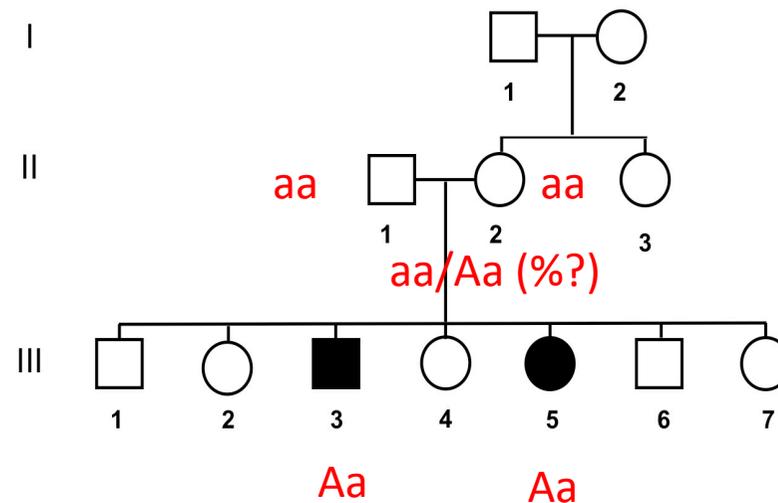


## Esercizio 6

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)**

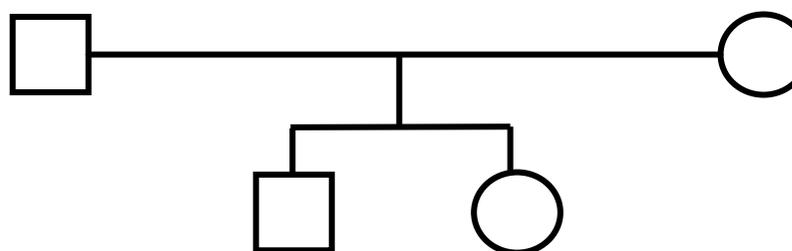
**Cariotipo (delezione)**

**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	<b>2</b>	<b>2</b>	2	4	34
12	<b>1</b>	<b>1</b>	1	3	34
12	<b>1</b>	<b>1</b>	1	4	34
12	2	3	2	3	34

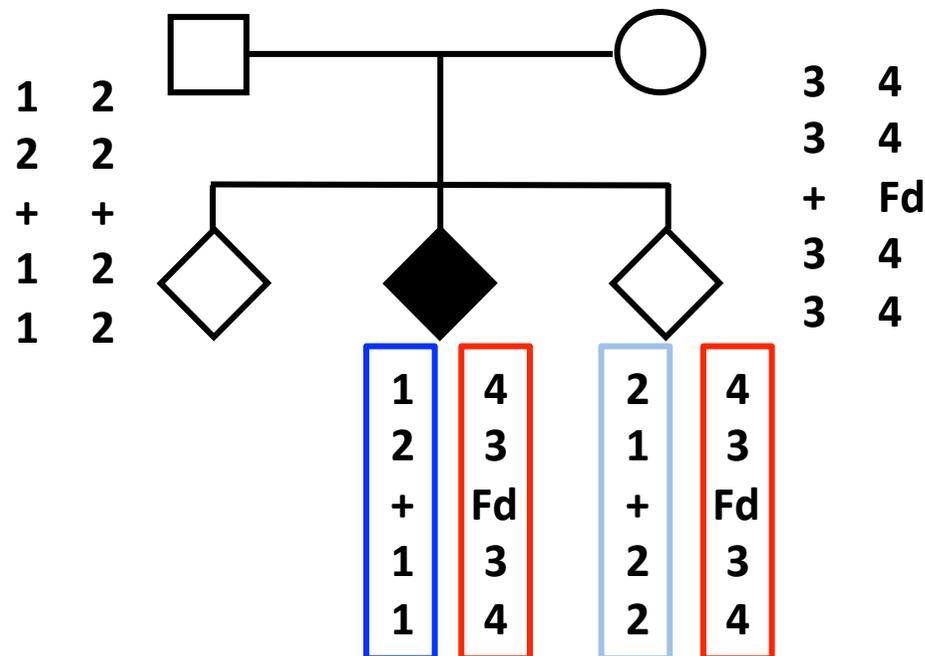
9a) In una famiglia il secondogenito ha la fibrosi cistica. In attesa del terzo figlio, la coppia si rivolge a un medico competente per conoscere se il feto è sano o affetto. La ricerca di mutazioni del gene CFTR identifica la mutazione (Phe508del) materna ma non quella paterna. In diagnosi prenatale,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

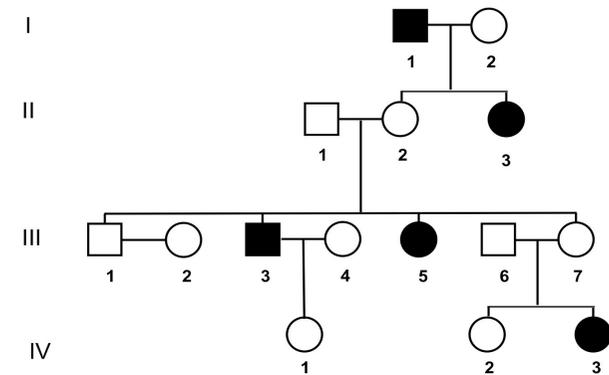
9b) Sulla base dell'indagine proposta, riportare un possibile risultato compatibile con un figlio sano.

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



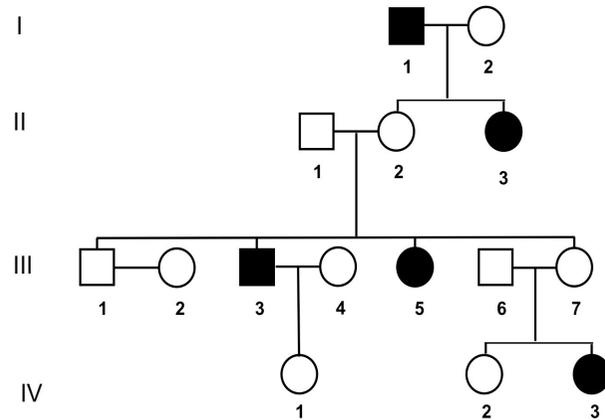
## Esercizio 10

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.



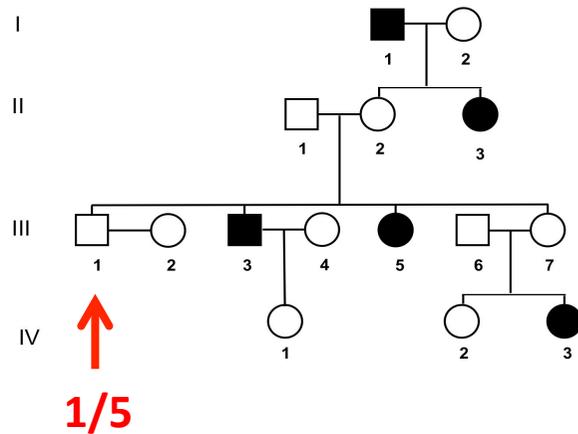
a = allele wild-type  
A = allele mutato

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	<b>25/100 = 1/4 (a)</b>	1
Combinata	1/2 x 1/4 = 1/8	1/2 x 1
Posteriori	$\frac{1/8}{1/8+1/2} = \mathbf{1/5}$	$\frac{1/2}{1/8+1/2} = \mathbf{4/5}$

(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	<b>1/5</b>	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