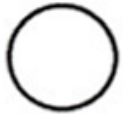


CONSIDERAZIONI SU DOMINANTE / RECESSIVO

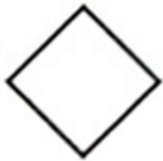
- Dominante e recessivo sono proprietà del carattere non del gene
- Carattere è **dominante** quando si manifesta negli eterozigoti e negli omozigoti (o emizigoti per caratteri legati all' X) a prescindere se gli omozigoti o gli eterozigoti hanno lo stesso fenotipo. Nelle malattie dominanti a volte gli omozigoti sono incompatibili con la vita (es. acrodipsia) o più gravi degli eterozigoti (es. ipercolesterolemia)
- Il carattere è **recessivo** quando si manifesta solo negli omozigoti
- Alcuni fenotipi possono essere **co-dominanti** (es. gruppi sanguigni)
- Dominanza e recessività sono determinate dal livello di indagine



Male



Female



Sex unspecified



**Number of children
of sex indicated**



Affected



**Heterozygotes for
Autosomal trait**



**Carrier of X-linked
Recessive trait**



Proband



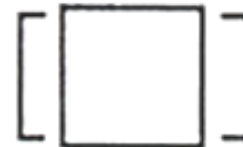
Deceased individual



Prenatal death



Miscarriage



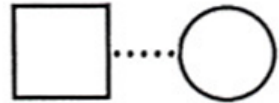
Adopted into a family



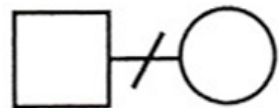
Adopted out of a family



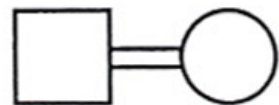
Marriage



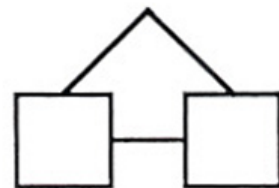
Extramarital mating



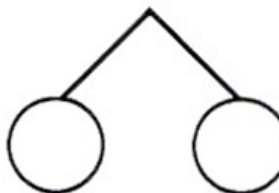
Divorce



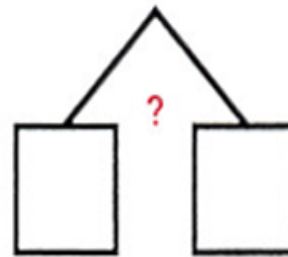
Consanguineous mating



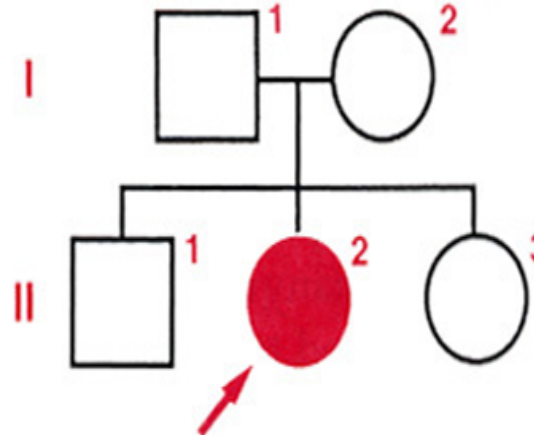
Monozygotic twins



Dizygotic twins

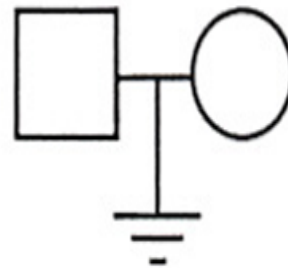


Twins of unknown zygosity



Numbering individuals in pedigrees

Proband



No offspring

MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE

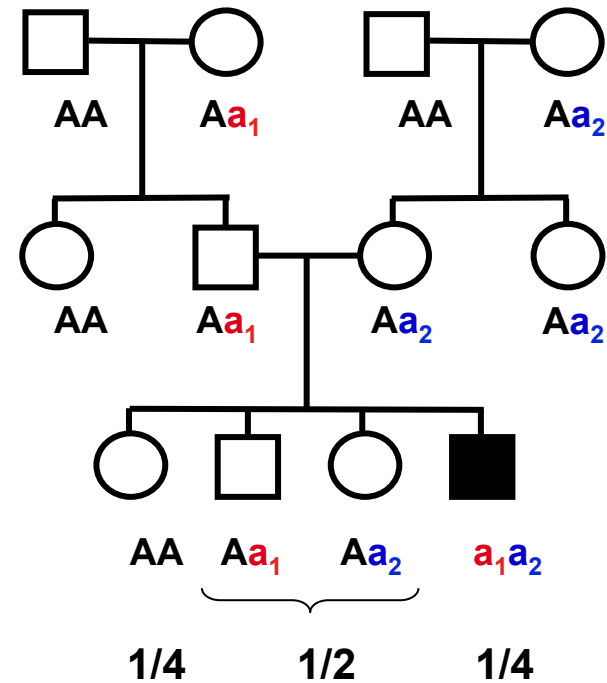
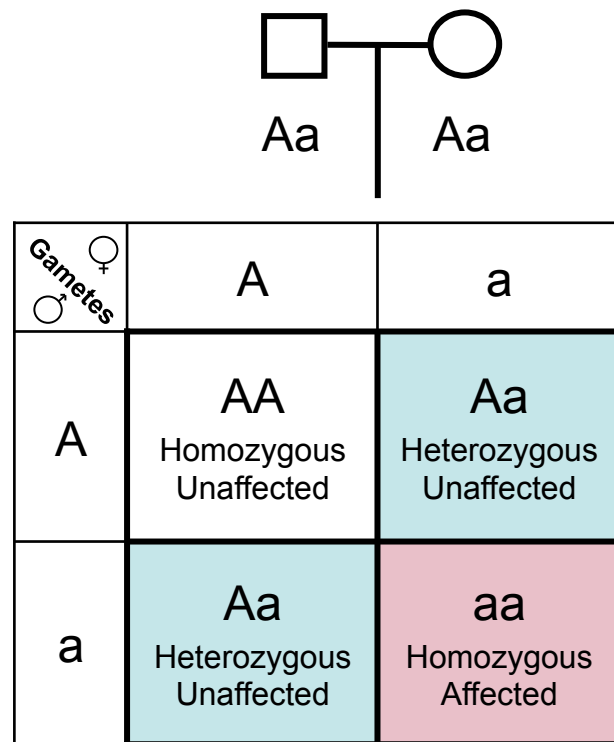
**Il fenotipo degli eterozigoti è indistinguibile
da quello degli omozigoti normali**

(A: allele normale, a: allele mutato)

AA, Aa = normale

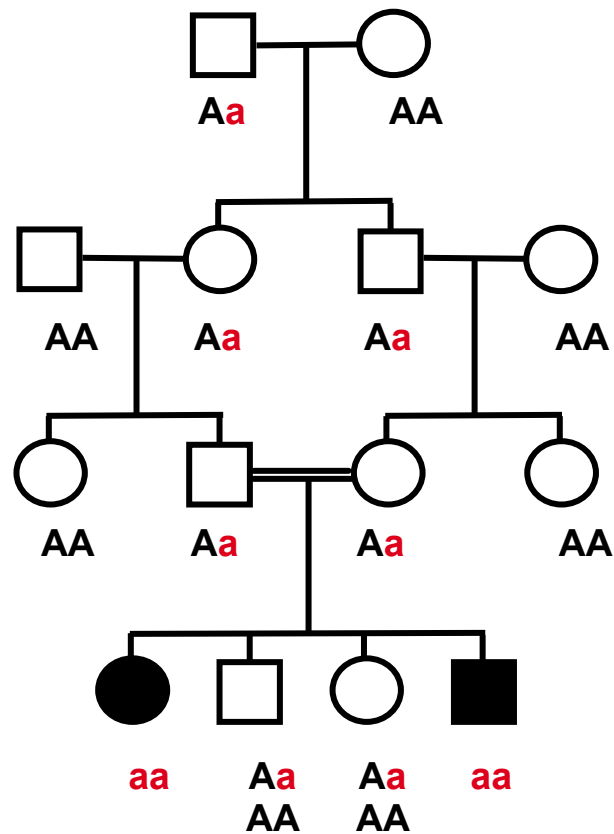
aa = affetto

Ereditarietà autosomica recessiva



Eterozigoti composti: individui affetti con due alleli mutati diversi (a₁a₂)

Ereditarietà autosomica recessiva: consanguineità dei genitori



Negli individui affetti i due alleli “a” mutati sono uguali

Malattie autosomiche recessive

- ⇒ **Sono affetti sia maschi che femmine**
- ⇒ **L'individuo affetto ha di solito entrambi i genitori sani (asintomatici)**
- ⇒ **Entrambi i genitori sono portatori (eterozigoti) e trasmettono la malattia al 25% dei figli**
- ⇒ **Maggiore incidenza nelle famiglie consanguigne nelle quali i pazienti sono generalmente omozigoti per la stessa mutazione**

Fibrosi cistica (mucoviscidosi)

Caratteristiche cliniche: malattia polmonare cronica, insufficienza pancreatica esocrina, crescita stentata, azoospermia ostruttiva, ileo da meconio, aumentata concentrazione del cloro nel sudore.

Incidenza: 1 : 2.500

Genetica: autosomica recessiva (piu' frequente nei caucasici).

Difetto molecolare: Mutazioni nel gene CFTR. La mutazione delF508 (delezione di una tripletta che codifica per l' aminoacido fenilalanina) è molto più frequente delle altre (70% nella popolazione nordeuropea).

Patogenesi: Perdita di funzione della proteina CFTR (canale del cloro regolato da AMP ciclico) con risultante difetto del trasporto del cloro.

Talassemia (anemia mediterranea)

Caratteristiche cliniche: anemia da emolisi e eritropoiesi inefficiente. Epatoesplenomegalia. Ittero. Deformazioni ossa piatte. Stentata crescita. Scompenso cardiaco.

Incidenza: Alta variabilità' etnica. Vantaggio degli eterozigoti in zone malariche.

Genetica: Due forme: alfa e beta, entrambe autosomiche recessive.

Difetto molecolare: Nella forma beta si riscontrano vari tipi di mutazioni del gene beta. Nella forma alfa prevalenza di delezioni del gene alfa.

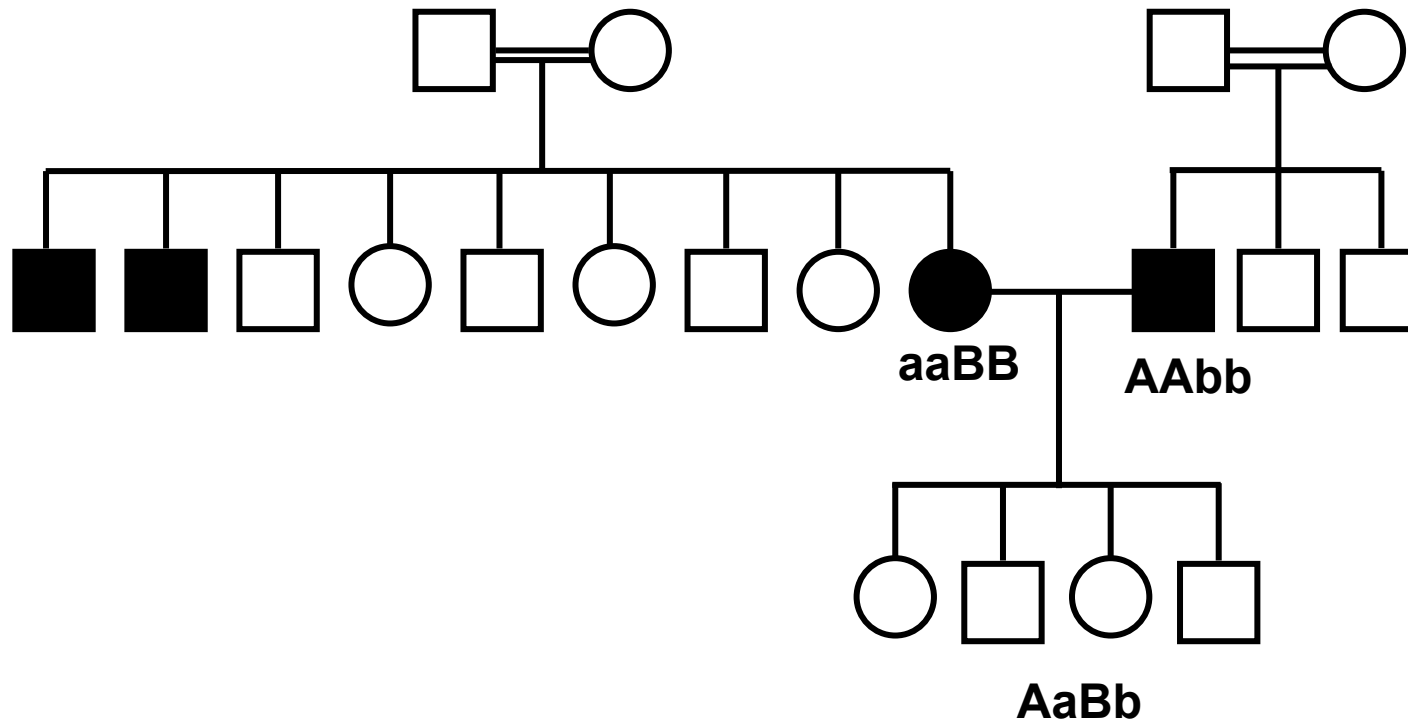
Patogenesi: Perdita di funzione geni globinici con inadeguata produzione di emoglobina e accumulo sbilanciato di subunità globiniche.



SERIE ALLELICA (eterogeneità allelica): allo stesso locus sono presenti più alleli ($a_1, a_2, a_3, a_3, \dots n$)

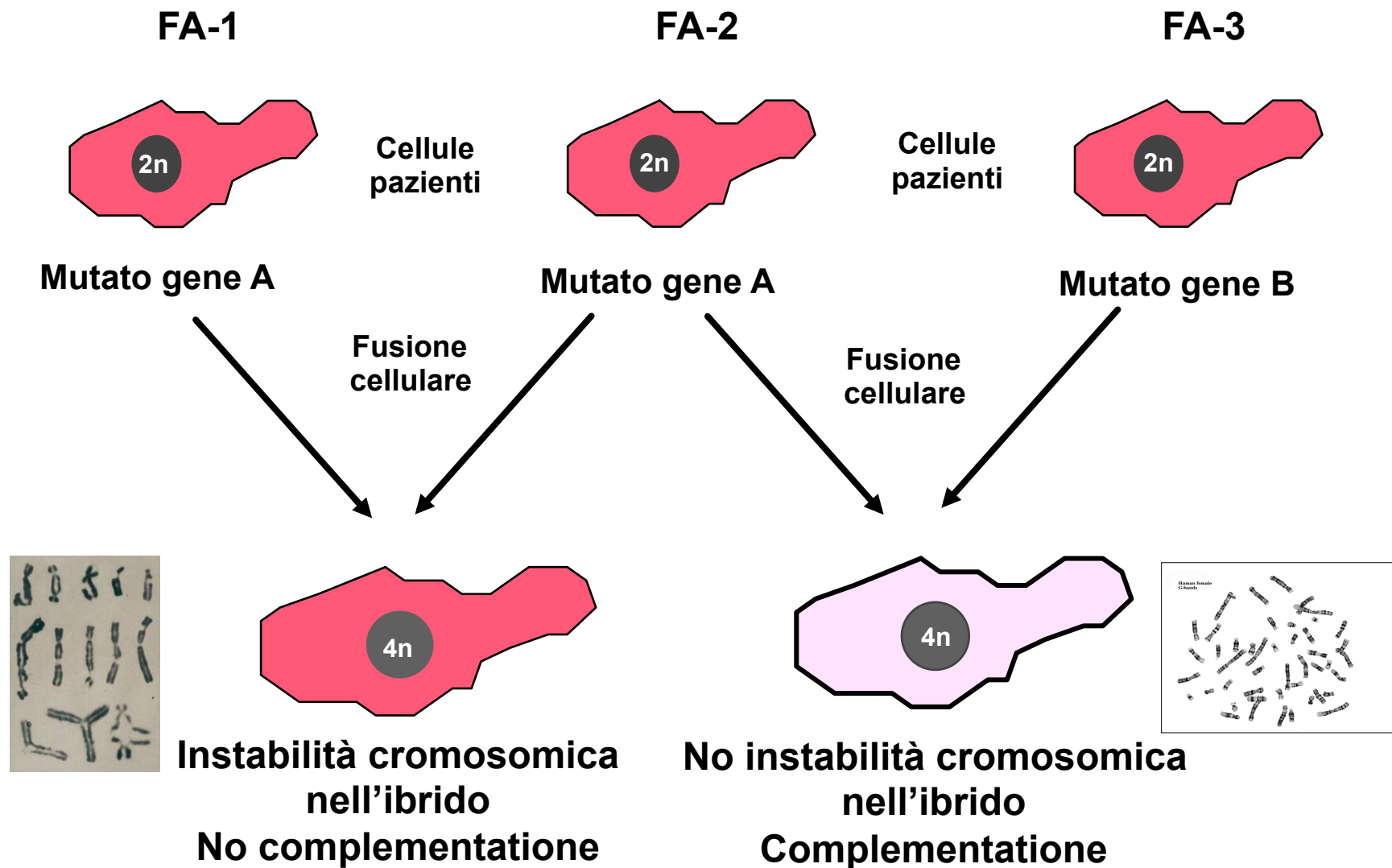
ETEROGENEITA' GENETICA (eterogeneità del locus): un fenotipo, per esempio una malattia, può essere determinato da più di un gene. Mutazioni nel gene A, o in quello B, o in C, ecc. determinano lo stesso fenotipo. Il paziente con quella malattia ha mutazioni in uno solo di questi geni.

Complementazione: esempio sordità

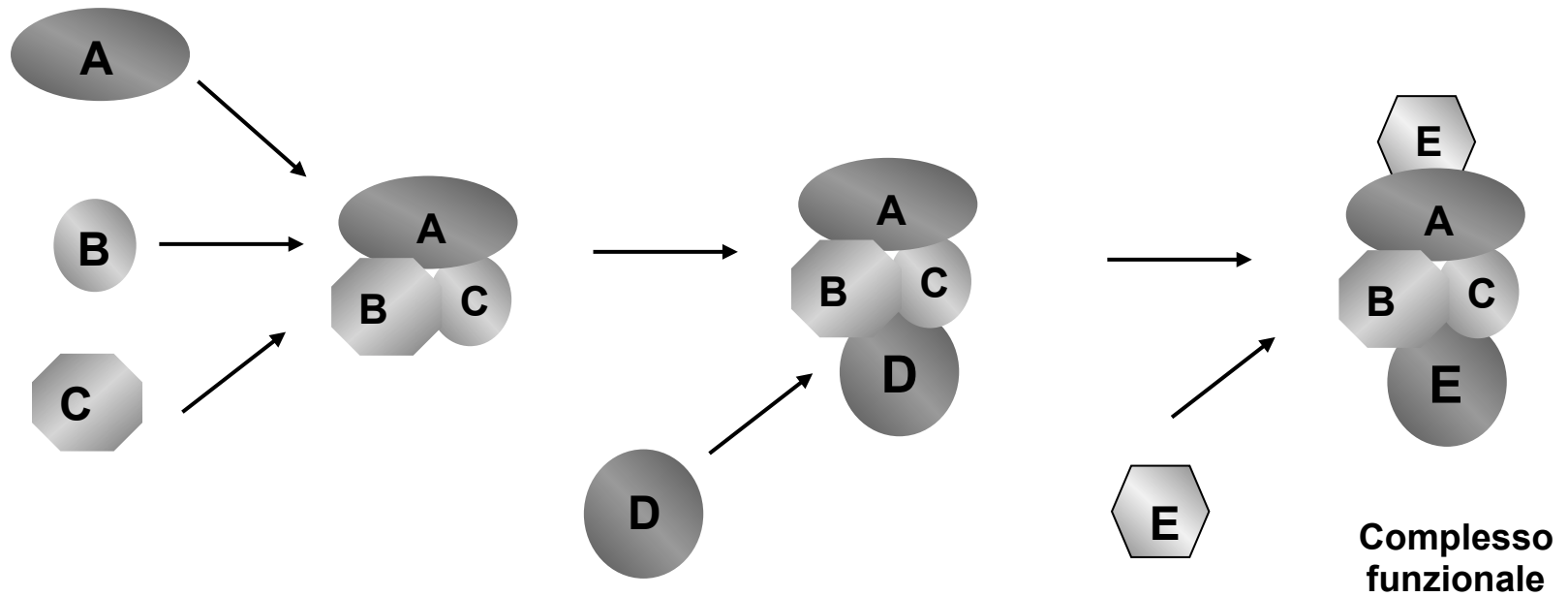
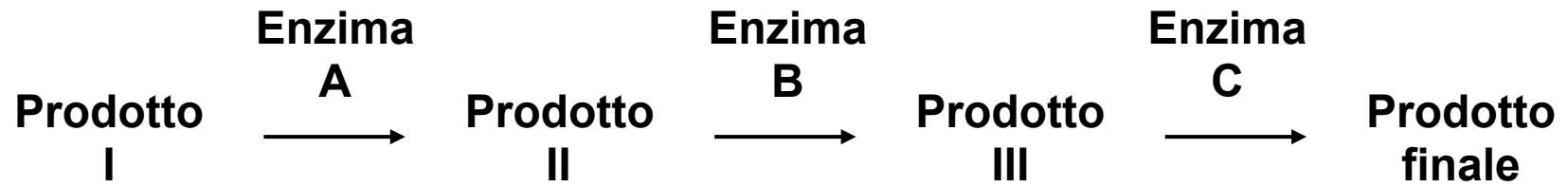


COMPLEMENTAZIONE: processo nel quale la condizione eterozigote di alleli mutanti recessivi per due geni diversi produce un fenotipo normale

Analisi di complementazione: esempio anemia di Fanconi - instabilità cromosomica

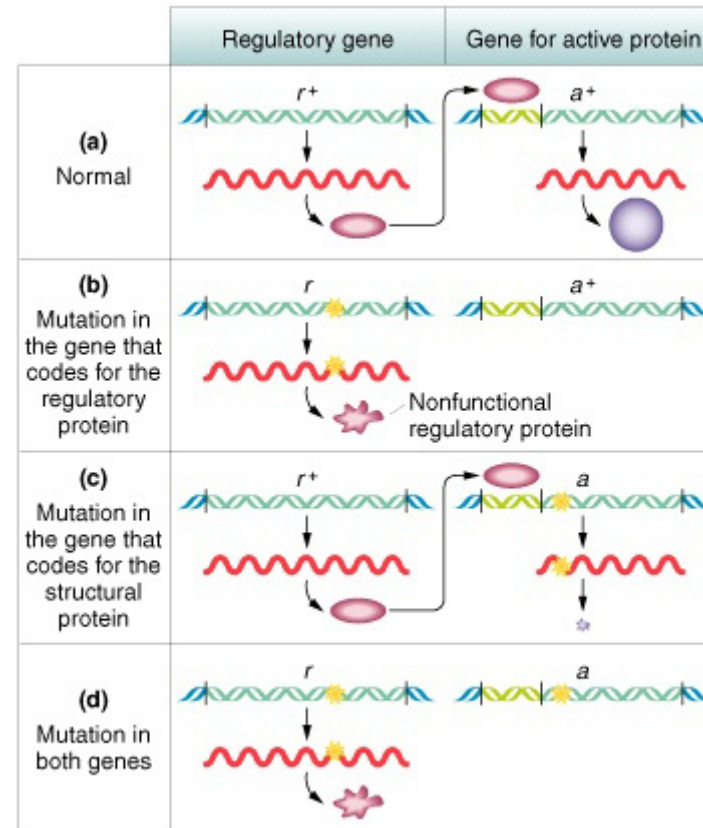


POSSIBILI PATHWAY IMPLICATI NELLA DETERMINAZIONE DI UN FENOTIPO



RAPPORTI MENDELIANI MODIFICATI: INTERAZIONI TRA GENI

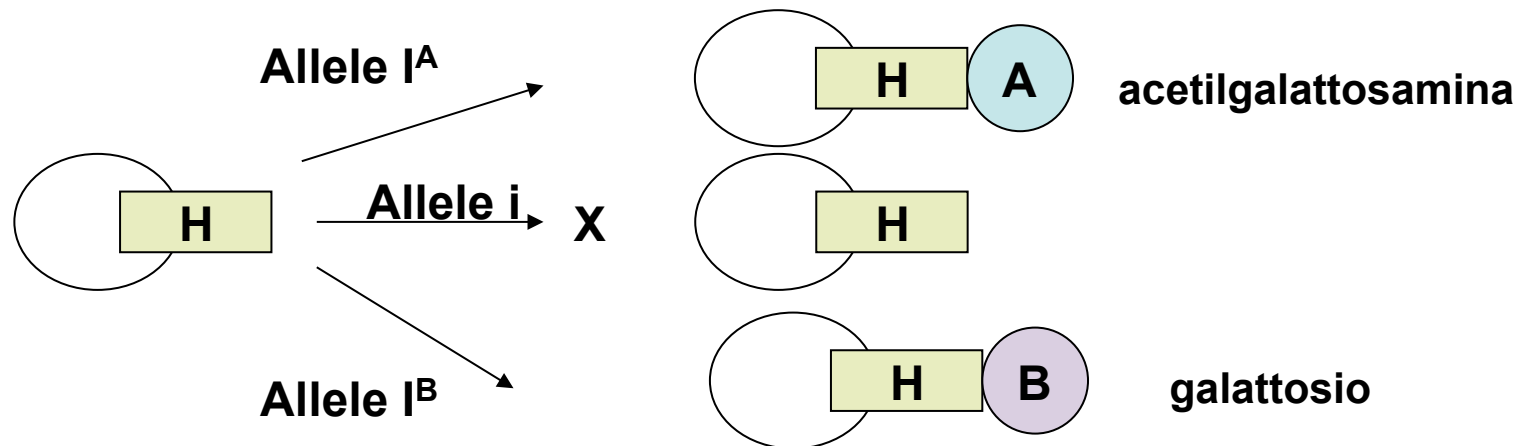
EPISTASI: espressione fenotipica di un gene viene influenzata da un altro gene. In questa interazione genica gli effetti di un allele di un gene nascondono gli effetti degli alleli di un altro gene. Esempio: gene che produce una proteina che regola l'espressione di un altro gene.



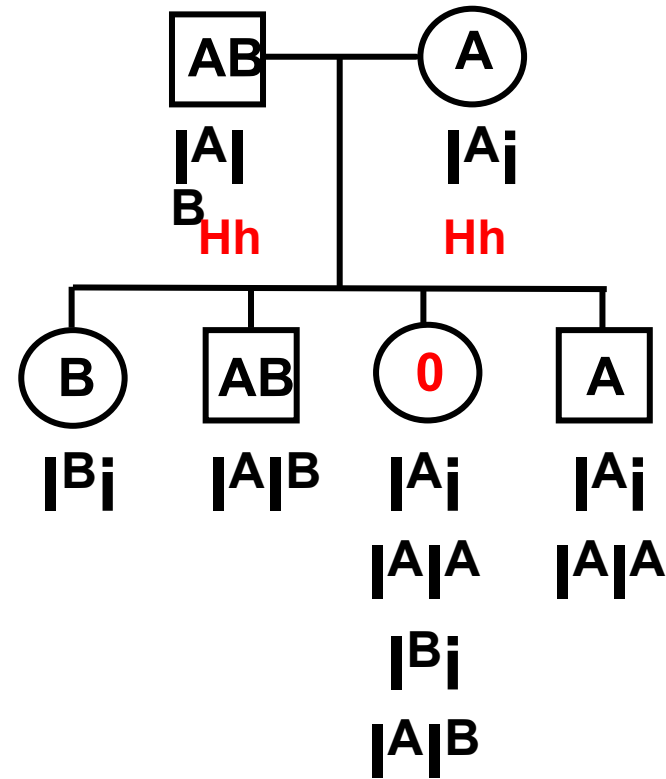
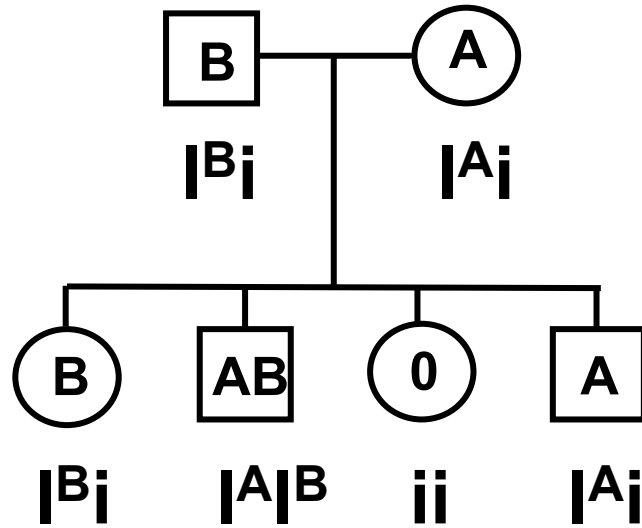
CODOMINANZA

Nell' ibrido F1 (Aa) entrambi i caratteri dei genitori (AA e aa) compaiono equamente

Gruppo sanguigno	Genotipo	Enzima	Antigene
0	i/i	Enzima non prodotto	H
A	i/I ^A o I ^A /I ^A	α-D- acetil galattosamiltransferasi	H + A
B	i/I ^B o I ^B /I ^B	α-D-galattosiltransferasi	H + B
AB	I ^A /I ^B	α-D- acetil galattosamiltransferasi α-D-galattosamiltransferasi	H + A + B



Determinare i possibili genotipi nei membri delle seguenti famiglie in cui è indicato il gruppo sanguigno.



L'omozigosi per l'allele h è epistatica sul locus ABO. Gli individui hh non sono in grado di produrre l'antigene H che è necessario per aggiungere gli zuccheri A e B sulla superficie dei globuli rossi



MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI

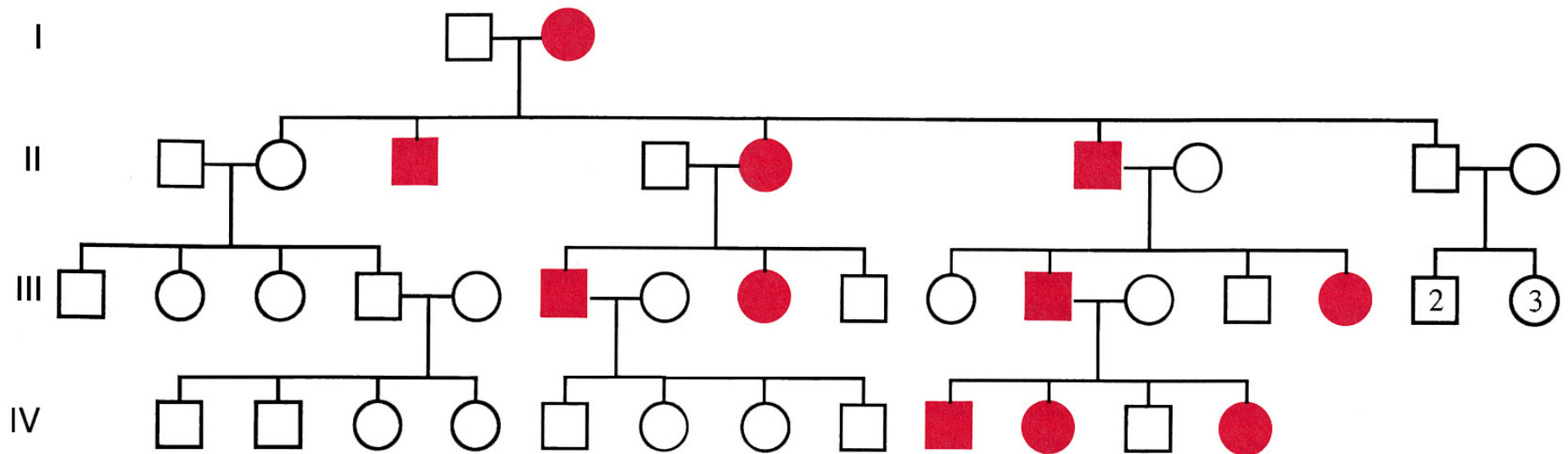
Individuo affetto è eterozigote

(a: allele normale, A: allele mutato)

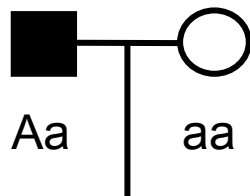
aa: normale

AA, Aa: affetto

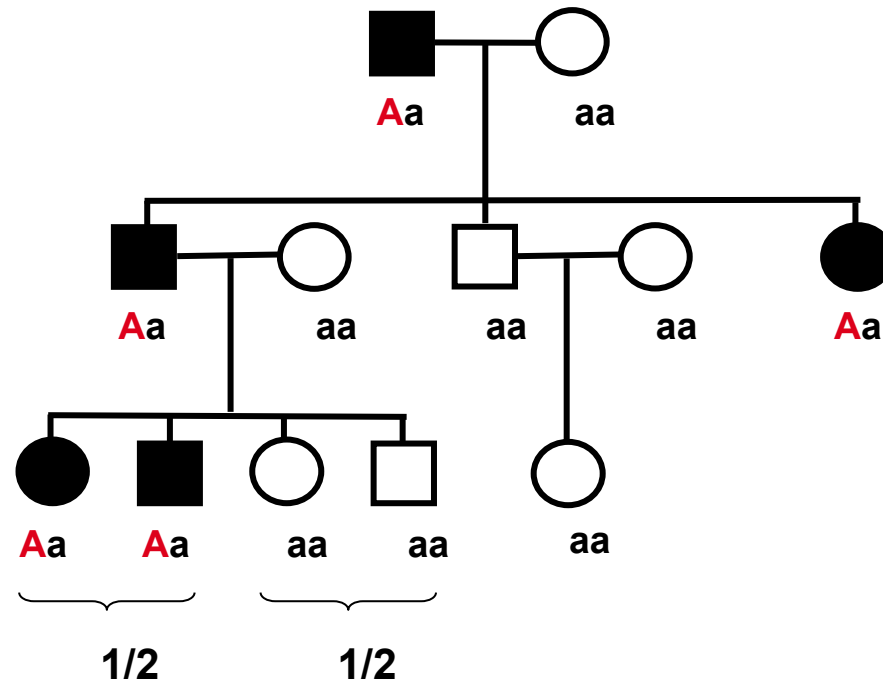
Famiglia con malattia autosomica dominante



Ereditarietà autosomica dominante



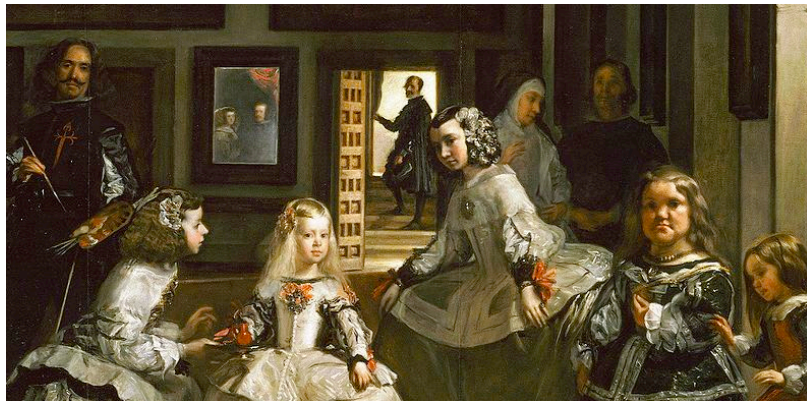
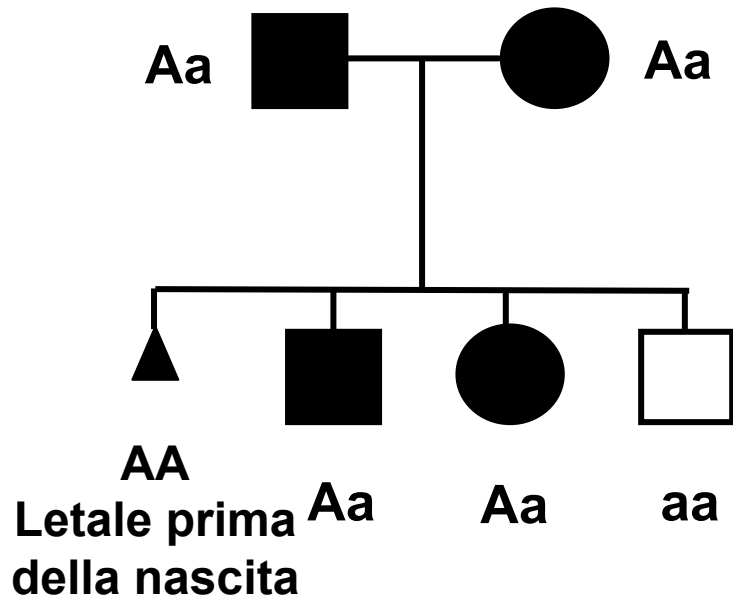
Gametes ♀	a
A	Aa Heterozygous Affected
a	aa Homozygous Healthy



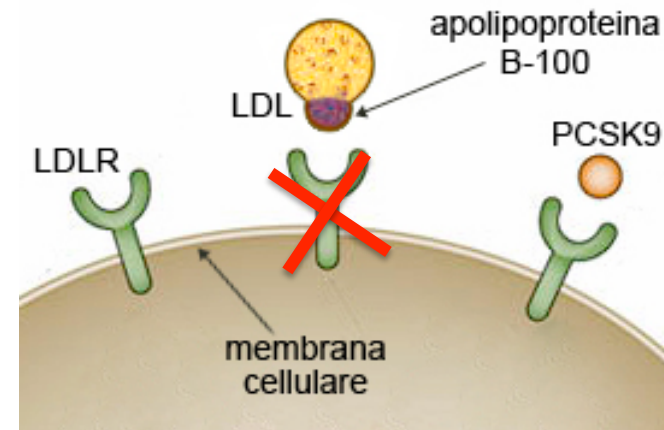
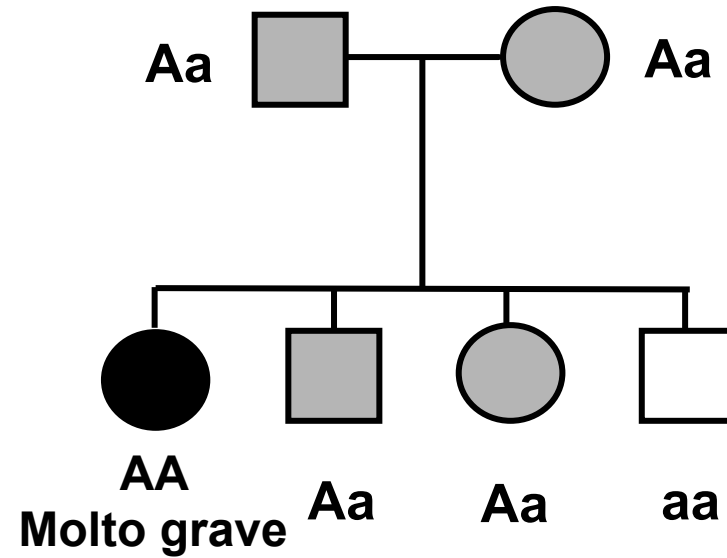
Malattie Autosomiche Dominanti

- ⇒ Sono affetti sia maschi che femmine
- ⇒ “Trasmissione verticale” = colpisce tutte le generazioni
- ⇒ Il genitore affetto trasmette la malattia al 50% dei figli
- ⇒ Un individuo affetto ha spesso uno dei due genitori che risulta affetto dalla stessa malattia

Acondroplasia



Ipercolesterolemia familiare



Complicazioni dell'eritarietà autosomica dominante

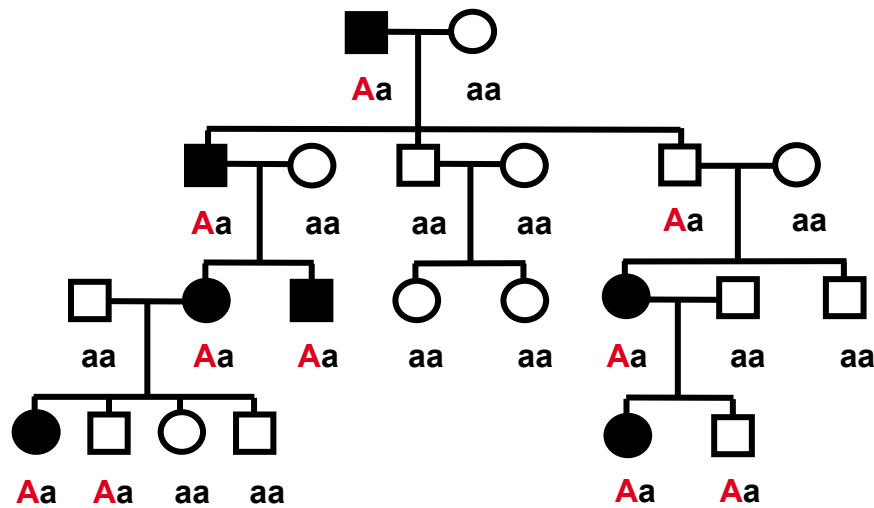
- **Penetranza incompleta**

Non tutti gli individui con un allele mutato sono affetti

- **Mutazione *de novo***

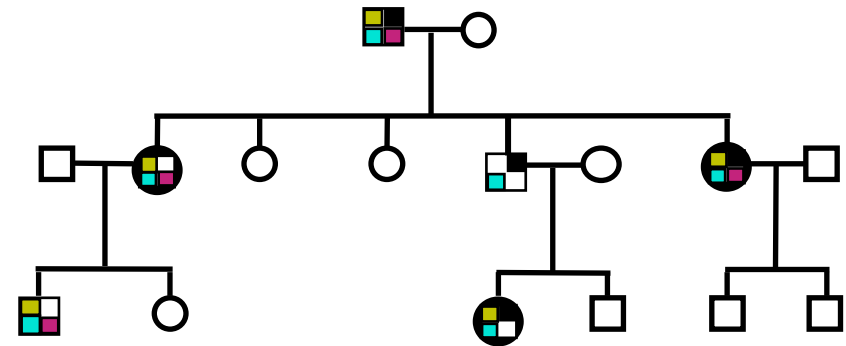
Una malattia si origina molto probabilmente da una nuova (de novo) mutazione quando i genitori e i nonni di un probando non sono affetti

PENETRANZA



Penetrance: frazione (es. 70%) di individui eterozigoti che manifestano la patologia

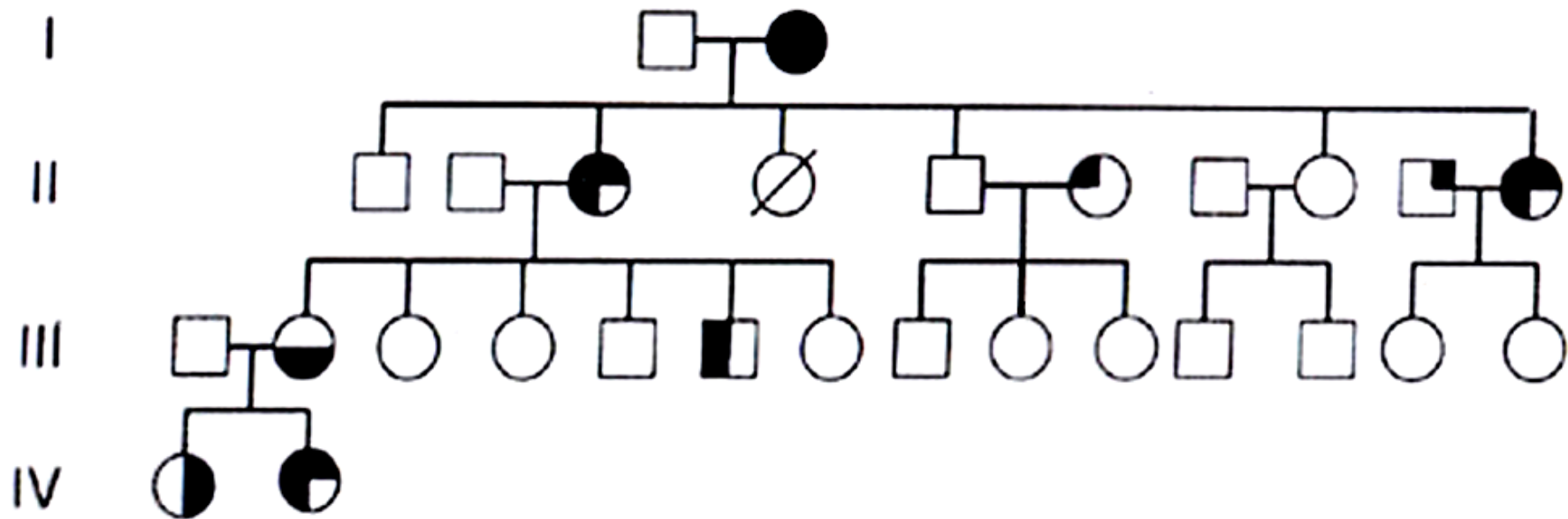
ESPRESSIVITA'



Tratto fenotipo che può variare in intensità da lieve a molto grave.

Si riferisce anche alla manifestazione di una o più caratteristiche della malattia

Complicazioni rispetto ai principali modelli di ereditarietà mendeliana



Sindrome di Waardenburg: malattia autosomica dominante con espressività variabile

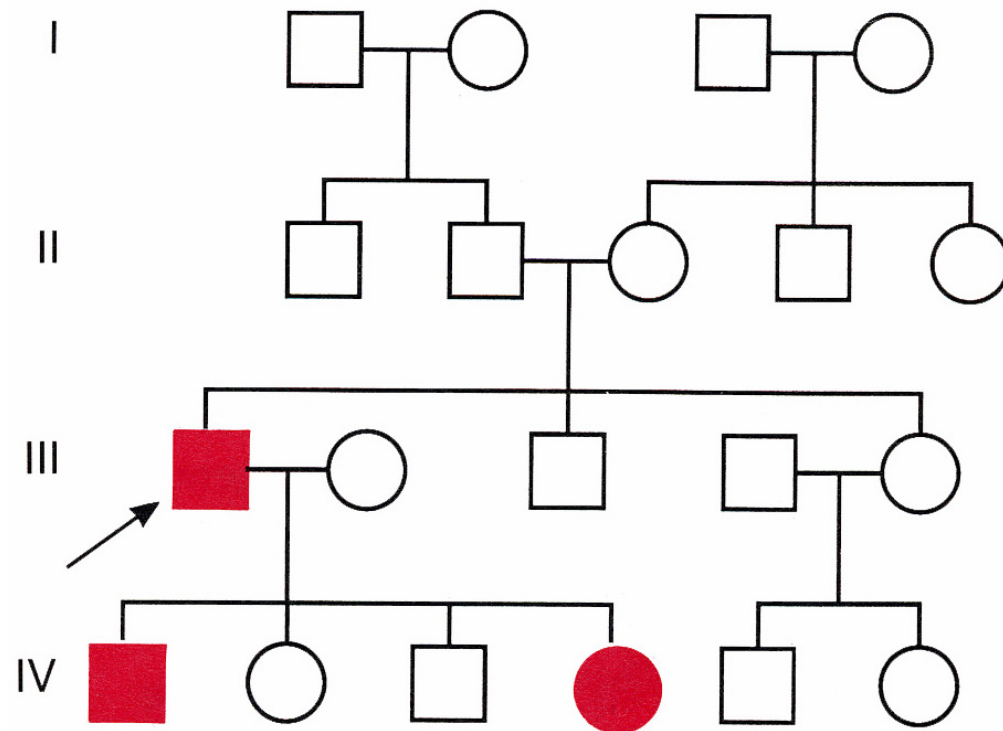
I quadrante: sordità

II quadrante: occhi di colore diverso

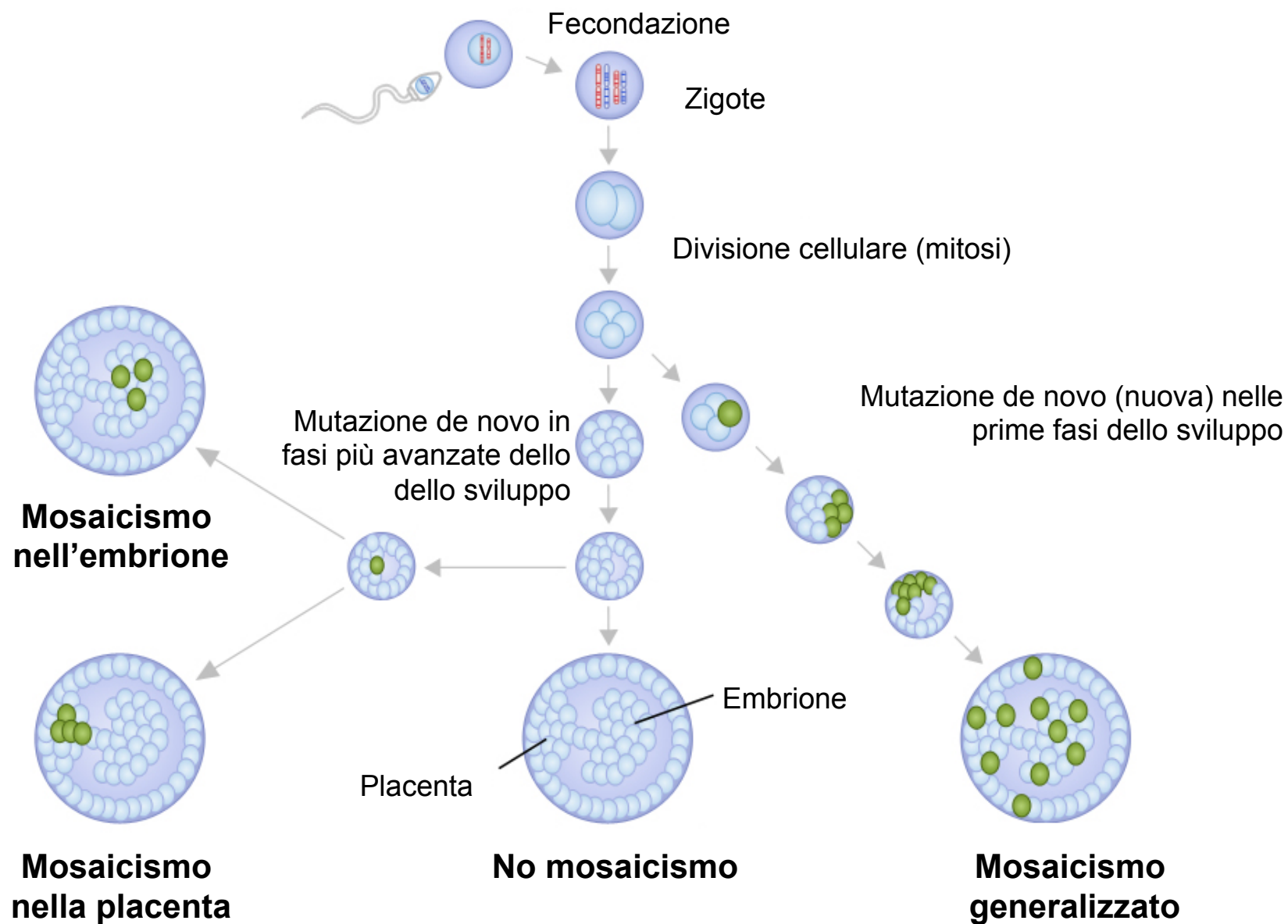
III quadrante: ciuffo di capelli bianchi sulla fronte

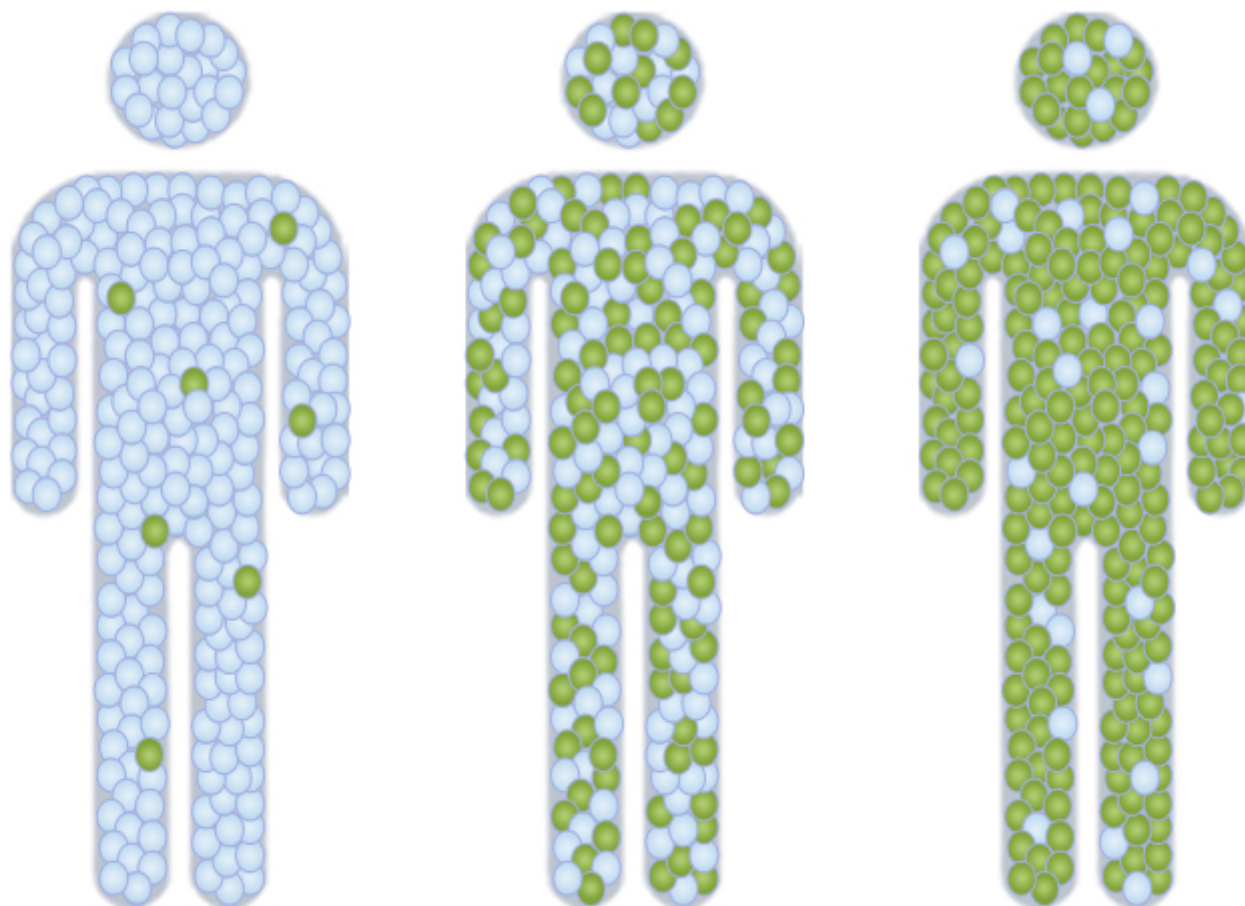
IV quadrante: precoce incanutimento

Famiglia con malattia autosomica dominante con nuova mutazione nel probando (freccia)



Complicazioni rispetto ai principali modelli di ereditarietà mendeliana: mosaicismo





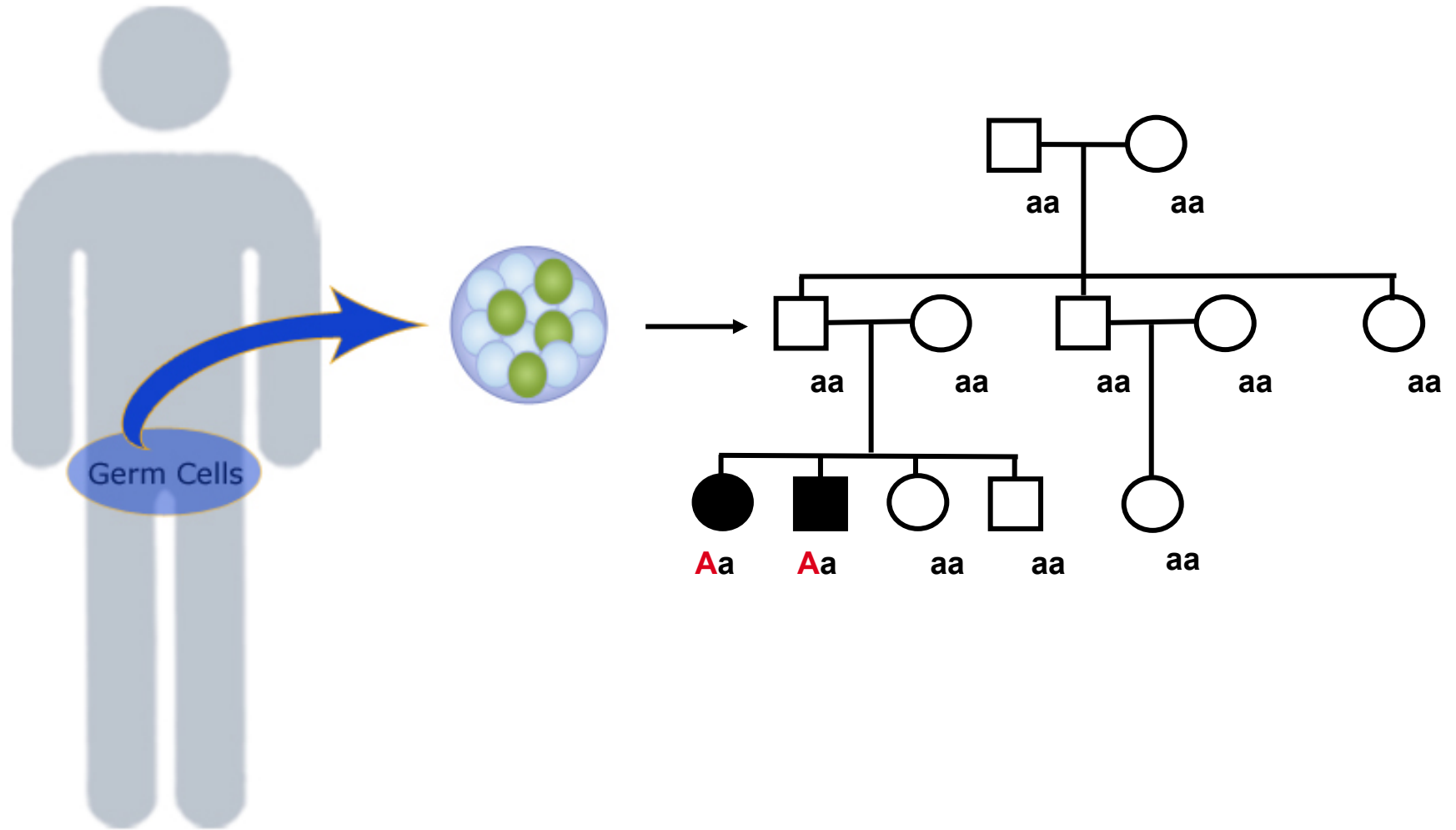
Mosaicismo:

**Livello
basso**

**50% cellule
mutate**

**Livello
alto**

Mosaicismo germinale



Acondroplasia

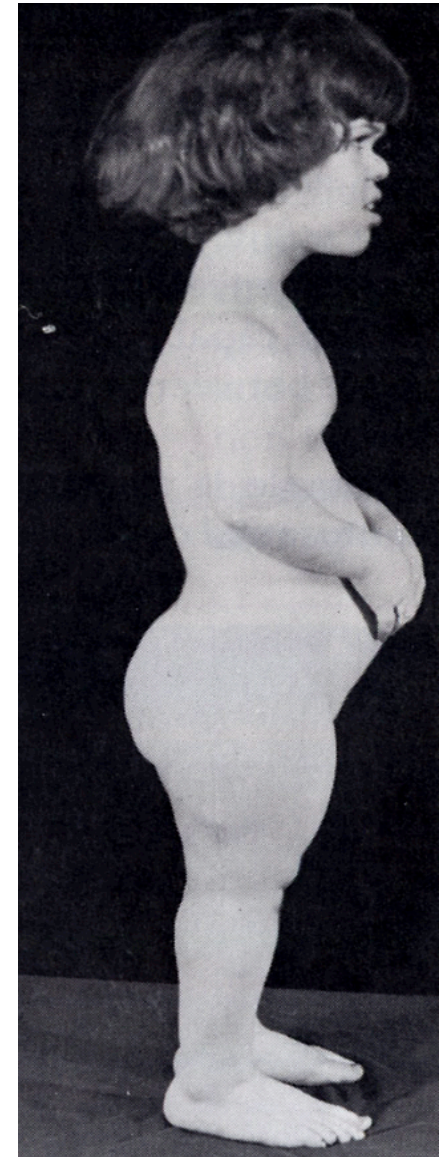
Caratteristiche cliniche: nanismo con arti corti, facies caratteristica.

Incidenza: 1:15.000-1:40.000.

Genetica: autosomica dominante, fenotipo più grave negli omozigoti rispetto agli eterozigoti, circa l' 80% dei pazienti sono “nuove mutazioni”.

Difetto molecolare: Mutazione specifica (G1138A) nel gene FGFR3 (recettore fattore di crescita fibroblasti).

Patogenesi: “Gain of function” con attivazione indipendente dal ligando



Neurofibromatosis, tipo I

Caratteristiche cliniche: macchie caffelatte, tumori della cute, rischio di tumori maligni.

Incidenza: 1:3.000-1:5.000.

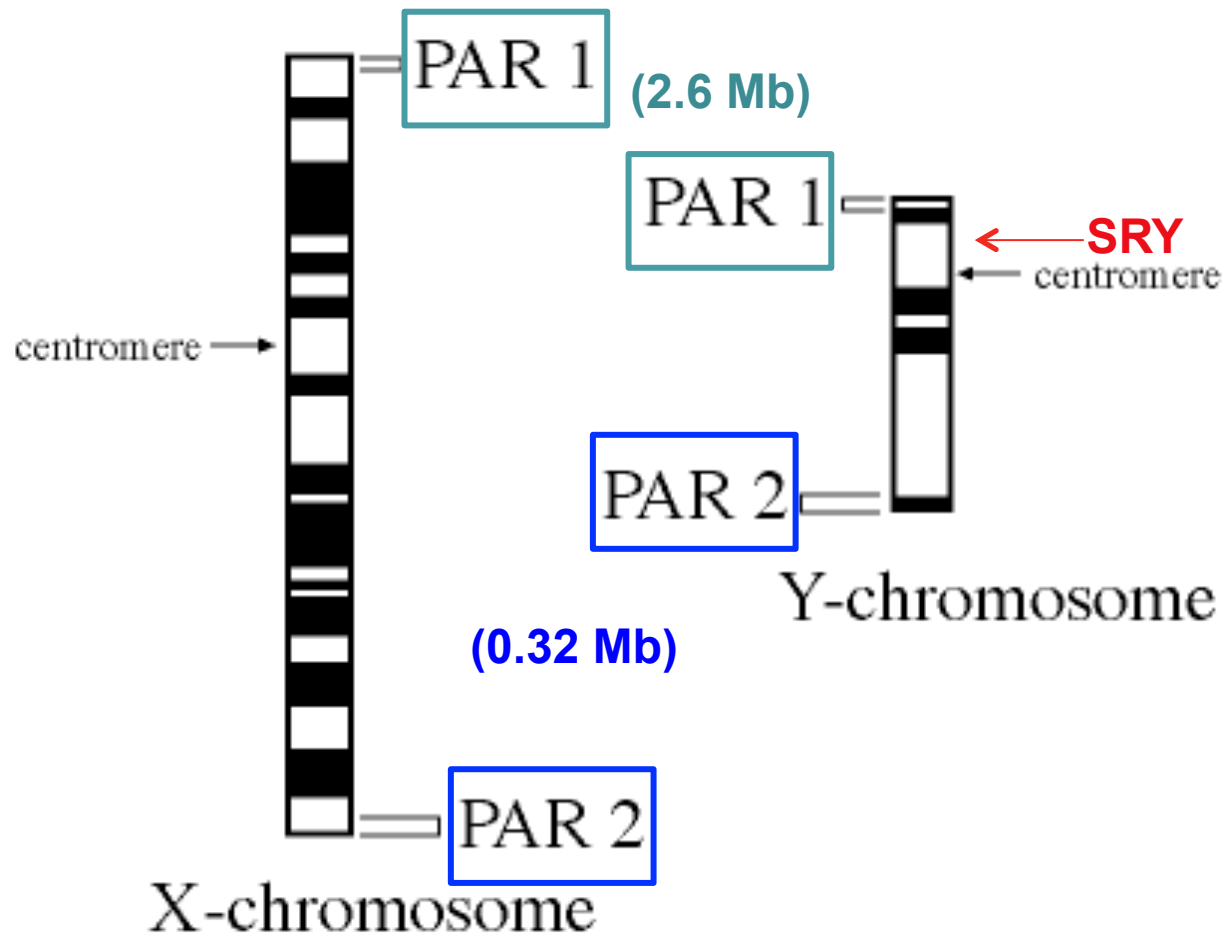
Genetica: autosomica dominante, espressività variabile, circa il 50% dei pazienti sono “nuove mutazioni”.

Difetto molecolare: Vari tipi di mutazione nel gene NF1. Gene molto grande (350 kb, circa 60 esoni).

Patogenesi: Perdita di funzione del gene NF1 (gene “tumor suppressor”) che codifica per una proteina attivatore di GTPasi in grado di bloccare l'azione oncogenica di RAS.



Pseudoautosomal Regions (PAR) of Human X and Y chromosomes



MALATTIE LEGATE ALL' X

I maschi hanno un solo cromosoma X (emizigoti)
e le femmine due cromosomi X

Recessive

A: allele normale
a: allele mutato



A: normale
a: affetto



AA: normale
Aa: normale
aa: affetto

Dominanti

a: allele normale
A: allele mutato

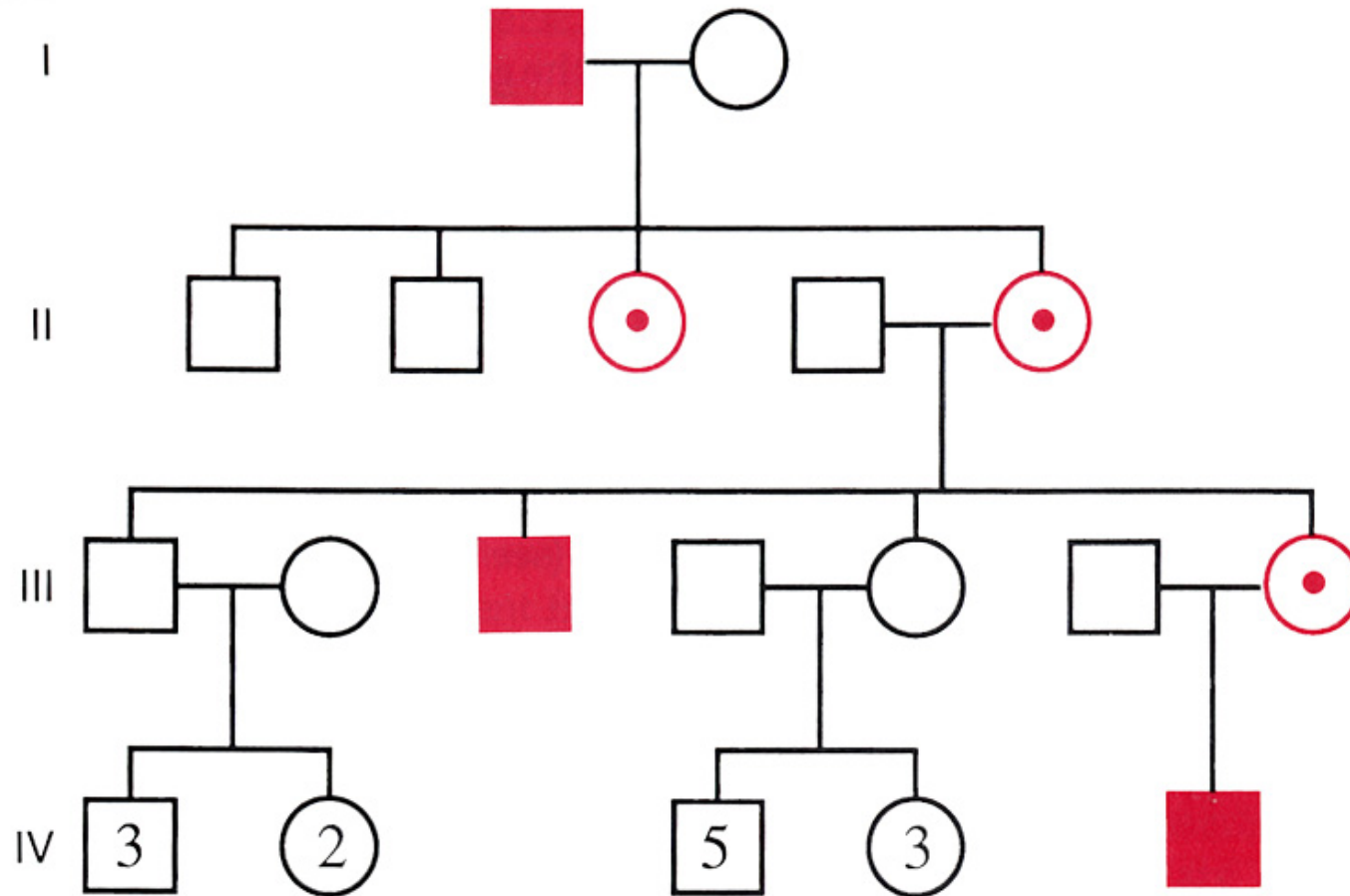


a: normale
A: affetto

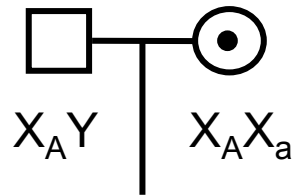


aa: normale
Aa: affetto
AA: affetto

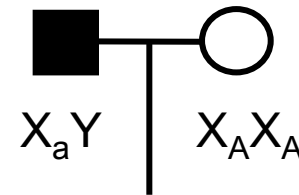
Malattie legate all' X recessive



Ereditarietà X-linked recessiva

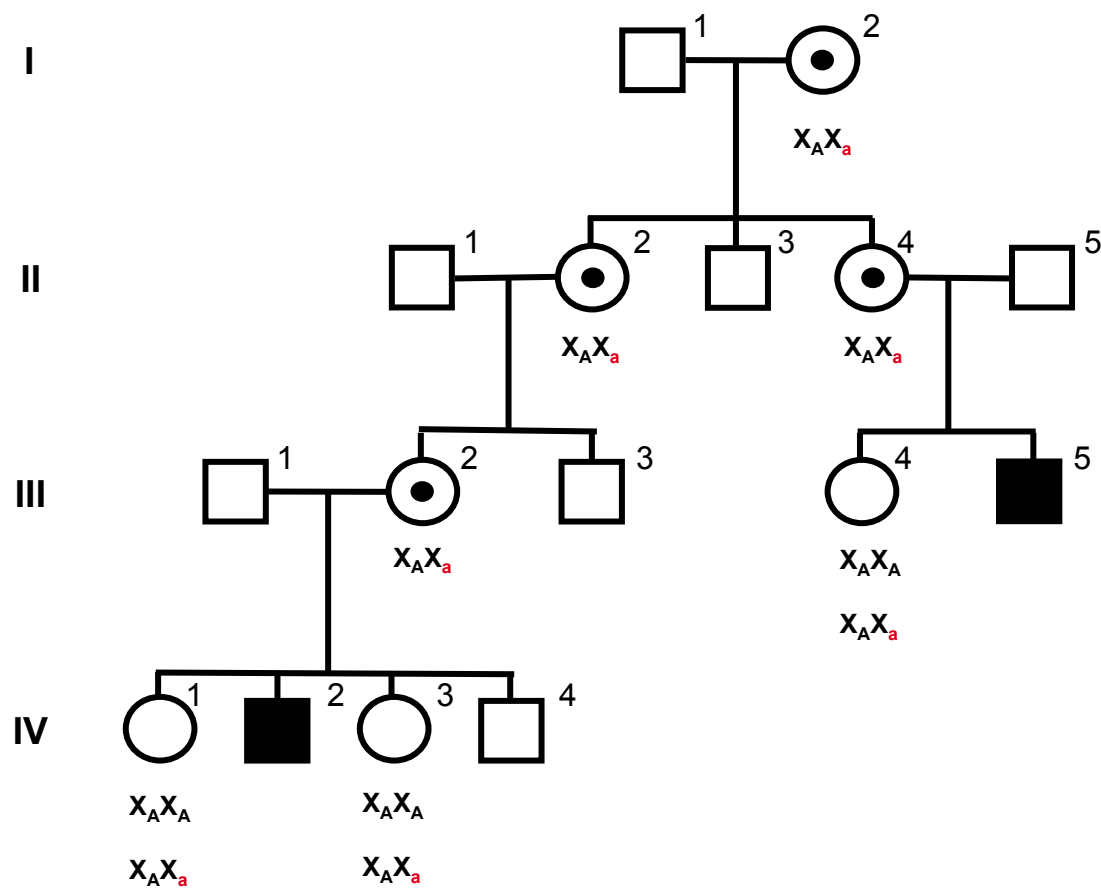


Gametes ♀ ♂	X_A	X_a
X_A	$X_A X_A$ Homozygous Unaffected Female	$X_A X_a$ Heterozygous Unaffected Female
Y	$X_A Y$ Unaffected Male	$X_a Y$ Affected Male



Gametes ♀ ♂	X_A
X_a	$X_A X_a$ Heterozygous Unaffected Female
Y	$X_A Y$ Unaffected Male

Ereditarietà X-linked recessiva



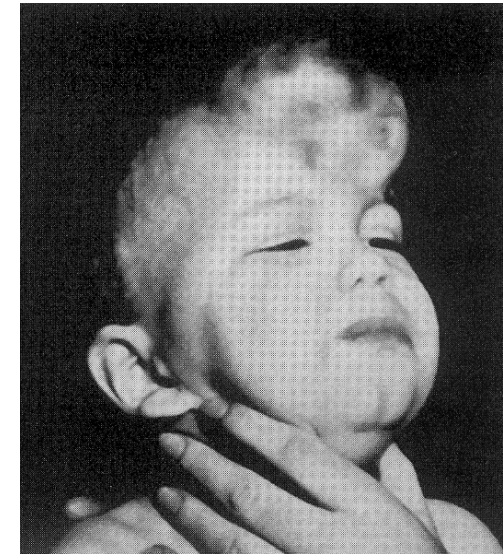
Malattie X-linked recessiva

- ⇒ **Mai trasmissione maschio - maschio**
- ⇒ **Solo maschi affetti (genitori sani con madre portatrice)**
- ⇒ **Tutti i figli maschi dei maschi affetti sono sani e 100% delle figlie femmine sono portatrici**
- ⇒ **Una femmina portatrice ha un rischio del 50% di avere figli maschi affetti e del 50% di avere figlie femmine portatrici**

Emofilia

Caratteristiche cliniche: disordine della coagulazione con sanguinamento prolungato di ferite ed emorragie di zone contuse nelle articolazioni e nei muscoli.

Incidenza: 1:10.000 maschi.



Genetica: Due forme: A e B entrambe legate all' X recessive. Le femmine portatrici raramente mostrano sintomi.

Difetto molecolare: Mutazioni di vario tipo nei geni del fattore VIII (A) e IX (B) della coagulazione. Nella forma A la mutazione prevalente (50% dei pazienti) è un' inversione.

Patogenesi: Perdita di funzione dei fattori VIII e IX con conseguenti anomalie della cascata della coagulazione e difetti della formazione di fibrina e del coagulo.

Distrofia muscolare di Duchenne

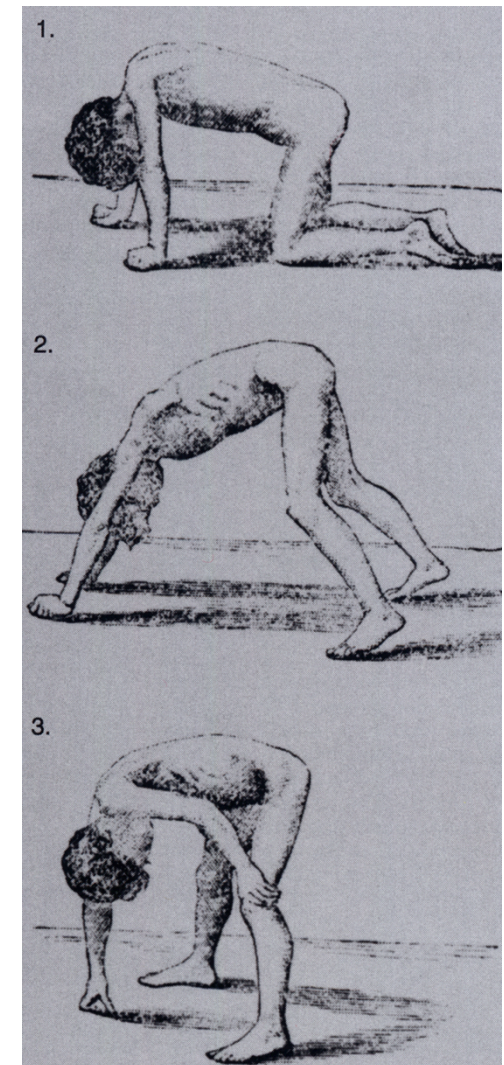
Caratteristiche cliniche: progressiva debolezza muscolare, pseudoipertrofia dei polpacci, età d'insorgenza a 3-4 anni. Difficoltà respiratorie e dell'attività cardiaca. Letale tra 10 e 20 anni.

Incidenza: 1:3000 maschi.

Genetica: legata all'X recessiva, circa 1/3 dei pazienti sono nuove mutazioni.

Difetto molecolare: Mutazioni di vario tipo (60% delezioni) nel gene DMD. Distrofia di Becker: variante allelica più lieve

Patogenesi: Perdita di funzione del gene DMD che codifica per la distrofina, una proteina strutturale del muscolo. Conseguente degenerazione muscolare.





Inattivazione del cromosoma X
Compensazione del dosaggio genico

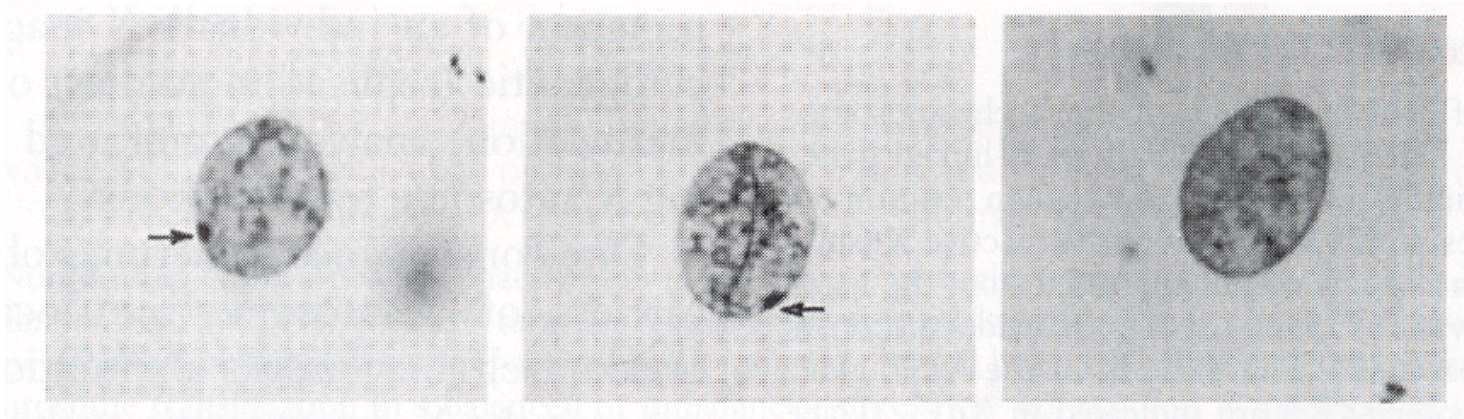


XX

XY

Il cromosoma X inattivo è
Eterocromatico, late-replicating

CORPO DI BARR



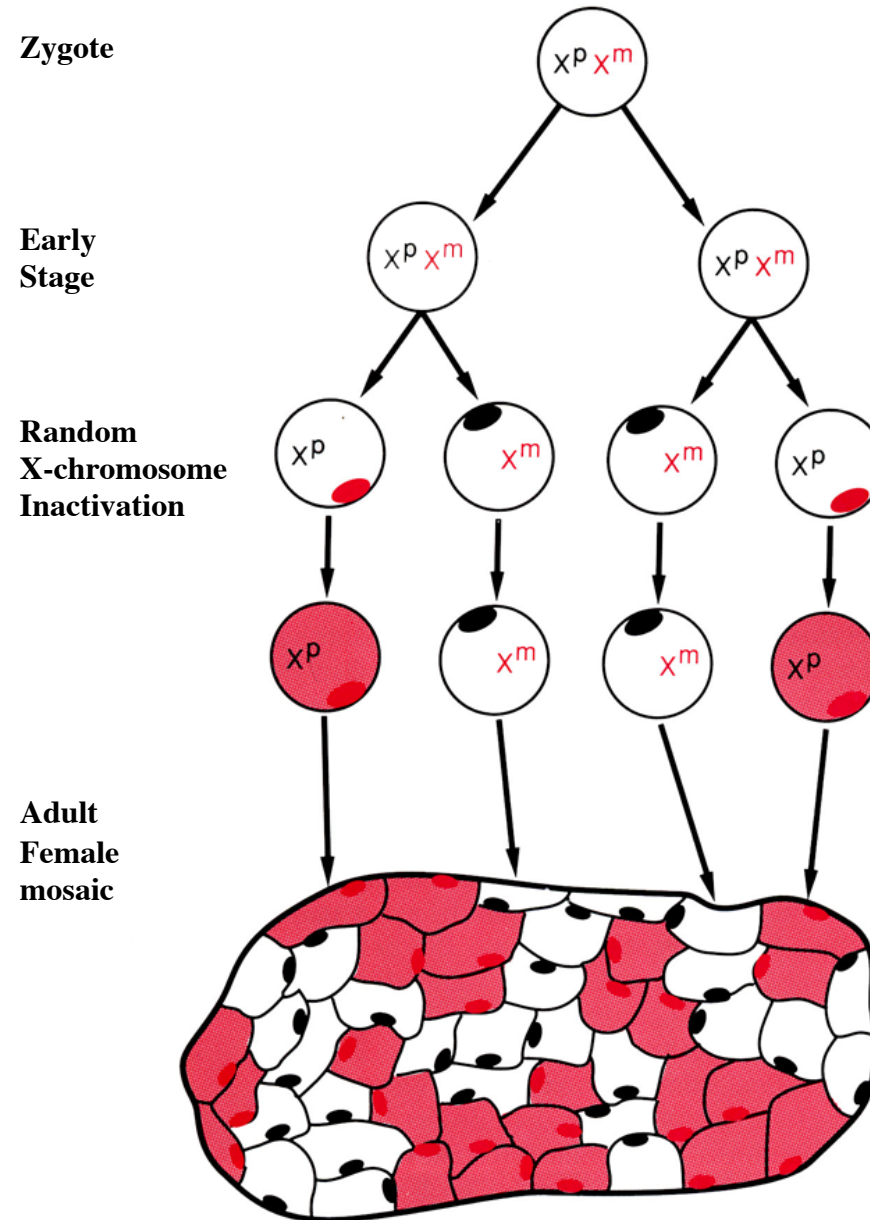
Alcuni geni (inclusi quelli delle regioni pseudoautosomiche)
sfuggono all'inattivazione

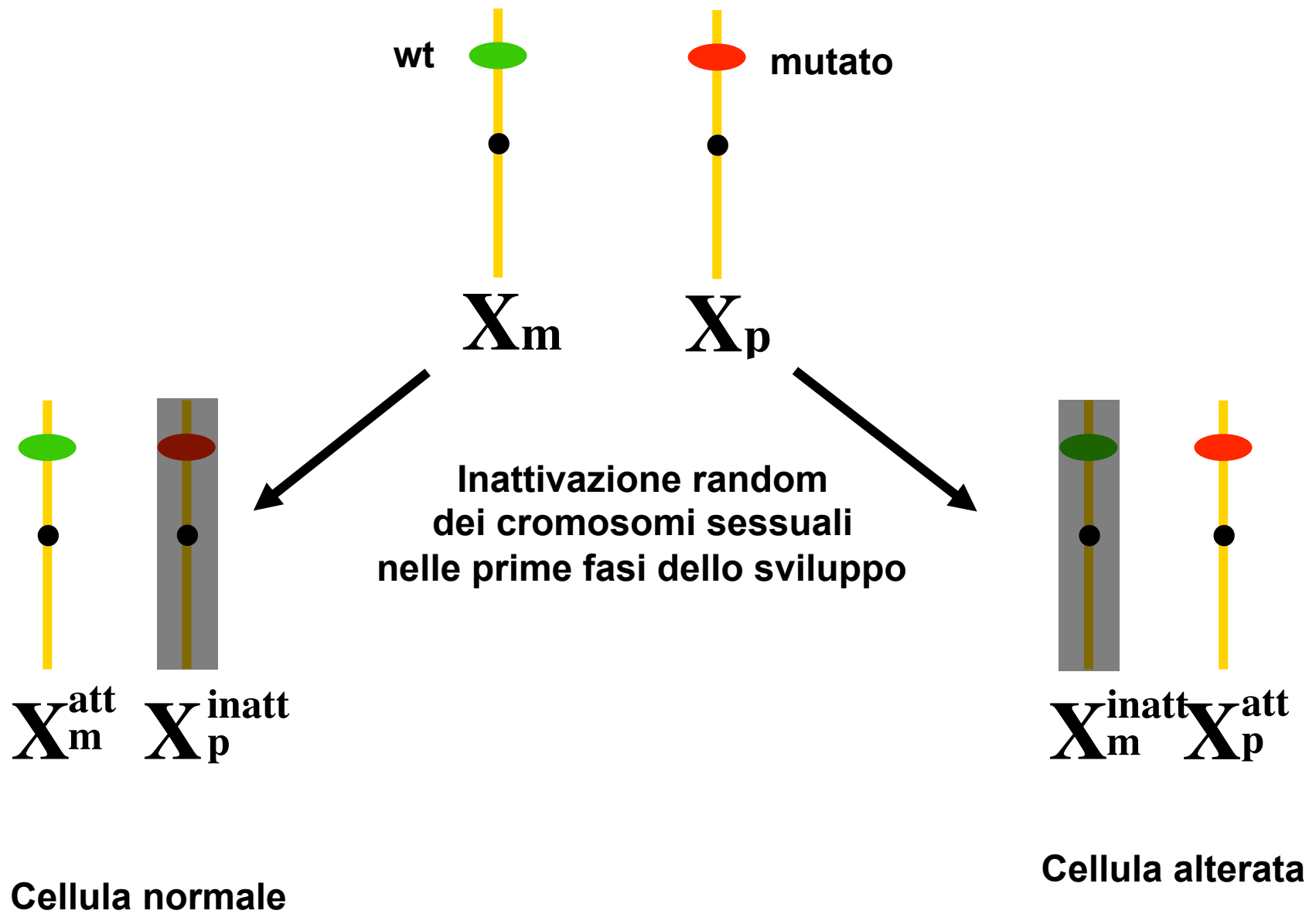
Inattivazione di tutti i cromosomi X tranne 1

Sex Chromosomes and the Barr Body

Sexual phenotype	Karyotype	Barr bodies
Male	46,XY; 47,XYY	0
	47,XXY; 48,XXYY	1
	48,XXX; 49,XXXYY	2
	49,XXXXY	3
Female	45,X	0
	46,XX	1
	47,XXX	2
	48,XXXX	3
	49,XXXXX	4

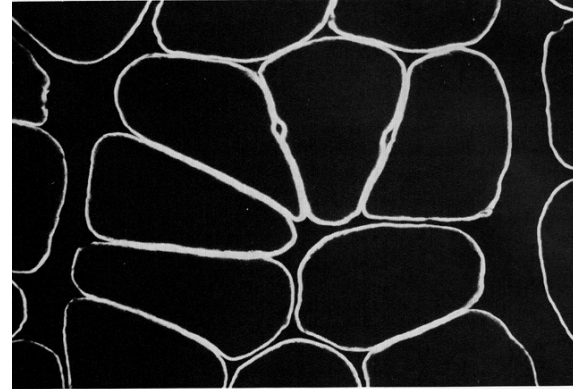
Mosaicismo in seguito all'inattivazione del cromosoma X





**Analisi di immunostochimica per valutare la distribuzione
della distrofina nelle fibre muscolari**

XY normale

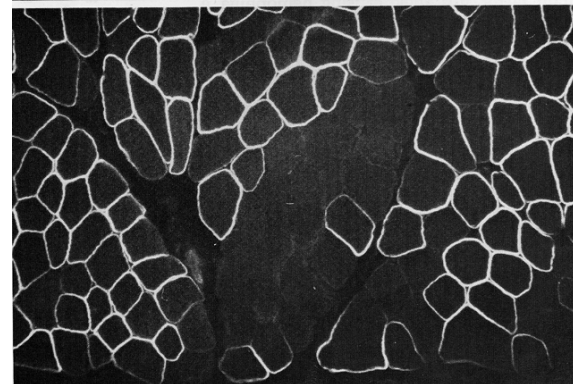


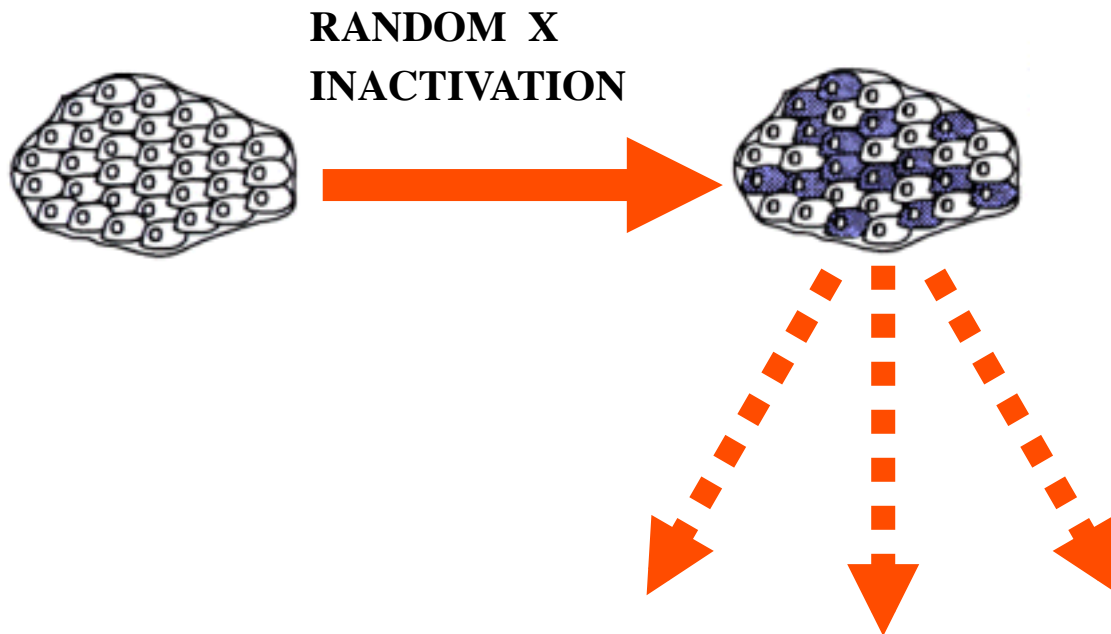
XY DMD

Distrofia muscolare di Duchenne (DMD)



XX carrier

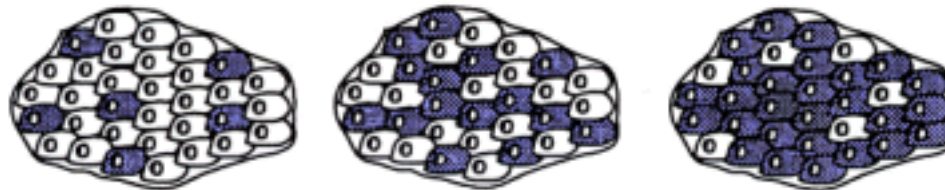




Se oltre al locus malattia sono presenti alleli che condizionano la sopravvivenza cellulare, si può osservare un "apparente" sbilanciamento dell' inattivazione dell' X con conseguente manifestazione della malattia.

VARIABILITY OF MOSAICISM

**Vantaggio
cellule
Bianche
(Xwt attivo)**



**Vantaggio
cellule
Nere
(Xm attivo)**

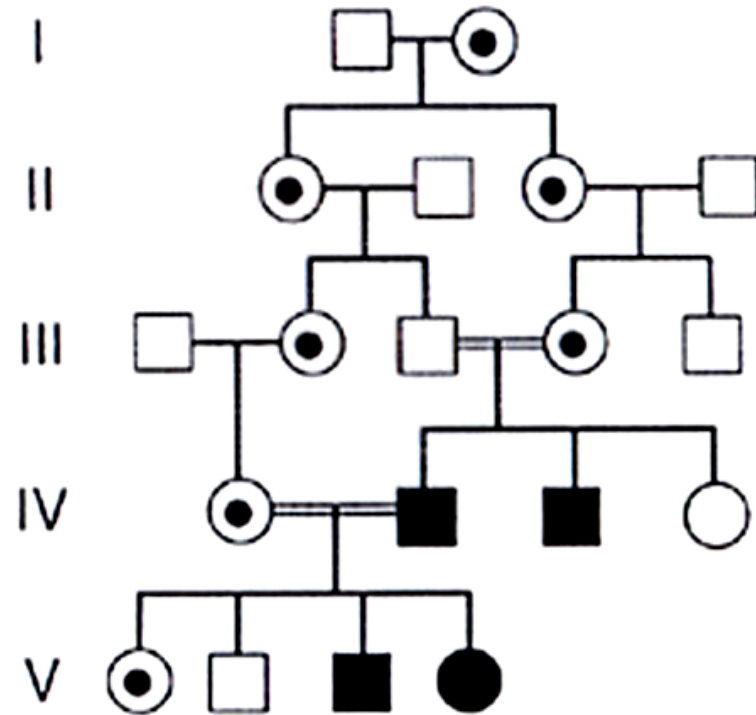
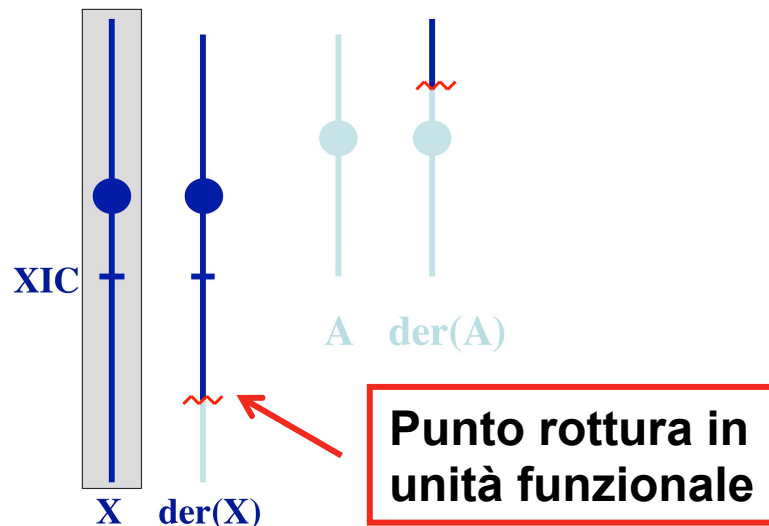


INCREASING CLINICAL EXPRESSION OR SEVERITY IN HETEROZYGOTES



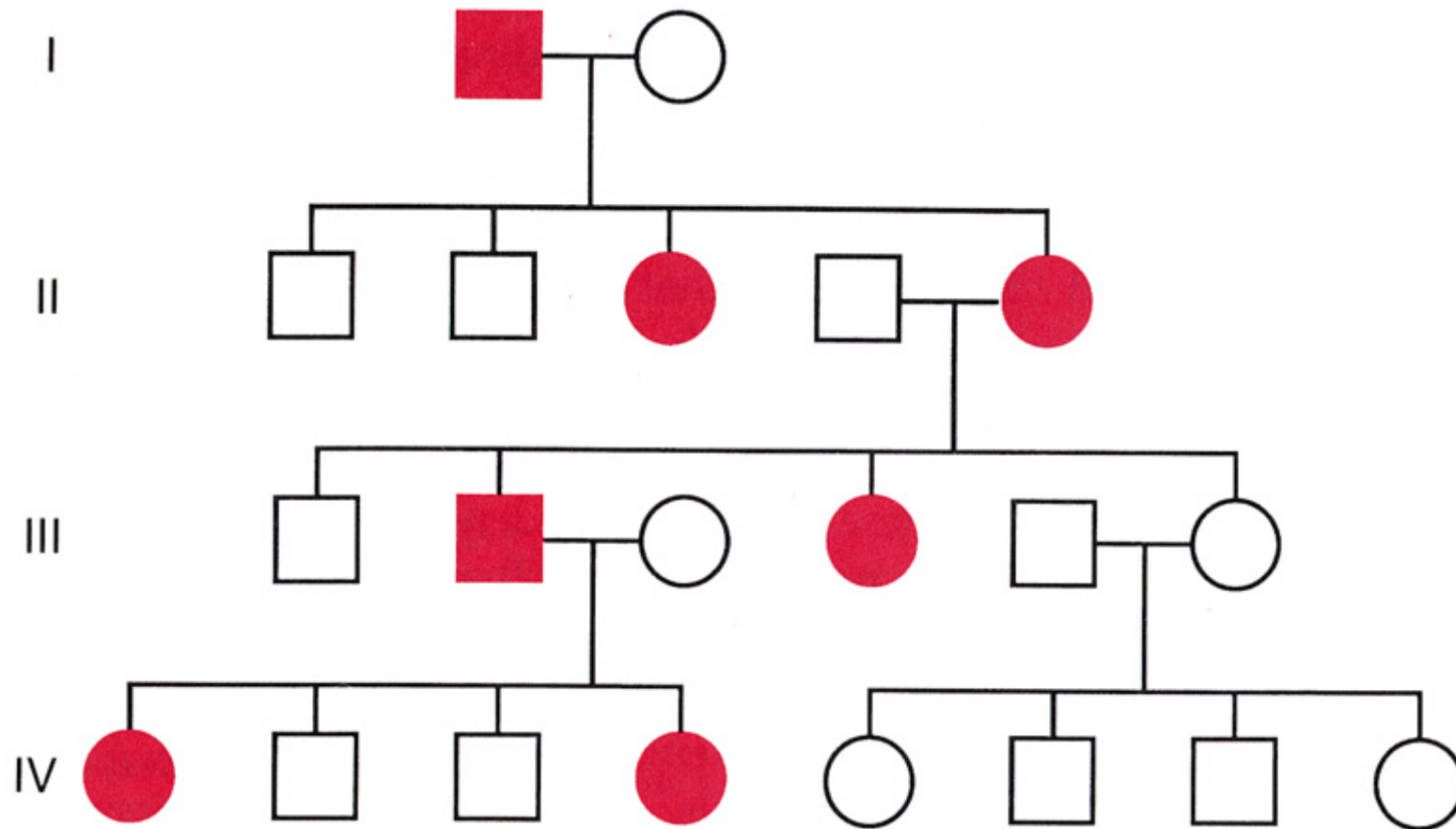
Femmine affette:

- **Sindrome di Turner**
- **Famiglie consanguinee**
- **Vantaggio per inattivazione del cromosoma X normale (es traslocazione bilanciata autosoma/X)**



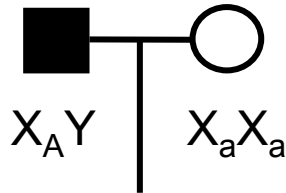
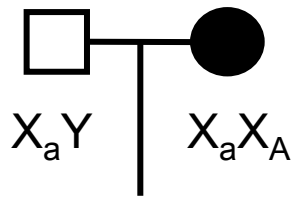
Apparente trasmissione da maschio a maschio

Malattie X-linked dominanti



X-linked recessive inheritance

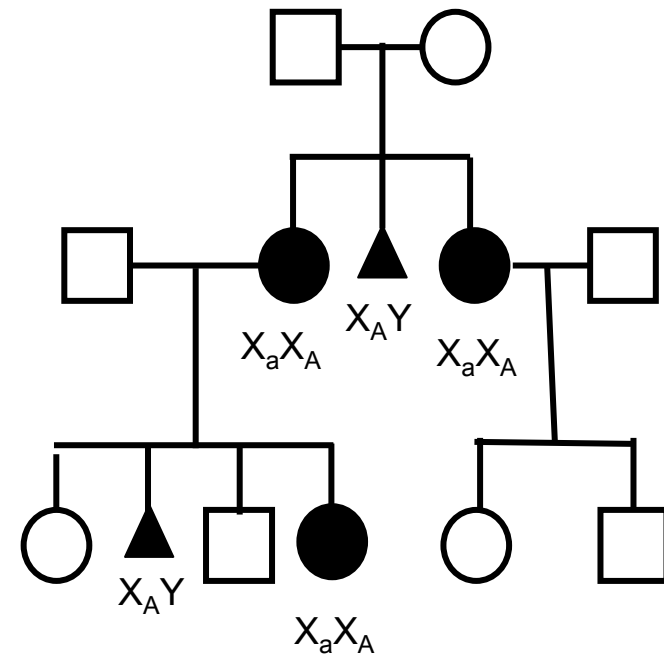
X_a : wt allele X_A : mutant allele



Gametes ♀	X_a	X_A
X_a	$X_a X_a$ Homozygous Unaffected Female	$X_A X_a$ Heterozygous Affected Female
Y	$X_a Y$ Unaffected Male	$X_A Y$ Affected Male

Gametes ♀	X_a
X_A	$X_a X_A$ Heterozygous Affected Female
Y	$X_a Y$ Unaffected Male

Per alcune malattie X-linked dominanti sono affette solo le femmine perché nei maschi il fenotipo è incompatibile con la vita



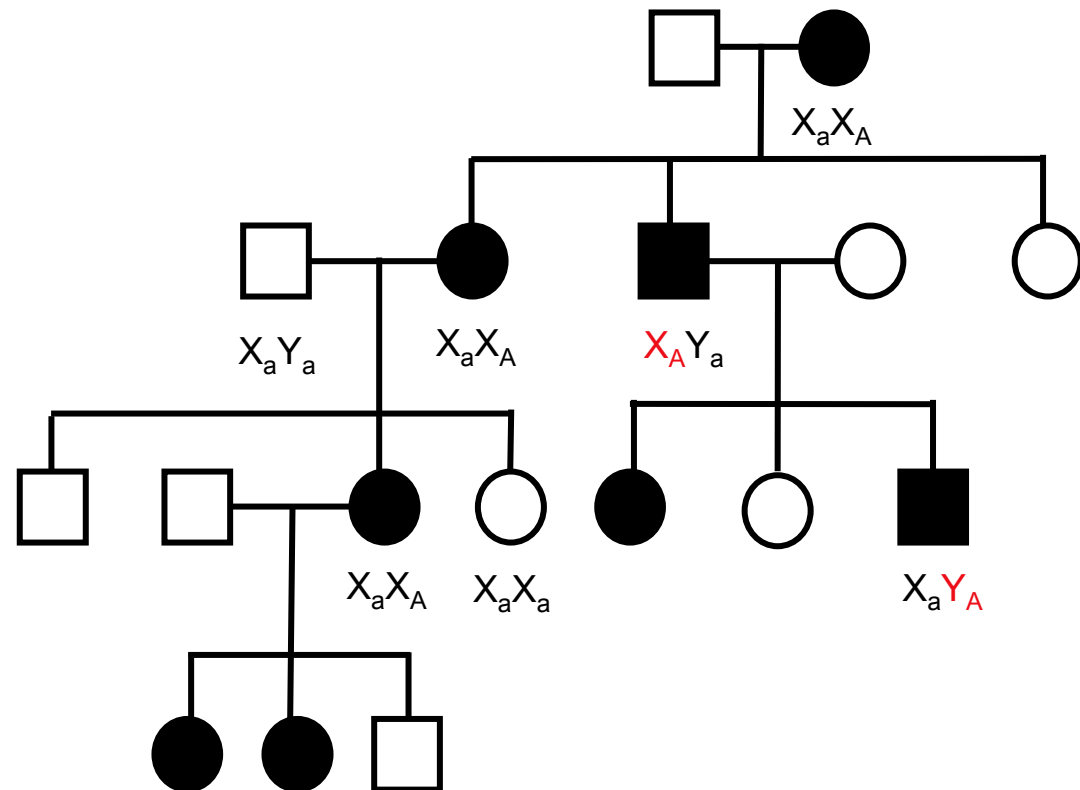
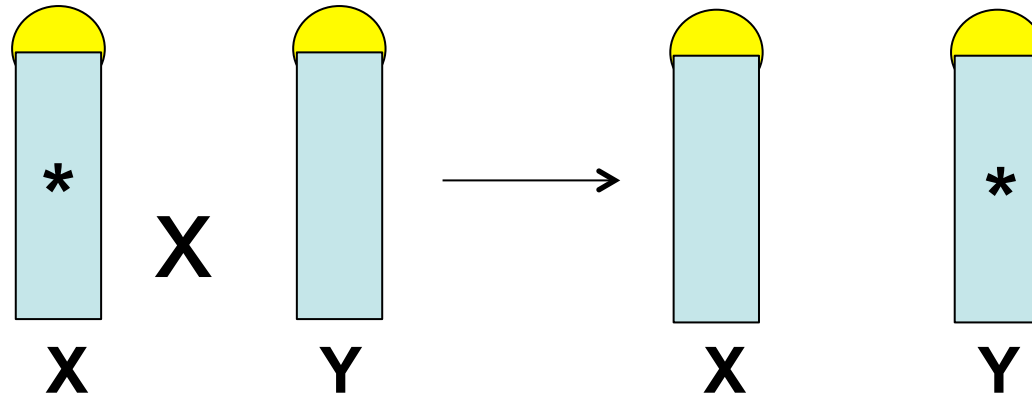
Prevalenza numerica di femmine affette

Malattie X-linked dominanti

- ⇒ **Mai trasmissione maschio - maschio**
- ⇒ **Il 100% delle figlie di un padre affetto sono affette. Prevalenza numerica di femmine affette**
- ⇒ **Affetti sia maschi che femmine. Spesso le femmine sono affette in modo più lieve e più variabile rispetto ai maschi (fenotipo attenuato)**
- ⇒ **Una madre affetta ha un rischio del 50% di aver figli affetti (sia maschi che femmine)**

Pseudoautosomal inheritance

PAR1



INCIDENZE APPROSSIMATIVE E RISCHI DI RICORRENZA DI MALATTIE DOVUTE A MUTAZIONE DI UN SINGOLO GENE

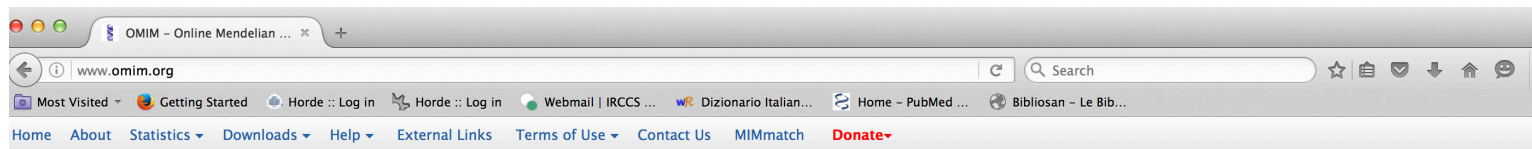
	Incidenza alla nascita	Rischio di ricorrenza
AUTOSOMICHE DOMINANTI		1:2 (50%)
Ipercolesterolemia familiare	1:500	
Chorea di Huntington	1:5000	
Distrofia miotonica	1:10000	
Sindrome di Marfan	1:20000	
Osteogenesis imperfecta	1:25000	
AUTOSOMICHE RECESSIVE		1:4 (25%)
Fibrosi cistica	1:1/1600	
Fenilchetonuria	1:14000	
Mucopolisaccaridosi (tutte)	1:20000	
Friedreich	1:25000	
Glicogenosi (tutte)	1:40000	
LEGATE AL CROMOSOMA X		1:4 (25%) 50% di tutti maschi
Duchenne	1:3600	
Emofilia	1:10000	
Deficienza di Glu-6-PD	1:100/10000 a seconda delle regioni	

Frequenza di alcune comuni malattie monogeniche

- La frequenza di alcune malattie può variare tra gruppi etnici (anemia falciforme, fibrosi cistica, malattia di Tay-Sachs). **Non è raro riscontrare un effetto fondatore**
- La frequenza è meno variabile quando le malattie sono più frequentemente dovute a mutazioni de novo (acondroplasia, distrofia di Duchenne, emofilia A).

OMIM: On-Line Mendelian Inheritance in Man

www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM
(circa 6000 caratteri mendeliani)



OMIM[®] Online Mendelian Inheritance in Man[®]
An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders
Updated 22 April 2016

Advanced Search : [OMIM](#), [Clinical Synopses](#), [Gene Map](#)

Need help? : [Example Searches](#), [OMIM Search Help](#), [OMIM Tutorial](#)

Mirror sites : us-east.omim.org, europe.omim.org

OMIM is supported by a grant from NHGRI, licensing fees, and [generous contributions from people like you](#).



Another source of genetic disease characteristics



GeneReviews®

Editors: Roberta A Pagon, Editor-in-chief, Margaret P Adam, Holly H Ardinger, Stephanie E Wallace, Anne Amemiya, Lora JH Bean, Thomas D Bird, Chin-To Fong, Heather C Mefford, Richard JH Smith, and Karen Stephens.

Seattle (WA): [University of Washington, Seattle](#); 1993-2016.
ISSN: 2372-0697

[Copyright and Permissions](#)

Cystic fibrosis

[GeneReviews Advanced Search](#) [Help](#)

GeneReviews, an international point-of-care resource for busy clinicians, provides clinically relevant and medically actionable information for inherited conditions in a standardized journal-style format, covering diagnosis, management, and [genetic counseling](#) for patients and their families. Each chapter in *GeneReviews* is written by one or more experts on the specific condition or disease and goes through a rigorous editing and [peer review](#) process before being published online.

GeneReviews currently comprises 659 chapters.

The two general formats for *GeneReviews* are: chapters focused on a single [gene](#) or [phenotype](#) (~95%) and overviews summarizing genetic causes of common conditions (e.g., deafness and hearing loss, Alzheimer disease) (~5%).