

**CCQ4JYNE**

**SCIENZE BIOLOGICHE  
(30857)**

**PATOLOGIA GENERALE  
(1019206)**

# MALATTIE GENETICHE

## Mutazioni Genomiche (Variazione N° Cromosomi # 46)

- Cromosomi Autosomici
- Cromosomi Sessuali

**EREDITARIE E NON EREDITARIE**

## 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:

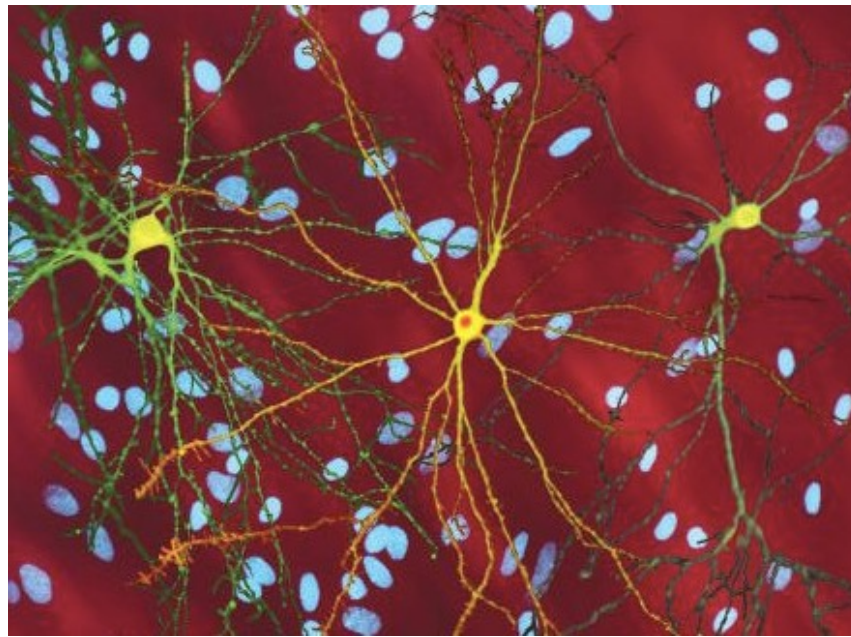
- **MENDELIANO:**

singolo gene dominante/recessivo, cromosomi sessuali

- **NON MENDELIANO:**

**Malattie da espansione triplette,**  
**Malattie mitocondriali**

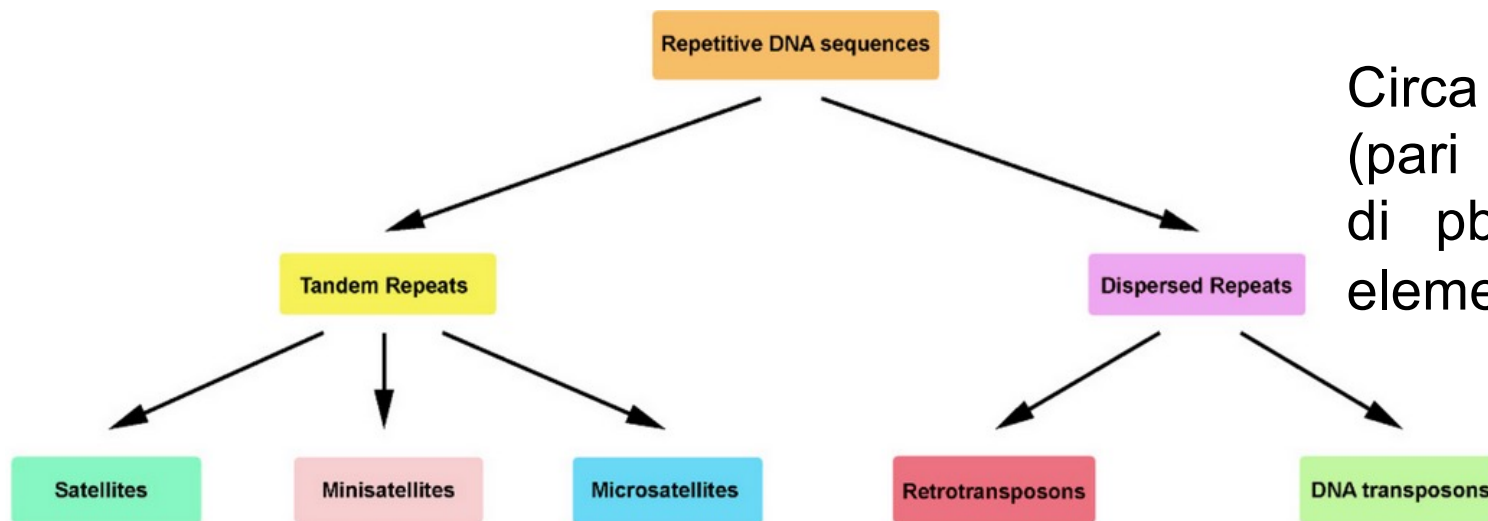
**MALATTIE  
MONOGENICHE  
A TRASMISSIONE  
ATIPICA**



# Malattie da espansione di triplette

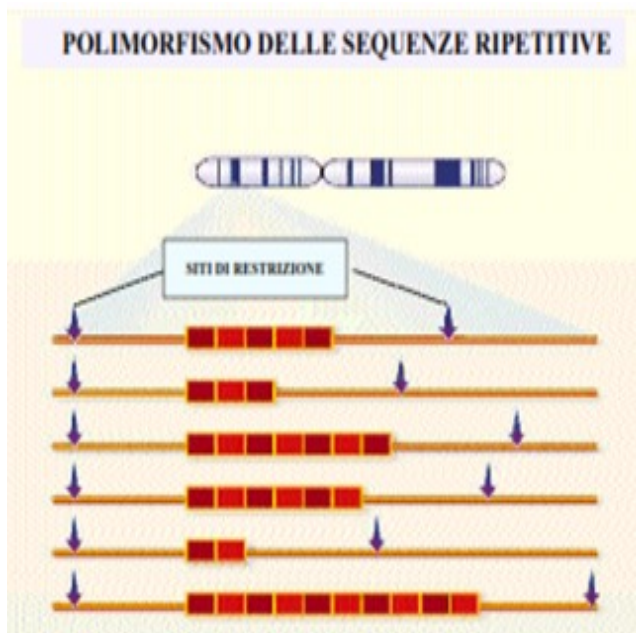
(da mutazioni dinamiche o da ripetizioni nucleotidiche)





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 retroseudogeni, 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....ha/è**

- 1) elevata eterozigotità
- 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 che 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**"

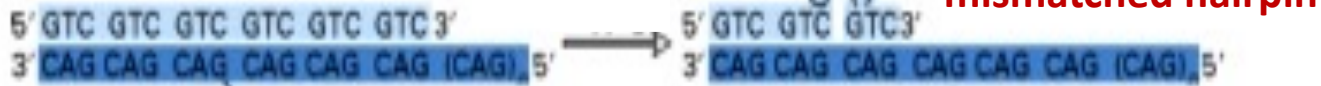
# Come si formano le espansioni?

## Normal DNA replication



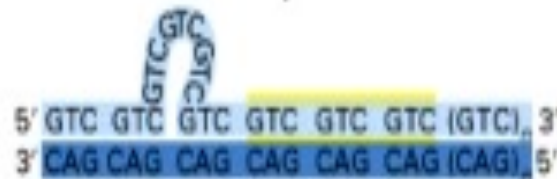
Single-stranded loop

## Error in DNA replication



Template strand

Synthesis completed

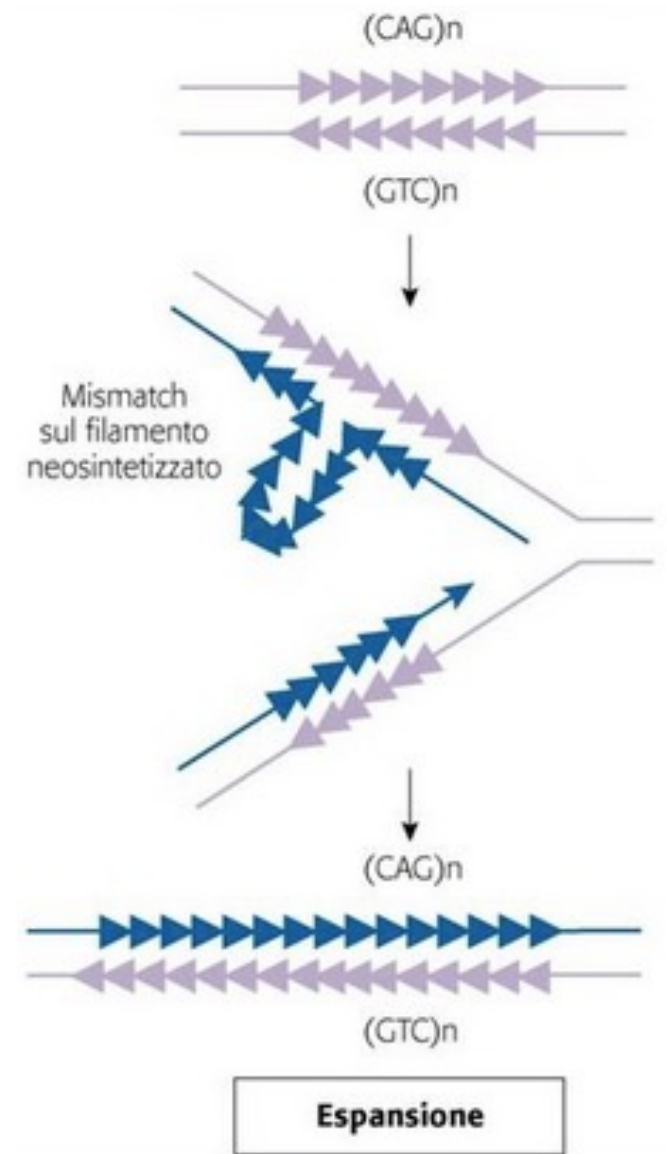


Second round of replication

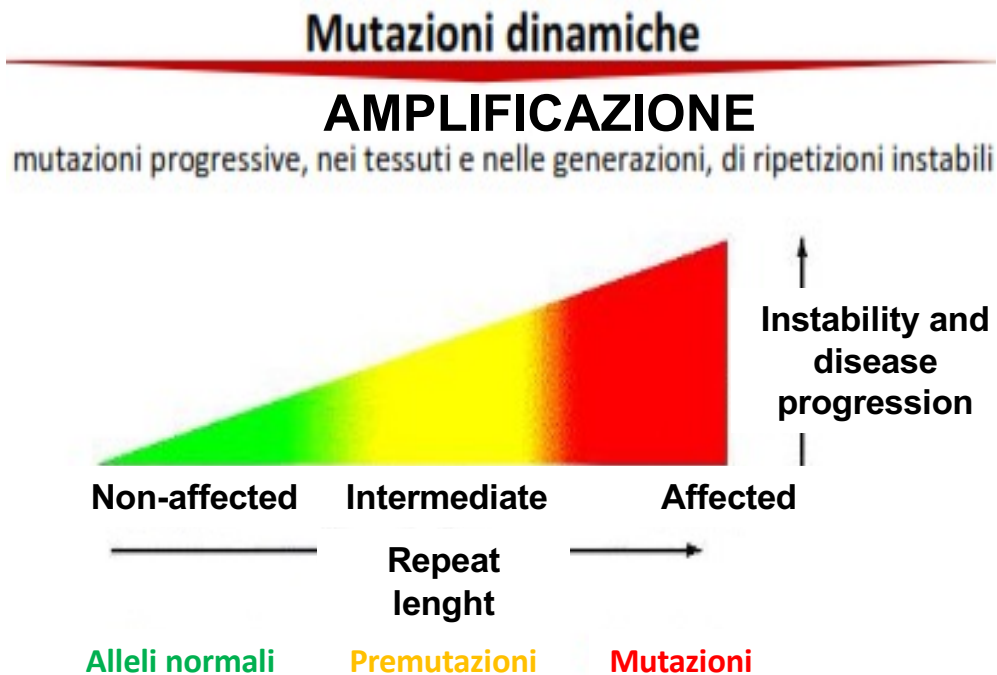
Mutant DNA



Wild type DNA



# Patologie da mutazioni dinamiche o da espansione di triplette



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

**Valore soglia**

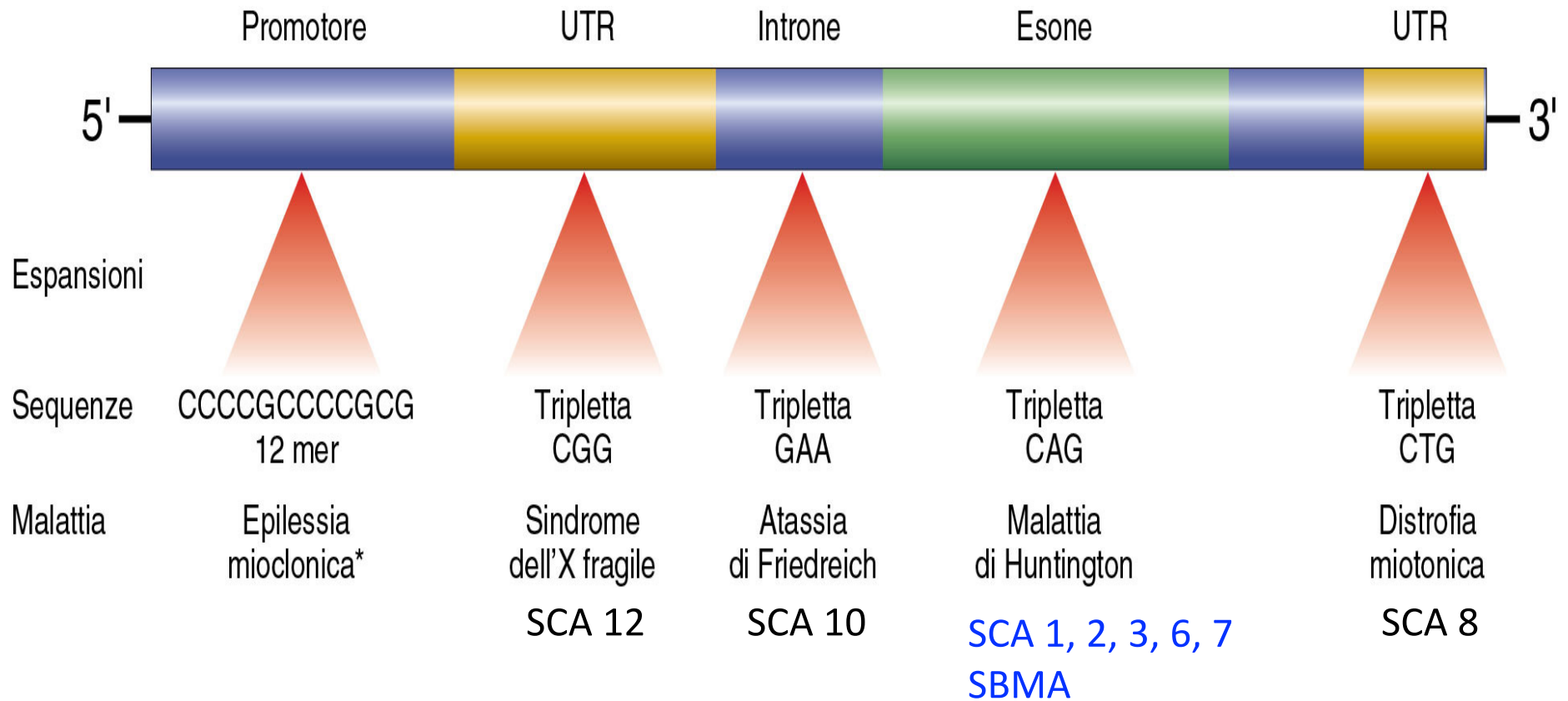
## 1. Espansioni di repeats trinucleotidiche

- 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



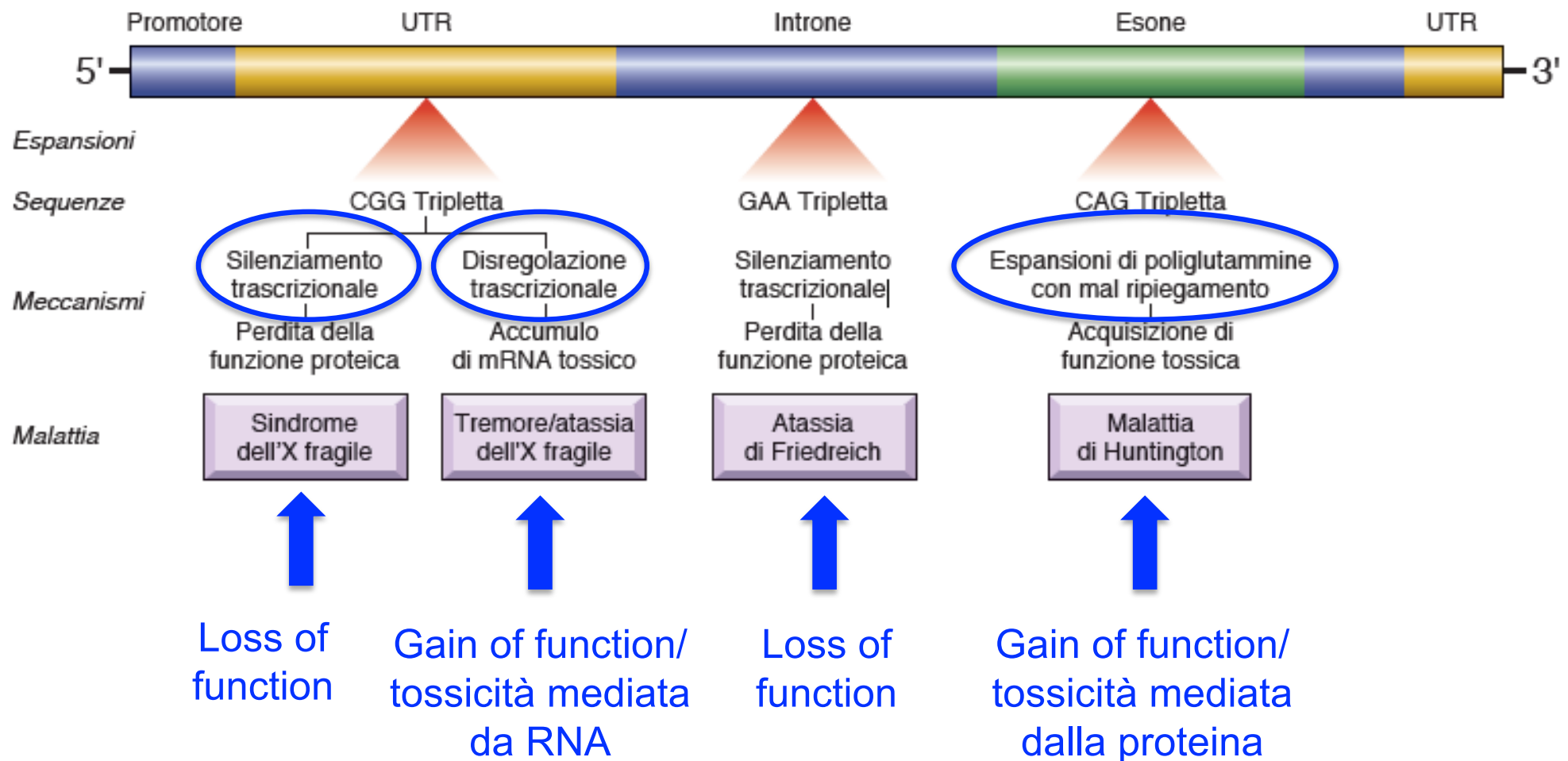
**UTR = regione non tradotta**

**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?

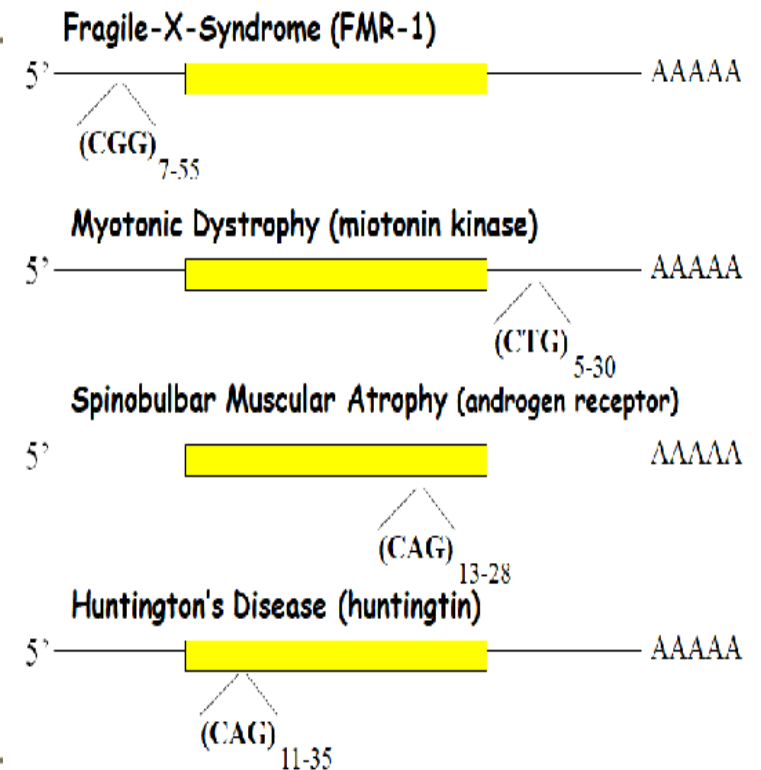
→ Esistono differenti meccanismi molecolari



# Malattie da espansione di triplette

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



# Patologie da mutazioni dinamiche

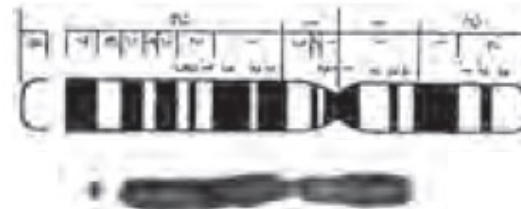
## Instabilità genetica

aumento di 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](#)).

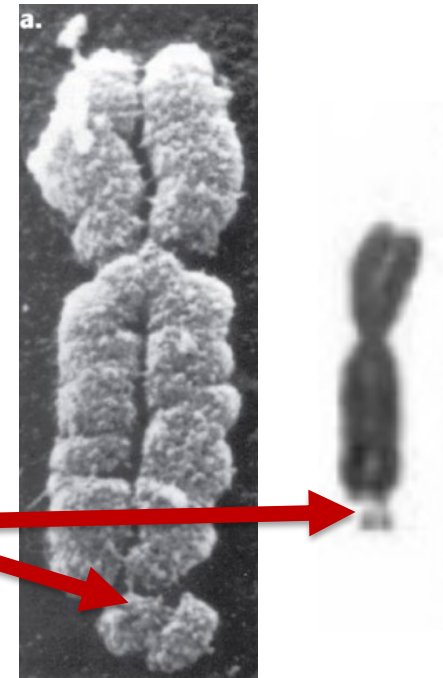
- Causano in genere disordini neurologici (malattie neurologiche, neurodegenerative e neuromuscolari)
- Tendenza al rapporto lineare fra numero di ripetizioni e gravità del quadro clinico
- Possono essere accompagnate da anomalie citogenetiche (sito fragile)
- Espansione preferenziale nelle trasmissioni materne ([sindrome dell'X-fragile](#), [distrofia 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

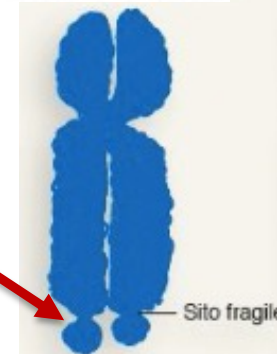


X fragile visibile come una discontinuità nella colorazione



## Fenotipo:

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



b.

# 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)



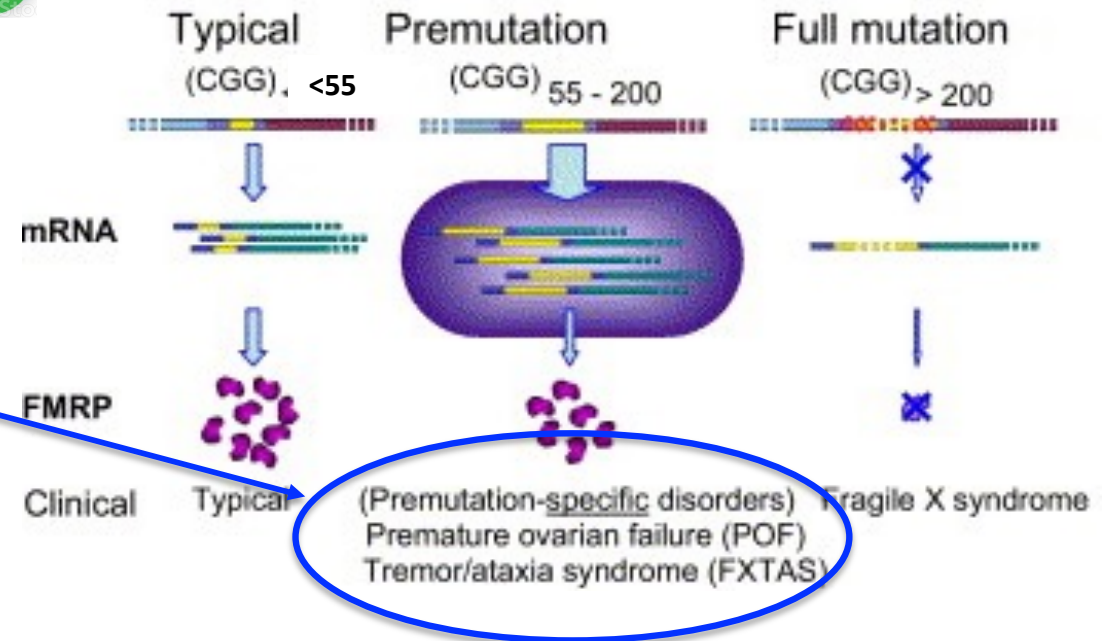
Fenotipo premutato 55-200 repeats  
(può essere associato a malattia)



Fenotipo malato > 230 repeats



## FMR-1 Gene Variation

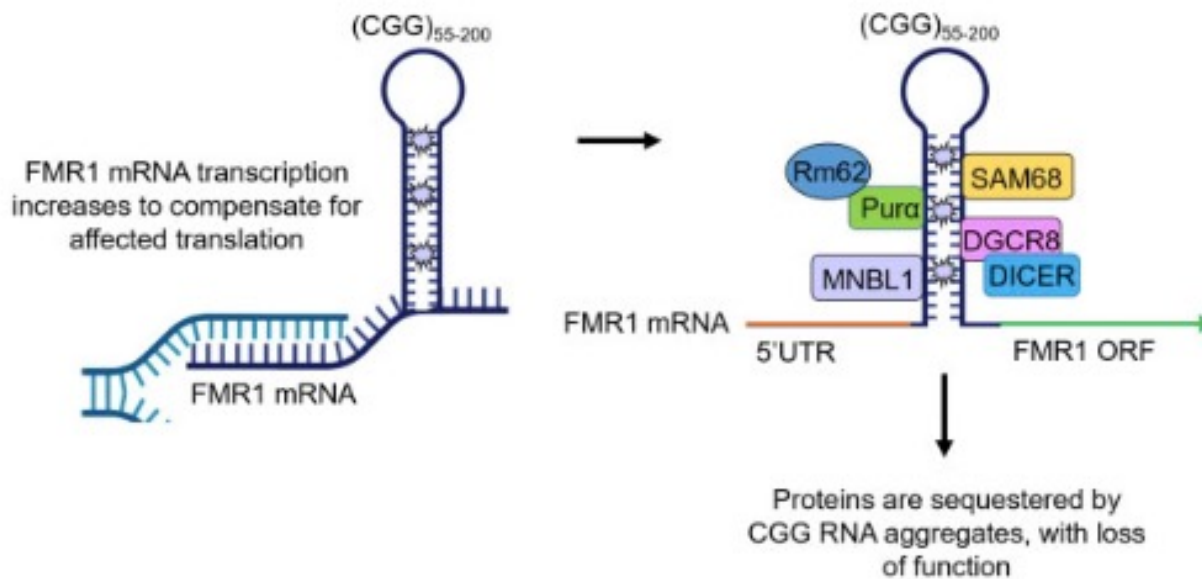


**FMRP** è una proteina legante gli RNA (RNA-binding protein) espressa soprattutto nei testicoli e nel cervello, i tessuti più colpiti dalla sindrome. FMRP si associa a RNA messaggeri che codificano per importanti proteine neuronali e ne regola alcuni aspetti essenziali quali il trasporto lungo i dendriti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

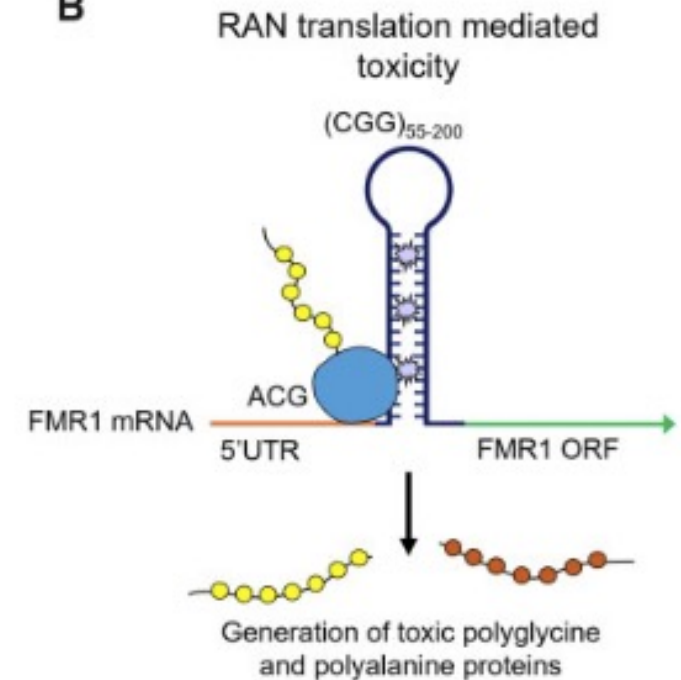
# Meccanismi patogenetici delle premutazioni del gene FMR1 nella sindrome da tremore/atassia / insufficienza ovarica primaria associata ad X fragile

Fenotipo premutato 55-200 repeats

**A** RNA gain-of-function toxicity



**B**

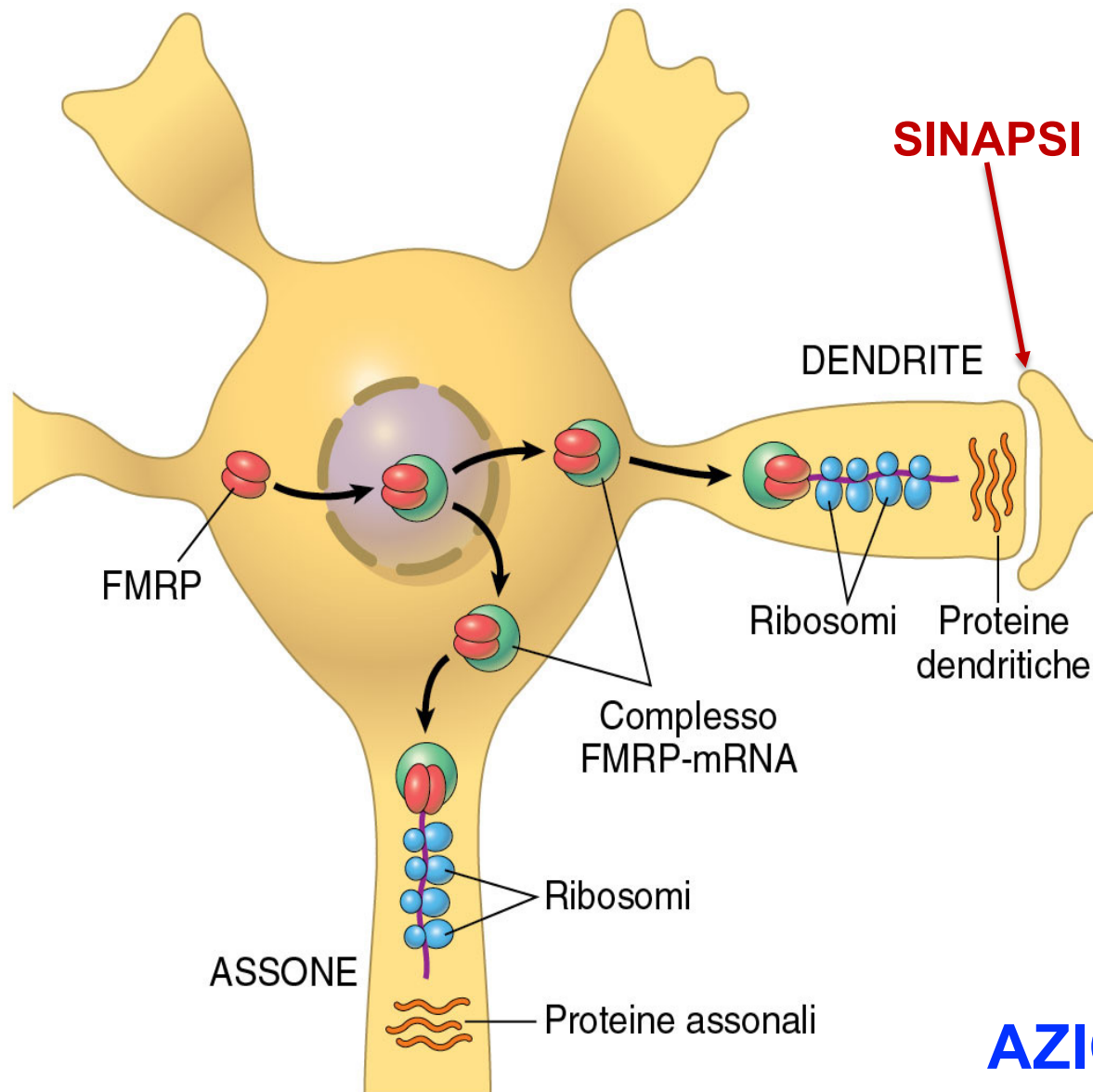


Tossicità da guadagno di funzione dell'RNA e tossicità mediata dalla **RAN translation** ("Repeat-associated non-AUG translation«).

(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 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 alcune proteine sinaptiche. L'assenza di FMRP crea una riduzione della plasticità sinaptica.

**AZIONE "NAVETTA" della FMRP sugli mRNAs**

# Genetica dell' X-fragile

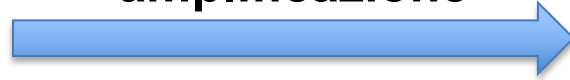
Espansione preferenziale nella trasmissione materna

Durante l'oogenesi (no spermatogenesi)



amplificazione

Premutazione



Mutazione completa

## 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**

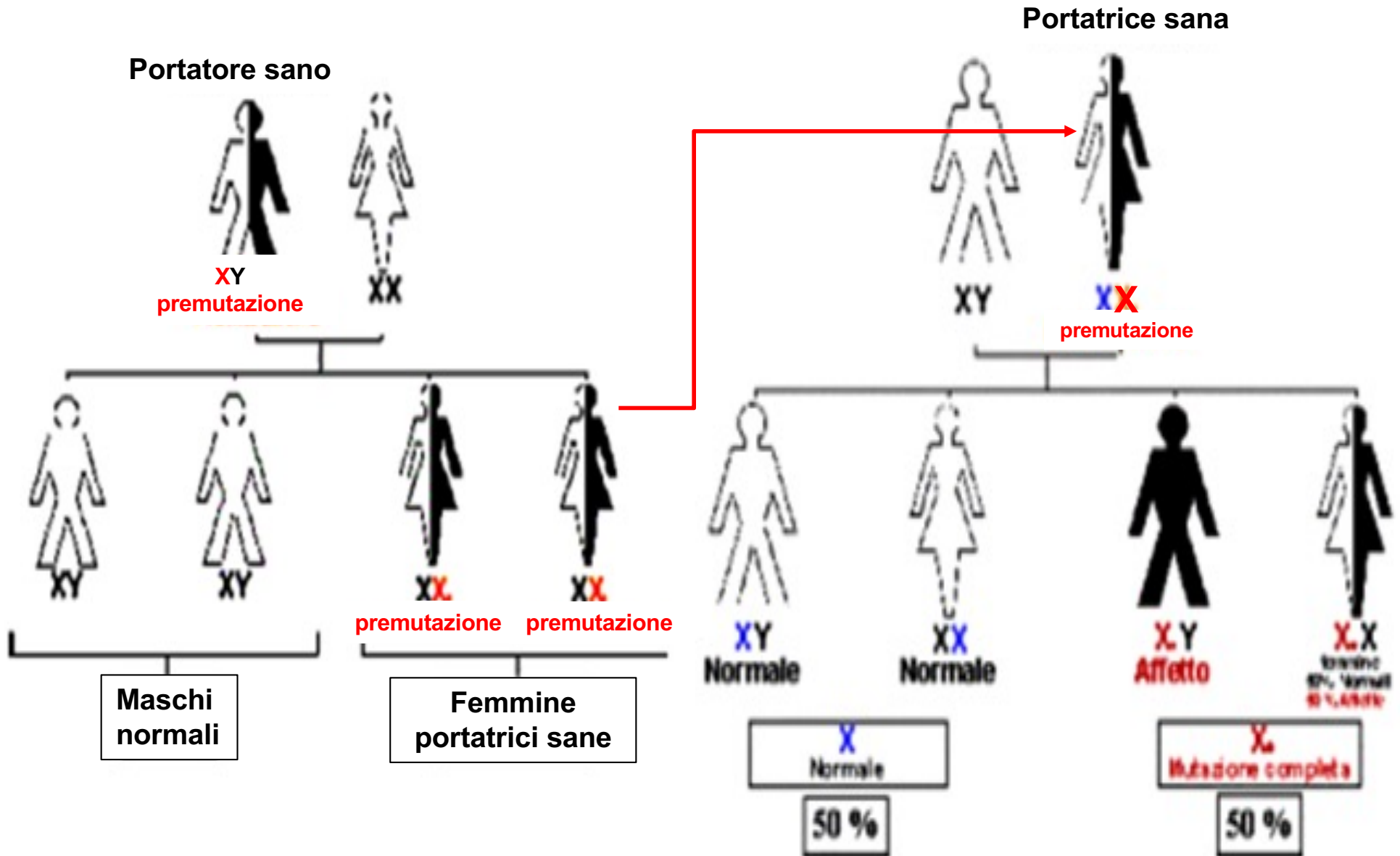
Casi particolari (rari) che si riscontrano nelle femmine

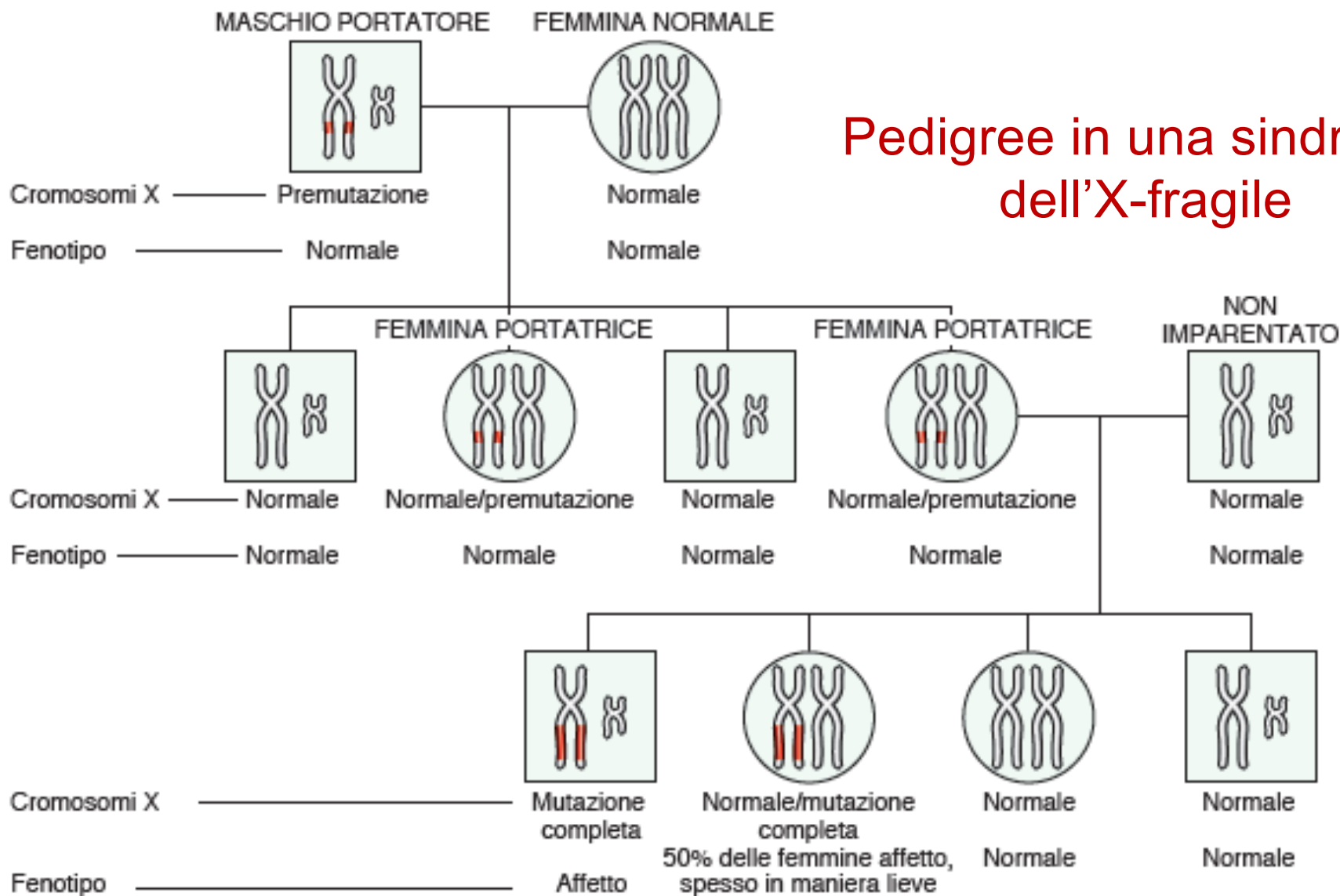
**Mosaicismo di lunghezza** (normale/premutato; premutato/mutato; normale/mutato) → **fenotipo variabile.**

**Mosaicismo di metilazione** (alleli con >200 triplette metilate e non metilate) → **fenotipo variabile.**

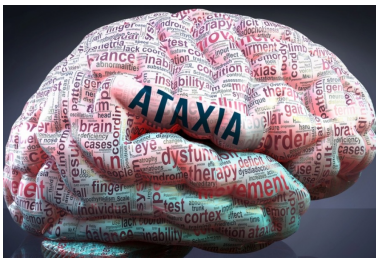
1% dei pazienti non presenta espansione di triplette ma mutazioni puntiformi o delezione del gene.

# Modalita' di trasmissione dell' X-fragile





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)

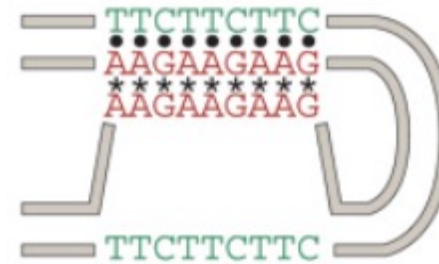


- Malattia neurodegenerativa che colpisce soprattutto il midollo spinale e cervelletto (perdita di coordinazione) accompagnata da cifoscoliosi, piede cavo, alta incidenza di cardiopatie, diabete, sordità e cecità.
- Trasmissione autosomica recessiva
- Forma più frequente di atassia ereditaria
- Prevalenza 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**

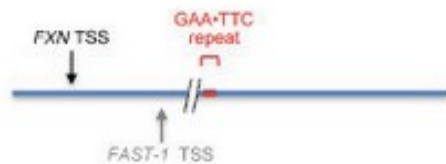
**Effetti del silenziamento del gene della fratassina**



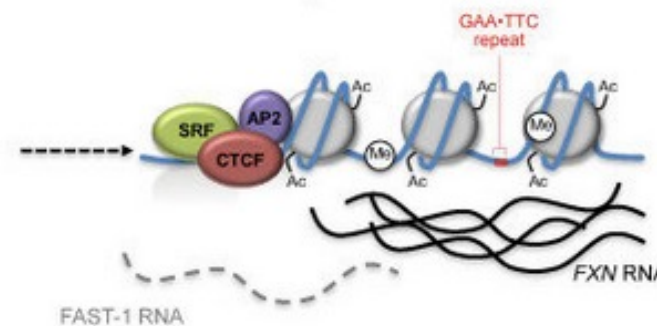
**Disfunzione cellulare con**

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

**unaffected allele**



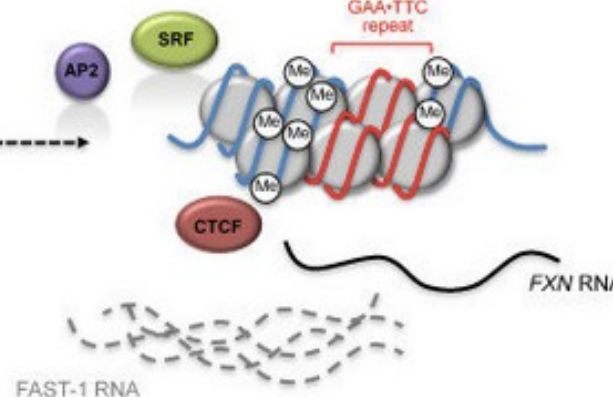
**open chromatin**



**FRDA allele**



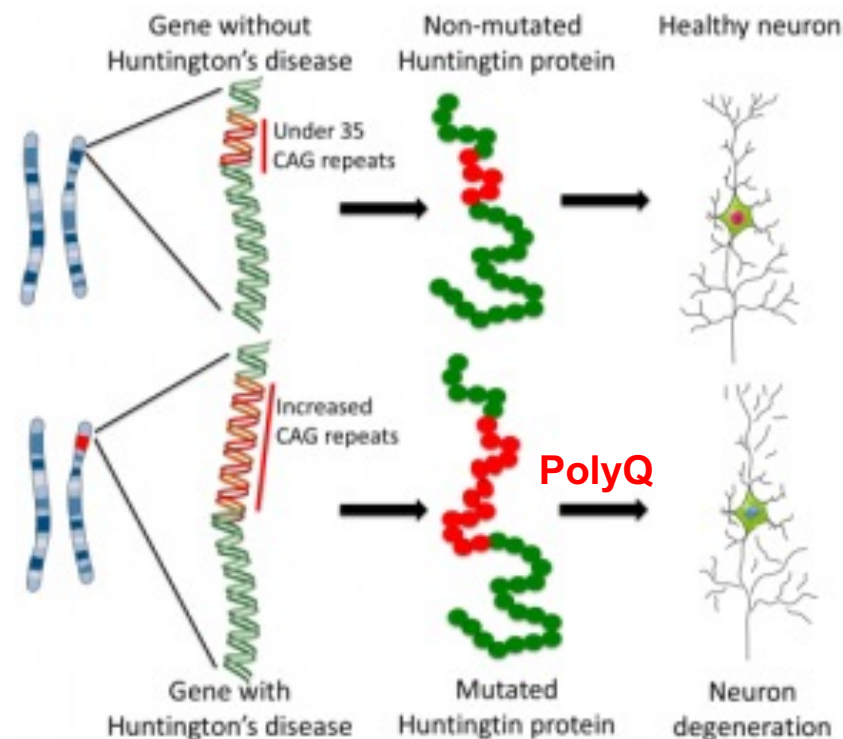
**compact chromatin**





# 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 cr. 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

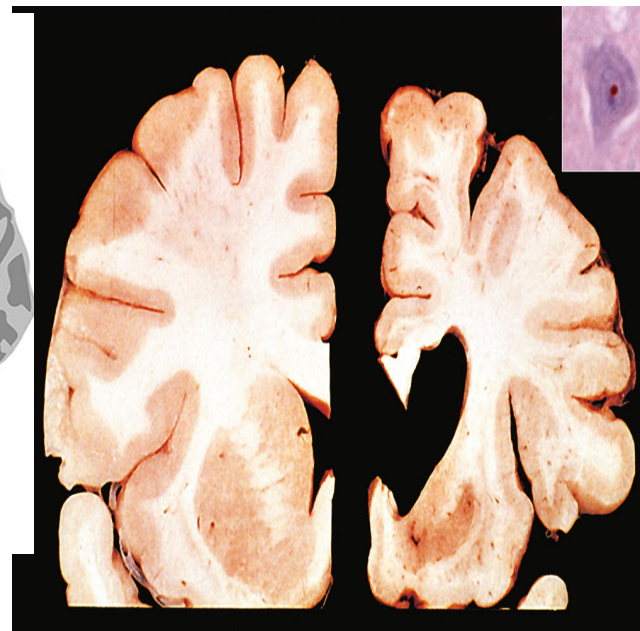
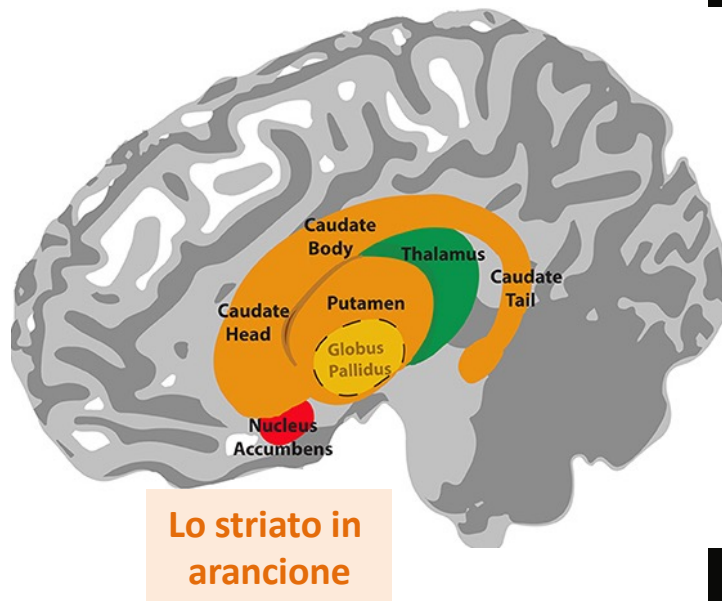
Forma giovanile per espansioni > 60 CAG

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

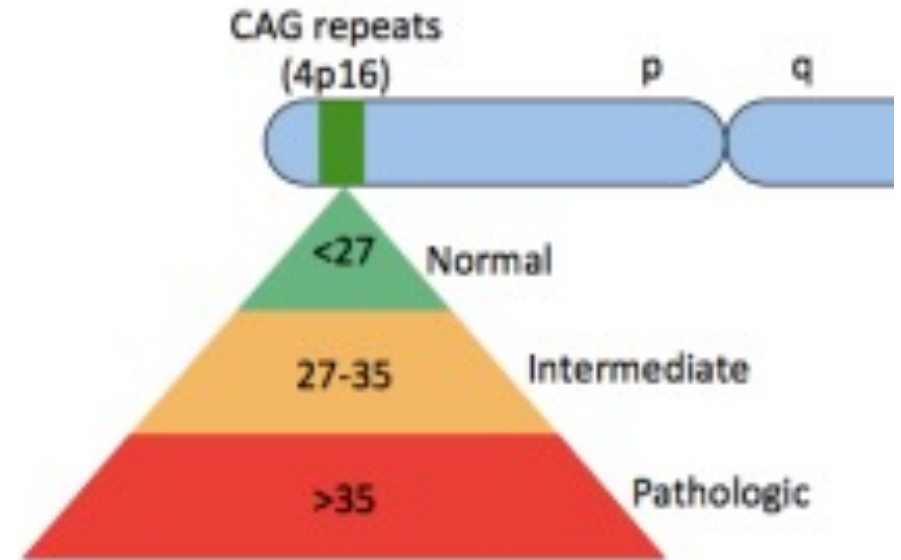
L'Hungtintina mutata interferisce con:

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

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



## Huntington's Disease



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

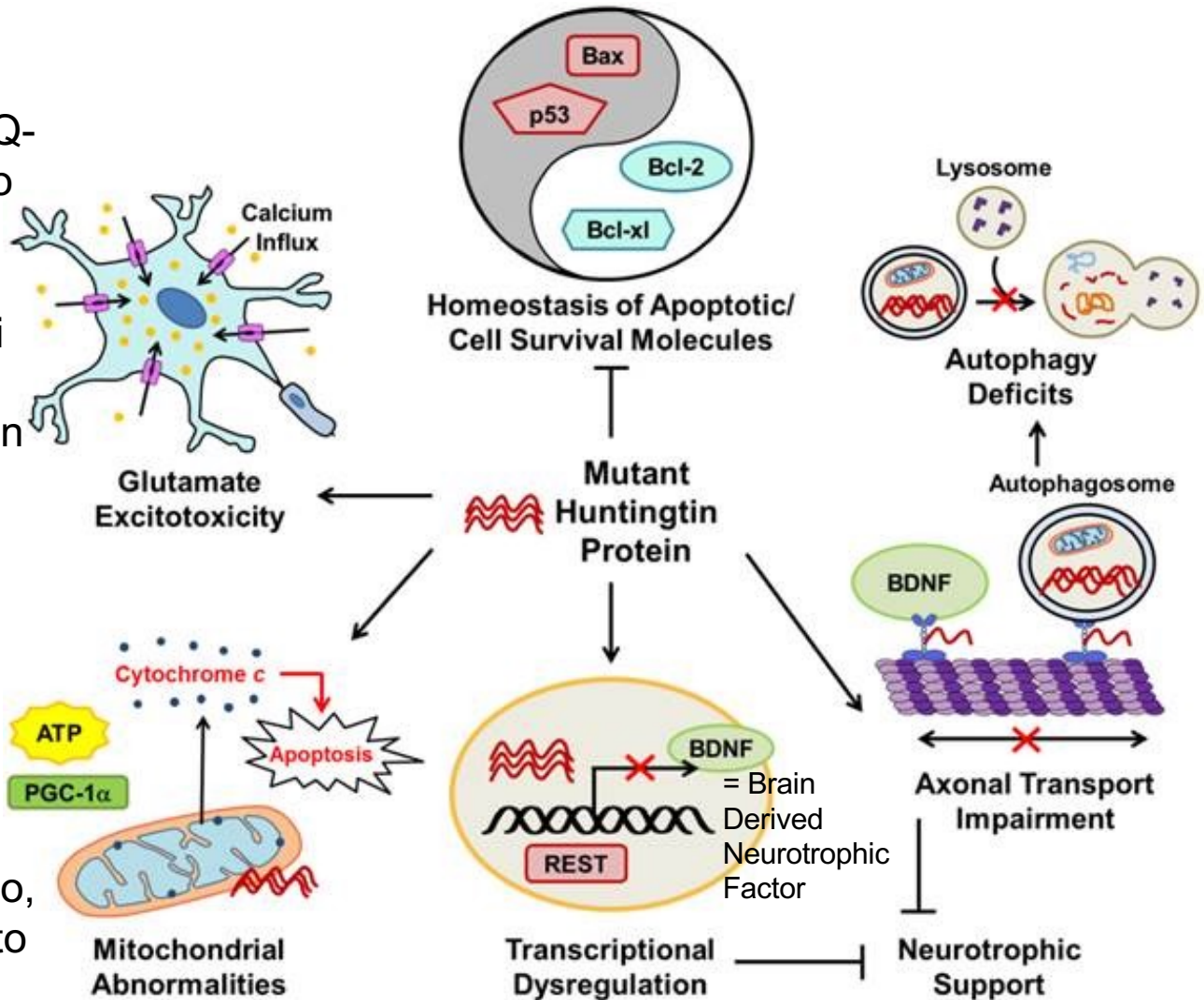
## Meccanismo "gain-of-function (dominante)

### 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.



# MALATTIE GENETICHE

## Mutazioni Genomiche (Variazione N° Cromosomi # 46)

- Cromosomi Autosomici
- Cromosomi Sessuali

**EREDITARIE E NON EREDITARIE**

## 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,

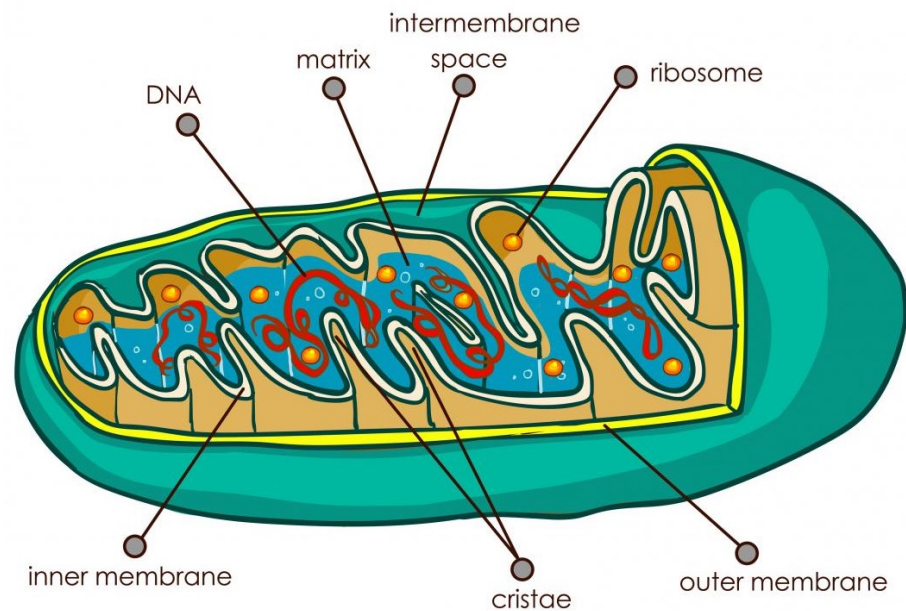
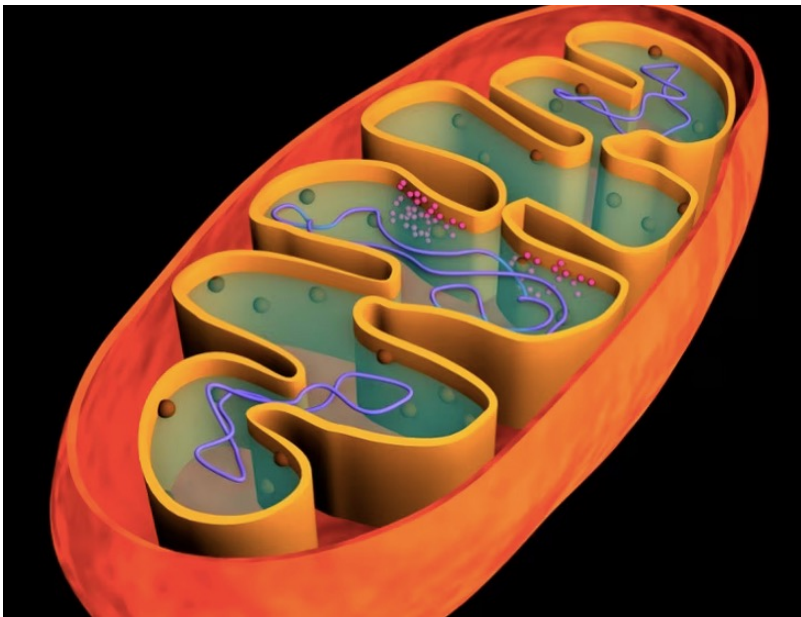
**Malattie mitocondriali**

**MALATTIE  
MONOGENICHE  
A TRASMISSIONE  
ATIPICA**

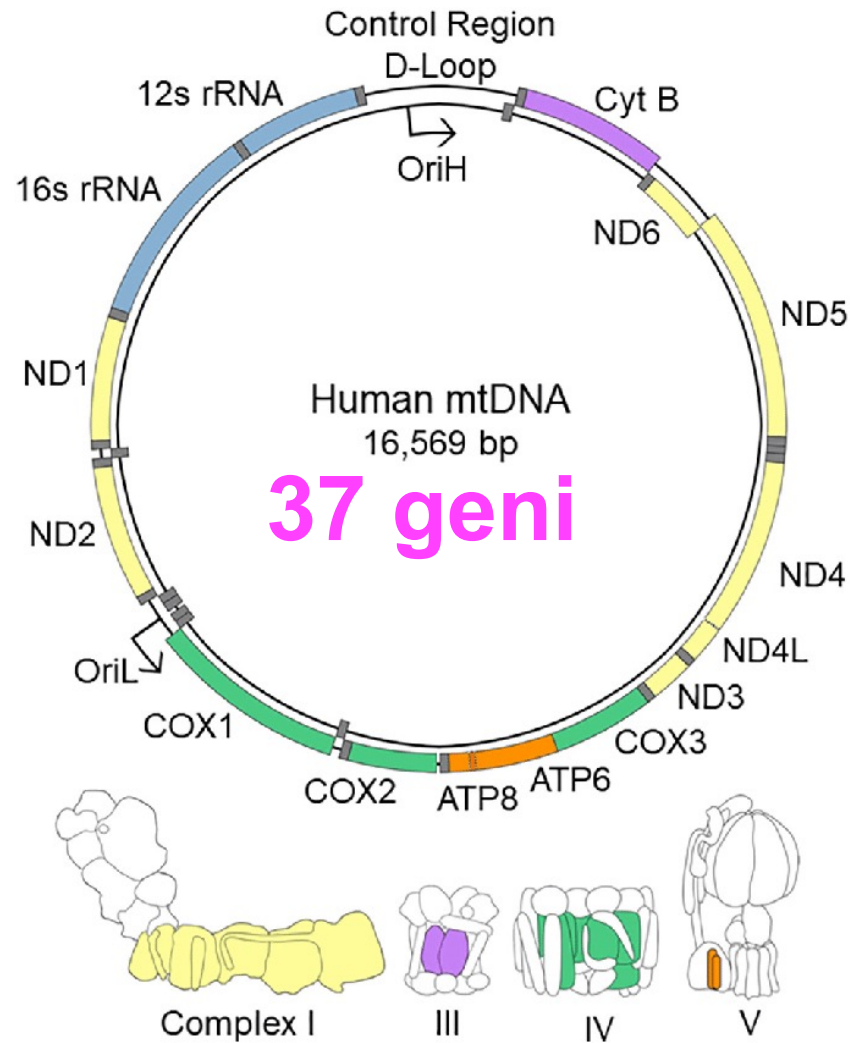
# Malattie genetiche a trasmissione mitocondriale

o

# Malattie del DNA mitocondriale

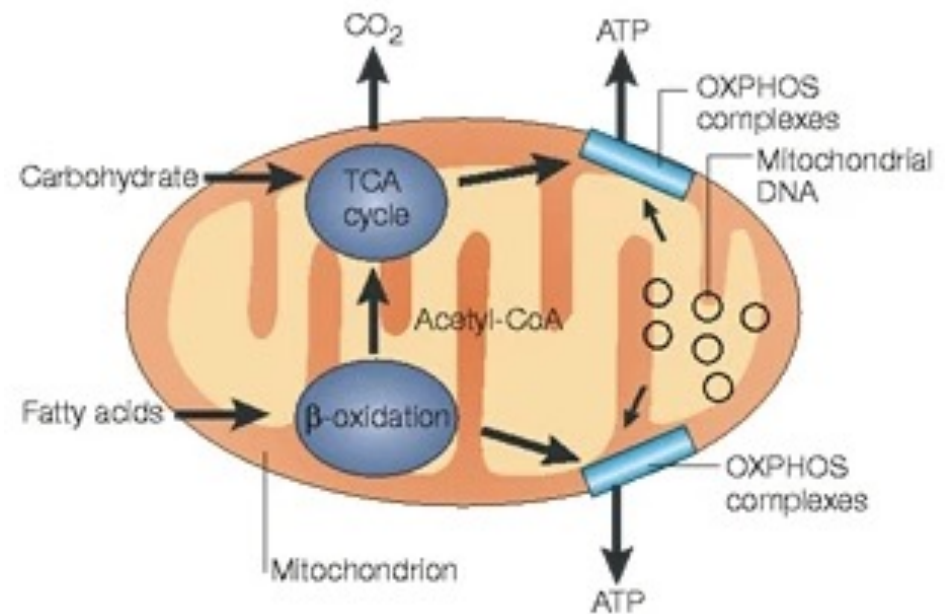


# DNA mitocondriale (mtDNA)



## 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**).
- Sono patologie che **colpiscono sia i maschi che le femmine** ma sono trasmesse solo dalle femmine (ereditarietà matrilineare).
- Le patologie del DNA mitocondriale mostrano un **vasto spettro di variabilità** dell'espressione sia all'interno di una famiglia che tra famiglie (eterogeneità clinica).
- 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)

Table 1 | mtDNA mutations in human primary respiratory chain disorders

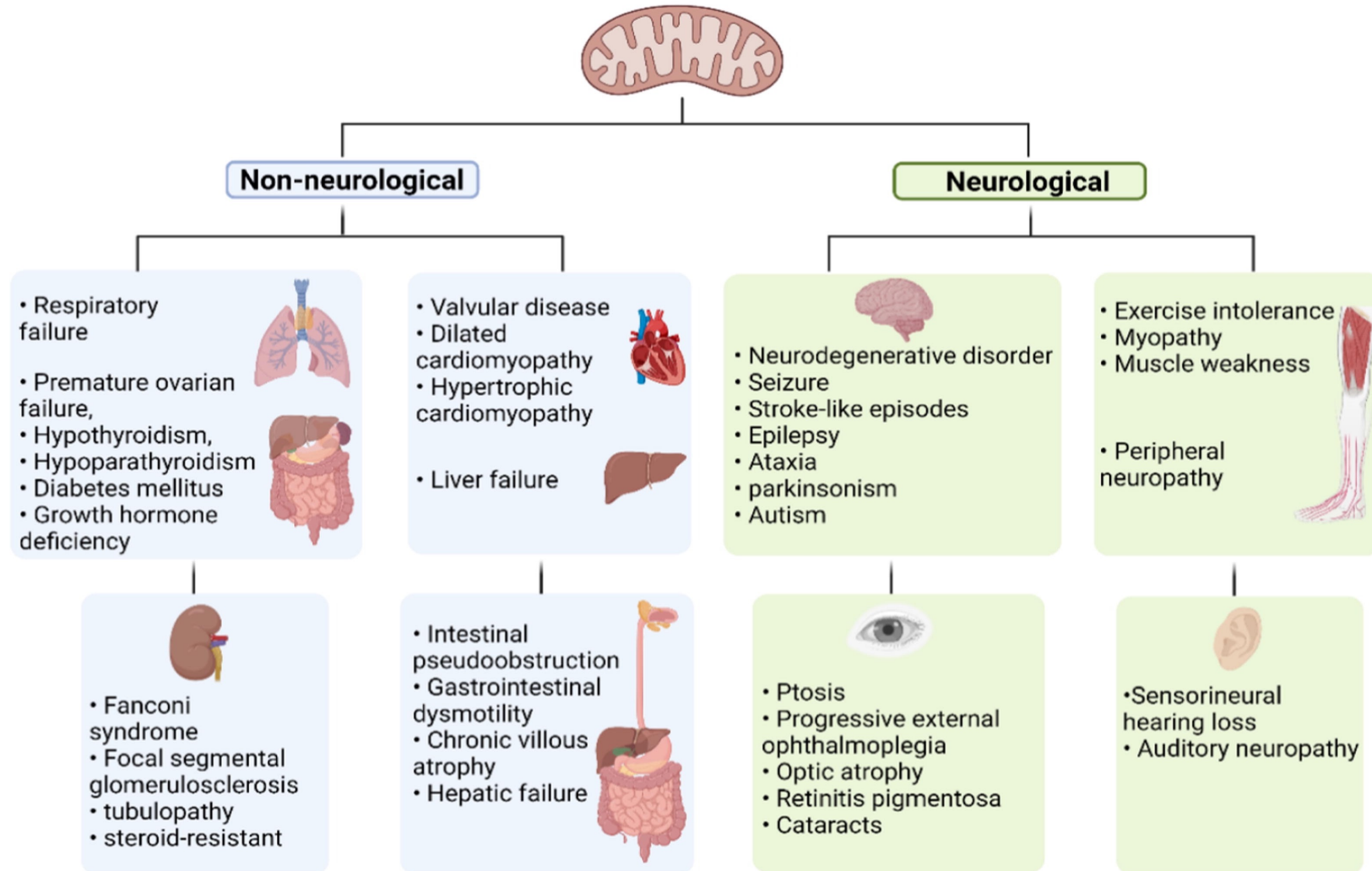
Gene product	Number of mutations	Main disorder
<i>rRNAs</i>		
12S rRNA	5	Deafness
16S rRNA	1	Atypical MELAS
<i>tRNAs</i>		
tRNA <sup>Ala</sup>	3	Myopathy
tRNA <sup>Arg</sup>	2	Various
tRNA <sup>Asn</sup>	5	Myopathy
tRNA <sup>Asp</sup>	2	Various
tRNA <sup>Cys</sup>	3	Various
tRNA <sup>Gln</sup>	3	Various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

<i>Polypeptides</i>		
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 <i>b</i>	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 *et al.* 2012 Nat Rev Genet 13:878-90

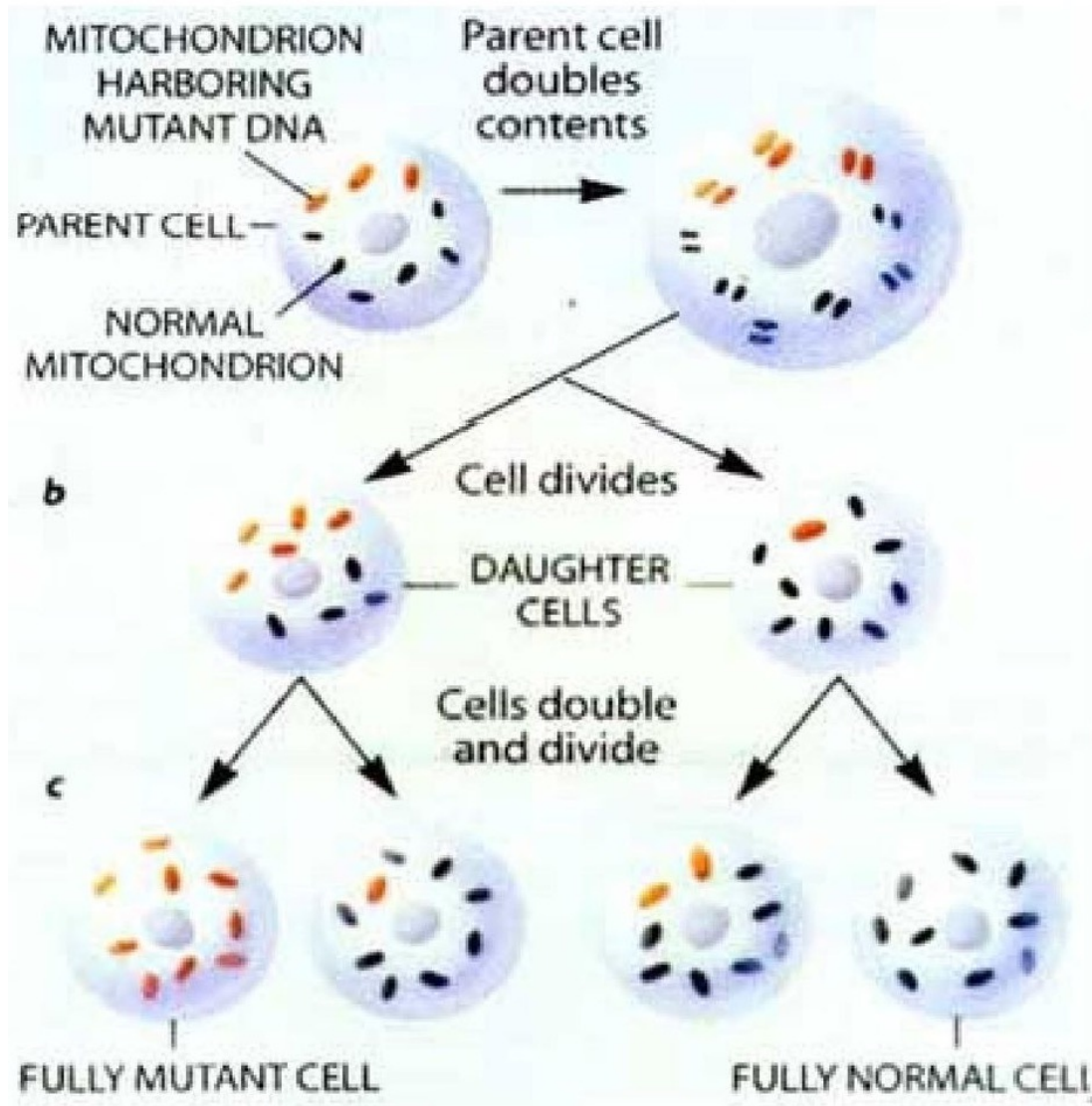
# Caratteristiche cliniche delle malattie mitocondriali



Le caratteristiche cliniche delle malattie mitocondriali variano da paziente a paziente e possono essere di natura neurologica o non neurologica, coinvolgendo comunemente due o più sistemi d'organo e causando disfunzioni a carico di qualsiasi organo o tessuto.

# Eteroplasma e malattie mitocondriali

**Eteroplasma** = 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 quantità relative (Eteroplasma)
- Nelle malattie mitocondriali la segregazione casuale dei mitocondri durante la divisione cellulare fa sì che le cellule figlie non possiedano la stessa quantità di mitocondri mutati (**eteroplasma**) 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 (**omoplasma**).

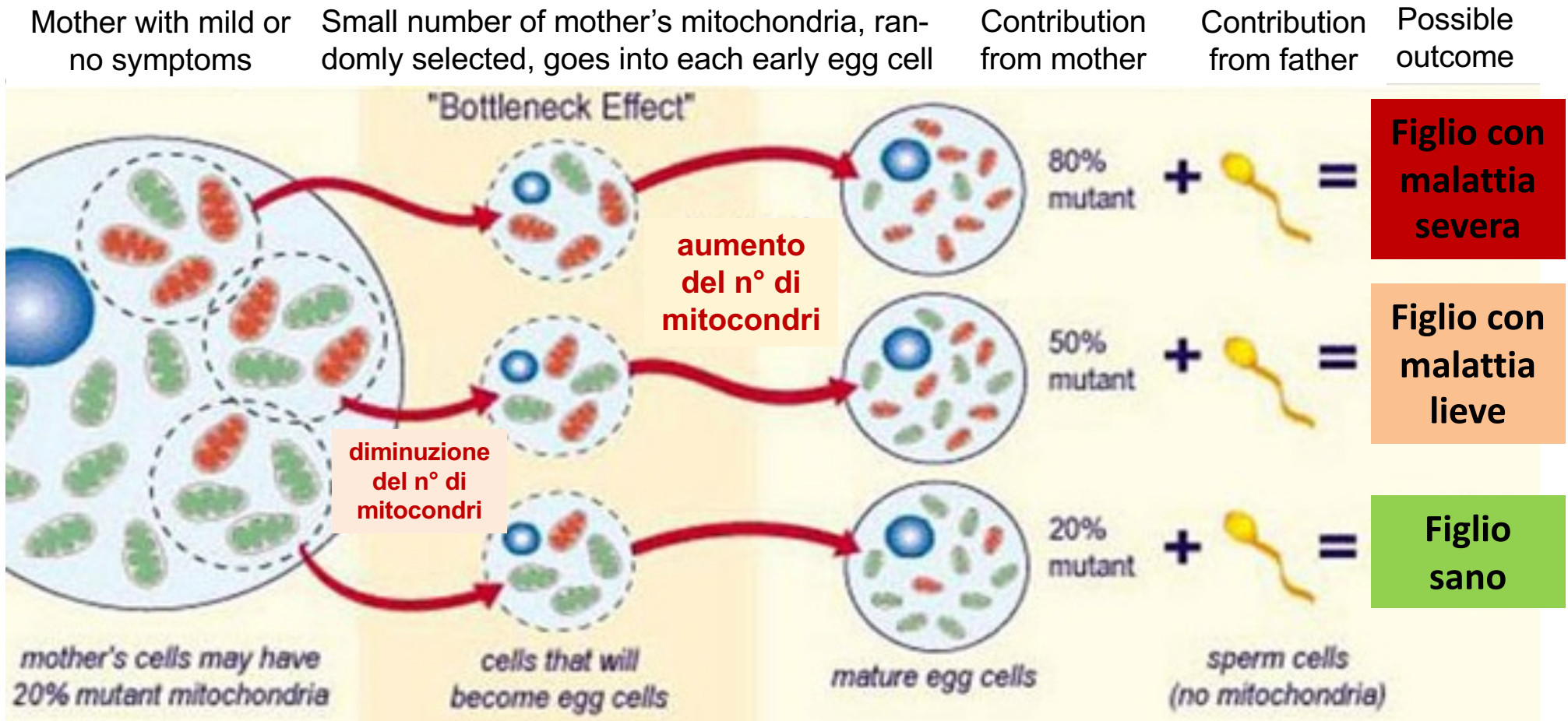
# Malattie causate da mutazione del DNA mitocondriale

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	Pancytopenia, 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	<i>TRNL1</i>	Heteroplasmic	Maternal	159
			<i>ND1 and ND5</i>	Heteroplasmic	Maternal	160, 161
MERRF	Myoclonic epilepsy, myopathy	8344A>G; 8356T>C	<i>TRNK</i>	Heteroplasmic	Maternal	162
NARP	Neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa	8993T>G	<i>ATP6</i>	Heteroplasmic	Maternal	163
MILS	Progressive brain-stem disorder	8993T>C	<i>ATP6</i>	Heteroplasmic	Maternal	67
MIDD	Diabetes, deafness	3243A>G	<i>TRNL1</i>	Heteroplasmic	Maternal	164
LHON	Optic neuropathy	3460G>A 11778G>A 14484T>C	<i>ND1</i>	Hetero- or homoplasmic	Maternal	165
			<i>ND4</i>	Hetero- or homoplasmic	Maternal	62
			<i>ND6</i>	Hetero- or homoplasmic	Maternal	166
Myopathy and diabetes	Myopathy, weakness, diabetes	14709T>C	<i>TRNE</i>	Hetero- or homoplasmic	Maternal	167,168
Sensorineural hearing loss	Deafness	1555A>G Individual mutations	<i>RNR1</i>	Homoplasmic	Maternal	55
			<i>TRNS1</i>	Hetero- or homoplasmic	Maternal	169,170
Exercise intolerance	Fatigue, muscle weakness	Individual mutations	<i>CYB</i>	Heteroplasmic	Sporadic	68
Fatal, infantile encephalopathy; Leigh/Leigh-like syndrome	Encephalopathy, lactic acidosis	10158T>C; 10191T>C	<i>ND3</i>	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.

# Eredità materna di DNA mitocondriale mutato

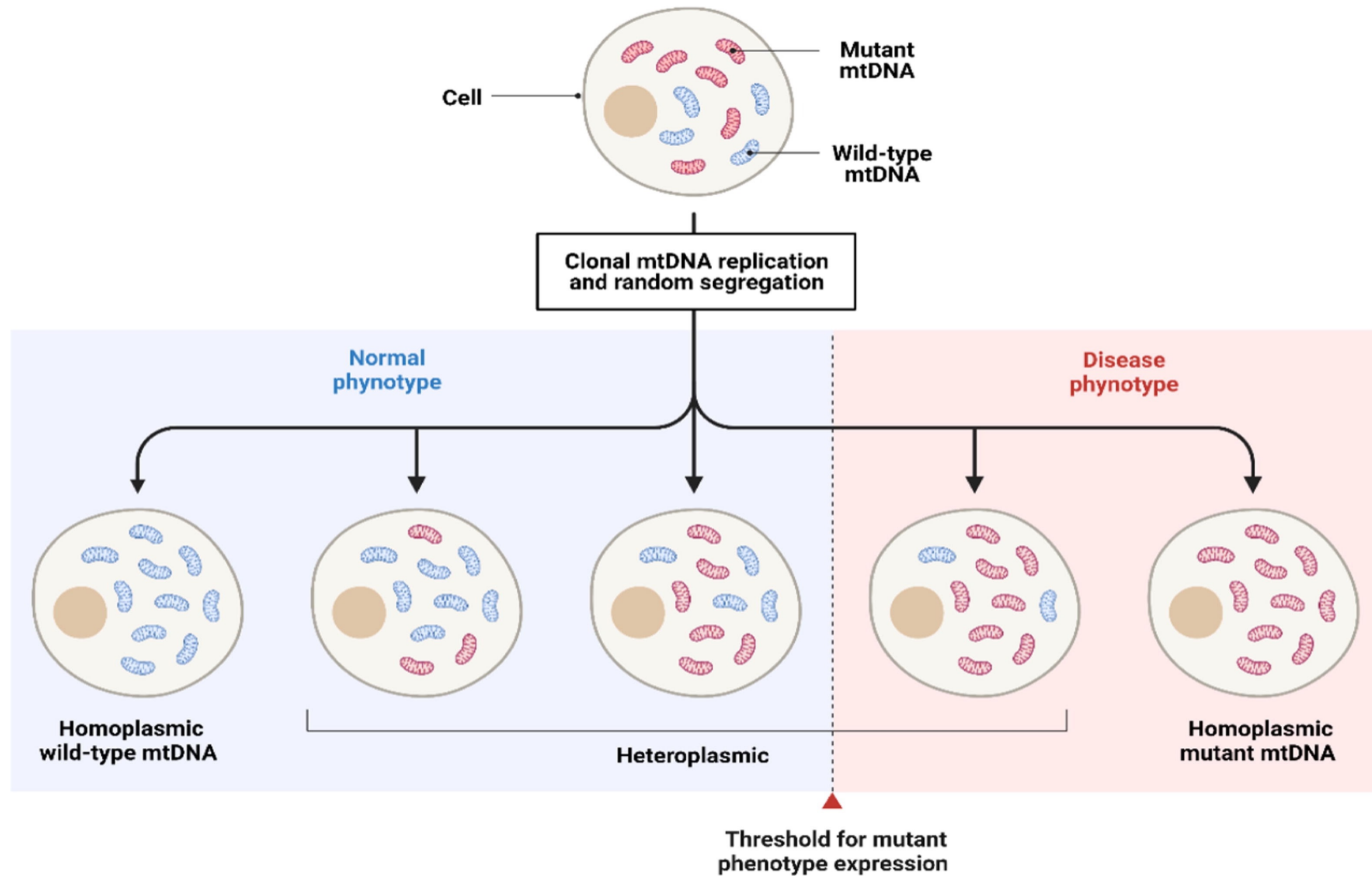
Gli spermatozoi perdendo la maggior parte dei loro mitocondri durante la fertilizzazione non contribuiscono (o forse sporadicamente) a trasmettere mtDNA allo zigote



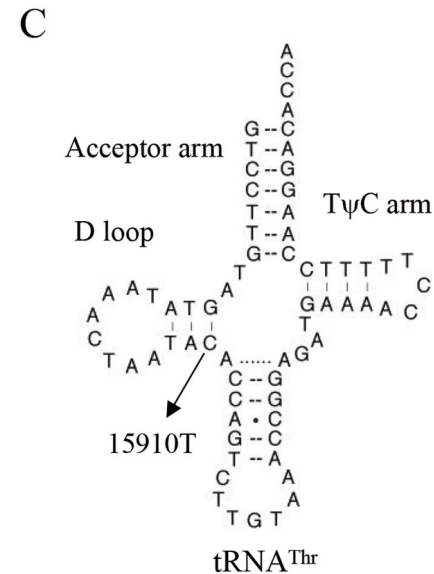
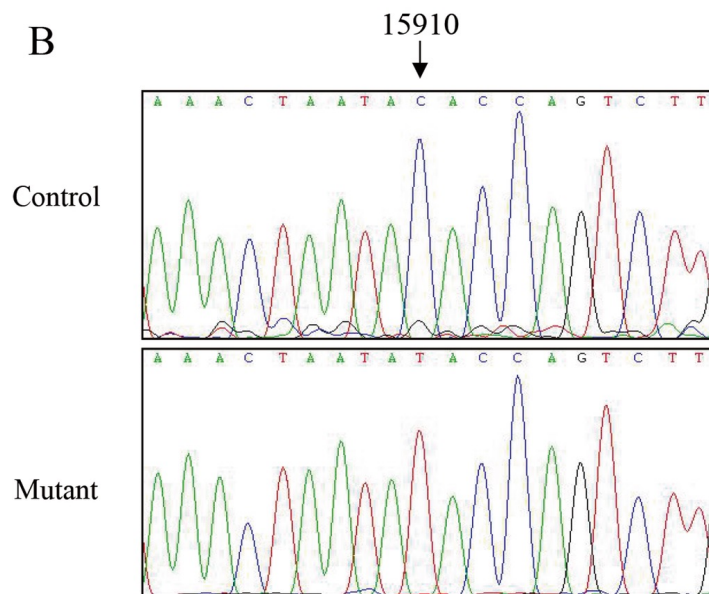
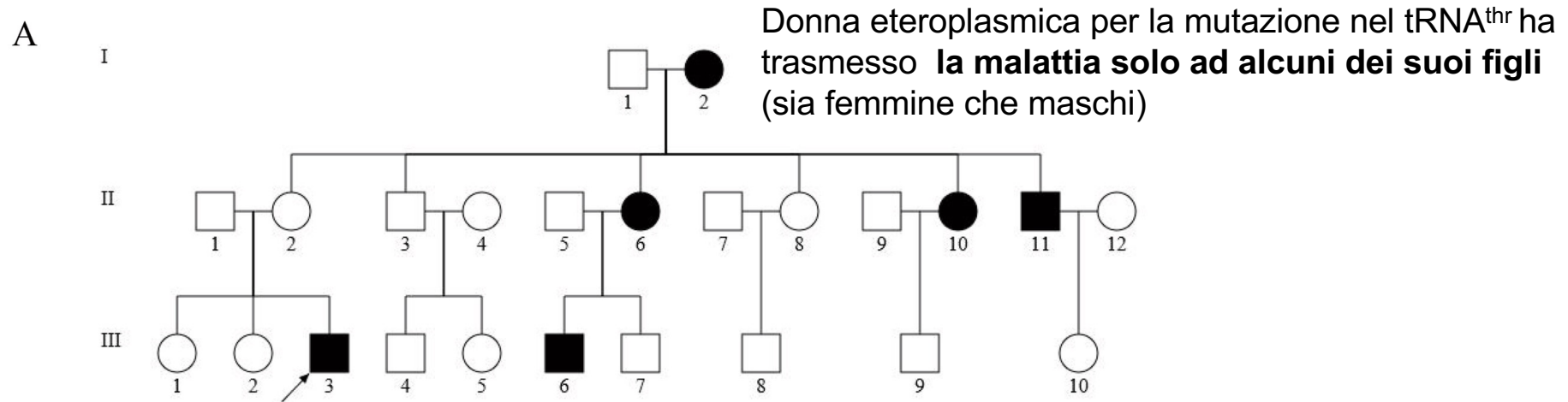
Le cellule della linea germinale femminile (ociti) possono presentare un livello di eteroplasmia variabile. **I figli di una madre eteroplasmica ereditano mitocondri mutati in misura variabile e potranno sviluppare la malattia in forma severa, in forma lieve o essere sani.** La **variabilità nel grado di eteroplasmia degli ociti** 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 ociti 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



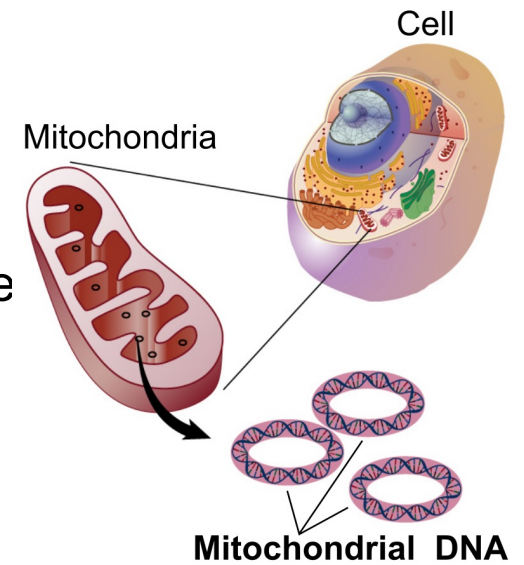
## Pedigree di una famiglia cinese affetta da malattia coronarica con ereditarietà matrilineare



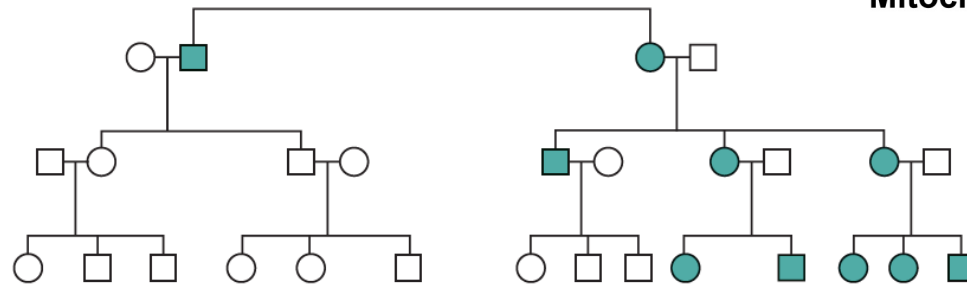
Zhang Z et al. 2019 **Maternally inherited coronary heart disease is associated with a novel mitochondrial tRNA mutation** *BMC Cardiovascular Disorders* 19: 293

# Genetica delle patologie dovute a mutazioni del DNA mitocondriale

- sia geni nucleari che mitocondriali possono dare origine a difetti del metabolismo energetico e le modalità di trasmissione genetica 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 può trasmettere il carattere a **tutti i propri figli** tuttavia è impossibile prevedere il livello di gravità della malattia di un figlio
- la segregazione casuale dei mitocondri fa sì che le cellule figlie non possiedano la stessa quantità di mitocondri mutati (**eteroplasmia**) e quindi il fenotipo può 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)**.