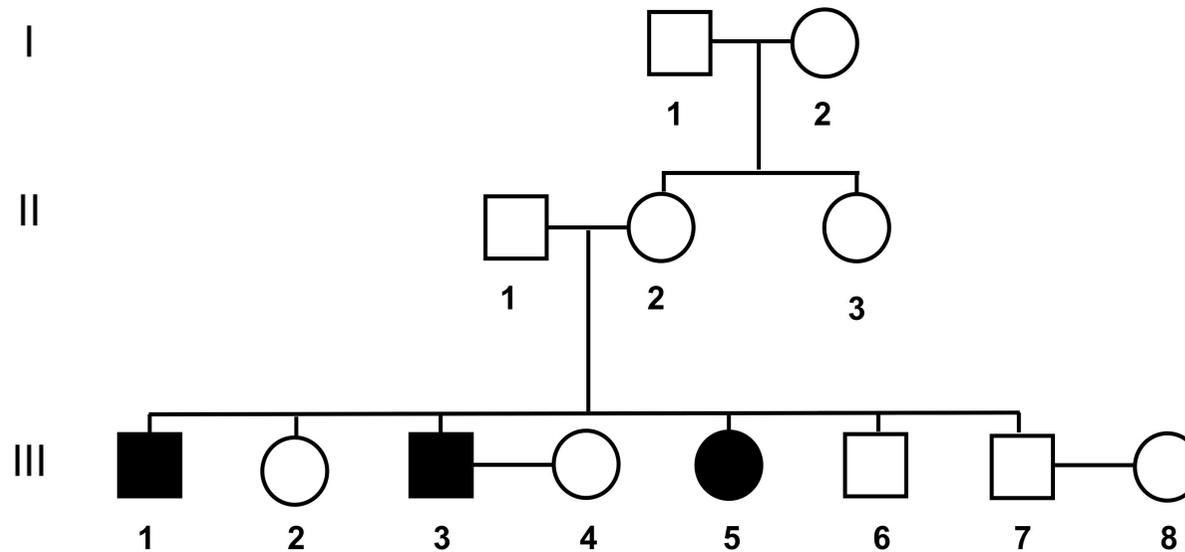


## Modalità di ereditarietà con calcolo rischi

- Autosomica recessiva  
Famiglie consanguinee  
Coefficiente di parentela e di inbreeding
- Autosomica dominante  
Penetranza incompleta  
Mutazioni de novo (mosaicismo germinale)
- X-linked recessiva
- X-linked dominante

## Esempio 1

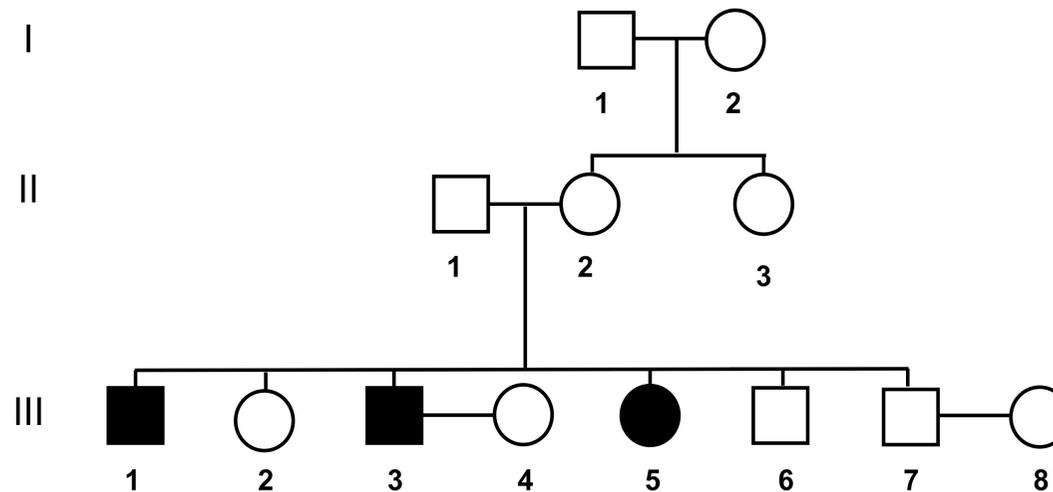
- 1a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?
- 1b) Qual è la probabilità per gli individui II-3 e III-7 di essere portatori?
- 1c) Qual è il rischio per le coppie II-1/II-2, III-3/III-4 e III-7/III-8 di avere un figlio affetto?



## Esempio 1: soluzione

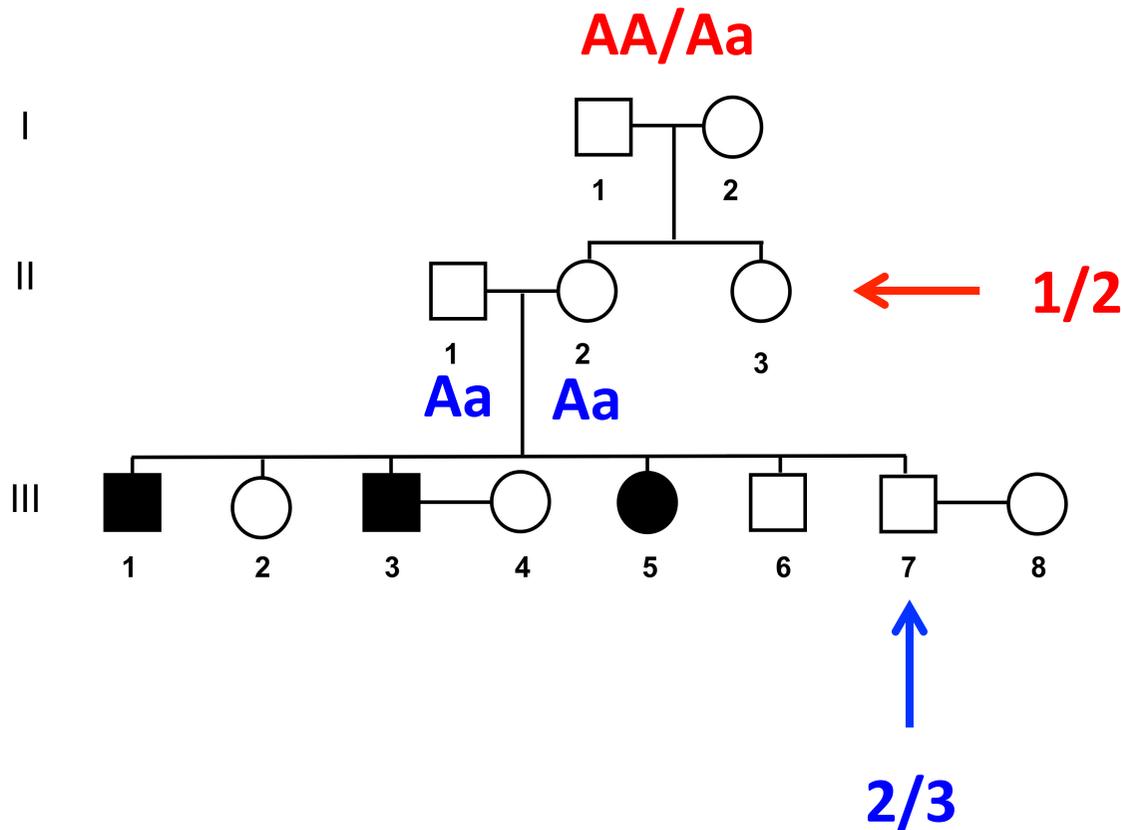
1a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

- ✓ Individui affetti solo nella generazione III (trasmissione orizzontale)
- ✓ Affetti sia maschi sia femmine
- ✓ AUTOSOMICA RECESSIVA
- ✓ Escludere le altre modalità
  - Autosomica dominante
  - X-linked recessiva
  - X-linked dominante



## Esempio 1: soluzione

1b) Qual è la probabilità per gli individui **II-3** e **III-7** di essere portatori?



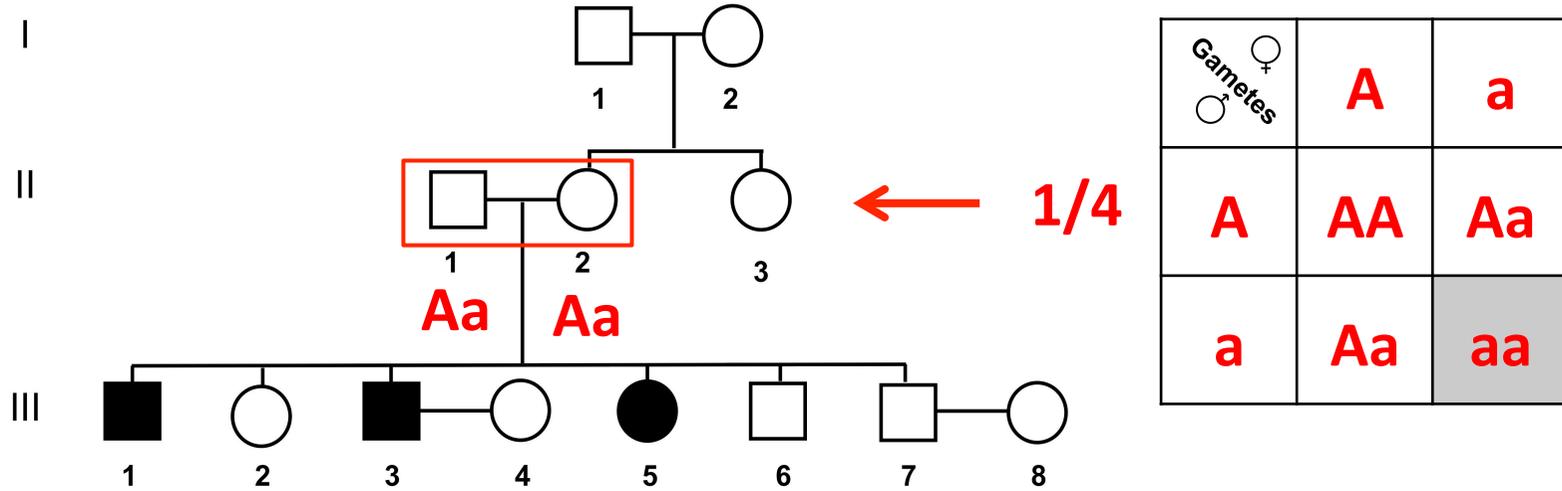
A = allele wild-type  
a = allele mutato

Gametes ♀	A	a
♂	AA	Aa

Gametes ♀	A	a
♂	AA	Aa
	a	aa

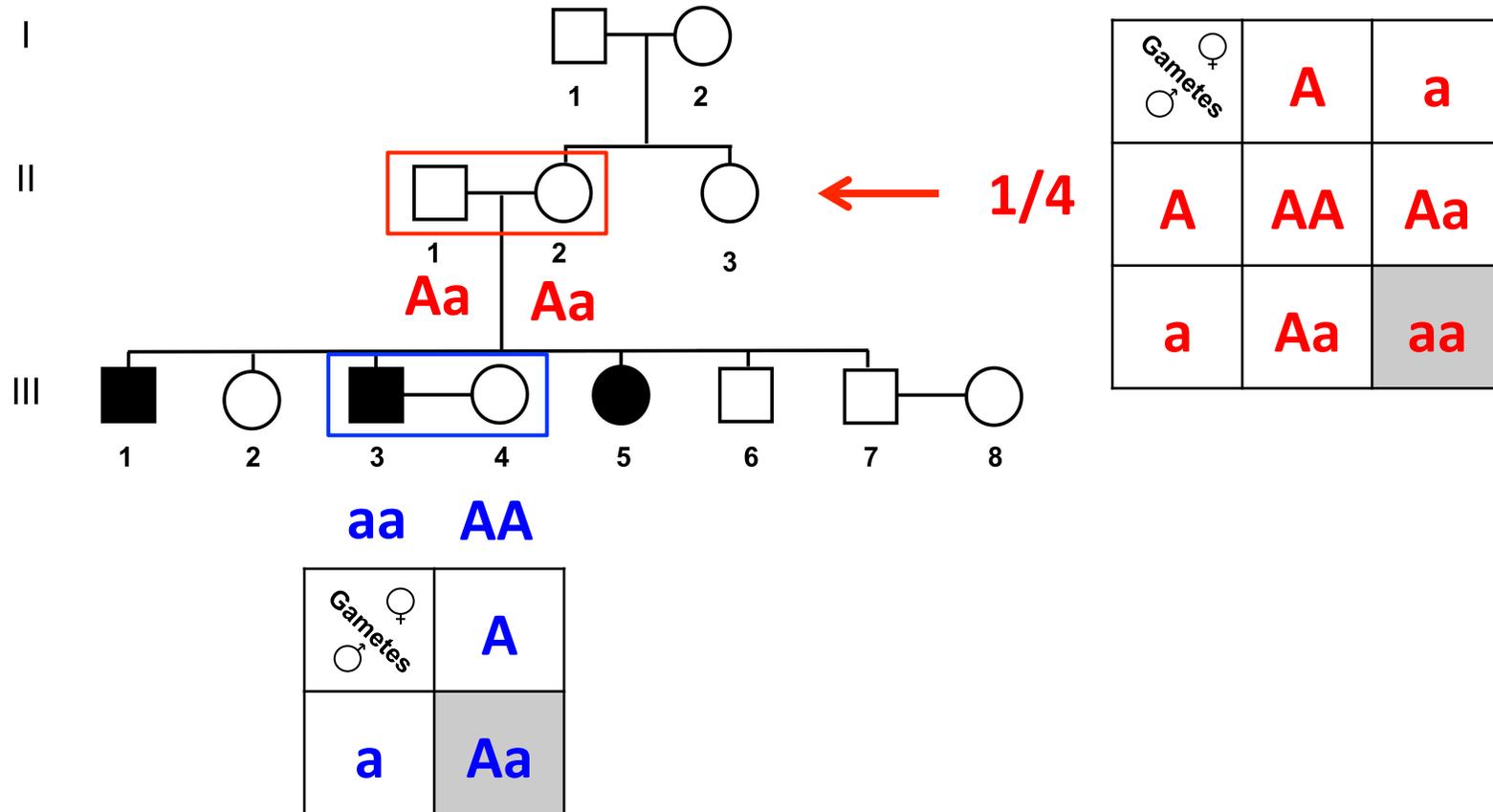
### Esempio 1: soluzione

1c) Qual è il rischio per le coppie II-1/II-2, III-3/III-4 e III-7/III-8 di avere un figlio affetto?



## Esempio 1: soluzione

1c) Qual è il rischio per le coppie II-1/II-2, III-3/III-4 e III-7/III-8 di avere un figlio affetto?

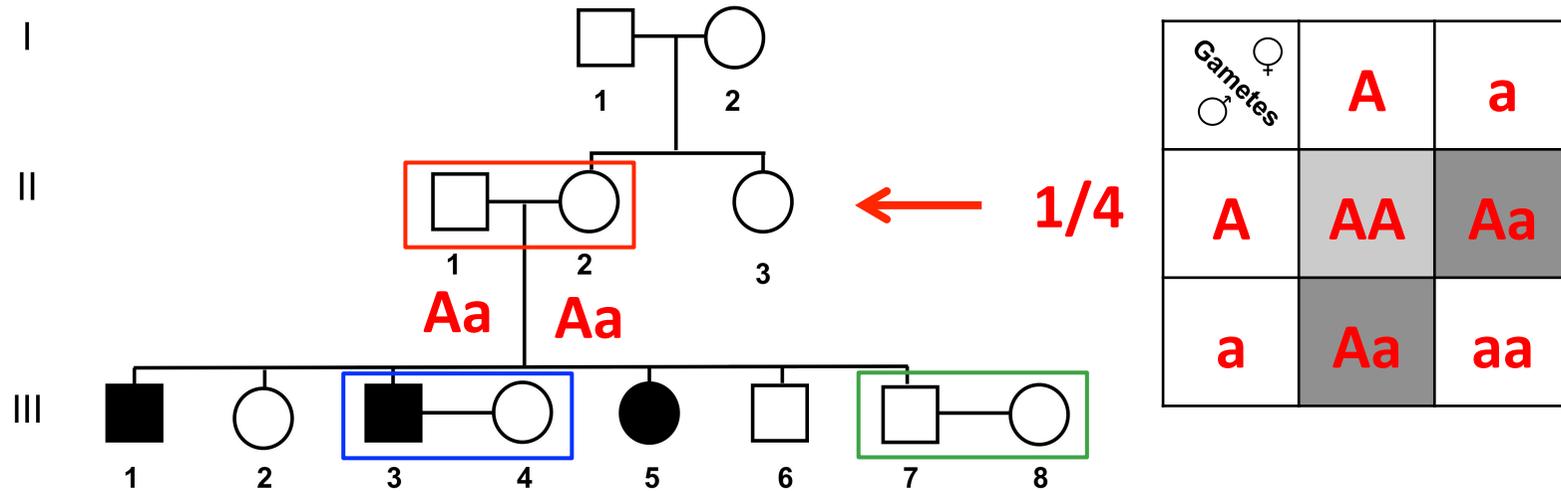


	Trasmissione paterna	Madre portatrice	Trasmissione materna	
Rischio	1	$2pq^*$	$1/2$	$pq$

\*Legge di Hardy Weinberg

## Esempio 1: soluzione

1c) Qual è il rischio per le coppie II-1/II-2, III-3/III-4 e III-7/III-8 di avere un figlio affetto?



Gametes ♀ ♂	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

aa AA

Gametes ♀ ♂	A
a	Aa

	Padre portatore	Madre portatrice	Trasmissione da entrambi	
Rischio	2/3	2pq*	1/4	pq/3

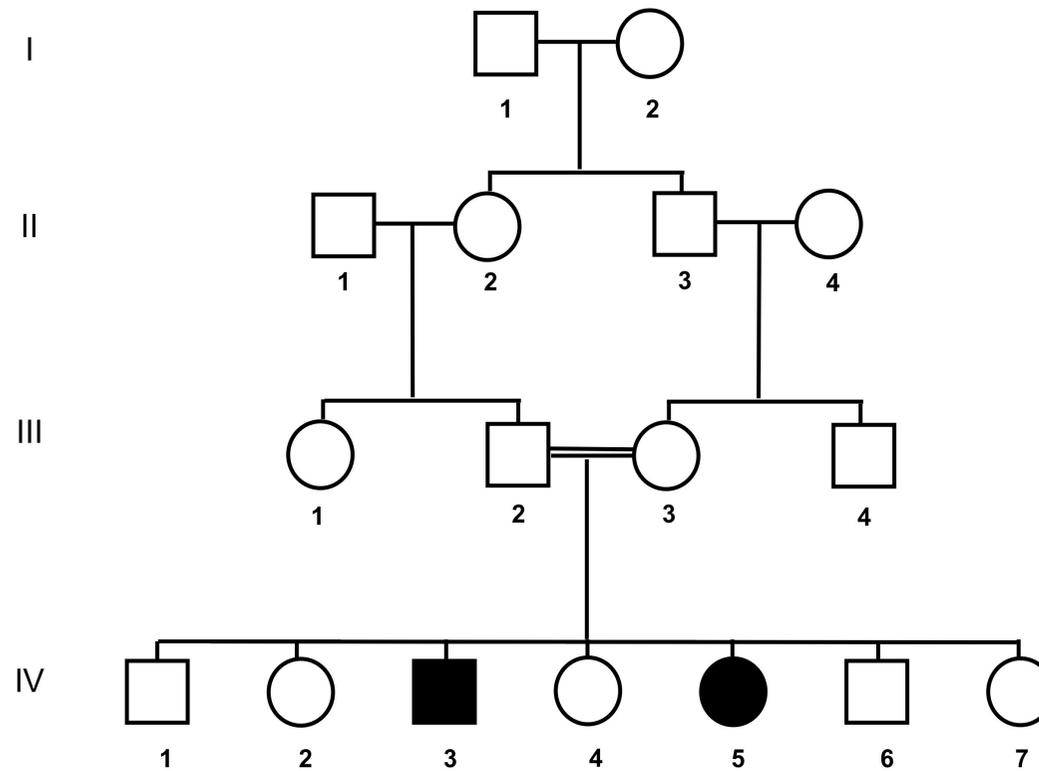
	Trasmissione paterna	Madre portatrice	Trasmissione materna	
Rischio	1	2pq*	1/2	pq

\*Legge di Hardy Weinberg

## Esempio 2

2a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

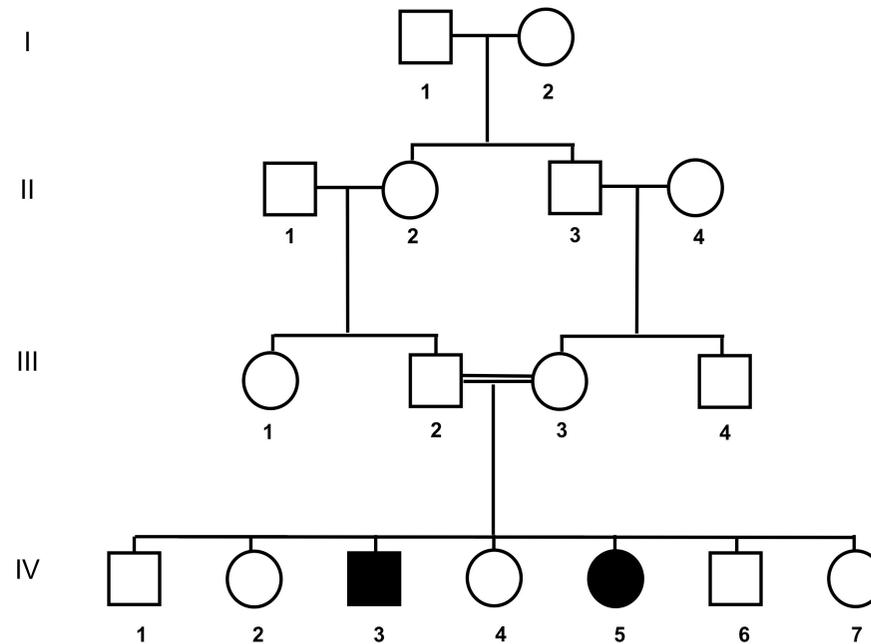
2b) Indicare i genotipi certi per tutti gli individui della famiglia



## Esempio 2: soluzione

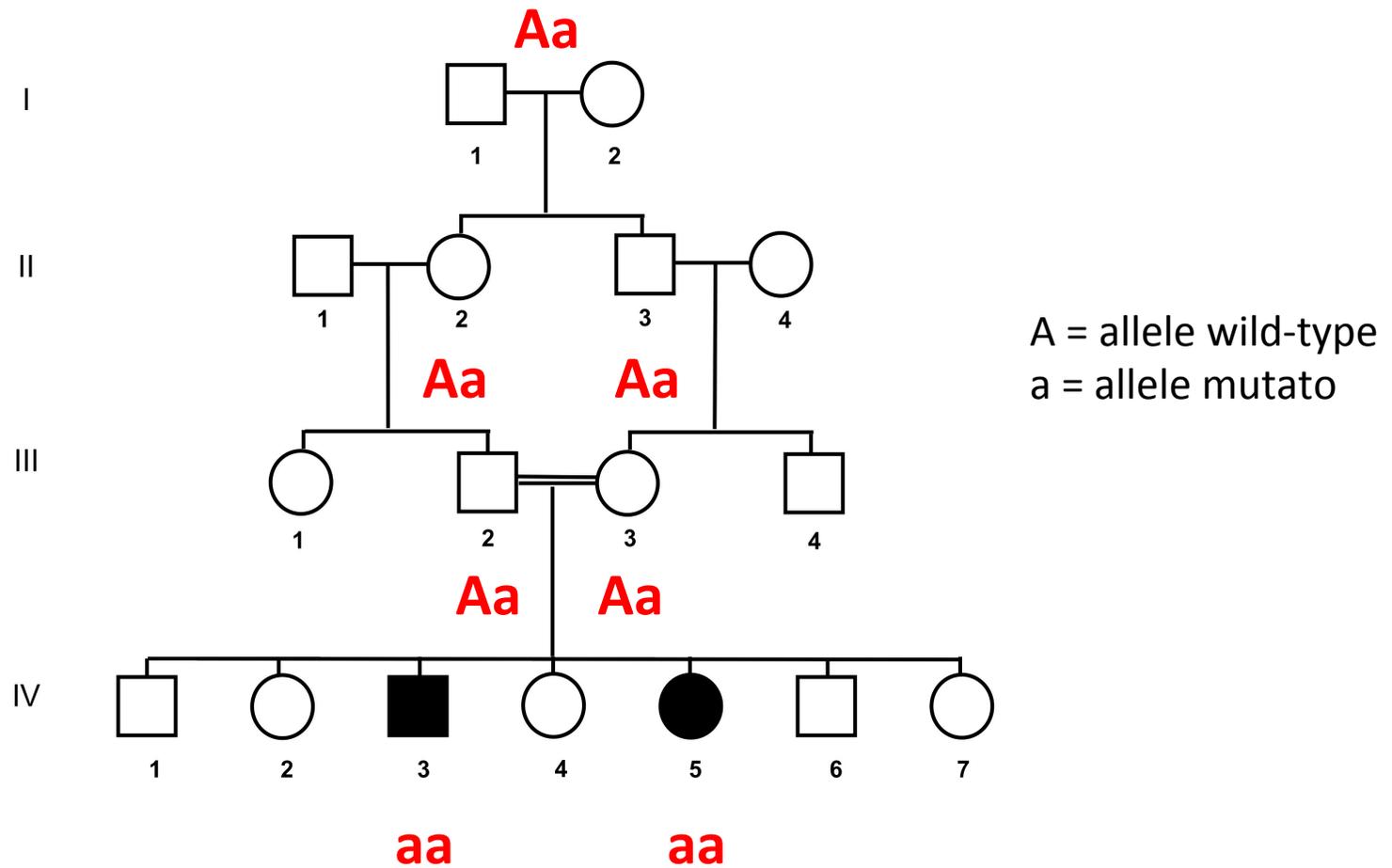
2a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

- ✓ Individui affetti solo nella generazione IV (trasmissione orizzontale)
- ✓ Affetti sia maschi sia femmine
- ✓ Consanguineità (I cugini) ←
- ✓ AUTOSOMICA RECESSIVA
- ✓ Escludere le altre modalità



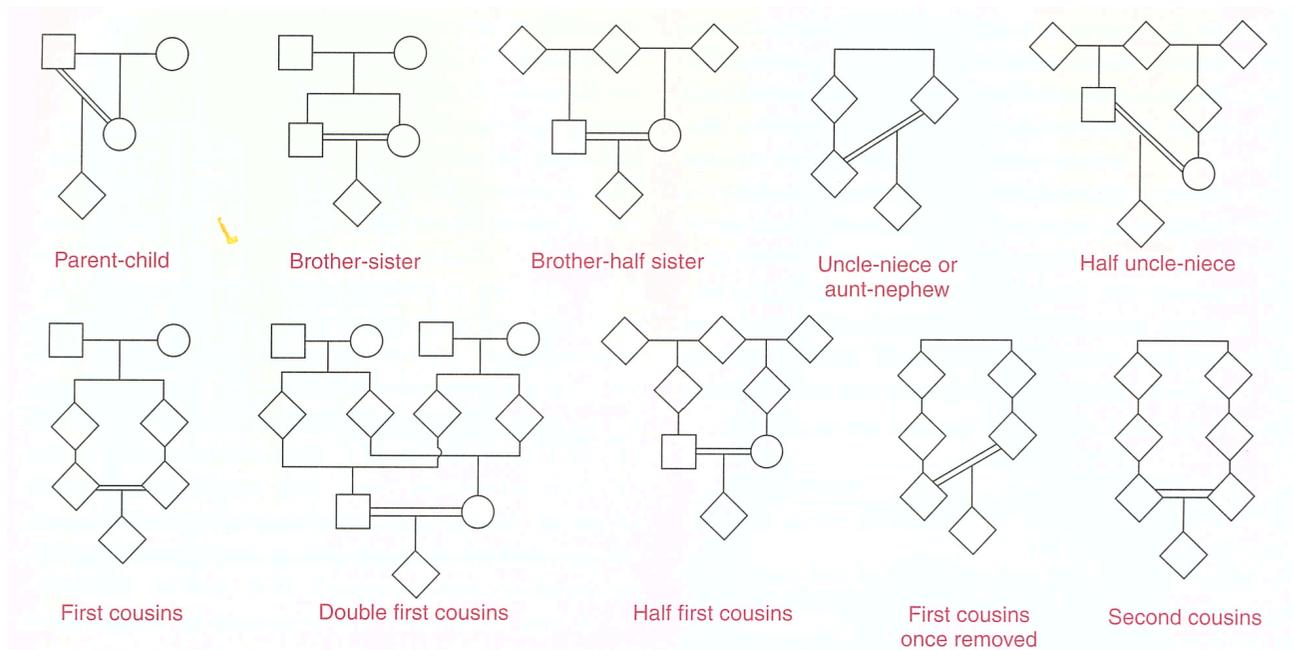
## Esempio 2: soluzione

2b) Indicare i genotipi certi per tutti gli individui della famiglia



# Consanguinity

- Parents are related;
- Consanguinity of the parents of a patient with a genetic disorder is often evidence for the autosomal recessive inheritance of that condition;
- Even if parents consider themselves unrelated, they may have common ancestry especially if they have similar ethnic or geographic origin;
- Relatively common in some ethnic groups in Japan, southern India, Middle East;
- More frequent in families with very rare conditions.



## Coefficiente di parentela (Cp)

**Proporzione di alleli condivisi tra due persone a causa della loro relazione di parentela**

Grado parentela	Cp
Gemelli monozigoti	1
Padre-figlio	1/2
Fratelli	1/2
Cugini primi	1/8

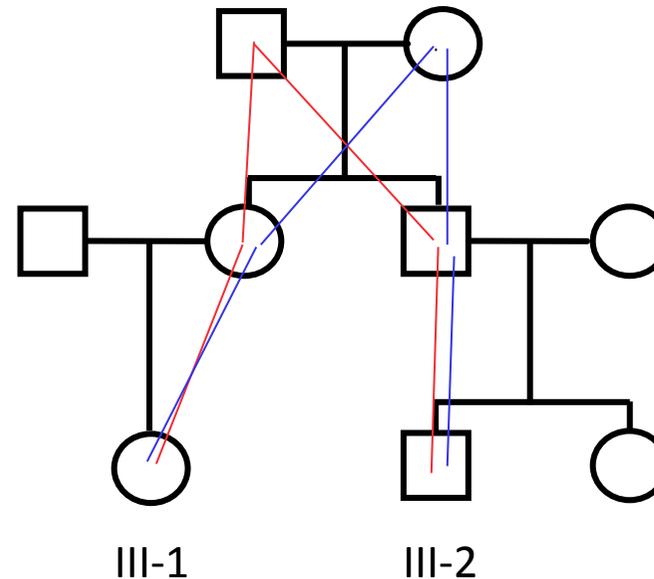
**Metodo del percorso: calcolo**

—  $(1/2)^4$

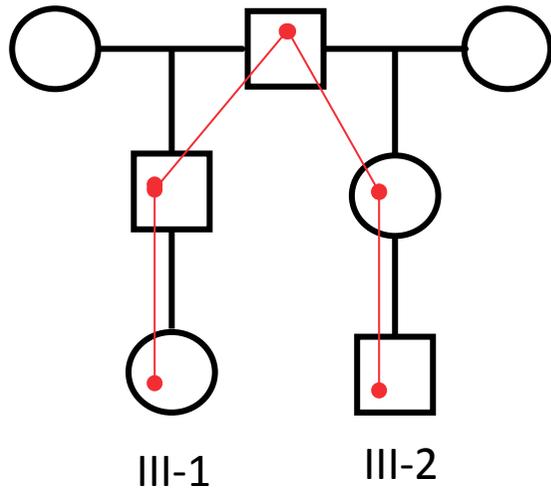
—  $(1/2)^4$

$$(1/2)^4 + (1/2)^4 = 1/16 + 1/16 = 1/8$$

$$Cp \text{ (III-1 e III-2)} = 1/8$$



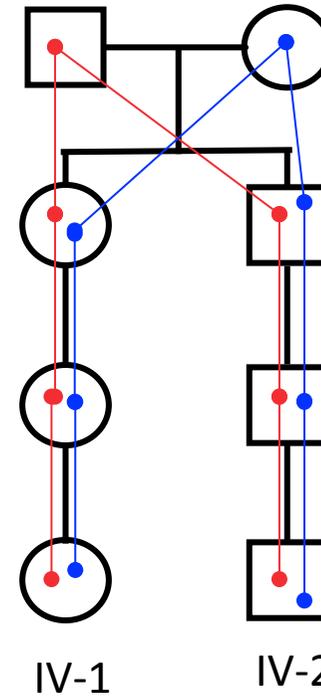
## Esempi di calcolo del Cp



—  $(1/2)^4$

$(1/2)^4 = 1/16$

$Cp$  (III-1 e III-2) =  $1/16$



—  $(1/2)^6$

—  $(1/2)^6$

$(1/2)^6 + (1/2)^6 = 1/64 + 1/64 = 1/32$

$Cp$  (III-1 e III-2) =  $1/32$

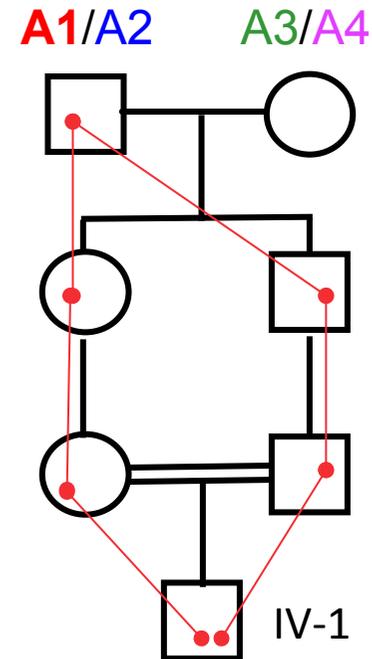
## Coefficiente di inbreeding (Ci)

Probabilità che un individuo (IV-1) possieda due alleli uguali (omozigote) per discendenza a

- singolo locus
- tutti i loci

IBD = identical by descent

$$C_i = C_p/2 \quad C_p = 1/8$$



$$C_i = 1/16$$

Per ogni allele al locus A, l'individuo IV-1 ha probabilità 1/64 di essere omozigote

$$C_i (A1) = (1/2)^6 = 1/64$$

$$C_i = (1/2)^6 + (1/2)^6 + (1/2)^6 + (1/2)^6 = 1/16$$

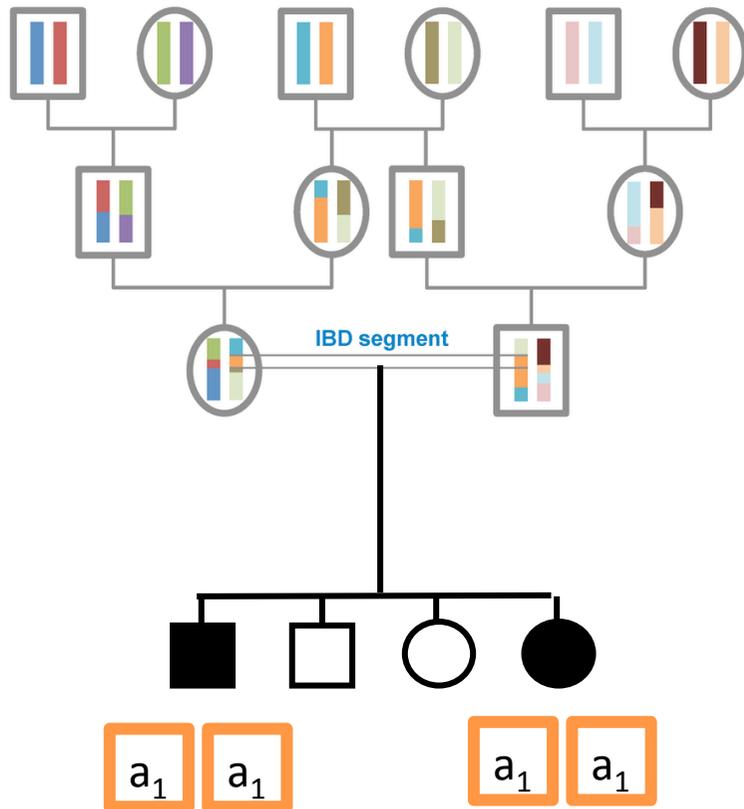
## Degree of relationship and coefficient of inbreeding

Type	Degree of Relationship	Proportion of Genes in Common	Coefficient of Inbreeding of Child (F)
MZ twins	—	1	—
Parent-child	1st	1/2	1/4
Brother-sister (including dizygotic twins)	1st	1/2	1/4
Brother-half sister	2nd	1/4	1/8
Uncle-niece or aunt-nephew	2nd	1/4	1/8
Half uncle-niece	3rd	1/8	1/16
First cousins	3rd	1/8	1/16
Double first cousins	2nd	1/4	1/8
Half first cousins	4th	1/16	1/32
First cousins once removed	4th	1/16	1/32
Second cousins	5th	1/32	1/64

Coefficients of inbreeding for the offspring of a number of consanguineous matings. If a person is inbred through more than one line of descent, the separate coefficients are summed to find his or her total coefficient of inbreeding.

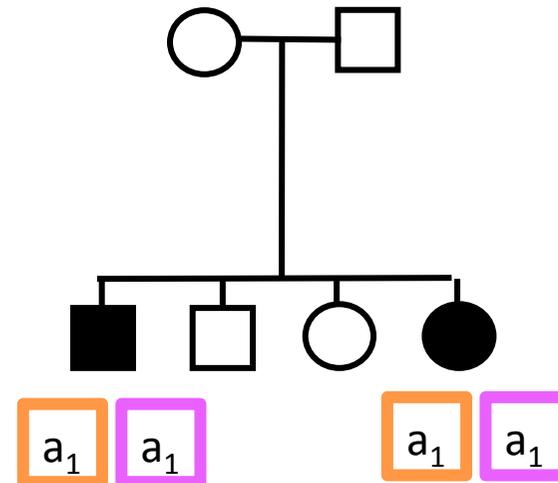
# Diversi tipi di omozigosità

Alleli identici per discendenza: autozigosità  
IBD: *identical by descent*



**IBD**

Alleli identici per stato  
IBS: *identical by state*



- Eventi indipendenti che generano la stessa mutazione in cromosomi diversi
- Hot spot di mutazioni

**IBS**

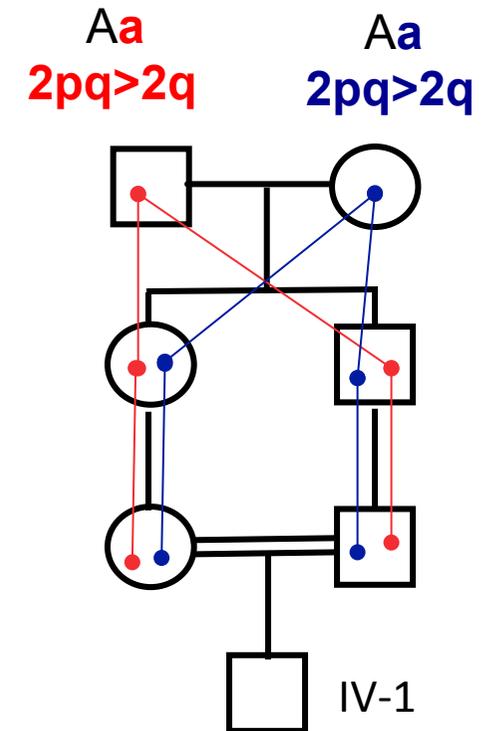
## Aumento rischio genetico per la progenie di matrimoni tra consanguinei

Rischio cugini I =  $2q \times 1/8 \times 1/4 = q/16^*$

Probabilità portatore x Cp x rischio di trasmissione

Rischio relativo =  $q/16 / q^2 = 1/16q^{**}$

Più rara è una malattia, maggiore è la proporzione di pazienti nati da matrimoni tra consanguinei



Frequenza allelica	Rischio		Rischio relativo
	Popolazione generale	Cugini I	
q	$q^2$	$q/16^*$	$1/16q^{**}$
0.01	1/10.000	1/1.600	6,25
0.005	1/40.000	1/3.200	12,50
0.002	1/250.000	1/8.000	31,25
0.001	1/1.000.000	1/16.000	62,50

## **Esercizio.**

**Qual è l'aumento del rischio genetico per galattosemia, malattia autosomica recessiva che colpisce circa 1/100.000 neonati, per la progenie di un matrimonio tra cugini primi?**

$$q = 0,0033$$

**Probabilità che entrambi i cugini siano portatori per aver ereditato l'allele da un nonno comune =  $2q \times 1/8$**

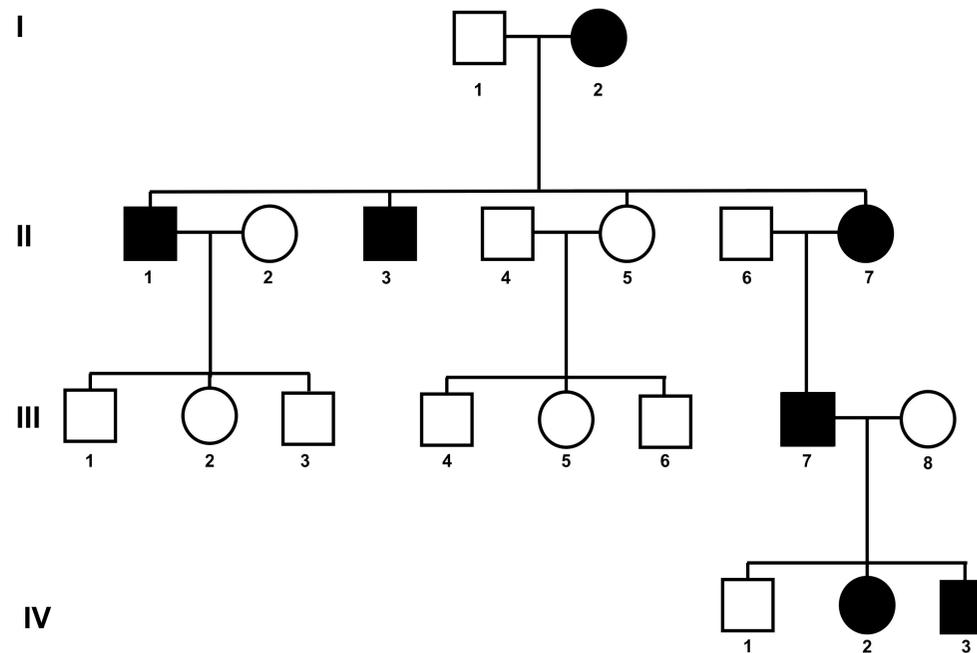
**Probabilità entrambi i cugini trasmettano l'allele mutato =  $2q \times 1/8 \times 1/4 = q/16 = 1/5.333$**

**Rischio aumentato =  $1/16q = 1/(16 \times 1.000/3) = 20,8$**

### Esempio 3

3a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

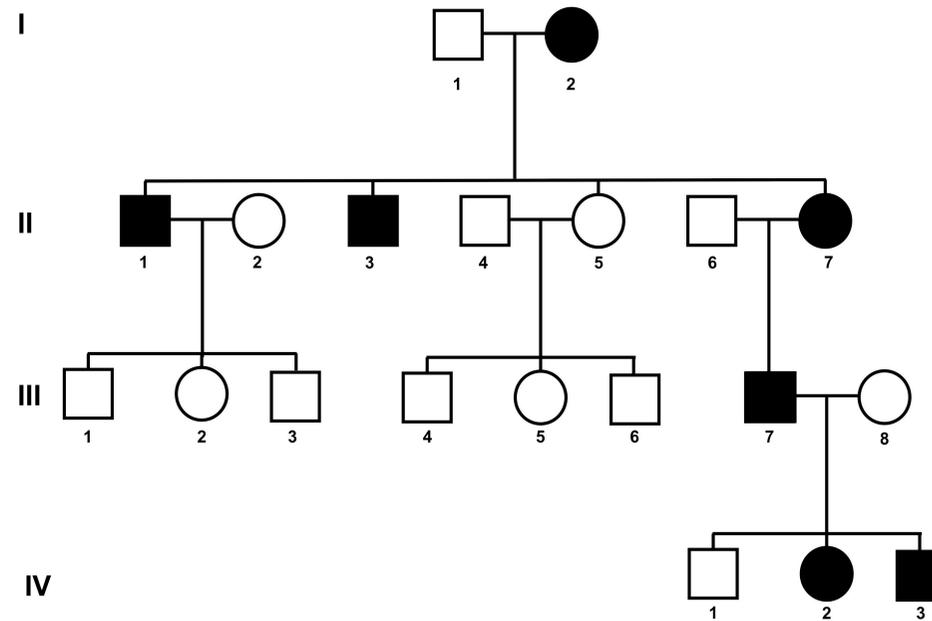
3b) Qual è il rischio per le coppie II-1/II-2 e III-7/III-8 di avere un figlio affetto?



### Esempio 3: soluzione

3a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

- ✓ Individui affetti in tutte le generazioni (trasmissione verticale)
- ✓ Ogni affetto ha un genitore affetto
- ✓ Affetti sia maschi sia femmine
- ✓ AUTOSOMICA DOMINANTE (molto probabilmente con penetranza completa)
- ✓ Escludere le altre modalità

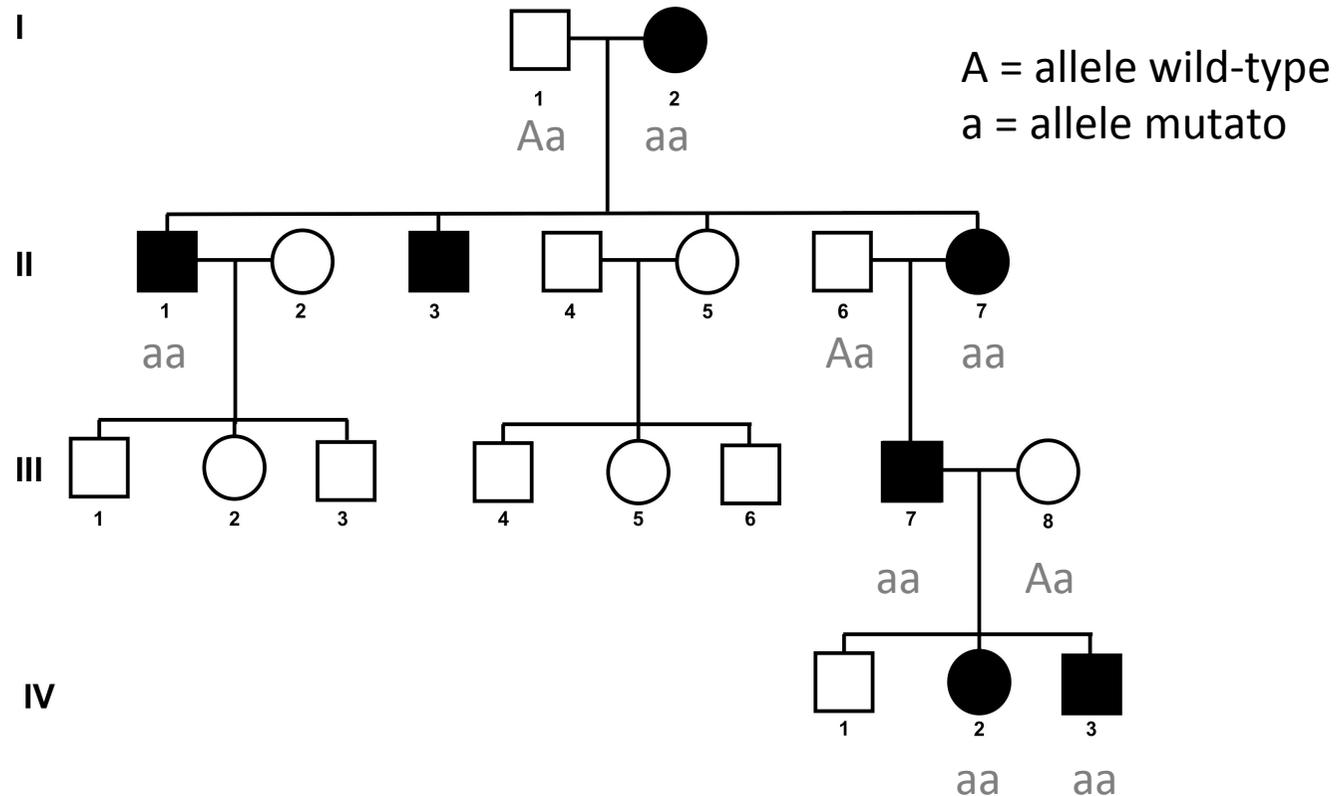


### Esempio 3: soluzione

3a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

✓ **Escludere le altre modalità**

○ AUTOSOMICA RECESSIVA: possibile ma poco probabile per un eccesso di portatori obbligati tra gli individui presi a caso nella popolazione (I-1, II-2, II-6 e III-8) senza essere consanguinei. Potrebbe verificarsi per un carattere comune recessivo (gruppo sanguigno 0)

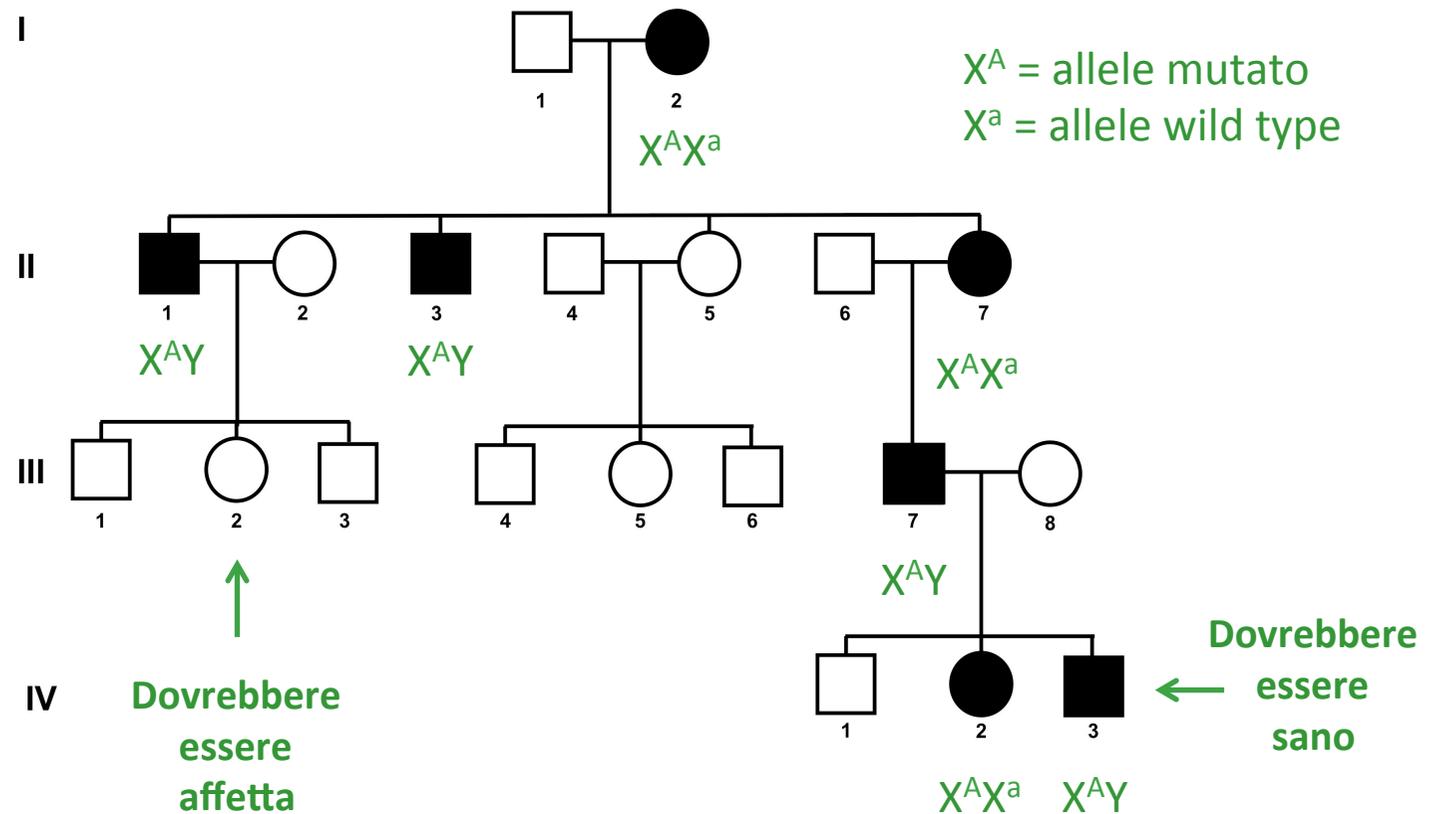


### Esempio 3: soluzione

3a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

✓ Escludere le altre modalità

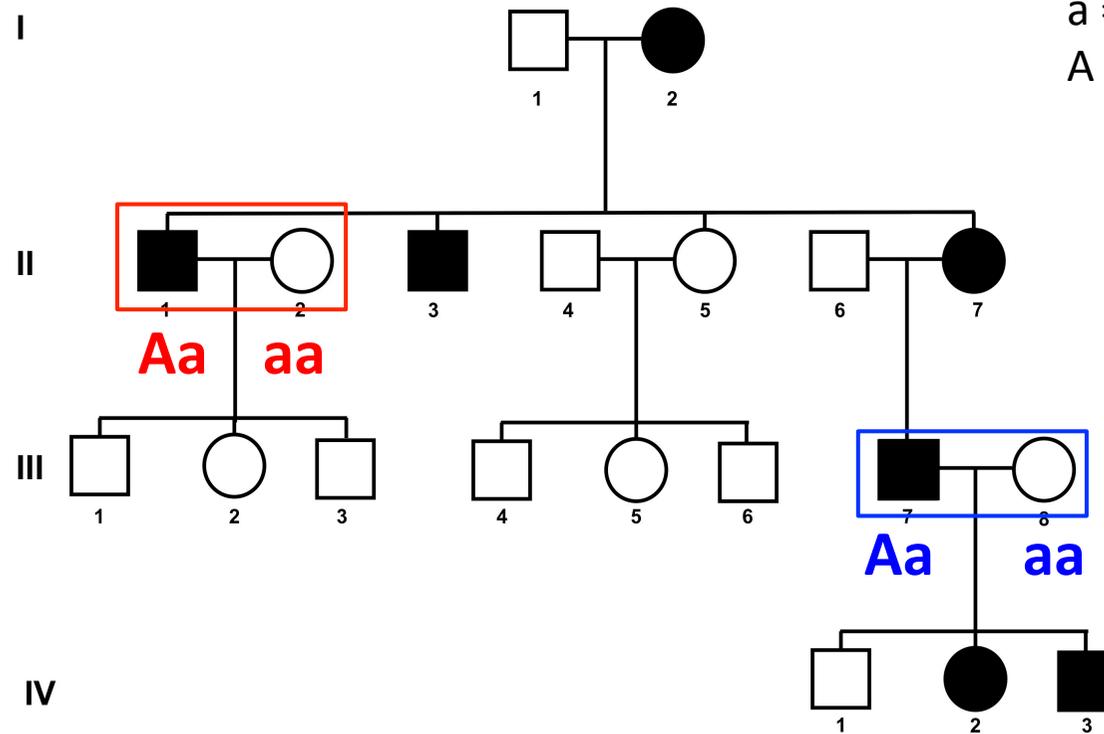
- X-LINKED RECESSIVA: esclusione per tre femmine affette
- X-LINKED DOMINANTE: esclusione per segregazione in III-2 e IV-3



### Esempio 3: soluzione

3b) Qual è il rischio per le coppie **II-1/II-2** e **III-7/III-8** di avere un figlio affetto?

Gametes ♀ ♂	a
A	Aa
a	aa

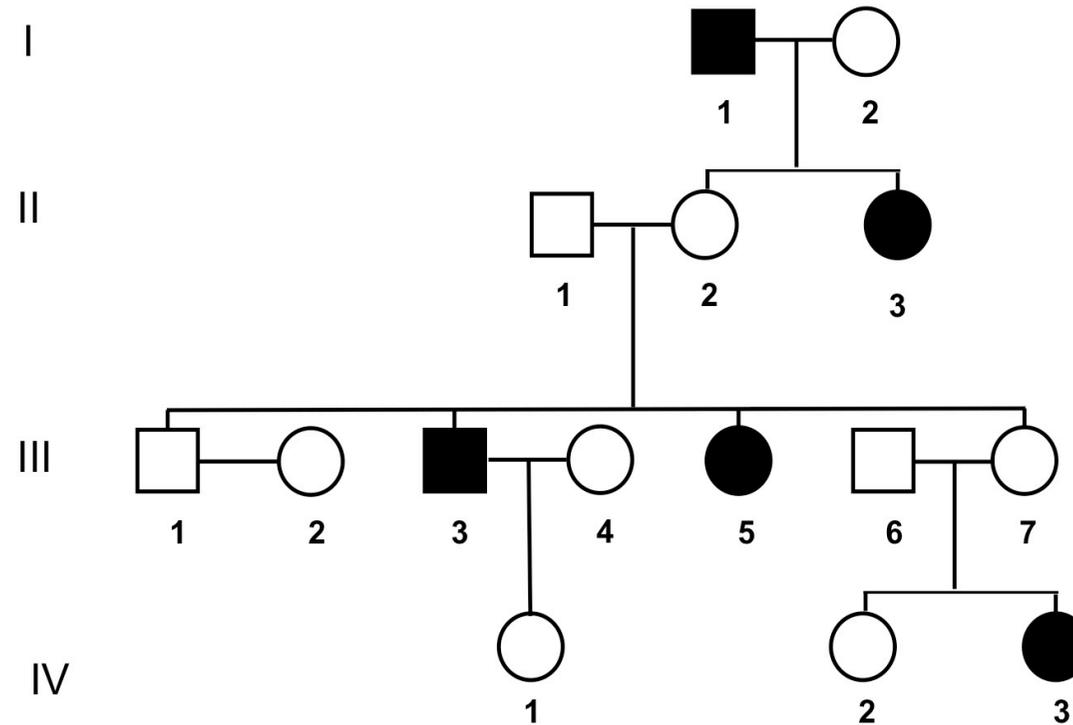


	<b>II-1/II-2</b>	<b>III-7/III-8</b>
<b>Rischio</b>	<b>1/2</b>	<b>1/2</b>

### Esempio 4

5a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

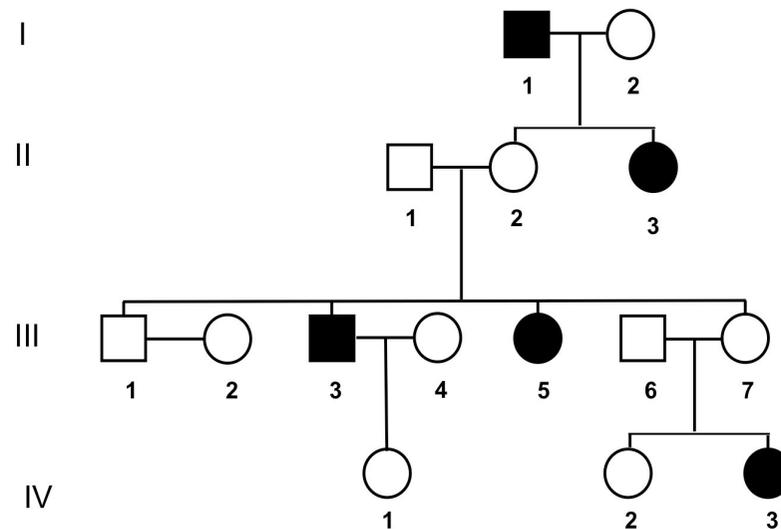
5b) Definire i rischi per le coppie III-1/III-2, III-3/III-4 e III-6/III-7 di avere un figlio affetto.



## Esempio 4: soluzione

5a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

- ✓ Individui affetti in tutte le generazioni (trasmissione verticale)
- ✓ Non sempre un individuo affetto ha un genitore affetto
- ✓ Affetti sia maschi sia femmine
- ✓ AUTOSOMICA DOMINANTE CON PENETRANZA INCOMPLETA
- ✓ Escludere le altre modalità

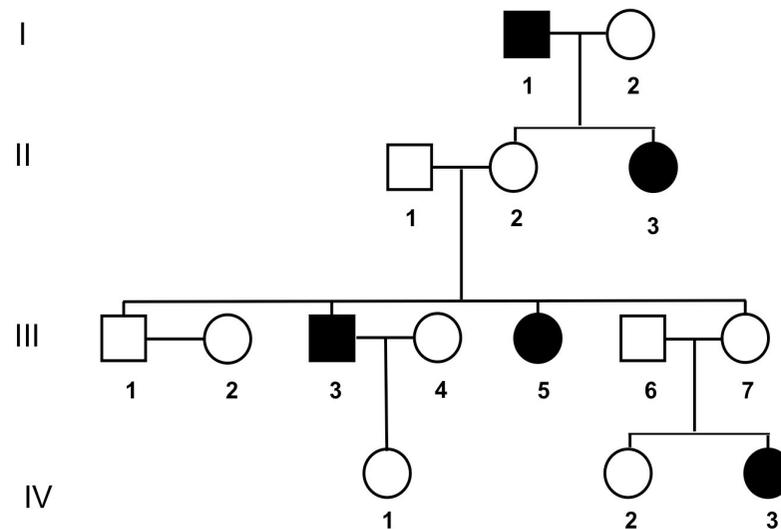


## Esempio 4: soluzione

5a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

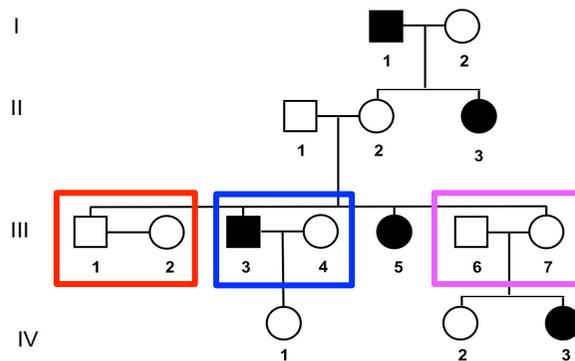
✓ **Escludere le altre modalità**

- AUTOSOMICA RECESSIVA: possibile ma poco probabile per un eccesso di portatori obbligati tra gli individui presi a caso nella popolazione (I-2, II-1 e III-6).
- X-LINKED RECESSIVA: esclusione per tre femmine affette
- X-LINKED DOMINANTE: esclusione per segregazione in II-2 e IV-1.



## Esempio 4: soluzione

5b) Definire i rischi per le coppie **III-1/III-2**, **III-3/III-4** e **III-6/III-7** di avere un figlio affetto.



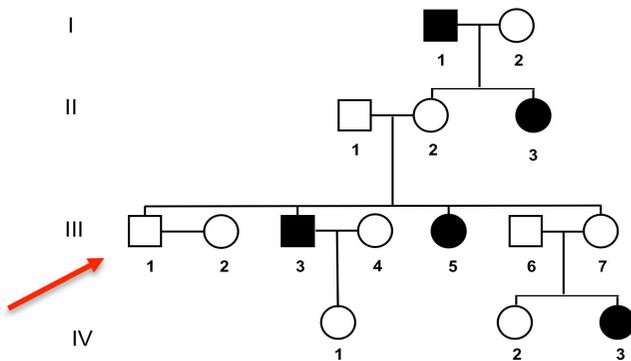
a = allele wild-type  
A = allele mutato

Couple	<b>III-1/III-2</b>	<b>III-3/III-4</b>	<b>III-6/III-7</b>
	III-1	III-3	III-7
Risk of being Aa	1/2*	1	1
Risk of trasmission	1/2	1/2	1/2
Penetrance	P	P	P
Risk of affected offspring	$1/2 \times 1/2 \times P = 1/4 \times P$	$1/2 \times P$	$1/2 \times P$

\*Rischio per III-1 di essere Aa si riduce perchè è sano. Si può calcolare il rischio con il teorema di Bayes come nella diapositiva successiva

## Esempio 4: soluzione

Applicazione del teorema di Bayes per calcolare il rischio di III-1 di essere portatore

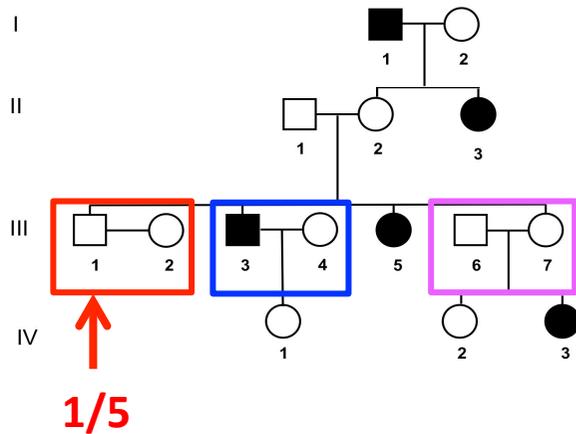


a) Probabilità	III-1 carrier	III-1 non carrier
b) Priori	1/2	1/2
c) Condizionale	(1 - P)	1
d) Combinata	1/2 x (1 - P)	1/2
e) Posteriori	$(1 - P)/(2 - P)^*$	1/(2 - P)

- Stabilire le alternative (carrier e non carrier) per III-1
- Indicare la probabilità per ciascuna alternativa (somma = 1)
- Per ciascuna alternativa indicare la probabilità delle osservazioni (**probabilità che III-1 sia portatore pur essendo sano**) (somma non necessariamente = 1)
- Moltiplicare la probabilità a priori per tutte le eventuali probabilità condizionali
- Dividere ciascuna probabilità combinata per la somma di tutte le probabilità combinate (somma = 1)

## Esempio 4: soluzione

Applicazione del teorema di Bayes per calcolare il rischio di III-1 di essere portatore nel caso di penetranza al 75%

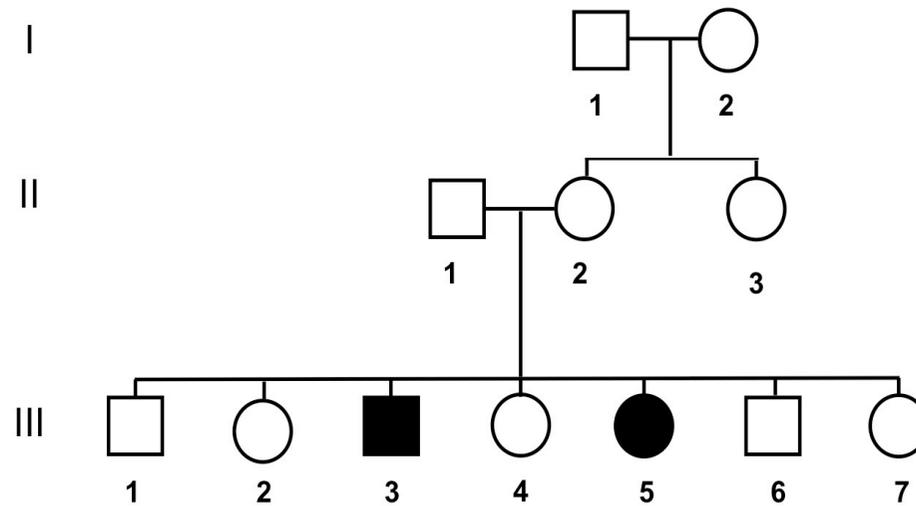


Probabilità	III-1 carrier	III-1 Non carrier
Priori	1/2	1/2
Condizionale	$(1-0,75) = 0,25 = 1/4$	1
Combinata	$1/2 \times 1/4 = 1/8$	1/2
Posteriori	$\frac{1/8}{1/8+1/2} = 1/5$	$\frac{1/2}{1/8+1/2} = 4/5$

Couple	III-1/III-2	III-3/III-4	III-6/III-7
	III-1	III-3	III-7
Risk of being Aa	1/5	1	1
Risk of trasmission	1/2	1/2	1/2
Penetrance	3/4	3/4	3/4
Risk of affected offspring	$1/5 \times 1/2 \times 3/4 = 3/40$	$1/2 \times 3/4 = 3/8$	$1/2 \times 3/4 = 3/8$

## Esempio 5

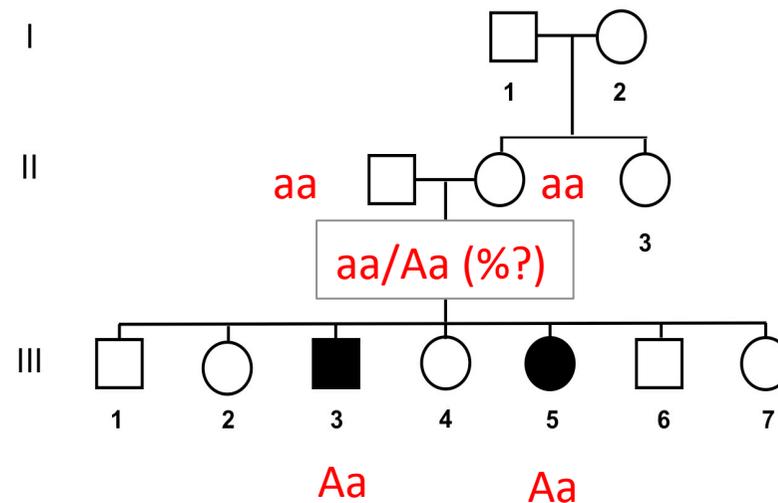
Data la seguente famiglia con due individui affetti (acondroplasia), qual è il rischio per la coppia II-1/II-2 di avere un figlio affetto?



## Esempio 5: soluzione

Data la seguente famiglia con due individui affetti (acondroplasia), qual è il rischio per la coppia II-1/II-2 di avere un figlio affetto?

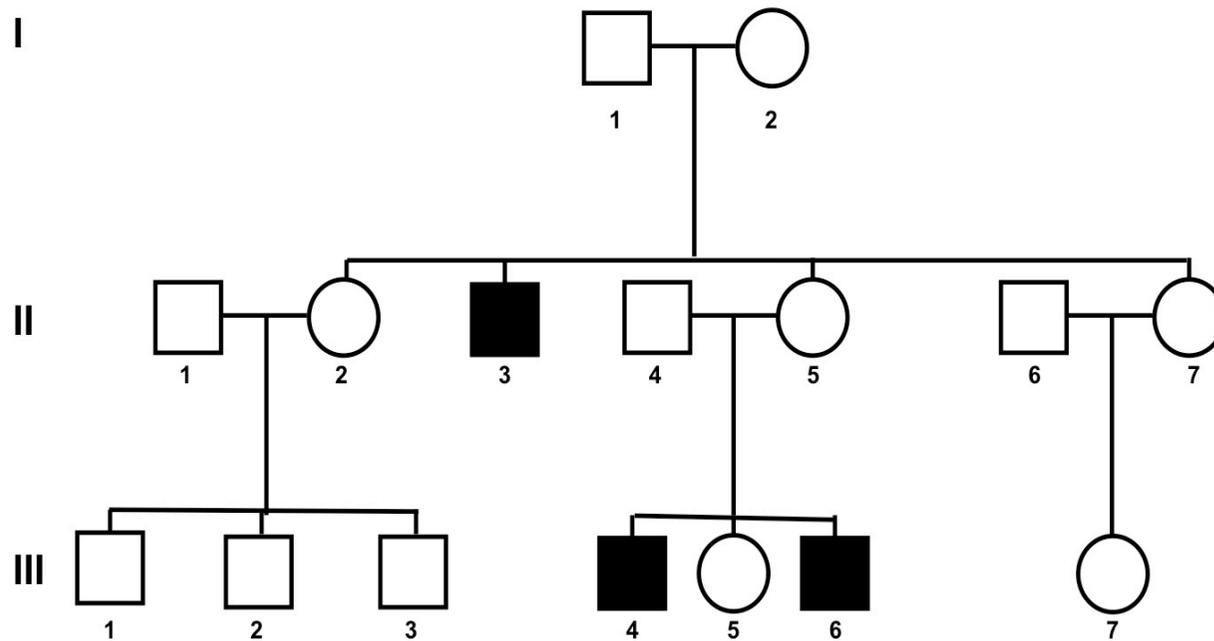
- ✓ Acondroplasia è una malattia autosomica dominante con penetranza completa
- ✓ I genitori degli affetti sono sani come pure gli individui in I generazione
- ✓ Sospetto MOSAICISMO
- ✓ Essendo due gli individui affetti nella III generazione, MOSAICISMO GERMINALE in uno dei due genitori (II-1 o II-2)
- ✓ Rischio per la coppia di avere un figlio affetto dipende dal GRADO di MOSAICISMO



### Esempio 6

6a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione del carattere presente nell'albero genealogico?

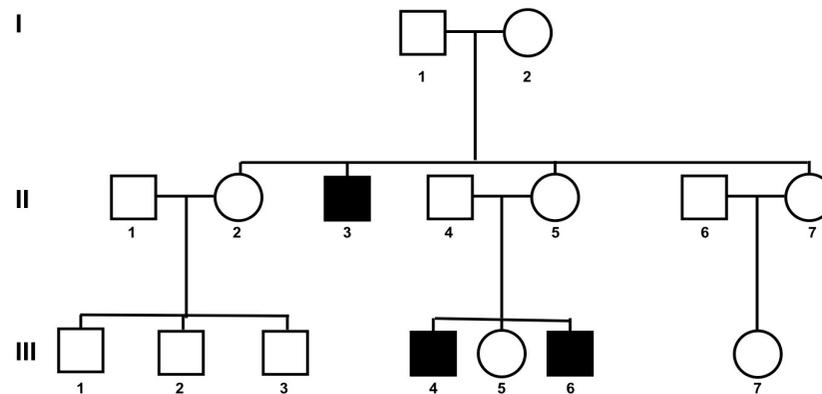
6b) Definire i rischi per le coppie II-1/II-2, II-4/II-5 e II-6/II-7 di avere un figlio affetto.



## Esempio 6: soluzione

6a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione del carattere presente nell'albero genealogico?

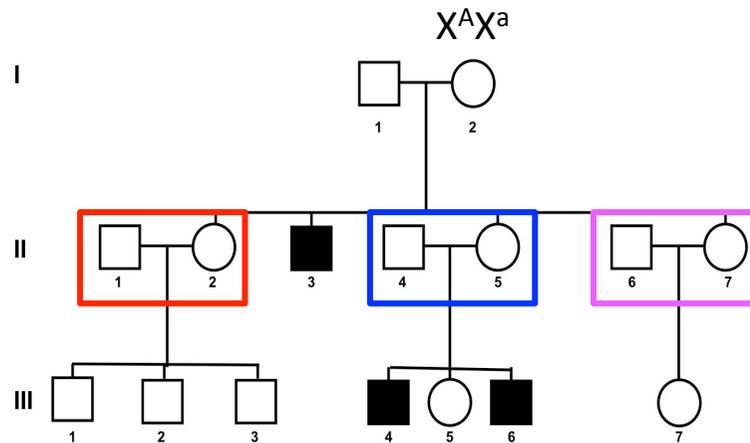
- ✓ Sono affetti solo maschi in due generazioni
- ✓ X-LINKED RECESSIVA
- ✓ Escludere altre modalità
  - AUTOSOMICA RECESSIVA: possibile ma poco probabile per un eccesso di portatori obbligati tra gli individui presi a caso nella popolazione (I-1, I-2, e II-4).
  - AUTOSOMICA DOMINANTE: compatibile solo con penetranza incompleta
  - X-LINKED DOMINANTE: genitori sani di figli affetti.



### Esempio 6:soluzione

6b) Definire i rischi per le coppie **II-1/II-2**, **II-4/II-5** e **II-6/II-7** di avere un figlio affetto.

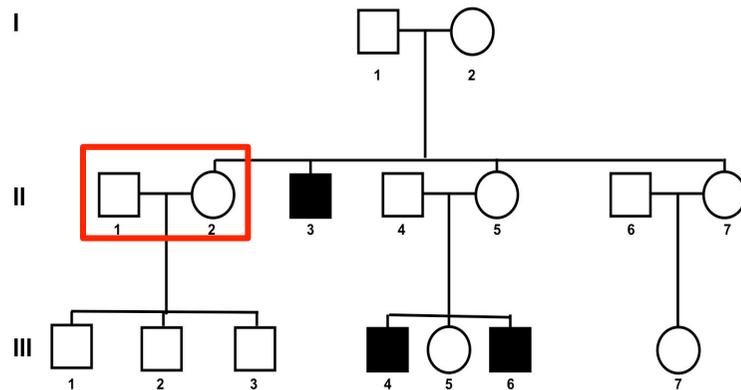
$X^a$  = allele mutato  
 $X^A$  = allele wild type



Gametes ♀	$X^A$	$X^a$
$X^A$	$X^A X^A$	$X^A X^a$
$Y$	$X^A Y$	$X^a Y$

	<b>II-1/II-2</b>	<b>II-4/II-5</b>	<b>II-6/II-7</b>
Rischio femmina portatrice	$1/2^*$	1	$1/2$
Rischio affetti (progenie)	$(1/2 \times 1/4) = 1/8$	$(1 \times 1/4) = 1/4$	$(1/2 \times 1/4) = 1/8$
Rischio affetti se maschi	$1/4$	$1/2$	$1/4$

\*La coppia **II-1/II-2** ha tre figli maschi sani. Il rischio teorico di  $1/2$  per la madre di essere portatrice si riduce. Per il calcolo applico il teorema di Bayes



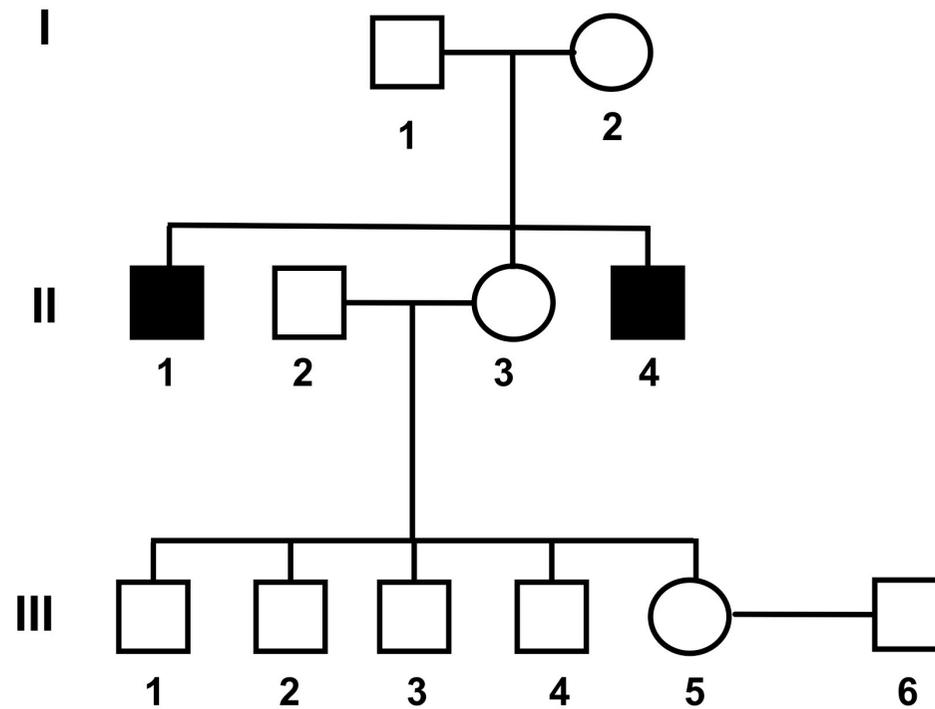
Probabilità	II-2 carrier	II-2 Non carrier
Priori	1/2	1/2
Condizionale	$(1/2)^3$	1
Combinata	$1/2 \times 1/8 = 1/16$	$1/2 \times 1$
Posteriori	$\frac{1/16}{1/16 + 1/2} = 1/9$	$\frac{1/2}{1/16 + 1/2} = 8/9$

	II-1/II-2
Rischio femmina II-2 portatrice	$1/9^*$
Rischio affetti (progenie)	$(1/9 \times 1/4) = 1/36$
Rischio affetti se maschi	$1/18$

- Stabilire le alternative (**carrier e non carrier**)
- Indicare la probabilità per ciascuna alternativa (**somma = 1**)
- Per ciascuna alternativa indicare la probabilità delle osservazioni (**3 figli maschi sani**) (somma non necessariamente = 1)
- Moltiplicare la probabilità a priori per tutte le eventuali probabilità condizionali
- Dividere ciascuna probabilità combinata per la somma di tutte le probabilità combinate (**somma = 1**)

## Esempio 7

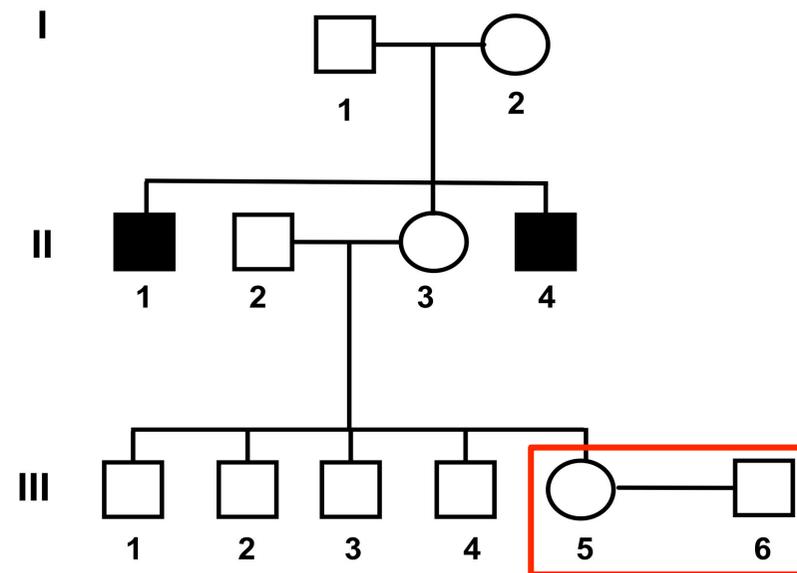
Data la seguente famiglia con due individui affetti da emofilia di tipo A, qual è il rischio per la coppia III-5/III6 di avere un figlio affetto?



## Esempio 7: soluzione

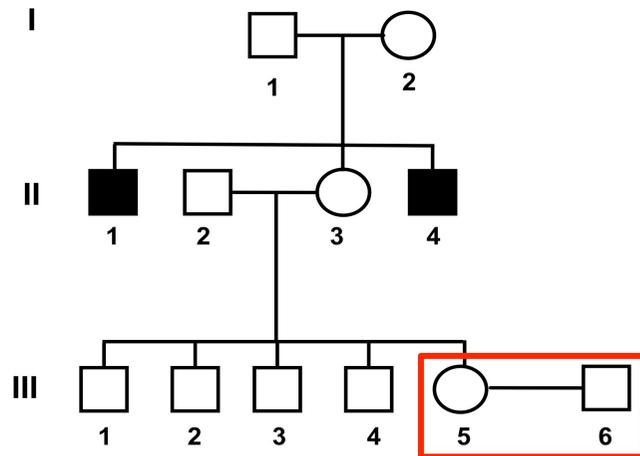
Data la seguente famiglia con due individui affetti da emofilia di tipo A, qual è il rischio per la coppia III-5/III6 di avere un figlio affetto?

- ✓ Emofilia di tipo A è una malattia X-linked recessiva
- ✓ Individuo I-2 è probabilmente una portatrice sana  $X^A X^a$  (anche se non possiamo escludere un mosaicismo germinale)
- ✓ Se I-2 è portatrice, il rischio teorico per II-3 di essere portatrice è  $\frac{1}{2}$
- ✓ II-3 ha quattro figli maschi sani. Il suo rischio teorico si riduce (teorema di Bayes)



## Esempio 7: soluzione

Calcolo del rischio per II-3 di essere portatrice con il teorema di Bayes



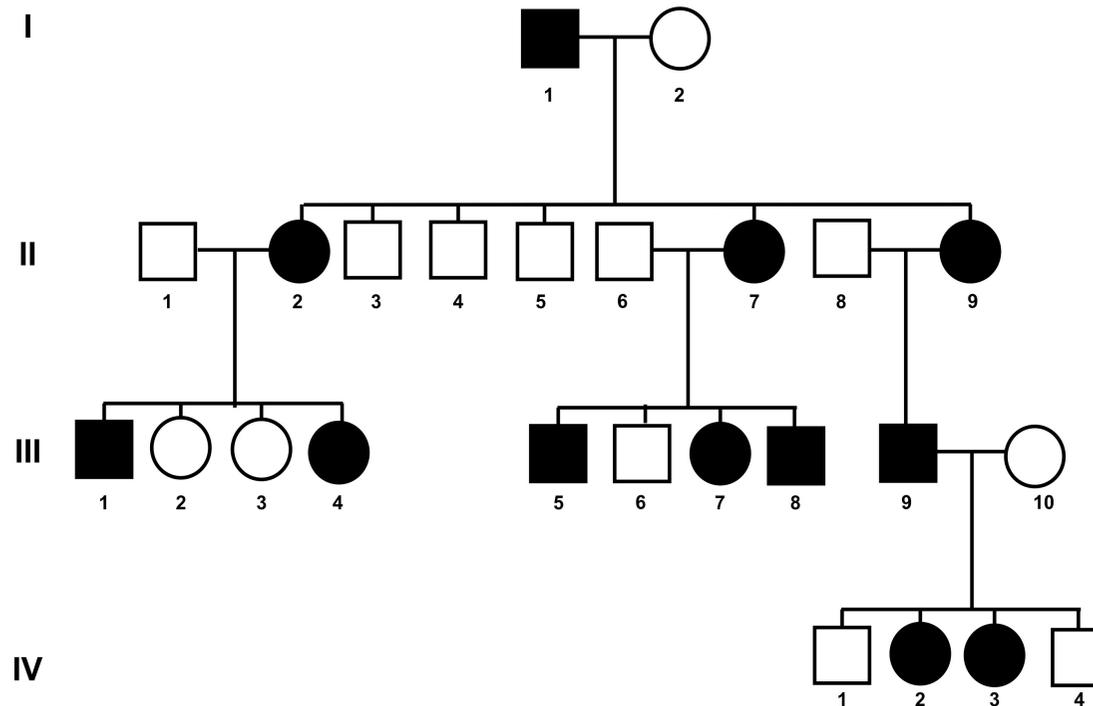
Probabilità	II-3 carrier	II-3 Non carrier
Priori	1/2	1/2
Condizionale	$(1/2)^4$	1
Combinata	$1/2 \times 1/16 = 1/32$	$1/2 \times 1$
Posteriori	$\frac{1/32}{1/32 + 1/2} = 1/17$	$\frac{1/2}{1/32 + 1/2} = 16/17$

### Rischio figli affetti coppia III-5/III6

Rischio portatrice	II-3	1/17
	III-5	$1/17 \times 1/2 = 1/34$
Rischio affetti (progenie)		$1/34 \times 1/4 = 1/136$
Rischio affetti se maschi		$1/34 \times 1/2 = 1/68$

## Esempio 8

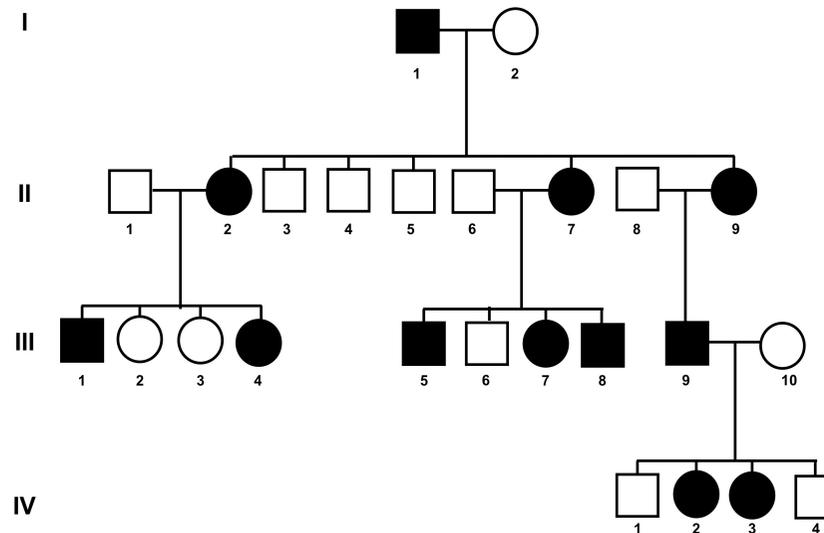
- 1a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?  
1b) Qual è il rischio per le coppie I-1/I-2 e II-8/II-9 di avere un figlio affetto?



## Esempio 8

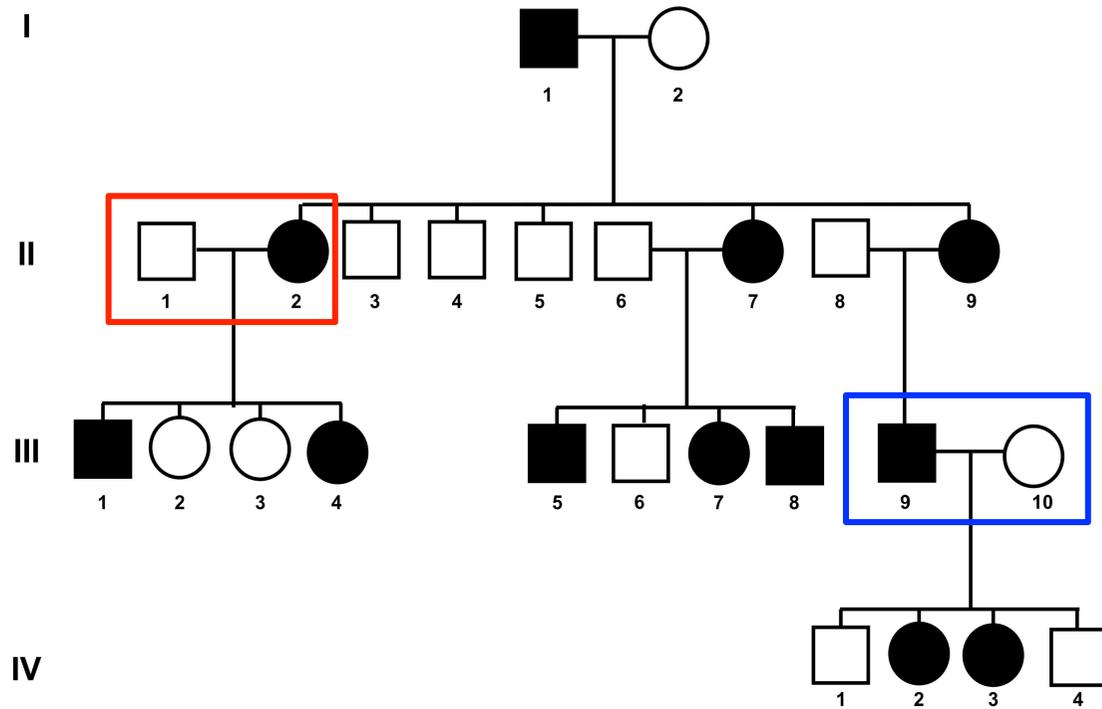
1a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

- ✓ Individui affetti in tutte le generazioni (trasmissione verticale)
- ✓ Ogni affetto ha un figlio affetto
- ✓ Affetti sia maschi sia femmine
- ✓ Possibile autosomica dominante
- ✓ Maschi affetti hanno figlie tutte affette e figli maschi tutti sani
- ✓ Femmine affette hanno figli, sia maschi sia femmine, sani o affetti
- ✓ X-LINKED DOMINANTE



## Esempio 8

1b) Qual è il rischio per le coppie II-1/II-2 e III-9/III-10 di avere un figlio affetto?



$X^A$  = allele mutato  
 $X^a$  = allele wild type

Gametes ♀ ○	$X^A$	$X^a$
$X^a$	$X^A X^a$	$X^a X^a$
$Y$	$X^A Y$	$X^a Y$

Gametes ♀ ○	$X^a$
$X^A$	$X^A X^a$
$Y$	$X^a Y$