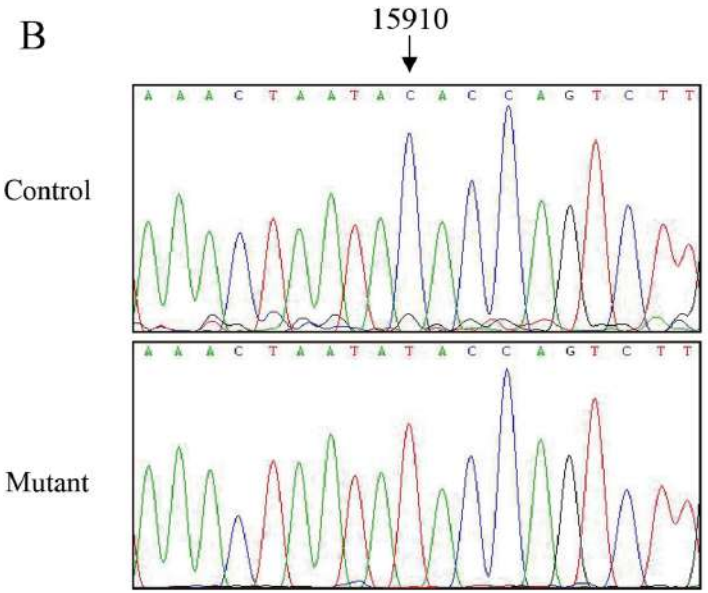
Dal momento che la maggior parte delle mutazioni associate a patologie mitocondriali è in condizioni di **eteroplasmia**, per **effetto soglia** si intende il rapporto limite tra mtDNA mutato ed mtDNA wt, oltre il quale si hanno disfunzioni patologiche. Questo è tanto più basso quanto più il tessuto o l'organo ha elevato fabbisogno energetico

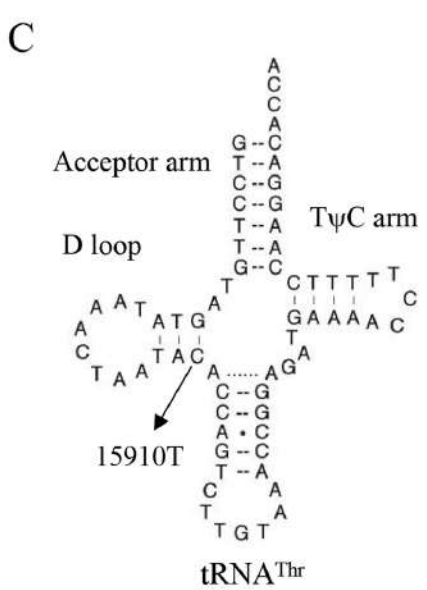


Pedigree di una famiglia cinese affetta da malattia coronarica con ereditarietà matrilineare

Donna eteroplasmica per la mutazione nel $tRNA^{thr}$ ha trasmesso **la malattia solo ad alcuni dei suoi figli** (sia femmine che maschi)

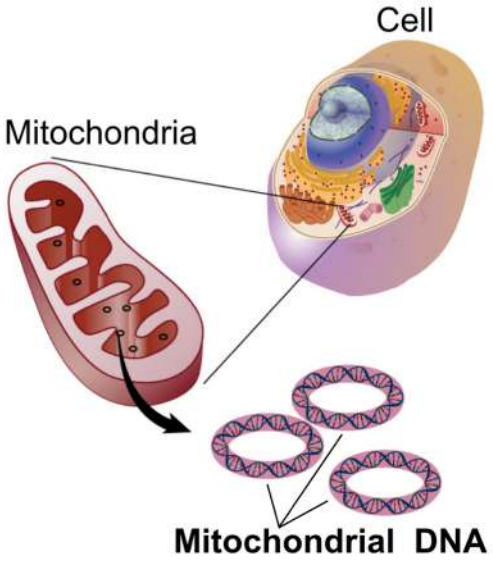






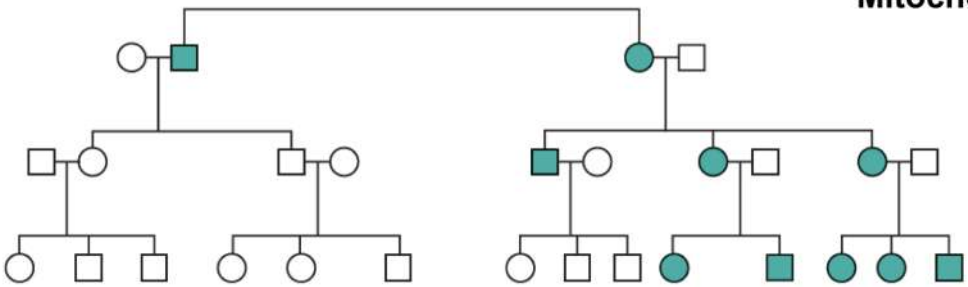
Zhang Z et al. 2019 **Maternally inherited coronary heart disease is associated with a novel mitochondrial tRNA mutation** *BMC Cardiovascular Disorders* 19: 293

Genetica delle patologie dovute a mutazioni del DNA mitocondriale



- sia geni nucleari che mitocondriali possono dare origine a difetti del metabolismo energetico e le modalita' di trasmissione genetiche possono essere autosomiche o materne; **quando si parla di malattie mitocondriali si intendono quelle legate a mutazioni del mtDNA.**

- **solo le femmine trasmettono il carattere**



- la madre puo' trasmettere il carattere a **tutti i propri figli** tuttavia e' impossibile prevedere il livello di gravita' della malattia di un figlio

- la segregazione casuale dei mitocondri fa si che le cellule figlie non possiedano la stessa quantita' di mitocondri mutati (**eteroplasmia**) e quindi il fenotipo puo' essere diverso da soggetto a soggetto anche all'interno della stessa famiglia.

- Solo poche malattie da alterazioni del DNA mitocondriale sono caratterizzate dalla presenza della stessa mutazione in tutte le cellule (omoplasmia) come nel caso della **neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON**).