



Secondo Convegno Nazionale

**L'ALBINISMO:
UNA DIVERSITA' VIVIBILE**

**Conoscere aiuta a comprendere
Condividere aiuta a crescere**

Roma - 9 luglio 2011



Tarall 





I GENI COINVOLTI NELL'ALBINISMO OCULOCUTANEO ED OCULARE: LORO RUOLO, ANALISI E ASSOCIAZIONE CLINICA

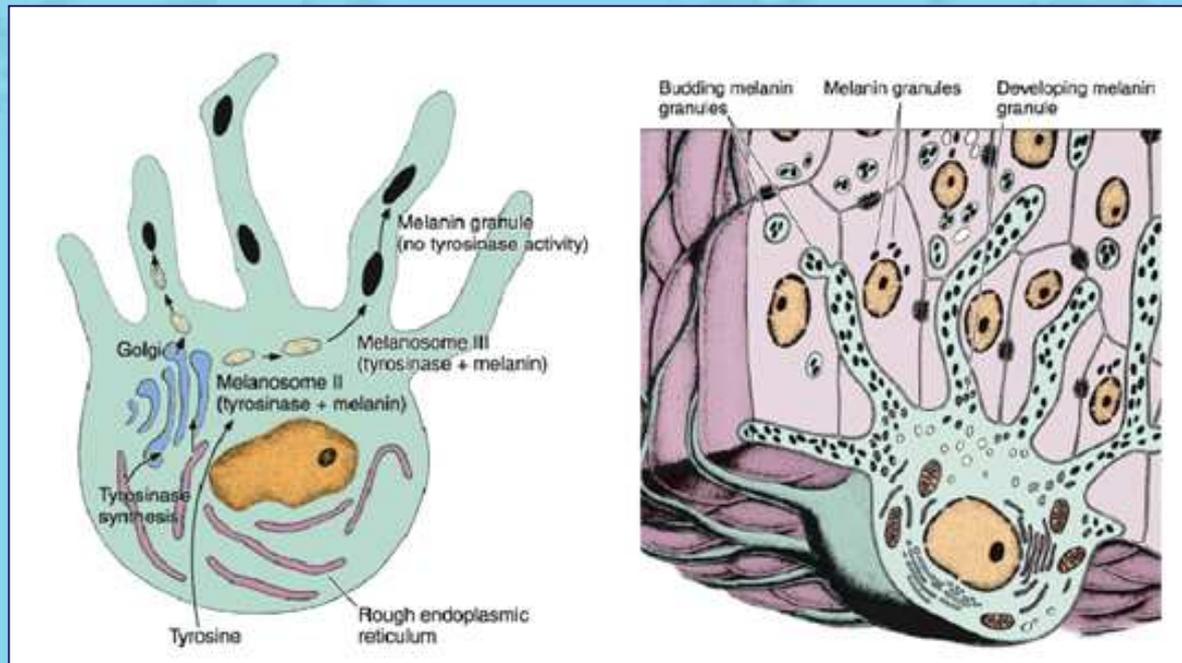
Dr.ssa Lucia Mauri



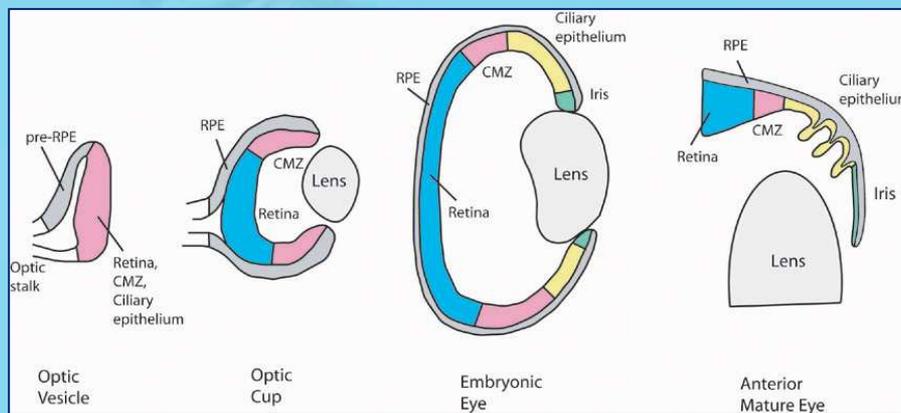
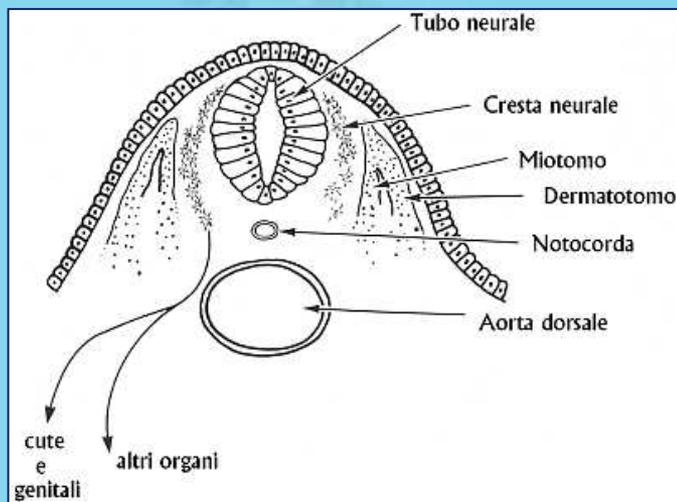
Analisi Biochimico Cliniche e Patologia Clinica
Laboratorio di Genetica Medica
Ospedale Niguarda Ca'Granda, Milano

MELANOCITI e BIOGENESI dei MELANOSOMI

MELANOCITI → cellule dendritiche specializzate
nella sintesi di melanina



www.coverderm.com



ECTODERMA della CRESTA NEURALE



MELANOCITI



NEUROECTODERMA dello STRATO ESTERNO della COPPA OTTICA



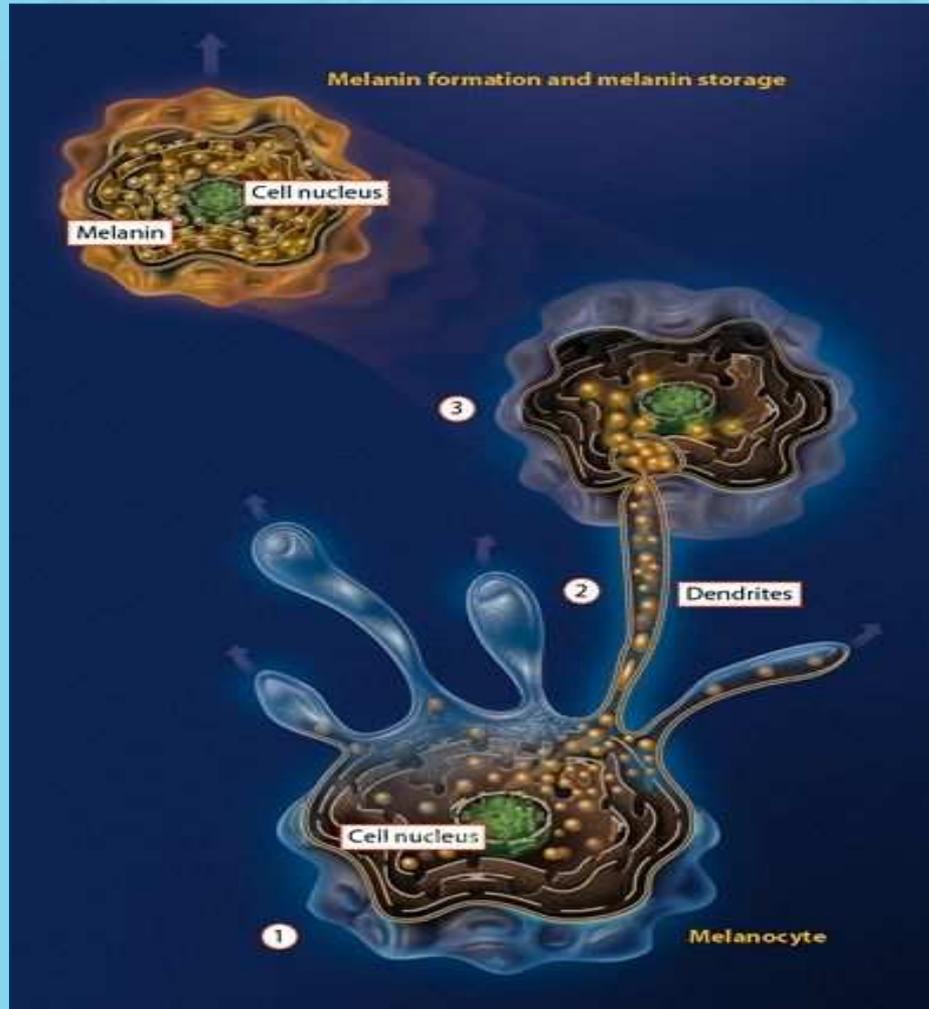
MELANOCITI



MELANOCITI



contengono i MELANOSOMI



EUMELANOSOMI



EUMELANINA



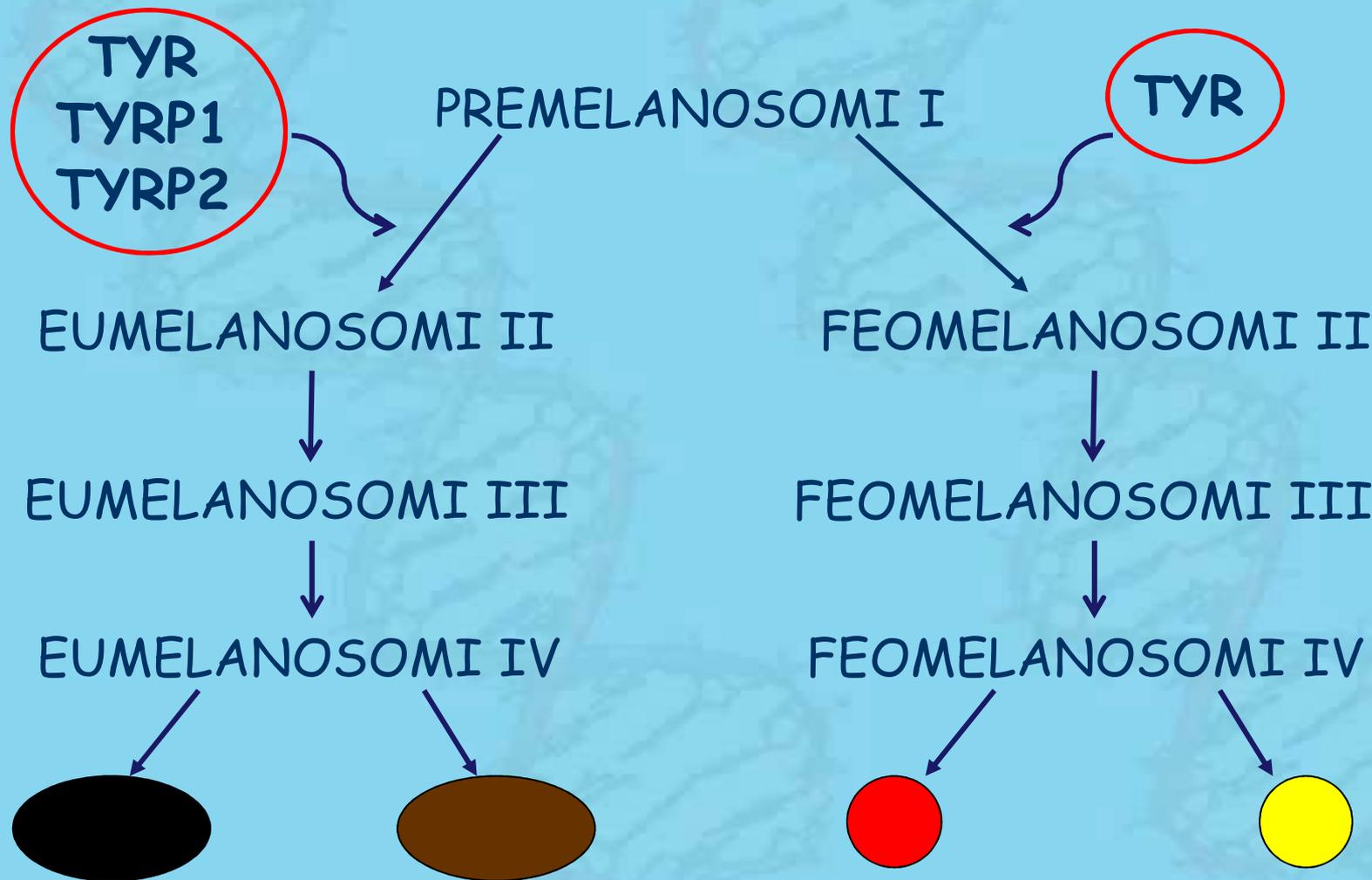
FEOMELANOSOMI



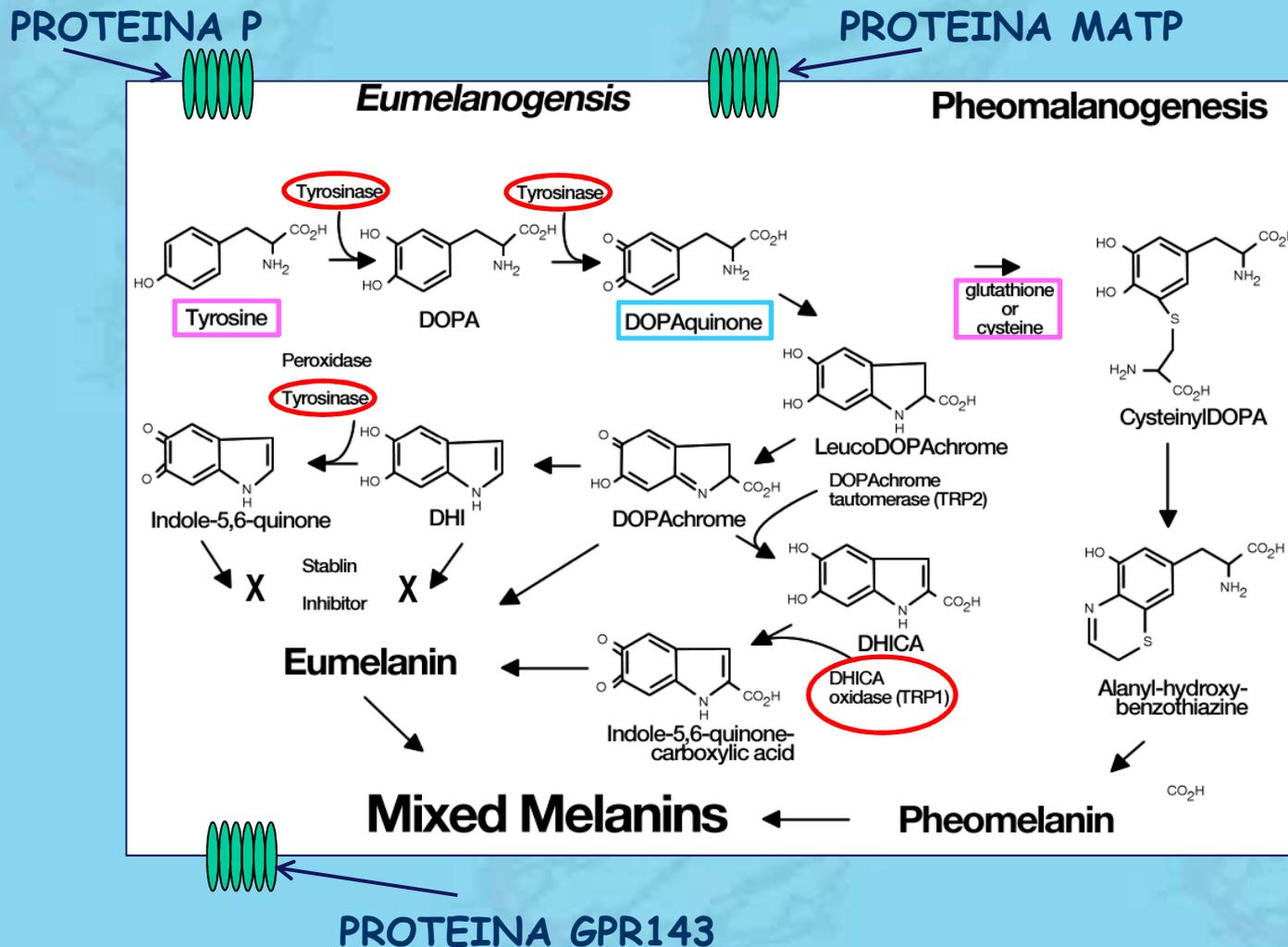
FEOMELANINA

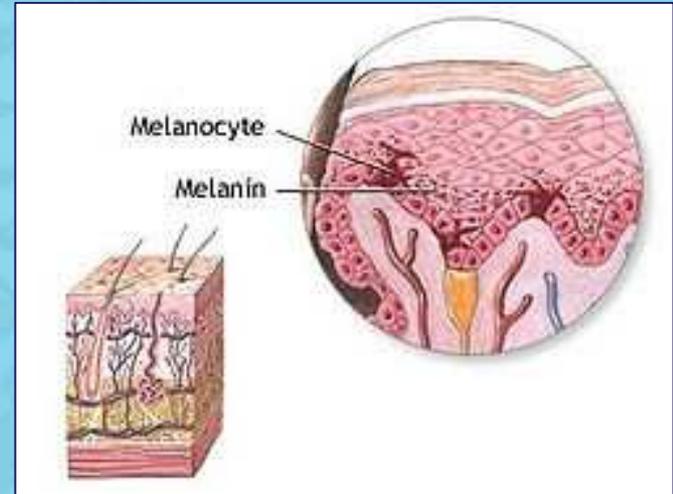
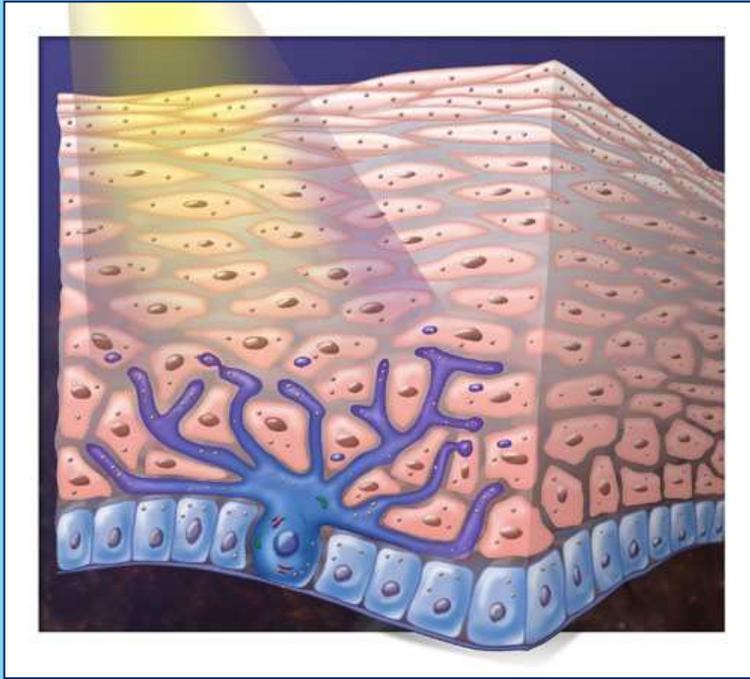


FORMAZIONE dei MELANOSOMI

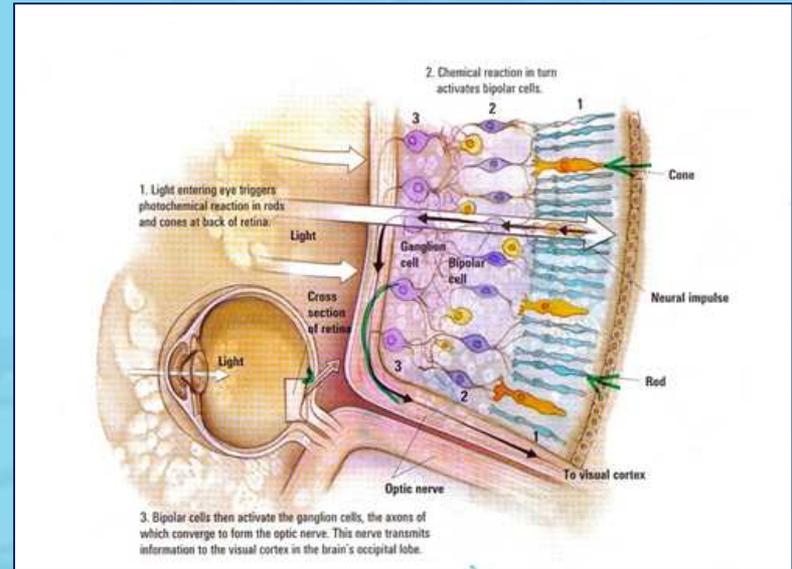
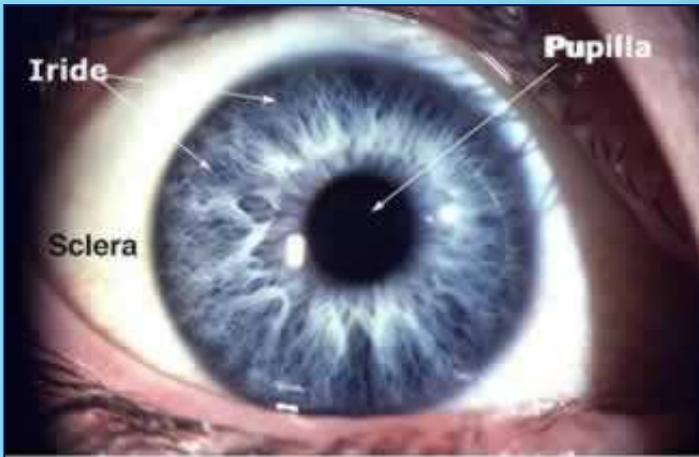


BIOSINTESI della MELANINA





Wikideep.it





ALTERAZIONI della PIGMENTAZIONE

☆ Tre meccanismi principali in cui alterazioni in diversi geni determinano un difetto della pigmentazione:

① Alterazioni nel pathway biochimico della melanina

➔ Albinismo Oculocutaneo (OCA)

➔ Albinismo Oculare (OA)

② Alterazione della biogenesi di organelli intracellulari di cellule diverse

➔ S. di Hermansky-Pudlak (HPS)

➔ S. di Chediak-Higashi (CHS)

③ Alterazioni nel ciclo di differenziazione dei melanociti

➔ S. di Waardenburg (WS)



ALBINISMO

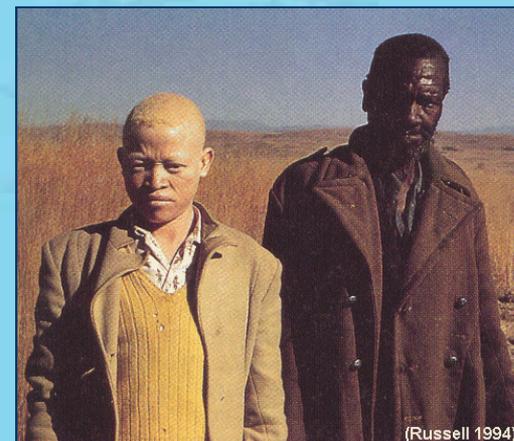
- ☆ Assenza o riduzione della biosintesi di melanina
- ☆ Ipopigmentazione
- ☆ Alterazioni oculari
- ☆ Incidenza media mondiale 1/20.000
- ☆ Alta variabilità fenotipica



<http://members.optusnet.com.au/~msafier/albinism/albino1.html>

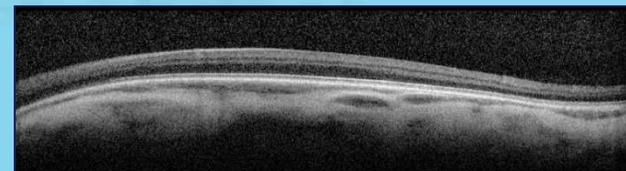
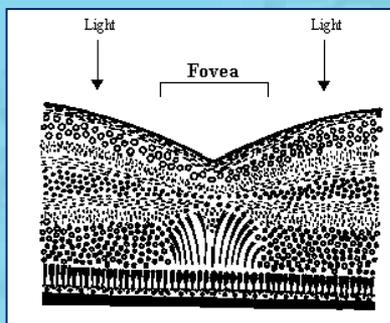
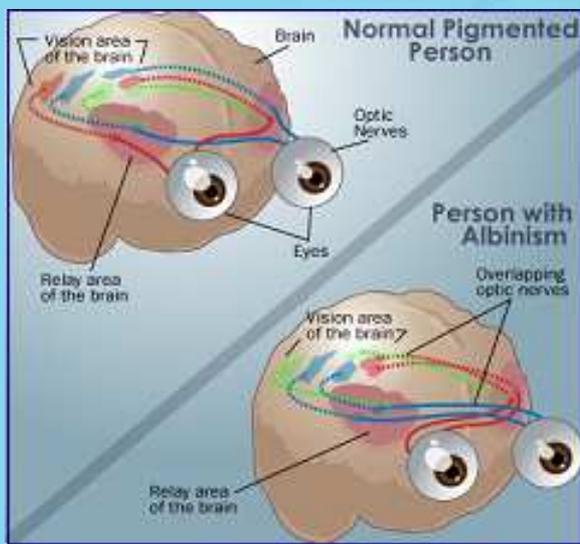


www.knowlton-family.co.uk



MANIFESTAZIONI CLINICHE

- ☆ Ipopigmentazione cute e capelli
- ☆ Nistagmo
- ☆ Translucenza iridea
- ☆ Ipopigmentazione dell'epitelio pigmentato della retina
- ☆ Ipoplasia della fovea



- ☆ Ridotta acuità visiva
- ☆ Decussazione atipica delle fibre dei nervi ottici a livello del chiasma
- ☆ Ipoacusia ?

ALBINISMO OCULOCUTANEO (OCA)

- ☆ Forma isolata di Albinismo causata da una completa o parziale riduzione della biosintesi della melanina
- ☆ Ipopigmentazione di occhi, cute e capelli
- ☆ Differenti tipi clinici:

➔ OCA1

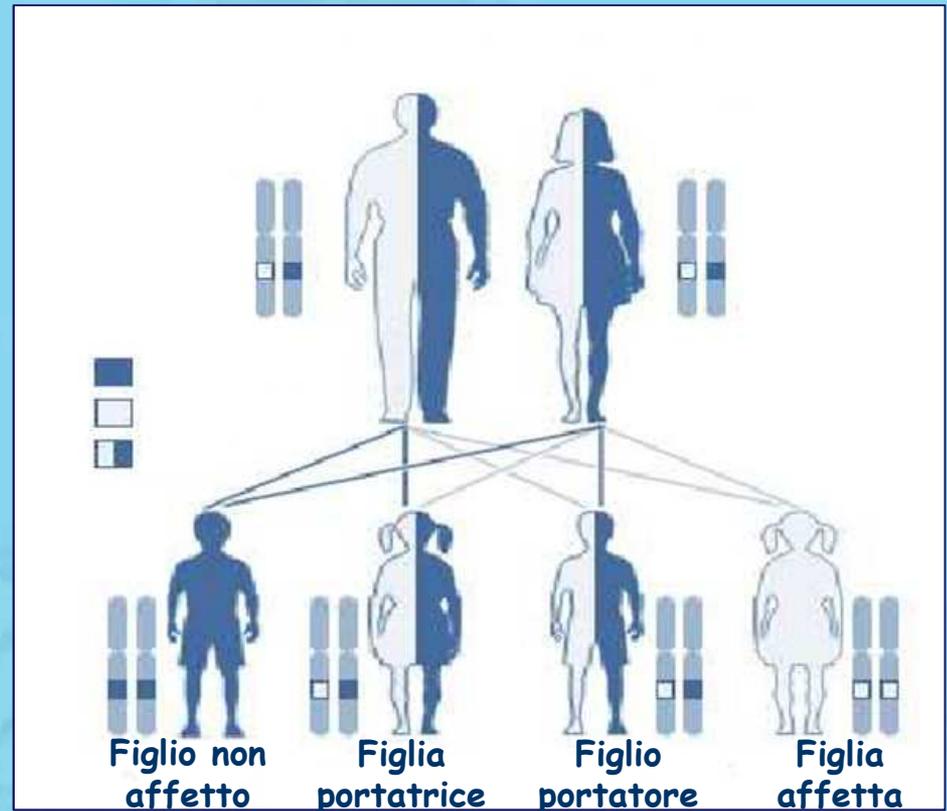
➔ OCA2

➔ OCA3

➔ OCA4

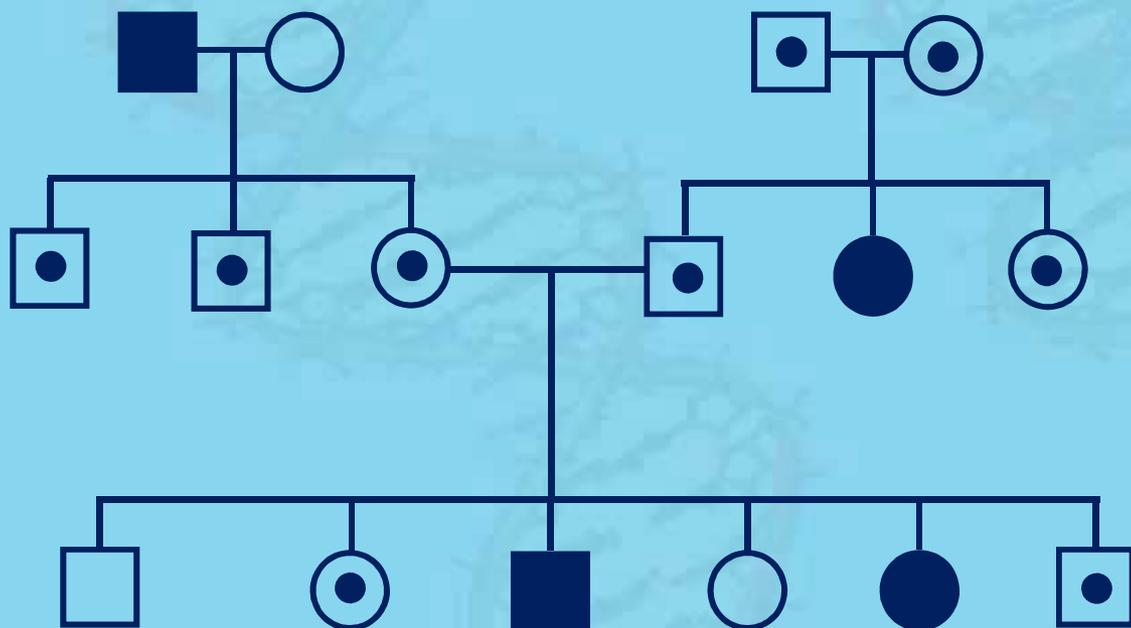


Associati a geni diversi
tutti con modalità di
trasmissione autosomica
recessiva





ESEMPIO di TRASMISSIONE AUTOSOMICA RECESSIVA



Legenda:

- Maschio sano
- Femmina sana
- Maschio affetto
- Femmina affetta
- ◻ Portatore non affetto
- ◉ Portatrice non affetta

- ☆ Possono essere affetti sia i maschi che le femmine
- ☆ Generalmente si osserva un salto di generazione
- ☆ Figli affetti possono nascere da genitori non affetti con una probabilità del 25%

ALBINISMO OCULOCUTANEO di TIPO I (OCA1)

☆ Prevalenza di 1/40.000 nella maggior parte della popolazione

☆ Sottotipo OCA1A:

- ✓ Non sintetizzano melanina nel corso della vita
- ✓ Alterazioni oculari



(1)

☆ Sottotipo OCA1B:

- ✓ Non sintetizzano melanina alla nascita
- ✓ Dopo i primi anni di vita pigmentazione generalizzata



(2)

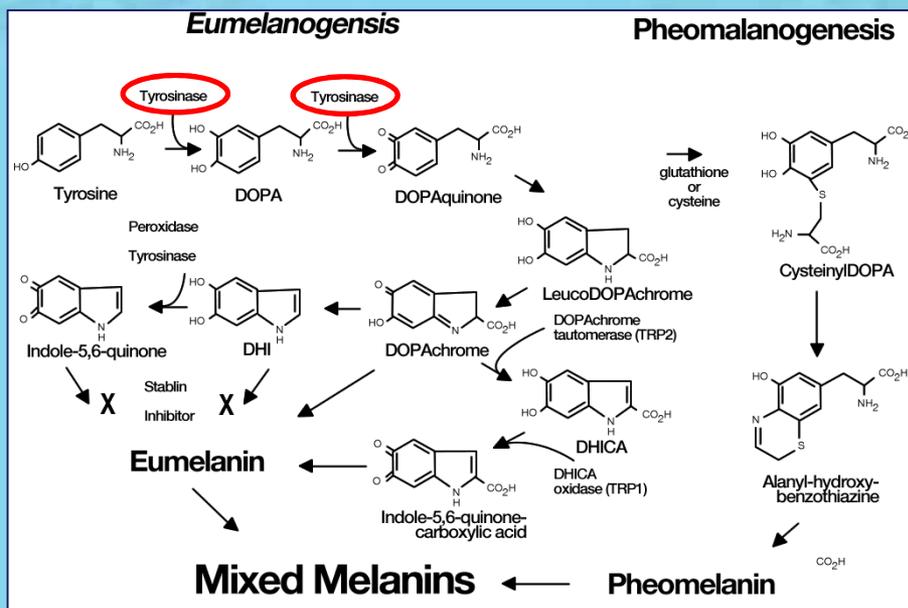
(1) Carden SM, 1998

(2) www.knowlton-family.co.uk

☆ Causato da mutazioni nel gene TYR (11q14.2)



- ✓ Composto da 5 esoni
- ✓ Codifica per l'enzima TIROSINASI che catalizza i primi due passaggi della biosintesi della melanina



<http://photoprotection.clinuvel.com>

ALBINISMO OCULOCUTANEO di TIPO II (OCA2)

- ☆ Prevalenza di circa 1/36.000 negli USA, di 1/10.000 tra gli Afro-Americani e di 1/3.900 nel Sud dell'Africa
- ☆ Caratteristiche cliniche:
 - ✓ Ipopigmentazione (quantità di pigmento può variare)
 - ✓ Denominato "OCA BROWN(BOCA)" negli Africani
 - ✓ Alterazioni oculari di variabile intensità



www.knowlton-family.co.uk



☆ Forma di Albinismo causata da mutazioni nel gene P (o gene OCA2)

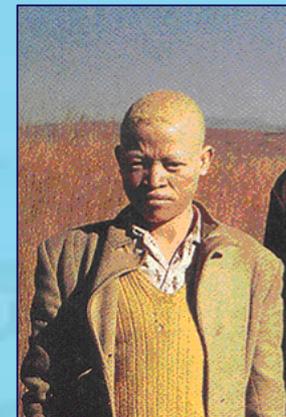


- ✓ Localizzato sul cromosoma 15q11.2-q12
- ✓ Composto da 24 esoni
- ✓ Codifica per una proteina integrale posta sulla membrana dei melanosomi
- ✓ Regola il pH all'interno dei melanosomi, creando un ambiente ottimale per l'attività tirosinasi
- ✓ La mutazione più frequente riscontrata nella popolazione africana è una delezione di 2.7 kb nell'esone 7 (Duram-Pierre D., 1994)

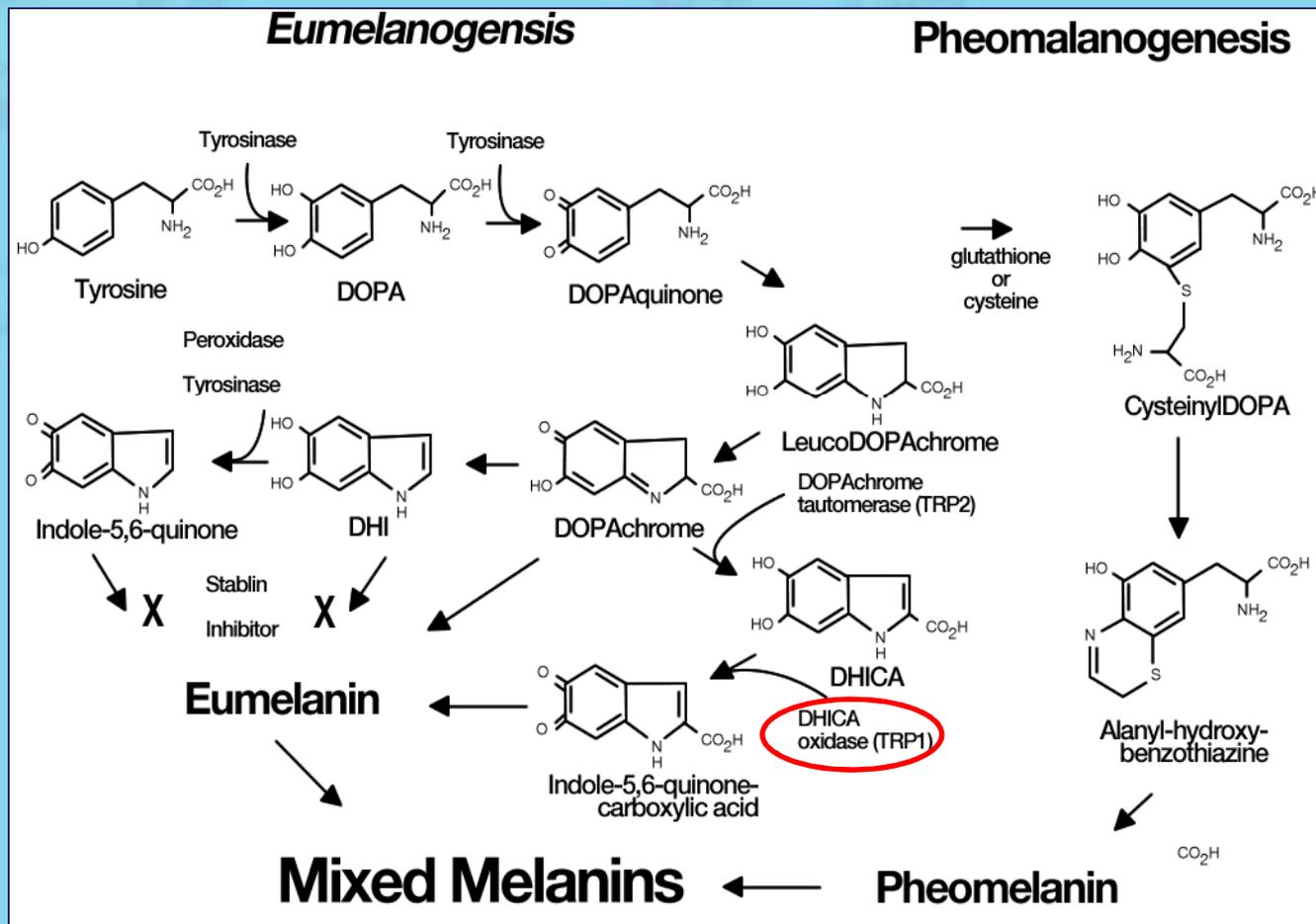


ALBINISMO OCULOCUTANEO di TIPO III (OCA3)

- ☆ Prevalenza nella popolazione Africana di 1/8.500 individui
- ☆ Forma molto rara tra la popolazione Caucasica e in quella Asiatica
- ☆ Denominato anche OCA Rufous (ROCA): fenotipo tendente al rosso
- ☆ Causato da mutazioni nel gene TYRP1, localizzato sul cromosoma 9p23 e composto da 8 esoni



☆ Il gene TYRP1 codifica per un enzima coinvolto nella biosintesi della melanina



ALBINISMO OCULOCUTANEO di TIPO IV (OCA4)

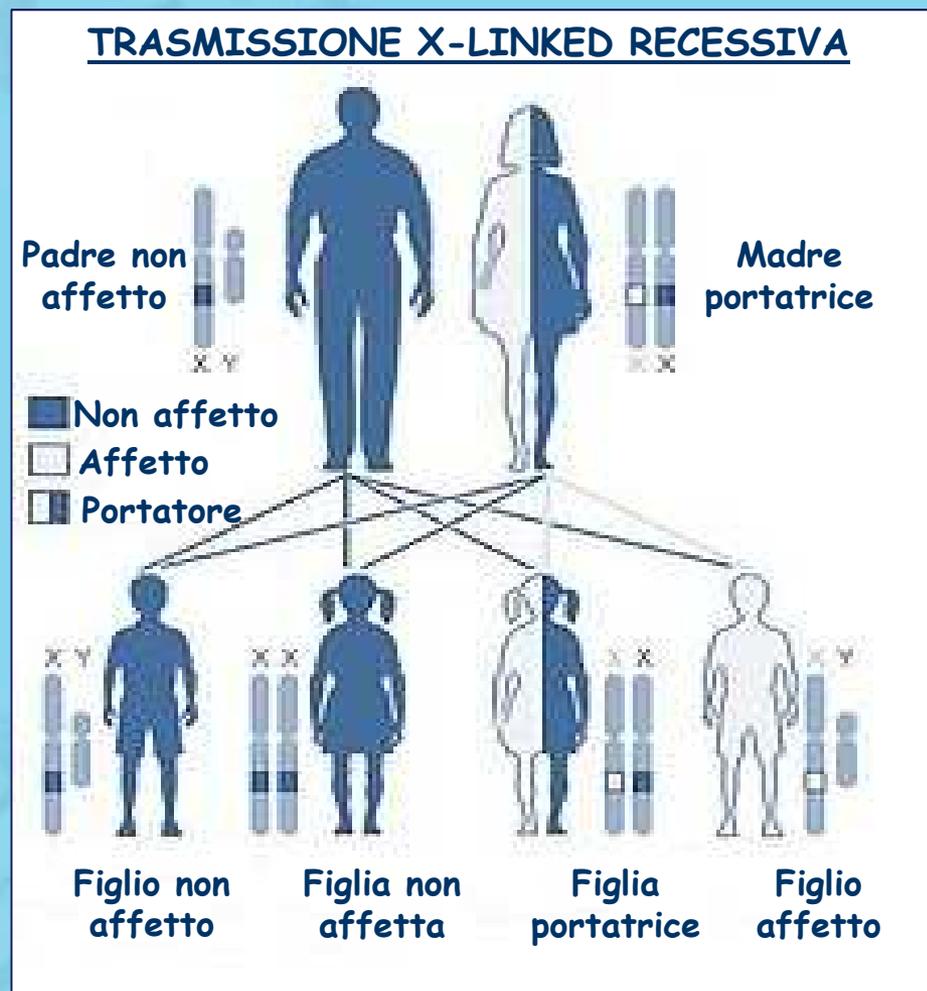
- ☆ Forma di Albinismo che non si distingue dall'OCA2 per le caratteristiche cliniche
- ☆ Si distingue solo per l'eziologia genetica
- ☆ Causato da mutazioni nel gene MATP (o SLC45A2), localizzato sul cromosoma 5p13.3
- ☆ MATP è composto da 7 esoni e codifica per un trasportatore di membrana dei melanosomi
- ☆ Ad oggi sono state riscontrate mutazioni in circa 5-8% dei pazienti tedeschi e nel 18% dei pazienti giapponesi. Recentemente in Italia è stato riscontrato nel 6,7% dei pazienti



www.knowlton-family.co.uk

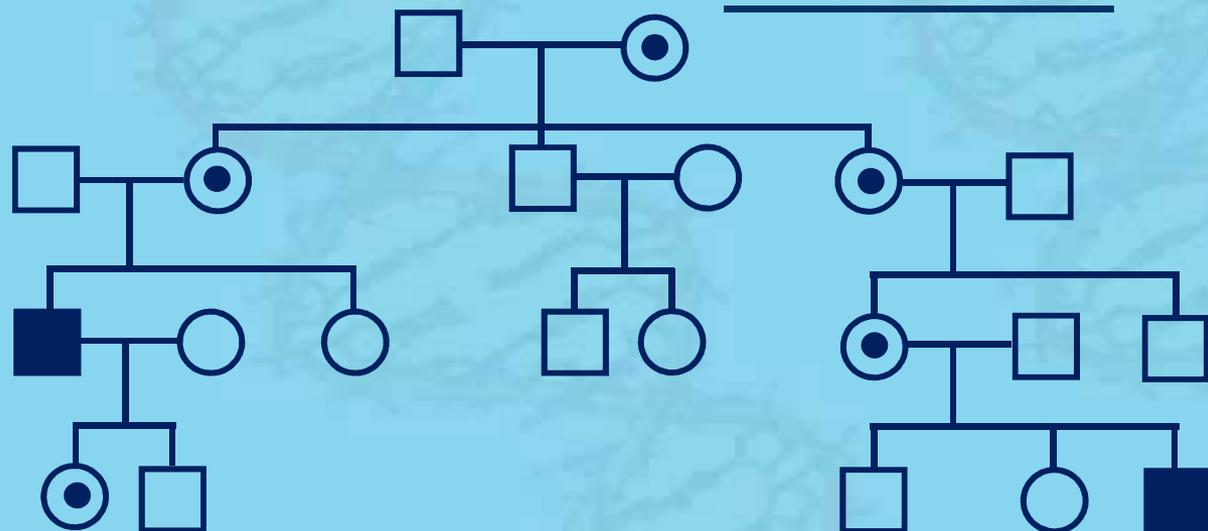
ALBINISMO OCULARE

- ☆ Causa ipopigmentazione solo a livello oculare
- ☆ Caratteristiche cliniche:
 - ✓ Ipoplasi della fovea
 - ✓ Depigmentazione RPE
 - ✓ Nistagmo
 - ✓ Fotofobia
 - ✓ Decussazione anomala nervi ottici
- ☆ Segregazione recessiva X-linked





ESEMPIO di TRASMISSIONE RECESSIVA X-LINKED



Legenda:

- Maschio sano
- Femmina sana
- Maschio affetto
- Femmina affetta
- ◻ Portatore non affetto
- ◉ Portatrice non affetta

- ☆ Sono affetti prevalentemente i maschi
- ☆ I maschi affetti trasmetteranno l'allele mutato a tutte le figlie femmine (portatrici)
- ☆ Le femmine portatrici trasmetteranno la mutazione al 50% dei figli maschi
- ☆ Non si osserva trasmissione padre-figlio maschio

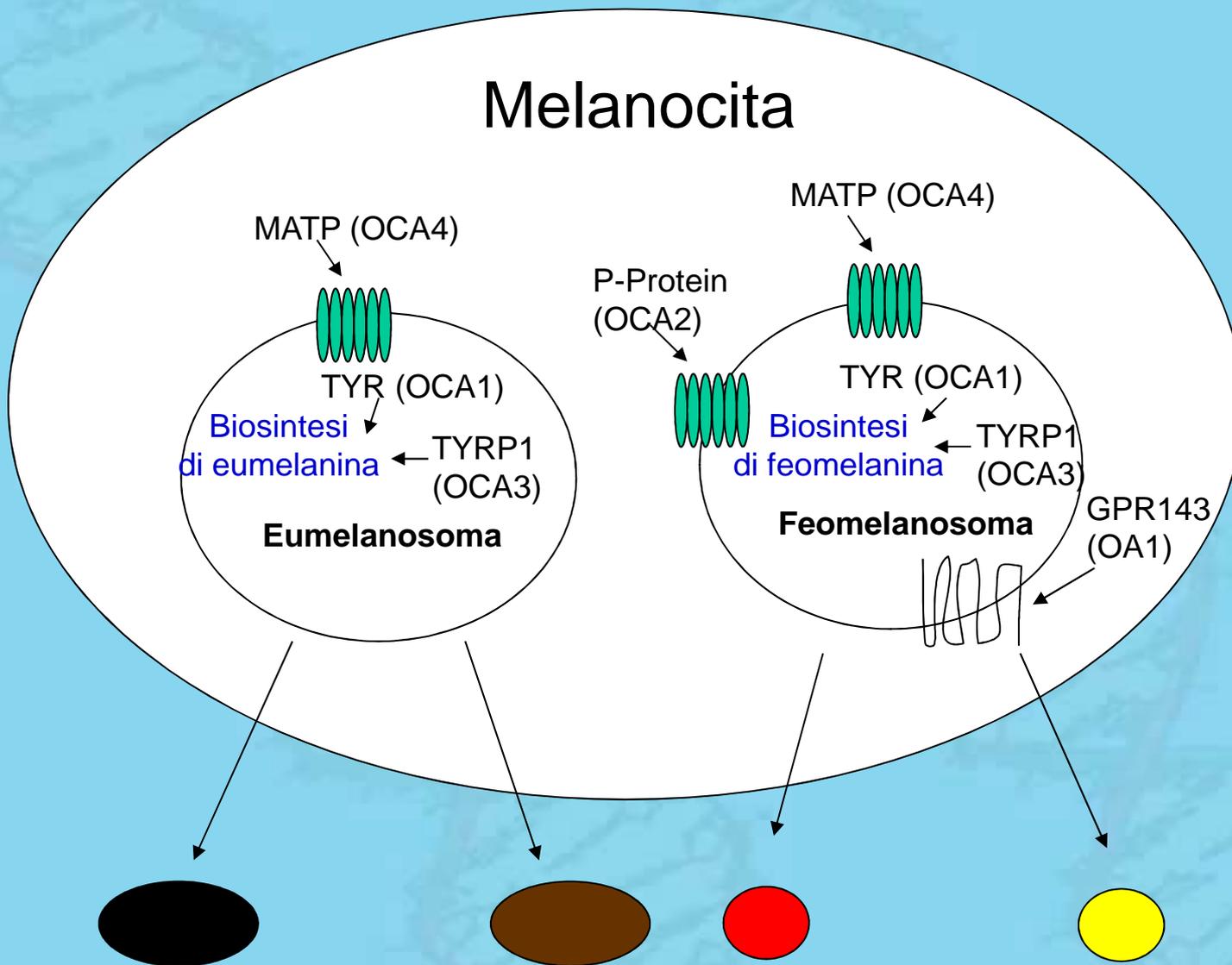


ALBINISMO OCULARE di TIPO I (OA1)

- ☆ Prevalenza di 1/50.000 negli USA
- ☆ Causato da mutazioni nel gene *GPR143*, localizzato sul cromosoma Xp22.3, composto da 9 esoni
- ☆ Il gene *GPR143* è espresso nella pelle e nelle cellule dell'epitelio pigmentato della retina, nelle quali i melanosomi sono più grandi del normale
- ☆ Il gene *GPR143* codifica per un recettore di membrana associato ad una proteina G posto nella membrana dei melanosomi



www.knowlton-family.co.uk



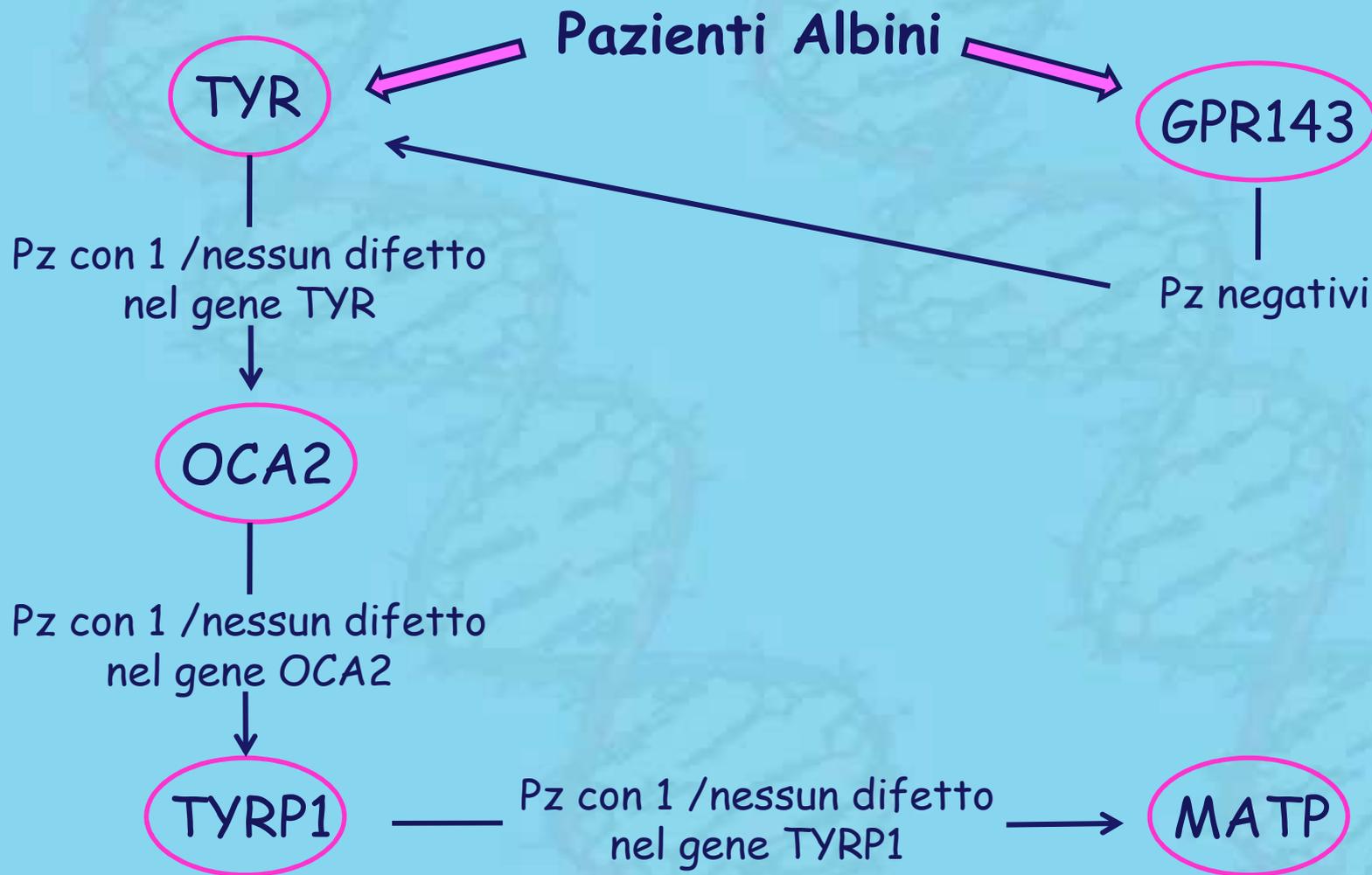


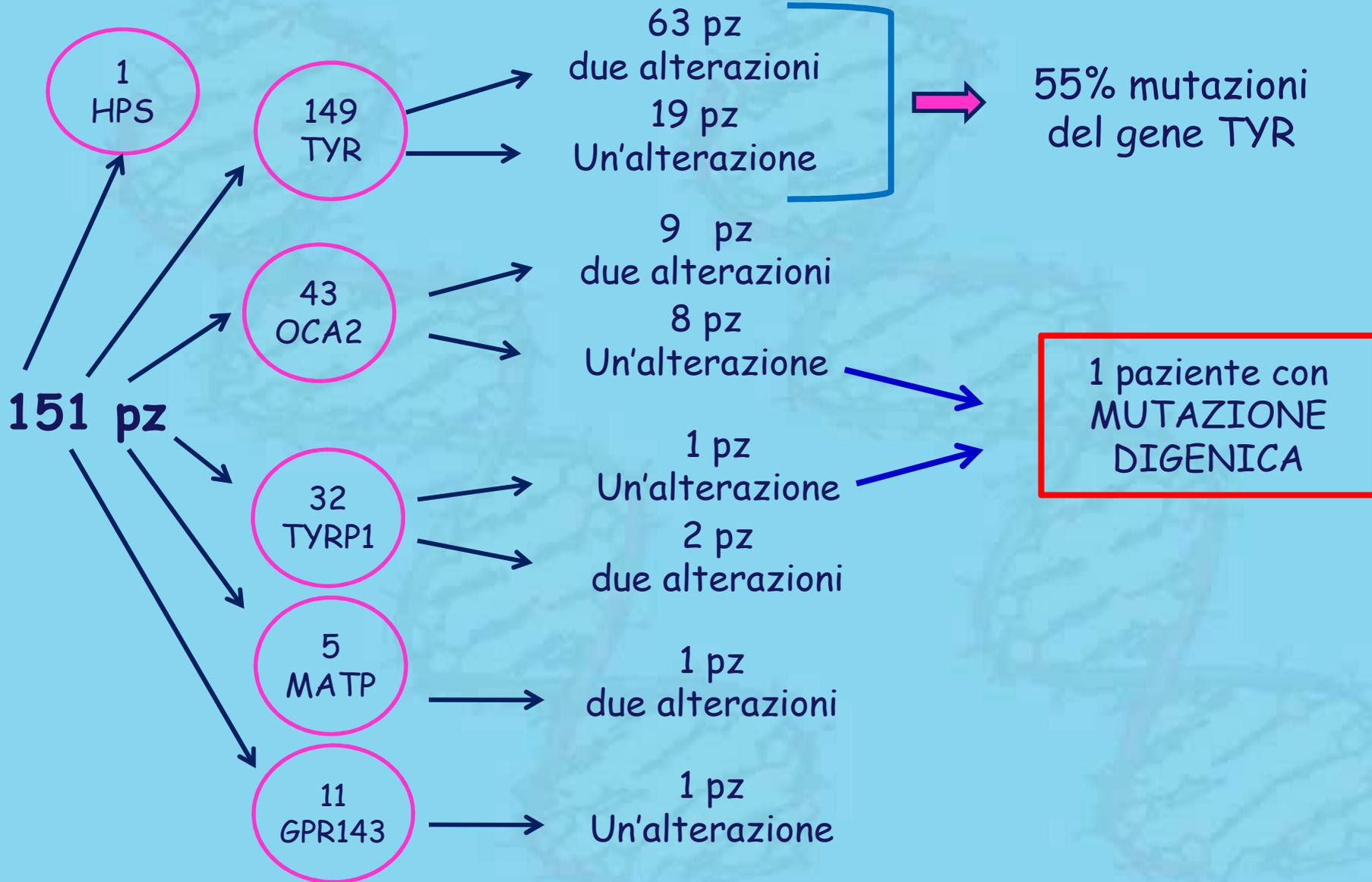
DIAGNOSI DIFFERENZIALE di OCA e OA: PERCORSO DIAGNOSTICO MULTIDISCIPLINARE

- ☆ Percorso diagnostico affrontato dai pazienti albinici:
- ✓ Esami oculistici
- ✓ Esami dermatologici
- ✓ Esami audiometrici
- ✓ Consulenza genetica
- ✓ Prelievo ematico
- ✓ Test di aggregazione piastrinica per un'analisi differenziale di Sindrome di Hermansky-Pudlak
- ✓ Analisi genetica dei geni TYR, OCA2, TYRP1, MATP e GPR143



METODI di INDAGINE e CASISTICA







PER PRENOTARE il PERCORSO DIAGNOSTICO MULTIDISCIPLINARE

Sig.ra ROSA VITALE

Segreteria Oculistica Pediatrica
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Tel. 02-64443297

rosa.vitale2@ospedaleniguarda.it



Analisi Biochimico Cliniche e Patologia Clinica - Laboratorio di Genetica Medica Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Dr. G. Gesu

Dr.ssa E. Manfredini

Dr. A. Marocchi

Dr.ssa M.C. Patrosso

Dr.ssa S. Penco

Dr.ssa M. Al Oum

Dr.ssa A. Del Longo

Dr.ssa E. Piozzi



ALBINISMO.EU

ALBINIT

Nota di chiusura: Parte del lavoro presentato è
tratto da bibliografia esistente e già resa pubblica