

## Relazioni [Sessioni Plenarie]

### Sessione inaugurale

#### MALATTIE MONOGENICHE IN SARDEGNA [Lettura Magistrale]

Antonio Cao

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie - Sez. Clinica e  
Biologia dell'Età Evolutiva -Università degli Studi di Cagliari

La popolazione Sarda è molto omogenea geneticamente, probabilmente quale risultato di un effetto fondatore. La popolazione sarda attuale appare infatti costituita dall'espansione di un limitato gruppo di individui cosiddetti «fondatori» che raggiunsero l'isola in epoca paleolitica (circa 10-13.000 anni B.C.). Gli studi sul sistema HLA hanno inequivocabilmente dimostrato la profonda distanza genetica della popolazione Sarda da altri popoli dell'Italia continentale e di altre regioni del Mediterraneo. Utilizzando il medesimo sistema HLA questi studi hanno anche dimostrato un'elevata omogeneità genetica di tutta la popolazione sarda, sia quella costiera che di quella che vive nelle regioni interne dell'isola.

Alcune malattie genetiche sia autosomiche recessive come l' $\alpha$  e  $\beta$  talassemia; che legate al cromosoma X, come il difetto in Glucosio-6-Fosfato-Deidrogenasi (G6PD) sono estremamente frequenti in Sardegna per l'effetto selettivo positivo esercitato sui portatori di questi difetti genetici da parte della progressiva epidemia malarica da *Plasmodium Falciparum*.

Sia le malattie genetiche frequenti ( $\alpha$  e  $\beta$  talassemie, difetto di G6PD) che quelle rare [malattia di Wilson, Sindrome Polighiandolare Autoimmune tipo 1 (APECED), Emocromatosi familiare, MEN2A, Ipercolesterolemia Familiare (ARH)] sono nella popolazione Sarda geneticamente omogenee, risultando dall'effetto di un limitato numero di mutazioni a differenza della elevata eterogeneità che si riscontra ad esclusione della G6PD in altre popolazioni. Questa omogeneità genetica di molte malattie autosomiche recessive è certamente determinato dall'effetto fondatore di cui abbiamo già parlato.

La  $\beta$ -talassemia in Sardegna, pur essendo dal punto di vista genetico estremamente omogenea (il 95% dei casi è determinato da una singola mutazione: mutazione nonsense CAG→TAG al codone 39) è eterogenea clinicamente. Si distinguono infatti una forma grave trasfusione-dipendente (talassemia major) e forme relativamente lievi che non necessitano di trasfusioni per la sopravvivenza (Talassemia intermedia). Uno dei fattori capaci di

migliorare l'espressione clinica della  $\beta$ -talassemia è la co-trasmissione di determinanti genetici di persistente produzione di emoglobina fetale (HbF) nella vita adulta.

Studi recenti di associazione genomica nella popolazione Sarda hanno confermato il ruolo di una mutazione comune del promoter del gene  $G\gamma$  ( $G\gamma$ -158 C→T) ed hanno individuato due loci nelle regioni 6q23 e 2q15 responsabili della variabilità della produzione di HbF. Il locus nel cromosoma 2 riguarda il gene Bcl11A, che codifica per un fattore di trascrizione del tipo «zinc finger» che è espresso nei precursori eritroidi e svolge un ruolo di soppressore della produzione dell'HbF. Specificatamente il polimorfismo di questo gene T/C è associato a variazioni della produzione di HbF, essendo la variante C associata ad elevata produzione. Un'analisi di questo polimorfismo nei pazienti con diverse forme cliniche di  $\beta$ -talassemia ha dimostrato che i genotipi CC e CT sono più frequenti nella talassemia intermedia rispetto a quella major.

Nel cromosoma 6 il locus che controlla la produzione di HbF si trova nella regione genomica situata tra il gene HBS1L ed il gene MYB, ma il fattore responsabile dell'effetto sulla HbF non è stato definito. Tuttavia un polimorfismo G-C di questa regione è associato al livello di produzione di HbF. L'allele G-, associato ad alta produzione, risulta, analogamente a quanto detto per Bcl11A, associato alla talassemia intermedia.

Queste ricerche hanno consentito di trovare due fattori genetici, capaci di condizionare una elevata produzione di HbF e conseguentemente di migliorare il fenotipo della  $\beta$ -talassemia con una produzione di HbF che compensa almeno in parte la ridotta produzione di emoglobina adulta (HbA).

Ricerche ulteriori hanno condotto a chiarire in gran parte il meccanismo dello «switch» HbF→HbA nel periodo fetoneonatale, che risulta legato alle funzioni attivante dalle catene  $\beta$  di EKLF ed a quelle soppressorie delle catene  $\gamma$  di Bcl11A. Queste ricerche potrebbero portare a lungo termine alla individuazione di molecole che interferendo sul meccanismo di switching consentirebbero di attivare la produzione di HbF e così guarire la  $\beta$ -talassemia.

In conclusione lo studio genetico della popolazione sarda ha contribuito a chiarire la patologia molecolare e la correlazione genotipo-fenotipo di molte malattie monogeniche di questa popolazione, aprendo la strada per lo sviluppo di terapie farmacologicamente innovative.