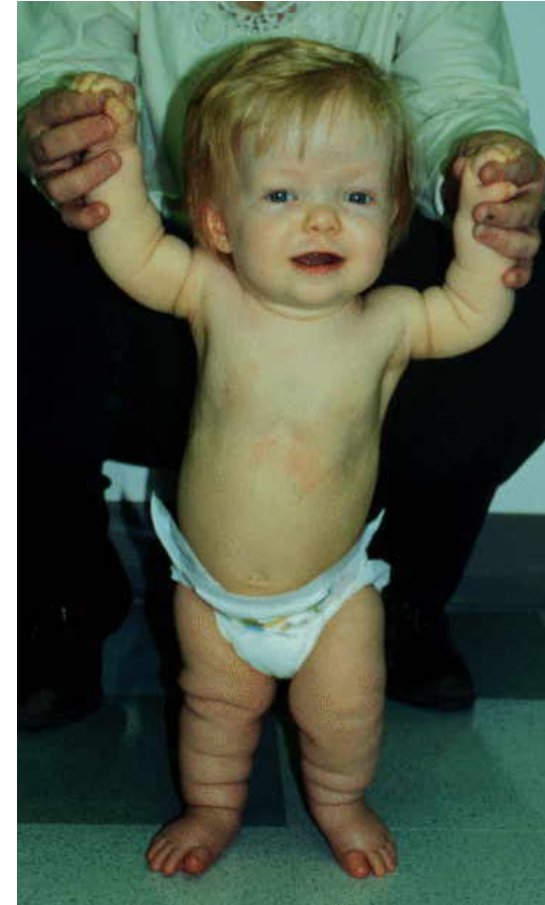
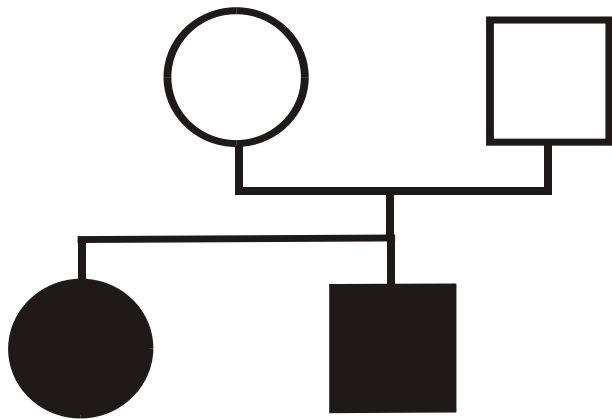


# WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

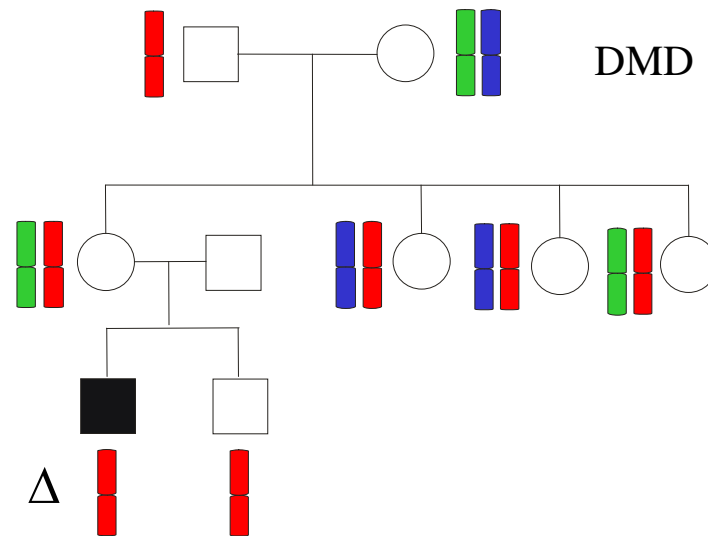
## ACONDROPLASIA



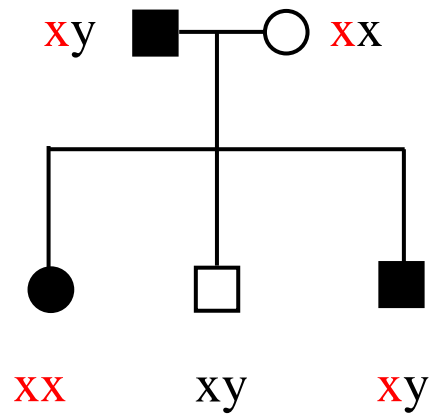
<http://medgen.genetics.utah.edu/>

# MOSAICISMO GERMINALE

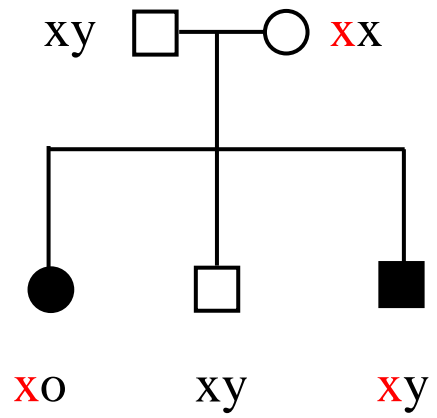
- Una mutazione può avvenire durante lo sviluppo di un organismo. Una mutazione post-zigotica produce un “mosaicismo” con due (o più) linee cellulari geneticamente distinte.
- Il mosaicismo può colpire tessuti somatici o germinali.
- Una mutazione ad un gene causativo per una malattia dominante o X-LINKED, se colpisce la linea germinale, può essere ereditata.
- La malattia mima una ereditarietà recessiva: più figli affetti da genitori sani.
- Studio molecolare di più tessuti:
  - fibroblasti
  - sperma



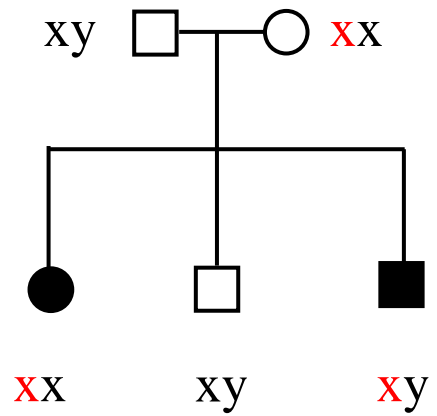
Carattere recessivo legato al cromosoma X  
( X-linked )



## Carattere X-linked recessivo



## Carattere X-linked recessivo



Lyonizzazione sbilanciata

# LYONIZZAZIONE IN CARATTERI X-LINKED

- Lyonizzazione sbilanciata
- Traslocazioni X-Autosomiche

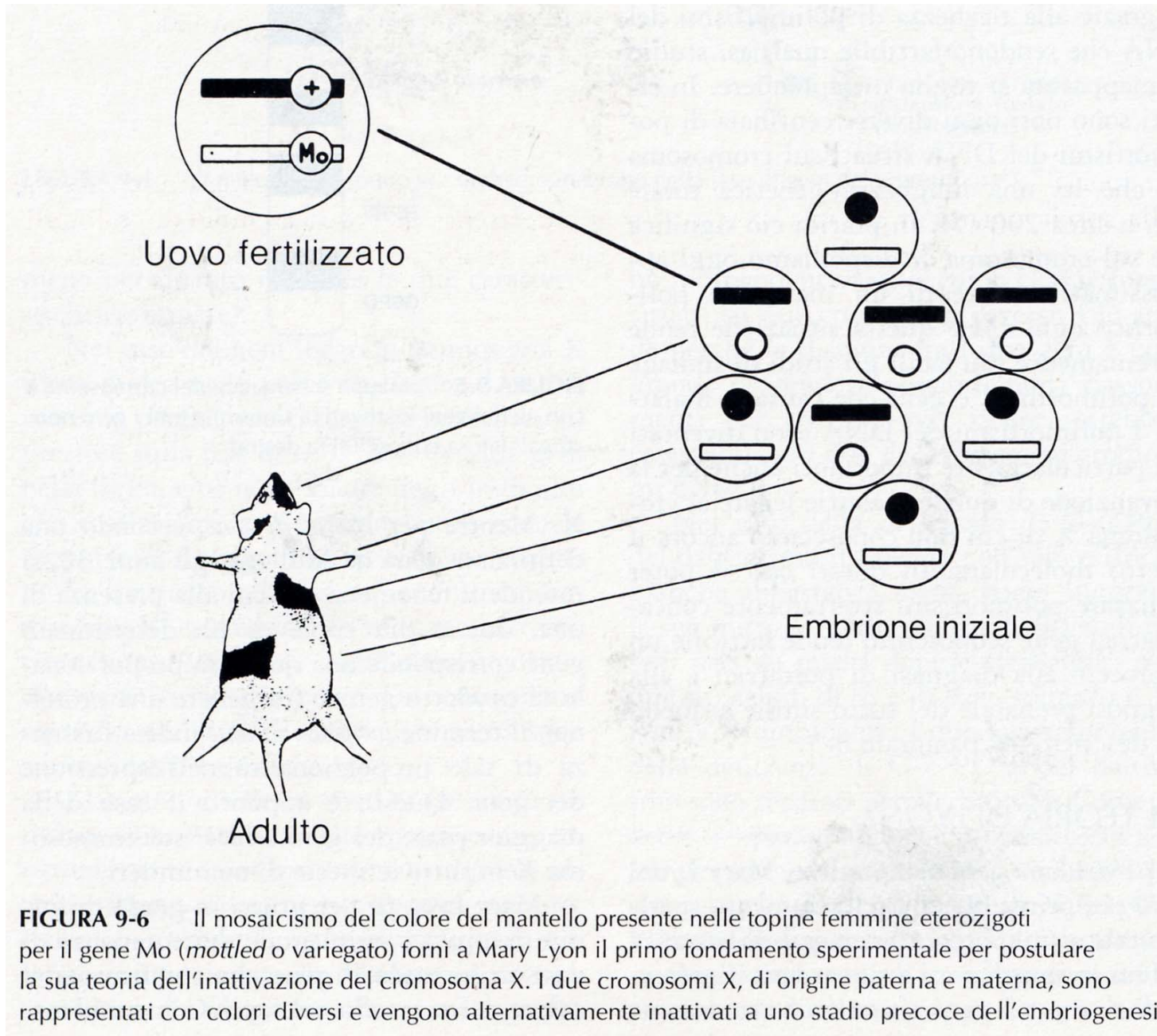
## INATTIVAZIONE DELLA X

- Negli individui normali in seguito a Lyonizzazione sia gli individui maschi che le femmine hanno un solo X attivo per cellula.
- Questo processo di compensazione di dose minimizza gli effetti di copie multiple di geni legati alla X.
- Responsabile dell'inattivazione della X è il gene XIST che viene espresso esclusivamente dal cromosoma X inattivo.

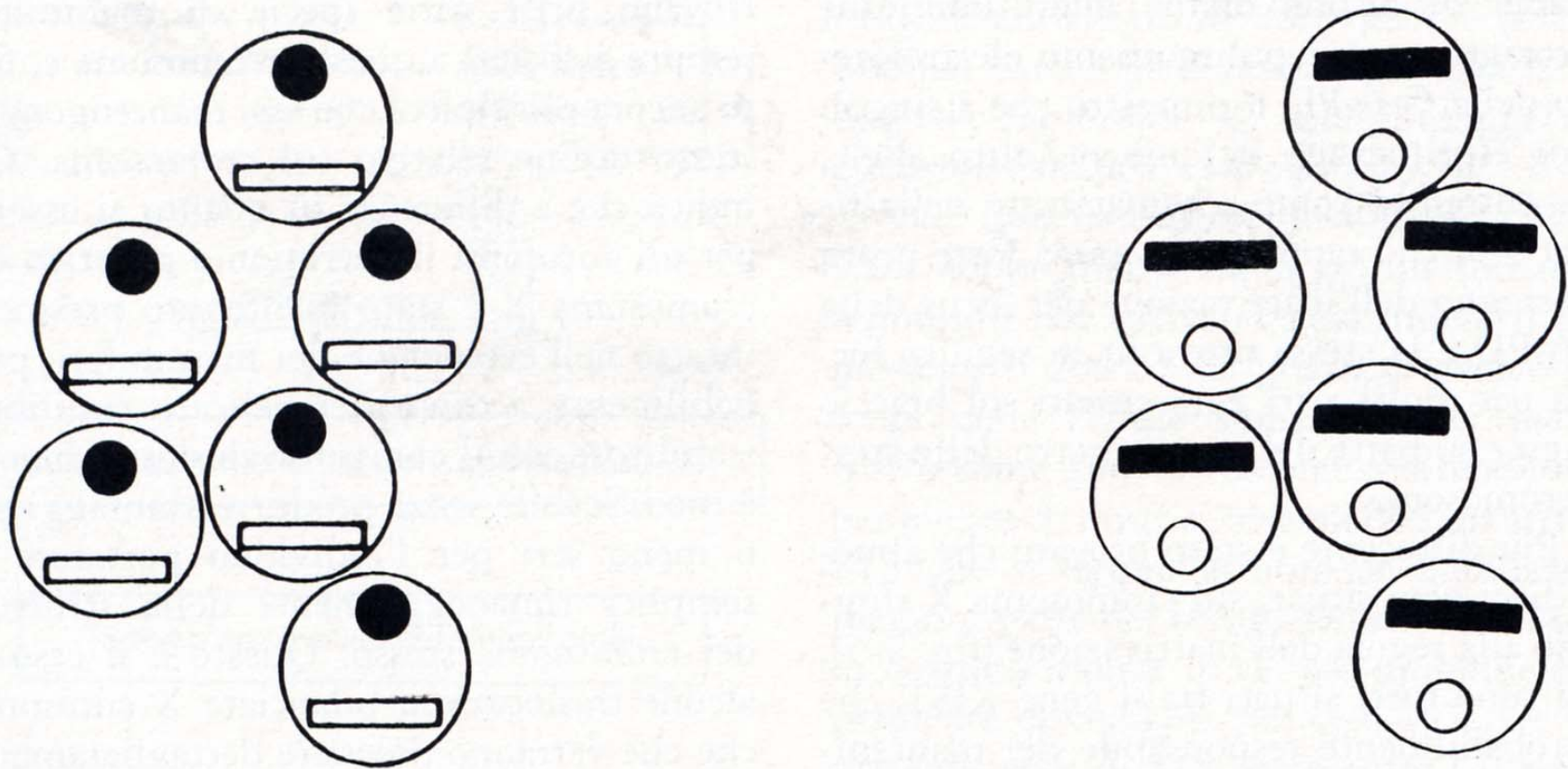
## INATTIVAZIONE DELLA X

- **“COMPENSAZIONE DI DOSE”** compensa l’effetto del cromosoma X in eccesso.
- Se si osservano nuclei di cellule femminili normali XX si osserva una massa di cromatina fortemente condensata che non è presente nei nuclei delle cellule maschili normali XY.
- Si tratta del corpo di Barr e rappresenta un cromosoma X altamente condensato e quindi inattivo. Questo fenomeno è stato studiato da Mary Lyon e pertanto è detto **“LYONIZZAZIONE”**.
- I postulati sono:
  - a) Il corpo di Barr è un cromosoma geneticamente inattivo.
  - b) L’inattivazione avviene circa al 16° giorno dopo la fecondazione.
  - c) Il cromosoma X che viene inattivato è scelto a caso tra i cromosomi X materno e paterno, secondo un processo indipendente da cellula a cellula (Una volta che un cromosoma X è inattivato in una cellula, tutta la progenie eredita lo stesso tipo di inattivazione).



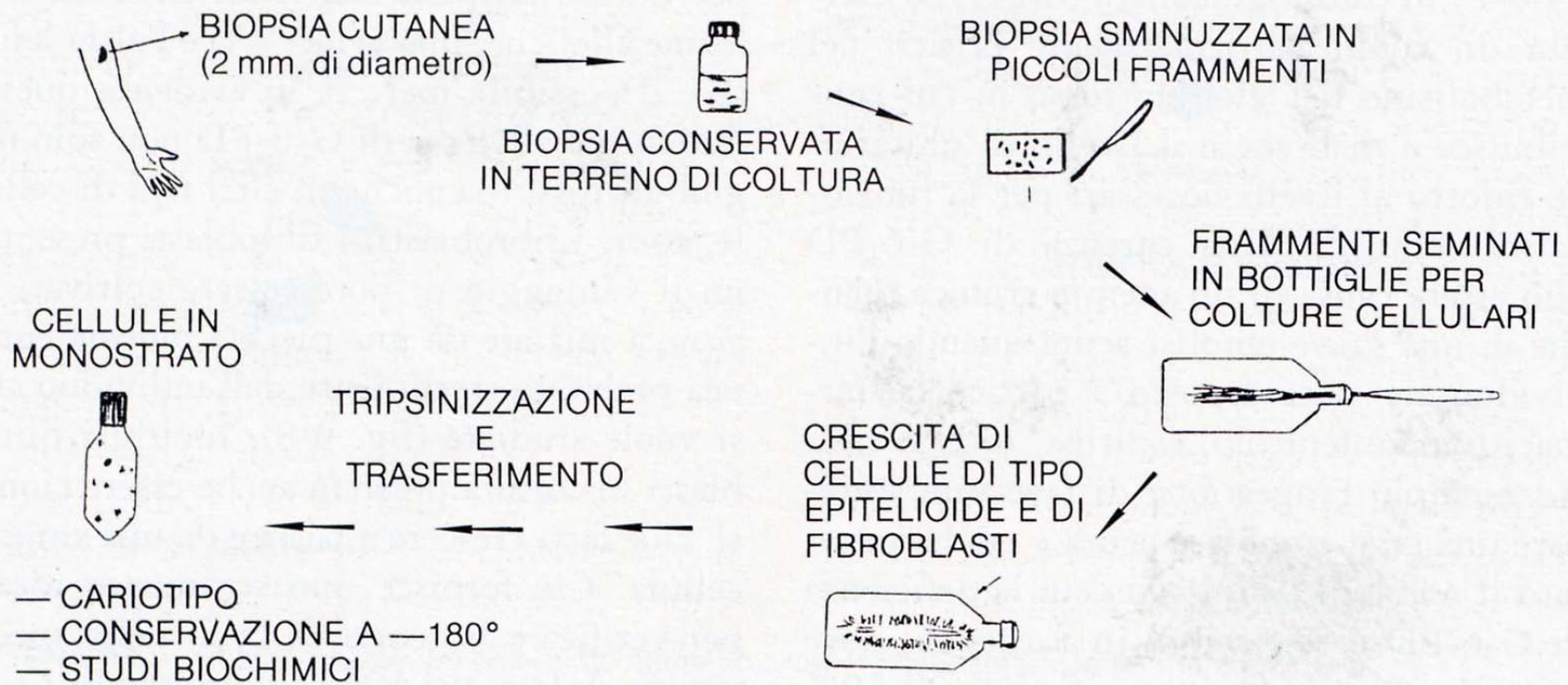


**FIGURA 9-6** Il mosaicismo del colore del mantello presente nelle topine femmine eterozigoti per il gene *Mo* (*mottled* o variegato) fornì a Mary Lyon il primo fondamento sperimentale per postulare la sua teoria dell'inattivazione del cromosoma X. I due cromosomi X, di origine paterna e materna, sono rappresentati con colori diversi e vengono alternativamente inattivati a uno stadio precoce dell'embriogenesi.

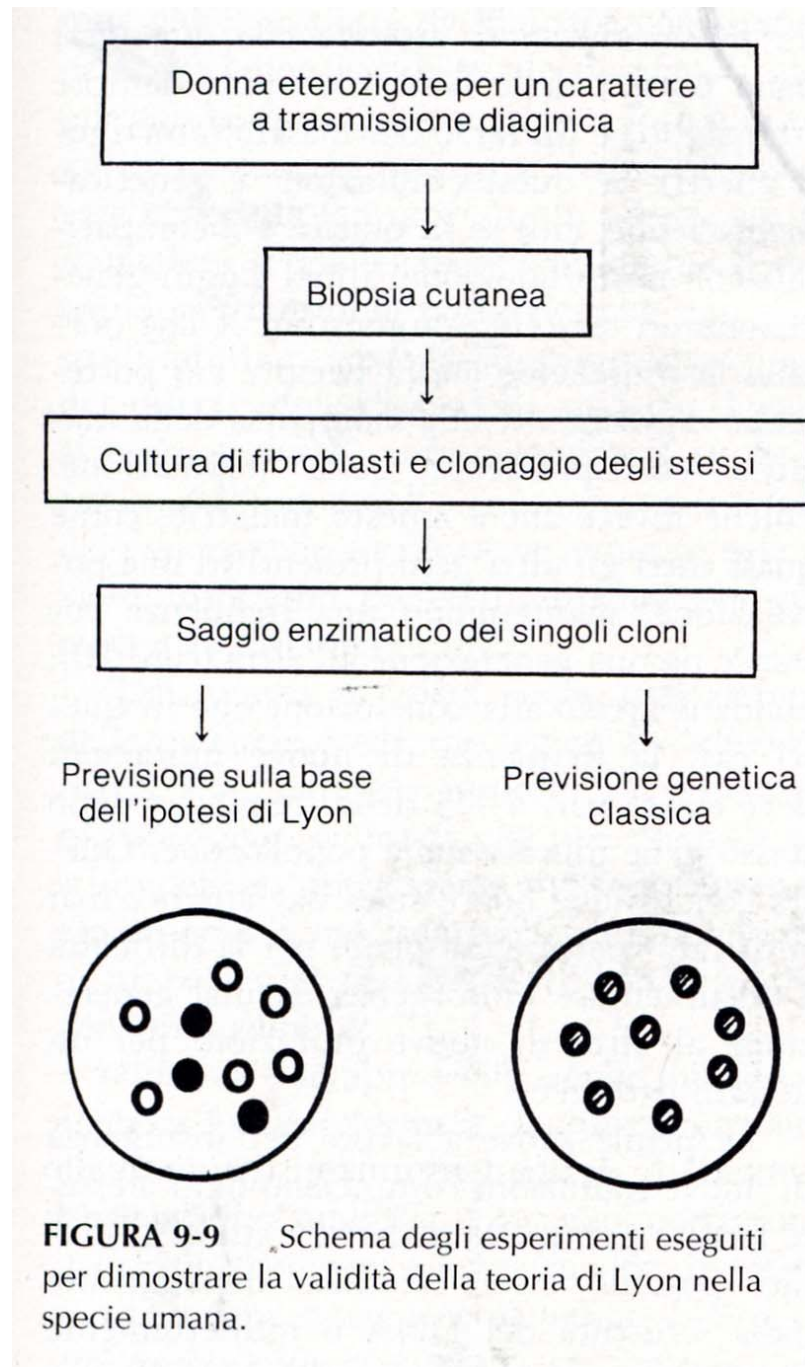


**FIGURA 9-7** Le due popolazioni clonali previste sulla base della teoria di Lyon nelle cellule somatiche di una femmina, in cui è attivo alternativamente o il cromosoma X paterno (sbarra chiara) o quello materno (sbarra scura) mentre il cromosoma X inattivo è rappresentato come un cerchietto.

## COLTURE DI CELLULE CUTANEE UMANE

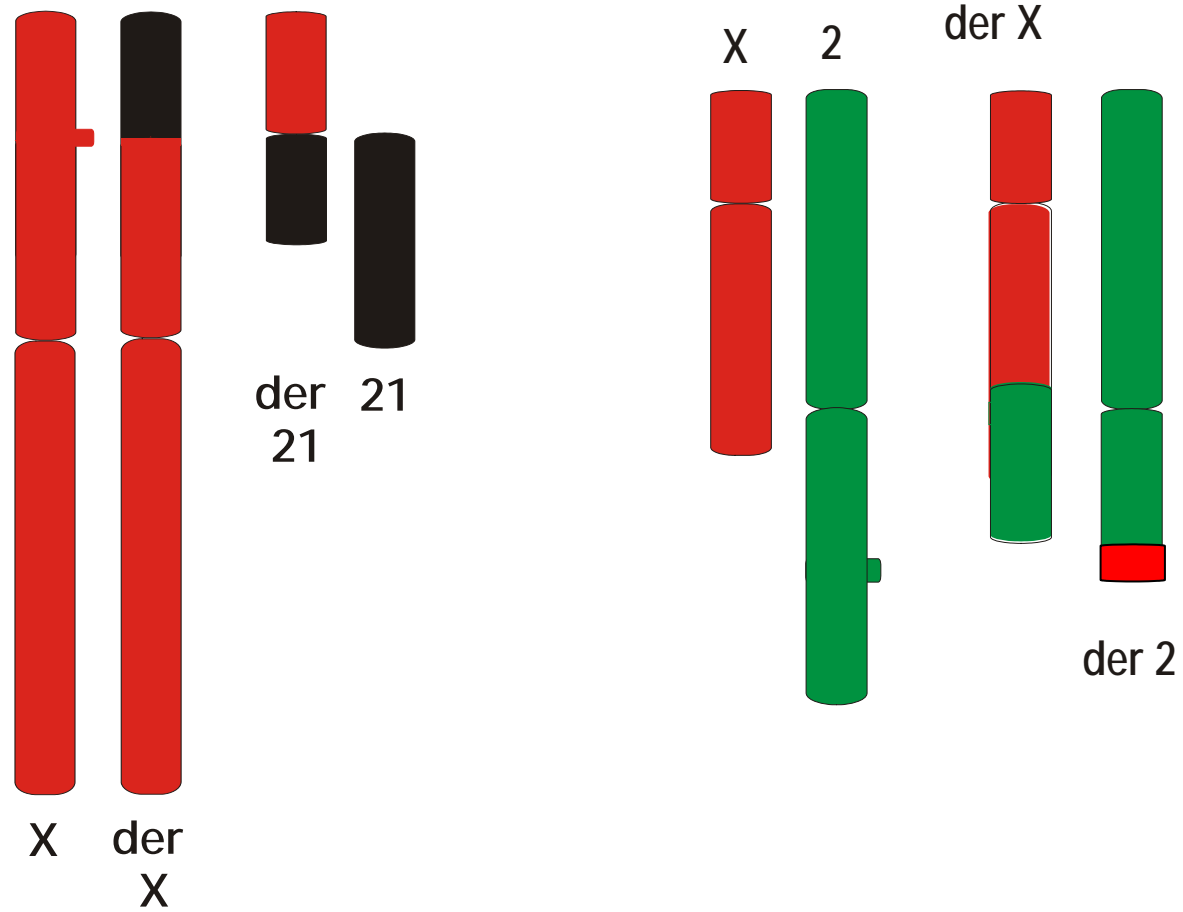


**FIGURA 9-8** Schema di come si stabilisce una coltura di fibroblasti umani.



**FIGURA 9-9** Schema degli esperimenti eseguiti per dimostrare la validità della teoria di Lyon nella specie umana.

# Traslocazioni X-Autosomiche

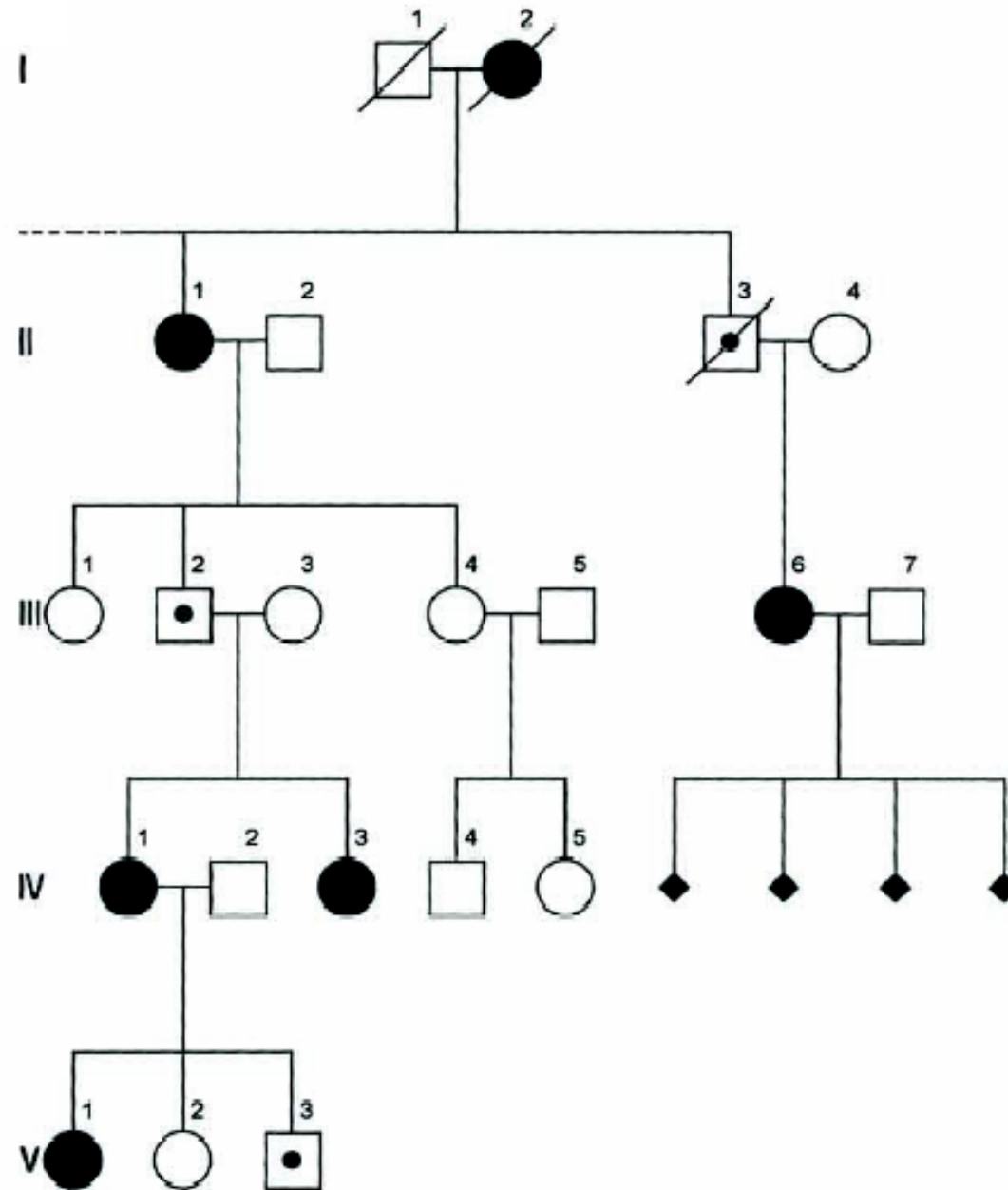


## LETALITÀ MASCHILE

- Per certi caratteri, l'assenza di un allele normale è letale prima della nascita. Per caratteri X-Linked i maschi non nascono e solo le femmine sono affette.
  
- Goltz Syndrome o Focal Dermal Hypoplasia
- Sindrome di Rett

## Craniofrontonasal Syndrome







## **Mutations of the Ephrin-B1 Gene Cause Craniofrontonasal Syndrome**

Ilse Wieland,<sup>1</sup> Sibylle Jakubiczka,<sup>1</sup> Petra Muschke,<sup>1</sup> Monika Cohen,<sup>3</sup> Hannelore Thiele,<sup>4</sup> Klaus L. Gerlach,<sup>2</sup> Ralf H. Adams,<sup>5</sup> and Peter Wieacker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Humangenetik, and <sup>2</sup>Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg, Germany; <sup>3</sup>Medizinische Genetik, im Kinderzentrum München, München, Germany; <sup>4</sup>Institut für Humangenetik, Martin-Luther-Universität Halle, Halle, Germany; and <sup>5</sup>Cancer Research UK London Research Institute, London, United Kingdom

Craniofrontonasal syndrome (CFNS) is an X-linked craniofacial disorder with an unusual manifestation pattern, in which affected females show multiple skeletal malformations, whereas the genetic defect causes no or only mild abnormalities in male carriers. Recently, we have mapped a gene for CFNS in the pericentromeric region of the X chromosome that contains the *EFNB1* gene, which encodes the ephrin-B1 ligand for Eph receptors. Since *Efnb1* mutant mice display a spectrum of malformations and an unusual inheritance reminiscent of CFNS, we analyzed the *EFNB1* gene in three families with CFNS. In one family, a deletion of exons 2–5 was identified in an obligate carrier male, his mildly affected brother, and in the affected females. In the two other families, missense mutations in *EFNB1* were detected that lead to amino acid exchanges P54L and T111I. Both mutations are located in multimerization and receptor-interaction motifs found within the ephrin-B1 extracellular domain. In all cases, mutations were found consistently in obligate male carriers, clinically affected males, and affected heterozygous females. We conclude that mutations in *EFNB1* cause CFNS.