MUTAZIONI

Genetica - mutazioni

MUTAZIONI

Cambiamento nella sequenza di una o più basi del DNA che spesso manifesta un carattere alterato che viene trasmesso alle generazioni successive (figli o cellule dei tessuti)

L'evoluzione del mondo è basata sulle mutazioni che avvengono in modo casuale e di solito hanno frequenze molto basse per ogni singolo gene; ma, considerando tutto il patrimonio genetico, la probabilità che almeno un gene sia mutato diventa alta.

Genetica - mutazioni

MUTAZIONI

Oggi sappiamo che tra un individuo ed un altro vi sono in media più di 10^6 di sostituzioni di un nucleotide in un punto qualsiasi del suo genoma; spesso queste differenze non sono visibili ma … viene alterata la composizione della proteina che da quella regione viene codificata.

A volte senza effetto visibile, a volte con alterazioni gravi.

Il 10% della popolazione mondiale (700 milioni di persone) soffre di malattie associate a mutazioni genetiche.

MUTAZIONI

PISTONE
↓
PITONE

perdita di una lettera (delezione)

CERVELLO
↓
CERVO

perdita di più lettere (delezione)

CAPELLO
↓
CAPPELLO

inserzione di una lettera

COLLO
↓
POLLO

cambiamento di una lettera

IL CALORE DEL SOLE
↓
IL CALORE DXL SOLE
↓
IL CALORE DAL SOLE

cambiamento di una lettera senza una profonda alterazione del significato

IL CALORE DEL SOLE
↓
IL CALARE DEL SOLE

cambiamento di una lettera con alterazione del significato

IL CALORE DEL SOLE
↓
IL COLORE DEL SALE

cambiamenti di due lettere con profonda alterazione del significato

Genetica - mutazioni

MUTAZIONI

Ci sono mutazioni che coinvolgono un cromosoma intero : inversione, perdita o delezione, traslocazione, cromosoma ad anello, non disgiunzione,…

E ci sono mutazioni che coinvolgono il numero dei cromosomi : aneuploidia (monosomia, trisomia, poliploidia, …) visibili al microscopio elettronico

Molte mutazioni passano inosservate, molte sono dannose o letali, alcune sono vantaggiose.

Genetica - mutazioni

MUTAZIONI

Dicevamo ..un errore di trascrizione del codice porta a produrre proteine difettose

Mutazione MTHFR : sostituzione di una C con una T e quindi una Valina si mette al posto di una Alanina.

Il gene MTHFR sano converte il folato (vit. B9) in metilfolato che serve per trasformare l'omocisteina in metionina (tramite l'intervento della vit. B12) importante in svariate reazioni biochimiche

Folato → Metilfolato → Metionina

Omocisteina → Metionina

Genetica - mutazioni

La mancanza di questo passaggio (se il gene MTHFR è malato) causa accumulo di **omocisteina** che può provocare infiammazione ed indurimento delle arterie.

Questa mutazione autosomica recessiva (codominanza) ha diversi livelli di gravità che vanno dal ritardo dello sviluppo psico-motorio a massivi fenomeni trombotici.

La ricerca della presenza della mutazione è importante per la valutazione genetica del rischio di patologie cardiovascolari

Genetica - mutazioni

- Cause :

- Fattori intrinseci : età della madre (es. trisomia 21)

- Fattori estrinseci :
  - Radiazioni nucleari (a, β, γ) : ad alte dosi uccidono le cellule dell'organismo, specie quelle che si riproducono di più (perdita di capelli, diarrea, anemia, malattie infettive, tumori..)
  - Raggi X : determinano fratture cromosomiche proporzionate alla dose assorbita ; non si può stabilire una «dose soglia»
  - Raggi UV : interferiscono con la duplicazione del DNA
  - Sostanze chimiche : insetticidi e diserbanti, iprite, arancio di acridina, residui della combustione degli idrocarburi, prodotti cosmetici, additivi alimentari, …

Genetica - mutazioni

- "tremiti" quantistici che interessano gli atomi del DNA.

Teoria elaborata da un gruppo di ricercatori della Duke University che descrive il meccanismo – che è alla base sia delle mutazioni che permettono l'evoluzione delle specie sia di mutazioni nocive come quelle che provocano il cancro – in un articolo pubblicato su "Nature".

Le mutazioni che avvengono nel DNA durante il processo di copiatura sono dovute a fenomeni quantistici che inducono un temporaneo spostamento di atomi di idrogeno all'interno delle basi nucleotidiche. Per alcune decine di microsecondi la base si deforma, un tempo brevissimo ma sufficiente perché l'apparato di copiatura la scambi per un'altra e commetta un errore

Genetica - mutazioni

Le sostanze mutagene possono colpire :

- cellule somatiche → tumori
- Cellule germinali → errori nella riproduzione

Molte mutazioni portano alla incapacità della cellula di riprodursi quindi la mutazione viene eliminata.

La ricerca scientifica ha portato l'uomo alla capacità di superare alcuni di questi difetti e quindi a conservare le mutazioni aberranti rendendo la specie più debole.
Contemporaneamente l'ambiente è stato arricchito di agenti mutageni.

Indispensabile il controllo individuale sull'ambiente che ci circonda.

Alcune alterazioni genetiche

ALTERAZIONI STRUTTURALI

ANEMIA FALCIFORME : mutazione puntiforme sul cr. 11 (cambia una base azotata quindi cambia un Aa) del gene della catena β dell'Hb ; ci possono essere:

- *omozigoti* per il gene mutato quindi avere la malattia,
- e *eterozigoti* che hanno un allele mutato e l'altro allele normale: questi individui producono il 50% di emoglobina normale e l'altra metà con la catena β mutata

aspettativa di vita nel mondo sviluppato è tra i 40 e i 60 anni.

Alcune alterazioni genetiche

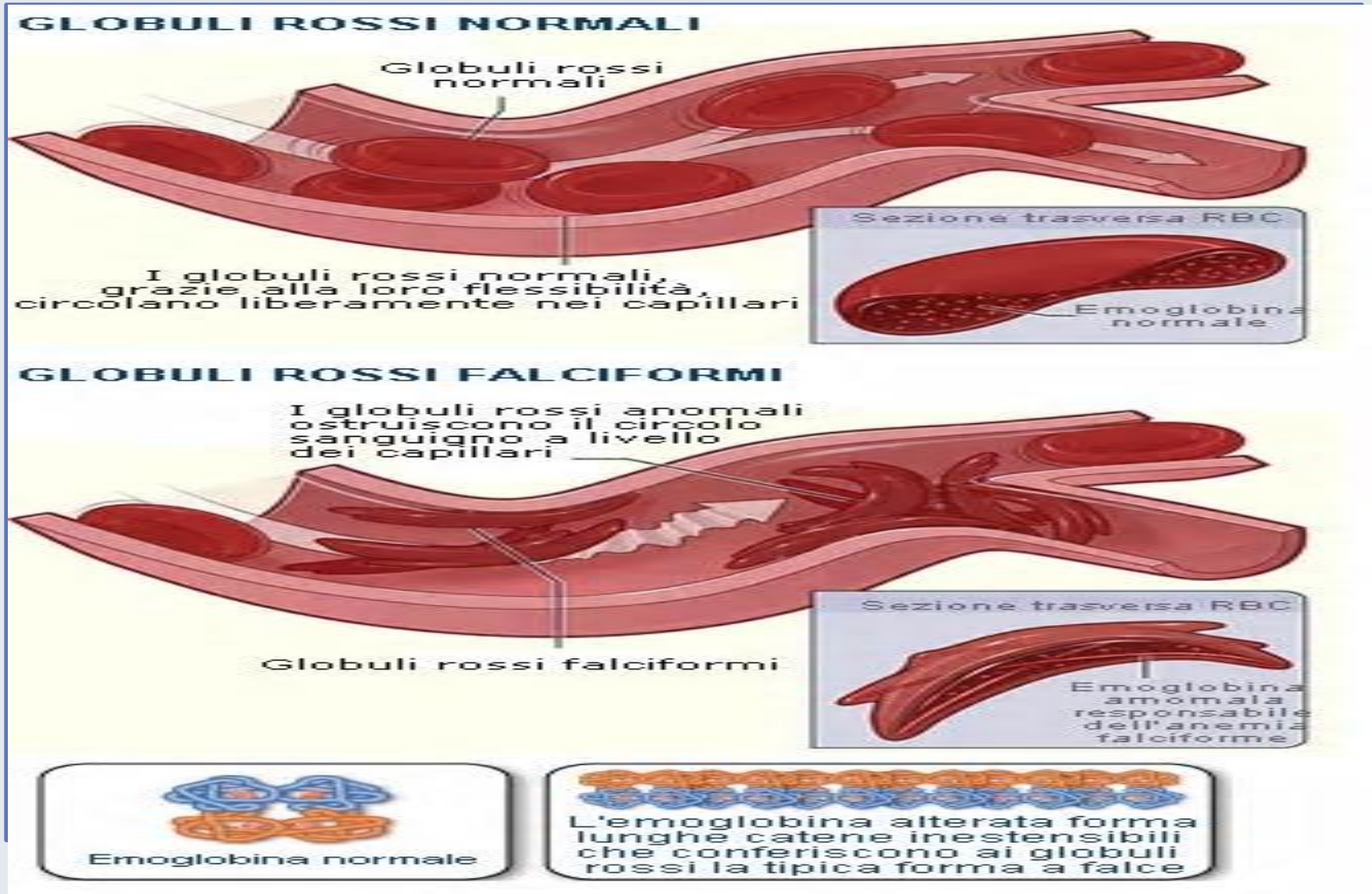
ALTERAZIONI STRUTTURALI

Unica nota positiva : resistenti alla Malaria poiché il *Plasmodium falciparum*, agente eziologico della malaria, che ha un ciclo di vita molto lungo e complesso, non riesce a riprodursi negli eritrociti dei soggetti portatori del gene mutato (sia omozigoti sia eterozigoti)

vita media delle emazie normali : 4 mesi

degli eritrociti a mezza luna è di 10-20 giorni

Alcune alterazioni genetiche



Alcune alterazioni genetiche

Emofilia: disturbo della coagulazione del sangue

Cromosoma X

Malattia congenita ereditaria caratterizzata dalla frequenza di emorragie interne ed esterne e dalla scarsa coagulabilità del sangue; dovuta alla mancanza di un fattore della coagulazione, si manifesta generalmente nei maschi e viene trasmessa dalle femmine che ne possono essere portatrici sane

Alcune alterazioni genetiche

EMOFILIA

Alcune alterazioni genetiche

Albinismo : mancanza del pigmento *melanina* .

L'albinismo è il risultato di un'ereditarietà autosomica recessiva ed è noto per la sua incidenza su tutti i vertebrati, incluso l'uomo

Mutazione di uno dei 14 geni che gestiscono la produzione di pigmento

Diverse tipologie di albinismo

Alcune alterazioni genetiche

ALBINISMO Papua Nuova Guinea

Alcune alterazioni genetiche

Daltonismo : visione alterata dei colori (mancata distinzione del rosso dal verde, pur distinguendo il giallo dal blu).

Esistono diversi tipi di daltonismo.

I più diffusi sono dovuti ad alterazioni ereditarie dei fotorecettori, i coni ma è anche possibile diventare daltonici in seguito a un danneggiamento della retina, del nervo ottico o di determinate aree della corteccia cerebrale.

Alcune alterazioni genetiche

Il daltonismo genetico è normalmente dovuto a un allele recessivo posto sul cromosoma X.

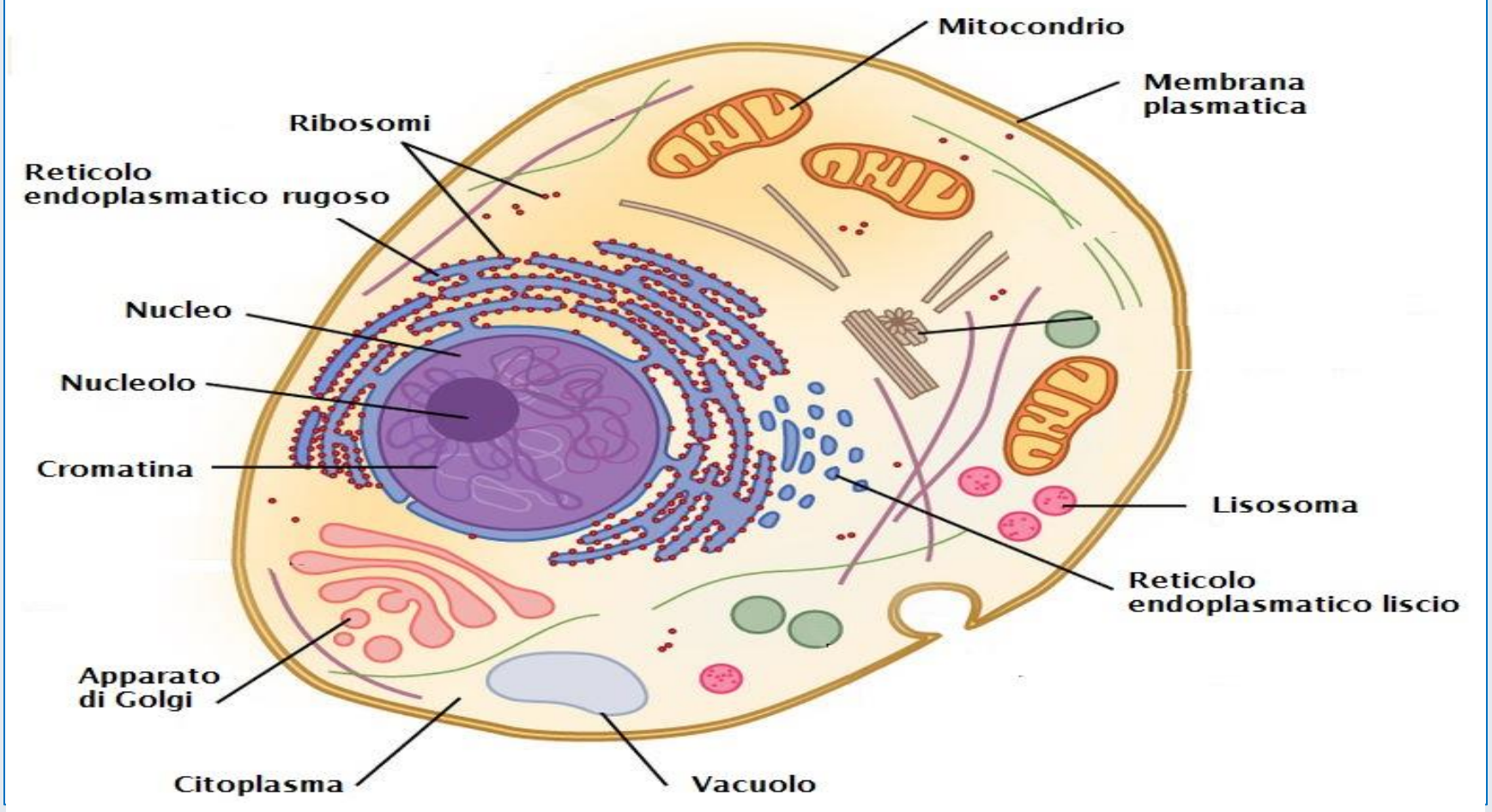
Manca uno specifico pigmento normalmente presente in una famiglia di recettori nella retina.

La mappatura del genoma umano ha dimostrato che il daltonismo può essere indotto da una mutazione in 58 geni diversi, divisi tra 19 cromosomi.

Questo tipo di daltonismo colpisce circa il 5-8% degli uomini, ma meno dell'1% delle donne.

Mitocondri

I mitocondri sono le "centrali energetiche" della cellula



Mitocondri

Al momento della duplicazione della cellula, anche i mitocondri, a differenza di altri organuli che vengono prodotti *ex novo*, si duplicano per scissione

Nel frattempo vi è la duplicazione del DNA mitocondriale, che risulterà così suddiviso nei due mitocondri generati. Gli organuli completi verranno poi ereditati dalle cellule figlie, casualmente, metà in una cellula e metà nell'altra

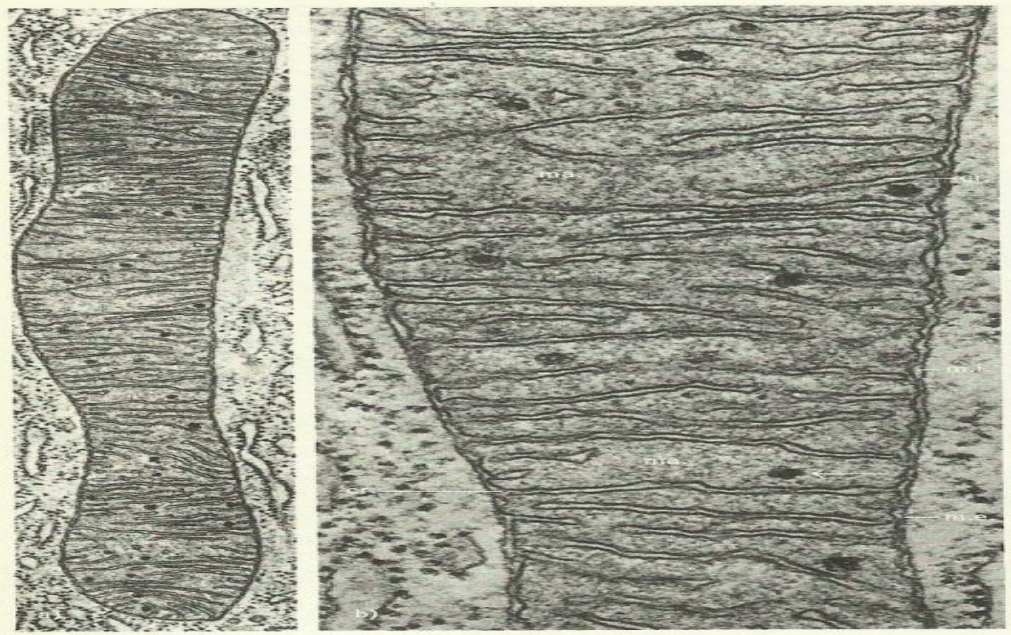


Fig.61 Ultrastruttura dei mitocondri in una cellula acinosa del pancreas di pipistrello I mitocondri appaiono delimitati da una membrana esterna (m.e.) e da una membrana interna (m.i.) che forma pieghe o creste (cr.). Nella matrice mitocondriale (ma.) sono visibili granuli opachi indicati con le frecce. In a) 20 000 ×, in b) 65 350 × (*K. R. Porter e S. Badenhausen*).

Mitocondri

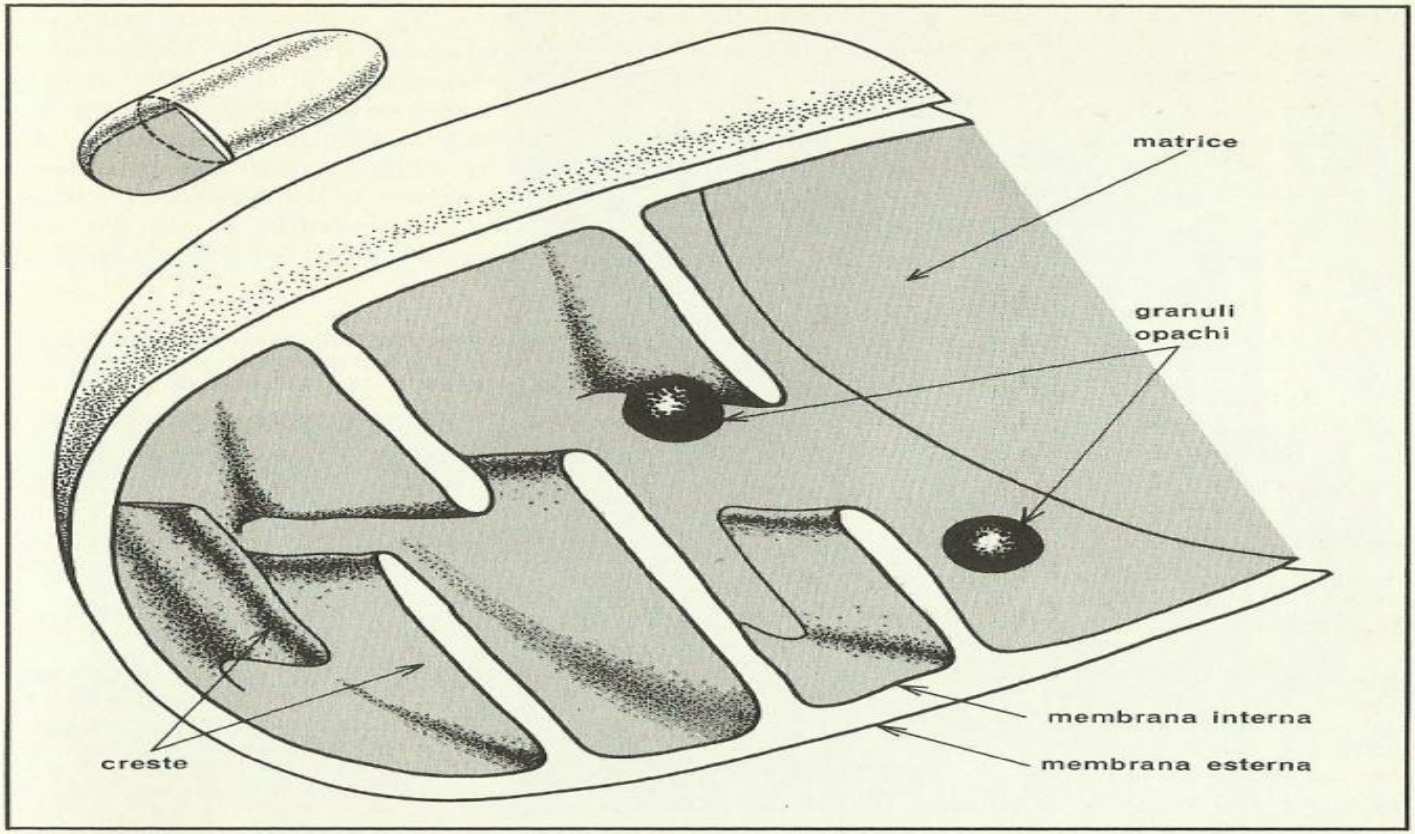


Fig.60 Ultrastruttura di un mitocondrio delimitato da una membrana esterna e da una membrana interna che si invagina e forma le creste; la matrice racchiude granuli opachi.

Malattie Mitocondriali

Malattie Mitocondriali

Le malattie mitocondriali sono un gruppo molto eterogeneo di patologie ereditarie causate da disfunzione della catena respiratoria nei mitocondri.

Presentano notevole variabilità clinica per quanto riguarda l'età d'insorgenza, il tipo di evoluzione e i tessuti coinvolti.
La caratteristica comune è l'intolleranza agli sforzi, il facile affaticamento e l'accumulo di acido lattico.
L'acido lattico si accumula nei tessuti muscolari quando la respirazione mitocondriale è insufficiente.

Malattie Mitocondriali

Gli effetti delle mutazioni tendono ad essere multisistemici :

interessano diversi organi e tessuti dell'organismo, in maniera non sempre prevedibile e quantificabile.

Una peculiarità di questo gruppo di malattie, che ne ha reso difficoltoso lo studio nel corso degli anni, è la variabilità delle manifestazioni cliniche;

nonostante queste dipendano da un'inadeguata produzione di energia cellulare, la ripercussione a carico degli organi, la velocità di progressione e l'età di insorgenza della malattia variano notevolmente sia da malattia a malattia sia da paziente a paziente, anche all'interno di una stessa famiglia.

Malattie Mitocondriali

I sistemi più frequentemente interessati sono

l'apparato muscolare ed il sistema nervoso centrale e periferico,

ma possono essere coinvolti, con variabile gravità di interessamento

ed in diverse combinazioni, anche

le vie visive ed uditive,

il cuore,

le ghiandole endocrine

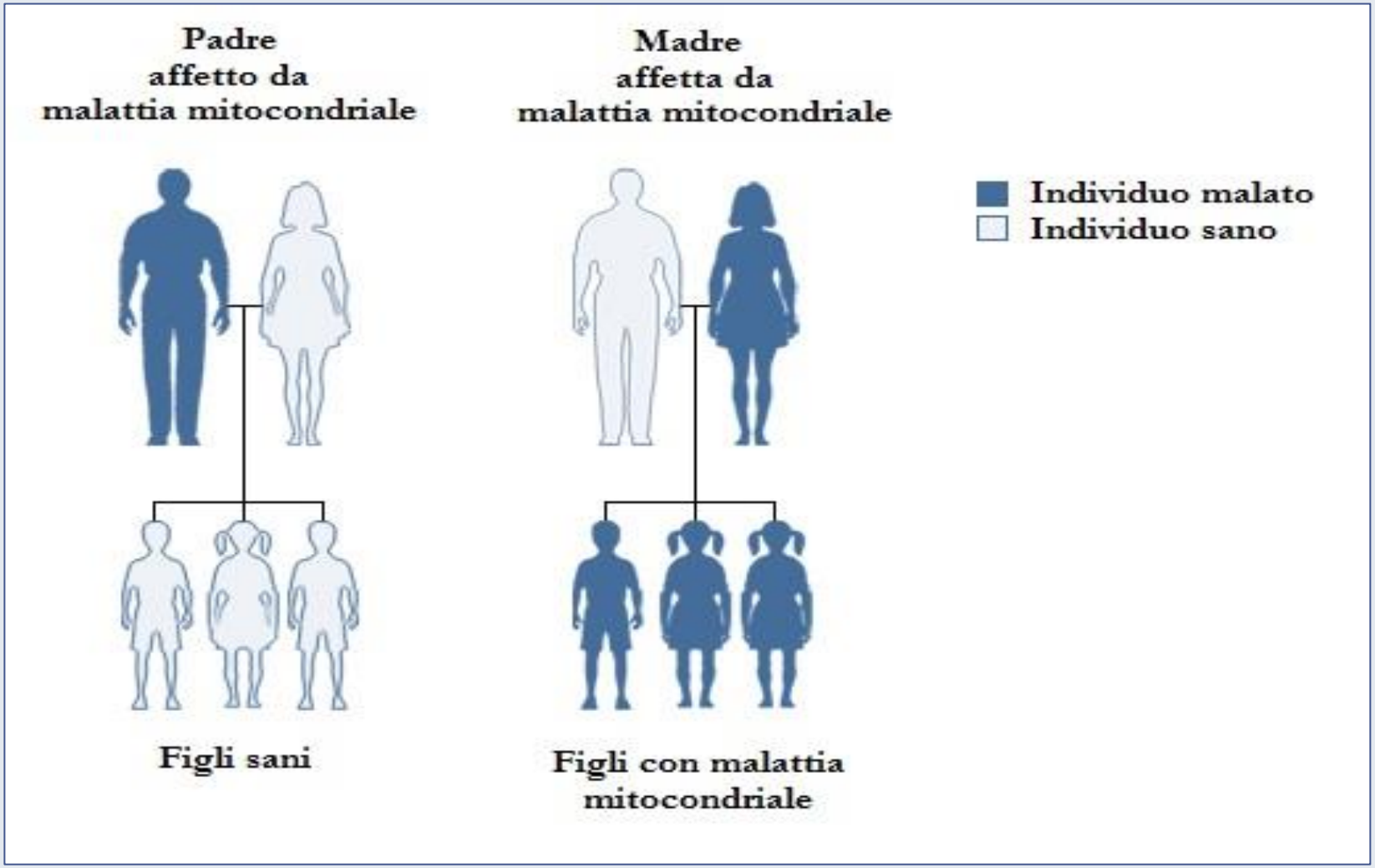
Malattie Mitocondriali

Trasmissione:

si parla di eredità mitocondriale cioè possono essere trasmesse ai figli solo dalla madre perché gli spermatozoi non forniscono alcun mitocondrio all'atto della fecondazione : i mitocondri che ciascuno di noi possiede provengono esclusivamente dalla cellula uovo, sono quindi di origine materna.

I mitocondri contengono al loro interno del DNA che serve alla fabbricazione di molti dei loro componenti, è definito mtDNA e presenta qualche differenza rispetto al DNA nucleare, ad esempio è più sensibile alle mutazioni perchè non possiede efficienti sistemi di riparo, soprattutto contro i danni causati dai radicali liberi.

Malattie Mitocondriali



Malattie Mitocondriali

Ogni eventuale mutazione presente sul DNA mitocondriale sarà a sua volta trasmessa esclusivamente per via materna.

In condizioni normali tutto il DNA mitocondriale di un individuo è omogeneo, l'insorgenza di una mutazione puo' portare alla presenza contemporanea di due o più DNA mitocondriali diversi.

Quando il genotipo mutato prende il sopravvento su quello "selvatico" si può avere la comparsa della malattia, per questo la maggior parte delle malattie mitocondriali si manifesta in età adulta e presenta un'ampia variabilità clinica.

Malattie Mitocondriali

Principali Manifestazioni cliniche

- quelle che coinvolgono il *sistema nervoso centrale*, vale a dire emicrania, demenza, crisi comiziali ed episodi tipo *stroke* (infarto cerebrale), che possono verificarsi a qualsiasi stadio della malattia.

- Per quanto concerne invece il *sistema nervoso periferico*, le neuropatie possono determinare debolezza, perdita dei riflessi profondi, dolori e alterazioni del sistema nervoso autonomo, così come alterazioni della termoregolazione o della sudorazione, ipotensione ortostatica e disfunzioni vescicali; possono inoltre contribuire a determinare un'alterata motilità intestinale.

Malattie Mitocondriali

Spesso è la *debolezza muscolare* a costituire il primo sintomo per cui il paziente si rivolge al medico.

In genere all'inizio è lieve per poi aggravarsi nel tempo.

Si possono avere anche crampi o contratture muscolari.

Alcuni pazienti hanno livelli moderatamente aumentati di CK muscolo scheletrico (*CPK-MM*) e si possono anche osservare episodi di rabdomiolisi (necrosi delle cellule del muscolo) con mioglobinuria (presenza nel sangue della *mioglobina*, proteina che trasporta l'ossigeno del sangue all'interno del muscolo) e livelli di CK di oltre 10.000.

Malattie Mitocondriali

Nell'ambito del *cuore*, possono essere colpiti sia il tessuto muscolare cardiaco che il sistema di conduzione, con conseguenti alterazioni del ritmo e cardiomiopatie.

In alcuni pazienti le malattie cardiache possono essere il primo segno della malattia mitocondriale e per tali ragioni essi devono sottoporsi periodicamente a controlli elettrocardiografici ed ecocardiografici.

Oltre a fegato, pancreas, rene, apparato visivo ed uditivo.

Malattie Mitocondriali

Non esiste ancora (2016) una **cura** per le malattie mitocondriali. Le attuali terapie hanno due scopi principali:

- alleviare i sintomi
- rallentare la progressione della malattia

L'efficacia della terapia varia da paziente a paziente, dipende dal deficit enzimatico e dalla gravità dei sintomi. Generalmente i pazienti con un quadro clinico più lieve rispondono meglio alla terapia rispetto ai pazienti con un quadro clinico più grave. In alcuni pazienti, il trattamento deve essere personalizzato per essere efficace, vi sono inoltre pazienti che non traggono evidenti benefici da alcuna terapia, ma la progressione della malattia è comunque rallentata.

Nessuna terapia può però migliorare danni irreversibili già presenti nel paziente (es. danni cerebrali).

Malattie Mitocondriali

I punti chiave della terapia sono:

Per alcuni sintomi utilizzo delle terapie universalmente riconosciute
- (antiepilettici per l'epilessia
- fisioterapia per i problemi motori, ecc.)

- Dieta adeguata
- Vitamine e cofattori
- Evitare fattori che aumentano lo "stress"

DNA Mitocondriale-genetica forense

Il Test del DNA Mitocondriale serve a determinare la parentela di due o più persone attraverso la linea materna, cioè a stabilire se fratelli e sorelle presunti sono figli della stessa madre, stabilire le relazioni di parentela dal lato materno della famiglia (zii, zie, nonne, ecc.).

è sufficiente una bassissima quantità di materiale come nei resti di capelli, unghie, ossa ed anche in reperti fossili. Quindi, anche quando la concentrazione di DNA nel campione sia molto bassa o degradata.

Un importante vantaggio di usare il test del DNA mitocondriale risiede nel fatto che, se non è possibile ottenere un campione di DNA dalla madre, si può utilizzare un campione prelevato dalla nonna o da un altro parente materno per via ascendente o collaterale.