

EREDITA' MENDELIANA
MALATTIE AUTOSOMICHE
DOMINANTI E
RECESSIVE

WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

Genetica e malattie

- **Malattia monogenica:** La mutazione di un singolo gene determina il fenotipo clinico
- **Malattia poligenica:** Più geni concorrono a determinare il fenotipo clinico
- **Malattie multifattoriali:** Fattori genetici ed ambientali concorrono allo sviluppo del fenotipo clinico.
Es. alcuni tipi di cancro, il diabete, obesità, etc.

Tuttavia alcune volte un particolare genotipo in un locus può essere necessario e sufficiente perché il carattere venga espresso

Questo carattere viene chiamato MENDELIANO

Nell'uomo si conoscono oltre 10.000 caratteri mendeliani

Le leggi di Mendel



Obiettivo:

In che modo i caratteri si trasmettono dai genitori ai figli?

Ipotesi:

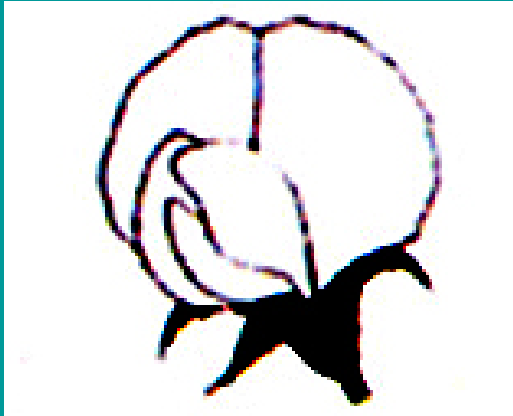
i caratteri ereditati dai genitori vengono trasmessi come unità distinte ed indipendenti, le quali si riassortiscono di generazione in generazione secondo regole ben precise. Mendel riteneva che i gameti maschili e femminili contenessero le caratteristiche che gli individui della generazione successiva (gli ibridi ottenuti dall'incrocio) avrebbero ereditato; alcune di tali caratteristiche risultavano molto evidenti, e Mendel le definì "dominanti" (e le contrassegnò con la lettera "A" maiuscola); altre erano presenti ma non visibili, e Mendel le chiamò "recessive" (e le contrassegnò con la lettera "a" minuscola).

Ciascun carattere fenotipico è determinato da due "fattori" (alleli), ciascuno proveniente da uno dei due genitori *e ognuno presente su un cromosoma della coppia di omologhi*

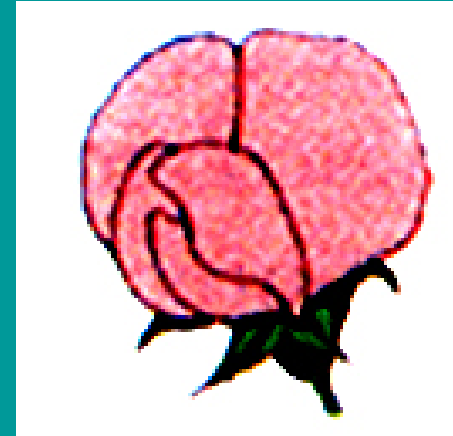
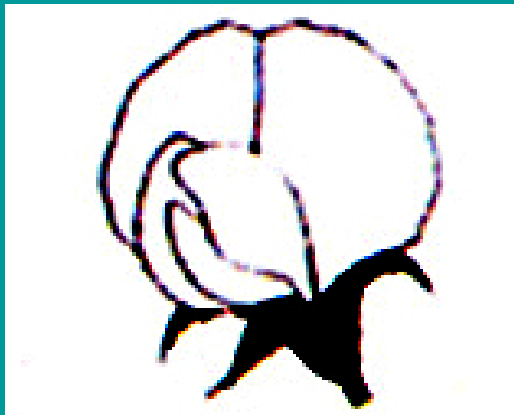
Procedimento sperimentale di Mendel

1. le piante di pisello (*Pisum sativum*) sono facilmente reperibili, coltivabili e si riproducono velocemente e più volte nell'anno.
2. selezionò linee pure, cioè piante che per autofecondazione davano sempre piante con lo stesso carattere dei genitori
3. focalizzò la sua attenzione su sette caratteri alternativi e facilmente distinguibili.
4. effettuò un'analisi numerica dei risultati ottenuti dei suoi incroci

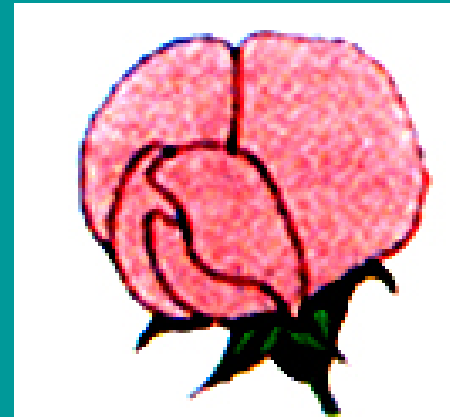
Linea pura



AUTOIMPOLLINAZIONE



AUTOIMPOLLINAZIONE



Lavorando su 34 diverse varietà di piante di *Pisum sativum*, Mendel le lasciò riprodursi per autofecondazione per molte generazioni.

Giunse così a caratterizzare 7 coppie di linee pure che differivano soltanto per due forme alternative di un carattere

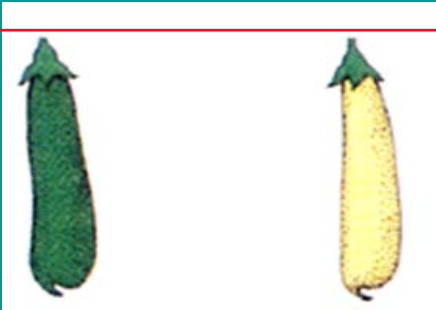
I sette caratteri studiati da Mendel



seme maturo liscio o rugoso



parti interne del seme giallo o verde



Baccello acerbo verde o giallo



Petali bianchi o porpurei

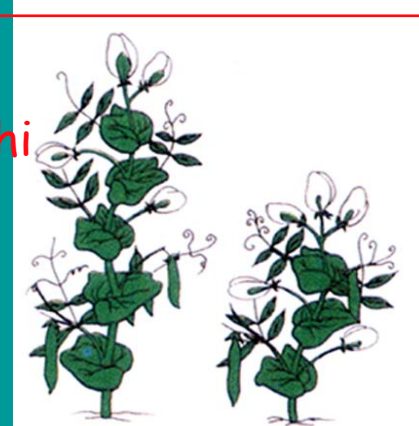


Baccello semplice o concamerato



Fiori assiali o terminali

Steli lunghi o corti

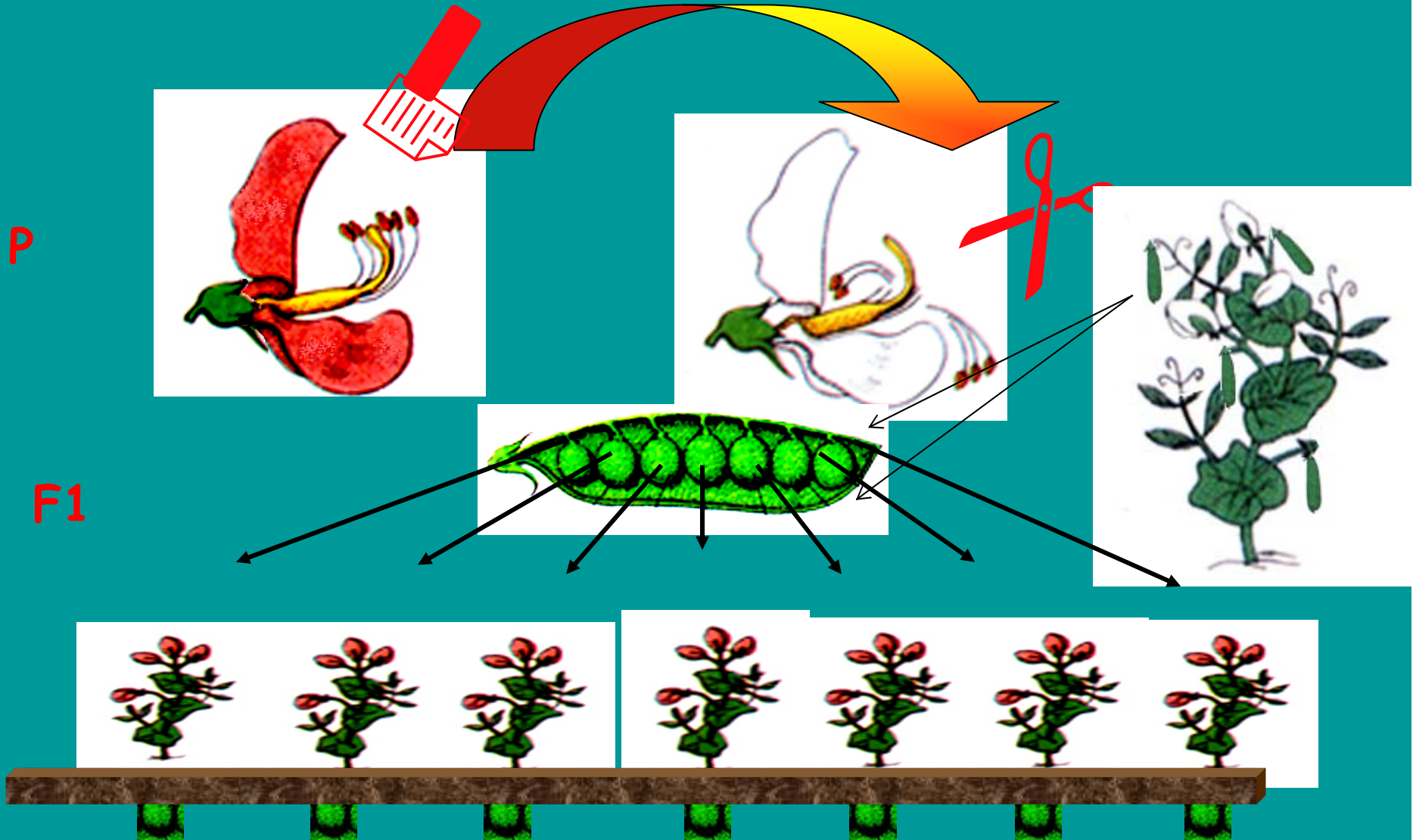


Modalita' degli incroci fatti da Mendel

Impollinazione crociata

Prendeva il polline dal fiore di una pianta e lo spolverava sul pistillo del fiore di un'altra pianta, per fecondarlo; poi copriva il fiore da fecondare con un cartoccio per evitare che l'altro polline potesse raggiungerlo

Modalità degli incroci fatti da Mendel



Incrociando le due linee pure di ciascuna coppia, Mendel ottenne progenie di prima generazione (F1) in cui il 100% delle piante mostrava lo stesso carattere

Semi lisci x semi rugosi	—————▶	semi lisci
Semi gialli x semi verdi	—————▶	semi gialli
Bacelli pieni x Bacelli irregolari	—————▶	Bacelli pieni
bacelli verdi x bacelli gialli	—————▶	bacelli verdi
stelo lungo x stelo corto	—————▶	stelo lungo
fiori viola x fiori bianchi	—————▶	fiori viola
fiori assiali x fiori terminali	—————▶	fiori assiali

semi rotondi x semi grinzosi

P

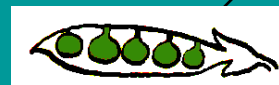


X

P



F1



Le due forme alternative vennero denominate
rispettivamente

DOMINANTE e RECESSIVA

semi lisci x semi grinzosi



X



F1



F2



F2



AUTOIMPOLLINAZIONE

Mendel osservò che, nella F2, i fenotipi dominanti e recessivi compaiono in un rapporto
3:1

Per poter spiegare questa osservazione, Mendel ipotizzò che i caratteri alternativi fossero determinati da fattori particolari, in seguito da altri autori chiamati "geni". Ipotizzò che questi fattori fossero presenti in due copie per ogni cellula, ma in un'unica copia nei gameti. In seguito alla fecondazione, si forma lo zigote nel quale viene quindi ripristinata la coppia di fattori.

Definizioni

Gene: sequenza di DNA che viene trascritta.
Unita' fisica e funzionale dell'eredita', interagisce con l'ambiente per la determinazione di un carattere

Un gene ha la funzione di codificare, cioè di dare a una cellula un messaggio in codice per determinare, in seguito all'interazione con altri messaggi e condizioni ambientali, caratteristiche fenotipiche specifiche dell'individuo.

WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

Genotipo:
costituzione genetica di un individuo

Fenotipo:
caratteristiche osservabili di una cellula
o di un organismo.
E' determinato dall'interazione
del genotipo con i fattori ambientali

I geni responsabili di una specifica funzione occupano sui cromosomi posizioni precise e costanti.

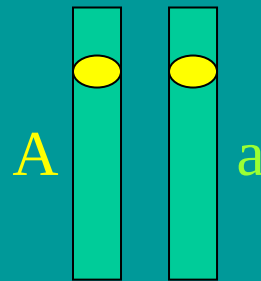
Locus:

localizzazione cromosomica di un gene

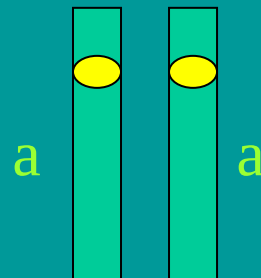
Ad ogni locus, un uomo possiede, nella maggior parte dei casi, due alleli, uno su ciascun membro di una coppia di cromosomi.

Gli alleli sono forme alternative di un gene ad un dato locus

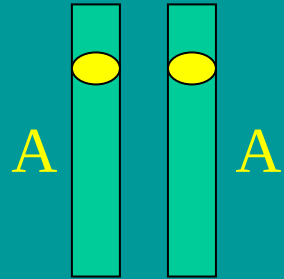
Un carattere si dice dominante se , ad un locus, un solo allele e' sufficiente per determinare l'espressione di un carattere



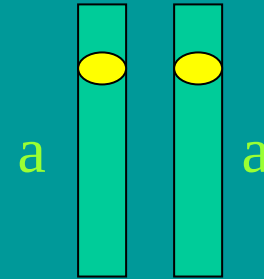
Un carattere si dice recessivo se , ad un locus, entrambi gli alleli sono necessari per determinare l'espressione di un carattere



Semi gialli

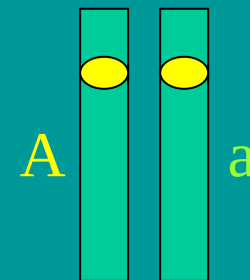
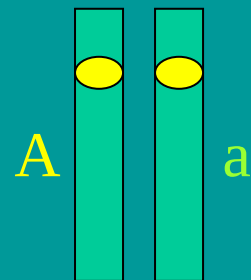
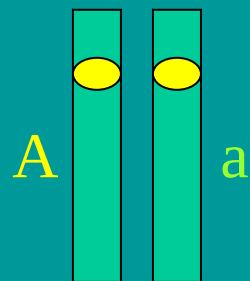
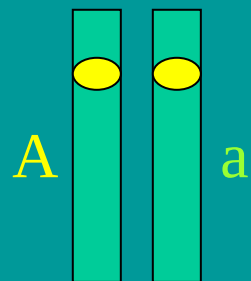


×

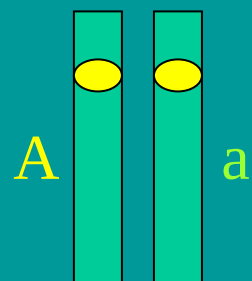


Semi verdi

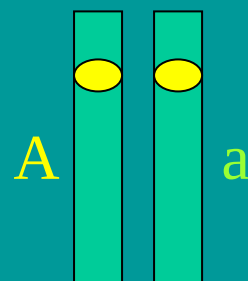
F1



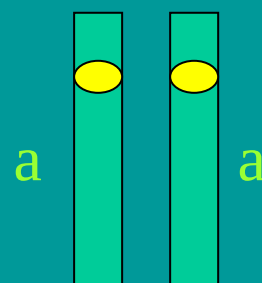
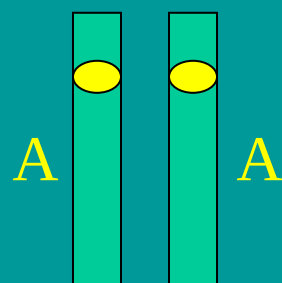
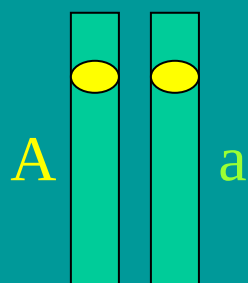
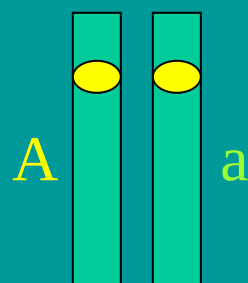
Semi gialli



x



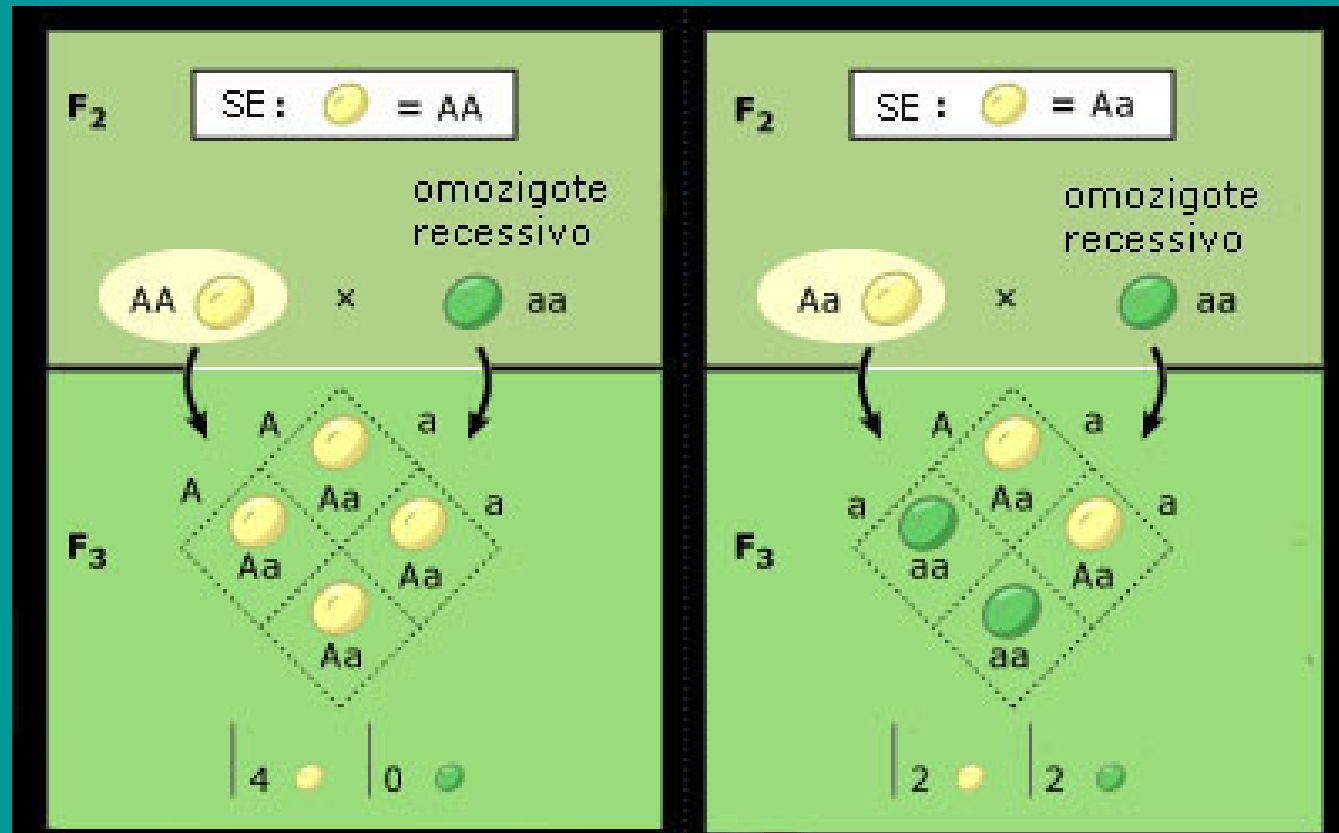
autofecondazione



Semi gialli

Semi verdi

Un metodo molto semplice per riconoscere il genotipo dei piselli gialli, se cioè il colore giallo è dovuto ad una condizione omozigotica dominante (AA) o ad una condizione eterozigotica (Aa) è quello del "reincrocio".



Tale metodo consiste nell' incrociare il pisello di cui non si conosce il genotipo (pisello giallo) con un omozigote recessivo (pisello verde) in cui, evidentemente genotipo e fenotipo coincidono: a seconda che l'individuo con genotipo sconosciuto (pisello giallo) è omozigote dominante o eterozigote si avranno risultati diversi dall'incrocio

Sulla base dei dati ottenuti, Mendel enunciò il

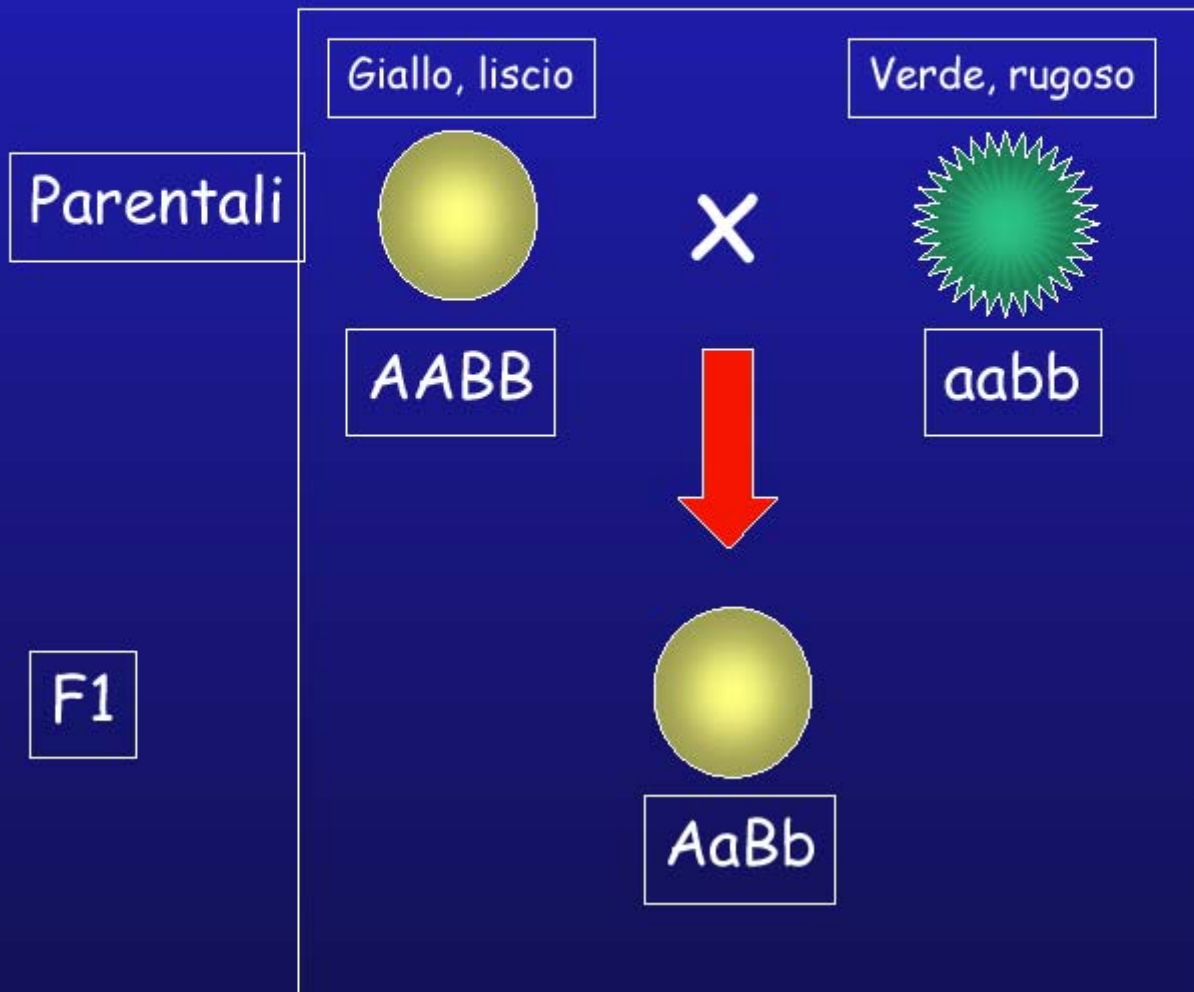
**PRINCIPIO DELLA SEGREGAZIONE
O
PRIMA LEGGE DI MENDEL**

"I due membri di una coppia di geni (alleli)
segregano (cioè si separano)
durante la formazione dei gameti"

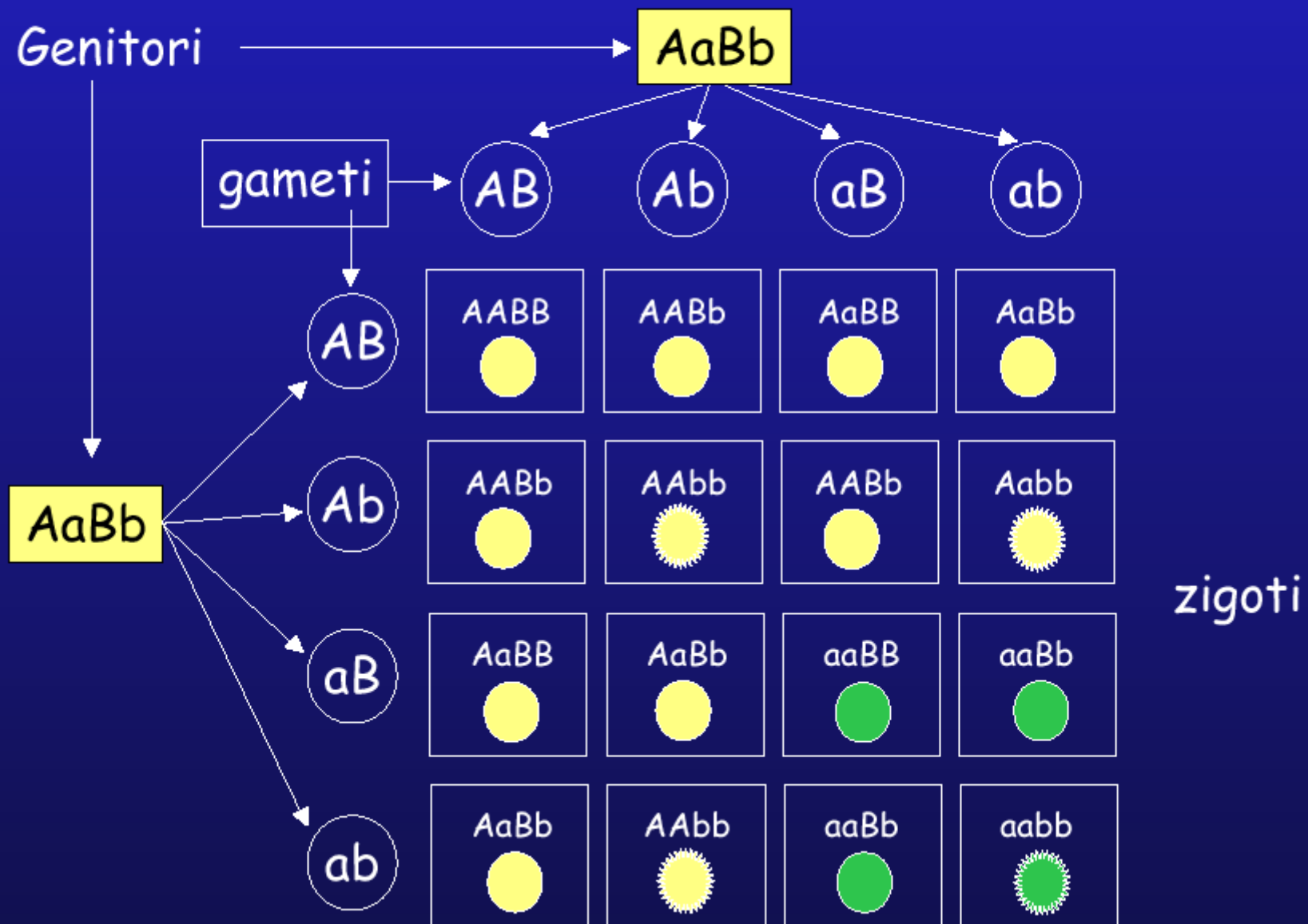
Seconda legge di Mendel



Incrociando due linee pure che differiscono per due caratteri
si genera un di-ibrido



Incrocio tra due piante della F1 o autoimpollinazione



Alla F2, i rapporti fenotipici osservati negli zigoti sono i seguenti:

- 9/16 che manifestano il carattere dominante per entrambi i loci
- 3/16 che manifestano il carattere dominante per il primo locus,
quello recessivo per il secondo
- 3/16 che manifestano il carattere recessivo per il primo locus,
quello dominante per il secondo
- 1/16 che manifesta il carattere recessivo per entrambi i loci.

Sulla base dei dati ottenuti, Mendel enunciò il

**PRINCIPIO DELL'ASSORTIMENTO INDIPENDENTE
O
SECONDA LEGGE DI MENDEL**

"I geni che controllano caratteri diversi
si distribuiscono nei gameti in modo indipendente
gli uni dagli altri"

2^a legge di Mendel

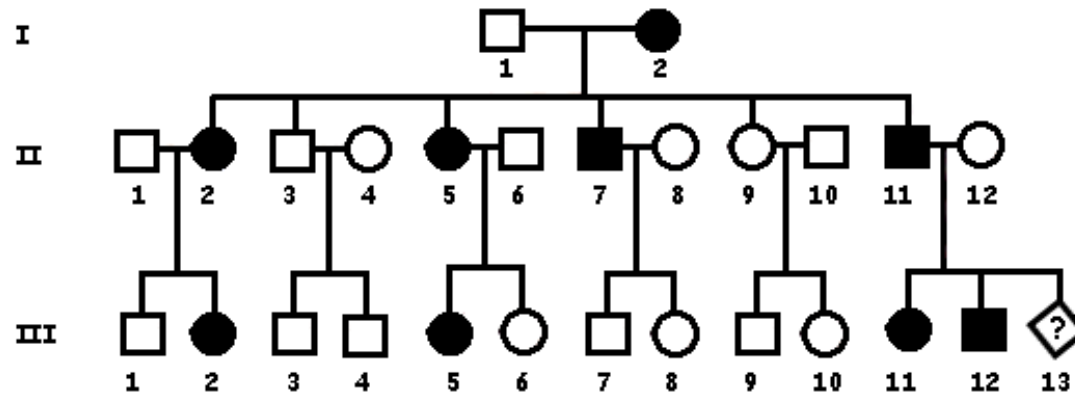
Durante la formazione dei gameti la segregazione di una coppia di alleli di un locus e' indipendente dalla segregazione degli alleli di un'altro locus

Eredità Mendeliana e non

ALBERI GENEALOGICI E LORO INTERPRETAZIONE

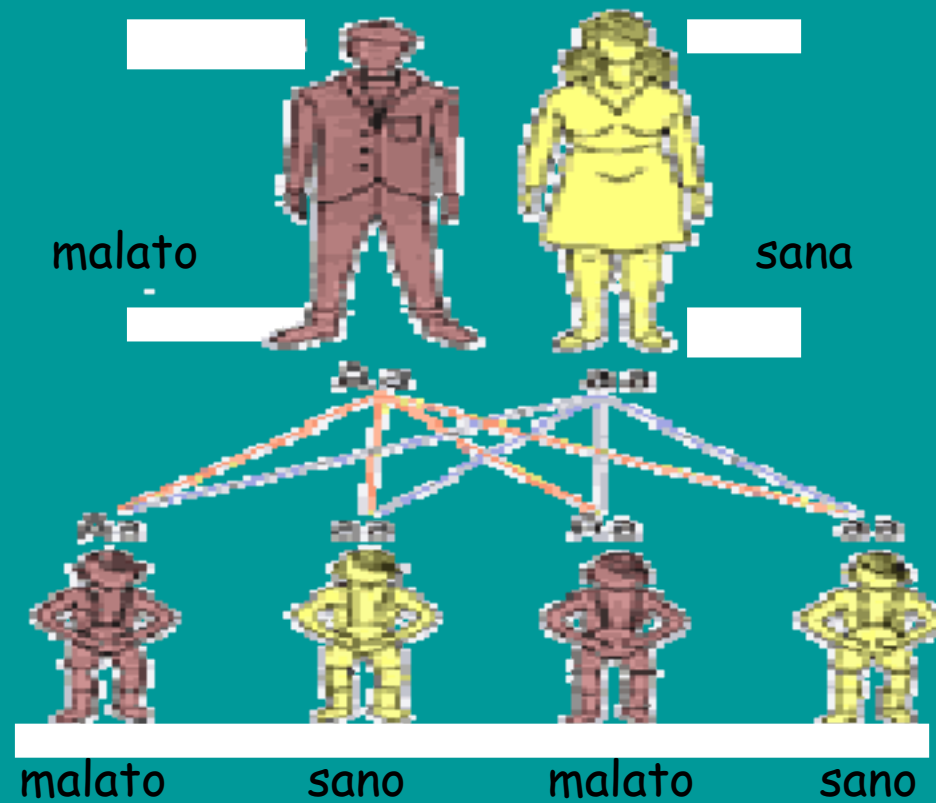


Autosomica dominante



- ✉ Una persona affetta ha almeno un genitore affetto
- ✉ Sono colpiti entrambi i sessi
- ✉ E' trasmessa da entrambi i sessi
- ✉ Il figlio di un affetto ha il 50% di probabilita' di essere affetto

💣*Assumendo che il genitore affetto sia eterozigote il che di solito e' vero per le forme rare



Esempi: nanismo acondroplasico, corea di Huntington, osteogenesi imperfetta, neurofibromatosi I,

Neurofibromatosi

1/3000 nati vivi

Il suo nome deriva dalla comparsa come segno clinico caratteristico di neurofibromi, tumori benigni costituiti da molteplici tipi cellulari, che insorgono lungo il decorso dei nervi sia a livello cutaneo che dermico o più raramente viscerale.

ESPRESSIONE NEUROFIBROMATOSI TIPO I

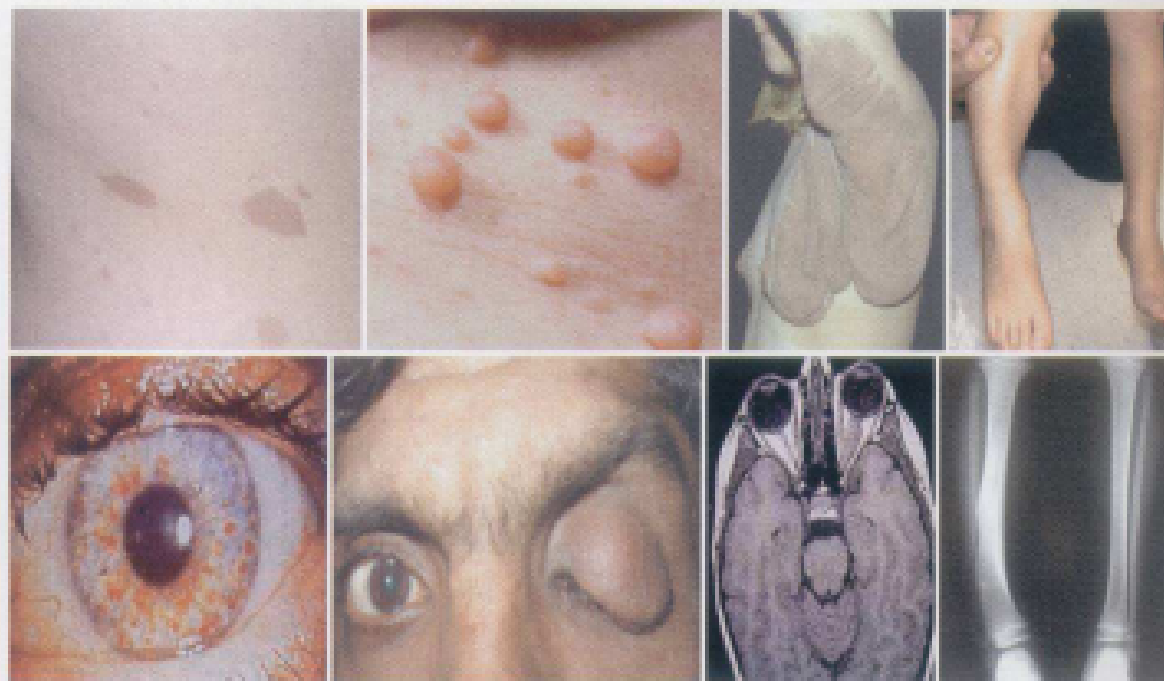


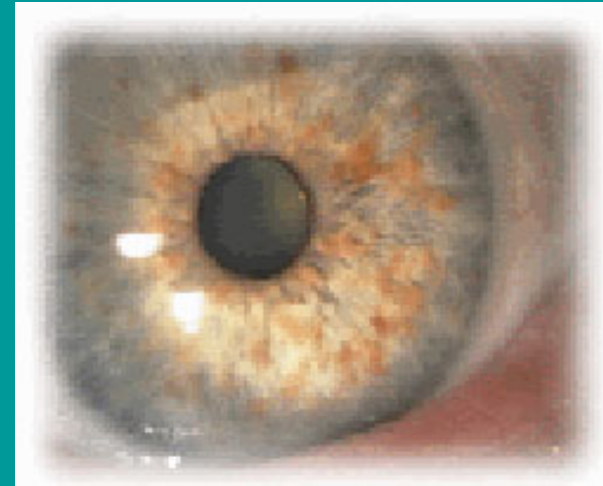
Figura 8.14 – Espressione variabile nella neurofibromatosi tipo 1: macchie caffè-latte, neurofibromi cutanei, neurofibromi plessiformi, displasia della tibia, noduli di Lisch, glioma del nervo ottico

Dallapiccola e Novelli, Genetica Medica Essenziale, Il Minotauro 2006

90% dei pazienti







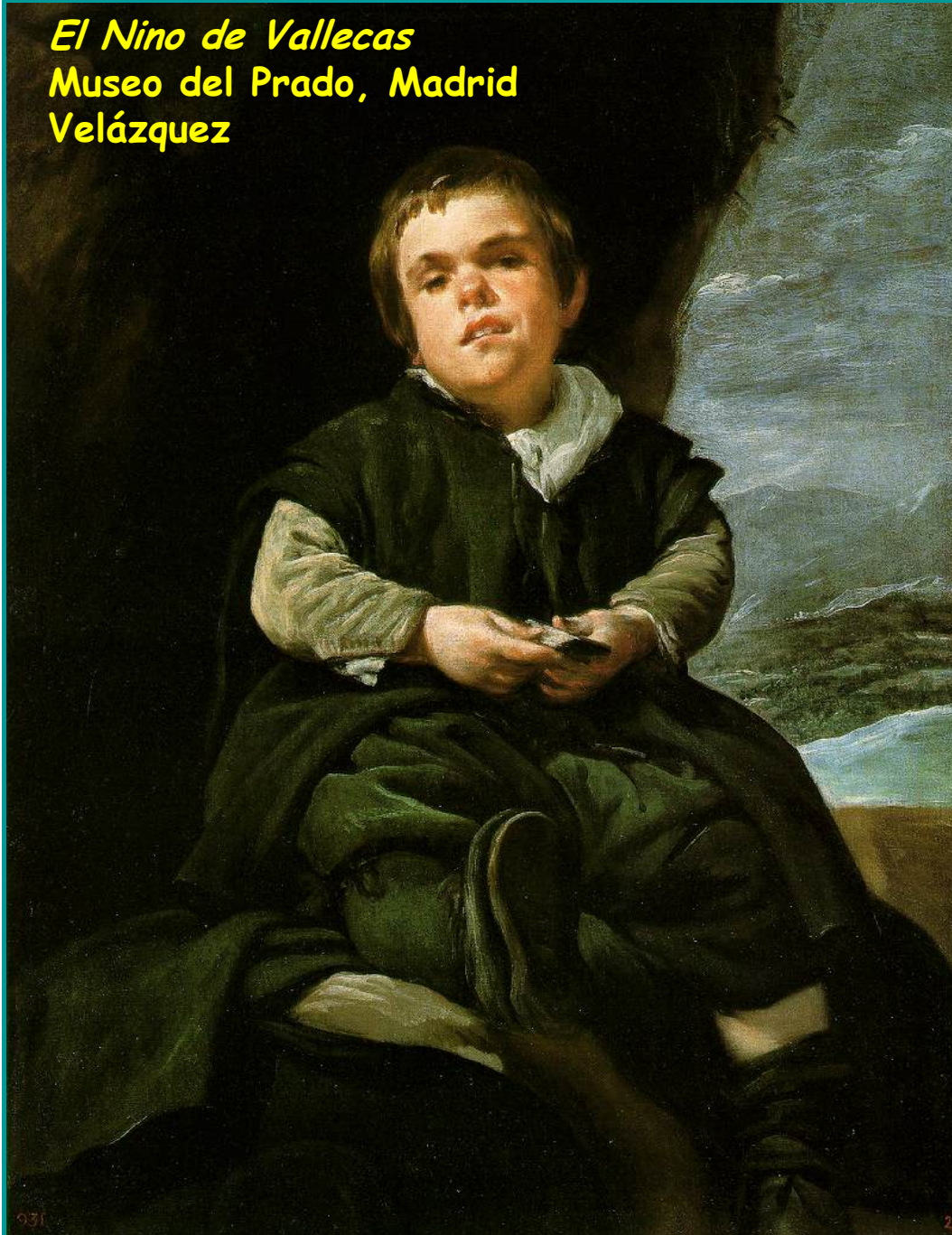
Noduli di Lisch
60% dei pazienti



La NF1 può comportare altri segni clinici quali

1. disturbi nell'apprendimento (mancanza di coordinazione visuo-spaziale, deficit di attenzione) presenti nel 40-60% dei casi,
2. ritardo mentale (2-3%),
3. epilessia (4%),
4. sviluppo di tumori del sistema nervoso centrale, quali glioma ottico (25%), astrocitoma (circa 10% dei casi).

El Nino de Vallecas
Museo del Prado, Madrid
Velázquez



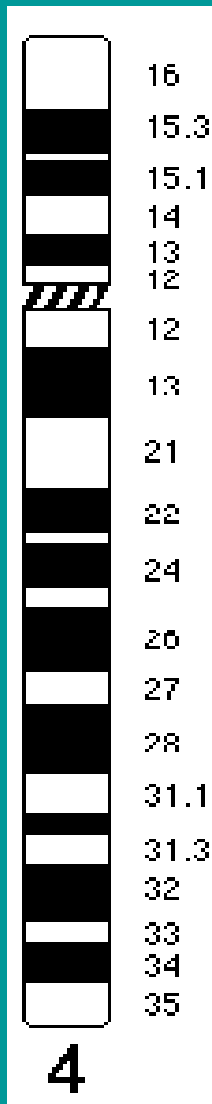
L'acondroplasia è la più comune
causa
di nanismo nell'uomo con una
prevalenza
1/25 000 nati vivi

Caratterizzata da un mancato sviluppo
armonico della cartilagine di accrescimento
delle ossa lunghe degli arti con quindi
gravi disturbi della crescita

Già alla nascita i bambini hanno la testa
grande e gli arti corti e tozzi, rispetto al
resto del corpo.

Altre caratteristiche:

- fronte prominente
- radice del naso infossata.
- mano e dita corte e tozze
("mano a tridente")
- parte bassa della colonna vertebrale è
esageratamente curvata in avanti
(lordosi lombare)



4p16.3

Acondroplasia

(a = senza, *condros* = cartilagine, *plais* = formazione),

Mutazione sporadica o Ereditarietà autosomica dominante

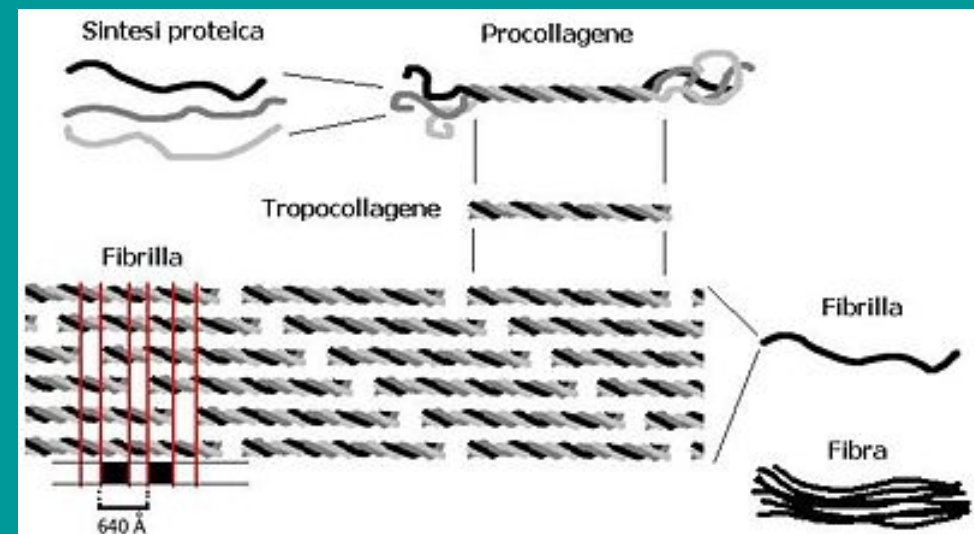
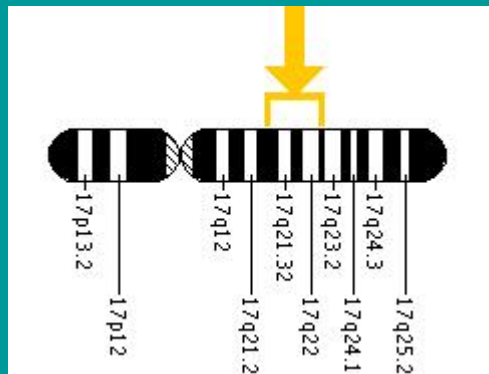
Almeno il 95% delle acondroplasie sono dovute a sostituzioni nucleotidiche nel codone 380 del gene per l'FGFR3 (recettore per fattori di crescita dei fibroblasti) che provocano la sostituzione di una Glicina con una Arginina nel dominio di membrana.

Osteogenesi imperfetta

Osteogenesi Imperfetta (OI) è una definizione che comprende un gruppo molto eterogeneo di disordini ereditari del tessuto connettivo, che hanno come caratteristica comune la fragilità e deformabilità ossea. A questa si associano poi in misura variabile altre anomalie dei tessuti extrascheletrici come le sclere, i denti, la cute, i legamenti.

Le persone affette da OI subiscono fratture apparentemente spontanee, o in seguito a traumi lievi, e le loro ossa possono subire delle deformazioni.

In quasi tutte le persone affette da O.I. una mutazione colpisce uno dei due geni situati sui cromosomi 7 e 17, rispettivamente responsabili della produzione del collagene di tipo I. Il collagene è una proteina che può formare lunghe e resistenti fibre, che formano il tessuto connettivo del derma e delle articolazioni e costituiscono "l'impalcatura" di base su cui vengono costruite le ossa.



Osteogenesi imperfetta



Autosomica recessiva

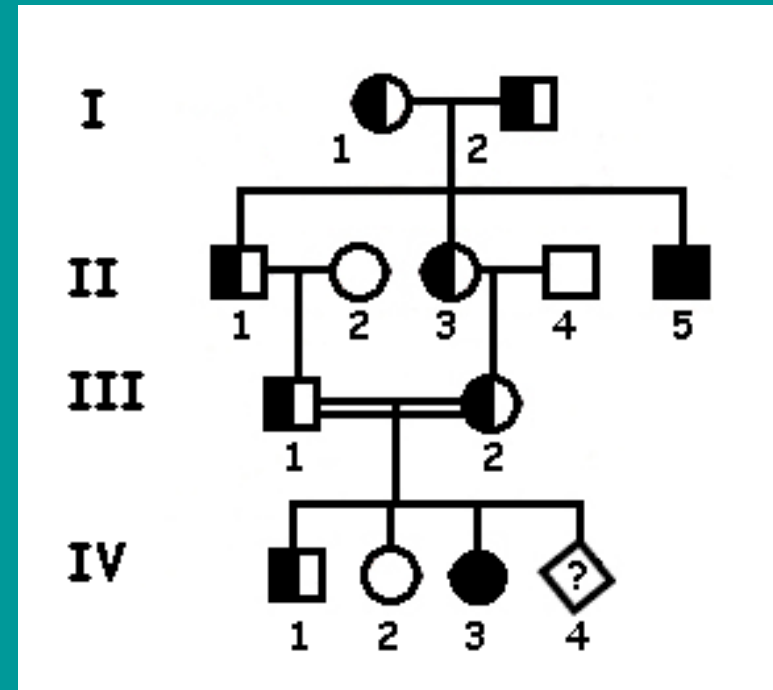
✉ Gli individui affetti di solito sono figli di non affetti

✉ I genitori degli affetti di solito sono portatori non affetti

✉ Aumentata incidenza della consanguineità

✉ Sono colpiti entrambi i sessi

✉ Ciascun figlio successivo all'affetto ha il 25% di probabilità di essere affetto



Esempi: albinismo, fibrosi cistica, talassemia

Eredità autosomica recessiva

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

	a	a
A	Aa	Aa
a	aa	aa

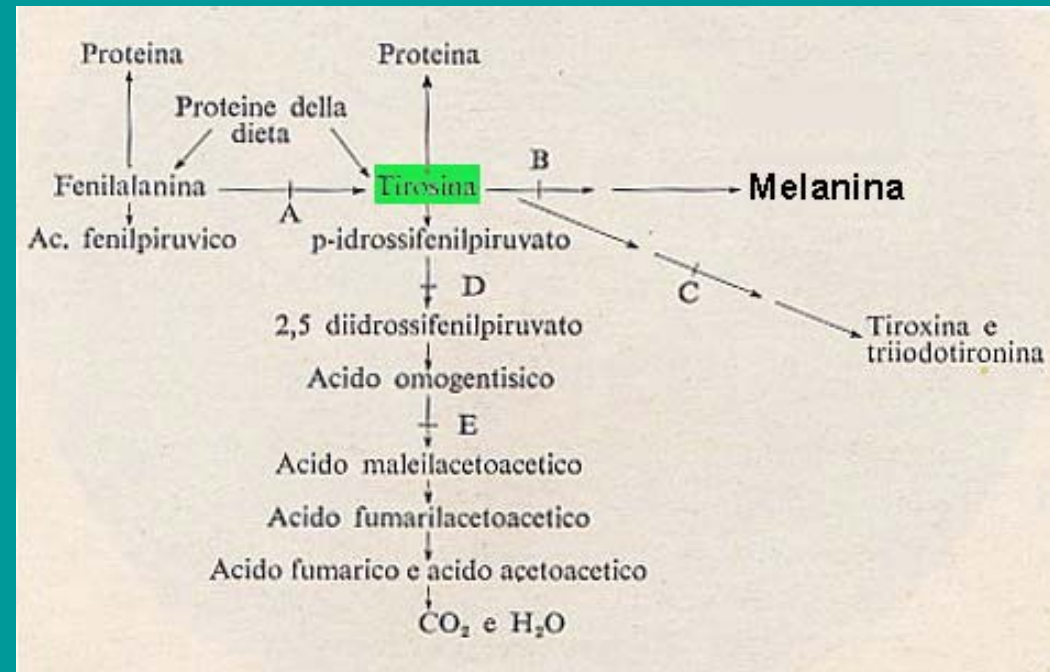
Se entrambi i genitori sono portatori sani (Aa), il 25% in media dei figli sarà omozigote normale (AA), il 50% sarà eterozigote non affetto (Aa), e il 25% sarà omozigote affetto (aa).

Se un genitore è un portatore sano (Aa) e l'altro è affetto (aa), allora il 50% in media dei figli sarà eterozigote non affetto (Aa), e l'altro 50% sarà omozigote affetto affected (aa).

Un fattore di rischio per le malattie autosomiche recessive è
costituito dalla **consanguineità**

Infatti i genitori consanguinei hanno antenati comuni,
per cui sono più a rischio di essere portatori sani della stessa
mutazione genetica.

Mutazioni recessive: **ALBINISMO OCULOCUTANEO**



È causata dall'assenza dell'enzima tirosinasi, indispensabile per la sintesi delle melanine

L'albinismo è un'anomalia consistente nell'assenza di pigmento nella pelle, nell'iride e nella coroide. Coloro che sono affetti da albinismo subiscono danni esponendosi alla luce solare perché non possiedono alcuna protezione.

Esempi di malattie autosomiche recessive: le malattie lisosomiali

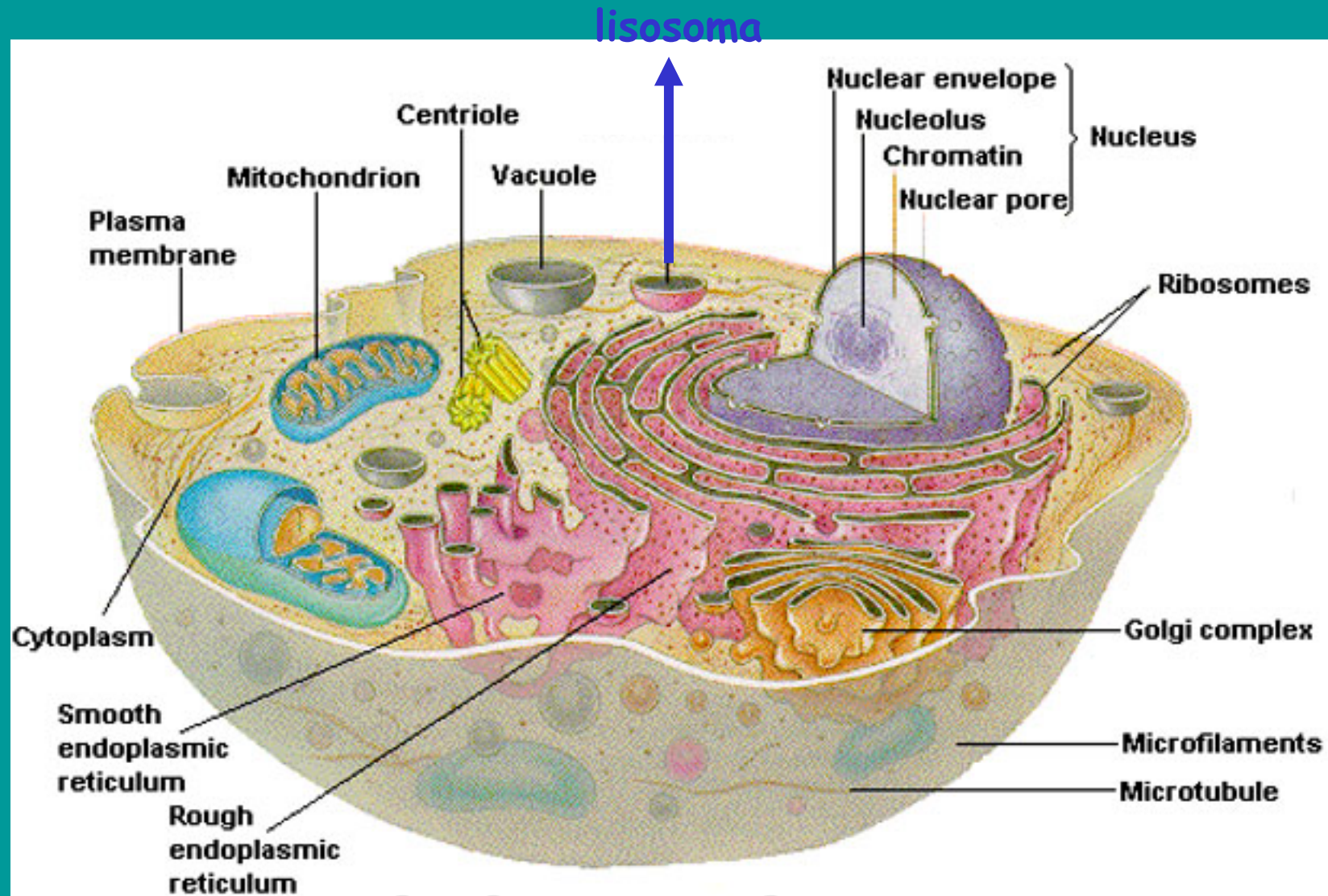
1/5000 nati (tutte le malattie lisosomiali)

Causate dal difetto di uno dei tanti enzimi che hanno il compito di degradare diverse molecole all'interno della cellula.

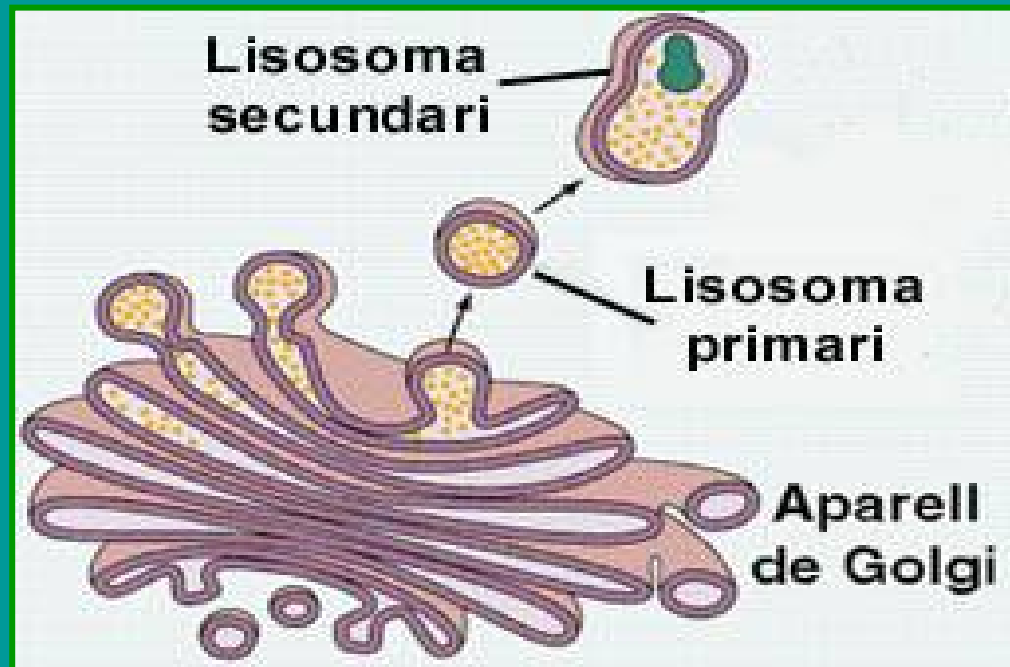
Il processo di degradazione avviene in particolari compartimenti della cellula chiamati lisosomi

Il difetto dell' enzima causa un accumulo di prodotti all'interno dei lisosomi e determina gravi danni alla cellula.

I Lisosomi



WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ



I **lisosomi** sono organuli cellulari che si formano per distacco dal complesso di Golgi. Sono piccole vescicole osservabili all'interno del citoplasma.

La loro funzione è quella di svolgere la digestione cellulare, proprio per questo motivo si fondono con i vacuoli contenenti particelle alimentari ingerite dalle cellule

Che cosa sono le malattie lisosomiali?

Le malattie lisosomiali (ML) sono gravi malattie genetiche causate dal difetto di uno dei numerosi enzimi che hanno il compito di degradare diverse molecole all'interno della cellula. Il processo di degradazione avviene in particolari compartimenti della cellula chiamati **lisosomi** (delle microscopiche "bolle" all'interno della cellula delimitate da membrane). Nelle malattie lisosomiali, il difetto dell'enzima causa un accumulo di prodotti all'interno dei lisosomi, causando gravi danni alla cellula.

Quanti tipi di malattie lisosomiali si conoscono?

Le malattie lisosomiali sono moltissime, perché esistono numerosi enzimi lisosomiali diversi, ciascuno dei quali ha il compito di degradare un prodotto specifico. Ad oggi si conoscono più di 40 diverse malattie genetiche causate dalla deficienza di questi enzimi. A seconda del tipo di enzima che viene a mancare (e quindi del tipo di prodotto che si accumula) queste varie malattie si possono classificare in gruppi.

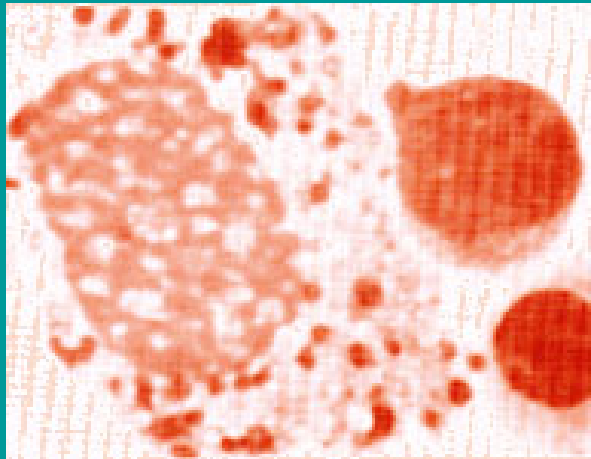
La malattia di Gaucher è una rara patologia ereditaria, dovuta alla mancanza di un enzima lisosomiale, beta glucosidasi o glucocerebrosidasi.

L'enzima glucocerebrosidasi è uno dei tanti enzimi lisosomiali che ha il compito di trasformare il glucocerebroside in zuccheri (glucosio) e grassi (ceramide). Le persone con la malattia di Gaucher mancano dell'enzima glucocerebrosidasi e non sono in grado di demolire il glucocerebroside, componente delle membrane cellulari dei globuli rossi e dei globuli bianchi. Di conseguenza il glucocerebroside rimane accumulato nei lisosomi, impedendo ai macrofagi di funzionare normalmente. I macrofagi ingrossati per l'eccesso di glucocerebroside si chiamano cellule di Gaucher.

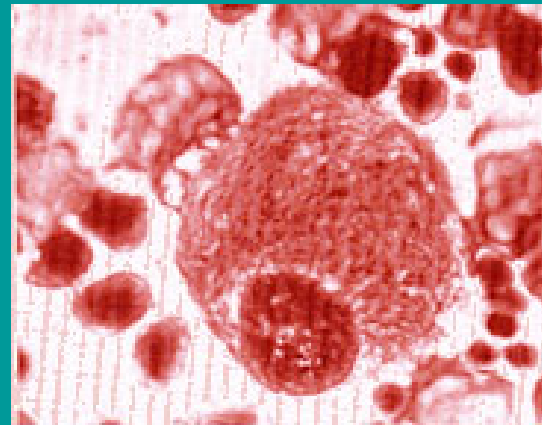
Il corpo umano contiene i **macrofagi**, specializzati nella trasformazione di cellule che hanno completato il loro ciclo vitale in molecole semplici che possono essere riutilizzate. Tramite questo processo, i macrofagi "mangiano" le cellule invecchiate e le "digeriscono" per mezzo di enzimi contenuti in compartimenti cellulari chiamati **lisosomi**.

I macrofagi ingrossati per l'eccesso di glucocerebroside si chiamano cellule di Gaucher.

Le cellule di Gaucher si accumulano nella milza, nel fegato e nel midollo osseo provocando danno osseo (osteoporosi, fratture spontanee), difetto di crescita nei bambini, anemie, tendenza alle emorragie e danni neurologici in alcune forme.



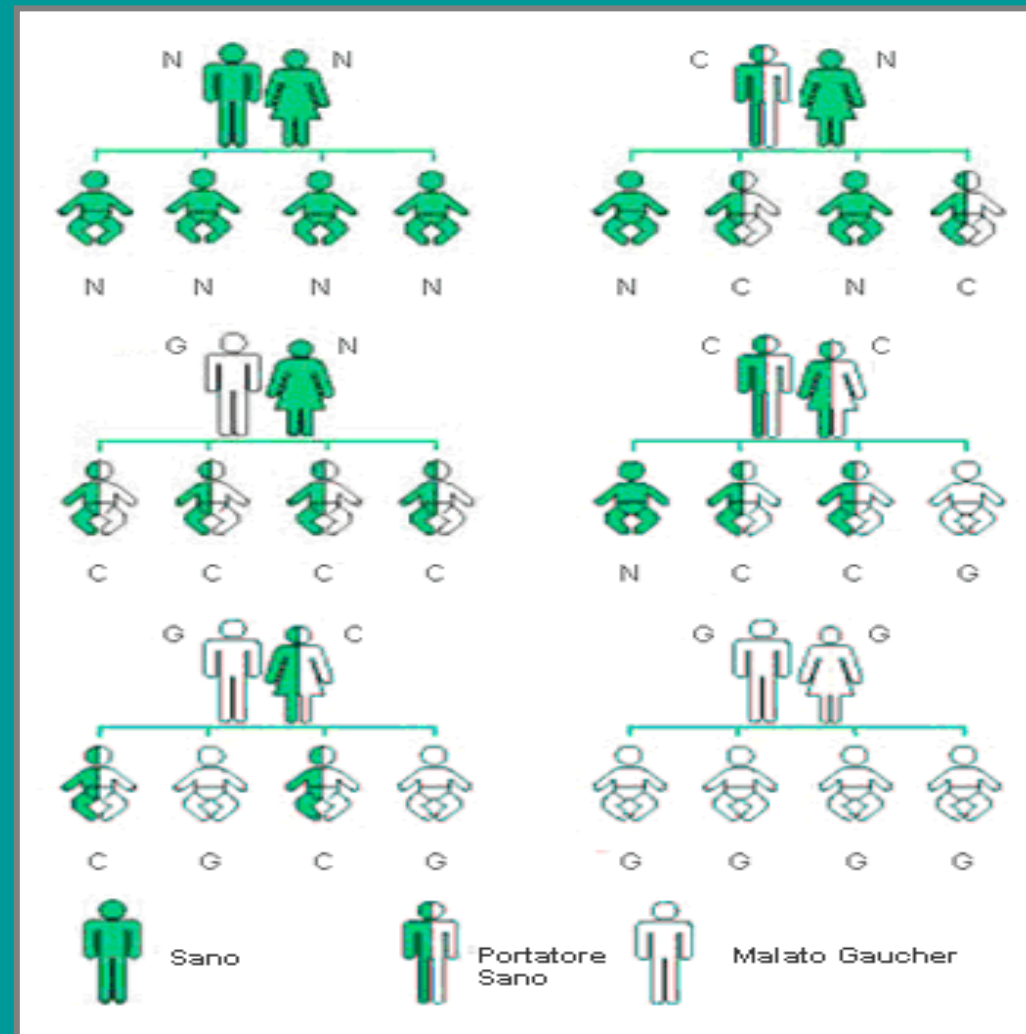
Cellula sana



Cellula di Gaucher

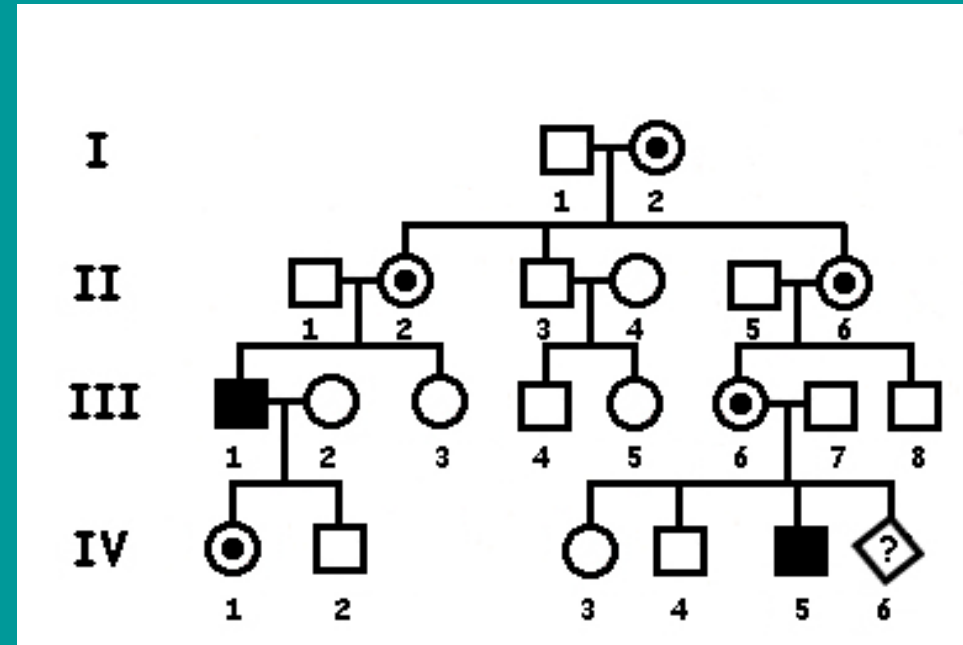
WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

L'ereditarietà nella Malattia di Gaucher



malattia ad ereditarietà autosomica recessiva

Recessiva x-linked



✉ Affetti quasi esclusivamente maschi

✉ I genitori di solito sono sani, la madre anche se portatrice può essere asintomatica

Emofilia

L'emofilia è una malattia ereditaria, trasmessa dai genitori ai figli, causata dalla mancanza di alcuni fattori della coagulazione necessari per la normale **emostasi** del sangue.

Si conoscono due tipi di **emofilia**: l'**emofilia A**, causata da un deficit quantitativo e/o qualitativo del fattore VIII, e l'**emofilia B**, conosciuta anche come malattia di Christmas, causata da un deficit quantitativo e/o qualitativo del fattore IX.

La Regina Vittoria, portatrice del gene mutato

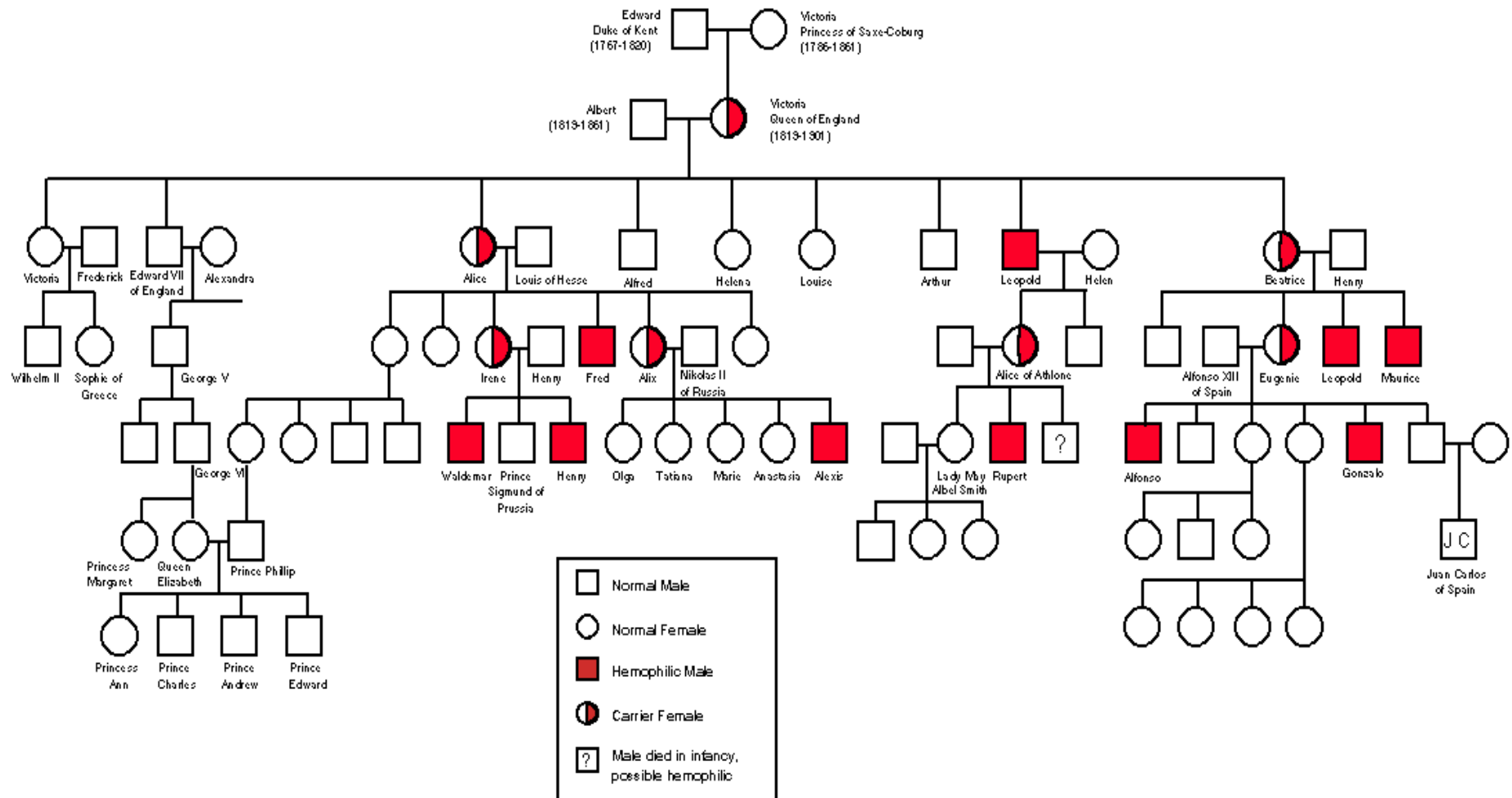


I fattori della coagulazione sono delle **proteine** che circolano nel sangue. Molti di essi sono prodotti dal fegato e vengono indicati in vari modi, molto spesso con numeri romani che in genere indicano l'ordine con il quale sono stati scoperti. Hanno la funzione di contribuire a mantenere il sangue in condizioni di normale "fluidità", assieme ad altre molecole circolanti: un loro aumento può causare una coagulazione eccessiva (con rischio di trombosi) , mentre una loro diminuzione può predisporre ad emorragie

L'emofilia A e B sono trasmesse secondo modalità legate al sesso, poiché i **geni** difettosi sono localizzati sul **cromosoma X**. Le donne hanno due cromosomi X e, praticamente, non hanno mai disturbi. Anche se hanno ereditato un cromosoma emofiliaco da un genitore, sono protette dal cromosoma normale, che riesce a produrre una quantità di fattore VIII sufficiente per una normale emostasi.

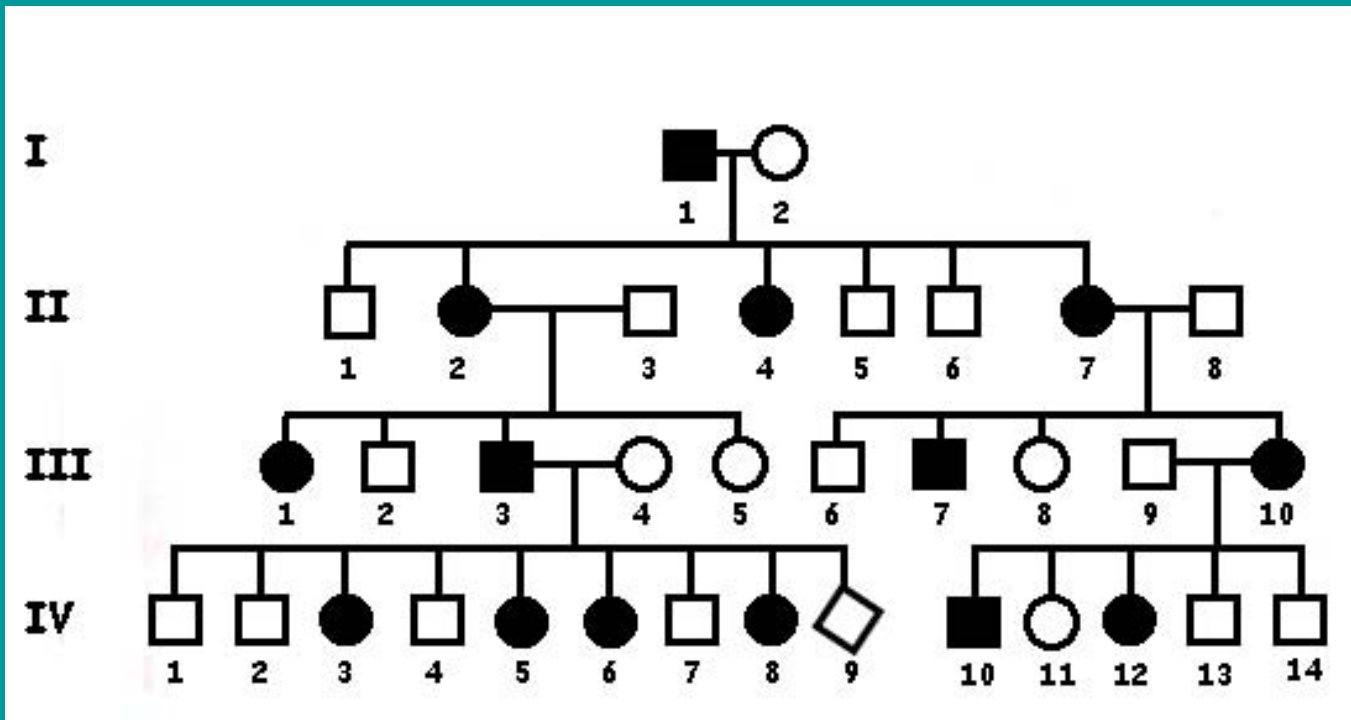
I maschi hanno un solo cromosoma X e, quando ereditano un cromosoma X emofiliaco dalla madre portatrice, potranno avere una malattia clinicamente più o meno grave. Portatrice significa quindi che la donna possiede il gene emofiliaco anomalo e lo può trasmettere ai figli, ma è clinicamente asintomatica.

L'albero della regina Vittoria e l'emofilia



Dominante X-linked

✉ Affetti entrambi i sessi, piu' spesso le femmine



✉ I figli di una donna affetta hanno il 50% di essere affetti, indipendentemente dal sesso

✉ Un maschio affetto avra' tutte le figlie affette e tutti i figli sani



Penetranza ed espressività

Penetranza: Indica in quale percentuale un certo genotipo si esprime in seno a una popolazione

Espressività: Indica il grado con cui varia l'espressione di un carattere in seno a una popolazione.



Penetranza



Un carattere presenta penetranza pari al 100% quando tutti i portatori di un certo allele manifestano il fenotipo corrispondente: pisello verde o giallo, colore bianco, rosso, rosa o striato dei fiori, nanismo acondroplasico nell'uomo, gruppo sanguigno



Un carattere presenta penetranza pari al 70% quando solo il 70% degli individui portatori dell'allele manifestano il fenotipo.

Esempio: la sindrome dell'X Fragile ha una penetranza del 80% (8 su 10 con il genotipo della malattia esprimono il fenotipo)



Espressivita' variabile

Individui differenti, pur avendo lo stesso genotipo, possono essere affetti in misura più o meno grave

Es. Osteogenesi imperfetta : fragilita' ossea, sclere blu, anomalie dei denti perdita dell'udito. Alcuni soggetti presentano solo le sclere blu. **E' critico percio' il livello di indagine**

Es. Neurofibromatosi: presenza di tumori lungo i nervi periferici e regioni di pigmentazione scura ("macchie di caffelatte") Tutti i portatori presentano almeno uno dei segni, ma la gravita' puo' essere diversa anche all'interno della stessa famiglia: un genitore con macchie e piccoli tumori cutanei benigni puo' avere un figlio che presenta tumori estesi e maligni.

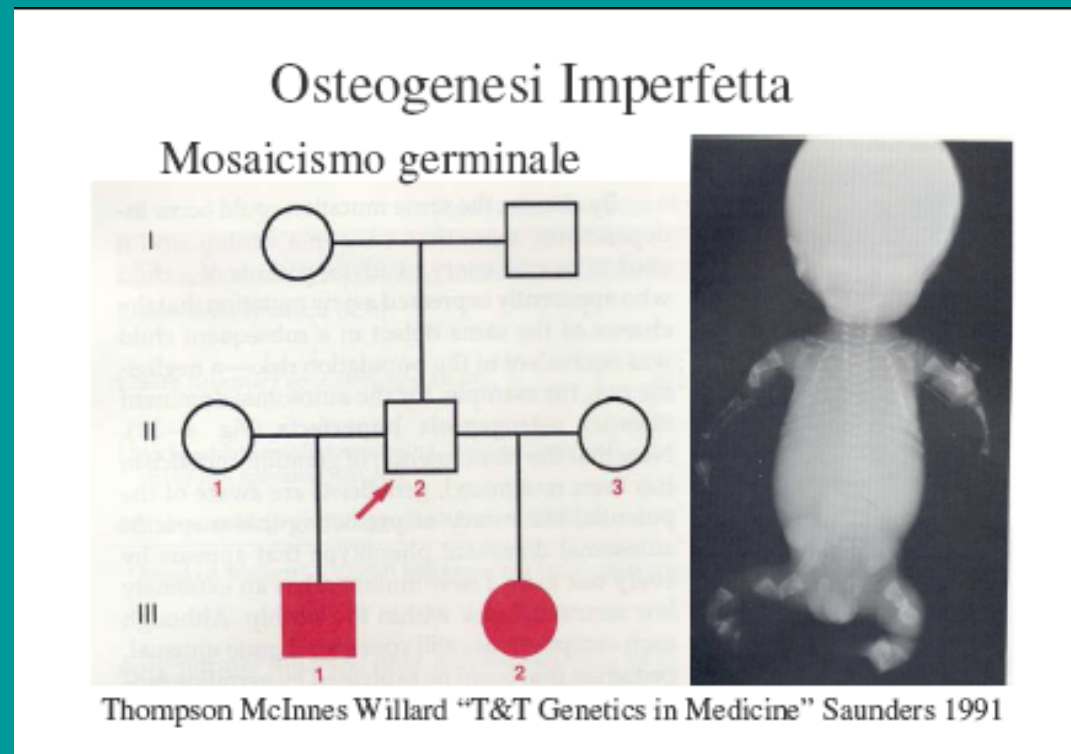
Eredità non mendeliana

Eredita' non mendeliana

- Mosaicismo germinale
- Malattie mitocondriali
- Disomia uniparentale
- Mutazioni dinamiche
- Malattie multifattoriali

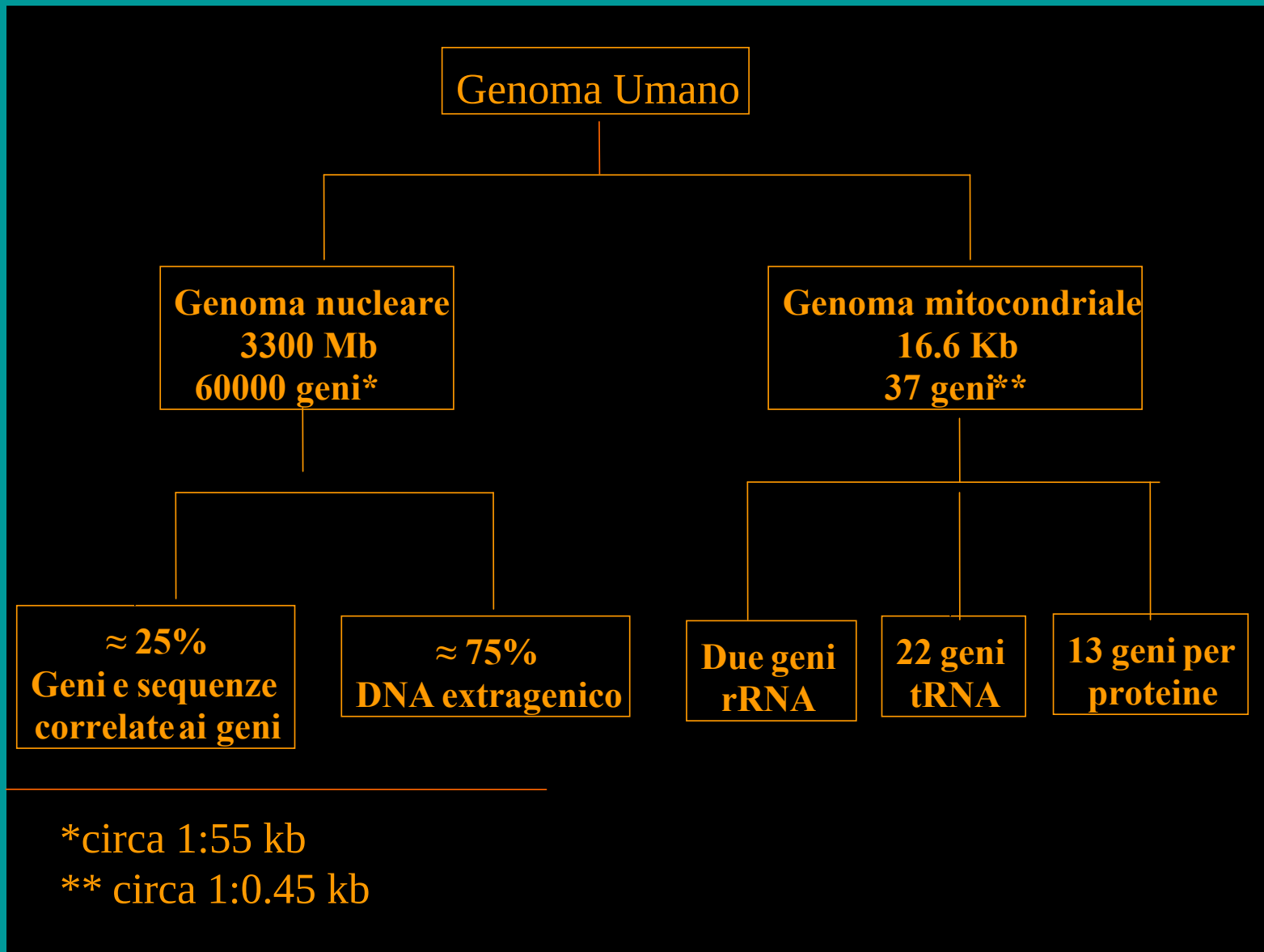
Mosaicismi germinali

Una mutazione verificatasi precocemente nella linea
germinale
può produrre un clone di cellule germinali mutanti



Malattie mitocondriali

L'organizzazione del genoma umano

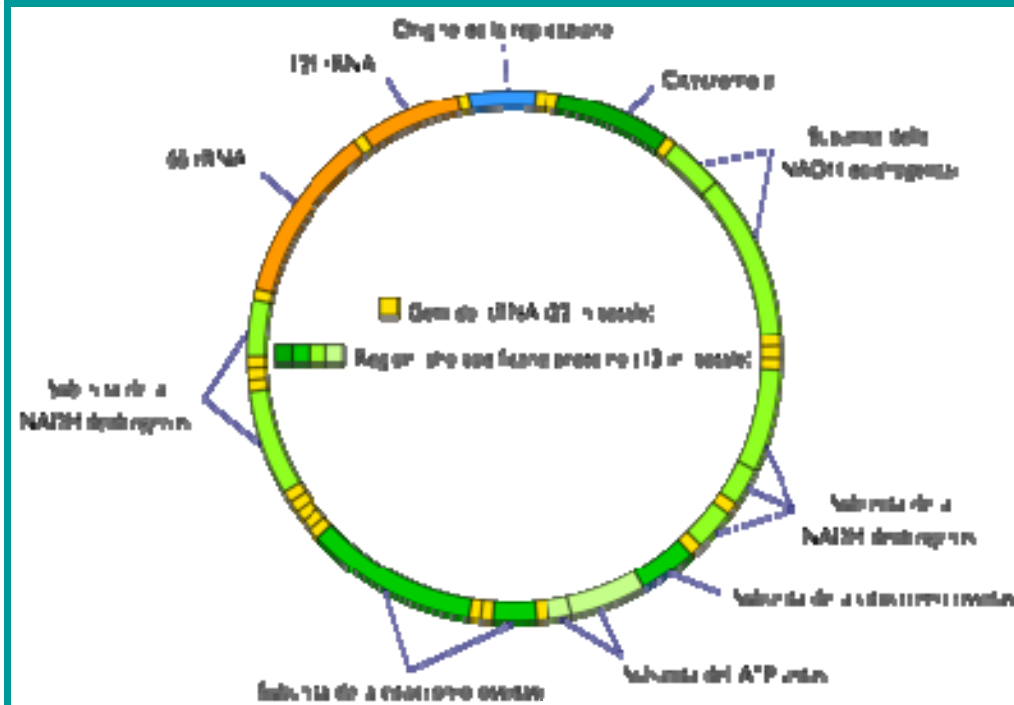


I mitocondri sono organelli a doppia membrana presenti all'interno della cellula con la funzione principale di produrre energia attraverso il processo della fosforilazione ossidativa

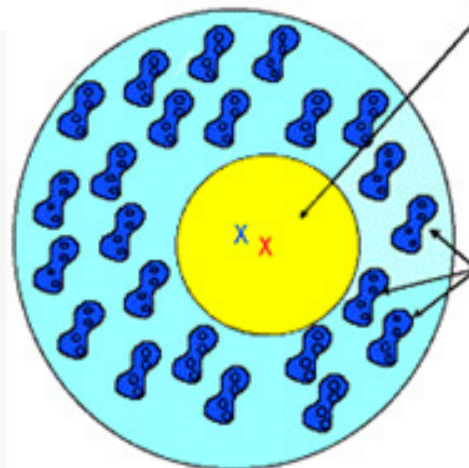
Oltre il 90% dell'energia utilizzata nell'organismo è prodotta nei mitocondri



Il DNA mitocondriale umano contiene 37 geni (che codificano per 13 proteine, 22 tRNA e 2 rRNA), coinvolti nella produzione di proteine necessarie alla respirazione cellulare



Il genoma dei mitocondri e' circolare, con DNA a doppia elica



Nuclear

- 2 copies/cell
- inherited from both parents
- unique to individual

Mitochondrial

- >1000 copies/cell
- maternally inherited
- not unique to individual

Il mtDNA ha un'elevata percentuale di mutazione, 5-10 volte superiore rispetto al DNA nucleare, è più sensibile al danno ossidativo e viene trasmesso esclusivamente per via materna in quanto, al momento della fecondazione, il contributo citoplasmatico, inclusi i mitocondri, proviene esclusivamente dall'ovocita

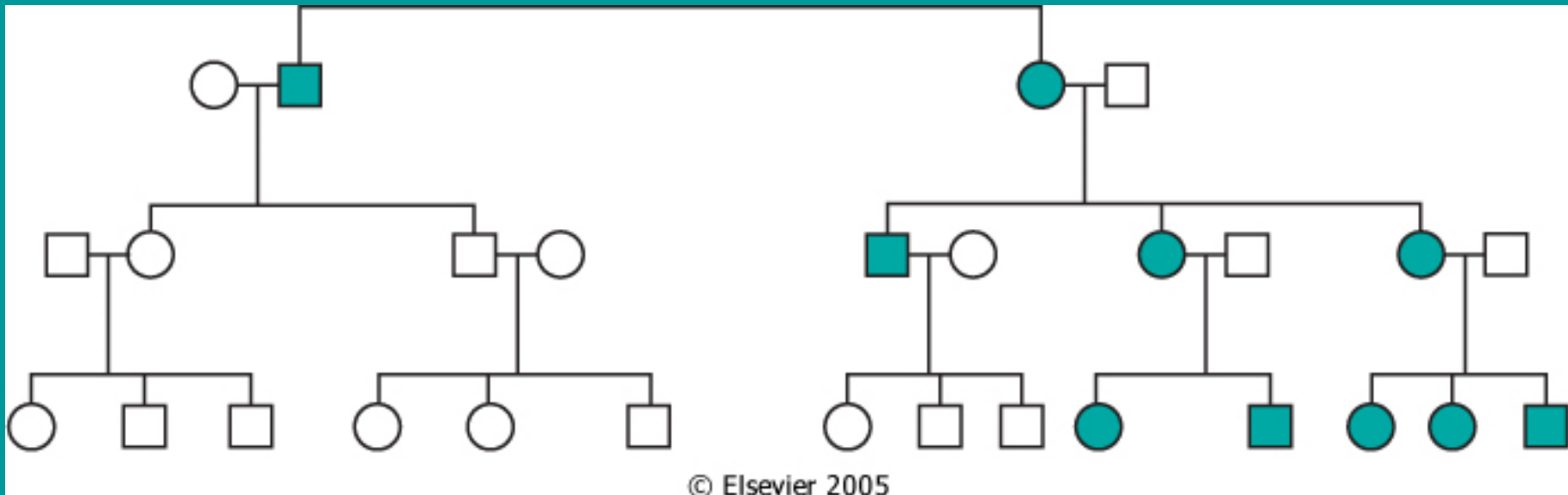
Malattie mitocondriali

- Più frequentemente interessano il muscolo e il cervello (encefalomiopatie mitocondriali)
- Molto eterogenee per quanto riguarda l'età di esordio e il tessuto coinvolto
- caratteristiche comuni: intolleranza allo sforzo e facile affaticamento
- i geni mitocondriali, e quindi le mutazioni mitocondriali sono ereditate per via materna

Trasmissione di malattia mitocondriale:

Tutta la progenie dei maschi affetti è sana.

Tutta la progenie delle femmine affette è malata



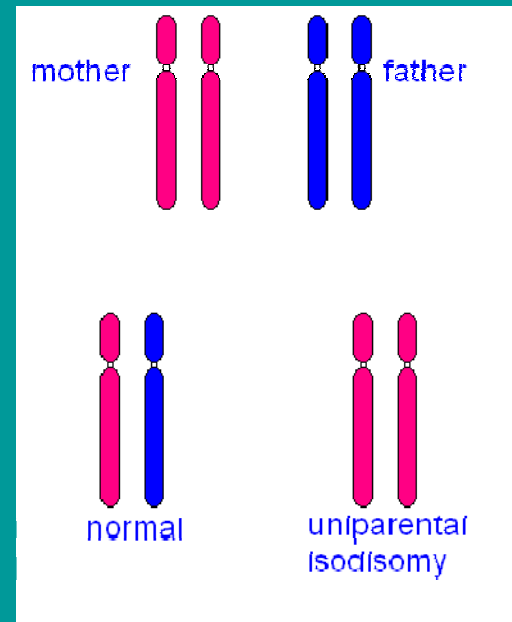
WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

Disomia uniparentale

Con "disomia uniparentale" si indica la trasmissione di entrambe le copie di un cromosoma da un unico genitore anziché, come di norma, di una copia dalla madre ed una dal padre.

I genomi paterno e materno non sono equivalenti

- Disomia uniparentale: cariotipo normale ma due copie di un cromosoma ereditate da uno solo dei genitori (es. per correzione di trisomia)
- Spesso comporta anomalie fenotipiche diverse a seconda dell'origine parentale del relativo cromosoma



Quali problemi associati all'UPD?

Patologie da geni imprinted

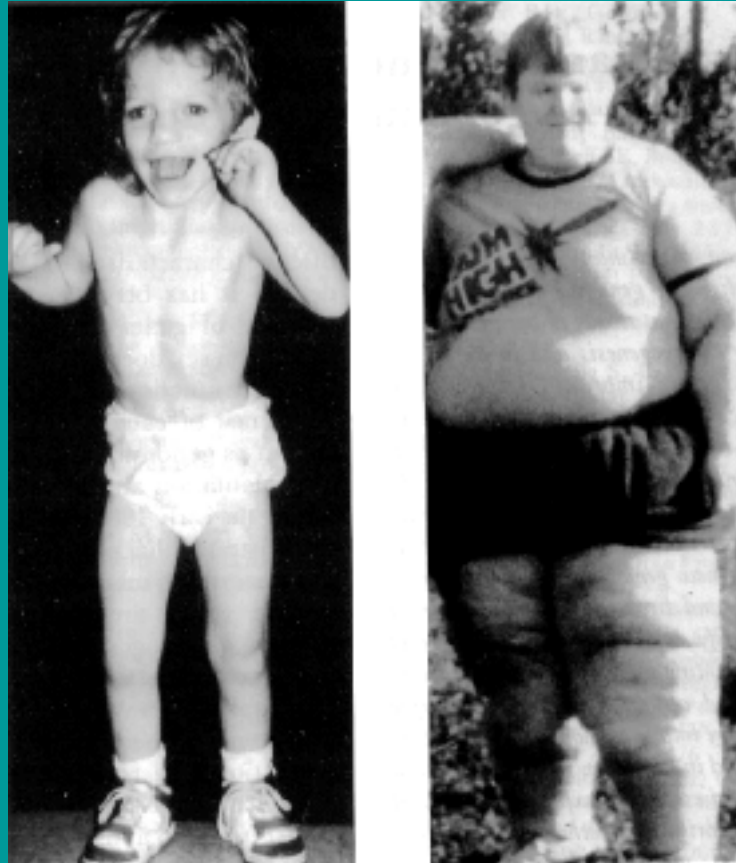
Omozigosità per mutazioni autosomiche recessive ereditate da un genitore eterozigote

Quali problemi associati all'UPD?

Patologie da geni imprinted

Omozigosità per mutazioni autosomiche recessive ereditate da un genitore eterozigote

**Le sindromi di Angelmann e di Prader-Willi
sono esempi di patologie dovute all'imprinting genomico**

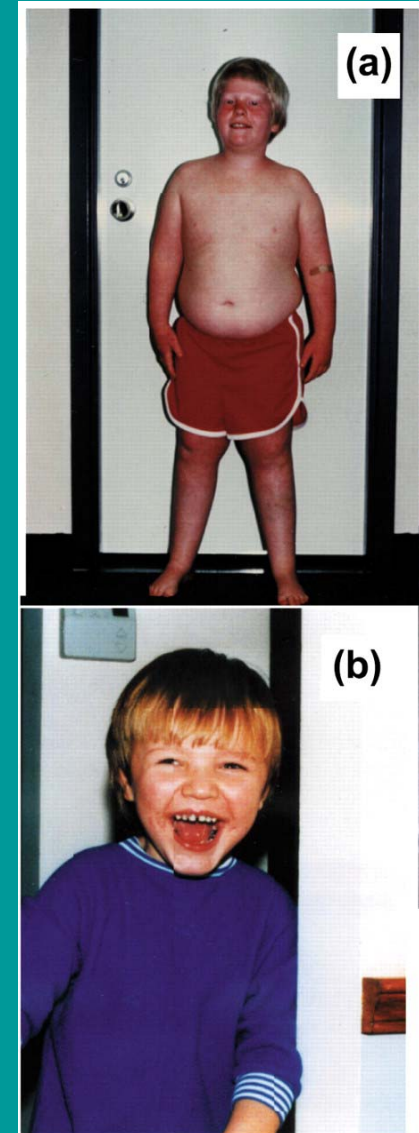


Sindrome di Angelman

Sindrome di Prader-Willi

Imprinting e patologie: le sindromi di Angelman e Prader-Willi

- **Sindrome di Prader-Willi (PWS):** ipotonia muscolare, ritardo mentale, piccola statura, obesita', ipogonadismo. Autosomica dominante.
- **Sindrome di Angelman (AS):** severi ritardi motori e intellettuali, atassia, ipotonia, epilessia, assenza di parola, facies inusuale. Autosomica dominante.

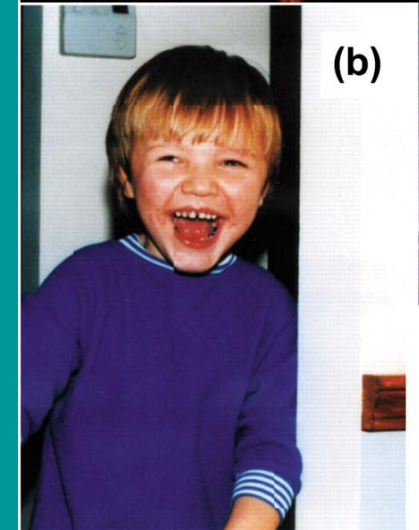


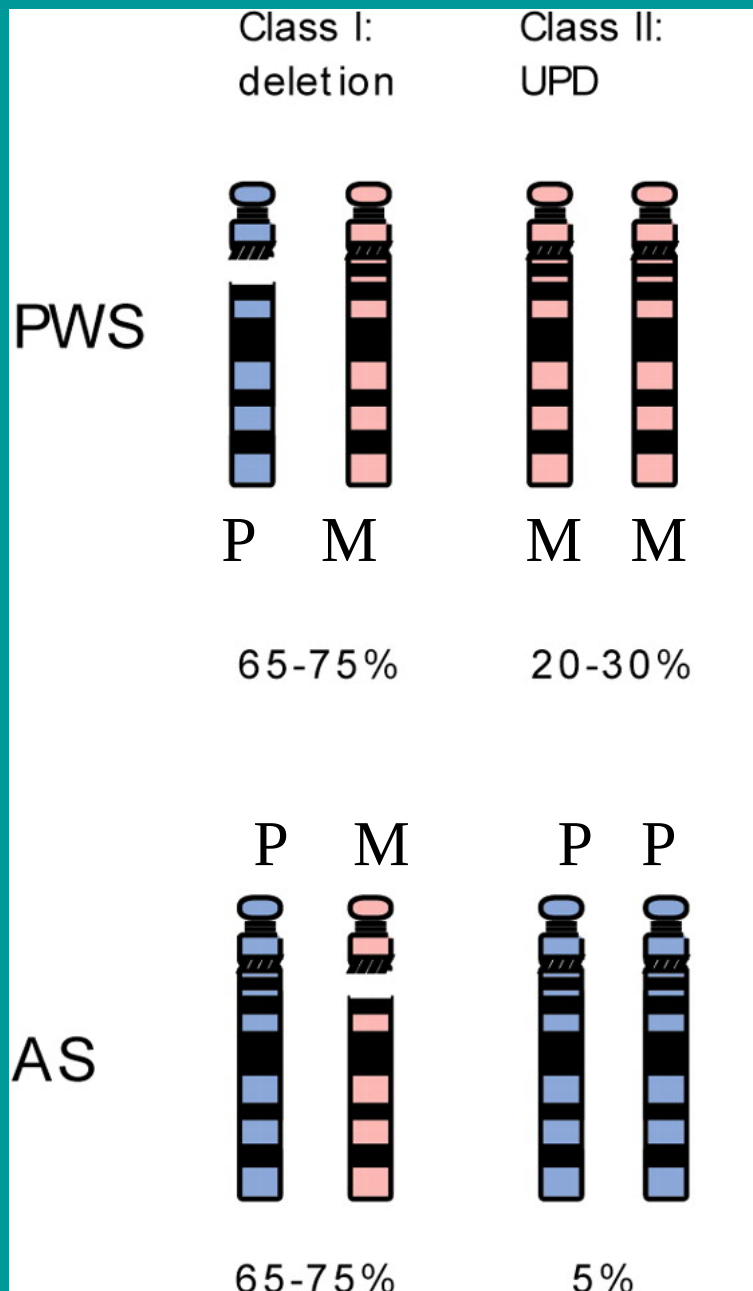
Imprinting e patologie: le sindromi di Angelman e Prader-Willi

- Usualmente causate da grandi delezioni (megabasi) della stessa regione 15q11-q13



- Cromosoma paterno deletato = PWS
- Cromosoma materno deletato = AS



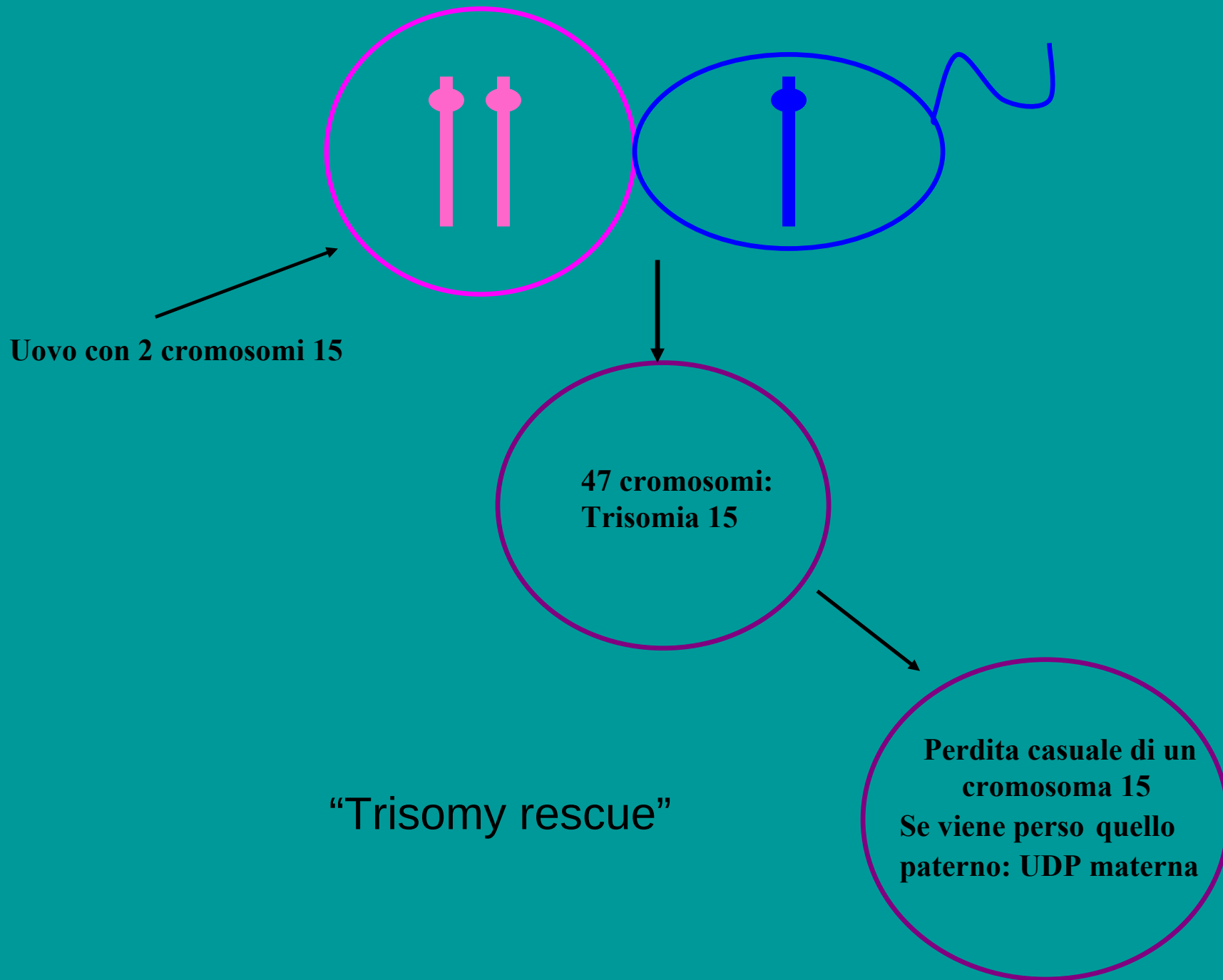


Classe I: Delezione di alcuni geni contenuti nella regione deletata

Classe II: disomia uniparentale materna (i geni coinvolti di origine materna sono inattivi)

Classe I: Delezione di altri geni contenuti nella regione deletata

Classe II: disomia uniparentale paterna (i geni coinvolti di origine paterna sono inattivi)

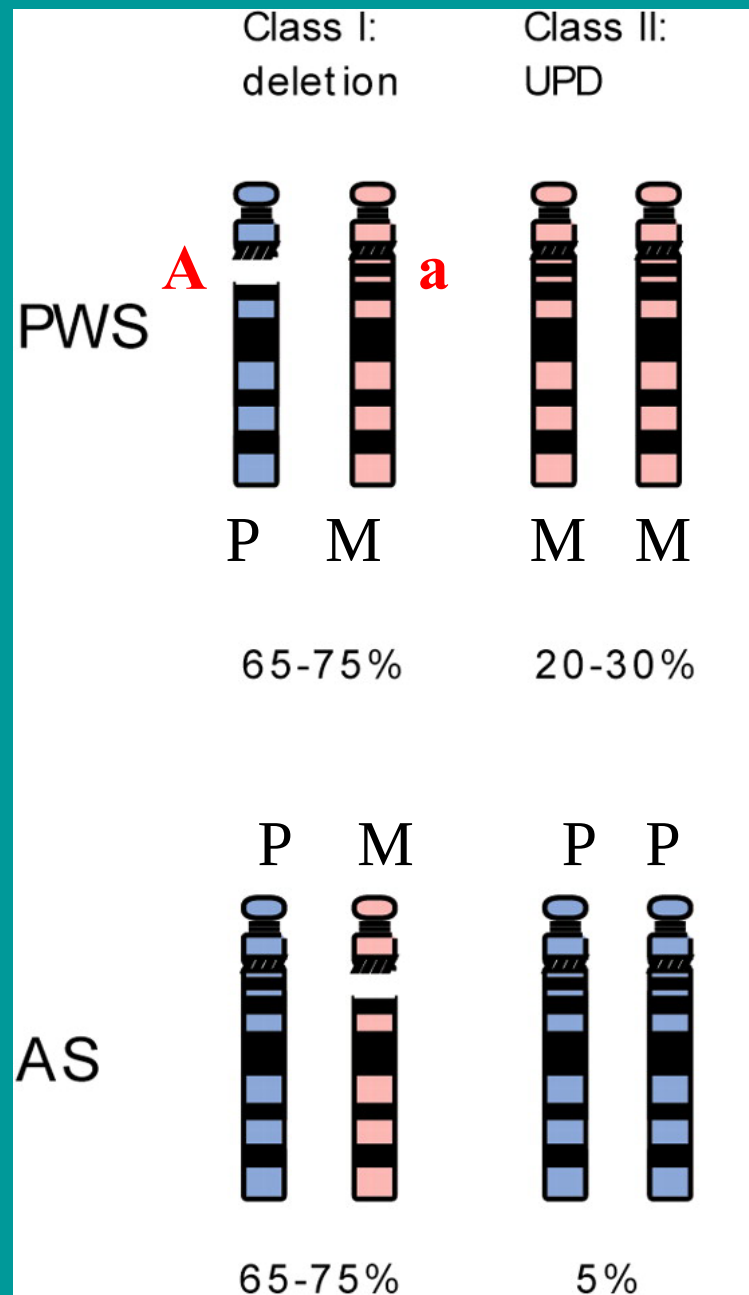


Poiché la non disgiunzione alla meiosi materna è associata a età materna avanzata, soggetti con matUPD o patUPD per un qualche cromosoma nascono da madri con età avanzata

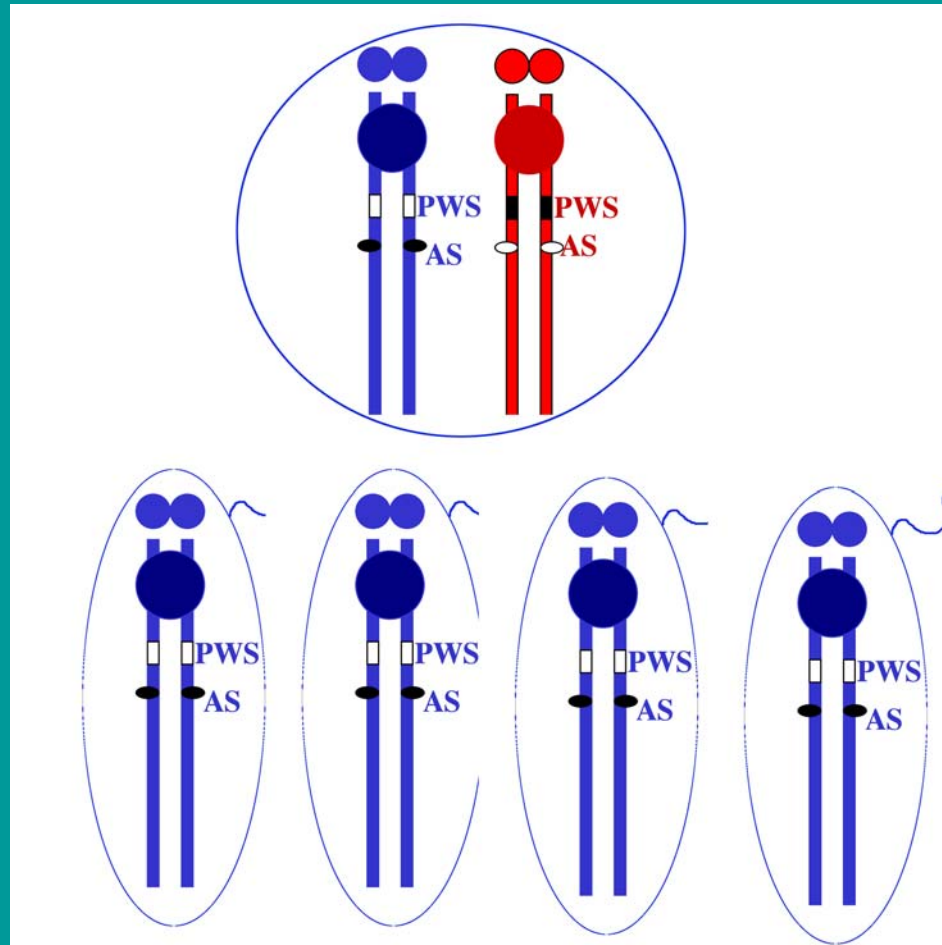
Quali problemi associati all'UPD?

Patologie da geni imprinted

Omozigosità per mutazioni autosomiche recessive ereditate da un genitore eterozigote



Il fatto che l'origine parentale sia determinante nella manifestazione di certe patologie suggerisce che in certe regioni genomiche i gameti paterni differiscano da quelli materni



Il trapianto di pronuclei dimostra che occorre sia il genoma maschile che quello femminile per ottenere individui vitali

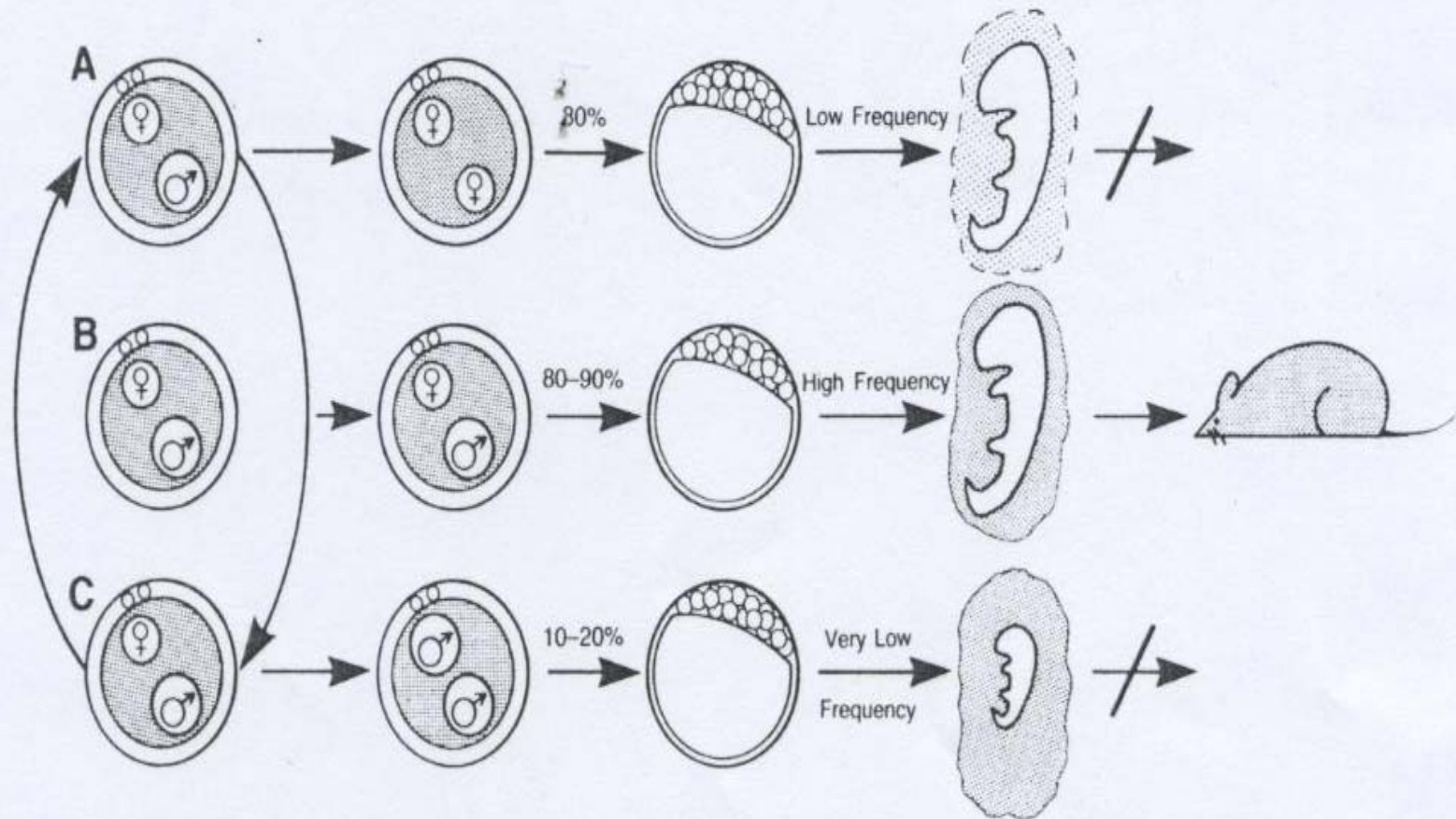
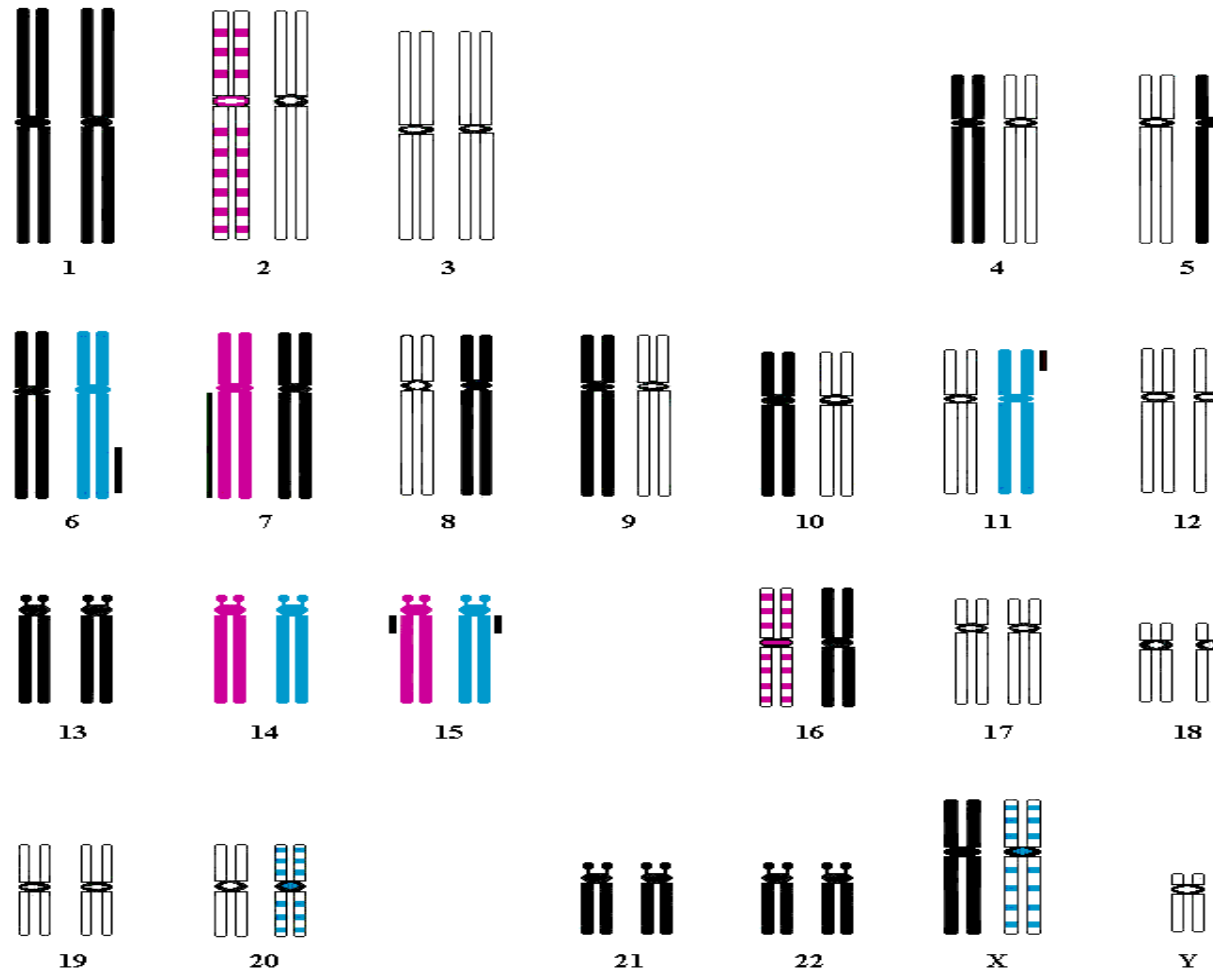


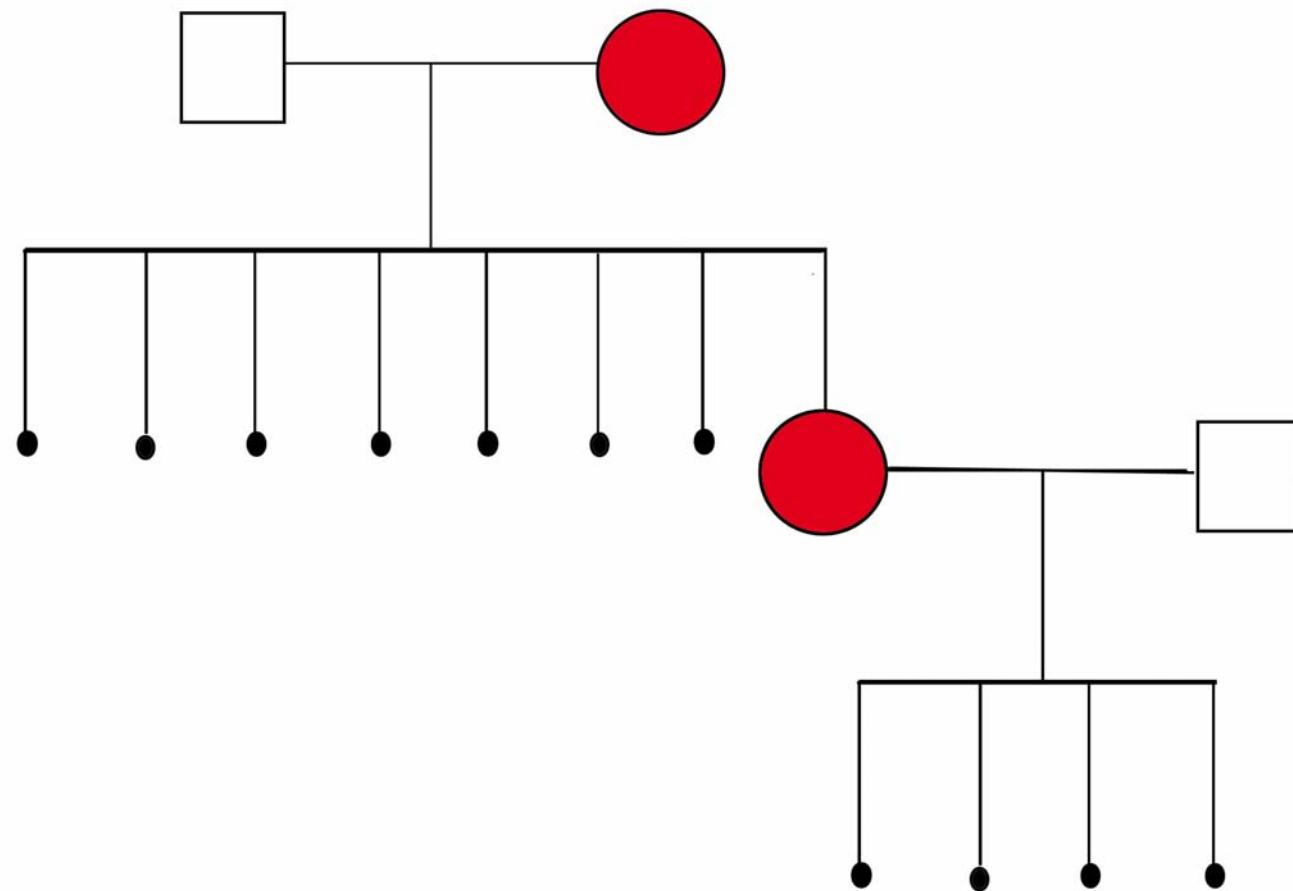
FIG. 7-2 Morphological phenotypes obtained from embryos with: A. Two maternal pronuclei (gynogenotes); B. Control operated zygotes (equivalent to normal, fertilized, zygotes); and C. Embryos with two paternal pronuclei (androgenotes). Rate of successful preimplantation development of gynogenotes and controls to blastocyst stage is nearly equivalent, while androgenotes are much less likely to achieve the blastocyst stage. Neither gynogenotes nor androgenotes develop to

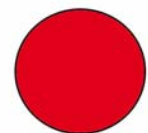
term. Some gynogenotes give rise to fairly well formed fetuses but show scant development of extraembryonic membranes. Androgenotes only rarely develop beyond implantation. The few androgenetic embryos that achieve some measure of postimplantation development have fairly well developed extraembryonic membranes but the fetuses are very stunted.

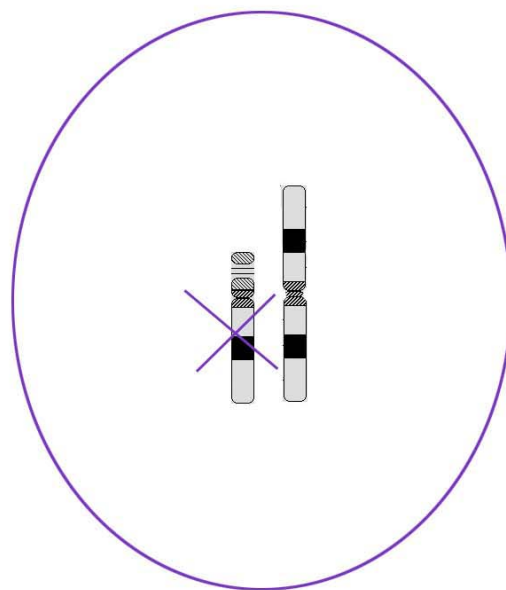
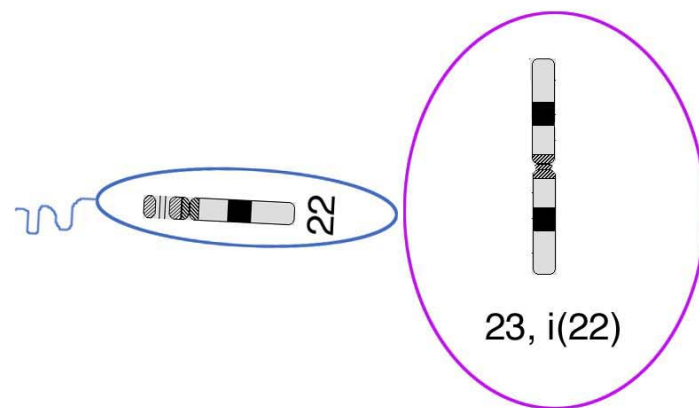
Mappa dell'imprinting nell'uomo



Esempi di disomia uniparentale



 : 45,XX,t(22;22)(p11;p11)



eliminazione del 22 in sovrannumero
e conseguente disomia uniparentale materna

Malattie multifattoriali

Un fattore di rischio da solo non basta per determinare la malattia.

Sono necessari altri fattori di rischio.

Se la somma dei diversi fattori di rischio supera la soglia, si ha la malattia.

I fattori di rischio possono essere sia di tipo genetico che non genetico o ambientale.

Mutazioni dinamiche

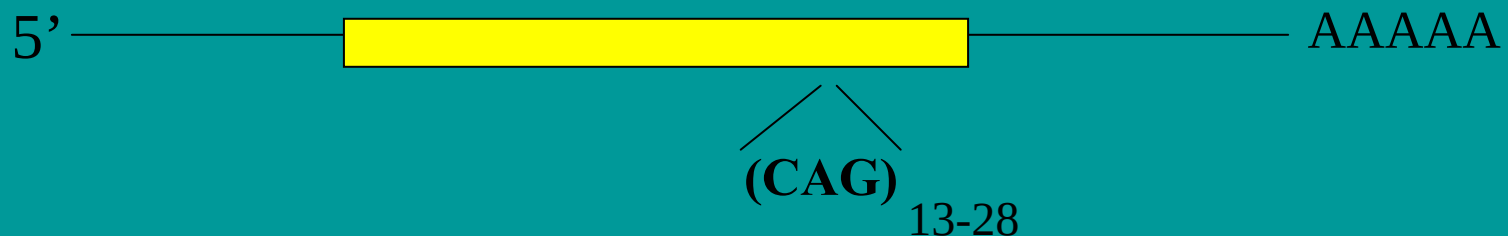
Fragile-X-Syndrome (FMR-1)



Myotonic Dystrophy (miotonin kinase)



Spinobulbar Muscular Atrophy (androgen receptor)



Huntington's Disease (huntingtin)



Eredita' non mendeliana

- Mosaicismo germinale
- Malattie mitocondriali
- Disomia uniparentale
- Mutazioni dinamiche
- Malattie multifattoriali