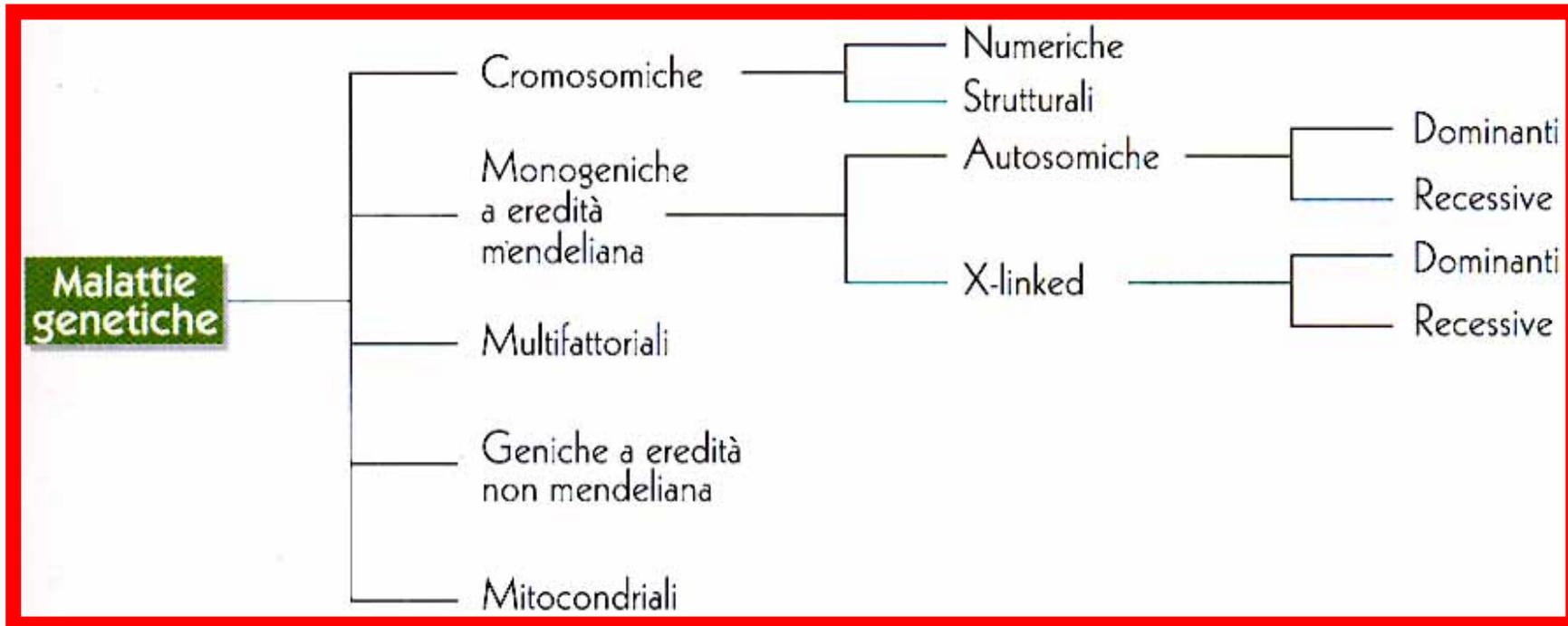


MALATTIE GENETICHE & EREDITARIETÀ



Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

e-mail: mromano@units.it

Malattia	Prevalenza alla nascita (%)
Cromosomica	0,6-0,9
Monogenica	
autosomica dominante	0,3-0,95
autosomica recessiva	0,2-0,25
legata all'X	0,05-0,2
Difetti congeniti	2-5
TOTALE	3-7

Trasmissione delle Malattie genetiche

Lo studio della trasmissione delle malattie genetiche è finalizzato a prevedere
se
con quale frequenza
in quali condizioni
una certa malattia si presenterà in una famiglia

- Descritti più di 5000 malattie con meccanismo di eredità di tipo Mendeliano
- 80-85% di queste mutazioni può essere ereditato
- Ogni individuo è portatore (carrier) di 5-8 alleli alterati

Condition	Estimated frequency/1000 live births	Abnormality
Red-green colour blindness	80*	X
Total autosomal dominant disease	10	AD
Dominant otosclerosis	3	AD
Klinefelter's syndrome (XXY)	2*	C
Familial hypercholesterolaemia	2	AD
Total autosomal recessive disease	2	AR
Trisomy 21 (Down)	1.5	C
XYY	1.5*	C
Adult polycystic kidney disease	1	AD
Triple X syndrome	0.6†	C
Cystic fibrosis	0.5	AR
Fragile X-linked mental retardation	0.5*	X
Non-specific X-linked mental retardation	0.5*	X
Recessive mental retardation	0.5	AR
Neurofibromatosis	0.4	AR
Turner syndrome (XO)	0.4†	C
Duchenne muscular dystrophy	0.3*	X
Haemophilia A	0.2*	X
Trisomy 18 (Edward's)	0.12	C
Polyposis coli	0.1	AD
Trisomy 13 (Patau's)	0.07	C

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessive; X = sex-linked disorder; C = chromosomal disorder.

*per 1000 male births; †per 1000 female births.

TABLE 13-1 SOME IMPORTANT GENETIC DISORDERS

DISORDER	SYMPTOM	DEFECT	DOMINANT/ RECESSIVE	FREQUENCY AMONG HUMAN BIRTHS
Cystic fibrosis	Mucus clogging lungs, liver, and pancreas	Failure of chloride ion transport mechanism	Recessive	$\frac{1}{1800}$ (caucasian)
Sickle cell anemia	Poor blood circulation	Abnormal hemoglobin molecules	Recessive	$\frac{1}{1600}$ (African-Americans)
Tay-Sachs disease	Deterioration of central nervous system in infancy	Defective form of enzyme hexosaminidase A	Recessive	$\frac{1}{1600}$ (Ashkenazim Jews)
Phenylketonuria	Failure of brain to develop in infancy	Defective form of enzyme phenylalanine hydroxylase	Recessive	$\frac{1}{18,000}$
Hemophilia (Royal)	Failure of blood to clot	Defective form of blood clotting factor IX	Sex-linked recessive	$\frac{1}{7000}$
Huntington's disease	Gradual deterioration of brain tissue in middle age	Production of an inhibitor of brain cell metabolism	Dominant	$\frac{1}{10,000}$
Muscular dystrophy (Duchenne)	Wasting away of muscles	Degradation of myelin coating of nerves stimulating muscles	Sex-linked recessive	$\frac{1}{10,000}$
Hypercholesterolemia	Excessive cholesterol levels in blood, leading to heart disease	Abnormal form of cholesterol cell-surface receptor	Dominant	$\frac{1}{500}$

Mendeliana

Autosomica
Dominante
Recessiva

Legata all' X
Dominante
Recessiva

Malattie genetiche "Mendeliane"

- ❖ Le malattie genetiche "Mendeliane" prendono il nome da Gregor Mendel, un monaco agostiniano e scienziato austriaco del XIX secolo.
- ❖ Mendel è considerato il padre della genetica moderna grazie ai suoi esperimenti pionieristici sull'ereditarietà dei caratteri nelle piante.
- ❖ Attraverso lo studio del pisello, Mendel ha scoperto le leggi di Mendel sull'ereditarietà, che spiegano come i tratti ereditari vengono trasmessi da una generazione all'altra.
- ❖ Le malattie sono causate da mutazioni o alterazioni specifiche nei geni, che seguono un pattern di ereditarietà ben definito come la dominanza autosomica o la recessività autosomica.



Prima di Gregor Mendel (1822-1884), si credeva all'ereditarietà per **mescolanza dei caratteri**.

I risultati degli esperimenti effettuati a partire dalla metà del 1800 da Mendel con incroci di piante di pisello (*Pisum sativum*) erano però in netto contrasto con tale ipotesi.

Malattie genetiche "Mendeliane"

- ❖ **2015:** Il database Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ha registrato 5.434 fenotipi con una base molecolare conosciuta.
- ❖ **2024:** OMIM ha registrato 7.528 fenotipi con una base molecolare conosciuta.
- ❖ Incidenza totale delle malattie mendeliane: <5% delle nascite vive.

OMIM Gene Map Statistics <https://omim.org/statistics/geneMap>

OMIM Morbid Map Scorecard (Updated May 6th, 2024) :

Total number of phenotypes* for which the molecular basis is known	7,528
Total number of genes with phenotype-causing mutation	4,909
<small>* Phenotypes include (1) single-gene mendelian disorders and traits; (2) susceptibilities to cancer and complex disease (e.g., BRCA1 and familial breast-ovarian cancer susceptibility, 113705.0001, and CFH and macular degeneration, 134370.0008); (3) variations that lead to abnormal but benign laboratory test values ("nondiseases") and blood groups (e.g., lactate dehydrogenase B deficiency, 150100.0001 and ABO blood group system, 110300.0001); and (4) select somatic cell genetic disease (e.g., GNAS and McCune-Albright syndrome, 139320.0008 and IDH1 and glioblastoma multiforme, 147700.0001.)</small>	

Basi molecolari e biochimiche delle malattie monogeniche

- ❖ **Mutazioni genetiche:** Le malattie monogeniche sono causate da mutazioni in singoli geni, che possono essere ereditate da uno o entrambi i genitori.
- ❖ **Effetti:** Le mutazioni possono causare un'amplificazione, una perdita o un'alterazione della funzione proteica codificata dal gene interessato.
- ❖ **Funzione proteica alterata:** Le mutazioni possono portare a proteine malformate o non funzionali, compromettendo processi cellulari cruciali.
- ❖ **Trasmissione ereditaria:** Le malattie monogeniche possono essere trasmesse attraverso diversi modelli ereditari, tra cui autosomico dominante, a. recessivo e legato al cromosoma X.
- ❖ **Manifestazioni cliniche:** Le malattie monogeniche possono manifestarsi con una vasta gamma di sintomi, a seconda del gene coinvolto e del tipo di mutazione presente.
- ❖ **Diagnosi:** Il sequenziamento del DNA e le tecniche di analisi genetica consentono di identificare le mutazioni responsabili di molte malattie monogeniche.
- ❖ **Terapie:** Approcci terapeutici mirati, come la terapia genica e la terapia con farmaci mirati, stanno emergendo come promettenti per trattare alcune malattie monogeniche.

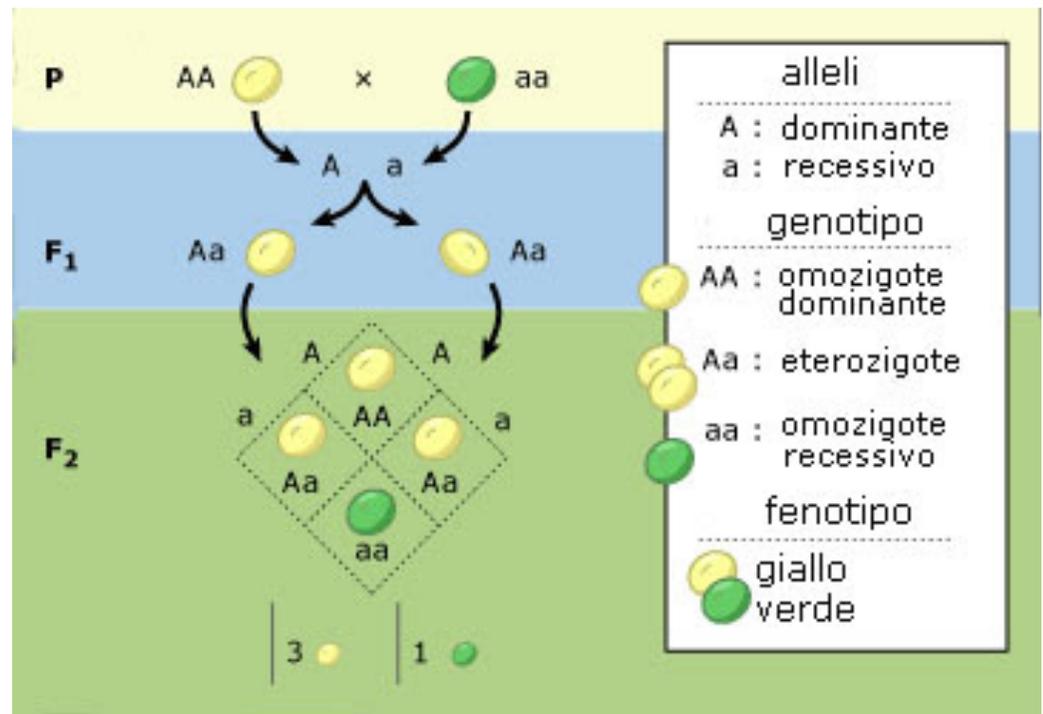
Dominante & Recessivo

Dominante

- ❖ Un allele **dominante** è un tipo di allele che si esprime quando è presente in una copia, mascherando l'effetto di un allele recessivo.
- ❖ In un individuo eterozigote, che ha una copia di un allele dominante e una copia di un allele recessivo per un particolare gene, l'allele dominante determinerà il fenotipo.
- ❖ Gli individui omozigoti per l'allele dominante (due copie dell'allele dominante) e gli individui eterozigoti mostreranno lo stesso fenotipo.

Recessivo

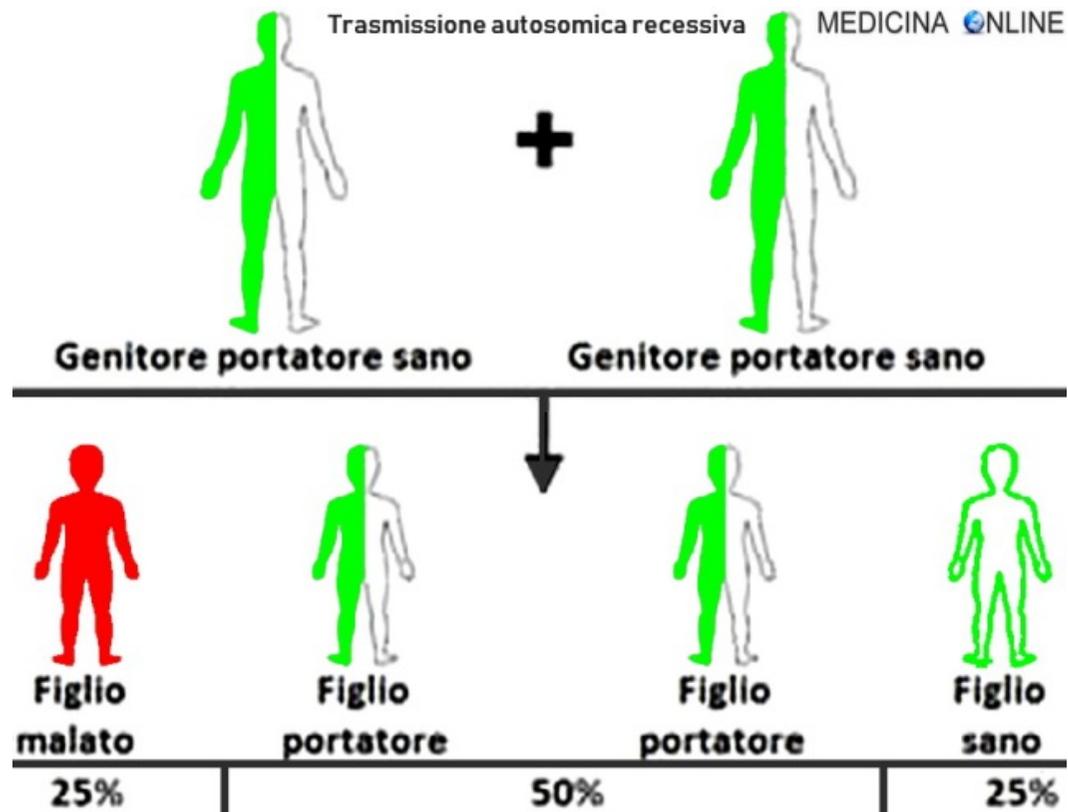
- ❖ Un allele **recessivo** è un tipo di allele che si esprime solo quando sono presenti due copie dello stesso allele (omozigosi).
- ❖ Negli individui eterozigoti, l'allele recessivo viene mascherato dall'allele dominante e non determina il fenotipo.
- ❖ Gli individui devono ereditare due copie dell'allele recessivo per manifestare il fenotipo correlato all'allele recessivo.



Basi molecolari di dominanza e recessività

Alleli	Funzionalità	Funzione	
Recessivo Norm/ Mut	50%	Sufficiente	Enzimi
Dominanza aploinsufficiente Norm/ Mut		Insufficiente	Fattori Transcrizionali Proteine Strutturali Recettori
Dominanza negativa Normale Mutante	50% 50%	Proteina funzionale Proteina NON funzionale	Proteine multimeriche
Dominanza Guadagno di Funzione Normale Mutante	50% 50%	Proteina funzionale Proteina con funzione nuova/aumentata	Oncogeni

MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE



MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE

Ereditarietà

- ❖ Le malattie autosomiche recessive sono causate da mutazioni in geni situati su autosomi non sessuali (cromosomi non sessuali).
- ❖ Affinché la malattia si manifesti, entrambi i genitori devono essere portatori eterozigoti della mutazione.
- ❖ La probabilità che un bambino erediti la malattia da entrambi i genitori portatori è del 25% in ogni gravidanza.
- ❖ Se un malato si unisce ad un portatore -> 50% di probabilità di generare figli malati

Fenotipo

- ❖ Gli individui affetti da malattie autosomiche recessive mostrano il fenotipo solo se ereditano due copie della mutazione (omozigosi).
- ❖ Gli eterozigoti per la mutazione sono portatori sani e non mostrano sintomi della malattia.

Manifestazioni Cliniche

- ❖ Le manifestazioni cliniche delle malattie autosomiche recessive possono variare ampiamente a seconda del gene coinvolto e della gravità della mutazione.
- ❖ Molte malattie autosomiche recessive sono caratterizzate da sintomi precoci e spesso gravi, poiché entrambe le copie del gene sono compromesse.

Frequenza

- ❖ Le malattie autosomiche recessive sono relativamente rare nella popolazione generale.
- ❖ La frequenza di portatori sani è più comune rispetto agli individui affetti, poiché gli individui eterozigoti possono trasmettere la mutazione senza mostrare sintomi.

MAR: Espressività e Penetranza

Espressività

- L'espressività si riferisce alla variazione nella gravità e nell'estensione dei sintomi tra gli individui affetti dalla stessa malattia genetica.
- Anche se gli individui con la stessa mutazione genetica possono avere sintomi simili, l'entità e la gravità dei sintomi possono variare considerevolmente.
- Fattori ambientali, epigenetici e genetici aggiuntivi possono influenzare l'espressività di una malattia genetica.

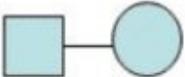
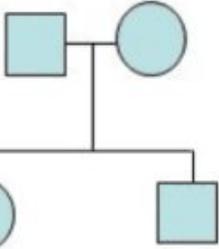
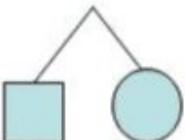
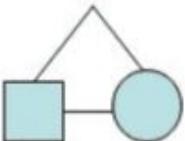
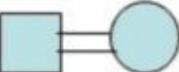
Penetranza

- La penetranza si riferisce alla probabilità con cui un individuo portatore di una mutazione genetica manifesta il fenotipo associato alla malattia.
- In caso di penetranza completa, tutti gli individui portatori della mutazione mostreranno il fenotipo associato alla malattia.
- Tuttavia, in alcuni casi, individui portatori della mutazione possono non mostrare alcun sintomo della malattia, fenomeno noto come "penetranza incompleta".

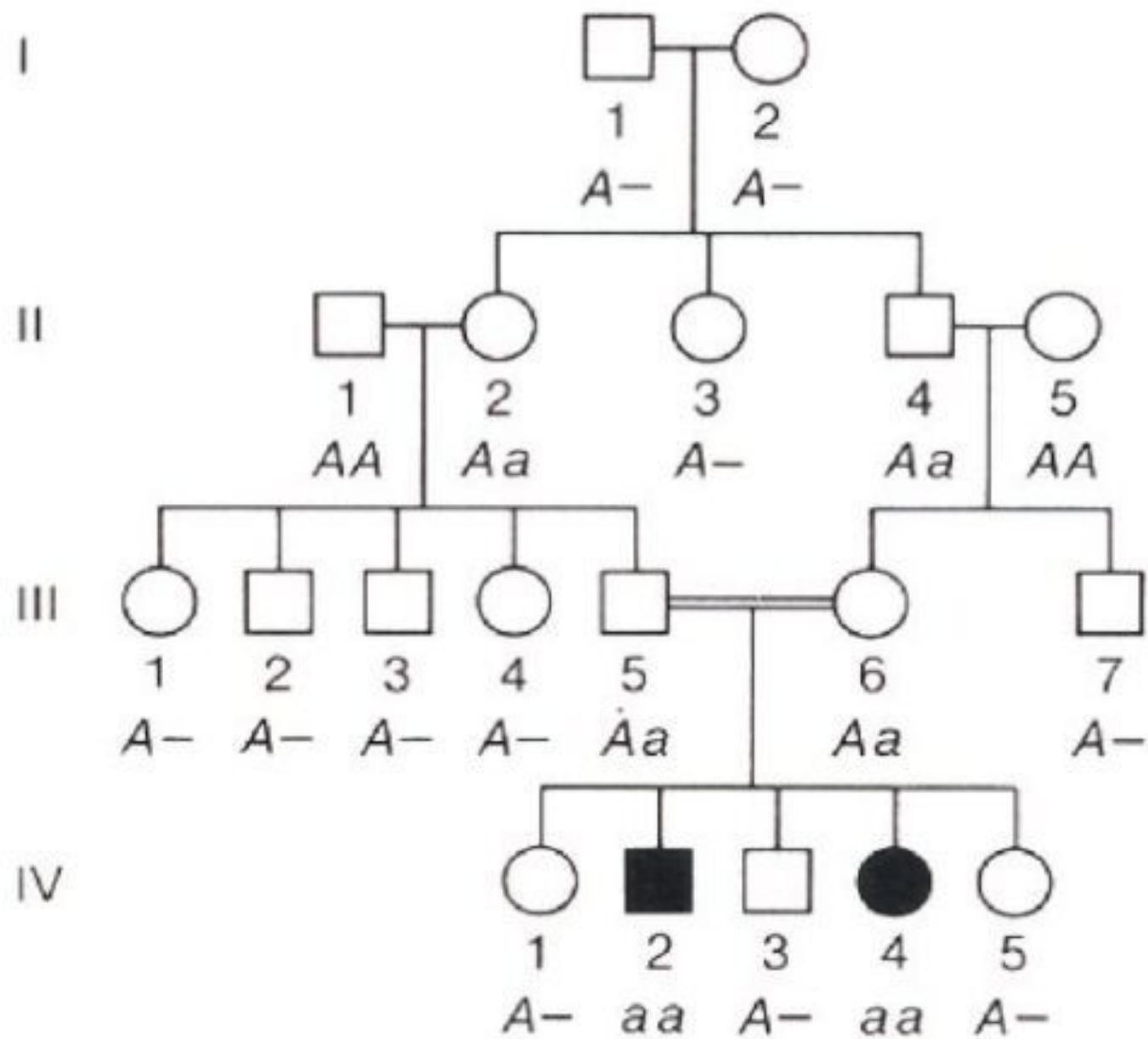
Esempi

- **Espressività variabile:** nella **fibrosi cistica** la gravità dei sintomi può variare da lieve a grave, anche tra individui con la stessa mutazione genetica.
- **Penetranza incompleta:** nella malattia di Tay-Sachs, alcuni individui portatori della mutazione possono non mostrare alcun sintomo della malattia, nonostante siano portatori.

Simboli usati nell'analisi degli alberi genealogici genetica

	Maschio		Sesso non determinato
	Femmina		Numero di figli del sesso
			
	Incrocio		Individui affetti
	Genitori con 1 bambino ed 1 bambina		Eterozigoti per un gene autosomico recessivo
	Gemelli dizigoti		Portatrice di un gene recessivo Legato al sesso
	Gemelli monozigoti		Morte
			Aborto o nato morto (sesso non determinato)
			Incrocio tra consanguinei

MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE



MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE: ESEMPI

Malattie metaboliche:

- Fenilchetonuria (PKU)
- Galattosemia
- Fibrosi cistica
- Tirosinemia
- Malattia di Tay-Sachs
- Malattia di Wilson
- Sindrome di Lesch-Nyhan
- Alcaptonuria
- Acidemia metilmalonica

Malattie del sangue e del sistema ematopoietico:

- Anemia falciforme
- Talassemia
- Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)
- Anemia sideroblastica congenita
- Beta-talassemia

Malattie del sistema nervoso:

- Atassia di Friedreich
- Atassia telangiectasia
- Sindrome di Niemann-Pick
- Sindrome di Gaucher
- Sindrome di Wilson-Turner

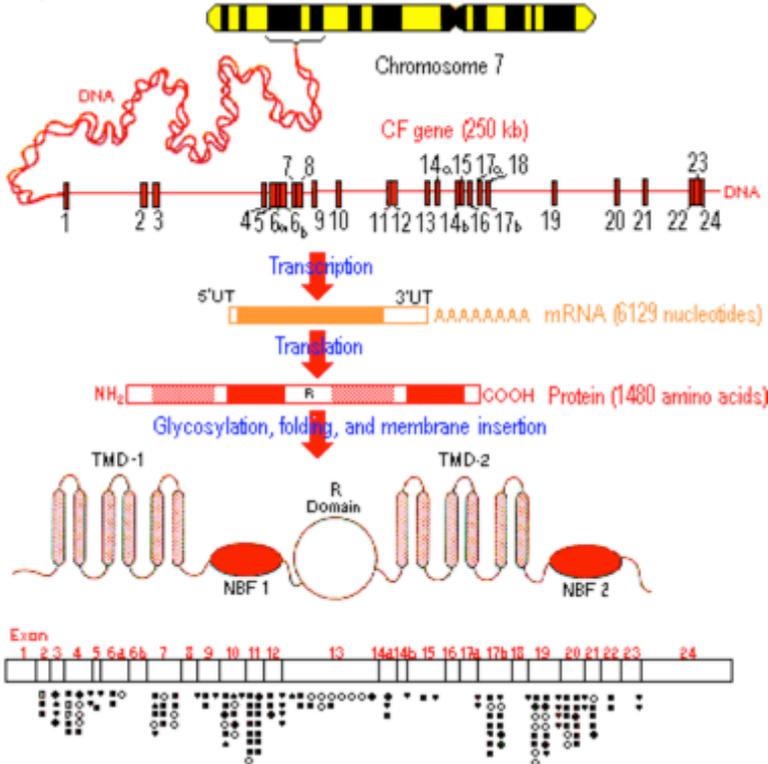
Malattie del sistema immunitario:

- Immunodeficienza combinata grave (SCID)
- Atassia-teleangectasia (A-T)

Malattie muscolari:

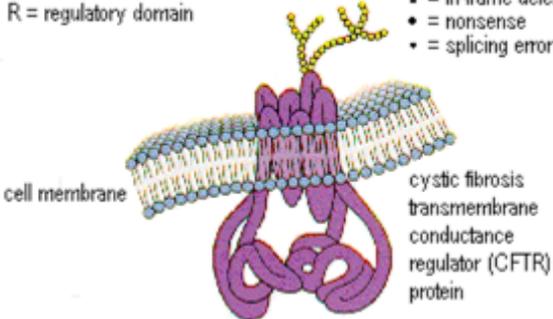
- Distrofia muscolare di Duchenne
- Distrofia muscolare di Becker

Fibrosi cistica



TMD-1, TMD-2 = transmembrane domains
 NBF-1, NBF-2 = nucleotide-binding folds
 R = regulatory domain

mutation types
 • = in-frame deletion • = missense
 • = nonsense ◦ = frame-shift
 • = splicing error



Fibrosi cistica

Ereditarietà

- La fibrosi cistica è causata da mutazioni nel gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) situato sul cromosoma 7.
- È ereditata in modo autosomico recessivo, il che significa che entrambi i genitori devono trasmettere una copia del gene mutato affinché il figlio sviluppi la malattia.

Manifestazioni Cliniche

- La fibrosi cistica colpisce principalmente i polmoni e il sistema respiratorio, ma può anche interessare il pancreas, il fegato, i reni e l'intestino.
- I sintomi tipici includono tosse cronica, produzione di muco spesso e viscoso, infezioni respiratorie frequenti, difficoltà respiratorie, problemi digestivi, ritardo della crescita e insufficienza pancreatica.

Variazione di Espressività

- La gravità dei sintomi può variare notevolmente tra gli individui affetti da fibrosi cistica.
- Alcuni individui possono avere sintomi lievi e una buona qualità di vita, mentre altri possono sperimentare sintomi più gravi e complicazioni mediche.

Prevalenza e Distribuzione Etnica

- La fibrosi cistica è la più comune malattia autosomica recessiva letale nella prima infanzia e si trova in tutti i gruppi etnici.
- La prevalenza dei neonati affetti varia tra 1 su 2200 e 1 su 2500 nelle popolazioni caucasiche.
- Circa 1 individuo su 20-25 è eterozigote o portatore sano della mutazione.

Origine e Vantaggio Selettivo

- La frequenza elevata del gene mutato indica un'origine molto antica della malattia.
- Gli eterozigoti potrebbero aver avuto un vantaggio selettivo contro alcune infezioni, come il tifo.

Eterogeneità della Malattia

- La fibrosi cistica è estremamente eterogenea per quanto riguarda l'età di insorgenza e la sintomatologia.

Fibrosi cistica: relazione tra fattori genetici ed ambientali

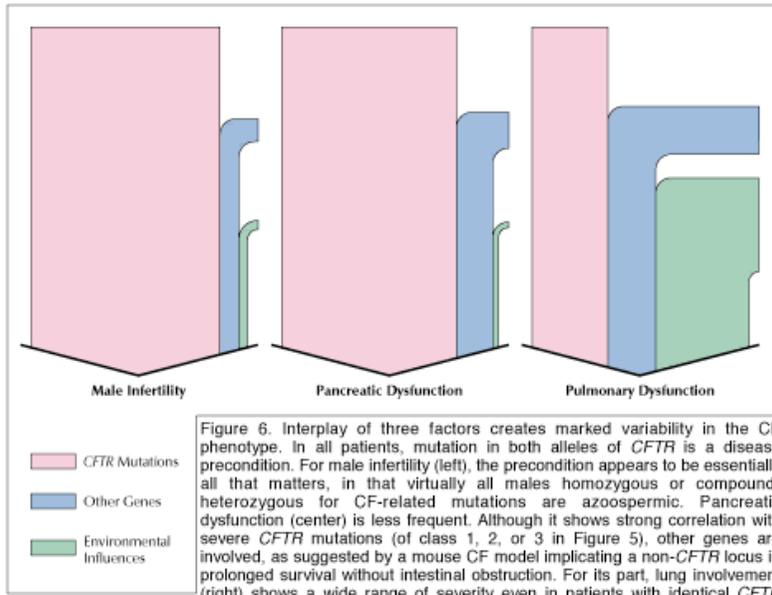
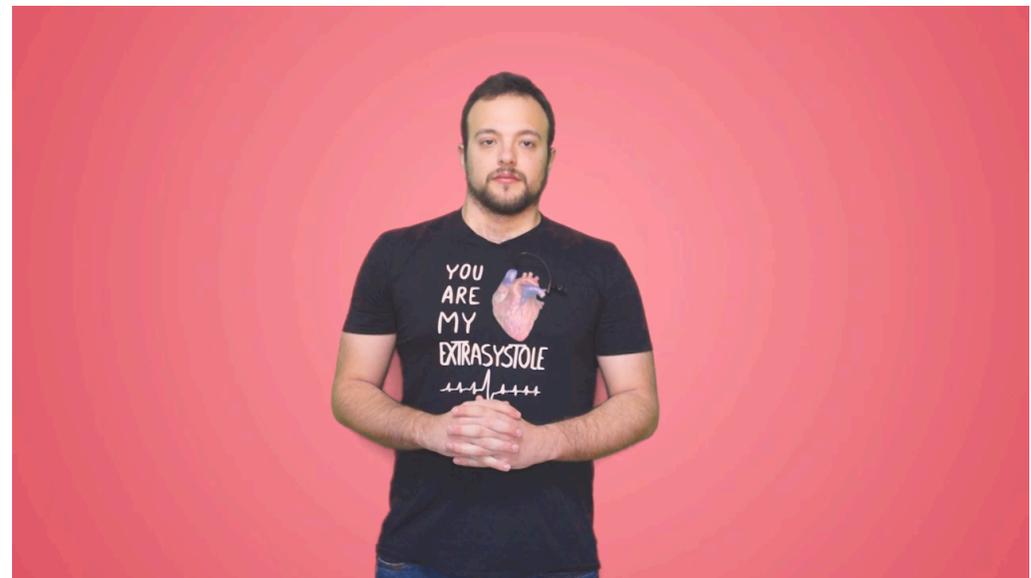
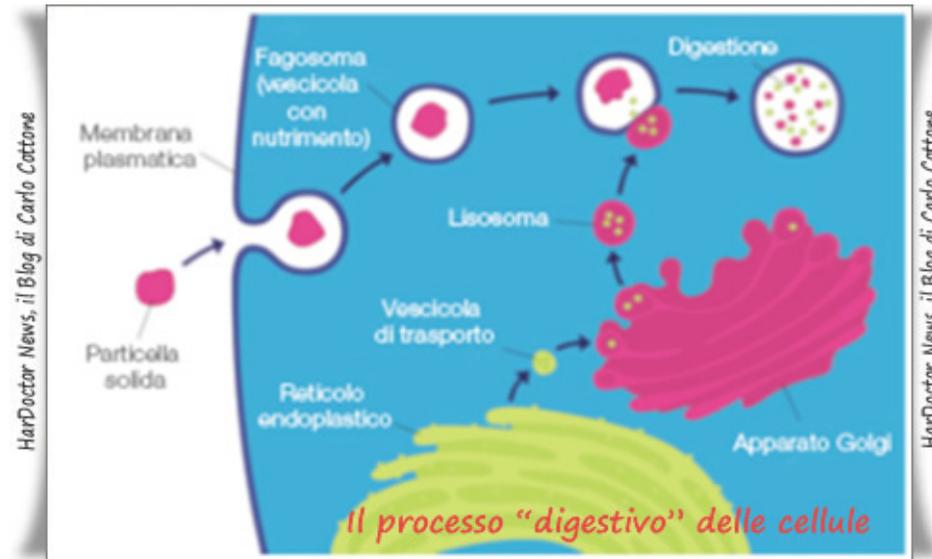


Figure 6. Interplay of three factors creates marked variability in the CF phenotype. In all patients, mutation in both alleles of *CFTR* is a disease precondition. For male infertility (left), the precondition appears to be essentially all that matters, in that virtually all males homozygous or compound-heterozygous for CF-related mutations are azoospermic. Pancreatic dysfunction (center) is less frequent. Although it shows strong correlation with severe *CFTR* mutations (of class 1, 2, or 3 in Figure 5), other genes are involved, as suggested by a mouse CF model implicating a non-*CFTR* locus in prolonged survival without intestinal obstruction. For its part, lung involvement (right) shows a wide range of severity even in patients with identical *CFTR* genotypes (e.g., $\Delta F508$ homozygosity). Among organ systems that normally express *CFTR*, the airway is maximally exposed to the environment.

<https://youtu.be/OCye7Ofkvu8>



Malattie da accumulo lisosomiale



Caratteristiche delle Malattie da Accumulo Lisosomiale

- Gruppo di malattie genetiche causate da difetti nei lisosomi, organelli cellulari deputati alla degradazione di sostanze cellulari.
- Questi difetti portano all'accumulo di sostanze normalmente degradate dai lisosomi, causando danni tissutali e disfunzioni multiple in vari organi e tessuti.
- La trasmissione è autosomica recessiva, quindi entrambi i genitori devono trasmettere l'allele mutato affinché il figlio sviluppi la malattia.

Esempi

1. **Malattia di Tay-Sachs:**

- Causata da mutazioni nel gene **HEXA**, che porta all'accumulo di gangliosidi nel cervello.
- Si manifesta con sviluppo motorio ritardato, ipotonia, perdita di abilità motorie, cecità e, alla fine, demenza. È più comune tra le popolazioni ebraiche ashkenazite.

2. **Malattia di Niemann-Pick:**

- Causata da mutazioni nei geni **NPC1** o **NPC2**, che causano l'accumulo di colesterolo o glicosfingolipidi nei lisosomi.
- Si manifesta con epatosplenomegalia, deterioramento neurologico progressivo e disturbi polmonari. Esistono diverse varianti della malattia.

3. **Malattia di Gaucher:**

- Causata da mutazioni nel gene **GBA**, che porta all'accumulo di glucocerebrosidi nei lisosomi.
- Si manifesta con splenomegalia, epatomegalia, anemia, trombocitopenia e lesioni ossee.

4. **Malattia di Pompe:**

- Causata da mutazioni nel gene **GAA**, che porta all'accumulo di glicogeno nei lisosomi.
- Si manifesta con debolezza muscolare progressiva, ipotonia e insufficienza cardiaca e respiratoria.

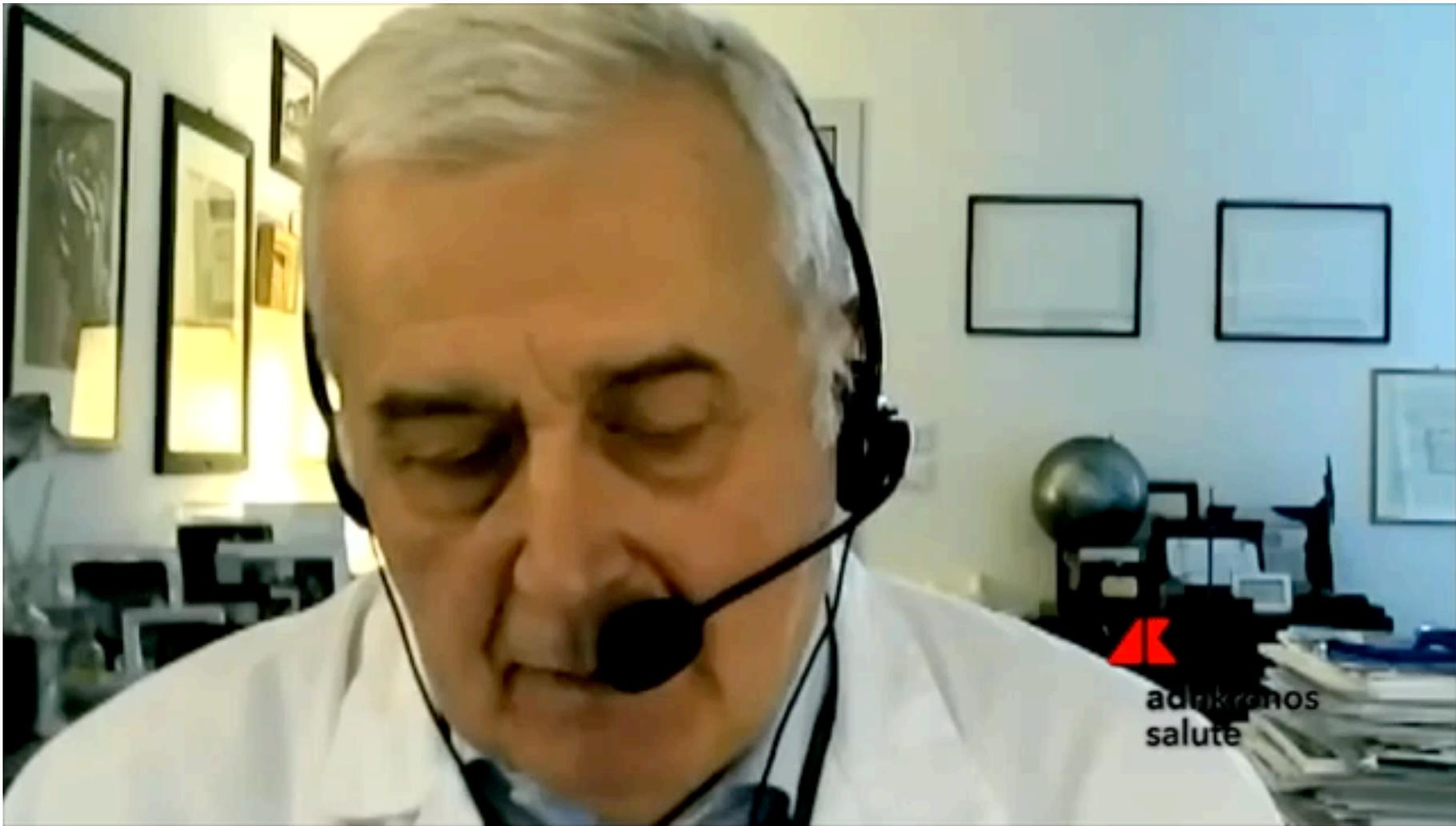
Malattie da accumulo lisosomiale

<https://youtu.be/n6LO6P0XR0Q?si=Cs41FuN9ewKCQQGv>

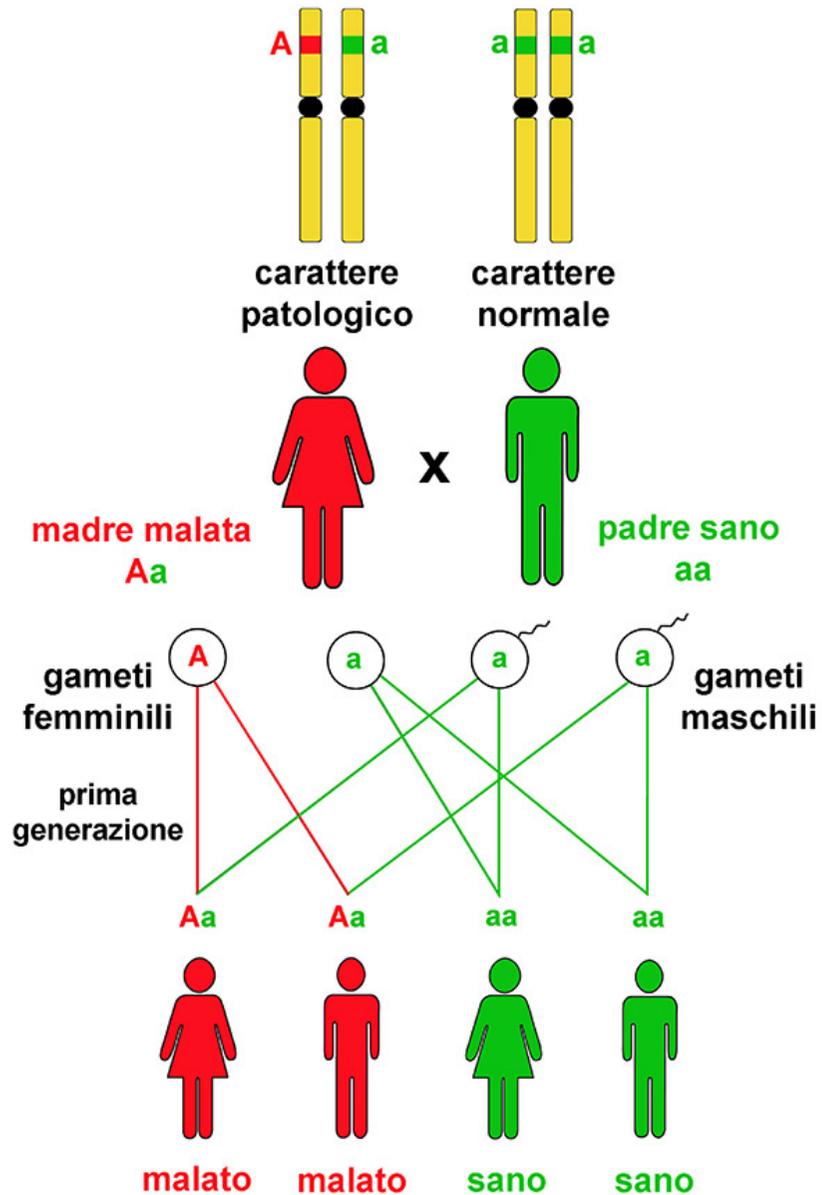


Malattie da accumulo lisosomiale

<https://youtu.be/nYhsTlu7EuM?si=Ha2DhOBpMZJk-bH0>



geni normali (allele a)
gene alterato (allele A)



MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI

MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI

Ereditarietà

- È sufficiente ereditare una sola copia mutata del gene da uno dei genitori per manifestare la malattia.
- La trasmissione può avvenire da un genitore affetto (eterozigote o omozigote) o da un genitore portatore sano.
- Soggetti malati hanno il 50% di probabilità di generare figli malati (se entrambi i genitori sono malati, allora il 75% dei figli sarà malato).
- Soggetti fenotipicamente normali sono genotipicamente normali => Progenie sarà sana.

Fenotipo

- Gli individui affetti mostrano il fenotipo anche se hanno ereditato solo una copia mutata del gene.
- La presenza di una copia mutata del gene è sufficiente a determinare il fenotipo.

Manifestazioni Cliniche

- Le manifestazioni cliniche possono essere variabili, con sintomi che possono variare in gravità e inizio.
- Gli individui affetti mostrano spesso sintomi fin dalla nascita o in età giovanile, ma la gravità e la progressione della malattia possono variare.

Frequenza

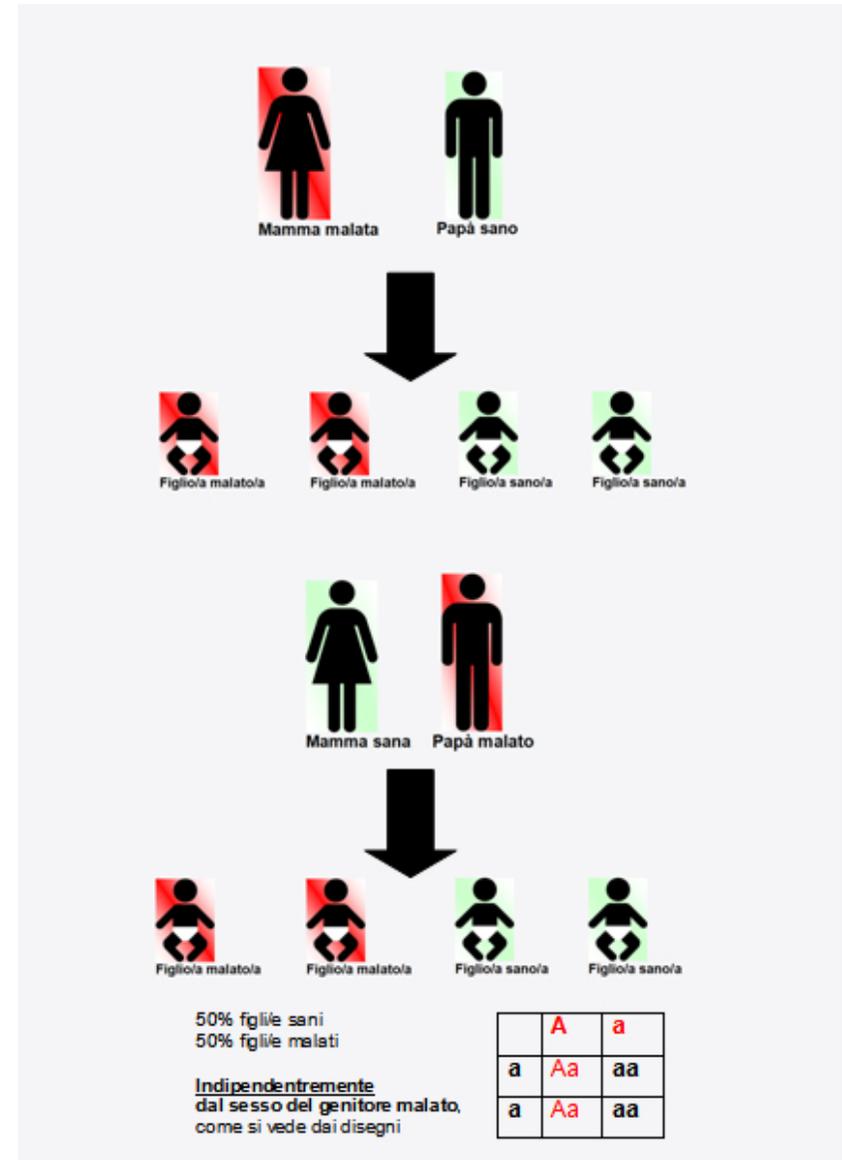
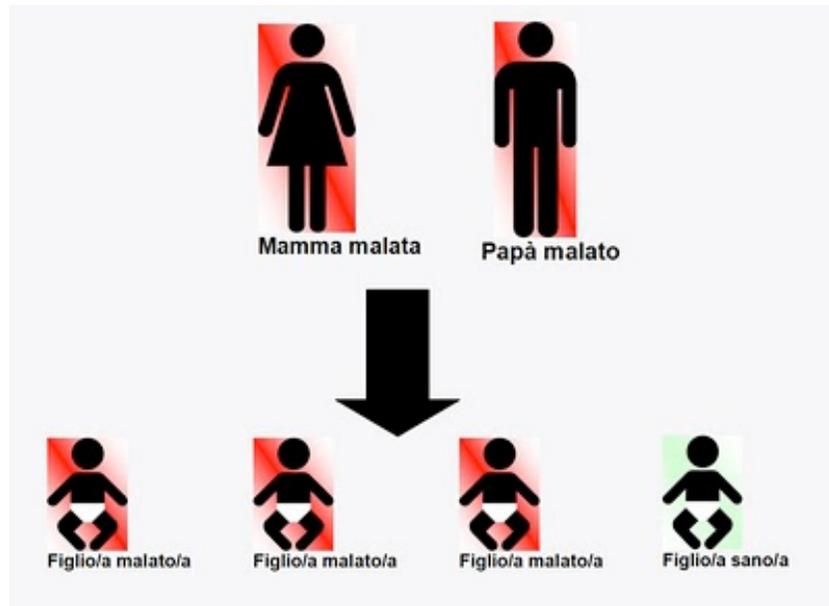
- Le malattie autosomiche dominanti possono essere più rare rispetto alle malattie autosomiche recessive.
- Gli individui affetti sono più spesso individui eterozigoti, poiché ereditano una sola copia mutata del gene.

Nuove mutazioni

- Compaiono sia in ovulo che spermatozoo
- Cellule germinali di padri anziani

MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI

- ❖ Maschi e femmine sono colpiti in egual misura. **Ambo i sessi hanno le stesse probabilità di trasmettere la malattia.**
- ❖ Malattie rare e in genere colpiscono proteine non enzimatiche (recettori di membrana, proteine di trasporto, proteine citoscheletro).
- ❖ Dominanza negativa (osteogenesi imperfetta, sferocitosi).



MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI: ESEMPI

Malattie del tessuto connettivo e del tessuto osseo:

- Sindrome di Marfan
- Osteogenesi imperfetta
- Sindrome di Ehlers-Danlos

Malattie neurologiche e neurodegenerative:

- Corea di Huntington
- Neurofibromatosi di tipo 1
- Malattia di Alzheimer (forma precoce)
- Sindrome di Rett (alcuni casi sono causati da mutazioni dominanti)

Malattie oftalmiche:

- Retinite pigmentosa

Malattie cardiache:

- Cardiomiopatia ipertrofica
- Displasia aritmogena del ventricolo destro
- Sindromi di canalopatia (sindrome del QT lungo)

Malattie renali:

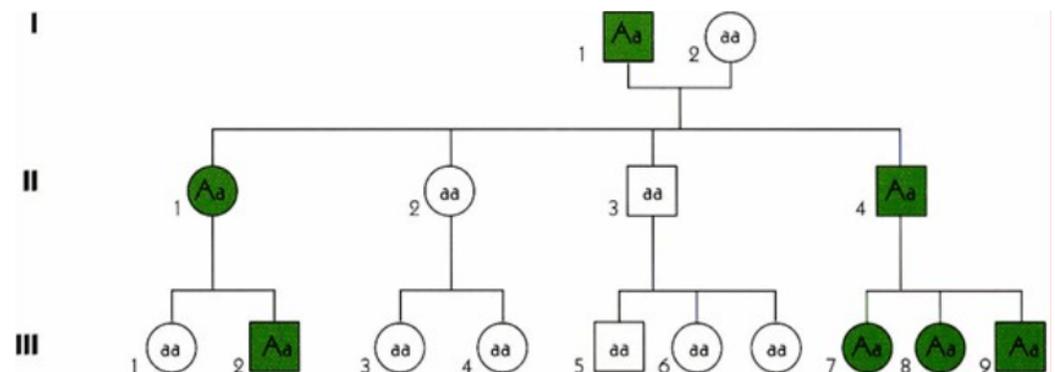
- Policistosi renale autosomica dominante

Malattie metaboliche:

- Porfiria acuta intermittente
- Ipercolesterolemia familiare

Malattie endocrine:

- Sindrome di Cushing familiare



Ipercolesterolemia familiare

- **Causata da mutazioni del gene che codifica per il recettore delle LDL**
- **Gene recettore LDL localizzato sul cromosoma 19 (45 kb -18 esoni).** Finora descritte più di 150 mutazioni (a carico della SINTESI, TRASPORTO, LDL-BINDING domain, INTERNALIZZAZIONE nelle vescicole rivestite, RICICLAGGIO negli endosomi).
- **Perdita di controllo da feedback => ALTI livelli di colesterolo => aterosclerosi prematura => aumento rischi infarto al miocardio.**

- **Eterozigoti:** Prevalenza 1/500, 5% degli ipercolesterolemici, 5% degli infarti del miocardio <60 anni
 - ✓ Colesterolemia 200-400 mg/dl
 - ✓ Xantomi: depositi di colesterolo nei tendini e nella cute
 - ✓ Arcus corneae: deposito alla periferia della cornea – Aterosclerosi -> coronaropatia, infarto miocardico, ictus
- **Omozigoti:** Prevalenza 1/1.000.000
 - ✓ Colesterolemia >600 mg/dl
 - ✓ Infarto miocardico <20 anni

- **Modificatori genetici ed ambientali**
 - ✓ Sesso (femmina < maschio)
 - ✓ Gruppo etnico
 - ✓ Dieta
 - ✓ Attività fisica
 - ✓ Farmaci ipocolesterolemizzanti

- **Eterozigoti hanno livelli colesterolo 2-3 volte superiori a norma**
- **Omozigoti hanno livelli colesterolo 5-6 volte superiori alla norma (studi epidemiologici hanno rivelato che ipercolesterolemia familiare è presente nel 3-6% dei pazienti sopravvissuti all' infarto miocardico).**

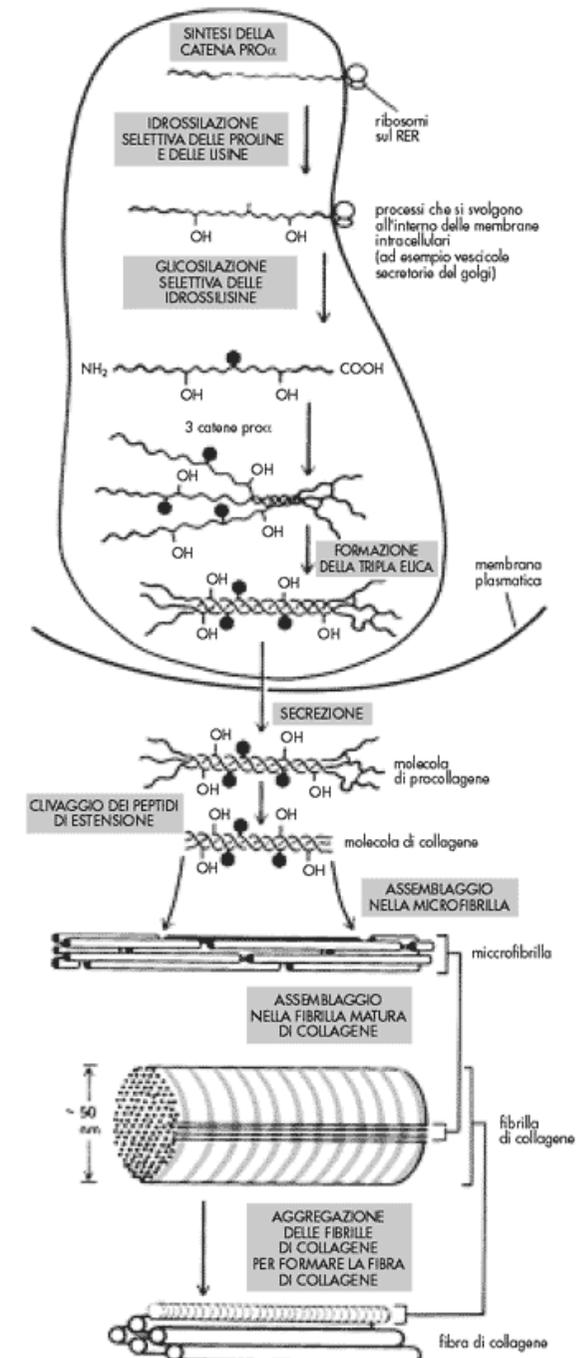
Ipercolesterolemia familiare

https://youtu.be/2YU8U9L53bA?si=hhG8vyT_z4575ZBb

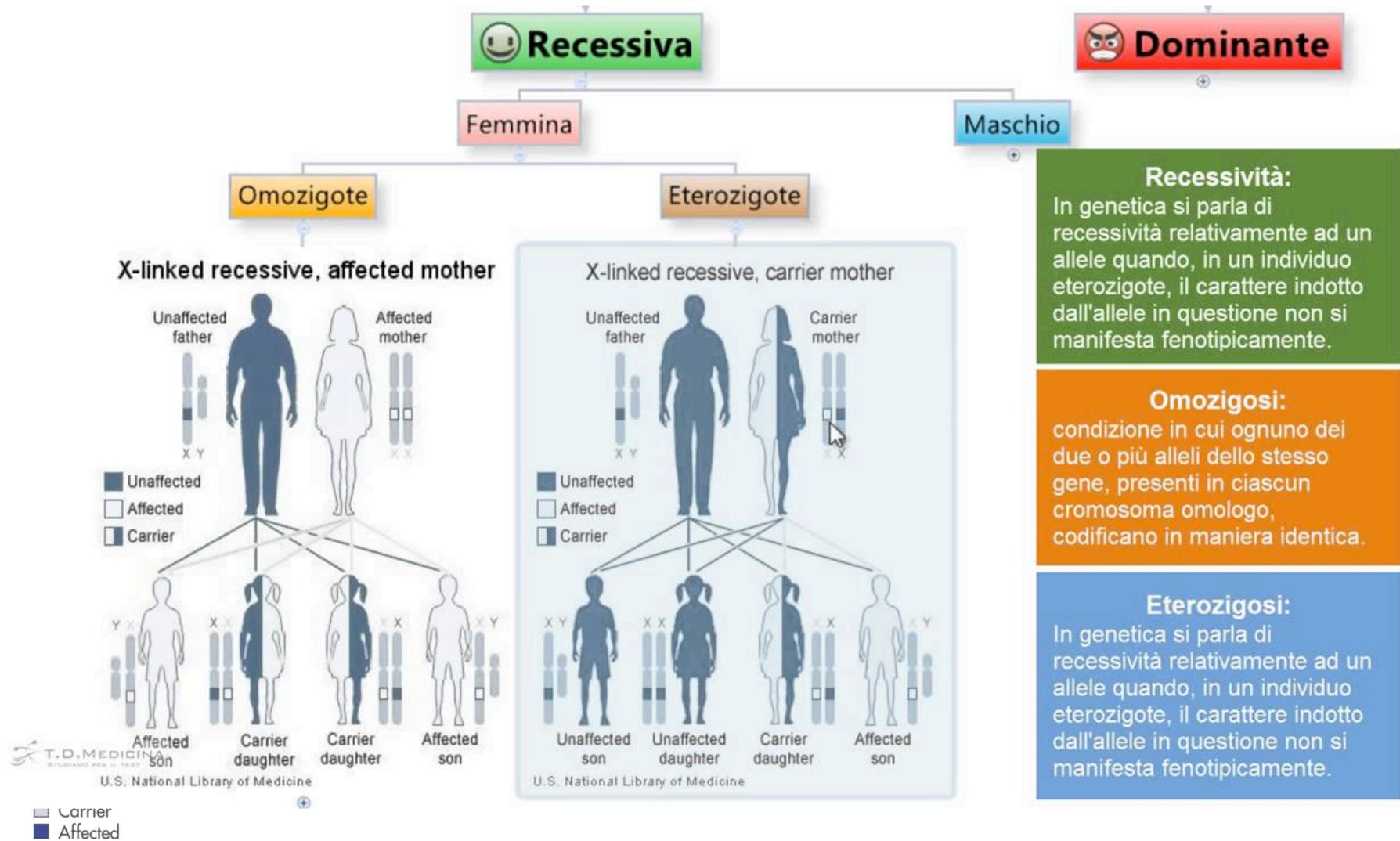


Osteogenesi Imperfetta & dominanza negativa

- ❖ Malattia ereditaria A.D. che provoca accentuata fragilità delle ossa.
- ❖ Fratture apparentemente spontanee, o in seguito a traumi lievi, e le loro ossa possono subire delle deformazioni.
- ❖ In quasi tutti le persone affette da O.I. l'alterazione genetica colpisce uno dei due geni situati sui cromosomi 7 e 17 responsabili della produzione del collagene di tipo I.
- ❖ O.I. può presentarsi in diverse forme (4 tipi), a seconda del tipo di alterazione genetica.
- ❖ Tipo di sintomi e la loro gravità sono estremamente variabili da una persona all'altra (spesso la classificazione in una di queste categorie può essere riduttiva).
- ❖ La definizione clinica di OI complicata dal fatto che non vi sono, al momento, correlazioni tra i fenotipi clinici e specifiche mutazioni del collagene di tipo I.
- ❖ Mutazioni localizzate nella parte N-terminale dell'elica del collagene => meno gravi di quelle nella parte C-terminale.



MALATTIE X linked



Recessività:
In genetica si parla di recessività relativamente ad un allele quando, in un individuo eterozigote, il carattere indotto dall'allele in questione non si manifesta fenotipicamente.

Omozigosi:
condizione in cui ognuno dei due o più alleli dello stesso gene, presenti in ciascun cromosoma omologo, codificano in maniera identica.

Eterozigosi:
In genetica si parla di recessività relativamente ad un allele quando, in un individuo eterozigote, il carattere indotto dall'allele in questione non si manifesta fenotipicamente.

MALATTIE X linked

Trasmissione X-Linked

- Le malattie legate al cromosoma X sono causate da mutazioni in geni situati sul cromosoma X.
- Poiché gli uomini hanno un solo cromosoma X e le donne ne hanno due, gli uomini sono più suscettibili a ereditare e manifestare malattie legate al cromosoma X.

Ereditarietà

- Le madri trasmettono l'X a tutti i loro figli, mentre i padri trasmettono l'X solo alle figlie.
- Gli uomini affetti da una malattia legata al cromosoma X trasmetteranno il gene mutato solo alle loro figlie (che saranno portatrici) e non ai loro figli maschi.

Manifestazioni Cliniche

- Le manifestazioni cliniche delle malattie legate al cromosoma X possono variare ampiamente, ma gli uomini affetti tendono ad avere sintomi più gravi rispetto alle donne portatrici.
- Alcune malattie X-linked sono caratterizzate da deficit enzimatici, disturbi della coagulazione del sangue, distrofie muscolari e disordini neurologici.

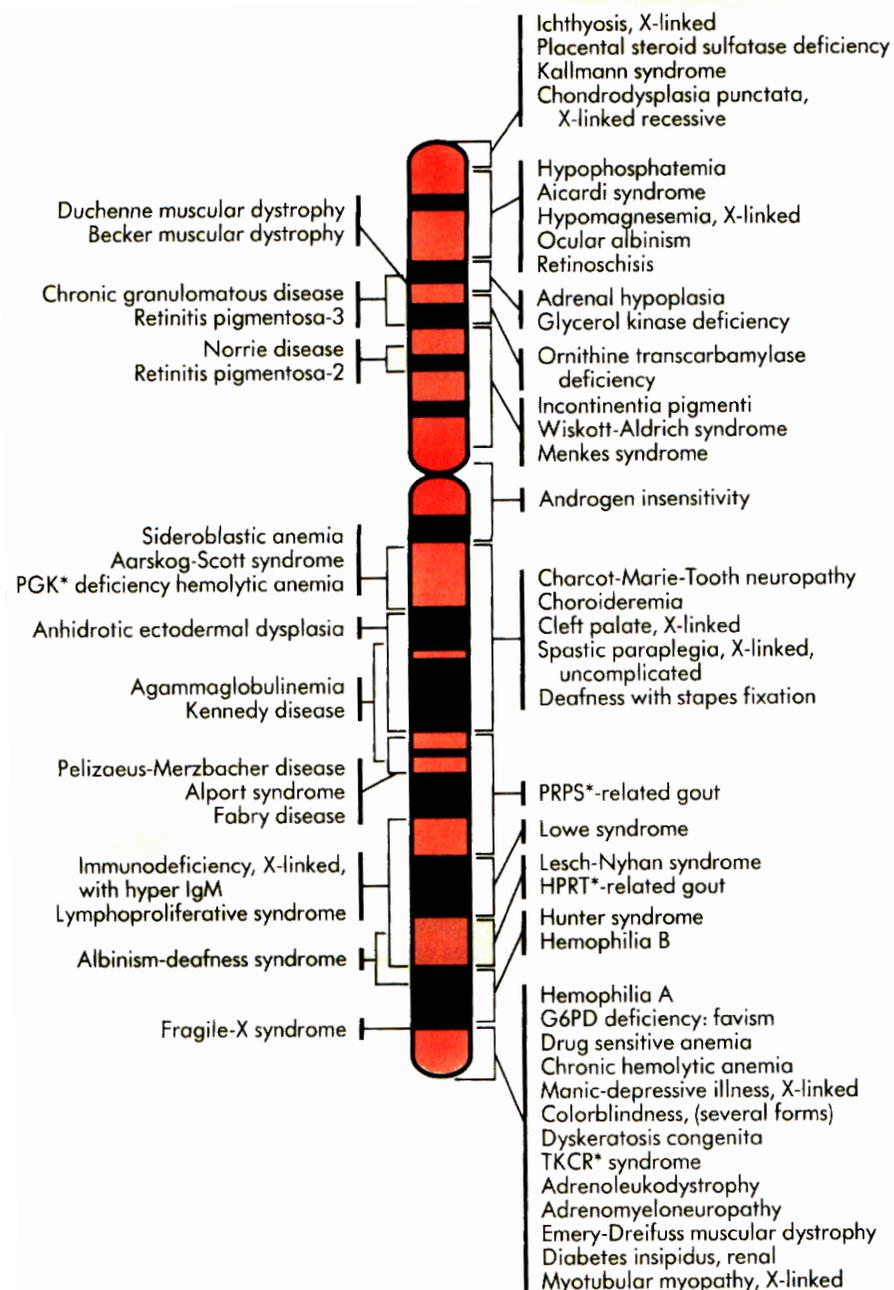
Frequenza

- Le malattie legate al cromosoma X possono essere rare, ma sono comuni rispetto alle malattie autosomiche recessive.
- Le donne portatrici di una malattia legata al cromosoma X possono trasmettere la mutazione alla loro discendenza.

MALATTIE X-linked: Esempi

Tabella 6-3. MALATTIE RECESSIVE LEGATE AL CROMOSOMA X

LOCALIZZAZIONE	MALATTIA
Apparato muscoloscheletrico	Distrofia muscolare di Duchenne
Sangue	Emofilia A e B Malattia granulomatosa cronica Carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
Sistema immunitario	Agammaglobulinemia Sindrome di Wiskott-Aldrich
Metabolismo	Diabete insipido Sindrome di Lesch-Nyhan
Sistema nervoso	Sindrome dell'X fragile*



Deficienza di Glucosio- 6-Fosfato Deidrogenasi (G6PD)

- ❖ **Farmaci Controindicati:** Acido Nalidissico, Nitrofurantoina (neo-furadantin), Metamizolo Sodico (Novalgina), Rasburicase, Sulfadiazina (orale) , Sulfametossazolo (orale e parenterale), Sulfasalazina, Trimetoprim (orale e parenterale).
- ❖ **Farmaci sconsigliati a causa dell'osservazione di casi di emolisi acuta:** Ciprofloxacina (orale e parenterale), Cloroquina, Dimercapolo, Fitomenadione(vit. K1), glibencamide, levofloxacina (orale e parenterale), norfloxacina (orale), spiramicina (orale e parenterale), sulfadiazina (via locale, es. sofargen)
- ❖ **Farmaci sconsigliati a causa dell'appartenenza ad una classe farmacologica a rischio, o a causa di un rischio potenziale di Emolisi:** acido pipemidico, chinina, enoxacina, fenazone, gliclazide, glimepiride, Glipizide, Idrossiclorochina, Lomefloxacina, Moxifloxacina, Ofloxacina (orale e parenterale), Pefloxacina (orale e parenterale), Prilocaina, Sulfacetamide
- ❖ **Sconsigliati a dosi elevate:** Acido acetilsalicilico, acido ascorbico o vitamina C, Paracetamolo o Tachipirina.

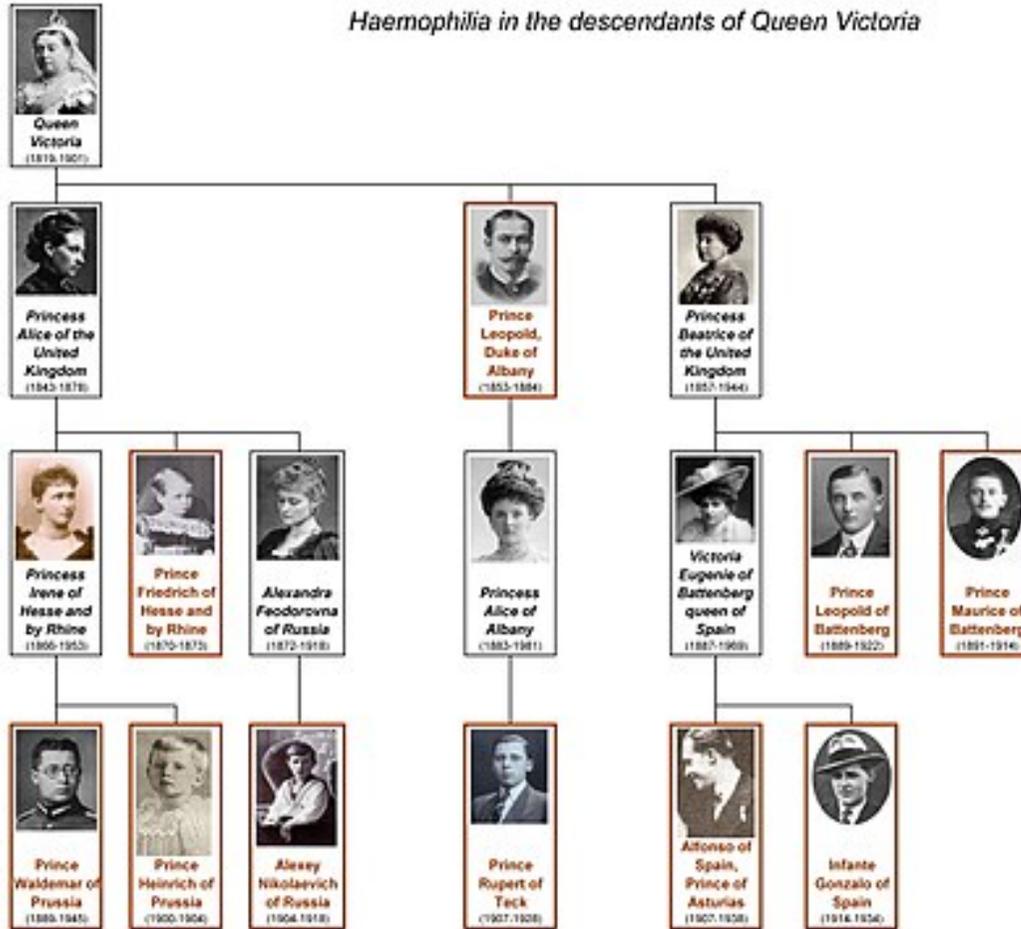
https://youtu.be/XBG-YNVH6D0?si=E__GOgvf3DNeX9hx

EDIFICIO A		
Direzione Sanitaria Biblioteca	8°	Cappella Università
Pediatria Neonatologia Oculistica	7°	Litotrissia Sala Operatoria
Anestesia - Rianimazione Sala Parto	6°	Ostetricia - Ginecologia
Urologia	5°	Talassemia Chirurgia Vascolare

Scarica l'[opuscolo informativo](#) da tenere sempre a portata di mano: Farmaci da evitare secondo l'ISS Elenco dei farmaci da evitare secondo L'istituto superiore della sanità

<https://www.prezzifarmaco.it/blog/farmaci/farmaci-e-favismo/>

Haemophilia in the descendants of Queen Victoria



Emofilia

Tabella 1 - Emofilia A				
Definizione	Disordine emorragico causato da mancanza o anomalia del Fattore VIII della coagulazione			
Frequenza	Maschi	Femmine portatrici	Femmine	
	1/5.000	1/2.500	1/25.000.000	
Relazione tra livelli di attività del Fattore VIII e quadro clinico dell'Emofilia A				
Quadro clinico	Normale	Lieve	Moderata	Grave
Livello di attività del Fattore VIII	0,5/1,5 UI/ml	< 0,5 UI/ml	0,01/0,05 UI/ml	< 0,01 UI/ml
Percentuali di casi di Emofilia A		70	15	15
Manifestazioni emorragiche ¹ tipiche dell'Emofilia A				
Quadro clinico	Lieve	Moderata	Grave	
Età d'inizio	2 anni- età adulta	1-2 anni	≤ 1 anno	
Sintomi neonatali	Nessuno	EIC ² non comune	EIC ² occasionale	
Emorragie muscolari/articolari	Per trauma grave	Per trauma	Anche spontanee	
Emorragie SNC	Rare	Rischio modesto	Rischio alto	
Emorragie post-chirurgiche, in assenza di adeguata profilassi	Sanguinamento delle ferite se attività < 0,3 UI/ml	Comune il sanguinamento delle ferite	Gravi	
¹ Particolarmente frequente è il sanguinamento agli arti (emarto). Il sanguinamento a livello di altri organi quale il cervello è la causa di morte				
² EIC: Emorragia Intra Cranica				

Emofilia

- ❖ **Emofilia A** => deficit fattore **VIII**
- ❖ **Emofilia B** => deficit fattore **IX**
- ❖ **Emofilia C** => deficit fattore **XI**

- ❖ **TRASMISSIONE:** X-linked recessiva

- ❖ **Incidenza emofilia A:**
 - maschi: ~1/10.000
 - femmine: ~1/2500 (asintomatiche)

- ❖ **Incidenza emofilia B:** maschi ~1/30.000

- ❖ **Eterogeneità clinica:** nei pazienti affetti da emofilia A si riscontra notevole variabilità dei sintomi, correlata all'attività residua di fattore VIII

- ❖ **Sintomi:**
 - **minimi** con **attività FVIII >5%**.
 - **severi** con **attività FVIII >1%**
(nel 70% dei casi si osserva assenza totale di Fattore VIII, emofilia A grave).

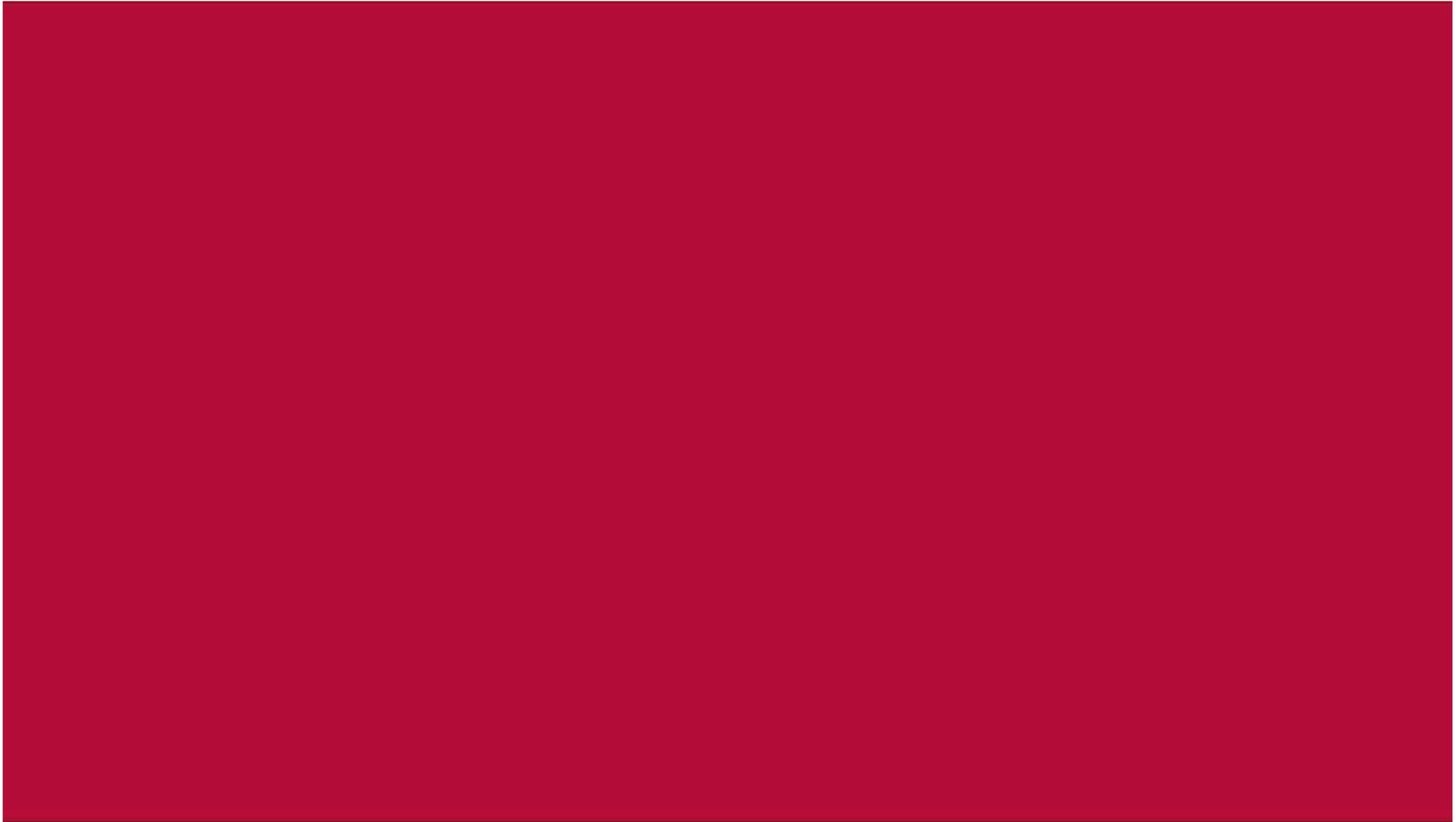
- ❖ **Terapia:** terapia preventiva (profilassi) con somministrazione del fattore mancante per prevenire emorragie e conseguenti danni alle articolazioni e ai muscoli. Terapia su richiesta.

- **Emofilia A:** iniezioni regolari (**1 volta ogni 48 ore**) di un **farmaco ricombinante (octocog alfa)**. Effetti collaterali: rari; eruzione cutanea pruriginosa, arrossamento e dolore nel punto dell'iniezione
- **Emofilia B:** iniezioni regolari (**due volte a settimana**) di un **farmaco ricombinante (nonacog alfa)**. Effetti collaterali: rari; mal di testa, alterazione del gusto, nausea, disagio e gonfiore nel punto dell'iniezione.

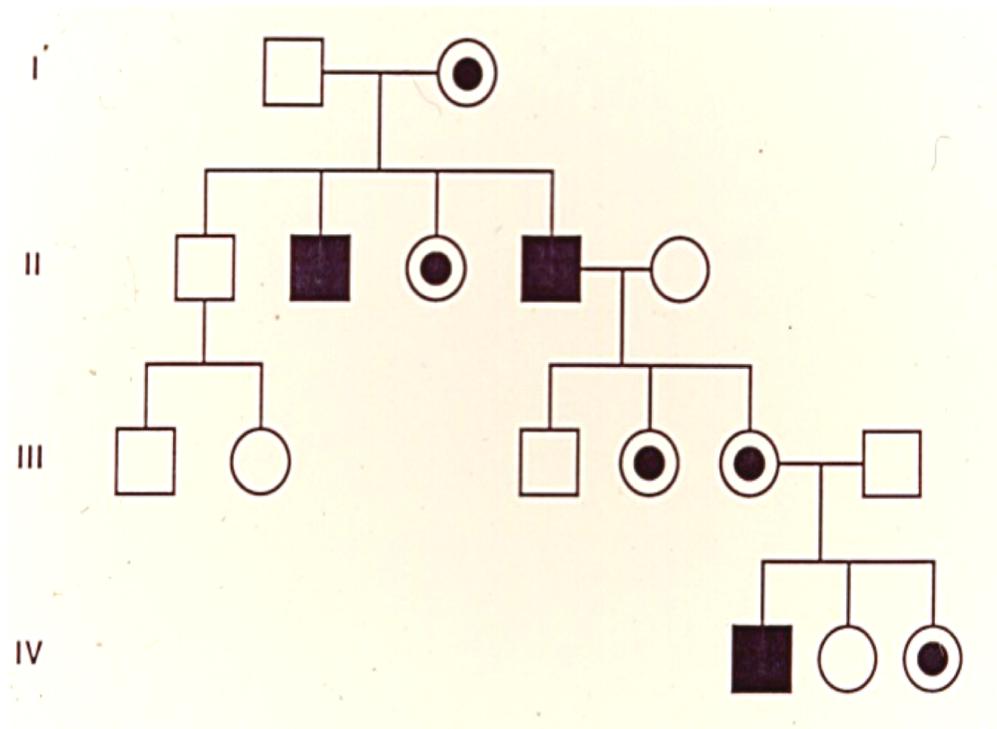
Emofilia

1 feb 2024

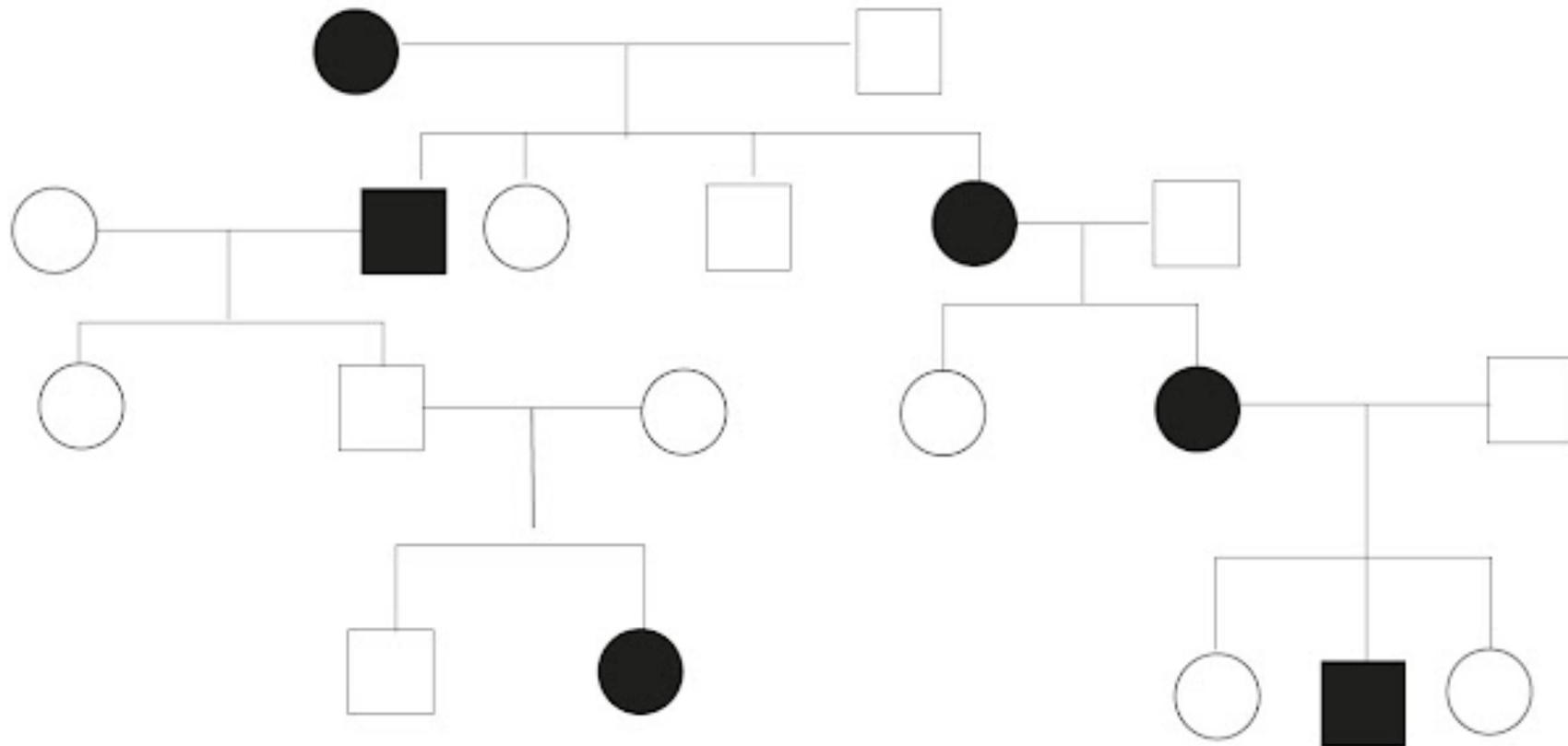
<https://youtu.be/20hWue7Hot4?si=JFNhJNMP6dLuTZS>



Test: che tipo di trasmissione c'è in questa famiglia?

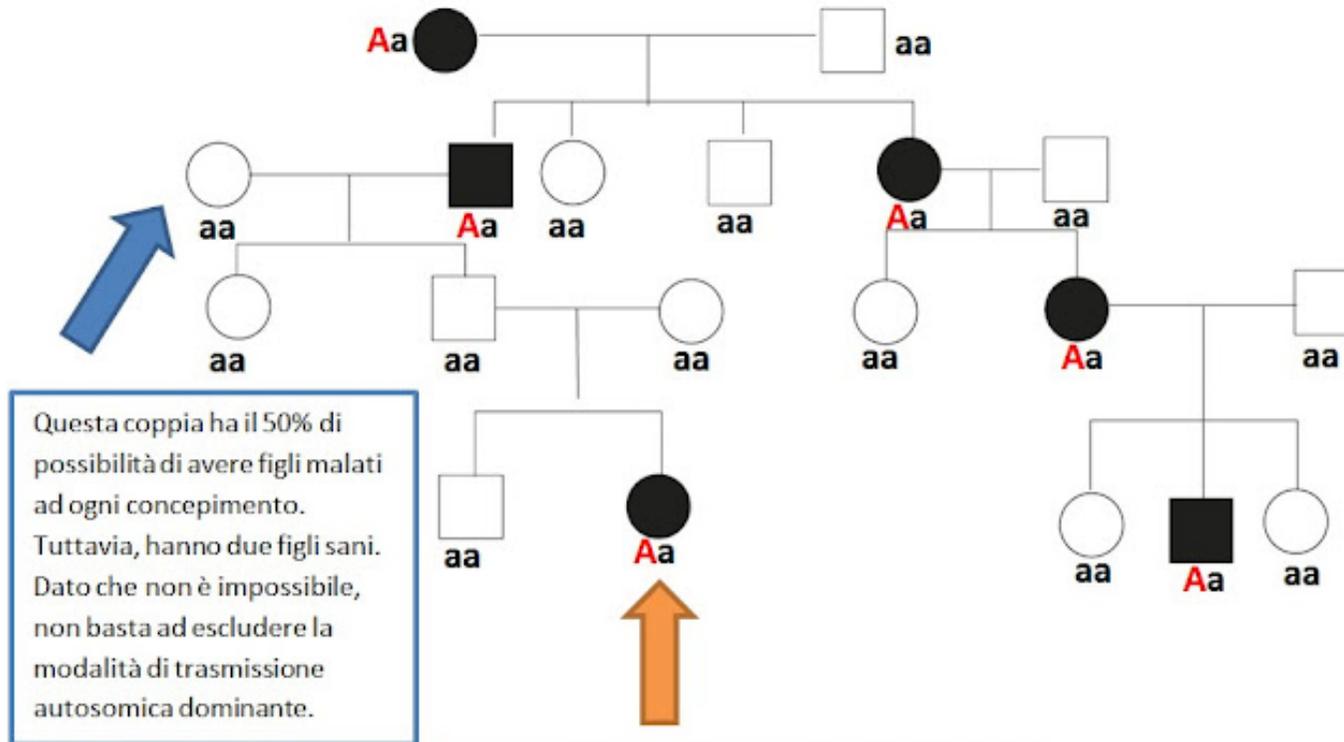


Test: che tipo di trasmissione c'è in questa famiglia?



Test: che tipo di trasmissione c'è in questa famiglia?

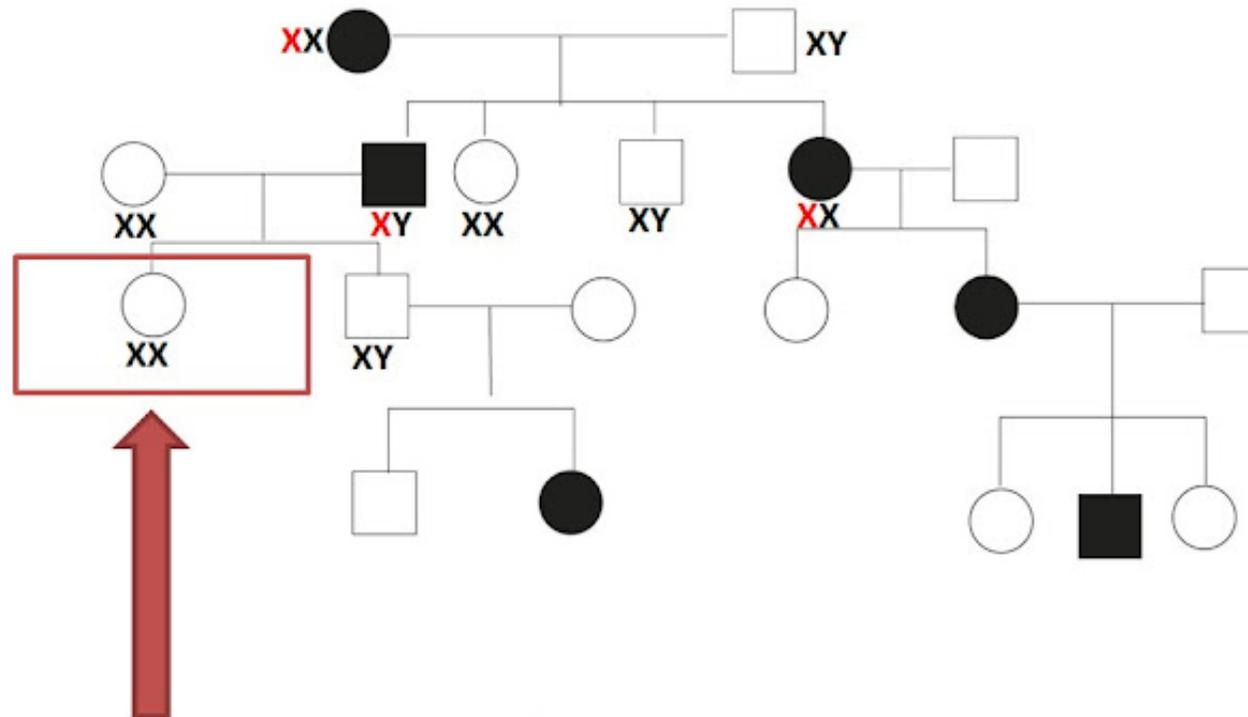
Ipotesi di trasmissione autosomica dominante



Una figlia malata, nata da due genitori sani, presuppone una mutazione ex-novo e ci fa escludere questa modalità di trasmissione. Infatti, è altamente improbabile che si verifichi questa eventualità proprio per una patologia già così frequente in questo albero genealogico.

Test: che tipo di trasmissione c'è in questa famiglia?

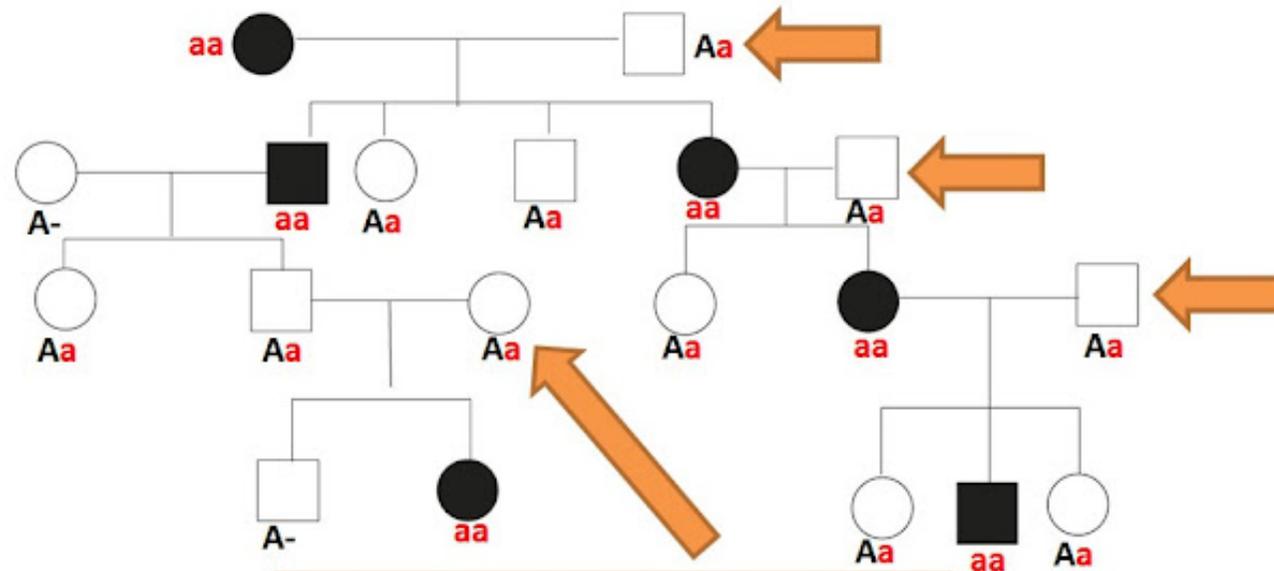
Ipotesi di trasmissione legata al cromosoma X dominante



Una coppia formata da una donna sana (**XX**) e da un uomo malato (**XY**) non possono avere una figlia femmina sana (**XX**). Per questo motivo, possiamo escludere la modalità di trasmissione legata al cromosoma X dominante.

Test: che tipo di trasmissione c'è in questa famiglia?

Ipotesi di trasmissione autosomica recessiva



Tutti i soggetti indicati con la freccia arancio non appartengono al medesimo nucleo familiare del coniuge, ma sono portatori sani della medesima patologia di cui soffre il coniuge (o di cui è portatore sano). Questa casistica si verifica solo in tratti particolarmente frequenti nella popolazione. Non ci sono altre situazioni che ci permettono di escludere questa modalità di trasmissione, quindi è sicuramente probabile.

Ereditarietà

Multifattoriale

Geni multipli

Non Mendeliana

Espansioni dinamiche

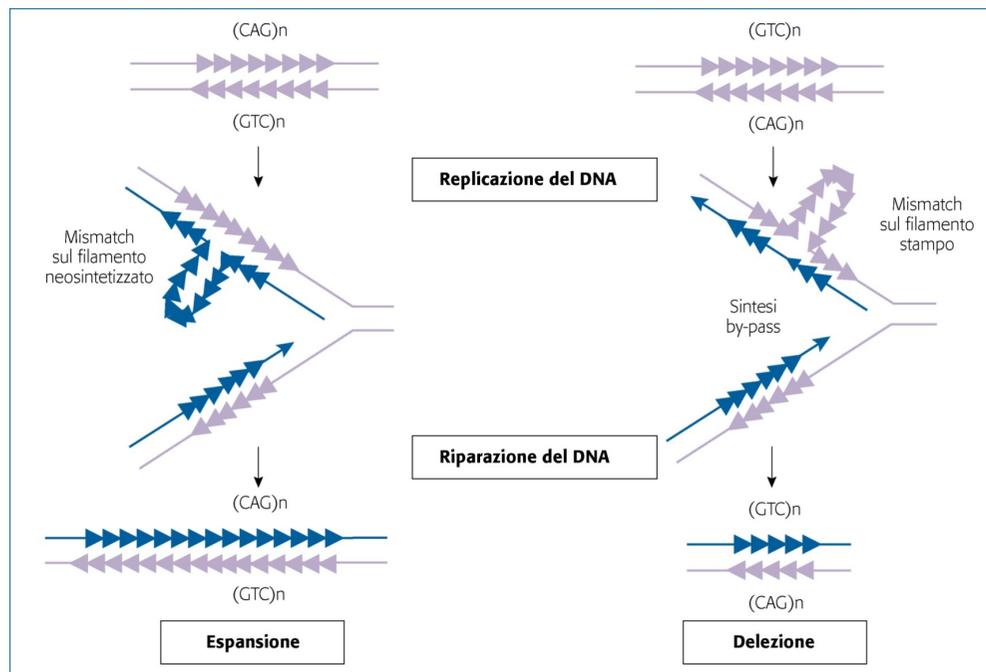
Imprinting

Geni Mitochondriali

Malattie da Mutazioni Dinamiche

Le mutazioni dinamiche sono caratterizzate da una significativa espansione di sequenze ripetute, principalmente triplette, ma anche tetrae pentanucleotidi.

- ❖ **Soglia:** superata una certa lunghezza (valore soglia di 30-50 ripetizioni), si verifica instabilità durante la meiosi e la mitosi, incluso il mosaicismo somatico. Una volta superata la soglia normale, queste mutazioni portano a malattie genetiche note come "malattie da espansione di triplette".
- ❖ **Proporzionalità tra lunghezza del tratto ripetuto e instabilità:** il grado di instabilità è proporzionale alla lunghezza dell'espansione, con un aumento del rischio di malattia di generazione in generazione, noto come anticipazione.
- ❖ **Meccanismo di espansione:** le espansioni si verificano tramite la formazione di strutture alternative nel DNA, come gli "mismatched hairpin".



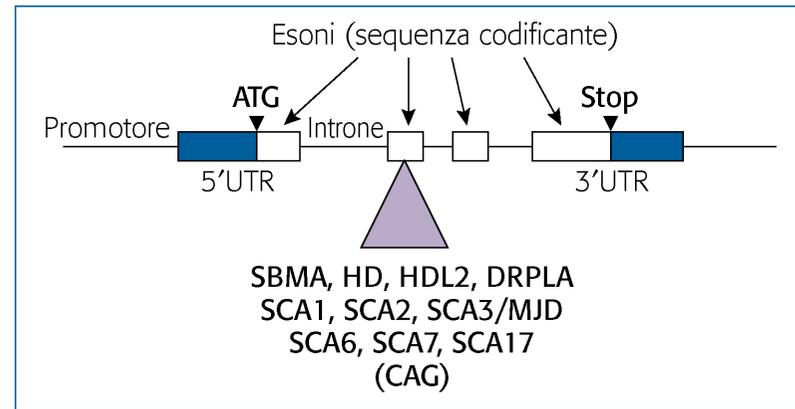
Malattie da Mutazioni dinamiche

- ❖ **Instabilità mitotica e meiotica:**
 - **instabilità mitotica:** porta a espansioni di diverse dimensioni all'interno dello stesso tessuto e tra tessuti diversi (mosaicismo tissutale)
 - **instabilità meiotica:** determina la trasmissione di espansioni di diversa ampiezza alle generazioni successive.
- ❖ **Trasmissione paterna o materna:** in alcune patologie, l'espansione o la contrazione del numero di ripetizioni dipende se l'allele mutato viene trasmesso dal padre o dalla madre.
- ❖ **Alterazione della funzione genetica:** il difetto genetico nelle malattie da mutazioni dinamiche non consiste sempre nella perdita di una funzione, ma nell'acquisizione di proprietà patologiche a causa dell'alterazione strutturale (detto "gain of function").
- ❖ **Effetto fondatore:** in alcuni individui si sono verificati errori nella trascrizione che hanno portato ad un aumento del numero di ripetizioni, ereditati nelle generazioni successive, dando luogo a un pool di alleli instabili presenti nella popolazione.

Localizzazione delle Mutazioni dinamiche

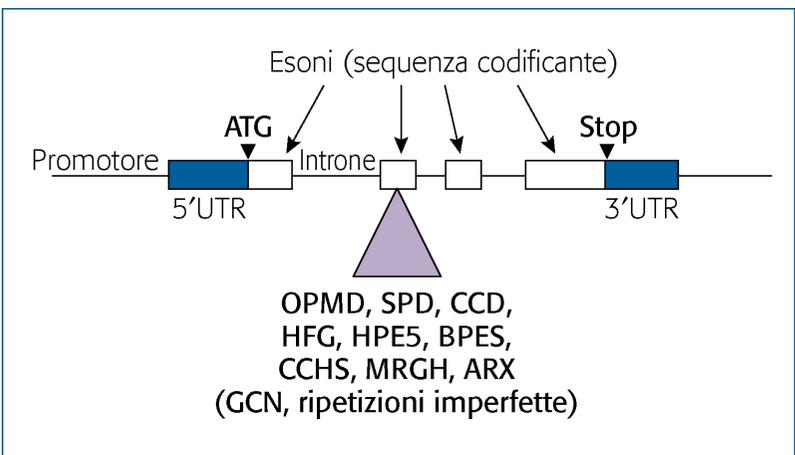
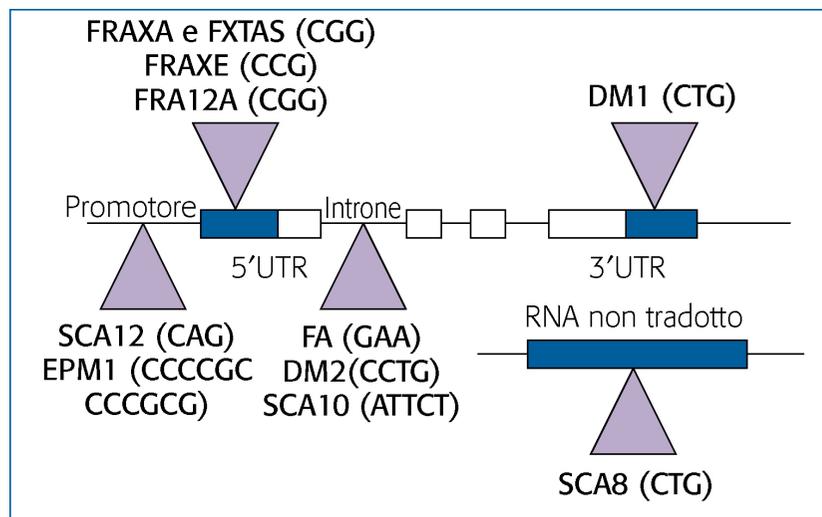
- **MALATTIE NEURODEGENERATIVE** (in cui la sequenza ripetuta è **CAG**, posizionata in una regione tradotta del gene, che codifica per un tratto di poliglutamina),
- **MALATTIE NON-DEGENERATIVE** (con triplette varie **CGG**, **CCG**, **CTG** o **GAA**, poste per lo più in **regioni trascritte** ma non tradotte).
- **Eccezione: SCA 8** la quale presenta le caratteristiche delle malattie neurodegenerative ma ha come sequenza ripetuta **CTG**, particolare che la avvicina di più alla DM.

Alta variabilità polimorfica nei loci coinvolti: presentano un alto grado di polimorfismo nelle persone normali, con una variazione significativa nel numero di ripetizioni, sebbene entro limiti ben definiti.



Espansioni di ripetizioni in sequenze geniche codificanti (CAG)_n = poliglutamine

Espansioni di ripetizioni in sequenze geniche non codificanti



Espansioni di ripetizioni in sequenze geniche codificanti per tratti di polialanina

Patogenesi delle Mutazioni dinamiche

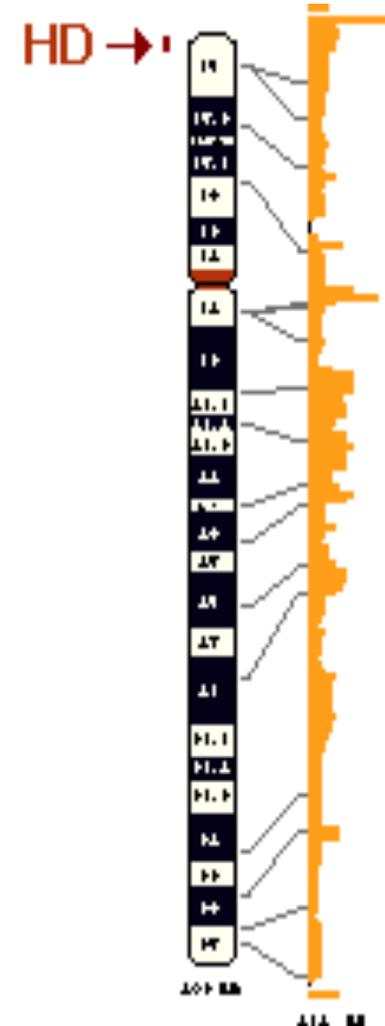
- ❖ **AMPLIFICAZIONE DELLA SEQUENZA DI GLUTAMMINE** potrebbe favorire, per motivi ignoti, l'**aggregazione delle proteine mutate** e la conseguente **precipitazione** in un complesso insolubile che interferirebbe con la funzione delle cellule nervose portandole a degenerazione.
- ❖ **Proteolisi amplificata** delle proteine con tratti espansi di poliglutamina, osservata nell'SBMA, **potrebbe essere un generale meccanismo patogenetico** per le malattie con espansione da “triplet repeat”, come è stato riportato anche per il prodotto del gene della malattia di Huntington.
- ❖ **FRAMMENTI PROTEICI TOSSICI PER I NEURONI** e potrebbero promuovere la formazione di corpi inclusi intraneuronali che probabilmente causerebbero la morte cellulare con un meccanismo non ancora conosciuto.
- ❖ **ALTERAZIONE DELLA TRASCRIZIONE** (mediante cambiamenti dello stato di metilazione o dell'organizzazione dei nucleosomi)
- ❖ **ALTERAZIONE DELLA STABILITA' DELL'mRNA**
- ❖ Il **DIFETTO GENETICO** non consiste sempre nella perdita di una funzione (come spesso avviene per le malattie genetiche recessive), ma nell'**acquisizione di proprietà patologiche a causa dell'alterazione strutturale (“gain of function”)**



George Huntington
1850-1916

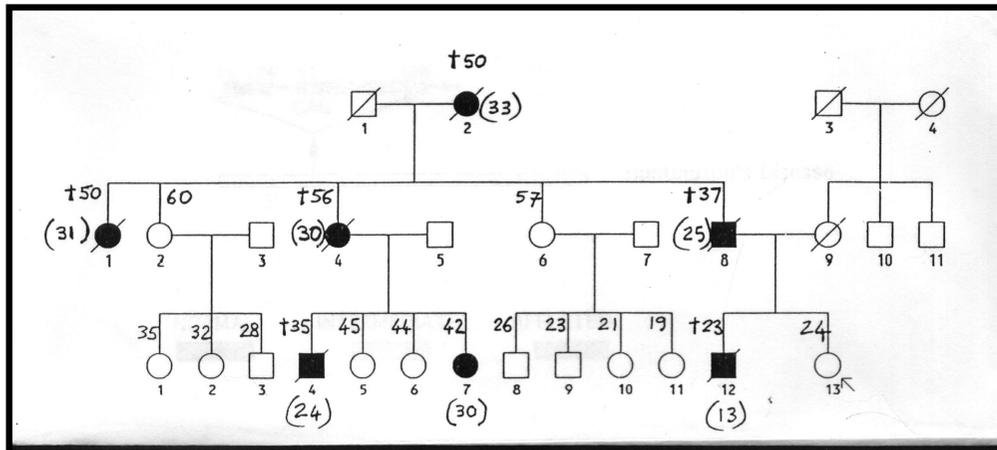
Corea di Huntington

- ⇒ 1873 Huntington
- ⇒ coreoatetosi
- ⇒ demenza
(chorea = “danza” gr.
athetosis = “senza posizione” gr.)
- ⇒ autosomica dominante
- ⇒ gene IT 15 (cromosoma 4)
- ⇒ prevalenza globale 4-5 casi/1 milione
- ⇒ prevalenza nord Europa 30-70 casi/1 mil.
- ⇒ maschi > femmine



MALATTIA AUTOSOMICA DOMINANTE

A PENETRANZA COMPLETA

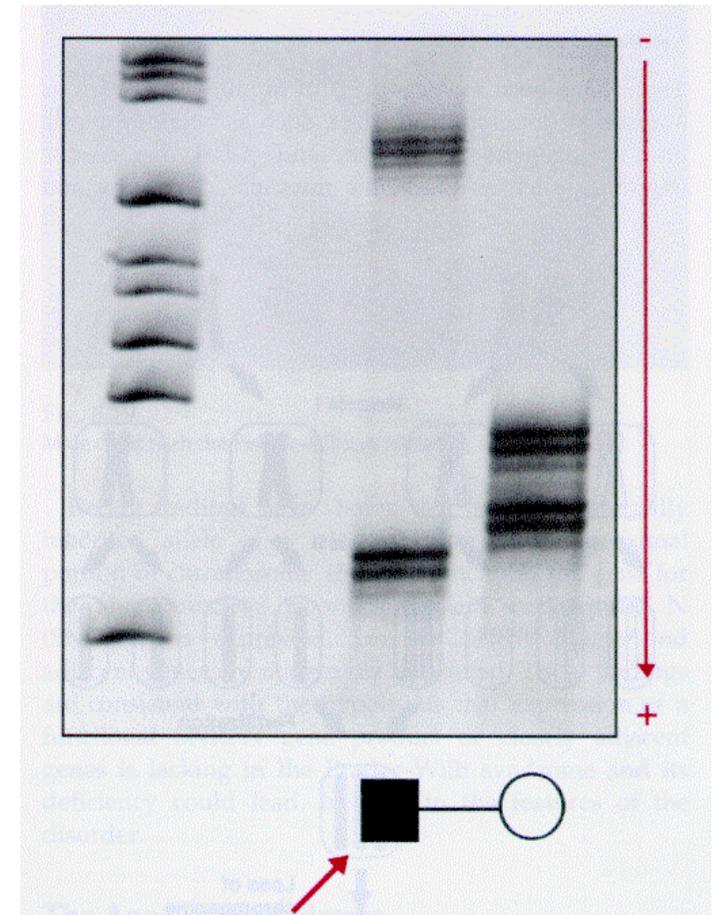


Corea di Huntington

- ❖ **Mutazione:** causata da una mutazione dinamica nel **gene HTT**, con un'elevata espansione di triplette di **CAG** nella **regione codificante del gene (poliglutamina estesa)** = > aggregazione + disfunzione mitocondriale + danno ossidativo.
- ❖ **Inizio tardivo:** si manifesta tipicamente in età adulta (~30 - 50 anni), ma l'età di insorgenza può variare.
- ❖ **Autosomica Dominante:** un singolo allele mutato è sufficiente per causare la malattia.
- ❖ **Neurodegenerazione:** caratterizzata da una progressiva perdita neuronale, principalmente nei nuclei basali del cervello, in particolare nel corpo striato.
- ❖ **Sintomi motori:** tra i sintomi clinici più evidenti vi sono la **corea** (movimenti involontari e irregolari), ipercinesia, ed irregolarità dei movimenti.
- ❖ **Sintomi non motori:** comporta anche sintomi psichiatrici e cognitivi, come depressione, irritabilità, disturbi del sonno, perdita della memoria e deterioramento cognitivo.
- ❖ **Anticipazione:** maggiore gravità e insorgenza precoce della malattia nelle generazioni successive.
- ❖ **Mosaicismo Tissutale:** instabilità mitotica può portare a un mosaicismo tissutale, con differenti lunghezze di espansione nelle cellule di diversi tessuti.

- ❖ Esordio 4° -5° decennio
- ❖ Inizio sintomatologia insidioso
- ❖ Età esordio dipende dalla *sensibilità delle tecniche di accertamento*
- ❖ Correlazione tra n° ripetizioni CAG / età esordio:
 - ❖ **Esordio giovanile: 60-80 triplette**
 - ❖ **Esordio tardivo: 40-50 triplette**
- ❖ Correlazione sesso genitore affetto ed età esordio malattia nella prole:
 - ❖ **madre affetta -> malattia tardiva**
 - ❖ **padre affetto -> malattia precoce**
- ❖ Ipotesi fattore ereditario extracromosomico (mitocondriale?)
- ❖ Anticipazione
 - ❖ **1ª generazione: esordio 67 aa, morte 91 aa**
 - ❖ **2ª generazione: esordio 4ª decade, morte 5ª decade**
 - ❖ **3ª generazione: esordio 16 aa**
- ❖ Mutamenti personalità, Disturbi memoria, Demenza, Psicosi maniaco-depressiva

Corea di Huntington



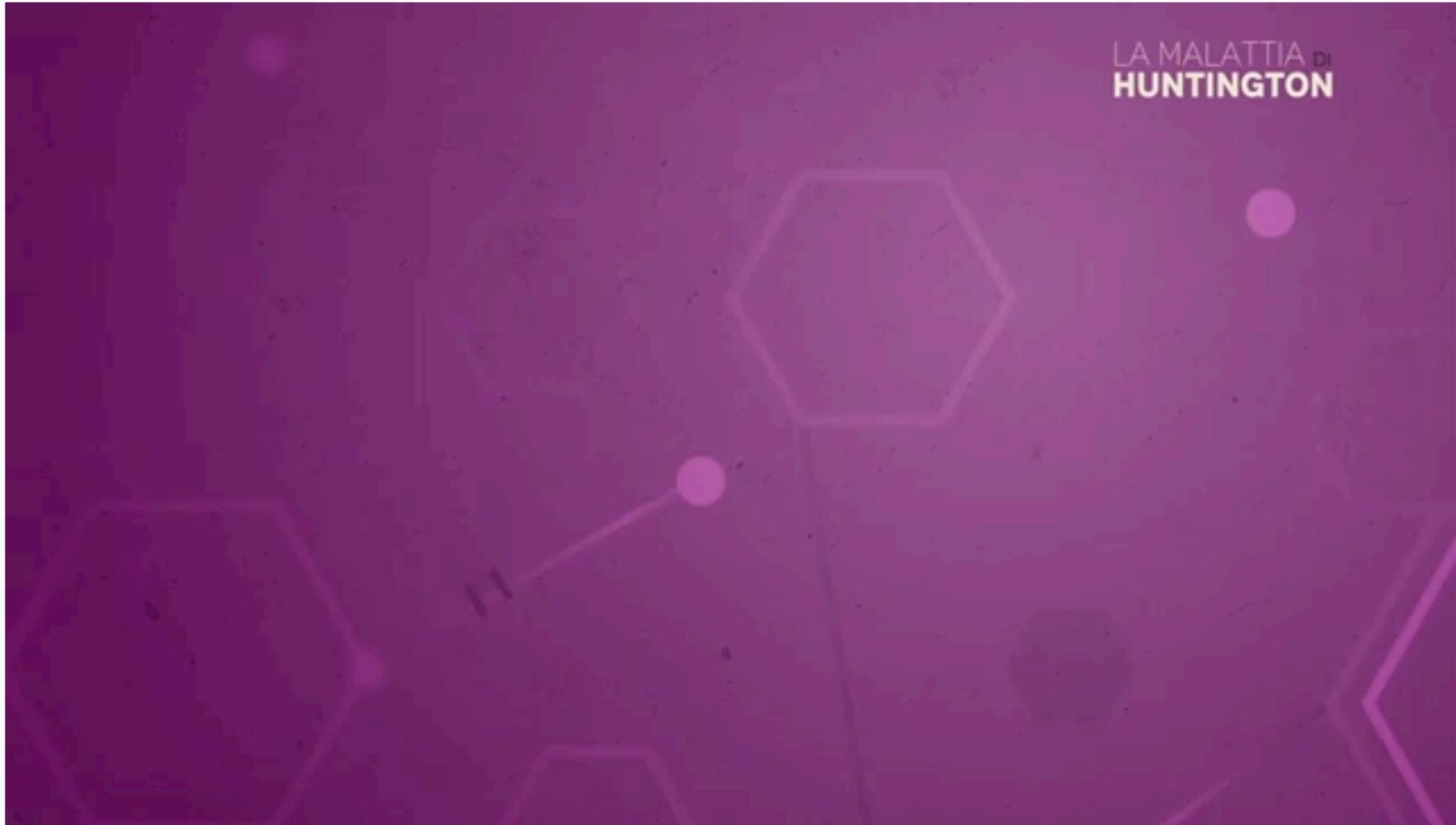
•CAG PCR del gene HD

–moglie = 20, 24 copie

–marito affetto = 18 & 44 copie

Corea di Huntington

<https://youtu.be/ZAIQbuKf7jc?si=7BqRsjhSpDITNP3J>



Ereditarietà

Multifattoriale

Geni multipli

Non Mendeliana

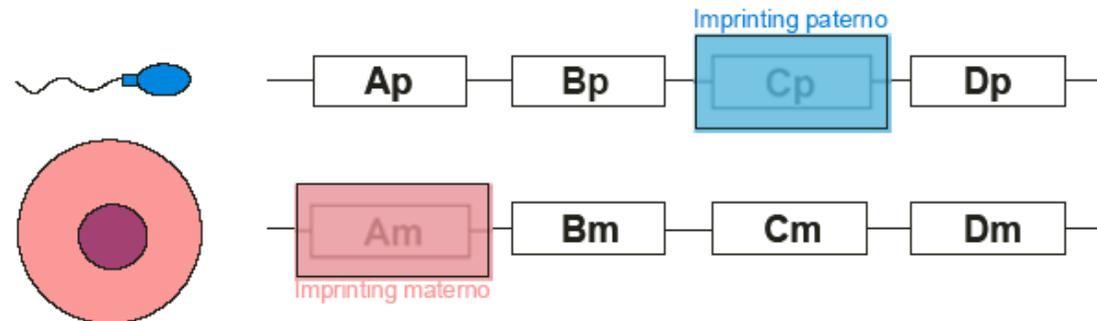
Espansioni dinamiche

Imprinting

Geni Mitochondriali

Malattie da Imprinting

- ❖ Imprinting altera l'espressione genica, ma non la sequenza del DNA.
- ❖ È un fenomeno epigenetico
- ❖ Nella linea germinale, durante la gametogenesi, l'imprinting paterno e materno viene:
 - ❖ Cancellato
 - ❖ Ripristinato in modo uniforme nei gameti a seconda del sesso dell'individuo
- ❖ L'imprinting richiede un centro di imprinting nel DNA ed attività enzimatica di metilazione (metiltransferasi) del DNA



Espressione a livello somatico:

Ap Bp Dp
 Bm Cm Dm

Malattie da Imprinting

Eredità Paterna o Materna:

- ❖ Le malattie da imprinting coinvolgono geni espressi in modo diverso a seconda se sono ereditati dal padre o dalla madre.
- ❖ Questo fenomeno è dovuto all'imprinting epigenetico, che comporta la metilazione differenziale del gene durante la gametogenesi.

Effetto della Metilazione:

- ❖ Nelle malattie da imprinting, la metilazione della sequenza del DNA su un allele inibisce l'espressione genica, mentre sull'altro la favorisce.
- ❖ Di solito, il gene esprime solo l'allele non metilato.

Fenotipo Dipendente dalla Parente Origine dell'Allele Mutato:

- ❖ A seconda se l'allele mutato è di origine paterna o materna, si possono osservare diversi fenotipi o gravità della malattia.
- ❖ Ad esempio, un allele mutato ereditato dalla madre può causare un fenotipo diverso rispetto allo stesso allele mutato ereditato dal padre.

Rischio di Ricorrenza:

- ❖ Il rischio di ricorrenza di una malattia da imprinting dipende dal sesso del genitore che trasmette l'allele mutato e dal tipo di imprinting coinvolto.

Malattie da Imprinting

Esempi:

❖ **Sindrome di Prader-Willi:**

- Caratterizzata da ipotonia muscolare neonatale, iperfagia, obesità, ritardo mentale e dismorfismo facciale.
- Solitamente causata dalla delezione di una regione paterna del cromosoma 15q.

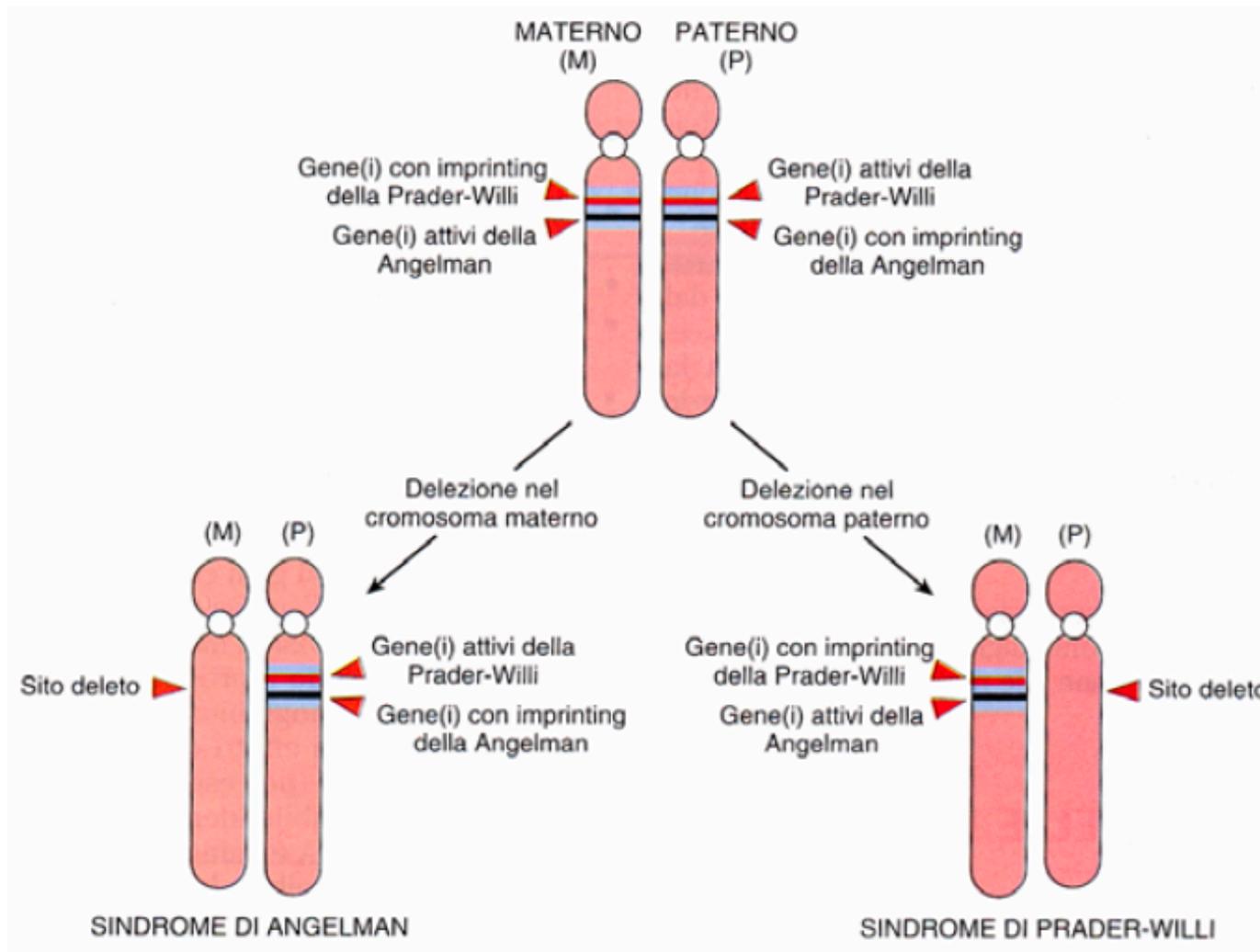
❖ **Sindrome di Angelman:**

- Caratterizzata da ritardo dello sviluppo, atassia, incapacità di linguaggio, sorriso e riso frequente e comportamento felice.
- Solitamente causata dalla delezione di una regione materna del cromosoma 15q.

❖ **Sindrome di Beckwith-Wiedemann:**

- Caratterizzata da macroglossia, onfalocele, gigantismo parziale, ipoglicemia neonatale e predisposizione al tumore.
- Coinvolge alterazioni dell'imprinting nel cromosoma 11p15.

Imprinting nei cromosomi 11 e 15



Ereditarietà

Multifattoriale

Geni multipli

Non Mendeliana

Espansioni dinamiche

Imprinting

Geni Mitochondriali

Malattie da Mutazioni nei geni Mitocondriali

- ❖ **Eredità materna esclusiva:** Le malattie genetiche ereditarie causate da mutazioni nei geni mitocondriali sono trasmesse solo dalla madre (**Frequenza:** 1/5000).
- ❖ **Trasmissione del mtDNA:** La madre trasmette il mtDNA sia ai figli che alle figlie.
- ❖ **Mitocondri delle uova:** Le uova contengono molti mitocondri nel loro citoplasma, mentre gli spermatozoi ne contengono pochi.
- ❖ **Ruolo della fosforilazione ossidativa:** I geni espressi dal mtDNA sono coinvolti nella fosforilazione ossidativa, con ripercussioni sugli organi che dipendono da questo processo, come il sistema nervoso centrale, i muscoli scheletrici, il muscolo cardiaco, il fegato e i reni.
- ❖ **Variabilità della proporzione di mtDNA:** Durante la divisione cellulare, i mitocondri si distribuiscono casualmente tra le cellule figlie, determinando una proporzione variabile di mtDNA nelle cellule, il che porta a una variabilità nella gravità del difetto.
- ❖ **Neuropatia ottica ereditaria di Leber:** Malattia neurodegenerativa caratterizzata da progressiva perdita della vista, che si manifesta tipicamente tra i 15 e i 35 anni. In alcune famiglie possono essere presenti anche difetti della circolazione cardiaca e manifestazioni neurologiche minori.

Malattie da Mutazioni nei geni Mitochondriali

- ✓ Atrofia Ottica Dominante (DOA – ADOA)
- ✓ Deficit di COX dovuto a mutazioni nei geni nucleari
- ✓ Disturbi da deficit di co-enzima Q10
- ✓ Disturbi del SNC associati a POLG1
- ✓ Encefalopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi tipo stroke (MELAS)
- ✓ Encefalopatia neuro-gastrointestinale mitocondriale (MNGIE)
- ✓ Epilessia mioclonica con fibre rosse stracciate – Ragged red fibers (MERRF)
- ✓ Malattie da mutazioni puntiformi del mtDNA (Cyt b e COX)
- ✓ Neuropatia, atassia e retinite pigmentosa (NARP)
- ✓ Neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON)
- ✓ Neuropatia sensoriale con atassia, disartria ed oftalmoparesi (SANDO)
- ✓ Oftalmoplegia esterna progressiva (PEO)
- ✓ Sindrome di Leigh
- ✓ Sindrome di Kearns-Sayre
- ✓ Sindrome di Pearson
- ✓ Sindromi da deplezione del mtDNA
- ✓ Sordità neosensoriale non sindromica (NSSD) e sindromica

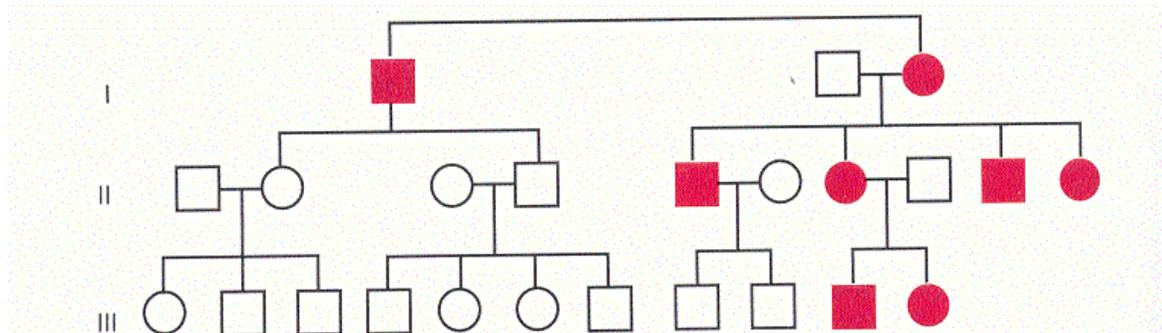


Figure 12-32. Pedigree of Leber's hereditary optic neuropathy, a disorder caused by a defect in mitochondrial DNA. Inheritance is only through the maternal lineage, in agreement with the known maternal inheritance of mitochondrial DNA. No affected male transmits the disease.

Malattie da Mutazioni nei geni Mitocondriali

https://youtu.be/ep5Umevs3SY?si=rq_VIQ0zuVImIzOh

