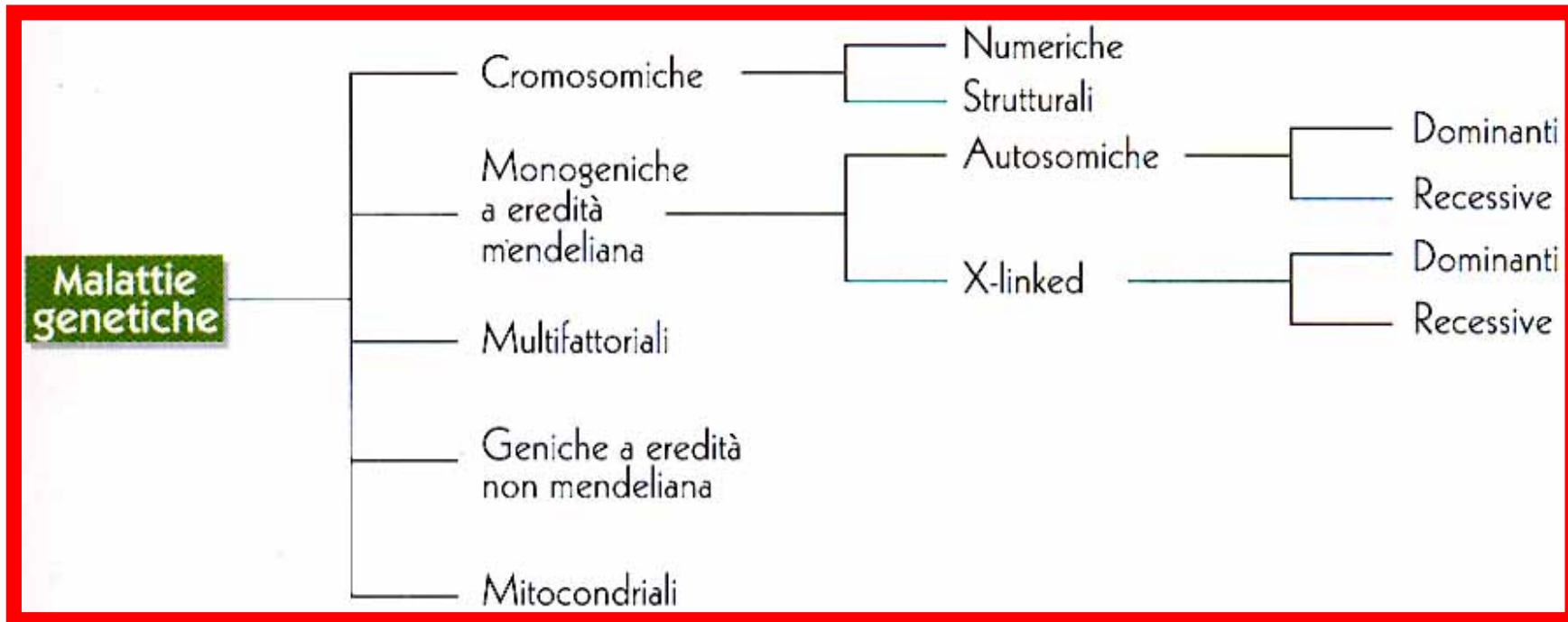


# MALATTIE GENETICHE & EREDITARIETÀ



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](mailto: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
<b>TOTALE</b>	<b>3-7</b>

# 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) :**

<b>Total number of phenotypes* for which the molecular basis is known</b>	7,528
<b>Total number of genes with phenotype-causing mutation</b>	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, <a href="#">113705.0001</a>, and CFH and macular degeneration, <a href="#">134370.0008</a>); (3) variations that lead to abnormal but benign laboratory test values ("nondiseases") and blood groups (e.g., lactate dehydrogenase B deficiency, <a href="#">150100.0001</a> and ABO blood group system, <a href="#">110300.0001</a>); and (4) select somatic cell genetic disease (e.g., GNAS and McCune-Albright syndrome, <a href="#">139320.0008</a> and IDH1 and glioblastoma multiforme, <a href="#">147700.0001</a>.)</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.



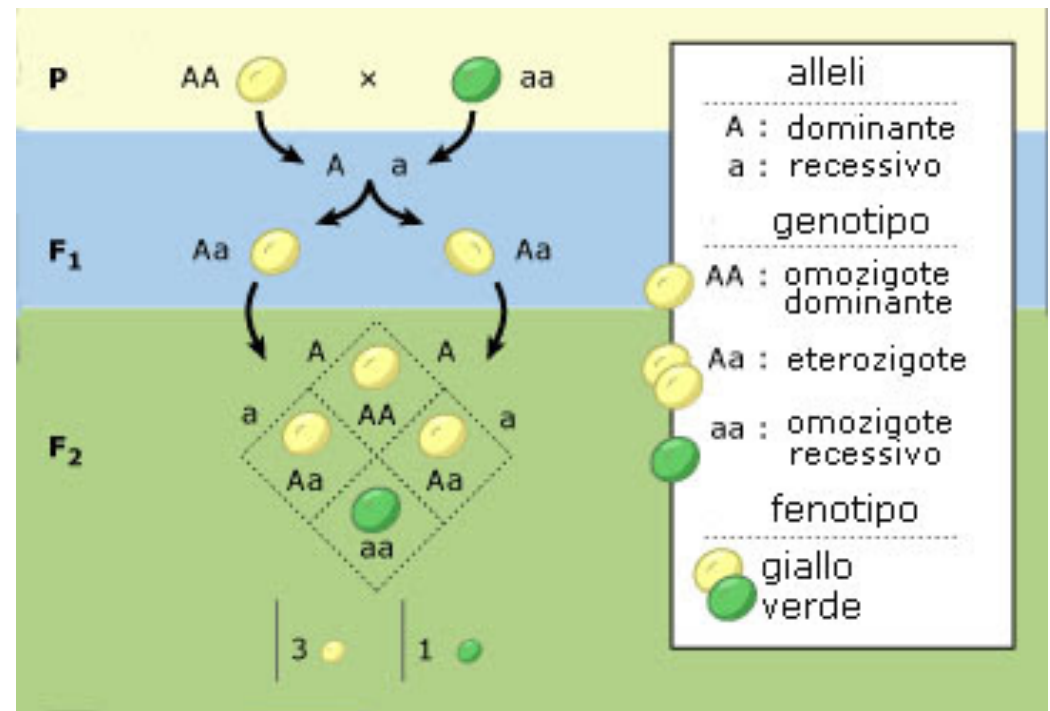
# Dominante & Recessivo

## 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

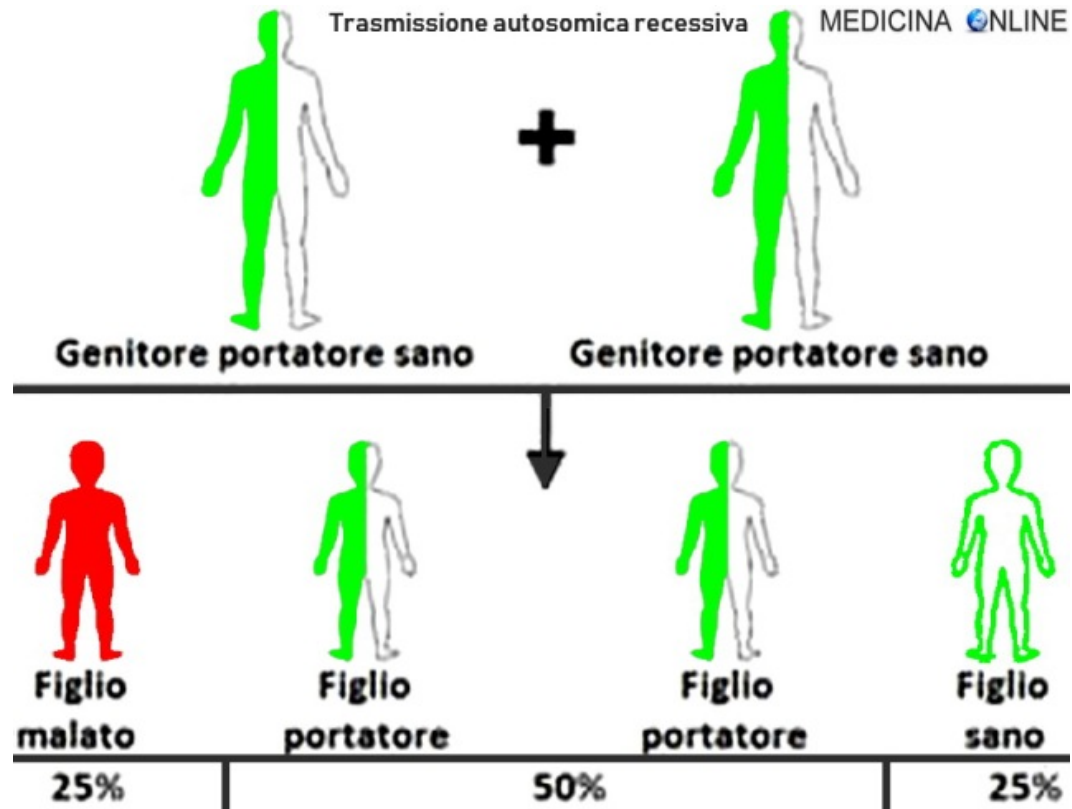
- ❖ Un allele **recessivo** è un tipo di allele che si esprime solo quando sono presenti due copie dello stesso allele (omozigosi).
- ❖ Negli individui eterozigoti, l'allele recessivo viene mascherato dall'allele dominante e non determina il fenotipo.
- ❖ Gli individui devono ereditare due copie dell'allele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



# Basi molecolari di dominanza e recessività

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

# 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

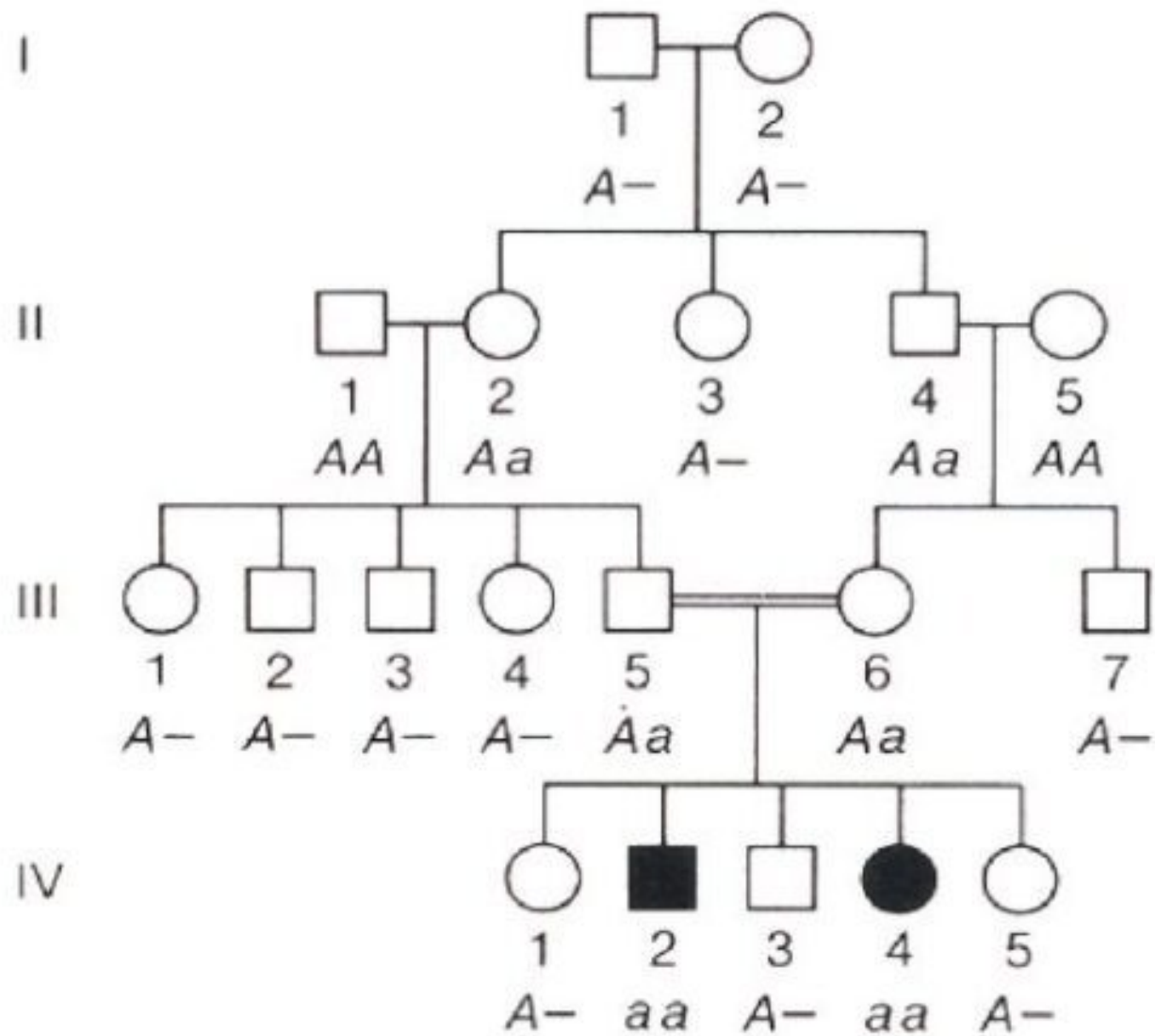
- **Espressività variabile:** nella **fibrosi cistica** la gravità dei sintomi può variare da lieve a grave, anche tra individui con la stessa mutazione genetica.
- Penetranza incompleta: nella malattia di Tay-Sachs, alcuni individui portatori della mutazione possono non mostrare alcun sintomo della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

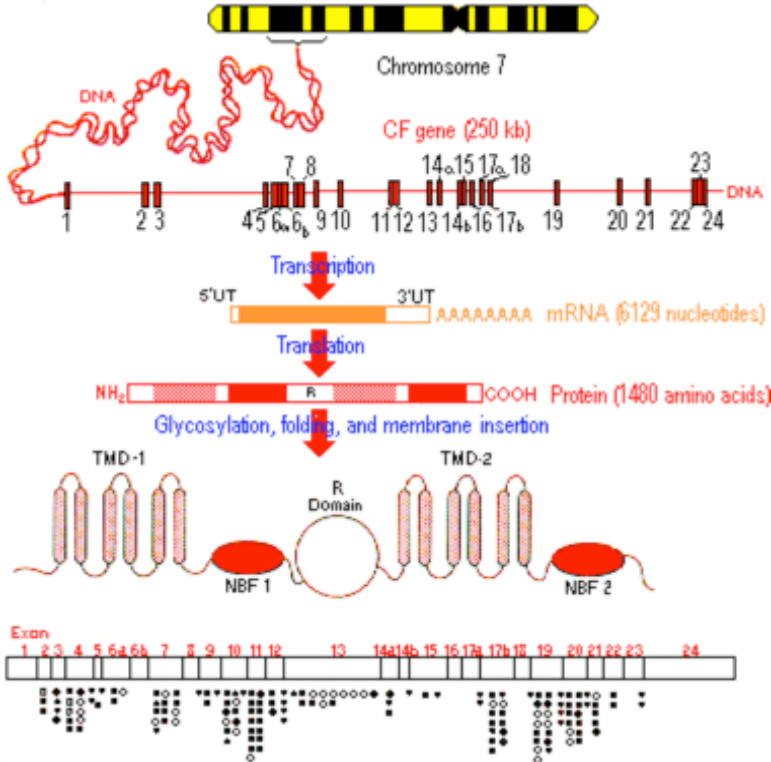
## Malattie del sistema immunitario:

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

## Malattie muscolari:

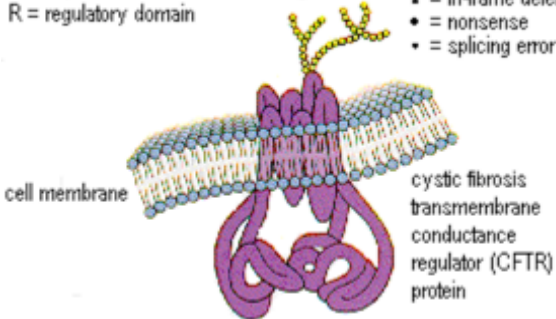
- Distrofia muscolare di Duchenne
- Distrofia muscolare di Becker

# 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.

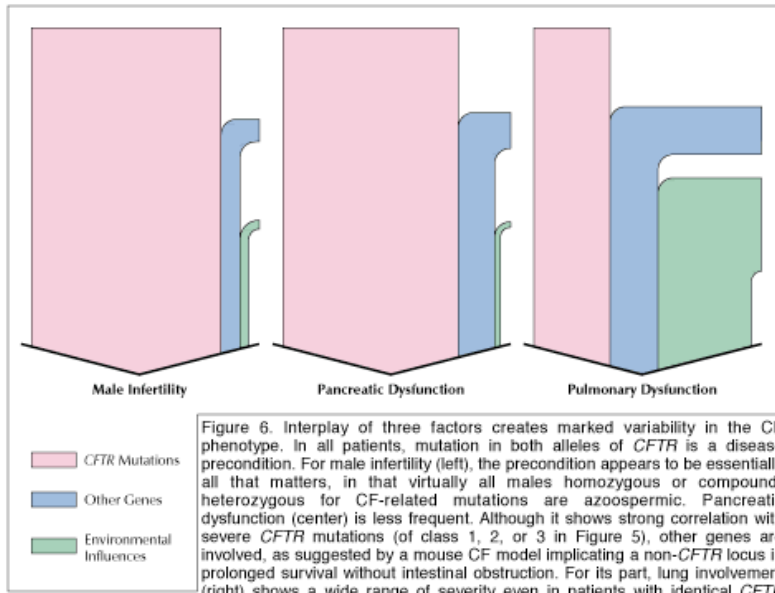
## Origine e Vantaggio Selettivo

- 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.

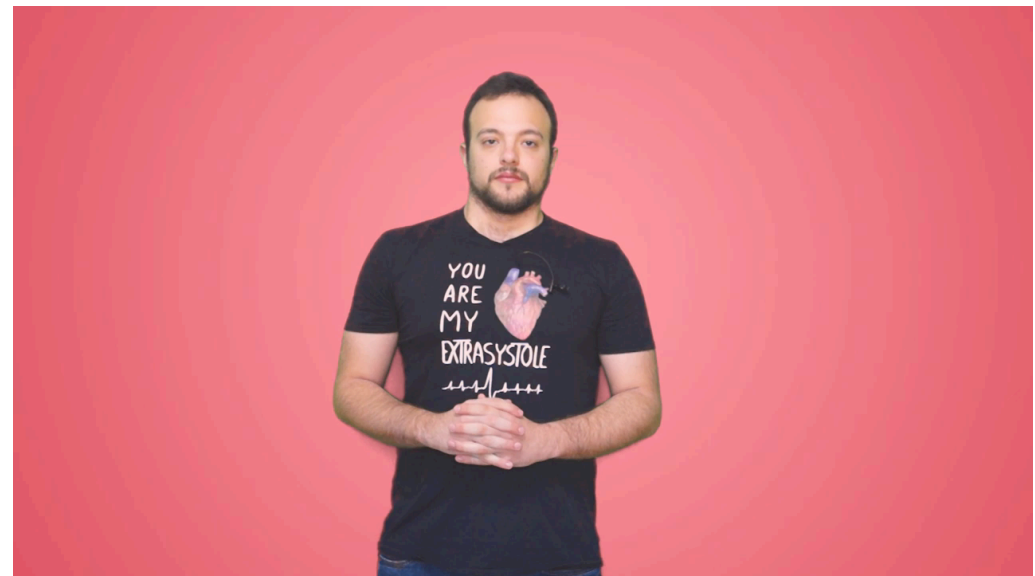
## Eterogeneità della Malattia

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

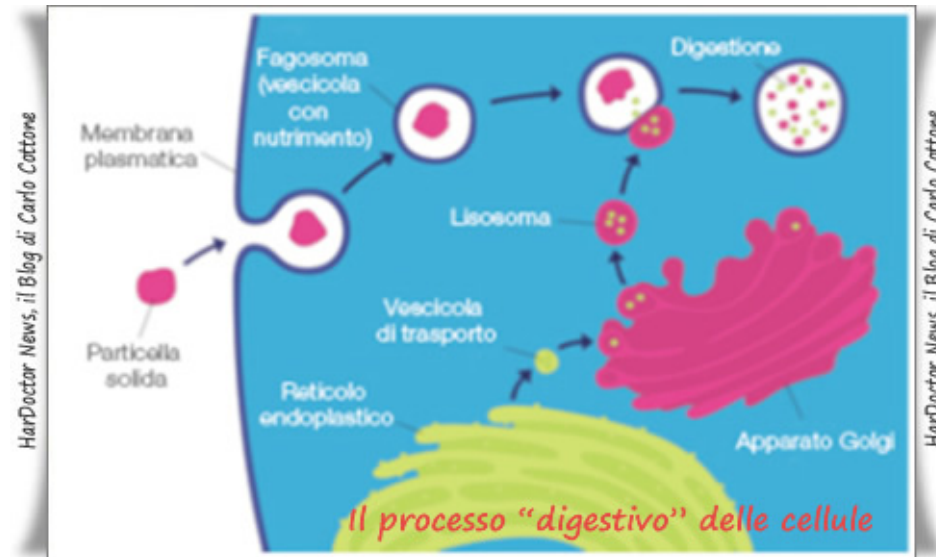
# Fibrosi cistica: relazione tra fattori genetici ed ambientali



<https://youtu.be/OCye7Ofkvu8>



# Malattie da accumulo lisosomiale



HarDoctor News, il Blog di Carlo Cottone

HarDoctor News, il Blog di Carlo Cottone



# 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 glucocerebroside 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.

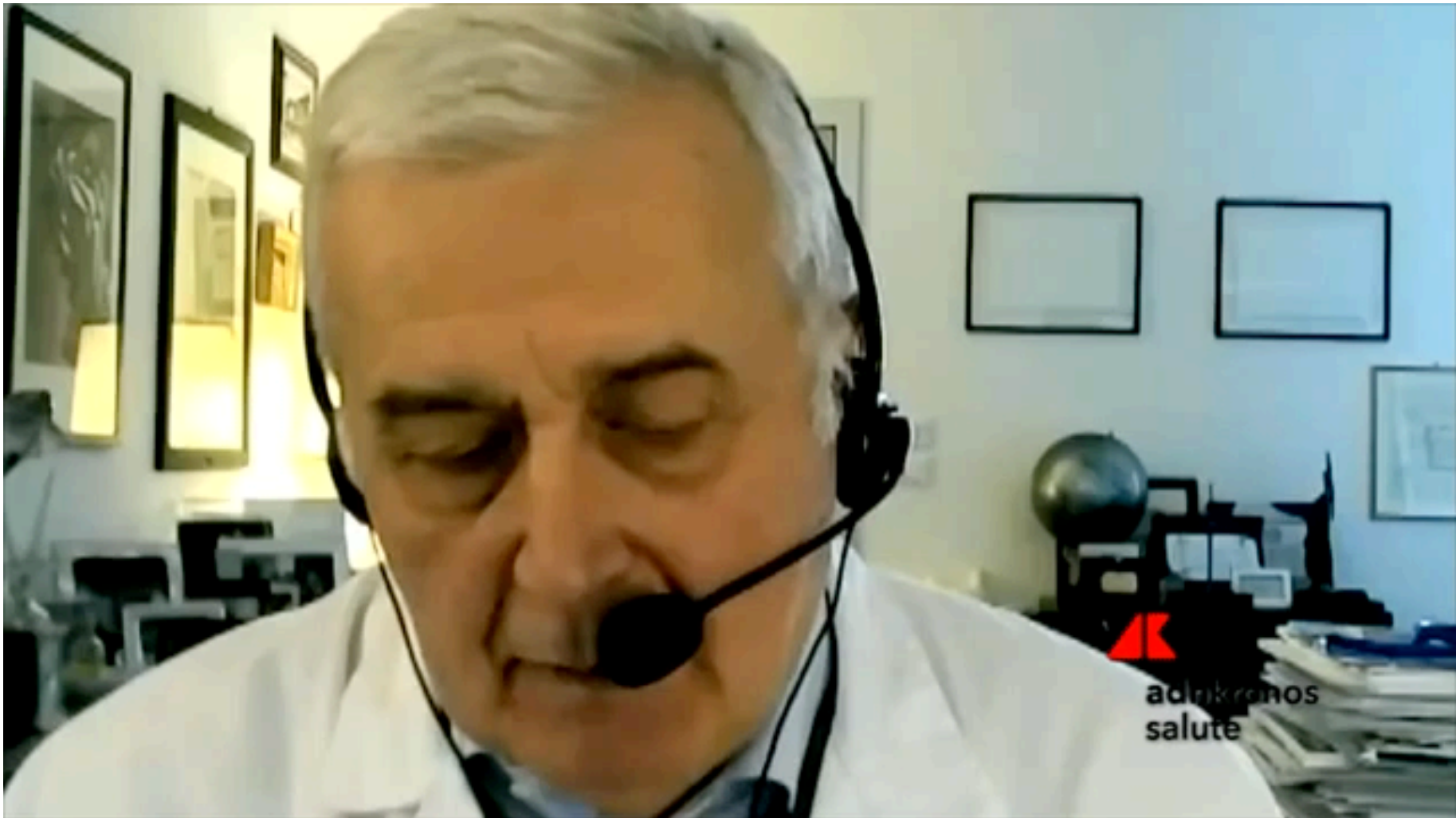
# Malattie da accumulo lisosomiale

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

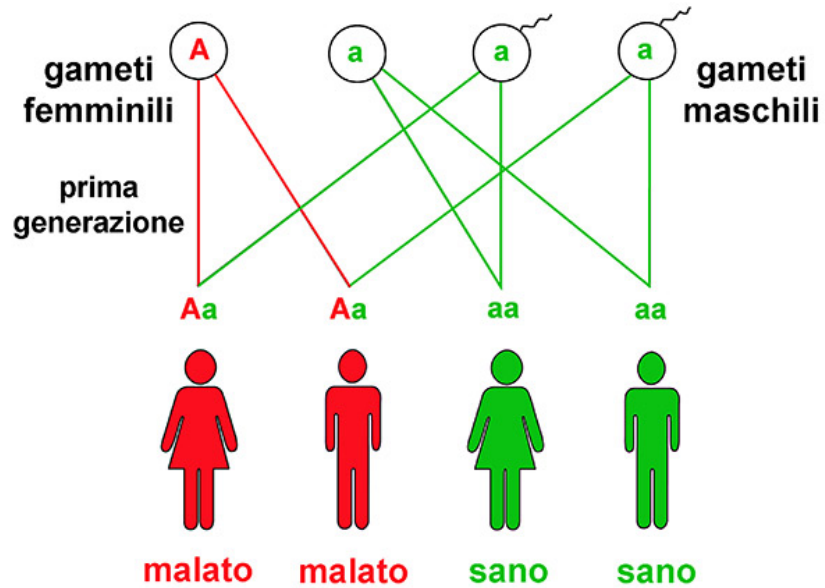
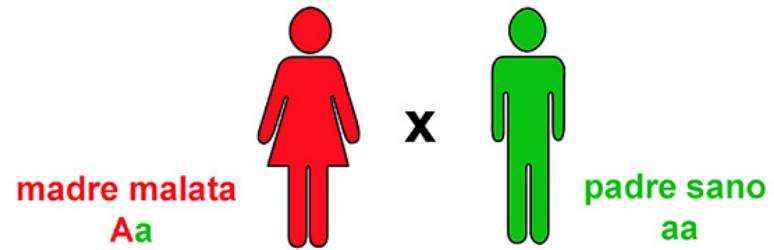
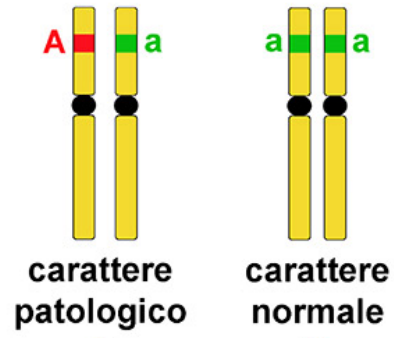


# Malattie da accumulo lisosomiale

<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

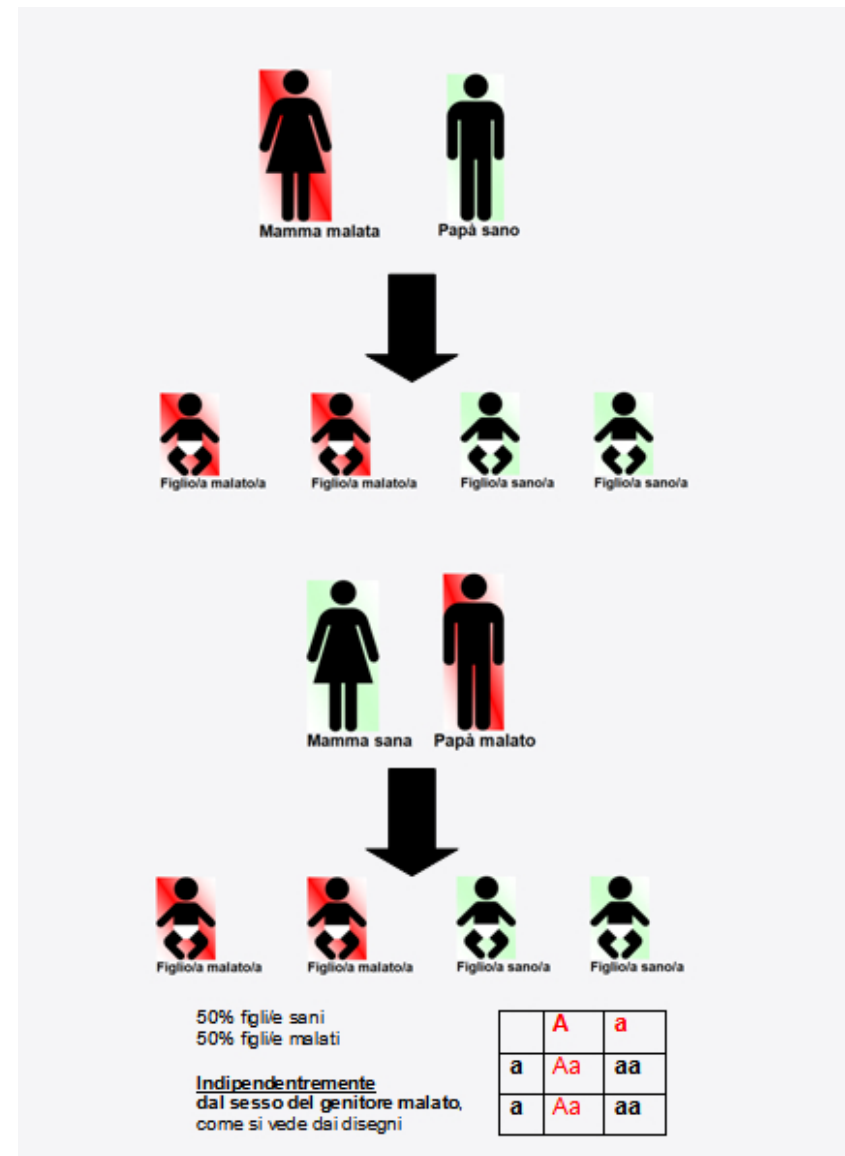
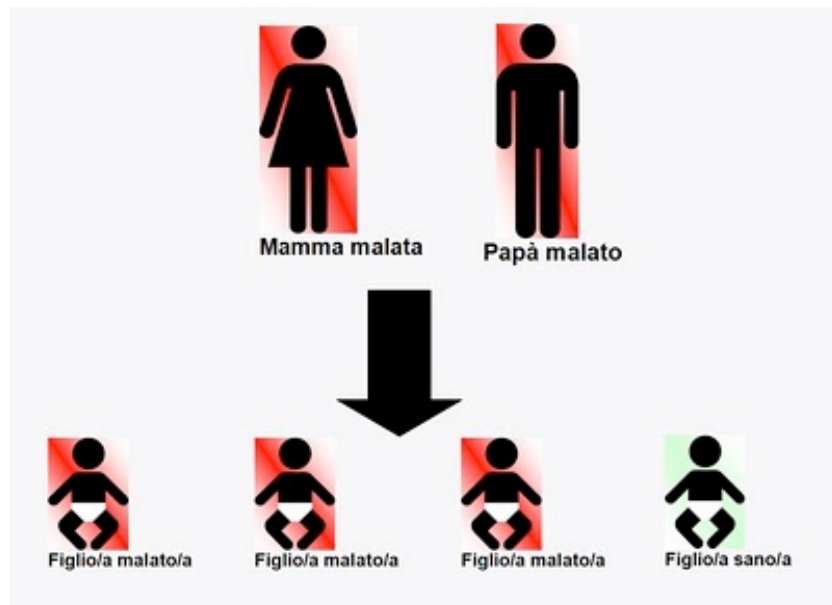
- Le malattie autosomiche dominanti possono essere più rare rispetto alle malattie autosomiche recessive.
- Gli individui affetti sono più spesso individui eterozigoti, poiché ereditano una sola copia mutata del gene.

## 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:

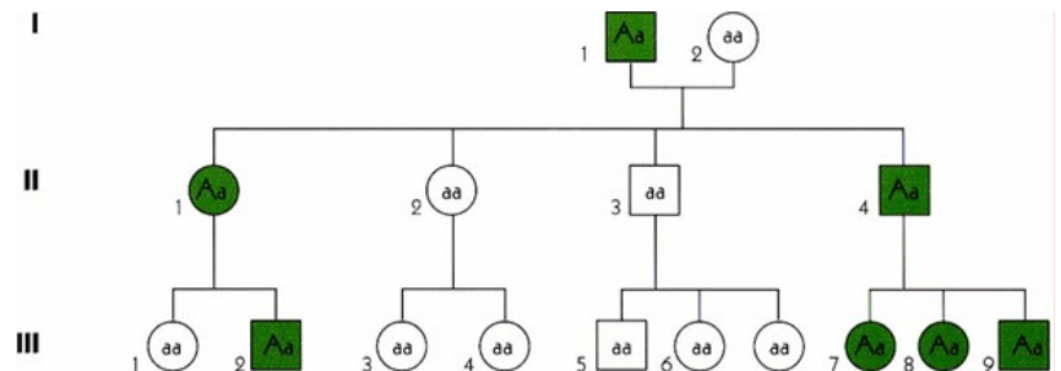
- Policistosi renale autosomica dominante

## 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).**

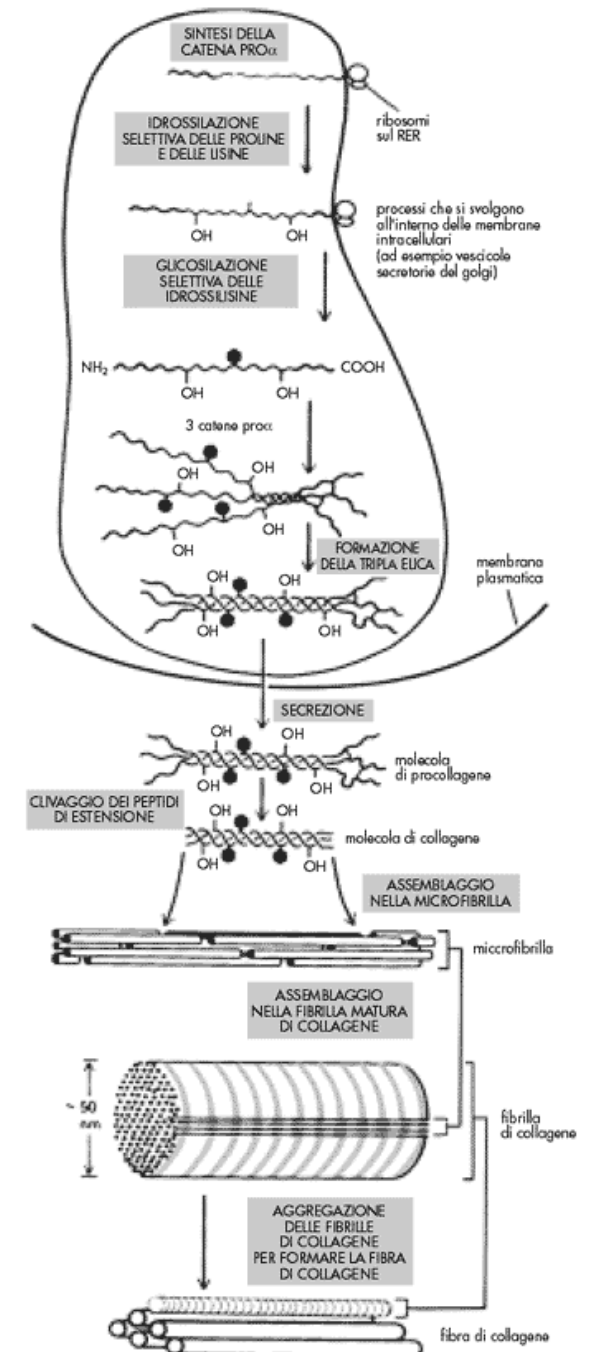
# Ipercolesterolemia familiare

[https://youtu.be/2YU8U9L53bA?si=hhG8vyT\\_z4575ZBb](https://youtu.be/2YU8U9L53bA?si=hhG8vyT_z4575ZBb)



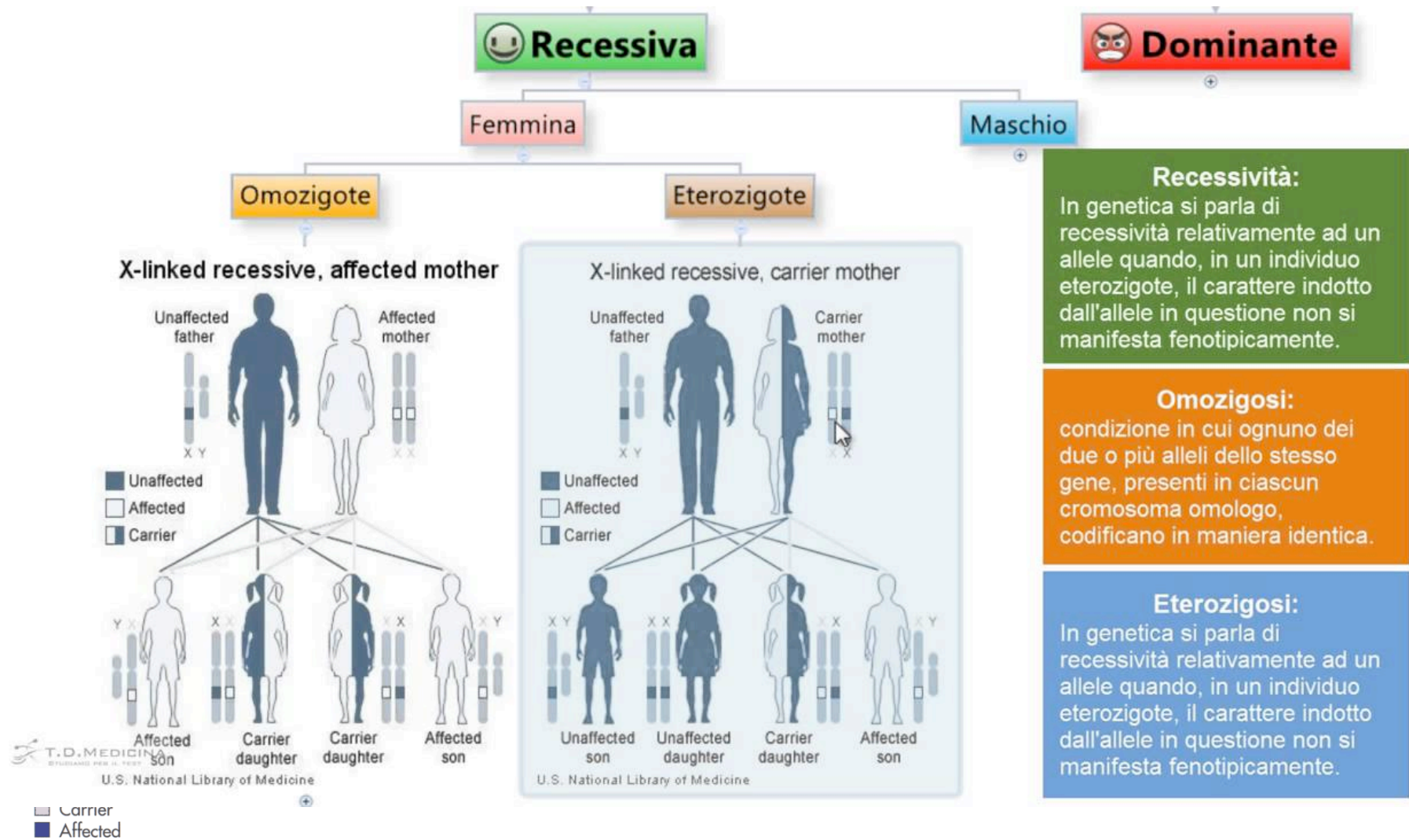
# Osteogenesi Imperfetta & dominanza negativa

- ❖ 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

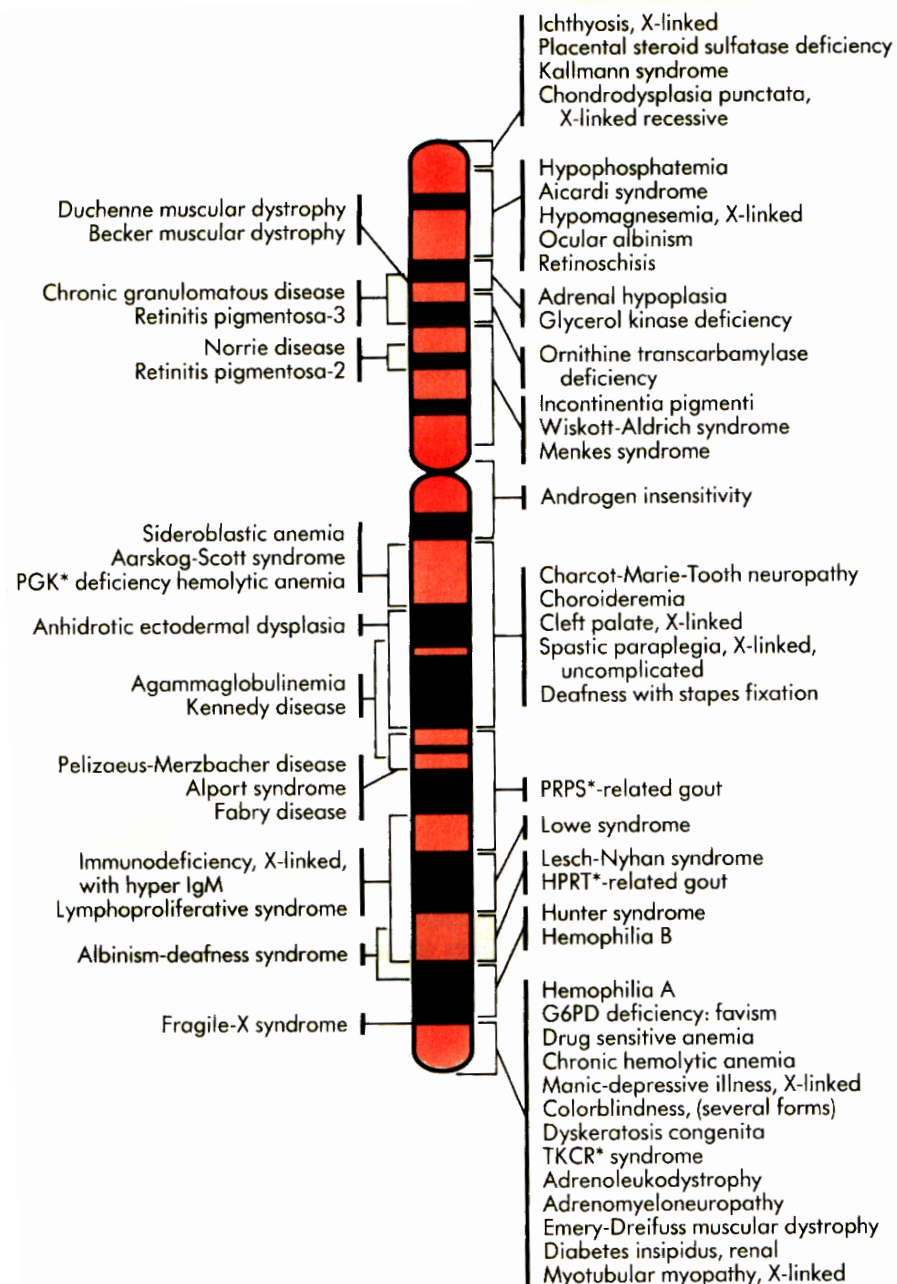
- Le malattie legate al cromosoma X possono essere rare, ma sono comuni rispetto alle malattie autosomiche recessive.
- Le donne portatrici di una malattia legata al cromosoma X possono trasmettere la mutazione alla loro discendenza.



# 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.

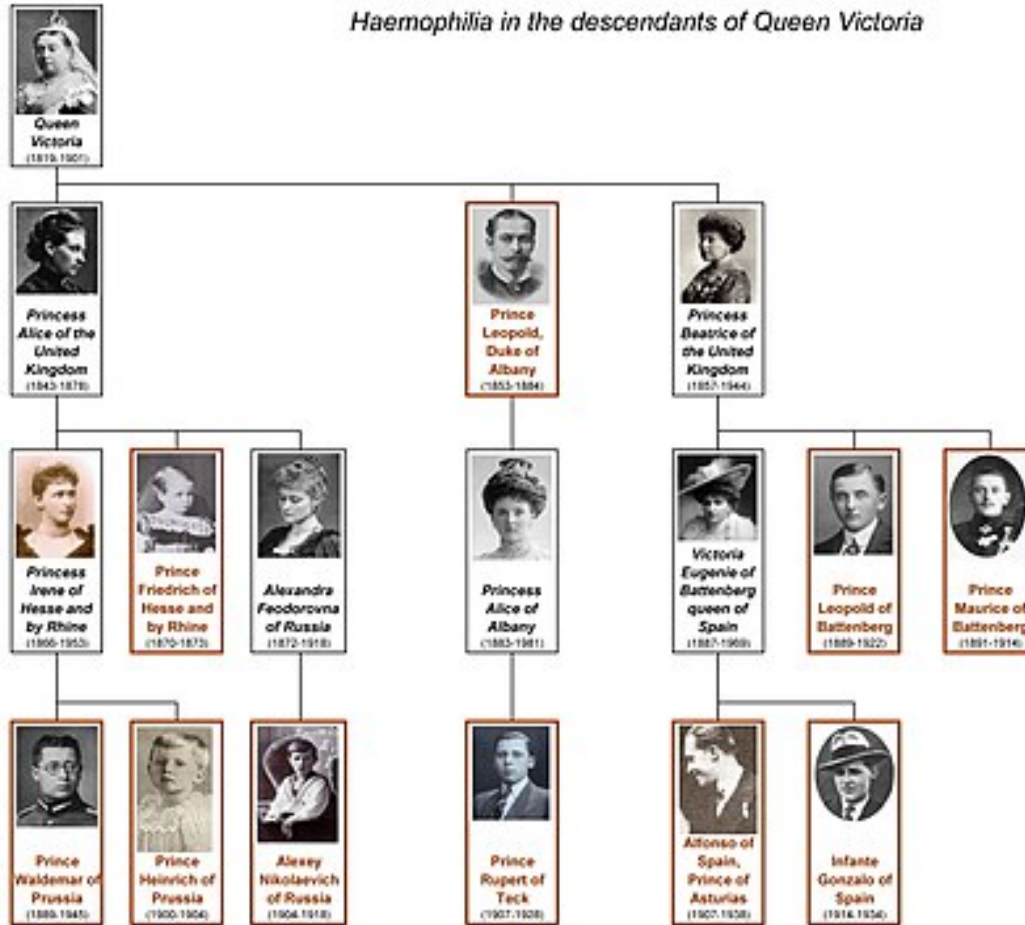
[https://youtu.be/XBG-YNVH6D0?si=E\\_\\_GOgvf3DNeX9hx](https://youtu.be/XBG-YNVH6D0?si=E__GOgvf3DNeX9hx)

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 <sup>1</sup> 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 <sup>2</sup> non comune	EIC <sup>2</sup> 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	
<sup>1</sup> Particolarmente frequente è il sanguinamento agli arti (emarto). Il sanguinamento a livello di altri organi quale il cervello è la causa di morte				
<sup>2</sup> EIC: Emorragia Intra Cranica				

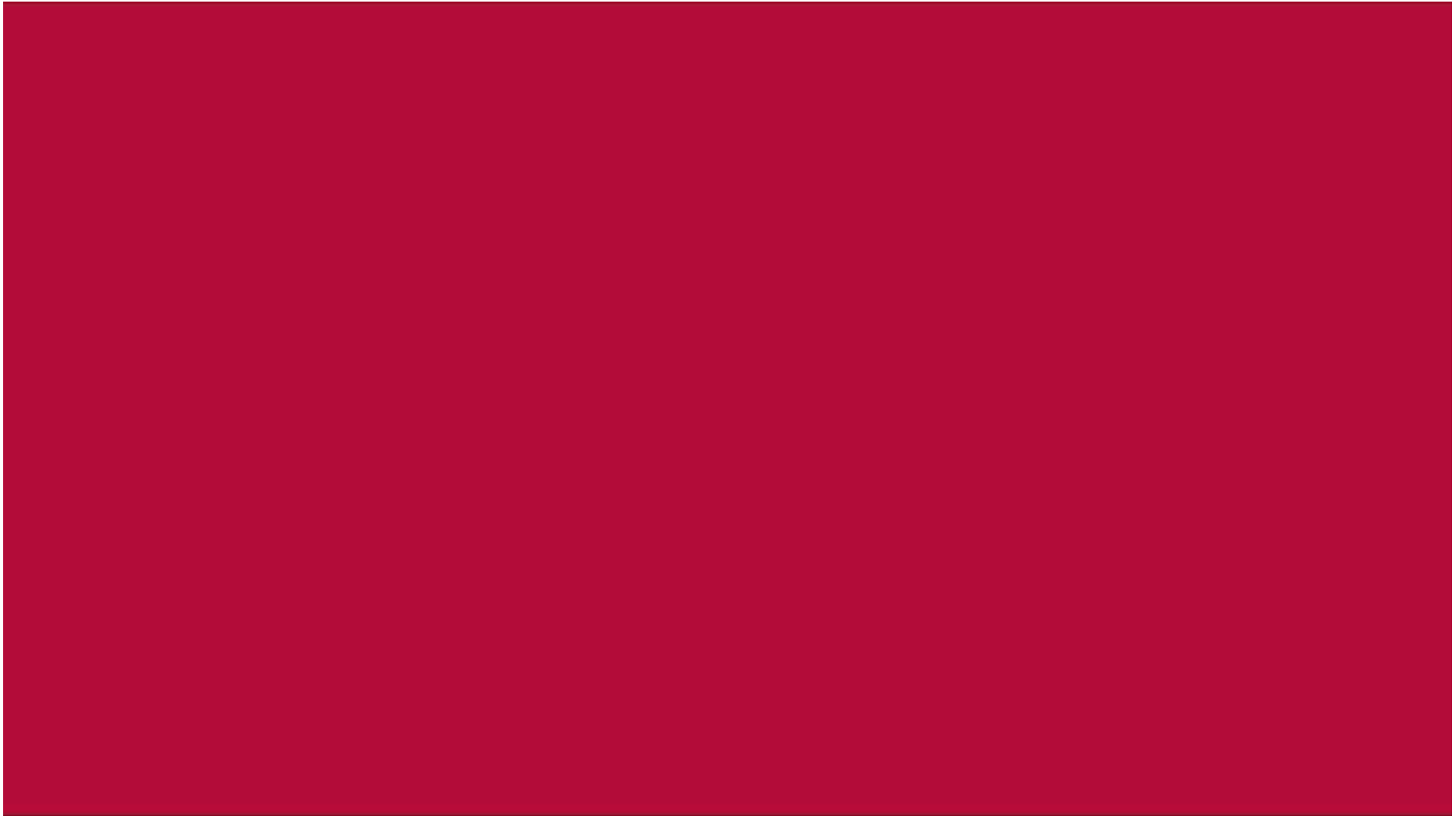
# Emofilia

- ❖ **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.

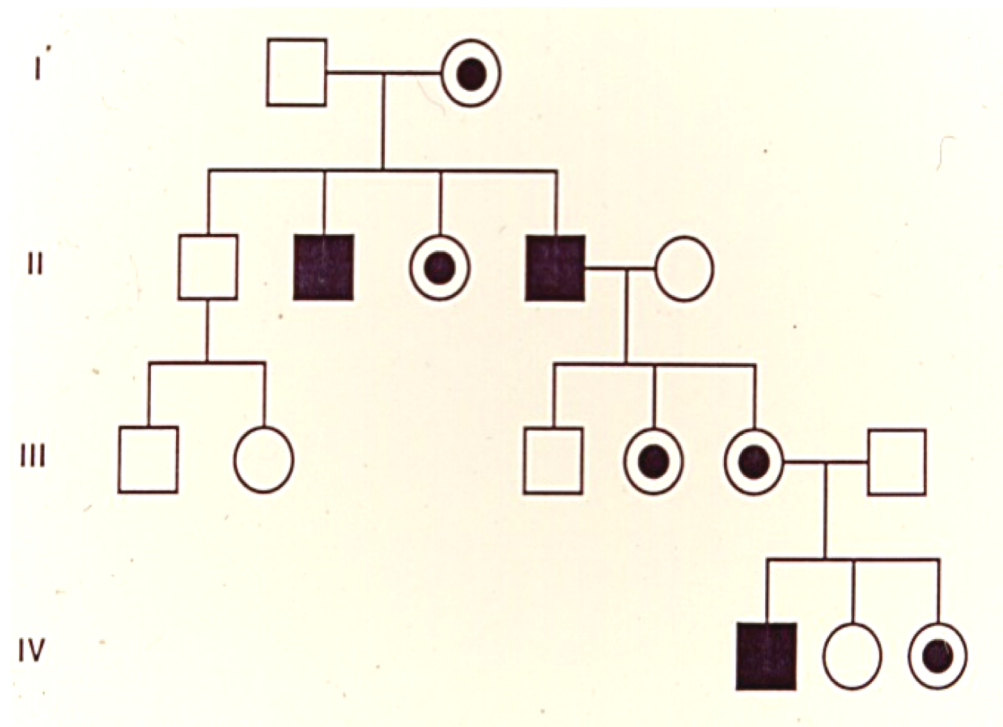
# Emofilia

**1 feb 2024**

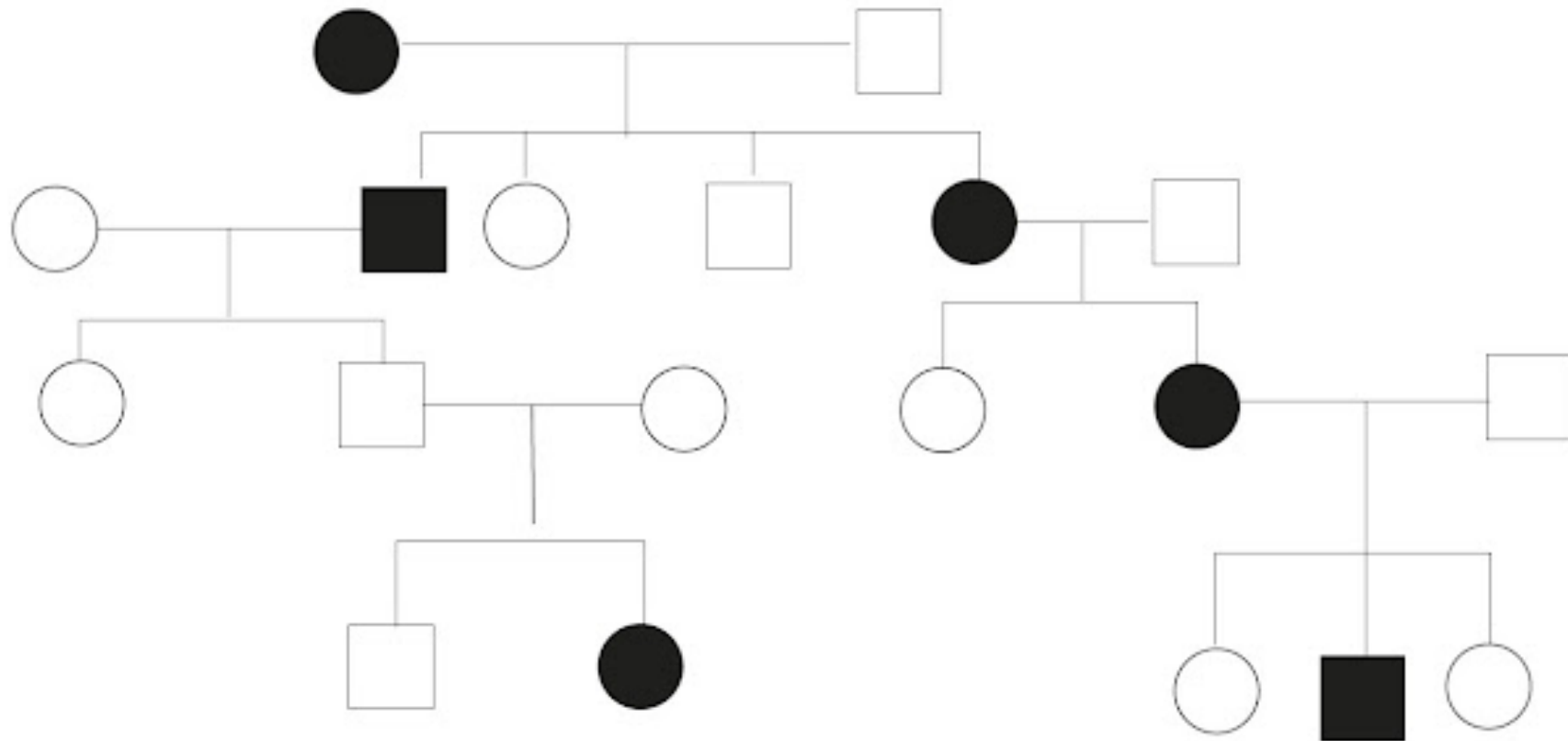
<https://youtu.be/20hWue7Hot4?si=JFNhJNMP6dLuTZS>



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



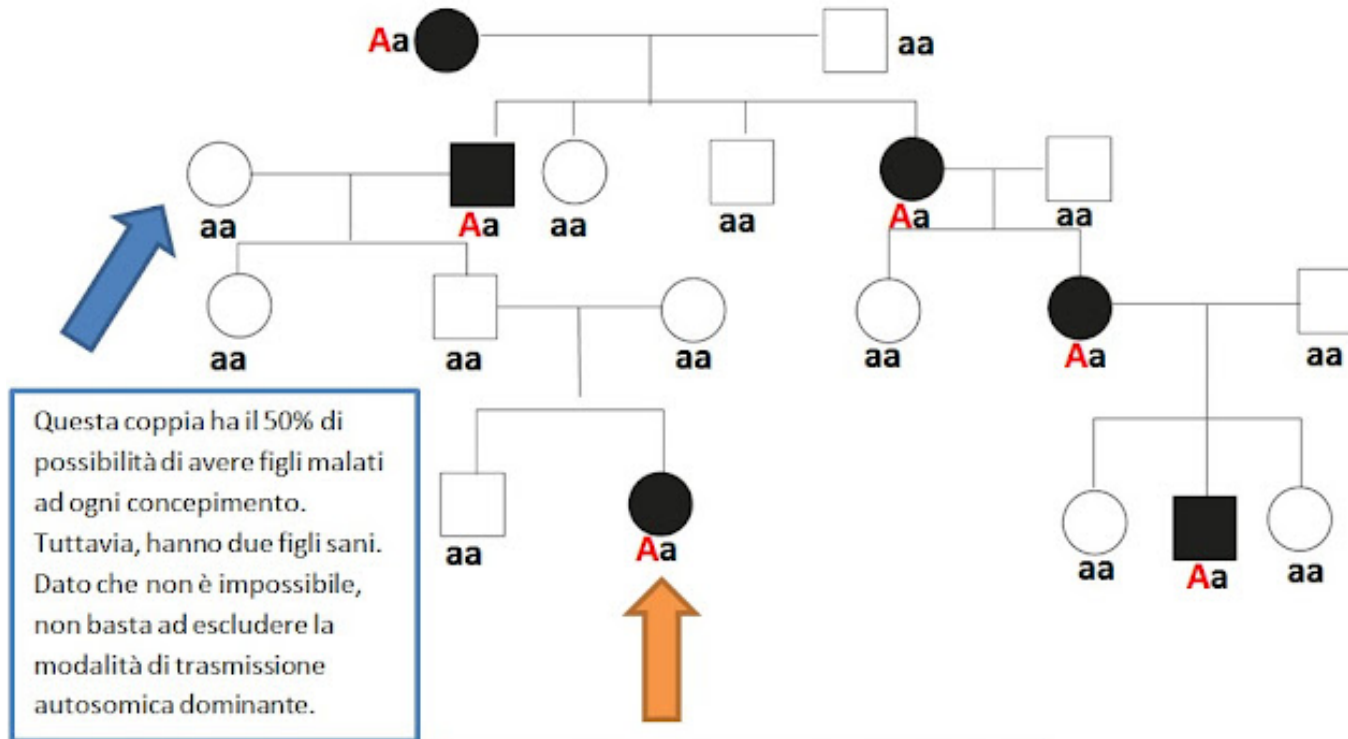
# Test: che tipo di trasmissione c'è in questa famiglia?





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

Ipotesi di trasmissione autosomica dominante

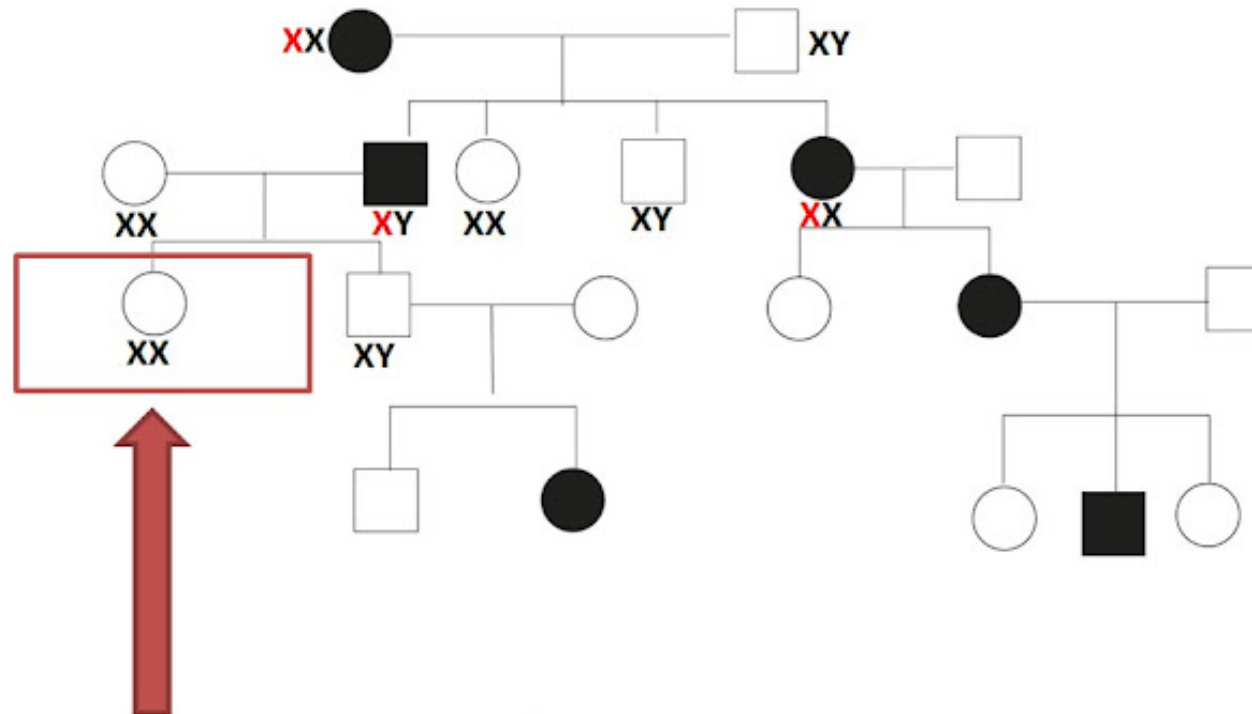


Una figlia malata, nata da due genitori sani, presuppone una mutazione ex-novo e ci fa escludere questa modalità di trasmissione. Infatti, è altamente improbabile che si verifichi questa eventualità proprio per una patologia già così frequente in questo albero genealogico.



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

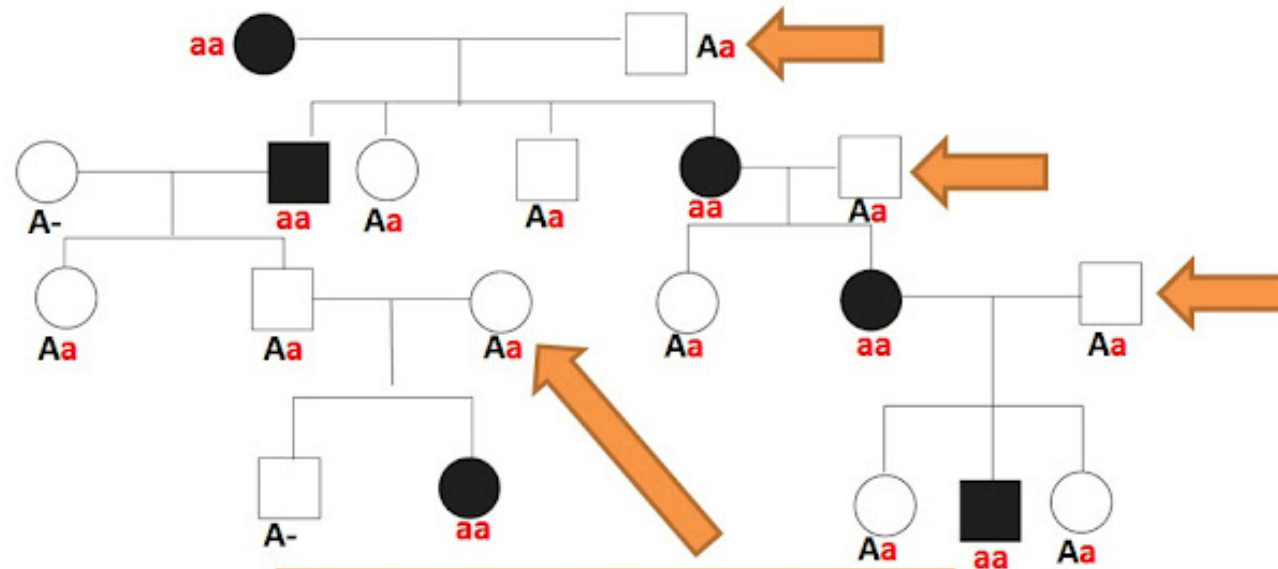
Ipotesi di trasmissione legata al cromosoma X dominante



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**

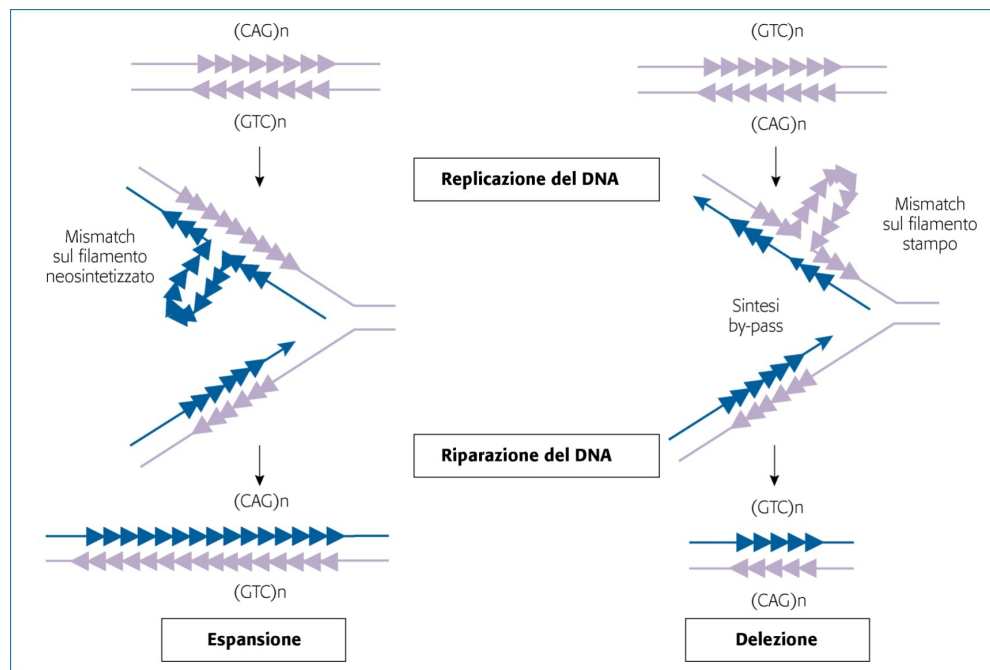
**Imprinting**

**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".



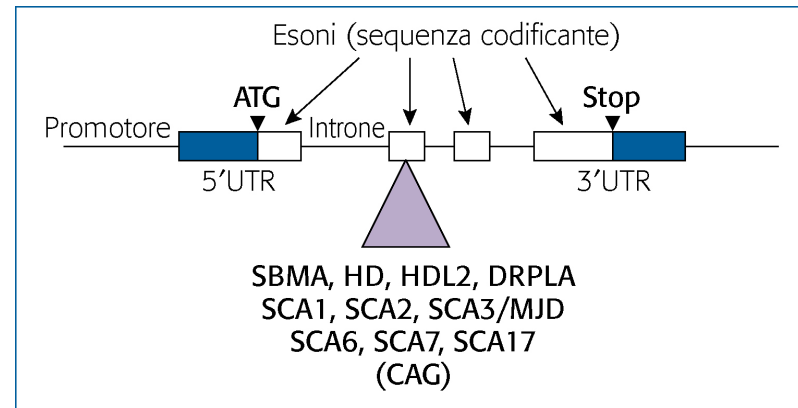
# Malattie da Mutazioni dinamiche

- ❖ **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

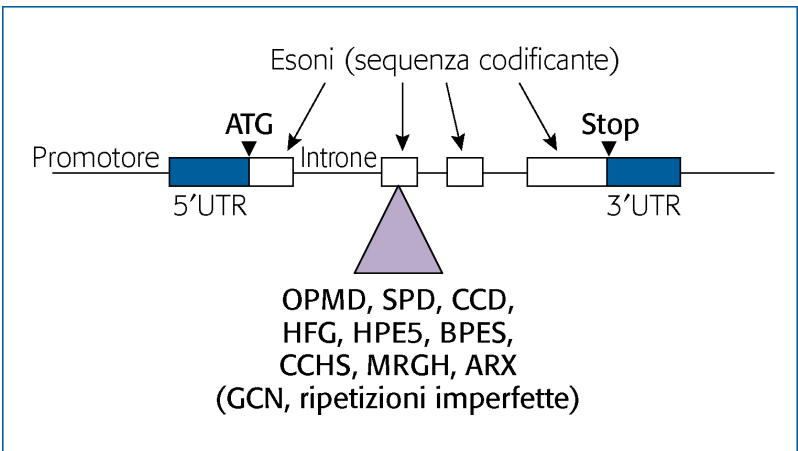
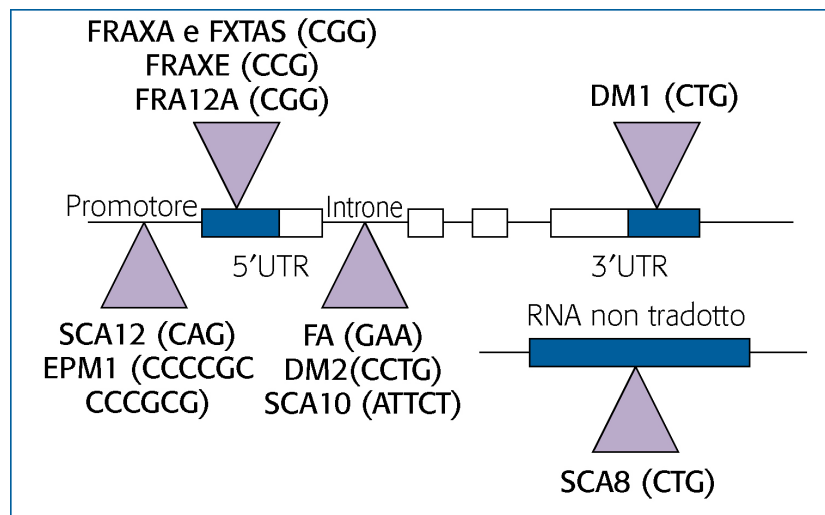
- **MALATTIE NEURODEGENERATIVE** (in cui la sequenza ripetuta è **CAG**, posizionata in una regione tradotta del gene, che codifica per un tratto di poliglutamina),
- **MALATTIE NON-DEGENERATIVE** (con triplette varie **CGG**, **CCG**, **CTG** o **GAA**, poste per lo più in **regioni trascritte** ma 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)<sub>n</sub> = 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 poliglutammina, 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

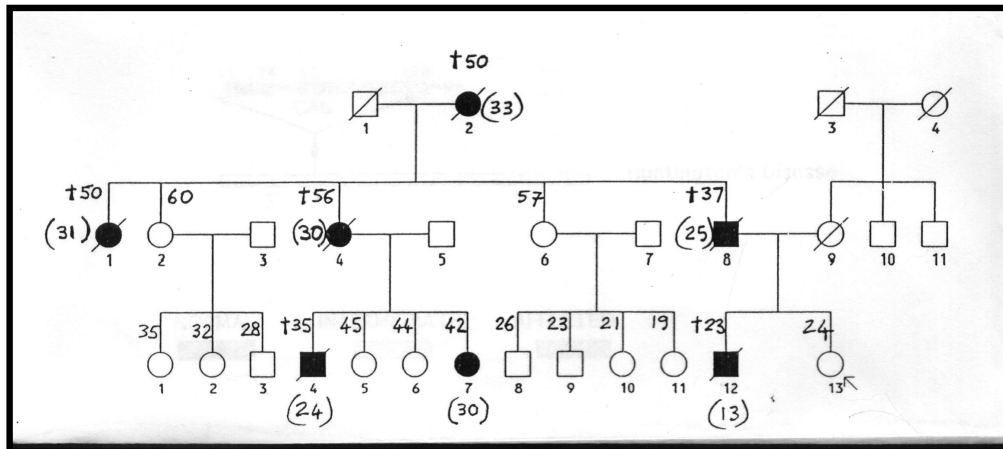
# Corea di Huntington

- ⇒ 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**



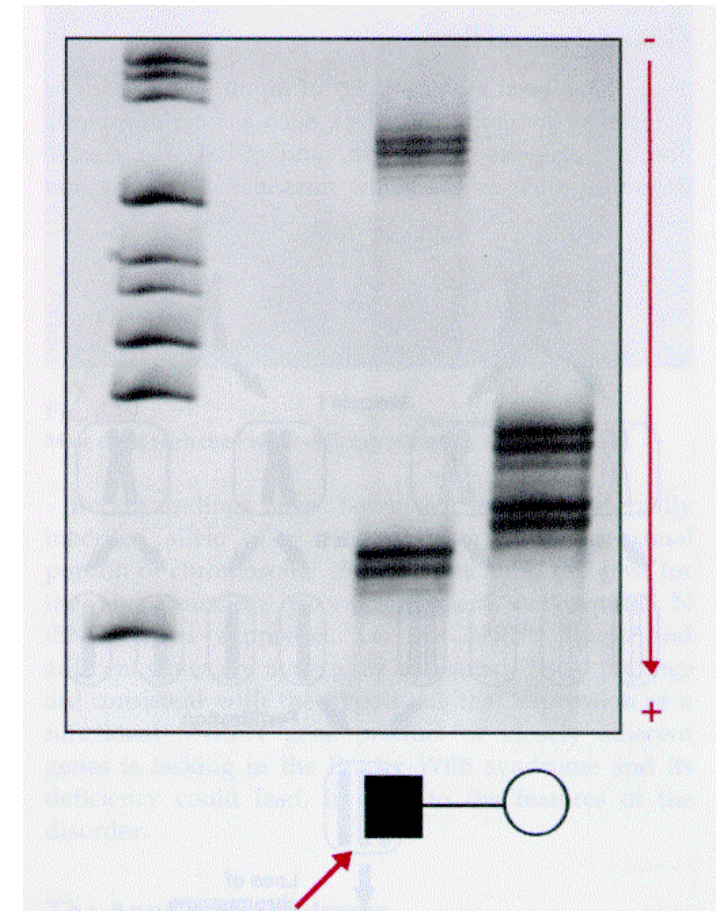


# Corea di Huntington

- ❖ **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



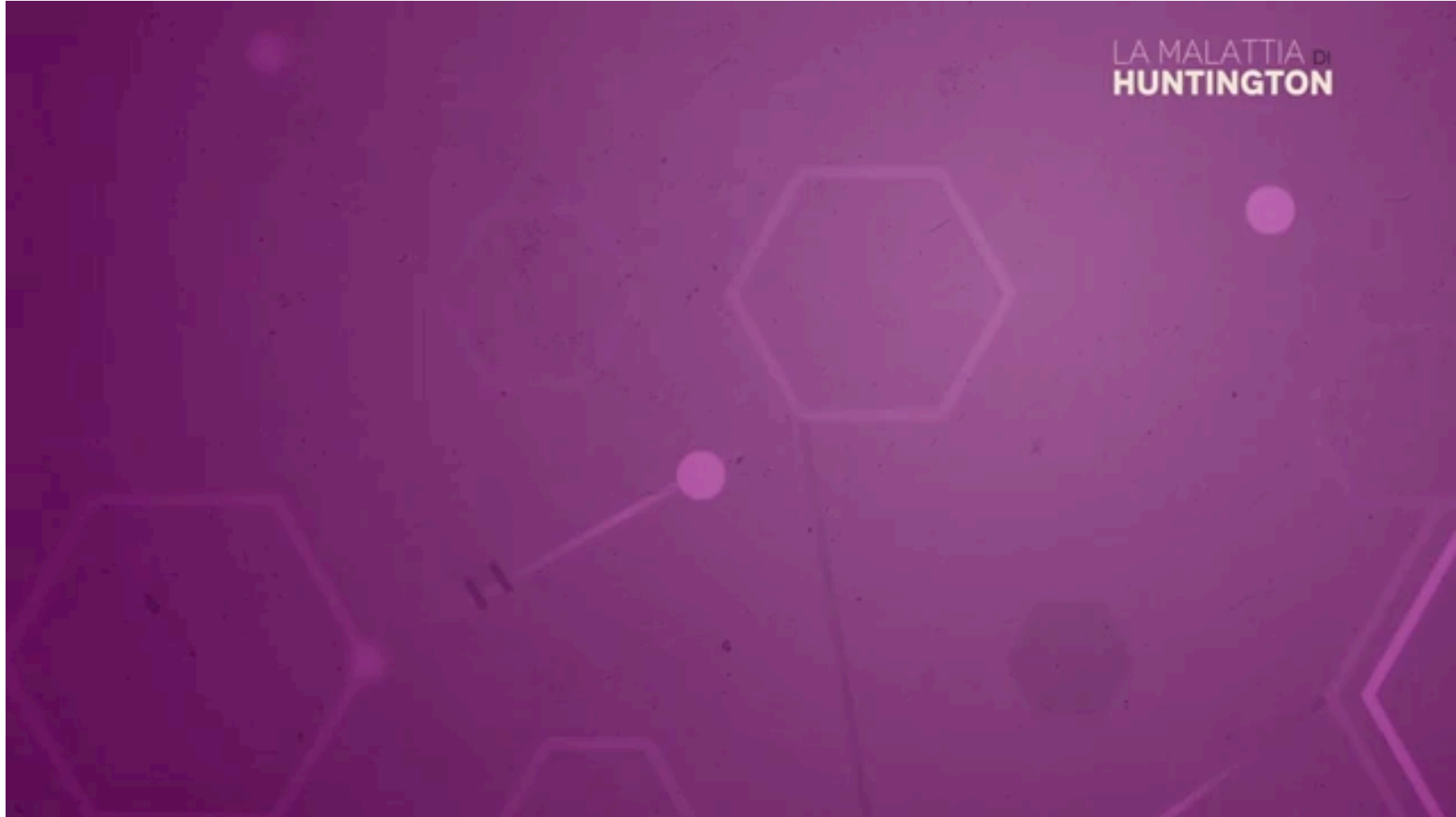
•CAG PCR del gene HD

–moglie = 20, 24 copie

–marito affetto = 18 & 44 copie

# Corea di Huntington

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



**Ereditarietà**

**Multifattoriale**

**Geni multipli**

**Non Mendeliana**

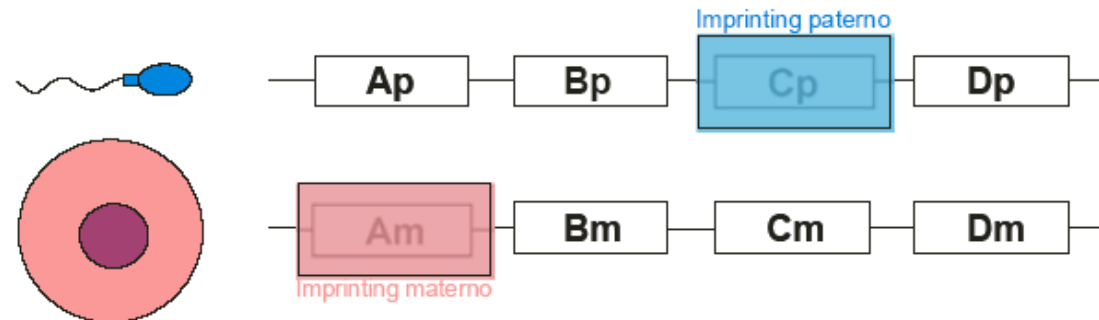
**Espansioni dinamiche**

**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.

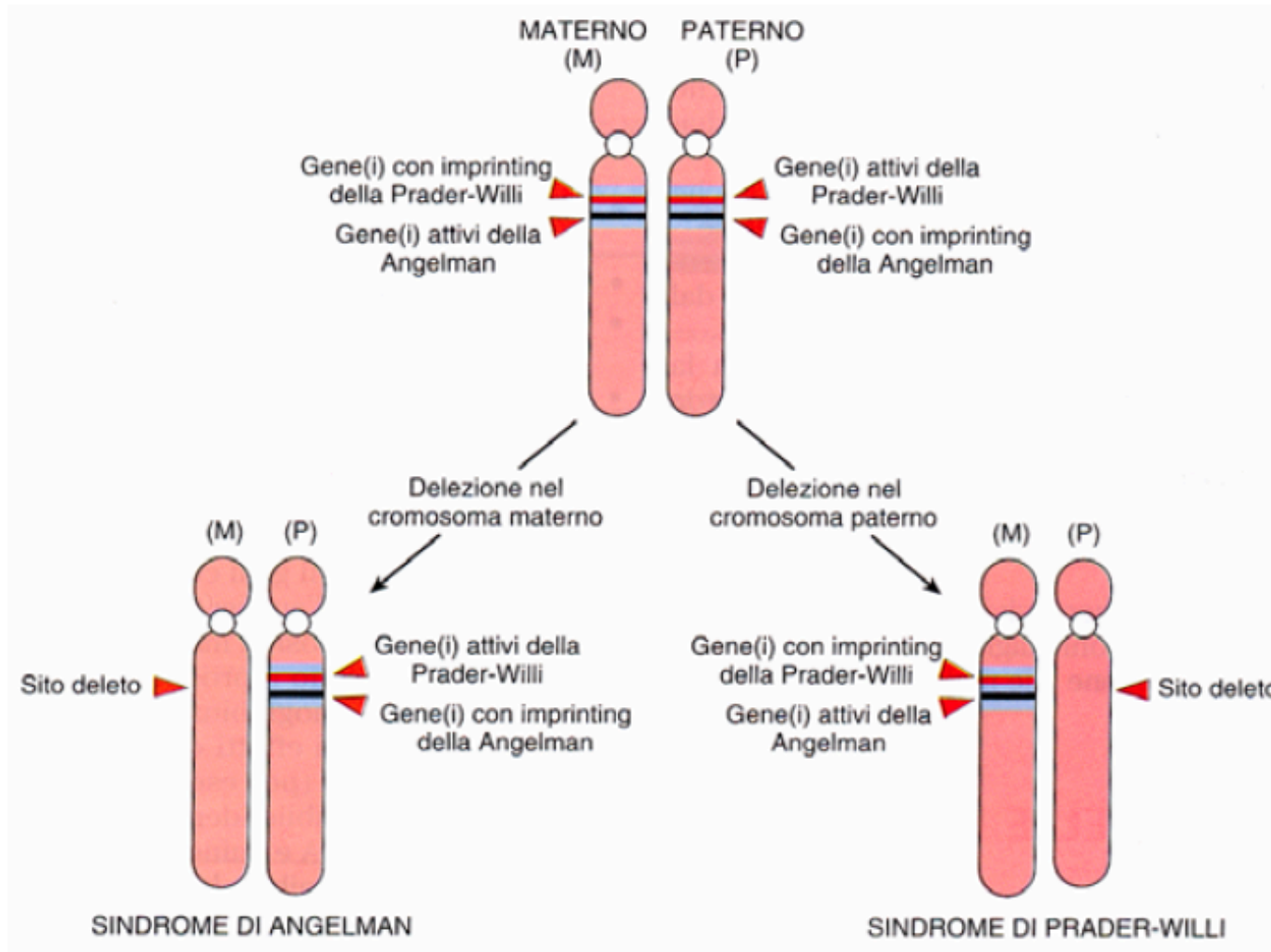
### ❖ **Sindrome di Angelman:**

- 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, onfalocoele, 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**

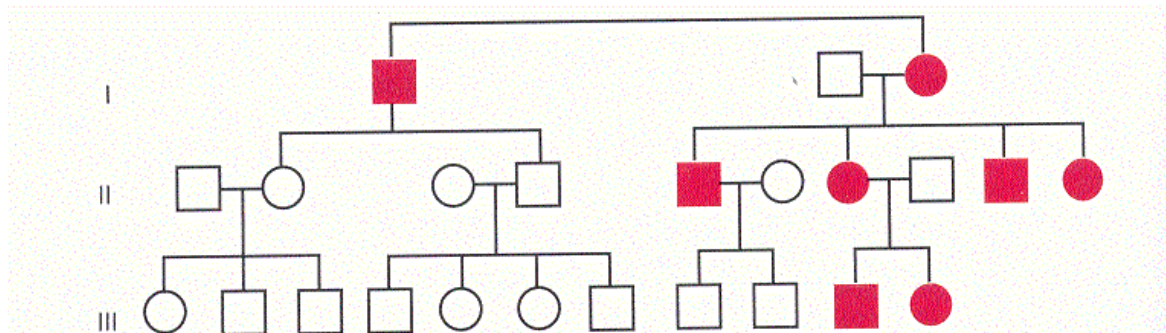
**Geni Mitochondriali**

# 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](https://youtu.be/ep5Umevs3SY?si=rq_VIQ0zuVImIzOh)

