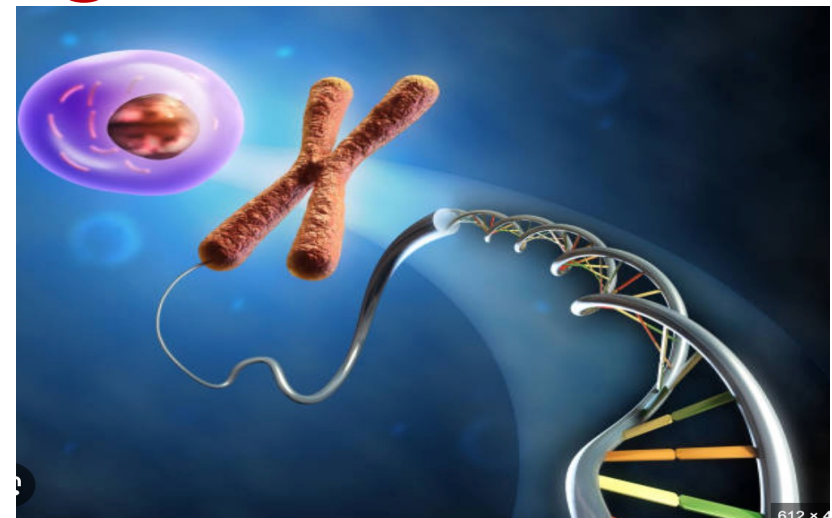


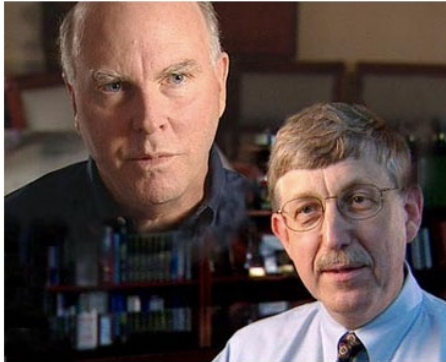


Malattie genetiche o ereditarie e malattie congenite

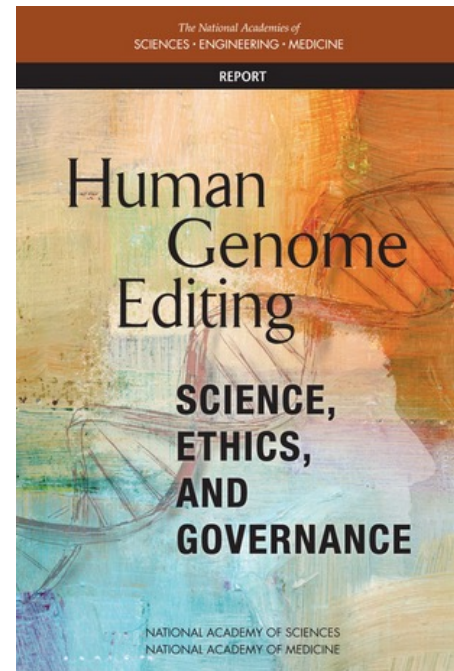
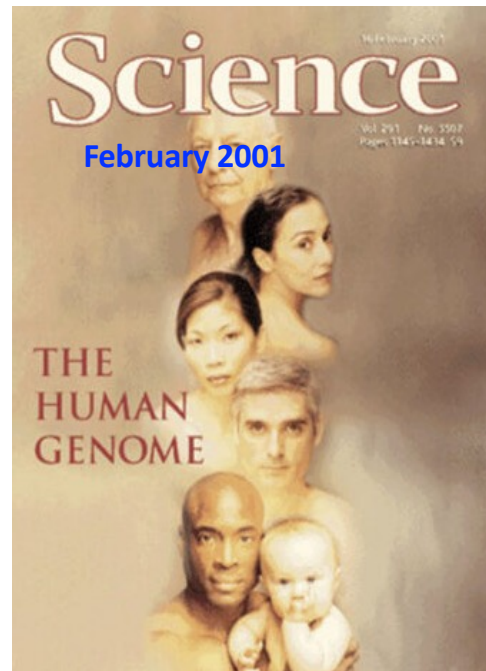


Sequenziamento genoma umano

The leaders of the private and public genome projects,
Craig Venter and Francis Collins



The Telomere-to-Telomere (T2T) Consortium has completed a challenging 8% of the human genome left unresolved by the initial Human Genome Project



Malattia

Condizione dinamica, evolutiva nella quale si verifica una perturbazione temporanea o definitiva di uno o più equilibri omeostatici, con conseguente modificazione di funzioni, a livelli più o meno complessi e, di solito, rilevabile sia soggettivamente che oggettivamente.



Cause di malattia

Genetiche (ereditarie)

Agenti chimici

- da *sostanze esogene* (sostanze naturali o derivanti da attività dell'uomo)
- da *sostanze endogene* derivanti da reazioni metaboliche:
 - prodotti del metabolismo (acido lattico, urea, bilirubina, etc.)
 - specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS)
 - molecole modificate (lipoproteine ossidate, proteine glicate)

Agenti fisici

- temperatura
- radiazioni
- onde elettromagnetiche
- pressione

Cause di malattia

Agenti biologici

- danni diretti o indiretti da agenti patogeni

Carenze ed eccessi

- carenza di ossigeno
- carenze di vitamine
- carenze/accumuli di ferro
- carenze/eccessi calorici
- accumulo di colesterolo

Iatrogene

- azione diretta di farmaci
- ipersensibilità su base immunologica
- farmaco-“idiosincrasia”

Acquisite

(“congenite” ovvero presenti al momento della nascita)

Malattie genetiche

Monogeniche

Multigeniche o Poligeniche
o Multifattoriali

Cromosomiche



Fattori ambientali



1 gene

Varianti alleliche rare,
deleterie (**mutazioni**)
Modalità di trasmissione:
Mendeliana (quasi sempre)

Fattori genetici
determinano la malattia

Più geni

Varianti alleliche comuni,
non deleterie: (**polimorfismi**)
Modalità di trasmissione:
non definita

Fattori genetici **influenzano**
la probabilità di malattia

Alterazione nel **numero**
o nella **struttura** dei
cromosomi

Non comuni, deleterie



Caratteri complessi



Malattie con ereditarietà multifattoriale e poligenica

Il fenotipo malato di un individuo è dato da molti geni + fattori ambientali.
Queste malattie **non** si trasmettono in maniera **mendeliana**.

L'ambiente ha un grosso impatto sui geni.

ESEMPIO: Se esistono geni per la magrezza e geni per l'obesità, un individuo geneticamente magro che mangia tanto può essere più grasso di un individuo geneticamente grasso che mangia poco.



Caratteri complessi

Fattori **genetici** ed **ambientali** concorrono alla genesi della malattia



fenotipo non malato o malato

la popolazione si distribuisce secondo una curva gaussiana per ciascuna malattia → ogni individuo ha una certa predisposizione genetica e rischio ambientale per una data malattia.

Chi accumula un certo numero di fattori di predisposizione al di sopra della **soglia** si ammala.

Esempio: I soggetti che vanno incontro spontaneamente a convulsioni sono affetti da epilessia; quelli che invece hanno convulsioni durante accessi febbrili hanno solo un determinato numero di fattori predisponenti per l'epilessia; coloro che invece hanno bisogno di essere sottoposti a scosse elettriche per manifestare le convulsioni hanno scarsi fattori predisponenti.

Mutazioni



Variazioni nella sequenza nucleotidica di un gene che possono essere **spontanee** o **indotte**.

1. Variazioni nella sequenza nucleotidica o mutazioni geniche

- gli effetti variano da nulli a letali

2. Aberrazioni cromosomiche

- ampie – possono essere diagnosticate al microscopio
- variazioni nel numero di cromosomi (mutazioni genomiche)
- variazione nella struttura del cromosoma (mutazioni cromosomiche)

Le mutazioni possono essere a carico del DNA mitocondriale (mtDNA).

Inoltre, l'espressione dei geni è profondamente influenzata da modificazioni epigenetiche.

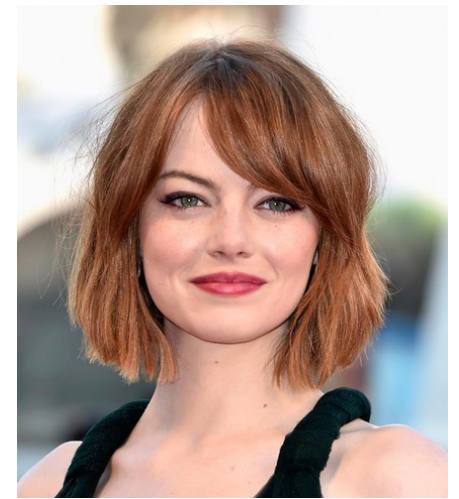
Le mutazioni variano nella loro gravità

- **Benigne:** fenotipo poco rilevante → es. fossetta nel mento, cerume ed altro
- **Leggermente invalidanti:** Daltonismo, alcaptonuria
- **Onerose:** nanismo
- **Gravi:** ipercolesterolemia familiare, emofilia, anemia falciforme, fenilchetonuria
- **Letali:** distrofia di Duchenne, fibrosi cistica



Fenotipo capelli rossi

Studi su famiglie inglesi ed irlandesi
esempio di mutazioni benigne



La maggior parte degli individui con i capelli rossi ha una **mutazione nel “melanocyte-stimulating hormone receptor” (MSHR)**:

- Nessuno con i capelli scuri ha questa mutazione
- La maggior parte ha una mutazione solo in uno dei due alleli
- Quelli che hanno i capelli rossi hanno la mutazione in entrambi gli alleli

Conclusione: mutazioni nel recettore per MSH correlano con la pigmentazione rossa dei capelli.

- Lo stesso accade in cani, maiali, vacche e volpi.
- Capelli rossi: variante non molto frequente che si associa anche a pelle chiara.



Mutazioni: variazioni nel genotipo

Visione evolucionistica

- mutazione come forza trainante dell'evoluzione
- fonte primaria di tutte le nuove variazioni sia nell'uomo che negli altri organismi

In generale, varianti geniche di resistenza alle malattie che nascono da mutazioni tendono a divenire più comuni nelle popolazioni dove esercitano il loro effetto protettivo poiché gli individui che portano la mutazione hanno un vantaggio di sopravvivenza.

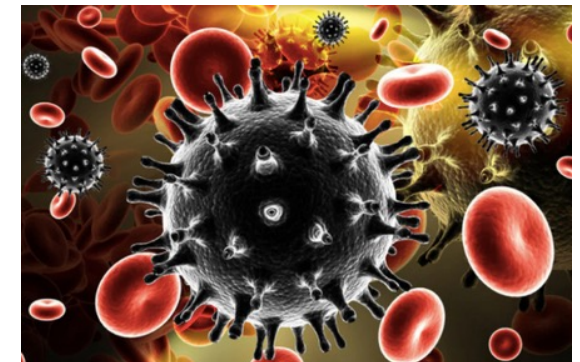
La malattia può essere la risultante dell'azione lesiva di un **agente eziologico esogeno** e della capacità di risposta dell'organismo

Risposta dell'organismo influenzata dalla costituzione genetica:

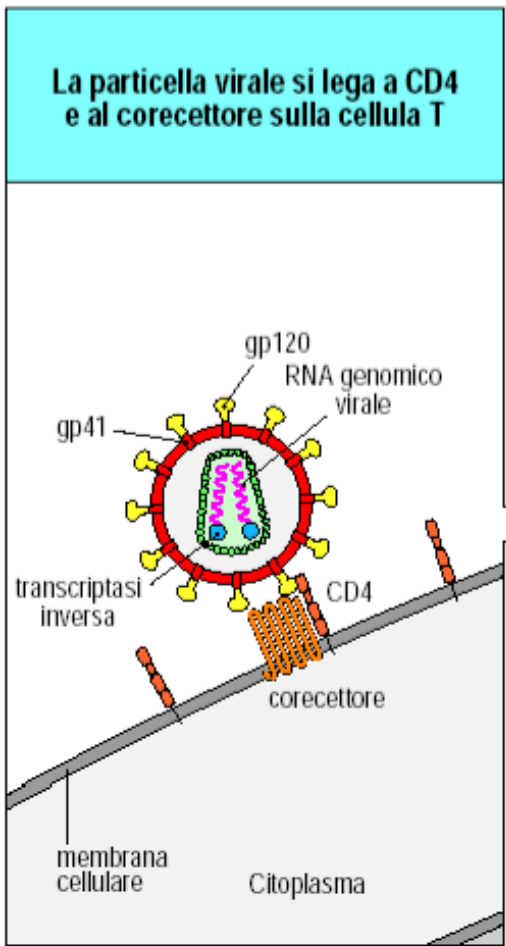
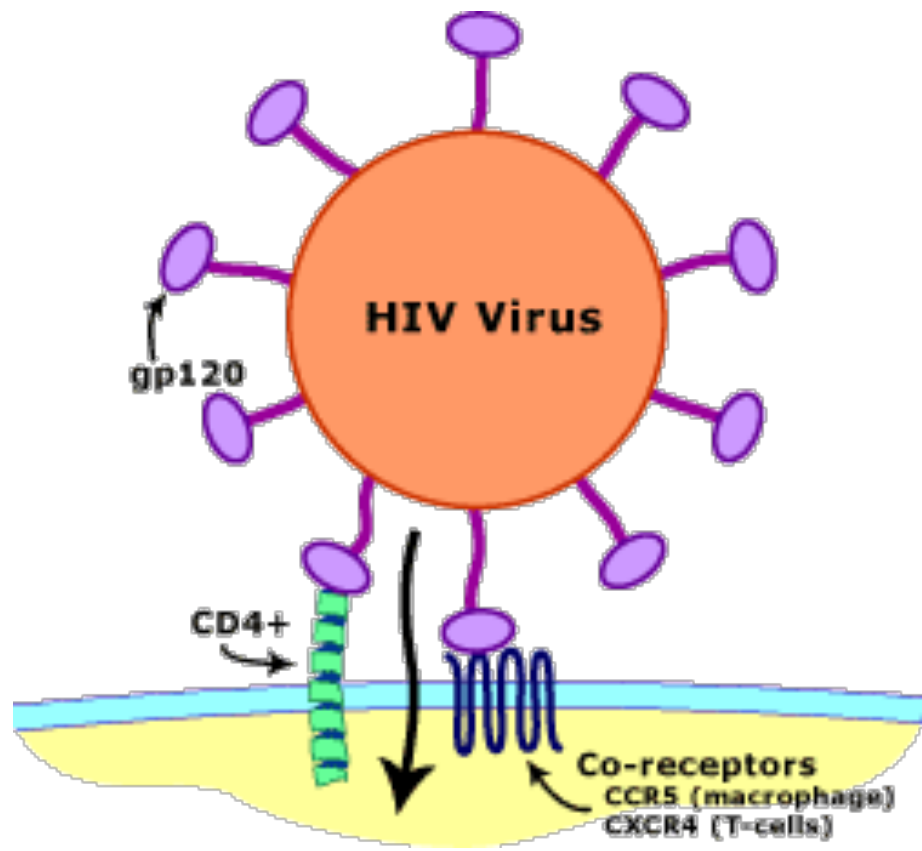
a) Fattori predisponenti

b) Fattori di resistenza

Esempio: Resistenza all'**AIDS**



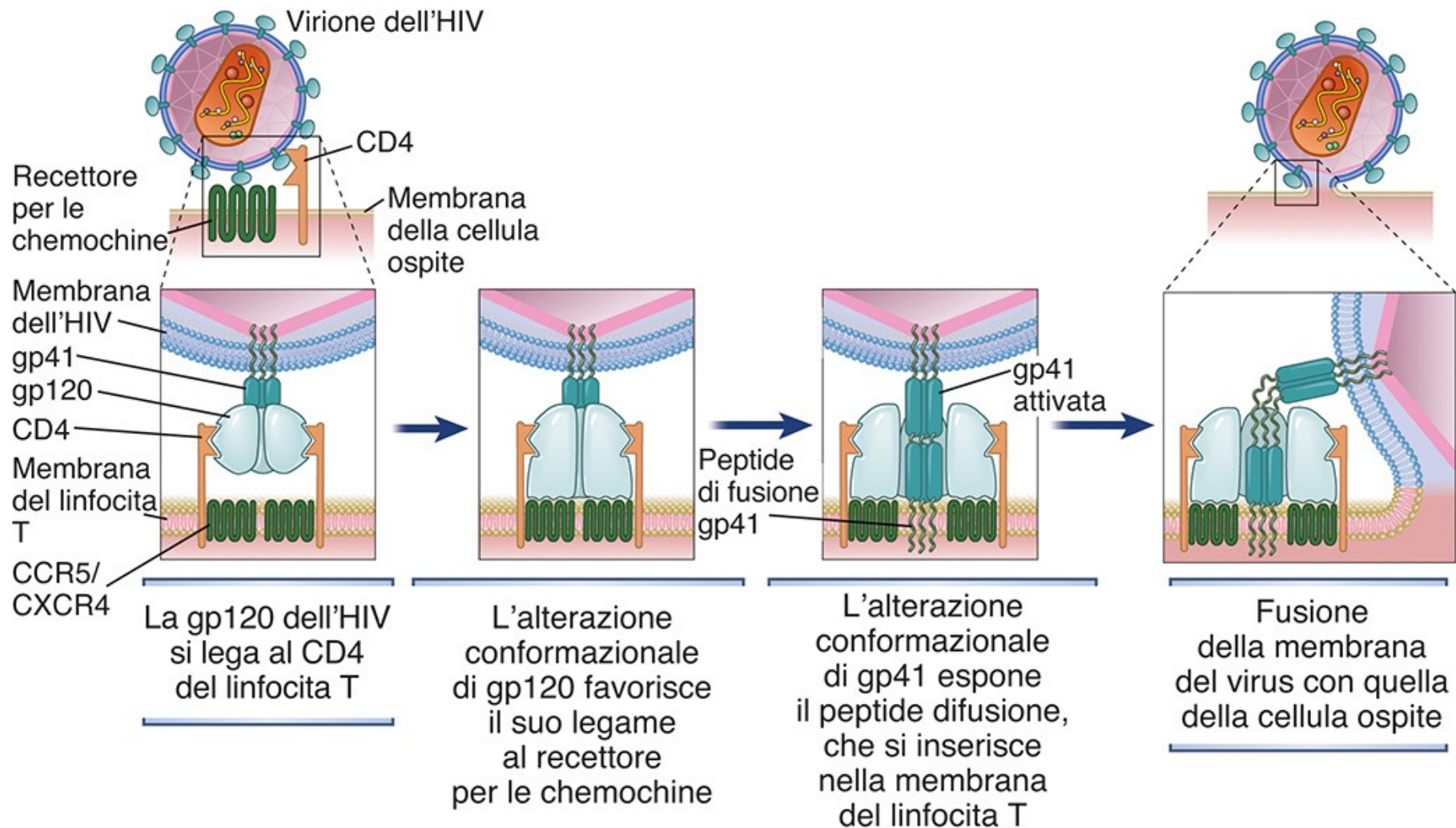
HIV utilizza i recettori delle chemochine CCR5 e CXCR4 come corecettori per penetrare nelle cellule bersaglio



Varianti R5 (M-tropiche) usano come corecettore CCR5 ed infettano cellule dendritiche (DC), macrofagi e cellule T CD4+

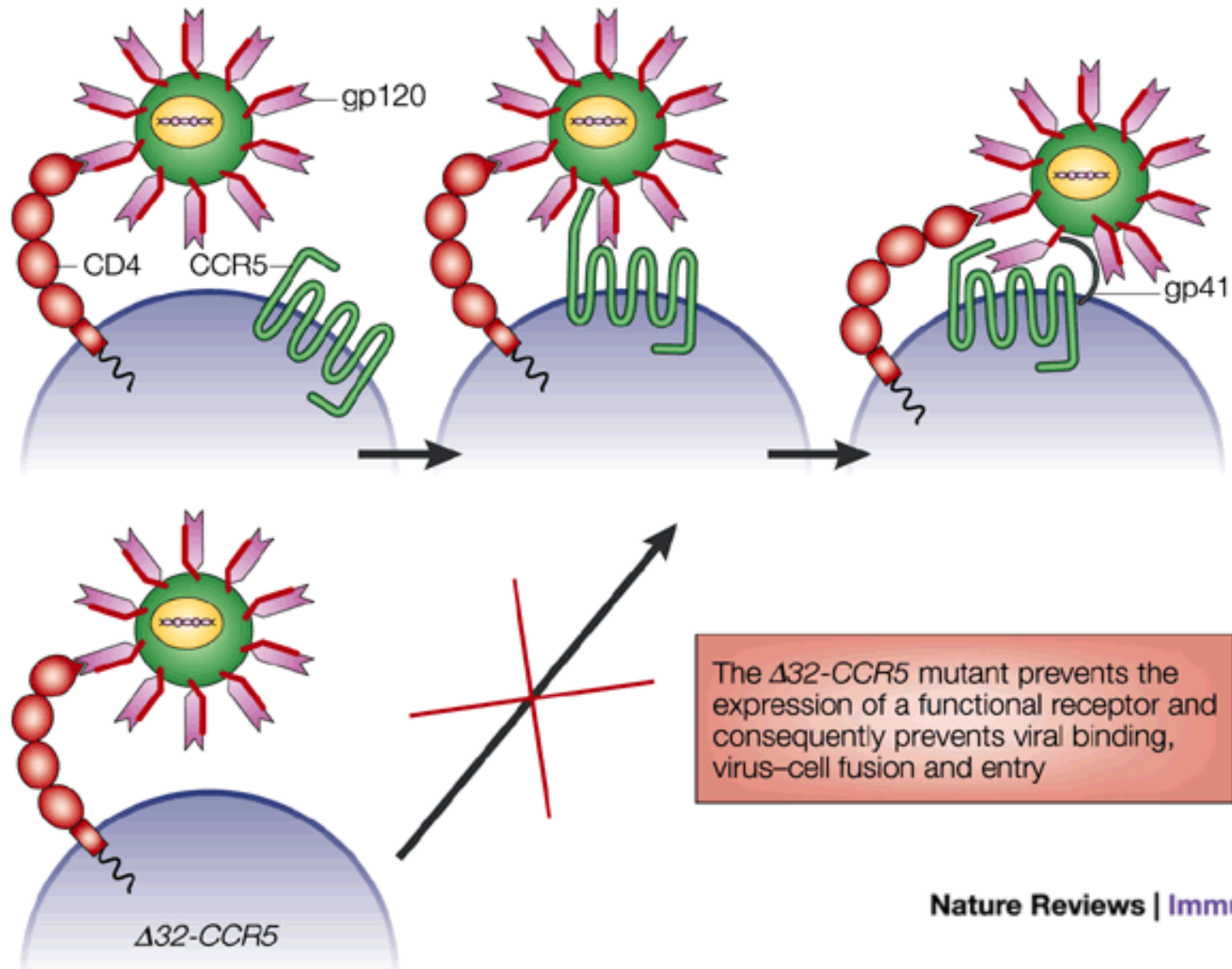
Varianti X4 (T-tropiche) usano come corecettore CXCR4 ed infettano preferibilmente i linfociti T CD4+

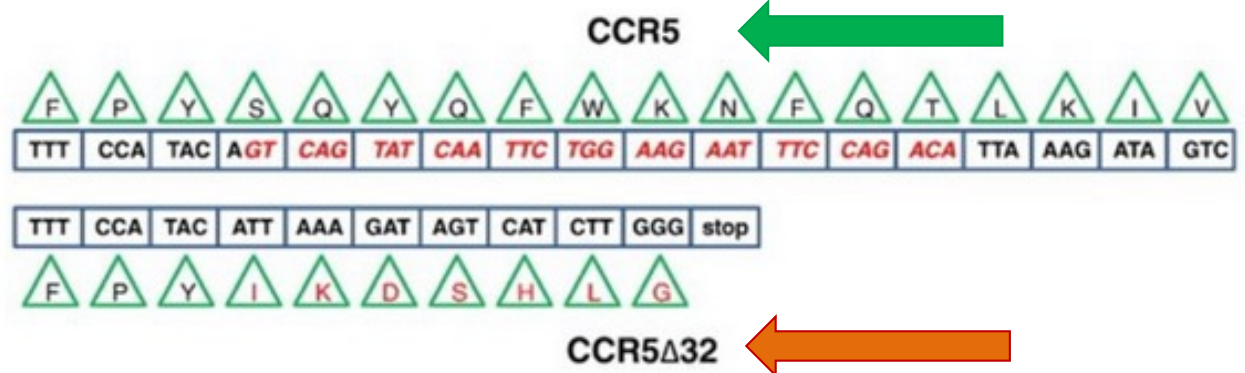
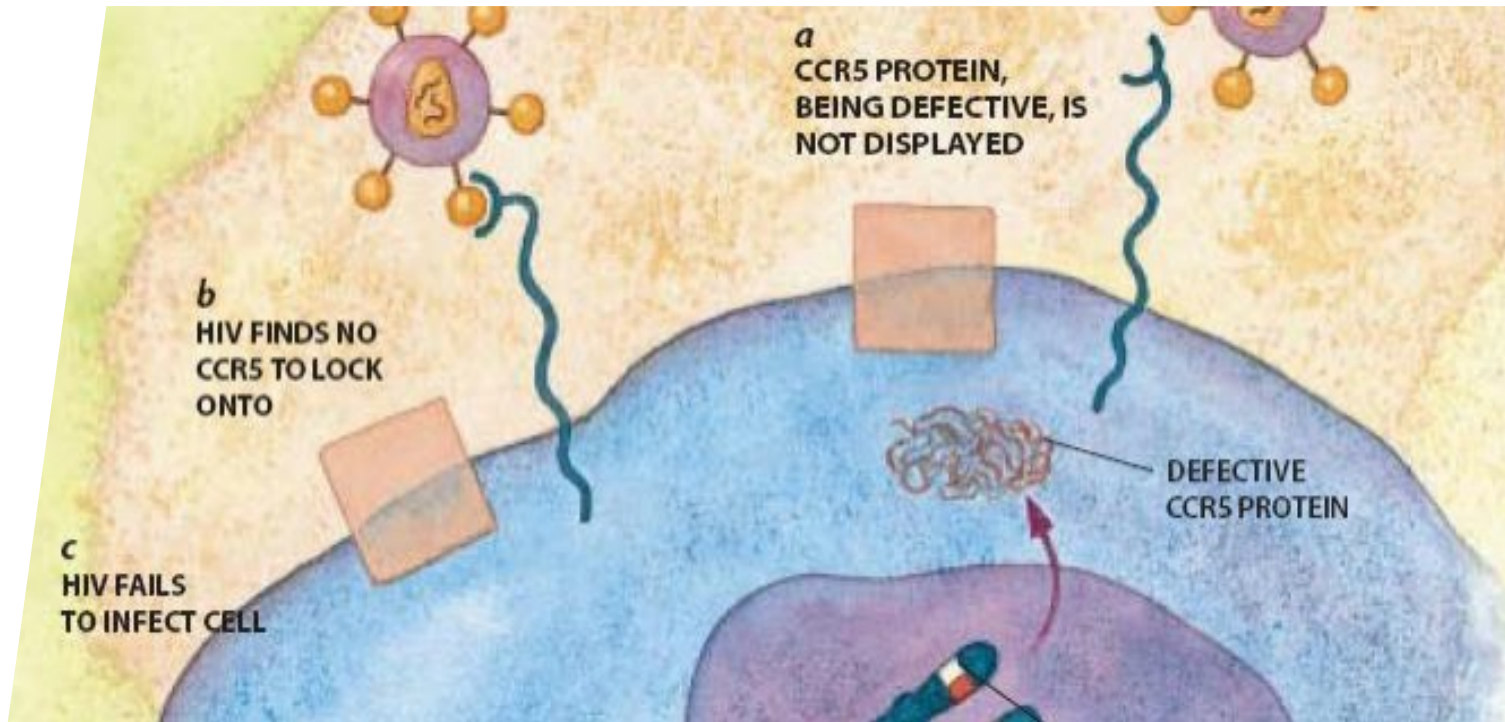
HIV: ingresso nella cellula bersaglio



Nel modello presentato si nota come il legame a CD4 induca modificazioni sequenziali della conformazione delle proteine gp120 e gp41. Tali modificazioni promuovono il legame del virus al corecettore (solitamente un recettore per le chemochine). Parallelamente, **l'attivazione del peptide di fusione della gp41** smaschera i residui aminoacidi idrofobici che vanno ad inserirsi nella membrana plasmatica della cellula ospite. Tutto ciò favorisce la fusione della membrana dell'HIV con quella della cellula bersaglio.

Mutazioni in omozigosi del gene CCR5 conferiscono resistenza all'infezione da HIV





Individui portatori della mutazione Δ 32 in CCR5 sono protetti dall'infezione da HIV-1 (variante R5)

Esempio di vantaggio selettivo conferito da una mutazione

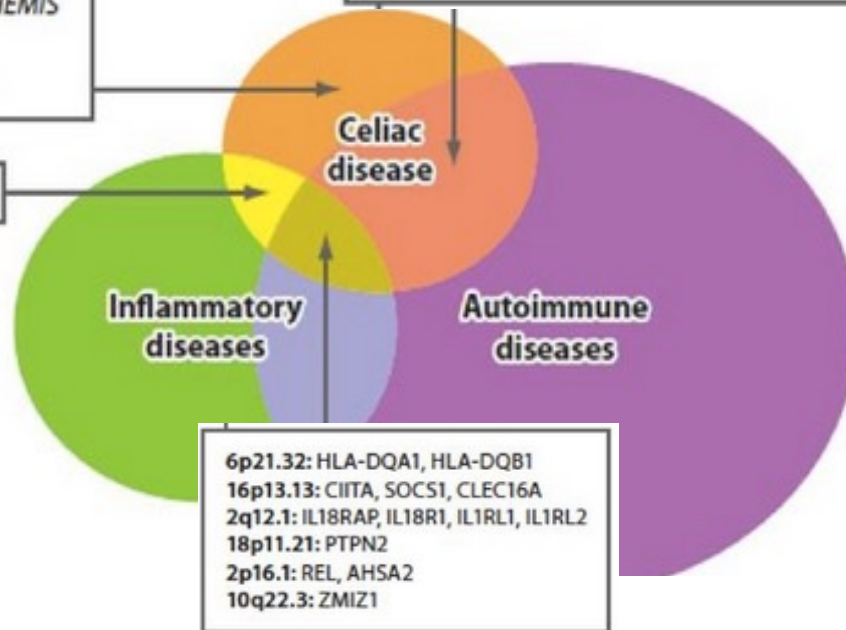
Morbo celiaco

patologia infiammatoria cronica dell'intestino e multifattoriale

3p22.3: CCR4
1q24.2: CD247
3q13.33: CD80, KTELC1
7p14.1: ELMO1
3p14.1: FRMD4B
6p25.3: IRF4
2q31.3: ITGA4, UBE2E3
1p31.3: NFIA
1p36.23: PARK7, TNFRSF9
2p14: PLEK
6q22.33: PTPRK, THEMIS
1p36.11: RUNX3
14q24.1: ZFP36L1

6q15: BACH2, MAP3K7
3p21.31: CCR1, CCR2, CCRL2, CCR3, CCR5, CCR9
2q33.2: CTLA4, ICOS, CD28
11q24.3: ETS1
1q24.3: FASLG, TNFSF18, TNFSF4
22q11.21: UBE2L3, YDJC
4q27: KIAA1109, ADAD1, IL2, IL21
3q28: LPP
1q31.2: RGS1
12q24.12: SH2B3, ATXN2
6q25.3: TAGAP
Xp22.2: TLR7, TLR8
6q23.3: TNFAIP3
1p36.32: TNFRSF14, MMEL1
3q25.33: IL12A, SCHIP1

21q22.3: ICOSLG



Il gene **SH2B3** è associato alla **celiachia** e ad altre patologie autoimmuni.

Questo gene codifica per un adattatore molecolare implicato nel pathways di trasduzione del segnale di chemochine e citochine infiammatorie.

La variante di rischio per la celiachia è molto comune tra gli europei ma rara in Asia e Africa.

In Europa, la variante di rischio è stata selezionata circa 1200-1700 anni fa per l'effetto protettivo che ha avuto nel corso della pandemia di peste (*Yersinia pestis*).

La selezione naturale indotta dai patogeni "fissa" nella popolazione varianti alleliche che possono essere di rischio per alcune malattie:
il caso della celiachia e del gene SH2B3

Malattia e infiammazione

- Tra gli elementi fondamentali della risposta dell'organismo un ruolo determinante è giocato dalla **risposta infiammatoria** che accompagna la maggior parte delle malattie sia **monogenetiche** che **multifattoriali**.
- Spesso è l'infiammazione stessa che diventa causa di malattia e le terapie in molti casi sono rivolte a contenere la risposta infiammatoria piuttosto che combattere la "causa" della malattia.
- Questo è vero sia nel caso che la causa della malattia sia endogena, come nelle malattie autoimmuni, ma anche nel caso di malattie da cause esogene, dove un eccesso di risposta infiammatoria può portare a gravi conseguenze.

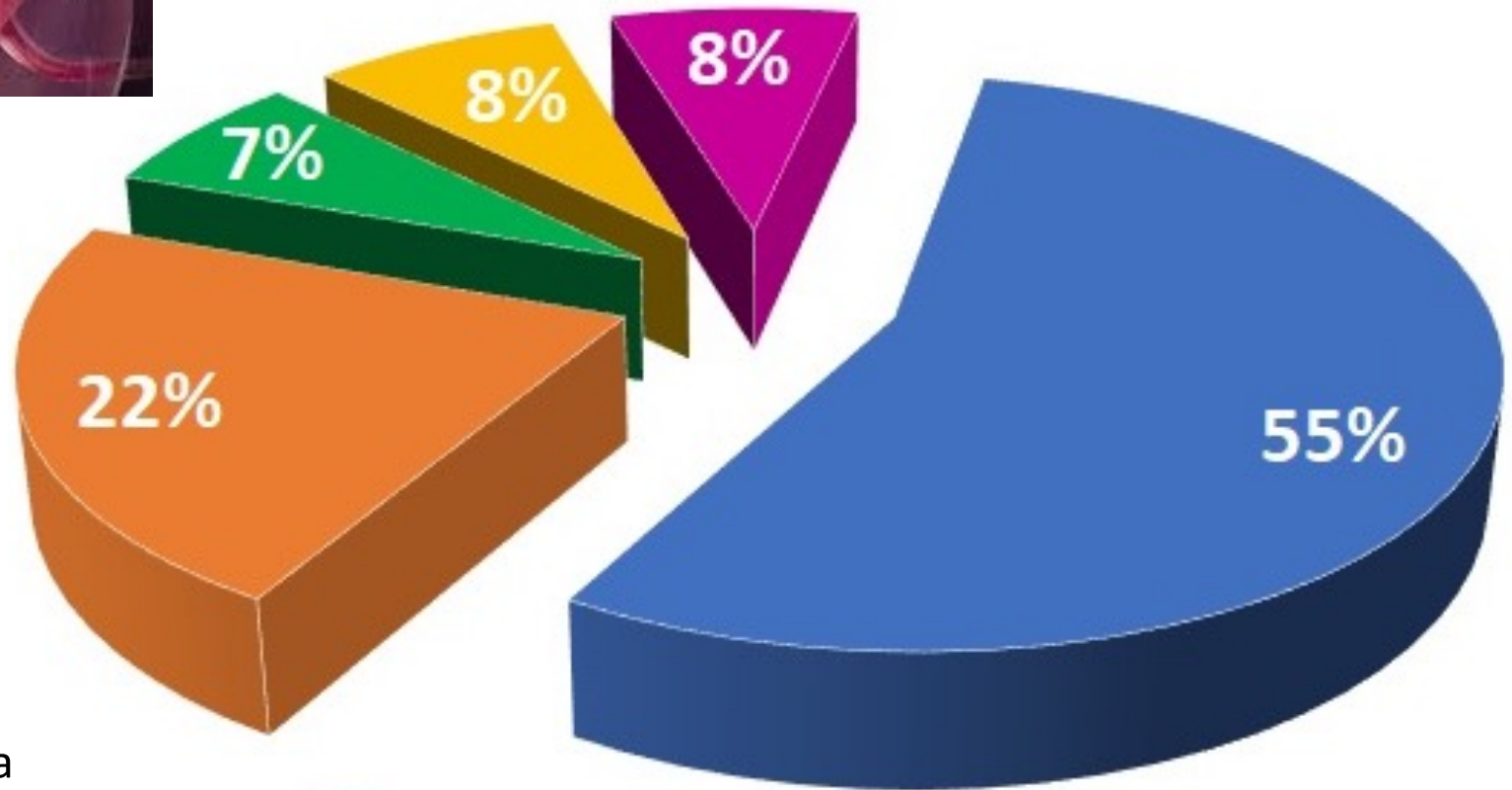


Malattie congenite





Cause di anomalie congenite



■ Eziologia ignota

■ Eredità **multifattoriale**

■ Anomalie cromosomiche
"spontanee"

■ Mutazioni **geniche**
"spontanee"

■ Agenti **ambientali**

Malattie congenite o disturbi dello sviluppo

- Sono definite “**congenite**” perché presenti alla nascita (il termine congenito non implica né esclude una base genetica) e “**non ereditarie**” perché non sono causate da alterazioni genomiche trasmesse allo zigote dai gameti materno e paterno.
- Patologie, in larga parte, caratterizzate da anomalie nello sviluppo di organi (malformazioni o mancata formazione) o di tessuti (displasie).
- Sono nella maggior parte dei casi a eziologia ignota. Tra i fattori noti vi sono le patologie materne e gli agenti esogeni definiti teratogeni (di natura biologica, fisica, chimica) che agiscono sul prodotto del concepimento durante la vita intrauterina impedendo uno sviluppo normale ovvero alterando l'organogenesi.

Le anomalie dello sviluppo prenatale inducono perdita del feto o malformazioni congenite alla nascita

Le anomalie di sviluppo possono coinvolgere tutti gli organi, quelle compatibili con la nascita sono a carico di:

- **cuore** (vizi valvolari, comunicabilità interatriale o interventricolare)
- **scheletro** (spina bifida)
- **apparato genito-urinario** (rene a ferro di cavallo, agenesia renale)
- **faccia** (labbro leporino o labioschisi)
- **arti** (focomelia, polidattilia, fusione delle dita, etc)

Principali agenti teratogeni

AGENTI INFETTIVI	SOSTANZE AMBIENTALI	SOSTANZE VOLUTTUARIE	AGENTI FISICI	FATTORI NUTRIZIONALI	FARMACI
Toxoplasma	Piombo	Alcool etilico	Radiazioni roentgen (X)	Denutrizione	Talidomide (antiemetico)
Togavirus (Rosolia)	Mercurio	Fumo di sigaretta	Radiazioni elettromagnetiche	Malnutrizione	Anti-convulsivanti
Citomegalovirus	Arsenico	Cocaina		Carenza di acido folico (Vit B9)	Anticoagulanti
Herpes virus	Diversi solventi	Eroina		Carenza di Vit B12	Retinoidi
Morbillivirus	Pesticidi	Cannabis			Chemioterapici
Papovavirus	Anticrittogamici				
Listeria	Antifungini				
Micobatteri					
Salmonella typhi					
Stafilococco					

Gli agenti infettivi possono essere agenti teratogeni

Il complesso **TORCH** (acronimo derivato dagli agenti infettivi coinvolti) si riferisce ad un gruppo di patogeni (batteri, parassiti e virus) responsabili di patologie particolarmente rischiose in gravidanza tra cui:

Toxoplasma

Others (Sifilide, varicella zoster virus, Parvovirus B19, HIV, Epatite, ecc)

Rosolia virus

Citomegalovirus

Herpes simplex

Farmaci con effetto teratogeno

Il caso della **TALIDOMIDE** un farmaco ampiamente utilizzato tra il 1950 e i primi anni 60 come antiemetico, sedativo e ipnotico utilizzato soprattutto per trattare le nausee delle donne in gravidanza.

In quegli anni ci fu una vera e propria epidemia focomelica ovvero nascita di bambini con malformazioni degli arti quali amelia (assenza degli arti) o vari gradi di focomelia (riduzione delle ossa lunghe degli arti).

Il farmaco venne ritirato dal commercio nel dicembre del 1961 non appena si stabilì che la sua somministrazione alle donne gravide era la causa delle gravi malformazioni a carico degli arti dei nascituri e che quindi aveva un effetto teratogeno.

