

La genetica della distonia

L'ipotesi che alcune forme di distonia siano ereditarie risale a molti decenni orsono. Tuttavia, soltanto nel 1990 Ozelius e coll. sono stati in grado di localizzare per la prima volta un gene correlato alla distonia. Al momento attuale sono stati individuati differenti loci genetici correlati a forme di distonia fenotipicamente distinte. I loci identificati sinora sono elencati nella tabella seguente. Va sottolineato, tuttavia, che i quadri di distonia primaria di torsione corrispondenti a loci identificati sono solo quelli correlati ai geni DYT: 1, 6, 7 e 13. Infatti, negli altri casi: a) è stato descritto un fenotipo ma questo non è stato associato ad alcuna localizzazione genetica (DYT2 e 4); b) si tratta di quadri neurodegenerativi in cui alla distonia si associa parkinsonismo (DYT3 e 5); c) si tratta di forme di discinesie parossistiche (episodiche) semeiologicamente differenti dalla distonia (DYT8, 9 e 10). La forma correlata al gene DYT11 è caratterizzata da distonia e mioclono.

Inoltre è stato identificato un locus per la distonia responsiva alla levodopa a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a mutazioni nel gene codificante per l'enzima tirosina-idrossilasi sul cromosoma 11p, e recentemente un altro locus per la distonia mioclonica sul cromosoma 7q21-q31, il cui gene non è stato ancora identificato. A questi due loci non è stato assegnato un nome DYT.

Come si evince dalla tabella, i loci per cui è stato identificato il gene responsabile sono soltanto 3 (DYT1, GTP- cicloidrolasi I e tirosina-idrossilasi); negli altri casi, il locus è stato mappato tramite analisi di linkage in una determinata regione cromosomica, ma il gene non è ancora stato identificato e sequenziato.

I due geni rispettivamente responsabili della forma autosomica dominante (Nygaard e coll., 1990) e della forma (rara) autosomica recessiva di distonia sensibile alla levodopa codificano per due proteine enzimatiche (GTP-cicloidrolasi I e tirosina-idrossilasi) implicate nella trasmissione dopaminergica a livello dei gangli della base. Numerose mutazioni nella sequenza di questi geni sono state dimostrate in pazienti affetti da DRD.

Il gene DYT1 è responsabile di una forma di distonia primaria classica, caratterizzata da esordio in età infantile solitamente in un arto inferiore e tendenza alla generalizzazione senza coinvolgimento del distretto cranio-cervicale. Il gene è stato mappato sul braccio lungo del cromosoma 9 (nella regione 9q34) ed un'unica mutazione (delezione di 3 paia di basi) è stata riscontrata in tutti i pazienti in cui il locus responsabile era stato mappato sul cromosoma 9q. La delezione è responsabile di circa il 60% dei casi tipici (con fenotipo uguale a quello sopradescritto) e raramente di casi con distonia focale o segmentale, o con coinvolgimento del distretto cranio-cervicale. Sinora questa è l'unica mutazione riscontrata nell'ambito del gene, ma ovviamente il fatto che il 40% dei pazienti con fenotipo classico non presentino la mutazione suggerisce che altre mutazioni nello stesso gene oppure in geni vicini siano responsabili della malattia in questi individui. Il gene codifica per una proteina legante l'ATP, il cui ruolo nello sviluppo del fenotipo distonico non è ancora chiaro.

Il fenotipo DYT1 è presente con frequenza dieci volte più alta nella popolazione ebrea aschenazita dell'America settentrionale (Bressman e coll., 1989); infatti, la prevalenza della distonia tra gli ebrei originari dell'Europa dell'Est è stata stimata in 1/15.000 (Ziber e coll., 1984) mentre per i non ebrei la prevalenza è di circa 1/200.000 (Zeman e Dyken, 1967). La correlazione intrafamiliare per età d'esordio è molto bassa (Fletcher e coll., 1991). Si ritiene che nella popolazione ebrea aschenazita un singolo evento mutazionale

avvenuto circa 350 anni fa sia stato trasmesso di generazione in generazione, cioè è stata supposta l'esistenza di un unico progenitore comune per tutti i pazienti di etnia ebrea aschenazita affetti da distonia primaria. Sia nelle famiglie ebreo aschenazite, che in quelle gentili (Zeman e Dyken, 1967) la distonia viene ereditata con carattere autosomico dominante con bassa penetranza. In passato Eldridge (1970) aveva ipotizzato che la distonia fosse trasmessa con modalità autosomico recessiva; al contrario, gli studi condotti successivamente hanno permesso di accertare che la trasmissione avviene sempre con modalità autosomico dominante in tutte le etnie. Il fatto che una singola mutazione all'interno di un gene sia responsabile di una particolare forma di malattia in popolazioni differenti è abbastanza raro. Sebbene sia stato dimostrato che la mutazione sia insorta indipendentemente più di una volta nella storia, è possibile che essa non sia molto frequente, ma che possa essere trasmessa senza perdersi per molte generazioni successive; questo è favorito anche dalla scarsa "selezione" contro la mutazione: la bassa penetranza e la variabile espressività del gene mutato comportano la possibilità che soggetti portatori della mutazione non sviluppino mai segni della malattia oppure ne siano affetti in modo molto lieve, potendo quindi riprodursi e trasmettere a loro volta la mutazione ai propri figli. Gli studi di genetica di popolazioni sono molto interessanti per identificare quanto frequentemente la stessa mutazione sia insorta e come si sia trasmessa nelle diverse popolazioni.

DYT5	Distonia responsiva alla levodopa (DRD) ad esordio infantile, associata a parkinsonismo	AD (correlata al sesso)	Codifica l'enzima GTP Cicloidrolasi 1. Mutazioni diverse	14q22.1
-------------	---	-------------------------	--	---------

Il progetto Genoma umano

Che cosa rappresenta il "Progetto genoma umano" per la ricerca sulla distonia?

Il 26 Giugno 2000, in una dichiarazione congiunta, l'International Human Genome Sequencing Consortium e il Celera Genomics hanno annunciato il completamento di una "bozza di lavoro" sul genoma umano. Dopo circa 13 anni, entrambi i gruppi di ricercatori hanno indipendentemente decifrato la catena dei 3,1 miliardi di "lettere" che costituiscono il DNA umano. Queste lettere (conosciute anche come "basi"), raggruppate in diverse combinazioni, si riuniscono a formare i geni.

Il genoma umano contiene l'insieme completo delle istruzioni per la creazione ed il funzionamento di ogni essere umano. Conoscere la sequenza completa (cioè tutte le lettere e la loro disposizione) è il punto di partenza per la localizzazione dei geni correlati alle malattie. Tuttavia, questa "bozza di lavoro" non è esattamente completa. Nonostante siano state sequenziate circa il 98% delle lettere, queste non sono ancora state sistemate nel corretto ordine - i pezzi del puzzle devono ancora essere assemblati.

Il genoma, inoltre, non è costituito solo da geni (l'unità funzionale dell'ereditarietà), ma anche da altre sequenze (sequenze regolatorie, sequenze ripetitive, introni, ecc.), molte delle quali hanno funzioni al momento sconosciute.

L'identificazione di questi diversi elementi (geni, introni, sequenze ripetitive) all'interno di una sequenza è detta "annotazione". L'annotazione viene effettuata tramite diversi programmi predittivi computerizzati e/o tramite comparazioni tra specie differenti, allo scopo di evidenziare i tratti delle sequenze conservati nelle specie (cioè i geni che risultano simili negli uomini, nei topi, nelle mosche, ecc.). La maggior parte della "bozza" della sequenza non è stata ancora annotata.

Nonostante questi limiti, il "Progetto Genoma Umano" (Human Genome Project, HGP) è una miniera per gli scienziati che studiano i geni patologici. La sequenza elaborata dal HGP aiuterà sicuramente ad accelerare la scoperta di ulteriori geni correlati alla distonia. Lo HGP elimina la necessità di clonare o di costruire mappe fisiche di regioni cromosomiche in cui sia stato mappato un locus per una certa malattia. Questo è possibile grazie al fatto che come punto di partenza per la sequenza HGP sono stati usati una serie di cloni ordinati appaiati. Inoltre, il lungo e noioso lavoro di identificare sperimentalmente i geni in una determinata regione potrà essere sostituito dalla analisi computerizzata della sequenza. Al posto di numerosi anni di lavoro, si potrà direttamente identificare i geni candidati nella regione identificata e persino questa operazione sarà semplificata, dal momento che la struttura degli esoni (la parte codificante del gene) e degli introni (la porzione non codificante del gene) di ogni gene potrà essere determinata direttamente dalla sequenza genomica, permettendo così uno screening diretto del DNA.

Nonostante ciò, il fattore determinante per identificare i geni correlati alle malattie rimarrà comunque il materiale proveniente dalle famiglie, a disposizione del ricercatore. È di fondamentale importanza ridurre l'estensione della regione contenente il gene patologico ad un intervallo quanto più possibile ristretto.

Anche se i progressi futuri renderanno molto più agevole trovare fino a 50 -100 geni in un'ampia regione, si dovrà poi ancora analizzarli tutti per determinare quale tra essi sia il

gene patologico; ovviamente l'obiettivo sarà di poter lavorare su regioni sempre più piccole e con un numero minore di geni.

Il Progetto Genoma Umano è tuttora una sfida aperta. Gli obiettivi futuri del HGP includono:

L'identificazione di tutti i geni del DNA umano;

La determinazione dell'esatta disposizione delle "lettere" genetiche;

La registrazione delle informazioni in un archivio pubblicamente accessibile;

Lo sviluppo di tecniche di sequenziamento più accurate e più veloci;

Lo sviluppo di strumenti adeguati per l'analisi dei dati;

La risoluzione di questioni etiche, legali e sociali concernenti le informazioni genetiche.

La sequenza elaborata dallo HGP contiene molte promesse. Per realizzare queste promesse, tuttavia, resta ancora molto lavoro da fare. Una volta identificati tutti i geni presenti nella sequenza, il passo successivo sarà di scoprire la funzione della maggior parte di essi. Solo esaminando queste funzioni, riusciremo a comprendere i meccanismi patogenetici e le correlazioni tra l'assetto genetico, i fattori ambientali e l'esposizione a fattori tossici nella determinazione dello sviluppo delle malattie.

Per esempio, riguardo alla distonia, quali sono i fattori che decidono se un individuo portatore di una mutazione manifesterà i sintomi? Sono altri geni? Oppure sono fattori ambientali, magari evitabili? Probabilmente una combinazione di entrambi.

Il cammino verso la scoperta delle reali caratteristiche, funzioni e significato del genoma umano condurrà verso terapie più efficaci e, forse, verso la prevenzione delle malattie.

Laurie Ozelius

<http://www.distonia.it/genetica/genoma.html>

A.R.D. Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia - ONLUS

Associazione di volontariato senza fini di lucro

per promuovere la conoscenza della distonia e favorire l'assistenza ai malati

© **ARD 2000-2002**

Per informazioni sulla malattia o casi specifici scrivere a info@distonia.it

Questo sito è mantenuto da: Daniele Fontani (ARD - webmaster@distonia.it)

La distonia è una malattia genetica ?

Esistono altre forme di distonia ereditaria.

La distonia responsiva alla L-Dopa è clinicamente simile alla distonia DYT 1 ma è dovuta ad un altro gene recentemente localizzato nel cromosoma 14. Il gene che causa la distonia potrebbe essere il gene GTP (cycohydrolase) un'enzima che collabora nella sintesi della dopamina. Mutazioni o cambiamenti in questo gene portano ad una riduzione nella funzione della dopamina e nei sintomi della distonia responsiva alla levodopa.

Questa distonia è trattabile con dosi molto basse di levodopa. La distonia-Parkinson (X-linked) è presente nei Filippini maschi. Le femmine sono portatrici del gene, che si trova nel cromosoma X. La coreatetosis o distonia parosismale cinesogenica, nella quale si presentano episodi distonici indotti da esercizio fisico, può essere ereditaria. Esistono altri tipi rari di distonia ereditaria.

Tratti ereditari

I cromosomi possono essere visualizzati come corpi microscopici che contengono informazioni per tutti i tratti ereditari. Quasi tutte le cellule viventi nelle piante e negli animali contengono lo stesso sistema di cromosomi (vedi figura B). Ogni cellula ha un grande corpo centrale - il nucleo - e i cromosomi si trovano dentro. Ogni cellula nell'uomo ha 46 cromosomi, metà o 23 dei quali sono ereditati dalla madre e metà dal padre (vedi figura C). Ogni tratto ereditato viene portato da un unico gene ed ogni cromosoma ha migliaia di geni. Ogni gene è composto di un segmento, o catena, di DNA (acido deossiribonucleico). Il DNA mette in codice l'informazione attraverso la sua sequenza di aminoacidi.

Attraverso la ricerca, sappiamo che il cromosoma numero 9 contiene il gene DYT che è responsabile della distonia di torsione o generalizzata. La Dott.ssa Breakefield e le sue colleghe hanno ristretto la regione che contiene il gene DYT ad un segmento molto stretto che contiene soltanto 5 o 10 geni. La figura D mostra un diagramma di approssimativamente metà del cromosoma 9, alcuni dei geni "indicatore (marcatore)" che hanno aiutato a localizzare il DYT 1, e la stretta regione fra i geni AK 1 e ASS dove la intensiva ricerca finale si sta svolgendo.

Come stabilire se la distonia è ereditaria?

Il neurologo o genetista avrà bisogno di dati precisi riguardanti al luogo e data d'inizio della distonia, il processo di evoluzione, i fattori aggravanti e le variazioni di peggioramento dei sintomi. Occorre anche una accurata storia clinica della nascita e malattie o lesioni subite nell'infanzia.

Una dettagliata storia medica della famiglia, di ogni membro, è fondamentale. Le domande da fare sono: qualcuno zoppicava, aveva un modo strano di muovere il braccio, il collo "storto", tremore o forse scoliosi durante l'infanzia?

Questi ed altri sintomi hanno diverse cause, compresa la distonia. Il neurologo qualche volta riterrà necessario vedere altri membri della famiglia o forse visionare dei videotapes.

I risultati di un esame fisico generale, di una visita neurologica e qualche volta di una visita neuropsicologica, sono spesso utili per chiarire la base genetica della malattia. Alcuni esami del sangue e delle urine sono anche importanti così come lo studio della risonanza magnetica.

Esame del DNA per la distonia

I progressi recenti nel capire la genetica della distonia hanno reso possibile l'aumento di affidabilità della consulenza genetica attraverso l'uso della diagnosi molecolare. Tutti gli esami genetici devono essere eseguiti da un medico o genetista. Ci sono diverse forme genetiche di distonia, compresa una forma "classica" con insorgenza precoce rintracciabile al cromosoma 9q34 in famiglie sia ebreo che non ebreo, una forma responsiva alla L-dopa, e una forma (X linked) con caratteristiche parkinsoniane.

Le tecniche molecolari per predire lo status di portatore di geni sono potenzialmente disponibili per molti individui ebreo Ashkenaziti e per alcune famiglie non ebreo di cui molti membri sono colpiti. Per la maggior parte dei casi di ebreo Ashkenaziti con esordio precoce, c'è un panorama di DNA intorno al gene della malattia che segnala la sua presenza.

Per questi individui, la diagnosi molecolare e gli esami prenatali possono essere eseguiti, sia disponibile o no, un campione di DNA di un membro colpito della famiglia. Nel caso di una famiglia non ebraica, è necessario ottenere campioni da due o più individui colpiti così come da altri parenti per poter eseguire una diagnosi. La diagnosi molecolare può essere eseguita usando il DNA ottenuto da un piccolo campione di sangue.

A.R.D. ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA SULLA DISTONIA

- Per contattare l'associazione scrivere a segreteria@distonia.it
- Per chiedere informazioni sulla malattia o su casi specifici scrivere a info@distonia.it

Lombardia

- Ute Hahn - 030 2771324 (disfonia spasmodica)
lunedì e mercoledì dalle 18.00 alle 21.00
- Claudia Rinaldoni - 02 2133408 (disfonia spasmodica)
lunedì dalle 20.30 alle 21.30
- Anna Moiana - 031 342191 (blefarospasmo)
mercoledì dalle 20.30 alle 21.30

Lazio

- Matilde Fattori - 06 76962352
il lunedì e venerdì dalle 20.30 alle 21.30
- Graziella Gaeta - 06 9424824
tutti i giorni dalle 21.00 alle 23.00
- Maria Carla Tarocchi - 328 9675284
lunedì dalle 19 alle 21 e giovedì dalle 9 alle 11

Liguria

- Agostina Albino Pizzo - 339 6286793
sabato dalle 15.30 alle 17.30

Toscana

- Annalisa Sironi - 0587 697509
martedì dalle 9.00 alle 10.00 e dalle 18.00 alle 19.00
- Claudio Floria - 0335 6620751
giovedì dalle 13.30 alle 14.30

Sicilia

- Ester Miano - 090 633277