

Due malattie ereditarie:

Corea di Huntington

e

Fibrosi cistica

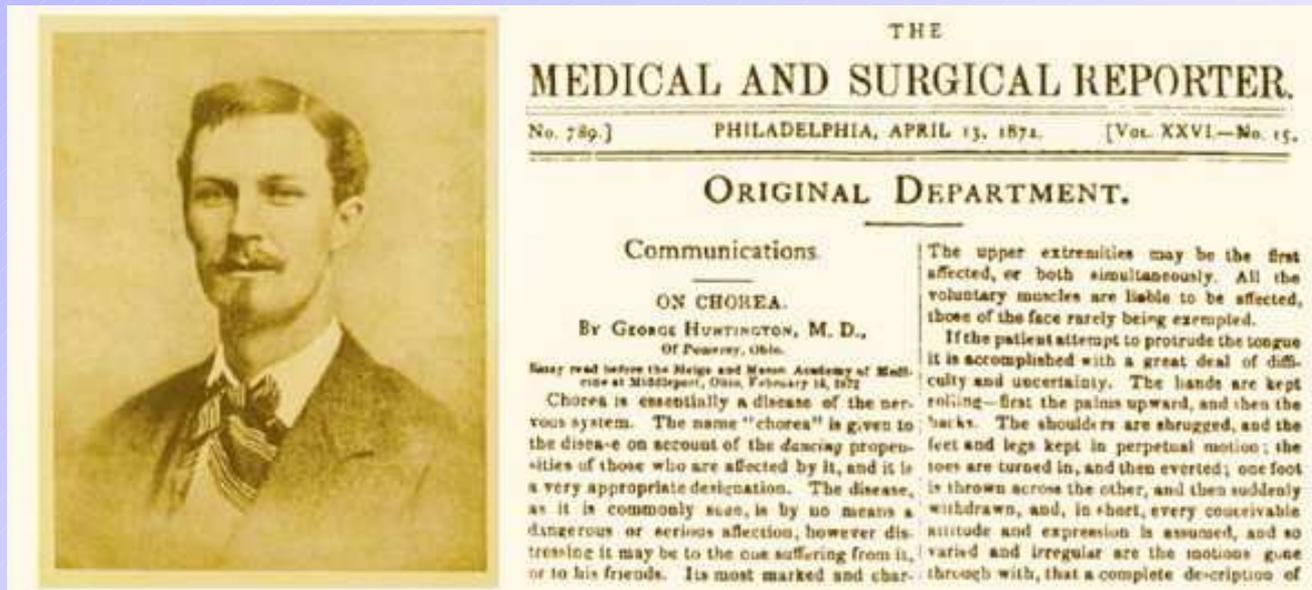
Eloisa Modolo

25/02/2010

Corea di Huntington

Malattia genetica degenerativa che colpisce il sistema nervoso

1872: George Huntington, medico americano, descrive per primo i sintomi della malattia nel suo articolo "On Chorea"



Corea di Huntington

Sintomi:

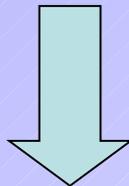
- *movimenti invalidanti* (termine corea, dal greco chorus = danza)
- *perdita della coordinazione* (disabilità motoria) e *della capacità di concentrazione*
- *alterazione della personalità e depressione*
- *morte* (dopo circa 15-20 anni) *a causa dell'insorgere di malattie infettive*

Non esiste, al momento, una cura risolutiva.

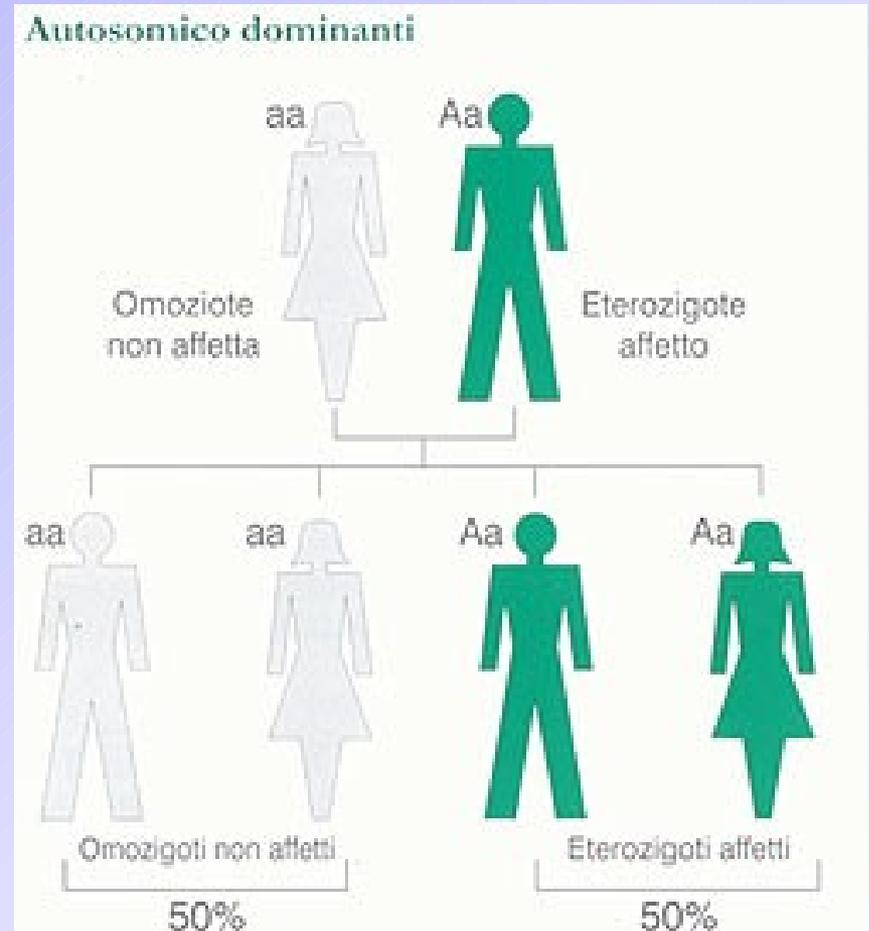
Corea di Huntington

Ereditarietà

- malattia autosomica dominante
- è ereditaria al 50%



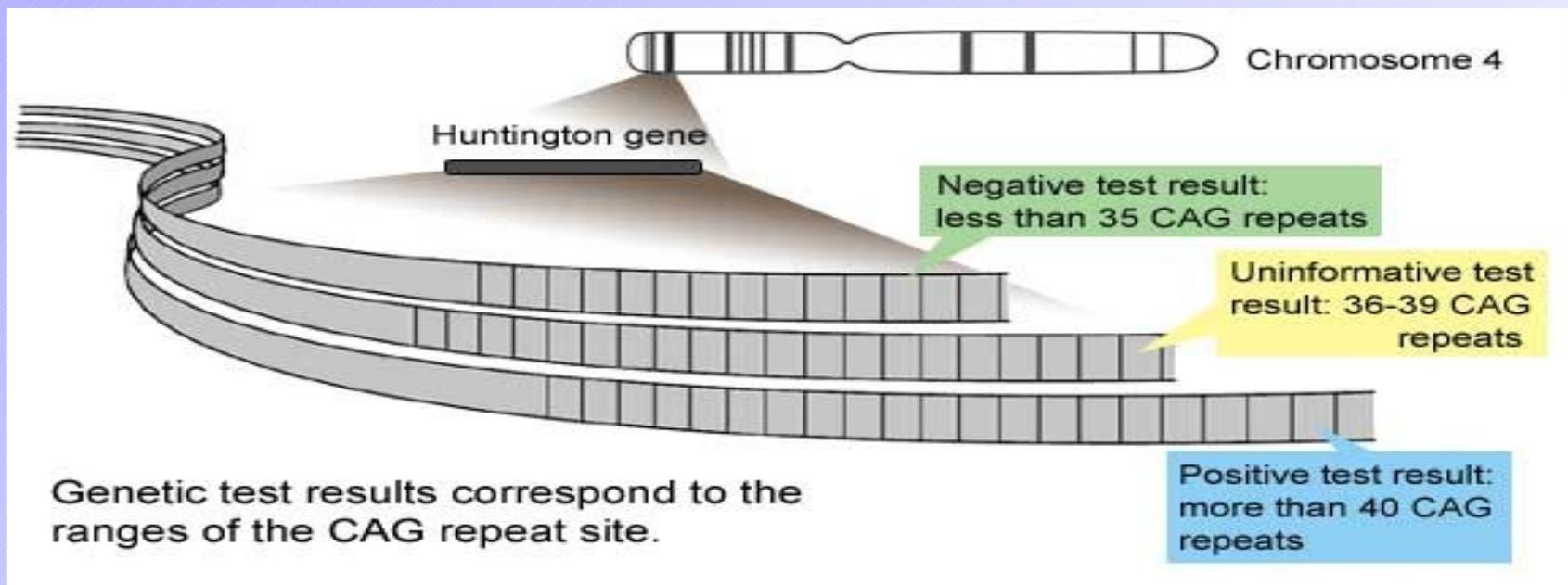
NON SI PUO' ESSERE PORTATORI SANI DELLA MALATTIA



Corea di Huntington

Cause:

- Il gene che causa HD (*Huntington Disease*), battezzato col nome IT15 (*Interesting Transcript 15*) si trova sul cromosoma 4 e codifica per una proteina: l'**huntingtina** (*htt*). Nel primo tratto del gene che produce *htt* è localizzata una serie di tre nucleotidi CAG



E' stato osservato che il numero di ripetizioni è inversamente proporzionale all'età di insorgenza della malattia

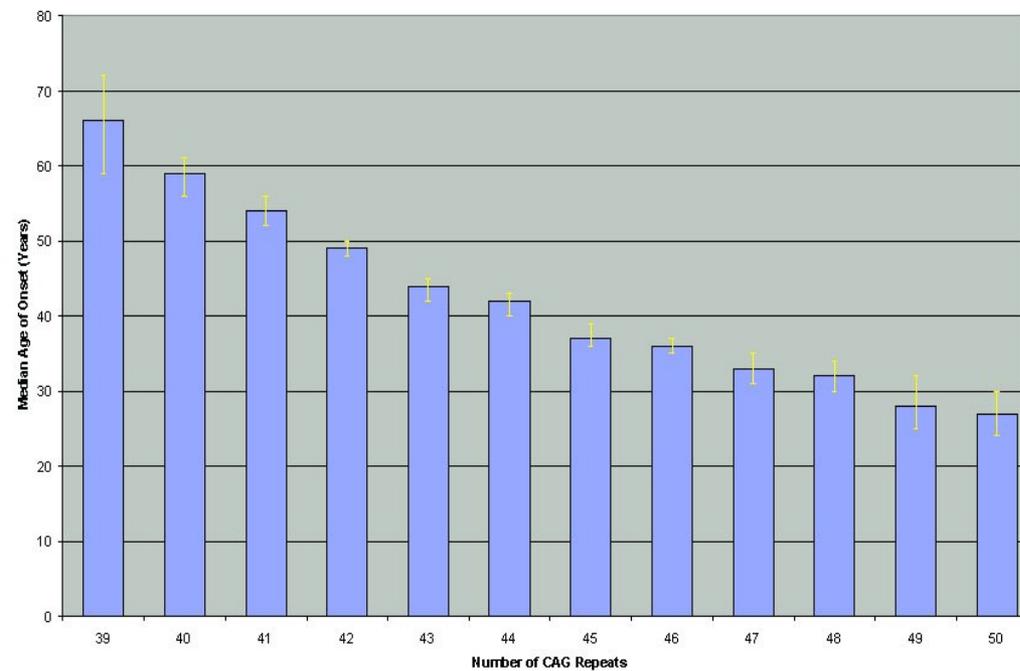
Table C-2: Observed Age of Onset According to Number of CAG Repeats

Number of CAG Repeats	Median Age of Onset (Years)	Range in Age of Onset (85% C.I.) (Years)
39	66	59-72
40	59	56-61
41	54	52-56
42	49	48-50
43	44	42-45
44	42	40-43
45	37	36-39
46	36	35-37
47	33	31-35
48	32	30-34
49	28	25-32
50	27	24-30

See Figure C-4 for corresponding graph.

Source: [Brinkman et al., 1997](#)

Figure C-4: Observed Age of Onset According to Number of CAG Repeats



Huntingtina

- Proteina con diversi domini funzionali
- E' espressa in molti tessuti del corpo, ma il più alto livello di espressione si osserva nel sistema nervoso centrale

L'huntingtina mutata (**mhtt**), ovvero quella che ha oltre 36 triplette CAG, è in grado di danneggiare diverse regioni del SNC: atrofia dei gangli della base, degenerazione cellule della corteccia frontale (parte del cervello che controlla le emozioni) e degenerazione dello striato (parte che coordina i movimenti)

Figure D-4: Effect of HD on the Basal Ganglia



The basal ganglia of the human brain, showing the impact of HD on brain structure in this region. Note especially that the brain of a person with HD has bigger openings due to the death of nerve cells in that region.

Source: Singer, Jonathan. Huntington's Disease. Online. Available at:
<http://ist-socrates.berkeley.edu/~jmp/HD.html>

Huntingtina

La malattia non è dovuta ad una perdita di espressione dell'huntingtina normale.



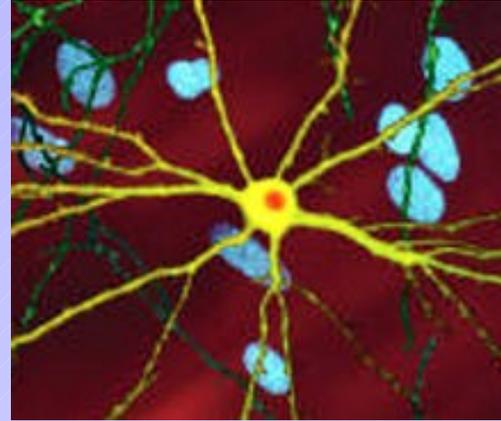
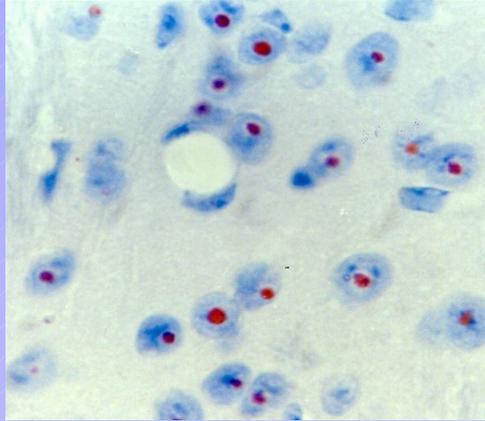
“**Gain of function**” (acquisto di funzione) tossica da parte della proteina mutata (mhtt), che conduce alla degenerazione dei neuroni striatali



Max Perutz scopre che le poliglutammine all'interno della mhtt si dispongono in modo da formare una struttura a β -foglietto che funge da collante, promuovendo la formazione di legami con altri frammenti di huntingtina mutata e con altre proteine



La malattia è caratterizzata da **inclusi intranucleari neuronali (NII)** osservati anche nel citoplasma dei neuroni striatali e corticali



inclusi intranucleari neuronali (NII)

Inizialmente visti come
evento causativo della
malattia

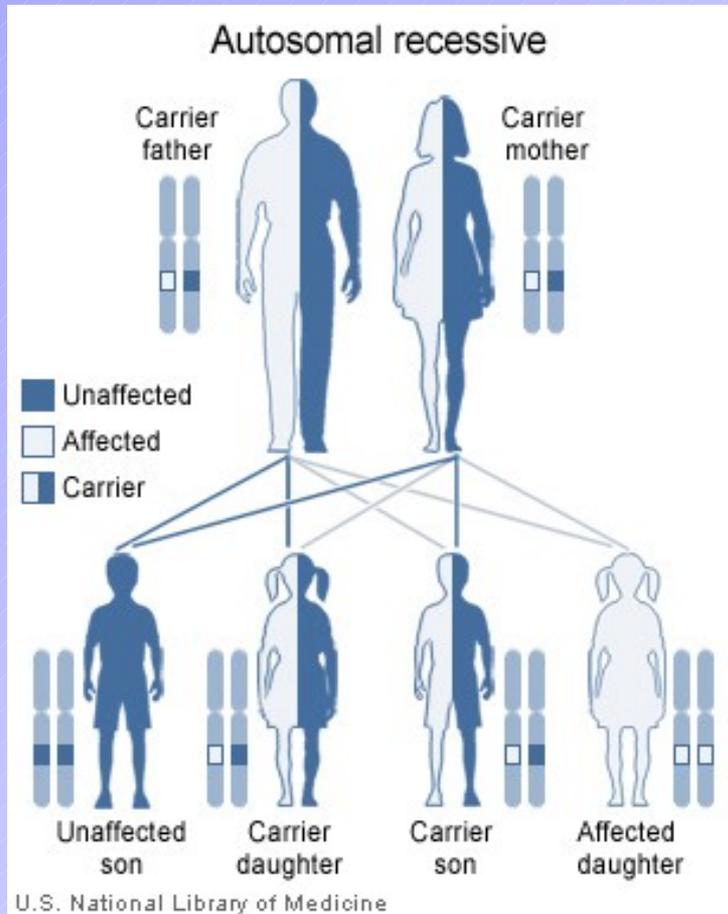
Osservazioni recenti hanno dimostrato che la formazione degli inclusi nucleari possa sequestrare l'htt mutata fornendo alla cellula un *tentativo di difesa*.

Con l'avanzare della malattia questi aggregati potrebbero diventare nocivi in quanto impedirebbero il traffico intracellulare

Fibrosi Cistica

- Malattia genetica
- Colpisce cellule epiteliali (funzioni di rivestimento, trasporto, secrezione e assorbimento)
- Caratterizzata da un'alterata funzione della proteina CFTR
- Malattia cronica e progressiva

Fibrosi Cistica



**Malattia autosomica recessiva
(entrambi gli alleli devono
avere la mutazione)**

Incidenza: 1/2500-3000

**E' la malattia genetica
ereditaria mortale più comune
nella popolazione caucasica**

Fibrosi Cistica

- MUTAZIONE del gene CTRF, situato sul braccio lungo del cromosoma 7, che codifica per la proteina CTRF
- Sono state individuate più di 1500 mutazioni, ma quella che si riscontra nel 70-80% dei casi è chiamata

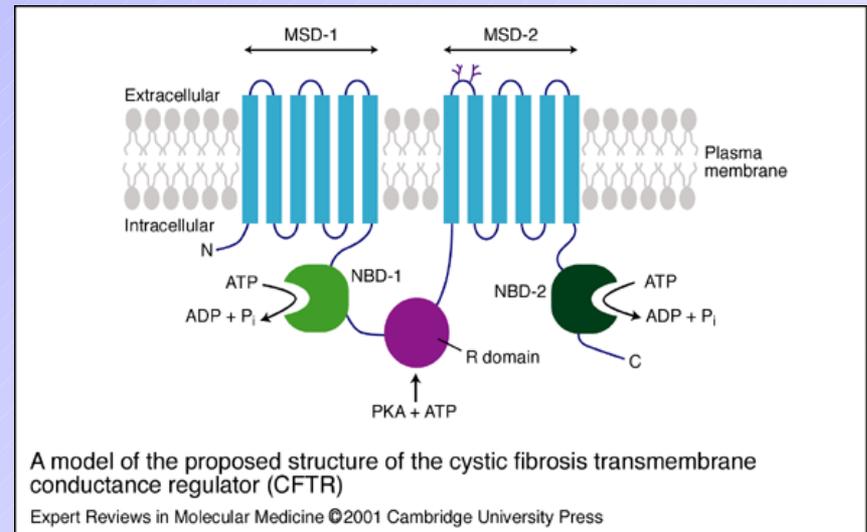
Δ F 508

Ovvero delezione (Δ) di un amminoacido (fenilalanina, F) nella posizione 508 della proteina CTRF

Proteina CFTR

"*C*ystic *F*ibrosis *T*ransmembrane *R*egulator"

- E' una proteina di transmembrana (presente nelle cellule epiteliali)
- 1480 amminoacidi
- Funziona da canale per la regolazione del cloro all'interno della cellula



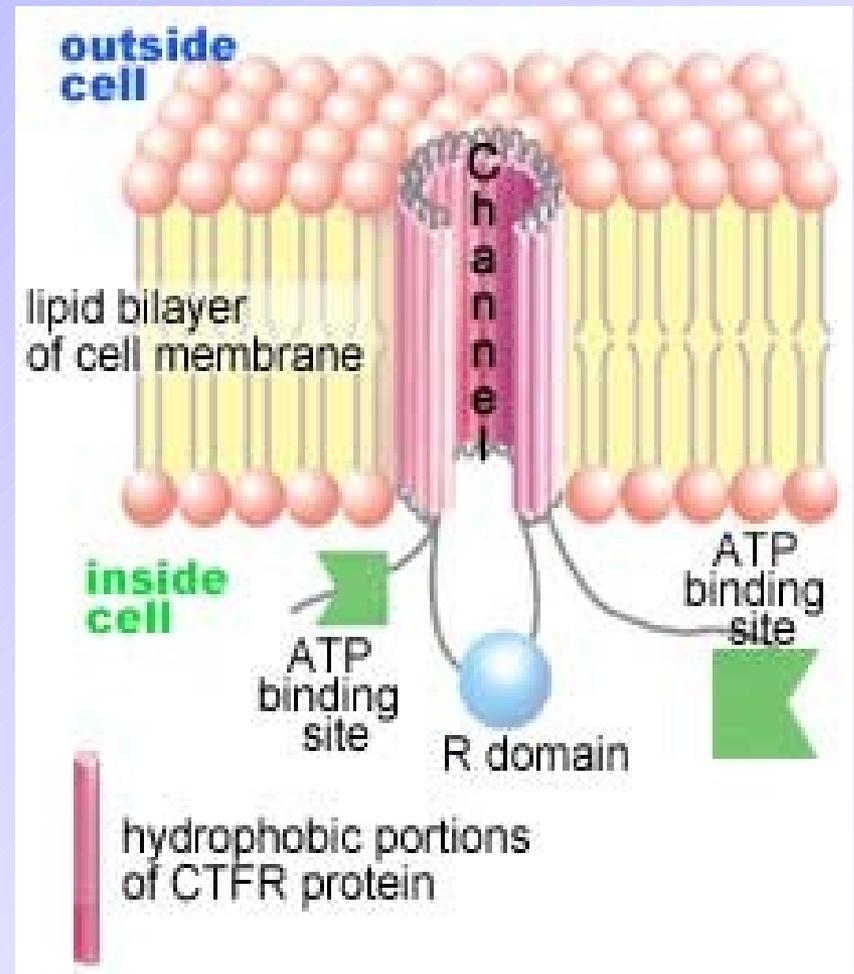
- due segmenti transmembrana, composti da 6 α -eliche ciascuno
- due domini idrofilici che legano ATP (Nucleotide binding domains, NBD1 e NBD2)
- un dominio regolatorio (R)

Come funziona il canale?

Quando la proteina non si lega ai cofattori il canale è chiuso da R (dominio regolatorio)

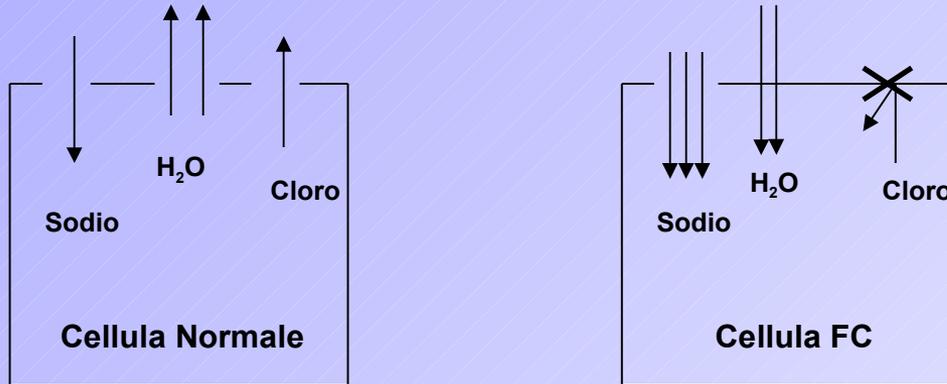
Quando l'ATP si lega ai due domini (NBD) il canale si apre: si ha passaggio degli ioni Cl

E' importante notare che il flusso di cloruri attraverso il canale aperto non richiede energia in quanto il flusso segue il gradiente di concentrazione dei cloruri. Ciò vale per qualsiasi canale, non solo per CFTR.



Nelle persone con fibrosi cistica il canale è bloccato

Ciò implica che non c'è uscita di ioni cloruri, e quindi aumenta il trasporto del sodio all'interno delle cellule, seguito dal passaggio di acqua, che disidrata il muco rendendolo iperdenso



- Deficit CFTR: anomalo trasporto del cloro: ↑↑riassorbimento di H₂O e Na
- Il difetto della proteina determina un'insufficiente quantità di acqua sulle superfici mucose determinando secrezioni disidratate o maggiormente dense

$\Delta F 508$ 70-80% delle mutazioni. Suddivisione delle mutazioni in 5 classi in base alle conseguenze che determinano Sono state individuate altre 1500 mutazioni possibili della proteina CFTR

CLASSE I: difetto di produzione

- (mancata sintesi della proteina)

CLASSE II: difetto di maturazione della proteina (elaborazione)

- (la proteina non raggiunge la membrana: per es. la mut. $\Delta F 508$)

CLASSE III: difetto di regolazione

- (la proteina raggiunge la membrana ma non risponde normalmente ai segnali di attivazione dei canali del cloro. Il canale è poco permeabile al Cl che dovrebbe passare all'esterno della cellula)

CLASSE IV: Difetto di trasporto del cloro

- (il canale del cloro si forma ma è poco efficiente)

CLASSE V: Ridotta sintesi

- (si forma una proteina normale ma in quantità fortemente ridotta)

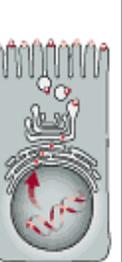
Defect Classification	Normal	I	II	III	IV	V
						
Defect Result		No synthesis	Block in Processing	Block in Regulation	Altered Conductance	Reduced Synthesis
Types of Mutation		Nonsense; Frameshift	Missense; Amino Acid Deletion ($\Delta F508$)	Missense; Amino Acid Change (G551D)	Missense; Amino Acid Change (R117H) (R347P)	Missense; Amino Acid Change (A445E) Alternative Splicing
Potential Therapy		Gentamicin, Gene Transfer	Butyrates, Gene Transfer	Genistein, Gene Transfer	Milrinone, Gene Transfer	Gene Transfer

Figure 3. The 800 or so genetic mutations associated with cystic fibrosis have been divided into five broad classes based on their impact on the CFTR transporter molecule. An impressive number

of corrective agents are in or approaching clinical trials; however, only gene transfer represents a potential cure. (Adapted from Zielenski and Tsui, 1995)



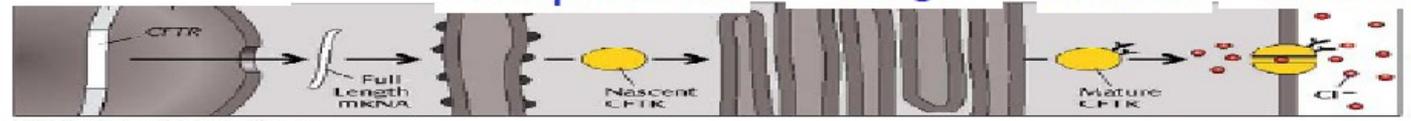
Cromosoma 7 mRNA

Reticolo endoplasmico

Apparato Golgi

CTFR maturo

Membrana cellulare



CF-Related Mutations



Normale

Classe I

Classe II

Classe III

Classe IV

Classe V

No sintesi

No maturazione

No attivazione

↓ permeabilità

↓ sintesi

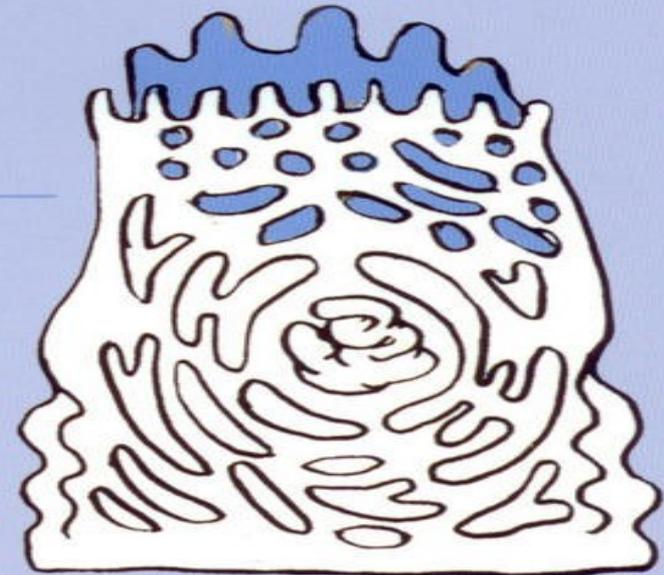
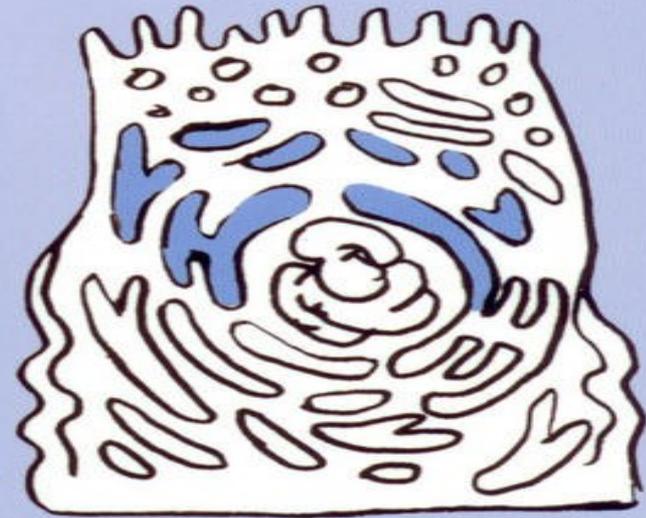
CTFR non attivabile

Deficit funz. CTFR

Scarsa espressione CTFR

Split non corretto

Tutte le cellule delle ghiandole esocrine hanno la proteina CFTR che regola lo scambio di sali e quindi l'equilibrio dell'acqua



LE GHIANDOLE ESOCRINE

Le ghiandole esocrine fanno parte del tessuto epiteliale e sono specializzate nel produrre secrezioni. Tutte le cellule delle ghiandole esocrine presentano sulla superficie il canale CFTR che regola lo scambio di sali e quindi l'equilibrio dell'acqua. Le ghiandole esocrine includono le cellule caliciformi dell'albero respiratorio, le ghiandole sudoripare, le ghiandole salivari, il pancreas e il fegato e anche le ghiandole gastriche e intestinali; tutte rilasciano le loro secrezioni sulle superfici interne o esterne dell'organismo. Nei pazienti FC, il muco viscido può ostruire la maggior parte dei dotti escretori delle ghiandole esocrine; questo nel tempo può determinare la distruzione delle cellule secretorie.

Organs Affected by Cystic Fibrosis

The genetic defect underlying cystic fibrosis disrupts the functioning of several organs by causing ducts or other tubes to become clogged, usually by thick, sticky mucus or other secretions.

AIRWAYS

Clogging and infection of bronchial passages impede breathing. The infections progressively destroy the lungs. Lung disease accounts for most deaths from cystic fibrosis.

LIVER

Plugging of small bile ducts impedes digestion and disrupts liver function in perhaps 5% of patients.

PANCREAS

Occlusion of ducts prevents the pancreas from delivering critical digestive enzymes to the bowel in 65% of patients. Diabetes can result as well.

SMALL INTESTINE

Obstruction of the gut by thick stool necessitates surgery in about 10% of newborns.

REPRODUCTIVE TRACT

Absence of fine ducts, such as the vas deferens, renders 95% of males infertile. Occasionally, women are made infertile by a dense plug of mucus that blocks sperm from entering the uterus.



SKIN

Malfunctioning of sweat glands causes perspiration to contain excessive salt (NaCl). Measurement of chloride in sweat is a mainstay of diagnosis.

E' compromesso il funzionamento di diversi organi, poiché diversi dotti e canali sono ostruiti a causa di muco denso e altre secrezioni

Vie aeree: respirazione più difficoltosa, ristagno del muco, infezioni ai polmoni

Fegato: blocco dei dotti biliari

Pancreas: occlusione dei dotti pancreatici impedisce la formazione di enzimi per la digestione

Apparato riproduttivo: 95% dei maschi è sterile (assenza dotti deferenti)

Cute: eccessiva quantità di cloruro di sodio nel sudore (test del sudore)

Test del sudore

Il **test del sudore** consente di porre la diagnosi di fibrosi cistica attraverso la misurazione della concentrazione del Cloro e del Sodio presenti nel sudore, sempre elevati nei pazienti con fibrosi cistica.

>60	mEq/L	test positivo
40-60	mEq/L	borderline
<40	mEq/L	test negativo

GRAZIE!!