

## **ANGELMAN SYNDROME (HAPPY PUPPET)**

- Grave ritardo mentale.
- Assenza della parola.
- Microbrachicefalia, prognazia, bocca larga con lingua protrudente, denti spaziati, capelli biondi (65%).
- Da un punto di vista neurologico:
  - atassia e movimenti stereotipati
  - crisi epilettiche
  - EEG con alterazioni specifiche.

**WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ**



# ANGELMAN SYNDROME (HAPPY PUPPET)



FIGURE 1. Angelman syndrome. Photographs of six affected individuals ranging from 11 to 33 years of age. (From Williams, C. A., and Frias, J. L.: *Am. J. Med. Genet.*, 11:453, 1982, with permission.)





# ANGELMAN SYNDROME (HAPPY PUPPET)



<http://medgen.genetics.utah.edu/>



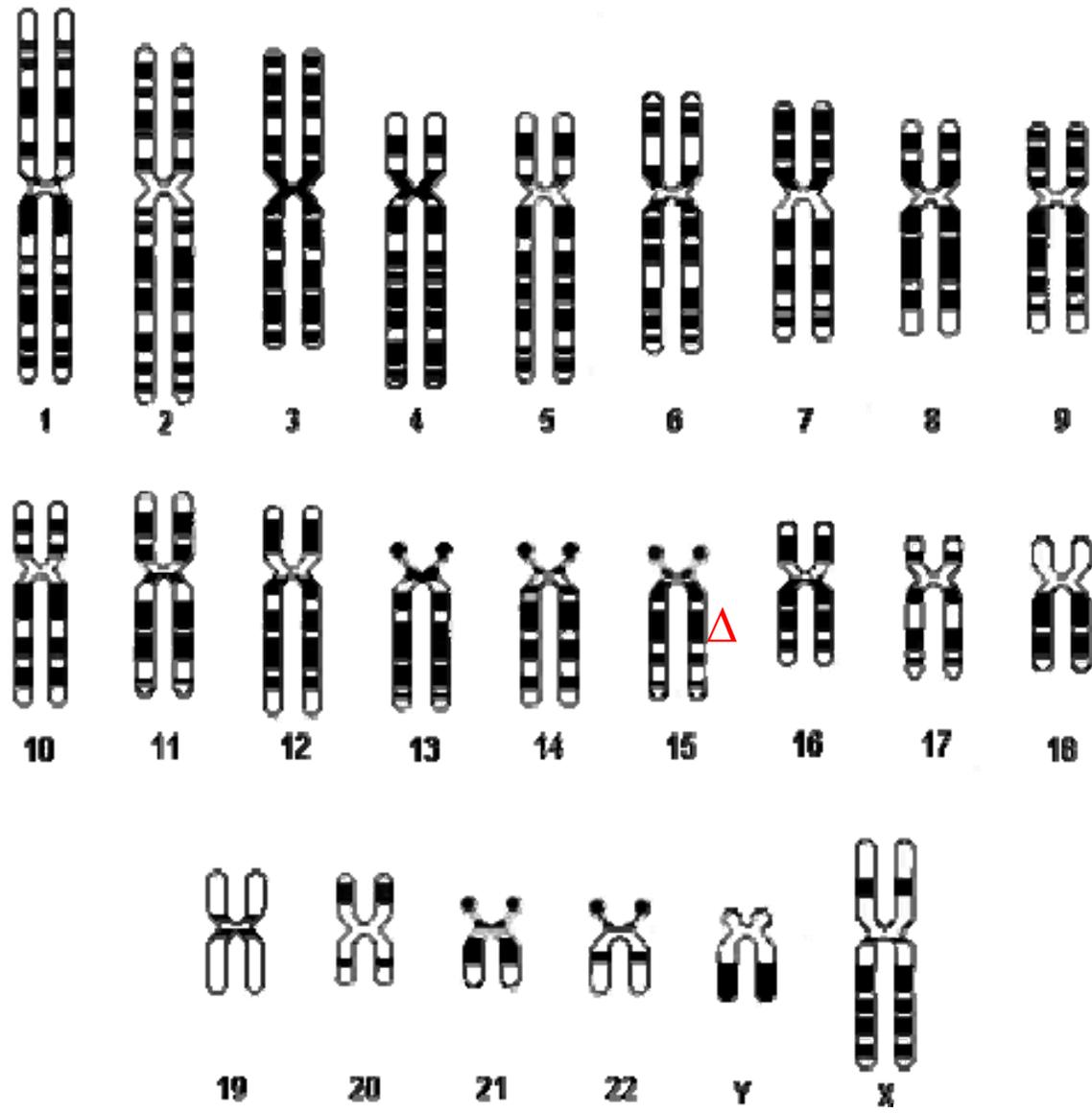
# PRADER - WILLI SYNDROME

- Ampia variabilità nell'espressione e severità della malattia.
- Normale altezza alla nascita che poi diminuisce già a partire dai primi due mesi di vita.
- Obesità.
- Rima palpebrale rivolta verso il basso, strabismo, ridotto diametro bifrontale.
- Ritardo mentale:
  - 63% ritardo mentale lieve.
  - 31% ritardo mentale medio.
  - Rimanenti: ritardo mentale grave.
- Problemi comportamentali soprattutto riguardo al cibo (eccessivo appetito, mancato senso di sazietà).
- Problemi nell'articolazione del linguaggio.
- Alla nascita, severa ipotonia.
- Mani e piedi piccoli.
- Ipogonadismo.

# PRADER - WILLI SYNDROME



<http://medgen.genetics.utah.edu/>



# IMPRINTING GENOMICO

- Imprinting: termine mutuato dall'etologia ( K. Lorenz)
- L'imprinting genomico descrive differenze nell'espressione di alleli paterni e materni di certi geni autosomici in mammiferi.
- Per la stragrande maggioranza dei geni, l'espressione di un allele non dipende dall'origine materna o paterna dello stesso ( vedi 1<sup>a</sup> legge di Mendel e incrocio reciproco ) .
- Tuttavia per pochi geni l'espressione di un allele dipende dalla sua origine parentale.
- Questo fenomeno è conosciuto come **IMPRINTING GENOMICO**.
- Si possono allora avere delle malattie:
  - Quando l'allele normalmente espresso porta una mutazione.
  - In presenza di una disomia uniparentale (2 copie paterne o 2 copie materne di un cromosoma). Se sono ereditate le 2 copie del cromosoma che porta l'allele inattivo, la funzione del gene sarà abolita.

## **L'ESPRESSIONE DI GENI SOTTOPOSTI AD “IMPRINTING” DIPENDE DALL'ORIGINE PARENTALE**

- Sapevamo che l'espressione di un dato gene può dipendere dal background genetico o dall'influenza dell'ambiente, ma non si era mai pensato che essa potesse anche dipendere dall'origine parentale.
- Alcune osservazioni hanno fatto pensare a tutto questo.
- Embrioni di tipo manipolati in modo da possedere una copia del genoma materno o paterno non si sviluppano sebbene posseggano un numero diploide di cromosomi.
- Aborti umani triploidi sono fenotipicamente differenti e queste differenze dipende dall'origine materna o paterna del genoma in più.
- Certi caratteri autosomici dominanti si manifestano solo quando ereditati dal padre o dalla madre.

# IMPRINTING GENOMICO

- Delezioni di certe regioni cromosomiche causano un fenotipo differente se presenti sul cromosoma ereditato dal padre o dalla madre.
  - Prader - Willy syndrome → cromosoma paterno
  - Angelman syndrome → cromosoma materno
- Perdita allelica di numerosi tumori spesso coinvolge l'allele paterno.

## MECCANISMO

- L'imprinting sembra agire a livello trascrizionale.
- Il meccanismo sembra coinvolgere la metilazione del DNA, ma i dettagli sono complessi e non ancora compresi fino in fondo.
- Potrebbe variare da tessuto a tessuto, ed anche durante lo sviluppo, suggerendo un livello differente del controllo dell'espressione genica.

# GENOMIC IMPRINTING

- Ci devono essere dei meccanismi capaci di distinguere tra gli alleli ereditati dal padre e quelli ereditati dalla madre.
- Dato che un cromosoma passa attraverso la linea germinale maschile e femminile, esso deve acquisire un **IMPRINTING** che “marchi” gli alleli in modo diverso nell’organismo maschile o femminile in cui il gamete si sviluppa.
- Ci deve essere inoltre un meccanismo che cancella l’imprinting, per esempio quando un uomo passa un allele ereditato da sua madre ad imprinting materno



# GENOMIC IMPRINTING

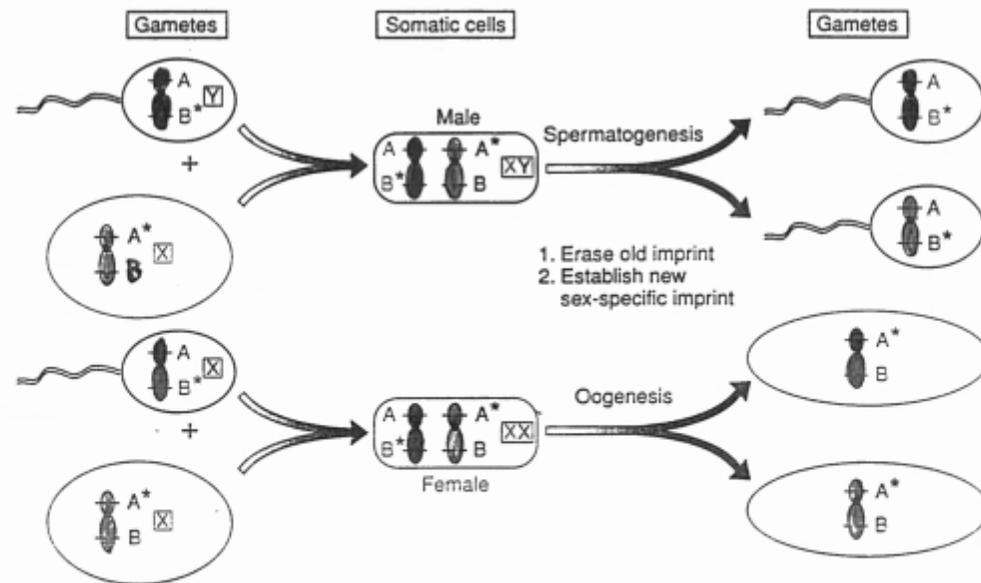


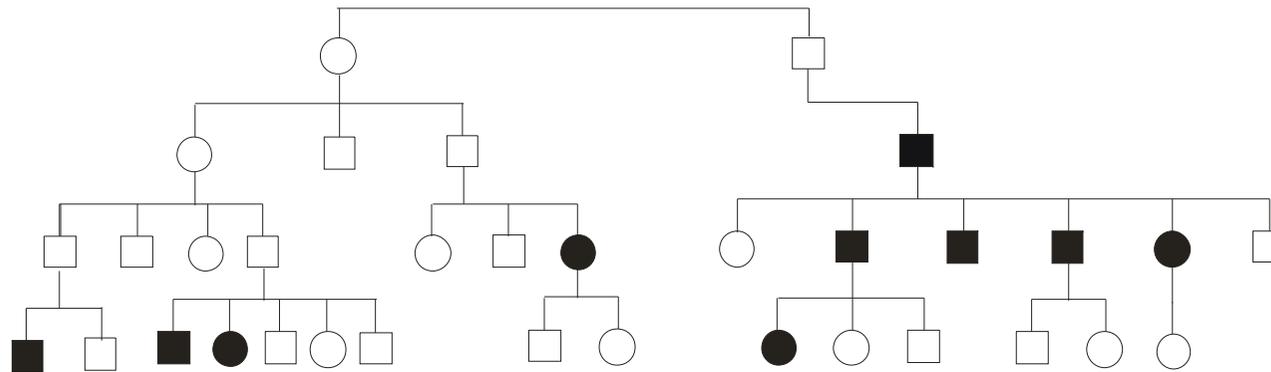
Figure 7.15: Genomic (gametic) imprinting.

The diagram illustrates the fate of a chromosome carrying two genes, A and B, which are subject to imprinting: A is imprinted in the female germline, B is imprinted in the male germline, as indicated by asterisks. As a result, in diploid somatic cells A is imprinted when present on a maternally inherited chromosome and B is imprinted when present on a paternally inherited chromosome. An individual chromosome may pass through the male and female germ lines in successive generations: a man may transmit a chromosome inherited from his mother and a woman can transmit a chromosome inherited from her father, as indicated by the gametes in the left panel. As a result, there must be a mechanism whereby the old imprint is erased from the germline prior to establishing a new sex-specific imprint.





# IMPRINTING MATERNO

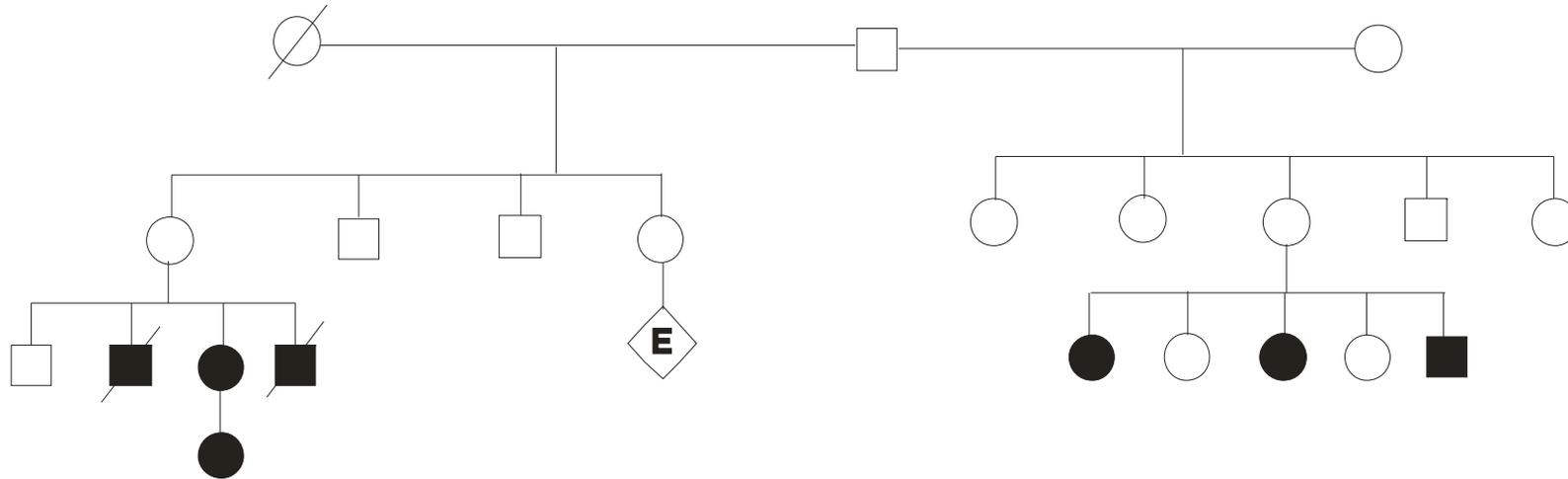


**IMPRINTING MATERNO → malattia trasmessa attraverso il padre**





# IMPRINTING PATERNO



**IMPRINTING PATERNO → malattia trasmessa attraverso la madre**



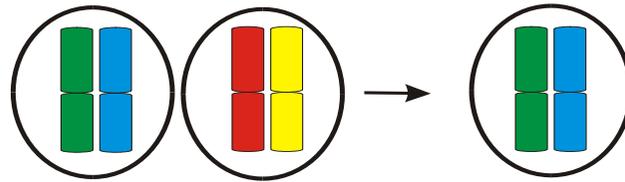
## DISOMIA UNIPARENTALE

- Talvolta le cellule possono mostrare un corredo cromosomico diploide normale (46 XX; 46 XY), ma in realtà possono mascherare un ineguale contributo paterno e/o materno .
- Il caso estremo è rappresentato dalla “diploidia uniparentale” dove tutti i cromosomi derivano da un singolo genitore.
- Una diploidia uniparentale comporta un mancato sviluppo embrionale nell'uomo.
- La “**mola idatiforme**” rappresenta uno zigote con apparente corredo cromosomico 46 XX che non sviluppa l'embrione. L'epitelio trofoblastico può trasformarsi in coriocarcinoma. Dipende da una diploidia parentale paterna.
- Il “**teratoma ovarico**”, al contrario, è rappresentato da una massa disorganizzata di tessuti embrionali senza presenza di annessi extra-embrionali. Dipende da una diploidia uniparentale materna.

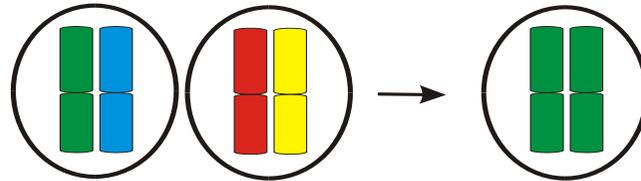
# DISOMIA UNIPARENTALE

- Più spesso i casi di disomia riguardano un singolo cromosoma e si ha allora la **DISOMIA UNIPARENTALE** che può essere:

- **ETERODISOMIA:** se si hanno le due copie dei cromosomi paterni o materni.

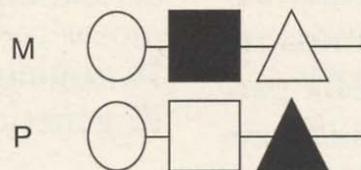


- **ISODISOMIA:** se si hanno due copie dello stesso cromosoma paterno o materno.

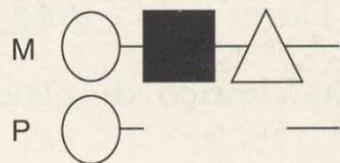


- Può causare malattie:
  - imprinting
  - 2 copie di un gene alterato (AR)
- Può essere dovuta ad un embrione trisomico per un certo cromosoma che perde una copia di tale cromosoma per restaurare un assetto cromosomico diploide normale.
- Potrebbe essere dovuta ad una pressione selettiva su di un embrione monosomico, determinando così la duplicazione del cromosoma in singola copia per avere un normale embrione diploide.

NORMALE

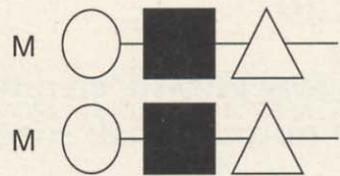
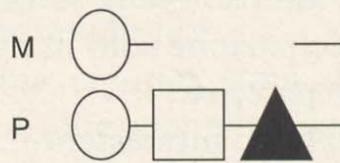


SINDROME DI PRADER-WILLI

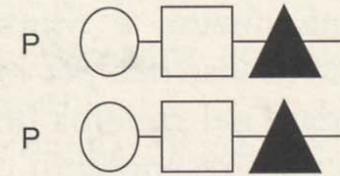


DELEZIONE

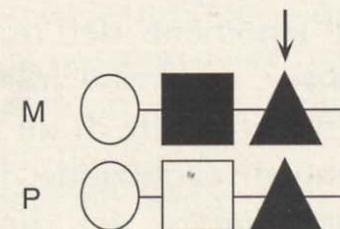
SINDROME DI ANGELMAN

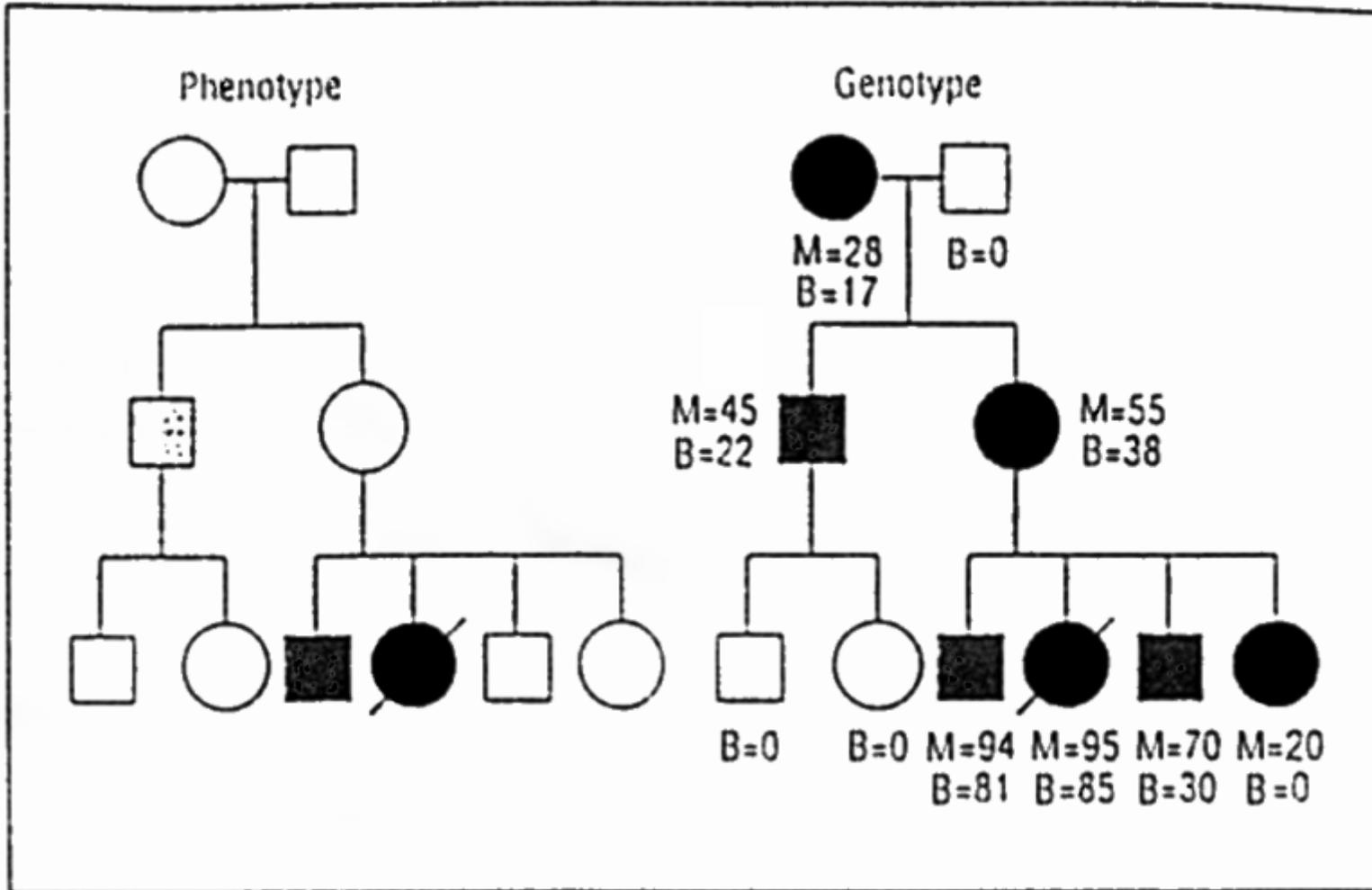


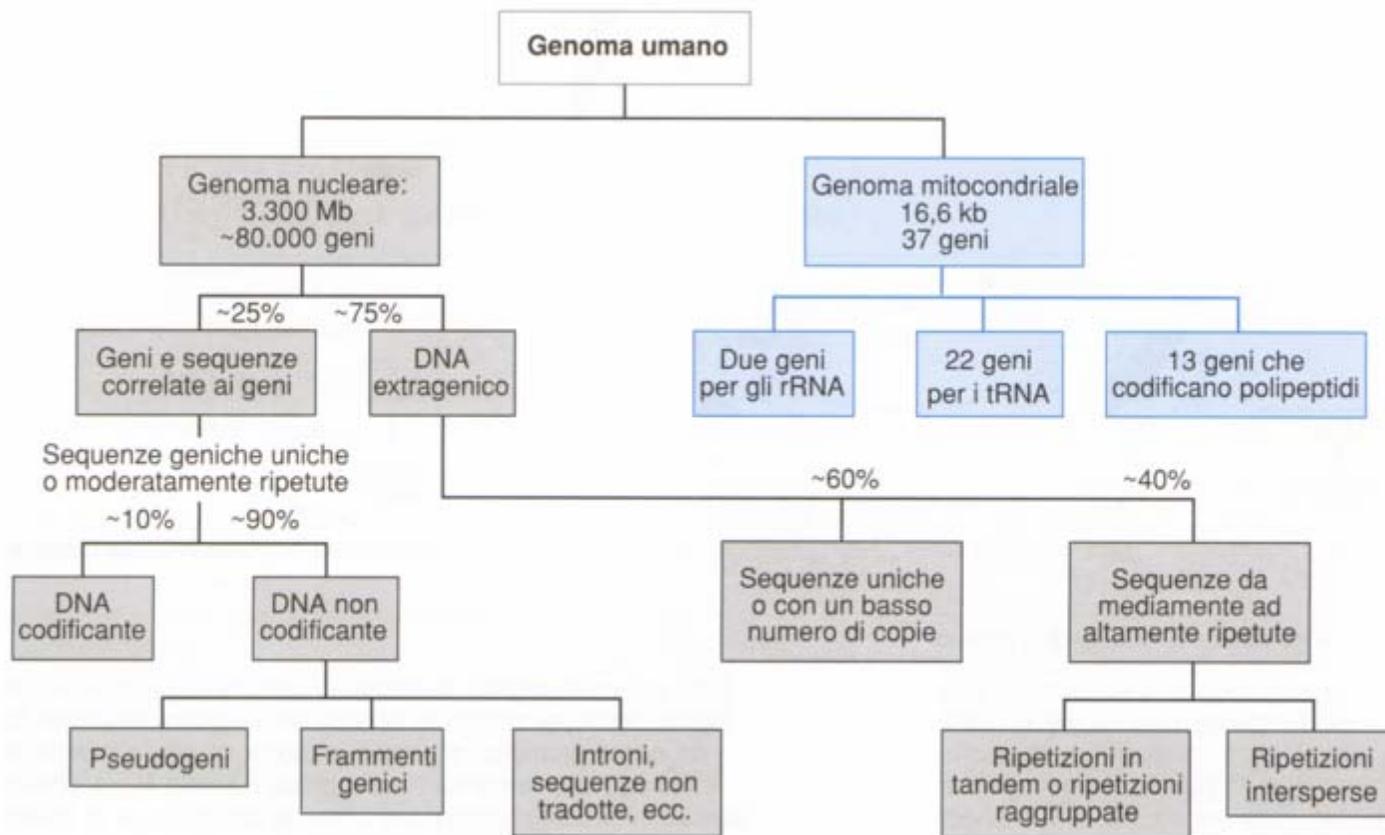
DISOMIA IN ASSENZA  
DI DELEZIONE



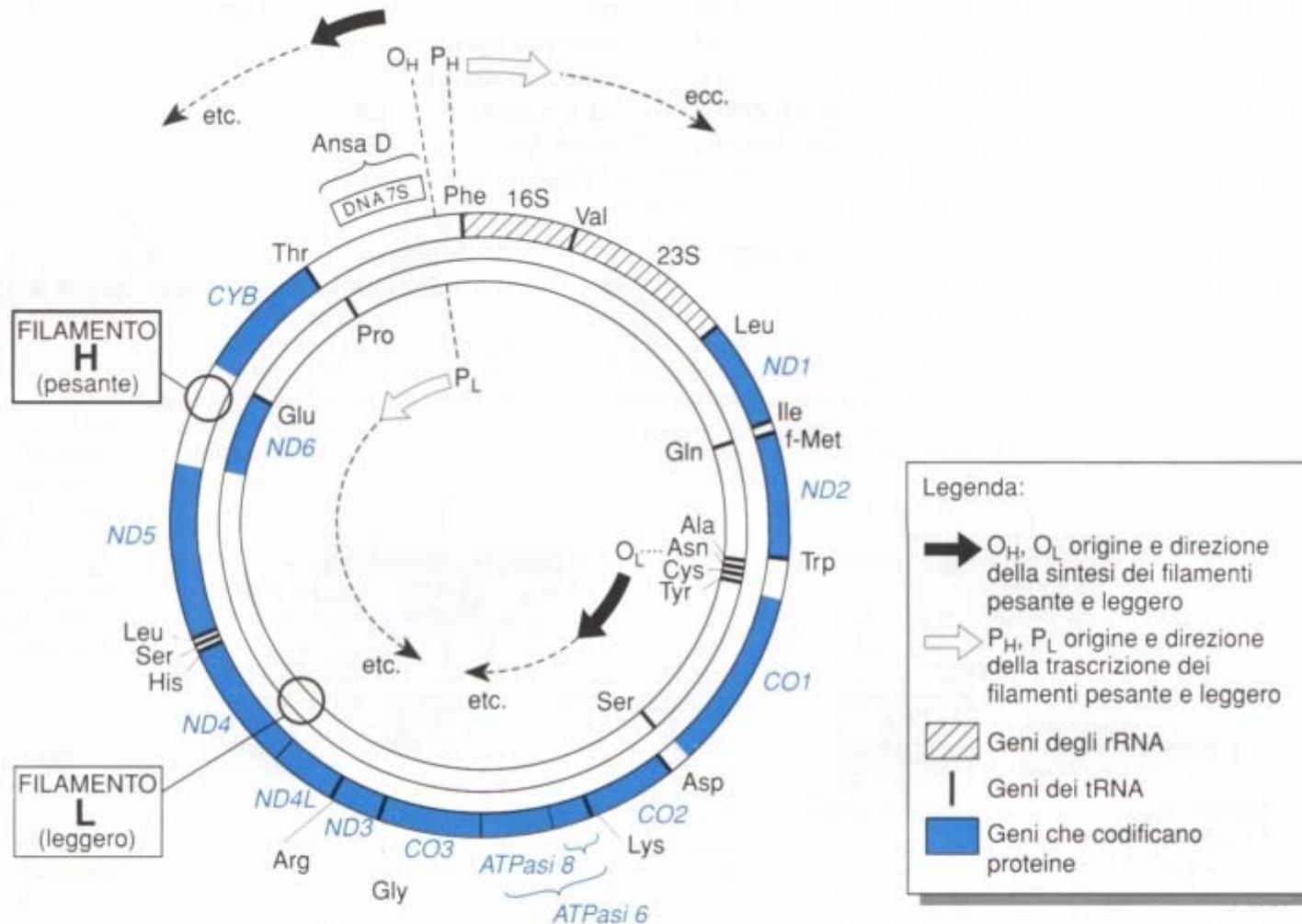
ALTRE ANOMALIE







**Figura 7.1:** Organizzazione del genoma umano.



**Figura 7.2:** Il genoma del mitocondrio umano.

L'ansa D è caratterizzata da una struttura a tripla elica e comprende una corta regione duplicata del filamento pesante, il DNA 7S. La trascrizione del filamento pesante (H) in realtà parte da due promotori molto ravvicinati localizzati nella regione dell'ansa D, che per semplicità sono indicati congiuntamente come P<sub>H</sub>. La trascrizione da questi promotori si muove in direzione oraria intorno al cerchio; quella dal promotore P<sub>L</sub> del filamento leggero si muove in direzione anti-oraria. In entrambi i casi, i grossi trascritti che si ottengono vengono poi tagliati generando gli RNA dei singoli geni. L'elevata densità in sequenze codificanti dipende dall'assenza di introni in tutti i geni e dalla stretta apposizione dei geni, compreso un caso di sovrapposizione genica: il gene *ATPasi 8* si sovrappone parzialmente al gene *ATPasi 6* (Figura 7.3). Altri geni che codificano polipeptidi specificano sette subunità della NADH deidrogenasi (*ND4L* e *ND1-ND6*); tre subunità della citocromo c ossidasi (*CO1-CO3*) e il citocromo b (*CYB*).

## Autonomia limitata del genoma mitocondriale

	Codificati dal genoma mitocondriale	Codificati dal genoma nucleare
<i>Componenti del sistema di fosforilazione ossidativa</i>	13 subunità	> 80 subunità
I NADH deidrogenasi	7 subunità	> 41 subunità
II Succinato CoQ reduttasi	0 subunità	4 subunità
III Complesso citocromo b-c1	1 subunità	10 subunità
IV Complesso citocromo c ossidasi	3 subunità	10 subunità
V Complesso ATP sintasi	2 subunità	14 subunità
<i>Componenti dell'apparato per la sintesi proteica</i>	24	~ 80
Componenti dei tRNA	22 tRNA	Nessuno
Componenti degli rRNA	2 rRNA	Nessuno
Proteine ribosomiali	Nessuna	~ 80
<i>Altre proteine mitocondriali</i>	Nessuna	Tutte, ad es. DNA polimerasi e RNA polimerasi mitocondriali, più numerosi altri enzimi, proteine strutturali e di trasporto, ecc.



**Tabella 7.1:** Il genoma nucleare e il genoma mitocondriale nell'uomo

	Genoma nucleare	Genoma mitocondriale
Dimensione	3.300 Mb	16,6 kb
N° di molecole di DNA differenti	23 o 24 (nelle cellule XX o XY rispettivamente), tutte lineari	Una molecola di DNA circolare
N° totale di molecole di DNA per cellula	23 nelle cellule aploidi; 46 nelle cellule diploidi	Numerose migliaia
Proteine associate	Diverse classi di istoni e proteine non istoniche	Per lo più senza proteine
N° di geni	~ 65.000-80.000	37
Densità genica	~ 1/40 kb	1/0,45 kb
DNA ripetitivo	Un'ampia frazione, si veda la <i>Figura 7.1</i>	Pochissimo
Trascrizione	La maggioranza dei geni viene trascritta individualmente	Vengono trascritti più geni uno di seguito all'altro
Introni	Si trovano nella maggior parte dei geni	Assenti
% di DNA codificante	~ 3%	~ 93%
Utilizzazione dei codoni	Si veda la <i>Figura 1.22</i>	Si veda la <i>Figura 1.22</i>
Ricombinazione	Almeno una volta per ciascuna coppia di omologhi alla meiosi	Nessuna
Eredità	Mendeliana per le sequenze sull'X e sugli autosomi; patrilineare per le sequenze sull'Y	Esclusivamente matrilineare



# **CARATTERISTICHE dell' mtDNA**

- **POLIPLASMIA**
- **ETEROPLASMIA**
- **EFFETTO SOGLIA**
- **SEGREGAZIONE MITOTICA**
- **EREDITÀ MATERNA**
- **CODICE GENETICO “PRIVATO”**

## **POLIPLASMIA**

In ogni cellula sono presenti molti mitocondri ed ogni mitocondrio contiene multiple copia del suo genoma (eccetto piastrine e ovulo non fertilizzato) → migliaia di copie mtDNA / cell.

Durante la divisione cellulare i mitocondri vengono distribuiti casualmente alle cellule figlie e quindi la genetica mitocondriale è più simile alla genetica di popolazione che alla genetica mendeliana.

# ETEROPLASMIA

In tessuti normali tutte le copie di mtDNA sono identiche → **omoplasmia**.

Nel caso di una mutazione del mtDNA questa può colpire tutte le copie oppure essere presente solo in una percentuale di genomi → **eteroplasmia**.

Generalmente i polimorfismi neutrali sono omoplasmici mentre la maggior parte delle mutazioni-malattia sono eteroplasmiche → **eteroplasmia cellulare o mitocondriale?**

## **EFFETTO SOGLIA**

L'espressione clinica delle mutazioni del mtDNA è determinata dalla relativa proporzione wild type / mutato in un determinato tessuto; è necessario un numero minimo di copie per danneggiare il metabolismo energetico di un determinato organo o tessuto (valore relativo e non assoluto) (SNC, cuore, muscolo, rene e ghiandole esocrine) (bilancio energetico).

## **SEGREGAZIONE MITOTICA**

Durante la divisione cellulare la proporzione di genomi mutati può variare per deriva nelle cellule figlie, con conseguente cambiamento fenotipico.

# EREDITÀ MATERNA

Virtualmente tutti i mitocondri dello zigote derivano dall'oocita e perciò la modalità di trasmissione delle mutazioni mt differisce dalla trasmissione mendeliana classica:

madre portatrice → trasmissione a tutta la progenie, ma solo le figlie femmine possono trasmettere la mutazione ai loro figli.

Eteroplasmia + effetto dose → eccezioni fenotipiche all'eredità matrilineare.

---

### Defects of Mitochondrial DNA

Point mutations (maternal inheritance)

Deletions and duplications (usually sporadic)

---

### Defects of Nuclear DNA (Mendelian Inheritance)

Defects in genes encoding mitochondrial proteins

Defects of mitochondrial protein importation

Defects of intergenomic communication

# **DIFETTI DEL DNA MITOCONDRIALE**

- 1) sostituzioni nucleotidiche
- 2) delezioni / inserzioni

# SOSTITUZIONI NUCLEOTIDICHE

Generalmente associate a patologie neurologiche ed oftalmologiche.

## **Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)**

Cecità ad insorgenza tardiva dovuta alla morte del nervo ottico → è generalmente determinata da un cambio arg-his (np 11778) presente in **omoplasma** nella maggioranza dei pazienti, ma può essere determinata da numerose altre mutazioni a carico dei complessi per il trasporto degli elettroni, talora anche in combinazione: la probabilità di cecità aumenta negli individui con mutazioni più gravi o nella combinazione di mutazioni diverse.

## **Neurogenic muscle weakness, Ataxia and Retinite Pigmentosa (NARP)**

Retinite pigmentosa, atassia, convulsioni, demenza, debolezza muscoli prossimali di origine neurogena, neuropatia sensitiva e ritardo nello sviluppo → è determinata da un cambio leu-arg (np 8993) nell'ATPasi6; tale mutazione è sempre presente in **eteroplasma** e la gravità dei sintomi è correlata alla percentuale del DNA mutante.



## **FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA (OXPHOS)**

La via metabolica mitocondriale per la produzione dell'energia necessaria alla cellula è composta da 5 complessi enzimatici le cui subunità sono codificate sia da geni mitocondriali sia da geni nucleari.

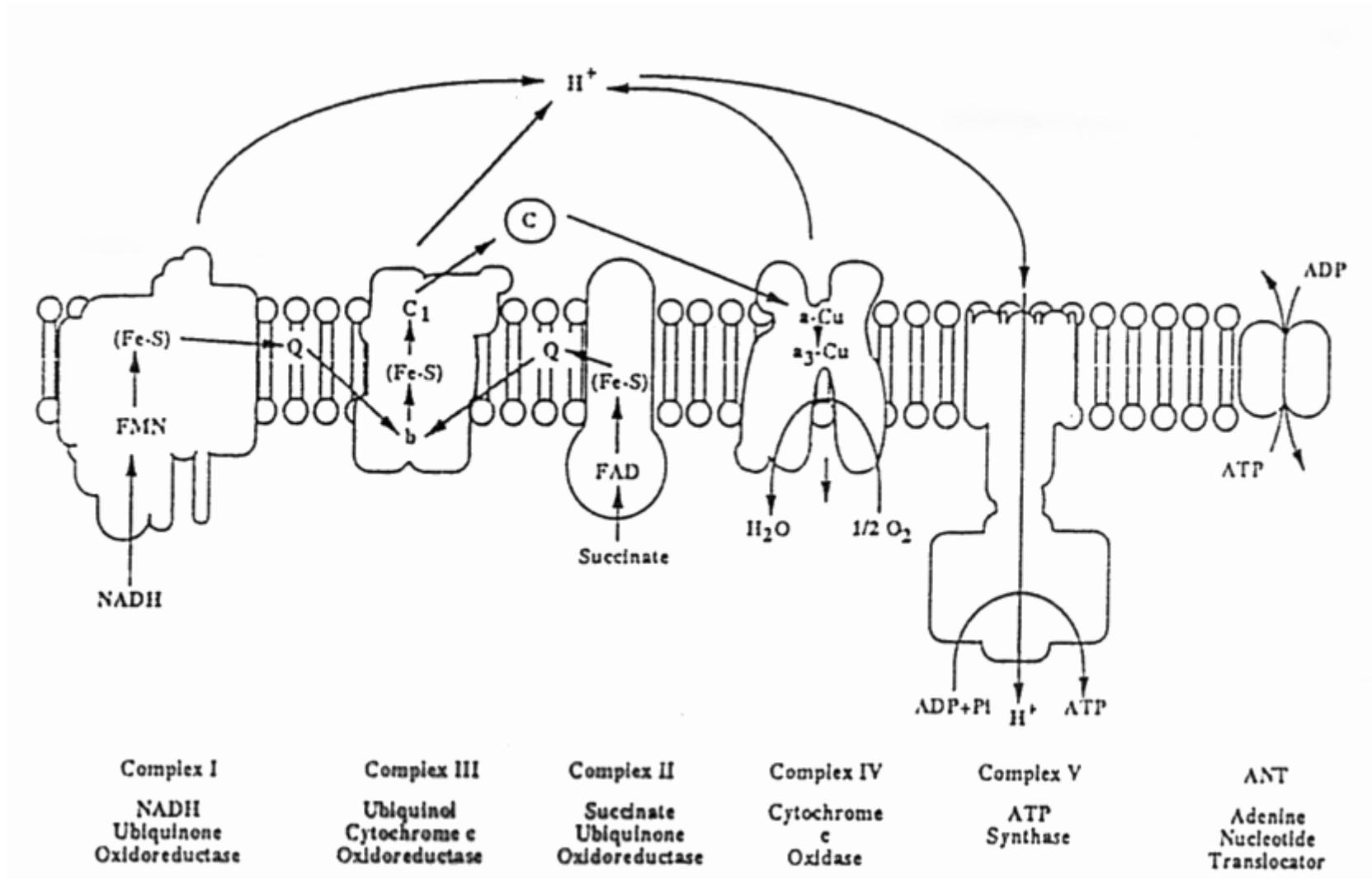
I complessi I-IV permettono il trasporto di elettroni dal  $\text{NADH} + \text{H}^+$  e dal  $\text{FADH}_2$  fino all'ossigeno, accettore finale della catena. Durante questo trasporto degli elettroni si ottiene un flusso di protoni dalla matrice mitocondriale verso la membrana mitocondriale interna: questo passaggio crea un gradiente elettrochimico che viene utilizzato dalla ATP sintetasi (complesso V) per sintetizzare ATP.

## **REGOLAZIONE DEI GENI OXPHOS**

La localizzazione nucleare di questi geni permette una regolazione tessuto-specifica del metabolismo energetico:

- isoforme tessuto-specifiche
- espressione variabile dei geni nei diversi tessuti e durante lo sviluppo.

# OXPHOS



# OXPHOS

Genomic location	Number of polypeptides					Total
	Electron-transport chain				ATP synthase	
	I	II	III	IV	V	
Mitochondrion	7	0	1	3	2	13
Nucleus	≥33	4	10	10	10	≥67
Total	≥40	4	11	13	12	≥80