

Notiziario

REGISTRO TOSCANO DIFETTI CONGENITI

Anno 5° n.1 Aprile 2005

L'EREDITÀ NON TRADIZIONALE

La possibilità che alcune malattie vengano trasmesse indipendentemente dalle leggi di Mendel, deve essere tenuta in seria considerazione, quando ci troviamo di fronte a malattie genetiche la cui trasmissione non è del tutto chiara. Una prima eccezione è il cosiddetto "imprinting genomico", ovvero una differente espressione del patrimonio genetico a seconda della provenienza materna o paterna del tratto di genoma interessato.

Questo fenomeno è responsabile della variabilità del quadro clinico di alcune malattie genetiche in relazione alla diversa origine parentale del difetto genetico. Le prime patologie in cui è stato dimostrato tale meccanismo sono la sindrome di Prader Willi (ipotonìa neonatale, mani e piedi piccoli, ipogonadismo, bassa statura, obesità massiva) e la sindrome di Angelman (ritardo mentale, microcefalia, atassia, riso parossistico ed anomalie elettroencefalografiche), causate dalla perdita di una regione critica del cromosoma 15 (q11-q23) di origine paterna la prima e materna la seconda.

La perdita della copia parentale attiva, può avvenire oltre che per microdelezioni, anche per assenza dell'intero cromosoma 15 di uno dei due genitori, sostituito dall'omologo dell'altro genitore (2 copie da un solo genitore).

Oltre a queste sono state riconosciute altre sindromi tra cui la sindrome di Beckwith Wiedemann, l'atassia cerebellare, etc.

Un altro capitolo da considerare è quello delle "sindromi da geni contigui", caratterizzate da quadri clinici complessi ed eterogenei, a seguito della perdita della funzione di un variabile numero di geni disposti in continuità sullo stesso segmento cromosomico. Criteri necessari per la definizione sono la presenza di una microdelezione, correlazione tra gravità del quadro clinico ed estensione della delezione, esistenza di altri segni clinici lega-

ti alla regione in cui è presente la delezione. Sono ben note la sindrome WAGR (tumore di Wilms e aniridia), la sindrome di Miller Diecker ed altre.

Altra eccezione è rappresentata dalla "patologia da mutazioni dinamiche" o da "geni a fisarmonica" che hanno la caratteristica di:

essere ripetitivi e di espandersi da una generazione all'altra.

Nella normalità, la lunghezza delle triplette si mantiene costante anche nelle successive generazioni, ma nelle mutazioni dinamiche, si ha ripetizione di triplette di lunghezza variabile nelle diverse generazioni.

Il confronto tra individui normali ed altri affetti da alcune patologie neurologiche dovute a mutazioni dinamiche, mostra la presenza di ripetizioni fra 11 e 40 in individui sani, oltre 50 e fino a 200 in soggetti che presentano una premutazione ed oltre 200 nei soggetti affetti.

Malattie ben note in questo capitolo sono: la sindrome dell'X fragile, la corea di Huntington, la distrofia miotonica ed altre.

Per concludere, sappiamo che nel citoplasma delle cellule sono presenti i mitocondri, organelli che fungono da fonte di rifornimento energetico per le cellule. I mitocondri ed il DNA mitocondriale vengono ereditati esclusivamente dalla madre, non sono infatti presenti negli spermatozoi, ma solo nel citoplasma della cellula uovo.

Le malattie causate da assenza od alterata funzione dei geni originati dal DNA mitocondriale vengono trasmesse esclusivamente dalle donne sia a figli maschi che a figlie femmine.

L'oftalmoplegia plus, la sindrome di Kearns Sayre e la sindrome di Pearson sono le patologie maggiormente conosciute.

REGIONE
TOSCANA

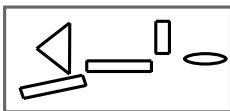
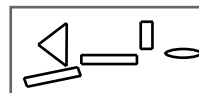
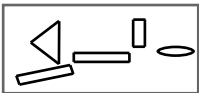


Notiziario R.T.D.C. a cura della Regione Toscana Giunta regionale
Direzione Generale del Diritto alla Salute e delle Politiche di Solidarietà
Hanno collaborato a questo numero: Renato Scarinci, Anna Pierini, Ivette Baldini,
Federica Viti - Edizioni Regione Toscana CNR

I contributi da pubblicare vanno inviati a: segreteria Registro Toscano Difetti Congeniti
Regione Toscana - Via T. Alderotti 26/N - 50134 Firenze tel. 055/4383 338/564 fax 0554383120

stampa in 300 copie - Distribuzione gratuita

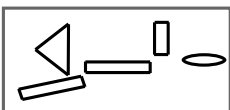




IL GENE FOXA2

È stato scoperto il gene che controlla il primo respiro dei neonati (Foxa2) ed è lo stesso che sovrintende allo sviluppo dei polmoni nel feto. Ricercatori del Cincinnati Children's Hospital hanno creato topi senza il gene Foxa2 ed hanno osservato che sviluppavano i sintomi della sindrome da distress respiratorio e morivano entro il primo giorno di vita. I pochi che sopravvivevano, sviluppavano asma od enfisema.

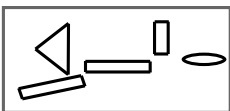
Il gene Foxa2 quindi, regola una serie di geni che stabilizzano la produzione di surfactante ed è quindi responsabile del buon funzionamento dell'apparato respiratorio e dell'emissione del primo respiro, nel passaggio dall'ambiente materno all'esterno. Ulteriori studi su questo gene fanno sperare nella scoperta di una nuova terapia nell'insufficienza respiratoria del neonato, evitando l'uso di steroidi.



DISCINESIA CILIARE PRIMARIA

La discinesia ciliare primaria (PCD) è una rara malattia genetica trasmessa con carattere autosomico recessivo, caratterizzata da infezioni croniche delle alte vie respiratorie, bronchiectasie ed alterazioni del situs viscerale, nel qual caso si parla di sindrome di Kartagener. Nella PCD, le ciglia ed i flagelli sono immobili, il difetto proteico è a carico dell'assonema, struttura formata da circa 240 proteine diverse. Un difetto in ciascuna di queste proteine potrebbe dar luogo a problemi strutturali o funzionali.

Fino ad oggi sono stati individuati tre geni le cui mutazioni provocano una PCD; essi codificano per una dineina a catena intermedia (DNAI1) e due dineine a catena pesante (DNAH5 e DNAH11). Mutazioni a carico di questi geni sono scarsamente presenti in pazienti italiani nei quali è quindi probabile che esista una mutazione comune in un gene ancora da identificare.



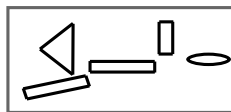
IL GENE TTF1

È stato identificato un gene che, oltre a far ritardare la pubertà femminile, ha un importante ruolo nel provocare obesità.

Il gene denominato TTF1 è espresso dall'ipotalamo durante lo sviluppo sessuale.

Un gruppo di ricercatori dell'Oregon National Primate Research Center ha ipotizzato che il gene possa essere coinvolto nel determinare l'inizio della pubertà e nel ridurre la durata della vita riproduttiva negli animali.

I topi che difettano di tale gene sono meno prolifici sia come numero di gravidanze che come numero di topolini dati alla luce ed hanno un periodo riproduttivo lungo la metà di quello di un animale normale.

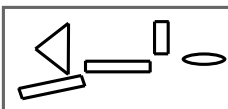
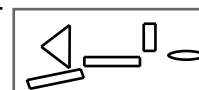
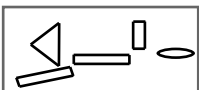


TEST PER L'ADHD

L'ADHD è uno dei più frequenti disturbi neuropsichiatrici dell'età evolutiva, caratterizzato da un marcato livello di disattenzione e da una serie di comportamenti di iperattività ed impulsività. I bambini affetti da ADHD non riescono a controllare le loro risposte all'ambiente, sono disattenti, iperattivi ed impulsivi fino a compromettere la loro vita di relazione.

Un test automatizzato dell'occhio permette di giungere ad una diagnosi di ADHD in oltre il 90% dei casi. Mediante tale test si vuole valutare se esiste una correlazione tra i movimenti degli occhi in bambini con età compresa tra i 4 ed i 6 anni, ed i sintomi della patologia. Il test è stato sperimentato in un gruppo di bambini greci, circa la metà dei quali con diagnosi accertata di ADHD.

I bambini del gruppo di controllo sono stati in grado di seguire un punto luminoso mostrato loro durante il test per un periodo variante da 30 secondi a 5 minuti, mentre i bambini con ADHD non sono stati in grado di seguire il punto luminoso per un periodo superiore ai 3-5 secondi, in oltre il 90% dei casi.

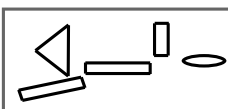


IL CORDONE OMBELICALE

In molti casi la terapia delle leucemie o di altre malattie ematologiche consiste nel trapianto di midollo osseo; lo scopo di tale trapianto è quello di infondere cellule staminali in grado di generare nuovi globuli rossi, bianchi e piastrine. Circa il 40% dei soggetti affetti da tali patologie non trova facilmente un donatore compatibile, pur rivolgendosi ad apposite banche.

Il sangue contenuto nella placenta e nel cordone ombelicale dei neonati contiene un'elevata concentrazione di cellule staminali che possono essere utilizzate per il trapianto di midollo.

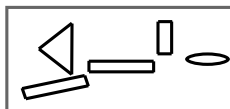
Sono state, per questo motivo, istituite nel mondo vere e proprie banche per la raccolta del sangue placentare in modo di garantire alle persone malate maggiori possibilità di incontrare donatori compatibili. A livello nazionale esiste l'ADISCO (associazione donatrici italiane sangue cordone ombelicale) che da anni promuove la donazione del cordone ombelicale. Il sangue viene raccolto dopo la nascita, da un operatore esperto ed inviato alla banca dove verranno effettuate le operazioni di analisi e dove verrà conservato in attesa di essere utilizzato. Le operazioni di analisi vanno effettuate entro 36 ore dal prelievo. I genitori favorevoli alla donazione dovranno riempire un modulo di consenso dove, tra le altre informazioni, dovranno dichiarare di non appartenere a categorie a rischio; alla madre verrà inoltre effettuato un prelievo per lo studio della compatibilità (tipizzazione HLA) e per l'esclusione dell'epatite virale e dell'HIV.



GENITIN

Si chiama genitin (www.genitin.it) l'associazione dei genitori di bambini prematuri curati presso il Centro di Terapia Intensiva Neonatale del Policlinico Universitario Gemelli di Roma.

Le principali aree di interesse dell'associazione, nata al fine di tutelare e proteggere la vita e la salute dei neonati prematuri, consistono nel supportare i genitori dei nati pretermine durante e dopo il ricovero in TIN, sostenere la ricerca scientifica su tematiche riguardanti le patologie neonatali, sviluppare la conoscenza e la diffusione delle problematiche connesse alla nascita pretermine, promuovere iniziative idonee al potenziamento ed al miglioramento delle strutture e delle strumentazioni.



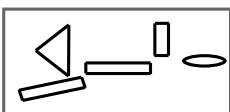
PESO E TUMORI

Presso la London School of Hygiene and Tropical Medicine è stato effettuato uno studio per mettere in relazione determinate caratteristiche alla nascita con i tassi di incidenza di specifiche forme di tumore.

Dallo studio è emerso che un peso alla nascita più elevato, è associabile ad un aumento del 13% di tumori del tratto digerente ed un aumento del 17% dei tumori del sangue.

Secondo i dati pubblicati *sull'International Journal of Cancer* (2005 Feb 7), il peso alla nascita è collegato ad un maggior tasso di incidenza di tutte le forme di tumore, se si escludono quelli che coinvolgono il sistema riproduttivo.

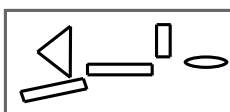
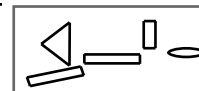
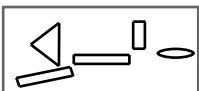
Secondo gli studiosi, il motivo della maggior incidenza è forse da collegare alla quantità di ormoni in circolo durante la gravidanza.



SONNO E CELLULARE

Il telefonino acceso nella camera da letto sembra essere più dannoso di tv e computer per la salute dei bambini. Sotto accusa sono, in particolare, non solo lo scambio di SMS ma anche l'ansia di riceverli.

Tra i comportamenti più dannosi per il sonno sembra ormai essere di primo rilievo l'abitudine ampiamente diffusa tra i teenager di ricevere ed inviare messaggi anche a notte fonda, comportamento che li priva di preziose ore di sonno, influisce sul loro stato di salute ed incide pesantemente sul loro rendimento scolastico.

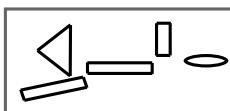


GENIOSPASMO EREDITARIO

Il geniospasma ereditario (GS) è un raro disturbo del movimento caratterizzato da episodi isolati di tremore involontario del mento e del labbro inferiore ad insorgenza nella prima infanzia, scatenati da eventi stressanti sia di ordine psichico che fisico.

Il GS è solitamente isolato, ma sono stati descritti rari casi con anomalie EEGrafiche, disturbi del sonno e coinvolgimento di altri muscoli facciali. Il GS è considerata una affezione benigna che può comunque comportare notevole disagio psicologico per gli individui affetti. La diagnosi differenziale comprende la miochimia facciale, il tremore palatale ed il tremore essenziale dei muscoli facciali.

Il modello di trasmissione è autosomico dominante con una penetranza di circa l'80% ed una lieve predominanza nei soggetti di sesso maschile. Una ricerca genomica condotta su una famiglia britannica ha identificato il primo locus in 9q13, ma ulteriori studi hanno dimostrato eterogeneità genetica.



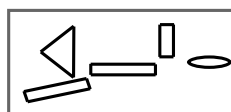
DI NOTTE SI CRESCE DI PIÙ

Uno studio pubblicato sulla rivista *Journal of paediatric orthopedics* ha rivelato che il detto che di notte si cresce di più ha un fondo di verità. Gli studiosi hanno spiegato come nei primi anni di vita, assumere la posizione orizzontale per dormire consente di lasciare più spazio alle ossa per crescere, mentre la posizione eretta fa sì che il corpo freni il guadagno di centimetri in più.

Per giungere a tale conclusione, gli studiosi hanno preso in esame degli agnellini ai quali sono stati applicati dei sensori alle zampe per controllare lo sviluppo delle ossa.

La conclusione è stata che circa il 90% della crescita avveniva quando gli agnellini erano a riposo e che lo sviluppo delle ossa è sostanzialmente nullo quando gli animali sono in piedi.

Gli studiosi confermano inoltre che i dolori lamentati spesso dai bambini alle estremità degli arti durante il sonno è il segnale che le ossa si stanno allungando.

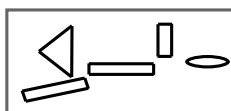


LA SINDROME DI MARFAN

La sindrome di Marfan (MS) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante causata da mutazioni del gene FBN1 (5q15-21) caratterizzata da anomalie a carico del sistema scheletrico, cardiovascolare, oculare, nervoso e respiratorio.

La prevalenza varia da 1:10.000 a 1:30.000 (30% dei casi sono sporadici). Il problema maggiore è sicuramente legato alla dilatazione aneurismatica del bulbo aortico ed al rischio di rottura d'aorta. L'estrema variabilità clinica della MS ha portato alla formulazione di specifici criteri diagnostici (criteri di Ghent). Presso il policlinico San Matteo di Pavia è stato istituito un gruppo interdisciplinare per la MS, che comprende 16 specialisti che valutano i pazienti con il sospetto della sindrome e le loro famiglie.

Tutti i pazienti sono sottoposti ad analisi clinico-strumentali, consulenza genetica e, sulla base dei criteri di Ghent, ad analisi molecolare. Obiettivo del progetto è quello di raggiungere una valida integrazione tra genetisti e clinici al fine di una corretta gestione dei pazienti Marfan.



DANNO NEUROLOGICO PRENATALE

Un nuovo test diagnostico è in grado di identificare i feti a rischio di danno cerebrale e morte intrauterina. La ricerca pubblicata sulla rivista *Lancet* ha dimostrato che concentrazioni della proteina S100B nel liquido amniotico, significativamente più elevate dei valori standard consentono di distinguere i feti che andranno incontro a morte endouterina, anche ad alcune settimane di distanza.

Il test che viene effettuato nell'ambito dell'aniocentesi, fornisce utili informazioni per valutare l'appropriato accrescimento del sistema nervoso centrale del feto. Ciò è possibile perché la proteina S100B, un costituente cerebrale che viene rilasciato nei liquidi biologici in presenza di danno neurologico, annovera tra le sue funzioni quella di essere un fattore di crescita del SNC.