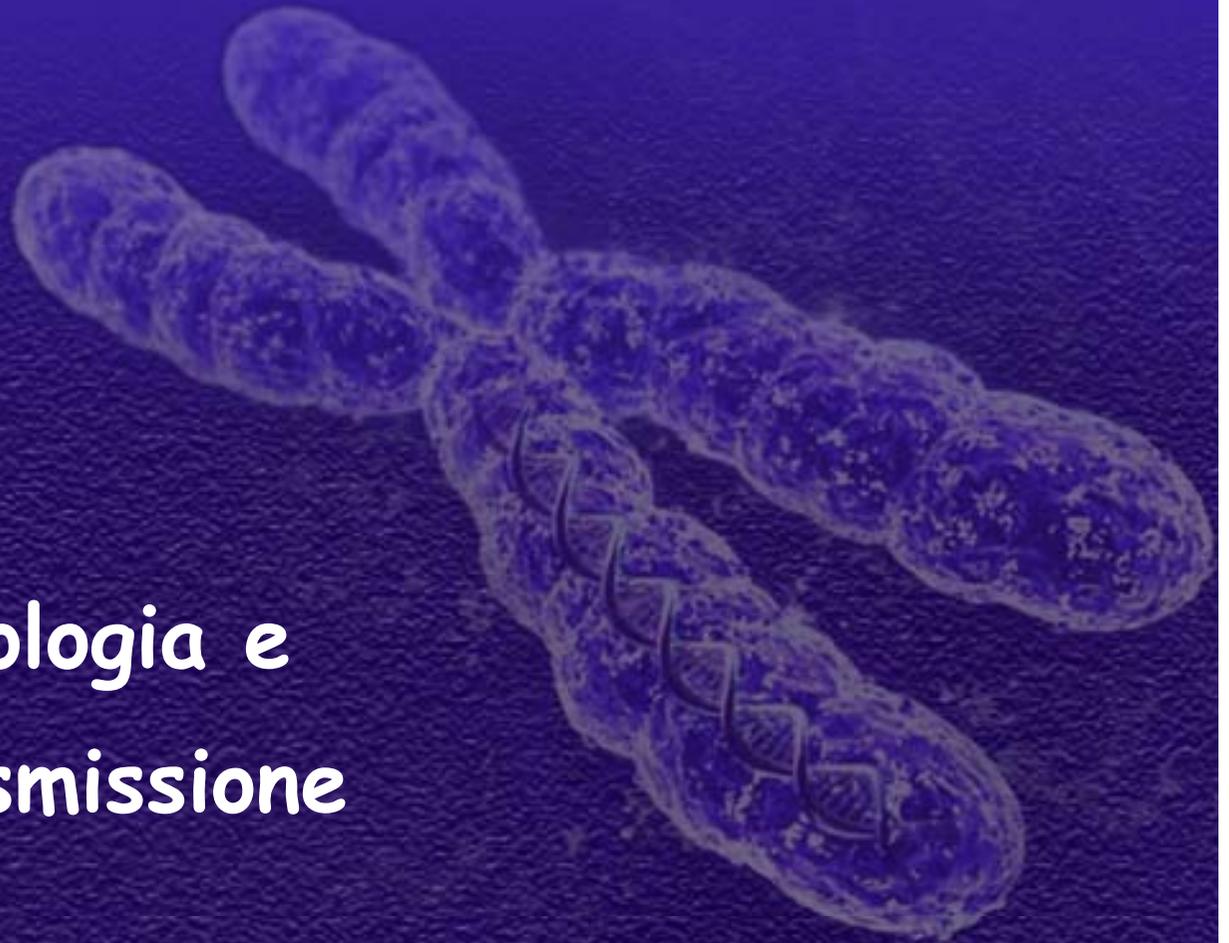
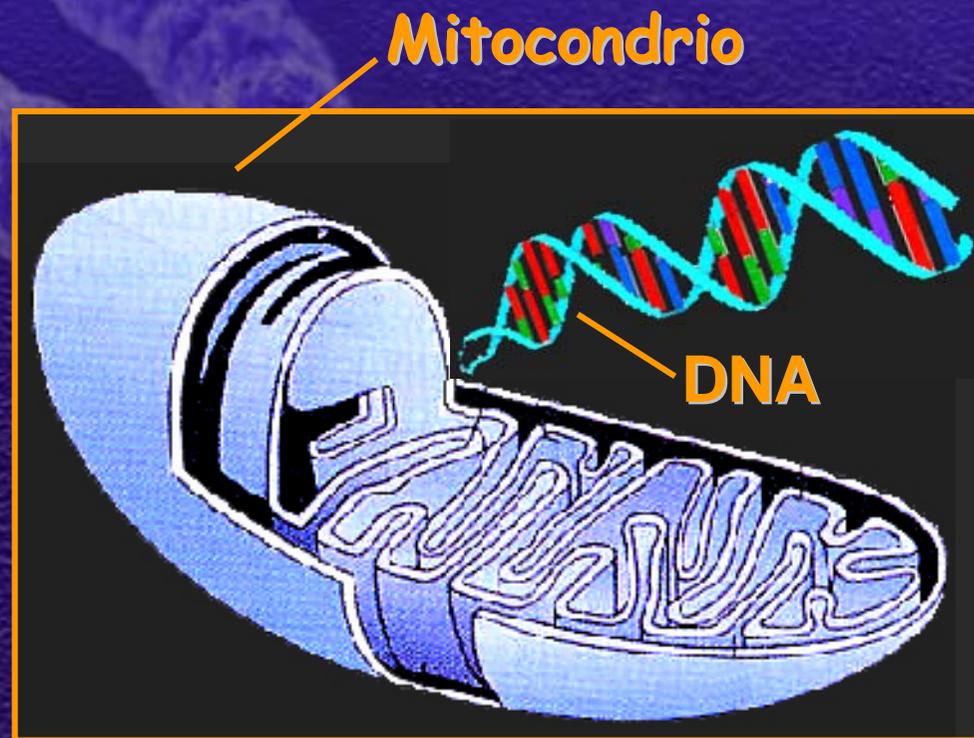
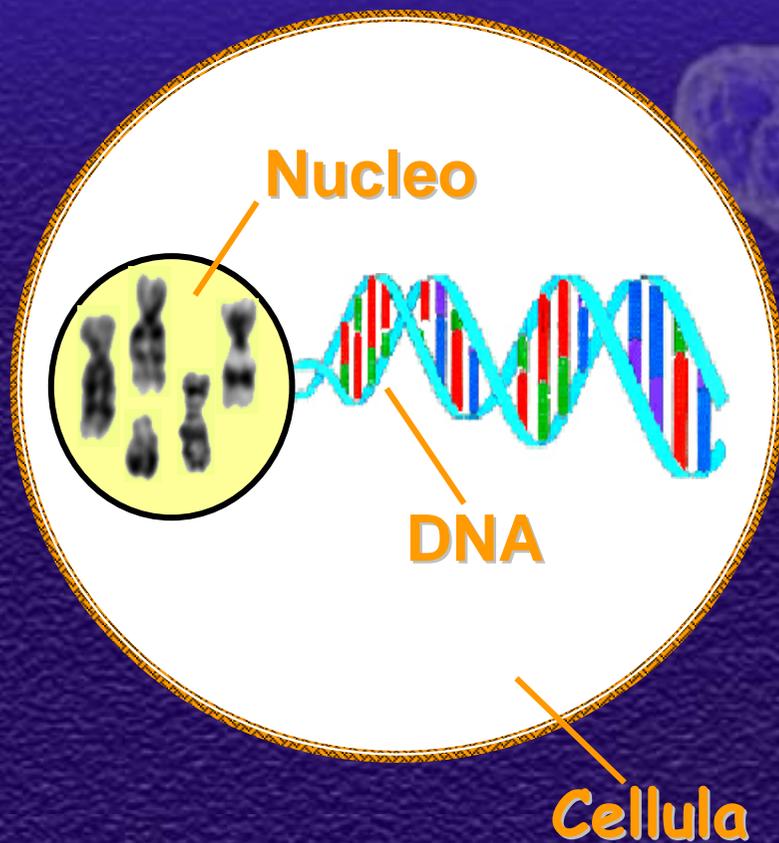


Genetica Medica

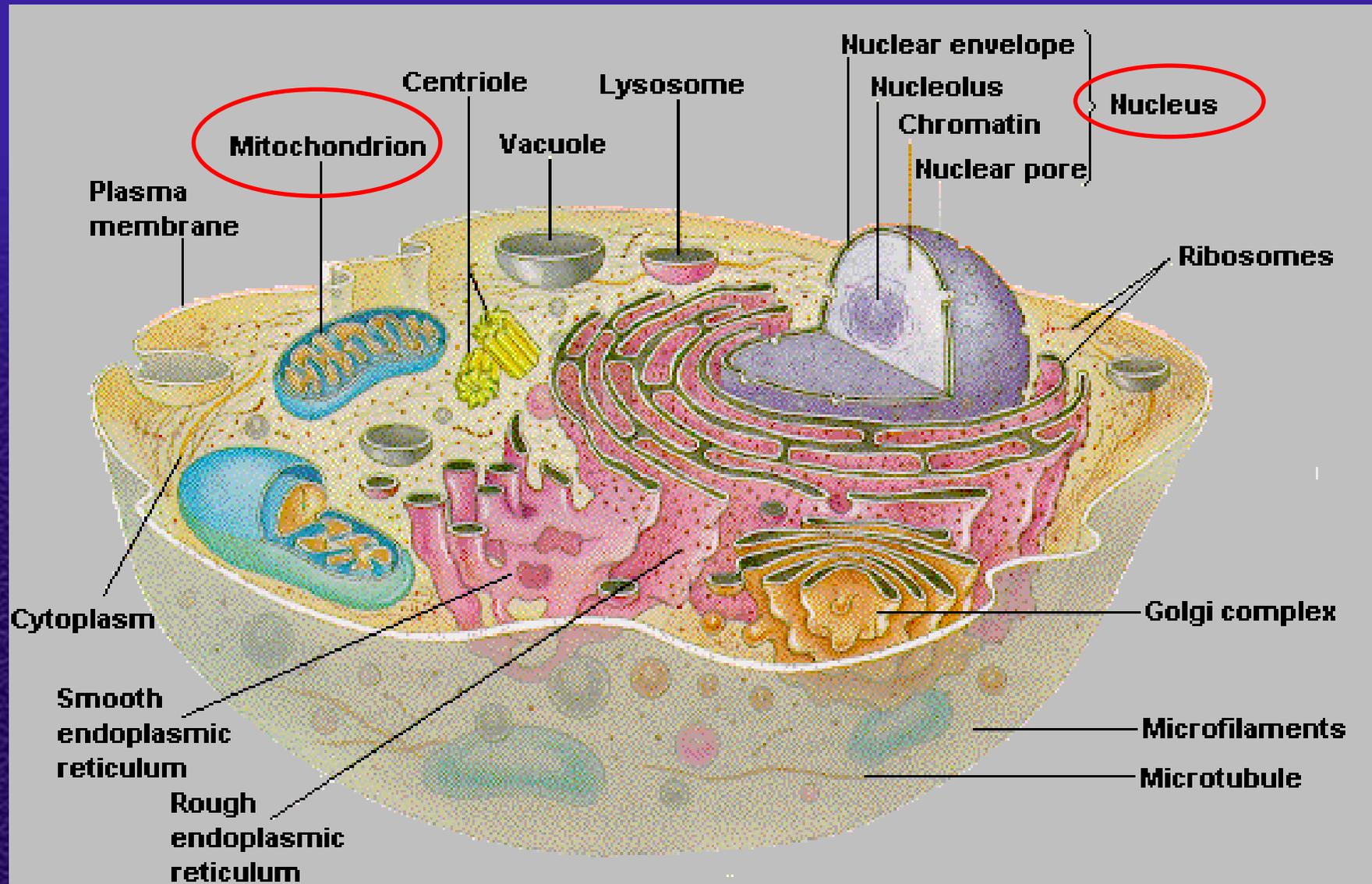
Basi, terminologia e
modelli di trasmissione



I caratteri ereditari sono portati dal DNA (acido deossiribonucleico), che è contenuto nei cromosomi e nei mitocondri



La cellula



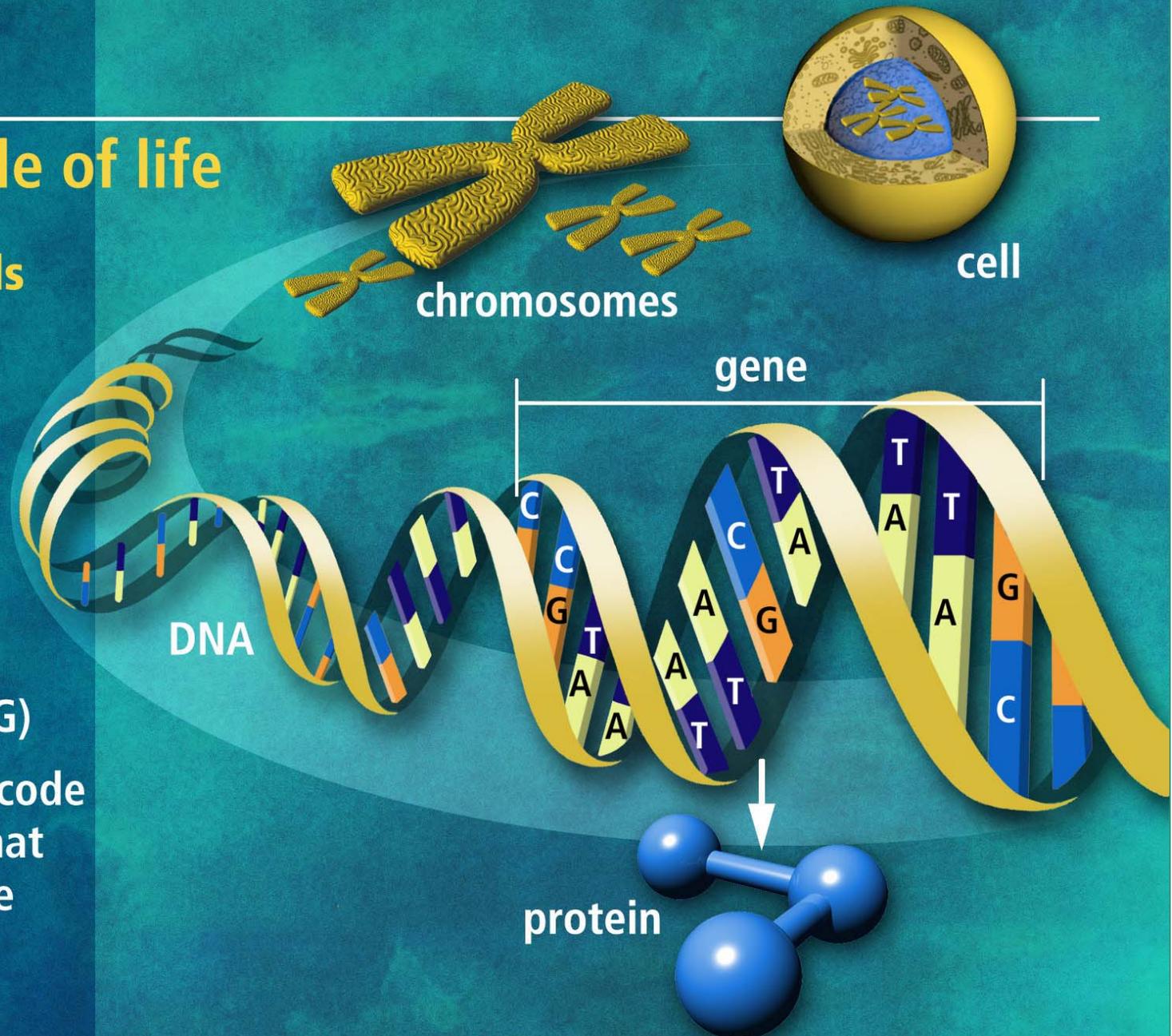
DNA

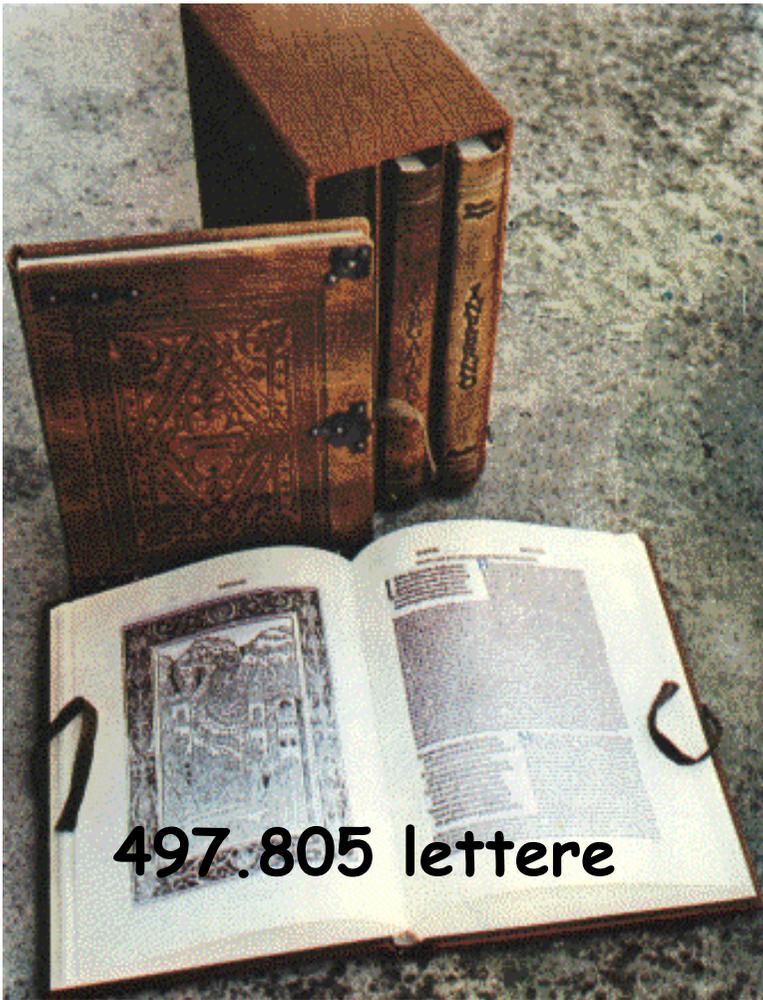
the molecule of life

Trillions of cells

Each cell:

- 46 human chromosomes
- 2 m of DNA
- 3 billion DNA subunits (the bases: A, T, C, G)
- 40,000 genes code for proteins that perform all life functions





497.805 lettere

allalbero della
 e ch'è el gripho
 guinono & cho
 tormentandosi
 i beatrice: & es/
 e ch'ose che uer
 i. el desiderio .
 oramare e /som
 urata dieci ani-
 ne del senfo lit/
 bbandonno tali
 legorico & spi/
 che stete dieci
 penti & confo
 mente interuie
 e potentie del/
 in beatrice ha
 ra la constantia
 ne aduersita fi
 ltra la forteza.
 ni cale dite .
 odo gli tiro a
 . Quando per
 e parole le qua
 Queste dee gli se
 maxime la tem
 : Onde el pro

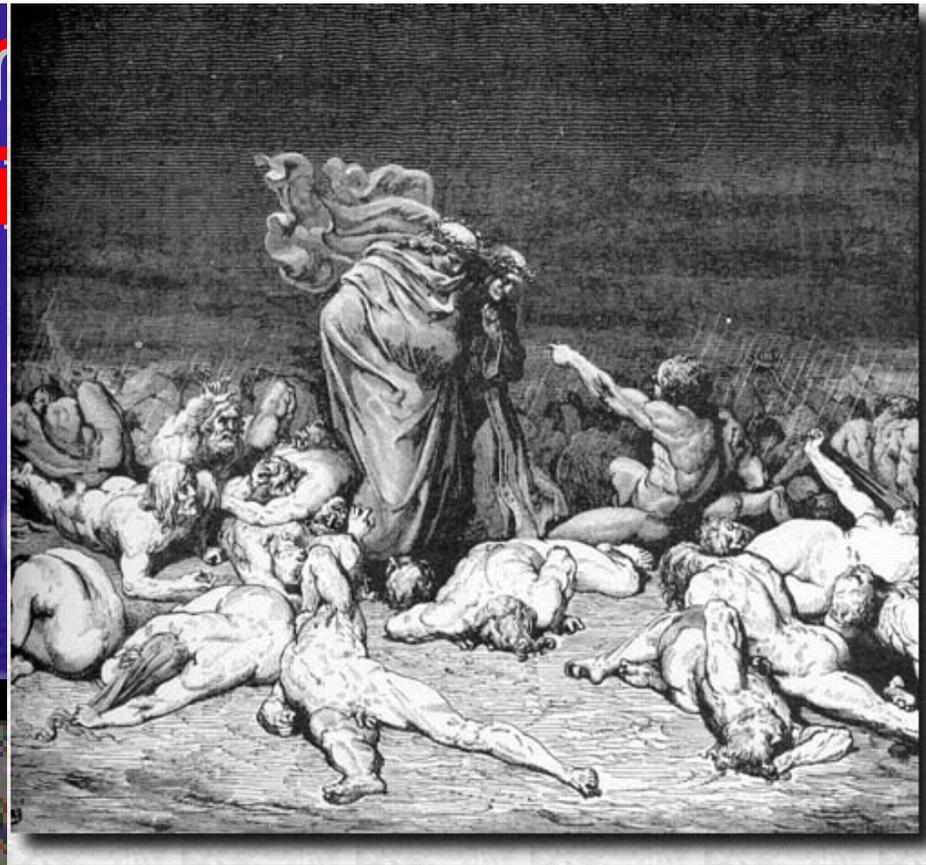
allui uenire da
 lto isulla sua fi
 so lorite : Ma
 ce rimafe abba
 dispositioe che
 che induce ba/
 dimostra che
 del sole : ch'osi
 MA POL chal
 pel superchio
 e et acandela/
 eno a coparati
 rmo cioe ritor
 prede candela
 sibile. Quasi
 sissimo. Ma a/
 ce pareo picco
 chome questa
 lleche significa
 mi padri. Ho/
 di Christo el

Indi alle ruote si tornar le donne
 el griphon mosse el benedecto carcho
 si che pero nulla penna crollonne.

no. CONLE septe fiamme .i. septe domi dello spirito sancto con quali s'edifica chi seguita la uirtu euangelica. CHOME
 fotto gli schudi: perche dinanzi al carro andauono tutti quegli che di sopra dicemo couenia che tornado idietro la fenie
 ra si riuolgeffi & dinouo rientraffino inanzi al carro lleche dimostra che faceffino dextramete obseruando lordine come
 fa una schiera la qual cobatendo si uol uolger e & uolgendosi ripara e colpi de nimici. Adunque passaron tutti auati pri
 ma che el carro uoltassi el suo primo legno cioe el timone. Inde alle ruote tornaro le done: le tre alla dextra & le quatro
 alla sinistra perche senza el gouerno di queste uirtu male anderebbe el carro .i. la chiesa di Christo alla obedientia. EL
 Griphon mosse el benedecto carro: si informa che pero .i. ben chel mouessi no crollo alcuna delle sue pene delle fue ale
 a dinotare che la sancta iustitia & misericordia del sommo & altissimo nostro iddio fono inuariabili.

La bella donna che mi trasse al uarcho
 & statio & io seghuitauan la rota
 che fe lorbita sua con minor archo

ii Olto el griphone el carro chome / decto di sopra msu
 la mano dextra adinotare che la sinagoga del testamen
 to uecchio dinotato per la sinistra ruota si conuertì uella chiesa



Il genoma umano corrisponde
 a 7024 Divine Commedie

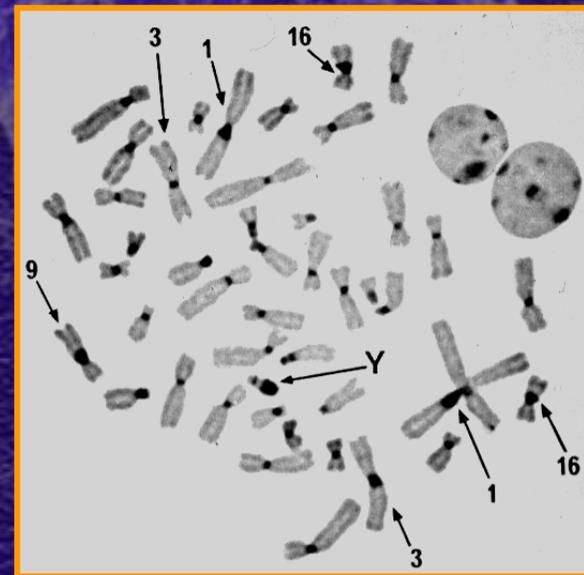
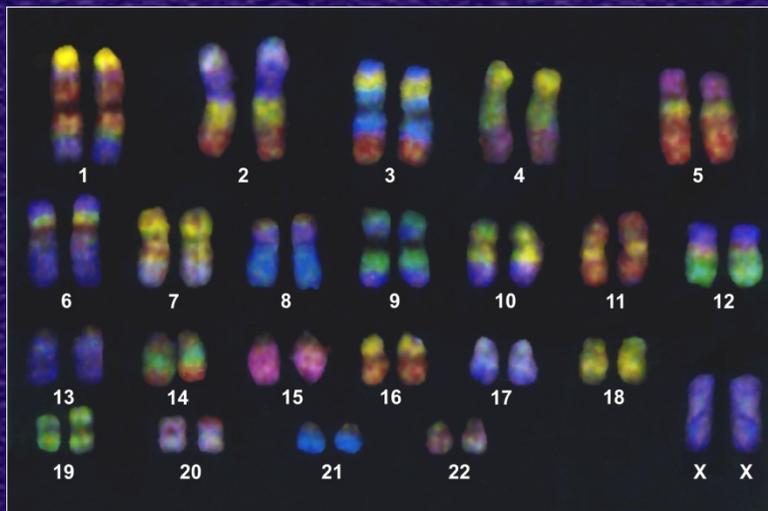


CROMOSOMI

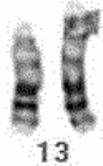
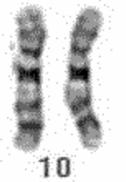
Nelle cellule sono presenti **46 cromosomi**, distribuiti in **23 coppie** omologhe, che formano il corredo normale o diploide ($2n$).

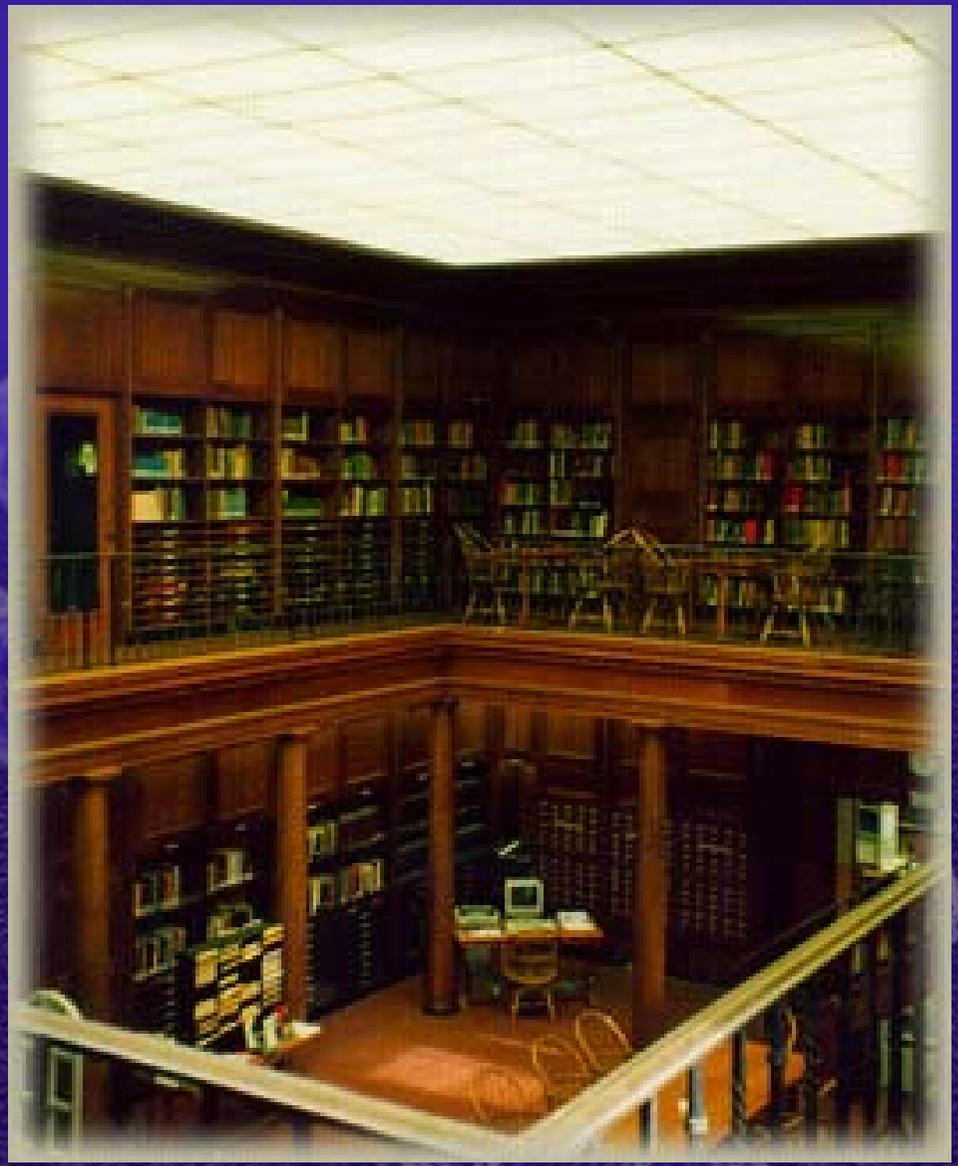
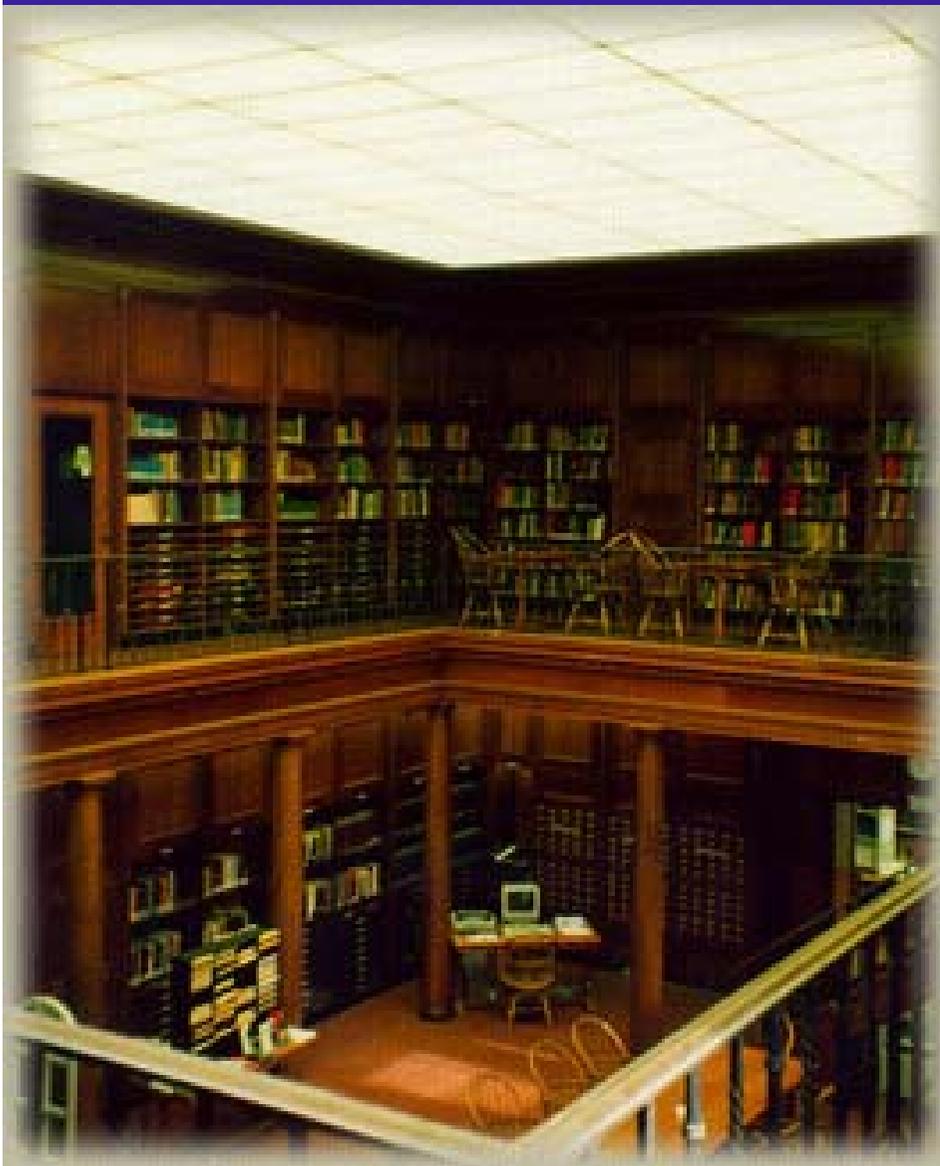
Sono ereditati in parti uguali dai genitori e perciò i cromosomi omologhi di ogni coppia sono trasmessi, rispettivamente, dalla madre e dal padre.

Ventidue delle 23 coppie cromosomiche formano gli **autosomi o cromosomi non-sessuali**; l'altra coppia è costituita dai **cromosomi sessuali**, che sono uguali nelle femmine (XX) e diversi nei maschi (XY).



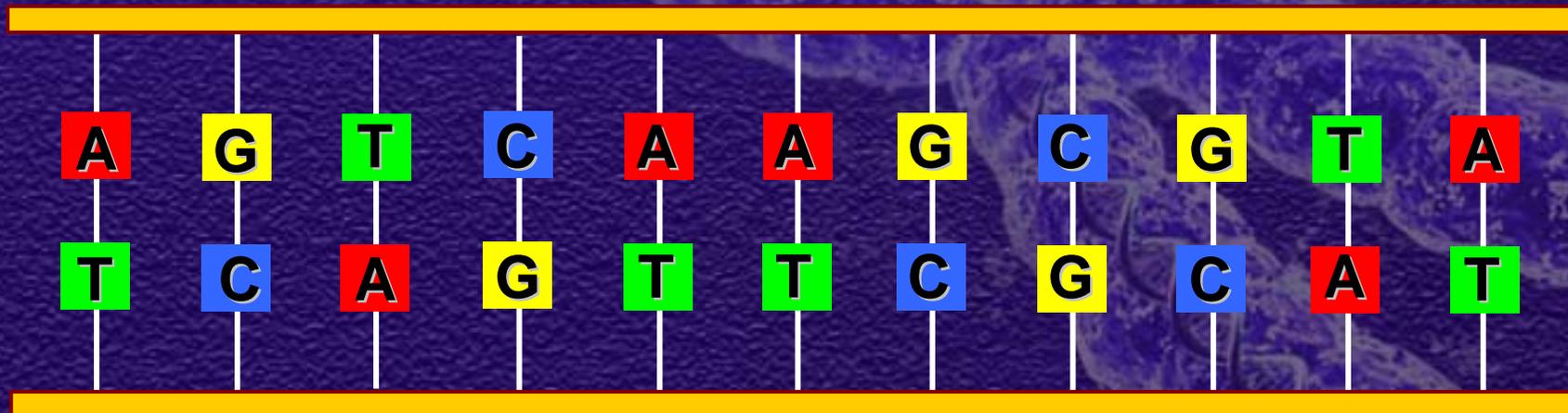
Human male
G-bands





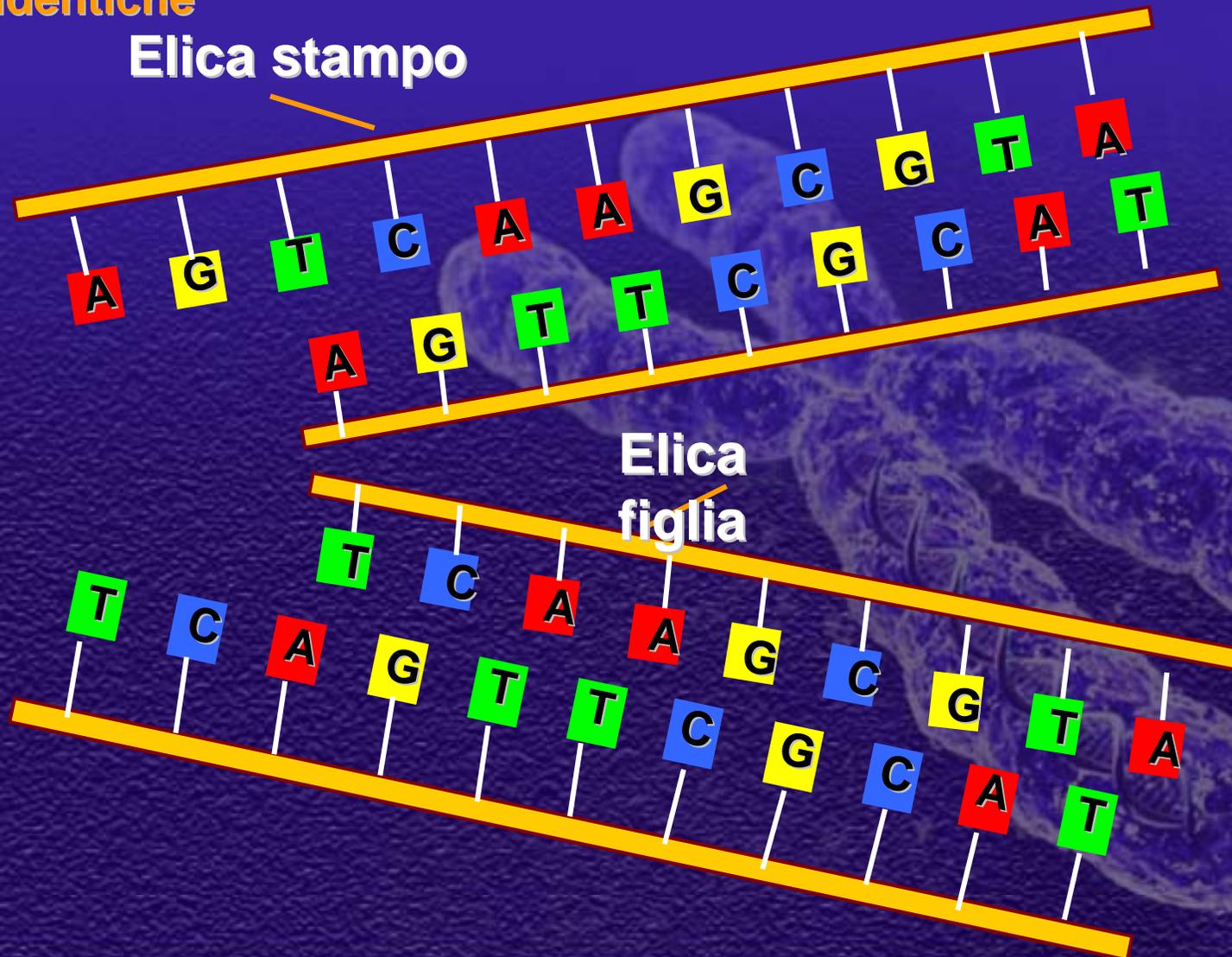
Il DNA è formato dalla combinazione di quattro molecole,
i nucleotidi: Adenina [A] Guanina [G] Citosina [C] Timina
[T]

Le basi del DNA sono complementari



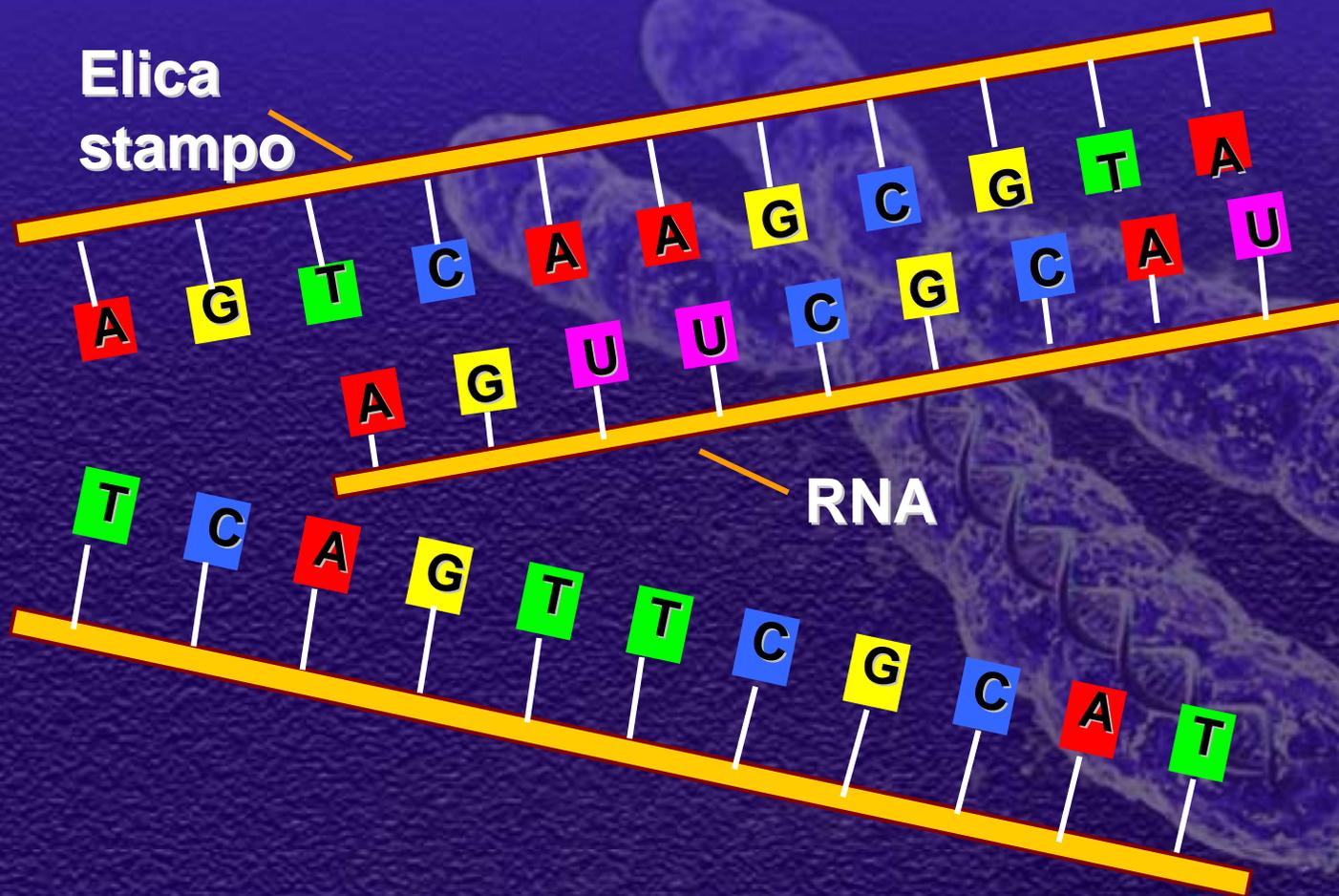
REPLICAZIONE del DNA

I filamenti della doppia elica del DNA rappresentano due stampi, ognuno dei quali dà origine ad un filamento complementare, ovvero ad **eliche figlie esattamente identiche**



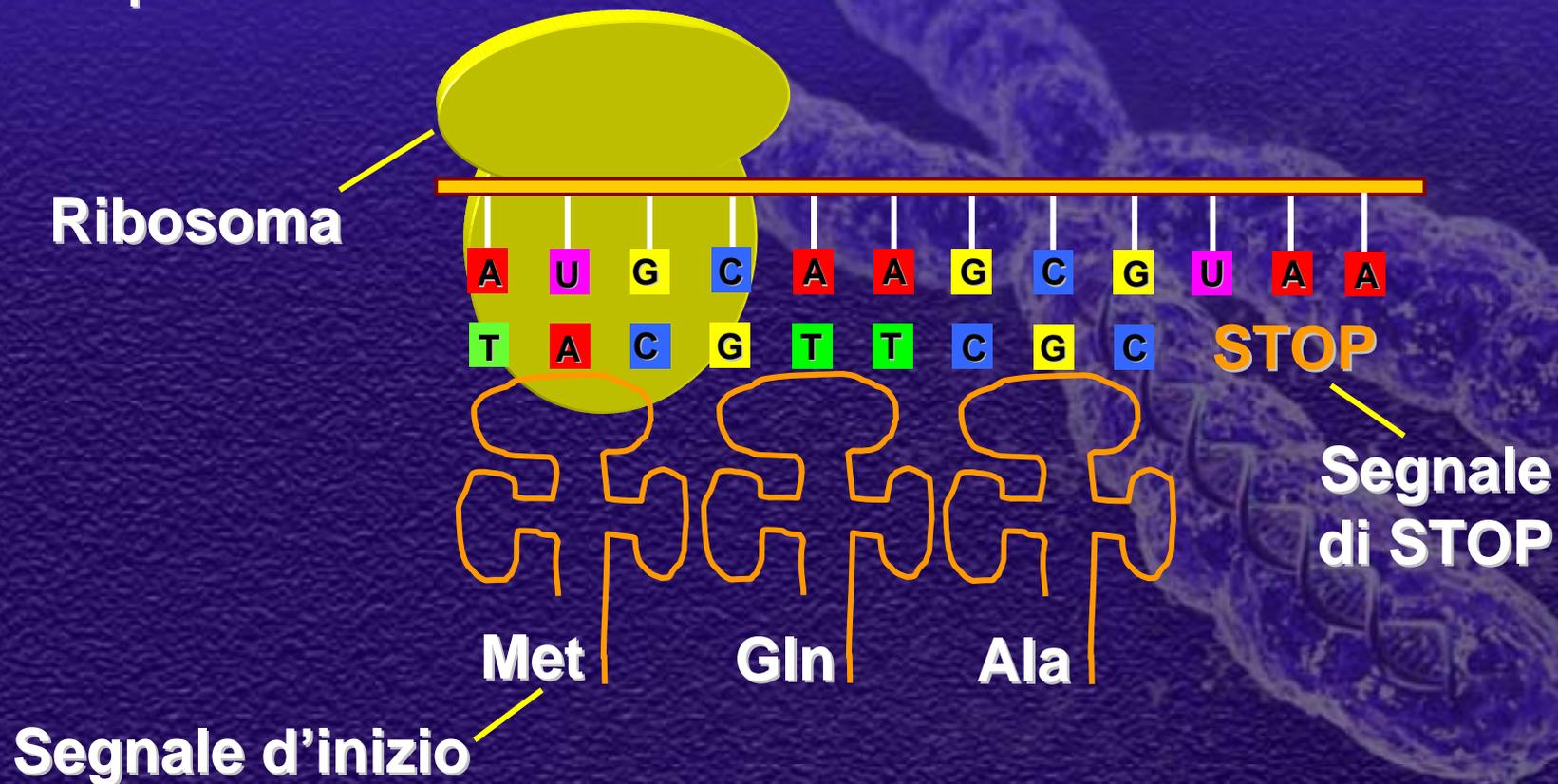
TRASCRIZIONE

L'informazione genetica contenuta nel DNA viene copiata sull'**RNA** (acido ribonucleico), per essere tradotta in **proteine**. Pertanto il materiale ereditario (DNA e i rispettivi geni) si esprime attraverso la sintesi di una molecola di RNA che contiene il messaggio genetico



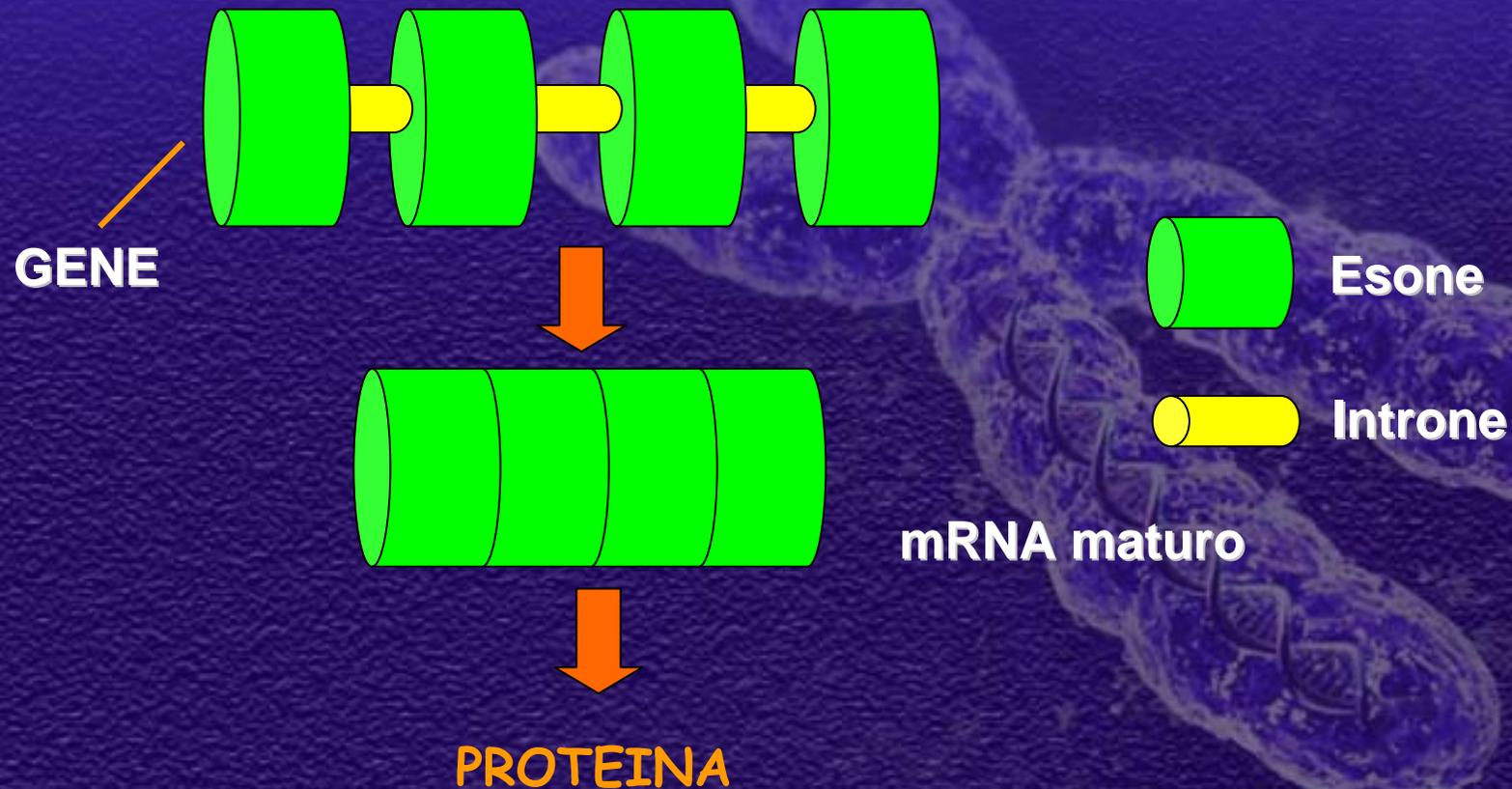
TRADUZIONE

L'informazione genetica trasportata dall'RNA viene tradotta (con il concorso dei ribosomi) in proteine. **Ogni proteina è formata da aminoacidi** codificati da triplette di tre nucleotidi (codoni), che rendono possibili 64 (4^3) combinazioni. Il numero degli aminoacidi è solo 20. Infatti, lo stesso aminoacido può essere codificato da codoni diversi e alcuni codoni sono segnali d'inizio o di fine della sintesi proteica.



GENI

Il gene è una struttura formata da regioni che codificano le proteine, gli **esoni**, e da segmenti che non sono tradotti, gli **introni**. All'inizio ed alla fine di queste sequenze si trovano regioni contenenti il messaggio di inizio e di fine della porzione trascritta.

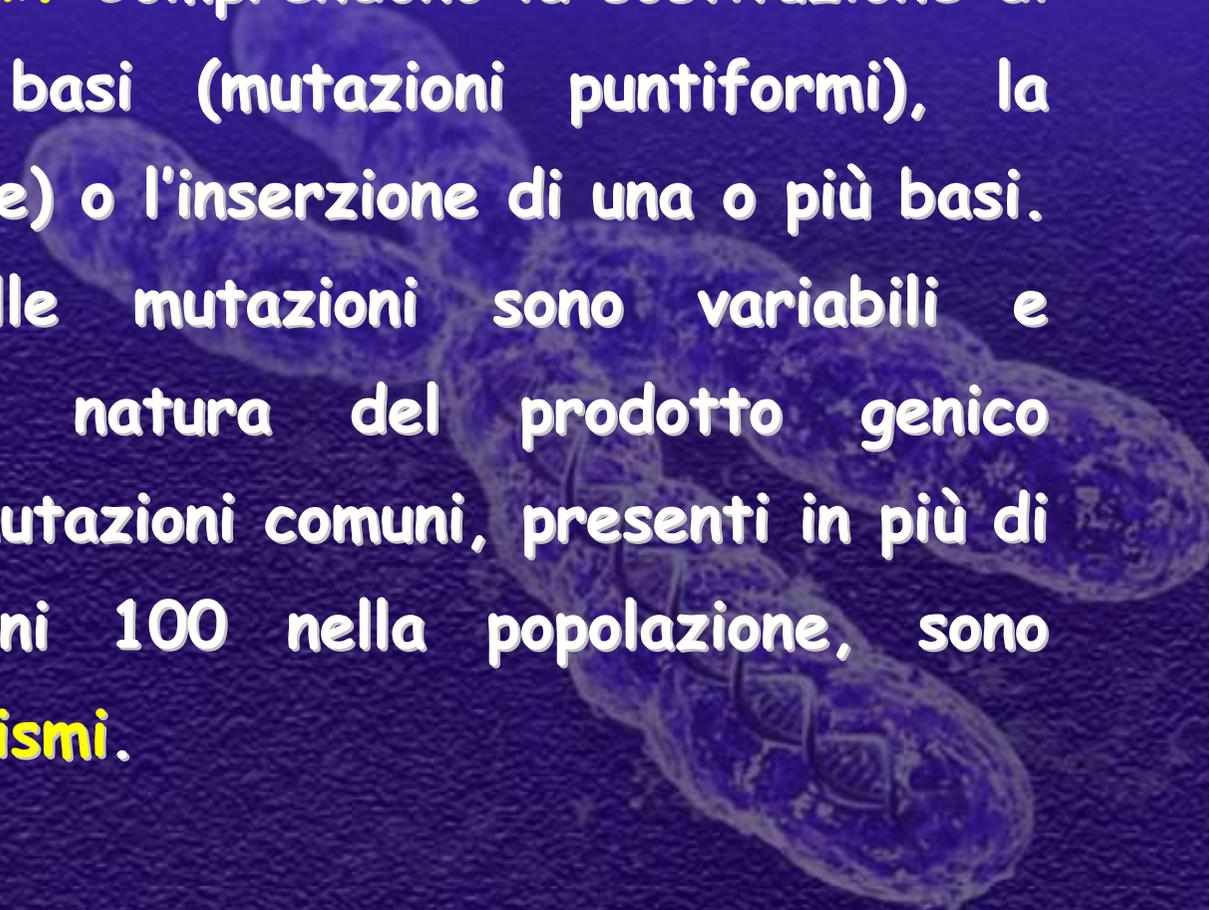


Terminologia

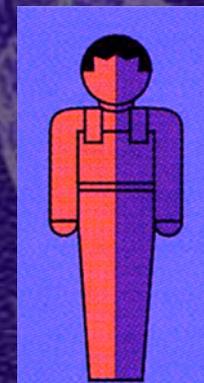
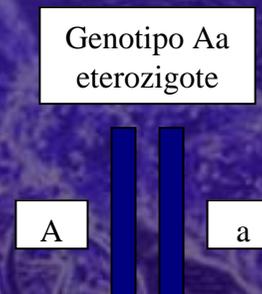
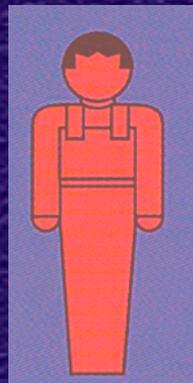
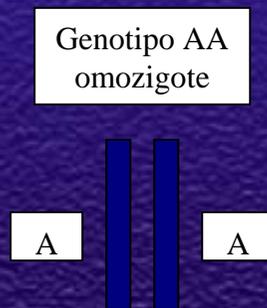
- l'unità di informazione genetica:
gene
 - l'insieme del patrimonio genetico:
genoma
 - la posizione sul cromosoma del gene:
locus
 - le forme alternative di informazione:
alleli
- 

MUTAZIONI

Le modificazioni nella sequenza del DNA sono definite **mutazioni**. Comprendono la sostituzione di una coppia di basi (mutazioni puntiformi), la perdita (delezione) o l'inserzione di una o più basi. Gli effetti delle mutazioni sono variabili e dipendono dalla natura del prodotto genico modificato. Le mutazioni comuni, presenti in più di una persona ogni 100 nella popolazione, sono definite **polimorfismi**.



Nel corredo diploide i geni, che sono allineati sui cromosomi in specifici siti o **loci**, sono presenti in duplice dose, uno di origine materna, l'altro di origine paterna. Si definiscono **alleli** i geni che occupano lo stesso locus in una coppia di cromosomi omologhi. Una persona è **omozigote** per un carattere, quando gli alleli sono identici (ad es. AA o aa), mentre è **eterozigote**, quando gli alleli sono diversi (ad es. Aa)

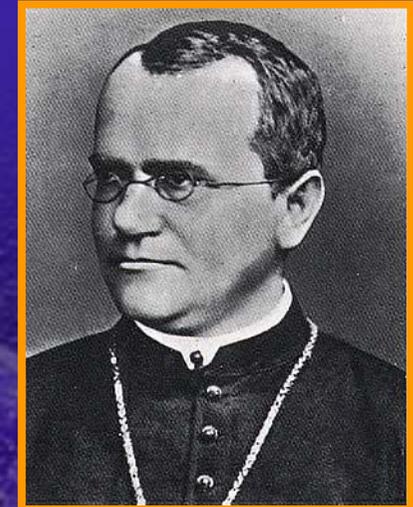


EREDITÀ MENDELIANA

Molti caratteri e molte malattie umane sono ereditate come **caratteri semplici** e seguono le **leggi di Mendel** (dei **caratteri monogenici** o **mendeliani**)

I caratteri semplici sono trasmessi dai **geni**, che si comportano come **unità segreganti**

Gli **alleli** (geni che occupano la stessa posizione su una coppia di cromosomi omologhi) si separano durante la formazione dei gameti (meiosi) e **si distribuiscono in maniera indipendente nelle cellule figlie**



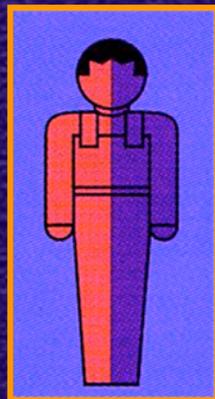
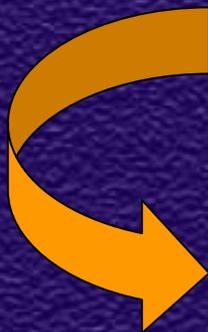
CARATTERE DOMINANTE

Si definisce **dominante** il carattere che si manifesta anche nell'eterozigote.

Per convenzione, viene indicato con una lettera maiuscola

 A, B, C, ecc...

Una persona che manifesta il carattere o **fenotipo A**



possiede ..

una costituzione genetica o **genotipo AA o Aa** (più comune nel caso di malattie)

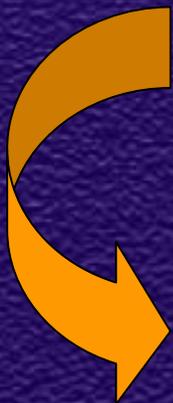
CARATTERE RECESSIVO

Si definisce **recessivo** il carattere che si manifesta solo nel soggetto omozigote (aa)

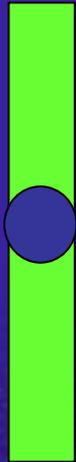
Una persona che manifesta il carattere o **fenotipo aa**

ha.....

Una costituzione genetica o **genotipo aa**



Cromosoma X



CARATTERE LEGATO ALL'X

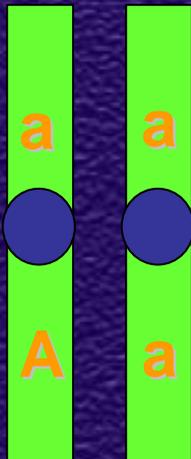
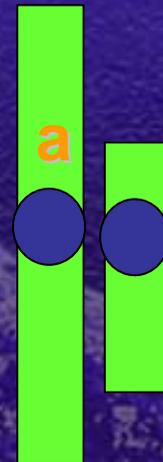
Cromosoma Y



Il **cromosoma X** contiene alcune centinaia di geni

I maschi hanno un solo cromosoma X e perciò esprimono le mutazioni recessive presenti su quel cromosoma: **MASCHI**

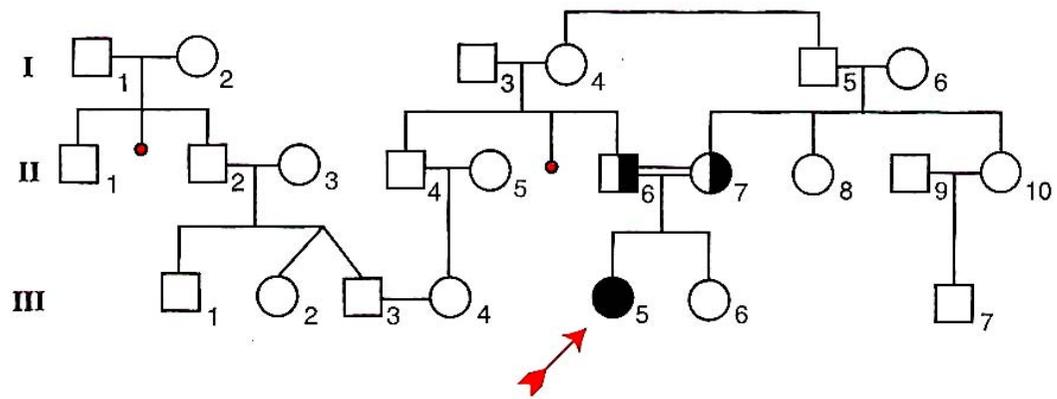
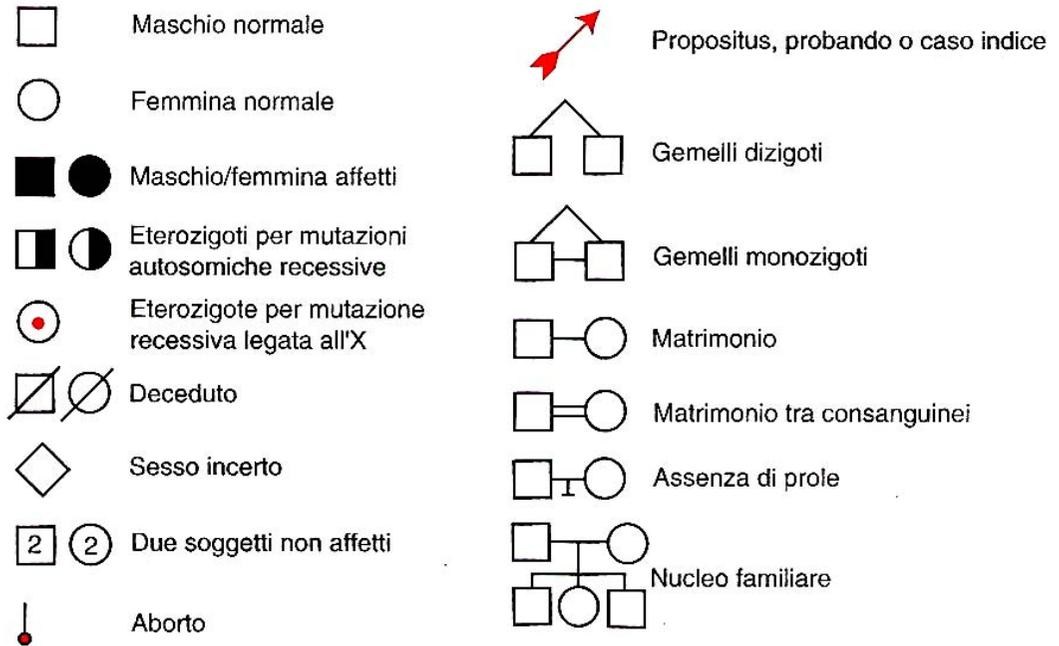
EMIZIGOTI



Una donna è **omozigote** se gli alleli sull'X sono identici. In questo caso manifesta quel carattere

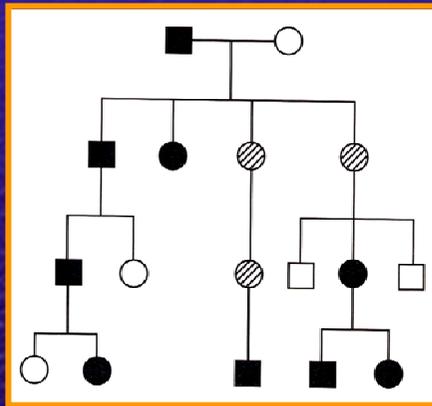
Una donna è **eterozigote** (portatrice sana) se gli alleli sono diversi

ALBERO GENEALOGICO



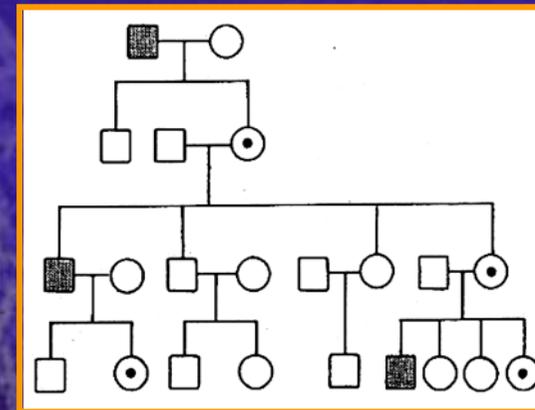
ALBERO GENEALOGICO

L'analisi dell'**albero genealogico** permette in molti casi di stabilire il **modello di trasmissione** di una malattia mendeliana e di differenziare le forme autosomiche dominanti, autosomiche recessive, recessive legate all'X e dominanti legate all'X.



Eredità autosomica dominante

Il catalogo di McKusick (1998) *Mendelian Inheritance in Man* e il corrispettivo programma "on-line" *OMIM* forniscono strumenti integrativi molto utili in questo tipo di valutazione



Eredità legata all'X

MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI

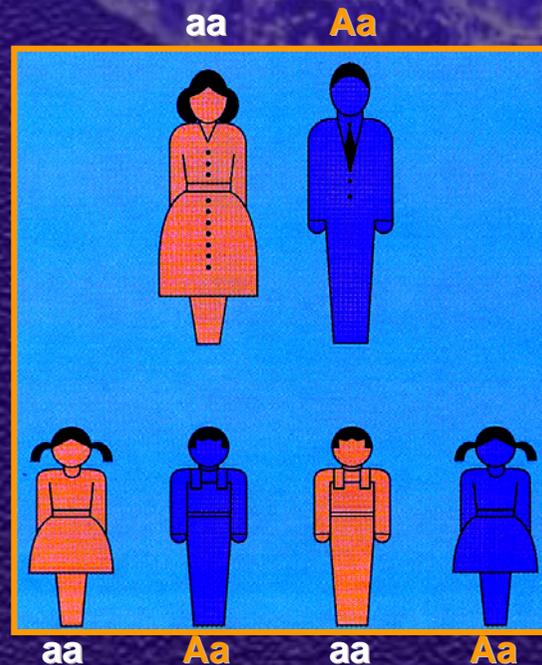
Il genitore affetto di solito è eterozigote



La malattia si trasmette in media al 50% dei figli indipendentemente dal loro sesso

Il matrimonio più comune: **eterozigote ammalato (Aa)**

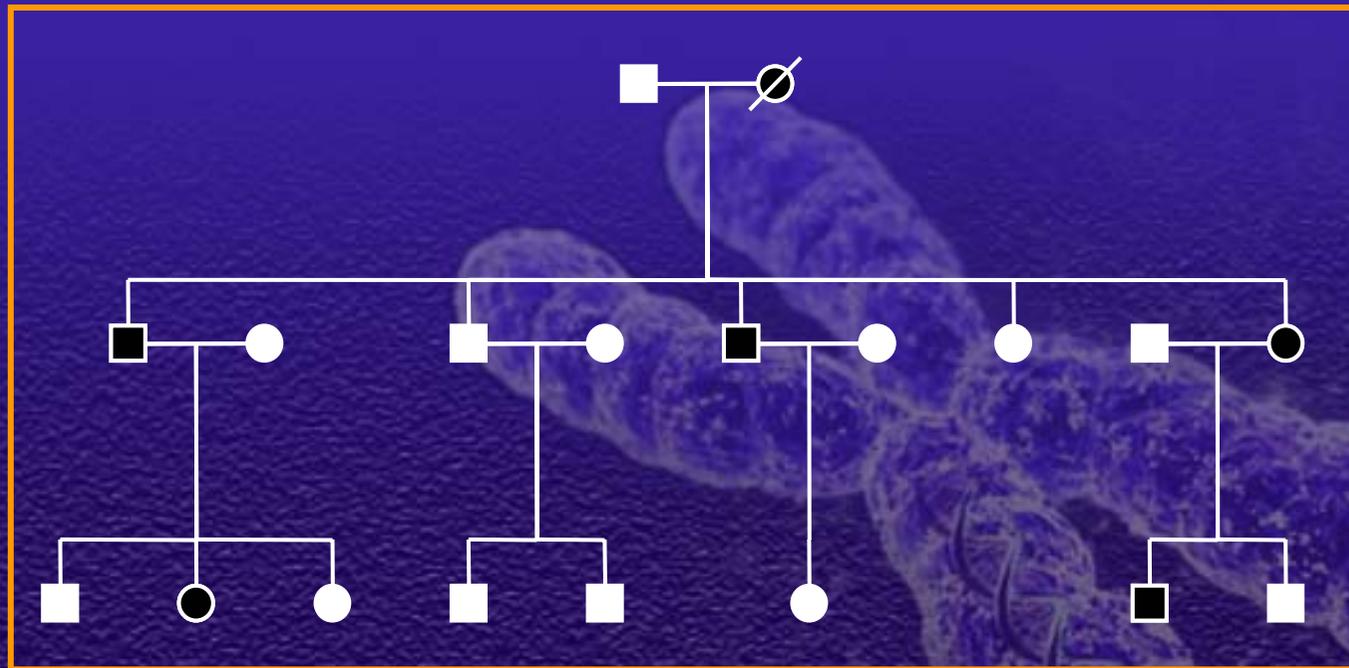
omozigote selvatico (aa)



Gli affetti trasmettono la mutazione al 50% dei figli

I non affetti hanno solo figli sani

ALBERO AUTOSOMICO DOMINANTE



segregazione **verticale** nella famiglia

ESEMPIO DI MALATTIA AUTOSOMICA DOMINANTE



padre e figlio affetti
da sindrome di Ambras,
o ipertricosi congenita

NUOVE MUTAZIONI

Una malattia autosomica dominante
può anche originare da nuova mutazione

Questa è la regola delle patologie che
riducono

l'idoneità biologica o FITNESS

Esempio: osteogenesi imperfetta,
una malattia costituzionale delle ossa

Se l'idoneità biologica è **ridotta, ma è diversa da zero**,
una percentuale dei pazienti nasce da un genitore
ammalato, ma la **maggior parte origina per nuova
mutazione**

Esempio: acondroplasia, una forma di nanismo



EFFETTO DELL'ETÀ PATERNA

La frequenza delle nuove mutazioni aumenta
proporzionalmente con l'età del padre

ESPRESSIVITÀ



grado di estrinsecazione fenotipica

L'espressività può variare all'interno di una stessa famiglia



DISTROFIA MIOTONICA



MICROCEFALIA AD

ETÀ DI ESORDIO VARIABILE

Anticipazione della Distrofia Miotonica



PENETRANZA

altri geni

ambiente

modulano, fino ad impedire l'espressione di un gene mutato



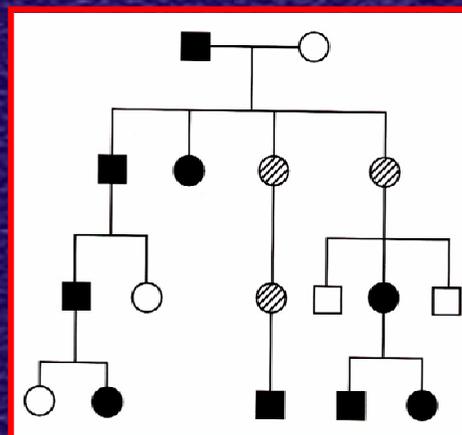
DIFETTO DI PENETRANZA

Si manifesta nell'albero genealogico con un "salto di generazione"

Esempio: polidattilia (presenza di un dito in più)



Soggetto con mutazione affetto



Soggetto con mutazione non affetto

MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE

Da genitori **sani** eterozigoti



Il carattere si trasmette in duplice dose (**omozigosi**),
in media al **25%** dei figli indipendentemente dal loro sesso

Matrimonio più comune:
eterozigote sano (Aa)



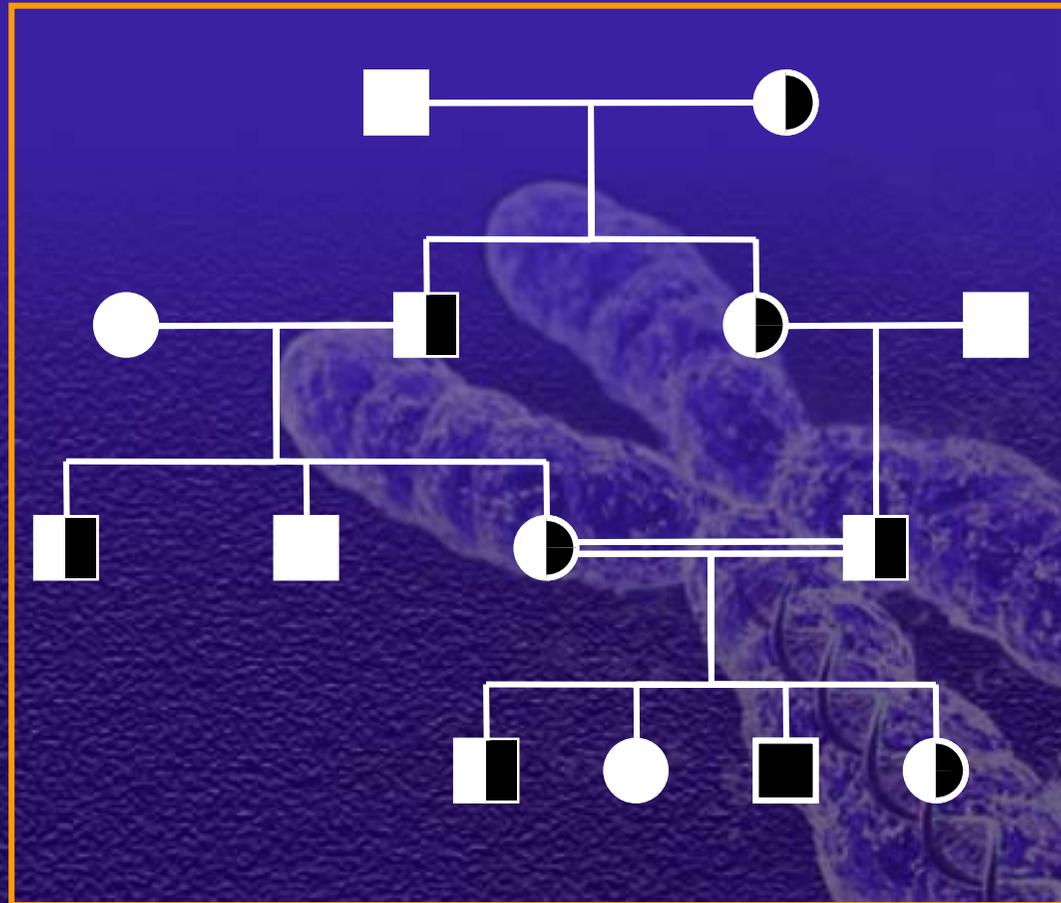
eterozigote sano (Aa)



la malattia si manifesta
in media in $\frac{1}{4}$ dei figli

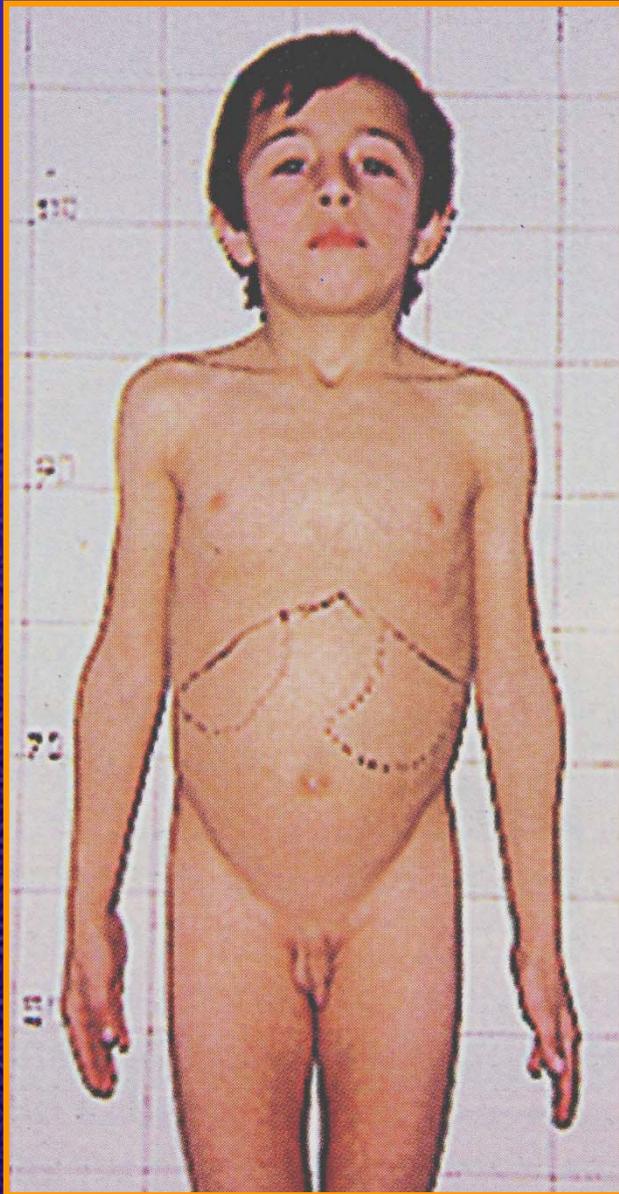


ALBERO AUTOSOMICO RECESSIVO

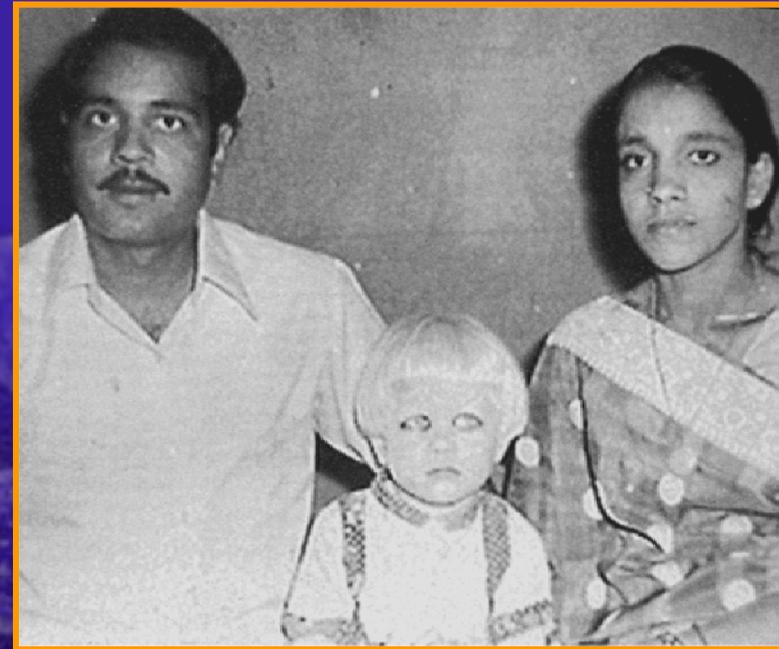


trasmissione **orizzontale** nella
famiglia

ESEMPI DI PATOLOGIE AUTOSOMICHE RECESSIVE



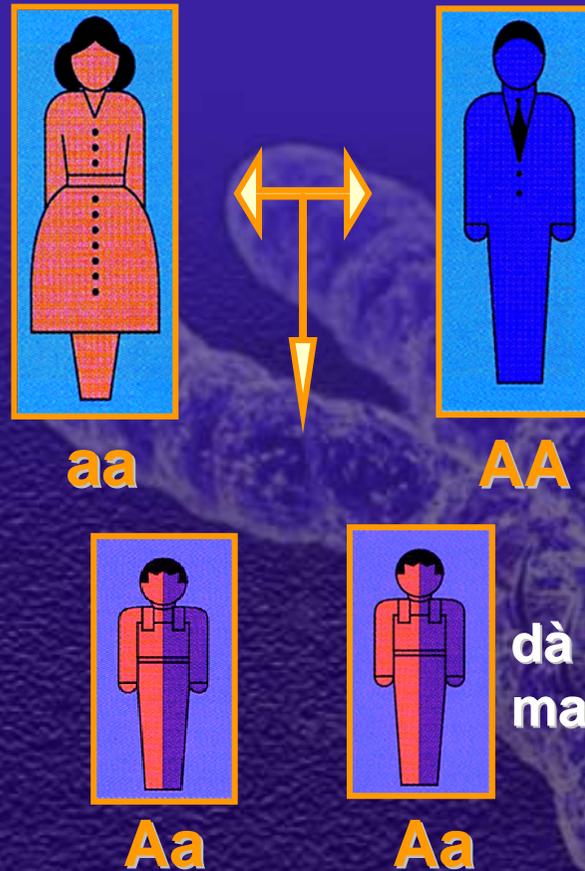
Omozigote per beta-talassemia;
sono evidenziati i confini della
epato-splenomegalia



Albinismo: figlia omozigote
di due indiani eterozigoti

Se l'idoneità biologica dei pazienti non è ridotta.....

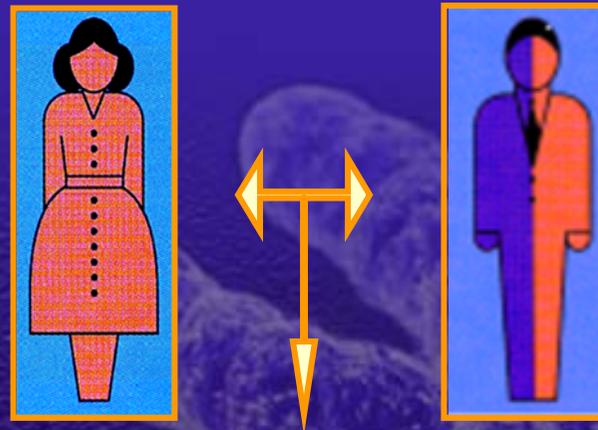
il loro matrimonio con una
persona **non affetta**....



dà origine solo a **figli sani**,
ma **eterozigoti**

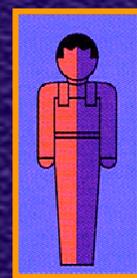
Se l'idoneità biologica dei pazienti non è ridotta.....

il loro matrimonio con
una persona **affetta**.....



aa

AA



Aa



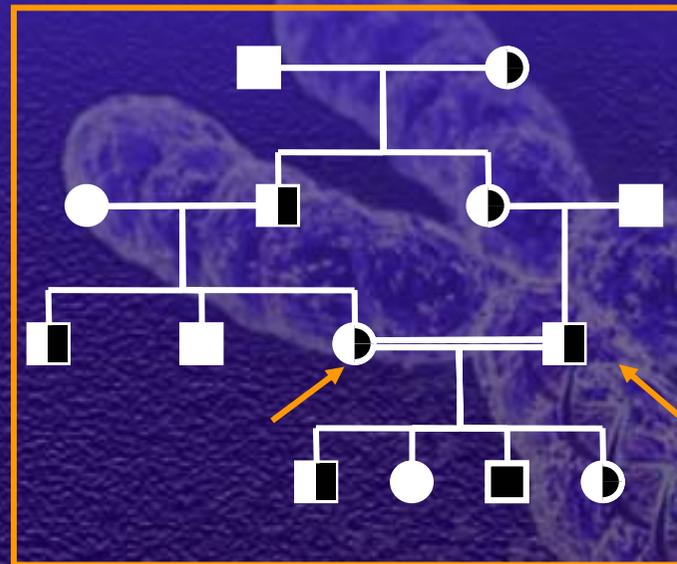
aa

produce **metà** dei figli
ammalati

CONSANGUINEITÀ

Se una malattia autosomica recessiva è **rara**
è tanto più probabile che origini dal **matrimonio tra consanguinei**

I **cugini di primo grado**
(frecce), che hanno
i nonni in comune



in assenza di
patologie
rilevanti in famiglia

hanno un **rischio riproduttivo doppio** **6%**

rispetto a quello della **popolazione generale** **3%**

I cugini di secondo grado hanno

un rischio aggiuntivo dell'1%

ELEVATO GRADO DI ININCROCIO

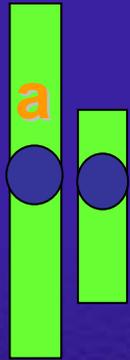
Nelle popolazioni nelle quali è elevata la percentuale di matrimoni tra consanguinei, il matrimonio tra eterozigoti è comune....

Nel caso di una patologia autosomica recessiva, l'analisi dell'albero genealogico, anziché dimostrare una trasmissione "orizzontale" della malattia può dare l'impressione di una trasmissione verticale

➡ EREDITÀ QUASI-DOMINANTE

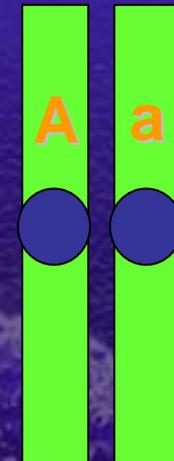
La consanguineità tra i genitori deve fare sospettare la natura autosomica recessiva di una patologia presente in un loro figlio

MALATTIE LEGATE ALL'X



si manifestano essenzialmente nei **maschi emizigoti**

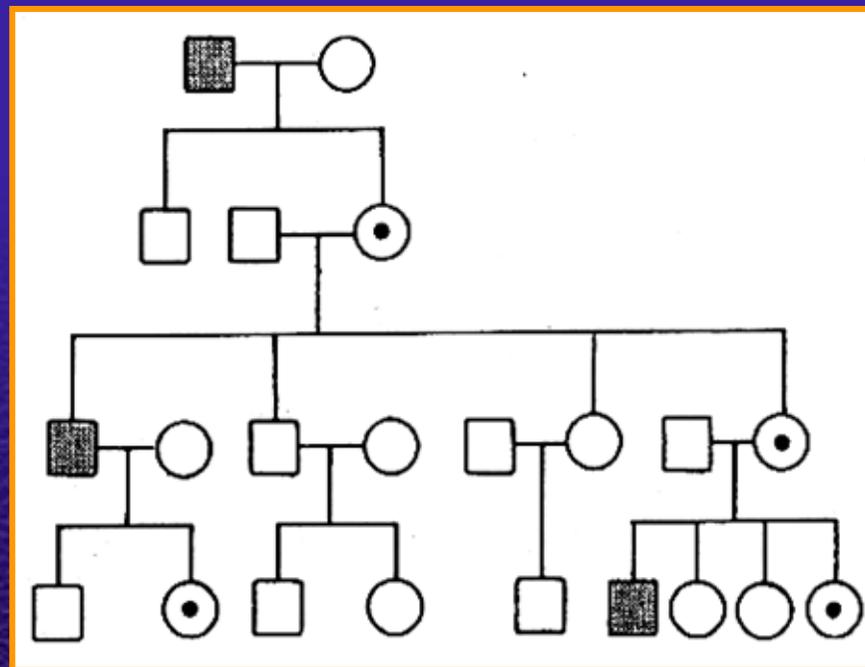
Le **femmine eterozigoti** manifestano
Solo eccezionalmente la mutazione



Il meccanismo più comune è il venire meno della casualità dell'inattivazione dell'X (preferenziale inattivazione dell'X mutato)

In questi casi il fenotipo tende a manifestarsi in **forma attenuata**

ALBERO GENEALOGICO DI UN CARATTERE RECESSIVO LEGATO ALL'X



Maschio affetto

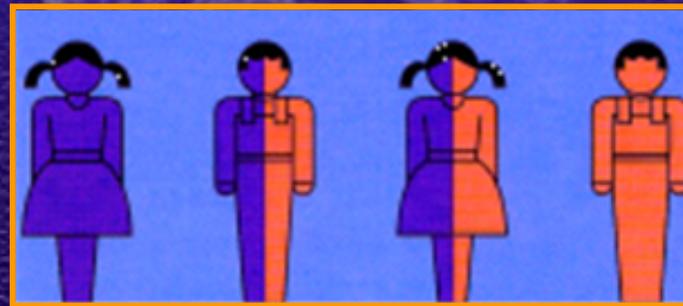
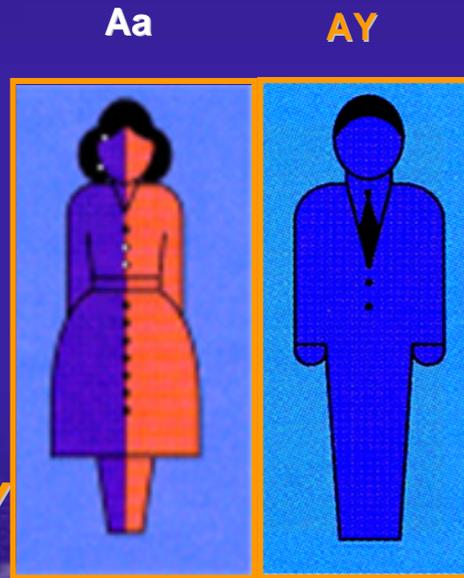


emizigote

Femmina eterozigote "portatrice sana"

Il matrimonio più comune è
tra madre eterozigote **Aa**

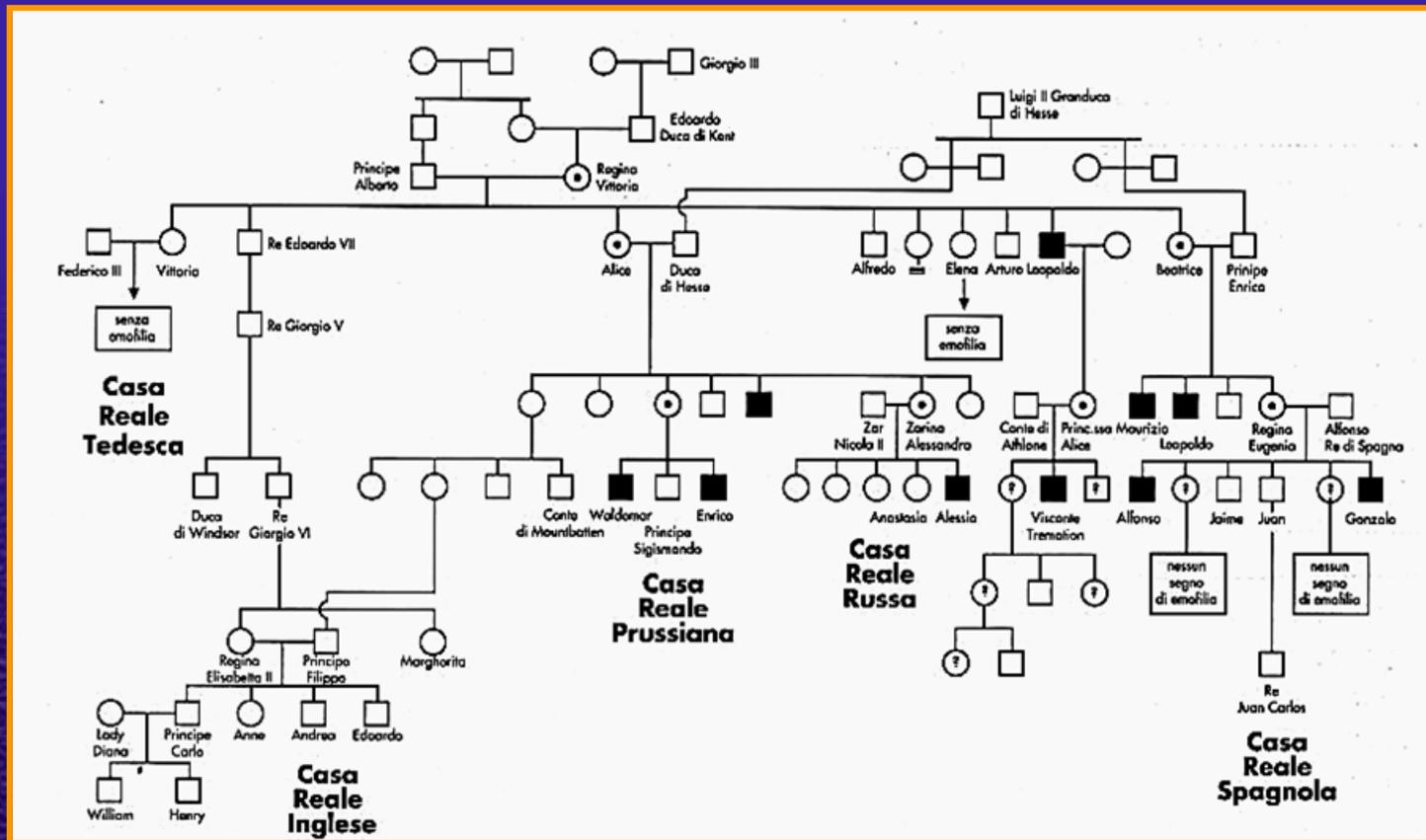
e padre non affetto **AY**



tutte le figlie sono non affette
la metà sono eterozigoti, come la madre

50% dei **figli maschi** è sano
50% **emizigote ammalato**

ALBERO GENEALOGICO DELLA REGINA VITTORIA



Alcuni discendenti maschi delle Case Reali
Russa e Spagnola (simboli neri) erano affetti
da **emofilia**

CARATTERE RECESSIVO LEGATO ALL'X

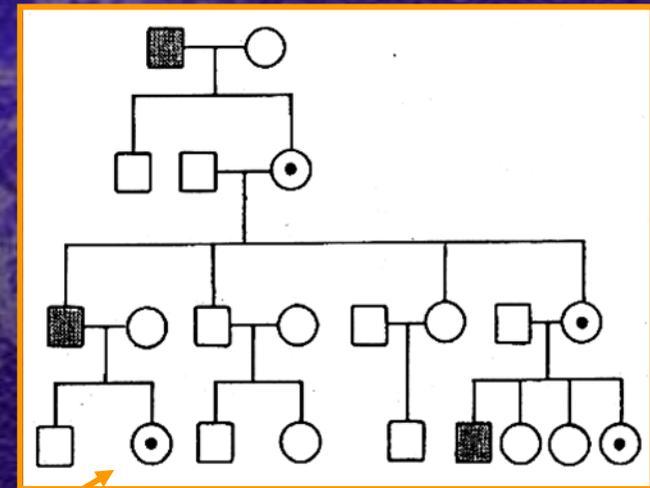
Non si osserva mai la trasmissione della malattia **da maschio a maschio**

I **casì sporadici**, cioè **isolati**,
possono originare da nuova mutazione nell'oogenesi

E' importante in queste famiglie definire il **genotipo delle femmine**

Le eterozigoti obbligate sono:

- ✓ le figlie di un padre ammalato
- ✓ le madri con due figli ammalati
- ✓ le donne con un figlio ed un fratello ammalato



eterozigote obbligata

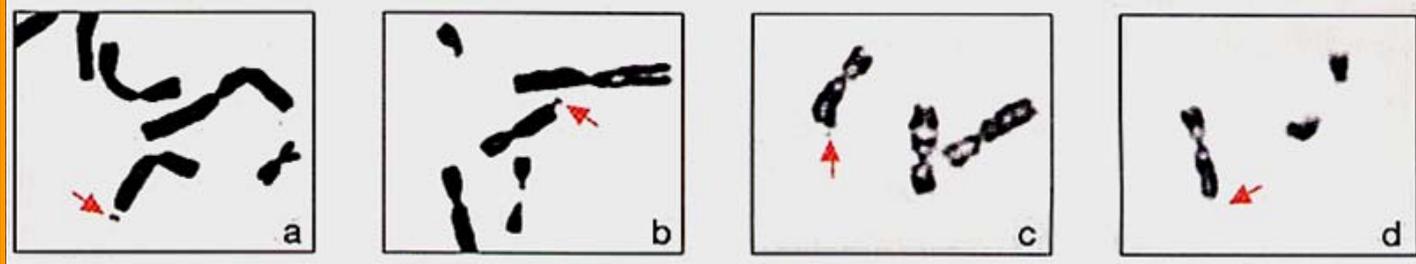
CARATTERE RECESSIVO LEGATO ALL'X

Il genotipo delle femmine può essere definito dalle **analisi biochimiche** nei casi in cui è noto il difetto primitivo

➔ Esempi: deficit di glucoso-6-fosfato-deidrogenasi, nel favismo
Dalle **analisi molecolari**, quando il gene è stato mappato o clonato

➔ Esempi: distrofia muscolare di Duchenne, emofilia, ecc.
Dalle **analisi citogenetiche**

➔ Esempio: sito fragile, cioè una regione di fragilità cromosomica, nelle femmine eterozigoti per una forma di ritardo mentale



Sito fragile sul cromosoma X (frecce rosse)

CARATTERE DOMINANTE LEGATO ALL'X

Un genitore eterozigote (che presenta il carattere)



lo trasmetta in media al 50% dei figli, indipendentemente dal loro sesso

Il padre eterozigote trasmette il carattere a tutte le figlie e a nessun figlio

Il rapporto **femmine affette/maschi ammalati** è circa 2:1

Il fenotipo è **più variabile** ed attenuato **nelle femmine** rispetto ai maschi

EREDITÀ LEGATA ALL'Y

Il cromosoma Y contiene relativamente pochi geni, importanti nella **determinazione del sesso e nella fertilità maschile**



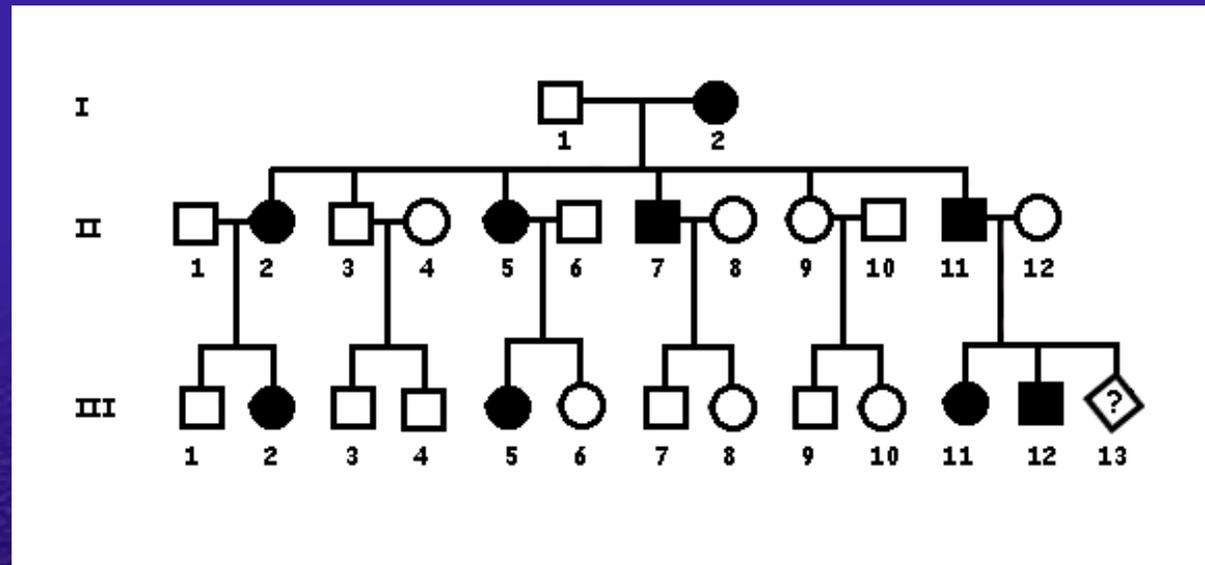
Il cromosoma Y è poco rilevante per quanto attiene l'eredità delle malattie complessivamente considerate

Dominanza e recessivita'



- ✉ SONO CONCETTI CHE SI RIFERISCONO ALLA MODALITA' DI TRASMISSIONE
- ✉ SI APPLICANO PERCIO' ALLA POPOLAZIONE NON ALL'INDIVIDUO

Autosomica dominante



- ✉ Una persona affetta ha almeno un genitore affetto
- ✉ Sono colpiti entrambi i sessi
- ✉ E' trasmessa da entrambi i sessi
- ✉ Il figlio di un affetto ha il 50% di probabilita' di essere affetto

💣* Assumendo che il genitore affetto sia eterozigote il che di solito e' vero per le forme rare

Autosomica recessiva

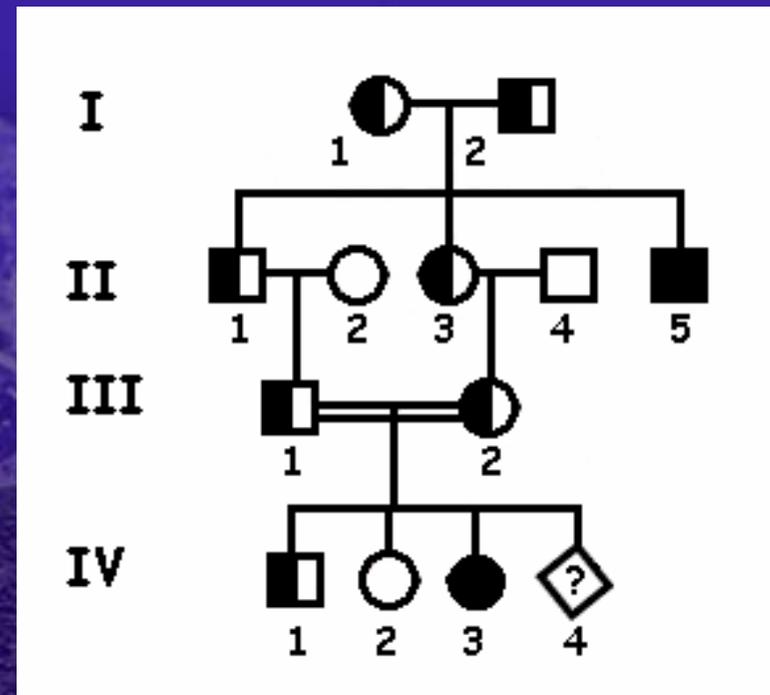
✉ Gli individui affetti di solito sono figli di non affetti

✉ I genitori degli affetti di solito sono portatori non affetti

✉ Aumentata incidenza della consanguineità

✉ Sono colpiti entrambi i sessi

✉ Ciascun figlio successivo all'affetto ha il 25% di probabilità di essere affetto



Recessiva X linked

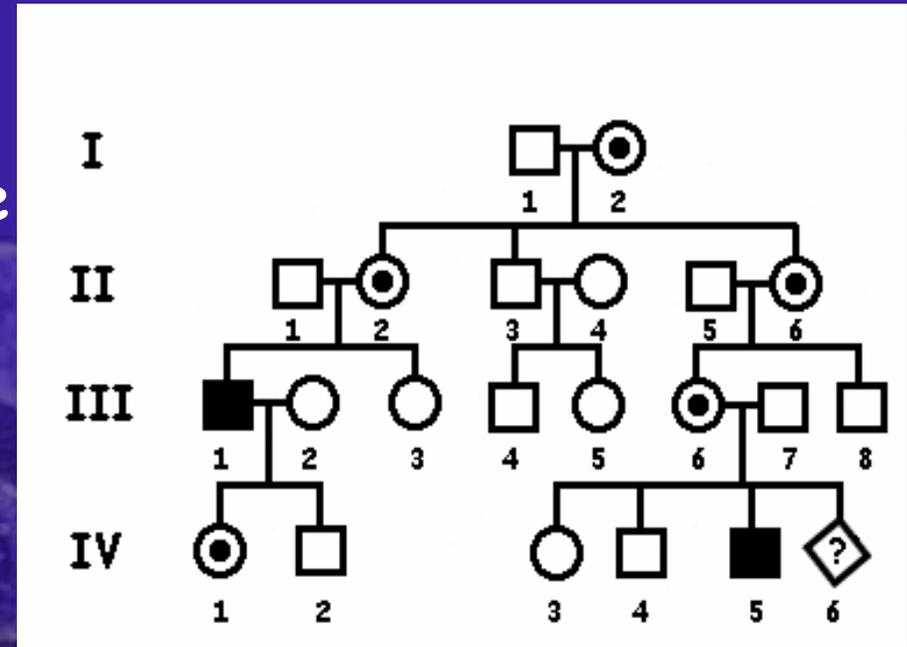
✉ Affetti quasi esclusivamente maschi

✉ I genitori di solito sono sani, la madre anche se portatrice può essere asintomatica

✉ Lo stato di portatrice della madre è certo se ha fratelli o parenti maschi affetti

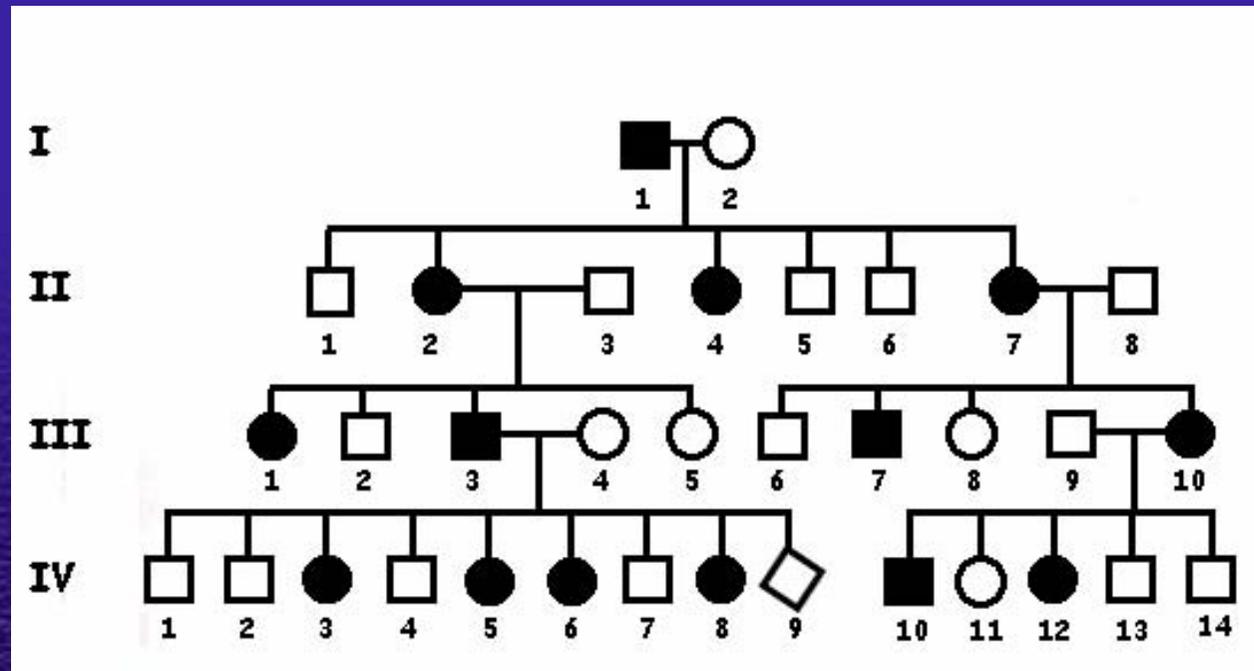
✉ Le femmine possono essere affette:

1. se il padre è affetto e la madre eterozigote
2. se l'inattivazione del cromosoma X non è casuale



Dominante X linked

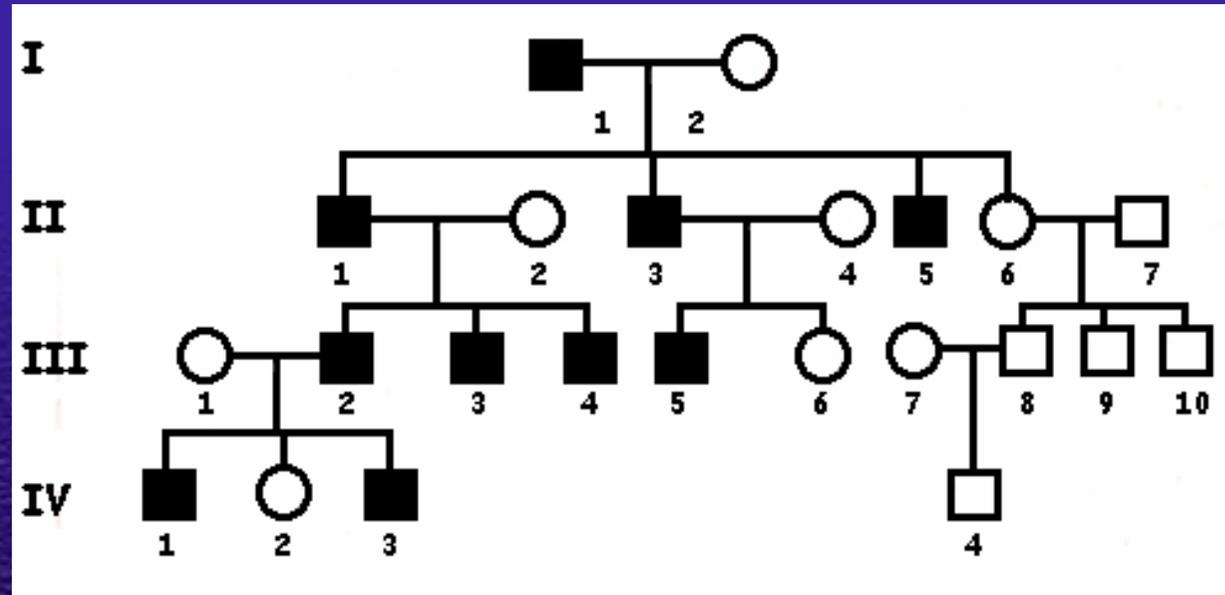
✉ Affetti entrambi i sessi, piu' spesso le femmine



✉ I figli di una donna affetta hanno il 50% di essere affetti, indipendentemente dal sesso

✉ Un maschio affetto avra' tutte le figlie affette e tutti i figli sani

Y-linked



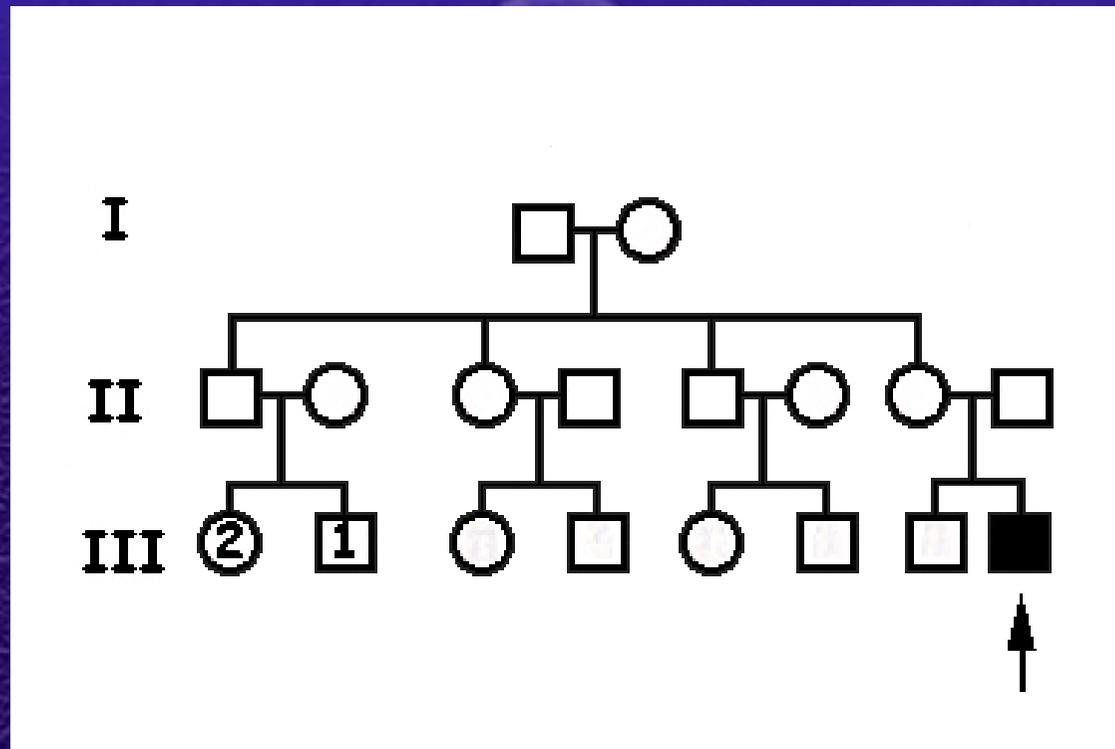
✉ Colpisce solo i maschi

✉ I maschi affetti hanno il padre affetto

✉ Tutti i figli maschi di un uomo affetto sono affetti

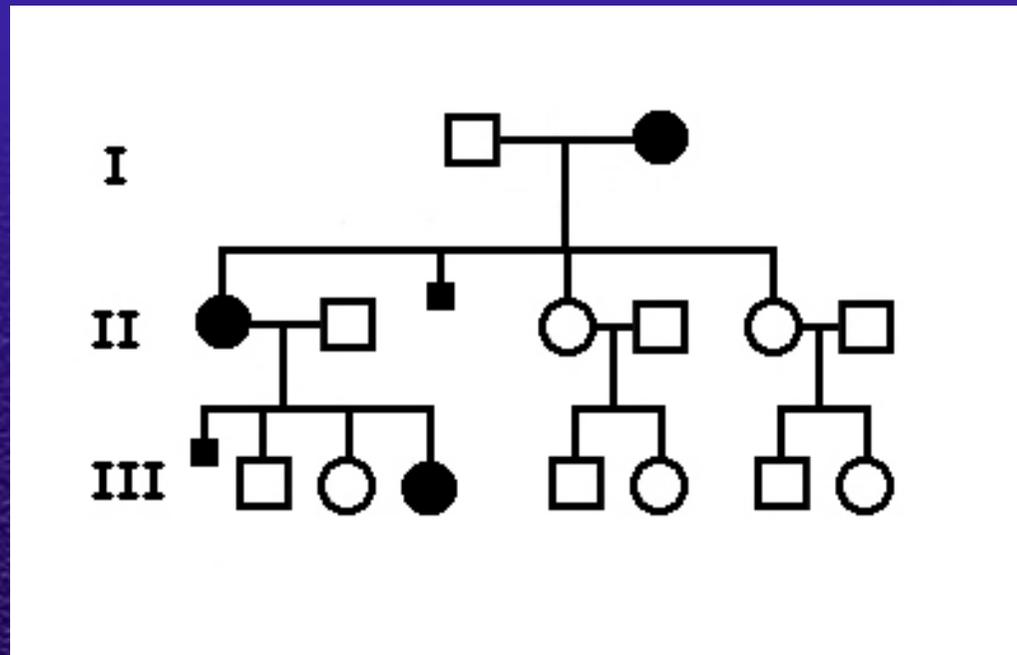
Complicazione dei principali modelli di ereditarieta'

Nuova mutazione



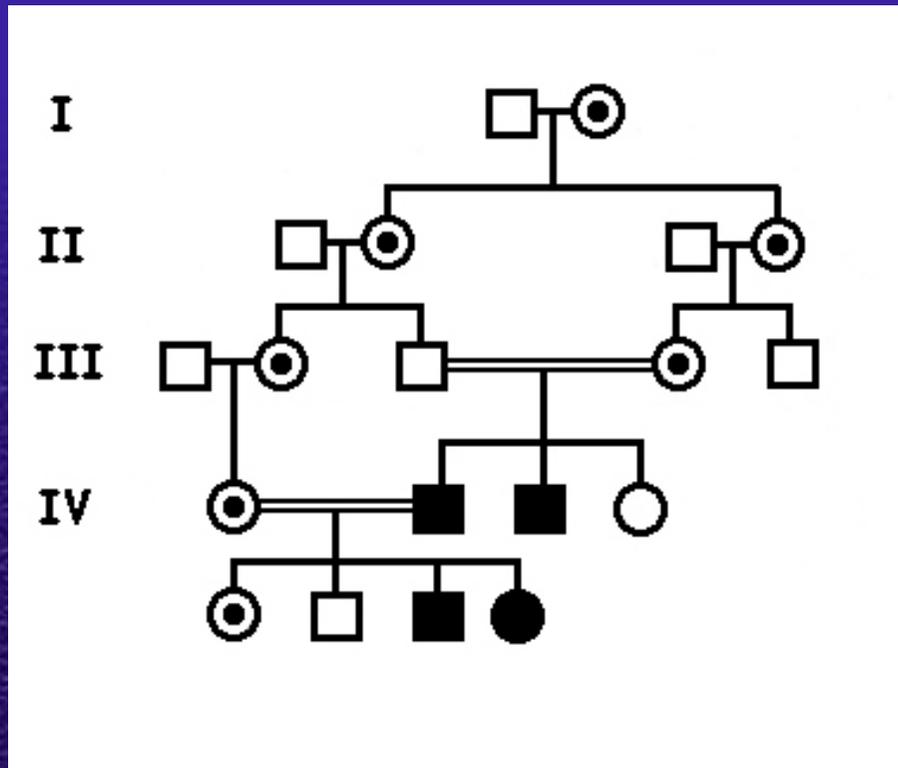
Es : Nanismo acondroplastico

Dominante X linked



💣 **Concepiti maschi abortiti**

Recessiva X-linked

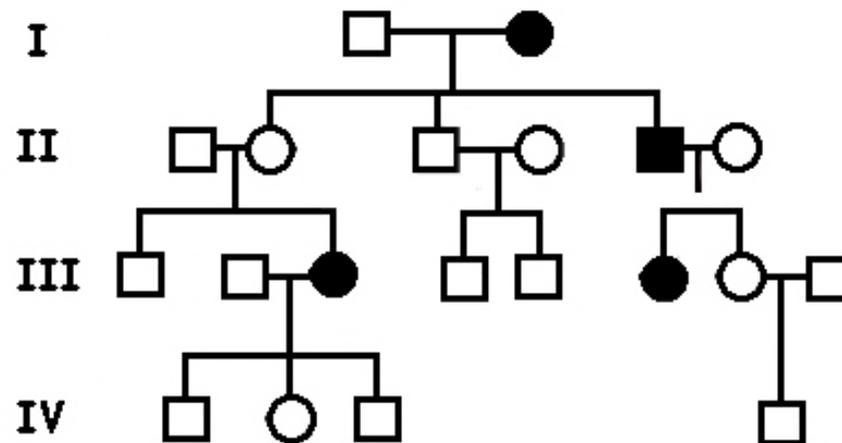


💣 Consanguineita'



Penetranza

✉ Un carattere presenta penetranza pari al 100% quando tutti i portatori di quel genotipo manifestano il fenotipo



📖 Un carattere presenta penetranza pari al 70% quando solo il 70% degli individui portatori dell'allele manifestano il fenotipo.

EREDITÀ MULTIFATTORIALE

GENI

AMBIENTE

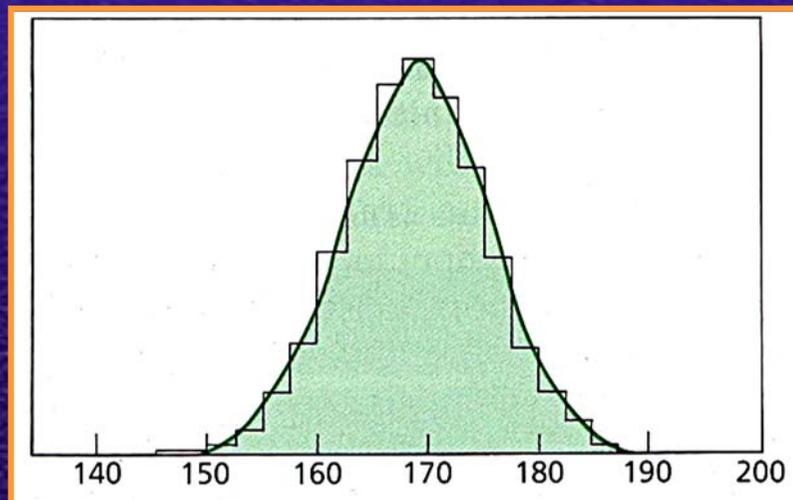
MALATTIE COMUNI



Non sono facilmente riconoscibili con l'analisi dell'albero genealogico

i caratteri multifattoriali possono essere

- **Continui**
(peso, altezza)



hanno una
distribuzione gaussiana
curva a campana

distribuzione a campana nella
popolazione dell'altezza dei maschi

- **Discontinui**
(cardiopatie congenite, piede torto, diabete,
osteoporosi, malattie cardiovascolari, ecc.)

CARATTERI DISCONTINUI

Molti difetti congeniti e molte malattie comuni dell'adulto vengono ereditate come caratteri multifattoriali discontinui

➔ **Esempi:** labio-palatoschisi, cardiopatie congenite, difetti del tubo neurale, malattie cardiovascolari, ipertensione, diabete, artrite reumatoide, osteoporosi, malattie psichiatriche, ecc...



Labioschisi



Piede torto



L'impatto delle malattie genetiche

- Il 2% dei neonati presenta anomalie cromosomiche o difetti di un singolo gene
 - 50% delle sordità, cecità, e ritardi mentali infantili sono dovuti a fattori genetici
 - 30% dei ricoveri ospedalieri in età pediatrica e 50% dei decessi pediatrici sono dovuti a malattie genetiche o malformazioni congenite
 - 10% dei tumori più comuni presentano una forte componente genetica
 - 5% degli adulti manifesteranno una malattia nella quale i fattori genetici sono importanti
- 