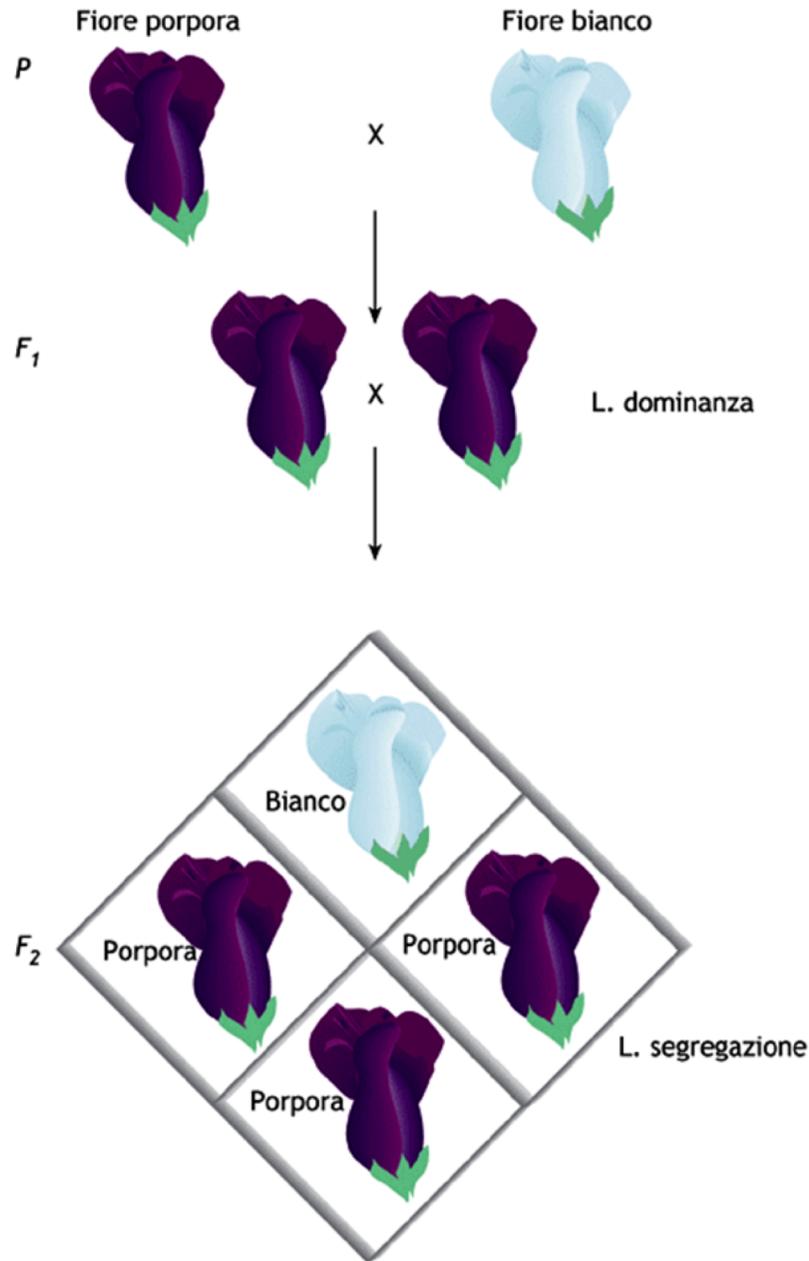


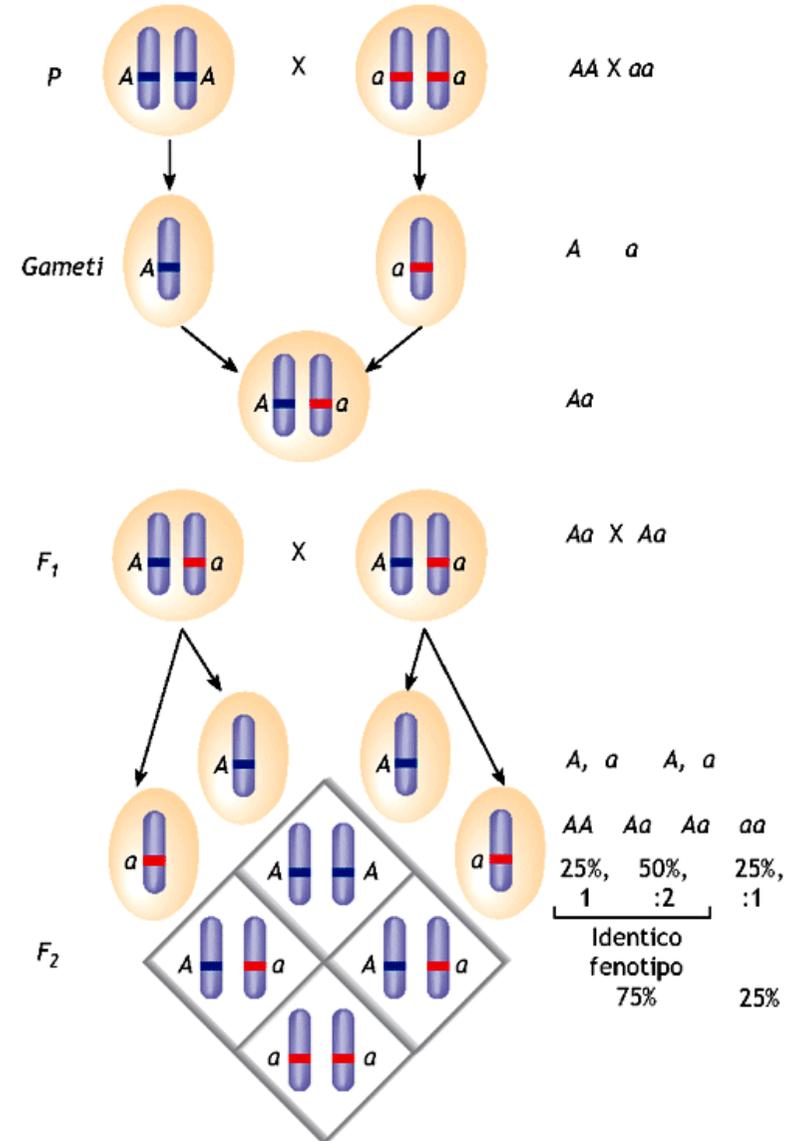
## L'ereditarietà mendeliana

Si definiscono **malattie mendeliane** quelle causate dalla **mutazione di un singolo gene** che ha un notevole effetto sul fenotipo e che sono ereditate in modo semplice simile o identico a quello descritto da Mendel per alcune caratteristiche individuali dei piselli da giardino.

# RIPETIZIONE!!



■ **Figura 10.5** Rappresentazione di un "classico" incrocio attuato da Mendel.



■ **Figura 10.8** Illustrazione schematica "citologica" e rappresentazione dei loci genici sui cromosomi di individui che differiscono per un carattere. Nello schema sono evidenziati i genotipi, l'ipotetica posizione dei relativi alleli sui cromosomi, le possibili classi gametiche, le probabilità genotipiche e fenotipiche.  $A$  = allele per il colore porpora dei fiori;  $a$  = allele per il colore bianco.

# L'ereditarietà mendeliana

Le malattie mendeliane sono:

1. **autosomiche**: se i geni coinvolti si trovano su una delle 22 coppie di cromosomi autosomi.
2. **X-linked**: se i geni coinvolti si trovano sul cromosoma X

Seguendo Mendel, definiamo **dominanti** quelle condizioni (**patologie**) che sono espresse negli eterozigoti, cioè soggetti che hanno una copia di un allele mutante e una copia normale, o selvatico, e **recessive** quelle condizioni che divengono clinicamente manifeste solo in individui omozigoti per l'allele mutante, cioè individui con una doppia dose di un gene anormale.

## Ereditarietà mendeliana

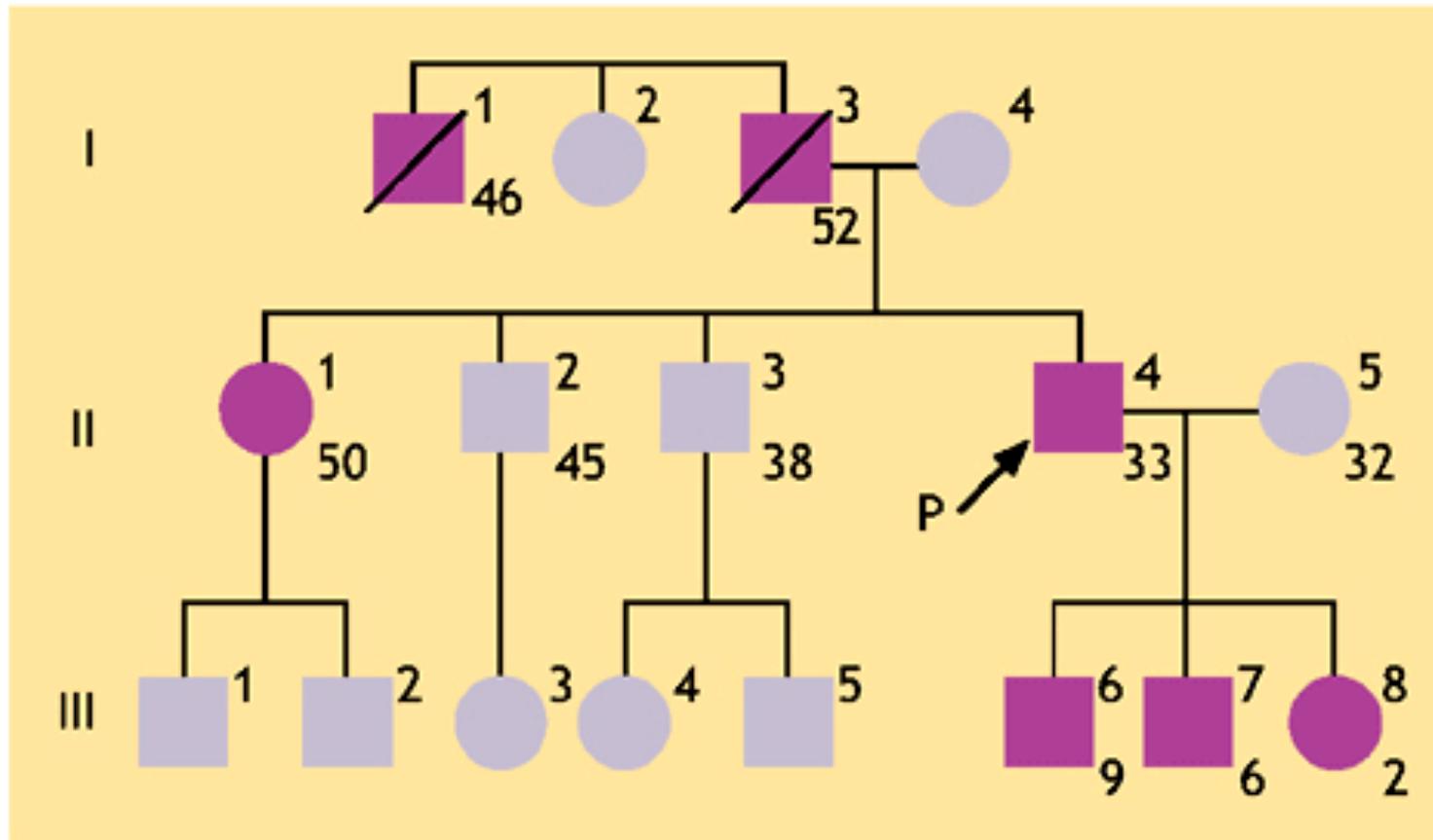
Sino ad ora sono stati catalogati più di 5000 fenotipi umani, ereditati in maniera mendeliana. Più della metà sono tratti **autosomici dominanti**, il **36%** sono **autosomici recessivi** e **meno del 10%** sono **X-linked**.

Di questi 5000 caratteri, circa 4000 sono associati a malattie umane. Per quasi 600 di questi sono state identificate una o più mutazioni responsabili della malattia.

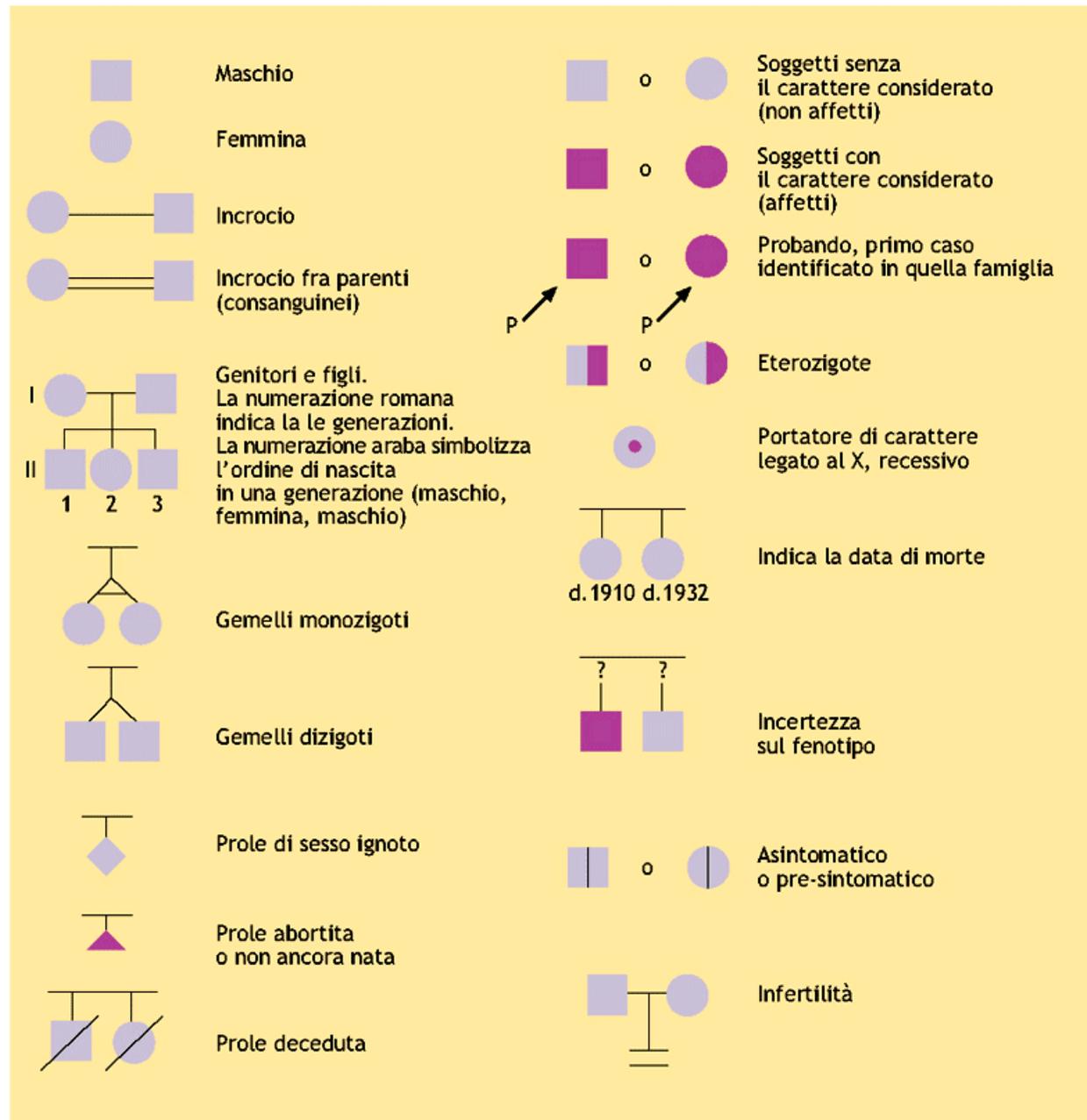
I modelli di trasmissione della maggior parte dei tratti mendeliani sono stati dedotti dalla segregazione (trasmissione) di questi tratti all'interno delle famiglie.

Questa informazione è espressa nella forma di un **pedigree**, termine derivato dal francese "pied de grue" o piede di gru, dal modo con cui si ramifica il diagramma.

## Pedigree

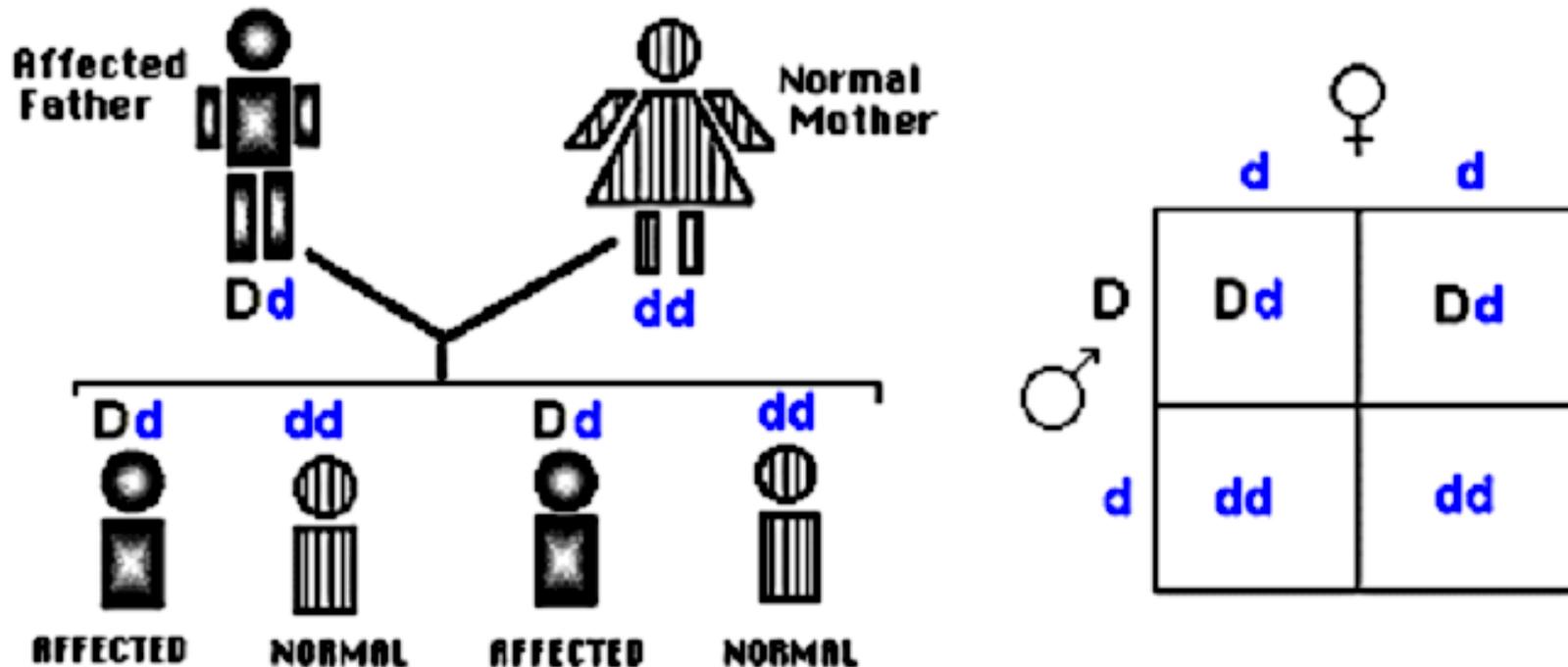


**Figura 10.55** Albero genealogico di una famiglia con ipercolesterolemia familiare, malattia autosomica dominante.



# Ereditarietà autosomica dominante

## Dominant inheritance



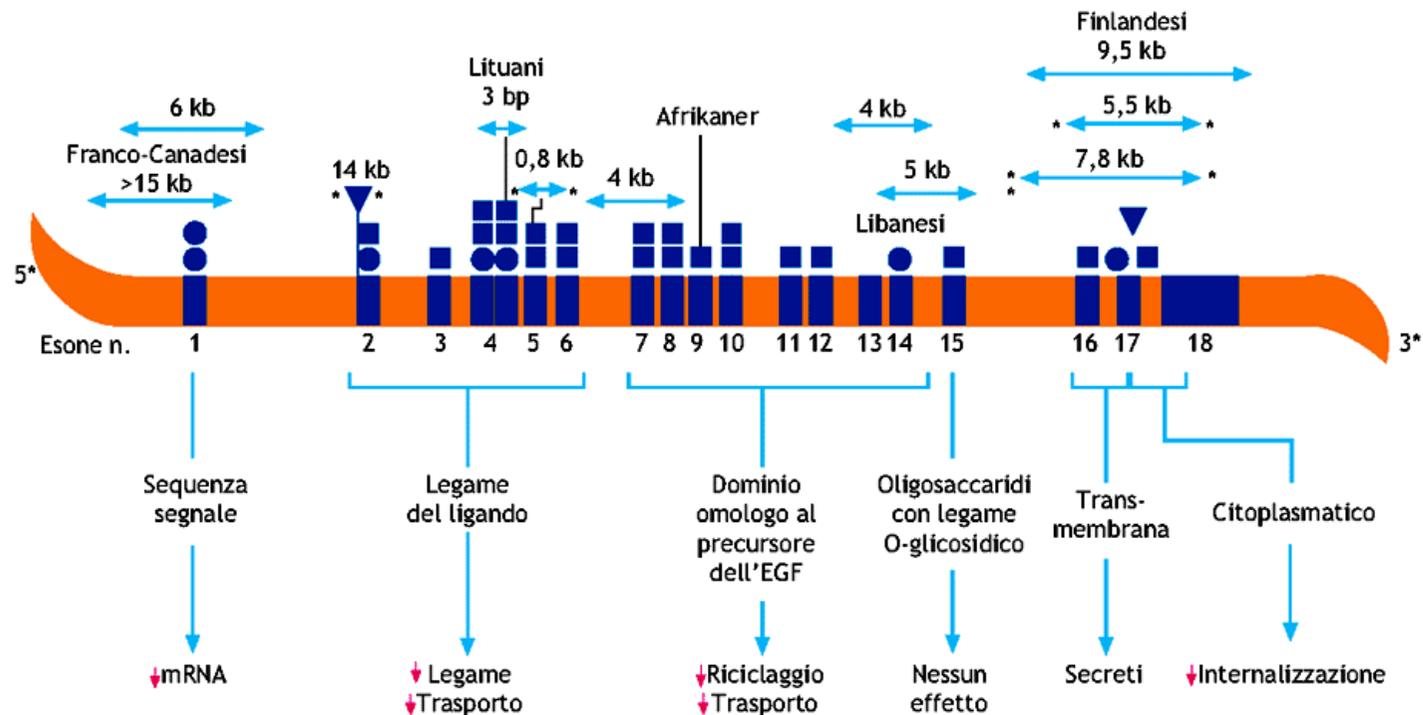
1. Ogni individuo colpito ha almeno un genitore affetto. L'eccezione riguarda una mutazione che insorge *ex-novo*.
2. Dal momento che la maggior parte degli individui colpiti è eterozigote e si accoppia con individui non affetti (omozigoti recessivi) c'è il 50% di possibilità di trasmettere il carattere ad un figlio.
3. Essendo ogni carattere autosomico, gli uomini e le donne vengono colpiti nelle stesse proporzioni.
4. Due individui colpiti potrebbero avere figli non affetti, perché la maggior parte degli individui colpiti è eterozigote.
5. Negli individui omozigoti dominanti, il fenotipo è spesso più grave che negli eterozigoti.

## Ipercolesterolemia familiare

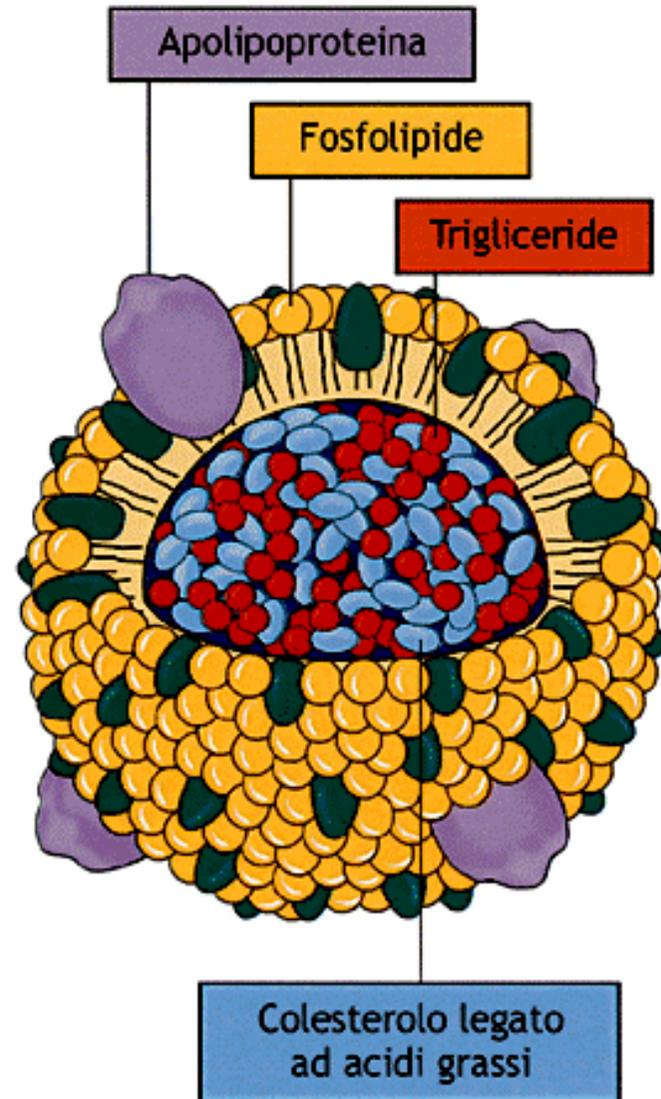
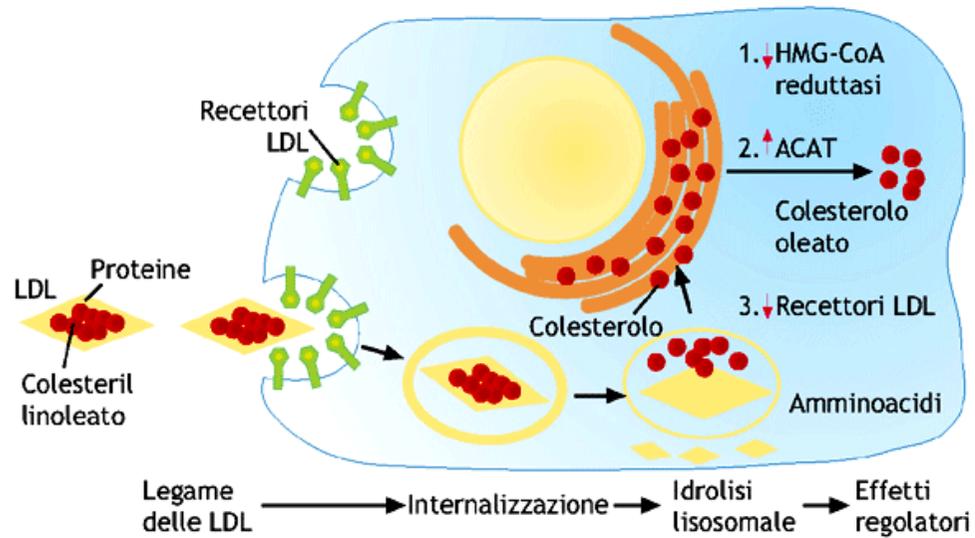
- Colpisce 1/500 individui.
- Caratterizzata da colesterolemia elevata (300-600 mg/dl. Normale è 220 mg/dl) e con colesterolo lipoproteine a bassa densità (LDL, low-density lipoprotein) a livelli superiori a 200 mg/dl. Circa il 50 % degli adulti affetti presenta depositi di colesterolo (xantomi) nei tendini estensori, tipicamente una assottigliamento del tendine di Achille, e gli xantelasmi, depositi giallastri di grasso sulle palpebre.
- Vanno incontro a malattia cardiovascolare aterosclerotica ad insorgenza precoce.

## Ipercolesterolemia familiare: mutazioni che inattivano il gene

- Il gene che codifica il recettore LDL mappa sul cromosoma 19 e occupa una regione di 45Kb. Codifica per un RNAm di 5,3 Kb.
- Sono state caratterizzate 150 mutazioni indipendenti nel gene che codifica il recettore LDL.
- le mutazioni responsabili della malattia possono causare la produzione di un recettore difettivo oppure la sua mancata sintesi.
- sono stati individuati diversi tipi di recettori difettivi, tra cui uno che non può legare le LDL, uno che ha bassa affinità di legame con le LDL e un terzo che non riesce ad internalizzare le LDL



# Come funziona il recettore delle LDL? Internalizza le LDL e pertanto le rimuove dal circolo sanguigno



# Geni oncosoppressori: Gene del retinoblastoma

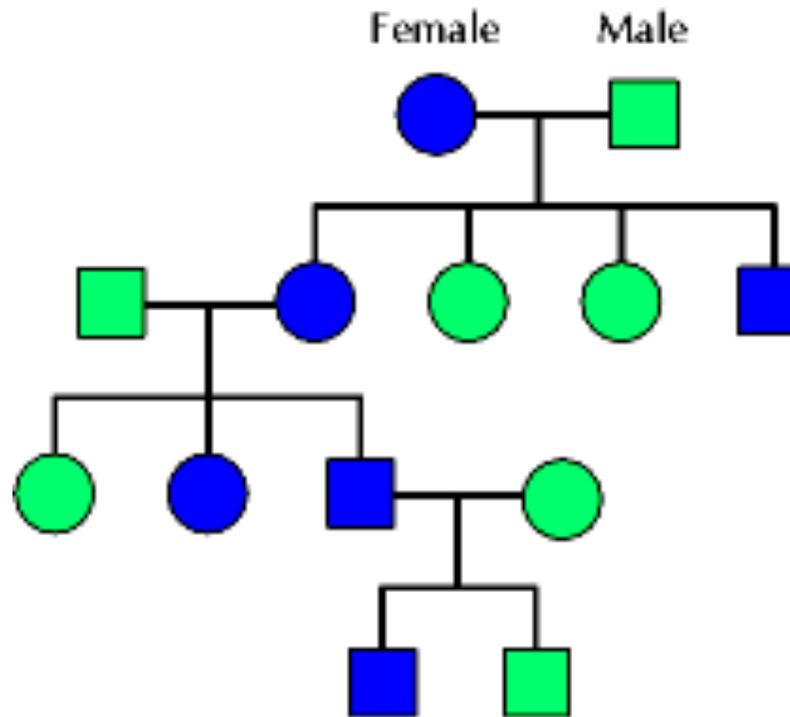
Il primo gene oncosoppressore venne identificato da studi del retinoblastoma, un raro tumore (1 su 20000) oculare dei bambini che può colpire la retina di un solo occhio oppure di entrambi.

Purché rivelato precocemente, il retinoblastoma può essere trattato con successo e molti pazienti sopravvivono fino ad avere una famiglia. Di conseguenza ci si accorse che alcuni casi di retinoblastoma sono ereditari.

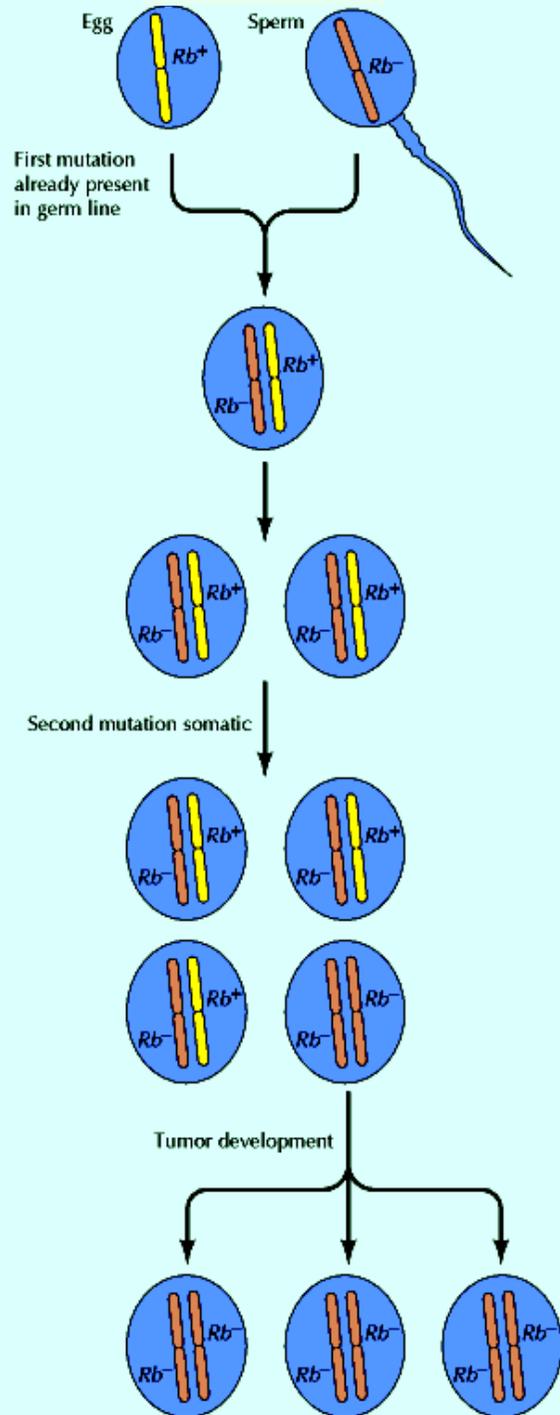
In questi casi circa il 50% dei bambini di un genitore colpito sviluppa il retinoblastoma, in accordo con la trasmissione mendeliana di un singolo gene dominante che conferisce suscettibilità allo sviluppo del tumore.

## Ereditarietà del Retinoblastoma

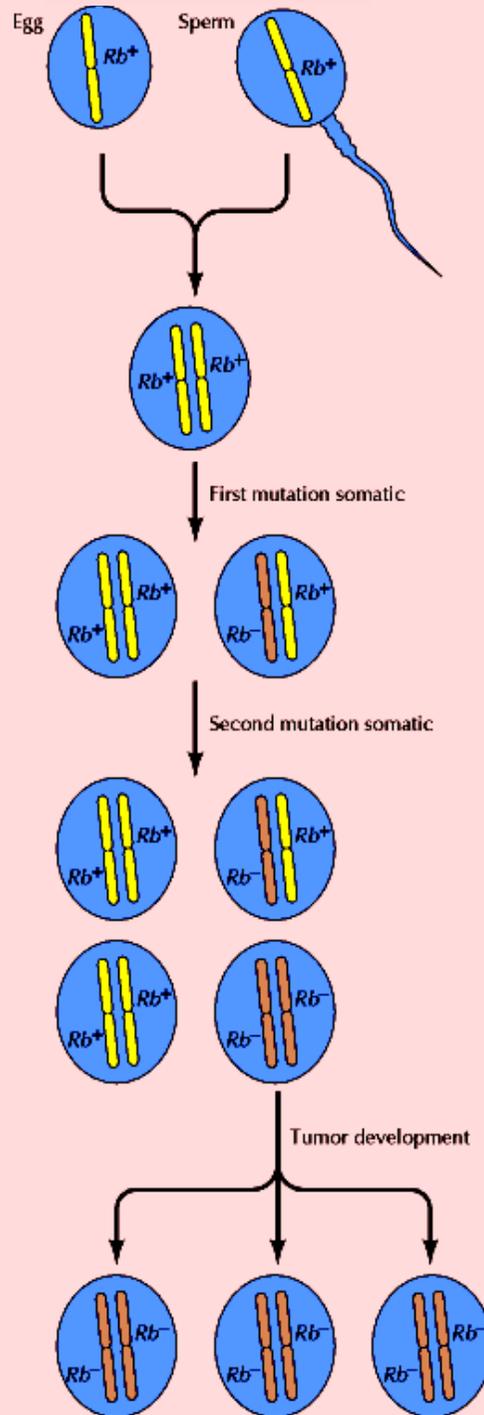
**Autosomica dominante**



## EREDITARIO



## NON EREDITARIO



## Ereditarietà autosomica dominante: Corea di Huntington (1/10.000)

La **malattia di Huntington (MH)** è una malattia ereditaria caratterizzata dalla presenza di movimenti involontari, modificazioni della personalità e danni psichici progressivi. La malattia generalmente compare tra i **30 e i 45 anni di età**, ma **in casi più rari** può esistere in una forma giovanile, con esordio **prima dei 20 anni**. E' molto raro che una persona manifesti la MH dopo i 55 anni.

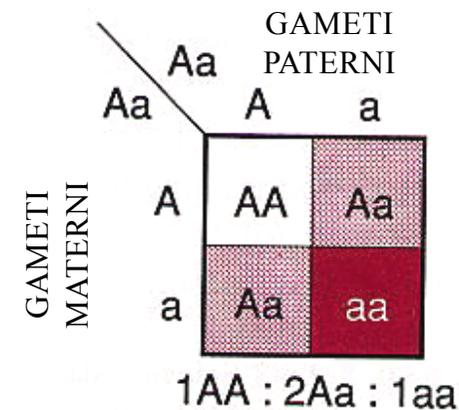
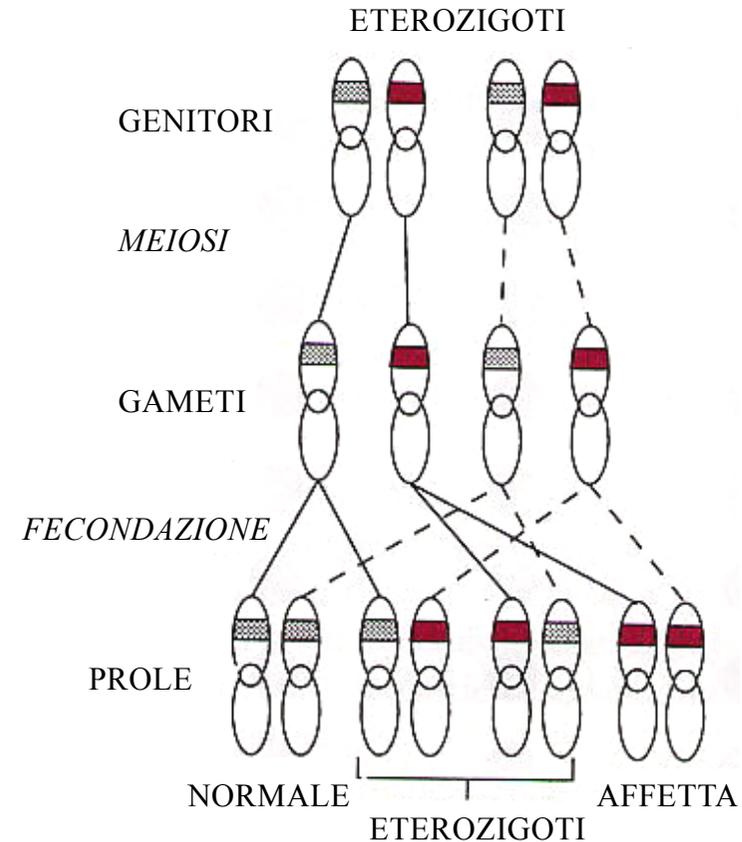
Il gene responsabile della MH è stato identificato nel 1993 e si trova sul cromosoma 4, ed è stato chiamato con una sigla: **IT-15**. Questo gene contiene le informazioni per la produzione di una proteina che è stata chiamata **huntingtina**. La funzione dell'huntingtina è ancora ignota, anche se è dimostrato che si tratta di una proteina indispensabile per la vita. Le persone affette da MH possiedono delle alterazioni nel gene della huntingtina, e per questo le loro cellule producono una forma anomala di questa proteina, che in qualche modo provoca la degenerazione dei neuroni.

Nel gene della huntingtina, oltre a numerose altre sequenze, è presente una "**tripletta**" di 3 basi nucleotidiche (per la precisione **CAG-glutamina**), che può susseguirsi un certo numero di volte. Negli individui **normali** il gene della huntingtina contiene corte ripetizioni della tripletta: da poche copie fino a circa 30. Nelle persone **affette** da MH, la tripletta è ripetuta per un numero molto più alto di volte, da 35-40 fino a più di un centinaio. Queste ripetizioni (dette anche *espansioni*) eccessive della tripletta provocano delle modificazioni ancora non chiare nella huntingtina, e presumibilmente alterano la sua funzione. La presenza di una sola copia alterata del gene (su due che ognuno di noi possiede) è sufficiente a far sì che un individuo sviluppi la malattia.

# Ereditarietà autosomica recessiva

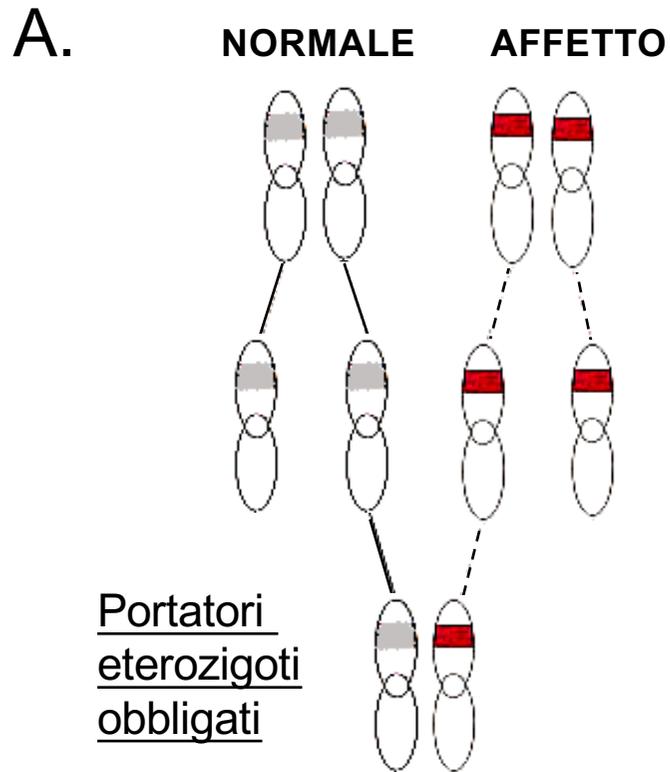
Le malattie autosomiche recessive sono caratterizzate da manifestazioni cliniche soltanto negli individui omozigoti per il gene mutante.

**I maschi e le femmine sono affetti con uguale probabilità.**

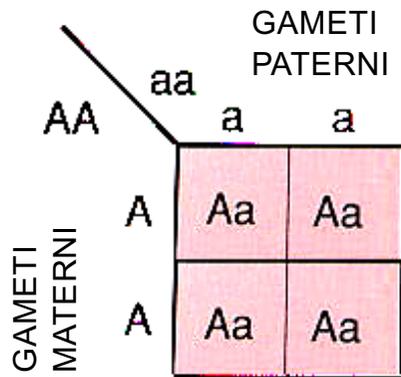


A = NORMALE, a = MUTANTE

# Ereditarietà autosomica recessiva: altre possibili combinazioni

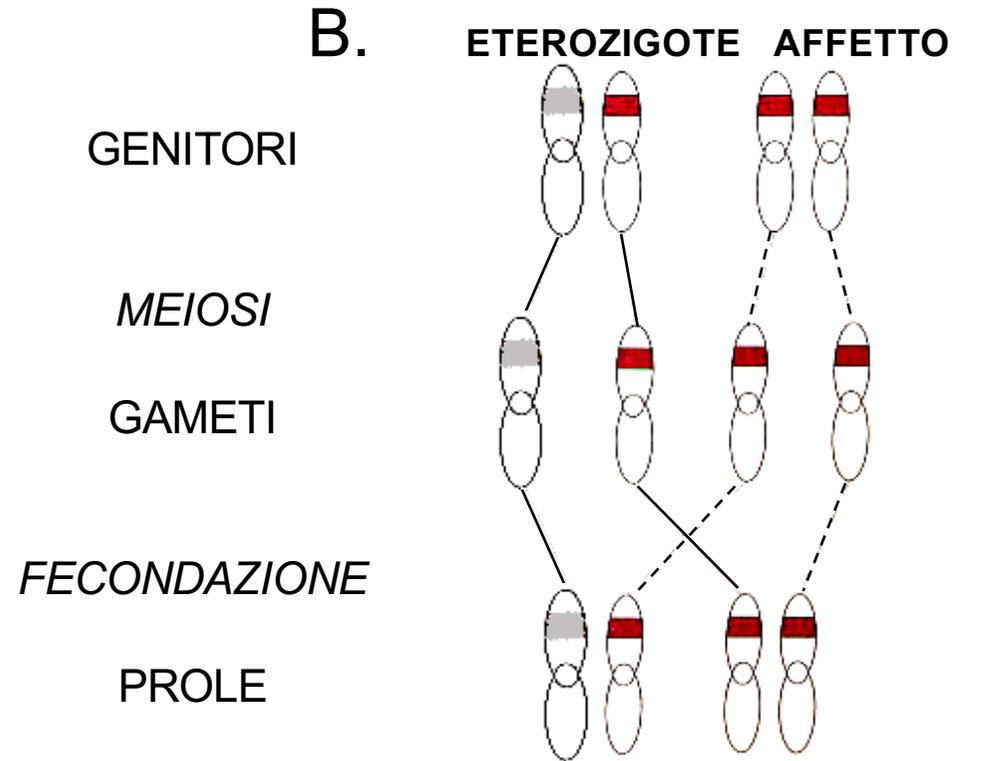


**ETEROZIGOTE**

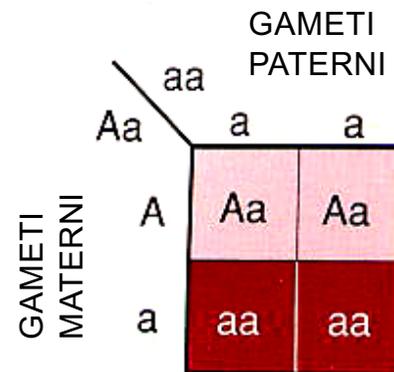


Tutti Aa

A = NORMALE, a = MUTANTE



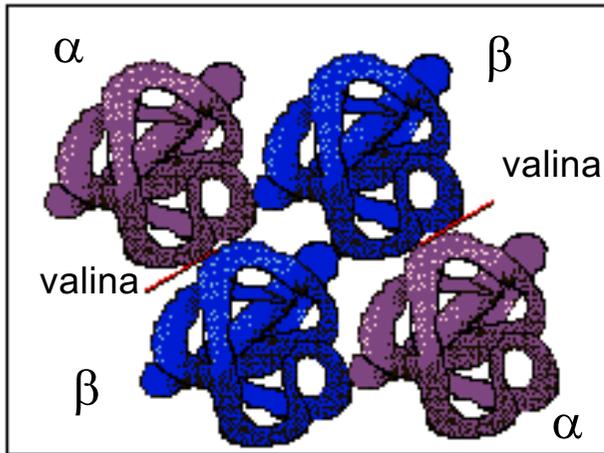
**ETEROZIGOTI AFFETTI**



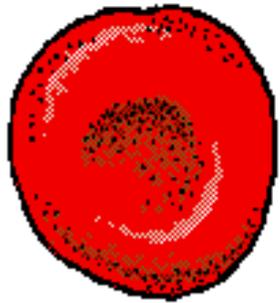
1 Aa : 1 aa

A = NORMALE, a = MUTANTE

# L'anemia falciforme è un carattere recessivo 1/400



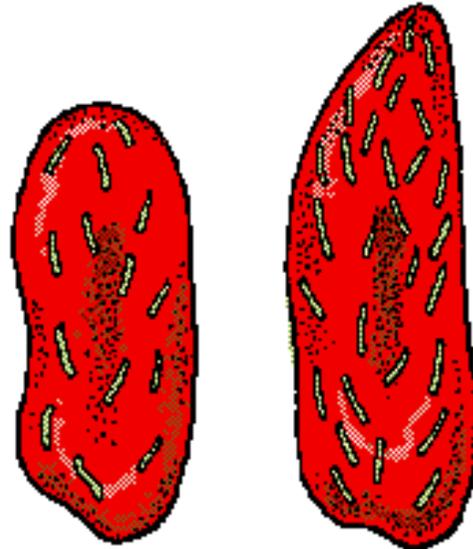
Gli americani i cui antenati vivevano in alcune parti dell'Africa occidentale, nelle pianure paludose attorno al Mediterraneo o in alcune aree del sub continente indiano presentano una alta frequenza di casi di anemia falciforme (MIM/OMIM 141900). Gli individui colpiti da questa patologia genetica recessiva producono un tipo anormale di emoglobina, una proteina che si trova nei globuli rossi. Normalmente questa proteina trasporta ossigeno dai polmoni ai tessuti del corpo. Ogni globulo rosso contiene milioni di molecole di emoglobina.



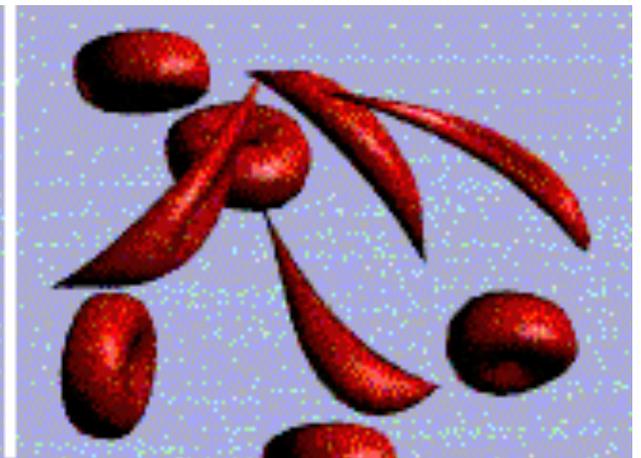
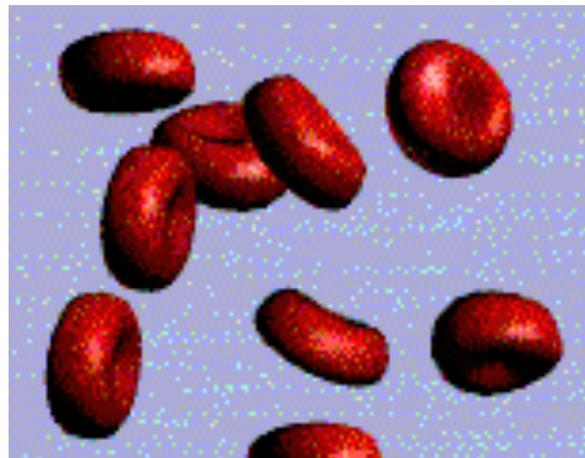
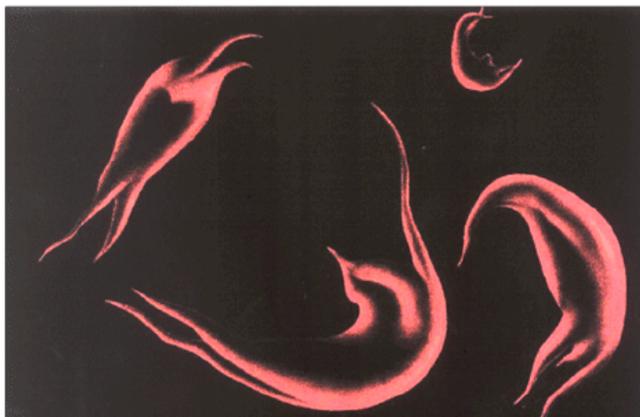
Globulo rosso



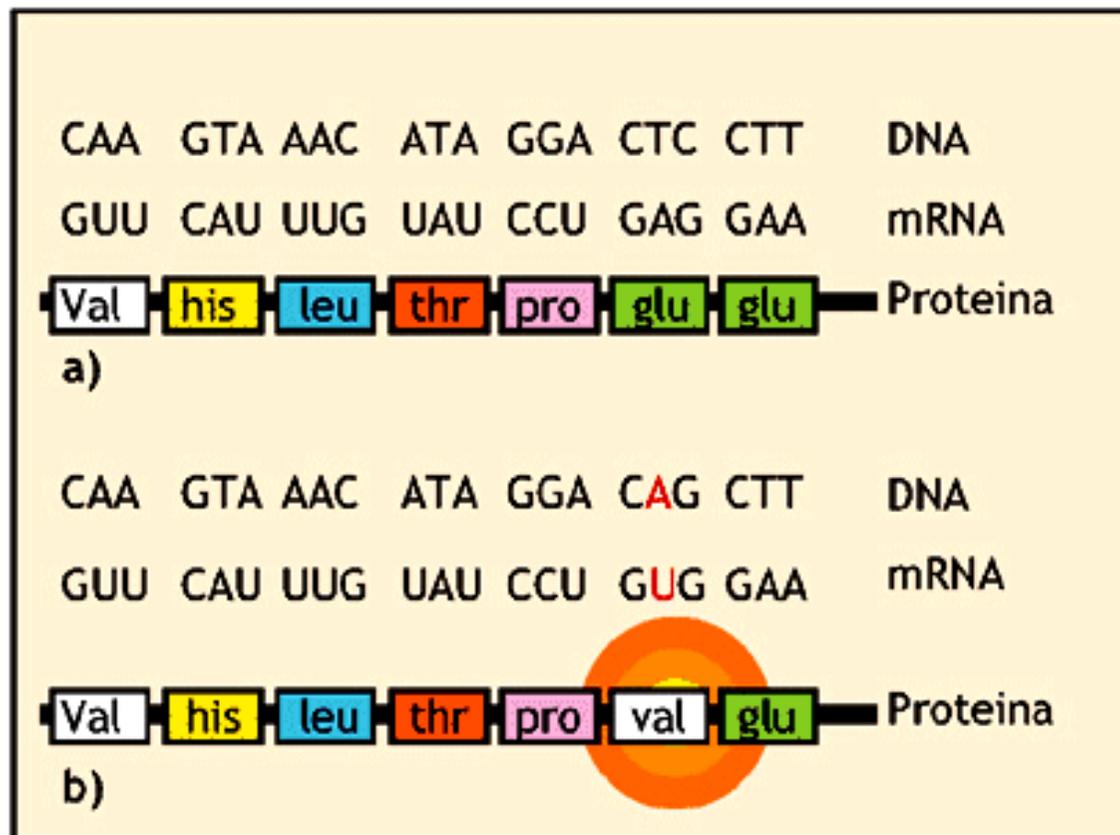
Formazione di cellula falciforme



Cellula falciforme

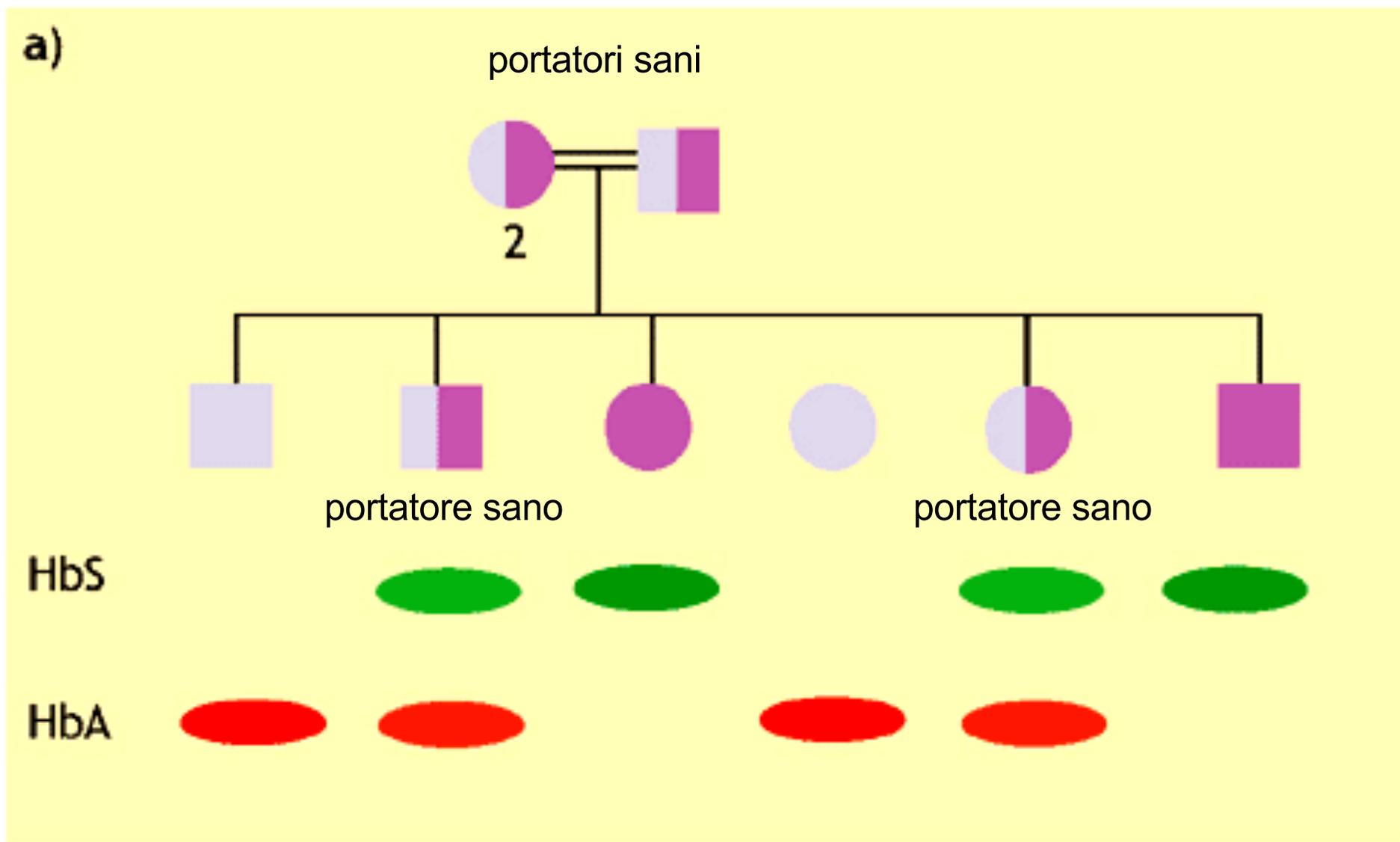


## Eredità autosomica recessiva: anemia falciforme



■ **Figura 10.72** Mutazione che causa l'anemia falciforme. (a) Gene normale per la globina  $\beta$ , con corrispondente mRNA e proteina. (b) Nel gene mutato vi è una sostituzione nel sesto codone del primo esone del gene per la globina  $\beta$ , che porta nella proteina alla sostituzione dell'acido glutammico con la valina.

## Eredità autosomica recessiva: anemia falciforme

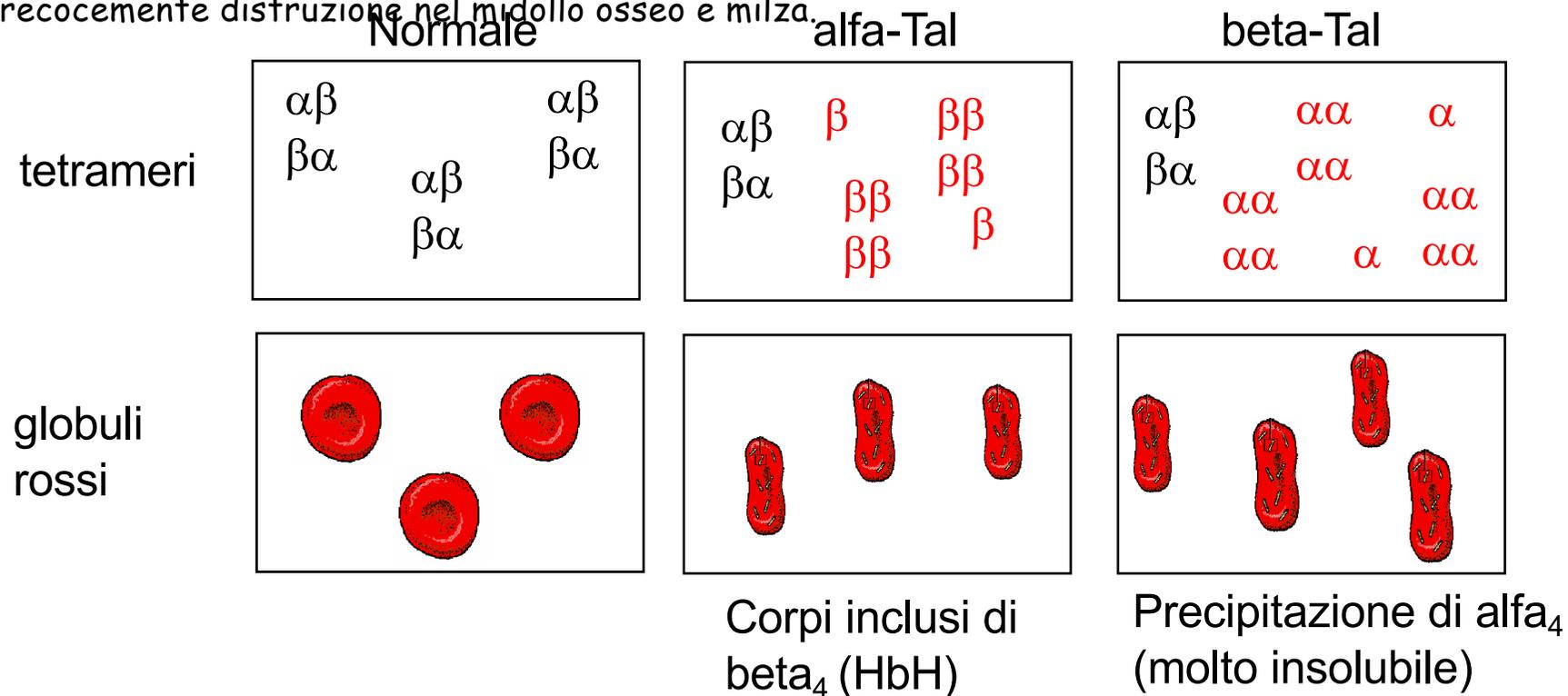


## Ereditarietà autosomica recessiva: talassemie

Le talassemie sono anomalie ereditarie della produzione di emoglobina in cui il problema principale è un difetto quantitativo della alfa-globina (alfa Talassemia) o della beta-globina (beta Talassemie). Come nel caso dell'anemia falciforme la distribuzione della Talassemia coincide con quella della malaria.

**L'alfa Talassemia** è caratterizzata da un difetto relativo di sintesi delle catene alfa-globiniche, con normale produzione di catene beta. Se alcune catene alfa possono ancora essere prodotte, si formerà una piccola quantità di tetrameri normali, ma ci sarà un forte eccesso di catene beta. In queste circostanze beta è in grado di formare omotetrameri (beta<sub>4</sub>). Questa emoglobina detta emoglobina H (HbH), può essere visualizzata sotto forma di corpi inclusi all'interno dei globuli rossi degli individui affetti da alfa-Talassemia. La HbH ha una capacità marcatamente ridotta di trasportare ossigeno. La conseguenza di questo eccesso di catene beta e del difetto di catene alfa è che i globuli rossi hanno dimensioni e numero ridotti, con conseguente anemia.

Nella beta-Talassemia c'è un difetto delle catene beta. In queste circostanze l'alfa globina è in eccesso forma degli omotetrameri che precipitano in aggregati insolubili. Gli eritrociti vengono distrutti precocemente nel midollo osseo e milza.



# Trasmissione mendeliana dei caratteri ereditari: trasmissione autosomica recessiva

*Tabella. Alcuni tratti recessivi autosomici*

Carattere	Fenotipo	Numero MIM/OMIM
Albinismo	Assenza di pigmento nella pelle, negli occhi, nei capelli	203100
Atassia telangettasia	Progressiva degenerazione del sistema nervoso	208900
Sindrome di Bloom	Nanismo; eruzioni cutanee; aumento dell'incidenza del cancro	210900
Fibrosi cistica	Produzione di muco che blocca i dotti di alcune ghiandole e le vie aeree polmonari; spesso letale nella prima età adulta	219700
Anemia di Fanconi	Crescita lenta; difetti cardiaci; alto tasso di leucemia	227650
Galattosemia	Accumulo di galattosio nel fegato; ritardo mentale	230400
Fenilchetonuria	Eccesso di accumulo di fenilalanina nel sangue; ritardo mentale	261600
Anemia falciforme	Emoglobina anormale; blocco dei vasi sanguigni; morte precoce	141900
Talassemia	Produzione impropria di emoglobina; i sintomi variano da leggeri a fatali	141900/141800
Xeroderma pigmentoso	Mancanza di enzimi riparatori del DNA; elevata sensibilità ai raggi UV; cancro della pelle; morte precoce	278700
Malattia di Tay-Sachs	Metabolismo alterato dei gangliosidi nelle cellule nervose; morte precoce	272800

# Ereditarietà X-linked

Le malattie X-linked sono provocate da geni mutanti sul cromosoma X.

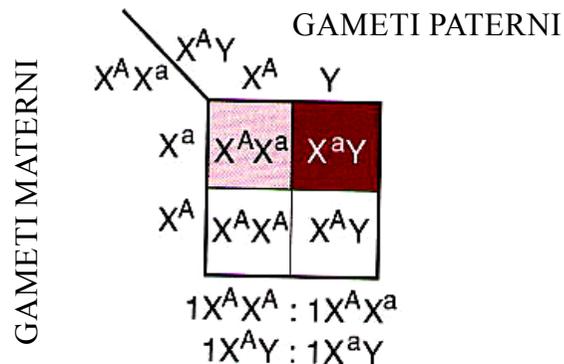
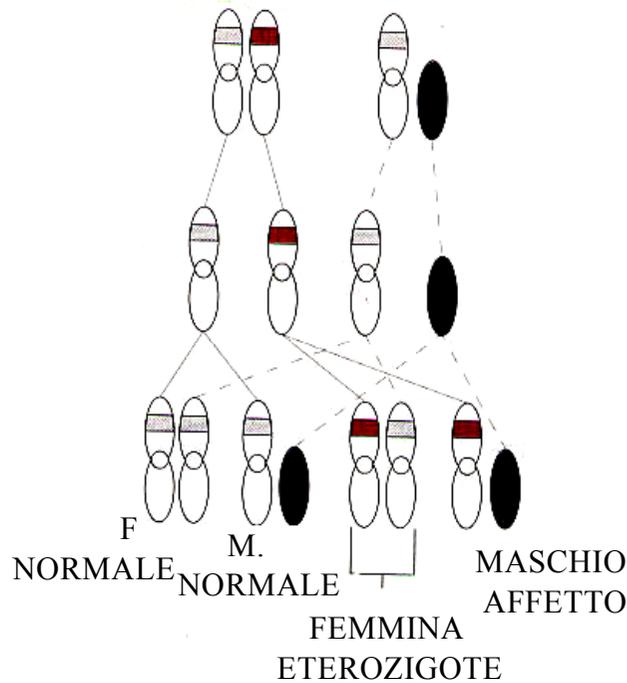
Le malattie che raramente hanno una espressione clinica nelle femmine eterozigoti sono X-linked recessive.

I geni mutanti X-linked sono completamente espressi nei maschi che hanno un solo cromosoma X e sono quindi **emizigoti** per i geni X-linked.

# L'ereditarietà X-linked può essere meglio compresa seguendo il cromosoma X

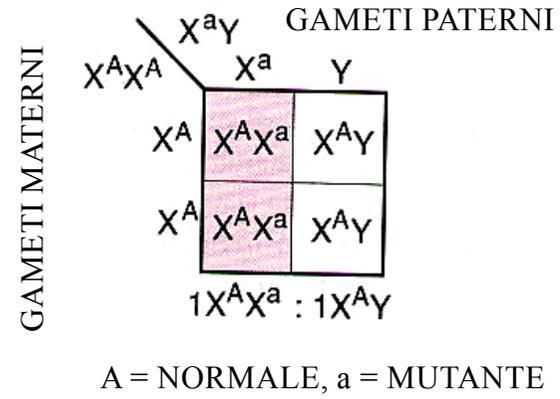
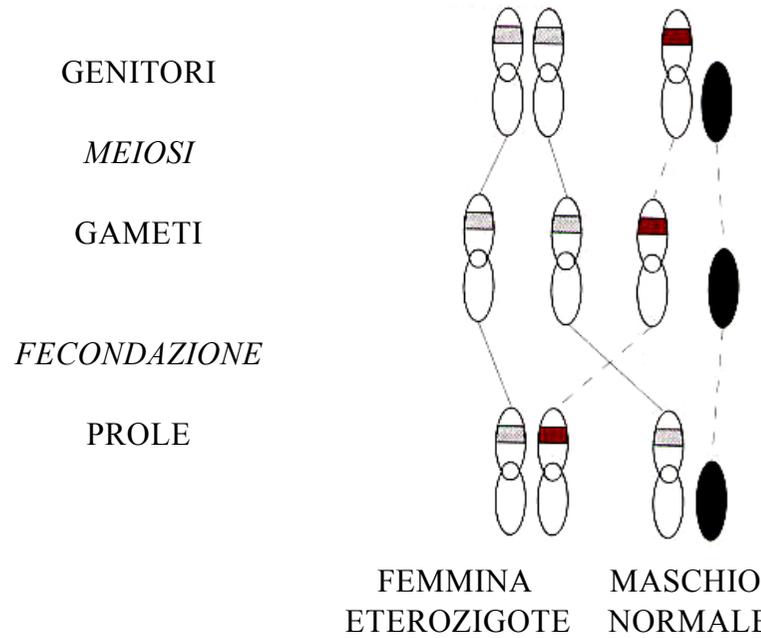
L'incrocio più comune è tra una donna portatrice eterozigote e un uomo normale

A. FEMMINA ETEROZIGOTE MASCHIO NORMALE



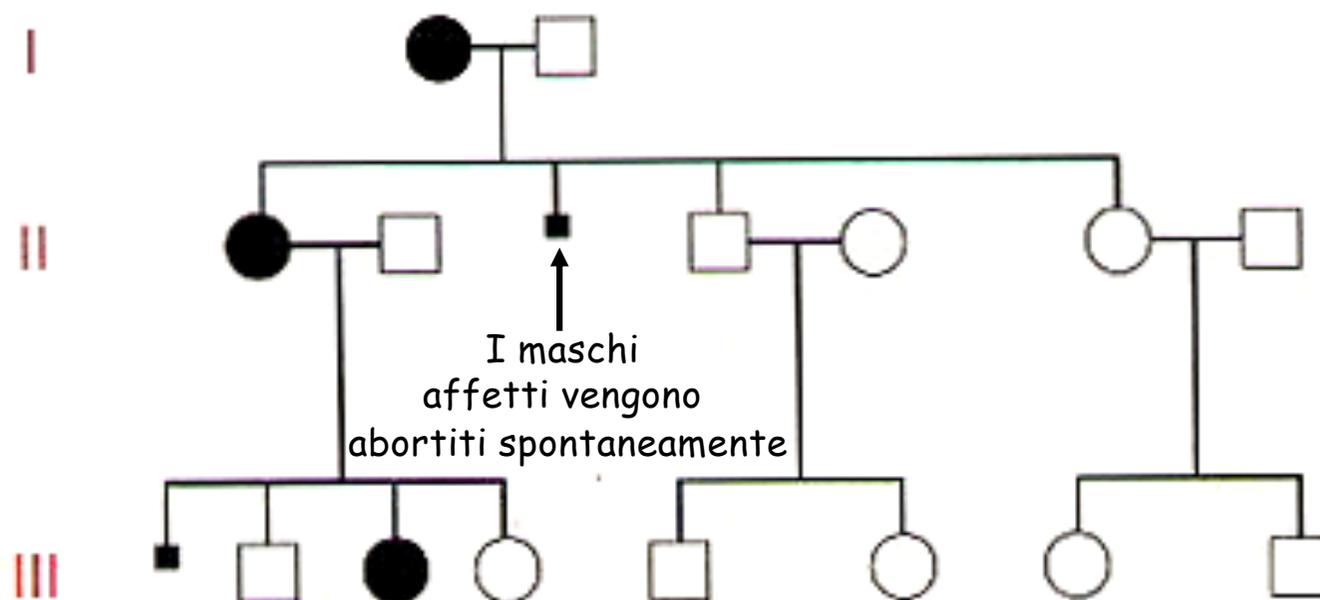
Un secondo incrocio tipico è tra un uomo affetto e una donna omozigote normale.

B. FEMMINA NORMALE MASCHIO AFFETTO



## Le condizioni legate all'X letali nei maschi

Per alcune condizioni **dominanti** legate all'X l'assenza dell'allele normale è letale prime della nascita. Quindi non nascono maschi affetti e si osserva la malattia solo nelle femmine, che la trasmettono a metà delle loro figlie femmine.



## L'inattivazione dell'X (lyonizzazione)

Nelle femmine uno dei due X viene inattivato durante la vita embrionale

L'inattivazione di uno dei due cromosomi X è casuale e completa.

Ciascuna cellula esprime o un allele o l'altro.

Le portatrici di patologie recessive legate all'X spesso manifestano alcuni sintomi, mentre le eterozigoti per malattie dominanti solitamente sono affette in modo più lieve e variabile dei maschi affetti.



# Eredità legata al cromosoma X e recessiva:

Daltonismo: non corretta visione dei colori

Emofilia: difetto della coagulazione del sangue

Distrofia muscolare: malattia neuromuscolare caratterizzata da atrofia e debolezza muscolare a progressione rapida

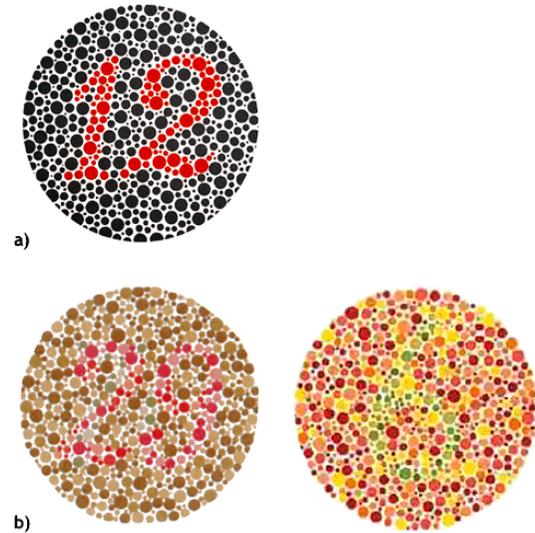
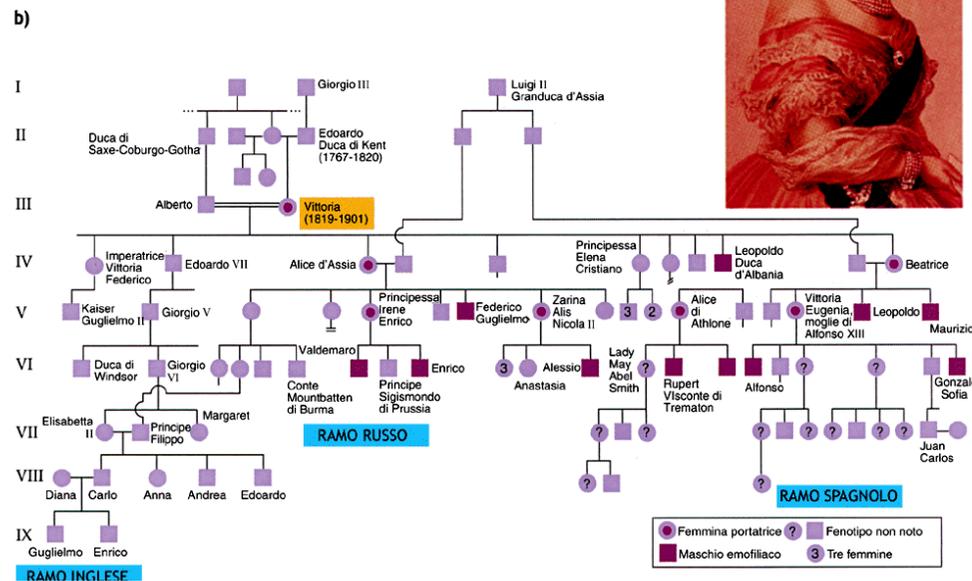


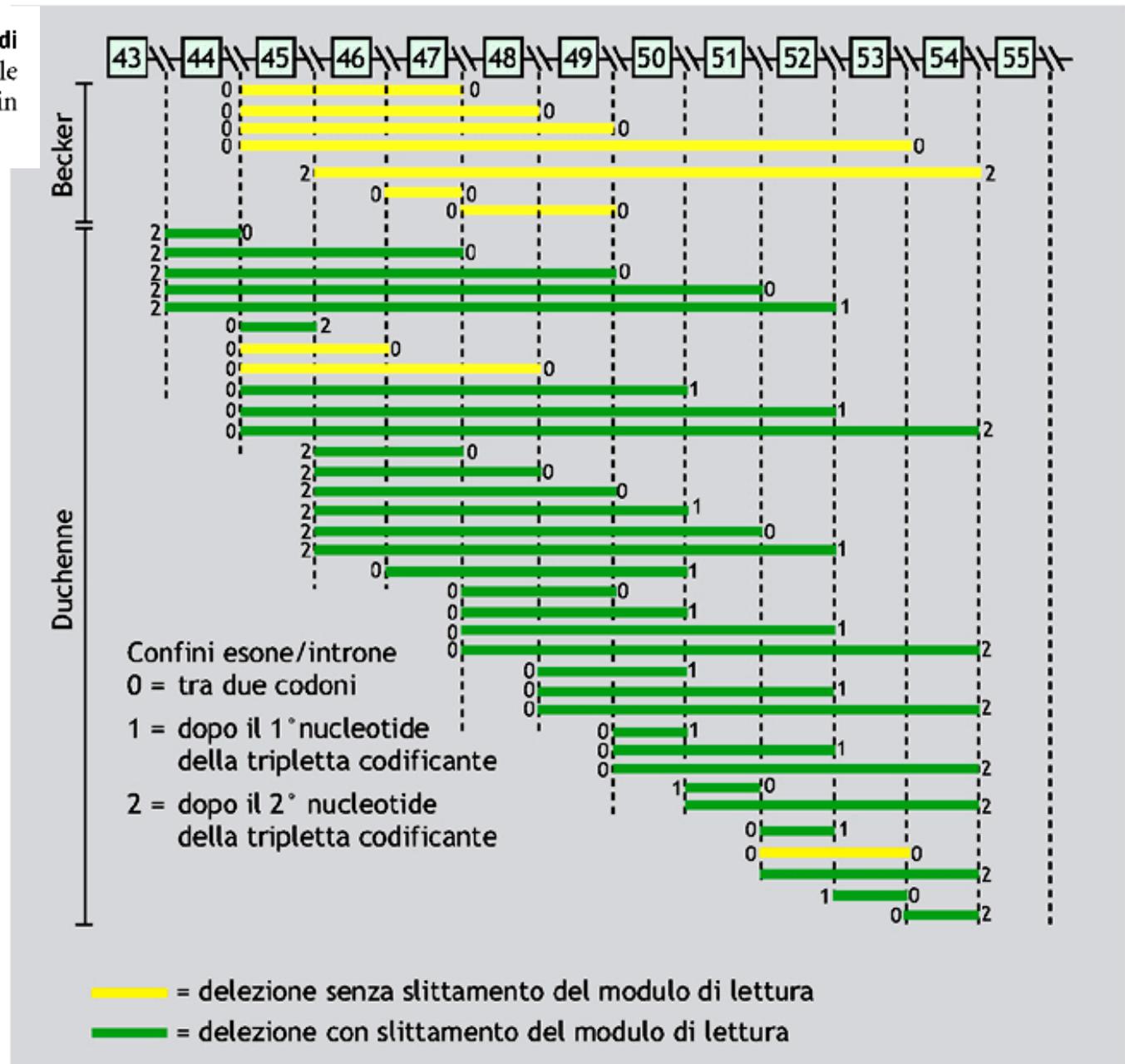
Figura 10.102 Emofilia A. (a) Ritratto della regina Vittoria d'Inghilterra e (b) albero genealogico della sua famiglia in cui si evidenzia la trasmissione X-linked recessiva del difetto della coagulazione del sangue, denominato emofilia A (assenza del fattore VIII); si noti che i maschi affetti sono figli di donne portatrici sane (il casato si estende anche in Russia e Spagna).



## Test per il daltonismo

# Delezioni nel gene della distrofina (Duchenne)

■ **Figura 10.110 Distrofia di Duchenne e di Becker.** Possibili delezioni nella parte centrale del gene della distrofina (quadrati numerati in alto indicano gli esoni 43-55).



## Non esistono malattie legate all'Y

I geni legati all'Y codificano caratteri non essenziali o funzioni strettamente maschili, ed è improbabile che loro difetti causino alterazioni patologiche, a parte l'infertilità maschile.

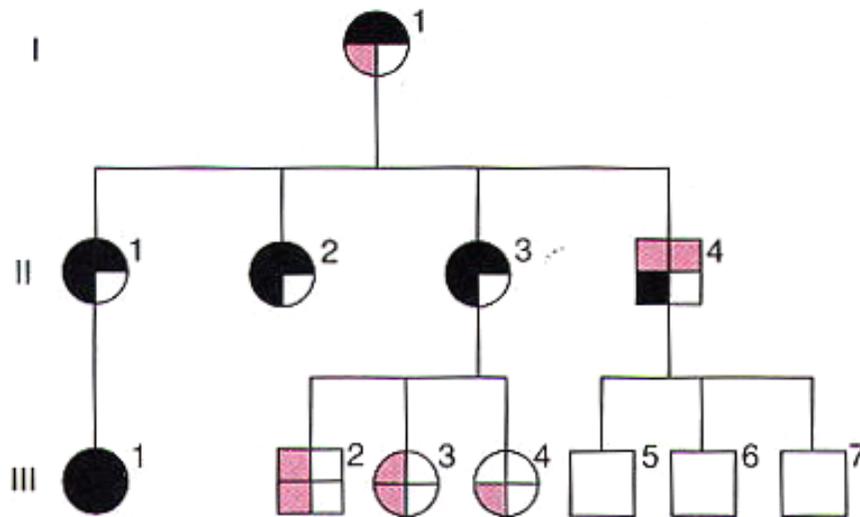


Uomo indiano con le orecchie pelose- gene sull'Y

# Ereditarietà mitocondriale

Soltanto le femmine possono trasmettere le malattie mitocondriali e passano la mutazione a tutti i figli di entrambi i sessi.

Le malattie mitocondriali sono spesso caratterizzate da miopatie ed encefalopatie (il cuore, i muscoli scheletrici e il sistema nervoso centrale dipendono maggiormente dalla fosforilazione ossidativa).



**Il pedigree di una famiglia con una encefalopatia mitocondriale.** Si osservi la trasmissione materna a tutti i figli maschi che femmine e l'assenza della trasmissione per via paterna.

