

# Modelli di trasmissione ereditaria: X-LINKED RECESSIVA

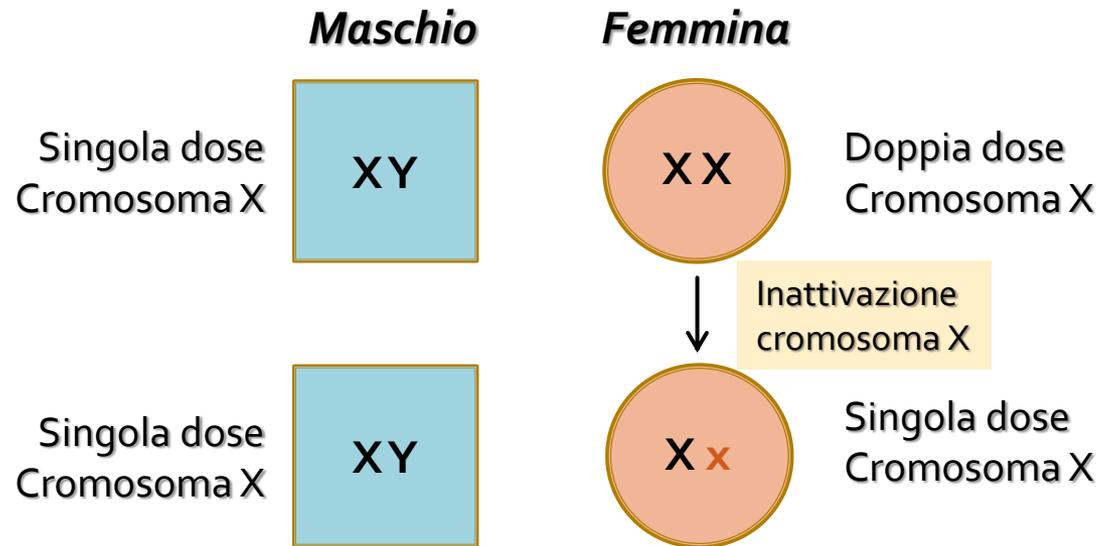
---

# Trasmissione di tipo mendeliano

## X-LINKED RECESSIVA

- Un carattere recessivo legato al cromosoma X è determinato da un gene trasportato sul cromosoma X e di solito si manifesta solo nei maschi, avendo una sola copia (emizigoti) di tale cromosoma.
- Nelle femmine, i caratteri legati al X sono influenzati dal fatto che uno dei due cromosomi viene casualmente inattivato, lasciandone solo uno attivo. Da questo punto di vista, tutti i tessuti delle femmine sono caratterizzati da chimerismo

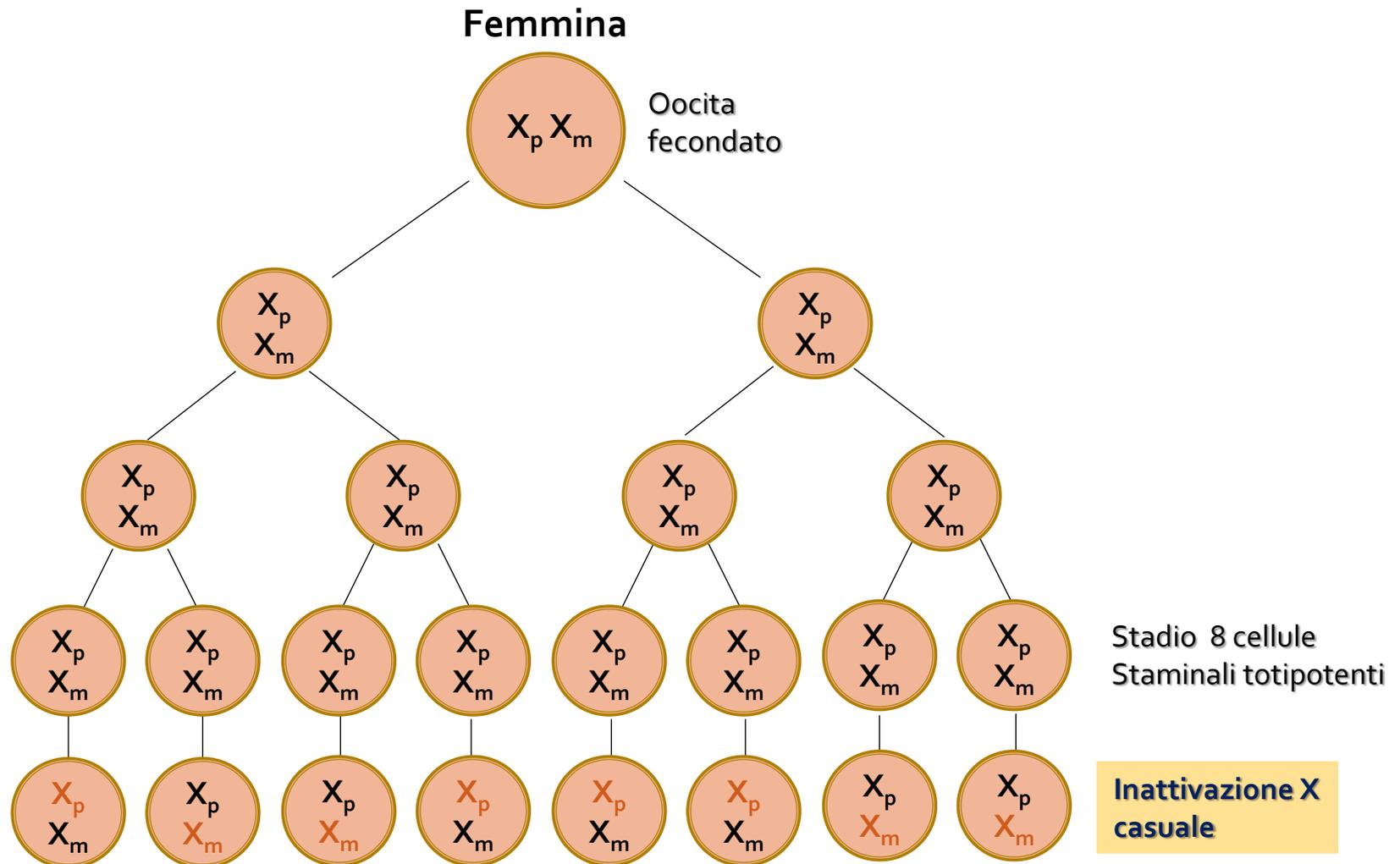
# Inattivazione cromosoma X



In genere, l'inattivazione del cromosoma X avviene casualmente

# Inattivazione cromosoma X

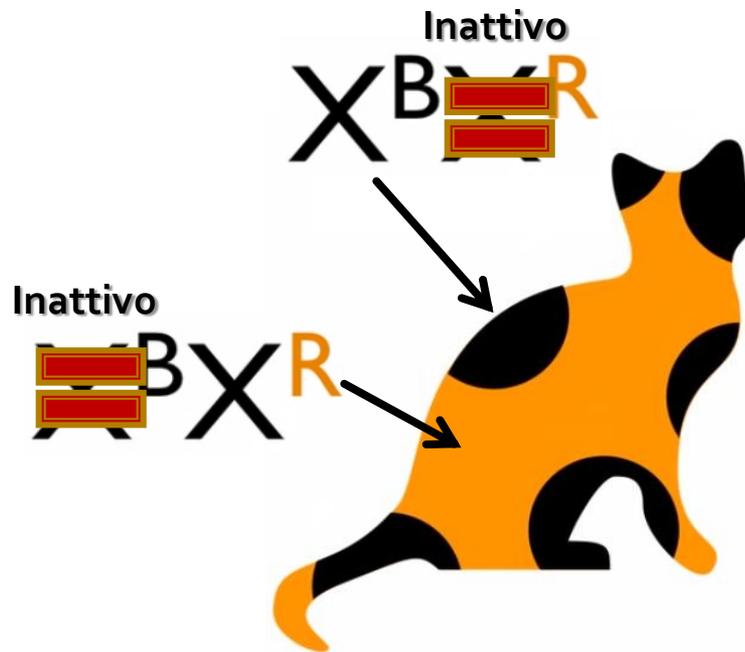
## Quando avviene ?



# Gatti a tre colori (calico cats) sono evidenza di chimerismo del crom X



# Gatti a tre colori (calico cats)



## Aree bianche ?

Fenomeno di interazione tra geni detto Epistasi.

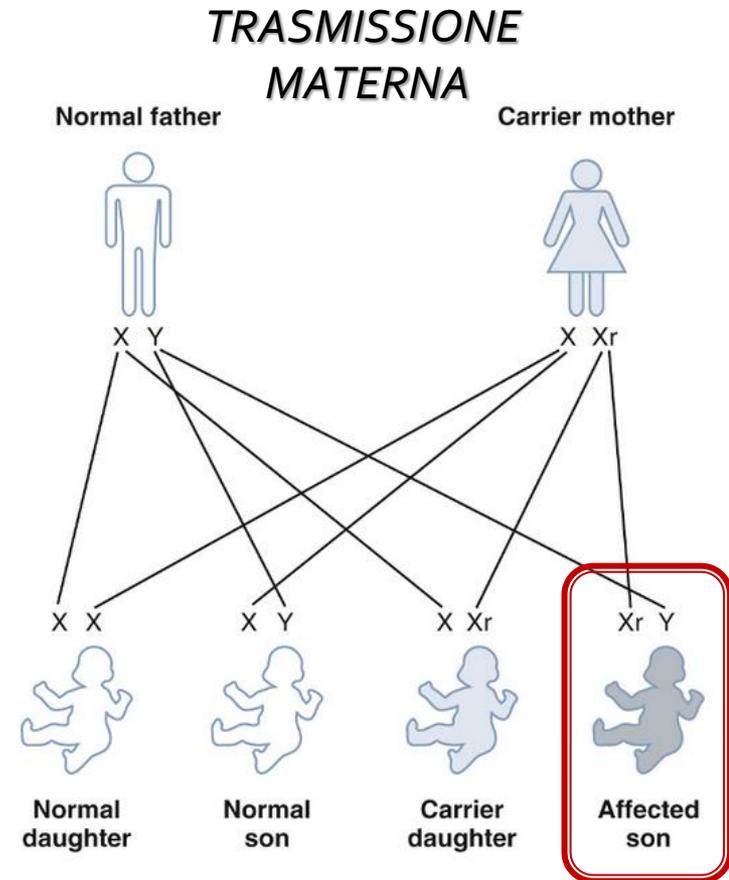
*Geni indipendenti epistatici: sovrintendono al fatto che il colore sia o meno aggiunto  
La presenza o meno del colore è ipostatico*

*I rari casi di gatti «calico» maschi sono dovuti a non-disgiunzione che porta alla formazione di gatti XXY*

# Trasmissione di tipo mendeliano X-LINKED RECESSIVA

- Le malattie ereditate in modo recessivo legato all'X sono trasmesse da
- portatrici femminili (solitamente) sane eterozigoti ai maschi affetti,

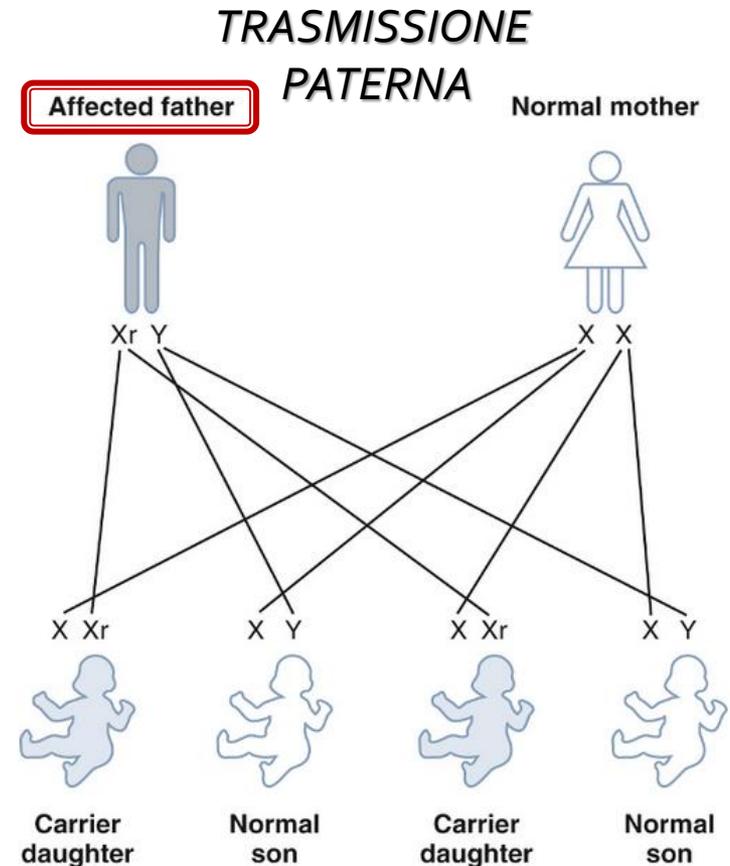
■



Ogni figlio ha 1 probabilità su 2 (50%) di essere affetto  
Ogni figlia ha 1 probabilità su 2 (50%) di essere portatrice

# Trasmissione di tipo mendeliano X-LINKED RECESSIVA

- Le malattie ereditate in modo recessivo legato all'X sono trasmesse da
- portatrici femminili (solitamente) sane eterozigoti ai maschi affetti,
- e da maschi affetti alle loro figlie portatrici obbligate, con un conseguente rischio per i nipoti maschi attraverso queste figlie



Nessun figlio è affetto  
Tutte le figlie sono portatrici

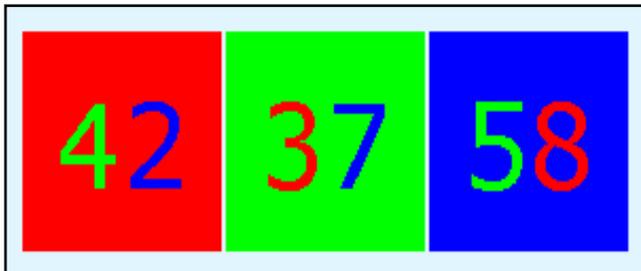
# Trasmissione X-Linked recessiva il Daltonismo

Il daltonismo è un difetto congenito ereditario del sistema visivo descritto per la prima volta nel 1798 da John Dalton, scienziato inglese che ne era affetto.

Comporta l'incapacità di distinguere il rosso dal verde. Spesso viene scoperto del tutto casualmente durante un esame per la patente.

Questo difetto ereditario è molto comune in Europa e ne sono affetti circa l'8% dei maschi (ma anche lo 0,6% delle femmine < vedremo poi la ragione).

## Esempio di test per la verifica della corretta visione dei colori

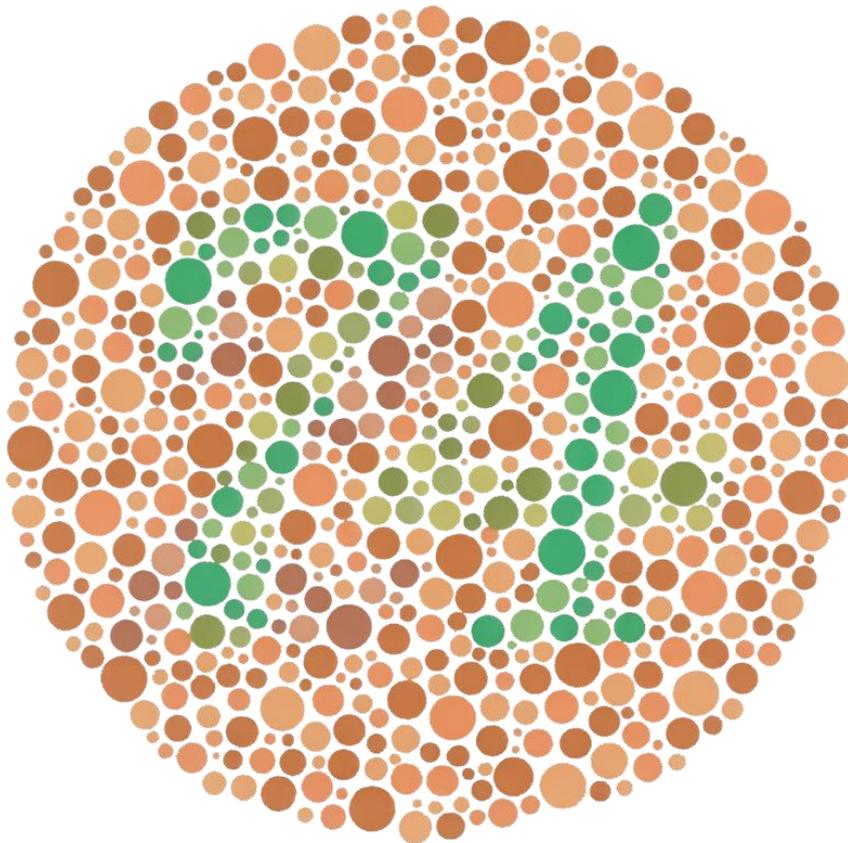


Le persone dotate di normale capacità di discriminazione dei colori, nei riquadri leggono rispettivamente i numeri: 42, 37 e 58

Quelle affette dalla più comune forma di daltonismo (totale confusione tra rosso e verde) leggono: 2, 7, 58

# Daltonismo: diagnosi

- La diagnosi è generalmente effettuata mediante il «Ishihara color test»



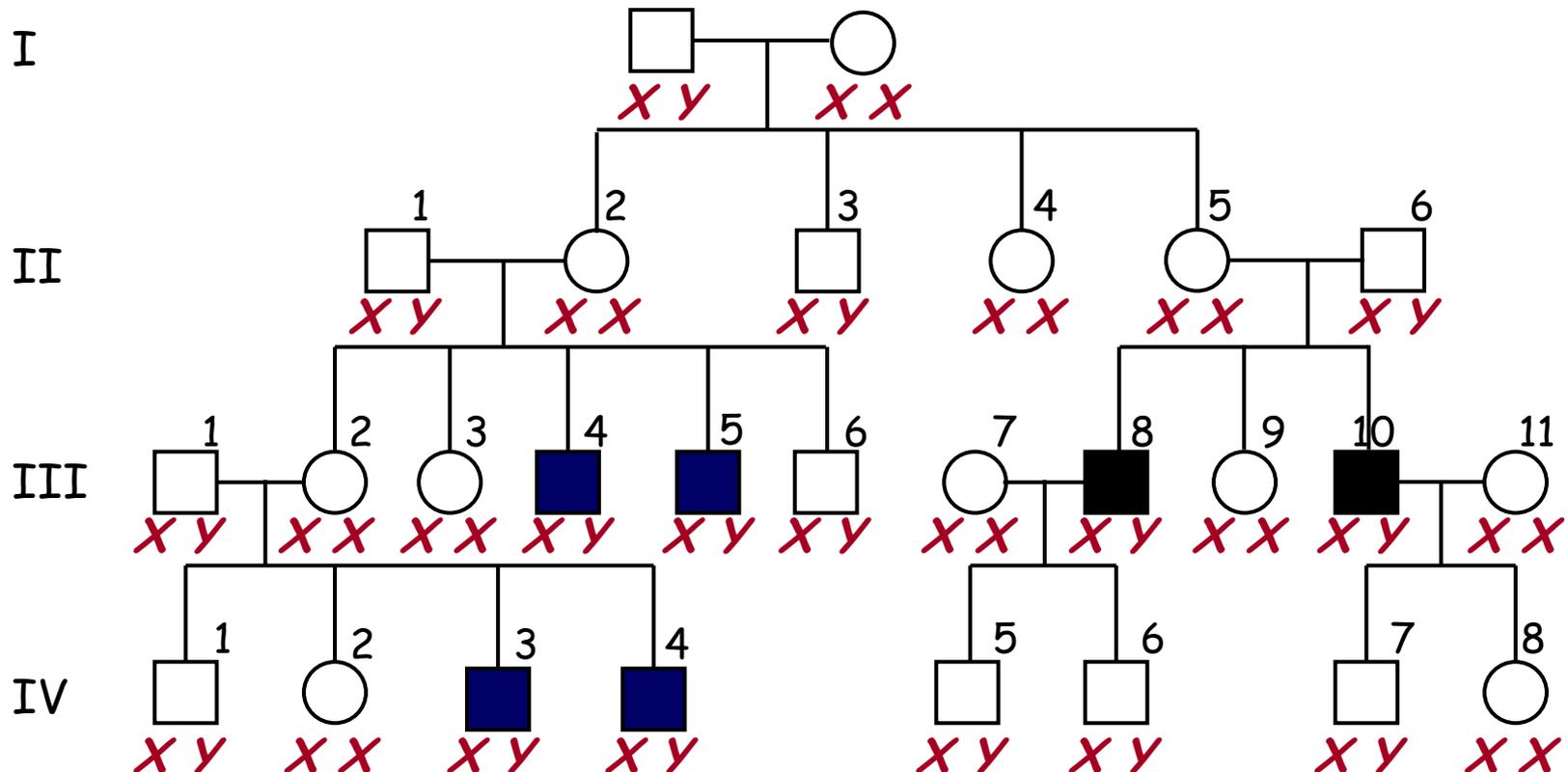
Le persone con visione normale dovrebbero vedere il numero "74".

Molte persone che sono daltoniche lo vedono come "21"

quelle con daltonismo totale potrebbero non vedere alcun numero

# X-LINKED RECESSIVA: Analisi di segregazione allelica

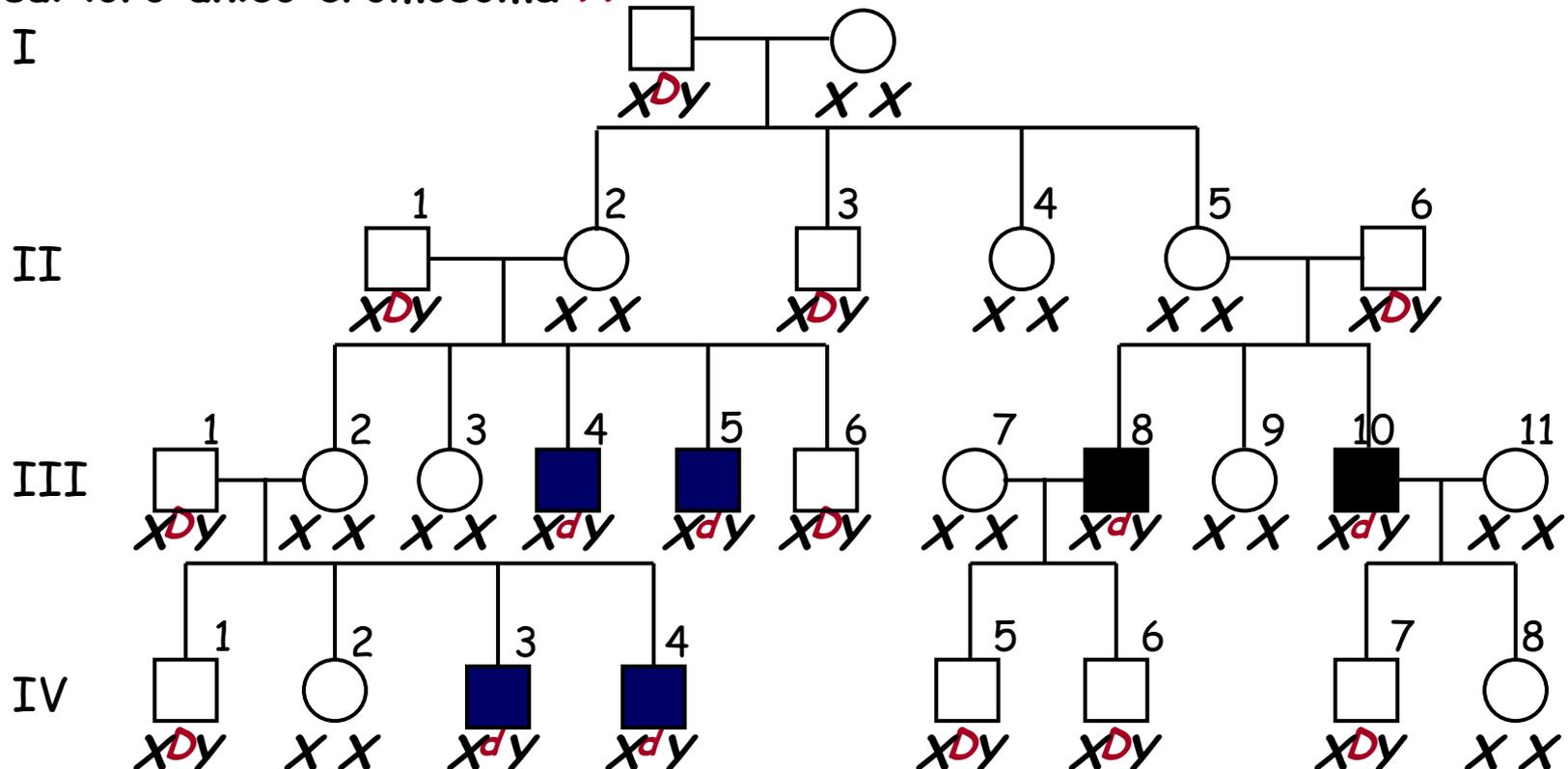
- tutte le femmine hanno due cromosomi  $X$
- tutti i maschi hanno un cromosoma  $X$  e un cromosoma  $Y$



# X-LINKED RECESSIVA: Analisi di segregazione allelica

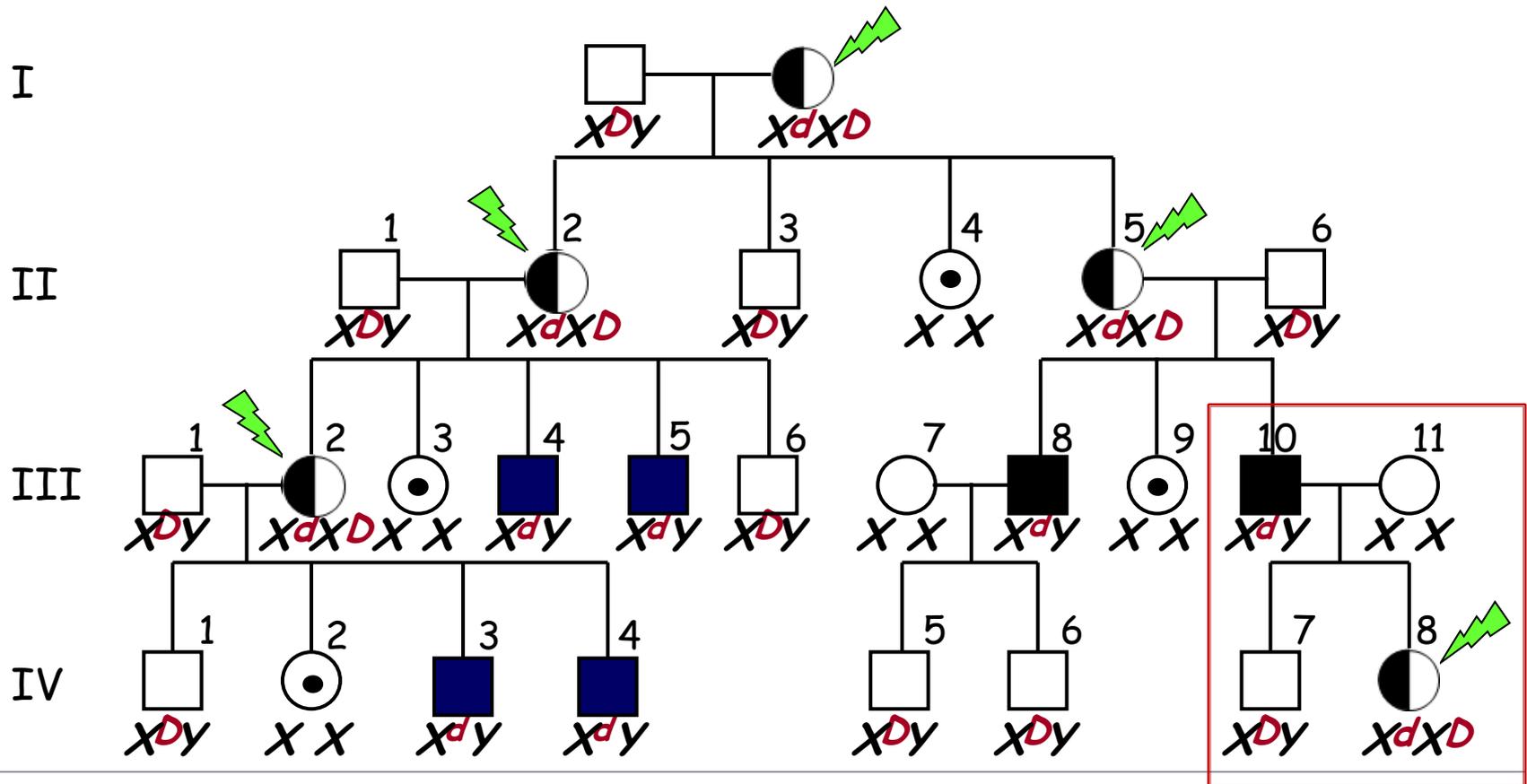
Tutti gli individui maschi affetti possiedono un allele  $d$  sul loro unico cromosoma  $X$

Al contrario, tutti gli individui maschi NON affetti presentano un allele  $D$  sul loro unico cromosoma  $X$

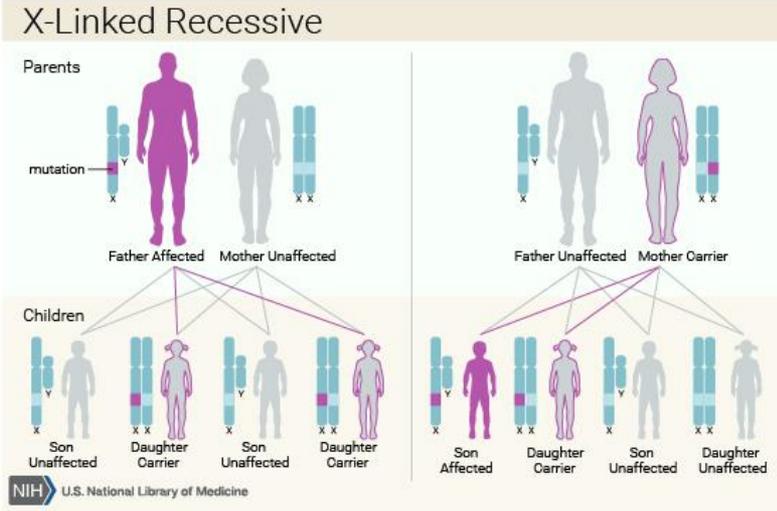


# X-LINKED RECESSIVA: Analisi di segregazione allelica

Tutte le madri o le figlie di soggetti affetti sono portatrici obbligate, come lo sono a loro volta le madri delle portatrici obbligate



# Elementi per stabilire la modalità di trasmissione del disordine genetico



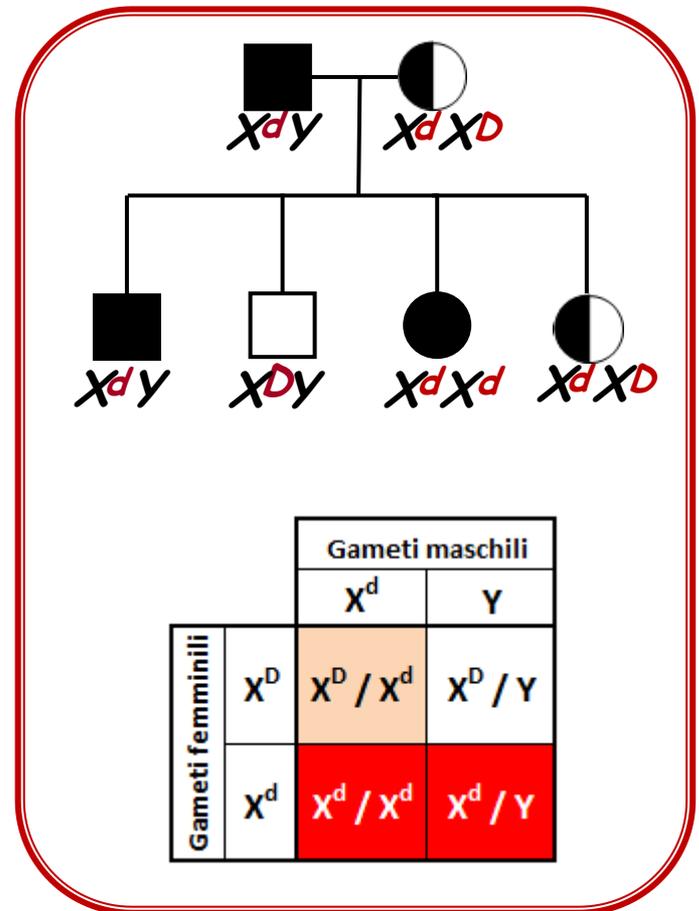
- Solo i maschi di solito colpiti
- Raramente anche femmine affette
- Trasmesso generalmente attraverso femmine portatrici non affette
- Nessuna trasmissione da maschio a maschio

		Gameti maschili	
		$X^{mut}$	$Y$
Gameti femminili	$X^{wt}$	$X^{mut} / X^{wt}$	$X^{wt} / Y$
	$X^{wt}$	$X^{mut} / X^{wt}$	$X^{wt} / Y$

		Gameti maschili	
		$X^{wt}$	$Y$
Gameti femminili	$X^{wt}$	$X^{wt} / X^{wt}$	$X^{wt} / Y$
	$X^{mut}$	$X^{mut} / X^{wt}$	$X^{mut} / Y$

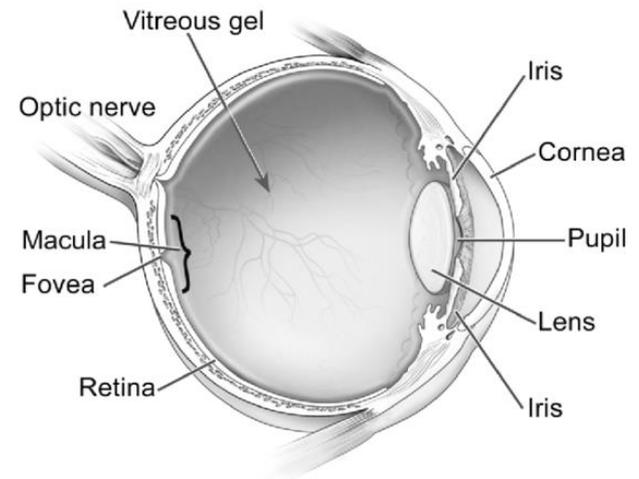
# X-Linked recessiva: Femmine affette da daltonismo

- Pur essendo una malattia X-linked recessiva, circa 1 su 150 donne sono daltoniche, cieche per il colore rosso-verde.
- Come è possibile ?
- A causa dell'alta frequenza di questo allele nella popolazione (circa l'8% dei maschi è daltonico) entrambi i genitori potrebbero avere l'allele mutante **d** sul cromosoma X e trasmetterlo alla progenie femminile.
- Pertanto, una femmina può essere affetta da un disturbo recessivo legato all'X a causa dell'omozigosi per un allele difettoso
- Non si può escludere la possibilità di comparsa di NUOVE mutazioni



# X-Linked recessiva: Albinismo oculare

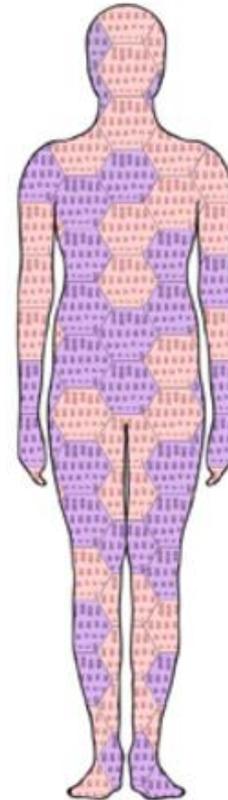
- L'albinismo oculare è altro esempio di una condizione genetica X-linka recessiva che colpisce principalmente gli occhi.
- Deriva da mutazioni del gene **GPR143**, che produce una proteina che svolge un ruolo indispensabile nella pigmentazione degli occhi.
- Colpisce circa 1 in 60,000 maschi.
- Questa condizione riduce la pigmentazione dell'iride e della retina
- È caratterizzato da acuità visiva gravemente compromessa, problemi nella visione stereoscopica. Altre anomalie includono movimenti oculari rapidi e involontari, strabismo e fotofobia.



# X-Linked recessiva: Albinismo oculare

## Espressione nelle femmine eterozigoti

- A causa della inattivazione del cromosoma X, le femmine sono un mosaico di tessuti, presentando sia caratteri normali che mutanti
- Nel caso dell'albinismo oculare, femmine eterozigoti presentano un mosaico nella pigmentazione dell'iride e della retina, ma senza perdita di vista o altre alterazioni significative.



Chromosomal  
Mosaicism

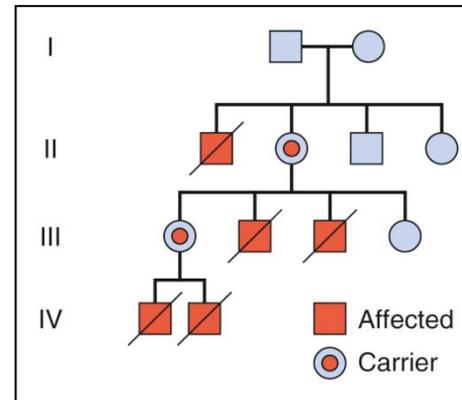


Retina di una portatrice eterozigote di albinismo oculare, dove si nota un quadro a mosaico della pigmentazione

# X-Linked recessiva: Distrofia di Duchenne

- Alcuni disordini legati al X sono incompatibili con la sopravvivenza in età riproduttiva e pertanto non sono trasmessi dai maschi affetti.
- La distrofia muscolare di Duchenne è la malattia muscolare grave più comune
- Colpisce circa 1 su 5.000 maschi.
- Gli affetti muoiono nei loro anni 20
- La malattia viene perciò trasmessa solo da portatrici sane o può insorgere come nuova mutazione
- Tuttavia, circa l'8% delle femmine portatrici manifesta una gamma di sintomi, da lievi a gravi, a seconda della frazione di sbilanciamento del cromosoma X inattivato.

- La distrofia muscolare ci permette di evidenziare un ulteriore aspetto legato alla trasmissione X-linked recessiva



Carrier  
femmina  
affetto

# X-Linked recessiva: Distrofia di Duchenne nelle femmine eterozigoti

- Il processo di inattivazione X è di solito casuale. Dopo l'inattivazione, in circa metà delle cellule è attivo uno dei cromosomi X, mentre nell'altra metà è attivo l'altro cromosoma X.
- In caso di anomalie di inattivazione, questo processo può non essere casuale:
  - il 5-20% delle donne "apparentemente normali" mostra infatti uno specifico sbilanciamento del cromosoma X inattivato: conseguentemente può presentare sempre lo stesso cromosoma X attivo nella maggior parte delle cellule.
- Se ciò accade, una femmina portatrice di un allele mutante potrebbe mostrare i sintomi di malattia X-linked e sarebbe un eterozigote o portatore manifestante.
- Ciò si verifica occasionalmente nella distrofia muscolare di Duchenne, dove circa l'8% delle femmine portatrici manifesta una gamma di sintomi a seconda della frazione di sbilanciamento del cromosoma X inattivato.



- In questa lezione abbiamo parlato ereditarietà X-linked recessiva, abbiamo acquisito conoscenze relative a:
  - Caratteristiche distintive per sospettare tale tipo di trasmissione
  - Le ragioni per cui anche femmine possono essere affette da malattie genetiche X-linked recessive

- In questa lezione abbiamo anche acquisito la competenza di:
  - generare ed interpretare un pedigree familiare legato a trasmissione X-linked recessiva

*Fine*

---