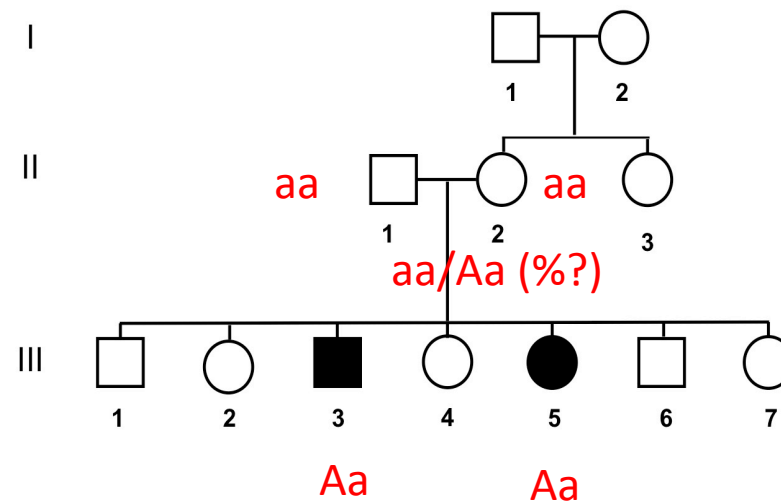


Esercizio 6

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

- ✓ Retinoblastoma è una malattia autosomica dominante causata da mutazioni loss of function del gene RB (oncosoppressore)
- ✓ Penetranza (secondo hit e sviluppo tumore) molto elevata (>95%)
- ✓ I genitori degli affetti sono sani come pure gli individui in I generazione
- ✓ Sospetto MOSAICISMO
- ✓ Essendo due gli individui affetti in III generazione, MOSICISMO 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



7a) In caso di indipendenza dei loci, dall'incrocio AabbDd x aaBbDd, qual è la probabilità che il genotipo di un individuo sia AaBbDd? $1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$

	A	a
a	Aa	aa

	B	b
b	Bb	bb

	D	d
D	DD	Dd
d	Dd	dd

7b) Qual è la probabilità che un individuo abbia fenotipicamente i tre caratteri dominanti? $1/2 \times 1/2 \times 3/4 = 3/16$

	A	a
a	Aa	aa

	B	b
b	Bb	bb

	D	d
D	DD	Dd
d	Dd	dd

8a) Dati gli alleli identificati ai seguenti 6 loci sul cromosoma 7, quali conclusioni possiamo trarre?

Locus	A	B	C	D	E	F
Padre	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
Madre	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3
Figlio	1/4	2/4	2/2	1/1	1/1	2/3
Figlia	1/4	2/4	2/4	1/3	1/4	2/3

Delezione parziale del cromosoma materno

Isodisomia segmentale (interstiziale) paterna

8b) Quali altre indagini possono confermare il dato?

SNP array (LogR<0; BAF: 0 e 1)

CGH array (variazione dall'atteso)

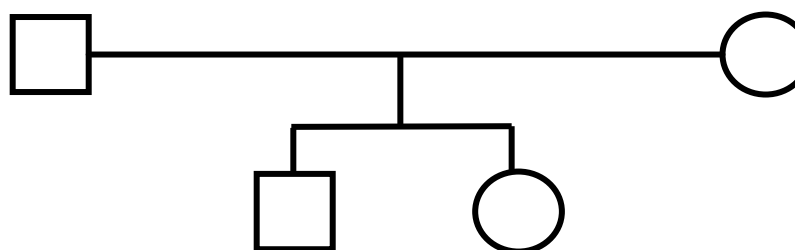
Cariotipo (delezione)

FISH con sonda specifica della regione

SNP array (LogR=0; BAF: 0 e 1)

CGH array (normale)

Cariotipo (normale)



12	1	4	1	4	34
12	2	4	2	4	34
12	2	2	2	4	34
12	1	1	1	3	34
12	1	1	1	4	34
12	2	3	2	3	34

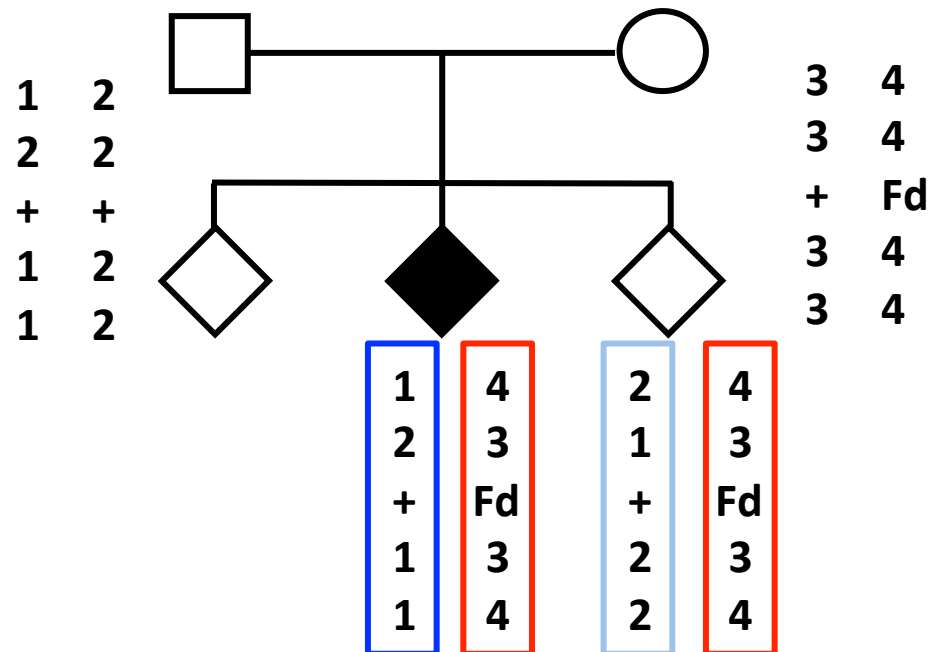
9a) In una famiglia il secondogenito ha la fibrosi cistica. In attesa del terzo figlio, la coppia si rivolge a un medico competente per conoscere se il feto è sano o affetto. La ricerca di mutazioni del gene CFTR identifica la mutazione (Phe508del) materna ma non quella paterna. In diagnosi prenatale, quali sono le indagini che si propongono alla coppia?

Analizzo nel feto la mutazione della madre.

- a) se assente, il feto è sano anche se con un rischio di 1/2 di essere portatore
- b) se presente, procedo utilizzando loci polimorfici vicini a CFTR per confrontare gli aplotipi tra il figlio ammalato e il feto

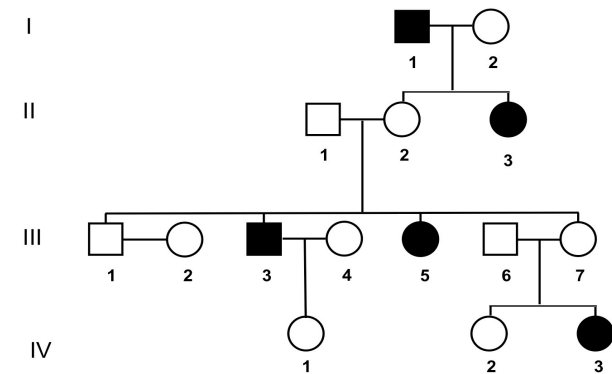
9b) Sulla base dell'indagine proposta, riportare un possibile risultato compatibile con un figlio sano.

Se il feto è eterozigote per la mutazione materna, non deve aver ereditato l'aplotipo paterno presente nel fratello affetto



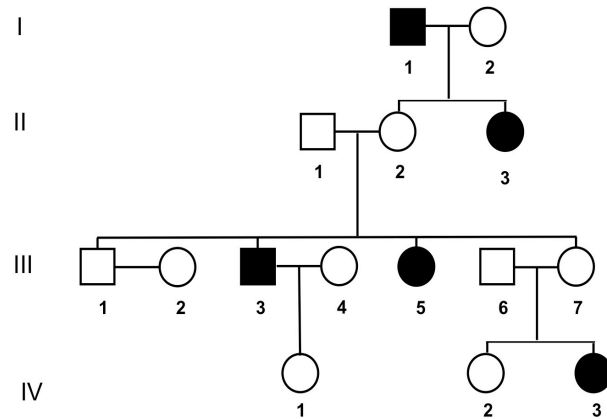
Esercizio 10

10a) Qual è la modalità più probabile di trasmissione della malattia nell'albero genealogico? Spiegare i motivi.



- ✓ 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
 - AUTOSOMICA RECESSIVA: possibile ma poco probabile per un eccesso di portatori obbligati tra gli individui presi a caso nella popolazione (I-2, II-1, III-4 e III-6).
 - X-LINKED RECESSIVA: esclusione per tre femmine affette
 - X-LINKED DOMINANTE: esclusione per segregazione non corretta in II-2 e IV-3.

10b) Definire i rischi per le coppie III-1/III-2, III-3/III-4 e III-6/III-7 di avere un figlio affetto.



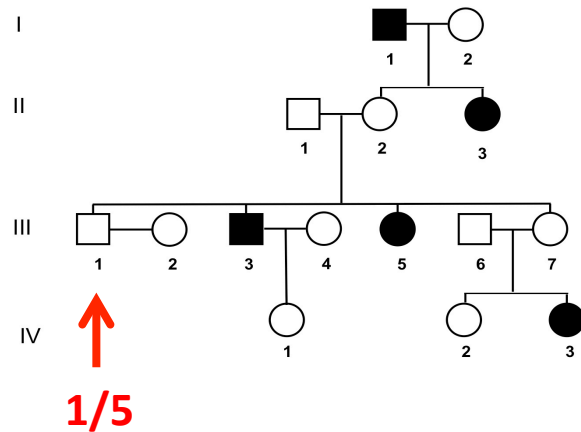
a = allele wild-type
A = allele mutato

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 transmission	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

Esercizio 10: 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	25/100 = 1/4 (a)	1
Combinata	1/2 x 1/4 = 1/8	1/2 x 1
Posteriori	$\frac{1/8}{1/8+1/2}$ 1/5	$\frac{1/2}{1/8+1/2}$ 4/5

(a) Rischio di essere portatore pur essendo sano

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 x 1/2 x 3/4 = 3/40	1/2 x 3/4 = 3/8	1/2 x 3/4 = 3/8