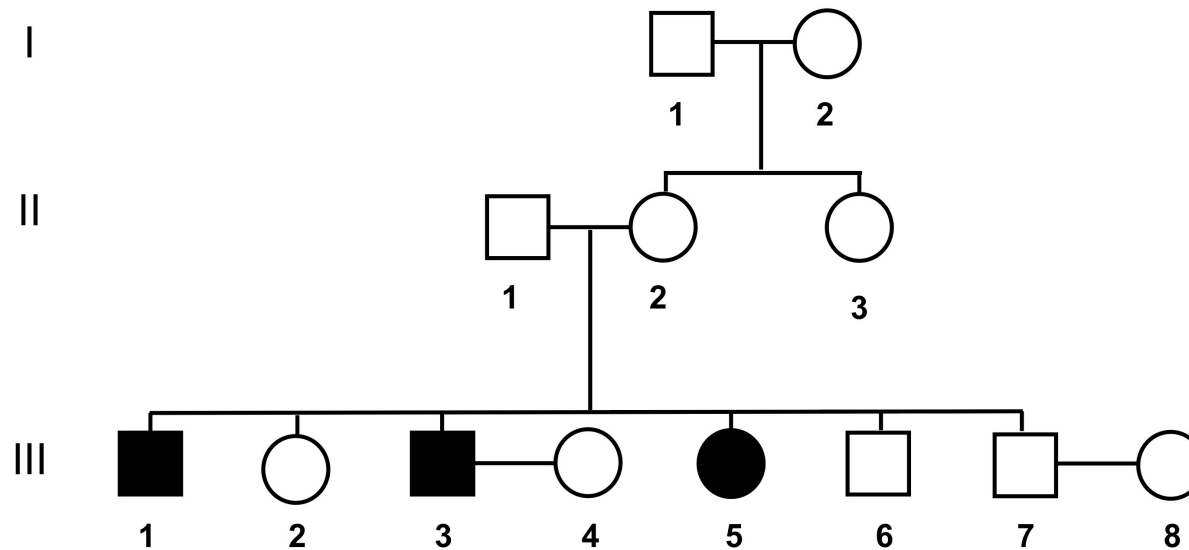


Modalità di ereditarietà con calcolo rischi

- 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

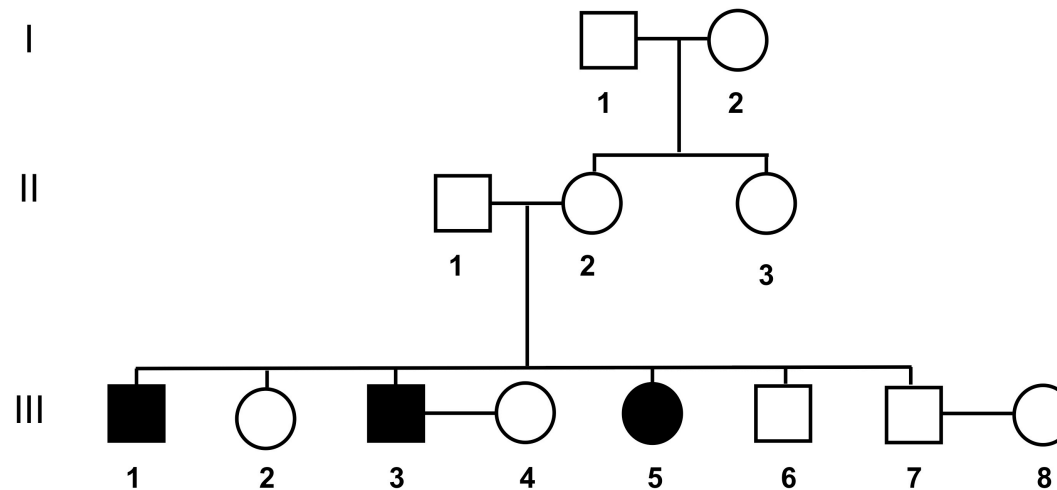
- 1a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?
- 1b) Qual è la probabilità per gli individui II-3 e III-7 di essere portatori?
- 1c) Qual è il rischio per le coppie II-1/II-2, III-3/III-4 e III-7/III-8 di avere un figlio affetto?



Esempio 1: soluzione

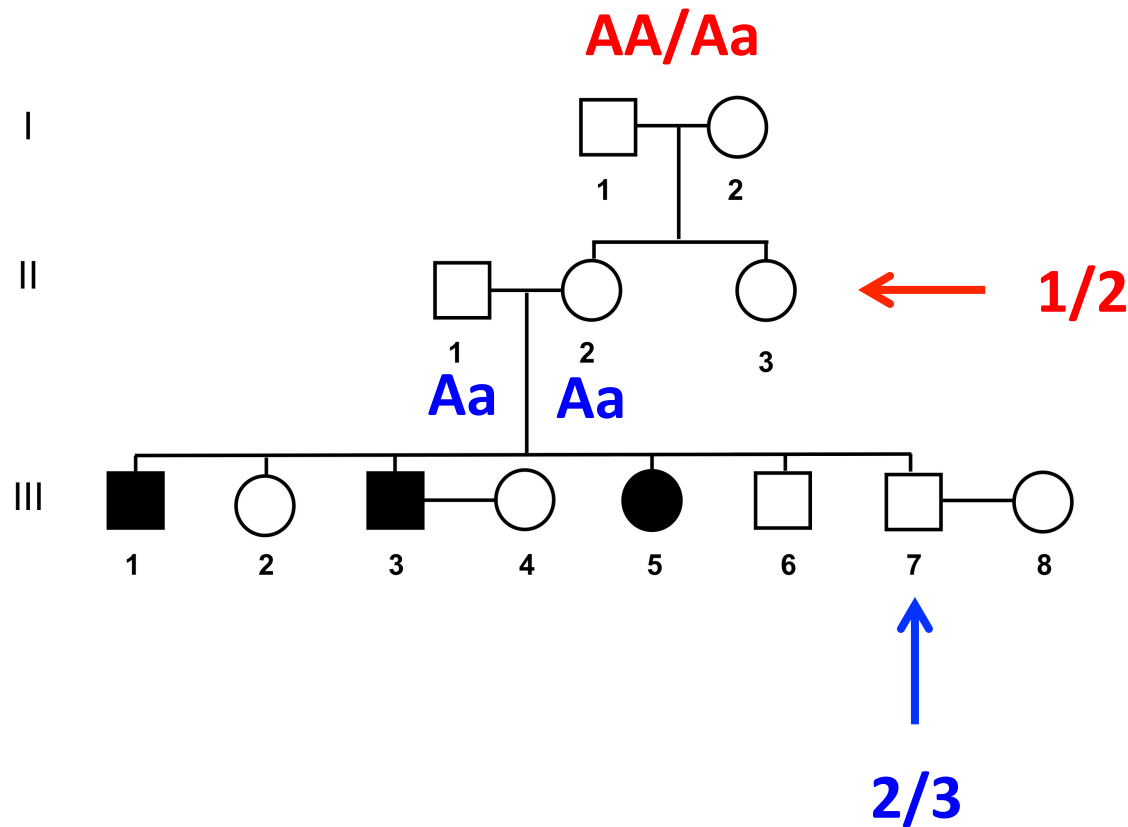
1a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

- ✓ 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?



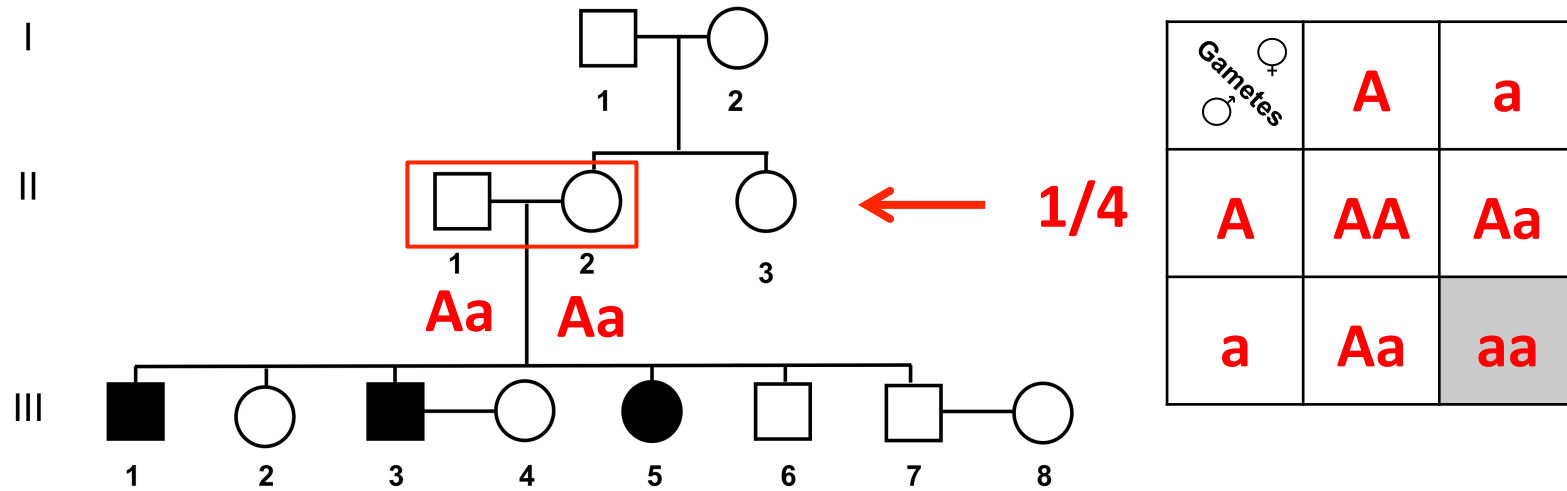
A = allele wild-type
a = allele mutato

| | | |
|-----------|----|----|
| Gametes ♀ | A | a |
| ♂ | AA | Aa |

| | | |
|-----------|----|----|
| Gametes ♀ | A | a |
| ♂ | AA | Aa |
| | a | aa |

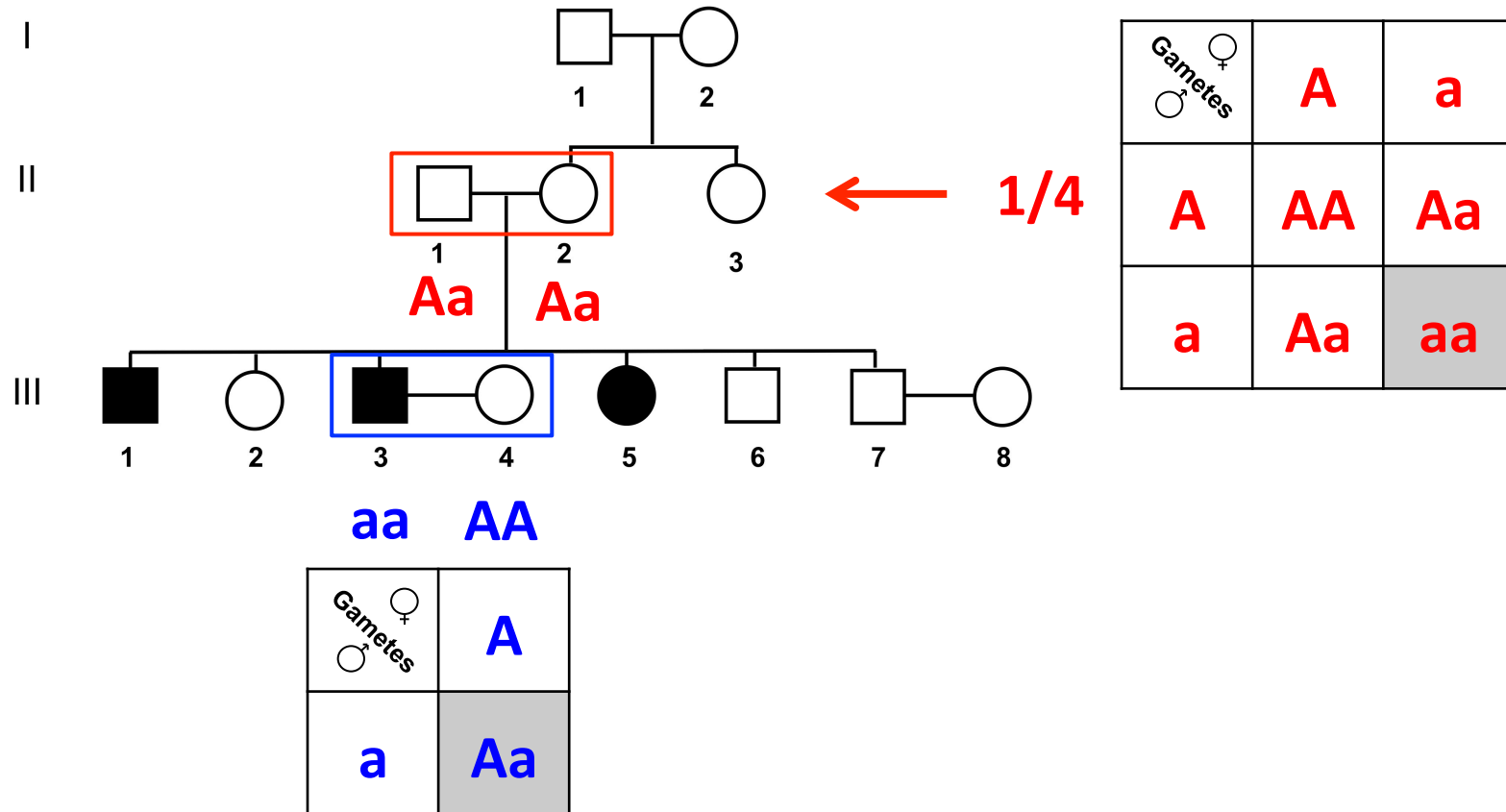
Esempio 1: soluzione

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?

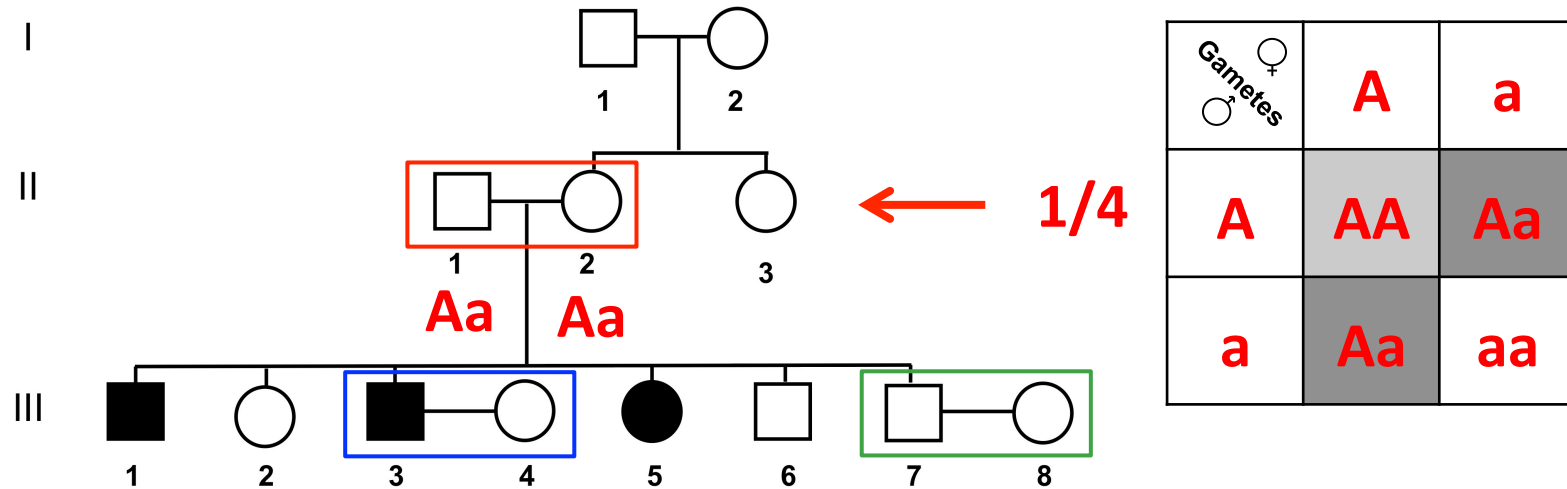


| | Trasmissione paterna | Madre portatrice | Trasmissione materna | |
|---------|----------------------|------------------|----------------------|------|
| Rischio | 1 | $2pq^*$ | $1/2$ | pq |

*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?



aa AA

| | |
|-----------|----|
| Gametes ♀ | A |
| Gametes ♂ | Aa |

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

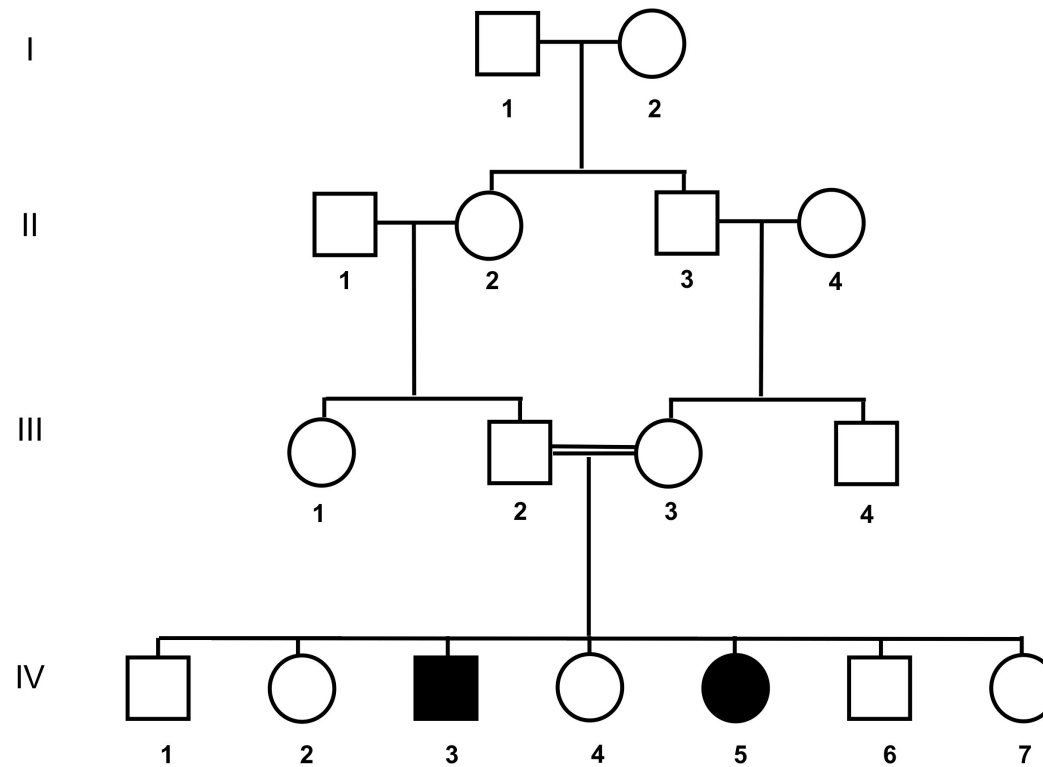
| | | | | |
|---------|----------------------|------------------|----------------------|----|
| | Trasmissione paterna | Madre portatrice | Trasmissione materna | |
| Rischio | 1 | 2pq* | 1/2 | pq |

*Legge di Hardy Weinberg

Esempio 2

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

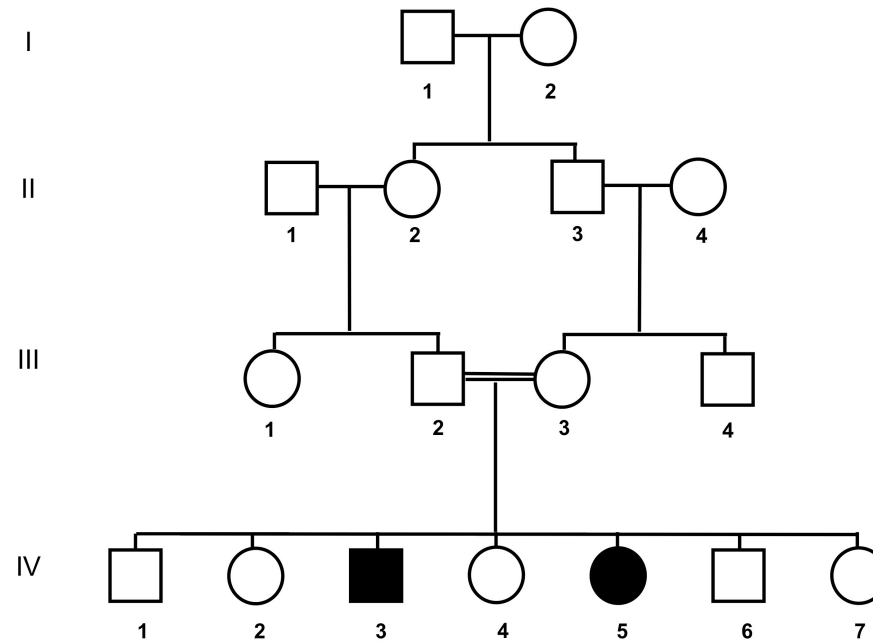
2b) Indicare i genotipi certi per tutti gli individui della famiglia



Esempio 2: soluzione

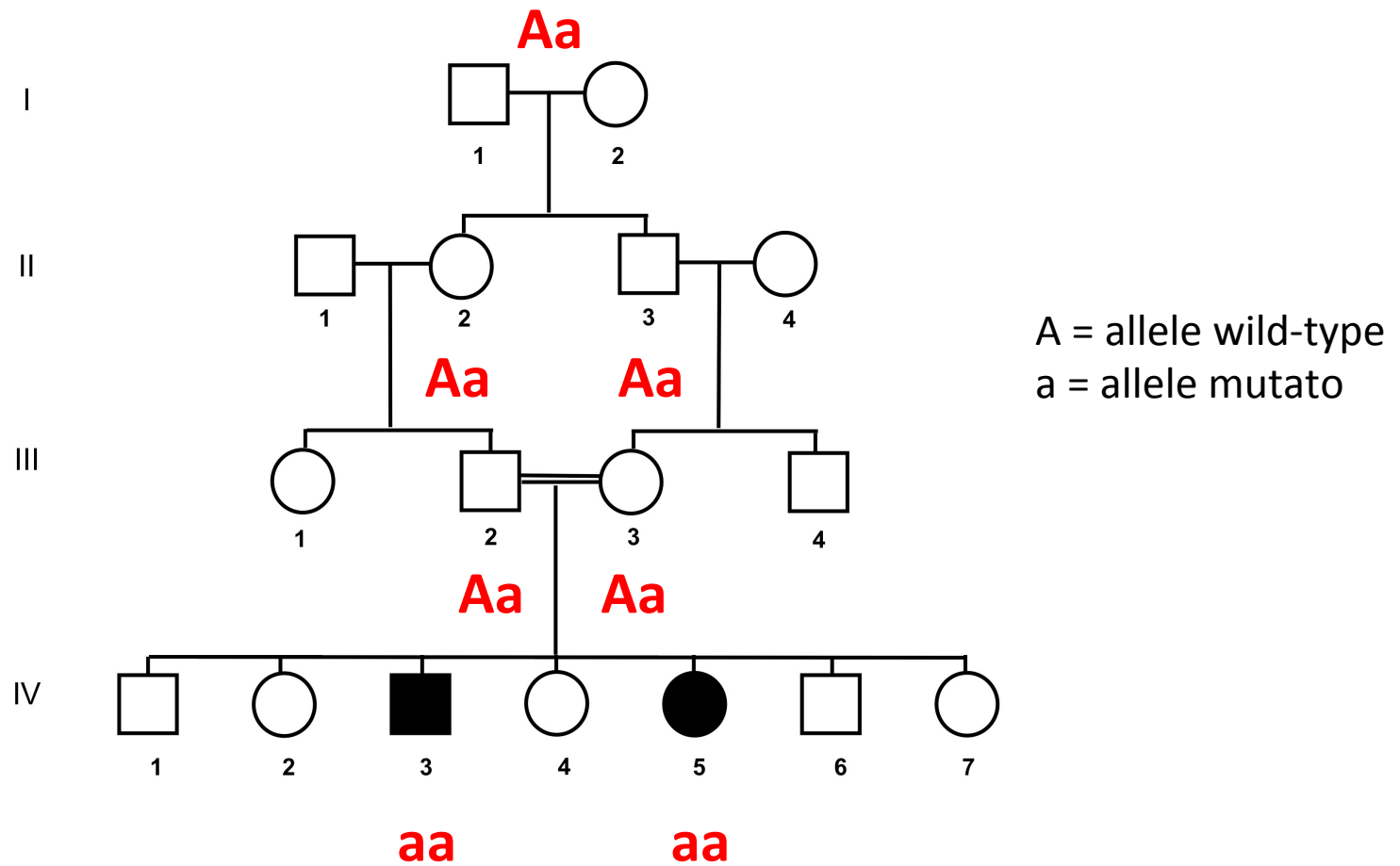
2a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

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



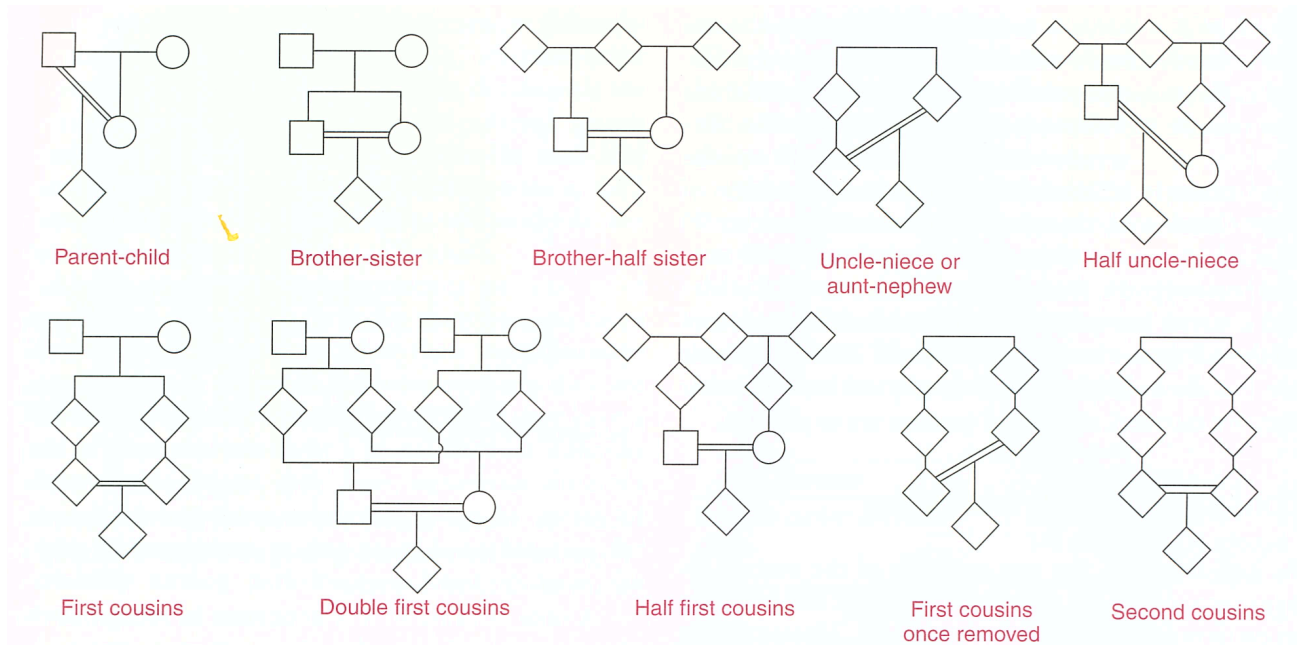
Esempio 2: soluzione

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 |

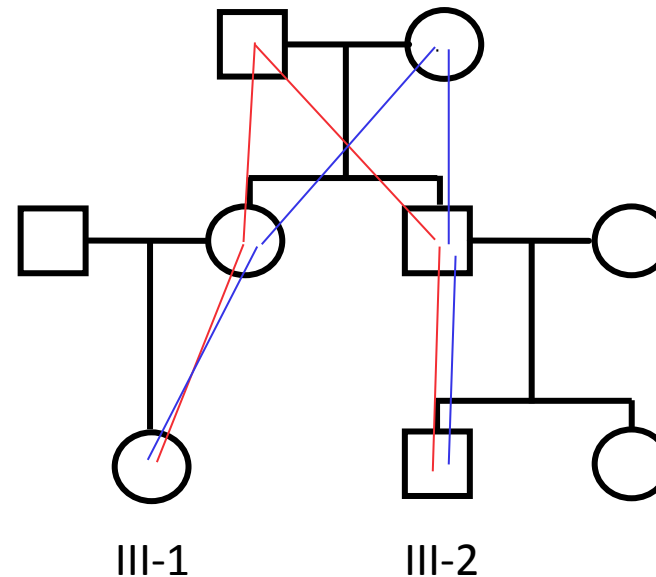
Metodo del percorso: calcolo

— $(1/2)^4$

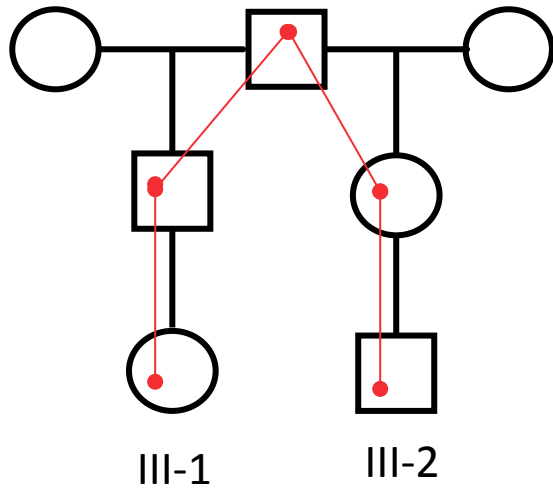
— $(1/2)^4$

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

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



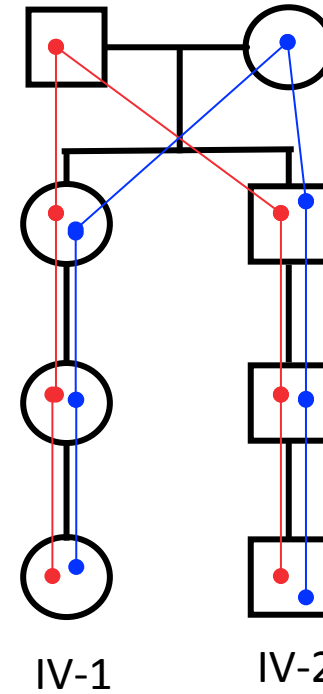
Esempi di calcolo del Cp



— $(1/2)^4$

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

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) = $1/32$

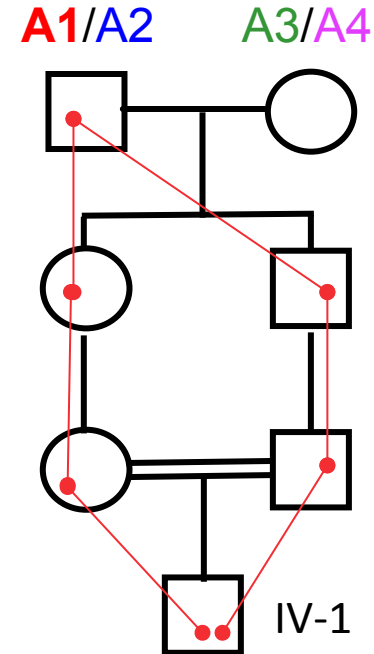
Coefficiente di inbreeding (Ci)

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

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

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

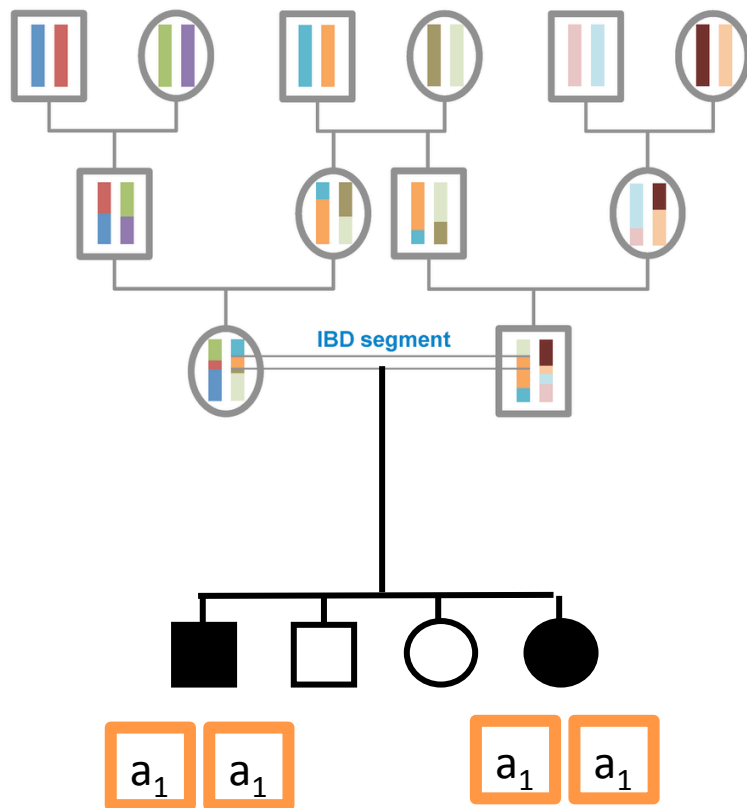
Degree of relationship and coefficient of inbreeding

| 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.

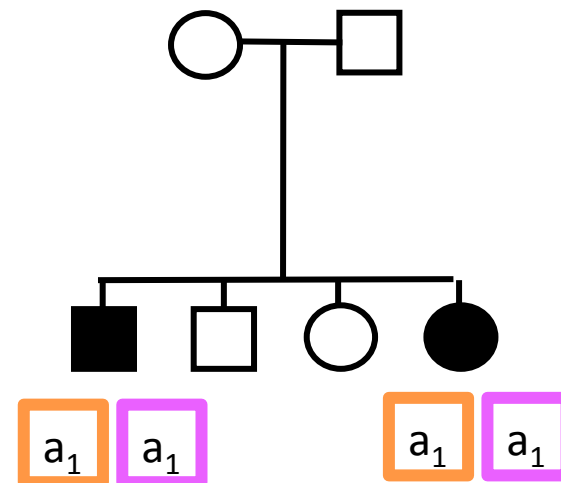
Diversi tipi di omozigosità

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

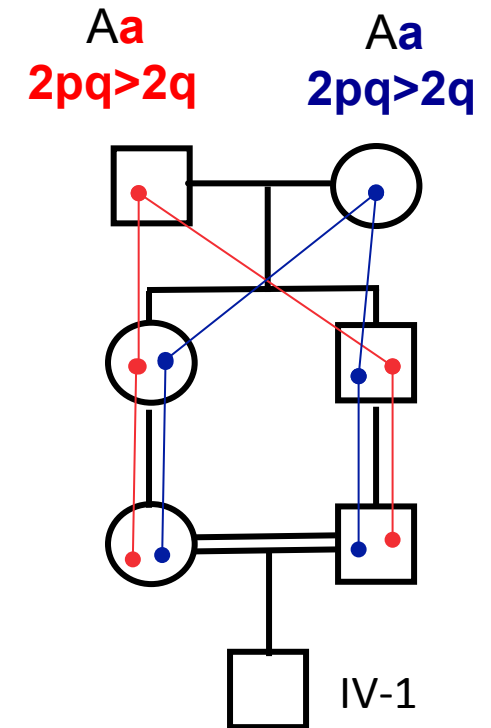
Aumento rischio genetico per la progenie di matrimoni tra consanguinei

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 = $2q \times 1/8$

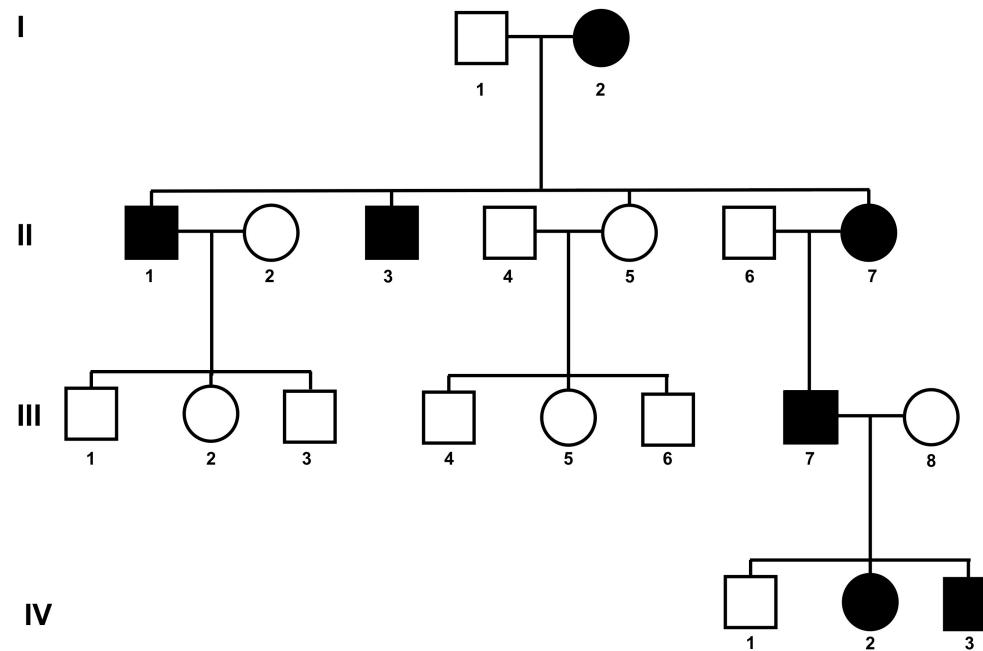
Probabilità entrambi i cugini trasmettano l'allele mutato = $2q \times 1/8 \times 1/4 = q/16 = 1/5.333$

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?

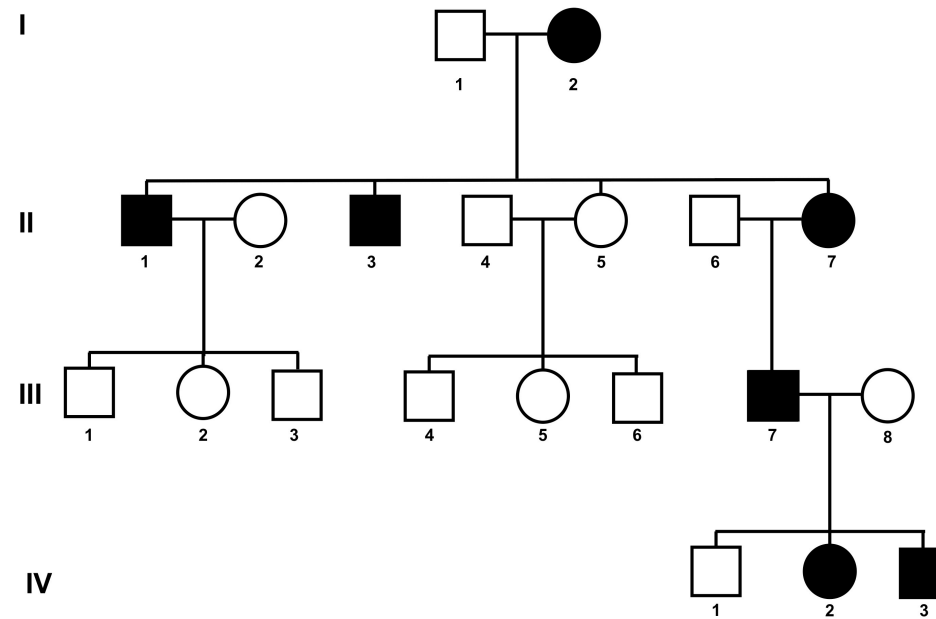
3b) Qual è il rischio per le coppie II-1/II-2 e III-7/III-8 di avere un figlio affetto?



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

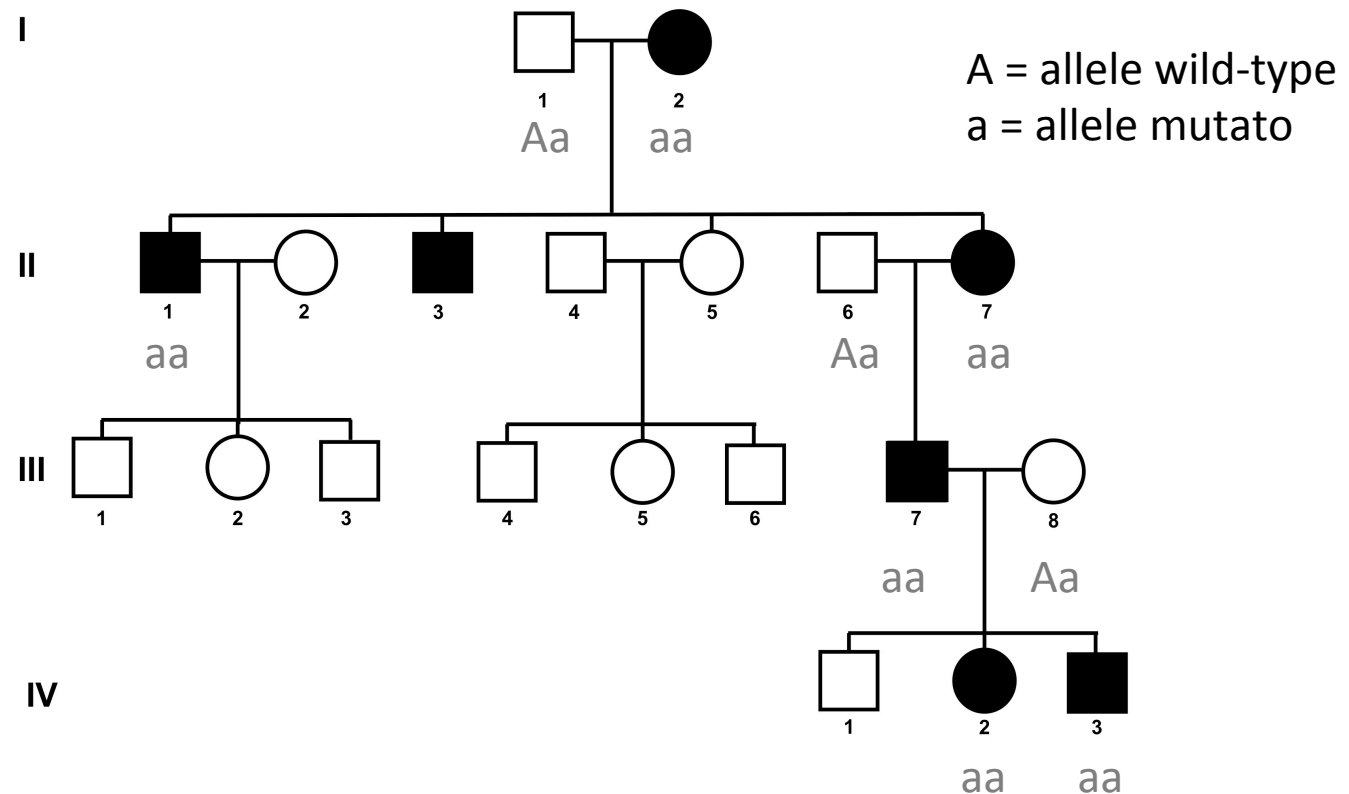


Esempio 3: soluzione

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)

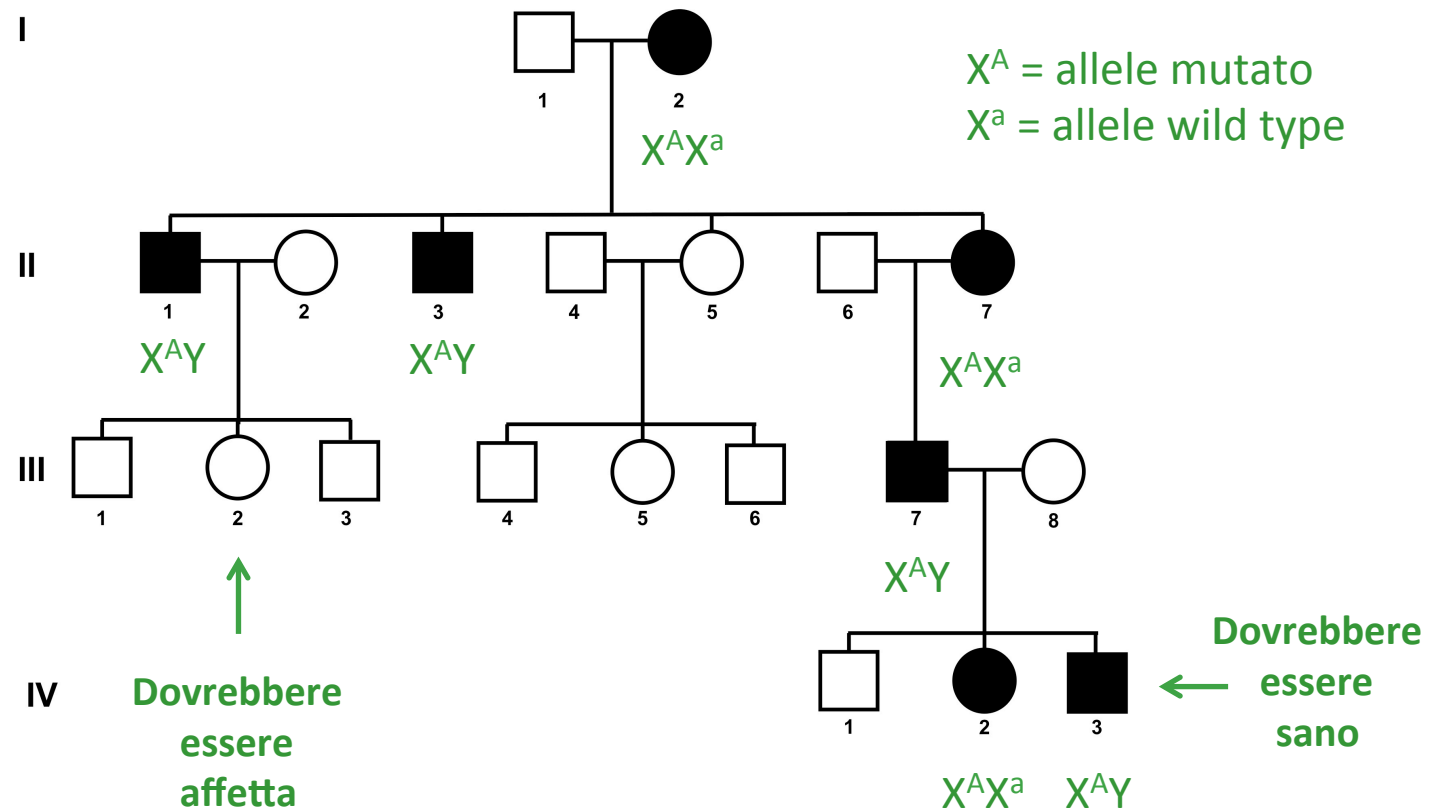


Esempio 3: soluzione

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

✓ **Escludere le altre modalità**

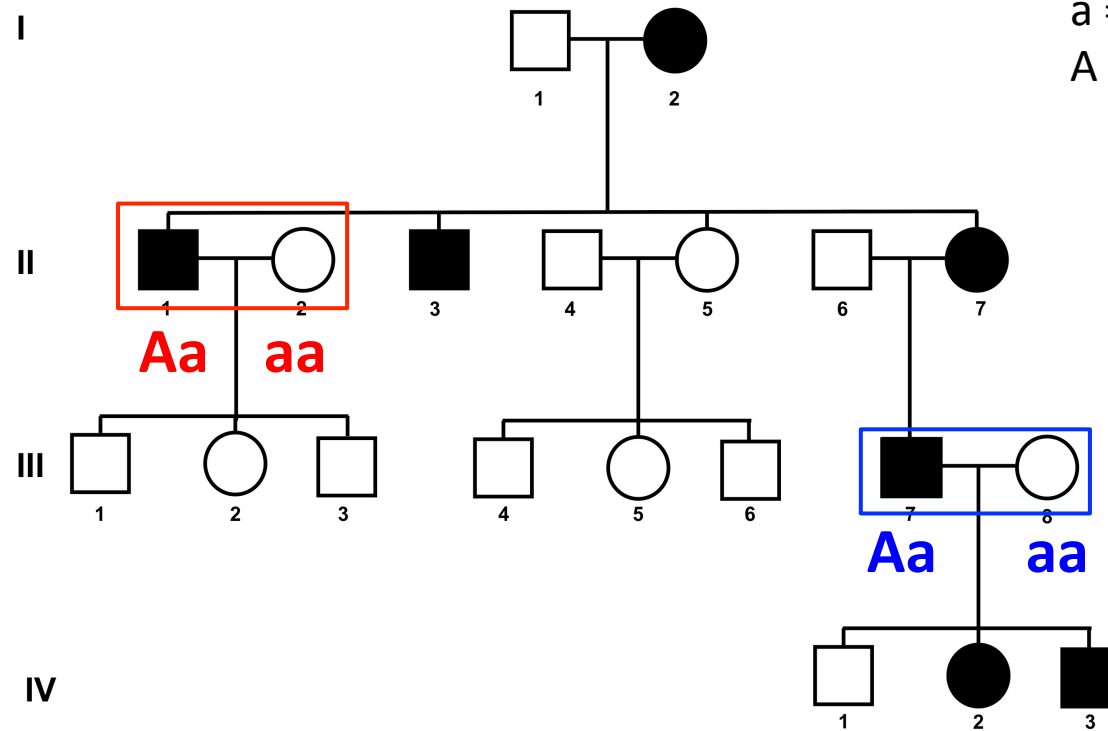
- X-LINKED RECESSIVA: esclusione per tre femmine affette
- X-LINKED DOMINANTE: esclusione per segregazione in III-2 e IV-3



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 |

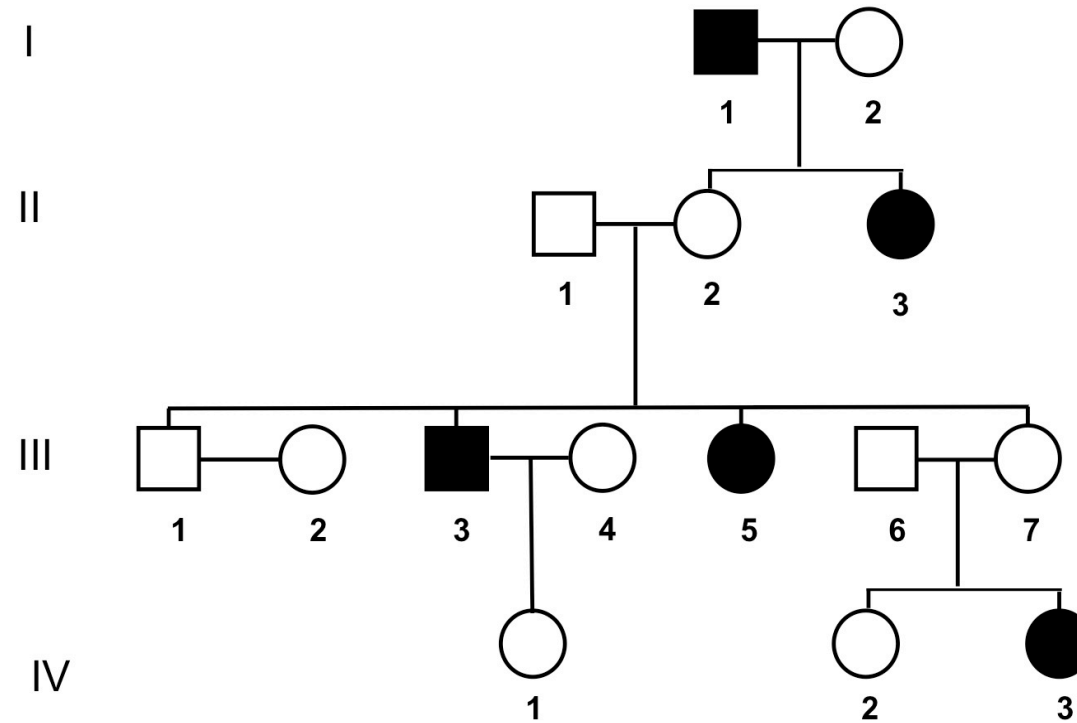


| | | |
|----------------|------------------|--------------------|
| | II-1/II-2 | III-7/III-8 |
| Rischio | 1/2 | 1/2 |

Esempio 4

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

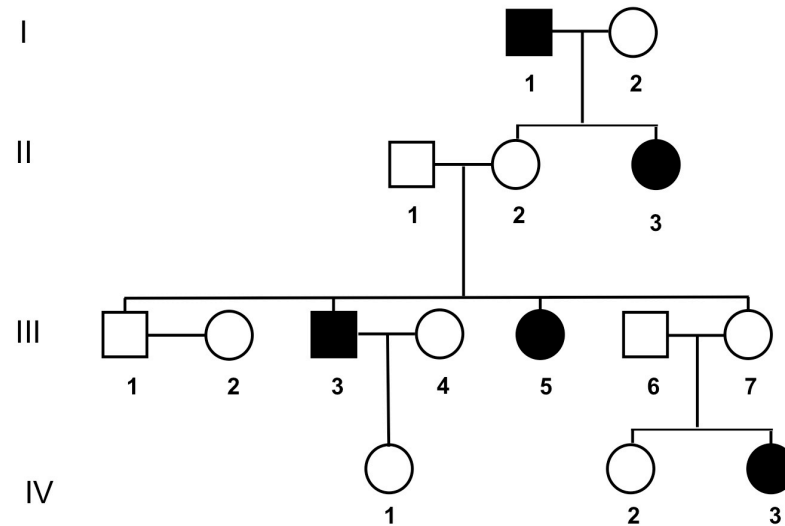
5b) Definire i rischi per le coppie III-1/III-2, III-3/III-4 e III-6/III-7 di avere un figlio affetto.



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

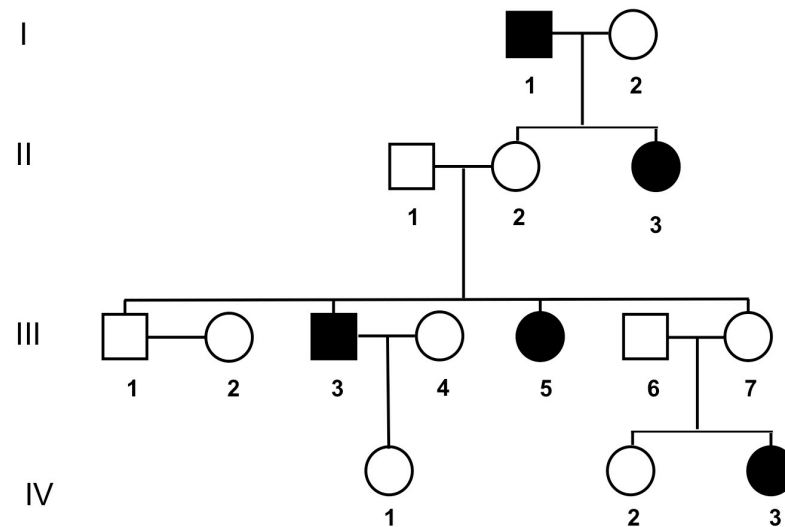


Esempio 4: soluzione

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

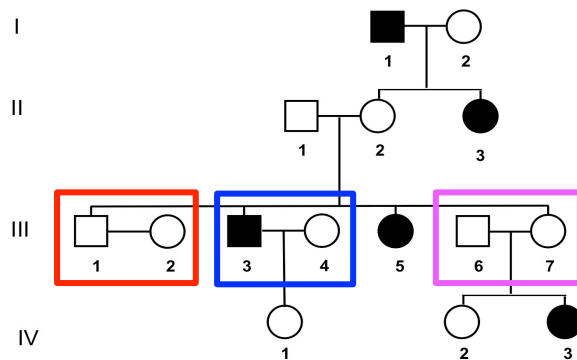
✓ **Escludere le altre modalità**

- 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.



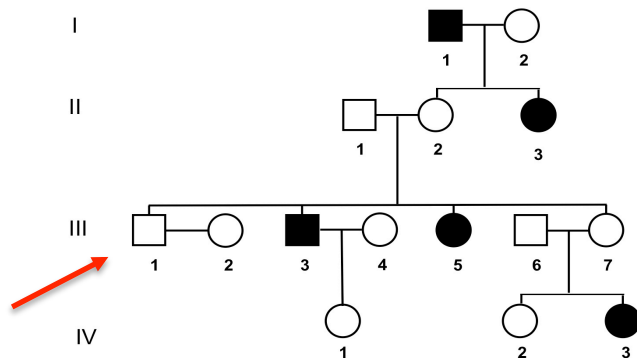
a = allele wild-type
A = allele mutato

| Couple | III-1/III-2 | III-3/III-4 | III-6/III-7 |
|----------------------------|--|--------------------|--------------------|
| | 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

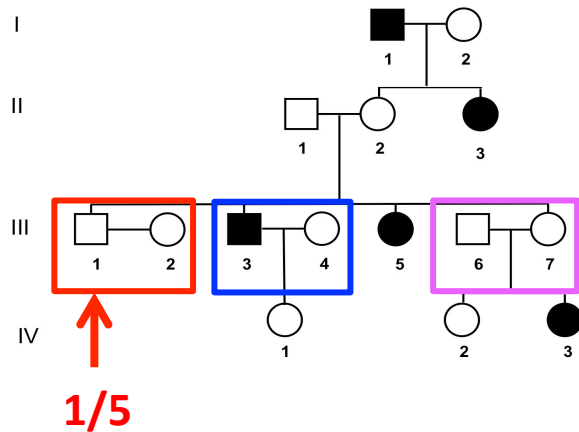


| | | |
|-----------------|---------------------|-------------------|
| a) Probabilità | III-1 carrier | III-1 non carrier |
| b) Priori | 1/2 | 1/2 |
| c) Condizionale | (1 - P) | 1 |
| d) Combinata | 1/2 x (1 - P) | 1/2 |
| e) Posteriori | $(1 - P)/(2 - P)^*$ | 1/(2 - P) |

- 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%

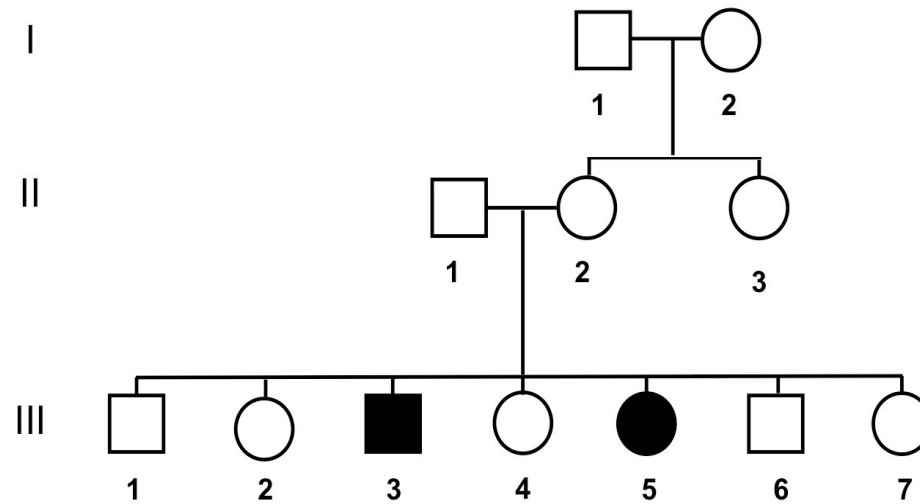


| Probabilità | III-1 carrier | III-1 Non carrier |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Priori | 1/2 | 1/2 |
| Condizionale | $(1-0,75) = 0,25 = 1/4$ | 1 |
| Combinata | $1/2 \times 1/4 = 1/8$ | 1/2 |
| Posteriori | $\frac{1/8}{1/8+1/2} = 1/5$ | $\frac{1/2}{1/8+1/2}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

| 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

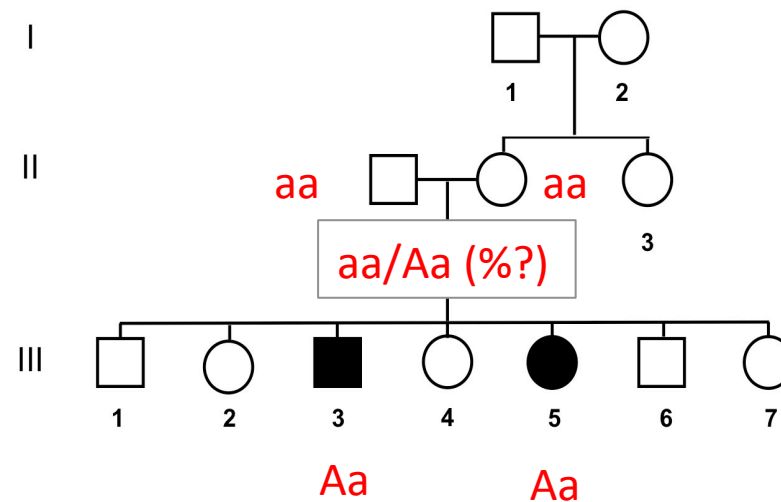
Data la seguente famiglia con due individui affetti (acondroplasia), qual è il rischio per la coppia II-1/II-2 di avere un figlio affetto?



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?

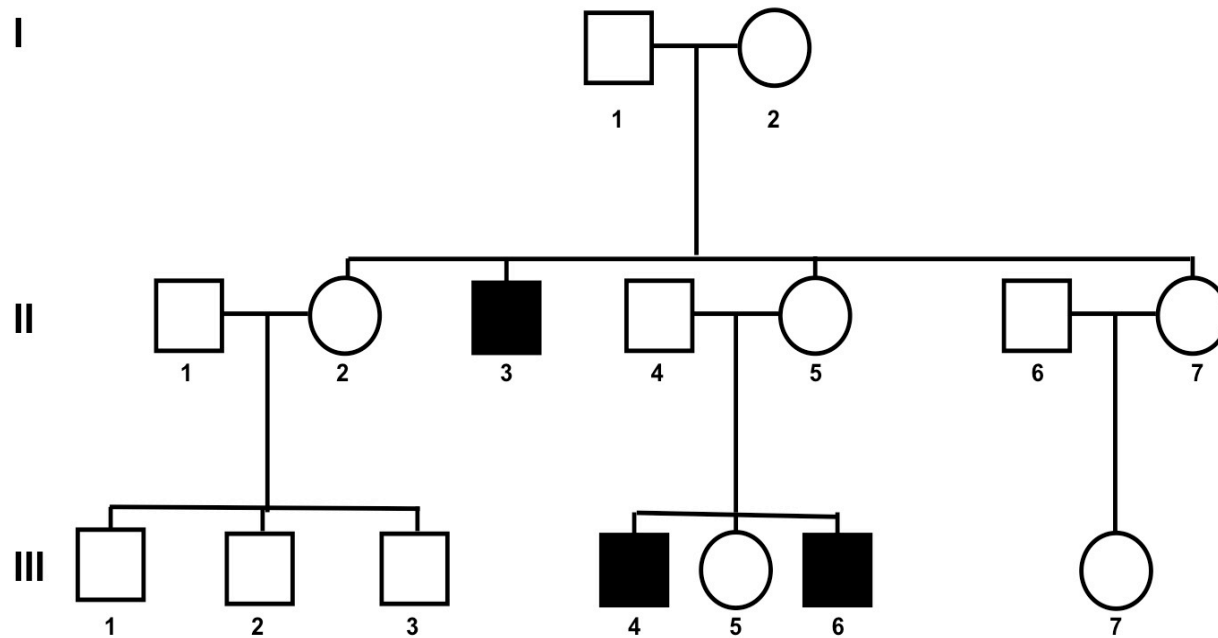
- ✓ Acondroplasia è una malattia autosomica dominante con penetranza completa
- ✓ I genitori degli affetti sono sani come pure gli individui in I generazione
- ✓ Sospetto MOSAICISMO
- ✓ Essendo due gli individui affetti nella III generazione, MOSAICISMO GERMINALE in uno dei due genitori (II-1 o II-2)
- ✓ 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?

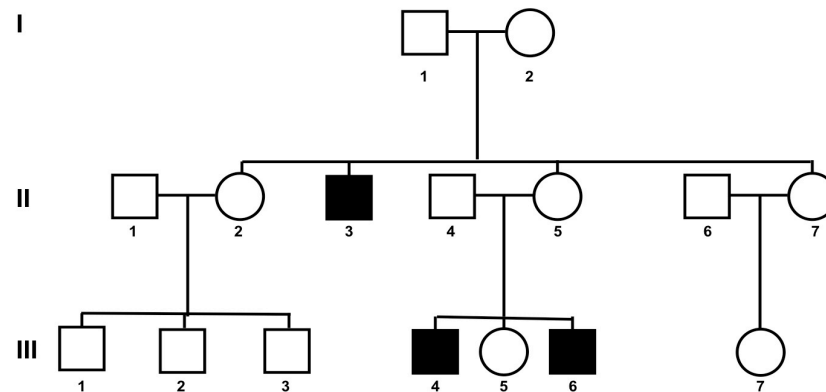
6b) Definire i rischi per le coppie II-1/II-2, II-4/II-5 e II-6/II-7 di avere un figlio affetto.



Esempio 6: soluzione

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

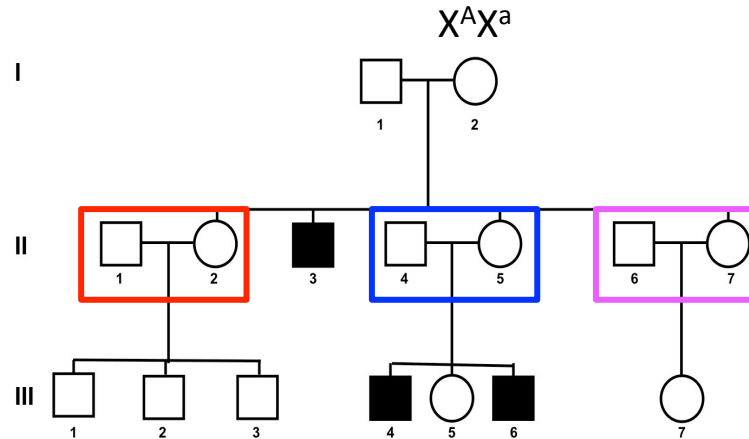
- ✓ Sono affetti solo maschi in due generazioni
- ✓ X-LINKED RECESSIVA
- ✓ Escludere altre modalità
 - AUTOSOMICA RECESSIVA: possibile ma poco probabile per un eccesso di portatori obbligati tra gli individui presi a caso nella popolazione (I-1, I-2, e II-4).
 - AUTOSOMICA DOMINANTE: compatibile solo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

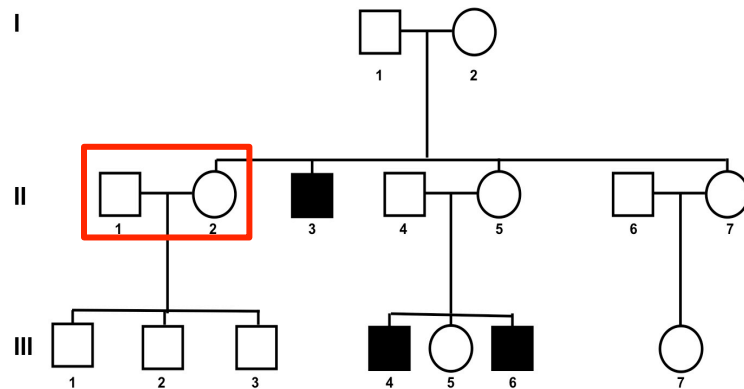
X^a = allele mutato
 X^A = allele wild type



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

| | II-1/II-2 | II-4/II-5 | II-6/II-7 |
|----------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|
| 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



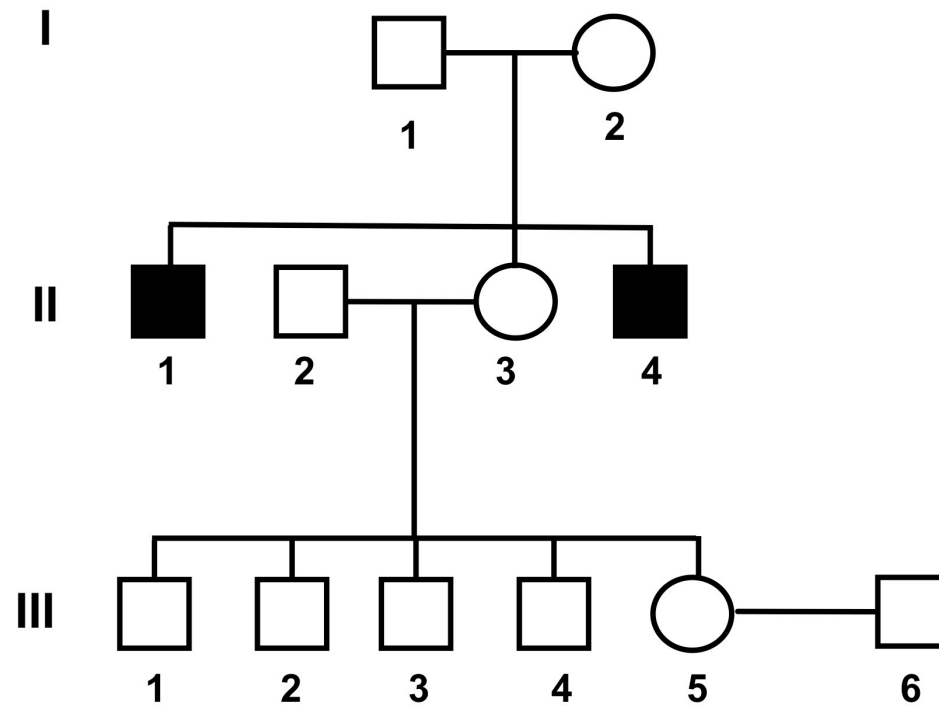
| Probabilità | II-2 carrier | II-2 Non carrier |
|--------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Priori | 1/2 | 1/2 |
| Condizionale | $(1/2)^3$ | 1 |
| Combinata | $1/2 \times 1/8 = 1/16$ | $1/2 \times 1$ |
| Posteriori | $\frac{1/16}{1/16 + 1/2} = 1/9$ | $\frac{1/2}{1/16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

| | 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

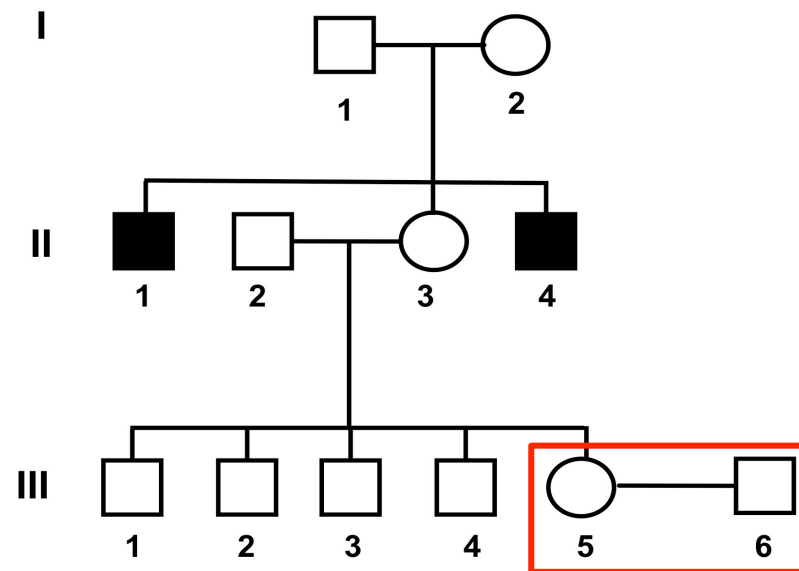
Data la seguente famiglia con due individui affetti da emofilia di tipo A, qual è il rischio per la coppia III-5/III6 di avere un figlio affetto?



Esempio 7: soluzione

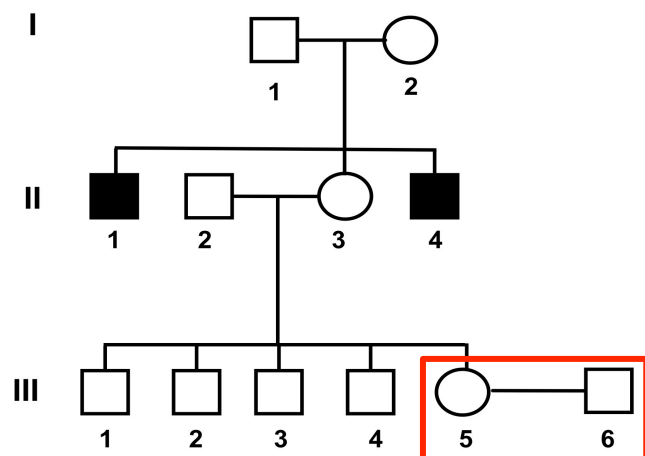
Data la seguente famiglia con due individui affetti da emofilia di tipo A, qual è il rischio per la coppia III-5/III6 di avere un figlio affetto?

- ✓ 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



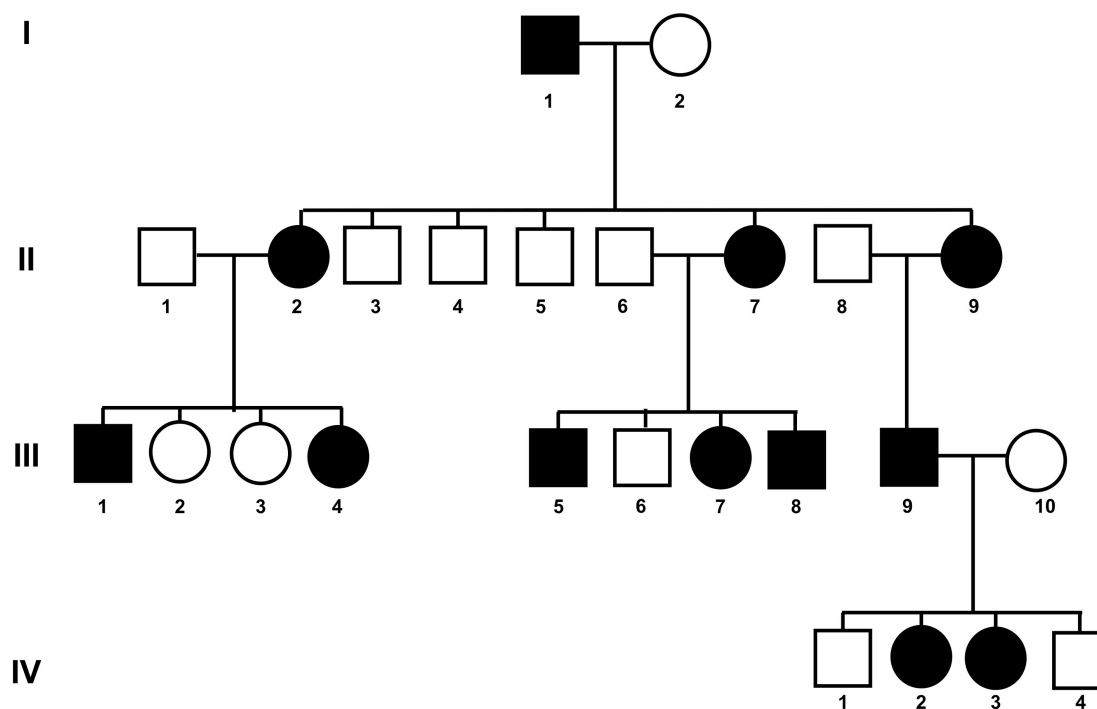
| Probabilità | II-3 carrier | II-3 Non carrier |
|--------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Priori | 1/2 | 1/2 |
| Condizionale | $(1/2)^4$ | 1 |
| Combinata | $1/2 \times 1/16 = 1/32$ | $1/2 \times 1$ |
| Posteriori | $\frac{1/32}{1/32 + 1/2} = 1/17$ |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

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

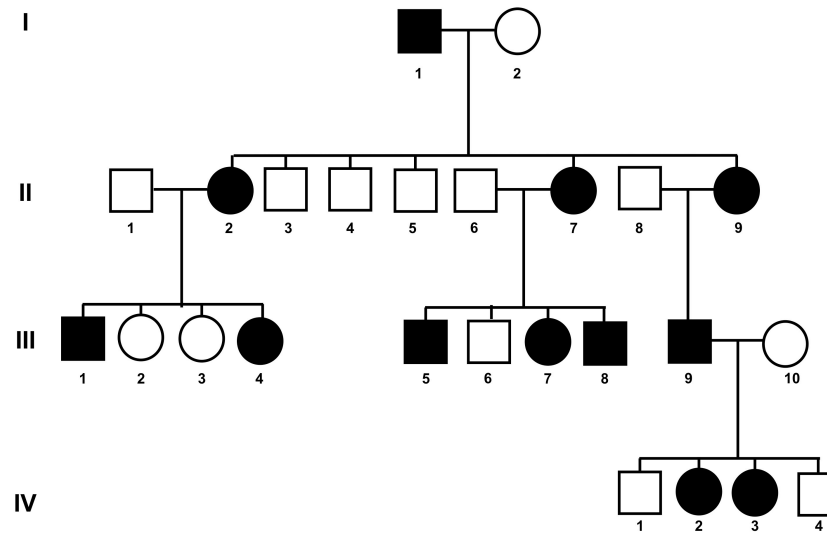
- 1a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?
1b) Qual è il rischio per le coppie I-1/I-2 e II-8/II-9 di avere un figlio affetto?



Esempio 8

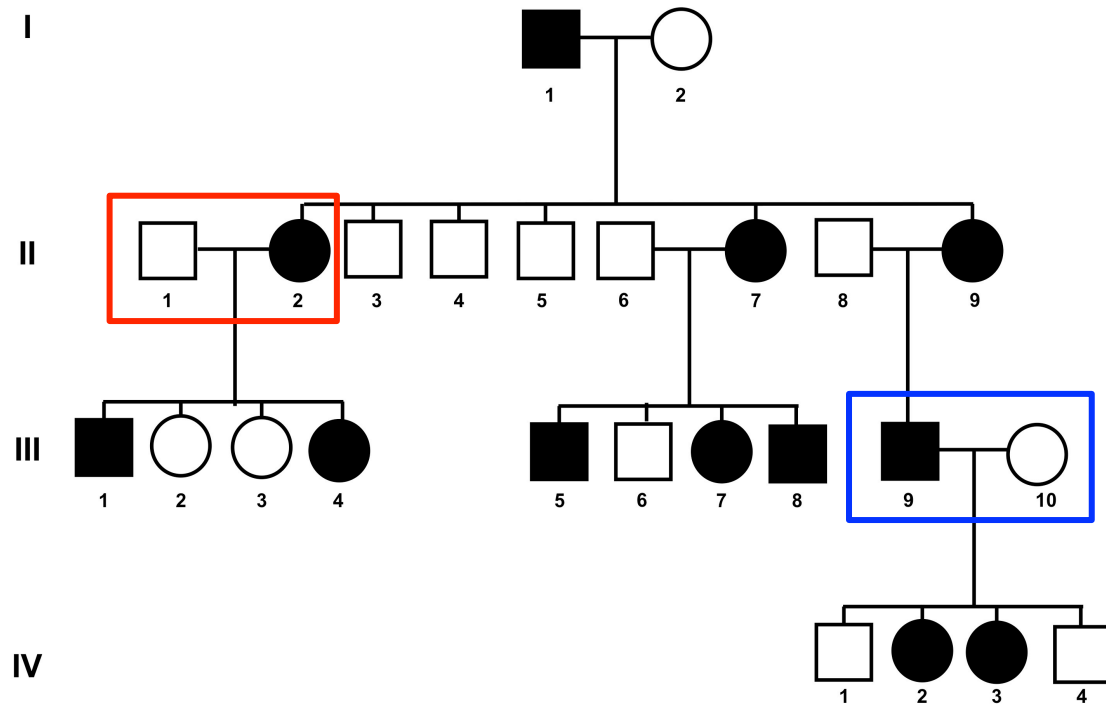
1a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico?

- ✓ 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 | $X^a Y$ |