



UniMe  
1548

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA**

DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA UMANA DELL'ADULTO  
E DELL'ETÀ EVOLUTIVA "G. BARRESI"

*CORSO DI LAUREA IN TERAPIA DELLA NEURO E PSICOMOTRICITÀ  
DELL'ETÀ EVOLUTIVA*

**LA SINDROME DI RETT**

*L'importanza del trattamento neuropsicomotorio in paziente  
con Sindrome di Rett: la storia di Delia*

Tesi di laurea di:

Serena Di Mulo

Matricola: 519472

Relatrice:

Chiar.ma Prof.ssa Gabriella Di Rosa

Anno Accademico 2022/2023



*I sogni che abbiamo arrivano fin dove li portiamo;  
quelli che si realizzano hanno viaggiato con noi fino alla fine.*

# SOMMARIO

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>1</b>
<b>CAPITOLO 1: Aspetti generali della Sindrome di Rett.....</b>	<b>2</b>
1.1 Cenni storici e definizione.....	2
1.2 Epidemiologia ed incidenza.....	4
1.3 Eziologia e geni coinvolti.....	5
1.4 Insorgenza e manifestazioni fenotipiche nella forma classica.....	15
1.5 Stadi clinici di esordio e decorso della patologia.....	16
1.6 Descrizione delle forme atipiche o varianti.....	22
1.7 Criteri diagnostici.....	24
1.8 Comorbidità e prognosi.....	28
1.9 Associazioni.....	34
<b>CAPITOLO 2: La neuropsicomotricità in pazienti con Sindrome di Rett.....</b>	<b>35</b>
2.1 Neuroplasticità.....	35
2.2 Sviluppo motorio.....	42
2.3 Sensibilità e propriocezione.....	56
2.4 Sviluppo linguistico.....	60
2.5 Sviluppo cognitivo.....	70
2.6 Teoria della mente.....	78
2.7 Valutazione, scale e test standardizzati.....	81

<b>CAPITOLO 3: Presentazione del caso clinico.....</b>	<b>95</b>
3.1 Anamnesi personale.....	95
3.2 Certificazione della disabilità.....	108
3.3 Diagnosi funzionale.....	111
3.4 Terapie, approcci riabilitativi ed obiettivi.....	120
<b>CONCLUSIONE.....</b>	<b>134</b>
<b>BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....</b>	<b>135</b>

## INTRODUZIONE

Alla base di questo elaborato vi è lo studio della Sindrome di Rett, rara patologia genetica del neurosviluppo che riguarda quasi esclusivamente il sesso femminile. Questa malattia congenita interessa lo sviluppo del sistema nervoso centrale, con un coinvolgimento di vari organi ed apparati e conseguente alterazione del normale funzionamento cognitivo, linguistico e motorio. Nonostante si tratti di una patologia rara risulta essere la seconda causa, dopo la Sindrome di Down, di disabilità intellettiva grave nel sesso femminile.

L'elaborato si pone l'obiettivo di dimostrare quanto un trattamento neuropsicomotorio precoce ed individualizzato possa davvero migliorare significativamente la prognosi di queste pazienti. Il centro dell'analisi di questo progetto di tesi verte soprattutto sul confronto tra il fisiologico sviluppo di un bambino normotipico e lo sviluppo che invece caratterizza la crescita di queste bambine. Verranno infatti approfonditi gli ambiti cognitivo, motorio, linguistico e sensoriale-proprioceettivo, al fine di mettere a paragone le due differenti traiettorie di sviluppo.

Prima di procedere con il presente contributo, è doveroso esprimere un ringraziamento a Delia e ai suoi splendidi genitori, che dimostrano ogni giorno un'attenzione veramente ammirevole nei confronti della figlia e che hanno fin da subito reso possibile la realizzazione di questo progetto. Infine, auspichiamo che, sulla base dei risultati e delle informazioni raccolte, possano emergere le implicazioni e le ricadute di tali dati sia sul piano dell'assessment e dell'inquadramento evolutivo della Sindrome, sia sul piano dell'intervento educativo. L'augurio è che si inizi davvero a spostare lo sguardo da ciò che le pazienti con Sindrome di Rett non sanno fare e non possono raggiungere, a ciò che esse, con l'intervento costante, paziente e soprattutto fiducioso di chi vive e lavora con loro, possono raggiungere, acquisire e mantenere.

# CAPITOLO 1 - ASPETTI GENERALI DELLA SINDROME DI RETT

## 1.1 CENNI STORICI E DEFINIZIONE

La denominazione "Sindrome di Rett" è attribuita al neurologo austriaco Andreas Rett. Egli fu il primo a individuare questa condizione nel 1954, basandosi sull'osservazione di sintomi condivisi da alcune bambine che aveva visitato, le quali, in modo caratteristico, manifestavano un comportamento peculiare consistente nello strofinare le mani in modo insolito, quasi impegnate in un gesto simile a un movimento di lavaggio. Allargando l'indagine a un campione più esteso, nel 1966 Rett delineò un quadro sintomatologico che presentava stereotipie nelle azioni delle mani, demenza, comportamenti autistici, una marcata inespressività della mimica facciale, andatura atassica<sup>1</sup>, atrofia corticale<sup>2</sup> e iperammoniemia<sup>3</sup>. Tuttavia, il suo contributo ricevette scarsa, se non nulla, attenzione. Una possibile spiegazione per l'oblio in cui versò il lavoro di Rett fino agli inizi degli anni '80 può essere rintracciata, secondo il neuropsichiatra italiano Zappella, nelle problematiche di identificazione nosografica dell'epoca. Dal momento che la Sindrome descritta da Rett difficilmente poteva soddisfare la necessità di una forte corrispondenza tra dato eziologico ed evidenza clinica, essa venne annessa genericamente alla famiglia dell'autismo senza ulteriori accertamenti. La prima identificazione ufficiale di questa patologia avvenne durante un convegno nei primi anni '80, quando il neurologo svedese Hagberg presentò sedici casi di bambine svedesi con un quadro clinico simile a quello precedentemente riconosciuto da Rett. Durante questo incontro con gli studiosi Aicardi, Dias e Ramos, Hagberg individuò circa trenta casi tra bambine provenienti da Svezia, Francia e Portogallo, caratterizzate da un profilo patologico che corrispondeva al quadro originariamente descritto da Rett. Questo contributo, presentato poco dopo, fu considerato come il riconoscimento ufficiale della Sindrome di Rett. In seguito, nel

---

<sup>1</sup> [https://www.treccani.it/enciclopedia/atassia\\_res-e77e5a24-907b-11e1-9b2f-d5ce3506d72e\\_%28Dizionario-di-Medicina%29/](https://www.treccani.it/enciclopedia/atassia_res-e77e5a24-907b-11e1-9b2f-d5ce3506d72e_%28Dizionario-di-Medicina%29/): Cammino caratterizzato da atassia, cioè dall'assenza di coordinamento muscolare e dall'irregolarità dell'azione muscolare. Il paziente non percepisce la posizione dei suoi arti nello spazio.

<sup>2</sup> <https://www.angelinipharma.it/aree-terapeutiche/brain-health/demenze-corticali/>: Forma degenerativa dei tessuti dell'encefalo con conseguente perdita delle funzioni svolte in condizioni fisiologiche.

<sup>3</sup> <https://www.nurse24.it/studenti/indagini-diagnostiche/ammoniemia.html>: Termine che indica la presenza di alti livelli di ammonio o dei suoi composti nel sangue.

1983, fu condotto uno studio su 35 pazienti che contribuì a distinguere questa Sindrome dall'autismo. È importante notare che la sintomatologia della RTT, specialmente nei primi due stadi, può inizialmente apparire vaga e con alcune caratteristiche autistiche. Questo fatto ha portato a diagnosi errate di autismo infantile in più del 70% dei casi di RTT, il che è comprensibile dato che le caratteristiche iniziali possono far sospettare una fase di ritiro autistico. Questi 35 individui coinvolti nello studio presentavano caratteristiche cliniche notevolmente simili, tra cui autismo progressivo, perdita di abilità motorie funzionali della mano, atassia e microcefalia acquisita. Dopo quel periodo, ci fu un incremento di studi sul fenomeno. Nel 1984, durante una conferenza internazionale a Vienna promossa dallo stesso Andreas Rett, furono riconosciuti i criteri diagnostici di inclusione ed esclusione, successivamente revisionati nuovamente nel 1988 dal Rett Syndrome Diagnostic Criteria Working Group (RSDCWG). Nel 1992, presso il laboratorio di Adrian Bird, il gene MeCP2 fu scoperto inizialmente come un fattore in grado di legare le citosine metilate seguite da guanina (CpG) e, in un secondo momento, rivelò la sua capacità di legare tutte le citosine metilate. Sebbene la cascata molecolare esatta attraverso cui la disfunzione di MeCP2 conducesse a fenotipi neuropsichiatrici non fosse ancora completamente chiara, era noto che la mancanza o la presenza di MeCP2 potesse innescare migliaia di cambiamenti nell'espressione genica. Solo nel 1999 fu confermata la causa genetica della Sindrome di Rett: la dottoressa Huda Zoghby, genetista americana, fu la prima a identificare il difetto nel gene MECP2, localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (Xq28), come responsabile della forma classica della malattia. Tuttavia, vi sono ancora numerosi interrogativi riguardo il meccanismo eziologico con cui tale mutazione si manifesta (ipotesi metaboliche, genetiche o neurochimiche sono al vaglio dei ricercatori). Quindi oggi si può affermare che la Sindrome di Rett è una patologia congenita di origine genetica, anche se l'esordio è tardivo. Tale Sindrome è definita come un'encefalopatia neurodegenerativa a evoluzione progressiva ed è stata inclusa nel DSM-IV (1994) tra i Disturbi Generalizzati dello Sviluppo (DGS) insieme ad: Autismo, Sindrome di Asperger, Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia ed il DGS Non Altrimenti Specificato, incluso l'autismo atipico. Con l'introduzione del DSM-5 nel 2013, la comunità scientifica trasferì la Sindrome di Rett dalla sezione dei Disturbi



Generalizzati dello Sviluppo alla sezione delle patologie genetiche, e da quel momento la sindrome non è più considerata come parte dei disturbi dello Spettro Autistico.

## **1.2 EPIDEMIOLOGIA ED INCIDENZA**

La Sindrome di Rett è riconosciuta come la seconda causa più comune di ritardo mentale grave nella popolazione femminile, superata solo dalla Sindrome di Down. Spesso viene diagnosticata erroneamente come autismo o come un ritardo dello sviluppo non specificato, evidenziando la sfida nella corretta identificazione di questa condizione. Mentre nel 1986 i casi conosciuti di RTT in tutto il mondo erano circa 1.150, l'incidenza stimata ad oggi invece è di 1:8.000/15.000 femmine nate senza alcuna apparente specifica preferenza etnica o geografica, considerando l'esistenza di tutte le varianti oltre la forma classica. Sono rarissimi i casi di Sindrome di Rett che riguardano soggetti di sesso maschile, in quanto quasi sempre in questi casi la Sindrome è letale. La diagnosi di RTT risulta complessa a causa della mancanza di informazioni dettagliate sulla patogenesi e dell'assenza di marcatori biologici specifici. Inoltre, la descrizione di questa sindrome è stata disponibile nella letteratura medica in lingua inglese solo dal 1983, il che suggerisce che molti professionisti della salute potrebbero non essere stati pienamente a conoscenza della sindrome durante i primi studi epidemiologici. La Sindrome di Rett si manifesta tipicamente nella prima infanzia, soprattutto nelle femmine, con un'età di insorgenza compresa tra i 6 e i 18 mesi fino ai 2 anni. Dopo un periodo iniziale che sembra seguire uno sviluppo normale nella maggior parte dei casi, si manifesta un improvviso arresto dello sviluppo e la perdita delle abilità precedentemente acquisite. Questo porta gradualmente alla comparsa di un quadro clinico completo della malattia, caratterizzato da un grave deterioramento delle capacità motorie, cognitive, linguistiche e sensoriali. Queste bambine diventano progressivamente dipendenti dagli altri per tutto il corso della loro vita. Tuttavia, il contatto oculare è un loro punto di forza: la comunicazione spesso avviene principalmente attraverso gli occhi e lo sguardo, tanto che la sindrome è conosciuta anche come "malattia delle bambine dagli occhi belli".

### 1.3 EZIOLOGIA E GENI COINVOLTI

Poiché quasi tutti i soggetti affetti dalla Sindrome di Rett sono di sesso femminile, inizialmente si ipotizzò una modalità di trasmissione X-linked dominante. Tuttavia, dato che il 99% dei casi è sporadico, è stato estremamente difficile individuare il locus della malattia attraverso l'analisi di linkage<sup>4</sup> tradizionale. Attraverso informazioni e dati provenienti da casi familiari rari, nel 1999 Amir e colleghi, dopo 16 anni dedicati alla mappatura e al sequenziamento dei geni candidati, hanno identificato il primo gene coinvolto nella genesi della Sindrome di Rett. ovvero il gene che codifica per la Proteina di Legame alla Metil-CPG (MECP2), localizzato sul cromosoma Xq28. Gli studi condotti, compresi quelli su un bambino di sesso maschile gravemente colpito, hanno dimostrato che la RTT è causata da mutazioni dominanti X-linked in un gene soggetto all'inattivazione del cromosoma X (XCI). Queste mutazioni sono principalmente sporadiche, con il 99,5% dei casi risultanti da una mutazione de novo<sup>5</sup>, mentre lo 0,5% viene ereditato dalla madre o tramite mosaicismo somatico<sup>6</sup>. La scoperta è stata sorprendente in quanto il gene MECP2 non sembrava essere un candidato forte per un disturbo cerebrale primario. Questo perché la proteina si esprime in modo ubiquitario ed è associata a regioni ricche di eterocromatina contenenti 5-metilcitosina, suggerendo un potenziale coinvolgimento nel silenziamento genico globale. Dunque, la Sindrome di Rett è comunemente causata da mutazioni nel gene MECP2, che è responsabile della produzione della proteina 2 metilcitosina vincolante. Questa proteina svolge un ruolo cruciale nello sviluppo del cervello, agendo come un interruttore biochimico. La sua funzione include la regolazione dell'espressione genica, contribuendo a determinare quando attivare o disattivare altri geni e regolare la produzione di proteine uniche. Nella Sindrome di Rett, il gene MECP2 presenta mutazioni che portano a strutture anomale o a quantità

---

<sup>4</sup> <https://theory.labster.com/linkage-analysis-it/>: L'analisi di linkage, detta anche "model-based analysis", rappresenta una metodologia statistica classica dell'analisi genetica che, attraverso l'identificazione dei markers, permette di determinare la posizione cromosomica approssimativa di un gene di interesse.

<sup>5</sup> <https://www.ospedalebambinogesu.it/malattie-genetiche-80216/>: Si tratta di una mutazione riconosciuta in un individuo ma non nel corredo genetico dei suoi genitori; dunque, non è stata ereditata, ma è frutto di un evento "nuovo" verificatosi per la prima volta in quell'individuo.

<sup>6</sup> <https://www.diagnosiprenatale.com/diagnosi-prenatale/mosaicismo-diagnosi-prenatale.aspx>: Fenomeno per cui un soggetto presenta alcune linee cellulari con un patrimonio genetico alterato a seguito di mutazioni somatiche.

insufficienti della proteina, causando un'alterata espressione di altri geni. Questi difetti possono avere impatti significativi sullo sviluppo e sul funzionamento del cervello. Sebbene il gene MECP2 sia comunemente associato alla Sindrome di Rett, è vero che non è l'unico gene coinvolto nell'insorgenza della patologia. Attualmente, si ritiene che la RTT, nelle sue diverse manifestazioni, possa derivare principalmente dalla presenza di mutazioni in uno dei seguenti tre geni:

- a) Il gene **MECP2 (MethylCpG Binding protein 2)**: è causa della malattia in circa il 95% delle pazienti con il fenotipo classico della Sindrome di Rett. Nei rari pazienti maschi con il fenotipo RTT classico che presentano mutazioni nel gene MECP2, è stato osservato un cariotipo XXY o la presenza della mutazione a mosaico. Attualmente, sono state identificate oltre 200 mutazioni del MECP2 nelle pazienti con Sindrome di Rett. Tra queste, otto alterazioni frequenti coinvolgono sequenze CpG (R168X, R255X, R270X, R294X, R106W, R133C, T158M e R306C) e rappresentano il 65% delle mutazioni puntiformi<sup>7</sup>. Oltre a quest'ultime, le delezioni estese del gene MECP2 sono anche una causa significativa della RTT, soprattutto nei casi con fenotipo classico. Questo gene è stato identificato anche in altre patologie, quali la Sindrome di Asperger, l'autismo, i DSA (disturbi specifici dell'apprendimento), il ritardo mentale, condizioni simil Sindrome di Angelman<sup>8</sup>, ritardi mentali X- linked non sindromici, Sindrome PPM-X<sup>9</sup> e le sindromi correlate ad esso. Questo gene è formato da quattro esoni ed è sottoposto a splicing alternativo<sup>10</sup> che determina due isoforme proteiche: la prima, denominata MECP2\_e2, ha il codone di inizio nell'esone 2, è costituita da 487 aminoacidi e rappresenta l'isoforma ubiquitaria, con espressione elevata nei fibroblasti e nelle cellule linfoblastoidi;

---

<sup>7</sup> <https://www.microbiologiaitalia.it/didattica/mutazioni-del-dna-puntiformi-cromosomiche-genomiche/>: Le mutazioni puntiformi derivano dall'aggiunta o dalla perdita di una base del DNA, o dalla sostituzione di una base nucleotidica con un'altra.

<sup>8</sup> <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/sindrome-di-angelman>: È una malattia genetica neurologica caratterizzata da grave disabilità intellettiva e dismorfismi facciali, che tende a manifestarsi dai 6-12 mesi di vita in poi.

<sup>9</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8651288/>: È una condizione caratterizzata da disturbi psicotici, parkinsonismo e disabilità intellettiva da lieve a grave e alterazioni dello sviluppo del linguaggio.

<sup>10</sup> [https://www.treccani.it/enciclopedia/splicing-alternativo\\_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/](https://www.treccani.it/enciclopedia/splicing-alternativo_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/): Lo splicing alternativo è un processo che consente di ottenere molecole di mRNA mature da uno stesso trascritto primario. Questo aumenta la diversità delle proteine generate da un gene, consentendo la produzione di varianti proteiche e contribuendo alla complessità del proteoma umano.

la seconda, l'isoforma MECP2\_e1, scoperta nel 2004, non contiene l'esone 2, inizia con il codone nell'esone 1, è composta da 498 aminoacidi ed è quella maggiormente espressa nell'encefalo. Il gene MECP2 è composto da circa 1500 basi che codificano per una proteina di circa 500 aminoacidi detta Proteina di Legame al Methyl-CpG 2 (Methyl-CpG binding protein 2). Anticamente, questa proteina era conosciuta per la sua capacità di agire come un silenziatore dell'espressione genica. Infatti, MECP2 si lega alle regioni CpG metilate del DNA e, attraverso il reclutamento di co-repressori e istone deacetilasi, è in grado di reprimere la trascrizione genica. Inoltre, è possibile affermare che MECP2 influenza preferenzialmente le modalità di splicing, la ritenzione degli introni e lo skipping degli esoni, e guida lo splicing alternativo di set distinti di geni in condizioni di base e dopo l'apprendimento. L'analisi comparativa del trascrittoma regolato da MECP2 con il pool di mRNA con giunzione alternativa, ha rivelato che l'interruzione di MECP2 altera l'abbondanza relativa di isoforme con giunzione alternativa senza influenzare i livelli complessivi di mRNA. Questi risultati rivelano come MECP2 regoli la funzione cerebrale, in particolare le capacità cognitive, e fanno luce sui meccanismi fisiopatologici della Sindrome di Rett.

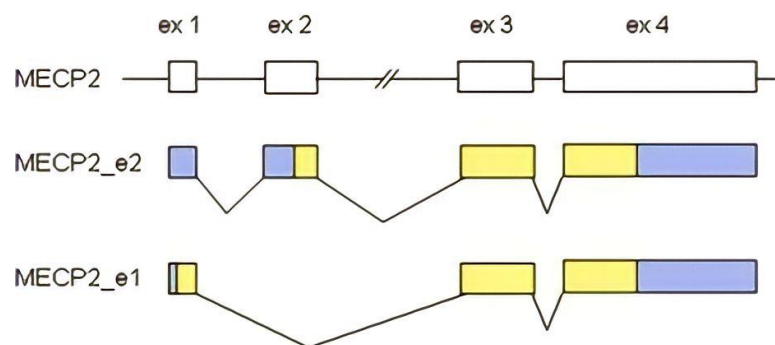


Figura 1 - Struttura genomica di MECP2 e varianti di splicing. Le porzioni codificanti sono rappresentate in giallo.

Le mutazioni nel gene MECP2 possono manifestarsi attraverso diversi meccanismi. Una mutazione missenso coinvolge la sostituzione di una base del DNA con un'altra, portando alla sostituzione di un amminoacido nella sequenza proteica. D'altra parte, una mutazione nonsense implica la sostituzione di una base che può interrompere prematuramente la sintesi della proteina, risultando in un gene MECP2 più corto. In alcune situazioni, potrebbe verificarsi una mutazione per inserzione, che comporta l'aggiunta di una o più basi nel gene, provocando una modifica nella sequenza degli amminoacidi della proteina. In alternativa, la mutazione per delezione implica la perdita di un segmento di DNA del gene, con una variazione nella lunghezza che può variare da una singola base a migliaia. Anche in questo caso, la delezione altera l'informazione contenuta nel gene e, di conseguenza, la proteina risultante.

- b) Il gene **CDKL5 (Cyclin Dependent Like 5 Kinase)**: è quasi sempre coinvolto nella patogenesi delle forme di Sindrome di Rett con epilessia precoce che si manifesta nei primi mesi di vita. Nel 2005 sono state riconosciute le prime mutazioni nel gene CDKL5, che rappresenta il secondo gene causante la Sindrome. Questo gene è localizzato in Xp22 e presenta diverse isoforme, tra cui l'isoforma I che contiene l'esone 1 con 21 frammenti ed è espressa in una vasta gamma di tessuti, e l'isoforma II che contiene gli esoni 1a e 1b con 22 frammenti ed è trascritta solo nei testicoli e, in quantità più basse, nell'encefalo fetale. Recentemente, sono state riconosciute due nuove isoforme: l'isoforma 16b, che contiene un esone aggiuntivo localizzato tra il vecchio esone 16 e il 17, e si trova in grandi quantità nei fibroblasti umani e nel cervello di topo; e l'isoforma più corta con soli 18 esoni, in cui l'esone 18 è più lungo a causa di una prolungata porzione non codificante di 170 nucleotidi. L'individuazione di nuove isoforme ha rilevanza dal punto di vista diagnostico poiché richiede un'analisi più completa che consideri anche queste regioni precedentemente non esaminate. Funzionalmente, il gene CDKL5 codifica per una proteina con attività chinasi, il che significa che può fosforilare<sup>11</sup> altre proteine, inclusa sé

---

<sup>11</sup> <https://www.treccani.it/enciclopedia/fosforilazione>: Si tratta di un processo chimico che comporta l'aggiunta di un gruppo fosfato ad una proteina o ad un'altra molecola. È quindi una funzione importante in quanto rappresenta uno dei segnali di comunicazione fra le proteine all'interno della cellula, determinando attivazione o disattivazione e anche un cambiamento della loro funzionalità.

stessa. Il gene CDKL5 viene espresso attivamente nel primo periodo postnatale e, a differenza di MECP2, nel cervello adulto si trova solo nei neuroni, ma non nelle cellule dell'astroglia<sup>12</sup>, è presente sia nel citoplasma delle cellule in divisione, sia nel nucleo e si trasferisce da un compartimento all'altro, in maniera differente a seconda dell'area del cervello e del momento dello sviluppo. Ad oggi sono state identificate in letteratura circa 80 pazienti con mutazione in CDKL5, fra cui anche 13 maschi. La maggior parte delle mutazioni, circa 50, sono puntiformi, cioè, interessano uno o pochi nucleotidi della sequenza e comunque sono evidenziabili tramite la tecnica del sequenziamento<sup>13</sup>. Si tratta di mutazioni missenso all'interno del dominio catalitico, mutazioni nonsense causanti la terminazione prematura della proteina, distribuite lungo l'intera sequenza del gene, varianti di splicing e mutazioni frame-shift<sup>14</sup>. Le rimanenti 30 interessano delezione di regioni più estese, comprendenti uno o più esoni del gene, e non possono essere evidenziate con la tecnica precedente, ma con la tecnica dell'MLPA<sup>15</sup> o della PCR quantitativa<sup>16</sup>. Le caratteristiche cliniche più comuni associate con le mutazioni di CDKL5 comprendono convulsioni ad esordio precoce (in genere 3 mesi di età), grave ritardo mentale e disabilità motoria grave. Inoltre, vari aspetti del viso sono stati descritti in pazienti con CDKL5 mutazioni, tra cui una fronte ampia, occhi infossati, naso ben pronunciato, dita affusolate e labbra carnose.

---

<sup>12</sup> [https://www.treccani.it/enciclopedia/cellula-gliale\\_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/](https://www.treccani.it/enciclopedia/cellula-gliale_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/): Dette anche cellule della glia, cellule gliali o neuroglia, sono, insieme ai neuroni, costituenti del sistema nervoso. Hanno funzione nutritiva e di sostegno per i neuroni, garantendo l'isolamento dei tessuti nervosi e proteggendo da corpi estranei in caso di lesioni.

<sup>13</sup> <https://www.chimica-online.it/biologia/sequenziamento-del-dna.htm>: Il sequenziamento del DNA è il processo che permette di determinare l'ordine dei diversi nucleotidi (quindi delle quattro basi azotate: citosina, guanina, adenina e timina) all'interno dell'acido nucleico.

<sup>14</sup> <https://www.treccani.it/enciclopedia/tag/frameshift/>: Le mutazioni frame-shift si verificano quando avvengono eliminazioni o inserzioni di un numero di nucleotidi nel DNA che non è multiplo di tre. Questo fenomeno provoca uno spostamento nella lettura del codice genetico, portando alla traduzione di una sequenza di amminoacidi che non corrisponde a quella prevista nell'originale trascritto genetico.

<sup>15</sup> <http://www.centroames.it/metodiche-genetica/#:~:text=La%20tecnica%20MLPA%20:> La tecnica Multiple Ligation dependent Probe Amplification è impiegata per la ricerca di riarrangiamenti, delezioni o duplicazioni, per l'analisi delle regioni introniche o regolatorie al fine di identificare i difetti di splicing di un gene.

<sup>16</sup> [https://www.treccani.it/enciclopedia/pcr-quantitativa\\_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/](https://www.treccani.it/enciclopedia/pcr-quantitativa_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/): La tecnica Polymerase Chain Reaction è una tecnica rapida per misurare la quantità di una specifica sequenza di DNA presente in un campione biologico.