

# Genetica Molecolare

Anno accademico 2019/2020

## Lezione 18

### Malattie da espansione delle triplette

Le malattie da espansione di triplette sono diverse, e posso essere classificate in base alla tripletta che si espande. Il fenotipo manifestato dipende dal grado di espansione della tripletta, ed è generalmente più grave tanto maggiore è l'espansione.

Il fenotipo appare in genere più precocemente nei figli rispetto ai genitori, fenomeno detto di *anticipazione genetica*.

Le patologie da espansione di triplette possono essere classificate in:

- Malattie da perdita di funzione (loss of function), vedono la perdita della funzione di un gene, che è specifico per ogni malattia. Queste sono:
  - **Sindrome dell'X fragile A** (FRAXA), caratterizzata dall'espansione della tripletta CGG nella regione 5'UTR del gene FMR1. Sintomi principali sono il ritardo mentale, anormale sviluppo di spine dendritiche (FMR1 è molto espresso nei neuroni), alterato sviluppo neuronale.
  - **Sindrome dell'X fragile E** (FRAXE), caratterizzata dall'espansione della tripletta CGG nella regione 5'UTR di FMR2. Ha un fenotipo meno grave, con problemi di apprendimento. Il gene FMR2 è importante nel differenziamento del sistema nervoso.
  - **Atassia di Friedreich**, caratterizzata dall'espansione della tripletta GAA nel primo introne del gene FRDA che codifica per la **frataxin**, che è una proteina che si associa alla membrana mitocondriale interna. Sintomi principali sono atassia (difficoltà a coordinare i movimenti).

La perdita di funzione delle proteine che causano queste patologie si pensa sia dovuta ad un silenziamento trascrizionale.

- Malattie da acquisizione di funzione (gain of function). Comprendono le malattie da poliglutamina.
  - **Corea di Huntington**, caratterizzata dall'espansione della tripletta CAG nel gene HTT, che codifica per la proteina **huntintina**. L'espansione avviene in una regione esonica del gene.
  - **Atassie spinocerebellari**, le cosiddette SCA1, 3, 6, 7 e 17. Sono causate dall'espansione della tripletta CAG nel gene corrispondente.

L'espansione della tripletta CAG causa un aumento della quantità di glutamina nella proteina, che si è visto essere causa di aggregazione e precipitazione della proteina in cui è aumentata. Non si è ancora certi se la formazione di aggregati causi la malattia.

- Malattie da aberrante interazione RNA-proteine.
  - Distrofia miotonica DM1, causata dall'espansione della tripletta CTG nella regione 3'UTR del gene DMPK.
  - Distrofia miotonica DM2, causata dall'espansione della sequenza CCTG nell'introne del gene ZNF9.

Alla base del meccanismo patogenetico si ritiene ci sia l'aberrante interazione tra RNA e proteina. Queste malattie neuromuscolari degenerative sono caratterizzate da perdita di massa muscolare, di miotono. Sono le forme di distrofia muscolare più diffusa dopo la sindrome di Duchenne.

Si pensa che quando il gene con l'espansione viene trascritto si formi un RNA alterato, che a sua volta altera l'attività di proteine che legano l'RNA. Alterando l'attività di proteine che legano l'RNA si generano una serie di effetti a cascata che alterano altri processi cellulari, che possono spiegare il fenotipo dei pazienti DM1 e DM2.

Le zone di DNA con ripetizioni sono soggette al fenomeno dello *slippage*, cioè la formazione di strutture ad hairpin nelle sequenze ripetute, che se non riparate causano espansione (se a slittare è il filamento di neosintesi) o contrazione (se a slittare è il filamento stampo) nel DNA di neosintesi.

Si pensa che lo slippage non sia il meccanismo principale per cui avviene l'espansione, in primo luogo perché solo pochi geni sono interessati dalla ripetizione delle triplette, ed in secondo luogo perché è sempre l'espansione che causa problemi, non la contrazione che potrebbe verificarsi allo stesso modo.

Si ritiene che nelle regioni di DNA in cui le triplette sono espanse si generino strutture alterate della doppia elica di DNA; queste regioni quando vengono replicate dalla DNA polimerasi vanno incontro ad espansione, per via della morfologia alterata del DNA. Varie ipotesi sono state fatte su cosa possa succedere alla DNA polimerasi in queste regioni, ma nessuno dei modelli proposti è stato validato.

Si sa che l'espansione delle triplette causa le patologie prima descritte, ma non si conosce quale sia il meccanismo alla base dell'espansione. Non si sa come si comporti l'apparato replicativo in queste regioni.

