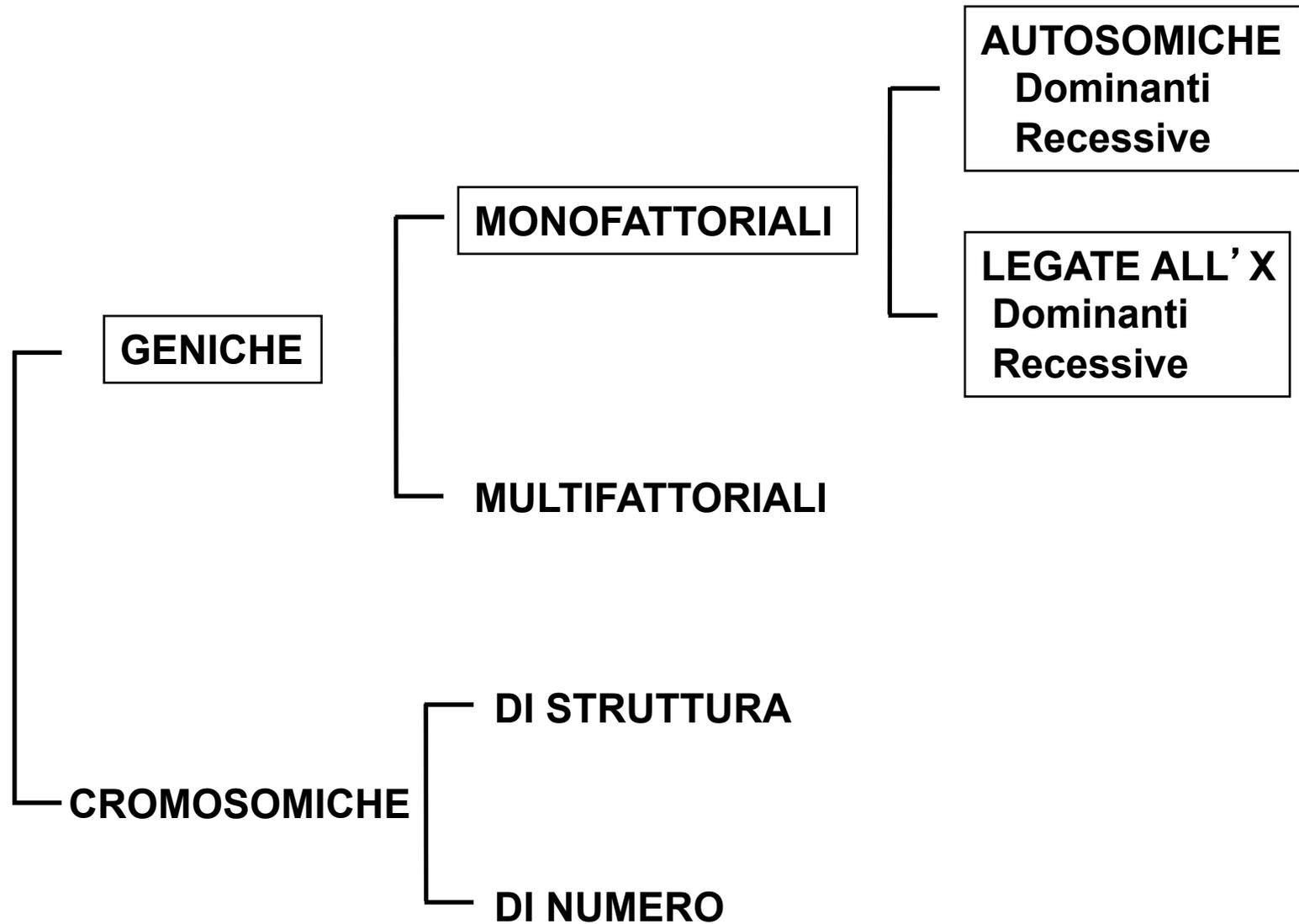
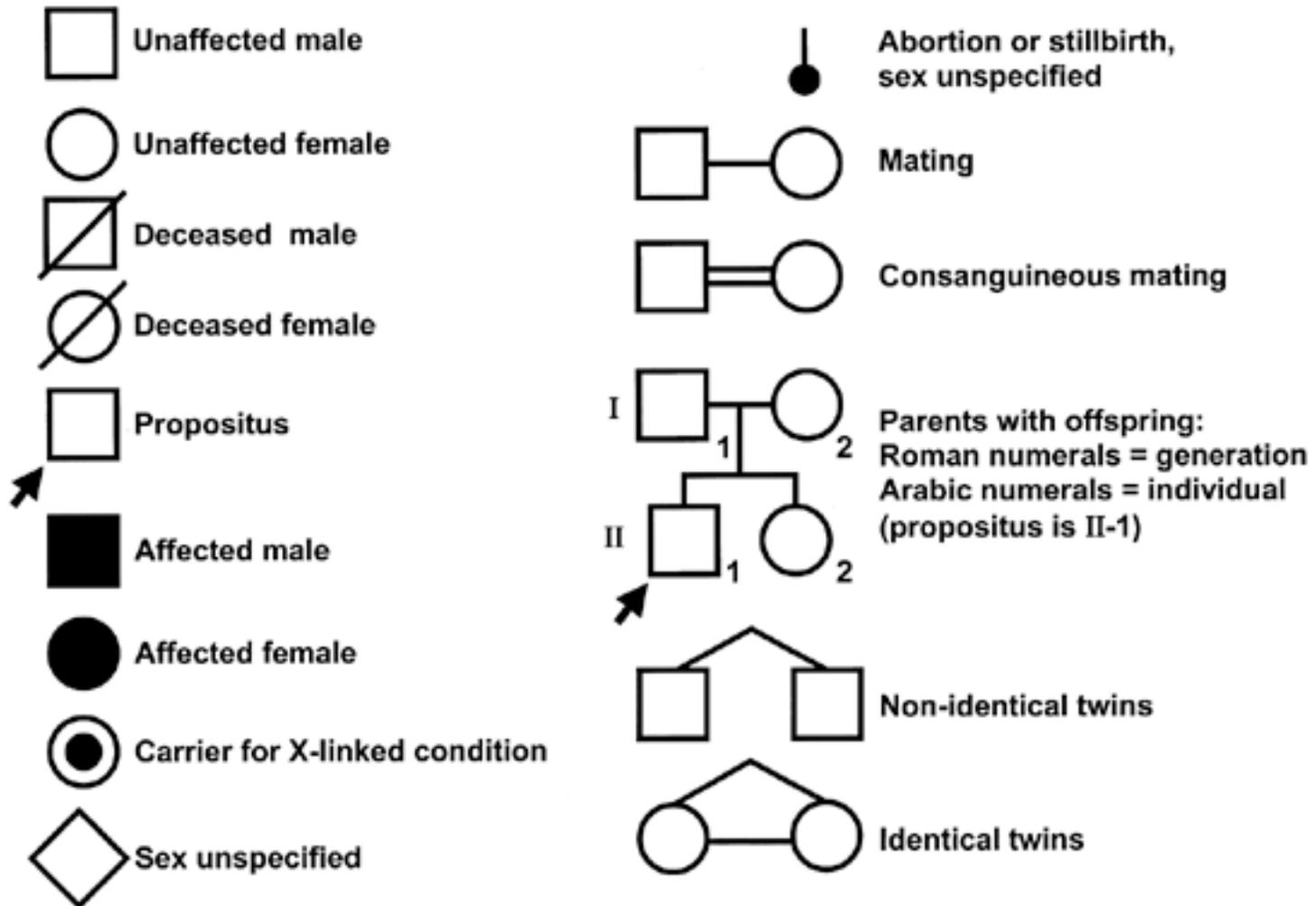


MALATTIE GENETICHE



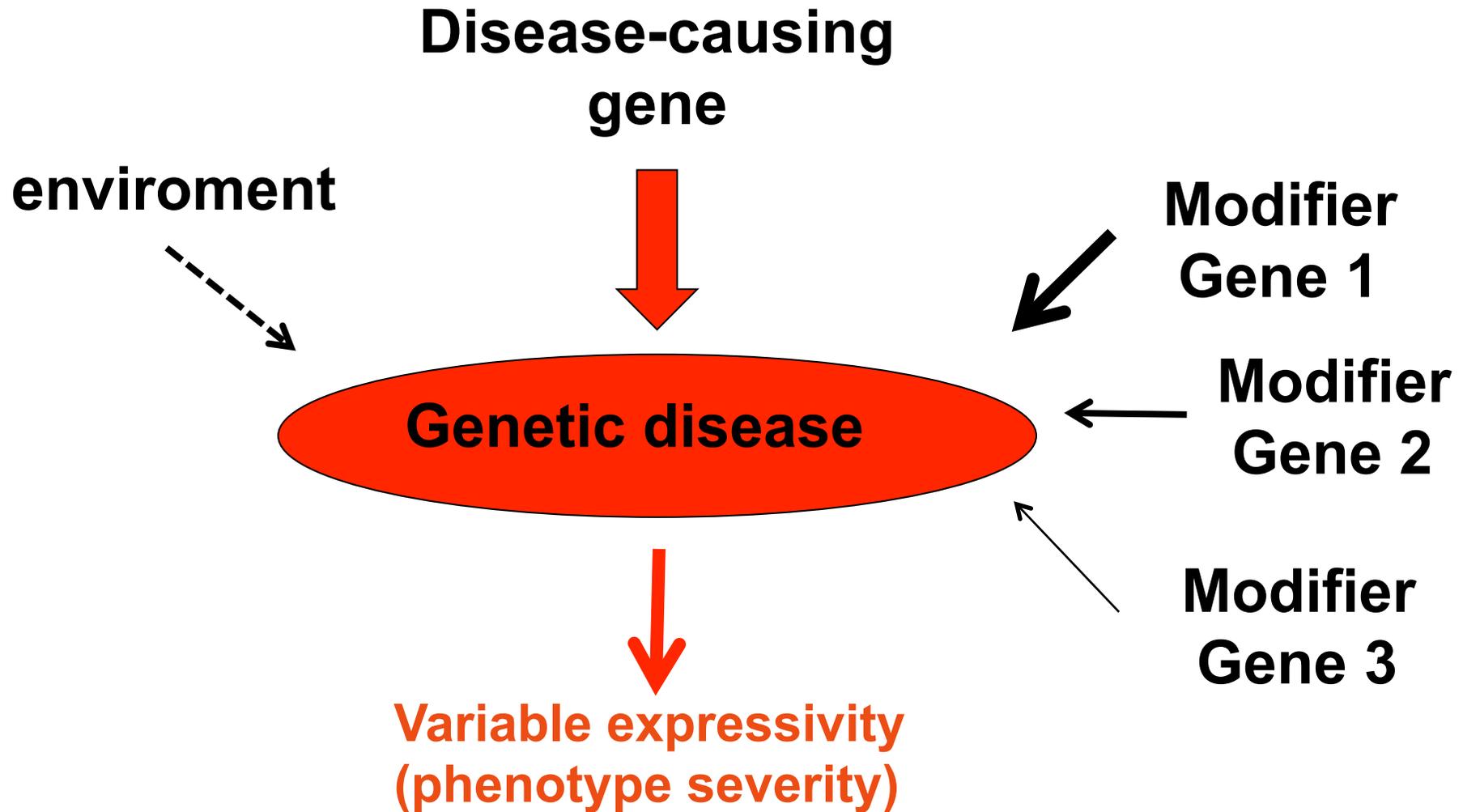
Commonly used pedigree symbols in pedigrees



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

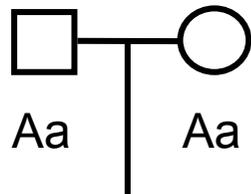
**Il fenotipo degli eterozigoti è indistinguibile
da quello degli omozigoti normali**

(A: allele normale, a: allele mutato)

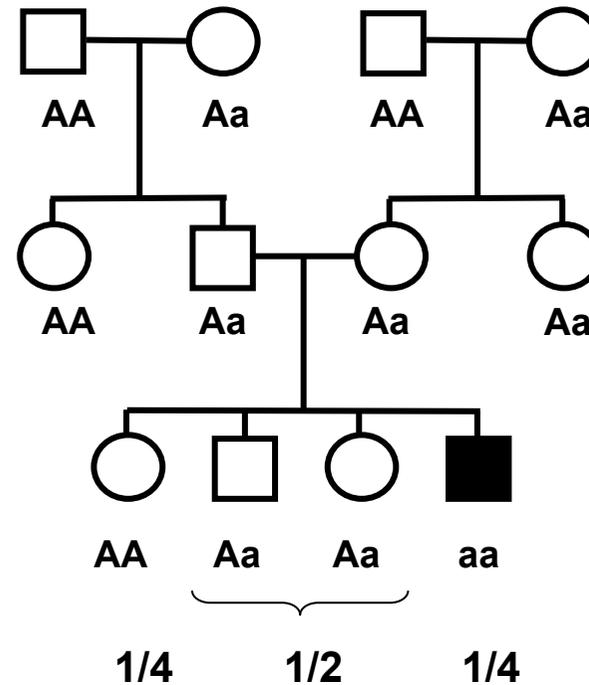
AA, Aa = normale

aa = affetto

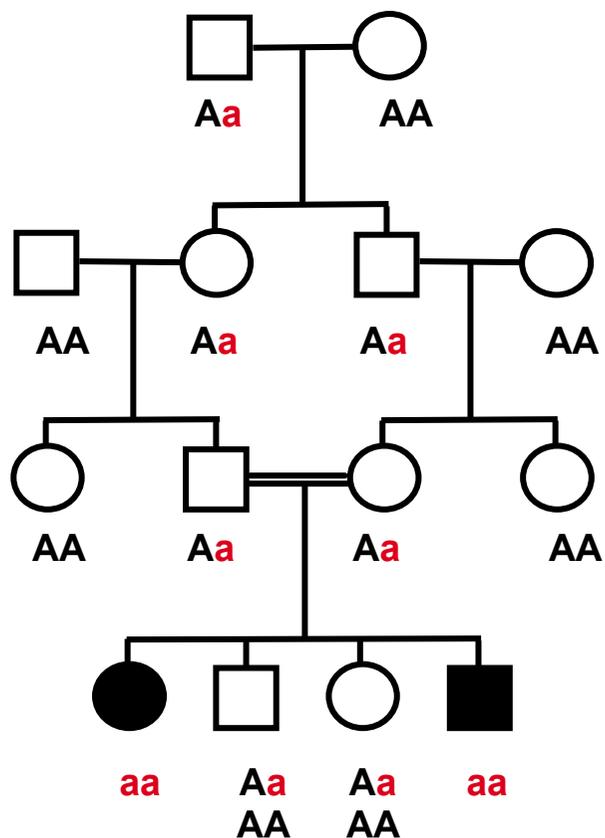
Ereditarietà autosomica recessiva



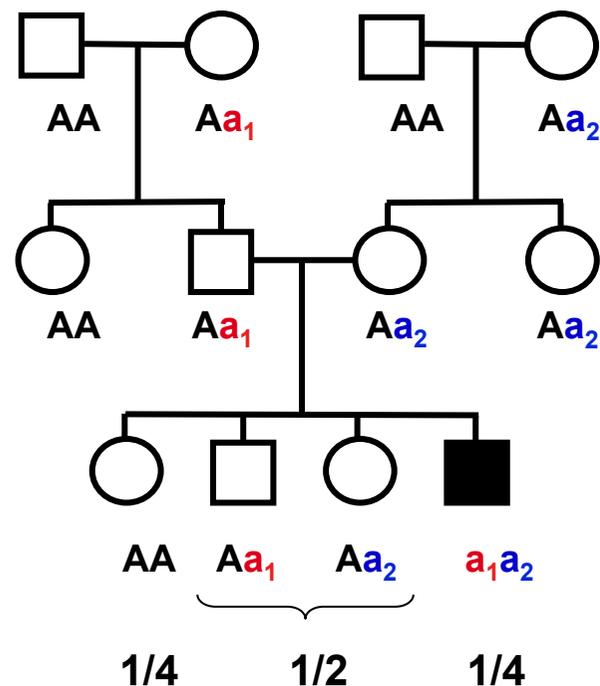
Gametes ♀ ♂	A	a
A	AA Homozygous Unaffected	Aa Heterozygous Unaffected
a	Aa Heterozygous Unaffected	aa Homozygous Affected



Ereditarietà autosomica recessiva



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



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

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)

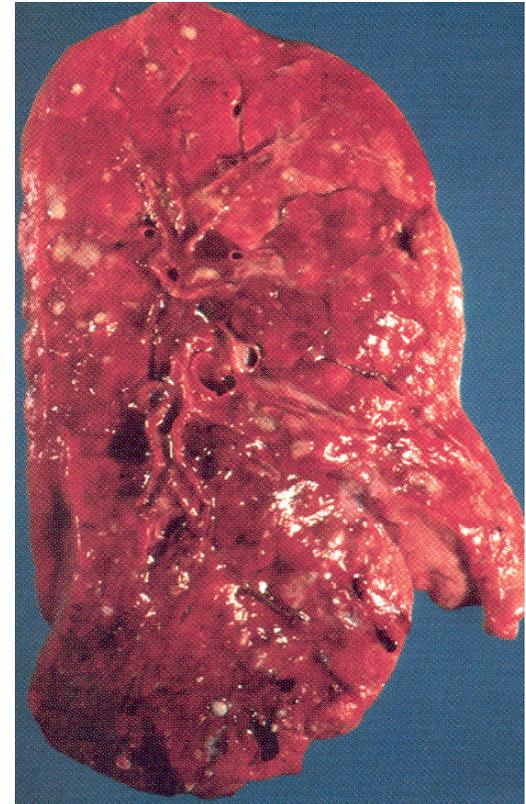
Caratteristiche cliniche: malattia polmonare cronica, insufficienza pancreatica esocrina, crescita stentata, azoospermia ostruttiva, ileo da meconio, aumentata concentrazione del cloro nel sudore.

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. 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 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

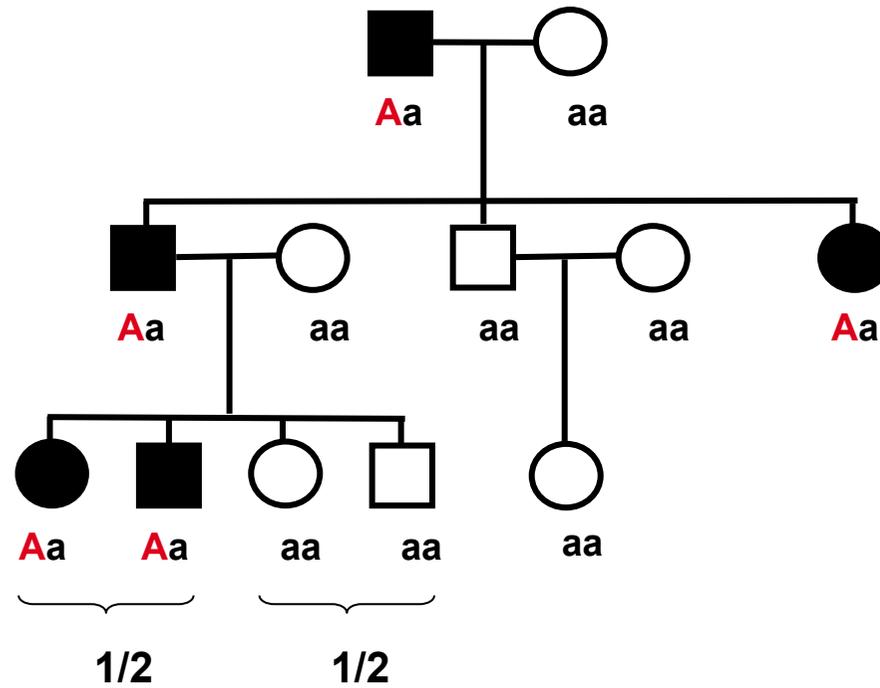
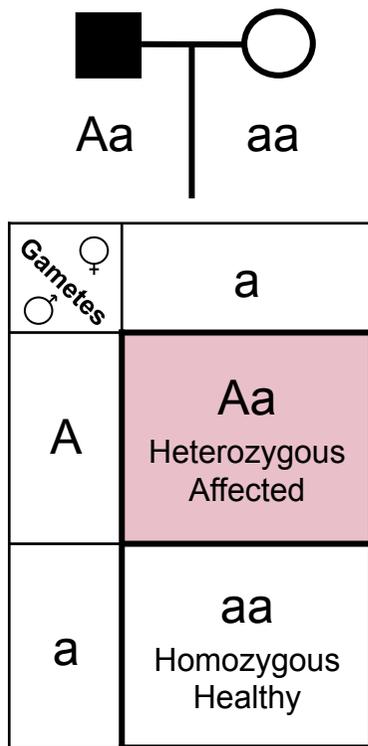
Individuo affetto è eterozigote

(a: allele normale, A: allele mutato)

aa: normale

AA, Aa: affetto

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

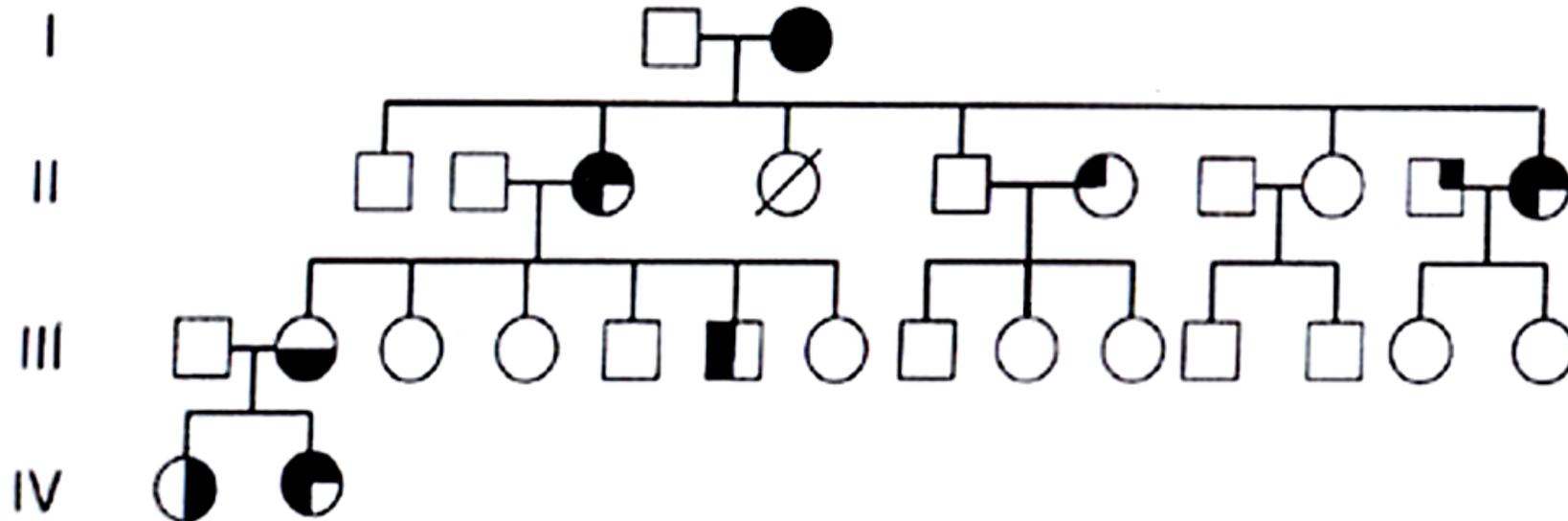
- **Espressività variabile**

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

Complicazioni rispetto ai principali modelli di ereditarietà mendeliana



Sindrome di Waardenburg:

malattia autosomica dominante con espressività variabile

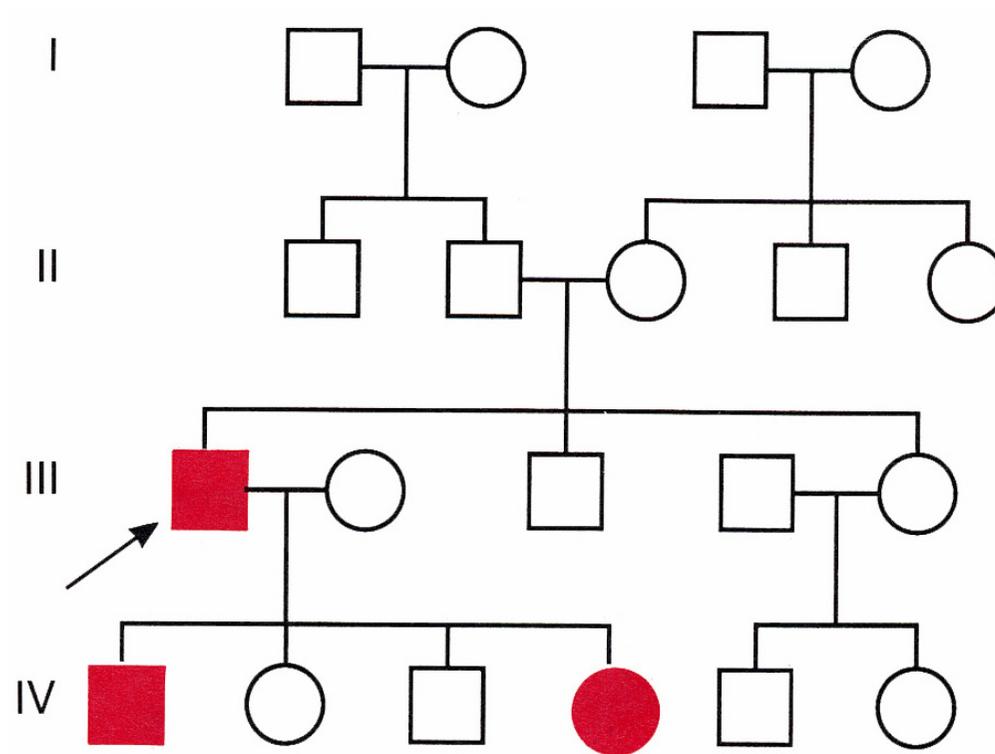
I quadrante: sordità

II quadrante: occhi di colore diverso

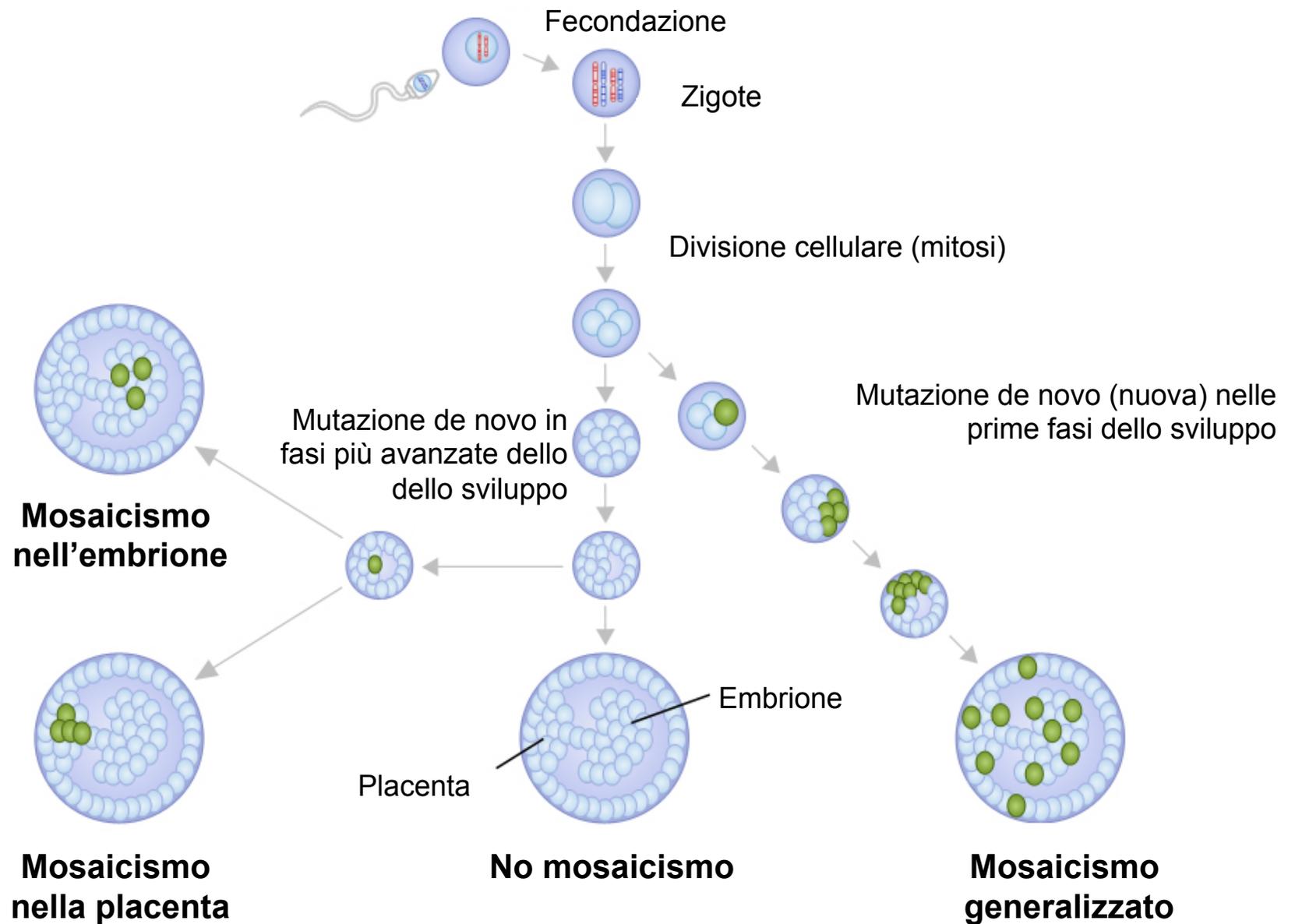
III quadrante: ciuffo di capelli bianchi sulla fronte

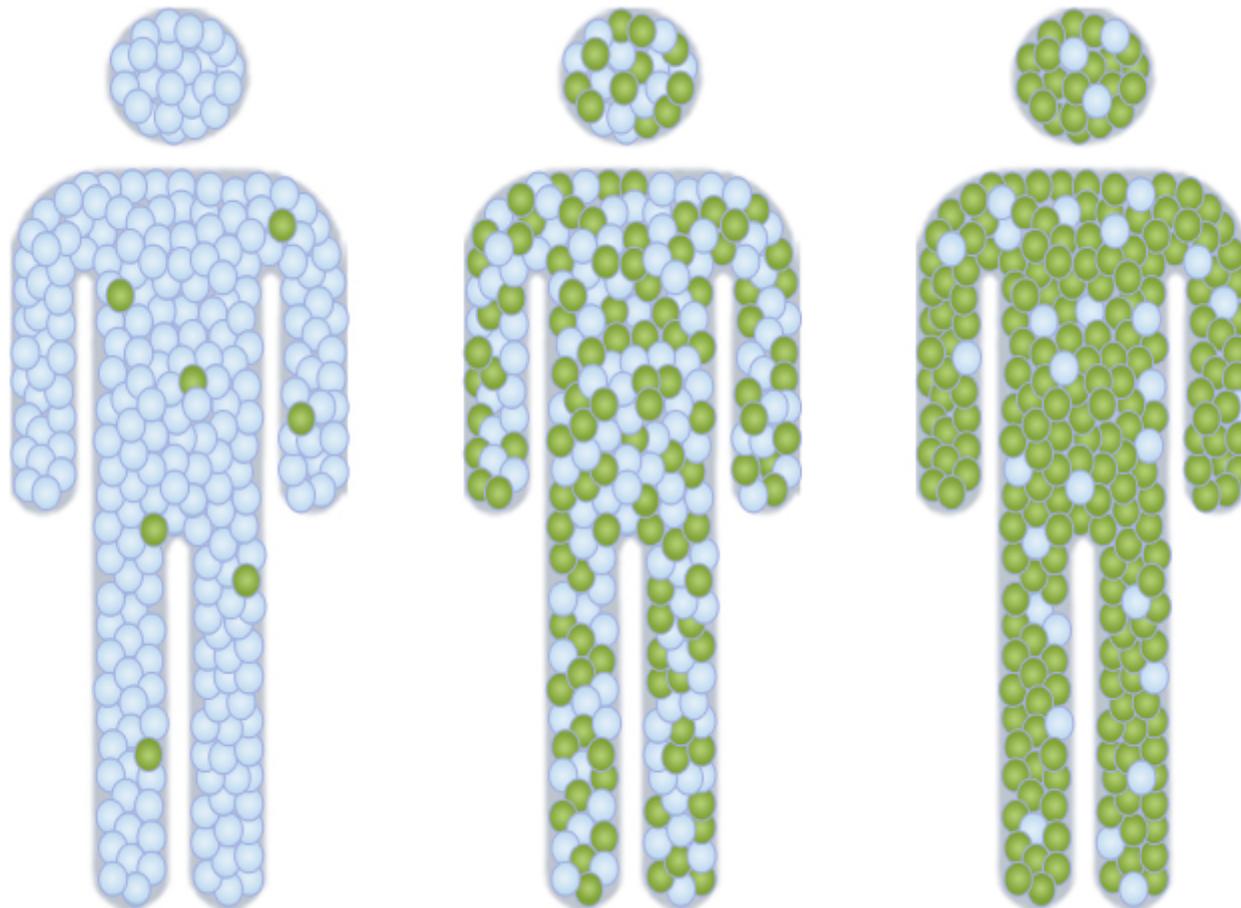
IV quadrante: precoce incanutimento

Malattia autosomica dominante con nuova mutazione nel probando



Complicazioni rispetto ai principali modelli di ereditarietà mendeliana: mosaicismo





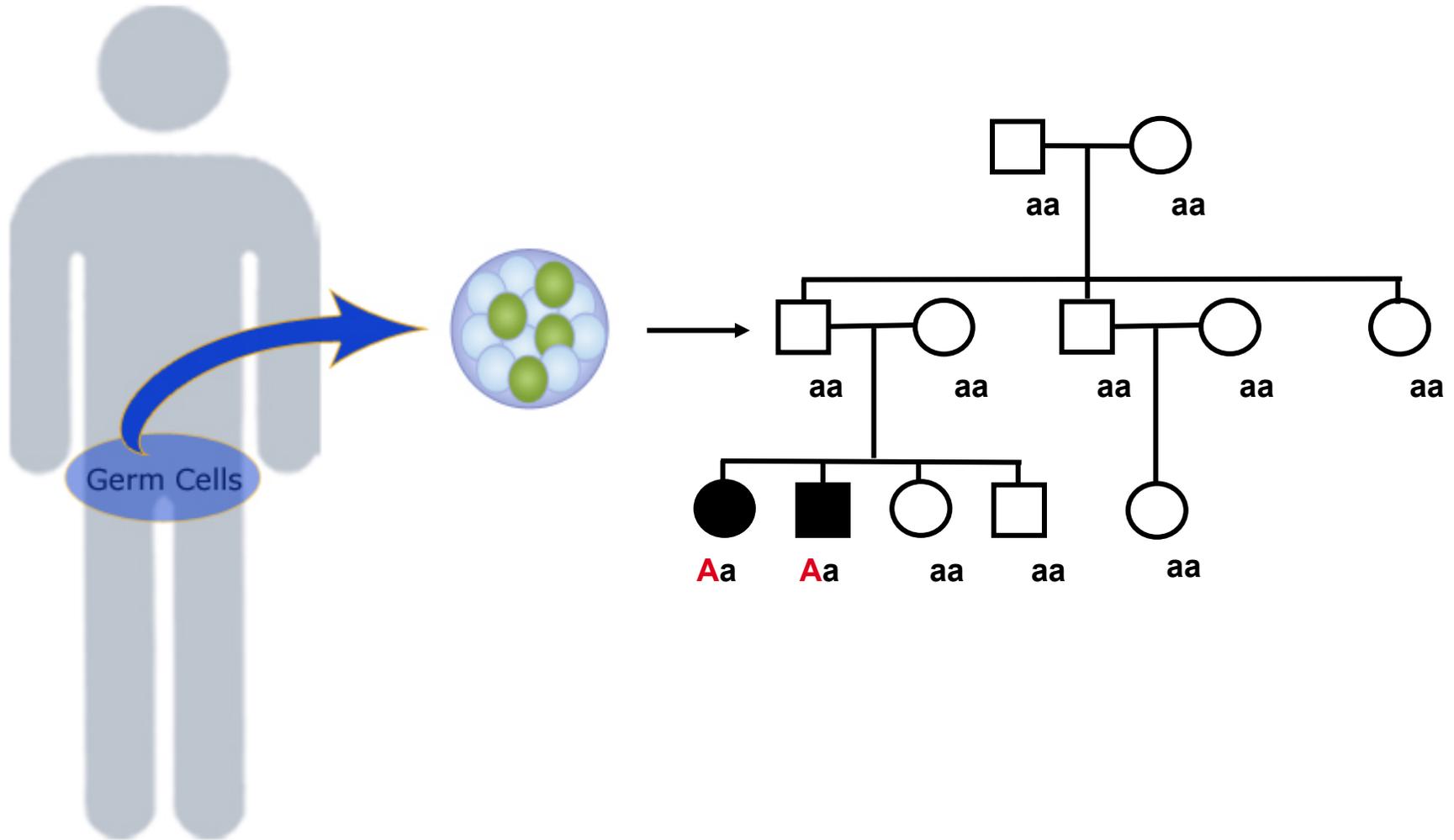
Mosaicismo:

**Livello
basso**

**50% cellule
mutate**

**Livello
alto**

Mosaicismo germinale



Acondroplasia

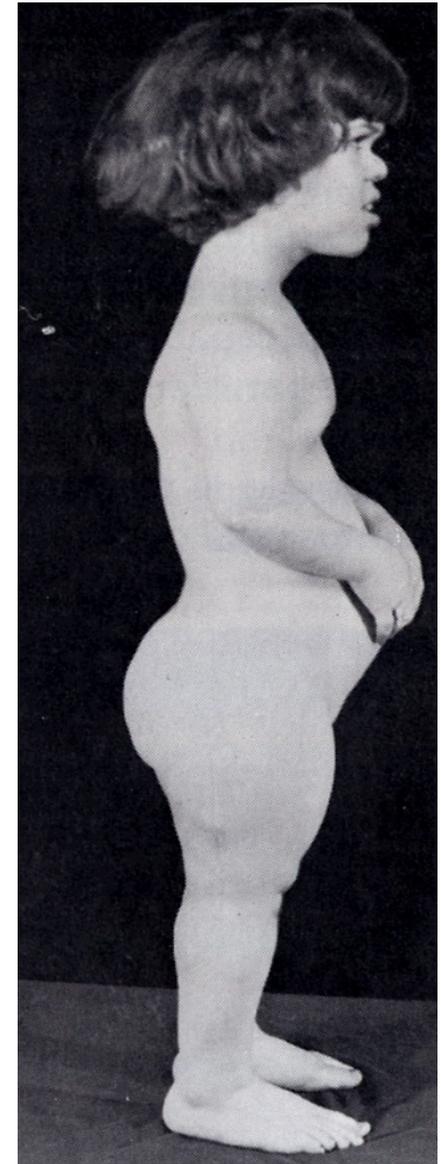
Caratteristiche cliniche: nanismo con arti corti, facies caratteristica.

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.

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

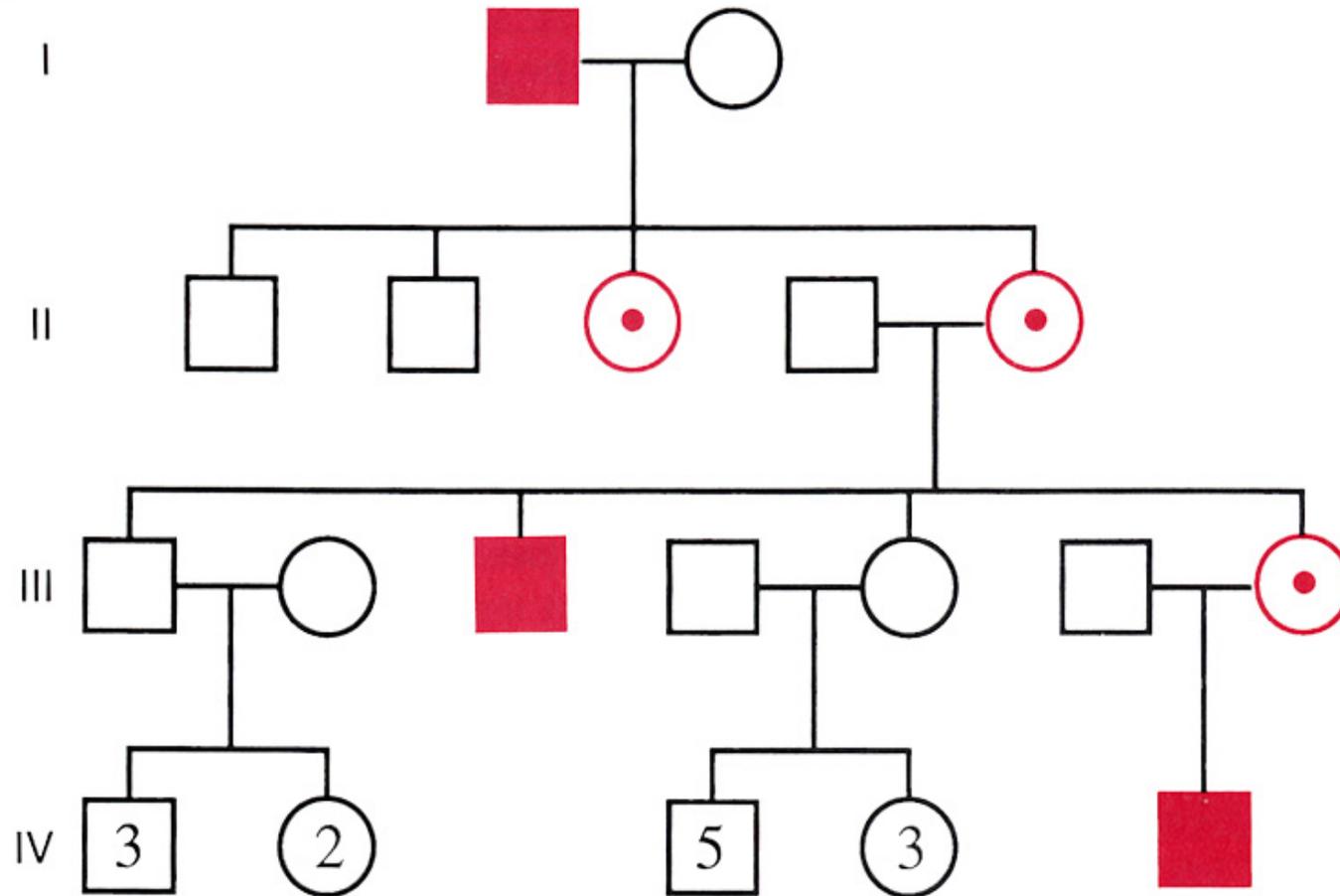
a: allele normale
A: allele mutato



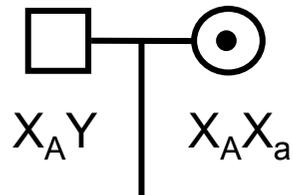
a: normale
A: affetto

aa: normale
Aa: affetto
AA: affetto

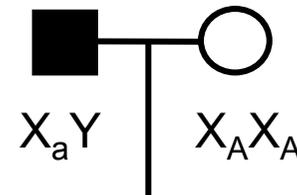
Malattie X-linked recessive



Ereditarietà X-linked recessiva

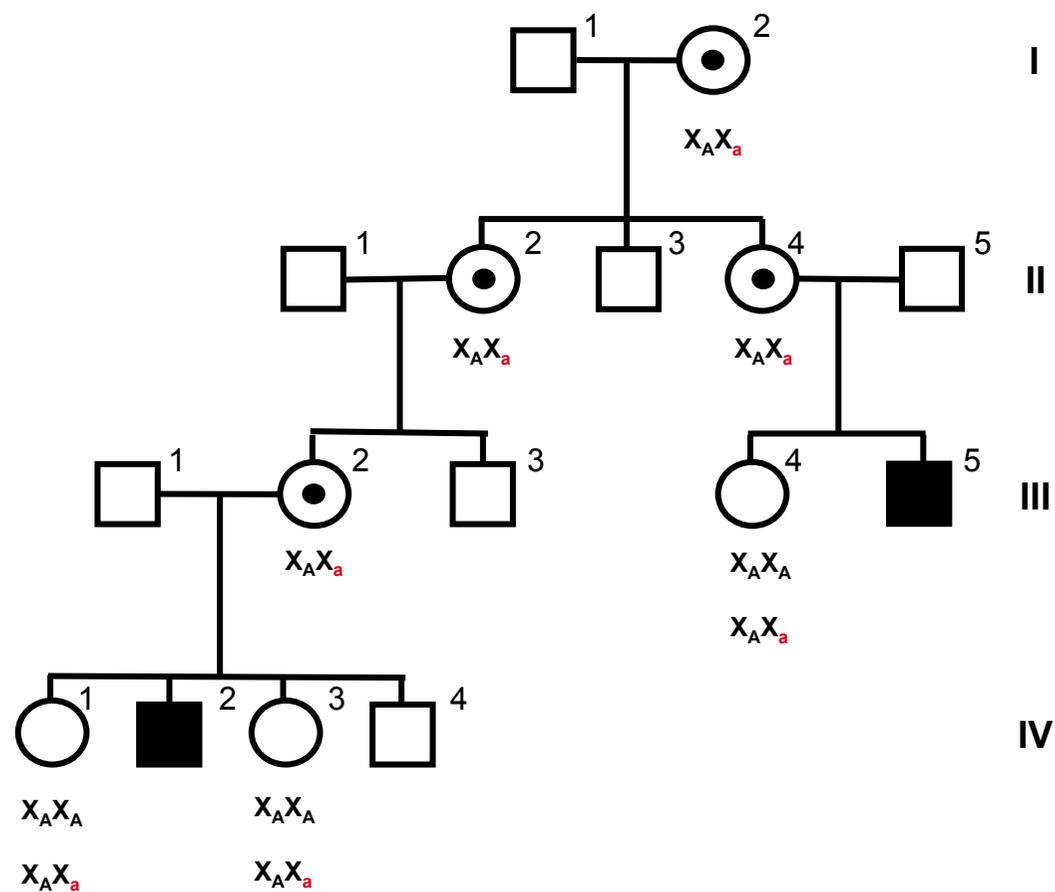


Gametes	X_A	X_a
X_A	$X_A X_A$ Homozygous Unaffected Female	$X_A X_a$ Heterozygous Unaffected Female
Y	$X_A Y$ Unaffected Male	$X_a Y$ Affected Male



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

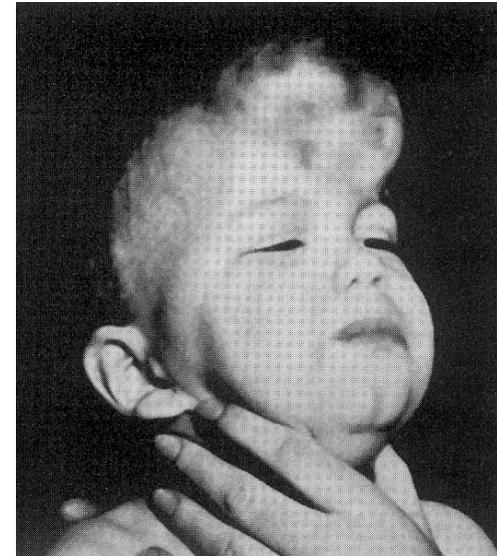
Caratteristiche cliniche: disordine della coagulazione con sanguinamento prolungato di ferite ed emorragie di zone contuse nelle articolazioni e nei muscoli.

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

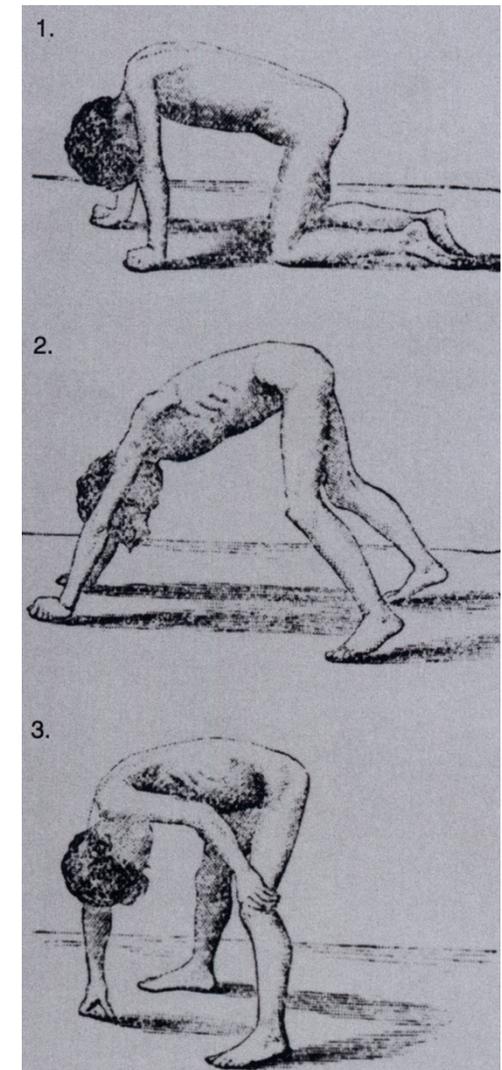
Caratteristiche cliniche: progressiva debolezza muscolare, pseudoipertrofia dei polpacci, età d'insorgenza a 3-4 anni. Difficoltà respiratorie e dell'attività cardiaca. Letale tra 10 e 20 anni.

Incidenza: 1:3000 maschi.

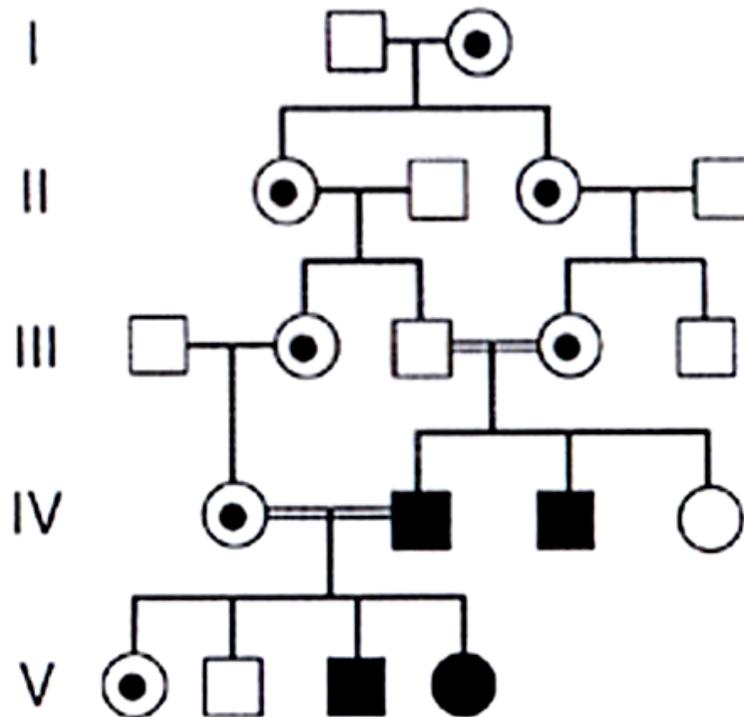
Genetica: legata all'X recessiva, circa 1/3 dei pazienti sono nuove mutazioni.

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.

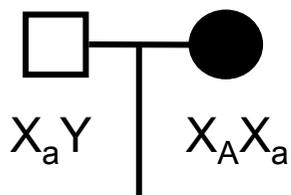
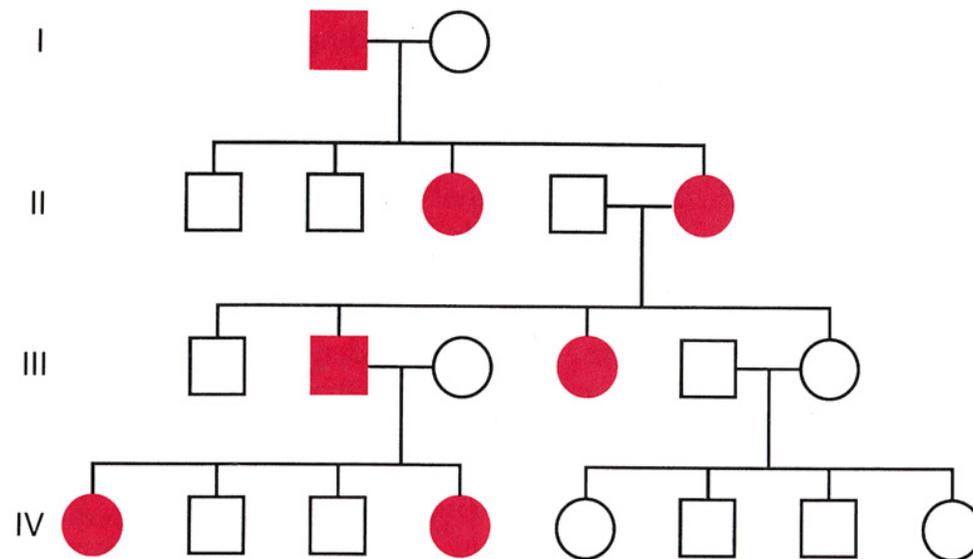


Famiglia con un carattere recessivo legato all' X in cui la consanguineità produce una femmina affetta e un' apparente trasmissione da maschio a maschio.

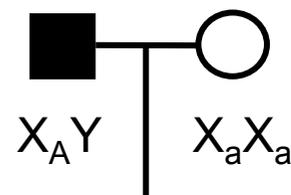


Malattie X-linked dominanti

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

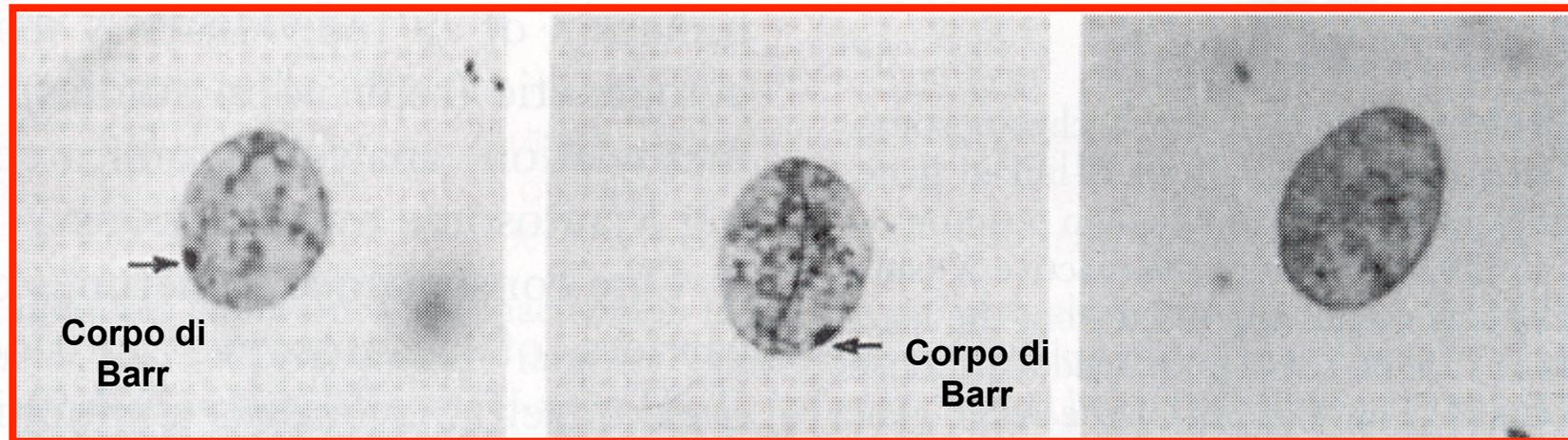
Compensazione del
dosaggio genico

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



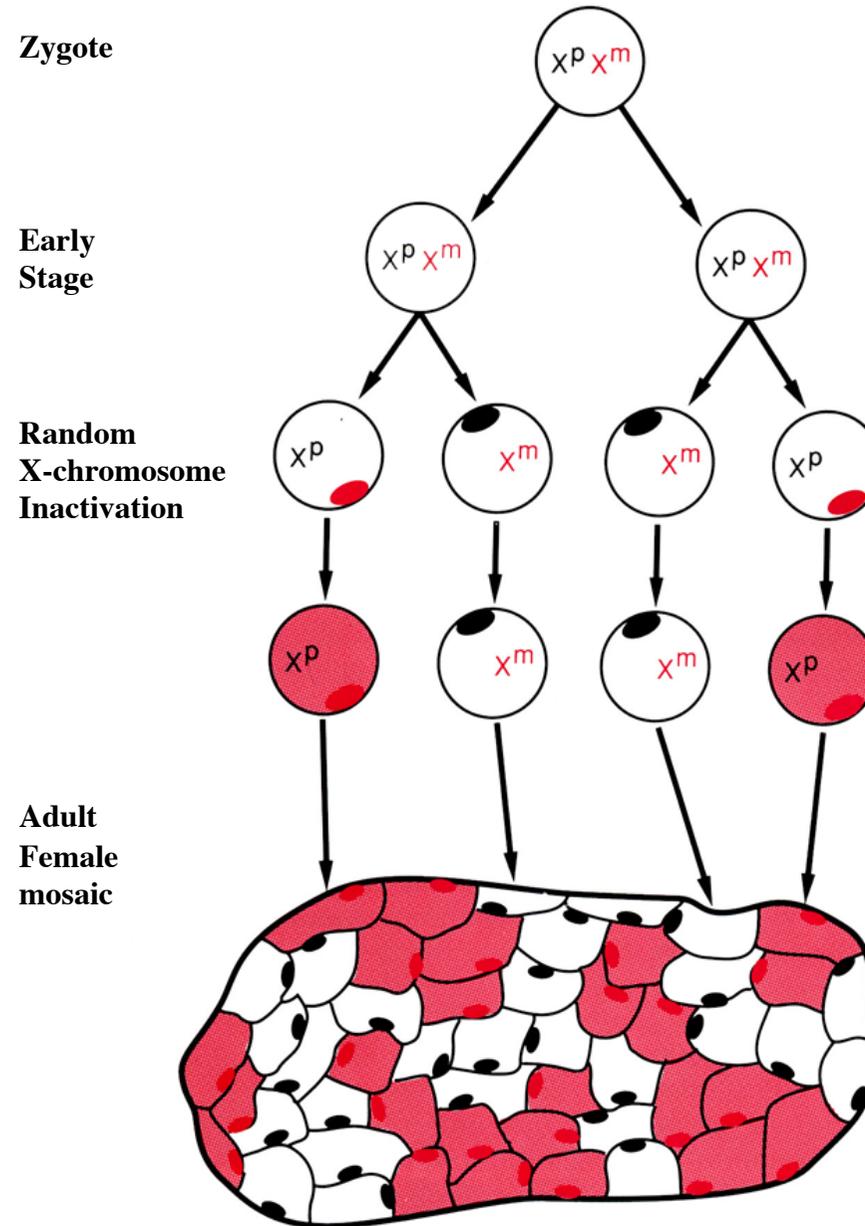
Attenzione: alcuni geni del cromosoma X inattivato
sfuggono all'inattivazione

Inattivazione di tutti i cromosomi X tranne 1

Sex Chromosomes and the Barr Body

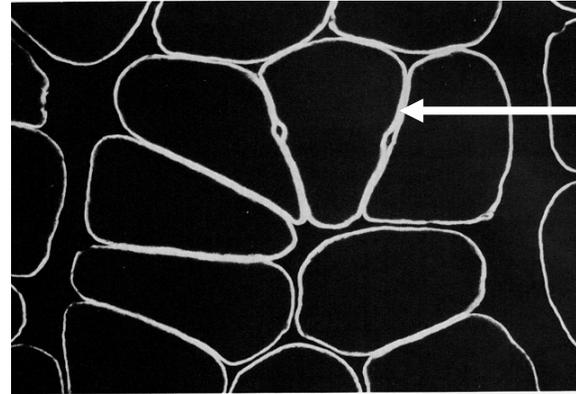
Sexual phenotype	Karyotype	Barr bodies
Male	46,XY; 47,XYY	0
	47,XXY; 48,XXYY	1
	48,XXX; 49,XXXYY	2
	49,XXXXY	3
Female	45,X	0
	46,XX	1
	47,XXX	2
	48,XXXX	3
	49,XXXXX	4

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



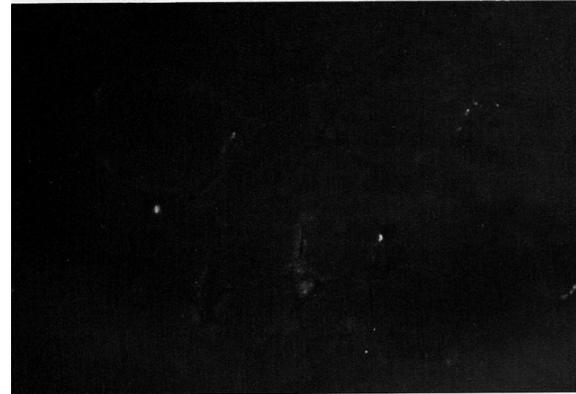
**Biopsie muscolari per rivelare la presenza di distrofina
(proteina non presente in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne - DMD)**

Maschio normale

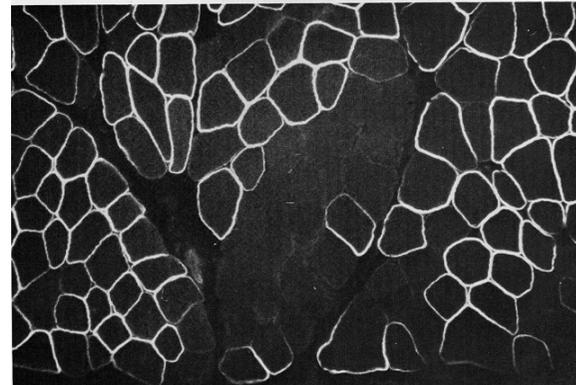


Distrofina

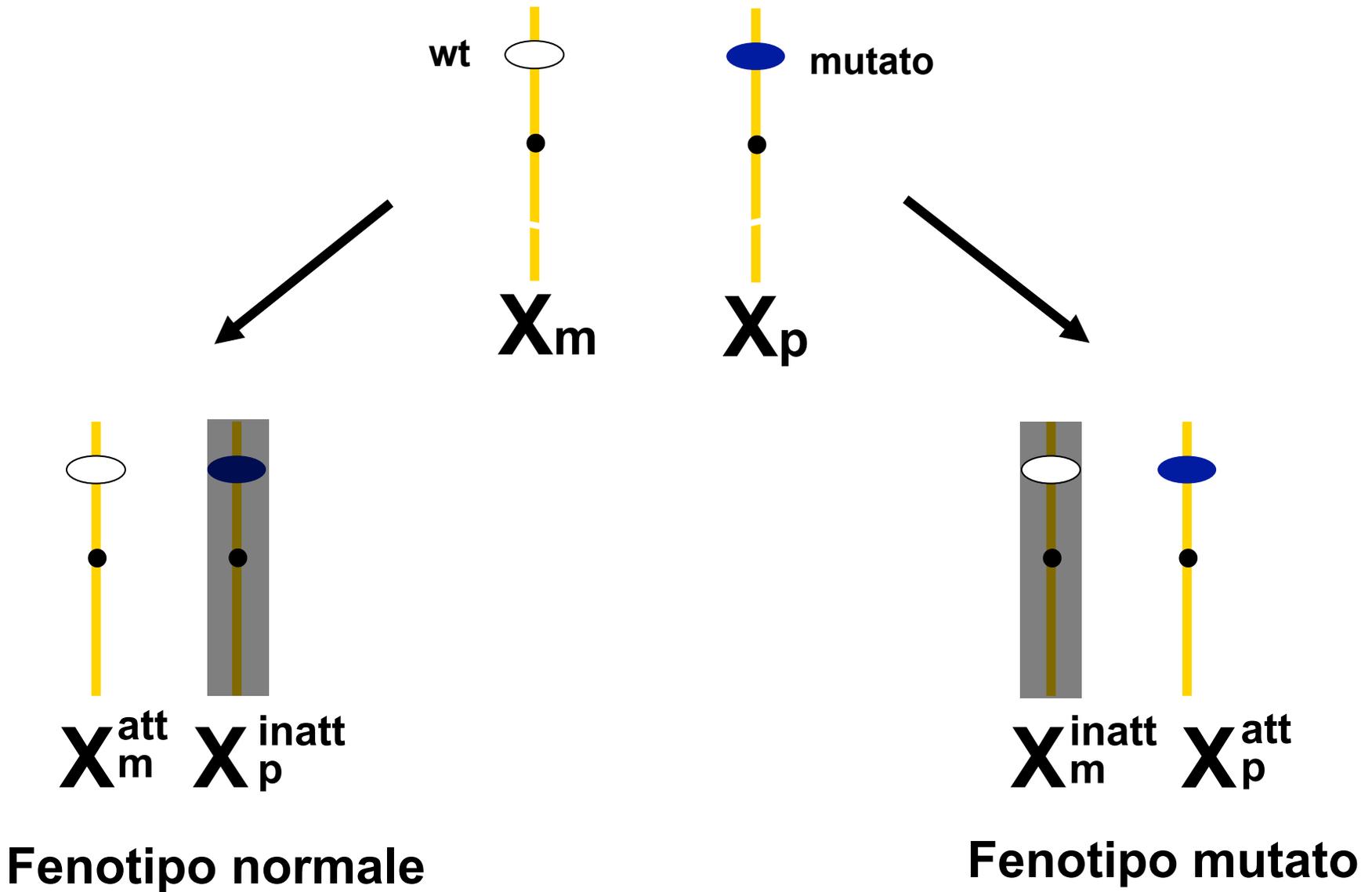
Maschio affetto

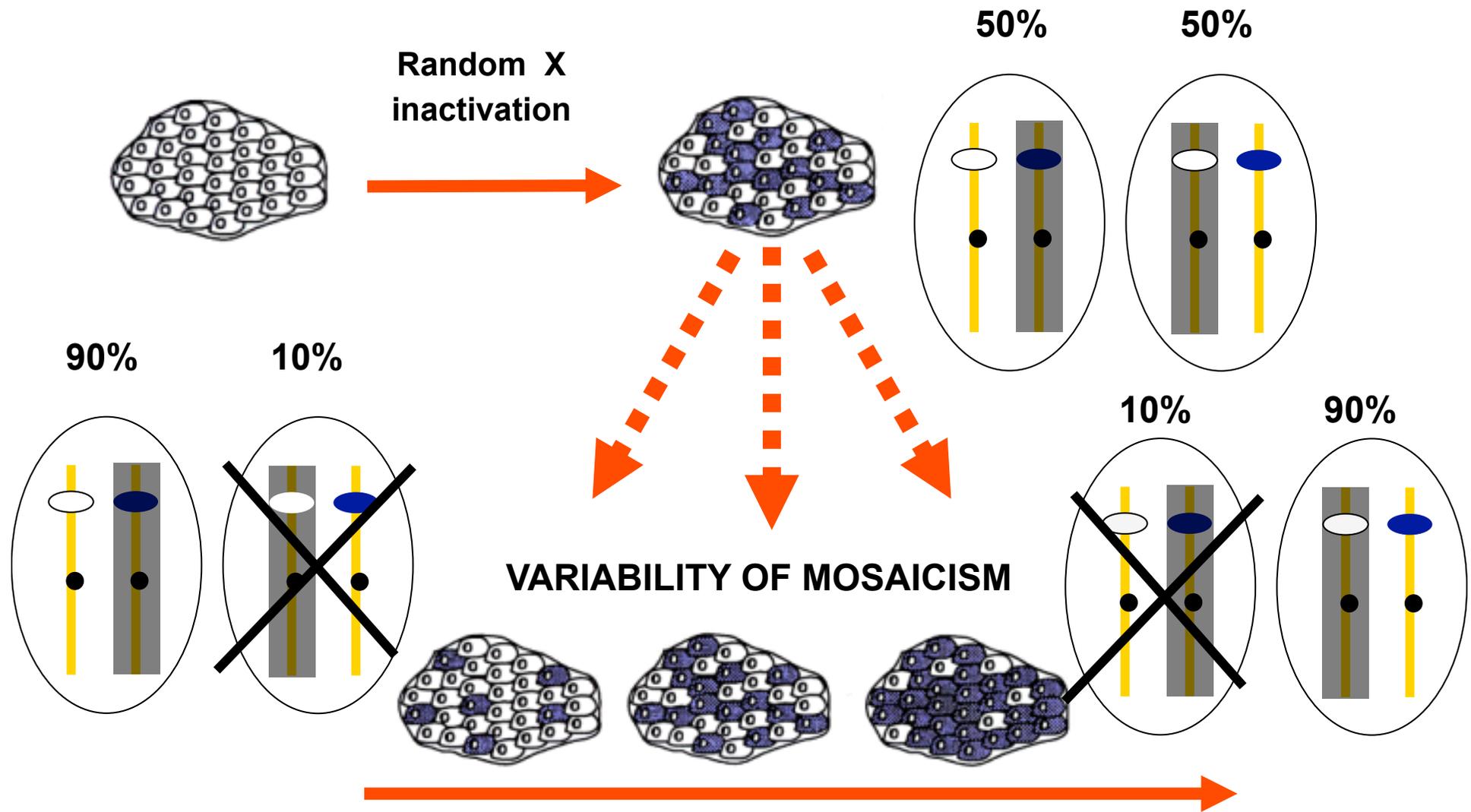


Femmina portatrice



Inattivazione X e manifestazione fenotipo mutato





Increasing clinical expression or severity in heterozygotes

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
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).**
- **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](#)

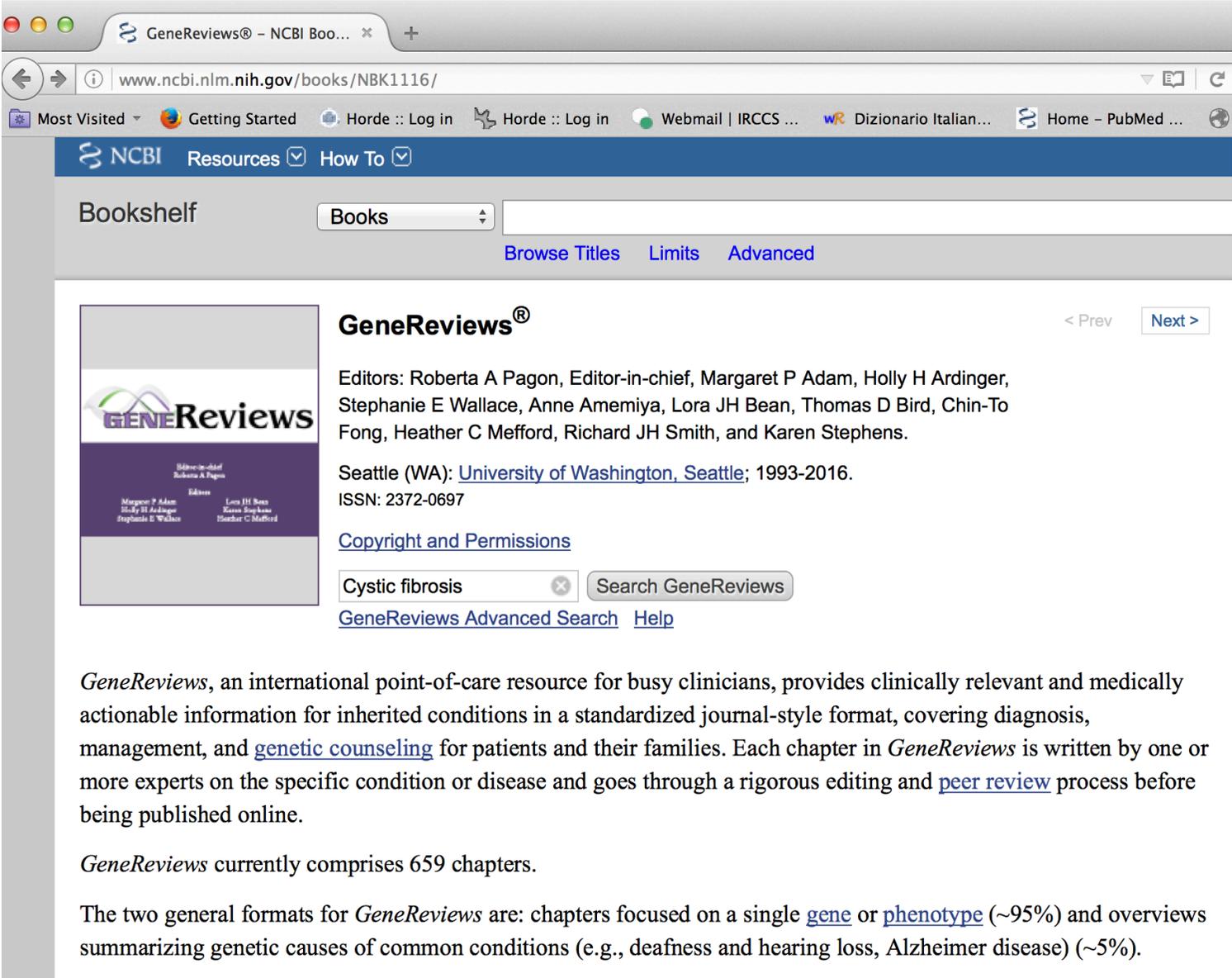
Need help? : [Example Searches](#), [OMIM Search Help](#), [OMIM Tutorial](#)

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



The screenshot shows a web browser window with the URL www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/. The page is titled "GeneReviews®" and is part of the NCBI Bookshelf. The main content area displays the book "GeneReviews®" with the following details:

- 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.
- Location:** Seattle (WA): [University of Washington, Seattle](http://www.washington.edu); 1993-2016.
- ISSN:** 2372-0697

Below the book information, there is a search bar with the text "Cystic fibrosis" and a "Search GeneReviews" button. There are also links for "Copyright and Permissions", "GeneReviews Advanced Search", and "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%).