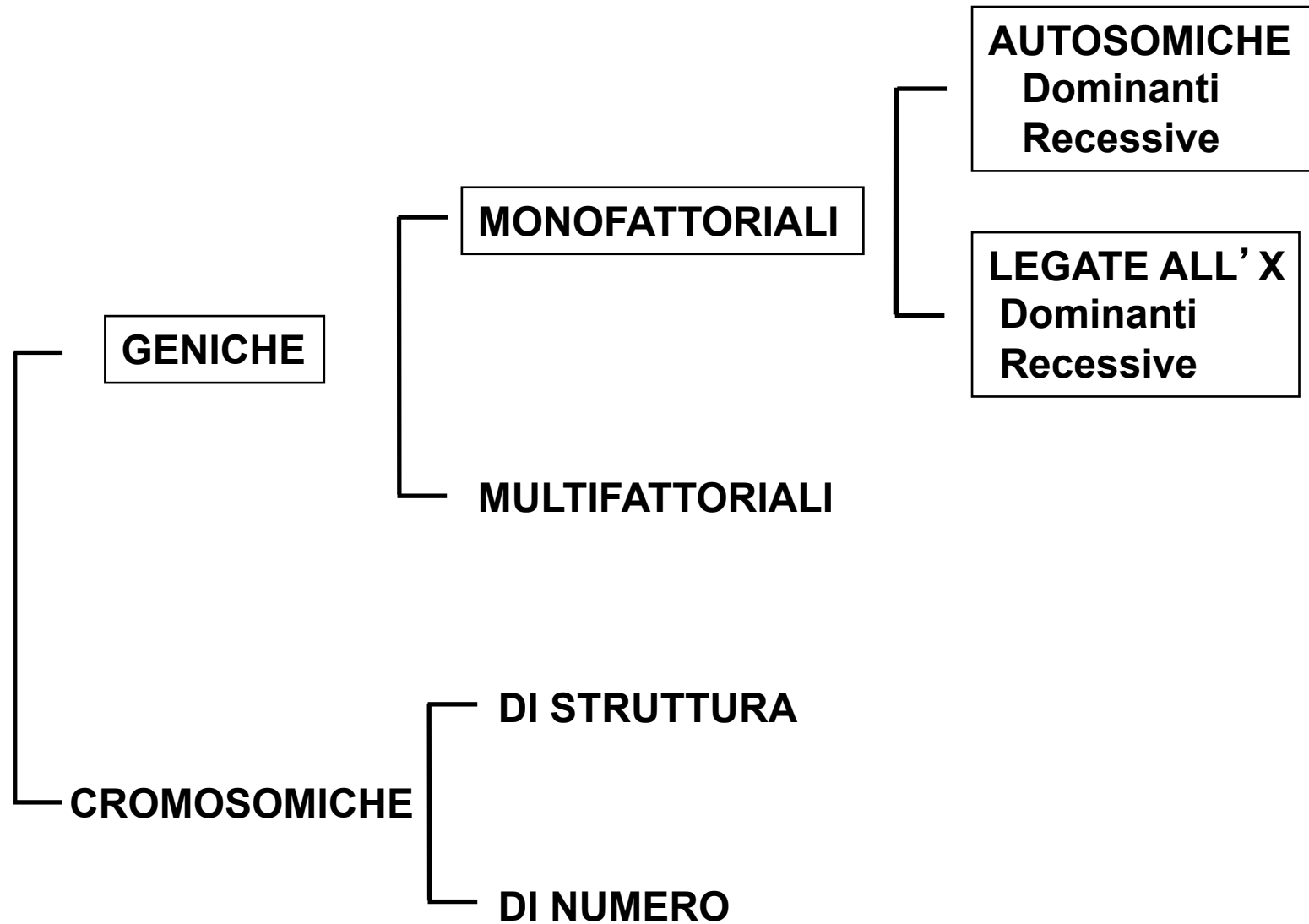
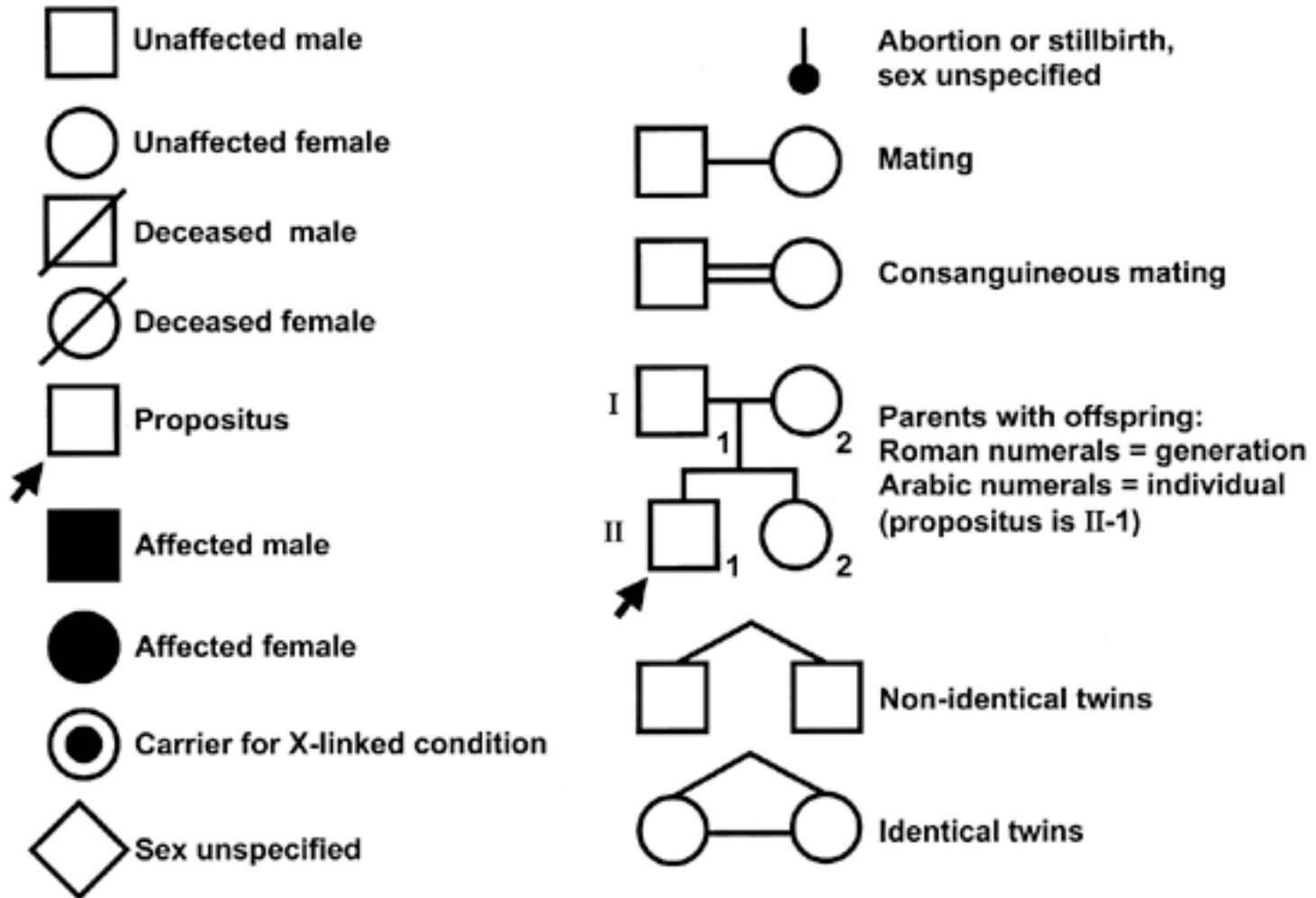


# MALATTIE GENETICHE



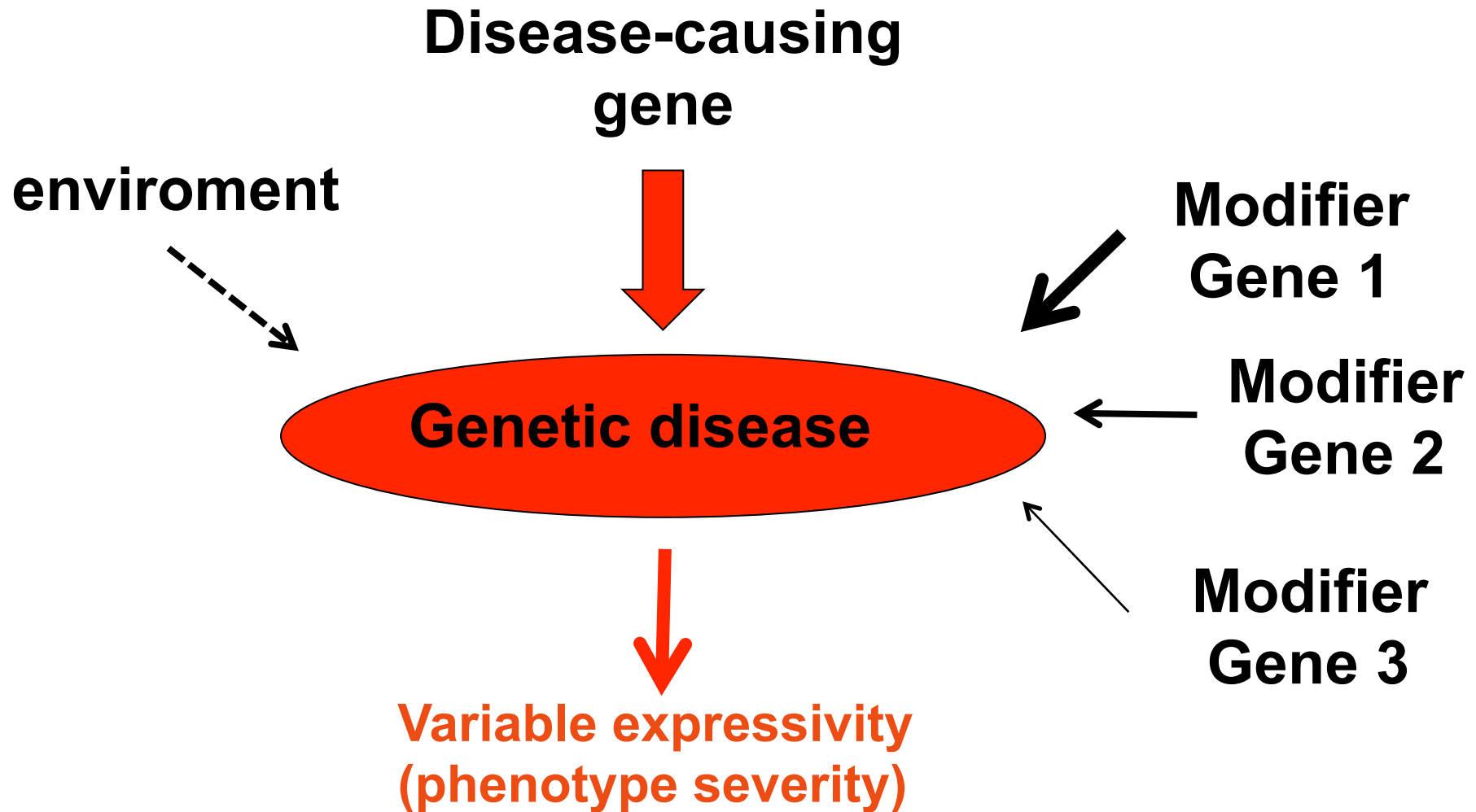
# Commonly used pedigree symbols in pedigrees



# CONSIDERAZIONI SU DOMINANTE / RECESSIVO

- **Dominante e recessivo sono proprietà del carattere non del gene**
- **Carattere è dominante quando si manifesta negli eterozigoti (Aa) e negli omozigoti (AA) a prescindere se gli omozigoti o gli eterozigoti hanno lo stesso fenotipo. Nelle malattie dominanti a volte gli omozigoti sono più gravi degli eterozigoti (es. acondroplasia)**
- **Il carattere è recessivo quando si manifesta solo negli omozigoti (aa)**
- **Alcuni fenotipi possono essere co-dominanti (es. gruppi sanguigni)**
- **Dominanza e recessività sono determinate dal livello di indagine**

# Determinants of mendelian phenotype



# **MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE**

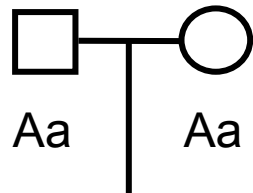
**Il fenotipo degli eterozigoti è indistinguibile  
da quello degli omozigoti normali**

**(A: allele normale, a: allele mutato)**

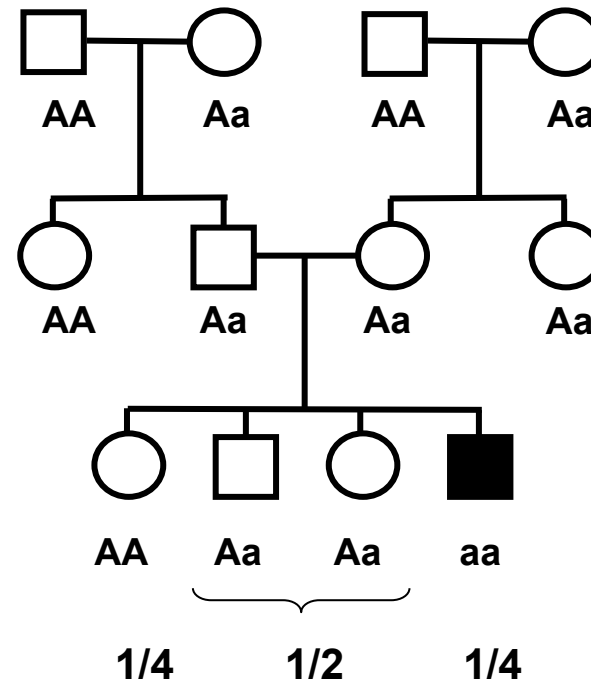
**AA, Aa = normale**

**aa = affetto**

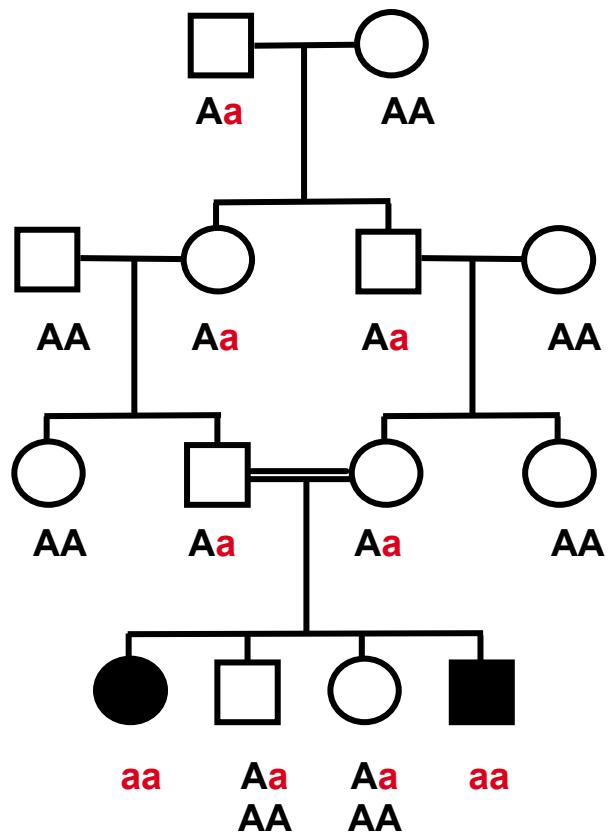
# Ereditarietà autosomica recessiva



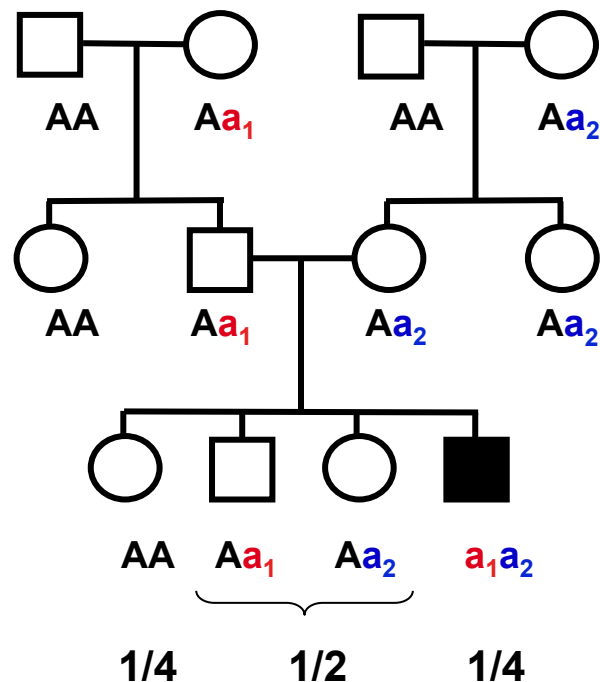
Gametes ♀ ♂	A	a
A	AA Homozygous Unaffected	Aa Heterozygous Unaffected
a	Aa Heterozygous Unaffected	aa Homozygous Affected



# Ereditarietà autosomica recessiva



Individui affetti con due  
 alleli mutati identici (**aa**)  
 Consanguineità nei  
 genitori



Eterozigoti composti: individui affetti  
 con due alleli mutati diversi (**a<sub>1</sub>a<sub>2</sub>**)

# 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



# Fibrosi cistica (mucoviscidosi)

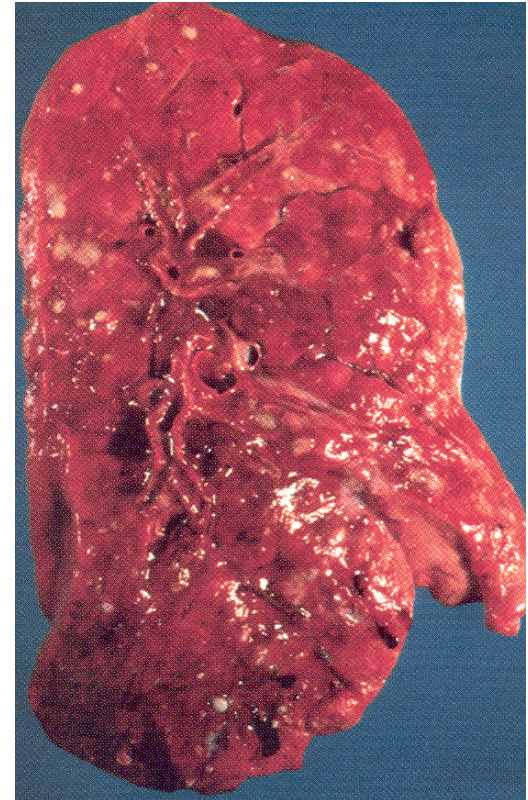
**Caratteristiche cliniche:** malattia polmonare cronica, insufficienza pancreatica esocrina, crescita stentata, azoospermia ostruttiva, ileo da meconio, aumentata concentrazione del cloro nel sudore.

**Incidenza:** 1 : 2.500

**Genetica:** autosomica recessiva (più 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 microcitica ed emolitica e da eritropoiesi inefficiente. Epatosplenomegalia. 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 beta vari tipi di mutazioni nel gene beta. Nell'alfa prevalenza di delezioni di uno o entrambi i geni alfa.

**Patogenesi:** Alterazioni dei geni globinici con inadeguata produzione di emoglobina e accumulo sbilanciato di subunità globiniche.



# **MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI**

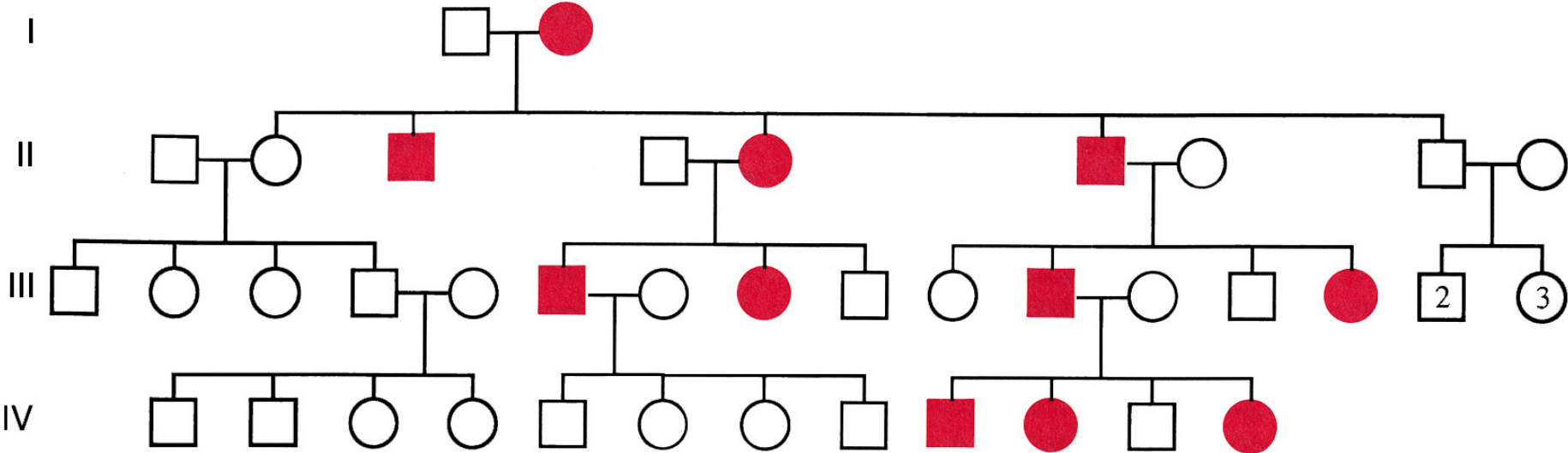
**Individuo affetto è eterozigote**

**(a: allele normale, A: allele mutato)**

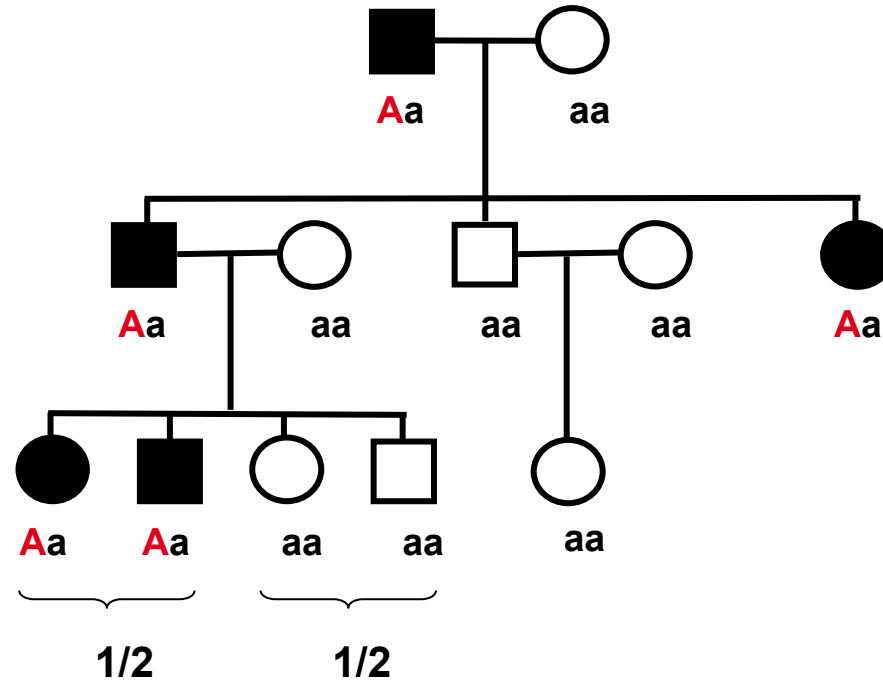
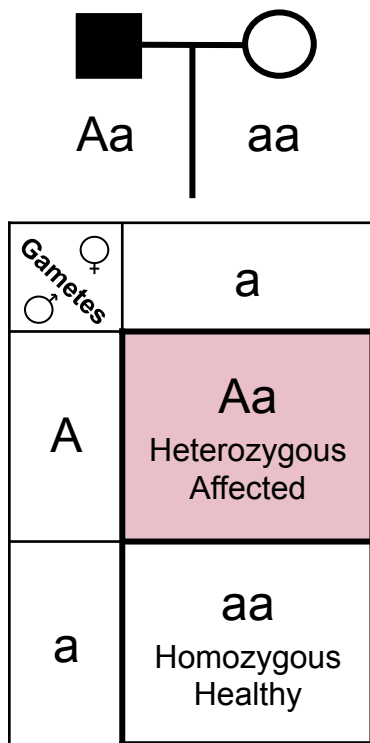
**aa: normale**

**AA, Aa: affetto**

# Famiglia con malattia autosomica dominante



# Ereditarietà autosomica dominante



# **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**

# Complicazioni dell'eritarietà autosomica dominante

- **Penetranza incompleta**

Non tutti gli individui con un allele mutato sono affetti

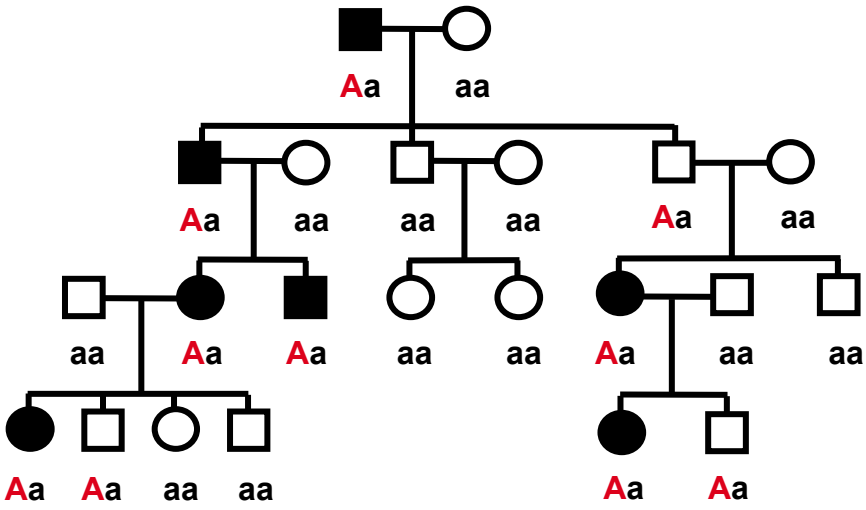
- **Espressività variabile**

Gravità di un fenotipo varia tra gli individui

- **Mutazione *de novo***

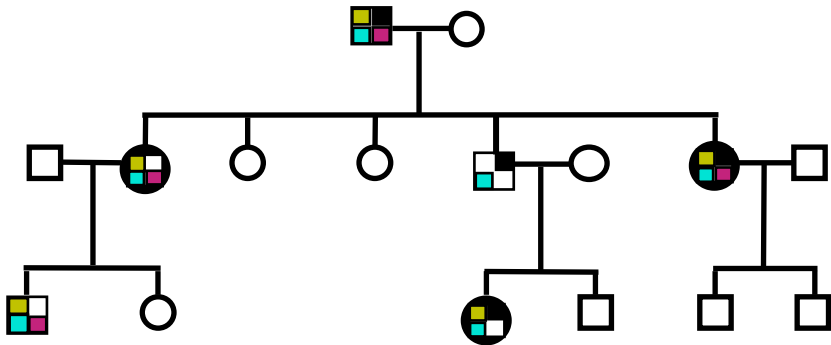
Una malattia si origina molto probabilmente da una nuova (de novo) mutazione quando i genitori e i nonni di un probando non sono affetti

# PENETRANZA



Penetranza: 70%

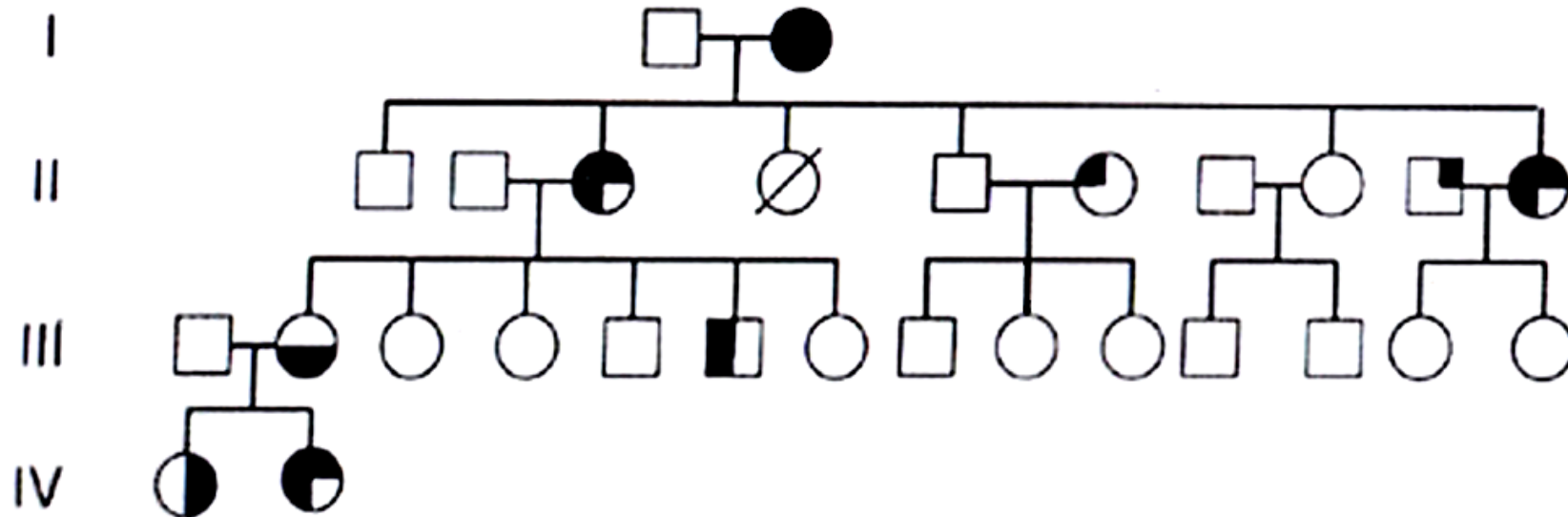
# ESPRESSIVITA'




 Diverse caratteristiche fenotipiche



## Complicazioni rispetto ai principali modelli di ereditarietà mendeliana



### Sindrome di Waardenburg:

malattia autosomica dominante con espressività variabile

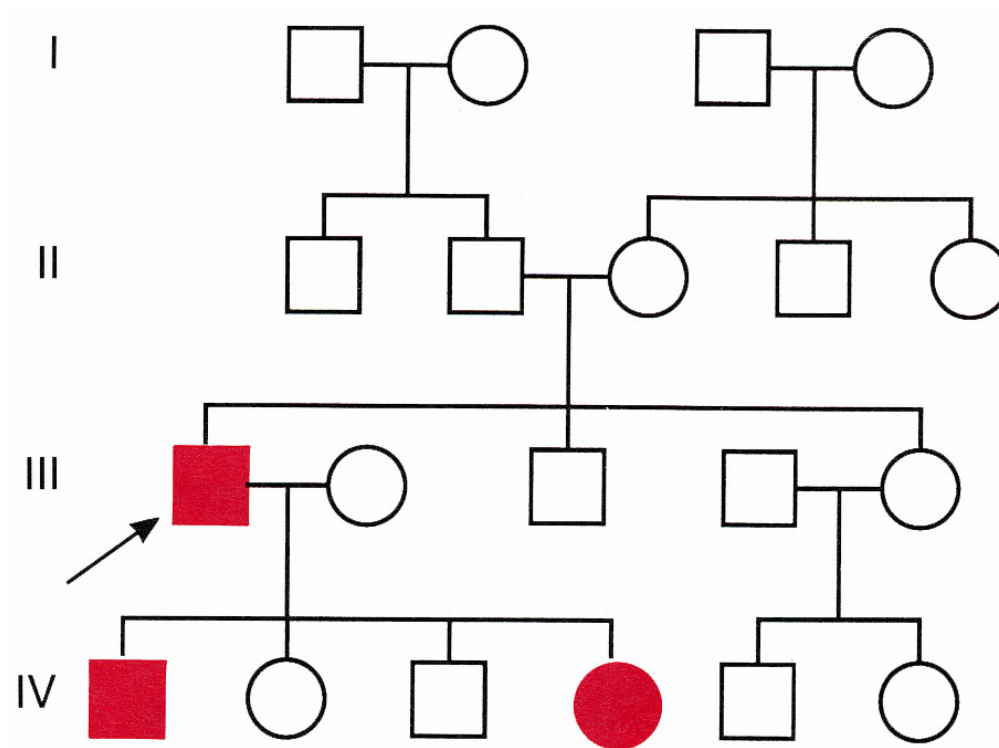
I quadrante: sordità

II quadrante: occhi di colore diverso

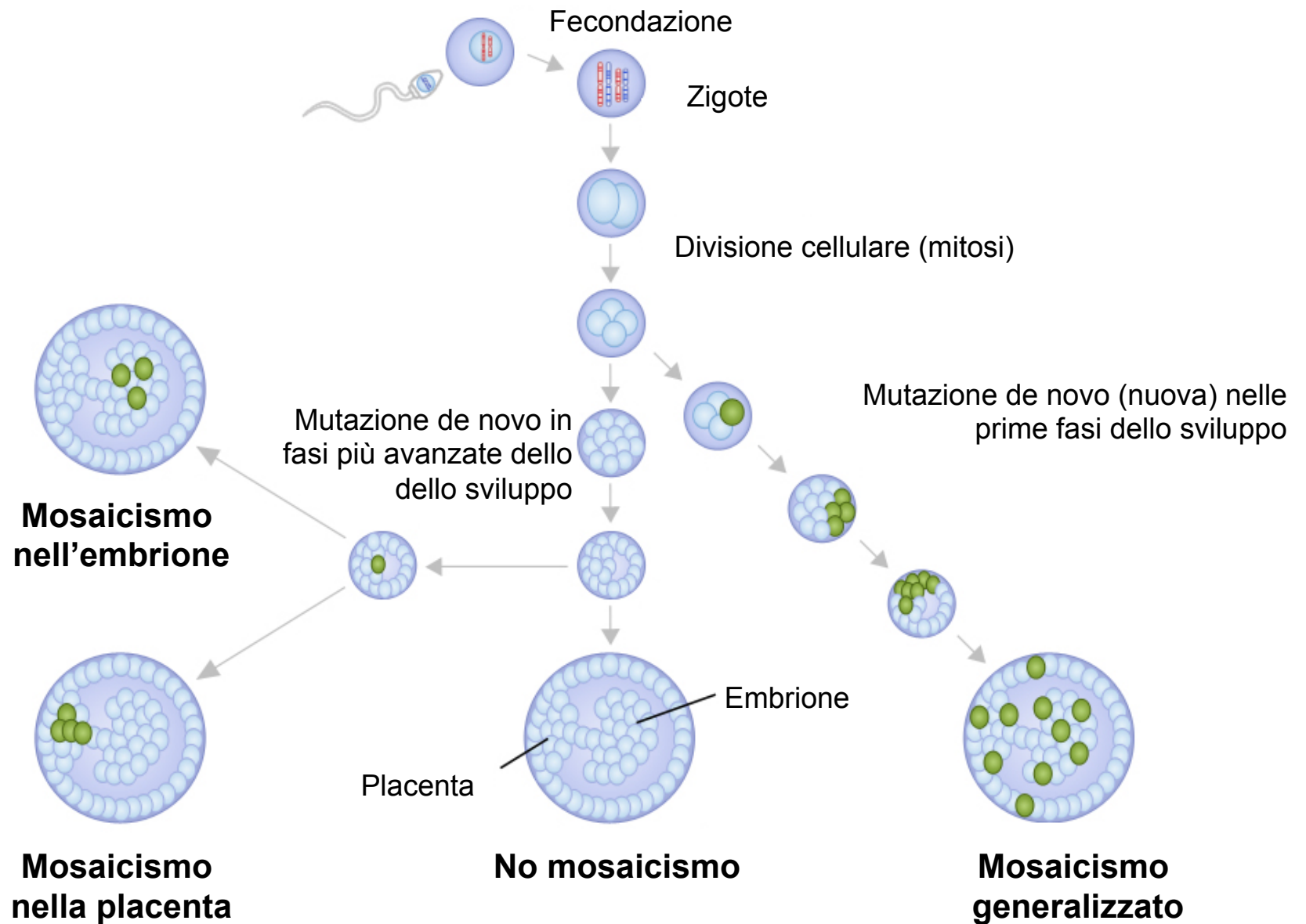
III quadrante: ciuffo di capelli bianchi sulla fronte

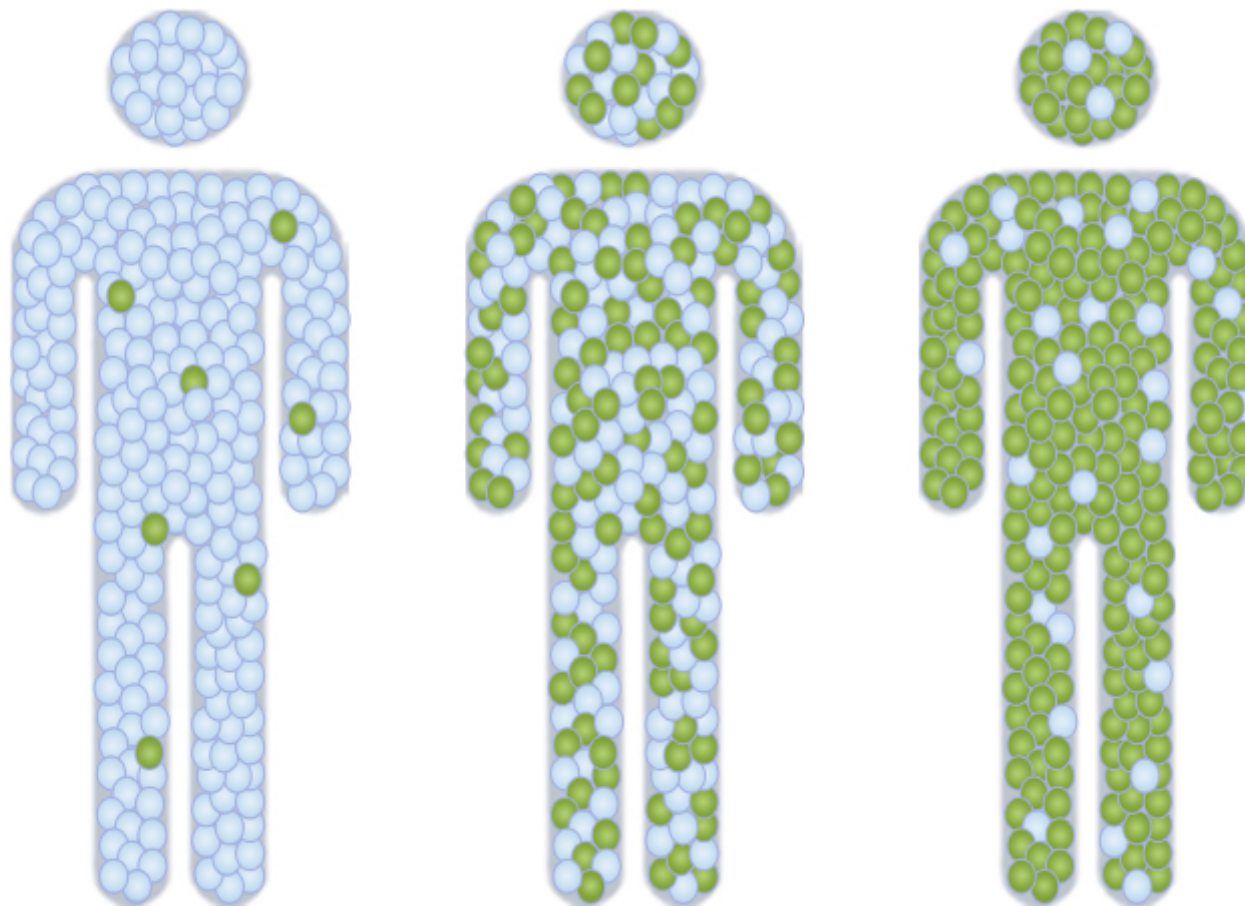
IV quadrante: precoce incanutimento

# Malattia autosomica dominante con nuova mutazione nel probando



# Complicazioni rispetto ai principali modelli di ereditarietà mendeliana: mosaicismi





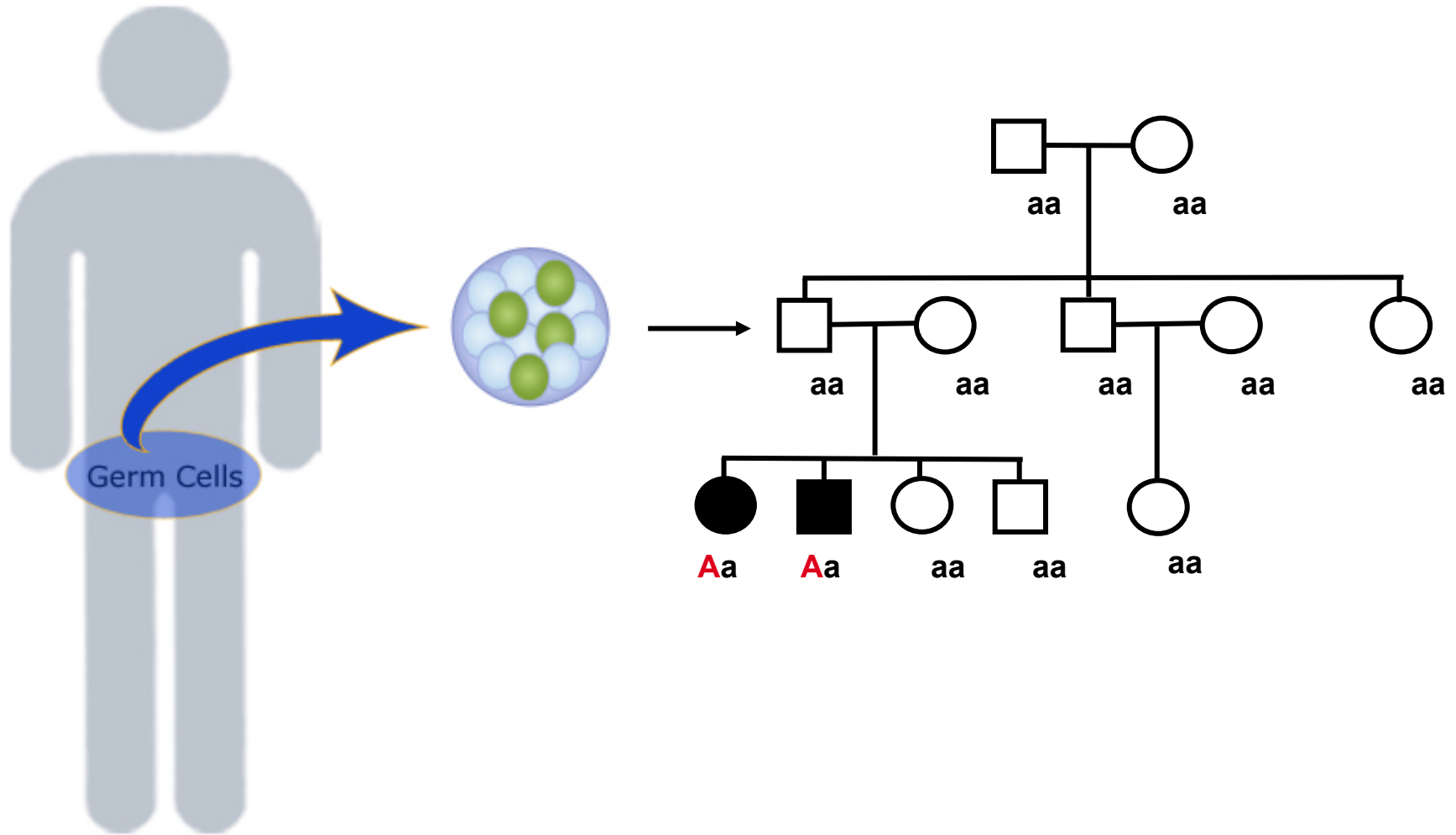
**Mosaicismo:**

**Livello  
basso**

**50% cellule  
mutate**

**Livello  
alto**

# Mosaicismo germinale



# Acondroplasia

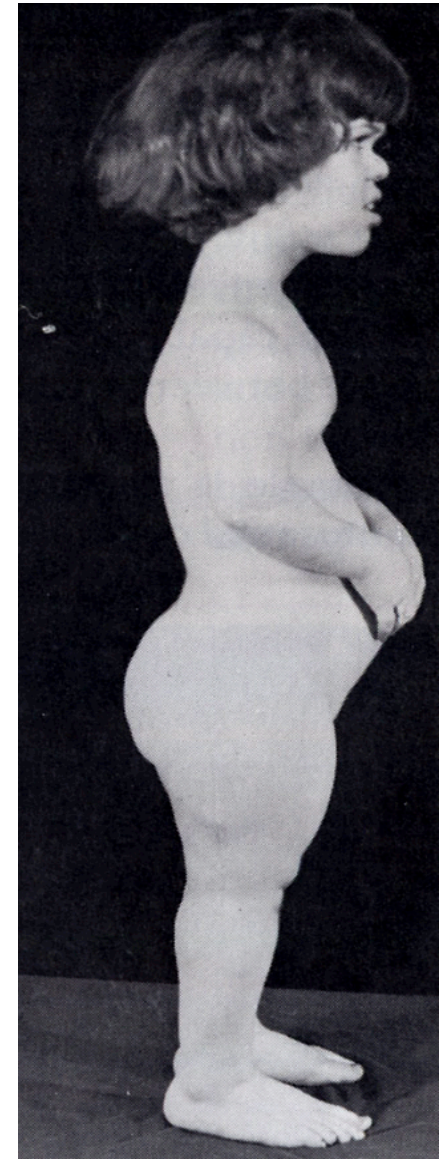
**Caratteristiche cliniche:** nanismo con arti corti, facies caratteristica.

**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.

**Patogenesi:** “Gain of function” con “ligand-independent activation” dell' attività tirosino-chinasi di FGF3.



# 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.



# Malattie X-linked

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

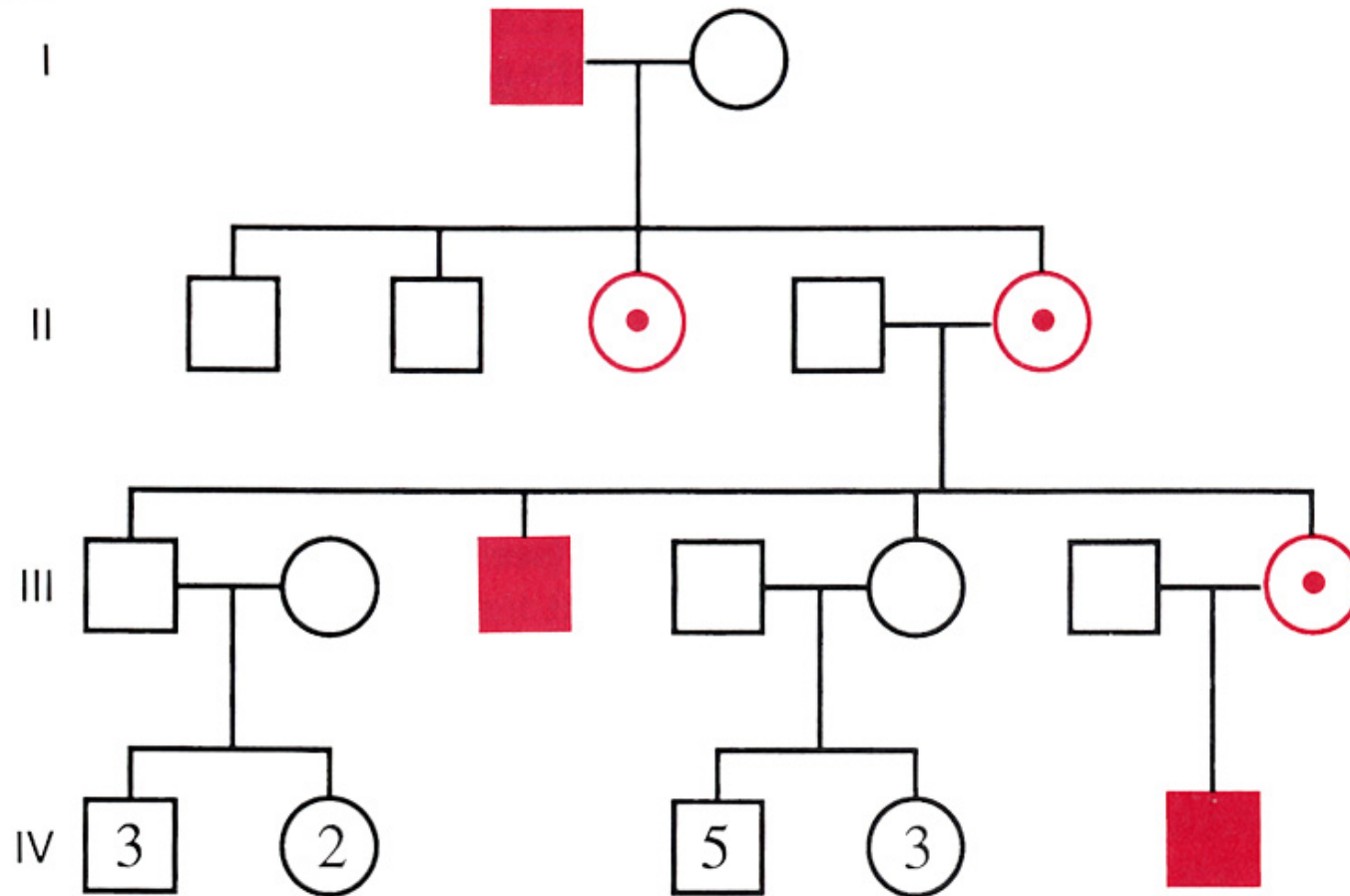


a: normale  
A: affetto

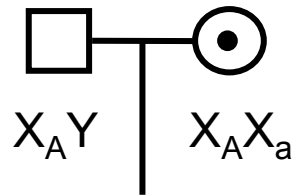
aa: normale  
Aa: affetto  
AA: affetto



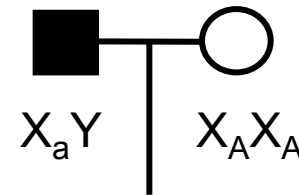
# Malattie X-linked recessive



# Ereditarietà X-linked recessiva

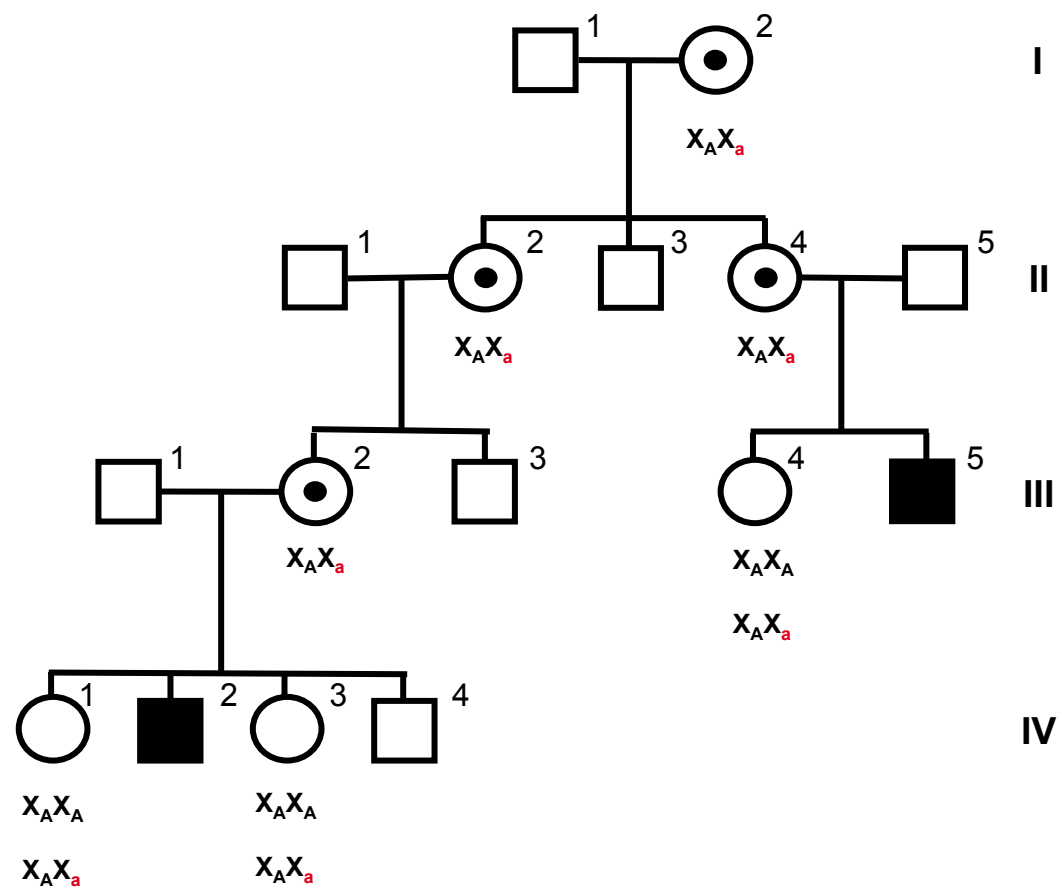


Gametes	$X_A$	$X_a$
$X_A$	$X_A X_A$ Homozygous Unaffected Female	$X_A X_a$ Heterozygous Unaffected Female
Y	$X_A Y$ Unaffected Male	$X_a Y$ Affected Male



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

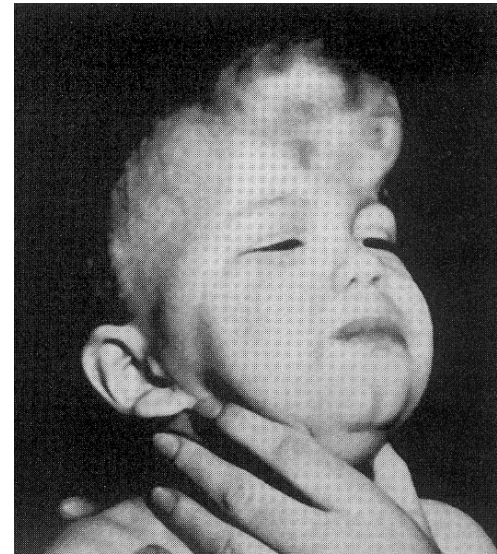
**Caratteristiche cliniche:** disordine della coagulazione con sanguinamento prolungato di ferite ed emorragie di zone contuse nelle articolazioni e nei muscoli.

**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

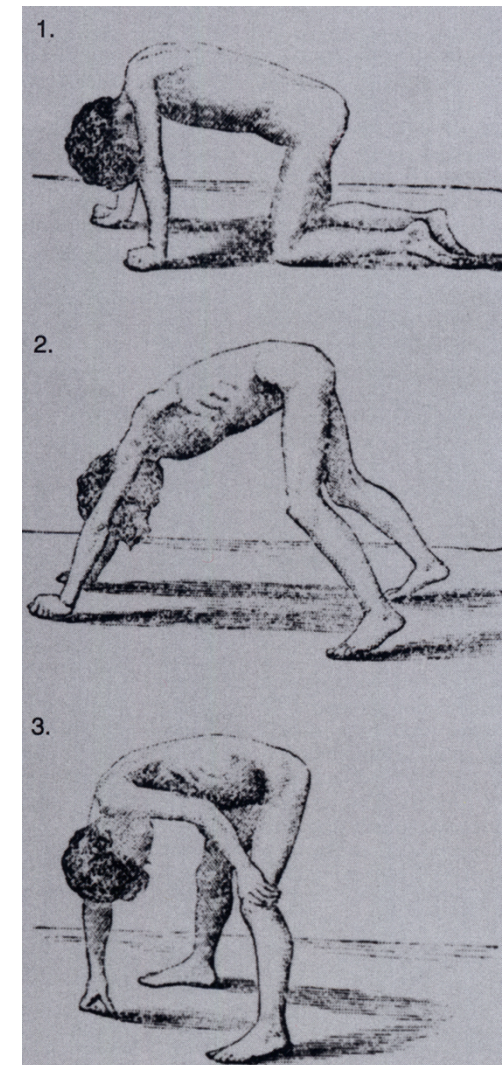
**Caratteristiche cliniche:** progressiva debolezza muscolare, pseudoipertrofia dei polpacci, età d'insorgenza a 3-4 anni. Difficoltà respiratorie e dell'attività cardiaca. Letale tra 10 e 20 anni.

**Incidenza:** 1:3000 maschi.

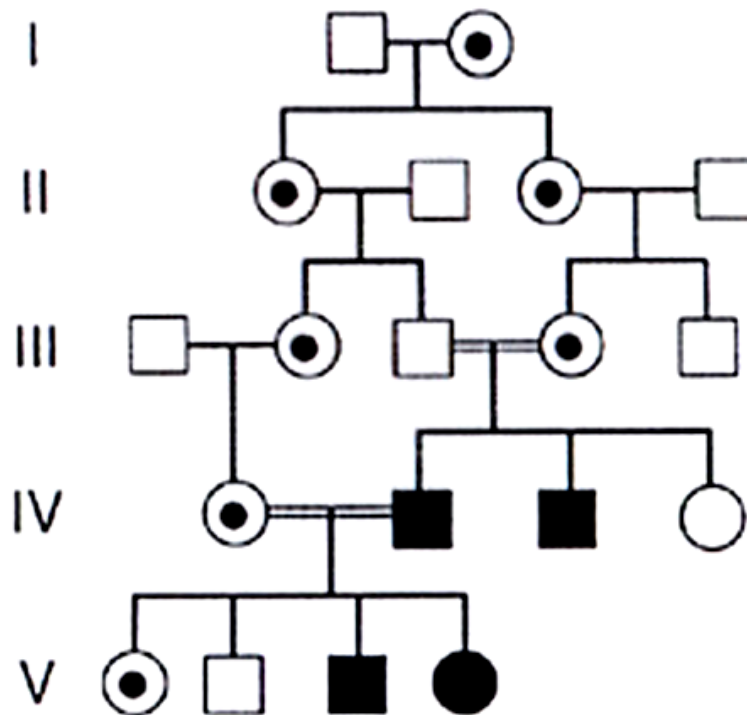
**Genetica:** legata all'X recessiva, circa 1/3 dei pazienti sono nuove mutazioni.

**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.

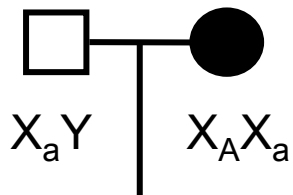
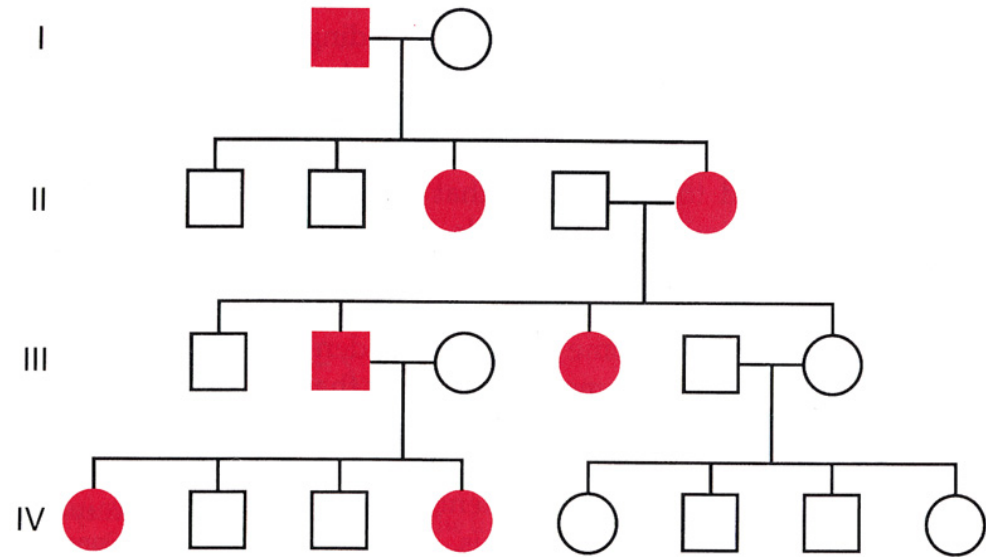


**Famiglia con un carattere recessivo legato all' X in cui la consanguineità produce una femmina affetta e un' apparente trasmissione da maschio a maschio.**

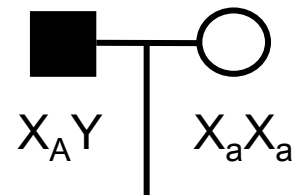


# Malattie X-linked dominanti

a: allele normale  
A: allele mutato)



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



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



# Malattie X-linked dominanti

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

♀  
XX

♂  
XY

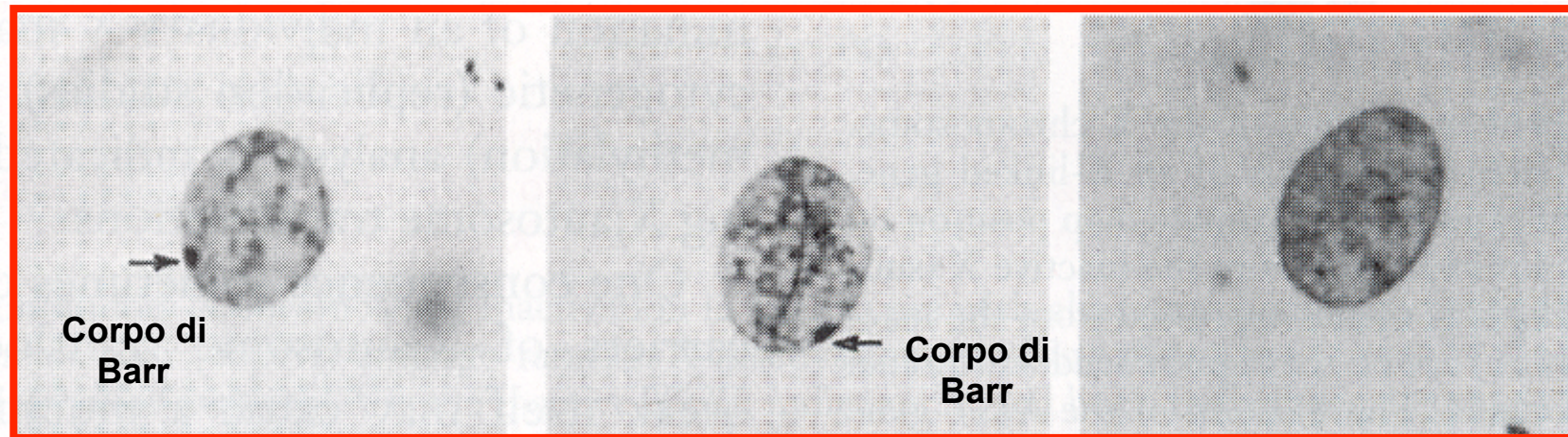
Compensazione del  
dosaggio genico

**Ipotesi di Lyon**

# Inattivazione di un cromosoma X nell'embrione femmina (blastocisti)

Il cromosoma X inattivo non esprime i geni  
ed è eterocromatico

## CORPO DI BARR



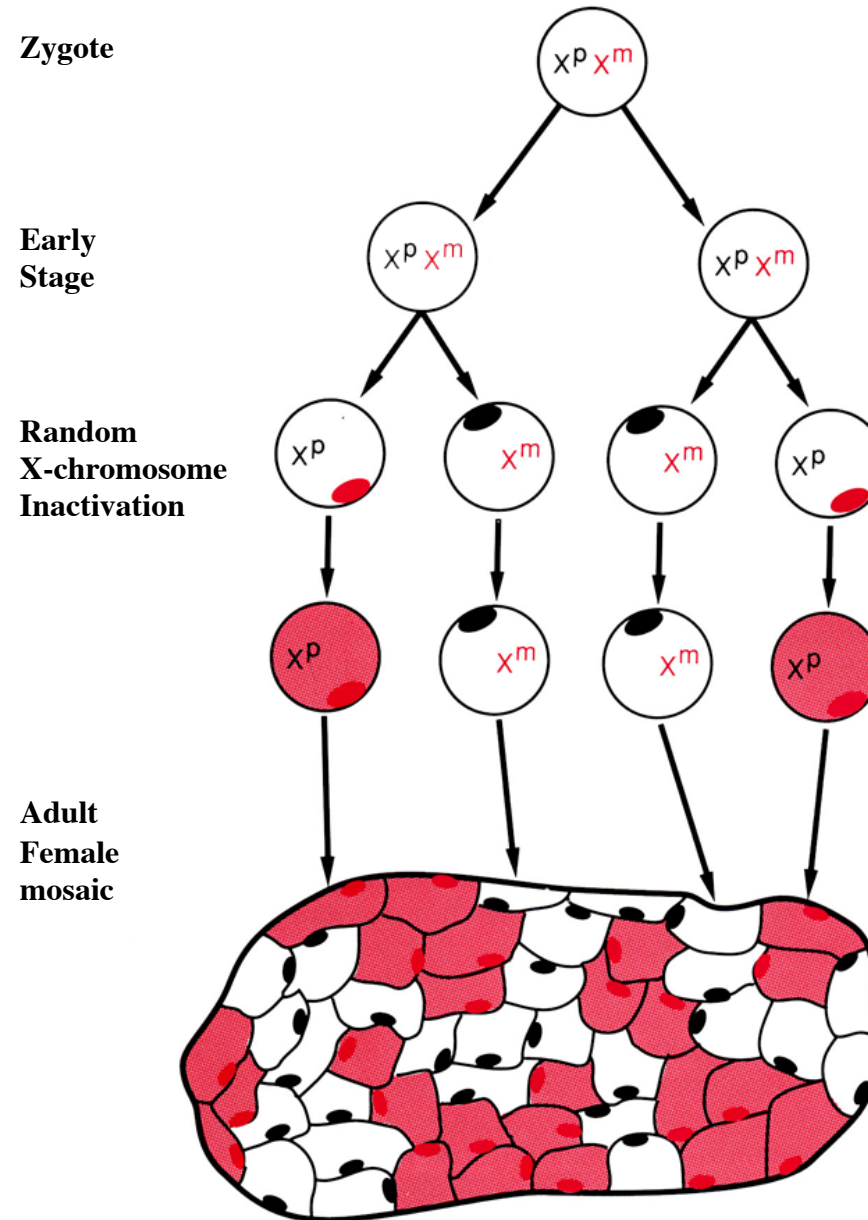
Attenzione: alcuni geni del cromosoma X inattivato  
sfuggono all'inattivazione

# Inattivazione di tutti i cromosomi X tranne 1

## Sex Chromosomes and the Barr Body

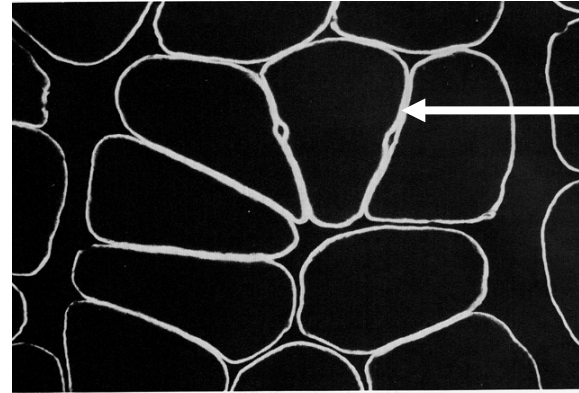
Sexual phenotype	Karyotype	Barr bodies
Male	46,XY; 47,XYY	0
	47,XXY; 48,XXYY	1
	48,XXX; 49,XXXYY	2
	49,XXXXY	3
Female	45,X	0
	46,XX	1
	47,XXX	2
	48,XXXX	3
	49,XXXXX	4

# Perché con l'inattivazione dell'X si ha mosaicismismo?



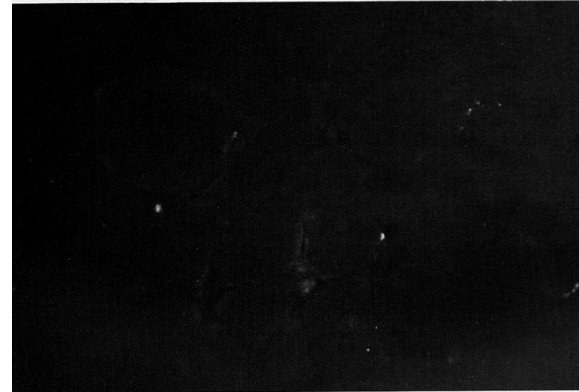
**Biopsie muscolari per rivelare la presenza di distrofina  
(proteina non presente in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne - DMD)**

**Maschio normale**

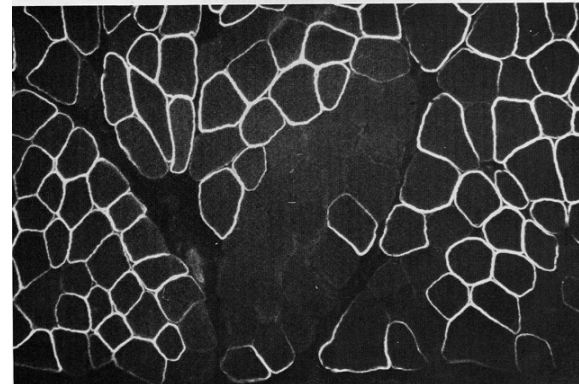


**Distrofina**

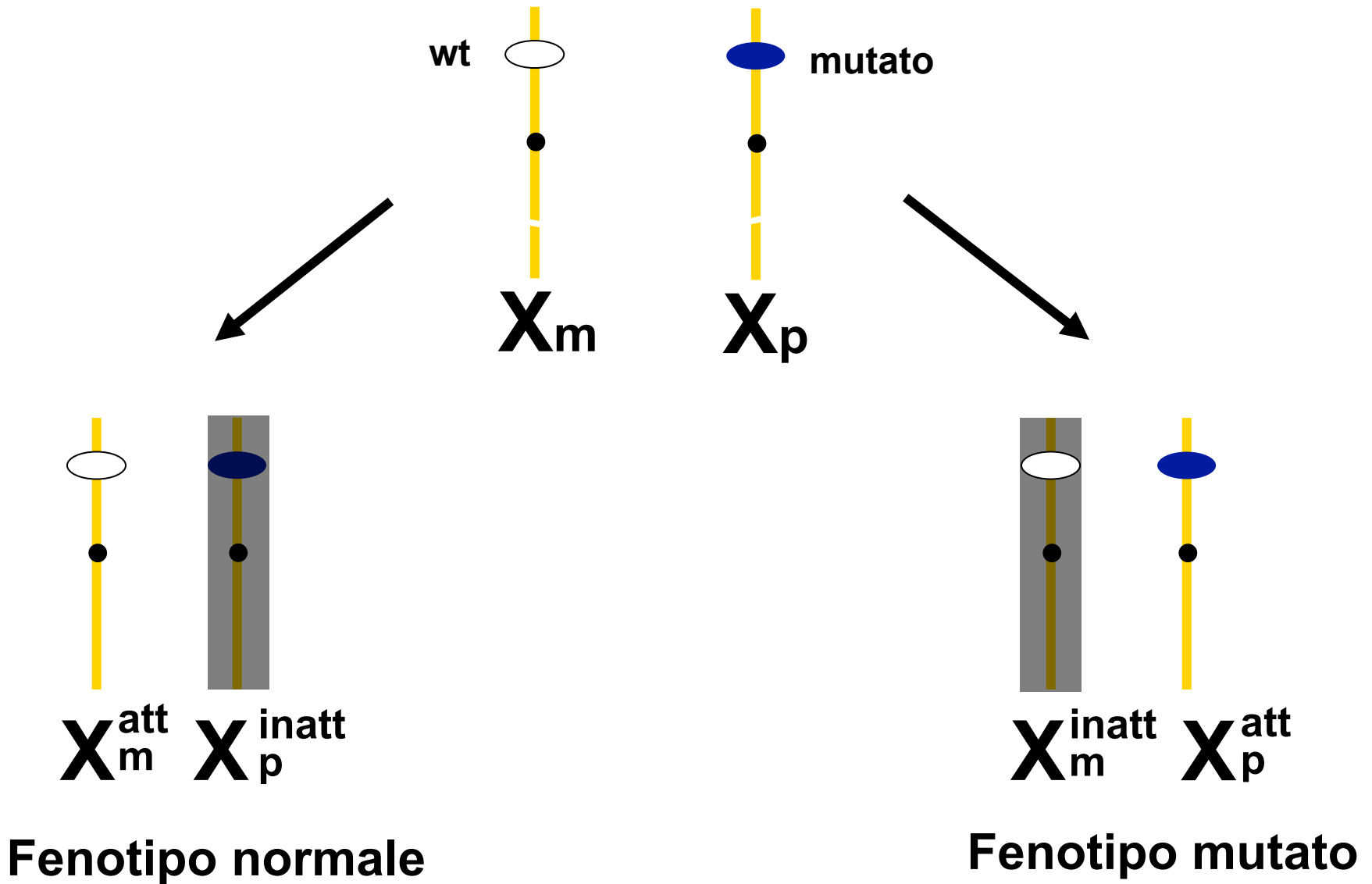
**Maschio affetto**

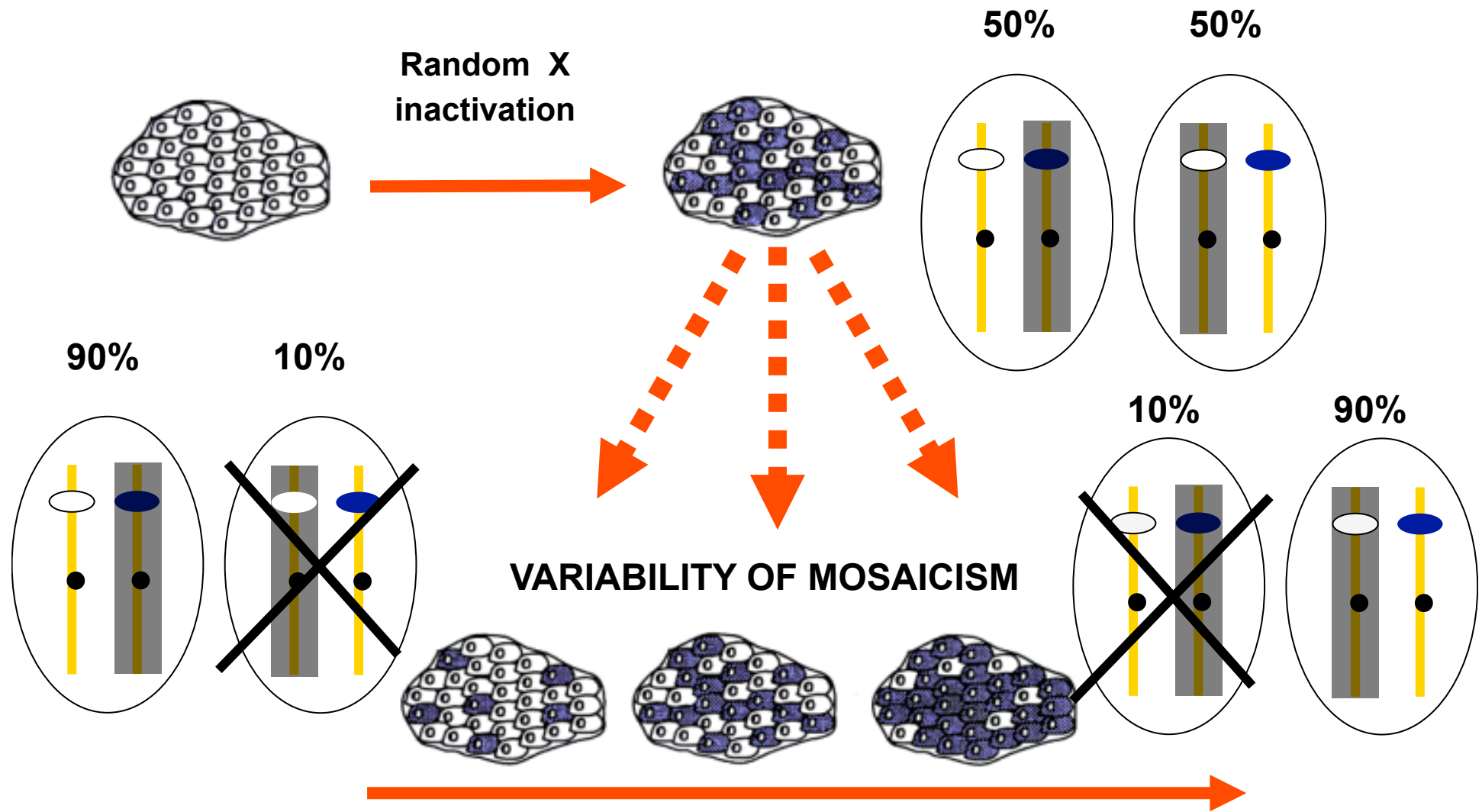


**Femmina portatrice**



# Inattivazione X e manifestazione fenotipo mutato





 X with mutant allele active
  X with normal allele active



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

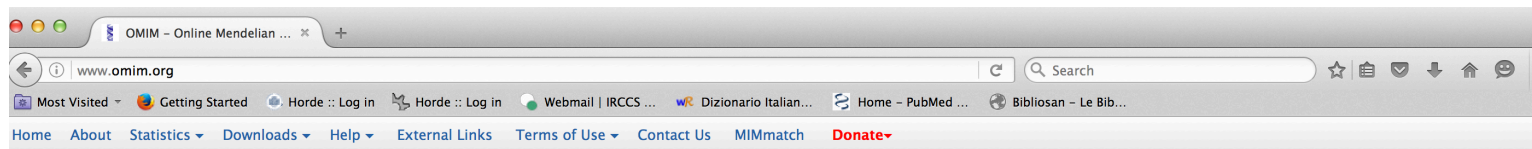
	Incidenza alla nascita	Rischio di ricorrenza
<b>AUTOSOMICHE DOMINANTI</b>		<b>1:2 (50%)</b>
Ipercolesterolemia familiare	1:500	
Chorea di Huntington	1:5000	
Distrofia miotonica	1:10000	
Sindrome di Marfan	1:20000	
Osteogenesis imperfecta	1:25000	
<b>AUTOSOMICHE RECESSIVE</b>		<b>1:4 (25%)</b>
Fibrosi cistica	1:1/1600	
Fenilchetonuria	1:14000	
Mucopolisaccaridosi (tutte)	1:20000	
Friedreich	1:25000	
Glicogenosi (tutte)	1:40000	
<b>LEGATE AL CROMOSOMA X</b>		<b>1:4 (25%) 50% di tutti maschi</b>
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).**
- **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](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM)  
(circa 6000 caratteri mendeliani)



**OMIM<sup>®</sup>** Online Mendelian Inheritance in Man<sup>®</sup>  
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](http://us-east.omim.org), [europe.omim.org](http://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%).