



## MALATTIE MONOGENICHE

SELEZIONA IL KIT: EUMEDCBY2291

[Malattie monogeniche](#) / [Malattia di Tay-Sachs](#)

# Malattia di Tay-Sachs

La malattia di Tay-Sachs è una malattia neurodegenerativa progressiva causata da difetti dell'enzima lisosomiale esosaminidasi-A, codificato dal gene HEXA. I difetti dell'enzima portano a un accumulo di gangliosidi GM2, tossici per i neuroni.

## Il risultato è

Variante assente

La gangliosidosi GM2 o malattia di Tay-Sachs è una delle malattie autosomiche recessive più conosciute e appartiene al gruppo delle malattie da accumulo lisosomiale. Questa condizione è caratterizzata dall'accumulo di gangliosidi GM2 (un tipo di lipide) a causa di una carenza dell'enzima lisosomiale esosaminidasi-A.

La malattia di Tay-Sachs è causata da varianti patogene nel gene HEXA che codifica per l'esosaminidasi-A. A seconda di come la variante influisce sull'enzima e sull'attività enzimatica residua, i sintomi possono essere più o meno gravi. I difetti nell'esosaminidasi-A fanno sì che i gangliosidi di tipo GM2, che sono molecole importanti nelle membrane dei neuroni e sono essenziali per lo sviluppo e la funzione neuronale, non vengano degradati correttamente nei lisosomi e si accumulino fino a raggiungere livelli tossici che, in ultima analisi, scatenano la malattia.

La prevalenza della gangliosidosi è di 1 su 3.900 nascite tra gli ebrei Ashkenazi e di 1 su 1.000.000 di nascite nella popolazione generale. Sebbene l'incidenza della malattia sia molto bassa, si stima che una persona su 250 sia portatrice di una variante Tay-Sachs.





## Sintomi

Sono state descritte tre varianti a seconda dell'età di insorgenza della malattia:

- La forma precoce o infantile (attività enzimatica 0-5%) è la più grave e presenta come sintomi principali una degenerazione della materia grigia che inizia tra i 3 e i 6 mesi di età, con debolezza muscolare, irritabilità e aumento della sensibilità agli stimoli sensoriali come quelli uditivi. La comparsa di una macchia rosso ciliegia nella macula dell'occhio può essere indicativa della malattia.
- Nella forma giovanile (attività enzimatica 10-15%), l'esordio della malattia è tra i 2 e i 6 anni di età, con atassia, disturbi comportamentali e una progressiva perdita delle capacità intellettive che finiscono per compromettere la sopravvivenza dei pazienti.
- La forma cronica dell'adulto (attività enzimatica 10-15%) può esordire intorno ai 10 anni, anche se spesso il disturbo non viene diagnosticato fino all'età adulta. Si presenta con debolezza muscolare agli arti inferiori, atrofia, incoordinazione, tremore, distonia e manifestazioni psichiatriche con deterioramento cognitivo.

## Gestione della malattia

Non esiste un trattamento efficace per la malattia di Tay-Sachs; i farmaci vengono utilizzati per alleviare i sintomi, come gli antiepilettici. Attualmente si stanno sviluppando diverse strategie per trattare la malattia, tra cui la terapia enzimatica sostitutiva, la terapia con chaperoni, la terapia di riduzione del substrato, la terapia genica e la terapia sostitutiva con cellule staminali ematopoietiche.

## Relazione tecnica

Varianti analizzate



SNP

**rs387906311**

GEN O REGIONE

**HEXA**

GENOTIPO

**CC**

SNP

**rs121907957**

GEN O REGIONE

**HEXA**

GENOTIPO

**CC**

SNP

**rs387906309**

GEN O REGIONE

**HEXA**

GENOTIPO

**DD**

SNP

**rs767041069**

GEN O REGIONE

**HEXA**

*Per ottenere i risultati, vengono valutate le varianti considerate patogene secondo i database pubblici di riferimento, come ClinVar. La tecnica utilizzata è la genotipizzazione con un chip di DNA (Global Screening Array personalizzato di Illumina®).*

Il gene HEXA codifica la subunità alfa dell'enzima lisosomiale esosaminidasi-A, la cui carenza causa un accumulo tossico di gangliosidi GM2 che porta a una progressiva neurodegenerazione. Sono state descritte numerose mutazioni che causano la malattia di Tay-Sachs e che possono essere presenti in omozigosi o in eterozigosi composta.

La mutazione c.805G>A (p.Gly269Ser) influisce sulla capacità di dimerizzazione dell'enzima, alterandone significativamente la capacità catalitica. Questa variante è associata alla Tay-Sachs a esordio tardivo ed è una delle varianti più comuni che causano la malattia nei pazienti adulti di origine ebraica Ashkenazi, sebbene sia stata riscontrata anche in persone provenienti dall'Europa orientale.

Altre varianti relativamente frequenti nei pazienti Tay-Sachs infantili sono c.1073+1G>A, c.1421+1G>C e c.1274\_1277dupTATC. La variante c.1073+1G>A causa un'alterazione del sito di clivaggio e splice dell'esone 9, dando luogo a una proteina trunca. La mutazione c.1421+1G>C causa un'alterazione del sito di clivaggio e splicing dell'mRNA, con conseguente proteina incompleta. La mutazione c.1274\_1277dupTATC determina la comparsa di un codone di stop precoce e, di conseguenza, una proteina trunca afunzionale. Le varianti c.1421+1G>C e c.1274\_1277dupTATC sono frequenti negli ebrei Ashkenazi.

La variante patogena c.1510C>T comporta il cambiamento di un aminoacido arginina in un aminoacido cisteina, diminuendo la capacità catalitica dell'enzima. È associata alla forma infantile della malattia ed è stata riscontrata soprattutto nei pazienti caucasici.

D'altra parte, la variante più comune nei canadesi francesi è c.571-1G>T, una delezione di 7,6 kb, che include l'esone 1 e il promotore del gene HEXA, ed è presente nell'80% dei pazienti giapponesi.

## Bibliografia

- [Park JH, Ko JM, Kim MS, et al.](#) Novel HEXA variants in Korean children with Tay-Sachs disease with regression of neurodevelopment from infancy. *Mol Genet Genomic Med.* 2021 Jun;9(6):e1677.
- [Ou L, Kim S, Whitley CB, Jarnes-Utz JR.](#) Genotype-phenotype correlation of gangliosidosis mutations using in silico tools and homology modeling. *Mol Genet Metab Rep.* 2019 Jul 17;20:100495.
- [Ramani PK, Parayil Sankaran B.](#) Tay-Sachs Disease. 2022 Mar 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- [Toro C, Shirvan L, Tifft C.](#) HEXA Disorders. 1999 Mar 11 [updated 2020 Oct 1]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.

### Limiti dello studio

*L'analisi non copre tutte le possibili varianti nei geni correlati alle malattie monogeniche. Pertanto, l'assenza e la presenza di varianti non escludono la possibilità di essere portatori di altre varianti non analizzate in questa sede.*

*Il test tellMeGen™ non è una diagnosi. Prima di prendere qualsiasi decisione che possa avere un impatto sulla tua salute e/o in caso di sintomi, dovresti consultare il tuo medico.*

## Test genetico e risultati

Esame genetico

Test Genetico

Risultati

Predisposizione genetica alle malattie

Malattie ereditarie

Farmacogenetica

Tratti di personalità

Wellness

Antenati

DNA Connect

Raw Data



[Acquista](#)

## Servizio genetico personalizzato

[Consulenza genetica](#)

[Susceptibilità genetica](#)

## tellmeGen™

[Blog di genetica](#)

[Chi siamo](#)

[Contatti distributori](#)

## Termini e condizioni

[Gestione dei cookie](#)

[Politica dei resi](#)

[Politica sulla privacy](#)

[Politica sugli aggiornamenti e ripetizione del test](#)

[Termini legali](#)

[Documento di consenso legale](#)

[Domande frequenti](#)



*"Il nostro obiettivo è che tutti abbiano accesso alle loro informazioni genetiche ovunque nel mondo mediante un dispositivo collegato a Internet in modo da poterle condividere con il proprio medico."*

*Gruppo di medici TellmeGen*

► [Spagna](#)

► [Stati Uniti](#)

► [Regno Unito](#)



- ▶ Germania
- ▶ Italia
- ▶ Messico
- ▶ Brasile
- ▶ Perù
- ▶ Panama
- ▶ Colombia
- ▶ Kazakistan
- ▶ Emirati Arabi Uniti
- ▶ Arabia Saudita
- ▶ Australia

