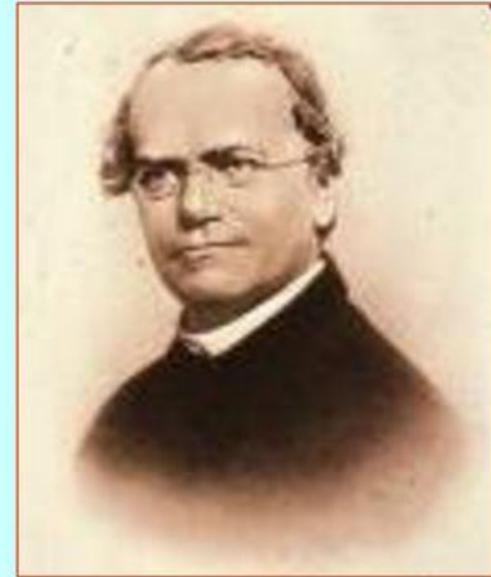


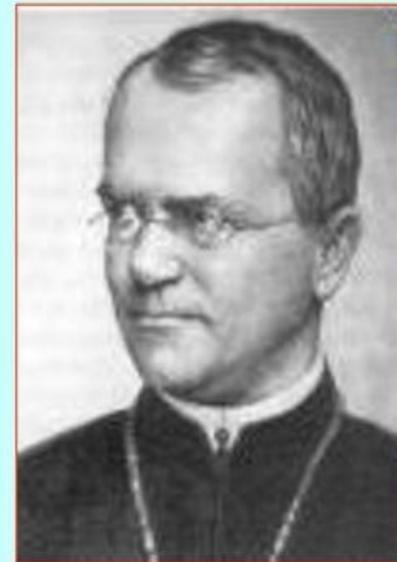
LEZIONE III

- *Principi mendeliani*
- *Eredità autosomica*

Principi mendeliani: 1865



G. Mendel (1822-1884)



Gli esperimenti di Mendel

Gli esperimenti di Mendel, eseguiti nel monastero Brno a partire dal 1857, hanno riguardato una serie di incroci controllati, che hanno utilizzato, prevalentemente, una varietà di pisello (*Pisum sativum*). La scelta di questo modello è stata oculata, in quanto:

- la pianta di pisello può essere coltivata con facilità
- è autofecondante
- è possibile controllarne l'impollinazione
- ha un ciclo riproduttivo breve
- presenta numerose caratteristiche ereditarie facilmente controllabili

Seed		Flower	Pod		Stem	
Form	Cotyledons	Color	Form	Color	Place	Size
						
Grey & Round	Yellow	White	Full	Yellow	Axial pods, Flowers along	Long (6-7ft)
						
White & Wrinkled	Green	Violet	Constricted	Green	Terminal pods, Flowers top	Short (1ft)
1	2	3	4	5	6	7

Esperimento di Mendel

Mendel ottenne ceppi puri per 7 caratteristiche visibili con 2 forme alternative:

– Altezza dello stelo
(alto/nano)

– Forma del seme
(liscio/rugoso)

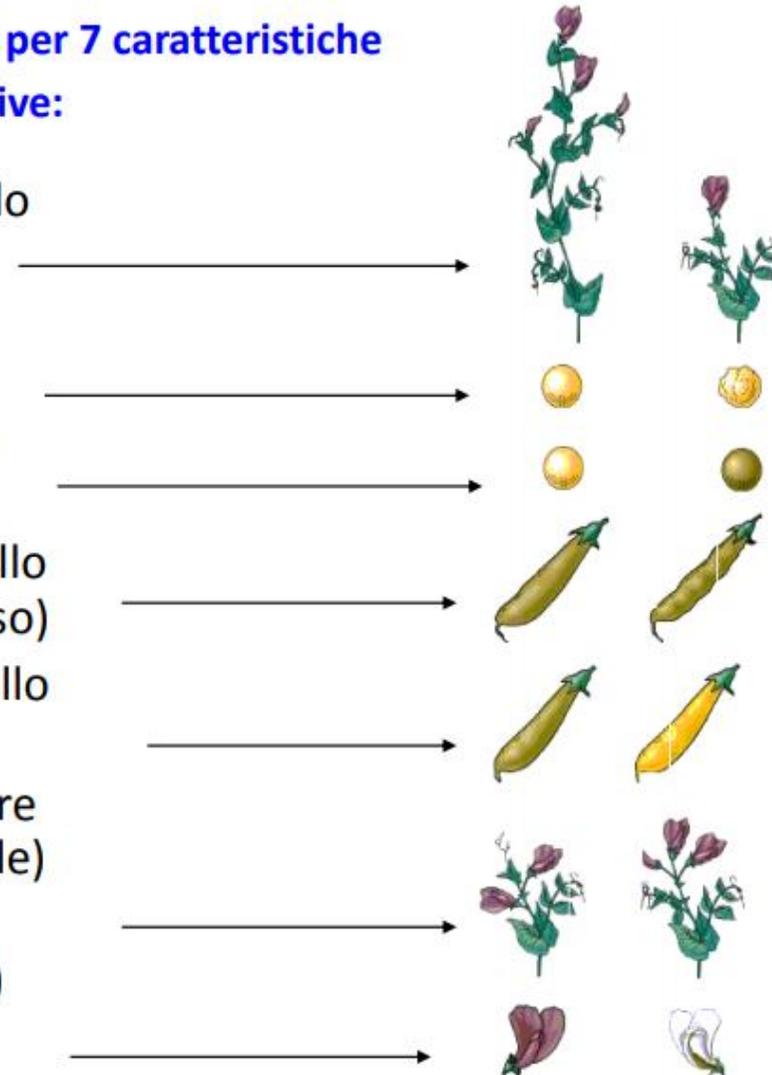
– Colore del seme
(giallo/verde)

– Forma del baccello
(pieno/compresso)

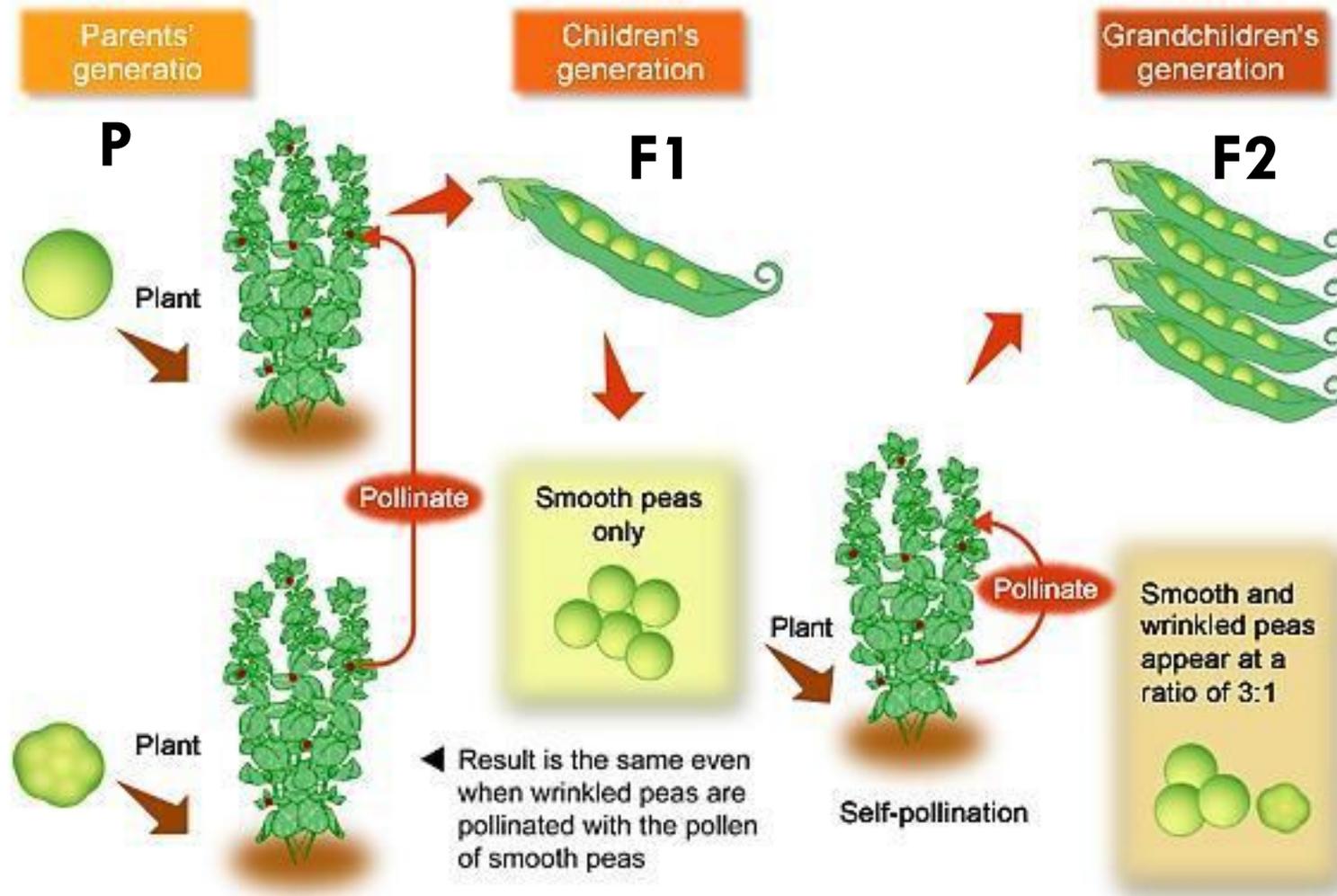
– Colore del baccello
(verde/giallo)

– Posizione del fiore
(assiale/terminale)

– Colore del fiore
(violetto/bianco)



Principio della segregazione



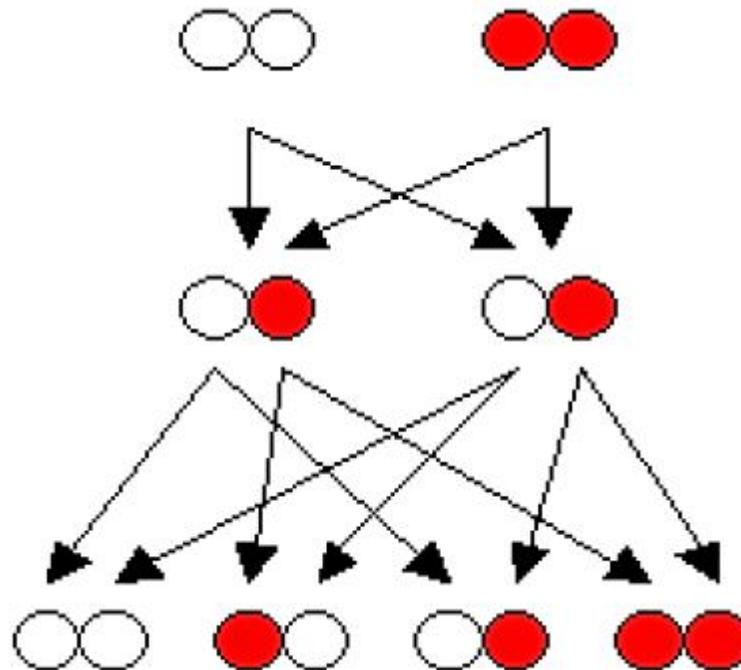
Principio della segregazione

Gli esperimenti, confermati in tutti gli incroci sperimentali eseguiti da Mendel, per tutte le diverse caratteristiche, hanno perciò indicato che:

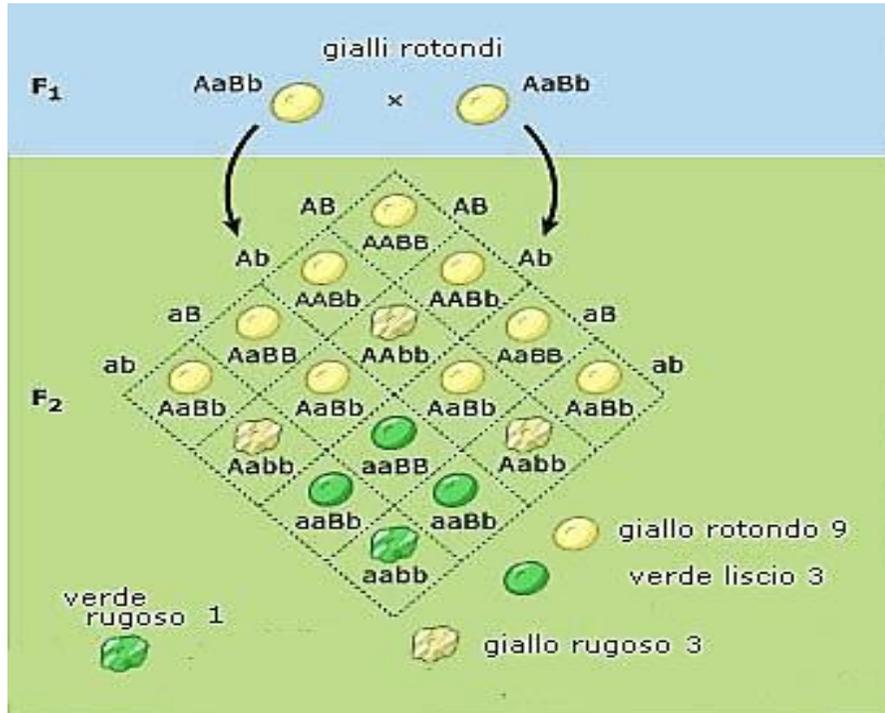
- l'incrocio tra **piante altamente inincrociate**, che presentano varietà diverse dello stesso carattere (per es. semi lisci e rugosi), produce **una F1 nella quale è sempre presente un solo carattere parentale** (per es. semi lisci)
- i risultati sono sempre identici, **indipendentemente dal sesso** del genitore che fornisce il carattere che compare nella F1
- il carattere che scompare nella F1 (per es. semi rugosi) **ricompare nella F2** in proporzioni definite ($1/4$ dei prodotti della F2)

Prima legge di Mendel della «segregazione»

Gli organismi che si riproducono sessualmente possiedono **coppie di fattori** (geni = agenti responsabili della determinazione dei caratteri), uno solo dei quali viene trasmesso (cioè segrega) nei figli.



Seconda legge di Mendel «dell'indipendenza»



Quando si incrociano due individui, **differenti per più caratteri**, ciascun carattere compare nei figli indipendentemente dagli altri e variamente associato (**assortimento indipendente**).

P1 gialli-lisci x verdi-rugosi → **lisci x rugosi gialli x verdi**

F1 gialli-lisci → **lisci gialli**

F2 gialli-lisci (9), verdi-lisci (3), gialli rugosi (3), verdi-rugosi (1)

Geni indipendenti e geni associati

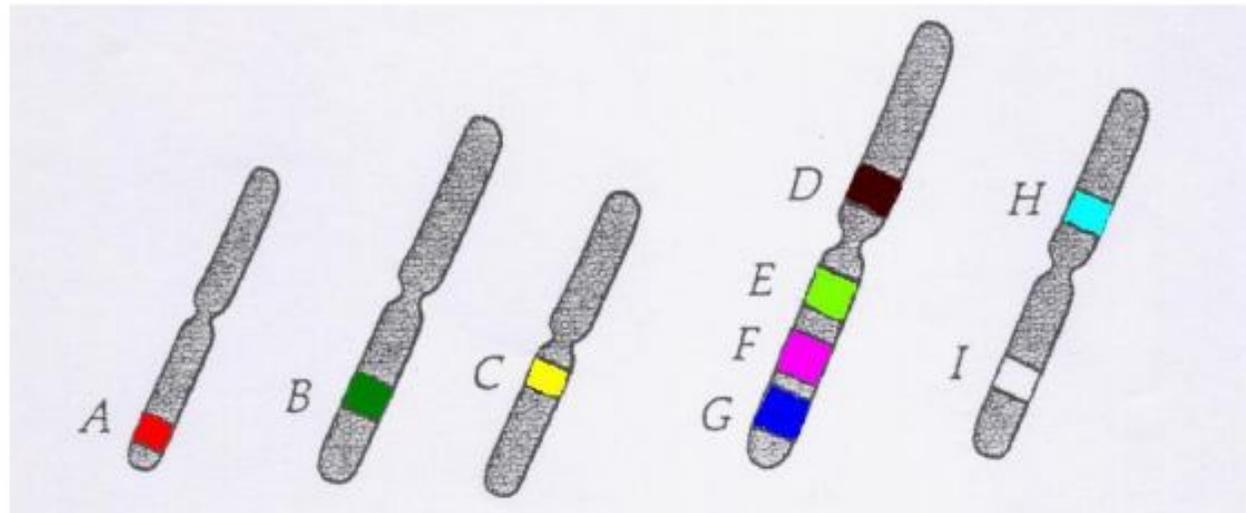
Geni per i quali si verificano le previsioni mendeliane sull'assortimento indipendente sono localizzati su diverse paia di cromosomi e sono definiti **GENI INDIPENDENTI**.

Geni localizzati sullo stesso cromosoma, sono fisicamente uniti e si definiscono

GENI ASSOCIATI o **GENI CONCATENATI** o
GENI LINKED.

Geni concatenati e gruppi di concatenazione

Geni localizzati sullo stesso cromosoma appartengono allo stesso gruppo di concatenazione.



- A,B,C: Geni non concatenati (indipendenti)
D,E,F,G: Geni dello stesso gruppo di concatenazione
H,I: Geni dello stesso gruppo di concatenazione
(A),(B),(C),(D-E-F-G), (H-I) : Gruppi di concatenazione

Concatenazione e frequenza di ricombinazione

Il fenomeno per il quale i geni non si assortiscono indipendentemente è chiamato:

CONCATENAZIONE O LINKAGE

La sua entità si calcola mediante la:

FREQUENZA DI RICOMBINAZIONE

$$\frac{\text{numero di gameti ricombinanti}}{\text{numero di gameti totali}}$$

Geni associati

- Thomas Morgan (1910) usò il moscerino della frutta, *Drosophila melanogaster*, per dimostrare che i geni sono disposti sui cromosomi in **maniera lineare**
- L'assortimento indipendente non è applicabile quando due loci genici sono situati sulla stessa coppia di cromosomi omologhi, specialmente se non sono distanti.
- Questi loci genici sono **associati** e la loro tendenza ad essere ereditati insieme si definisce **linkage**



Percentuale di ricombinazione

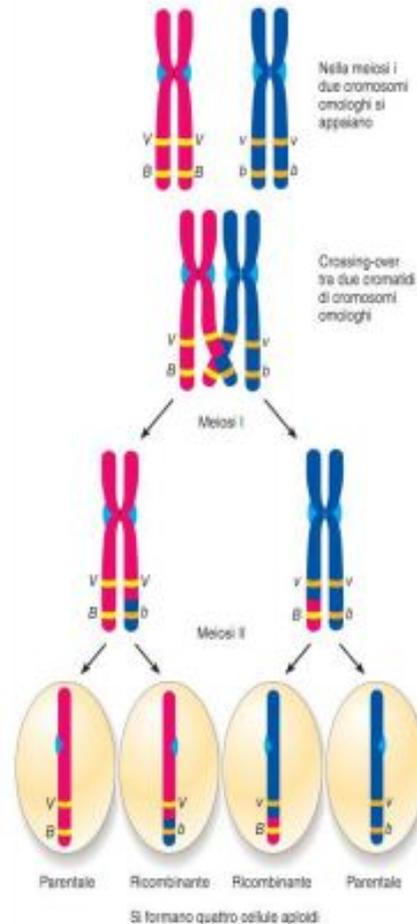


FIGURA 10-12 Il crossing-over.

Lo scambio di segmenti tra cromatidi di cromosomi omologhi permette la ricombinazione di geni associati. I geni che occupano loci distanti su un cromosoma hanno maggiori probabilità di essere separati da un crossing-over rispetto a quelli che si trovano in loci vicini.

- Nella progenie il numero di ricombinanti rispetto ai genotipi parentali dipende dal numero di **crossing over**
- Due loci hanno una % di ricombinazione che si calcola:

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ ricombinanti}}{\text{N}^\circ \text{ totale di figli}} \times 100$$
- In genere più due loci sono distanti, più frequentemente può avvenire un crossing over

Come si misura la distanza tra due geni associati

.....si misura in unità di mappa

Unità di mappa: distanza tra due geni che permette di ottenere un gamete ricombinante (portatore di un crossing over) ogni 100 gameti

In onore a T.H. Morgan: **1 unità di mappa = 1 centiMorgan (cM)**

1cM equivale alla distanza tra due geni che dà una frequenza di ricombinazione dell'1%. La distanza di mappa è quindi uguale alla frequenza di ricombinazione scritta come percentuale.

La distanza di mappa non è una distanza fisica ma genetica

La riscoperta di Mendel



1865



Ugo De Vries
(1845-1935)



Carl Correns
(1864-1933)

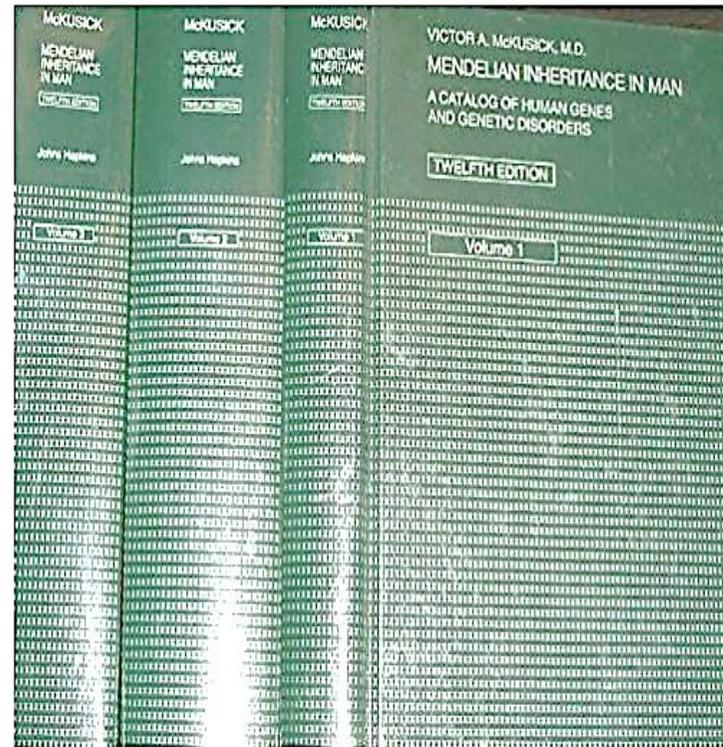


Erick Von Tschermack
(1871-1962)

1900



Victor A. McKusick (1921-2008)



OMIM[®]

Online Mendelian Inheritance in Man[®]

An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders

Updated February 12, 2019

Concetti mendeliani



- ❑ Ogni individuo riceve **metà dei propri caratteri** (geni) dal padre e metà dalla madre.
- ❑ Ogni carattere è perciò presente in **due dosi** (una sul cromosoma paterno e una su quello materno).
- ❑ Il gene ricevuto dal padre insieme al gene ricevuto dalla madre determinano un dato carattere.
- ❑ Essi occupano la stessa posizione (**locus**) su una coppia di cromosomi e vengono definiti **alleli**.

Concetti mendeliani

- ❑ Gli alleli ricevuti dai genitori possono essere **identici** (aa oppure AA). In questo caso l'individuo sarà **omozigote** per quel carattere.
- ❑ Oppure i caratteri allelici trasmessi dai genitori sono **diversi** (Aa). In questo caso l'individuo sarà **eterozigote** per quel carattere.
- ❑ Alcuni caratteri si possono esprimere anche quando sono presenti su un solo cromosoma e sono definiti **dominanti**.
- ❑ Alcuni caratteri si esprimono soltanto quando sono presenti sui due cromosomi, cioè il soggetto è omozigote per quel carattere (ad es. aa) e vengono definiti **recessivi**.



Ricapitolando

OMOZIGOTE → entrambe le **copie** di un determinato gene sono **uguali**

ETEROZIGOTE → due **alleli diversi** per un determinato locus

Carattere DOMINANTE → è **espresso** completamente **nell'eterozigote** (cioè anche in presenza di una sola copia dell'allele dominante)

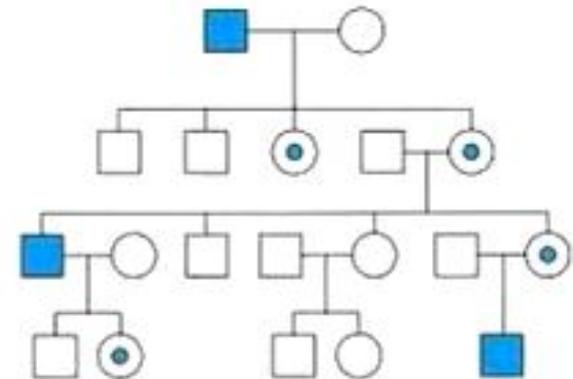
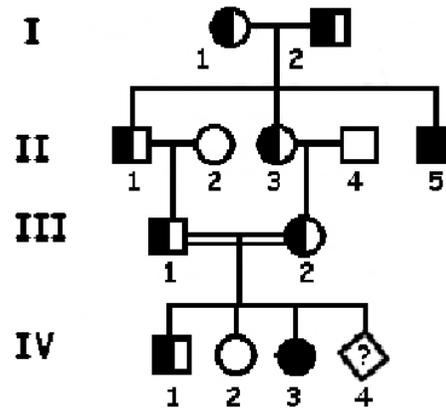
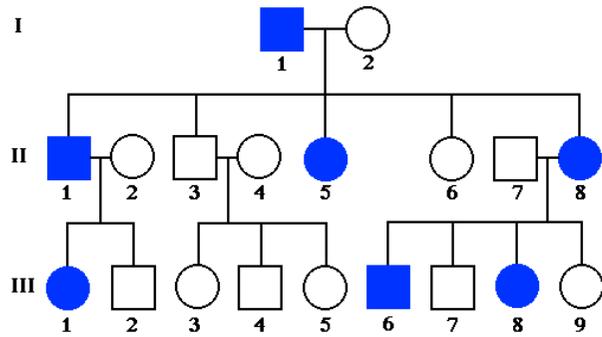
Carattere RECESSIVO → è espresso solo **nell'omozigote**

Malattia DOMINANTE → colpisce ogni individuo che possiede **almeno una copia** dell'allele mutato

Malattia RECESSIVA → **eterozigote** → **portatore**
→ **omozigote** → **malato**

```
graph LR; A[Malattia RECESSIVA] --> B[eterozigote → portatore]; A --> C[omozigote → malato]
```

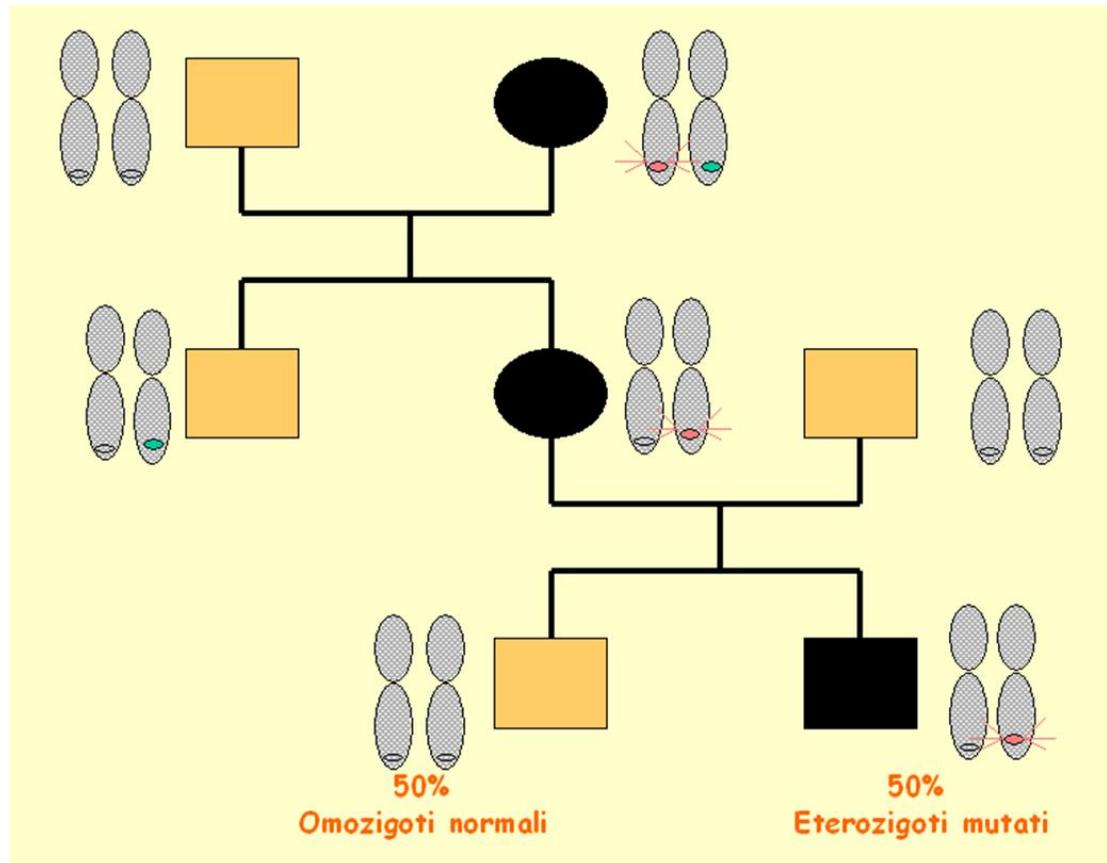
MALATTIE MENDELIANE



Classificazione delle malattie genetiche

- Malattie mitocondriali
- Malattie cromosomiche
 - numeriche
 - strutturali
- Malattie genomiche
- **Malattie mendeliane**
 - autosomiche dominanti e recessive
 - X-linked dominanti e recessive
- Malattie da alterato *imprinting*
- Malattie multifattoriali

EREDITÀ AUTOSOMICA DOMINANTE



Quadrato di Punnet

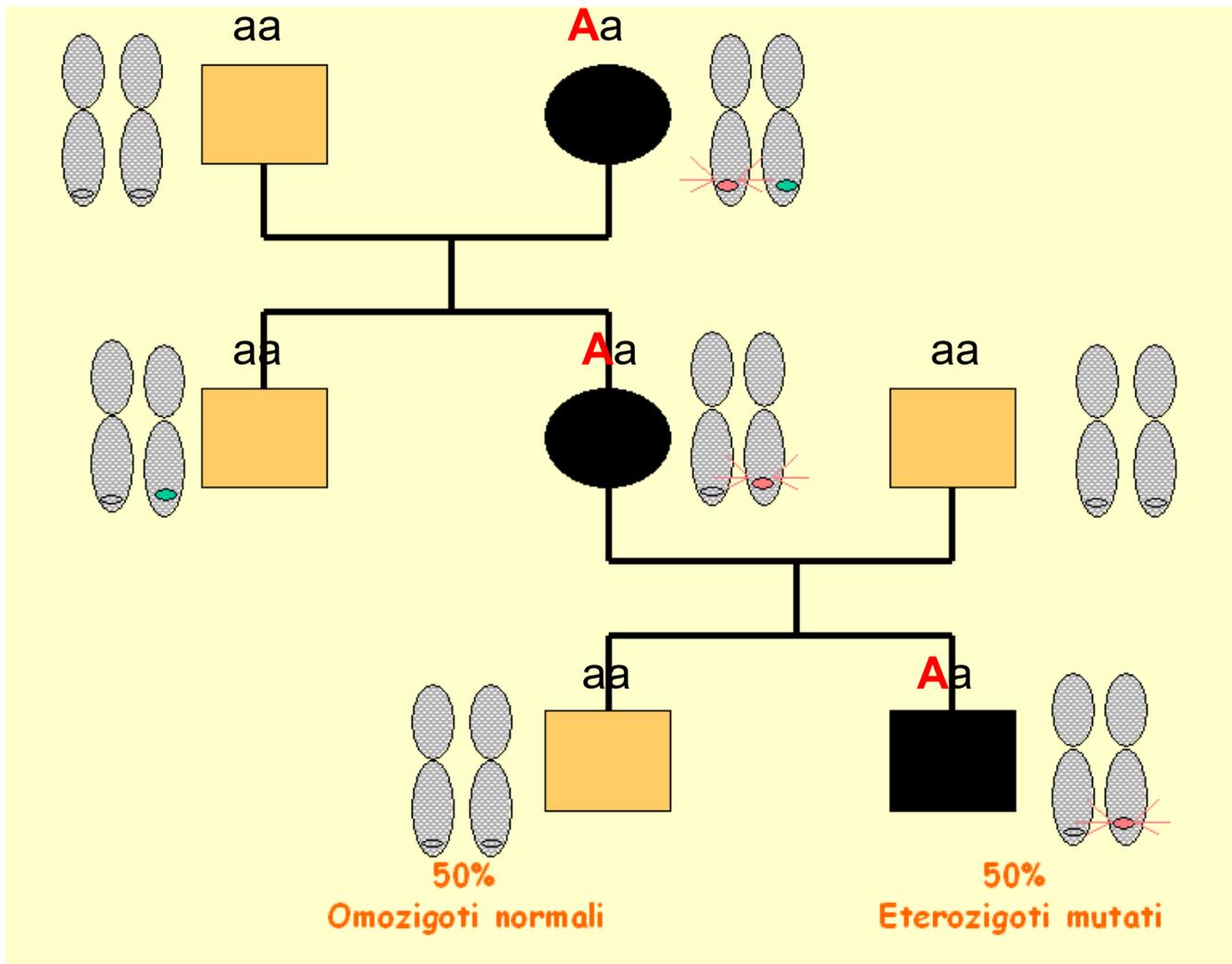
Il quadrato di Punnett è un diagramma ideato dal genetista britannico Reginald Punnett e utilizzato in biologia per determinare la probabilità con cui si manifestano i diversi fenotipi derivati dall'incrocio di diversi genotipi.

Matrimonio tra un soggetto a genotipo selvatico, non affetto (aa), con un eterozigote affetto da una malattia autosomica dominante (Aa).

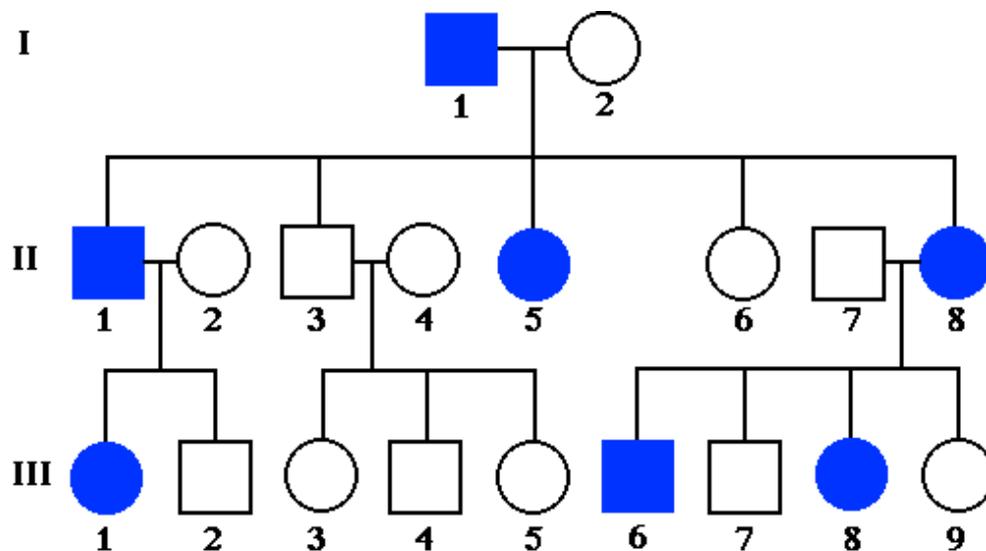
		Genitore non affetto (aa)	
		a	a
Genitore affetto (Aa)	A	Aa	Aa
	a	aa	aa

In rosso è indicato il gene mutato dominante.
I soggetti affetti di solito sono eterozigoti per la mutazione.

Segregazione autosomica dominante

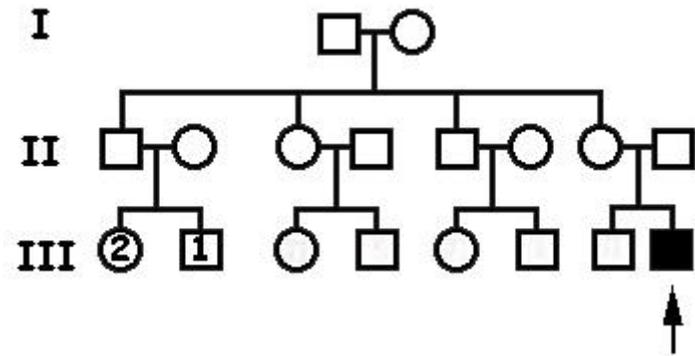


Caratteri autosomici dominanti



- ❑ **Singola dose** dell'allele mutato >>> patologia
- ❑ **Trasmissione verticale** dell'allele mutato all'interno dell'albero genealogico
- ❑ Eguale rapporto **maschi/femmine** che ereditano l'allele mutato
- ❑ **Il 50% dei figli** nati da genitori affetti manifestano la stessa malattia
- ❑ Di regola, **chi non eredita la mutazione, non la trasmette ai figli**
- ❑ **Le persone affette hanno di solito un genitore affetto**

Malattie autosomiche dominanti sporadiche



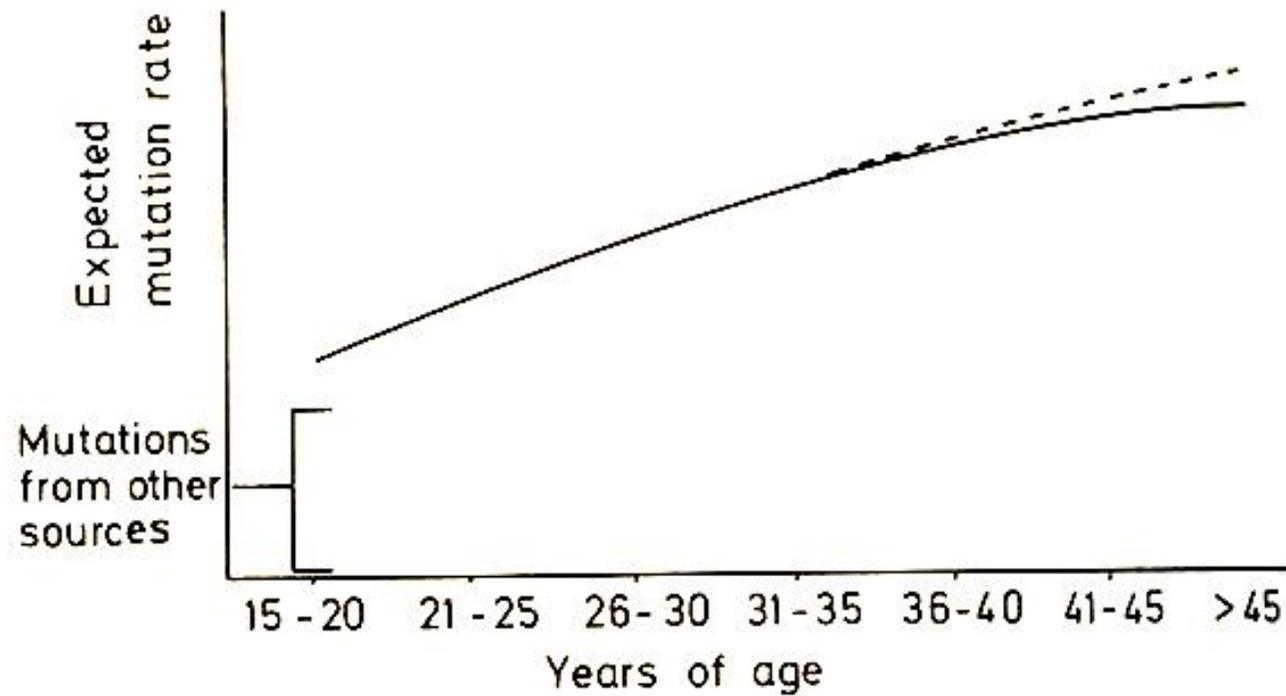
osteochondrodysplasia

Meccanismi:

- Nuova mutazione
- Mosaicismo germinale
- Difetto di penetranza / espressione variabile
- Non-paternità biologica



Le nuove mutazioni hanno più spesso un'origine paterna



Mutazioni letali

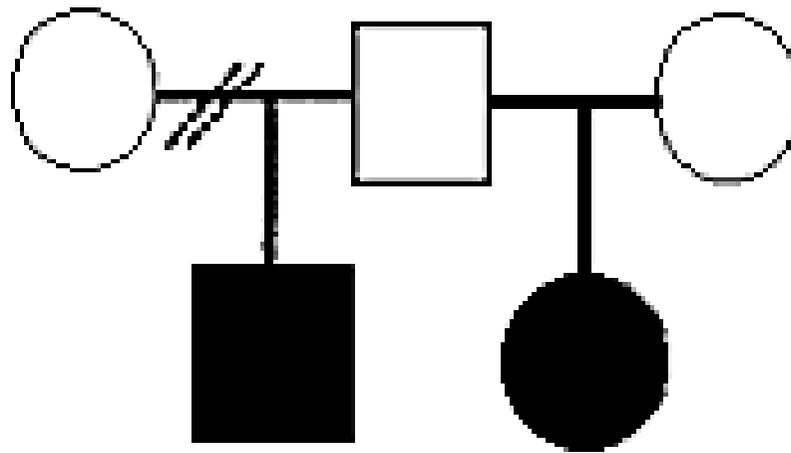
Sono mutazioni che **portano a morte** (prenatale, perinatale, postnatale) la persona, che perciò non si riproduce e non è in grado di trasmettere la mutazione alle generazioni future.

Di conseguenza, tutte queste mutazioni originano “**de novo**”.



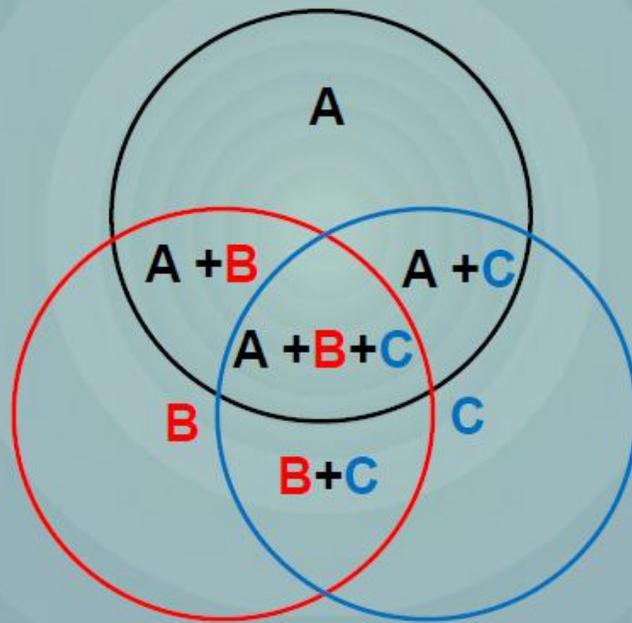
Displasia tanatofora

Mosaicismo germinale



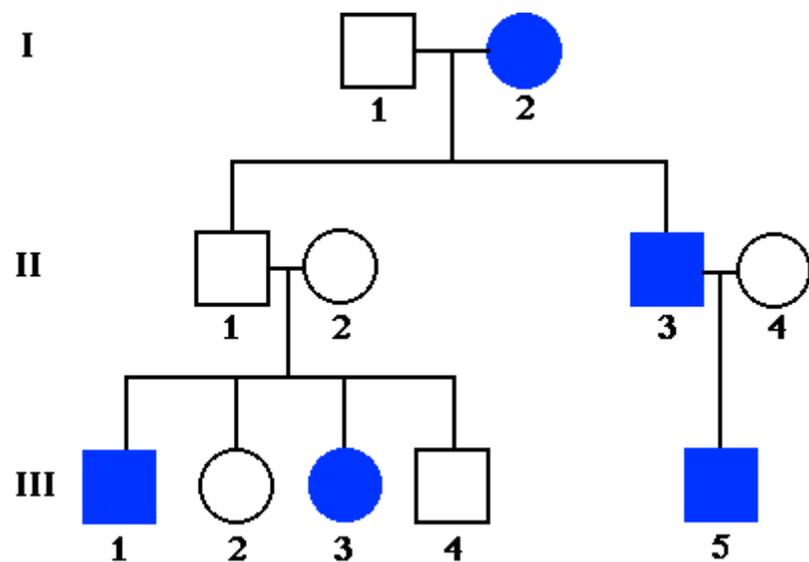
Espressione variabile

Un ipotetico gene-malattia, nella sua espressione completa, causa i sintomi A+B+C; in singoli pazienti può causare solo due sintomi in diversa combinazione o addirittura uno solo.



- Effetto dell'ambiente
(Osteogenesi imperfetta tipo 1)
- Interazione con altri geni
(Sindrome di Waardenburg)
- Eterogeneità allelica
(Sindrome Noonan/Sindrome LEOPARD)
- Mutazioni somatiche
(Sindrome di Gorlin)

Difetto di penetranza

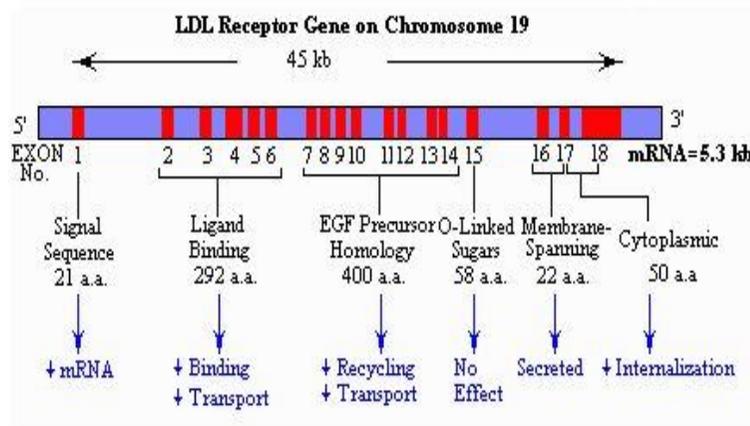
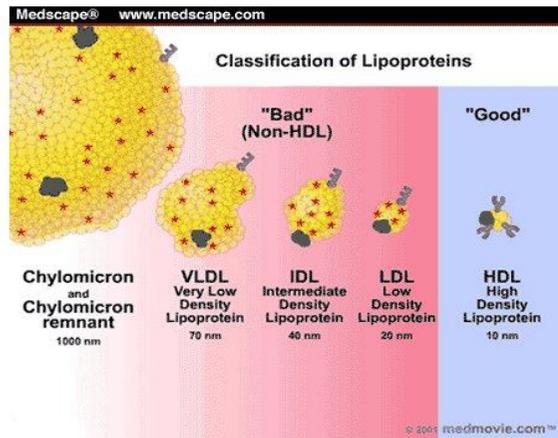


Se l'espressività è così bassa che la malattia non appare per nulla (anche se l'albero genealogico darebbe il gene come presente in quell'individuo) si parla di **NON PENETRANZA** (o difetto di penetranza) con **salto di generazione**.

Alcune condizione autosomiche dominanti

Patologia	Gene	Sintomatologia	Freq
Distrofia Miotonica	DMPK	Contrazione prolungata dei muscoli (miotonia); indebolimento muscolare (atrofia); cataratta; difetti di conduzione cardiaca; ipogonadismo	1:8000
Ipercolesterolemia familiare	LDLR	Elevata colesterolemia; precoci infarti miocardici	1:500
Rene policistico	PKD1, PKD2	Cisti renali; ridotta funzionalità renale; ipertensione Eterogeneità genetica; età di esordio variabile	1/1000
Corea di Huntington	Huntingtin	Deterioramento neurologico; movimenti involontari (corea); demenza. Insorgenza tardiva	1:15000
Neurofibromatosi tipo 1	NF1	Neurofibromi multipli dei nervi periferici	1:5000
Retinoblastoma familiare	Rb	Tumori della retina	1:14000
Acondroplasia	FGFR3	Bassa statura di tipo disarmonico	1:15000
Sindrome di Marfan	Fibrillin1	Difetto del tessuto connettivo; difetti scheletrici, oculari, rottura delle arterie	1:5000

Ipercolesterolemia familiare



❑ Malattia ereditaria autosomica dominante (la cui sintomatologia è comunque più grave negli omozigoti per il gene patologico).

❑ La malattia è caratterizzata da un **forte aumento dei livelli del colesterolo plasmatico** ($\gg 800$ mg/100 ml; v.n. < 200 mg/100 ml) che si associa a gravi forme di **aterosclerosi** (che compaiono in età giovanile, talvolta anche nei bambini) e aumentata incidenza di **malattie coronariche**.

❑ Il colesterolo plasmatico aumentato è quello legato alle LDL (low density lipoproteins).

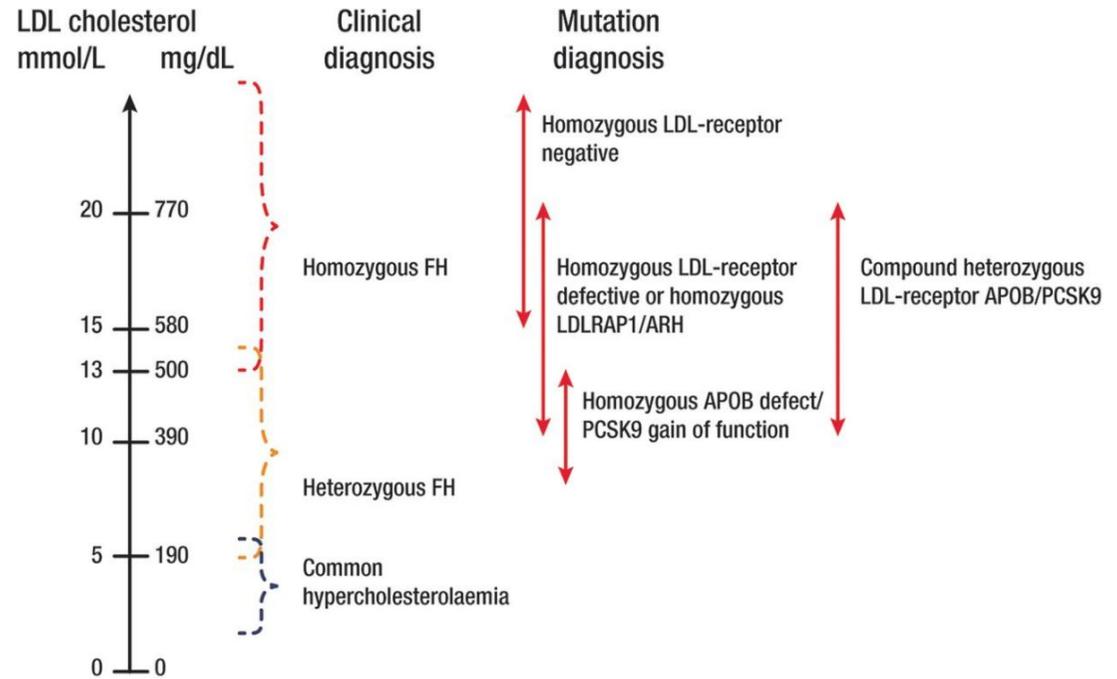
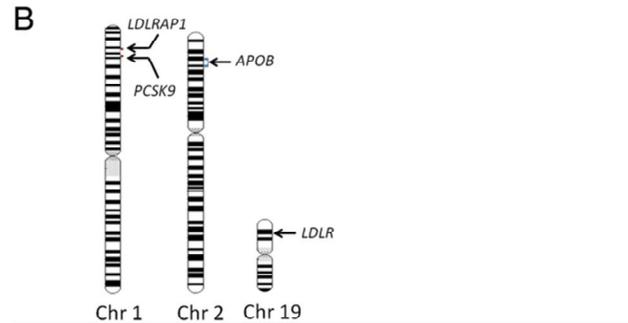
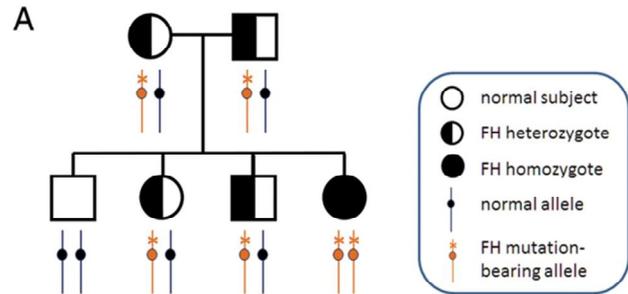
❑ La malattia è causata da una riduzione (o assenza) del **recettore per le LDL** (gene localizzato sul **cromosoma 19**) nella membrana plasmatica delle cellule dei pazienti portatori di questo difetto genetico.

Tipi di mutazioni che causano FH

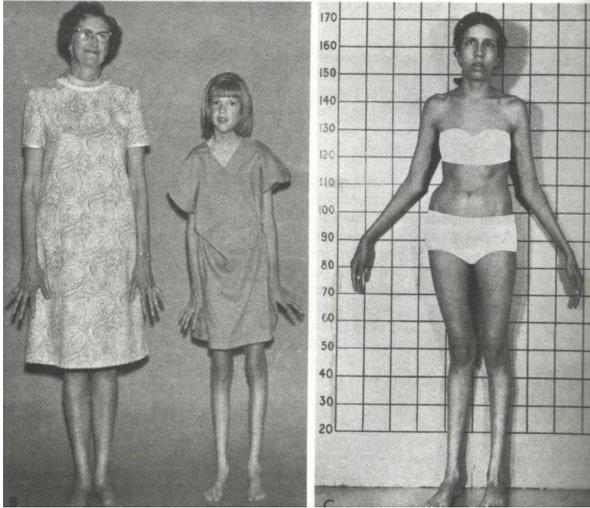
Types of mutations causing familial hypercholesterolemia

Mutation	Gene	Mechanism	Numbers of mutations (% of FH cases)
LDL receptor	<i>LDLR</i>	LDL receptor is absent or has decreased capacity to clear LDL from circulation	>900 (85-90%)
ApoB (also known as familial defective apoB)	<i>ApoB</i>	Impaired LDL receptor binding— mutation at binding site on LDL particle	Mutations around the 3500 residues--most common is Arg3500Gln (5-10%)
PCSK9 gain of function	<i>PCSK9</i>	Increased PCSK9 level leads to increased degradation of LDL receptors	Rare
LDL receptor adaptor protein	<i>LDLRAP1</i>	Protein needed for clathrin-mediated internalization of LDL receptor	Rare; autosomal recessive hypercholesterolemia

Ipercolesterolemia familiare



Sindrome di Marfan



La Sindrome di Marfan (MFS) è una malattia genetica che colpisce il **tessuto connettivo**, cioè il tessuto che costituisce l'“impalcatura” del corpo, importante per la struttura e la funzione di quasi tutti i tessuti dell'organismo

E' causata da alterazioni (mutazioni) del **gene della fibrillina-1** (FBN1) che mappa **sul cromosoma 15q21**.

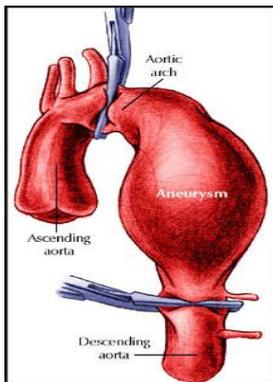
Un secondo gene per il fenotipo Marfan mappa in *3p25.2*

La fibrillina-1 è una glicoproteina che costituisce una componente importante delle **fibre elastiche** presenti nel tessuto connettivo.

Le mutazioni che causano la MFS sono numerose: a tutt'oggi sono note più di 1000 diverse mutazioni del gene FBN1 e questo rende particolarmente difficile effettuare una diagnosi genetica per identificare la presenza di una mutazione.

Mutazioni nel gene della fibrillina-1 sono responsabili anche di altre malattie come la *lussazione isolata familiare del cristallino* e, in parte, *dell'aneurisma aortico-toracico familiare*

Manifestazioni della S. di Marfan



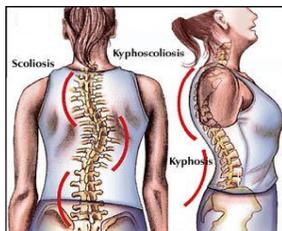
Disturbi cardiovascolari.

Il problema maggiore è costituito dalla dilatazione dell'aorta. La dilatazione dell'aorta avviene progressivamente nel tempo e può passare inosservata anche per molti anni, perché può essere asintomatica. Quando le pareti dell'aorta si allargano (**aneurisma aortico**), c'è il rischio di rottura, un evento pericoloso che deve essere prevenuto con frequenti controlli cardiologici (ecocardiogramma) ed opportuni interventi chirurgici preventivi.



Disturbi dell'apparato scheletrico

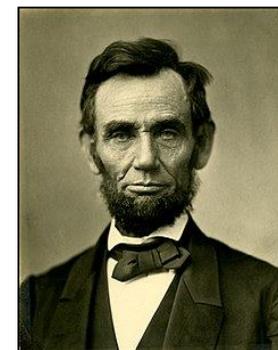
Le persone affette da MFS hanno un aspetto longilineo, con arti e mani lunghe e sottili. Le articolazioni sono "lasse", con **frequenti lussazioni**. Spesso è presente piede piatto.



Si possono avere anche deformità della gabbia toracica come il **petto carenato** e il **petto escavato**, e problemi alla spina dorsale come **scoliosi** e **lordosi** di gravità variabile.



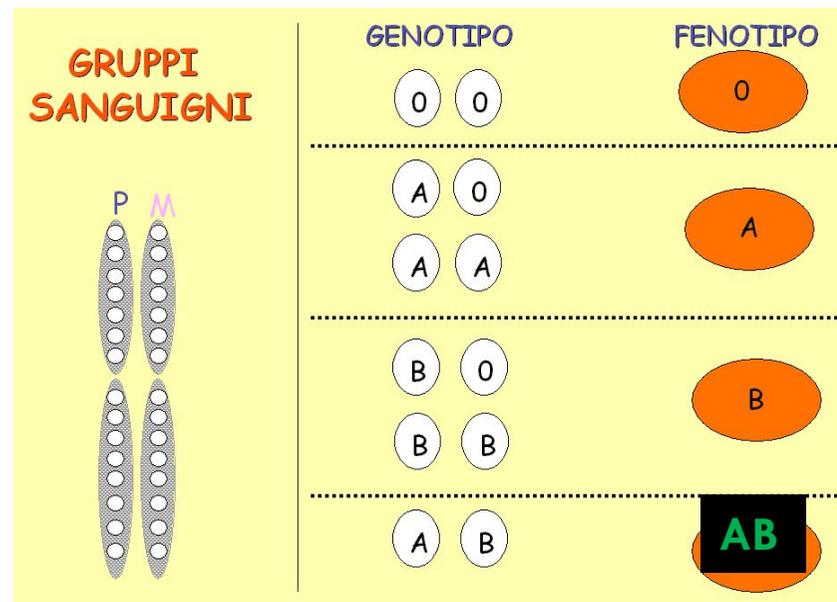
Un altro difetto frequente è la **miopia con la lussazione del cristallino**



Abramo Lincoln
(1809-1865)

Eredità codominante

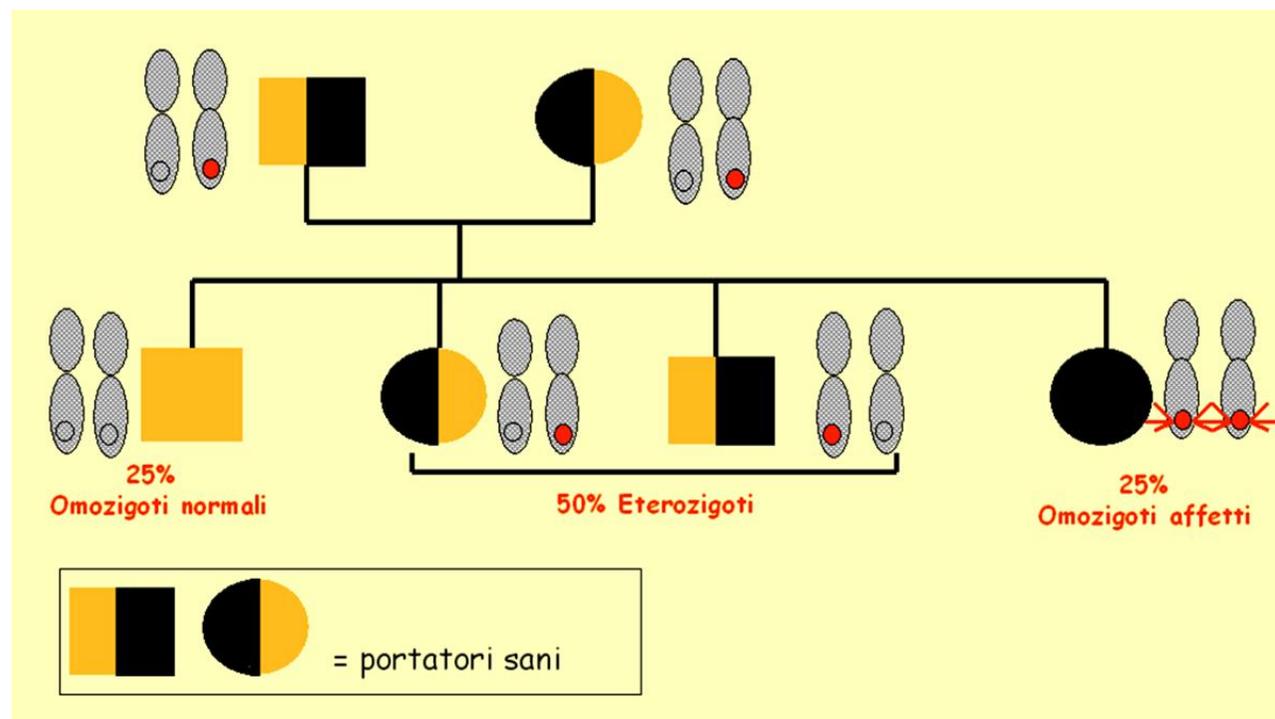
Riguarda il rapporto degli alleli di un gene: si parla di codominanza quando il **contributo al fenotipo di entrambi gli alleli** è visibile e l'uno non sopraffa l'altro.



Esempio:
sistema ABO

Quindi due alleli dominanti, capaci ognuno di determinare un fenotipo, se interagiscono fra loro producono un terzo fenotipo

EREDITÀ AUTOSOMICA RECESSIVA

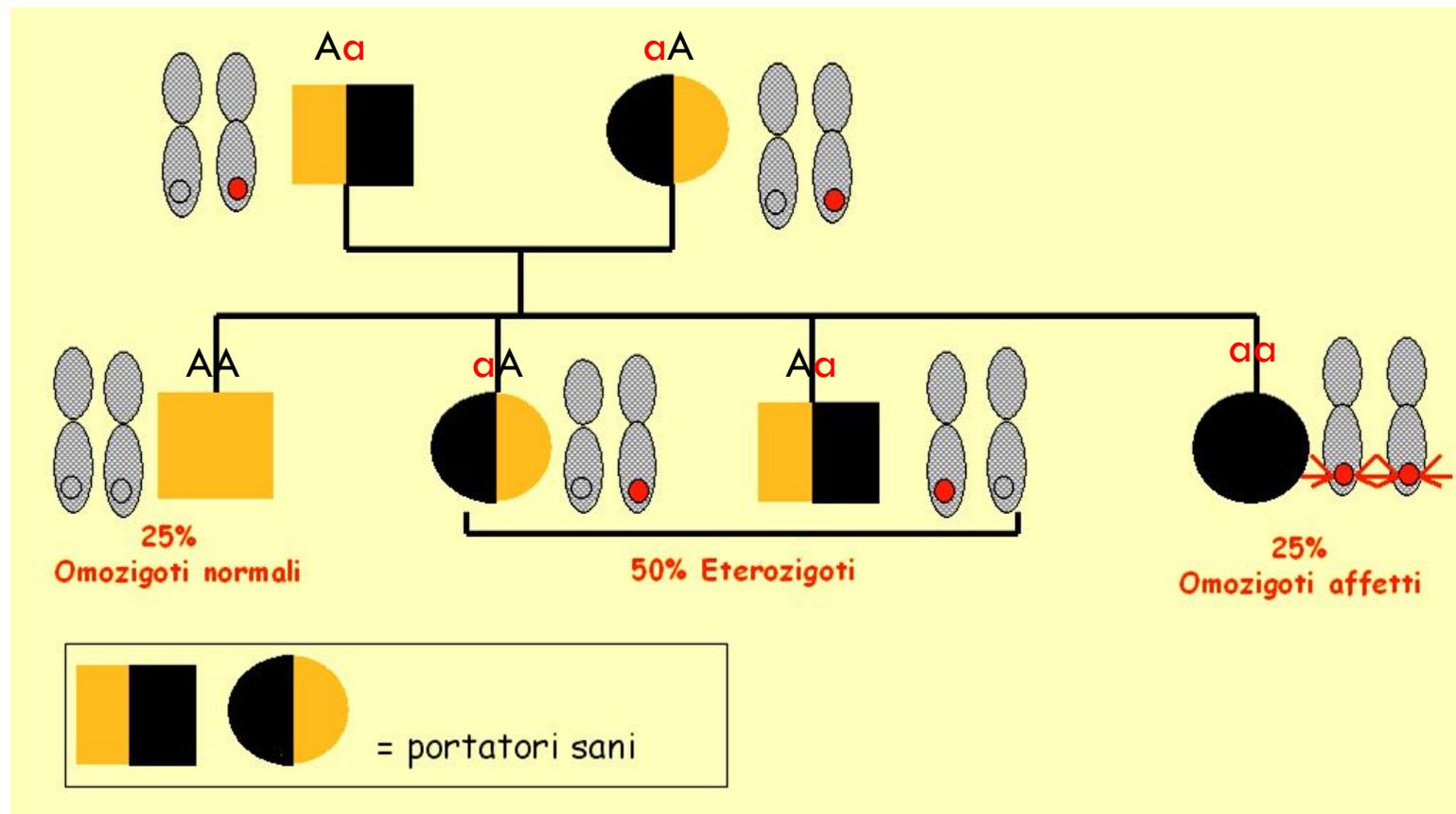


Quadrato di Punnet

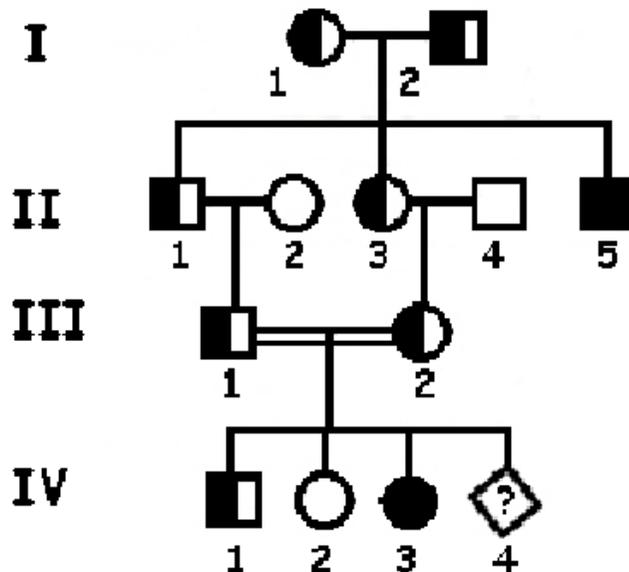
Quadrato di Punnett relativo all'incrocio
tra genitori portatori sani di una
mutazioni autosomica recessiva (Aa)

		Genitore portatore	
		A	a
Genitore portatore	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

Segregazione autosomica recessiva



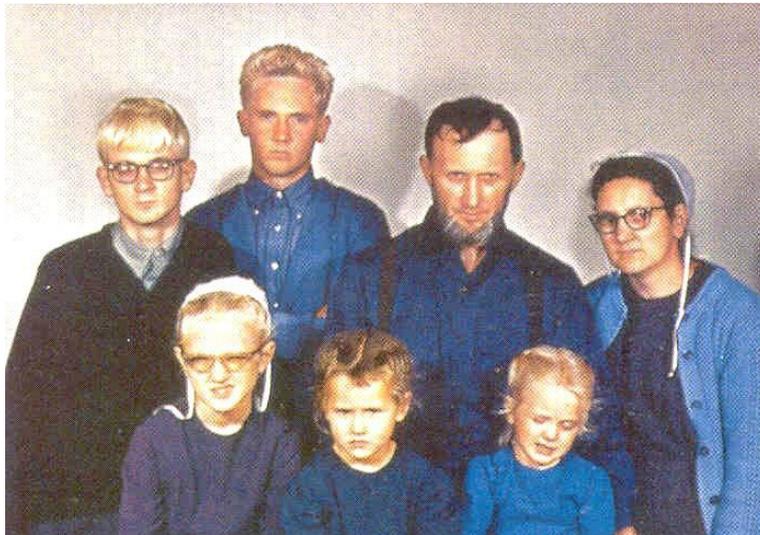
Caratteri autosomici recessivi



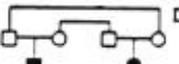
- Si manifestano solo nei soggetti **omozigoti**
- I **genitori** dei pazienti sono **eterozigoti obbligati**
- La malattia si manifesta, in media, nel **25% dei figli** di genitori eterozigoti, indipendentemente dal loro sesso
- La **trasmissione è “orizzontale”** nell’albero genealogico (sono interessati i fratelli e le sorelle)
- Le persone affette di solito hanno solo figli non-affetti
- Le persone affette possono essere omozigoti per mutazioni alleliche diverse (**eterozigoti composti**)
- La **consanguineità** dei genitori è un potenziale fattore di rischio

Consanguineità

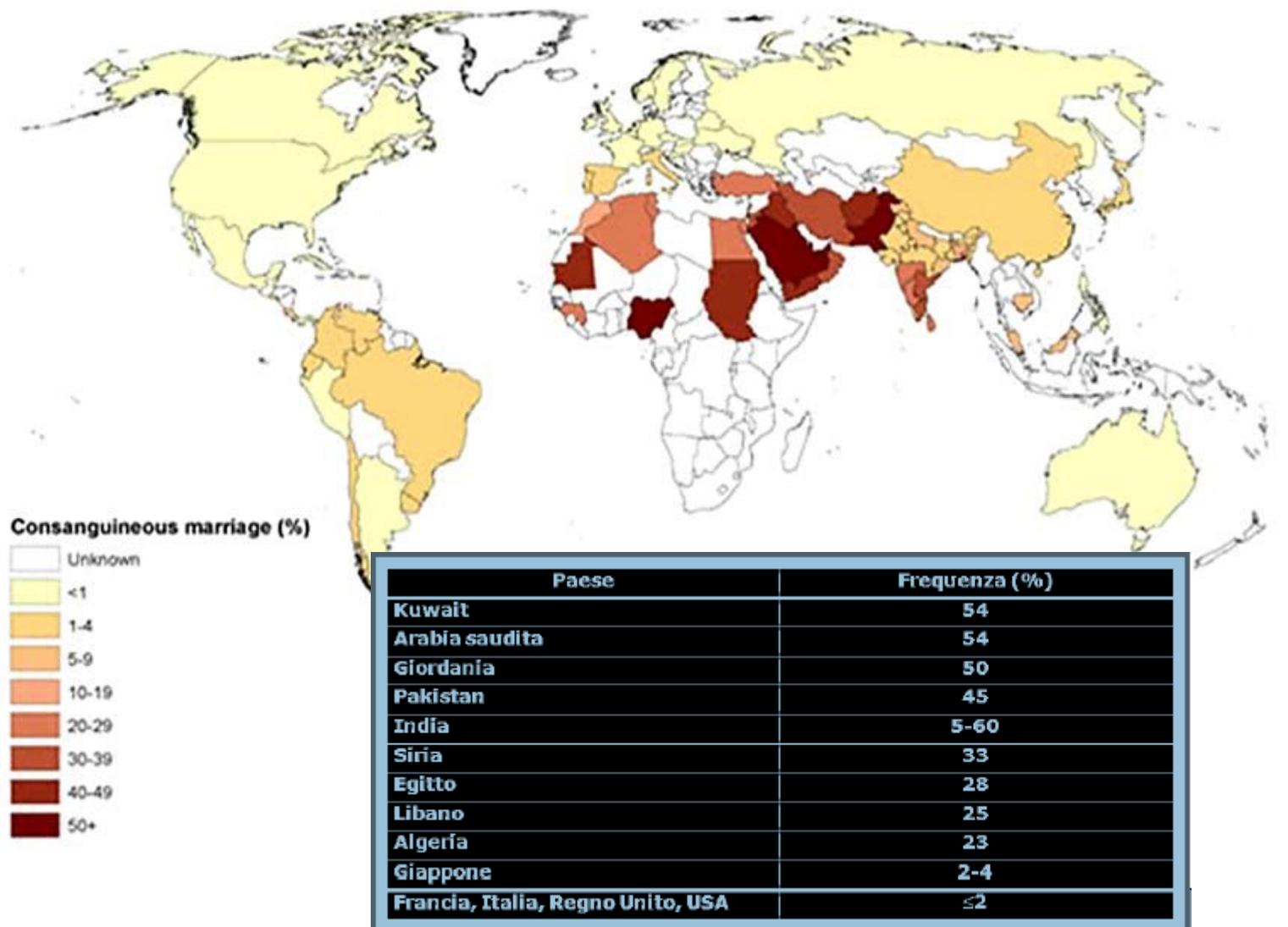
- Prevalenza: 30->50% dei matrimoni in varie popolazioni
- Popolazione mondiale delle famiglie consanguinee: ~ 1 miliardo di persone!



- Consanguinei di V grado (II° cugini) <1%
- Consanguinei di III grado (I° cugini) 3%
- Consanguinei di II grado (zio-nipote) 7%
- Consanguinei di I grado (incesto) 30-50%

Relationship	Degree of relationship	Proportion of genes shared	Chance of homozygosity by descent
 Monozygotic twins	—	1	—
 Dizygotic twins	First	1/2	1/4
 Sibs	First	1/2	1/4
 Parent-child	First	1/2	1/4
 Uncle (aunt)- (niece) nephew	Second	1/4	1/8
 Half sibs	Second	1/4	1/8
 Double first cousins		1/4	1/8
 First cousins	Third	1/8	1/16
 Half uncle—niece (or similar combination)	Third	1/8	1/16
 First cousins once removed	Fourth	1/16	1/32
 Second cousins	Fifth	1/32	1/64

Frequenza dei matrimoni consanguinei nel mondo



Legge di Hardy-Weinberg

In condizioni di panmissia (**matrimonio casuale**) le frequenze geniche e quelle genotipiche rimangono costanti nelle popolazioni: Legge di Hardy-Weinberg

- Ogni persona possiede **due alleli per locus**
- L'allele selvatico (comune) viene definito "p". L'allele mutato (raro) viene definito "q". La loro **frequenza è (p+q=1)**
- Gli omozigoti ammalati sono "**q²**" (frequenza della malattia nella popolazione). Gli omozigoti normali sono "**p²**". Gli eterozigoti o portatori sani sono "**2pq**"
- Per calcolare il numero degli eterozigoti il punto di partenza è la frequenza della malattia nella popolazione

La radice quadrata di "q²" identifica la frequenza del gene mutato. Da questa frequenza viene calcolata la frequenza di "p" che è uguale a "1-q". Questo dato consente di calcolare la frequenza di "2pq"

- In pratica "p" ha un valore vicino ad 1, ad eccezione delle malattie molto comuni. Perciò 2pq differisce poco da 2q. Pertanto, nel caso delle malattie autosomiche recessive rare, **la frequenza degli eterozigoti corrisponde a circa il doppio della radice quadrata della frequenza della malattia**

Esempio di una malattia con frequenza di 1/2500 ("q²"): "q" = radice quadrata di 1/2500 = 1/50 (0,02). Dato che "p+q=1", "p=0,98", mentre gli eterozigoti 2pq hanno una frequenza di [2 x 0,98 x 0,02] = 0,0392 = 1/25

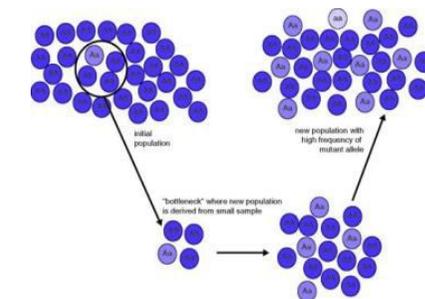
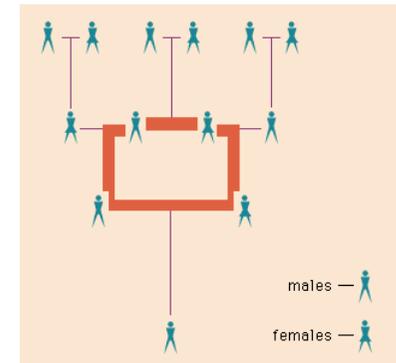
Frequenze geniche e frequenze degli eterozigoti in base alla frequenza della malattia

Frequenza della malattia (q^2)	Frequenza genica (q)	Frequenza degli eterozigoti ($2pq$)
1/1.000	1/32	1/16
1/2.000	1/45	1/23
1/5.000	1/71	1/36
1/10.000	1/100	1/50
1/50.000	1/224	1/112
1/100.000	1/316	1/158

Meccanismi in grado di modificare la frequenza di una malattia recessiva

In condizioni di panmissia (matrimonio casuale) le frequenze geniche e genotipiche rimangono costanti attraverso le generazioni. Possono modificare tali frequenze:

- ❑ Il matrimonio consanguineo (venire meno della casualità)
- ❑ Il vantaggio dell'eterozigote (per es. talassemia)
- ❑ Effetto di un fondatore
- ❑ Deriva genetica (fluttuazioni casuali nelle frequenze geniche che si possono verificare nelle piccole popolazioni)

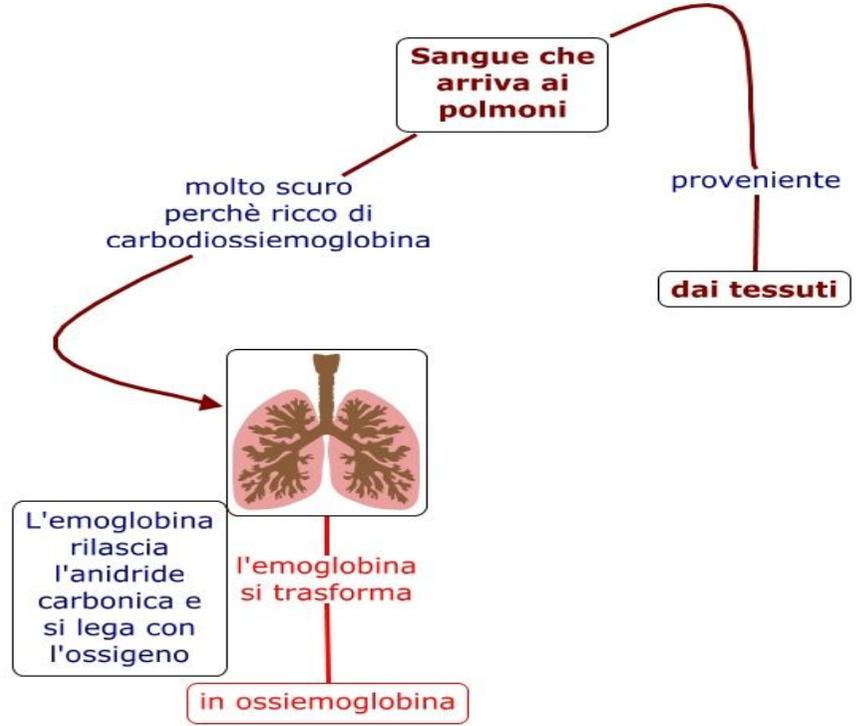
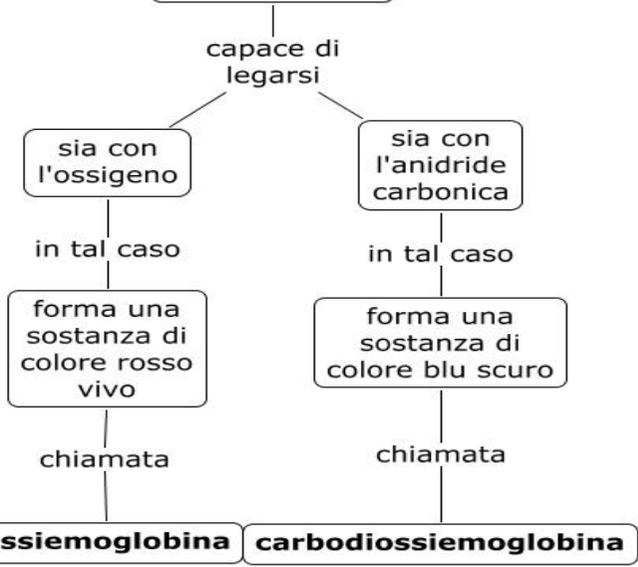


Esempi di malattie recessive

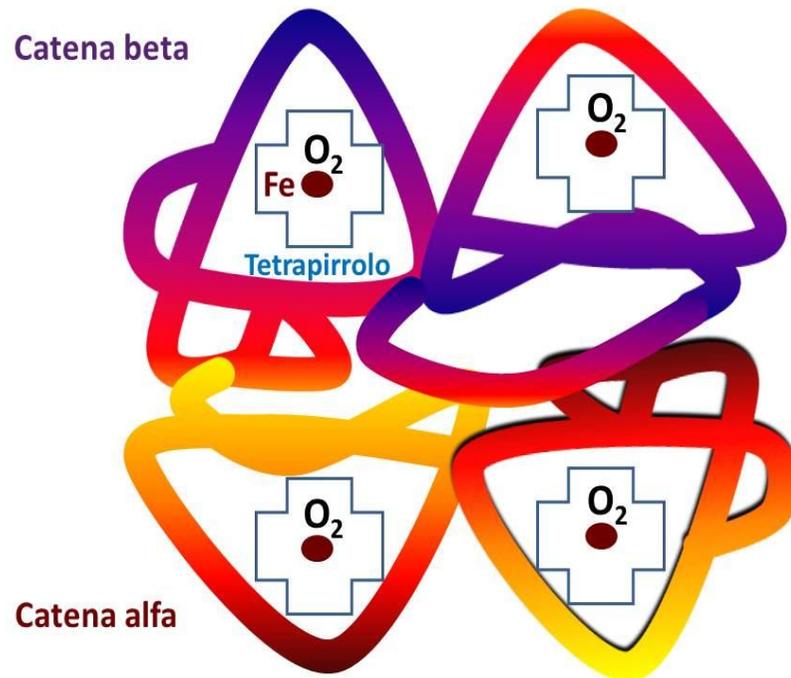
- FENILCHETONURIA
- GALATTOSEMIA
- BETA-TALASSEMIA
- FIBROSI CISTICA
- MALATTIA DI TAY-SACHS
- ATROFIA MUSCOLARE SPINALE
- RENE POLICISTICO TIPO II AUTOSOMICO RECESSIVO
- DEFICIT DI ALFA-1-ANTITRIPSINA
- MALATTIA DI WILSON
- ALCUNE MUCOPOLISACCARIDOSI (HURLER, SANFILIPPO, MAROTEAUX-LAMY)
- ATASSIA DI FRIEDREICH

Talassemia

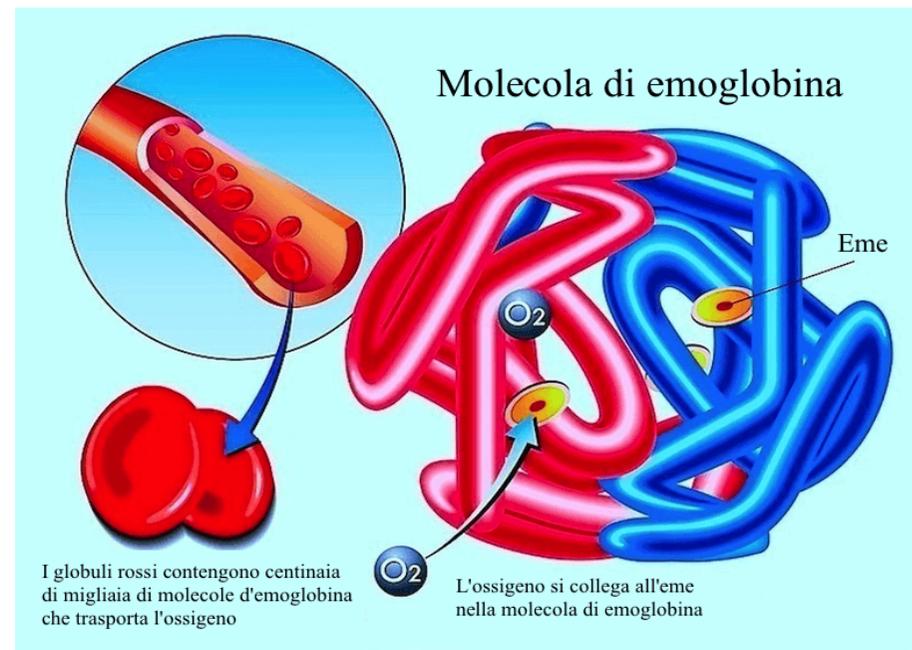
- Disordine ereditario caratterizzato da **ridotta o assente quantità di emoglobina**, la proteina trasportatrice di ossigeno all'interno dei globuli rossi.
- Malattia dovuta a mutazioni con perdita di funzione dei geni dell'emoglobina



Emoglobina



- l'emoglobina è una proteina costituita da **4 sub-unità**, ciascuna formata da una porzione proteica (**globina**) combinata con il gruppo prostetico dell'**eme**.



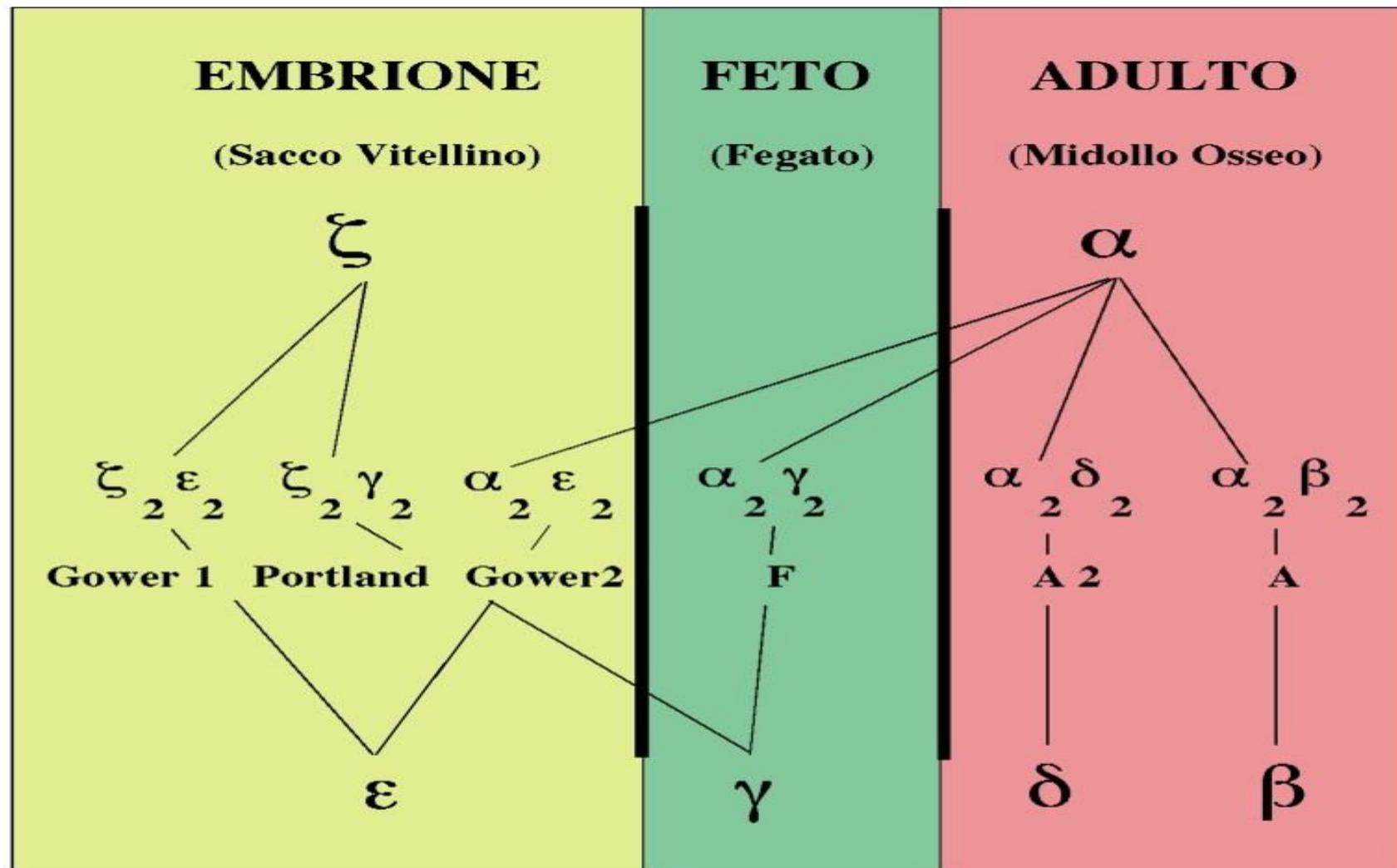


Fig.2. Composizione delle emoglobine (Gower 1, Gower 2, Portland, F, A, A2) prodotte nell'uomo dall'embrione, dal feto e dall'adulto. Tra parentesi sono indicati i siti di eritropoiesi.

Difetto quantitativo

□ In ogni momento della vita di un individuo (periodo embrionale, fetale e post-natale) il **rapporto n° catene alfa/n° catene non-alfa = 1**

□ Si definisce **talassemia la condizione in cui tale rapporto $\neq 1$**



alfa talassemie \rightarrow alfa/non-alfa < 1 (c'è un difetto di catene alfa)

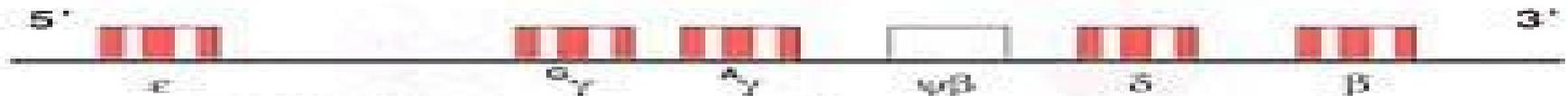
beta talassemie \rightarrow alfa/non-alfa > 1 (c'è un difetto di catene non alfa, che nell'adulto sono sostanzialmente le beta)

GENI GLOBINICI

- Sul Ch **11** sono localizzati i geni "β simili" : β , ϵ , γ , δ
- Sul Ch **16** sono localizzati i geni "α simili" : ζ , α
- Nell' adulto esiste HbA ($\alpha_2\beta_2$) ed HbA2 ($\alpha_2\delta_2$)
- Nel feto esiste HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) e HbF ($\alpha_2\gamma_2$)

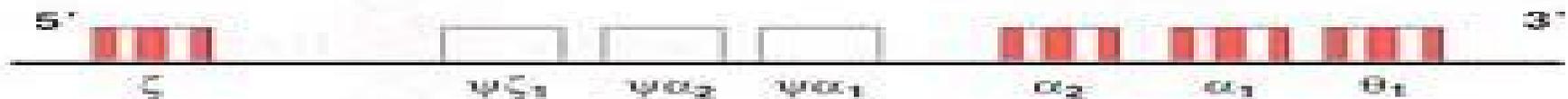


CROMOSOMA 11



Geni del "cluster non-α"

CROMOSOMA 16



Geni del "cluster α"

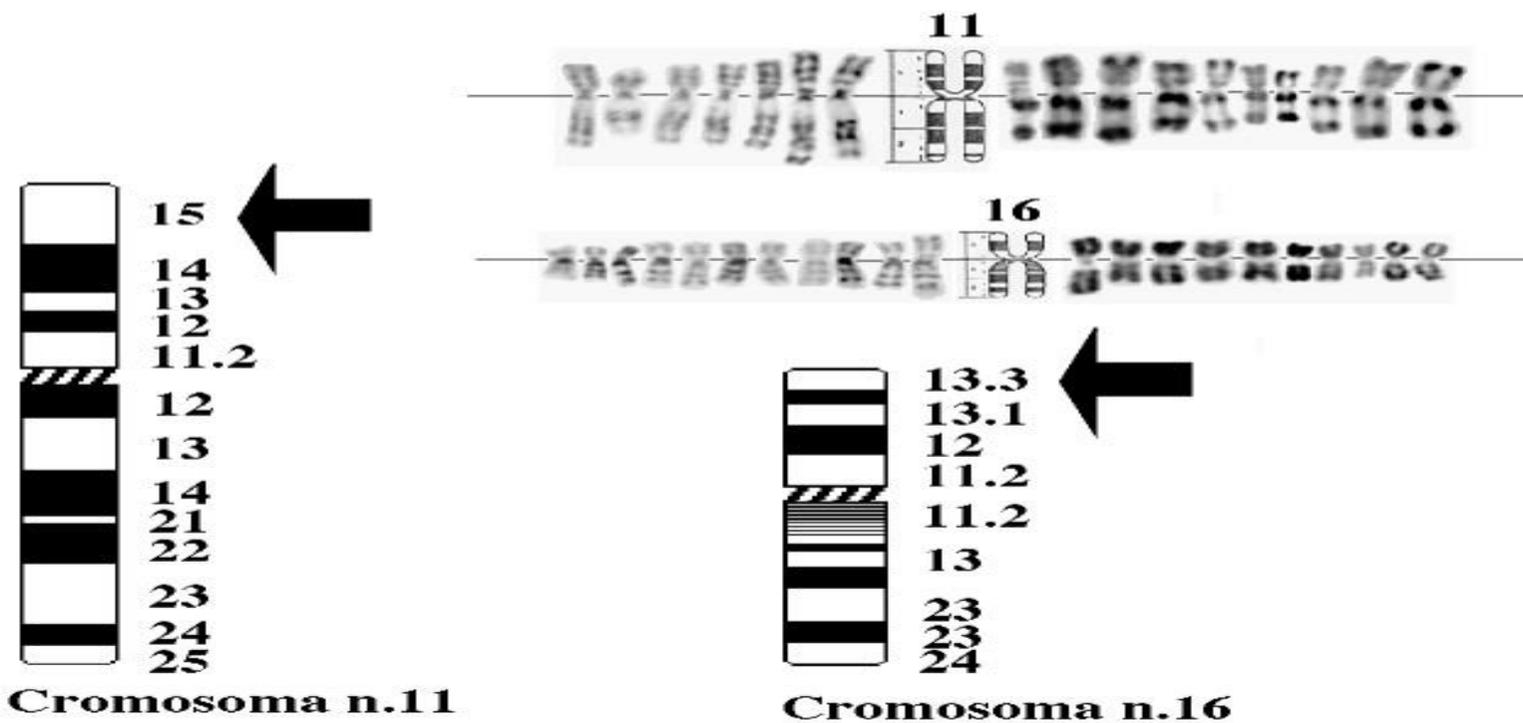
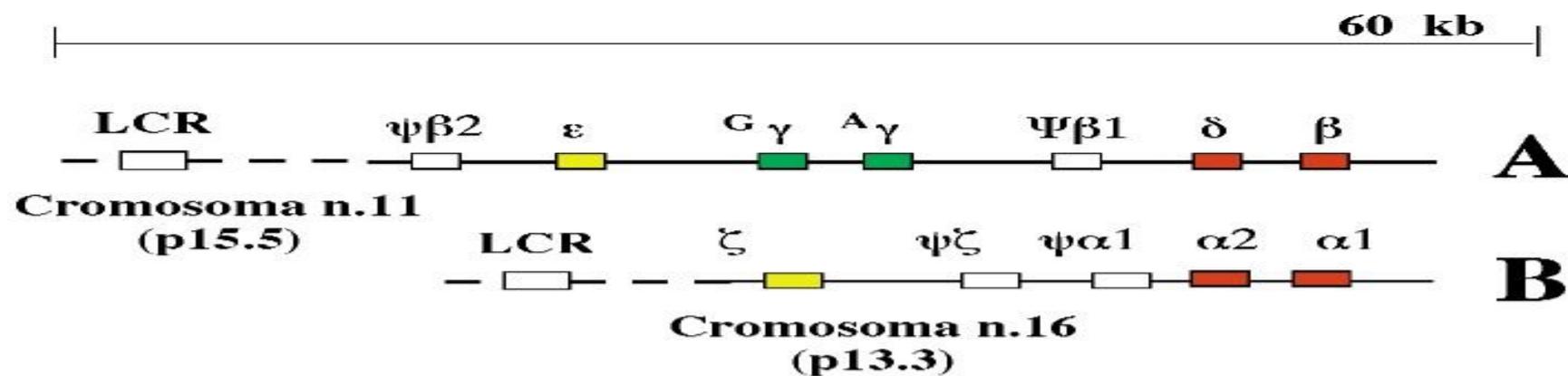


Fig.1. Organizzazione dei cluster dei geni per le globine di tipo β (A) e dei geni per le globine di tipo α (B), posizionati rispettivamente sul cromosoma 11 e sul cromosoma 16 (freccie). LCR = Locus Control Region.

Alfa-thalassemia

Le alfa-talassemie sono spesso dovute a **delezione di uno o più geni alfa**

La gravità clinica del fenotipo dipende dal numero di geni alfa residui

L'individuo normale ha 4 geni alfa per assetto diploide

Individuo con **3 geni alfa**

normale

Individuo con **2 geni alfa**

lieve anemia

Individuo con **1 gene alfa**

talassemico

Individuo con **0 geni alfa**

idrope fetale (letale in utero)

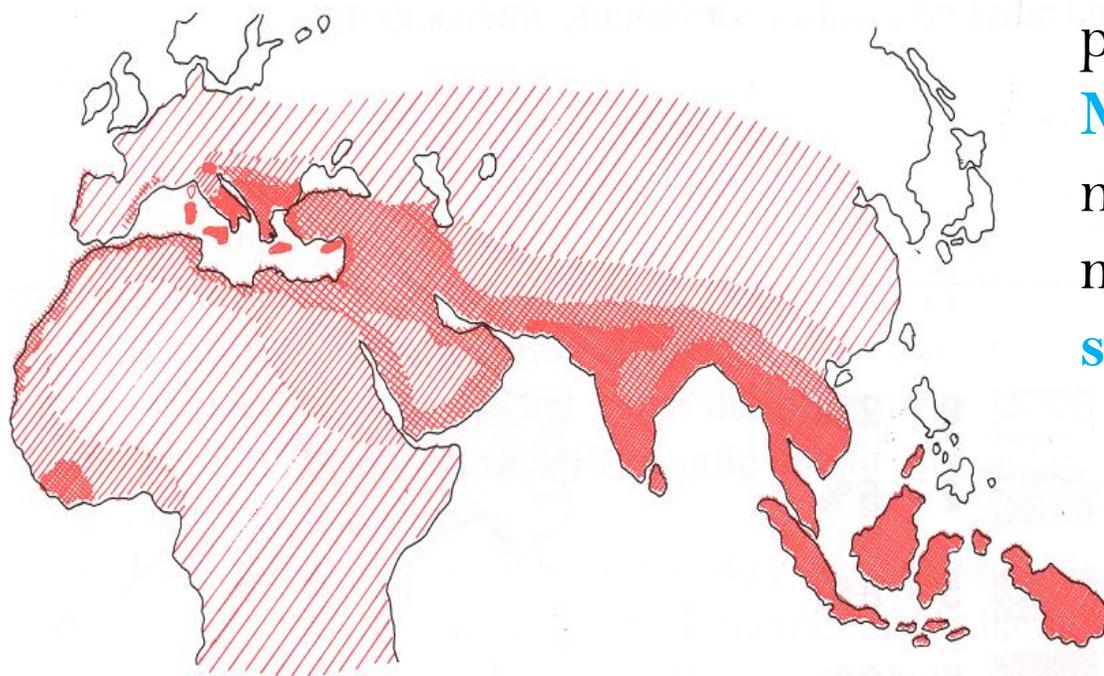
Beta-thalassemia

Nomenclatura

Microcitemia o Talassemia minor o Trait talassemico → sono sinonimi e indicano la condizione CLINICAMENTE ASINTOMATICA degli eterozigoti facilmente individuabili attraverso un semplice esame ematologico

Anemia mediterranea o Morbo di Cooley o Talassemia maior → sono sinonimi e indicano il quadro clinico, molto grave (mortale in assenza di cure) degli individui omozigoti (o eterozigoti composti per alleli non funzionanti)

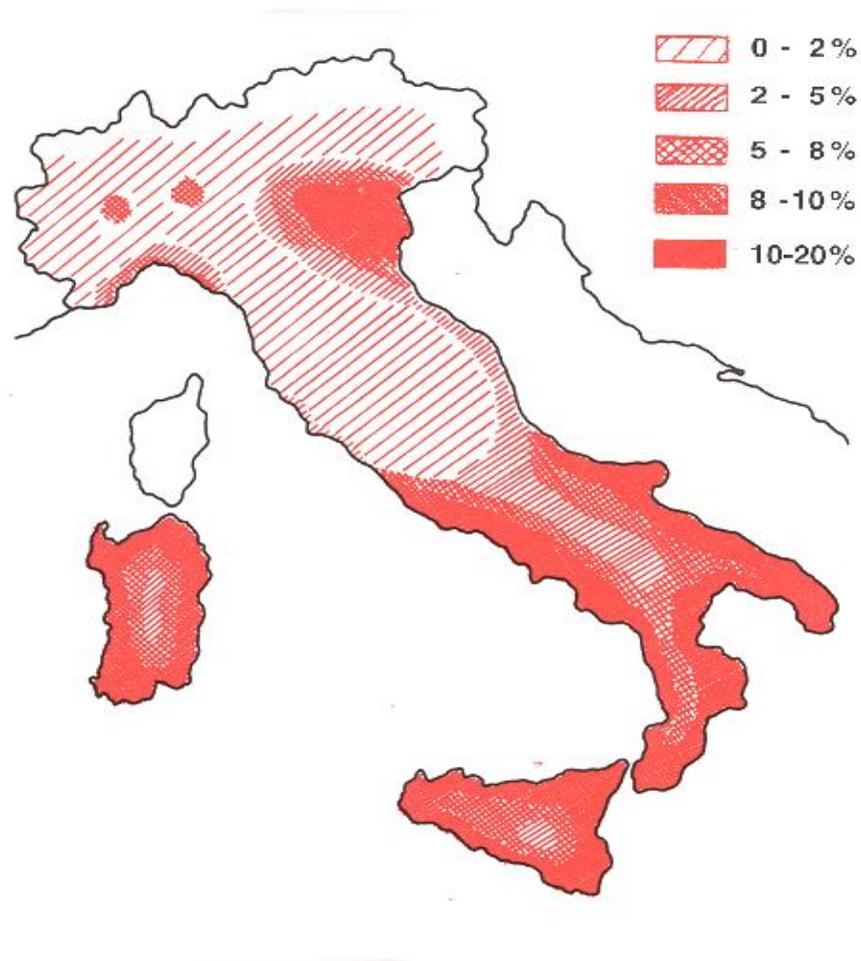
Diffusione nel mondo



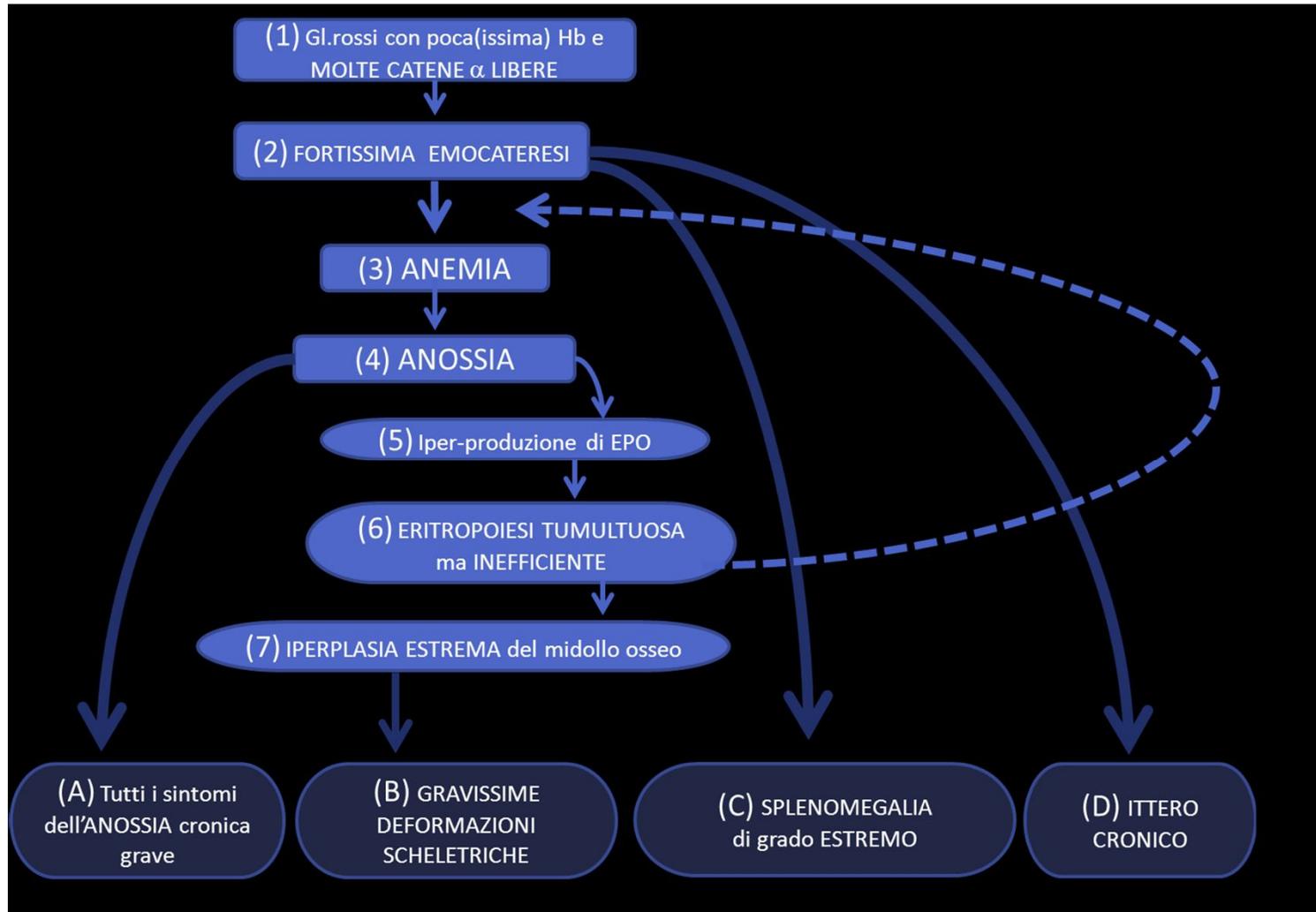
- ❑ Frequente in tutti i paesi che si affacciano sul **Mediterraneo** (da cui il nome di anemia mediterranea) e in tutto il **sud-est asiatico**.

Diffusione in Italia

□ La frequenza dei portatori sani è molto alta nelle regioni meridionali, in Sardegna, in Sicilia e nella regione del delta del Po

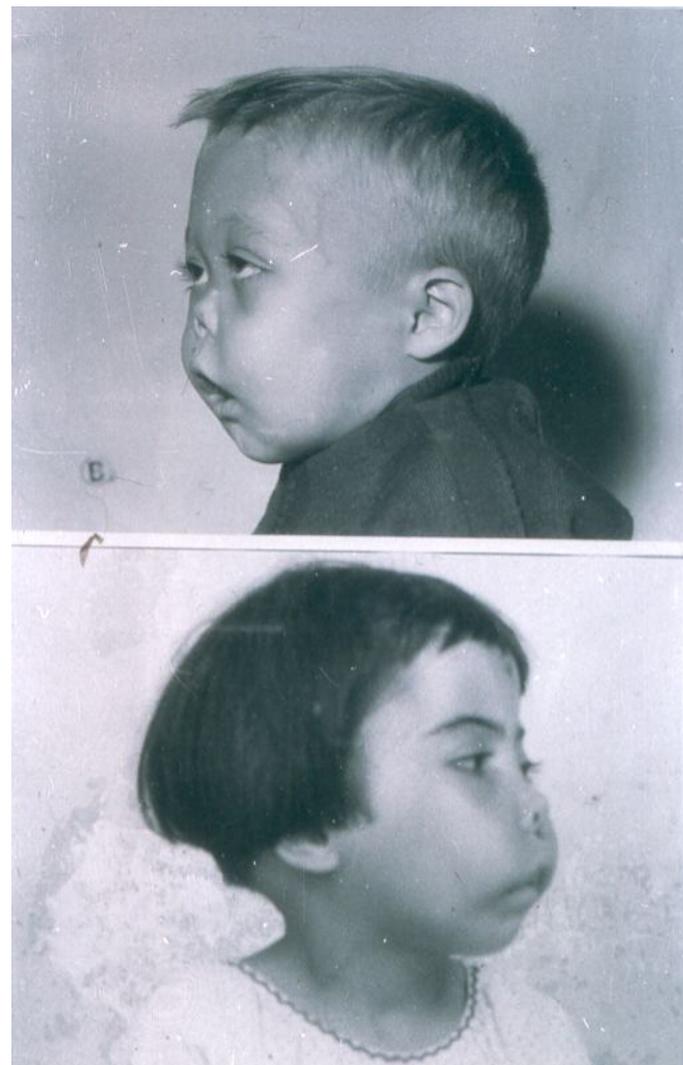


Sintomatologia nelle beta-talassemie



Talassemici non curati

NEI MALATI NON CURATI SI
OSSERVANO GRAVISSIME
DEFORMAZIONI DEL CRANIO E
DELLA FACCIA



Atrofia muscolare spinale (SMA)



I sintomi si manifestano a livello dei **muscoli volontari** mostrando una debolezza muscolare che a seconda dello manifesta nei seguenti distretti: inizialmente nei muscoli più vicini al tronco poi in distretti più lontani rendendo **difficile** compiere attività come **correre, camminare, deglutire** e nei casi più gravi rende difficile la **respirazione** e la **stazione eretta**

Gruppo di **malattie neuromuscolari** caratterizzate da una **degenerazione dei neuroni motori** della corno anteriori del midollo spinale, con conseguente **deficit muscolare** a predominanza prossimale o distale, associata ad **amiotrofia**.

Esistono varie forme a seconda della gravità, dell'età di esordio e della modalità di trasmissione della malattia:

SMA di tipo I o malattia di Werdnig-Hoffmann,

SMA di tipo II o forma cronica infantile,

SMA di tipo III o malattia di Kugelberg-Welander

Il gene responsabile delle tre forme di atrofia spinale è stato identificato e localizzato sul **cromosoma 5** (5q11.2-13.3) necessario per la produzione di una proteina chiamata **SMN** (survival of motoneurons)

SMA di tipo I (Werdnig-Hoffmann)

- ❑ **Forma acuta infantile**, quasi sempre **letale**
 - ❑ La **sopravvivenza** degli affetti può variare da **poche ore ad alcuni mesi** dopo la nascita (nel 95% dei casi muoiono entro i 18 mesi)
 - ❑ E' presente anche **prima della nascita**, come si può dedurre dalla **riduzione o assenza dei movimenti** del feto nelle ultime settimane di gestazione
-
- ❑ Alla nascita il **neonato** affetto appare molto debole e fortemente **ipototonico**
 - ❑ Ha gravi **difficoltà** nel **succhiare** il latte e nel **respirare**
 - ❑ I bambini affetti **non riescono a sedersi** o a **stare in piedi**



SMA di tipo II (cronica infantile)

- ❑ Esordisce in genere entro il **secondo anno di età** (16-18 mesi)
- ❑ E' la forma **più comune** di SMA
- ❑ La più comune manifestazione è il **ritardo nello sviluppo motorio**. Bambini con SMA tipo II hanno spesso **difficoltà a sedersi** da soli o non riescono a tenere la **posizione eretta**
- ❑ Questi bambini possono imparare a sedersi ma non saranno mai in grado di stare in piedi o camminare



SMA di tipo III

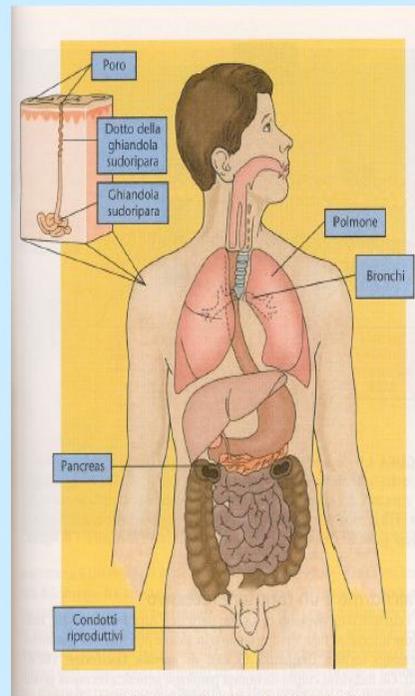


- ❑ Forma **cronica giovanile**
- ❑ Primi sintomi tra i **2 e i 17 anni**
- ❑ Debolezza della muscolatura prossimale degli arti inferiori che si estende in direzione distale
- ❑ I pazienti possono mostrare ipertrofia
- ❑ Il decorso della malattia è moderato, nella maggior parte dei casi c'è una progressione lenta e i pazienti hanno **normale aspettativa di vita.**

Fibrosi cistica

Gli organi colpiti dalla FC

- Vie aeree: ostruzione e infezione, cause della maggior parte dei decessi
- Pancreas: occlusione dotti e insufficienti enzimi digestivi in 85% dei pazienti
- Intestino: occlusione fecale in 10% dei neonati
- Apparato riproduttivo: 95% dei maschi assenza dotti deferenti. Possibile tappo mucoso uterino
- Ghiandola sudoripara: eccesso di cloro nel sudore, test diagnostico fondamentale



(Cummings – Eredità – EdiSES, 2004)

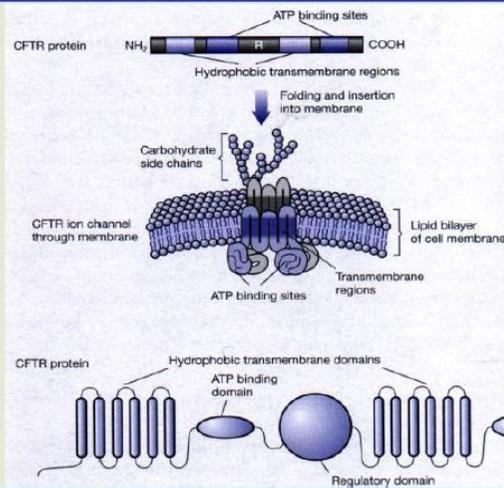
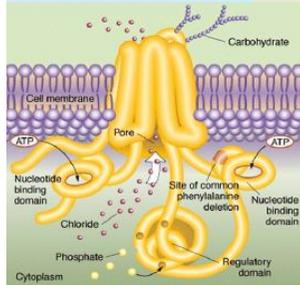
❑ La fibrosi cistica è una **malattia multiorgano** dovuta a mutazioni del **gene CFTR** che codifica per una proteina detta “cystic fibrosis transmembrane conductance regulator” (CFTR): da ciò derivano **alterazioni delle funzioni di trasporto elettrolitico** a livello di membrana cellulare

❑ E' la malattia genetica più diffusa a prognosi più grave. Colpisce circa **1:2500 nati** della razza caucasica, 1:17000 di razza nera, 1:90000 di razza asiatica. Nella popolazione di razza bianca la frequenza degli **eterozigoti è di circa il 4%** (1:26/1:30). Tale frequenza non è sostenuta da nuove mutazioni: si ricorre alla teoria del **vantaggio selettivo degli eterozigoti**, per esempio una maggiore resistenza alle tossine dissenteriche (colera) per la ridotta permeabilità al cloro degli epitelii intestinali.

CFTR

Il gene e la proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator)

- Cromosoma: 7q31
- Gene: 250 kb
- cDNA: 6129 bp
- 27 esoni
- Proteina: 1480 aminoacidi,



(<http://www.cfgenethrapy.org.uk/cysticfibrosismore.htm>;
<http://homepages.strath.ac.uk/~dfs99109/BB310/CFgene.html>)

25

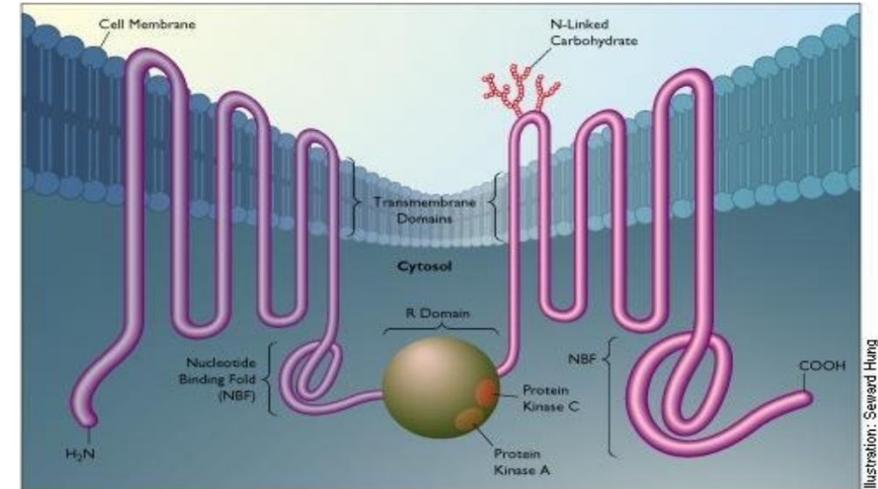


Illustration: Seward Hung

Oltre a funzionare come canale del Cl⁻, serve per il trasporto del HCO₃⁻.

Il trasporto del Cl⁻ è verso le cellule nelle ghiandole sudoripare (**test del sudore**) e verso il lume nell'epitelio respiratorio e intestinale (ispessimento del secreto)

Epidemiologia FC

Fibrosi Cistica

- Nati/anno: oltre 200
- Affetti circa 5000-6000 (40% adulti)
- Portatori: oltre 2.200.000
- (Nota: estrapolazioni dai dati di screening neonatale 1993-2000 nel Veneto-Trentino Alto Adige: incidenza osservata FC=1/2705 nati, frequenza dedotta portatori = 1/26,5)
- Sopravvivenza: mediana 30 anni
- Più comune malattia AR nelle popolazioni di origine caucasica (molto rara nelle altre popolazioni)
- Legge prevenzione e cura FC (screening e DP)

Frequenza delle Mutazioni FC in Italia

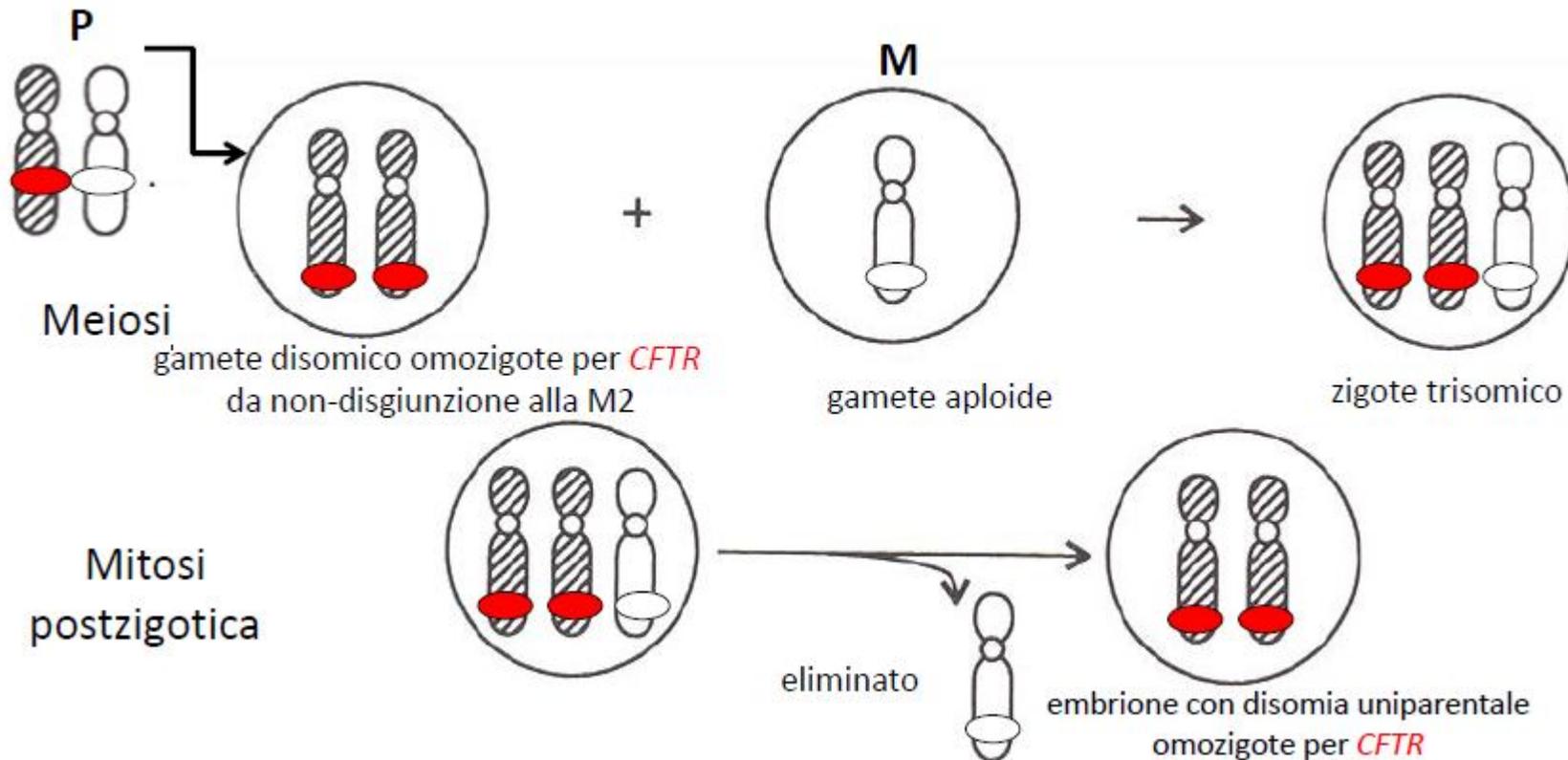
Mutazione	N. alleli studiati	Frequenza %	Frequenza cumulativa %
ΔF508	3.442	51,07	51,07
N1303K	3.056	4,84	55,91
G542X	3.082	4,83	60,75
2183 AA→G	2.596	2,66	63,41
R1162X	2.580	2,42	65,83
1717-1 G→A	2.892	2,11	67,94
W1282X	2.600	1,23	69,17
R553X	2.882	1,15	70,31
T338I	2.306	0,69	71,01
R347P	2.642	0,61	71,61
711+5 G→A	2.454	0,57	72,18
G85E	1.980	0,40	72,59
621+1 G→T	2.594	0,39	72,97
R334W	2.366	0,30	73,27
R352Q	2.112	0,24	73,50
S549N	2.118	0,24	73,74
R347H	2.184	0,18	73,92
L1077P	1.840	0,16	74,09
R1158X	1.878	0,16	74,25
541del C	1.884	0,16	74,40
R1066H	1.918	0,16	74,56
E585X	1.922	0,16	74,72
Q552X	2.172	0,14	74,86
D1152H	1.824	0,11	74,97
2790-2 A→G	1.862	0,11	75,07
3132 del TG	1.862	0,11	75,18
3667ins 4	1.876	0,11	75,29
ΔI507	1.914	0,10	75,39
1898+3 A→G	1.920	0,10	75,50
G1244E	1.960	0,10	75,60
1784 del G	2.052	0,10	75,69

Confronto tra le caratteristiche dell'eredità autosomica dominante e recessiva

Autosomica dominante	Autosomica recessiva
Carattere espresso anche nell'eterozigote	Carattere espresso nell'omozigote
In media il 50% dei figli è affetto	Il rischio per i figli è basso o trascurabile
Entrambi i sessi colpiti con uguale frequenza e gravità	Entrambi i sessi colpiti con uguale frequenza e gravità
Espressione variabile	Espressione intrafamiliare costante
Trasmissione verticale	Trasmissione orizzontale
Effetto dell'età paterna sulle nuove mutazioni	Importanza della consanguineità

Disomia uniparentale

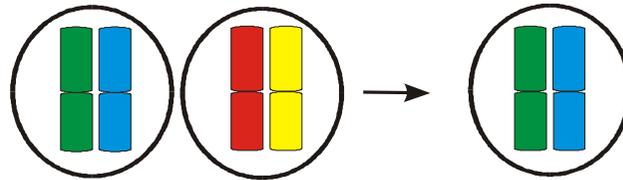
Si tratta di **un meccanismo che può dare origine a malattie autosomiche recessive**; nell'esempio, un padre (P) eterozigote per una mutazione nel gene della fibrosi cistica (*CFTR*), a seguito di non-disgiunzione meiotica, produce uno spermatozoo con due cromosomi 7 mutati, che feconda un oocita aploide; nella prima divisione postzigotica, viene corretta l'aneuploidia per perdita casuale del cromosoma selvatico segregato dalla madre (M); l'embrione è isodisomico paterno per la coppia cromosomica 7 e omozigote per la mutazione di *CFTR*.



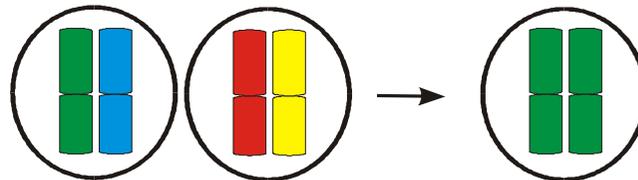
Disomia uniparentale

Si indica **la trasmissione di entrambe le copie di un cromosoma da un unico genitore** anziché, come di norma, di una copia dalla madre ed una dal padre e che può essere:

ETERODISOMIA: se si hanno le **due copie dei cromosomi** paterni o materni.



ISODISOMIA: se si hanno **due copie dello stesso cromosoma** paterno o materno



Disomia uniparentale

- ❑ Talvolta le cellule possono mostrare un corredo cromosomico diploide normale (46 XX; 46 XY), ma in realtà possono mascherare un ineguale contributo paterno e/o materno .
- ❑ Il caso estremo è rappresentato dalla “**diploidia uniparentale**” dove **tutti i cromosomi derivano da un singolo genitore**.
- ❑ Una diploidia uniparentale comporta un **mancato sviluppo embrionale nell'uomo**.
- ❑ La “**mola idatiforme**” rappresenta uno zigote con apparente corredo cromosomico 46 XX che non sviluppa l'embrione. L'epitelio trofoblastico può trasformarsi in **coriocarcinoma**. Dipende da una **diploidia parentale paterna**.
- ❑ Il “**teratoma ovarico**”, al contrario, è rappresentato da una massa disorganizzata di tessuti embrionali senza presenza di annessi extra-embryonari. Dipende da una **diploidia uniparentale materna**.