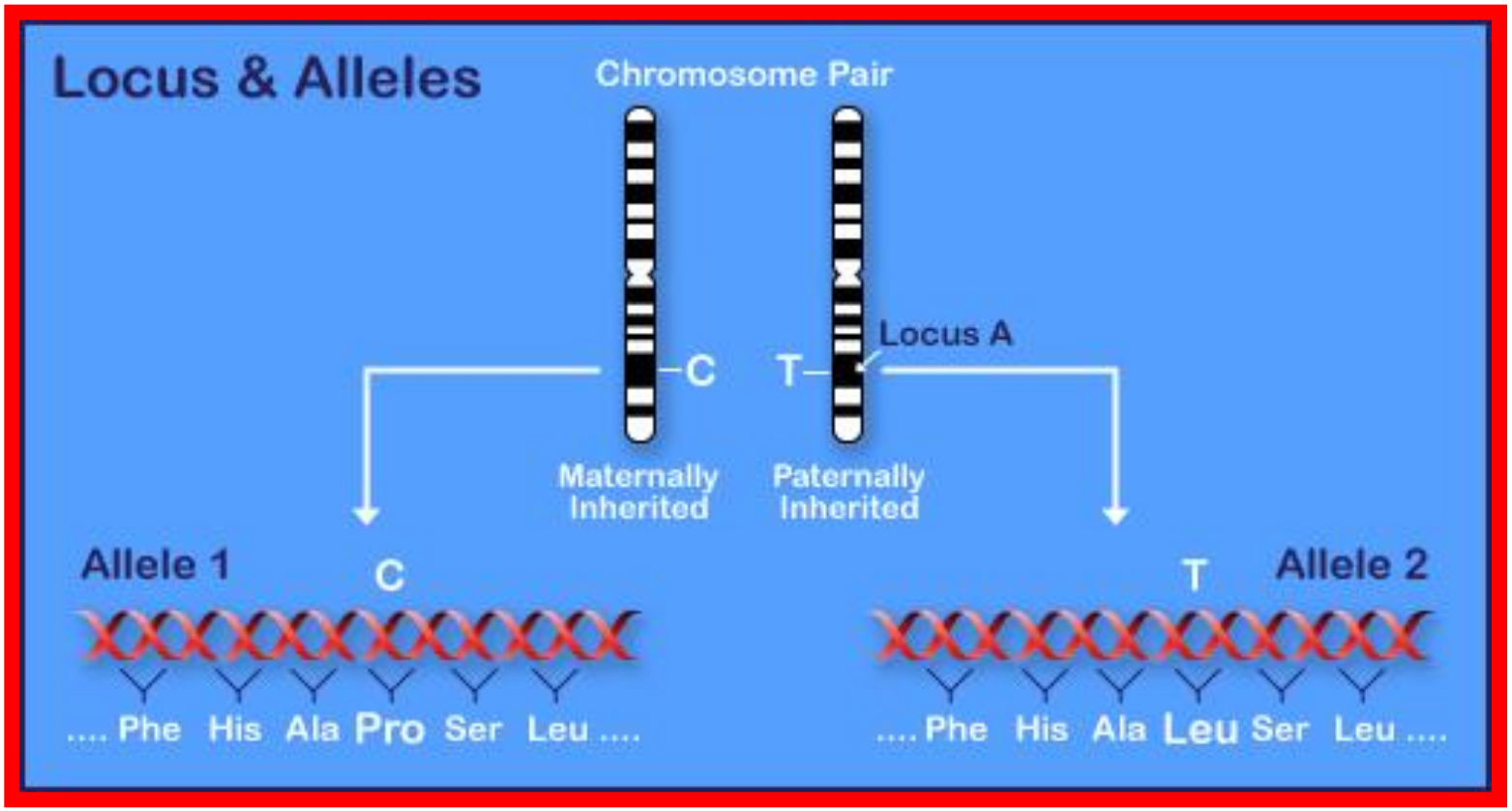
6. Alberi genealogici

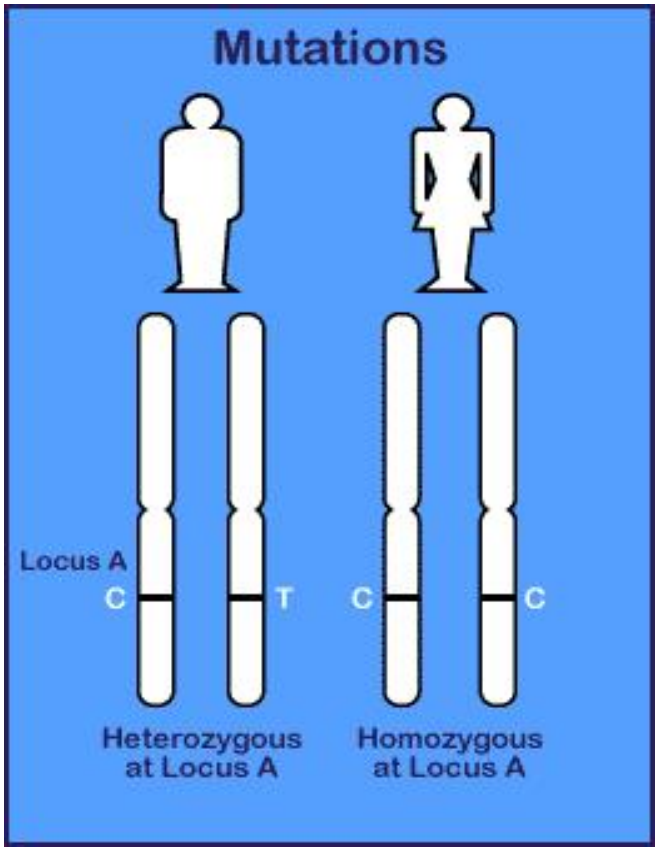
Eredità Mendeliana

- I geni sono **ereditati in coppia** (uno dal padre e l'altro dalla madre)
- Ogni gene possiede **diversi alleli**, alcuni dei quali (dominanti) agiscono su altri (recessivi)
- Alla meiosi gli alleli **segregano singolarmente ed indipendentemente nei gameti** (legge di Mendel)



- **LOCUS**: regione cromosomica unica che corrisponde ad un gene o a qualche altra sequenza di DNA
- **ALLELE**: una o più forme alternative di un gene o di una sequenza di DNA

- **Eterozigote**: individuo con alleli diversi allo stesso locus (CT)
- **Omozigote**: individuo con alleli identici ad uno stesso locus (CC o TT)
- **Genotipo**: costituzione genetica di un individuo o più specificamente gli alleli presenti ad ogni particolare locus
- **Mutazione**: alterazione della sequenza nucleotidica di una molecola di DNA
- **Polimorfismo**: variazione della sequenza nucleotidica di un gene, senza effetto fenotipico: questa esiste nella popolazione con una frequenza di almeno l'1%



Analisi dei pedigree o alberi genealogici

❑ **Principali difficoltà nello studio dei caratteri genetici nell'uomo**

- Non si possono programmare gli incroci
- Il tempo di generazione dello sperimentatore è uguale al tempo di generazione della specie oggetto di studio
- Il numero di numero di figli per famiglia è troppo basso

Vantaggi

- Per l'uomo le conoscenze 'mediche' (i.e. anatomia, fisiologia, patologia) sono molto più avanzate rispetto a quelle su altri organismi
- Anche fenotipi molto rari è difficile che sfuggano all'osservazione

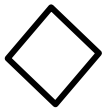
Alberi genealogici: analisi pedigree

- **Rappresentazione schematica della storia di una famiglia** per quanto riguarda la comparsa di un carattere (o + caratteri) nei suoi componenti

  - Le mutazioni sono cambiamenti accidentali nei geni, rare e casuali
    - I pedigrees sono usati per studiare l'ereditarietà ovvero una **grafica coerente di accoppiamenti e figli** che segue un carattere particolare nel corso delle generazioni

  - Emofilia - Malattia congenita in cui il sangue ha una coagulazione lenta o assente, recessiva
    - Espressa solamente quando l'individuo non ha coppie del-l'allele normale
      - Emofilia Reale: legata al sesso

Simboli convenzionali utilizzati nella costruzione di un pedigree



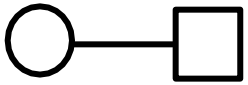
Sesso non specificato



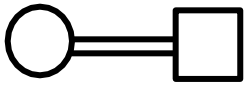
Maschio



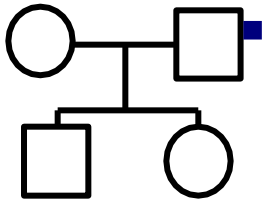
Femmina



Accoppiamento



Accoppiamento tra consanguinei



- Genitori e figli, maschio e femmina, in ordine di nascita



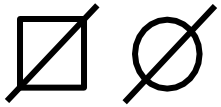
- Individui malati o che esprimono il carattere in esame



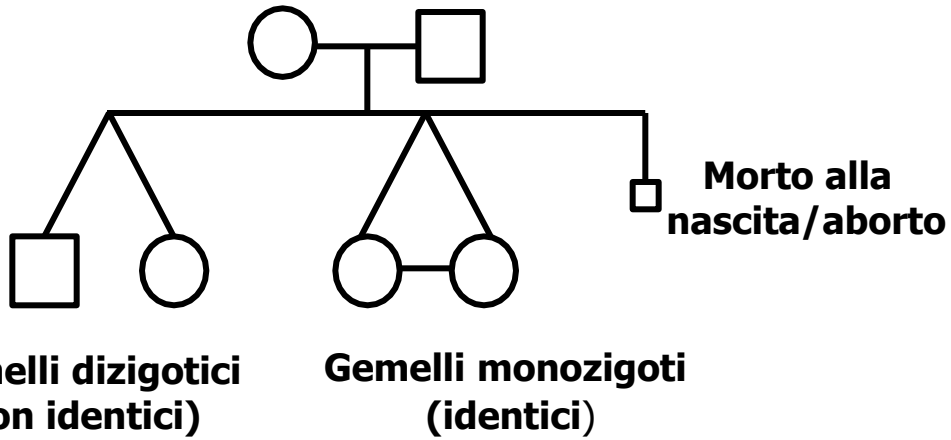
- Eterozigoti per caratteri autosomici recessivi

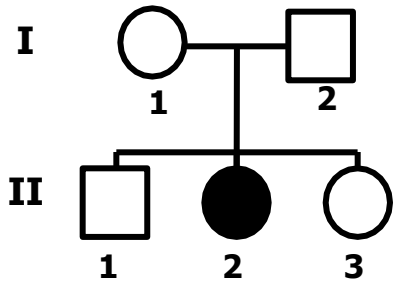


- Portatrice di un carattere recessivo legato al sesso



- Morto/a





I **numeri romani** indicano le **generazioni**, quelli **arabi** i **singoli soggetti** di ogni generazione.

- La persona di cui si inizia a tracciare il pedigree è chiamato **probando**

Prevalenza alla nascita delle malattie genetiche

Malattia	Prevalenza alla nascita (%)
Cromosomica	0,6-0,9
Monogenica	
autosomica dominante	0,3-0,95
autosomica recessiva	0,2-0,25
legata all'X	0,05-0,2
Difetti congeniti	2-5
TOTALE	**3-7**

Il carattere in esame è trasmesso con gli autosomi o è associato ai cromosomi sessuali?

- **Autosomico**
  - non ci sono differenze di trasmissione tra i due sessi

- **Associato ai cromosomi sessuali**
  - **Associato al cromosoma X**: i maschi e le femmine ereditano il carattere in modo differente: **dipendente dal sesso del genitore che lo trasmette**

  - **Associato al cromosoma Y: solo i maschi ereditano il carattere** che viene **trasmesso dal padre a tutti i figli maschi**

Come si esprime questo carattere?

- **Dominante**

- il carattere è espresso a ogni generazione

- **Recessivo**

- il carattere può saltare una o più generazioni o com-parire all'improvviso

Alcuni caratteri dominanti e recessivi nell'uomo

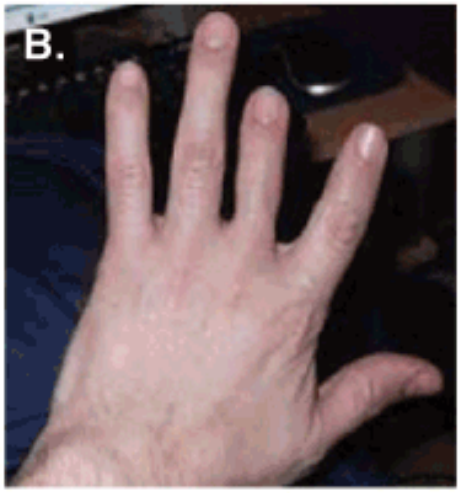
Caratteri recessivi	Fenotipi	Caratteri dominanti	Fenotipi
Albinismo	Mancanza di pigmentazione dovuta alla melanina	Peli nel mezzo delle dita	Presenza di peli nella porzione centrale delle dita
Alcaptonuria	Incapacità di metabolizzare l'acido omogentisico	Brachidattilia	Dita corte
Incapacità di vedere i colori rosso-verde	Incapacità di distinguere le lunghezze d'onda dei colori rosso o verde	Malattia di Huntington	Degenerazione del sistema nervoso, identificata a partire dal Medio Evo
Fibrosi cistica	Anomala secrezione ghiandolare che porta alla degenerazione del fegato ed a scompenso polmonare	Sensibilità alla feniltiocarbamide (PTC)	Capacità di sentire il gusto amaro della PTC
Distrofia muscolare di Duchenne	Degenerazione dei muscoli durante l'infanzia	Camptodattilia	Incapacità di raddrizzare il mignolo
Emofilia	Incapacità del sangue di coagulare correttamente; il sangue forma grumi, ed il processo è in ritardo	Ipercolesterolemia (la più comune malattia mendeliana umana)	Elevati livelli di colesterolo nel sangue che portano a rischio di infarto
Anemia falciforme	Presenza di emoglobina difettosa che porta i globuli rossi ad avere una caratteristica forma a falce e a raggrupparsi insieme in maniera patologica	Polidattilia	Presenza di dita supplementari nelle mani e nei piedi

Esempi di caratteri ereditari nell'uomo.

(A) Albinismo (carenza del pigmento melanina);



Foto di: https://www.flickr.com/photos/felipefdesign/



B) **Brachidattilia (dita corte)**



C) **picco della vedova (attaccatura a punta dei capelli**



(**D) ipotricosi**

NCBI

OMIM

Online Mendelian Inheritance in Man

Johns Hopkins University

PubMed | Nucleotide | Protein | Genome | Structure | PopSet | Taxonomy | OMIM

Search OMIM for [ ] Go Clear

Limits | Preview/Index | History | Clipboard | Details

Entrez

OMIM
Search OMIM
Search Gene Map
Search Morbid Map

Help
OMIM Help
How to Link

FAQ
Numbering System
Symbols
How to Print
Citing OMIM
Download

OMIM Facts
Statistics
Update Log
Restrictions on Use

Allied Resources
Genetic Alliance
Databases
HGMD
Locus-Specific
Model Organisms
MitoMap
Phenotype
Davis Human/Mouse
Homology Maps
Cornell
The Jackson Laboratory
Human Gene
Nomenclature

Human Genome Resources
Genes and Disease
LocusLink
Map Viewer
Sequencing Progress

- Enter one or more search terms.
- Use **Limits** to restrict your search by search field, chromosome, and other criteria.
- Use **Index** to browse terms found in OMIM records.
- Use **History** to retrieve records from previous searches, or to combine searches.

OMIM™ - Online Mendelian Inheritance in Man™

NEW OMIM is now incorporated into NCBI's Entrez system and can be queried using the same approach as the other Entrez databases such as PubMed and GenBank. The previous OMIM pages are still available here.

Welcome to OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man. This database is a catalog of human genes and genetic disorders authored and edited by Dr. Victor A. McKusick and his colleagues at Johns Hopkins and elsewhere, and developed for the World Wide Web by NCBI, the National Center for Biotechnology Information. The database contains textual information and references. It also contains copious links to MEDLINE and sequence records in the Entrez system, and links to additional related resources at NCBI and elsewhere.

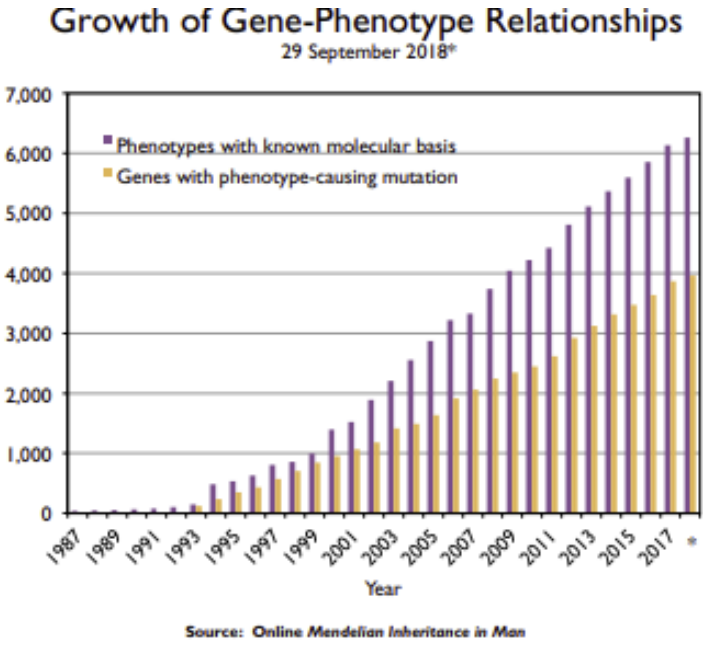
You can do a search by entering one or more terms in the text box above. Advanced search options are accessible via the Limits, Preview/Index, History, and Clipboard options in the grey bar beneath the text box. The OMIM help document provides additional information and examples of basic and advanced searches.

The links to the left provide further technical information, searching options, frequently asked questions (FAQ), and information on allied resources. To return to this page, click on the OMIM link in the black header bar or on the graphic at the top of any OMIM page.

NOTE: OMIM is intended for use primarily by physicians and other professionals concerned with genetic disorders, by genetics researchers, and by advanced students in science and medicine. While the OMIM database is open to the public, users seeking information about a personal medical or genetic condition are urged to consult with a qualified physician for diagnosis and for answers to personal questions.

OMIM™ and Online Mendelian Inheritance in Man™ are trademarks of the Johns Hopkins University.

FIGURA 4.4 OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*, L'Ereditarietà di Mendel nell'Uomo On-line) è un archivio elettronico in internet che contiene informazioni sulle malattie genetiche nell'uomo. (Per gent. conc. di Trasmissione Ereditaria Mendeliana nell'Uomo On-line, Centro Nazionale per l'Informazione in Biotecnologia).



- **Numero totale di fenotipi per cui la base molecolare è nota: 6.421**
- **Numero totale di geni con fenotipo causato da mutazioni : 4.086**

I. Ereditarietà di caratteri autosomici dominanti e recessivi

Carattere autosomico

- **Carattere autosomico dominante:**

  AA Aa → malati

  Genotipo dei genitori? Quello della progenie?

- **Carattere autosomico recessivo:**

  Aa **-->** portatore/portatrice

  aa → malato/a

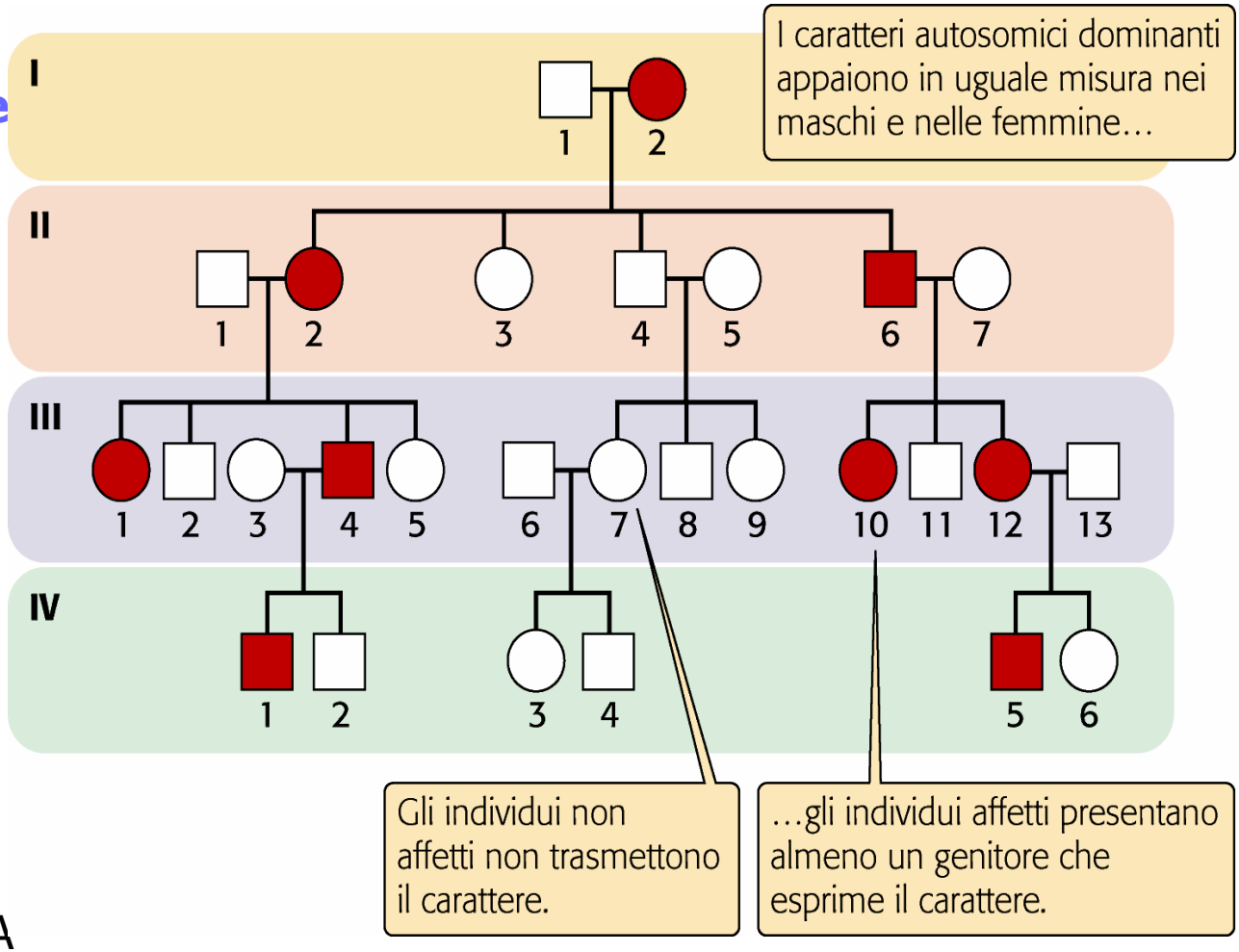
  Genotipo dei genitori? Quello della progenie?

1. Eredità dei caratteri autosomici dominanti

- tutti gli **individui che portano l'allele,** di solito,
  - **manifestano il carattere**
  - lo **trasmettono a metà della progenie**

- il carattere si **manifesta ad ogni generazione**
  - in eguale proporzione tra i due sessi
  - trasmesso da ambedue i sessi.

- I figli sani di soggetti sani avranno solo figli sani
- In alcuni casi: POSSIBILITA DI DIAGNOSI PRENATALE



. Eredità autosomica dominante

Esempi di caratteri umani ereditati secondo il modello della ereditarietà AUTOSOMICA DOMINANTE

FOSSETTA SUL MENTO



GUSTO DELLA FENILTIOCARBAMMIDE (PTC)





CAPACITÀ DI ARROTOLARE LA LINGUA



POLIDATTILIA



DOMINANTE E **RECESSIVO**: RIFERITO AL COMPORTAMENTO DEGLI **ALLELI**, NON ALLA FREQUENZA DEL TRATTO NELLA POPOLAZIONE!!!!

Eredità autosomica dominante

FOSSETTA SUL MENTO



aa x Aa

gamete femminile \ gamete maschile	A	a
a	Aa	aa
a	aA	aa

ES: Fossetta sul mento

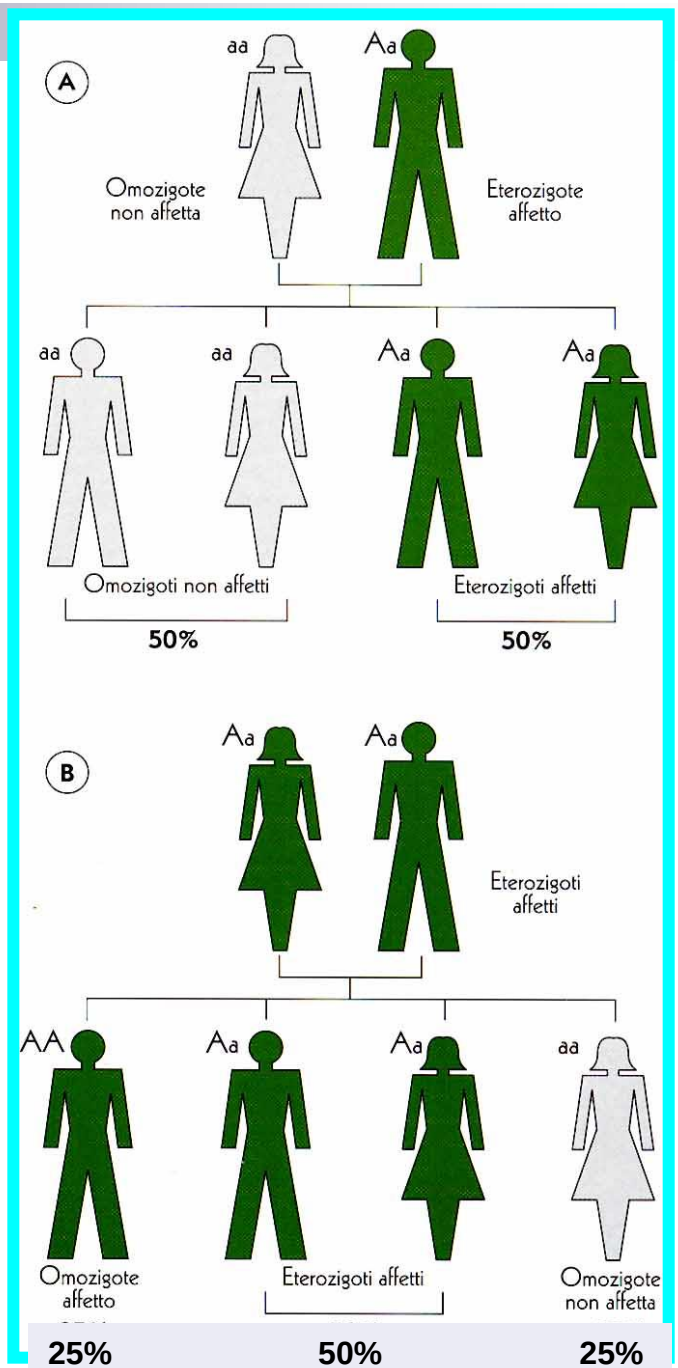
FENOTIPO: fossetta
GENOTIPO: Aa
50%

FENOTIPO: no fossetta
GENOTIPO: aa
50%

Malattie autosomiche dominanti. Rischio riproduttivo relativo a:

A) soggetto eterozigote e partner normale

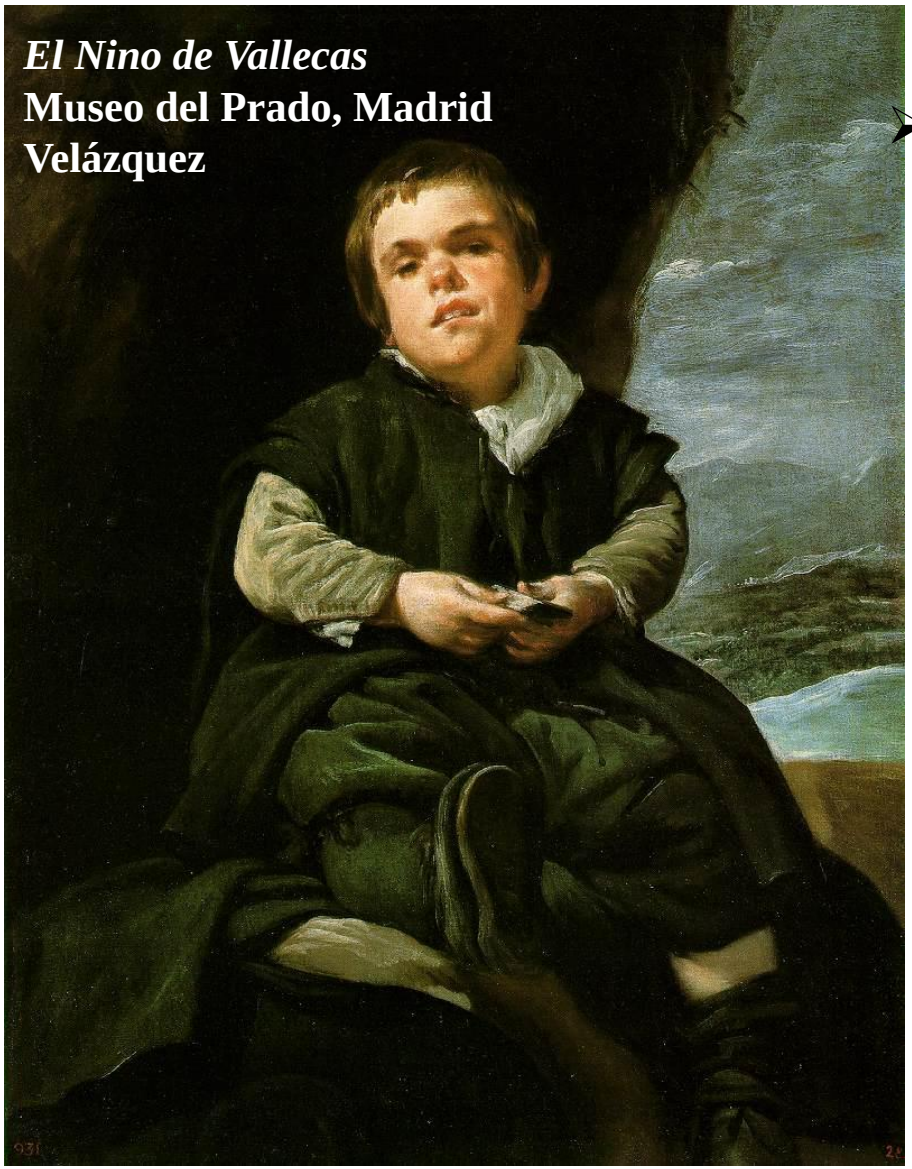
B) entrambi i soggetti eterozigoti



Esempi di malattie autosomiche dominanti

Numero del catalogo di Mckusick, 1975	Malattia o sindrome	Numero di famiglie osservate	Frequenza per 1.000.000 di nati
10080	ACONDROPLASIA	moltissime	100
16220	NEUROFIBROMATOSI	moltissime	300
13000	S. di EHLER-DANLOS	moltissime	1600
17510	POLIPOSI INTESTINALE tipo I e tipo II	molte	120
16520	OSTEOGENESIS IMPERFECTA	moltissime	20 (Giappone)
18020	RETINOBLASTOMA	molte	50
17600	PORFIRIA ACUTA INTERMITTENTE	molte	15
15470	S. di MARFAN	moltissime	15
19110	SCLEROSI TUBEROSA	moltissime	10
10620	ANIRIDIA	molte	5-10

Acondroplasia



- è la più **comune causa di nanismo nell'uomo con una frequenza** di 1/25.000 nati vivi

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

- **Diagnosi in epoca avanzata di gravidanza**

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

- **Altre caratteristiche:**

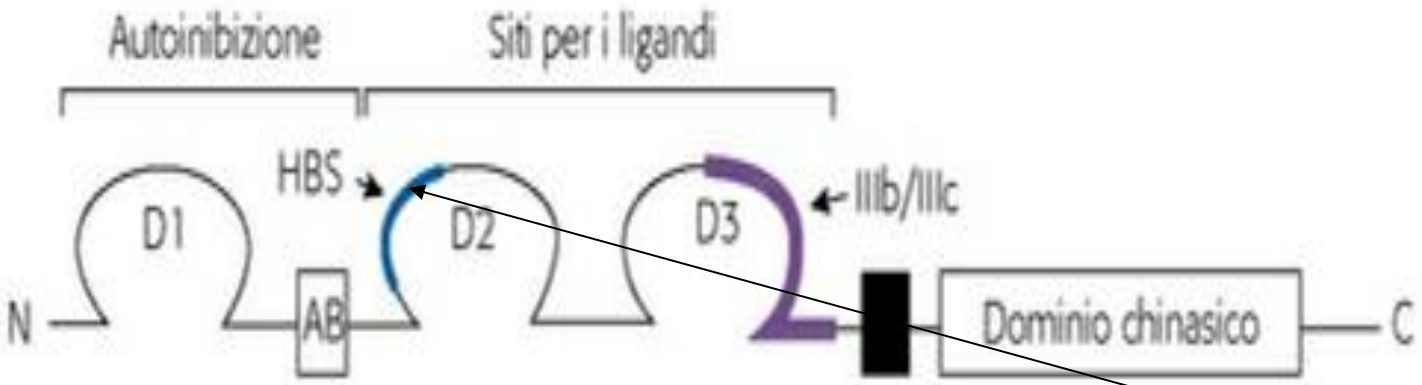
- fronte prominente
- radice del naso infossata.
- mano e dita corte e tozze ("mano a tridente")
- parte bassa della colonna vertebrale esageratemente curvata in avanti (lordosi lombare)

I fattori di crescita dei fibroblasti (FGF, Fibroblast Growth Factors)

- Formano una **famiglia di polipeptidi ad attività mitotica,**
- inducono molteplici risposte cellulari in diversi tessuti
- I membri della famiglia meglio caratterizzati sono **FGF1 e FGF2**, rispettivamente denominati anche FGF "acido" e FGF "basico".
- FGF1 e FGF2 sono **espressi ampiamente nei tessuti degli adulti**,
- mentre gli altri membri della famiglia presentano un pattern di distribuzione ristretto, in particolare in tessuti embrionali e tumorali.
- **L'effetto biologico dei FGF** è **mediato da recettori** (**FGFR,** Fibroblast Growth Factor Receptors) **localizzati nella membrana cellulare.**

Recettori FGFR

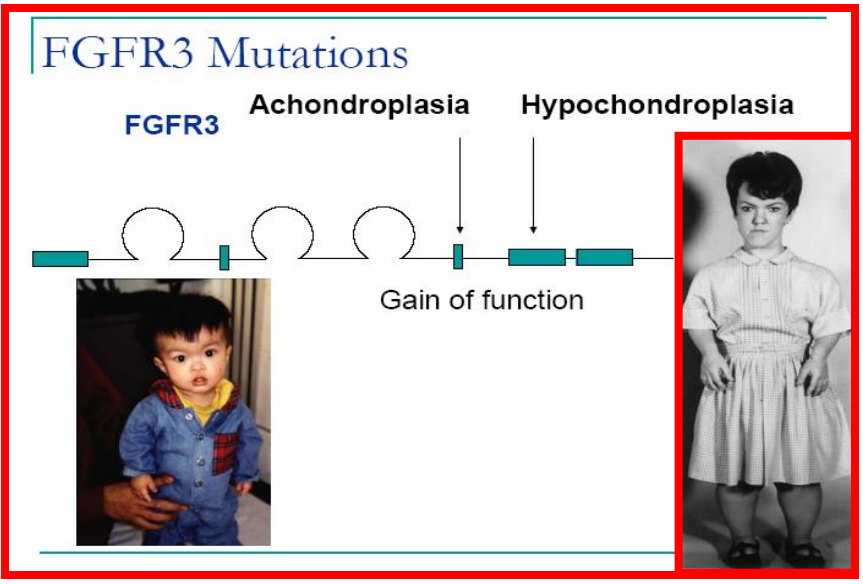
- Esistono 4 tipi di **recettori FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 e FGFR4),**
- questi hanno una struttura comune caratterizzata dalla presenza di
  - un **dominio di legame extracellulare**
  - **questo** contiene 3 anse (loops) simili a quelle presenti nelle immunoglobuline,
  - un dominio transmembranoso
  - un dominio catalitico tirosin-chinasico intracitoplasmatico
  - La prima e la seconda ansa immunoglobulino-simili sono separate da una regione acida



Struttura generale dei FGFR. Il sito di legame per l'eparan-solfato (HBS) è indicato in blu.
AB indica la regione "acida". La regione in viola indica la sede dello splicing alternativo.

- La **ACP è causata da** alterazioni (mutazioni) nel **gene *dell'FGFR3***, che lo rendono incapace di ricevere il segnale e trasmetterlo all'interno della cellula.
- L'alterazione di questo gene c**olpisce** soprattutto le **cellule della cartilagine di accrescimento**, che necessitano particolarmente di questo segnale per moltiplicarsi.

- **Mutazioni nel gene** dell'*FGFR3* lo rendono **costitutivamente attivato** (sono infatti mutazioni definite come "guadagno di funzione")
- **l'*FGFR3* mutato** è in **grado di segnalare continuamente alla cellula** un **segnale negativo,** col **risultato di inibire l'allungamento dell'osso.**
- **L'acondroplasia si trasmette con modalità autosomica dominante,**



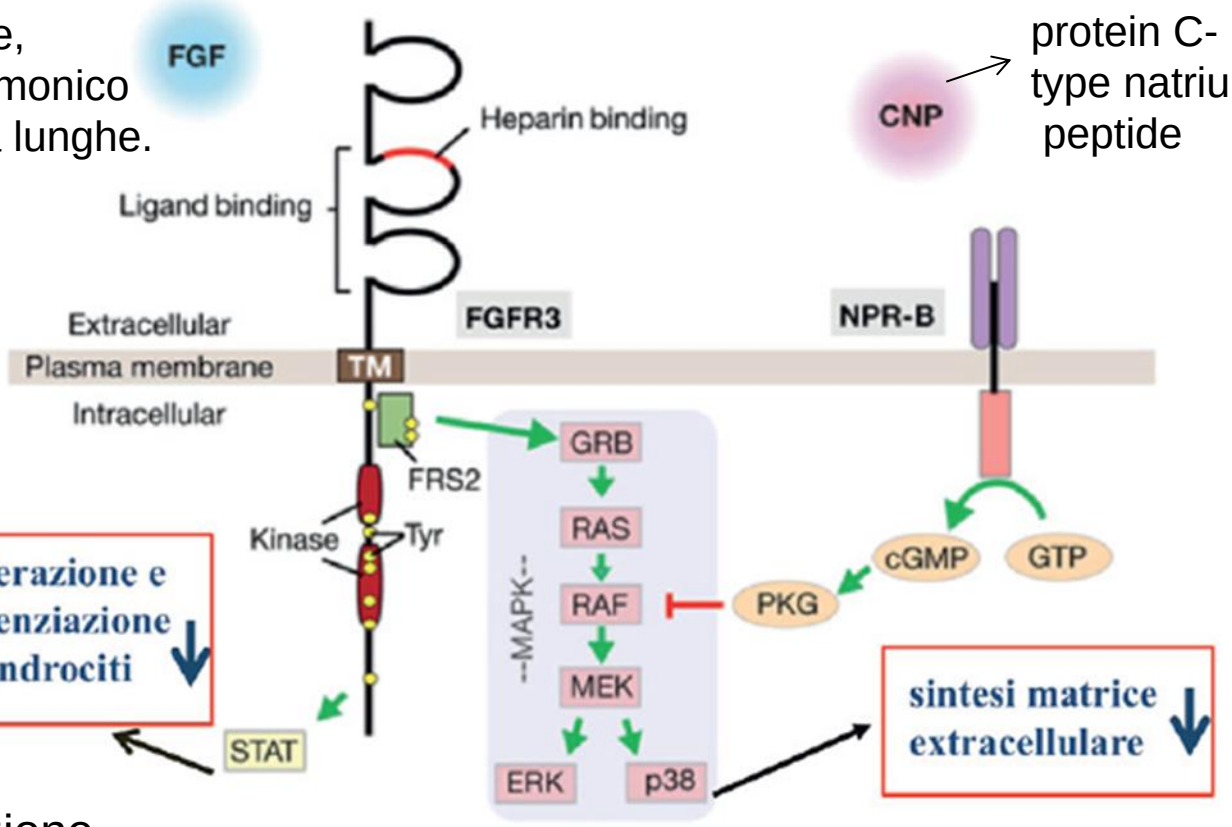
Acondroplasia:
mutazione **G1138A** (sostituzione di un residuo Gly con uno Arg in posizione 380 nel dominio transmembrana della proteina codificata dal gene *FGFR3*
in ~98% dei casi

Basi biologiche

- Il gene coinvolto si trova sul cromosoma 4
- contiene l'informazione per produrre **una proteina chiamata "recettore del fattore di crescita dei fibroblasti di tipo 3", FGFR3.**
- **Questo recettore permette** alle cellule di r**icevere** una particolare "**molecola segnale" (FGF)** che stimola le cellule stesse a **moltiplicarsi.**

- Il recettore FGFR3, normalmente attivato da uno dei fattori di crescita dei fibroblasti (FGF), inibisce la proliferazione dei condrociti e ne induce la maturazione, favorendo uno sviluppo armonico della crescita delle ossa lunghe.

Struttura e segnale di trasduzione di FGFR3



Nei pazienti con **acondroplasia** questa **funzione** risulta ampia-mente disregolata, causando un'eccesiva riduzione della proliferazione e differenziazione dei condrociti.

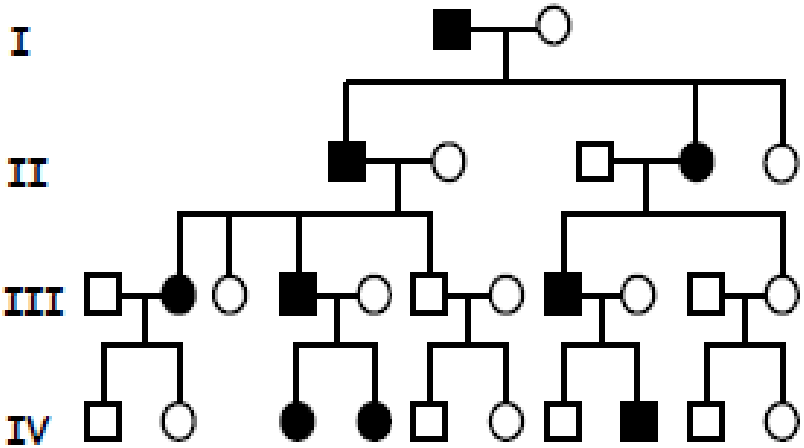
- Non esiste ad oggi nessuna terapia in grado di guarire dall'ACP (Acondroplasia)
- Attualmente una delle possibilità per migliorare la qualità della vita dei pazienti è l'intervento ortopedico, per correggere la curvatura della schiena e per aumentare l'altezza

- L'operazione mira ad allungare chirurgicamente le ossa del femore e della tibia, consentendo di "guadagnare" circa 20 centimetri in altezza.
- Questa operazione comporta un lungo periodo di immobilità ed un grosso carico fisico e psichico per il paziente e perciò la sua opportunità va valutata attentamente insieme al medico

Analisi della segregazione della malattia di Huntington

- **La malattia di Huntington, anche chiamata Corea di Huntington,** è una **malattia neuro-degenerativa** ereditaria
- È caratterizzata da disturbi del movimento (corea), modificazioni della personalità e demenza.
- E' **causata da mutazioni gain-of-function della proteina huntingtina** (tossicità cellulare della proteina prodotta).

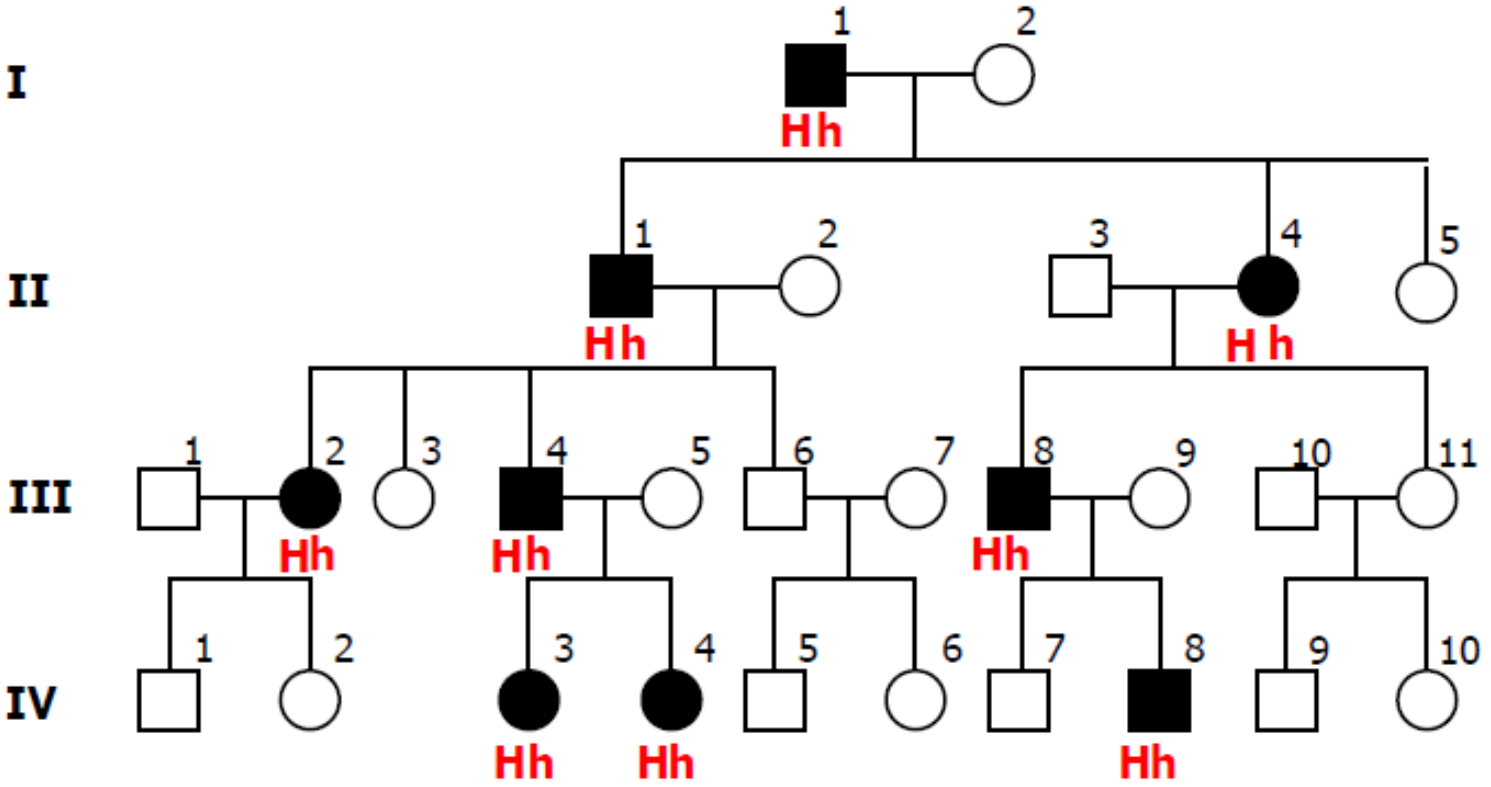




- La malattia viene espressa in egual misura nei maschi e nelle femmine:
  - il carattere è AUTOSOMICO
  - La malattia è presente in tutte le generazioni: il **carattere è DOMINANTE**

Analisi della segregazione della malattia di Huntington

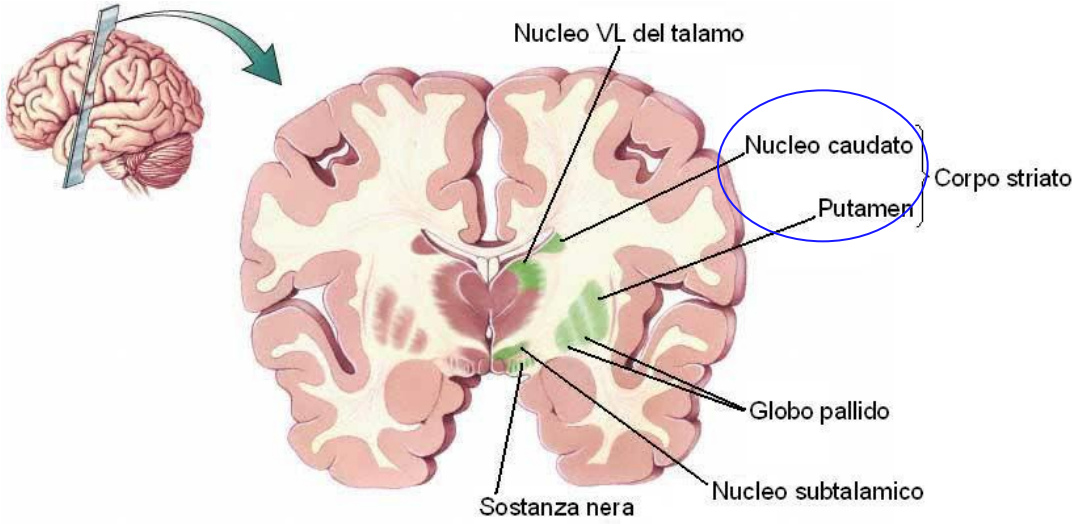
- I soggetti affetti dovranno **possedere almeno un allele *H***
- L'altro allele, se il genitore è sano e quindi omozigote recessivo, sarà un allele *h*. Come pure i soggetti affetti con figli normali dovranno possedere un *h*



CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA

- **Grave perdita neuronale** nel caudato/putamen (posteriore e anteriore)

- Esordio della malattia : 35-45 anni;
  nel corso dei 15-30 anni incapacità di comunicazione;
  morte per immobilizzazione



- Alterazione genetica sul cromosoma 4
- Mutazione genetica di ***IT15 ("interesting transcript 15" /Htt***)che codifica per la **huntingtina** (**Htt**) , una proteina nucleare ubiquitaria che **lega un numero di fattori di trascrizione p**er regolare la trascrizione
- Mutazione del gene ***IT15*** potrebbe portare ad alterazioni metaboliche
  - **CAG** (normalmente ripetuta da 11 a 34 volte)
  - **+ residui di glutammina** espressi nella proteina
  - la malattia è tanto più precoce quanto maggiore è il numero delle ripetizioni

Malattie da Espansione di Triplette

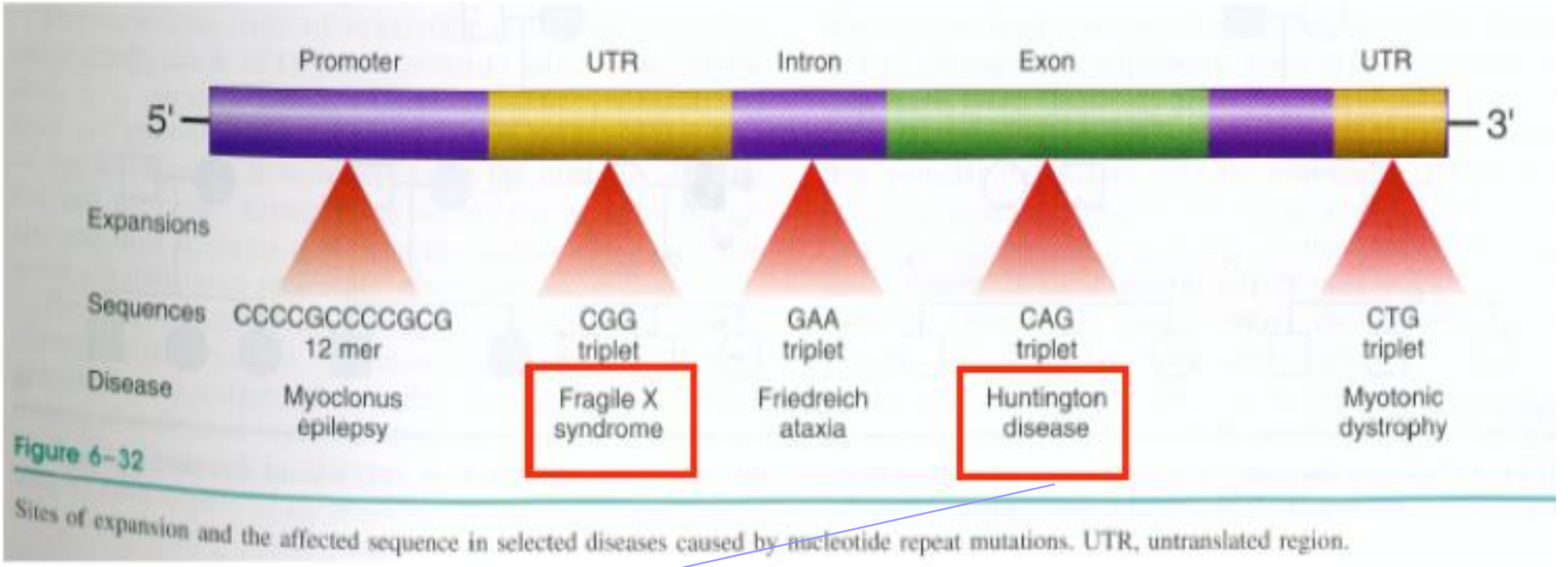


Figure 6-32

Sites of expansion and the affected sequence in selected diseases caused by nucleotide repeat mutations. UTR, untranslated region.

- N° rip. CAG allele normale. 9-36
- N° rip CAG allele mutato: fino a 120.

  CAG= Glutamina



- **Htt** importante nel meccanismo di **trasporto vescicolare assonico**
  - Fungerebbe da acceleratore del complesso della **dineina**,
  - la sua mutazione va a limitare se non annullare questo effetto propulsivo



The human brain, showing the impact of HD on brain structure in the basal ganglia region of a person with HD (top) and a normal brain (bottom).

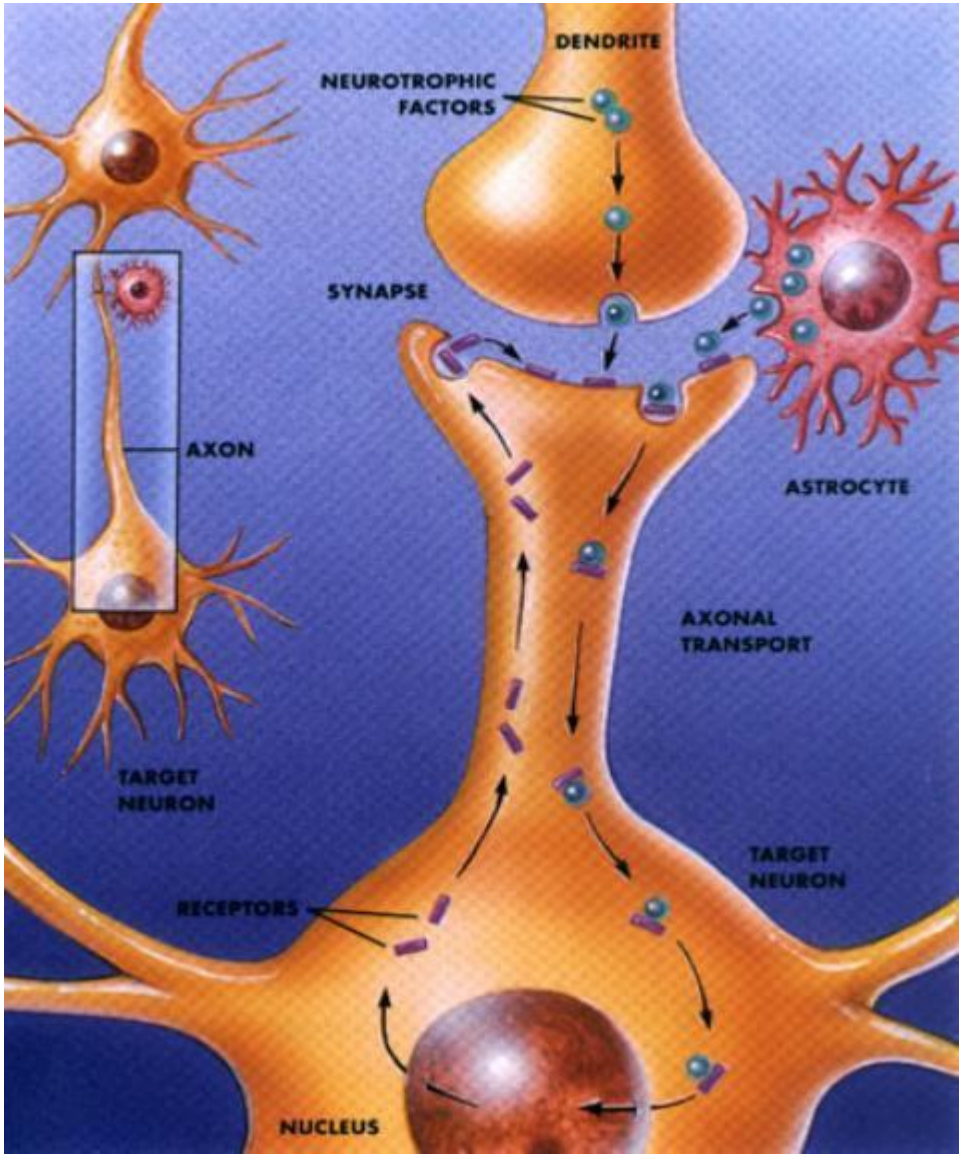
- La **huntingtina interagisce con proteine regolatrici quali le caspasi** (importanti per neuro-degenerazione). La proteina mutata va incontro a misfolding

© ELSEVIER, Inc. All rights reserved.



BDNF e Huntington

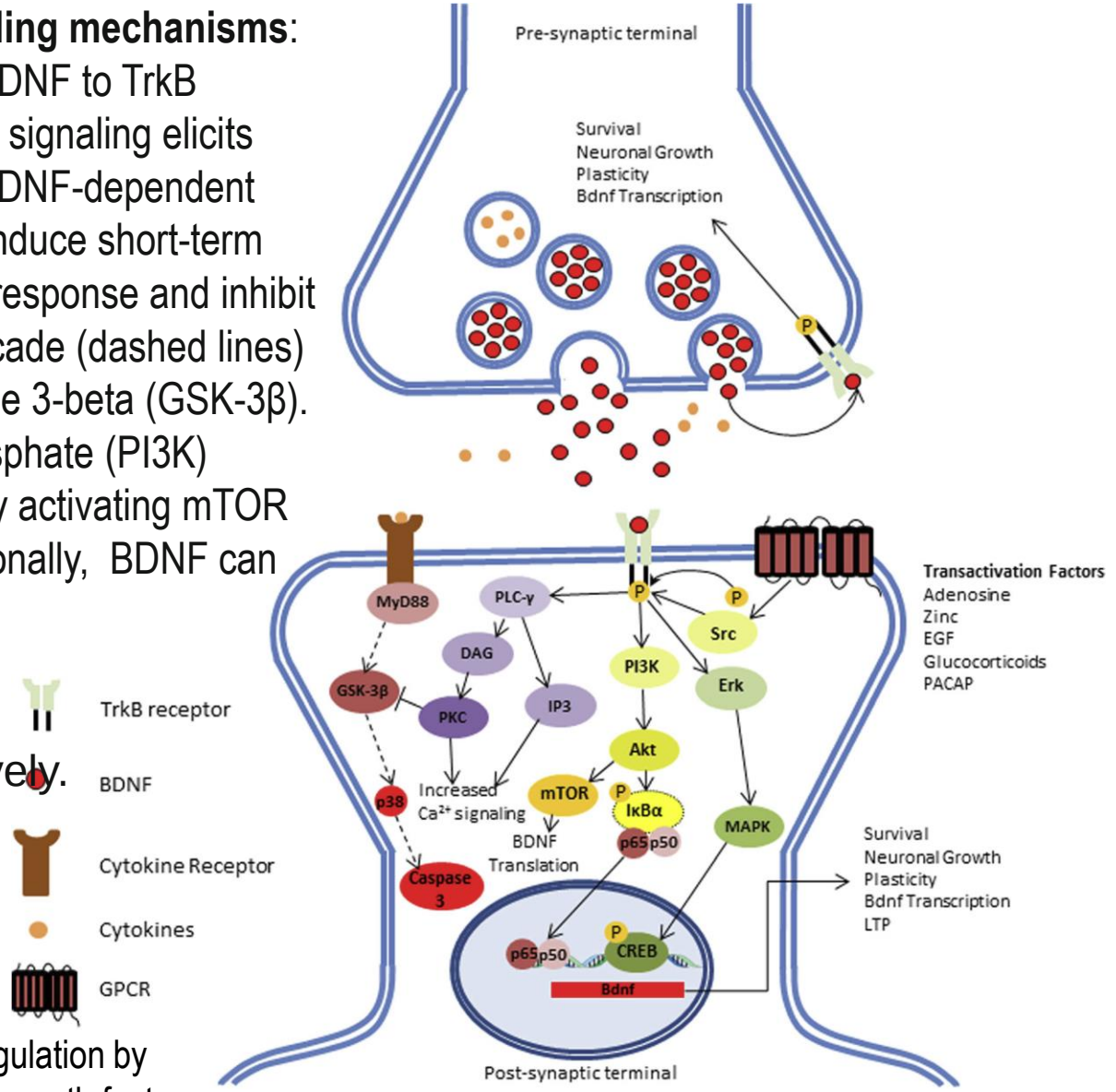
- Il composto proteico maggiormente incisivo sulla neuro-degenerazione è il BDNF (**Brain Derived Neurotrofic Factor or abreneurin)**
- Tutti i fattori neurotrofici – correlati al più noto fattore di crescita nervoso (acronimo inglese: NGF) – sono stimolanti della crescita nervosa che si trovano nella porzione centrale tanto quanto nelle periferie.
- Questo **mantiene in vita i neuroni evitandone l'apoptosi.**
- Il suo trasferimento dalla corteccia allo striato avviene tramite il trasporto assonico



BDNF induces survival-related signaling mechanisms

Giacobbo et al.2019,
Mol. Neurobiol.56: 3295

BDNF induces survival-related signaling mechanisms: In physiological conditions, binding of BDNF to TrkB receptor in either paracrine or autocrine signaling elicits three distinct down-stream pathways. BDNF-dependent phospholipase C-gamma (PLC-γ) can induce short-term signaling by increasing Ca2+ neuronal response and inhibit inflammatory-dependent apoptosis cascade (dashed lines) by inhibition of glycogen synthase kinase 3-beta (GSK-3β). Induction of phosphatidylinositol 3-Phosphate (PI3K) induces transcription of BDNF mRNA by activating mTOR dependent translation of BDNF. Additionally, BDNF can modulate gene regulation by activating NF-κB and CREB transcription factors by inducing Akt and Erk downstream pathways, respectively. Gene modulation induces neuronal survival, growth, long-term potentiation (LTP), and de novo expression of BDNF. In addition, BDNF-independent transactivation of TrkB can also play an i mportant role in the neurotrophic pathway regulation by factors, such as adenosine, zinc, epidermal growth factor (EGF), glucocorticoids, and pituitary adenylate-cyclase-activating polypeptide (PACAP), further enhancing TrkB signaling in the synapse



2. MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE

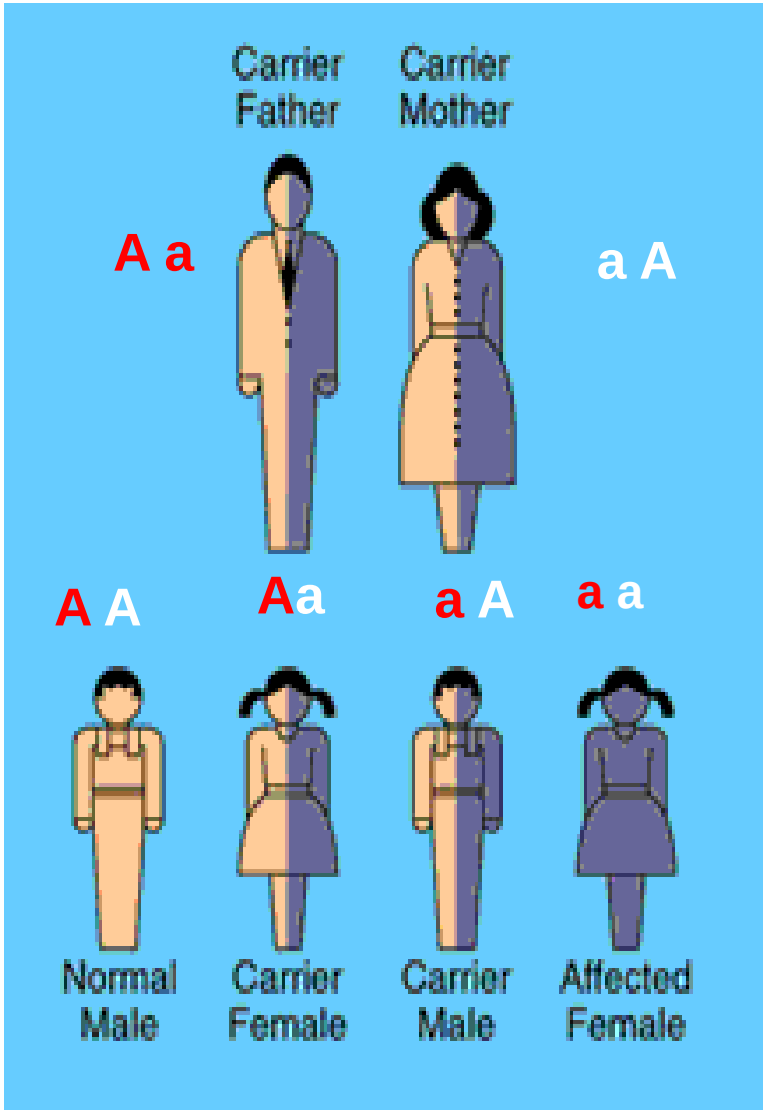
Eredita' Autosomica Recessiva

Caratteristiche

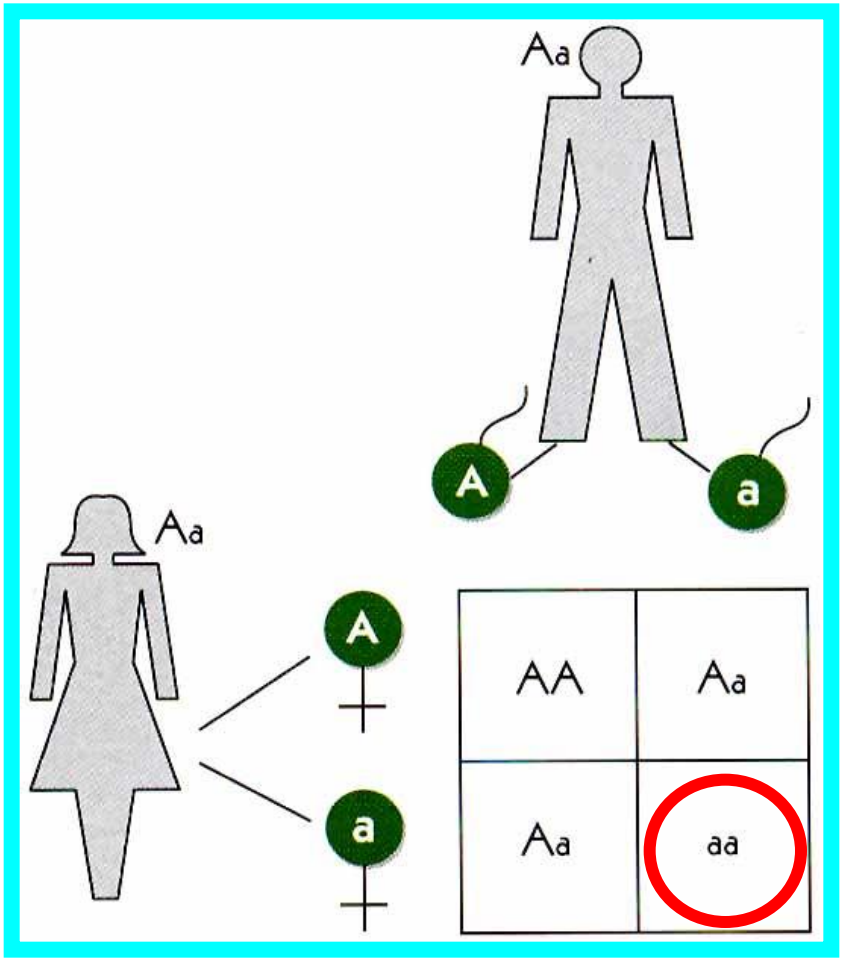
- Sono **necessarie due copie dell'allele mutato (*aa*)** per causare la **malattia**

- **In un incrocio tra due portatori vi è il 25% di rischio di avere figli affetti**

- **Maschi e femmine sono ugualmente affetti**



Rappresentazione della I legge di Mendel: nel quadro di Punnet sono riportati i possibili genotipi dei figli di genitori eterozigoti (Aa) per un carattere



Fenotipi:

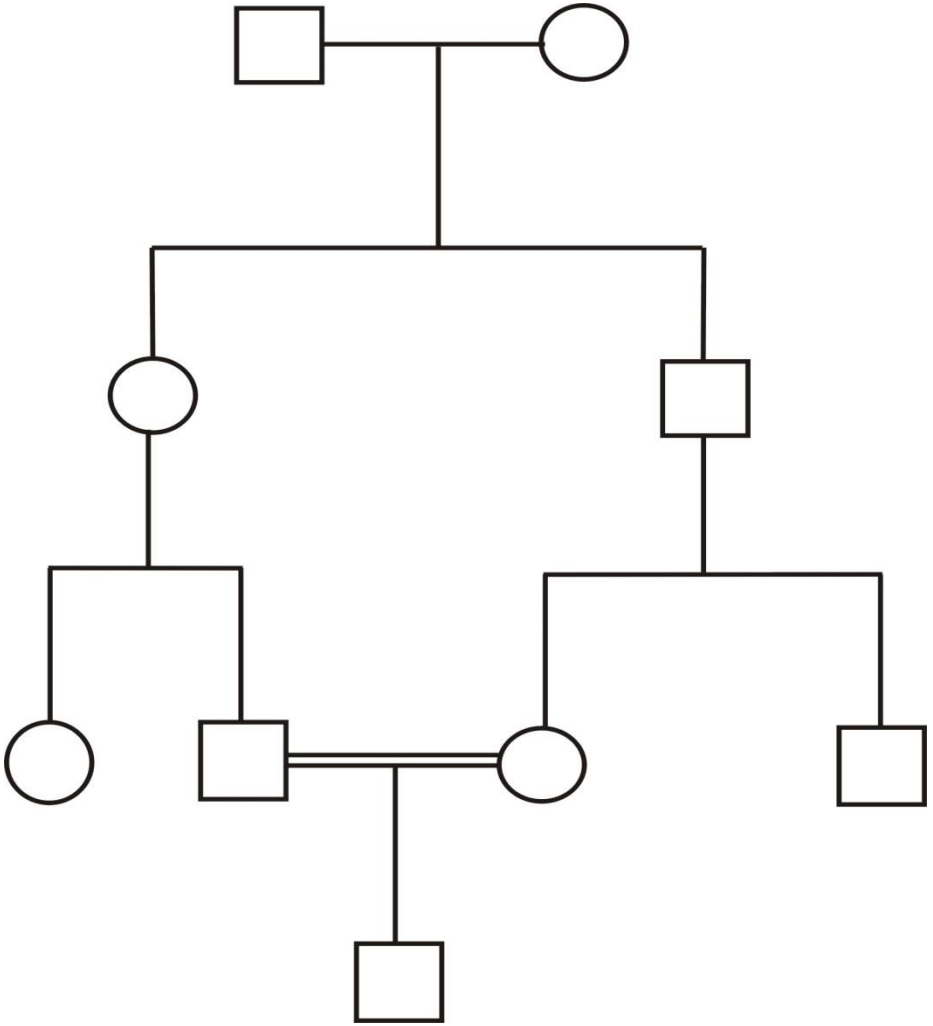
3 con carattere A

1 senza carattere A

CONSANGUINEITA'
cugini di primo grado

- Aumento del rischio di specie dal 3 al 6%

- Quindi due cugini primi rischiano il 6% di avere un figlio OMOZIGOTE AFFETTO da qualsiasi tipo di patologia autosomica recessiva



Eredita' Autosomica Recessiva

Esempi di caratteri umani ereditati secondo il modello della ereditarietà
AUTOSOMICA RECESSIVA

CAPELLI ROSSI



Aa x aa

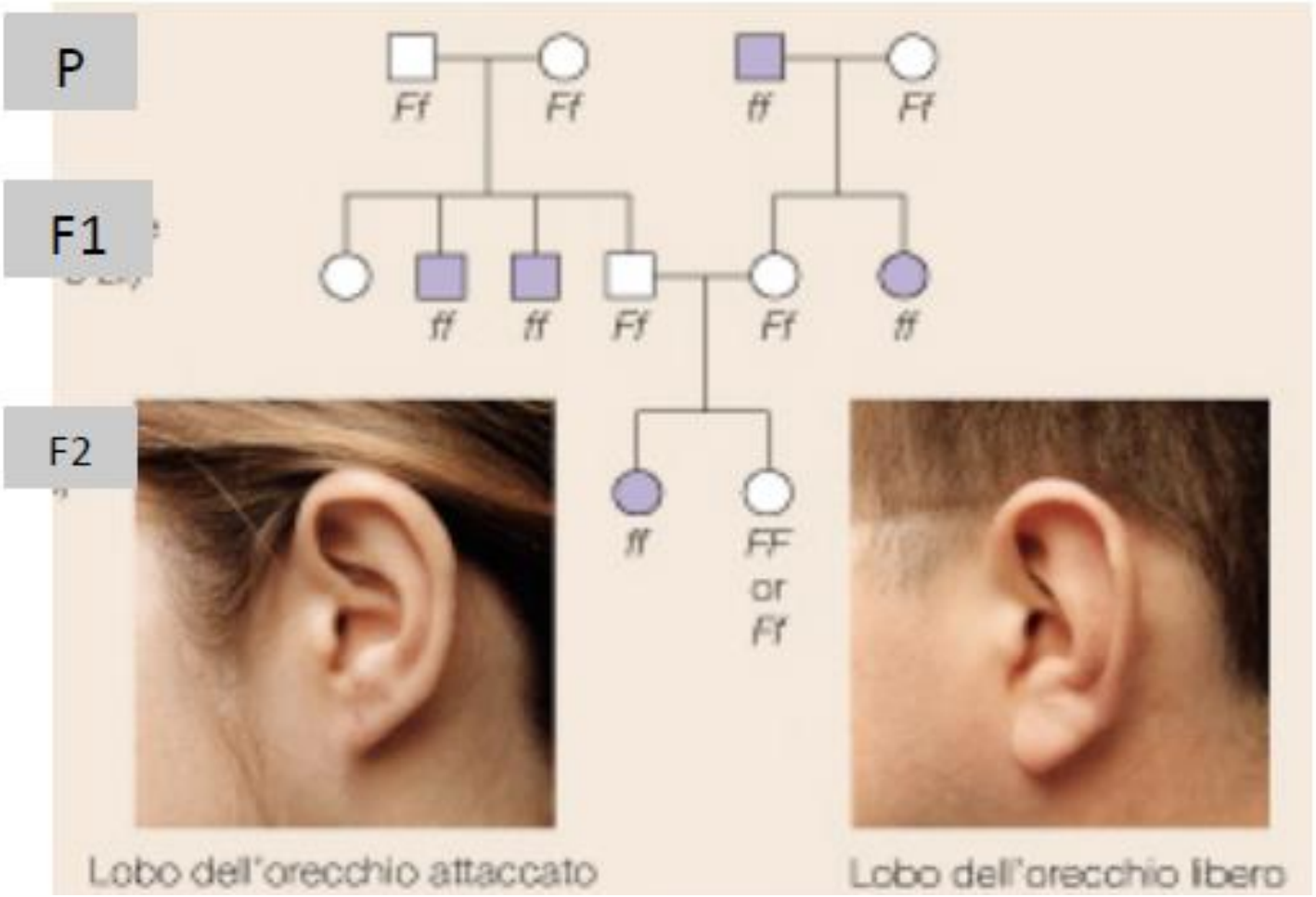
50%

gamete femminile \ gamete maschile	a	a
A	Aa	Aa
a	aa	aa

CENTINAIA DI MALATTIE GENETICHE MENDELIANE
- TALASSEMIA BETA
- FIBROSI CISTICA
- FENILCHETONURIA

EREDITA' AUTOSOMICA RECESSIVA

TRATTO RECESSIVO: LOBO ATTACCATO



Alcune malattie genetiche autosomiche recessive più frequenti

Malattia	Frequenza affetti nella popolazione
Emocromatosi ereditaria	*1/200-1/400 popolazione caucasica*
Anemia falciforme	*1/400-1/600 afro-americani, fino a 1/50 in Africa Centrale*
Sordità bilaterali (forme recessive)	*1/1.700*
Fibrosi cistica	*1/2.000-1/4.000 popolazione caucasica*
Beta-talassemia	*1/4.000 Mediterraneo, fino a 1/250 in Sardegna*
Tay-Sachs	*1/3.000 Ebrei Ashkenazi*
Atrofia muscolare spinale	*1/6.000*
Rene policistico infantile	*1/70.000*

Esempi di malattie autosomiche recessive: la beta - talassemia

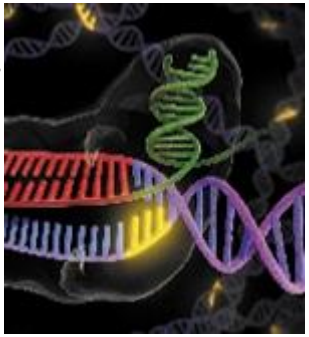




- Mutazioni nel gene della β-globina
- 4°-6° mese di vita: difficoltà di crescita e pallore, difficoltà di alimentazione…
- Se non si eseguono trasfusioni→ritardo di crescita, epatosplenomegalia, modificazioni scheletriche, febbricola
- Morte tra i 3 e i 6 anni di vita
- Diagnosi: grave anemia microcitica, alterazioni quadro elettrof. emoglobine
- Terapia: trasfusioni (+chelanti del Fe), trapianto di midollo

Genetically modify human embryos

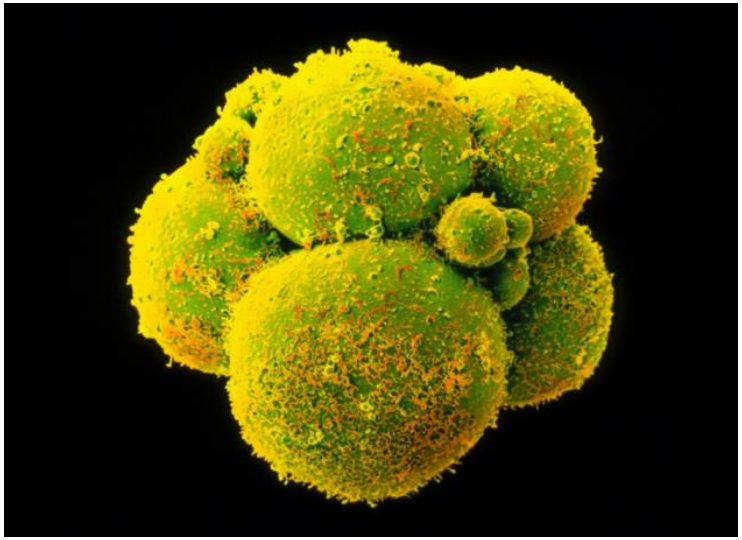
Liang *et al.*, Protein Cell, 2015, CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes



- Tried to mutate the human β-globin (HBB) gene i 'non-viable' embryos (β-thalassaemia)

7 of 86 embryos were successfully mutated
Much higher rates of off-targeting

Raise huge ethical concerns ...



FIBROSI CISTICA

DEFINIZIONE

- **Malattia genetica ereditaria**

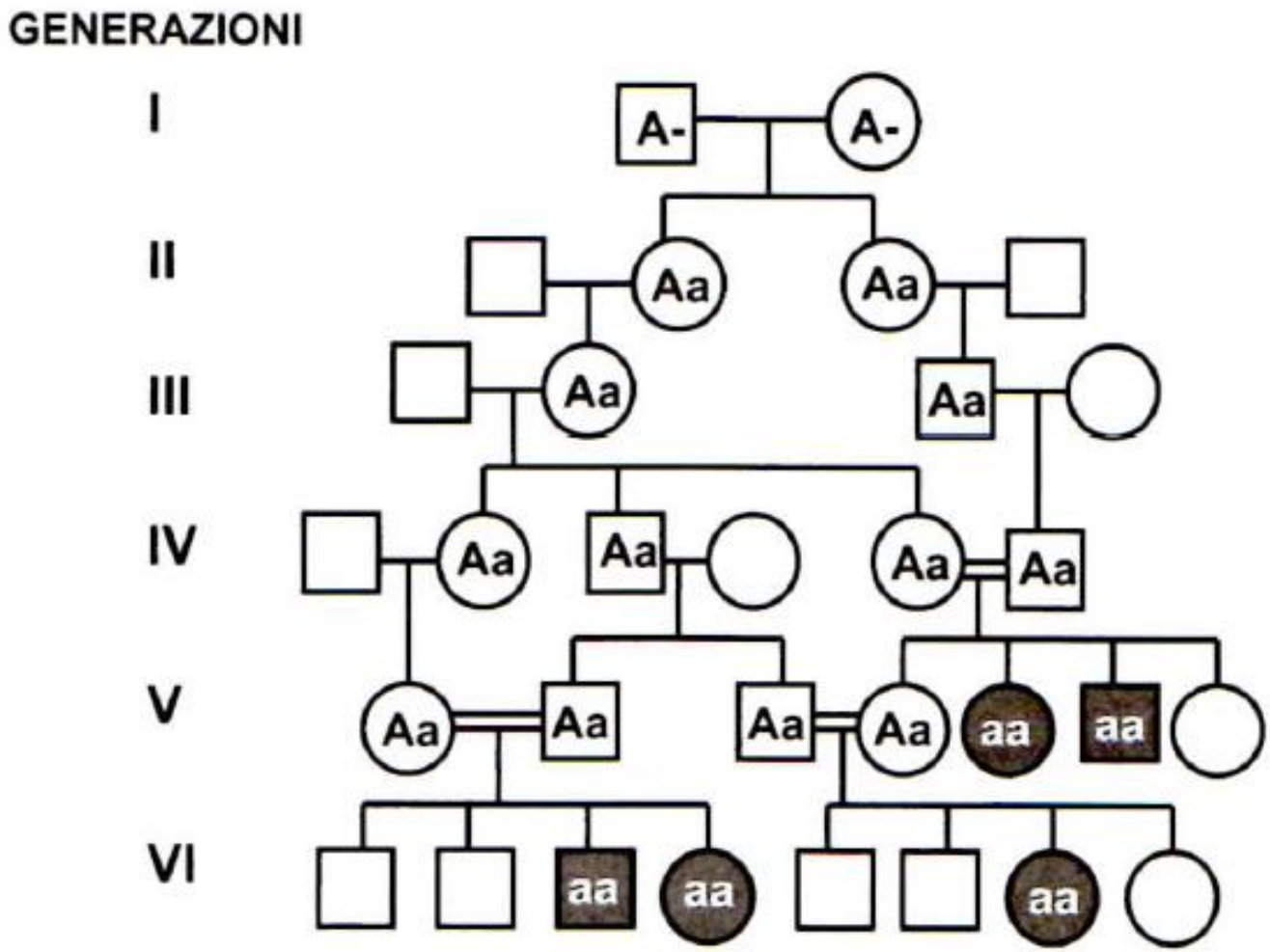
- **Difetto nella produzione di una proteina** (**Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; (CFTR)**

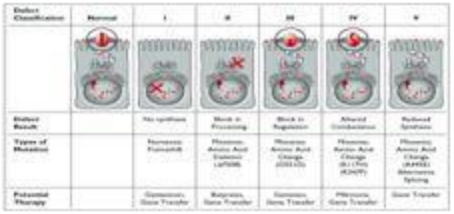
- **Anomalia di secrezione delle ghiandole esocrine**

- Ostruzione delle vie respiratorie, pancreatiche e biliari, con progressivo danno degli organi coinvolti

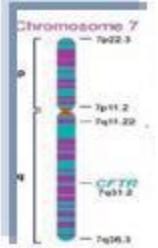
Eredità autosomica recessiva: fibrosi cistica

Albero di una famiglia
in cui è presente la fibrosi cistica

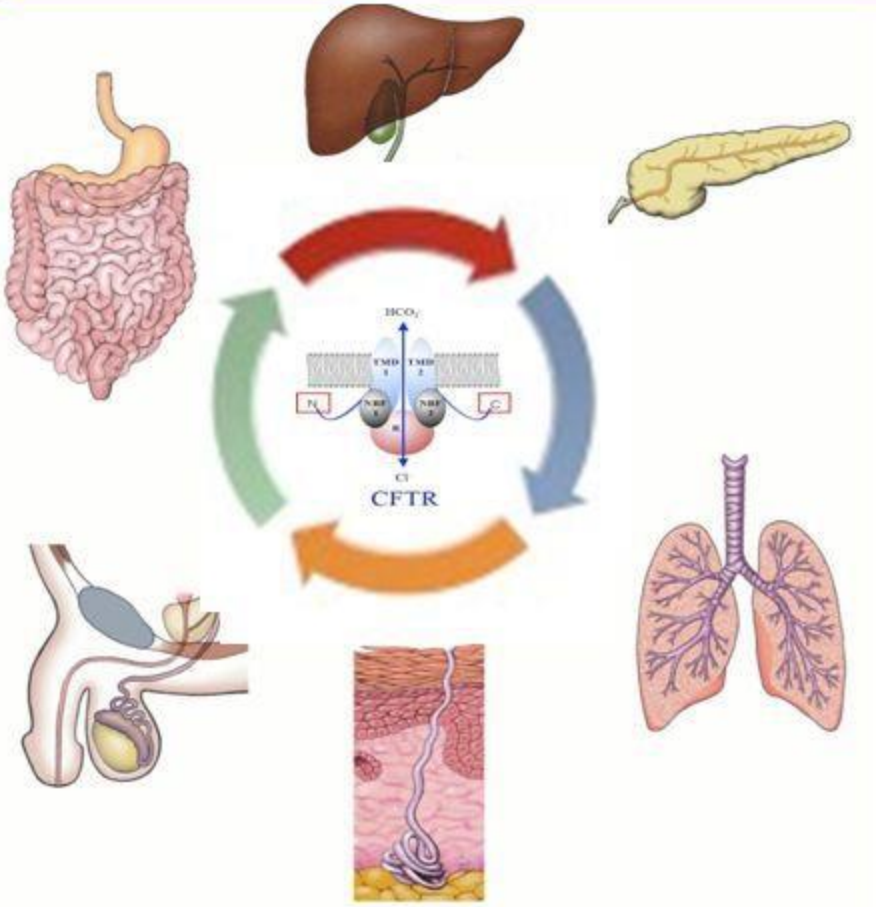




Fibrosi Cistica



Malattia genetica A.R. secondaria a difetto della proteina CFTR presente nelle cellule degli epiteli secernenti dove svolge azione di regolazione degli scambi idroelettrolitici



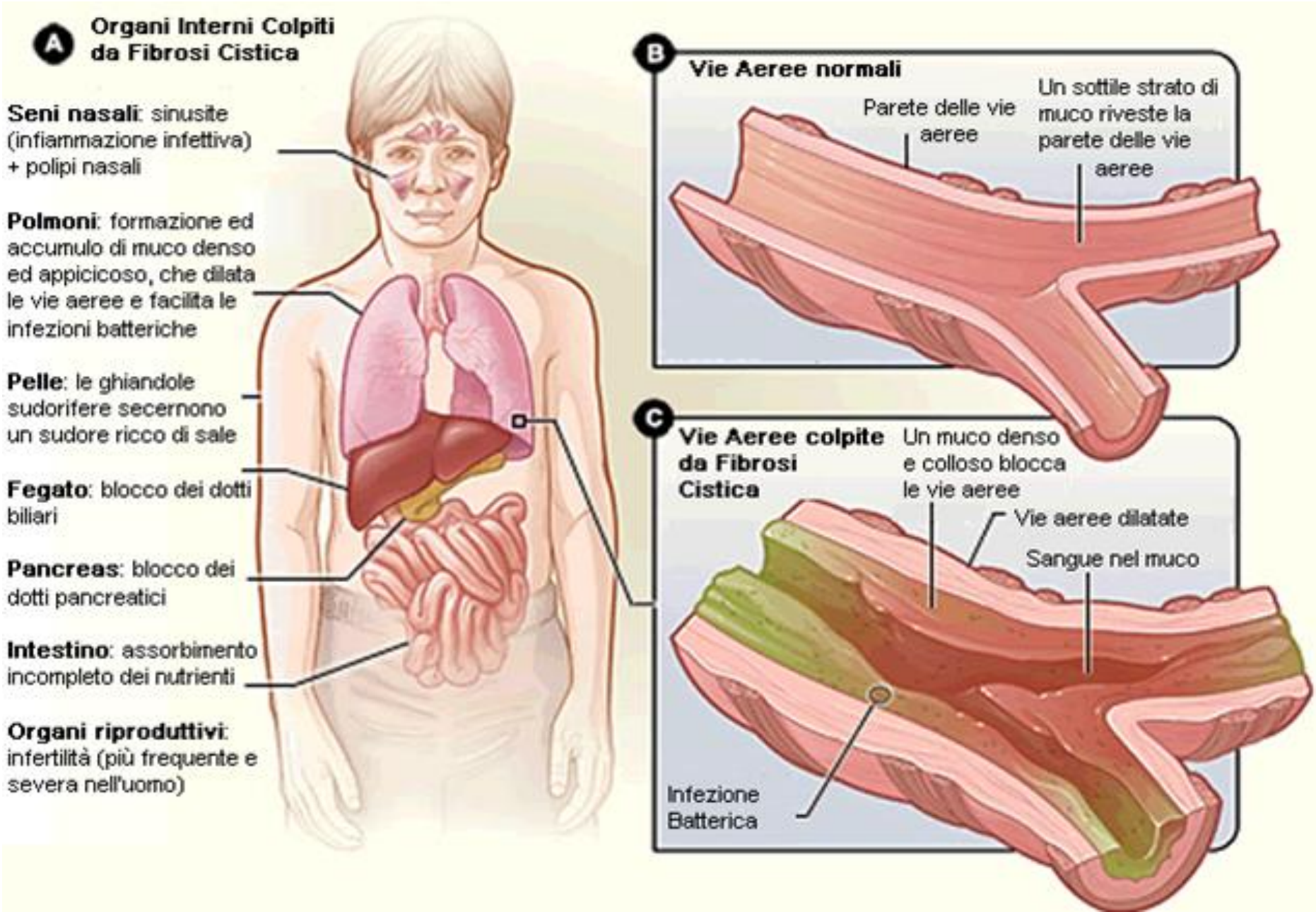
Incidenza variabile a seconda dell'area geografica (1:2500-1:3500)

Elevata frequenza di portatori (1:25)

Malattia multiorgano, cronica e progressiva

Prognosi migliorata negli ultimi anni

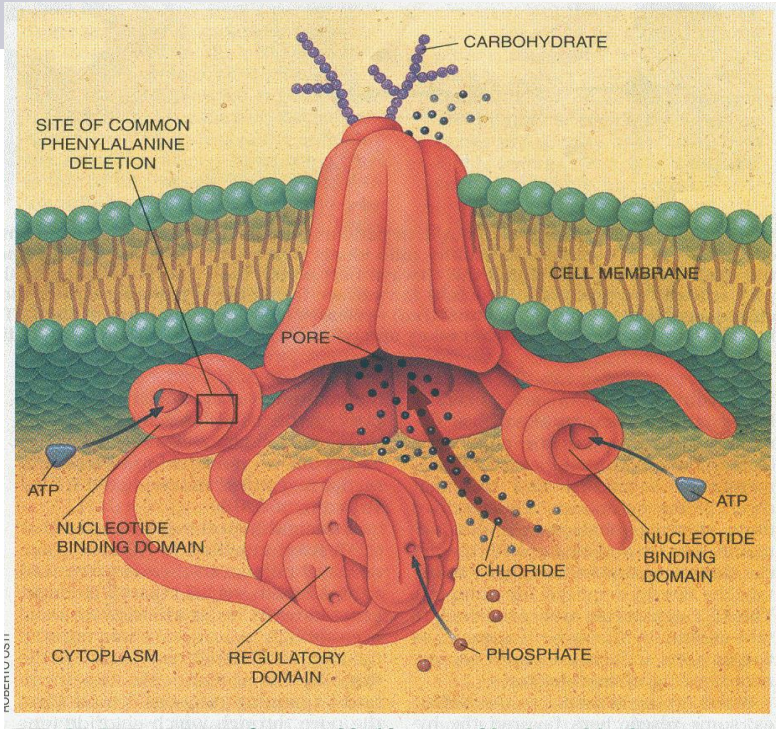
Organi colpiti



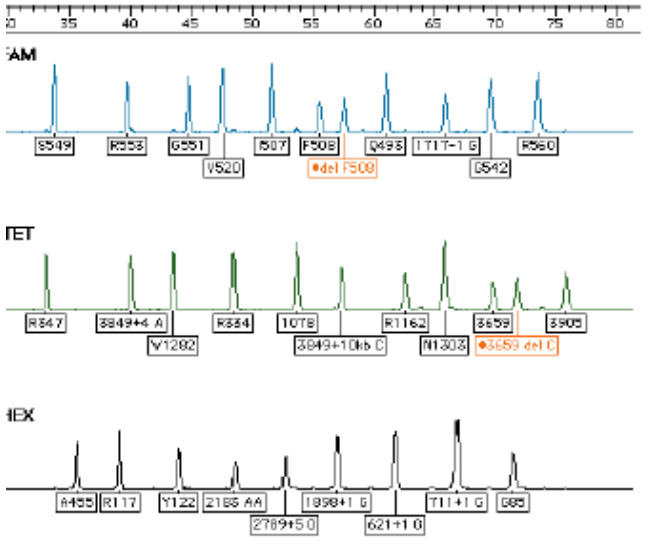
Gene CFTR

(**C**ystic **F**ibrosis **T**ransmembrane **R**egulator)

- localizzato sul cromosoma 7q31
- **Canale per il passaggio di ioni cloro**
- Oltre 700 mutazioni note nel mondo
- In Italia ~ 40 mutazioni più frequenti (ΔF508: ~51%)



OLA

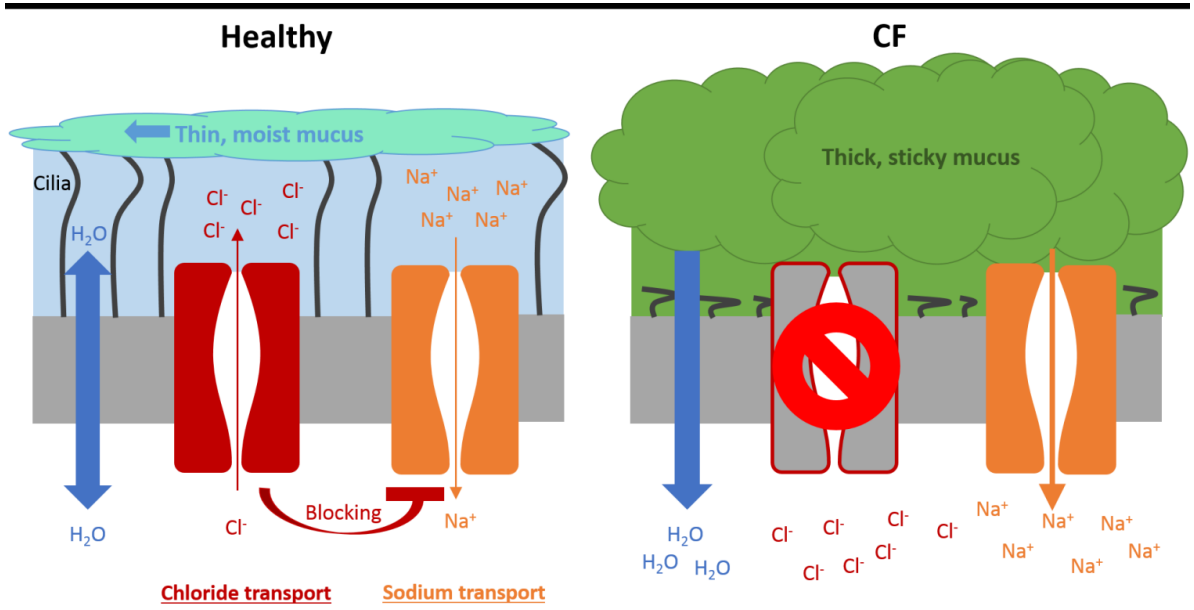


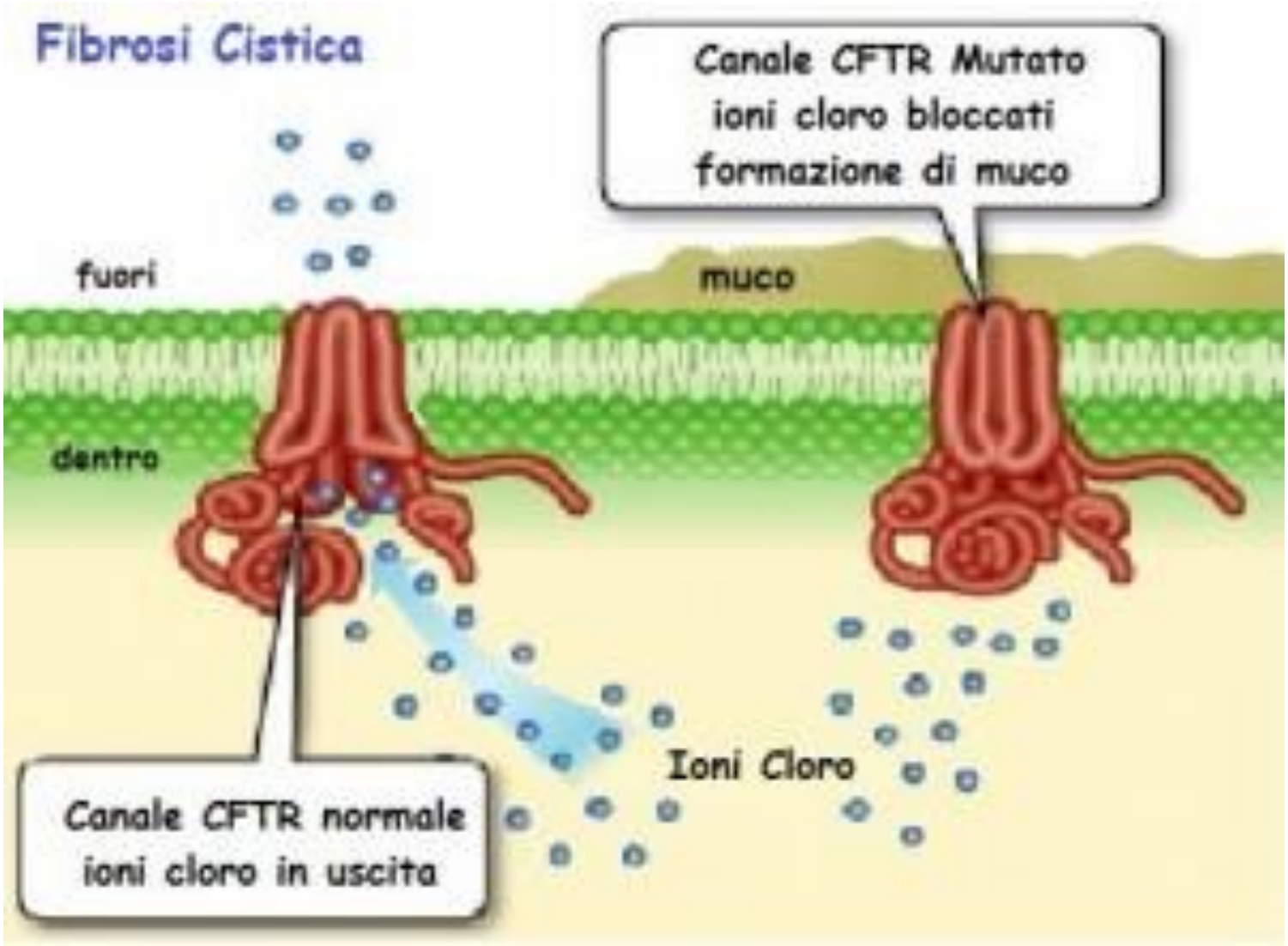
Tecniche utilizzate per la ricerca di mutazioni frequenti e note OLA (OligoLigationAssay)

Tipo	Descrizione
1	**Mancata espressione**. Il gene CTFR non è trascritto o tradotto.
2	**Misfolding.** Il gene è trascritto, ma la proteina non compie un regolare ripiegamento e, pertanto, non è funzionale.
3	**Mancato funzionamento**. La proteina CFTR, a seguito di variazioni nella struttura, non è pienamente funzionale pur essendo correttamente inserita nella membrana plasmatica.
4	**Scarso transito di cloro**. La proteina CFTR, per un variazione nella struttura primaria, non **è capace di far passare un sufficiente numero di atomi di cloro.**
5	**Turnover elevato o sintesi ridotta**. La proteina è sintetizzata correttamente, ma viene espressa in un quantitativo inferiore oppure demolita troppo velocemente.

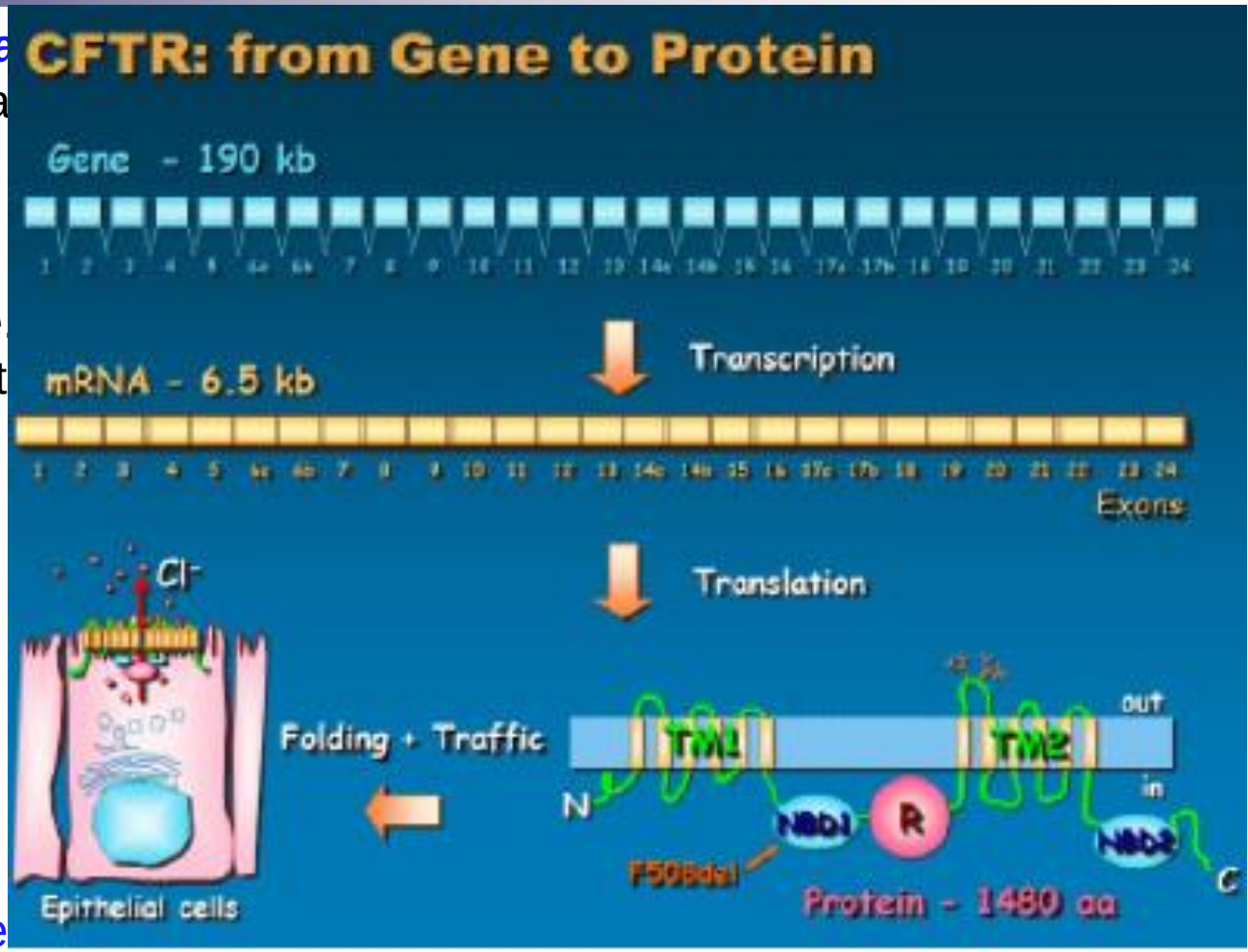
Gene CFTR
(Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator)

- Esso codifica per una **proteina di membrana** che ha come funzione principale, ma non unica, **il trasporto ionico attivo essendo un canale trans-epiteliale per il cloro**;
  - quindi il difetto si ripercuote in un'anomala regolazione del trasporto epiteliale dello ione cloro.
- Gene ***CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator)***
- Oltre alla tipica funzione di canale per il cloro, il CFTR interviene anche nella regolazione di altri canali ionici, *inibendo* ***l'attività del canale per il sodio EnaC*** (Endothelial Natrium Channel) e attivando un altro canale al cloro detto ORCC (**Outwardly Rectified Chloride** Channels);




Fibrosi Cistica
Canale CFTR Mutato
ioni cloro bloccati
formazione di muco
fuori
muco
dentro
Ioni Cloro
Canale CFTR normale
ioni cloro in uscita

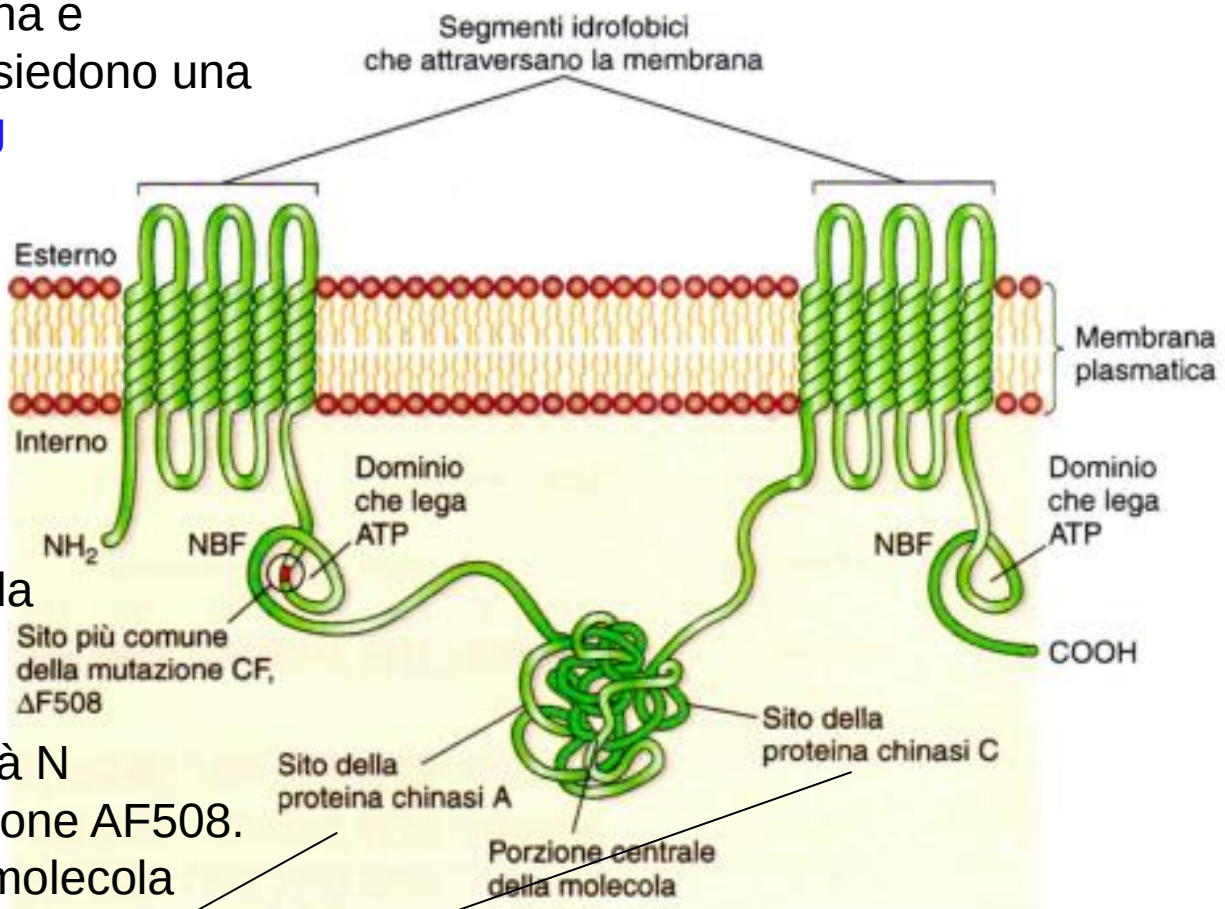
- La struttura della p**roteina CFTR,** costituita da 1480 aa , è simile a quella di altre proteine che servono per il trasporto di sostanze attra-verso la membrana cellulare.
- La **caratteristica** di quest struttura è data dalle eliche che, con funzione di canale, attraversano ripetutamente la membrana della cellula in cui la proteina si trova.
- In questo modello sono rappresentate in maniera schematica le



- eliche che attraversano la membrana cellulare (dette
- le zone dette domini (NBD-1 e NBD-2) che legano l'ATP, molecola che serve a fornire al canale l'energia per il funzionamento.
- Al centro, una zona regolatrice del funzionamento: R (Regulator) Domain.

Struttura proposta per il regolatore del trasporto transmembrana (CFTR) della fibrosi cistica.

- La proteina ha due segmenti Idrofobici che attraversano la membrana e
- dopo ciascun segmento possiedono una
- regione **Nucleotide-Binding Fold (NBF)** che lega ATP.
- La posizione della delezione di un aa, **causata da delezione di tre coppie di basi** nel gene della fibrosi cistica,
- Tale delezione si ritrova più frequentemente in pazienti affetti da una forma grave della malattia,
- specificamente si trova nel **primo NBF (**verso l'estremità N terminale); si tratta della mutazione AF508.
- La porzione centrale della molecola contiene siti che possono essere fosforilati dagli enzimi proteina chinasi A e proteina chinasi C.



STRATEGIE TERAPEUTICHE

- Cure croniche (fisioterapia respiratoria e somministrazione di enzimi pancreatici)
- Cure frequenti o subcontinue (antibioticoterapia, aerosol)
- Dieta equilibrata
- **Terapia medica e/o chirurgica delle complicanze e trapianto di organi**
- **(….in futuro… Terapia genica)**
- **I ricercatori stanno lavorando sulla trasmissione di una copia funzionante del gene *cf* usando virus**

II. CARATTERI/ MALATTIE X-LINKED

Eredità X-linked
(o Eredità legata all'X o eredità legata al sesso)

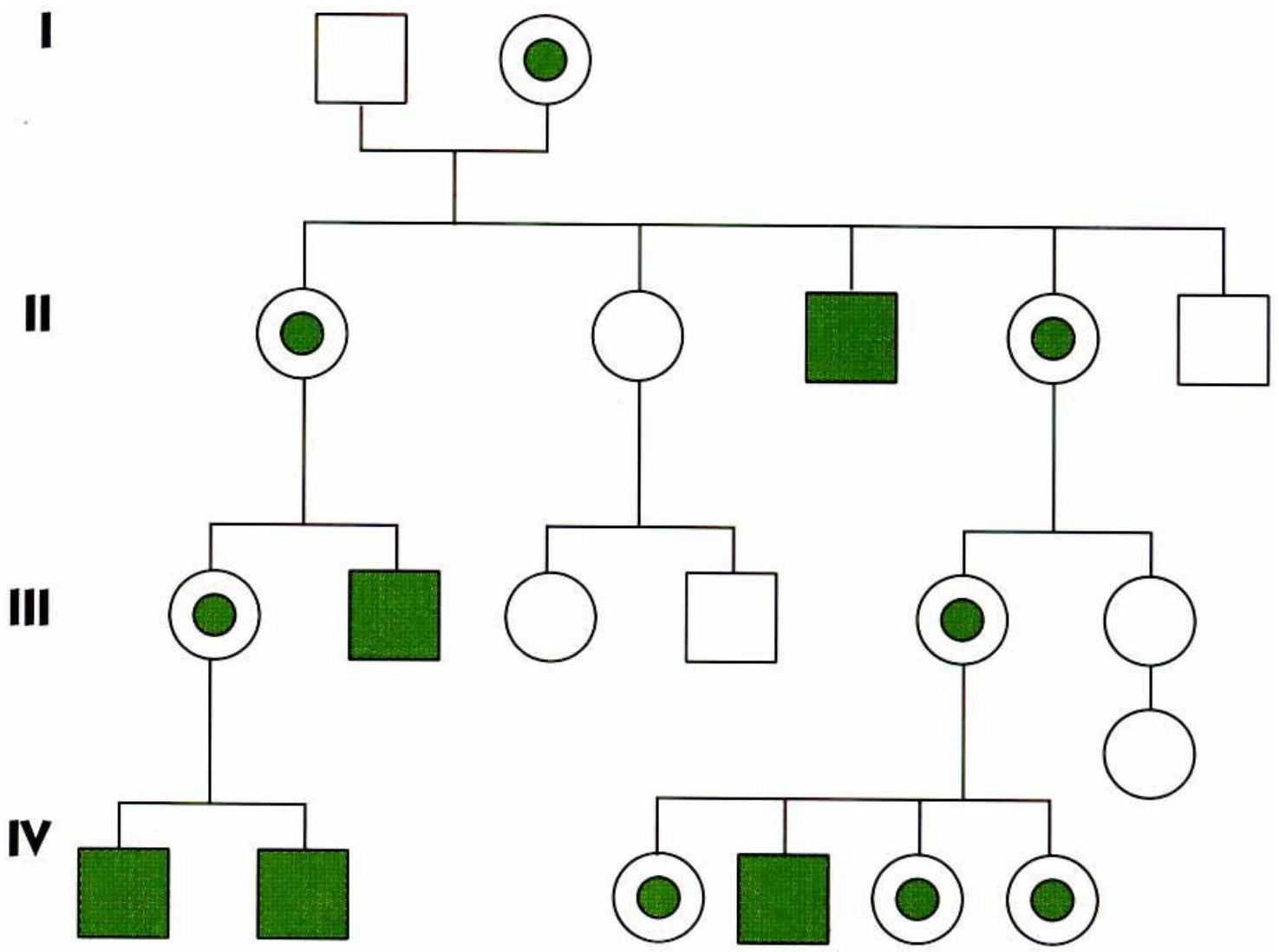
Femmine: XX
Maschi: XY



- Il sesso maschile è determinato dalla presenza del cromosoma **Y.**
- I maschi vengono anche detti EMIZIGOTI

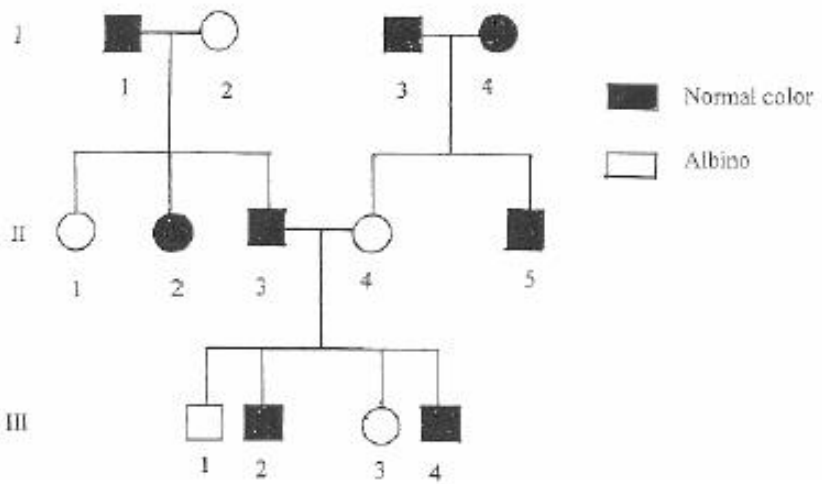
- L'eredità dei caratteri presenti sul cromosoma **X è quindi legata al sesso.**

Malattia a trasmissione X-linked: esempio di albero genealogico con trasmissione diagonale

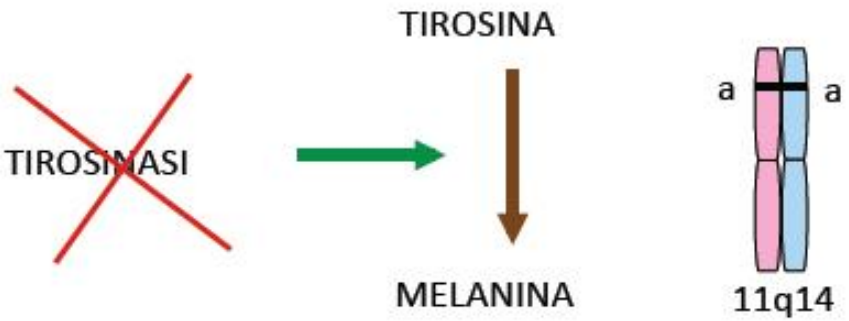


Eredità autosomica Recessiva

Esempio di malattia a trasmissione AUTOSOMICA RECESSIVA
ALBINISMO







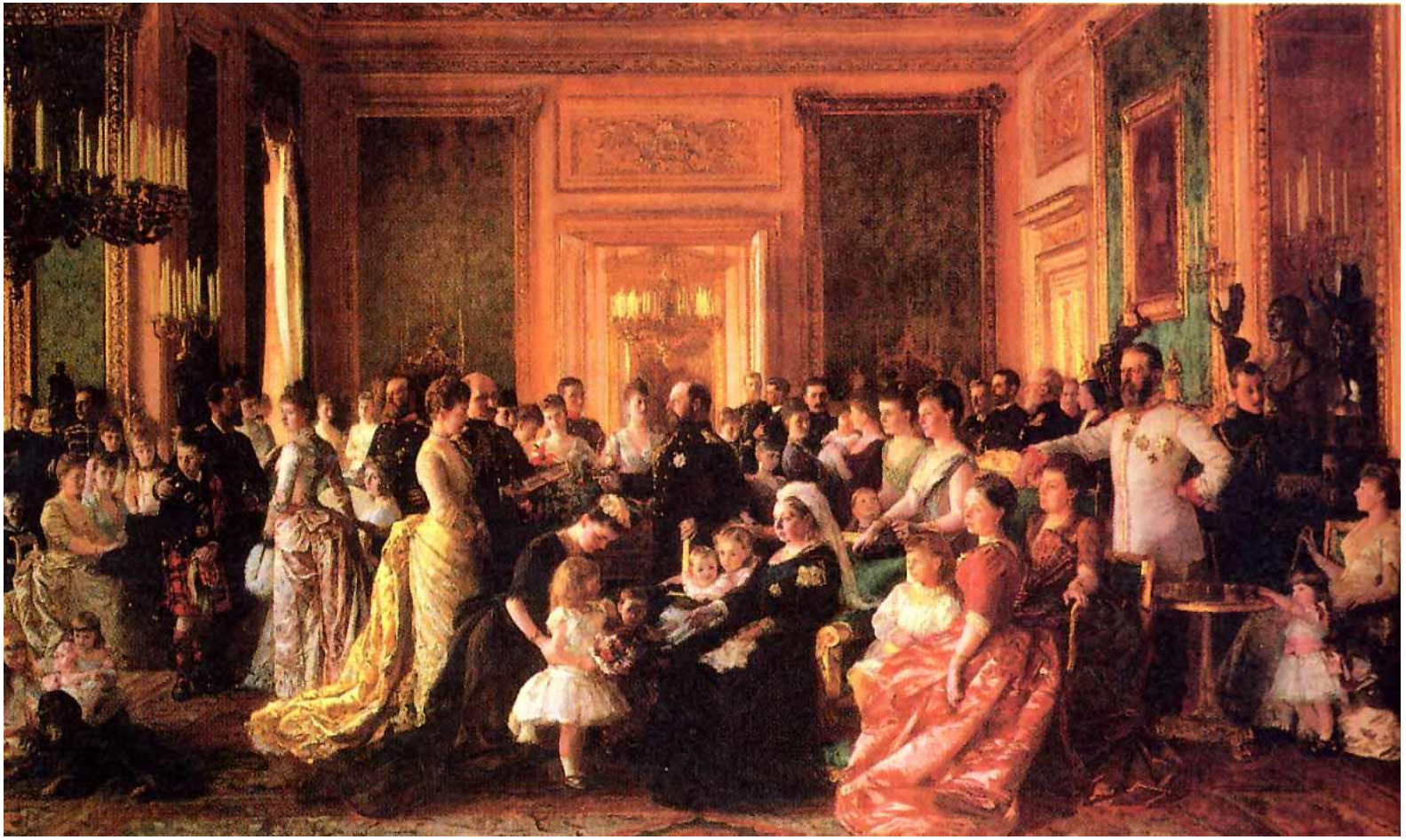
Regole generali per malattie recessive legate al cromosoma X

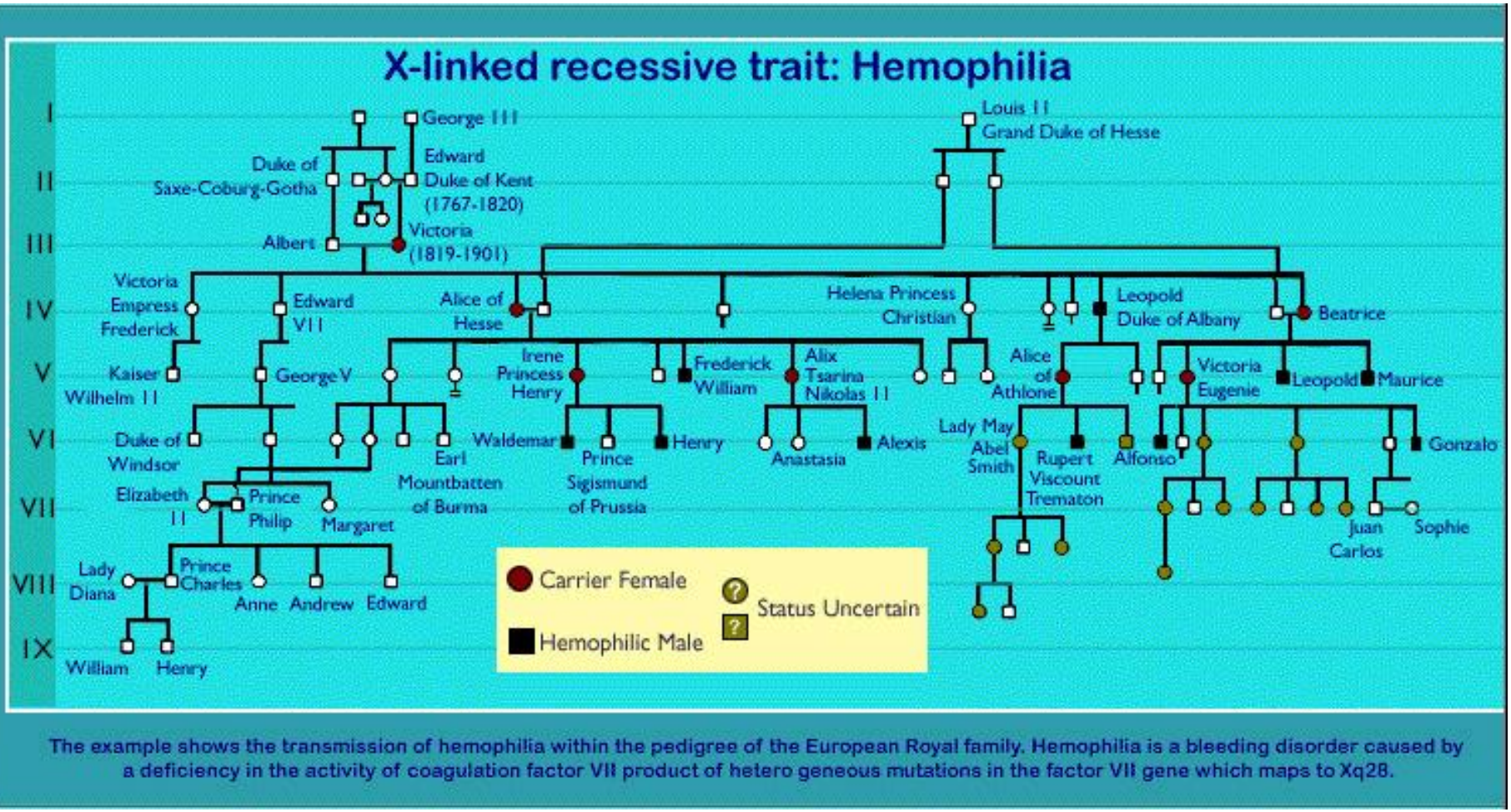
- ✓ La malattia è sempre **trasmessa attraverso una femmina eterozigote** che appare fenotipicamente normale
- ✓ La **femmina eterozigote trasmette il gene mutato a metà della prole:**
  - **statisticamente i figli maschi sono per metà affetti e per metà normali**;
  - le femmine presentano tutte un aspetto normale, ma sono per metà portatrici
- ✓ Le figlie di un maschio affetto sono tutte portatrici
- ✓ Gli individui affetti sono in prevalenza di sesso maschile

Principali malattie recessive legate all'X

MALATTIA	Frequenza per 10.000 maschi
Daltonismo	800
Ritardo mentale X fragile	5
Distrofia muscolare di Duchenne	3
Emofilia A (difetto di coagulazione da deficit di fattore VIII)	2
Emofilia B (difetto di coagulazione da deficit di fattore IX)	0.3

La regina Vittoria d'Inghilterra con parentela



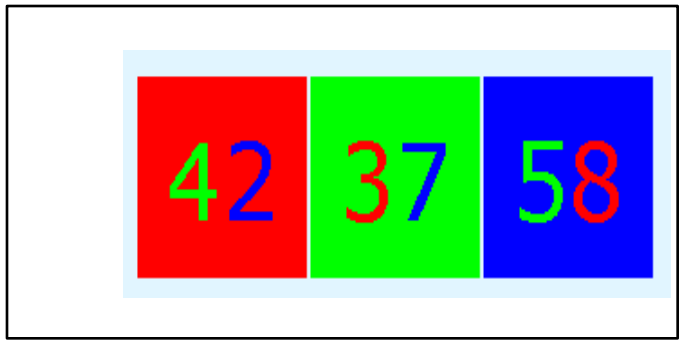


The example shows the transmission of hemophilia within the pedigree of the European Royal family. Hemophilia is a bleeding disorder caused by a deficiency in the activity of coagulation factor VII product of hetero geneous mutations in the factor VII gene which maps to Xq28.

Analisi della segregazione del 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 o sottoponendosi a un test specifico.
- L'alterazione genetica è **localizzata sul cromosoma X**

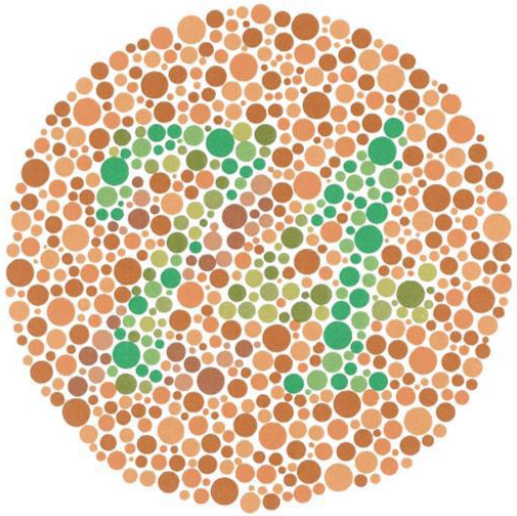
Esempio di test per la verifica della corretta visione dei colori

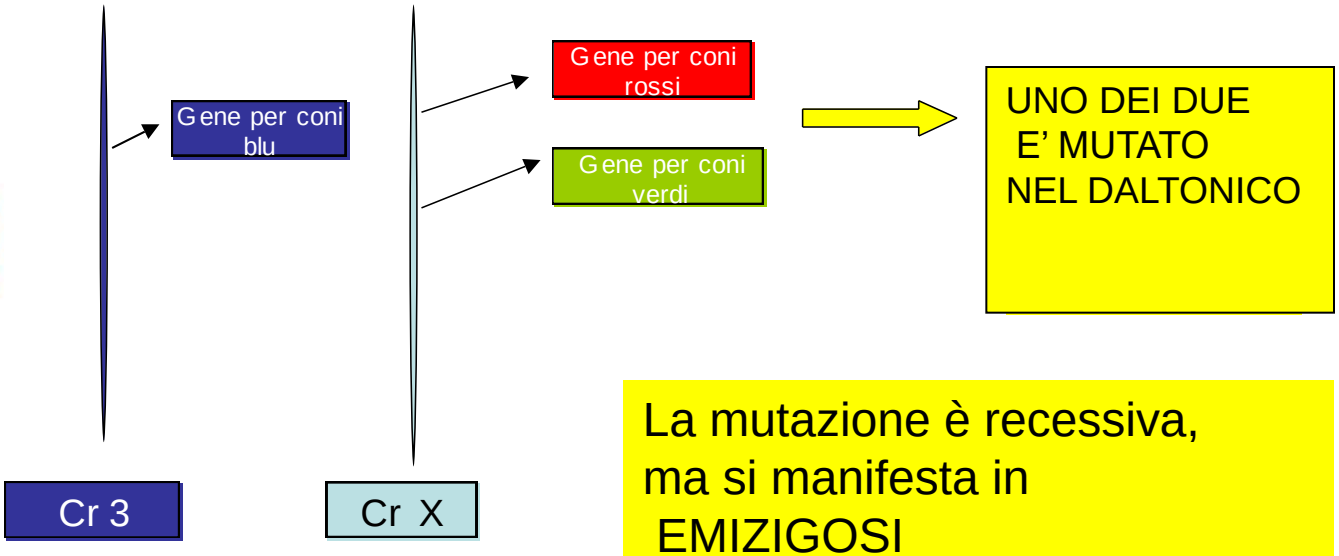


- Le persone dotate di normale capacità di discriminazione dei colori, nei riquadri leggono rispettivamente i numeri: 42, 37 e 58
- Quelle affette dalla più comune forma di daltonismo (totale confusione tra rosso e verde) leggono: 2, 7, 58

Eredità recessiva legata al sesso

Daltonismo: i colori vengono confusi, soprattutto il rosso col verde.

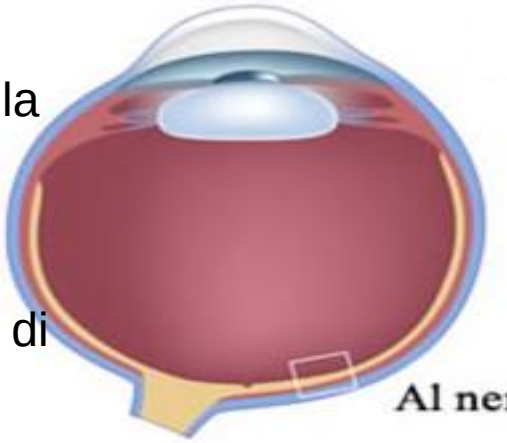


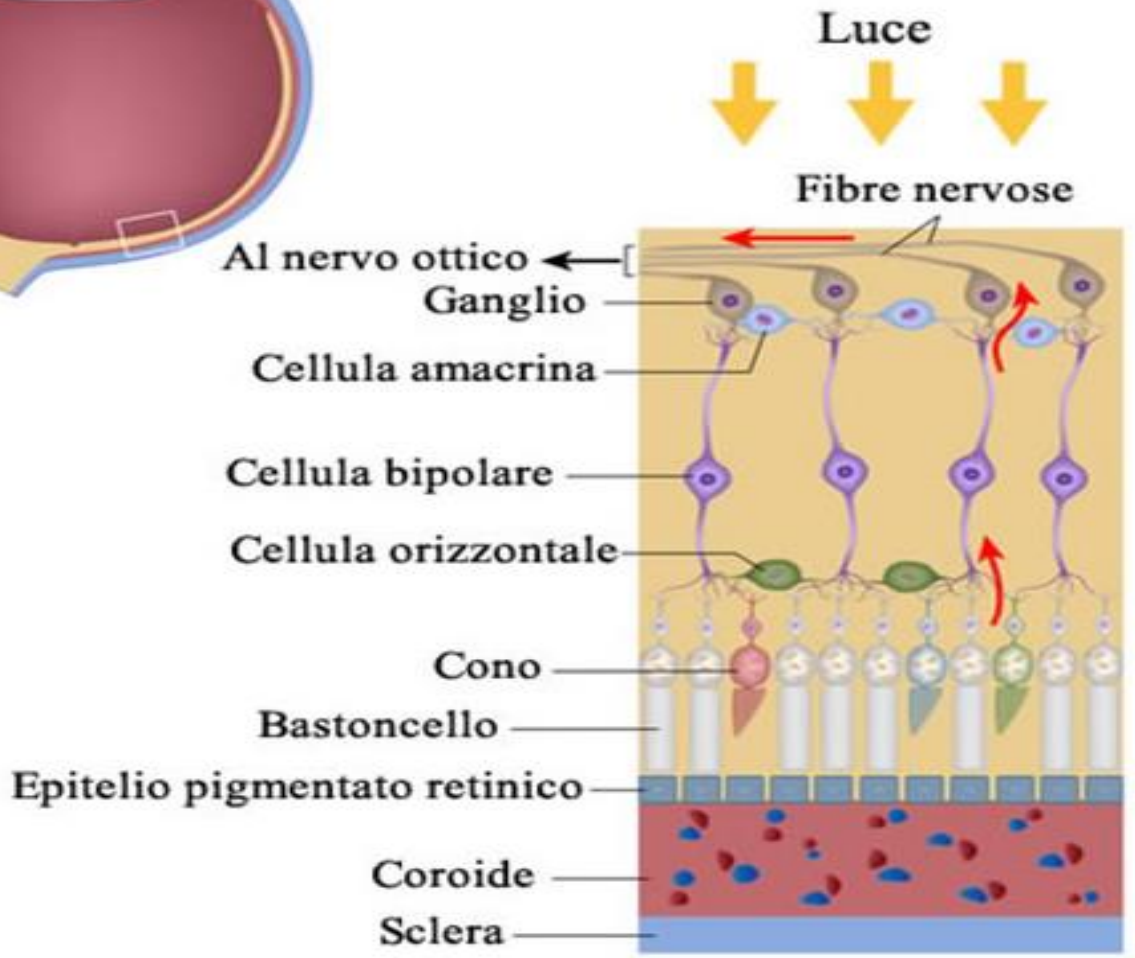


La mutazione è recessiva, ma si manifesta in EMIZIGOSI

Struttura della retina

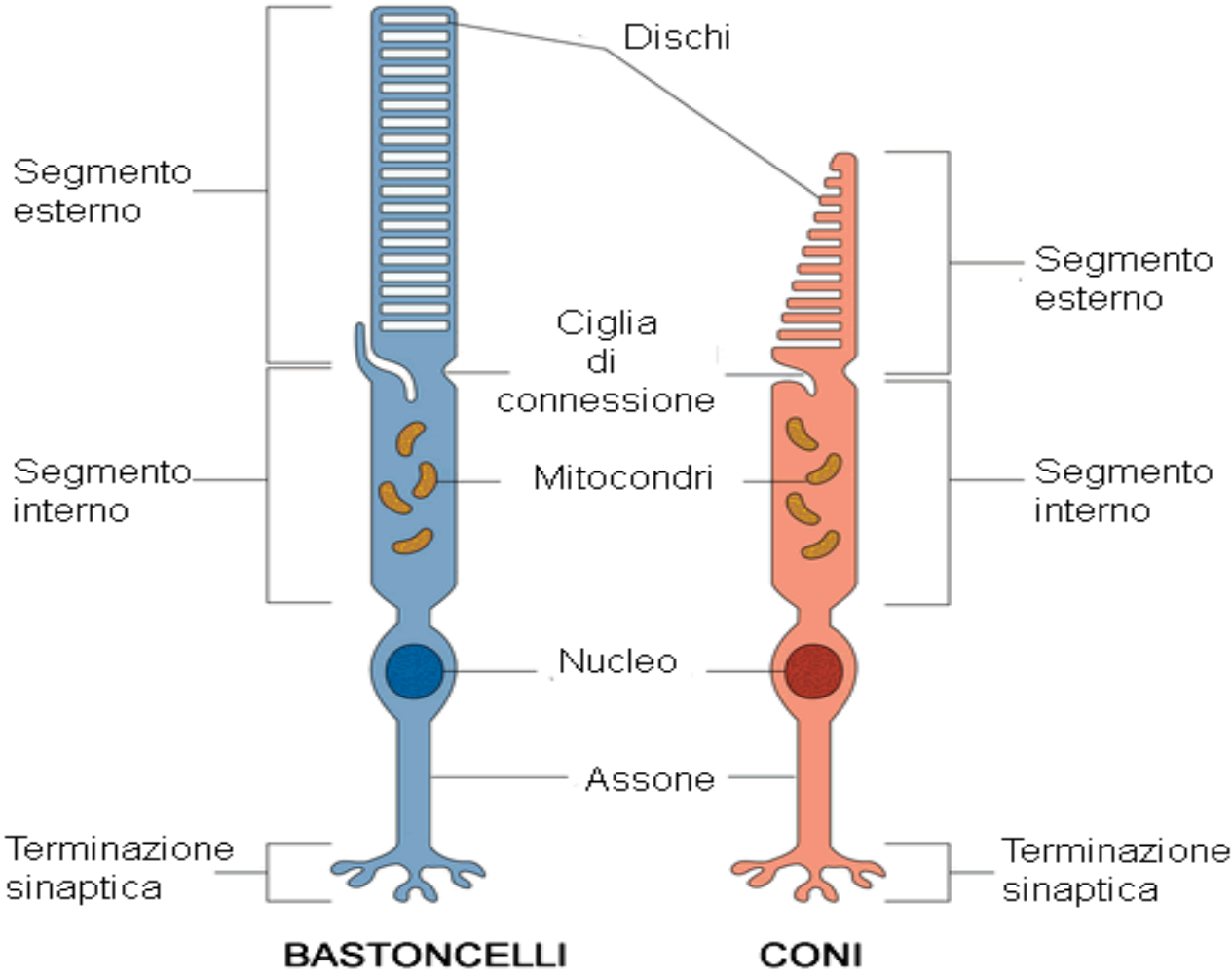
- La retina è una membrana disposta sulla superficie interna dell'occhio, formata da tre strati di tessuto nervoso, composti da vari di tipi di cellule:
  - Uno **strato interno** costituito da cellule gangliari;
  - Uno **strato intermedio** contenente le cellule bipolari;
  - Uno **strato più esterno**, a contatto con l'epitelio pigmentato, in cui si trovano i fotorecettori.





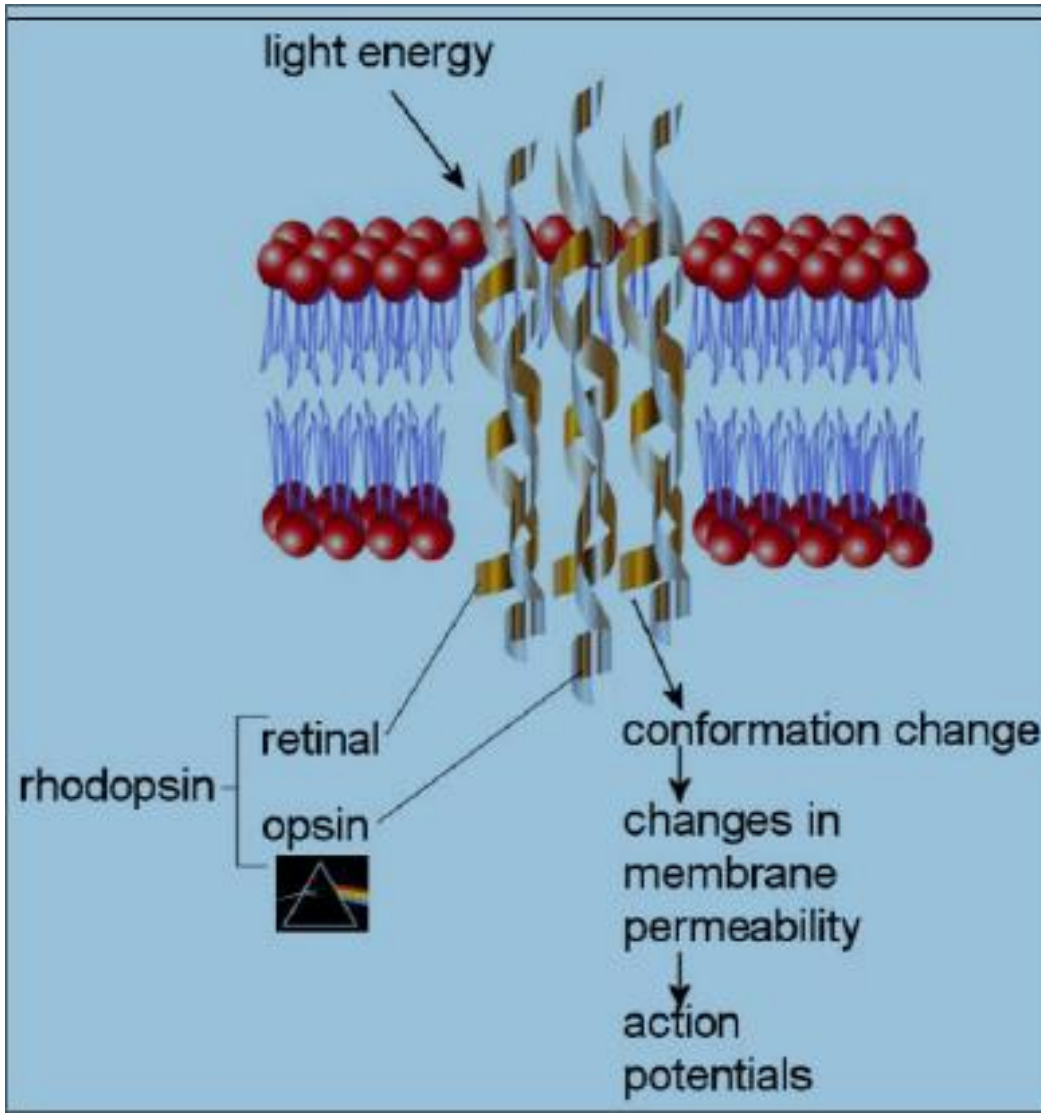
Caratteristiche strutturali dei fotorecettori

- I fotorecettori presentano in successione
  -un segmento **esterno**
- un segmento interno in rapporto con le cellule dell'epitelio pigmentato,
- una fibra esterna,
- il nucleo,
- un assone (o fibra interna) ed
- una terminazione sinaptica.



Eredità recessiva legata al sesso

- La **rodopsina** assorbe la luce.
- Il **retinale** cambia la sua conformazione e si dissocia **dell'opsina** (il pigmento presente nei bastoncelli diventa "scolorito"),
  - questa attiva la t**rasducina** che,
  - a sua volta, attiva la fosfodiesterasi.
- La fosfodiesterasi catalizza la scissione del GMP ciclico.
- I livelli di *c*GMP nel citosol del segmento esterno diminuiscono,
  - quindi i canali del sodio si chiudono.
  - Il minore ingresso di sodio iperpolarizza la cellula (a causa della uscita del potassio).
  - L'iperpolarizzazione provoca la chiusura dei canali del calcio nel segmento interno, quindi viene rilasciato meno neurotrasmettitore dal terminale del fotorecettore.



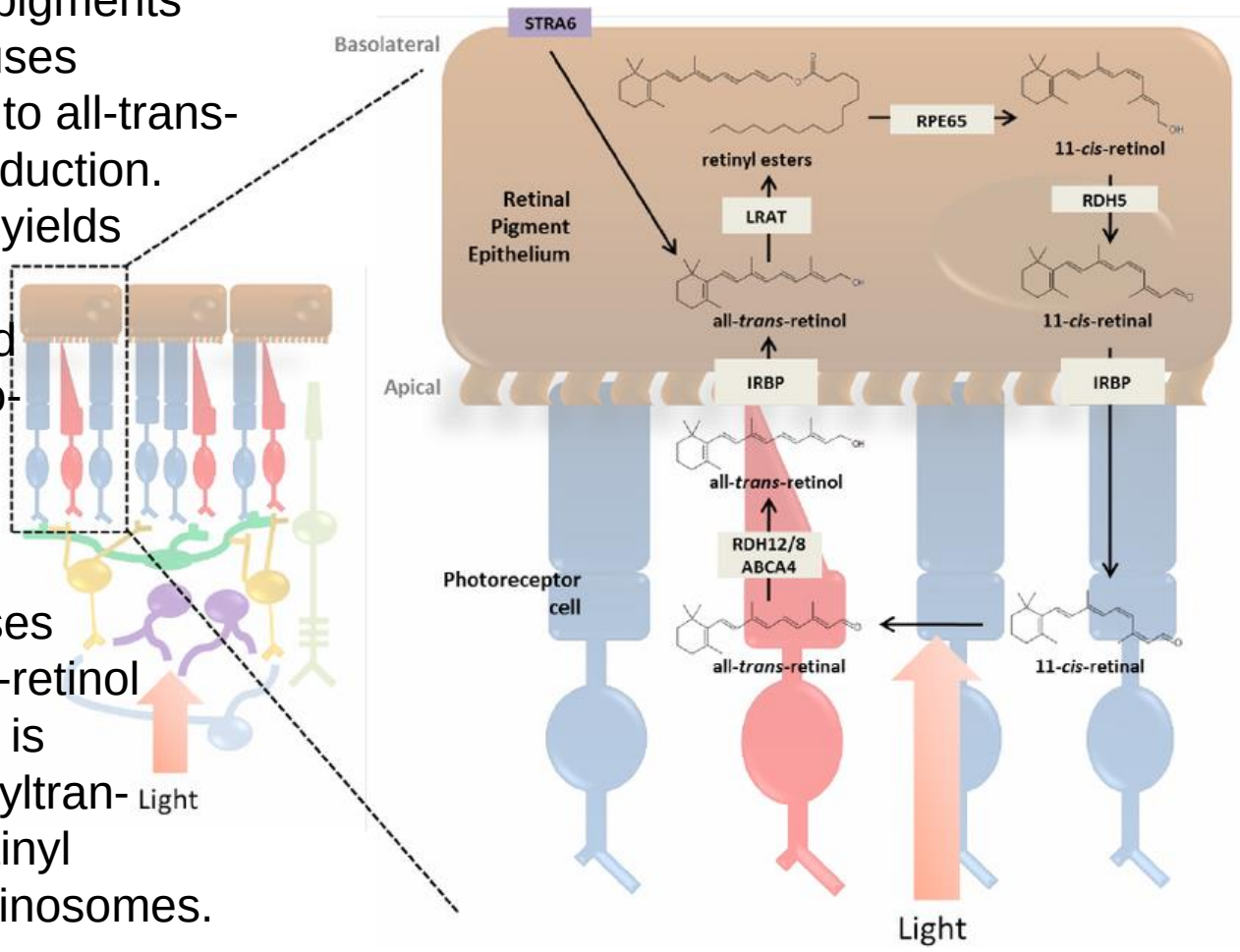
Pigmenti della visione

Retinale

- Molecola che assorbe la luce
- Formata dalla **vitamina A**
- Si associa con proteine denominate **opsine** per formare 4 tipi di pigmenti della visione
- Quando è legato ad opsina , il retinale mostra una conformazione ricurva
- Quando la luce colpisce il retinale promuove nella molecola una conformazione diritta e rilascia opsina
- Una serie di reazioni promuove impulsi elettrici lungo il nervo ottico

Visual Cycle

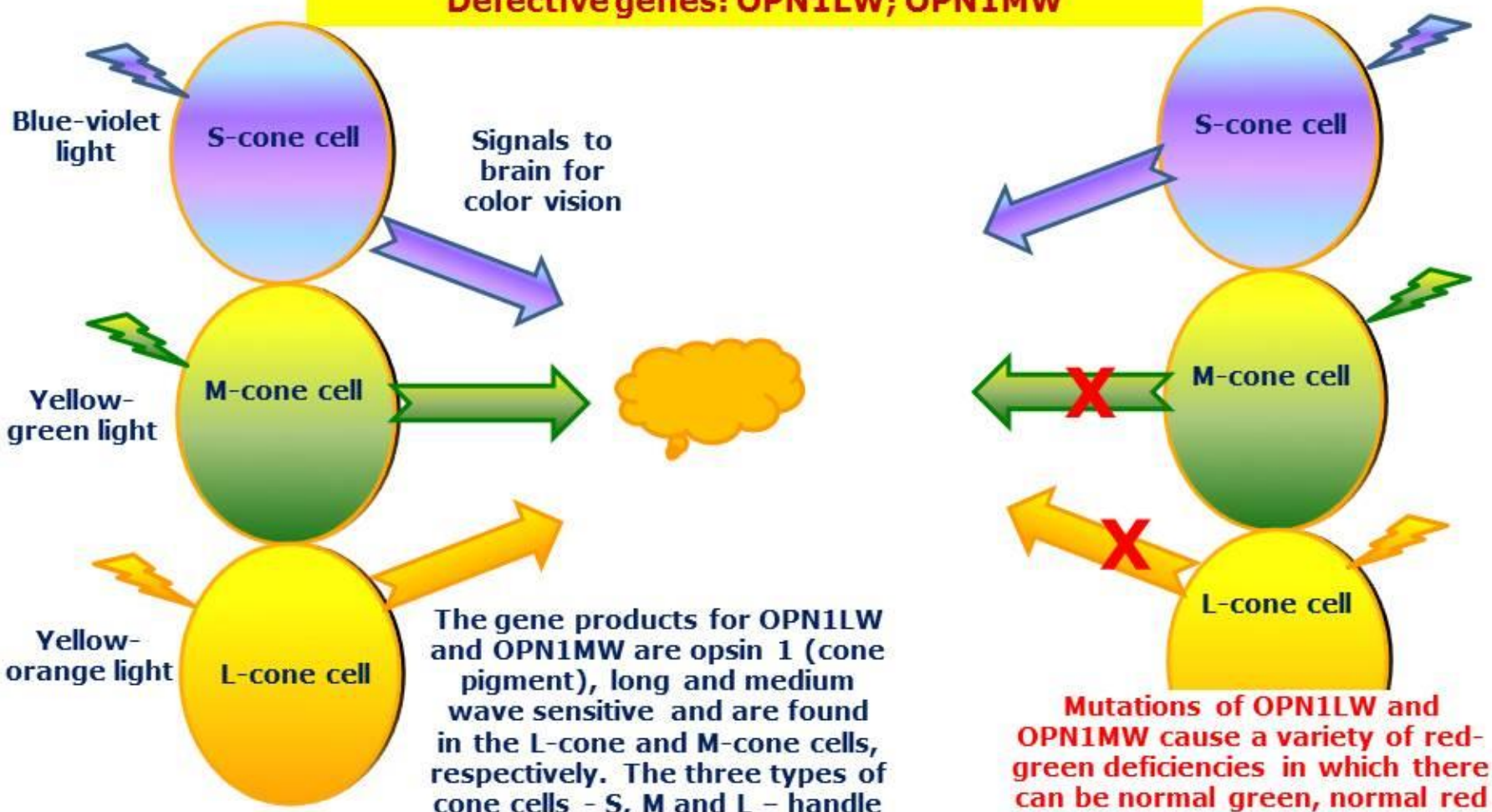
. Absorption of light by visual pigments (rhodopsin or cone opsin) causes isomerization of 11-cis-retinal to all-trans-retinal, resulting in phototransduction. Decay of activated rhodopsin yields opsin and all-trans-retinal, which is released and pumped out into the cytosol by a photo-receptor specific ATP-binding transporter (ABCA4) and reduced to all-trans-retinol by all-trans-retinal dehydrogenases (RDH8 and RDH12). All-trans-retinol diffuses into the RPE where it is esterified by lecithin:retinol acyltran-sferase (LRAT) to all-trans-retinyl esters, which are stored in retinosomes.



All-trans-retinyl esters are isomerized to 11-cis-retinol in a reaction involving a 65 kDa RPE-specific protein (RPE65). o complete the visual cycle, 11-cis-retinol is then oxidized by 11-cis–retinal specific RDH (RDH5) to 11-cis-retinal, which then diffuses back into the photoreceptor where it combines with opsin to regenerate visual pigments. IRBP, interphotoreceptor retinoid-binding protein; Stra6, stimulated by retinoic acid gene 6.

Color Blindness, Red-Green, Partial

Defective genes: OPN1LW; OPN1MW



The gene products for OPN1LW and OPN1MW are opsin 1 (cone pigment), long and medium wave sensitive and are found in the L-cone and M-cone cells, respectively. The three types of cone cells - S, M and L – handle the three different colored light groups as indicated and send appropriate signals to the brain for color vision.

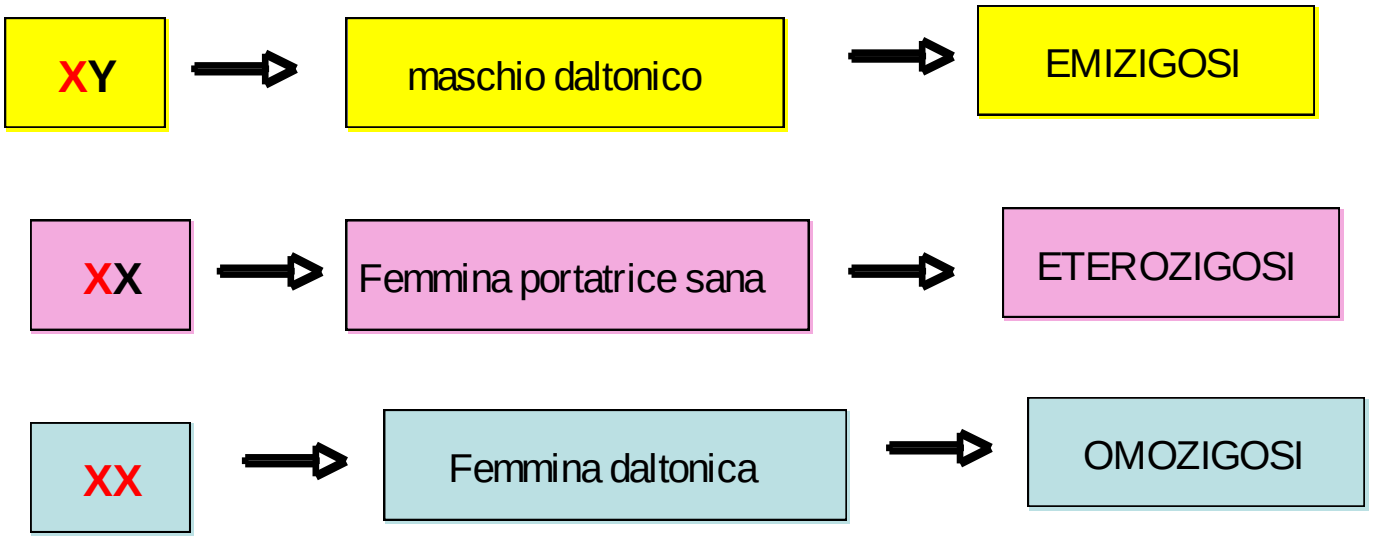
Mutations of OPN1LW and OPN1MW cause a variety of red-green deficiencies in which there can be normal green, normal red or only some green or some red.

Normal L/M-Cone Cells

Mutated L/M-Cone Cells

Marc E. Tischler, PhD
Dept of Chemistry & Biochemistry
Univ of Arizona

I portatori sani



Provate a fare questi incroci

maschio daltonico X femmina sana

Femmina portatrice X maschio sano

Femmina daltonica X maschio sano

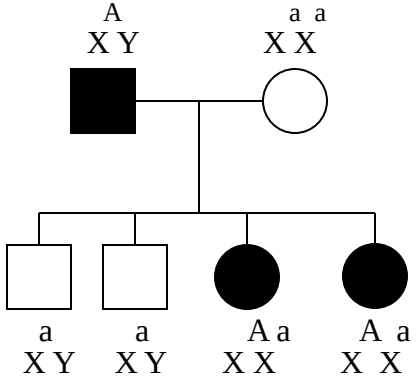
Femmina daltonica X maschio daltonico

2:Eredità X- linked Dominante

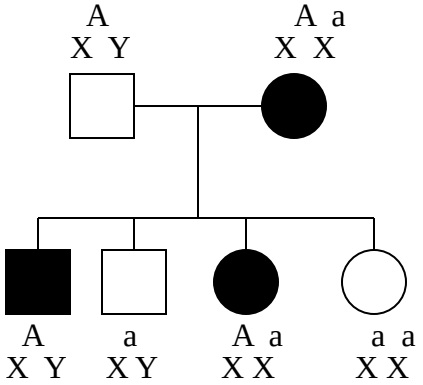
Patologie molto rare poiché letali in emizigosi

Es. Ipofosfatemia (rachitismo resistente alla vitamina D)

I) I **maschi affetti trasmettono** il **carattere a tutte le figlie**; i figli maschi sono tutti sani



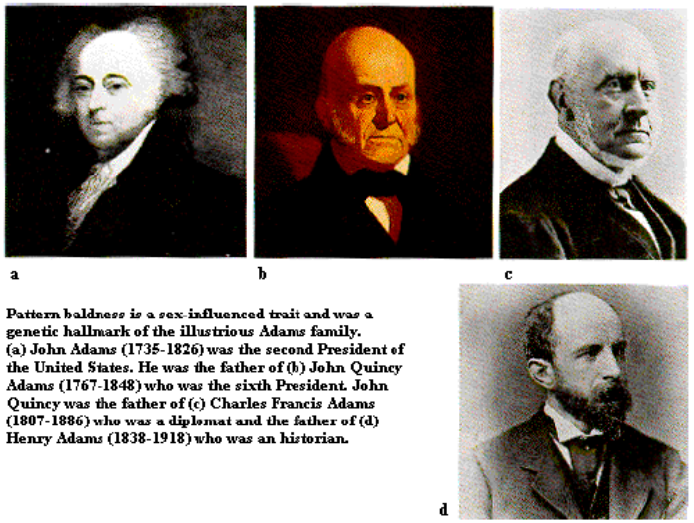
II) Le **femmine affette trasmettono la malattia al 50%** dei figli (sia maschi sia femmine)



Y- LINKED

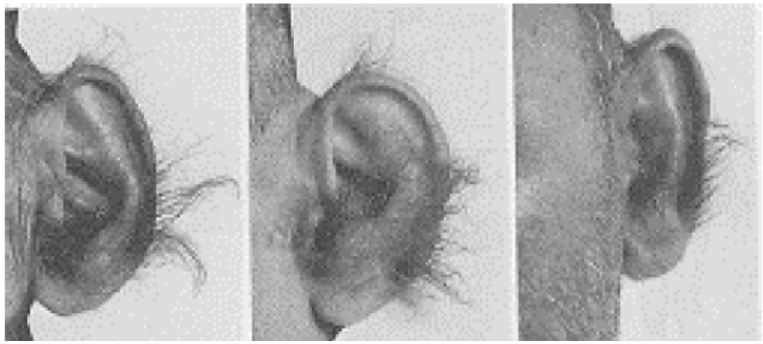
- Colpisce solo i maschi
- I maschi affetti hanno sempre un padre affetto
- Tutti i figli di un maschio affetto sono affetti

- **Calvizie (influenzato da ormoni maschili)**



a b c d

Pattern baldness *is* a sex-influenced trait and was a genetic hallmark of the illustrious Adams family. (a) John Adams (1735-1826) was the second President of the United States. He was the father of (b) John Quincy Adams (1767-1848) who was the sixth President. John Quincy was the father of (c) Charles Francis Adams (1807-1886) who was a diplomat and the father of (d) Henry Adams (1838-1918) who was an historian.



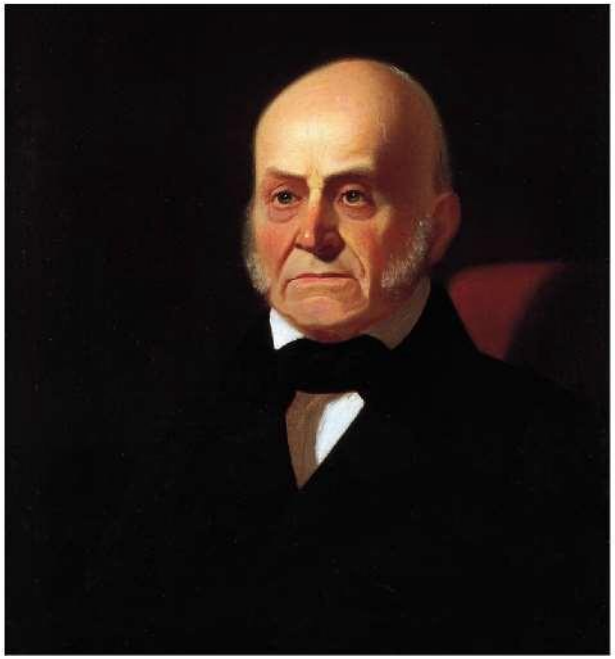
- **Pelosità dei lobi delle orecchie**

Calvizie è un carattere autosomico dominante nei maschi e recessivo nelle femmine.

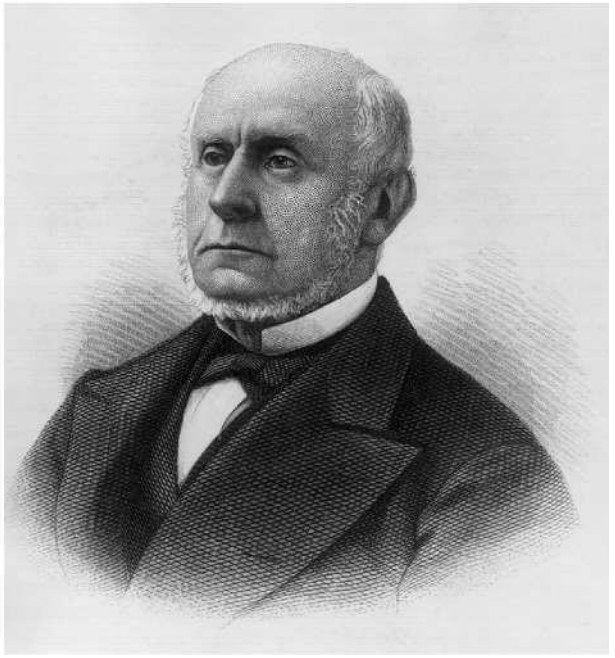
(a)



(b)

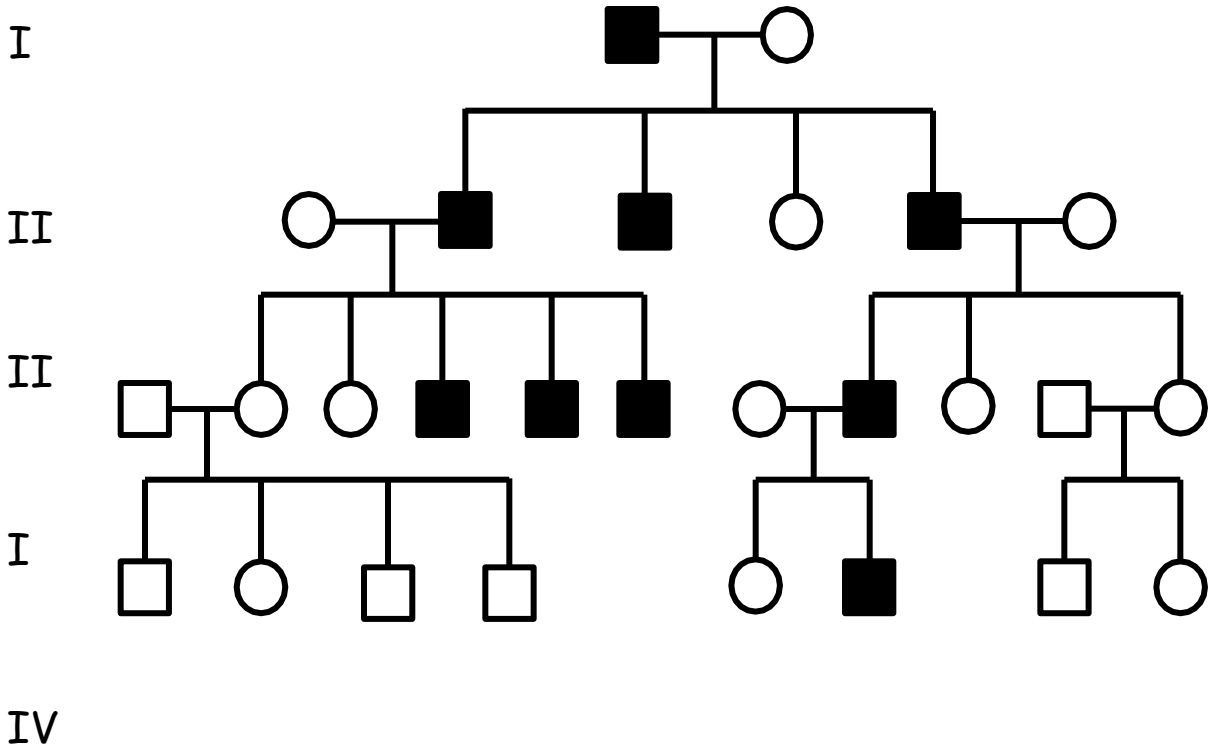


(c)



- La calvizie non viene infatti ereditata dalla madre (come nei caratteri legati al cromosoma X); sia maschi sia femmine possono ereditarlo dal padre o dalla madre e per perdere i capelli nei maschi e' necessaria la presenza di un solo allele, mentre nelle seconde sono richiesti entrambi.
- Inoltre, l'espressione di questo carattere è comunque piu' debole nelle donne, nelle quali si riscontra solo un lieve sfoltimento (favorita da ormoni sessuali maschili, per cui maschi castrati in età precoce di rado diventano calvi)

Eredità di un carattere associato al cromosoma Y:



- **<u>Solo</u> i maschi sono affetti e tutti ricevono il carattere dal padre affetto.**
- NB. <u>tutti</u> i maschi di un padre affetto sono affetti:
  il carattere è ASSOCIATO AL CROMOSOMA Y

Analisi della segregazione di una forma di retinite pigmentosa

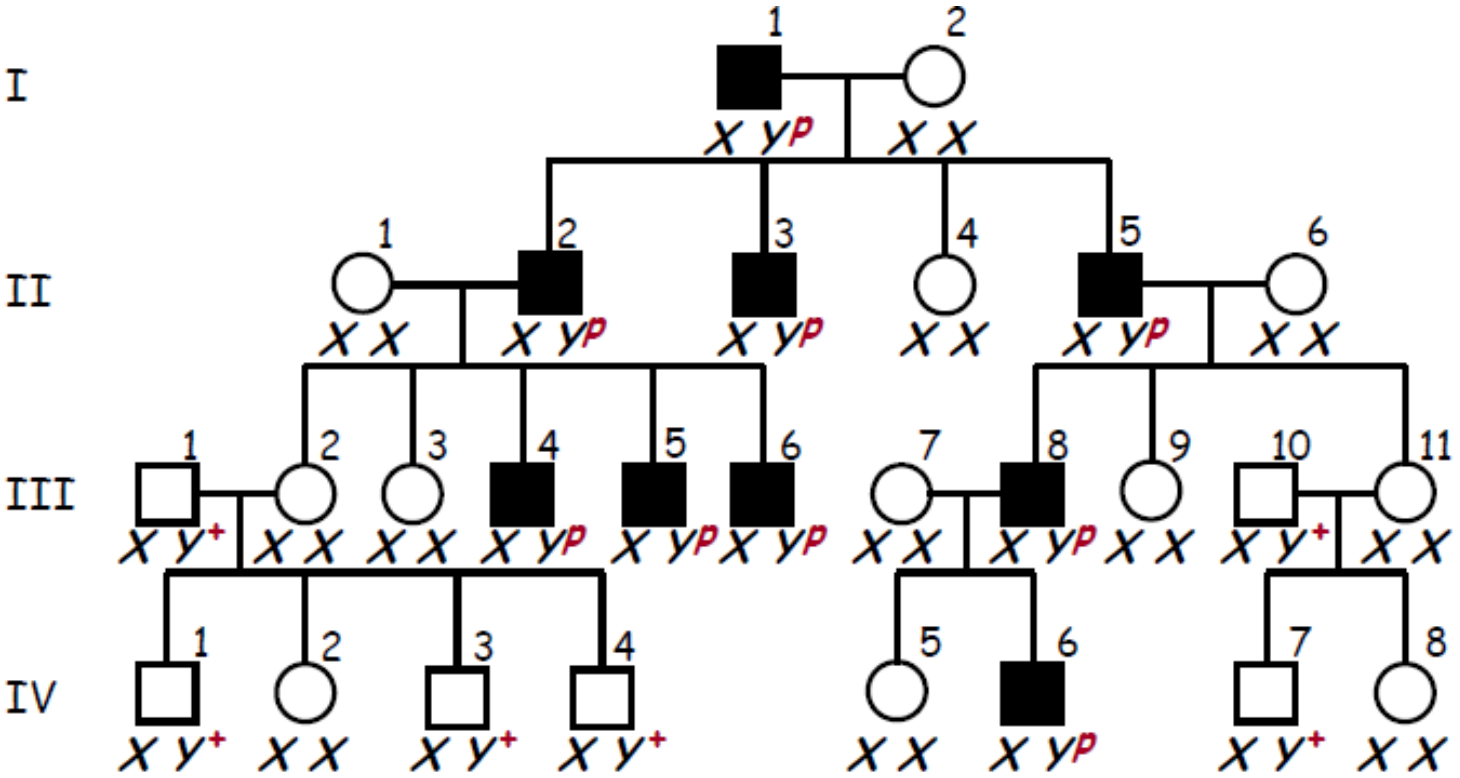
- Le malattie ereditarie associate **al cromosoma Y sono rarissime**, in accordo con l'estrema scarsità dei geni presenti.

- Esiste un tipo di retinite pigmentosa riportata in una grande famiglia cinese di 4 generazioni in cui sono ammalati solo e tutti i figli maschi di padri ammalati.
  - E' quindi molto probabile che questo tratto sia associato al cromosoma Y.

- La retinite pigmentosa è **caratterizzata da depositi di pigmenti sulla retina**, visibili all'esame del fondo dell'occhio.
- Di solito esordisce con cecità notturna, seguita da perdita progressiva del campo visivo periferico durante il giorno e porta a cecità dopo alcuni decenni.

Analisi della segregazione di una forma di retinite pigmentosa

- Indichiamo con *p* l'allele che causa la malattia e + l'allele normale
- Tutti gli individui maschi affetti possiedono un allele *p* sul loro cromosoma Y
- Al **contrario**, tutti gli individui maschi non affetti possiedono un allele + sul loro cromosoma Y
- Le femmine naturalmente non ricevono e non trasmettono il carattere perché non hanno cromosoma Y




Time for
a BREAK