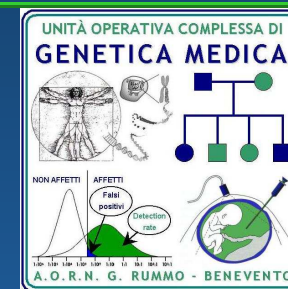




A.O.R.N. "GAETANO RUMMO" – BENEVENTO
Dipartimento Materno - Infantile
Unità Operativa Complessa di Genetica Medica

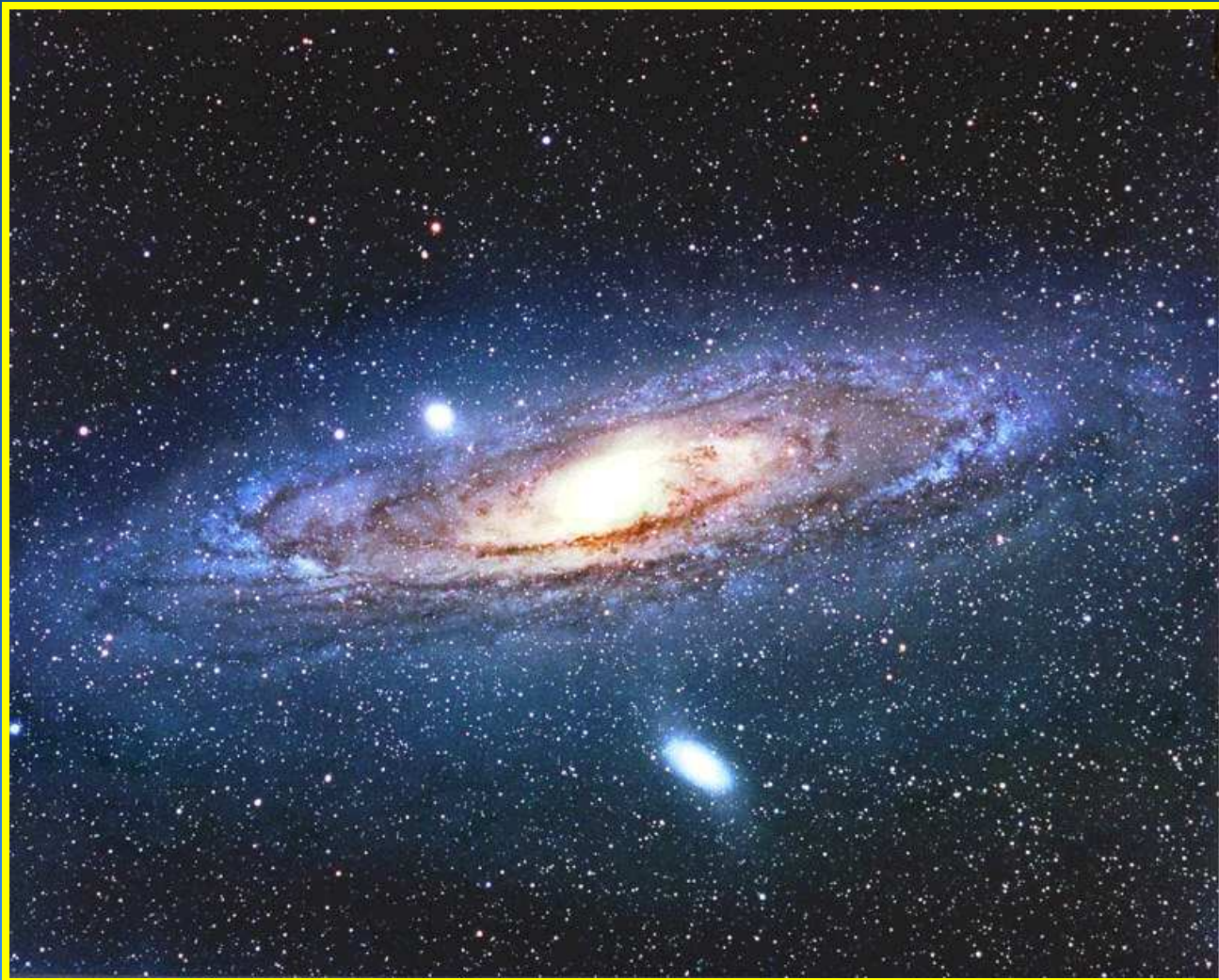


*LA CONSULENZA GENETICA E I TEST GENETICI NELLA
PRATICA CLINICA
INDICAZIONI, PERCORSI E INTERPRETAZIONI
AOU Siena*

Le Atassie ereditarie

Matteo Della Monica

Siena, 28 settembre 2009



Il Medico Genetista



Carrier = eterozigote

→ Comitato Nazionale per la Bioetica 1990-2005

La clonazione umana: uno scenario inquietante

Carlo Casini
Docente di Bioetica
Pontificio Ateneo Regina Apostolorum

Il Comitato nazionale per la Bioetica italiano ha affrontato il tema della clonazione direttamente in numerosi documenti. Nel primo di questi la clonazione è definita come "riproduzione di un'entità biologica identica geneticamente a quella originante" e come "produzione di copie molteplici di cellule o di organismi multicellulari identici, mediante processi di duplicazione che non comportano scambi di materiale genetico e quindi in-

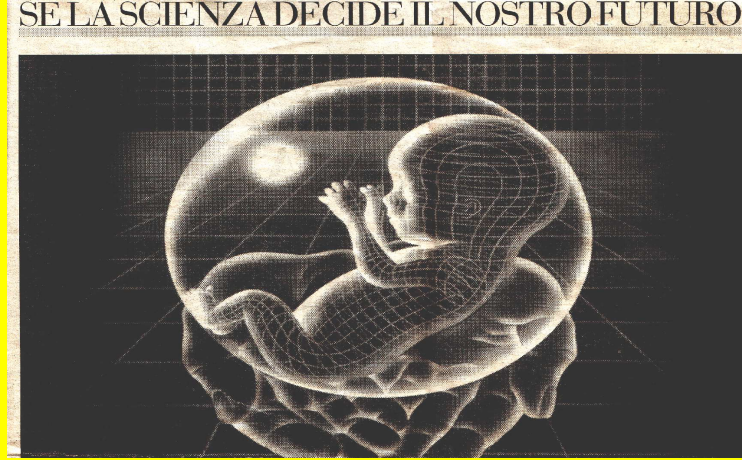
ciò quando si parla di clonazione di linee cellulari relative a singoli tessuti, la cui liceità non è messa in discussione da nessuno, rispetto alla clonazione dell'essere umano come tale, cioè considerato nella sua unità organistica. È opportuno, quindi, concentrare lo sguardo soltanto su quest'ultimo punto. In questo ambito, la distinzione tra clonazione terapeutica e clonazione riproduttiva è di fondamentale importanza. Se si ricorre ai cloni per scopi medici, i cloni sono destinati a costituire il materiale di partenza per la produzione di organi e tessuti, e non per la riproduzione di un nuovo essere umano.

I Pareri del Comitato

Tra i compiti del Comitato c'è quello di formulare pareri e indicare soluzioni anche ai fini della predisposizione di atti legislativi. I pareri del Comitato offrono un approfondimento tematico e una riflessione sui problemi di natura etica e giuridica che emergono con il progredire delle conoscenze nel campo delle scienze della vita. Il comitato esprime pareri anche su richiesta di organismi istituzionali o su questioni di attualità di particolare rilevanza etica e sociale. Questi pareri, solitamente più sintetici, assumono la forma di comunicati o dichiarazioni ufficiali.

Fonte: Governo italiano, presidenza del Consiglio dei Ministri - Comitato Nazionale per la Bioetica

terventi di meccanismi sessuali". Se dovessimo parlare della clonazione in tutto l'ambito descritto dalle indicate definizioni allargheremmo il tema al di là del-



Diagnosi presintomatica

La distruzione di embrioni, ma anche quella c.d. riproduttiva, dato il suo carattere fortemente sperimentale. È da chiedersi, peraltro, se la clonazione umana, in quanto tale, quand'anche fosse eliminata ogni distruzione di embrioni, sia eticamente accettabile. In altri termini si pone il problema se vi siano ragioni specifiche per rifiutare la c.d. clonazione riproduttiva anche da parte di coloro che contestano la identità umana del concepito non trasferito in utero. A questo proposito va evidenziata la seconda questione, perché il rifiuto - questo sì davvero unanime - della clonazione riproduttiva (intesa nel senso che

La genetica ha già fatto una grossa rivoluzione nel mondo vegetale, le cui dimensioni possono essere facilmente calcolate se solo si pensa che il 50 per cento della popolazione mondiale dipende, per la sua nutrizione, da soli tre vegetali: soia, mais, riso, oggi già geneticamente trattati. Ora si appresta a fare una rivoluzione nel mondo animale migliorando la selezione delle razze per ottenere carne migliore (da mucca pazza non c'entra), latte migliore e via dicendo. Infine interviene a scovare la malattia della medicina, essendo nella possibilità di segnalare a quali malattie ogni individuo è predisposto geneticamente, senza però che questa predisposizione, come a Bruxelles metteva opportunamente in guardia il prossimo

loquire con la scienza, pretende re di essere informata e, cosa più difficile, capire le informazioni con i suoi organi di rappresentanza sapiente genitore? In America si è già provveduto a distribuire del cd-Rom alle scuole per informare gli studenti alle famiglie per informare i genitori e ai centri della sanità per informare i medici. Ma tutto questo, che noi europei non abbiamo ancora fatto, basta? E quando l'informazione, anche se corretta (cosa che nessuno è in grado di garantire) ha raggiunto l'opinione pubblica, con quali strumenti questa può davvero interloquire con la scienza? Il congresso organizzato a Bruxelles dalla Commissione Europea si propone di rispondere a queste domande. Risposte esaurienti ovvia. Secondo

UN TERREMOTO CHE CIRIGUARDA

UMBERTO GALIMBERTI

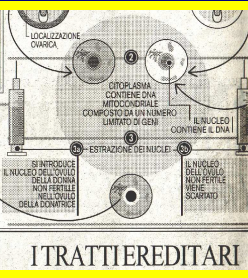
LE NUOVE FRONTIERE
DOMENICA 6 MAGGIO 2001
LA REPUBBLICA

Per i medici si tratta solo di piccole "aggiunte" che non creano nulla di nuovo. Nel mondo, da quattro anni sono nati già almeno tre bimbi "migliorati".

Bambini dai geni modificati: bufera tra politici e scienziati

L'esperimento Usa scatena la polemica sulle leggi

ROMA — Molti scienziati sostengono che non si può parlare di "bambini geneticamente modificati": tutti i politici, ai quali spetta il compito di creare una legislazione che regoli la rivoluzione biotecnologica, hanno invece espresso dubbi: la tecnica di fecondazione assistita annunciata venerdì negli Usa è certo genetica — basandosi sull'inserimento di citoplasmi, ovvero l'ambiente cellulare che circonda il nucleo — ma non porta, a giudizio degli esperti, modificazioni "benignole" e "genomiche", che non creano



Corriere della Sera > Archivio > L'ultima frontiera della genetica: fare figli senza il maschio

Diagnosi prenatale

In Australia fecondati ovuli di topo con cellule prese da parti del corpo non legate alla riproduzione
L'ultima frontiera della genetica: fare figli senza il maschio



Ricercatori australiani hanno ottenuto in laboratorio embrioni di topi fecondando gli ovuli, anziché con spermatozoi, con cellule prese da parti del corpo che non hanno rapporto con la riproduzione. A quest'ultima sono depute, infatti, le cellule germinali (ovuli e spermatozoi), che per svolgere la loro funzione hanno un patrimonio di soli 23 cromosomi perché nel concepimento si fondono dando luogo a un corredo ereditario di 46 cromosomi: metà del padre, metà della madre. L'équipe della Monash University di Melbourne sembra riuscita a «dimezzare» una qualsiasi cellula dell'organismo e a farla fondere con l'ovocita. Le applicazioni potenziali, che forse già discutere - riguardano soprattutto la possibilità di mettere

ina 15 Porciani

are_co_0_0107114383.shtml

Fecondazione Assistita (ART)

Come definire l'atassia ?



Dal greco "α + ταξις" = assenza di ordine

(Dorland's Illustrated Medical 30th Edition Dictionary. Saunders. Philadelphia. 2003)

E' un disturbo consistente nella progressiva perdita della coordinazione muscolare



- Linguaggio e movimento degli occhi possono essere coinvolti
- Determina importante disabilità e riduzione aspettativa di vita
- E'una patologia neurodegenerativa
- Può insorgere in ogni epoca della vita



Alcuni numeri



All Research Categories

- ▶ PubMed Articles (25109) ←
- ▶ PubMed Reviews (2984) ←
- ▶ PubMed Central Articles (14944)

Screening and Diagnosis Research

- ▶ Screening and Diagnosis Literature (182)
- ▶ Gene Testing Literature (6712)

Treatment and Case Studies

- ▶ Therapies (7342)
- ▶ Medication Literature (2336)
- ▶ Case Studies (7091)
- ▶ Alternative Medicine Literature (609)

NCBI PubMed A service of the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health

Search PubMed for Hereditary Ataxia

Display Summary Show 20 Sort By Send to

All: 5773 Review: 819

Items 1 - 20 of 5773 Page 1 of 289 Next

1: [Differential diagnosis of chorea](#)
Shimohata T, Nishizawa M.
Brain Nerve. 2009 Aug;61(8):963-71. Japanese.
PMID: 19697886 [PubMed - in process]
[Related Articles](#)

2: [Transmissible spongiform encephalopathies with P102L mutation of PRNP manifesting different phenotypes: clinical, neuroimaging, and electrophysiological studies in Chinese kindred in Taiwan](#)
Chi NF, Lee YC, Lu YC, Wu HM, Soong BW.
J Neurol. 2009 Aug 21. [Epub ahead of print]
PMID: 19696976 [PubMed - as supplied by publisher]
[Related Articles](#)

3: [Human NARP mitochondrial mutation metabolism corrected with alpha-ketoglutarate/aspartate: a potential new therapy](#)
Sgarbi G, Casalena GA, Baracca A, Lenaz G, DiMauro S, Solaini G.
Arch Neurol. 2009 Aug;66(8):951-7.
PMID: 19667215 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Also try:
▶ hereditary ataxia review

458 free full-text articles in PubMed Central

▶ Novel SIL1 mutations in consanguineous Pakistani families mapping to [Mol Vis. 2009]
▶ Motor decline in clinically presymptomatic spinocerebellar ataxia type 1 [PLoS One. 2009]
▶ Functional genomic analysis of frataxin deficiency reveals tissue-specific [Hum Mol Genet. 2009]
▶ See all (458)...

Recent Activity

NCBI PubMed Central An archive of biomedical and life sciences journal literature

Search PMC for Ataxia

Display Summary Show 20 Sort By Send to

All: 14944

Items 1 - 20 of 14944 Page 1 of 748 Next

1: [CA8 Mutations Cause a Novel Syndrome Characterized by Ataxia and Mild Mental Retardation with Predisposition to Quadrupedal Gait](#) Links
Seval Türkmen, Gao Guo, Masoud Garshasbi, Katrin Hoffmann, Amjad J. Alshalah, Claudia Mischung, Andreas Kuss, Nicholas Humphrey, Stefan Mundlos, and Peter N. Robinson
PLoS Genet. 2009 May; 5(5): e1000487. Published online 2009 May 22.
doi: 10.1371/journal.pgen.1000487.
PMCID: PMC2677160
[Abstract] Full Text | PDF-684K | Supplementary Material |

2: [Spinocerebellar Ataxia Type 8: Molecular Genetic Comparisons and Haplotype Analysis of 37 Families with Ataxia](#) Links
Yoshio Ikeda, Joline C. Dalton, Melinda L. Moseley, Kathy L. Gardner, Thomas D. Bird, Tetsuo Ashizawa, William K. Seltzer, Massimo Pandolfo, Aubrey Milunsky, Nicholas T. Potter, Mikio Shoji, John B. Vincent, John W. Day, and Laura P. W. Ranum
Am J Hum Genet. 2004 July; 75(1): 3-16. Published online 2004 May 19.
PMCID: PMC1182005

Recent Activity

Turn Off Clear

Ataxia (14944) PMC

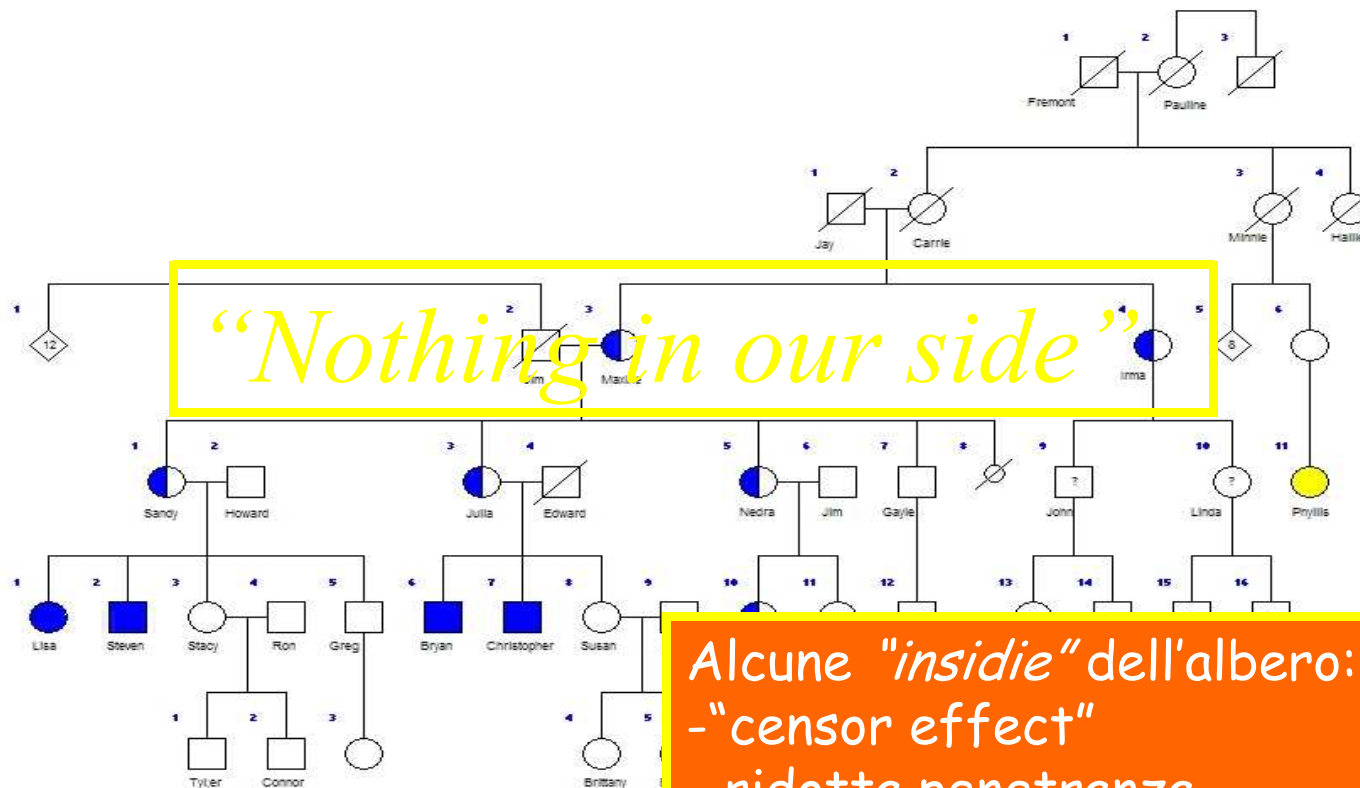
▶ See more...

Alcune "particolarità": 1) l'importanza della storia familiare

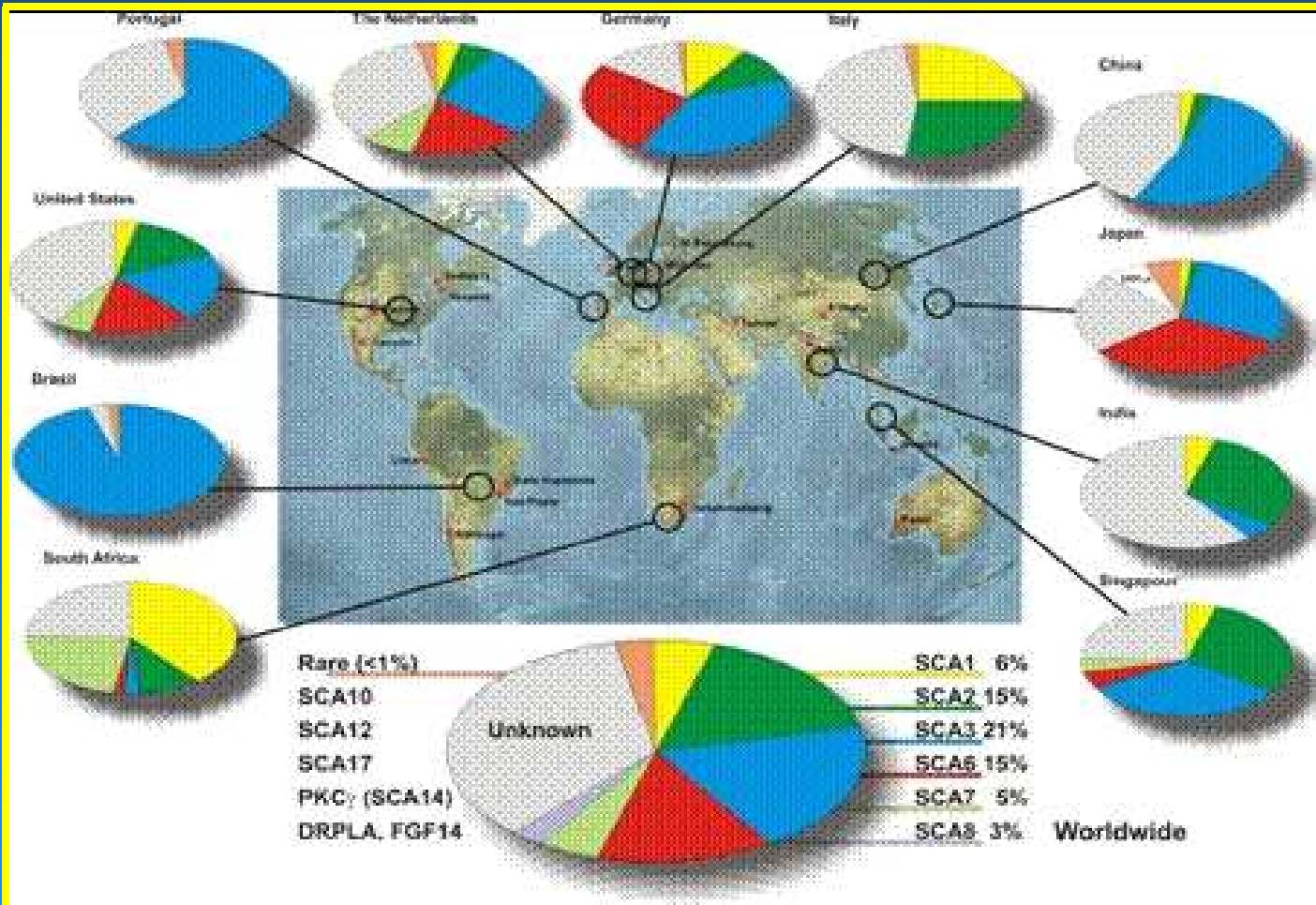
Fragile X

03/13/04

■ Affected - Unaffected Carrier ■ Affected - Mental Retardation, Cause Unknown ■ Affected - Fragile X



2) l'origine etnica



GENEReviews

Funded by the NIH • Developed at the University of Washington, Seattle

Worldwide distribution of SCA subtypes [Schöls et al 1997, Moseley et al 1998, Saleem et al 2000, Storey et al 2000, Tang et al 2000, Maruyama et al 2002, Silveira et al 2002, van de Warrenburg et al 2002, Dryer et al 2003, Brusco et al 2004, Schöls et al 2004, Shimizu et al 2004, Zortea et al 2004, Jiang et al 2005].

Italia: più frequenti SCA1 e 2. In Europa: SCA3. In Europa dell'Est: SCA1.
FRDA è la mitocondriale più comune e la forma recessiva ad esordio precoce più frequente in Europa dove rappresenta il 50% delle casistiche. Apparentemente assente in Cina, Giappone, sub-Sahara..

3) i diversi meccanismi patogenetici

Diversi sono i meccanismi patogenetici, in base ai quali le Atassie ereditarie possono essere distinte.

1. **mitocondriali**: proteine mitocondriali codificate da DNA nucleare (**Atassia di Friedreich, FRDA, OMIM #229300; CoQ10 DEFICIENCY #607426**) o mitocondriale (**MERRF, #545000; NARP #551500**)
2. **metaboliche** (intermittenti, progressive, perossisomiali, da deficit vit.E, del metabolismo lipidico)
3. **da difetto di riparazione del DNA ricombinazione (AT, #208900) escissione (AOA1, #208920)**
4. **da alterato folding e degradazione delle proteine**
5. **da canalopatie**



J Neurol (2004) 251: 93–102
DOI 10.1007/s00415-004-0484-1

ENS TEACHING REVIEW

Giuseppe De Michele
Giovanni Coppola
Sergio Cocozza
Alessandro Filla

A pathogenetic classification of hereditary ataxias: Is the time ripe?

Received: 19 March 2004
Accepted: 21 March 2004

S. Cocozza, MD
Molecular and Cellular Biology and
Pathology
and
CBOS, CNR
Federico II University
Naples, Italy

G. De Michele, MD · G. Coppola, MD ·
Prof. A. Filla (✉)
Dipartimento di Scienze Neurologiche
Università degli Studi di Napoli Federico II
Via Pansini 5
80131, Napoli, Italy
Tel.: +39-081/7962476
Fax: +39-081/7469861
E-Mail: afilla@unina.it

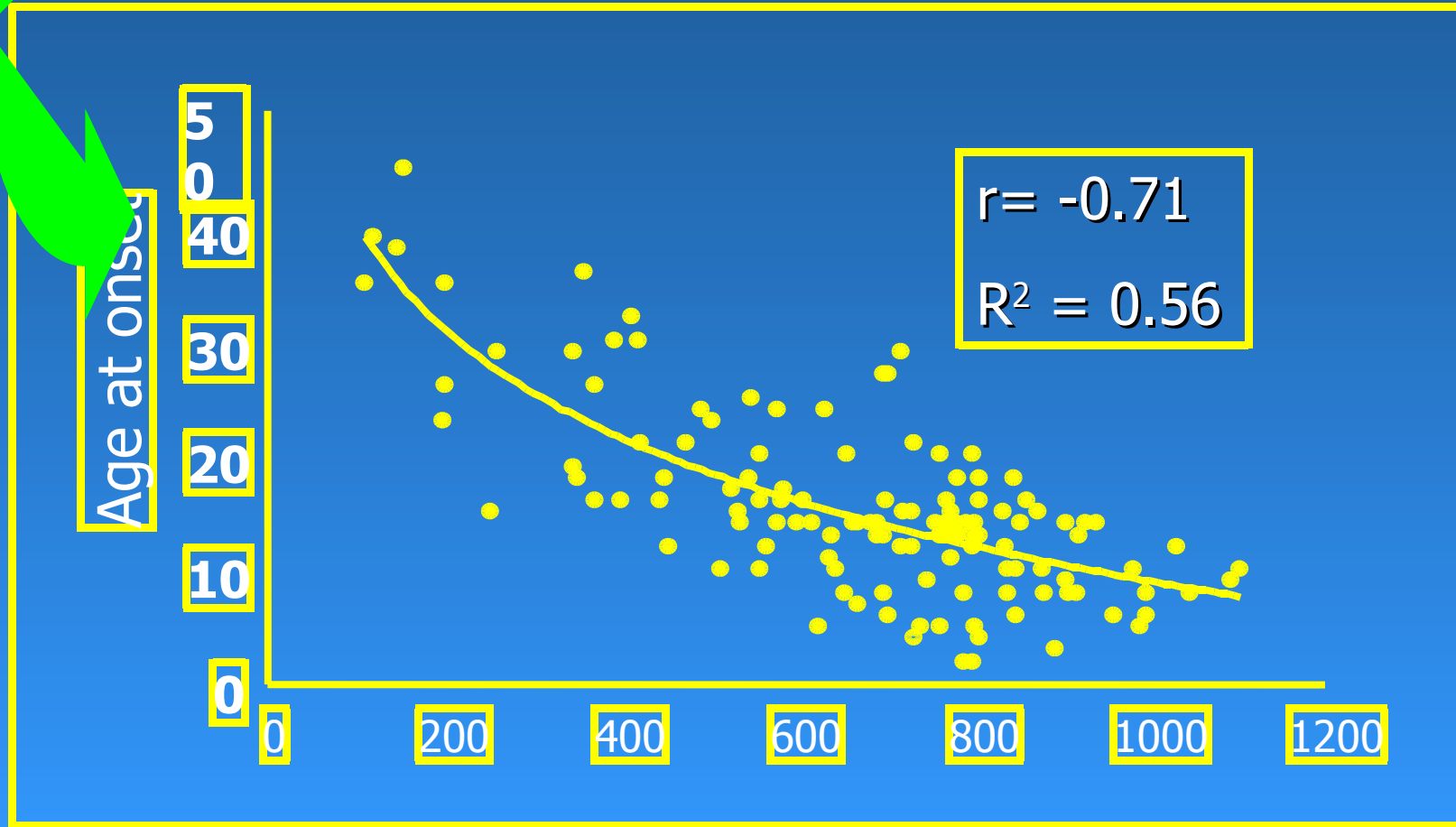
Abstract Harding's classification takes credits for defining the homogeneous phenotypes that have been essential for the genetic linkage studies and it is still useful for didactic purposes. The advances in pathogenetic knowledge make it now possible to modify Harding's classification. Five main

pathogenetic mechanisms may be distinguished: 1) mitochondrial; 2) metabolic; 3) defective DNA repair; 4) abnormal protein folding and degradation; 5) channelopathies. The present attempt to classify ataxia disorders according to their pathogenetic mechanism is a work in progress, since the pathogenesis of several disorders is still unknown. A pathogenetic classification may be useful in clinical practice and when new therapeutic strategies become available.

Key words hereditary ataxias · classification · pathogenesis

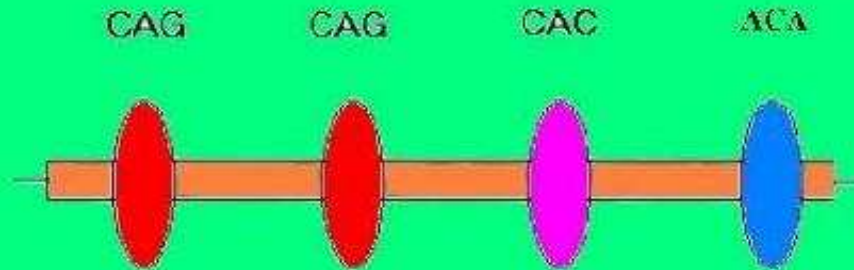
4) correlazione genotipo-fenotipo

Correlazione inversa tra la malattia e la grandezza dell'espansione. Produzione di Frataxina inversamente proporzionale alle dimensioni dell'espansione. L'età di insorgenza della malattia è determinata dalla quantità residua di proteina normale che viene prodotta.

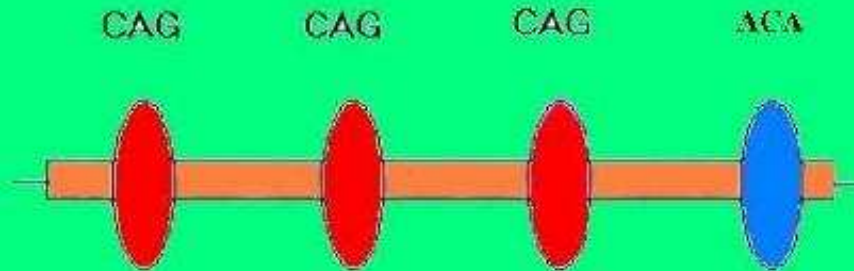


5) l'Anticipazione: severità della malattia aumenta da una generazione alla successiva

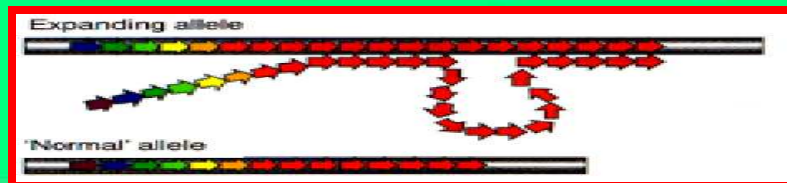
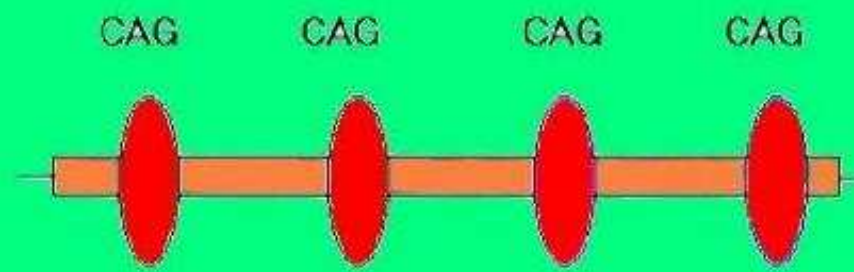
I Generazione



II Generazione



III Generazione



Il paradosso tragico di SCA7!

...consegue: il folding delle proteine (6)

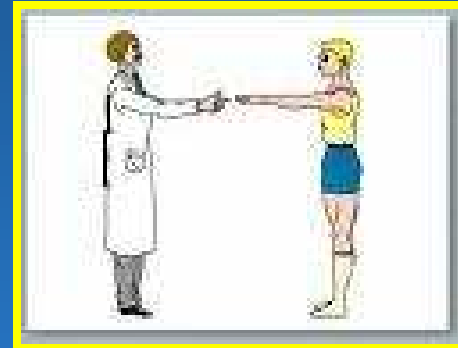


Le espansioni CAG vengono trascritte e tradotte in una lunga sequenza di poliglutamine (poli-Q) nelle proteine corrispondenti, ciò determina un'alterazione della conformazione della proteina (misfolding) che tende a formare aggregati citotossici.

Classificazione



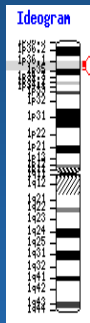
- Atassie su base immunitaria
- Atassie su base infettiva
- Atassie da traumi
- Atassie da alterazioni vascolari
- Atassie da farmaci e tossine
- Atassie da alterazioni vestibolari
- Atassie ereditarie
 - Dominanti
 - Recessive
 - X-linked



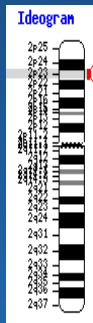
Ruolo primario dello specialista:

- l'esame neurologico
- le indagini strumentali e per immagini
- la diagnostica differenziale

Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias, ADCA: Localizations of Genes

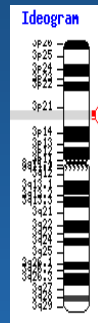


1p21-q21 SCA19
1p21-q21 SCA22

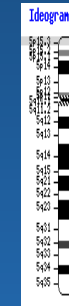


2p21-p13 SCA25

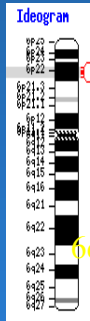
2q22-q23 EA2



3p26.2-pter SCA16
3p26-p25 SCA15
3p21.1-p12 SCA7

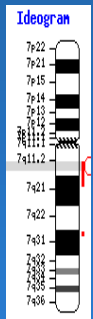


5q31-q33 SCA12



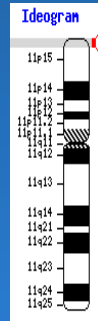
6p23 SCA1

6q27 SCA17



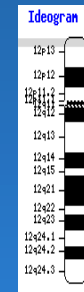
7p21-p15.1 SCA21

7q22-q32 SCA18



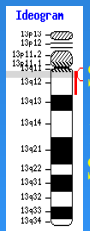
11p13 SCA5

11q12.2-11q12.3 SCA20



12p13 EA1
12p13 ADSA

12p13.3 DRPLA
12q24 SCA2

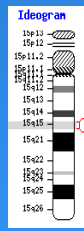


13q21 SCA8

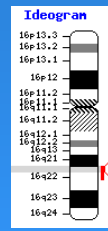
13q34 SCA27



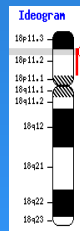
14q24.3-q31 SCA3



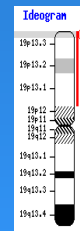
15q14-q15.3 SCA14
15q24 SCA11



16q22.1 SCA4
16q22 SCA16
q22-linked 1



18p11 SCA28



19p13.3 SCA26
19p13 EA2
19q13.3-q13.4 SCA13
19q13.4 SCA14



20p13-p12.3 SCA23



22q13 SCA10
22q13 SCA10

Autosomal Recessive Hereditary Ataxias

Friedreich ataxia (FRDA)	<i>FXN</i>	9q13	Frataxin
Ataxia-telangiectasia (A-T)	<i>ATM</i>	11q22.3	Serine-protein kinase ATM
Ataxia with vitamin E deficiency (AVED)	<i>TTPA</i>	8q13.1-q13.3	Alpha-tocopherol transfer protein
Ataxia with oculomotor apraxia type 1 (AOA1)	<i>APTX</i>	9p13.3	Aprataxin
Ataxia with oculomotor apraxia type 2 (AOA2)	<i>SETX</i>	9q34	Probable helicase senataxin
IOSCA ¹	<i>PEO1</i>	10q24	Twinkle protein
Marinesco-Sjögren	<i>SIL1</i>	5q31	Nucleotide exchange factor SIL1
Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	<i>SACS</i>	13q12	Sacsin

X-Linked Hereditary Ataxias

X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A)

The fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS)

ORIGINAL CONTRIBUTION

Penetrance of the Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome in a Premutation Carrier Population

Sébastien Jacquemont, MD

Randi J. Hagerman, MD

Maureen A. Leshy, MD

Deborah A. Hall, MD

Richard A. Levine, PhD

James A. Brunberg, MD

Lin Zhang, MD, PhD

Tristan Jardini

Louise W. Gane, MS

Susan W. Harris

Kristin Herman, MD

James Grigsby, PhD

Claudia M. Gresso, MD

Elizabeth Berry-Kravis, MD, PhD

Flora Tassone, PhD

Paul J. Hagerman, MD, PhD

PREMATURATION EXPANSIONS (55-200 CCG repeats) of the fragile X mental retardation 1 (FMR1) gene are frequent in the general population, with estimated prevalences of 1 per 259 females and 1 per 813 males.^{1,2} The CCG-repeat element is located in the 5' untranslated region of the FMR1 gene¹ and is prone to expansion when passed

Context Premutation expansions (55-200 CCG repeats) of the fragile X mental retardation 1 (FMR1) gene are frequent in the general population, with estimated prevalences of 1 per 259 females and 1 per 813 males. Several articles have recently described the presence of late-onset neurological symptoms in male carriers of premutation (FMR1) alleles. The main clinical features described in this newly identified syndrome are cerebellar ataxia and intention tremor. Additional documented symptoms include short-term memory loss, executive functional deficits, cognitive decline, parkinsonism, peripheral neuropathy, lower-limb proximal muscle weakness, and autonomic dysfunction.

Objective To study the penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) among premutation carriers.

Design, Setting, and Participants Family-based study of 192 individuals (premutation carriers and controls) whose families belong to the Northern or Southern California Fragile X Associations. Data were collected (March 2002-April 2003) through a survey and a standardized neurological examination, which was videotaped and subsequently scored in a blinded fashion.

Main Outcome Measures Penetrance of intention tremor and ataxia among adult carriers (aged ≥ 50 years) of premutation expansions of the FMR1 gene.

Results Data from the survey of 192 individuals demonstrated an age-related penetrance of the combination of reported intention tremor and gait ataxia in male carriers (17%, 38%, 47%, and 75% [lower-bound estimates] for participants aged 50-59, 60-69, 70-79, and ≥ 80 years, respectively). The male carrier group had an age-adjusted 13-fold increased risk (95% confidence interval, 3.9-25.4; $P = .003$) of combined intention tremor and gait ataxia when compared with male controls. The clinical examination data from 93 individuals demonstrated that male carriers experienced more difficulties on each of 3 standardized neurological rating scales compared with controls ($P < .05$). Female carrier scores were also higher than those of female controls ($P < .05$) on 2 of the 3 neurological rating scales, but no participant was identified with probable or definite FXTAS.

Conclusions The study demonstrates that older male carriers of premutation alleles of the FMR1 gene are at high risk of developing FXTAS. Since male premutation carriers are relatively common in the general population, older men with ataxia and intention tremor should be screened for the FMR1 mutation, especially if these signs are accompanied by parkinsonism, autonomic dysfunction, or cognitive decline, regardless of family history.

Ataxias with Mitochondrial Disorders

#545000 MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers)

#551500 NARP (neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa)

#530000 KEARNS-SAYRE SYNDROME; KSS

#607426 COENZYME Q10 DEFICIENCY

Mitochondrial disorders are often associated with additional clinical manifestations, such as seizures, deafness, diabetes mellitus, cardiomyopathy, retinopathy, and short stature.



Storia familiare positiva

Ereditarietà Autosomica Dominante (triplette ripetute):

SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA10, SCA12, SCA17, and DRPLA

(50%-60%)

Ereditarietà Autosomica Dominante non associate a triplette ripetute:

SCA5, SCA13, SCA14, SCA27, and 16q22-linked SCA.

Test specifico

“background etnico” es. SCA10 nella popolazione messicana

Ereditarietà Autosomica Recessiva:

Atassia di Friedreich, Atassia Telangiectasia, Atassia con deficit di vitamina E, malattie metaboliche, la Refsum, la GM2 gangliosidosi)

XL-Recessiva

Caso sporadico

Probabilità del 13% (Abele et al 2002) di test molecolare positivo per SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA8, SCA17, Atassia di Friedreich

Considerare una mutazione in una Atassia AD, una ridotta penetranza, una diversa paternità, o una singola occorrenza di una AR o X-L recessiva.

**CENTRI DI
RIFERIMENTO
CLINICI**

Trattamento Terapeutico
Riabilitativo

**REGISTRI DI
PATOLOGIA**

**ASSOCIAZIONI
DI FAMIGLIE**

**CENTRI DI
RIFERIMENTO
RICERCA**

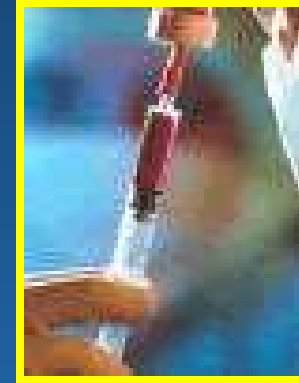
Contributo del medico genetista

- Stretta collaborazione con lo specialista di riferimento
 - L'esame morfologico per individuare eventuale associazione con segni dismorfici
 - La ricostruzione dell'albero genealogico per evidenziare eventuale consanguineità, incidenza familiare, modo di ereditarietà
 - L'indicazione del test genetico più adeguato ("percorso" di laboratorio)
 - Il rischio riproduttivo
 - Considerazioni/programmazione della diagnosi prenatale quando indicata e disponibile
- Informazioni su opzioni riproduttive alternative (donazioni di gameti, Fecondazione Assistita, adozione, etc)
 - Discussione, con il supporto di esperti (sociologi/psicologi) sulla possibilità dei test predittivi per eventuali portatori
 - Incoraggiare i follow-up
 - Coordinare e sostenere i gruppi di pazienti e famiglie
 - Informare sulle novità diagnostiche e sperimentazioni





Nuove possibilità



- Maggiori diagnosi laboratoristiche
- Diagnosi presintomatiche
- Terapie specifiche

1: [J Neural Transm Suppl.](#) 2007;(72):43-9.

1: [Neurobiol Dis.](#) 2009 Sep;35(3):457-65. Epub 2009 Jun 30.

The therapeutic potential of siRNA in gene therapy

[Koutsilieris E](#), [Rethwilm A](#), [Scheller C](#).

Institute of Virology and Immunobiology, University of Würzburg, Würzburg, Germany.

RNA interference using small inhibitory RNA (siRNA) can downregulate mRNA levels by cellular nucleases that recognize sequence homology between the siRNA and a respective mRNA. This technology can be used to silence genes involved in the pathogenesis of disease with a known genetic background. As for many neurological disorders, gene therapy is unavailable, siRNA holds a promising option for novel therapeutic strategies. Here we discuss different siRNA-mediated and allele-specific degradation of disease-inducing mRNA. We review the field of siRNA and its application in animal models of disease.

1: [Hum Mol Genet.](#) 2009 Jul 1;18(13):2452-61.

Lentiviral vector-mediated rescue of motor behavior in spontaneously occurring hereditary ataxic mice

[Iizuka A](#), [Takayama K](#), [Torashima T](#), [Yamasaki M](#), [Koyama C](#), [Mitsumura K](#), [Watanabe M](#), [Hirai H](#).

Department of Neurophysiology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan.

Hotfoot5J mice are spontaneously occurring ataxic mice that lack delta2 glutamate receptor (GluR2 delta2) protein in cerebellar Purkinje cells. Here we aimed to rescue the ataxia

1: [Cell Transplant.](#) 2008;17(7):723-34.

Antisense RNA sequence modulating the ataxin-1 message: molecular model of gene therapy for spinocerebellar ataxia type 1, a dominant-acting unstable trinucleotide repeat disease.

[Gao Y](#), [Zu T](#), [Low WC](#), [Orr HT](#), [McIvor RS](#).

Institute of Human Genetics, Department of Genetics, Cell Biology and Development, University of Minnesota, Minneapolis, MN 55455, USA.

Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) is a dominant inherited disease caused by expanded trinucleotide repeats resulting in an increased polyglutamine tract in the gene product. As a potential therapeutic approach for SCA1, we tested antisense RNAs targeting two regions of the ataxin-1 message. Single-stranded regions around the translational initiation site and the intron 8 splice donor site of the ataxin-1 message were identified by computer-assisted RNA secondary structure prediction. Plasmids were generated to contain a 254-bp antisense sequence spanning the translation initiation site (pLasBDini) or a 317-bp sequence spanning the intron 8 splice donor site (pLasBDei) of the ataxin-1 message. These plasmids were transfected into Chinese hamster ovary cells engineered to express either expanded or unexpanded ataxin-1 message and protein. Reduced levels of mutant ataxin-1 message (82 CAG repeats), wild-type ataxin-1 message (30 CAG repeats), and ataxin-1 protein were observed by Northern and Western blot analyses in pLasBDini-transfected clones. pLasBDei-transfected 293 cells exhibited a shift in ataxin-1 message to a size several kilobases longer than that of the natural message. Reverse transcriptase/polymerase chain reaction assays demonstrated the retention of message spanning the intron 8 splice acceptor and the inability to amplify sequences between exons 8 and 9, implying that normal splicing of intron 8 had been interrupted. We conclude that antisense RNAs were effective in reducing or modifying ataxin-1 messages in transfected cells, and may be an effective genetic strategy for therapy of SCA1 and similar dominant-acting neurological disorders.

Functional genomic analysis of frataxin deficiency identifies the PPARgamma pathway as a therapeutic target

[Coppola G](#), [Marmolino D](#), [Lu D](#), [Wang Q](#), [Cnop M](#), [Pandolfo M](#), [Geschwind DH](#).

Department of Neurology, David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA 90095, USA.

Friedreich's ataxia (FRDA), the most common inherited neurodegeneration, diabetes mellitus and life-threatening complication, is significantly reduced in patients with this recessive mutation in the frataxin gene, but how its deficiency leads to neurological and metabolic derangements is not known. We performed microarray analysis in a mouse model of frataxin deficiency, and found dysregulation of lipidogenesis in skeletal muscle, and alteration of fibroblast growth factor receptor activated receptor gamma (PPARgamma) pathway. We hypothesized that dysregulation of this pathway could be a therapeutic target. We confirmed this by showing a coordinate dysregulation of Pgc1a and transcription factor Srebp1 in cellular and mouse models, and in cells from FRDA patients, who have marked dysregulation of the PPARgamma pathway. We identified PPARgamma as a novel therapeutic target in FRDA.

Approccio interdisciplinare

Le nuove scoperte e gli sviluppi della genetica consentono una diagnosi sempre più attendibile in un contesto rigorosamente multidisciplinare.



Il Neurologo

Il Genetista Clinico

Altri specialistici medici

Il Genetista di Laboratorio

Specialisti della
Riabilitazione





*Il Trionfo di Bacco. Tiziano Vecellio 1520-1523
Londra National Gallery*