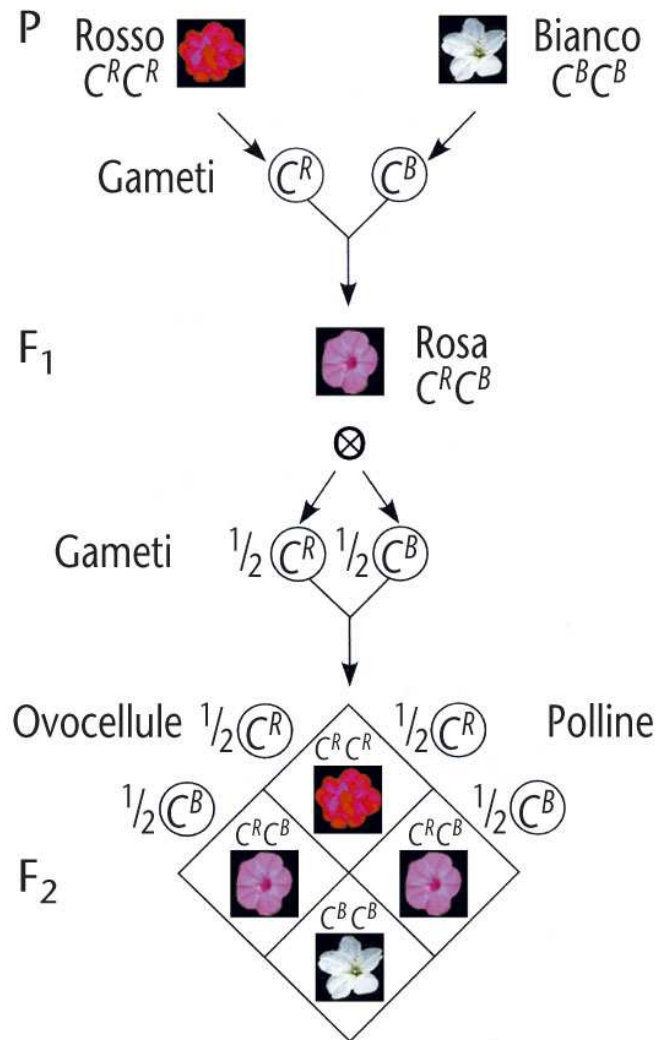


Codominanza e allelia multipla

Le leggi di Mendel non sono sempre valide



1. Dominanza incompleta:
l'eterozigote ha un fenotipo intermedio tra quello dei due omozigoti

2. Codominanza e Allelia multipla:
l'eterozigote ha il fenotipo di entrambi gli omozigoti.
Esempi di codominanza e allelia multipla sono i gruppi sanguigni ABO e il sistema HLA.

Codominanza e Allelia multipla

Alleli multipli

Mendel aveva studiato geni con solo due alleli.

Esistono geni con più di due alleli alternativi che sono detti geni con **alleli multipli**.

Anche se un locus può avere molti alleli, un individuo diploide ne possiede solo due.

Il sistema **ABO** è un classico esempio di **allelia multipla** e **codominanza** in quanto sono presenti 3 alleli e gli eterozigoti manifestano entrambi i fenotipi (caratteri) degli omozigoti.

Il sistema **ABO** fu scoperto da Karl Landsteiner, Nobel per la Fisiologia e Medicina nel 1930.

Si hanno:

4 fenotipi → **A, B, AB e O**

3 alleli → **I^A, I^B e i**

Dove **I^A** e **I^B** sono **codominanti** ed **i** è l'allele recessivo.

Genetica del sistema ABO

- I geni A e B sono codominanti
- il gene 0 (i) è recessivo.

Esistono quindi sei genotipi differenti e solamente quattro fenotipi possibili (A, B, AB e 0).

➤ Sono possibili 6 genotipi responsabili dei 4 fenotipi che rappresentano le diverse combinazioni dei 3 alleli (I^A , I^B , i) del sistema ABO:

fenotipo	genotipo
A	$I^A I^A$ $I^A i$
B	$I^B I^B$ $I^B i$
AB	$I^A I^B$
O	ii

GENETICA DEL SISTEMA AB0

- Il locus del sistema AB0 è localizzato sul **cromosoma 9**
- I geni A e B sono codominanti e codificano la sintesi di un enzima: la **glicosil-transferasi** che consente l'attacco di uno specifico zucchero alla catena H in modo da formare la glicoproteina (cioè l'antigene) specifica che verrà esposta sulla superficie degli eritrociti.
- Il gene O non codifica la sintesi di nessun enzima e viene detto *gene amorfo*. Quindi nessuno zucchero viene legato alla sostanza H che resta immodificata e nessun antigene viene esposto.

Antigeni ABO

- il **gruppo A** presenta il gene che codifica l'enzima

N-acetilgalattosamintransferasi che catalizza la reazione:

sostanza H (substrato) + N-acetilgalattosamina (zucchero) e la formazione di antigeni A

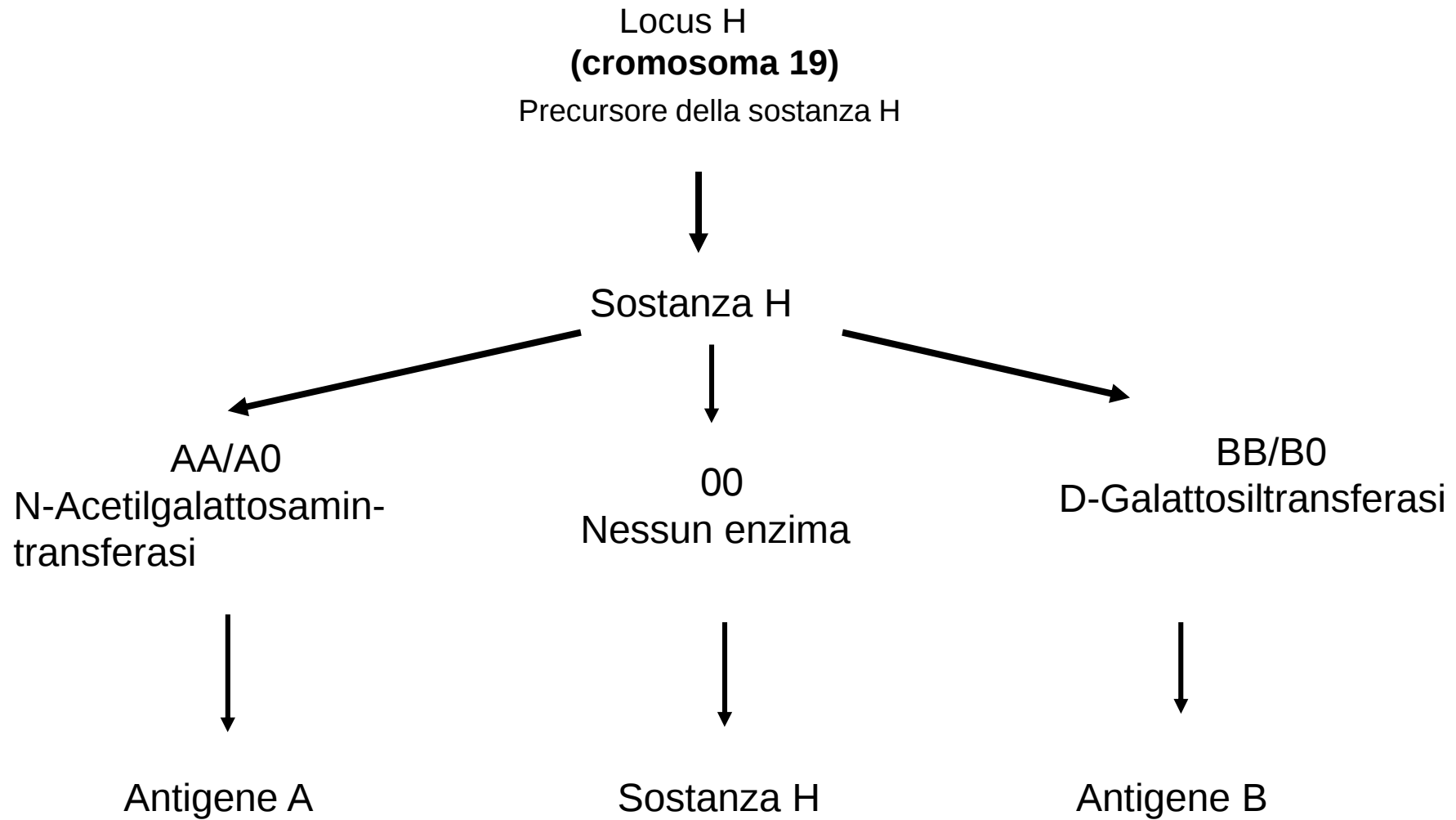
- il **gruppo B** presenta il gene che codifica l'enzima

D-galattosiltransferasi che catalizza la reazione:

sostanza H (substrato) + D-galattosio (zucchero) e la formazione di antigeni B

- il **gruppo 0** è caratterizzato da una delezione che porta ad un enzima incapace di legare alla sostanza H un qualsiasi zucchero.

SISTEMA AB0



Nel sistema dei gruppi sanguigni ABO dell'uomo ci sono tre alleli diversi:
 I^A I^B i

I^A I^B sono dominanti su i .

I^A I^B sono tra loro Codominanti

Gli alleli I^A e I^B codificano ciascuno per una proteina che si trova sulla superficie dei globuli rossi (antigene di membrana) mentre l'allele i non codifica per nessun antigene.

Genotipo	Fenotipo
$I^A I^A$ $I^A i$	Gruppo A
$I^B I^B$ $I^B i$	Gruppo B
$I^B I^A$	Gruppo AB
$i i$	Gruppo O

Nei confronti di i , sia I^A che I^B si comportano come normali alleli dominanti

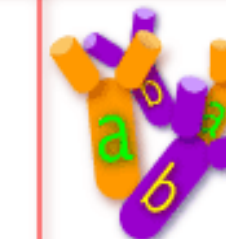
Codominanza

Omozigote recessivo

1900: Landsteiner scopre i gruppi sanguigni (sistema ABO)

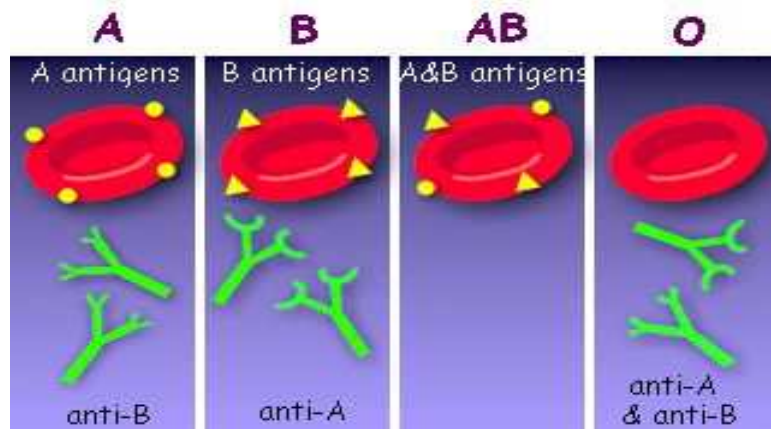


Karl Landsteiner
Premio Nobel per la
Medicina 1930

The ABO Blood System				
Blood Type (genotype)	Type A (AA, AO)	Type B (BB, BO)	Type AB (AB)	Type O (OO)
Red Blood Cell Surface Proteins (phenotype)	 A agglutinogens only	 B agglutinogens only	 A and B agglutinogens	 No agglutinogens
Plasma Antibodies (phenotype)	 b agglutinin only	 a agglutinin only	NONE No agglutinin	 a and b agglutinin

Gruppi sanguigni

Gruppo	Antigene	anticorpo	frequenza
O	nessuno	Anti A,B	45%
A	A	Anti B	40%
B	B	Anti A	10%
AB	A,B	Nessuno	5%



Genotipi, fenotipi e compatibilità

Assieme al gruppo sanguigno(antigene), vengono ereditati specifici anticorpi – *agglutinine*- che condizionano le trasfusioni di sangue in quanto causano la agglutinazione delle emazie.

Genotipo		Fenotipo (gruppo)	Può ricevere da
AA	$I^A I^A$	A	A
A0	$I^A i$		0
BB	$I^B I^B$	B	B
B0	$I^B i$		0
00	ii	0	0
AB	$I^A I^B$	AB	tutti

- 3 alleli:
IA e IB codominanti e dominanti su i che è recessivo
- 6 genotipi: 3 omozigoti
3 eterozigoti
- 4 fenotipi o gruppi sanguigni:
A, B, AB, O

I gruppi sanguigni

Fenotipo	Genotipo	
	omozigote	eterozigote
Gruppo 0	00	
Gruppo A	AA	AO
Gruppo B	BB	BO
Gruppo AB		AB

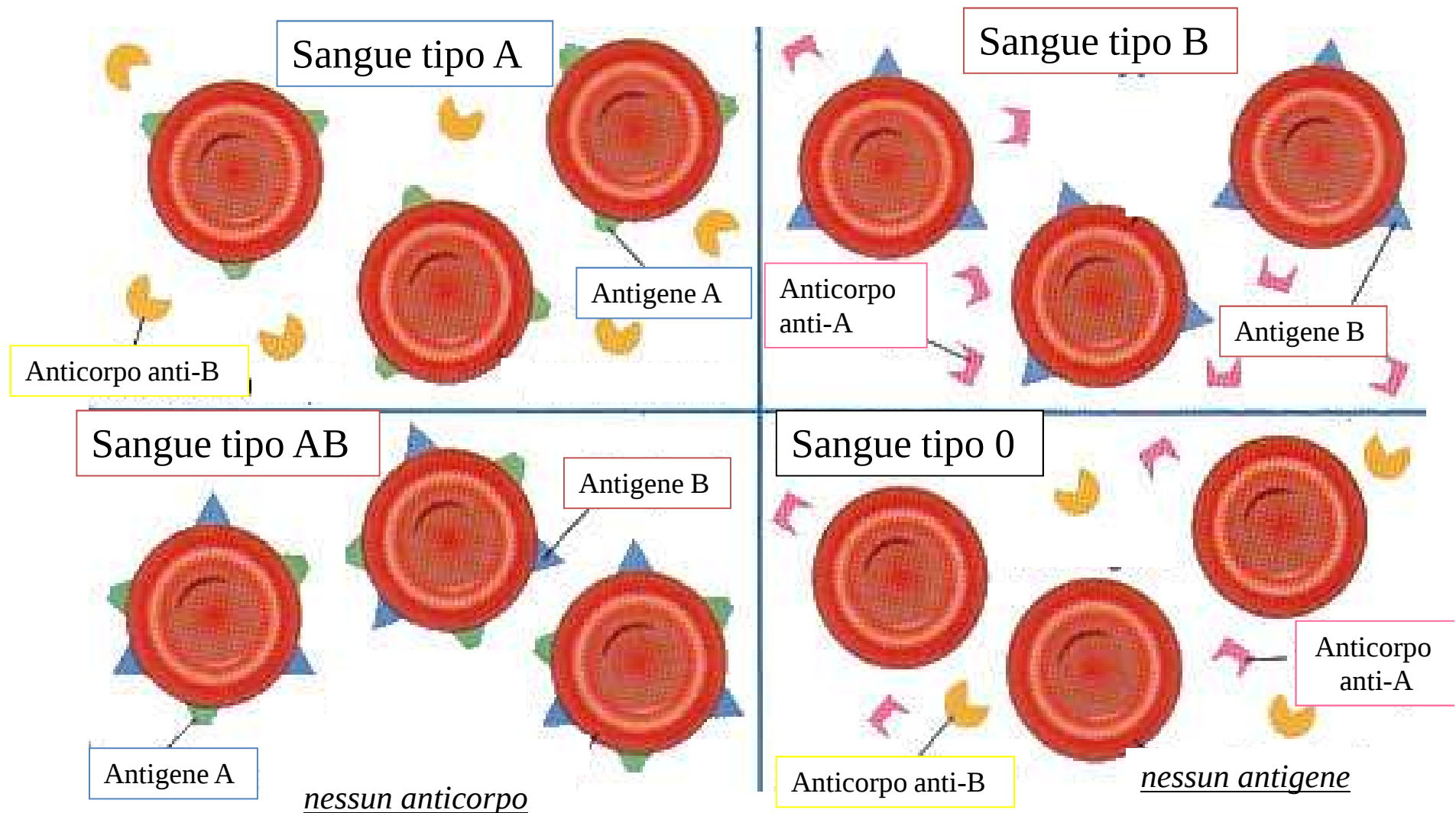
Sistema ABO e agglutinine

- I gruppi sanguigni sono determinati da antigeni presenti sulla membrana eritrocitaria.
- Gli antigeni dei gruppi sanguigni sono trasmessi come caratteri autosomici dominanti.
- I sistemi antigenici dei gruppi sanguigni possono essere raggruppati in base alla capacità di produrre anticorpi naturali o immuni:
questi anticorpi naturali sono presenti nel siero fin dalla nascita in condizioni fisiologiche e non sono indotti da uno stimolo antigenico.

Le agglutinine

Le agglutinine sono anticorpi capaci di distruggere in vitro e in vivo i globuli rossi che presentano sulla loro superficie antigeni di gruppo diverso tramite una reazione di agglutinazione.

antigeni-anticorpi



Trasmissione ereditaria del gruppo sanguigno

- Il gruppo sanguigno del sistema ABO si trasmette come un carattere mendeliano.
- Nel genoma di ogni individuo ci sono 2 alleli.
- Ogni allele ha 50% di probabilità di essere trasmesso alla prole.

**Incrocio tra 2 individui
A eterozigote e B eterozigote**

P \ M	A	O
	1/2	1/2
B 1/2	AB 1/4	BO 1/4
O 1/2	AO 1/4	OO 1/4

**Incrocio tra 2 individui
A eterozigote e AB**

P \ M	A	B
	1/2	1/2
A 1/2	AA 1/4	AB 1/4
O 1/2	AO 1/4	BO 1/4

**Incrocio tra 2 individui
entrambi AB**

P \ M	A	B
	1/2	1/2
A 1/2	AA 1/4	AB 1/4
B 1/2	AB 1/4	BB 1/4

Padre	Madre		
A	x	0	
se AA	x	00	figli tutti A0
se A0	x	00	figli A0 e 00

Padre	Madre		
A	B		
se AA	BB	solo figli AB	
se AA	B0	figli AB, A0	
se A0	BB	figli AB, B0	
se A0	B0	figli AB, A0, B0, 00	

Padre	Madre		
AB	B		
se AB	BB	figli AB, BB	
se AB	B0	figli AB, A0, BB, B0	

Padre	Madre		
AB	0	figli A0, B0	

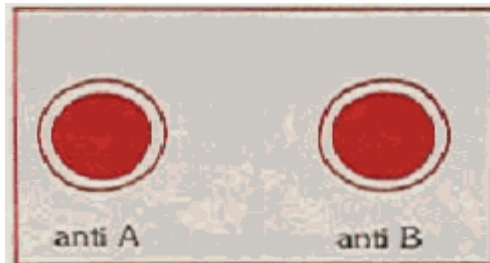
Metodiche per la determinazione del gruppo ABO

Il test di Coombs valuta la presenza di anticorpi in grado di attaccare e distruggere i globuli rossi.

Il test di Coombs è disponibile in due distinte modalità, quella diretta e quella indiretta.

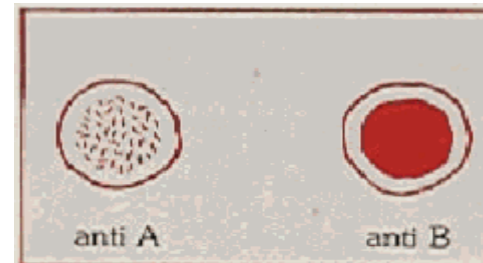
DETERMINAZIONE DEL GRUPPO SANGUIGNO

Gruppo O



Il sangue viene esaminato con reagenti detti "siero anti A" e "anti B". Se non si verifica alcuna reazione il sangue in esame appartiene al "gruppo Zero" (0)

Gruppo A



Se invece si ha reazione solo col siero "anti A" il sangue esaminato appartiene al "gruppo A".

Gruppo B



Se la reazione si verifica solo con il siero "anti B" il sangue in esame appartiene al "gruppo B".

Gruppo A B



In presenza di reazione sia con il siero "anti A" che col siero "anti A" che col siero "anti B" il sangue esaminato appartiene al "gruppo AB".

Gruppo Rh

- Nel 1941 Karl Landsteiner e A.S. Wiener misero in evidenza nei *globuli rossi* di una scimmia, *Macacus Rhesus*, e successivamente in quelli umani, un nuovo *antigene*
- Dopo avere inoculato in alcune cavie e conigli campioni di sangue della scimmia *Macacus rhesus* osservarono che il siero dei conigli e delle cavie così immunizzati era in grado di agglutinare l'85% dei globuli rossi umani
- Landsteiner e Wiener chiamarono il **fattore agglutinogeno** presente sulle emazie umane "Rh", dall'abbreviazione del nome della scimmia.

Gruppo Rh

- Come per gli antigeni del sistema ABO, la presenza o l'assenza del fattore Rh è ereditaria ed in base ad essa la popolazione viene suddivisa in due gruppi:
 - *Rh+* in cui è presente
 - *Rh-* in cui manca
- Il locus Rh è situato nel cromosoma 1.

Sistema gruppo ematico Rh

- **Tutta la popolazione viene suddivisa in Rh + e Rh - sulla base della presenza o assenza dell'antigene D, l'unico correntemente testato**
- **I soggetti Rh (D) positivi rappresentano l'85% della popolazione con piccole variazioni tra una popolazione e l'altra**

Incompatibilità Rh: Malattia Emolitica del Neonato (MEN)

- Il fattore Rh ha importanti riflessi in medicina. Un feto Rh+ avente madre Rh- e padre Rh+, provoca nel sangue della madre la comparsa di anticorpi capaci di agglutinare le emazie Rh+.
- Si parla di **incompatibilità materno-fetale** che si verifica in genere al **secondo parto o nei successivi**.

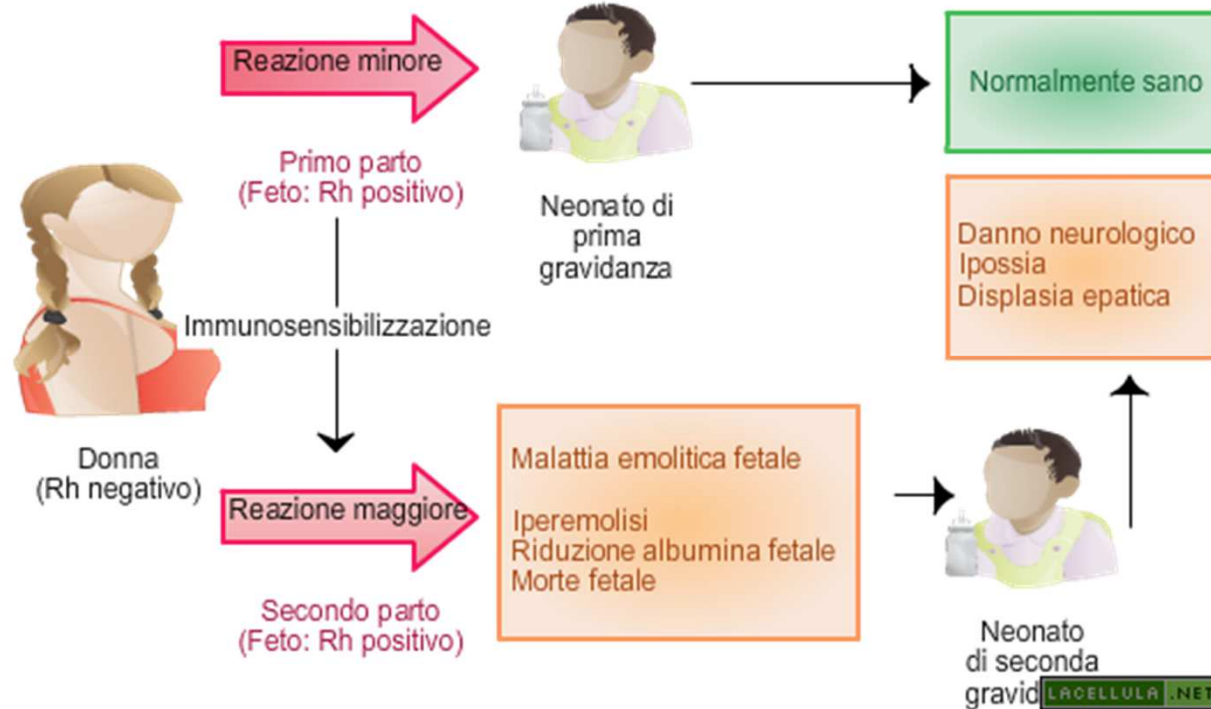
L'incompatibilità materno-fetale provoca la **malattia emolitica del neonato (MEN)**. Le attuali terapie, consentono di evitare ai neonati ogni rischio.

Problemi con il fattore Rhesus

- Durante il parto, se la madre ha gruppo sanguigno negativo e il bambino positivo, la donna può produrre degli anticorpi anti- Rh⁺ poiché i 2 tipi di sangue possono venir in contatto.
- Se, durante una seconda gravidanza, il secondo bambino ha gruppo sanguigno positivo possono esserci dei problemi. Infatti, gli anticorpi anti- Rh⁺ prodotti dalla madre durante la prima gravidanza passano la placenta andando a danneggiare il bambino

Malattia emolitica del neonato (MEN)

Se la madre è Rh- mentre il padre Rh+, il bambino potrebbe ereditare il fattore Rh+ del padre, ed in teoria il fattore positivo e quello negativo sono incompatibili, non possono coesistere. Il loro mescolamento potrebbe creare problemi alla salute del bambino. In questo senso si parla di un'incompatibilità del sangue del bambino con quello della mamma.

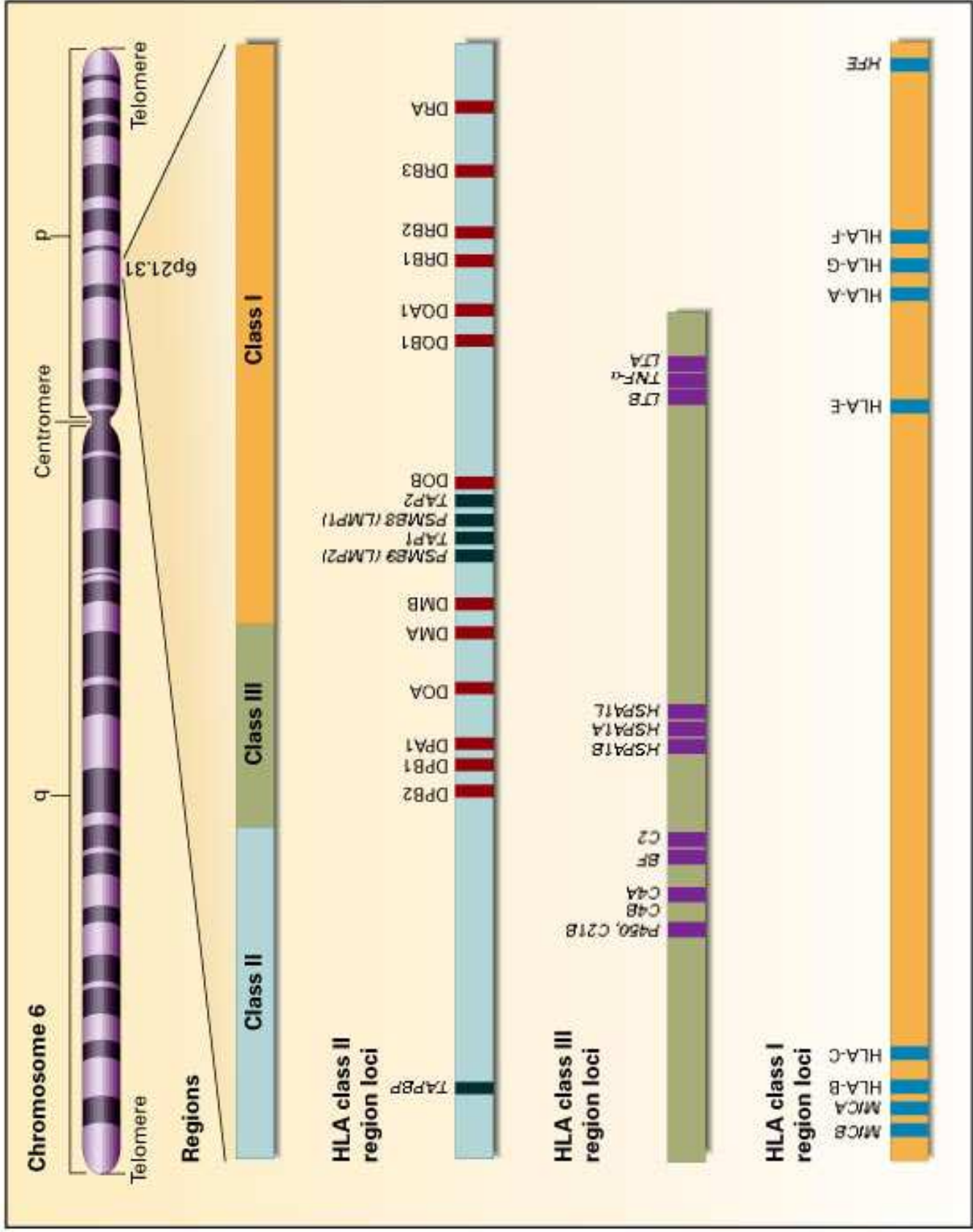


la profilassi normalmente praticata dopo il primo parto consiste in una iniezione di immunoglobuline anti Rh+ che servirà a proteggere le gravidanze successive.

ALLELIA MULTIPLA
Il Complesso Maggiore di
Istocompatibilità (MHC)
(Major Histocompatibility Complex)
O
Human Leukocyte Antigens (HLA)

Definizione:

Per **Complesso Maggiore di Istocompatibilità** (MHC) si intende una *regione di geni altamente polimorfici i cui prodotti sono espressi da una grande varietà di cellule, che giocano un ruolo centrale nel meccanismo della risposta immunitaria ad antigeni proteici.*



Nell'uomo il complesso maggiore di istocompatibilità è localizzato nel braccio corto del cromosoma 6, in una regione di circa 4×10^6 paia di basi, corrispondente a 2-3 cM.

È suddiviso in tre regioni che prendono il nome di classe I, classe II e classe III.

La regione I contiene i loci *A*, *B* e *C* che codificano per le molecole di classe I.

La regione II contiene i loci *DP*, *DQ* e *DR* che codificano per le molecole di classe II.

Fra queste due classi, c'è interposta la regione III che contiene i geni che codificano per le molecole di classe III: il C2 e il C4 del complemento e il TNF

Antigeni HLA

Le proteine codificate dai geni HLA sono presenti sulle cellule di tutti i tessuti e sono coinvolte nel riconoscimento di antigeni estranei da parte delle cellule T e nella discriminazione fra self e non self.

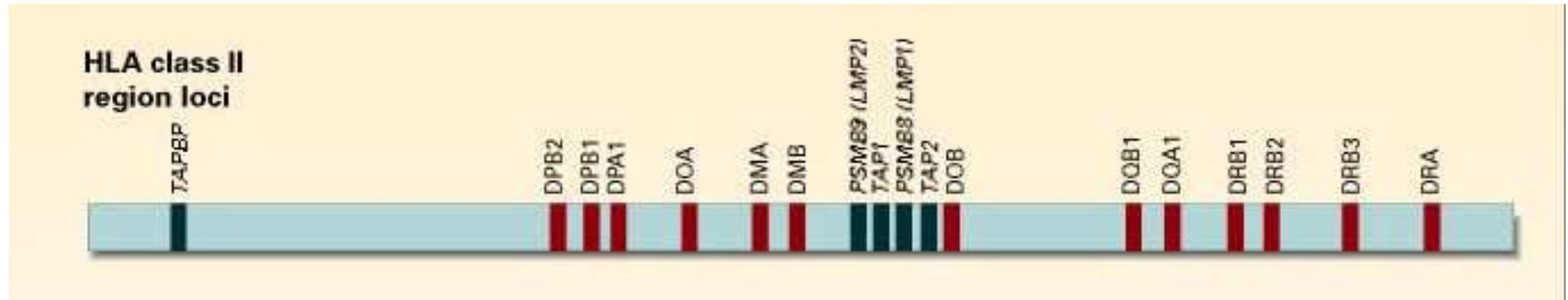
- Tutte le specie di mammiferi possiedono il **complesso maggiore di Istocompatibilità (MHC)**, i cui prodotti proteici sono coinvolti nel riconoscimento cellulare self e non-self.
- MHC è fondamentale nello sviluppo delle risposte sia umorali che di tipo cellulare
- I linfociti T riconoscono gli antigeni solo se associati a molecole MHC
- Svolge un ruolo fondamentale nel determinare se un tessuto trapiantato può essere accettato come self (istocompatibile) o rigettato (non-self-istoincompatibile)

ALLELI HLA DI CLASSE I



GENE	A	B	C	E	F	G
N. ALLELI	429	748	217	8	20	15

ALLELI HLA DI CLASSE II



GENE	ALLELI	GENE	ALLELI	GENE	ALLELI
DPA1	23	DQA1	32	DRA	3
DPB1	121	DQB1	69	DRB1	511
TAP1	7	DQB2	0	DRB2	1
TAP2	4	DQB3	0	DRB3	31
		DOA	12	DRB4	10
		DOB	9	DRB5	15
		DMA	4	DRB6	3
		DMB	7	DRB7	2
				DRB8	1
				DRB9	1

Le molecole MHC espresse da un individuo non si modificano nel tempo e possono differire da quelle espresse da un altro individuo della stessa specie



POLIMORFISMO

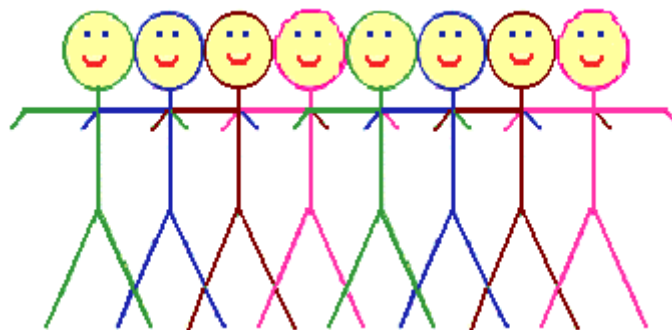
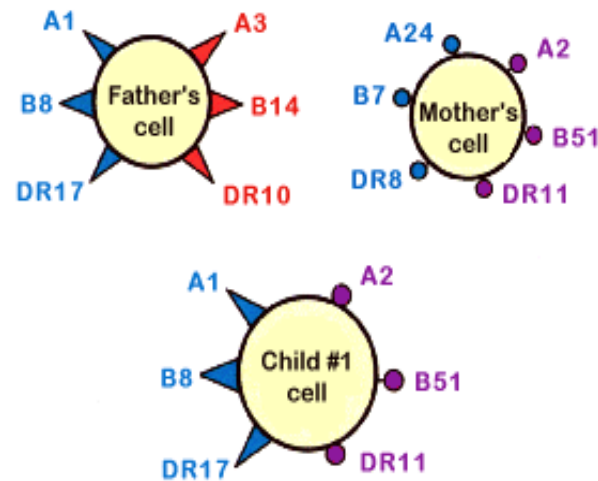
MHC è uno dei complessi genetici più polimorfici dei vertebrati più evoluti e possiede un numero straordinariamente elevato di alleli diversi per ciascun locus.

Gli alleli differiscono del 5%-10% nella sequenza del DNA da un individuo all'altro.

Il sistema HLA ha 3 caratteristiche fondamentali:

1. È **poligenico**: vi sono numerosi geni che codificano per le proteine di classe I e II con una diversa specificità per i peptidi.
2. È **polimorfico**: ossia esistono numerosi alleli per ogni gene.
3. È **codominante**: in ogni individuo sono espressi i prodotti di entrambi gli alleli (uno ereditato dal padre e uno dalla madre).

Trasmissione ereditaria degli antigeni HLA



Tipizzazione HLA e studio familiare

Madre

A2, A23; B7, B49; DR15, DR7;

Padre

A1, A3; B8, B62; DR4, DR17;

Figlio 1:

A1, A2; B7, B8; DR15, DR17;

Figlio 2:

A3; A23; B49; B62; DR4, DR7;

L'insieme degli alleli HLA è definito
APLOTIPO

Si definisce **aplotipo** una combinazione di varianti allelliche lungo un cromosoma o un segmento cromosomico che contiene loci strettamente associati tra di loro.

A cosa serve il sistema HLA?

Il suo ruolo è importante:

- nella risposta immunitaria
- nei trapianti d'organo
- nella predisposizione a malattie genetiche

Ruolo del sistema HLA nella risposta immunitaria

LE MOLECOLE DI CLASSE I e II presentano l'antigene ai linfociti T

Le molecole di **classe I** sono espresse in tutte le cellule nucleate che presentano gli antigeni endogeni processati ai linfociti T **CD8⁺**

Le molecole di **classe II** sono espresse solo in un numero limitato di cellule: macrofagi, cellule dendritiche, linfociti B che presentano gli antigeni esogeni processati dai linfociti T **CD4⁺**

Risposta immunitaria ad agenti estranei

HLA Classe I e VIRUS

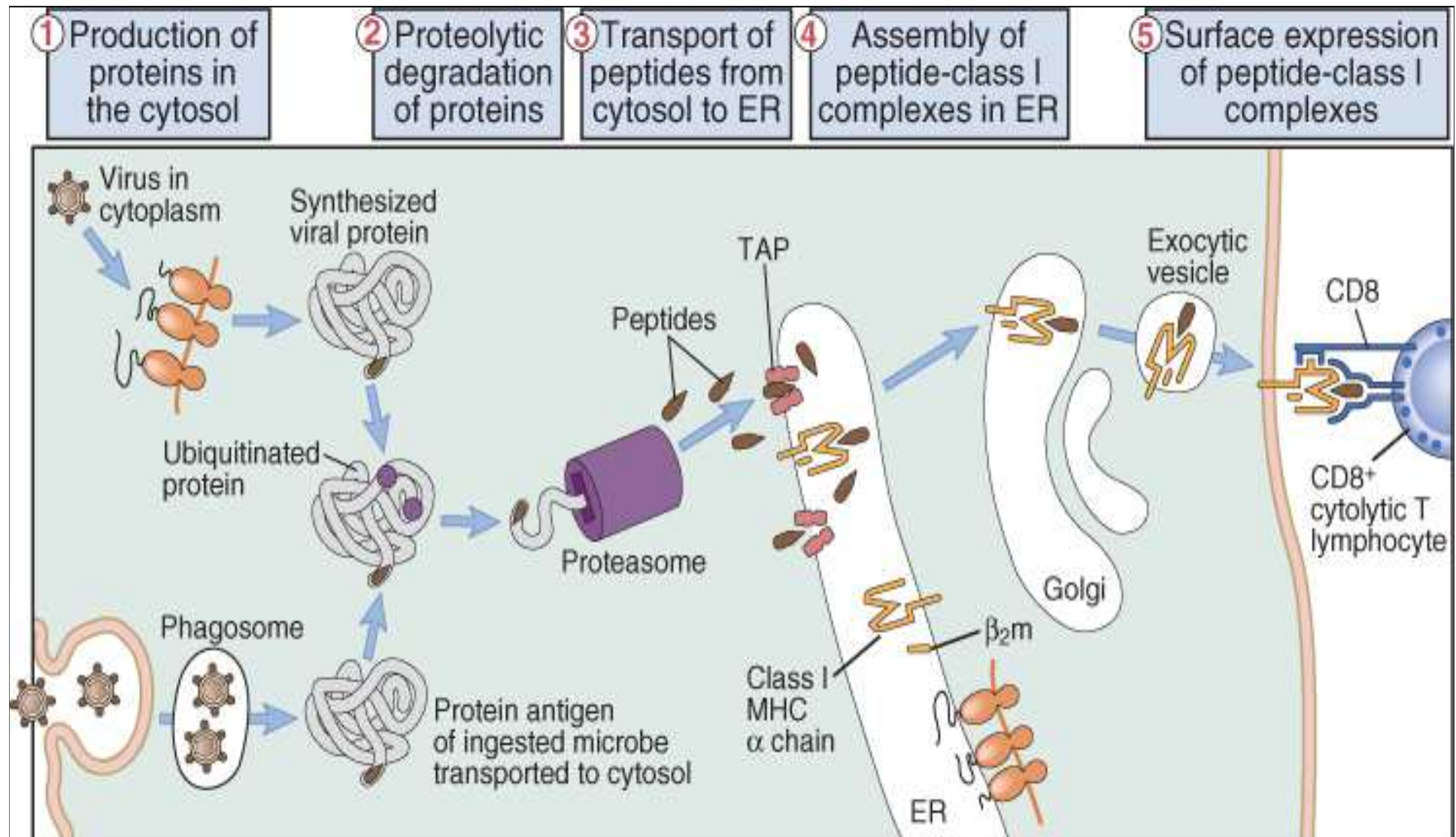
Un virus entra nel corpo umano attraverso una ferita: il virus infetta le cellule, cioè penetra all'interno delle cellule ed inizia a produrre le sue proteine (antigeni virali)

Le proteine virali si legano sulle proteine HLA Classe I (presenti sulla superficie di tutti i tipi di cellule) → ogni cellula del nostro corpo, se infettata da un virus, è in grado di presentare le proteine virali alle cellule del sistema immunitario. I mastociti rilasciano istamina che innesca l'infiammazione nel sito di infezione

Intervengono linfociti natural killer (risposta infiammatoria aspecifica) che si attaccano alla cellula infettata dal virus e rilasciano sostanze chimiche che, distruggendone la membrana plasmatica, ne provocano la morte.

Successivamente, intervengono i linfociti T citotossici CD8+ (risposta immunitaria specifica) che riconoscono l'antigene virale legato alle proteine HLA Classe I sulla superficie della cellula infettata dal virus, si attaccano alla cellula infettata e rilasciano sostanze chimiche che, distruggendone la membrana plasmatica, ne provocano la morte..

PRESENTAZIONE DELL'ANTIGENE DA PARTE DELL'MHC DI CLASSE I



Risposta immunitaria ad agenti estranei

Sistema HLA classe II e BATTERI

Un batterio entra nel corpo umano attraverso una ferita

I mastociti rilasciano istamina che innesca l'infiammazione nel sito di infezione.

I neutrofili e i macrofagi sono attratti nel tessuto infiammato e agiscono fagocitando il batterio.

Le cellule dendritiche fagocitano il batterio e frammenti del batterio (antigeni) vengono attaccati sulle proteine HLA Classe II sulla superficie cellulare.

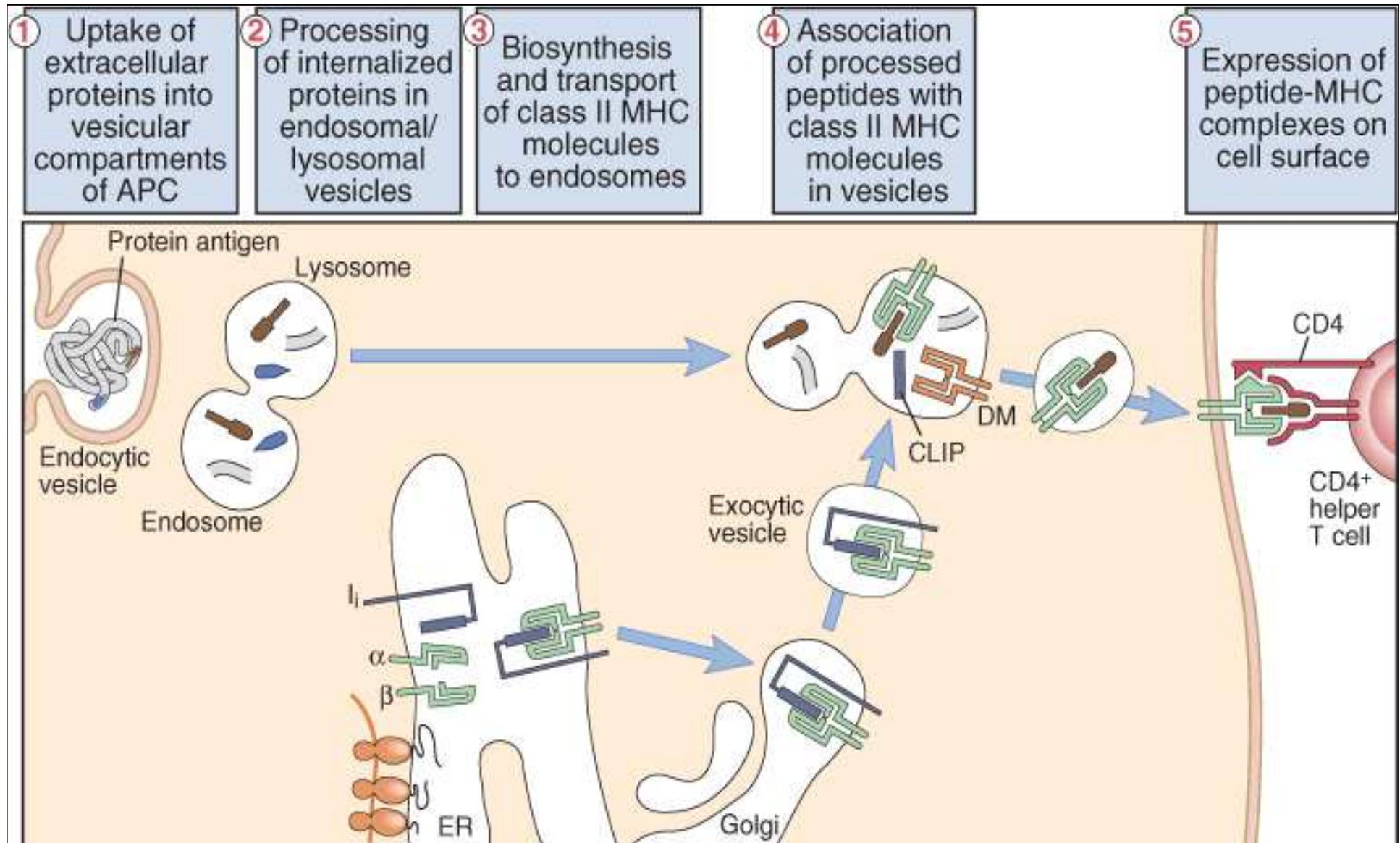
Le cellule dendritiche fagocitano il batterio e frammenti del batterio (antigeni) vengono attaccati sulle proteine HLA Classe II sulla superficie cellulare.

I linfociti T helper CD4+ specifici per quell'antigene si attivano e iniziano a crescere di numero (proliferazione). I linfociti T helper stimolano i linfociti B specifici per quell'antigene che si differenziano in plasmacellule e cellule della memoria immunitaria.

Le plasmacellule producono gli anticorpi che facilitano l'eliminazione del patogeno.

Le cellule B della memoria immunitaria rimangono nel circolo sanguigno pronte ad intervenire in caso di successiva infezione con lo stesso tipo di batterio.

PRESENTAZIONE DELL'ANTIGENE DA PARTE DELL'MHC DI CLASSE II



A cosa serve il sistema HLA?

Il suo ruolo è importante:

- nella risposta immunitaria
- **nei trapianti d'organo**
- nella predisposizione a malattie genetiche

HLA e trapianti d'organo

- **Requisito fondamentale per il trapianto è la disponibilità di un donatore compatibile.**

I geni che determinano la compatibilità tra donatore e ricevente sono quelli del sistema HLA.

Compatibilità fra donatore e ricevente

- **Compatibilità per i gruppi sanguigni ABO e Rh.**
- **Compatibilità per HLA A, B, C, DQ, DP e DR, quasi mai raggiungibile, ma necessaria almeno per HLA A, B e C.**
- **Più alto è il numero delle *non compatibilità* (mismatched) più elevata è la probabilità di rigetto.**

La compatibilità HLA influenza:

- Attecchimento o rigetto dell'organo**
- Reazione di rigetto dell'ospite Graft Versus Host Disease (GVHD)**
- Reazione di “rigetto” del donatore contro le cellule leucemiche del ricevente Graft Versus Leukemia (GVL)**

Graft versus Host Disease Acuta cutanea



FIGURE 2. These photographs show a patient with severe acute graft-versus-host disease of the skin.

A cosa serve il sistema HLA?

Il suo ruolo è importante:

- nella risposta immunitaria
- nei trapianti d'organo
- **nella predisposizione a malattie genetiche**

Stretta ASSOCIAZIONE tra presenza di specifici antigeni HLA e alcune MALATTIE

MALATTIE ASSOCIATE A HLA class I	HLA I	Relative Risk
SPONDILITE ANCHILOSANTE	B27	90
Reiter disease	B27	35
Psoriatic spondylitis	B27	12
Emocromatosi idiomatica	A3	8
Psoriasis vulgaris	Cw6	13
Behçet disease	B51	16
MALATTIE ASSOCIATE A HLA class II	HLA II	Relative risk
ARTRITE REUMATOIDE	DR4	6
Lupus Eritematosus Sistemico (SLE)	DRB1*0301	3
Sjögren disease	DQB1*0201	12
Diabete insulino dipendente (IDDM)	DR3	5
	DR4	6
	DR3/4	15
	DR2	0.2
Addison disease	DR3	6
Graves disease	DR3	3
Tiroidite Hashimoto	DQ7	5
Morbo Celiaco	DR3	11
Pemphigus vulgaris	DR4	25
Hodgkin disease	DPw2	0.1
Sclerosi Multipla	DRB1*1501	6
	DQB1*0602	6
NARCOLESSIA	DRB1*1501	29
Miastenia gravis	DR3	7

HLA e malattie autoimmuni

Alcuni loci HLA sono associati con malattie autoimmuni:

- **Artrite reumatoide:** [HLA DR4](#) (RR=4). E' una poliartrite infiammatoria cronica, anchilosante e progressiva a patogenesi autoimmunitaria e ad eziologia sconosciuta, a carico delle articolazioni sinoviali.



- **Lupus eritematosus sistemico:** [HLA-DR2/DR3](#) (RR=5). E' una malattia cronica di natura autoimmune, che può colpire diversi organi e tessuti del corpo.

- **Spondilite anchilosante:** [HLA-B27](#) (RR=90). E' inserita nel gruppo delle Malattie Reumatiche Infiammatorie Croniche e Autoimmuni.



- **Celiachia:** [HLA DQ2 e DQ8](#). E' una malattia autoimmune dell'intestino tenue, che si verifica in individui di tutte le età, geneticamente predisposti.

Che cosa è la celiachia ?

La celiachia è un' intolleranza al glutine
geneticamente determinata

La celiachia è una condizione **permanente** di danno intestinale indotto dall'ingestione, in soggetti **geneticamente predisposti**, di alcune proteine, definite **prolamine**, contenute nel grano, nell'orzo e nella segale

Concetto importante :

la celiachia è una condizione definitiva , che si cura
ma da cui non si guarisce e pertanto
DURA PER TUTTA LA VITA

DIAGNOSI

- Ricerca di anticorpi specifici:
 - Anticorpi anti-endomisio (EMA)
 - Anticorpo anti-transglutaminasi tissutale 2 (anti-TG2)
 - Anticorpi anti-peptidi della gliadina deamidati (anti-DGP).

- Tipizzazione HLA- DQ2 e HLA- DQ8
 - la negatività esclude la presenza di celiachia
 - la positività conferma la diagnosi nel 98% dei celiaci

- Biopsia enterica



Mucosa normale



Mucosa celiaca

La genetica della celiachia

HLA DQ2 e DQ8

Assenti = nessuna malattia

Presenti = malattia possibile

DQ2 + DQ8 +
DQ2 omozigote
DQ2 , DQ8 eterozigote

rischio



DQ2 e/o DQ8 presenti senza malattia

- Il 35-40% della popolazione generale
- il 60-70% dei parenti di primo grado