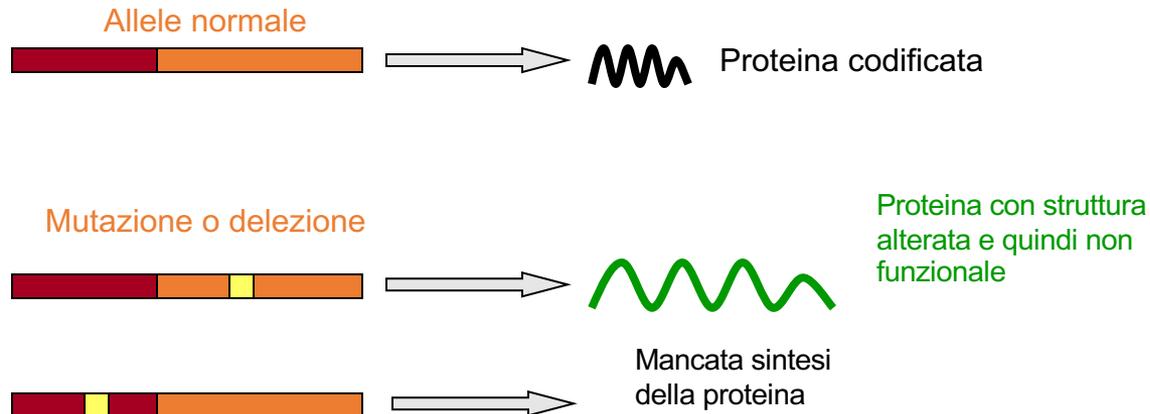


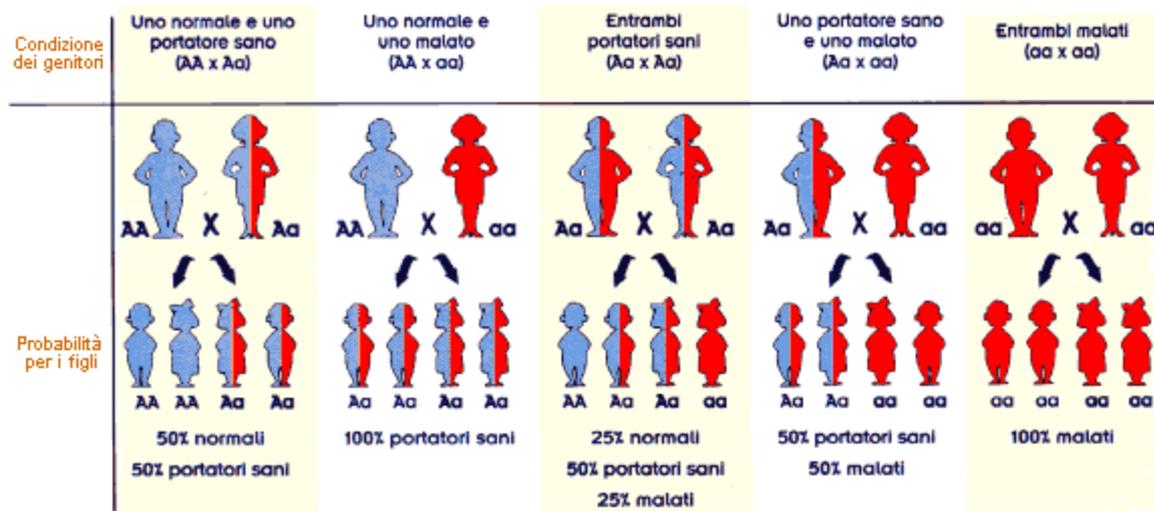
# EREDITARIETA' AUTOSOMICA RECESSIVA

## EREDITARIETA' AUTOSOMICA RECESSIVA

In questo modello di ereditarietà il locus in causa é autosomico e l'allele corrispondente al carattere in studio é recessivo, il fenotipo quindi si manifesta solo nell'omozigote.

Gli alleli recessivi determinano fenotipi mutati a causa di una perdita di funzione.





## MALATTIE GENETICHE:

fibrosi cistica, anemia falciforme;

fenilchetonuria (incapacità di sintetizzare un enzima che converte

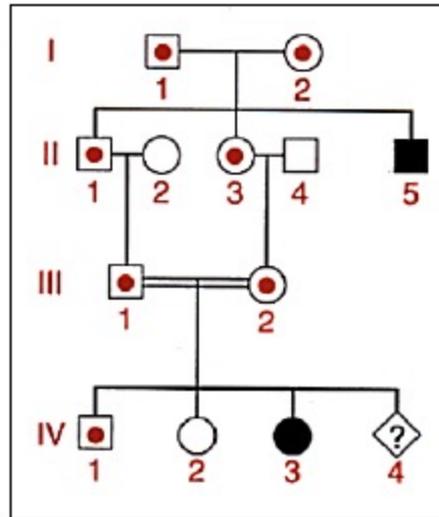
l' aminoacido phenilalanina in tirosina);

albinismo;

errori congeniti del metabolismo.

A allele wt

a allele mutato recessivo

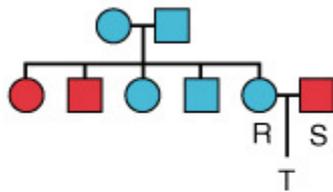


## CARATTERISTICHE

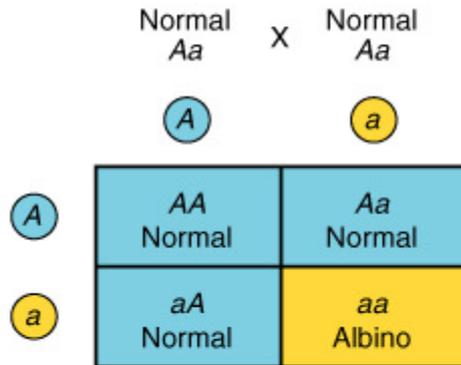
1. TRASMISSIONE ORIZZONTALE
2. UGUALE FREQUENZA NEI DUE SESSI
3. UN AFFETTO GENERALMENTE HA ENTRAMBI I GENITORI NON AFFETTI
4. I GENITORI DEGLI INDIVIDUI AFFETTI DI SOLITO SONO PORTATORI ASINTOMATICI

# Nanismo

## Albinismo



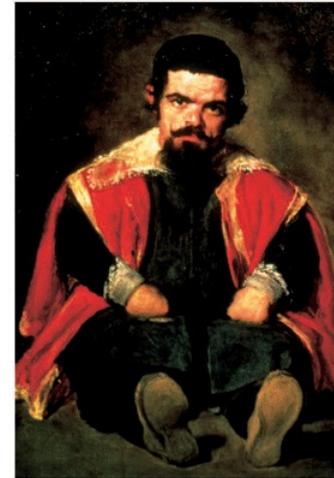
(b)



Among nonalbinos,  $2/3$  are heterozygotes.

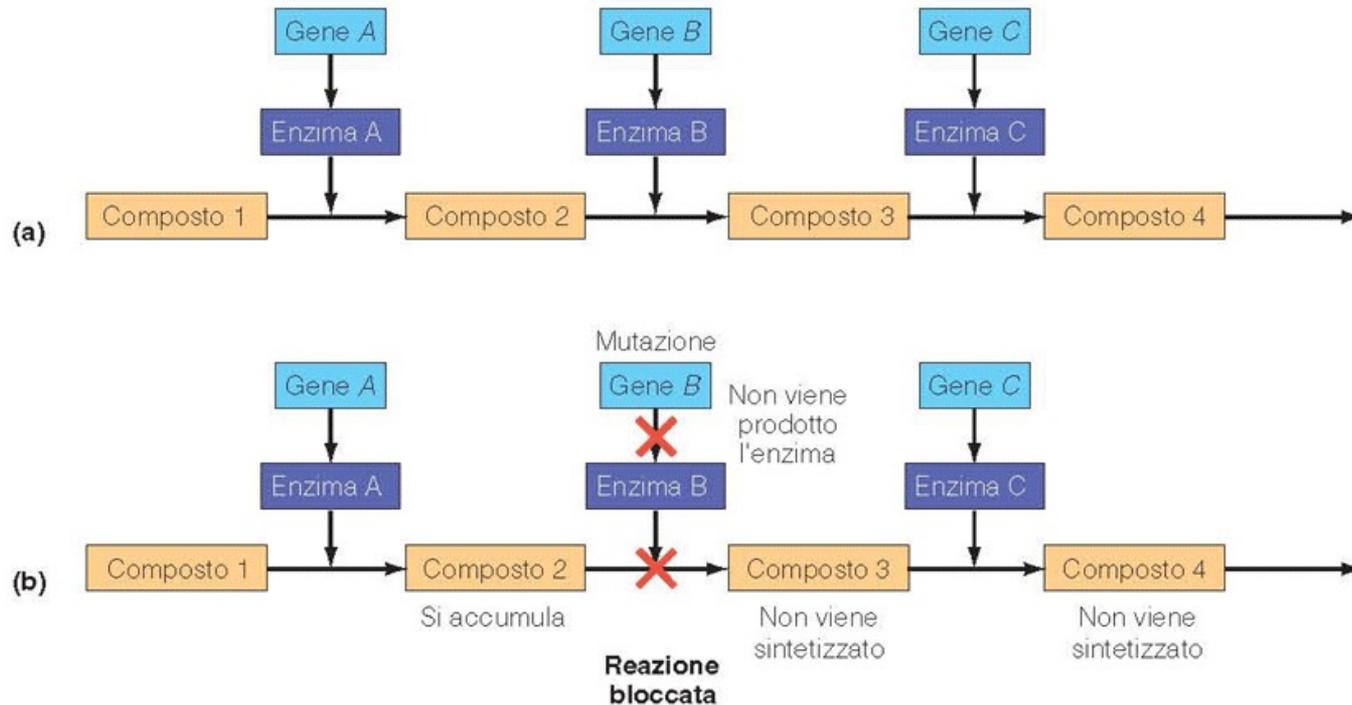
(c)

Copyright 2000 John Wiley and Sons, Inc.



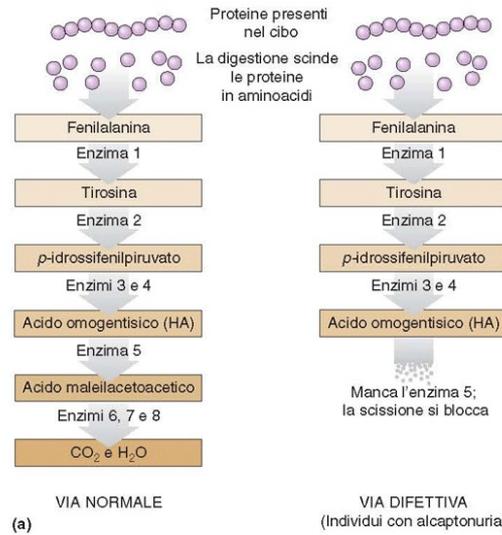
▲ FIGURA 10.1 Ritratto di un nano del Goya. Alcune forme genetiche di nanismo sono causate da mutazioni nei geni che codificano per proteine che hanno la funzione di ormoni della crescita, recettori e fattori di crescita.

# Deficienze enzimatiche a base genetica nell'uomo

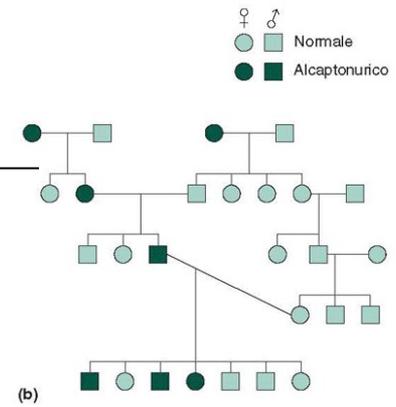


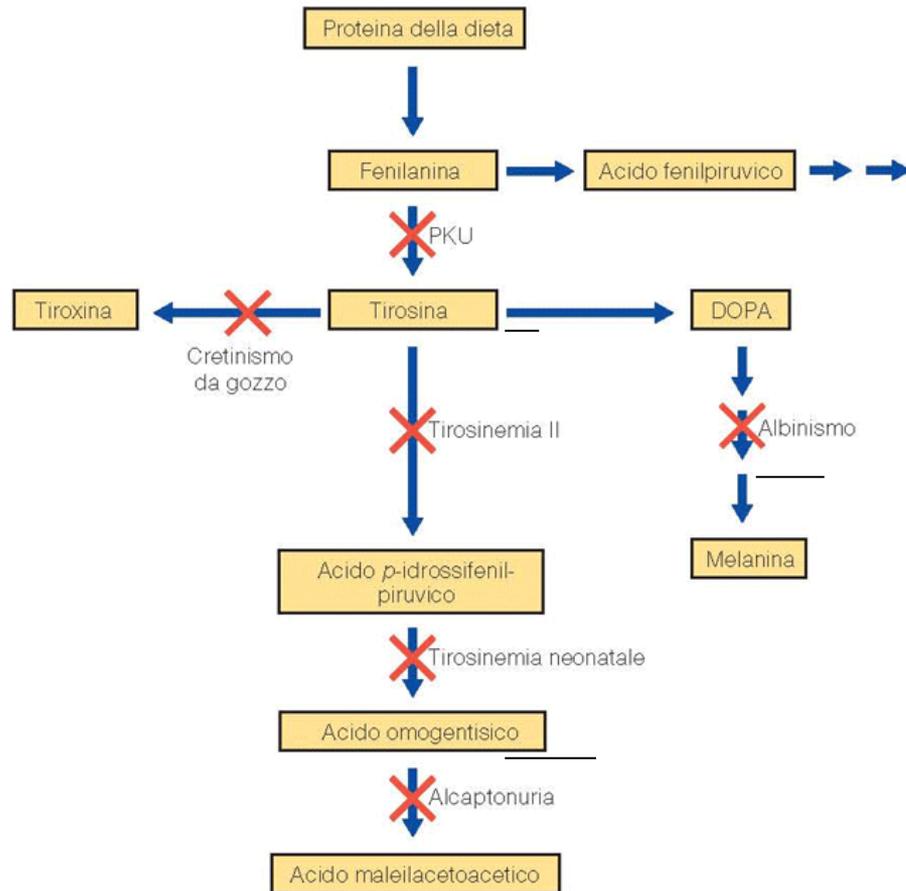
▲ **FIGURA 10.3** (a) Sequenza di reazioni di una via metabolica. Il composto 1, assimilato con la dieta, nel corpo viene convertito nel composto 2, il quale a sua volta in 3, e quest'ultimo in 4. Ciascuna di queste reazioni viene catalizzata da un enzima specifico, prodotto da un particolare gene. (b) In questa via metabolica una mutazione nel gene *B* porta alla sintesi di una proteina che non è in grado di funzionare come enzima. Pertanto, il composto 2 non può essere convertito in 3 e, poiché il composto 3 non è disponibile, non verrà prodotto neanche il composto 4, anche se l'enzima *C* è presente. Il composto 1 viene fornito dalla dieta e convertito in 2, che si accumula perché non può essere metabolizzato.

# Alcaptonuria



► **FIGURA 10.4** (a) Una via metabolica comincia con l'aminoacido essenziale fenilalanina. Cellule normali (*colonna a sinistra*) scindono la fenilalanina assimilata con il cibo in acido omogentisico (HA) e, dopo diverse reazioni, in CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O. In individui con alcaptonuria, le cellule possono scindere fenilalanina in HA ma manca un enzima fondamentale per cui HA si accumula nel corpo ed è escreto con le urine. Quando HA è esposto alla luce, diventa scuro, da qui il colore scuro delle urine. Una mutazione in un gene codificante un enzima che scinde HA causa questa malattia. (b) Pedigree di una famiglia con alcaptonuria. Matrimoni tra cugini (la linea trasversale nel pedigree) aumenta la probabilità che la progenie abbia malattie autosomiche recessive.





## Fenilchetonuria

◀ **FIGURA 10.5** La via metabolica che parte dall'aminoacido essenziale fenilalanina. Normalmente la fenilalanina viene convertita in tirosina, che a sua volta permette la sintesi di altri composti. Un blocco metabolico causato dalla mutazione nel gene che codifica per l'enzima fenilalanina idrossilasi impedisce la sintesi della tirosina e, in omozigosi, determina la fenilchetonuria (PKU). In figura sono indicate anche altre malattie metaboliche determinate da mutazioni nei geni che codificano per enzimi coinvolti in questa via metabolica.

## Test di Guthrie



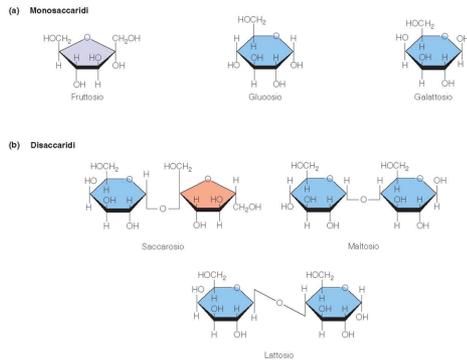
◀ **FIGURA 10.6** È sufficiente una goccia di sangue dal tallone del neonato per eseguire il test per la fenilchetonuria (PKU).



Michael R. Cummings  
**Eredità**  
EdiSES

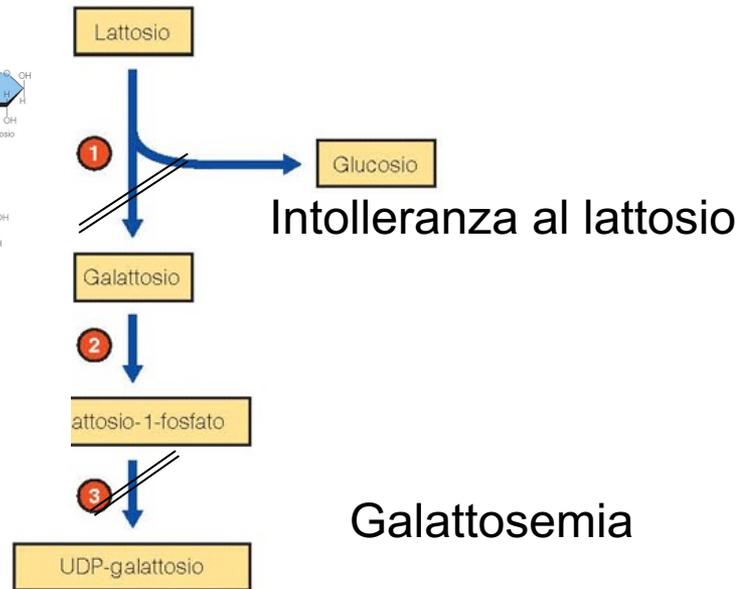
Una goccia di sangue su filtro viene posta su un terreno solido di coltura contenente il batterio *Bacillus subtilis* e  $\beta$ -2-tienilalanina (inibitore della crescita batterica).

L'inibizione è inibita in presenza di fenilalanina. La presenza del batterio indica quindi alti livelli di fenilalanina nel sangue.



▲ FIGURA 10.7 (a) Struttura di tre comuni monosaccaridi. (b) Struttura di tre disaccaridi.

Michael R. Cummings  
Eredità  
EdiSES



▲ FIGURA 10.8 Via metabolica che riguarda il lattosio ed il galattosio. Il lattosio, il principale zucchero presente nel latte, viene digerito enzimaticamente in glucosio e galattosio mediante la reazione 1. In molti individui nell'età adulta l'enzima responsabile di questa reazione non viene più prodotto. La reazione 2 consiste nella conversione del galattosio nel galattosio-1-fosfato. Nel caso della galattosemia una mutazione impedisce la reazione 3, cioè la conversione del galattosio-1-fosfato in UDP-galattosio. Pertanto aumenta nel sangue la concentrazione del galattosio-1-fosfato e ciò determina ritardo mentale e cecità.

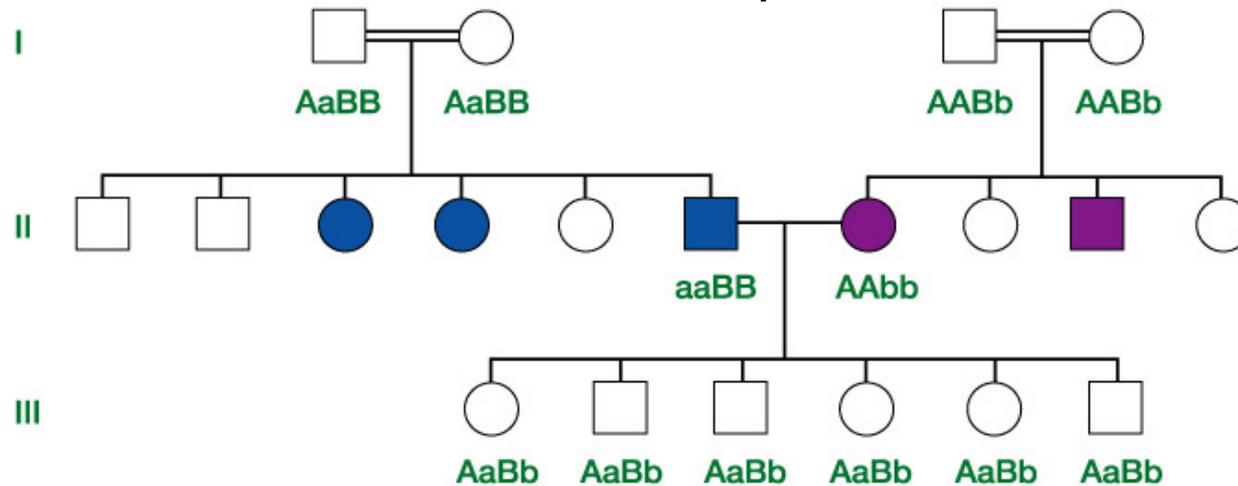
EdiSES

Michael R. Cummings  
Eredità  
EdiSES

Lo studio di queste malattie è  
servito per avvalorare l'ipotesi:  
“un gene un enzima”

## COMPLEMENTAZIONE

Due differenti loci necessari per lo stesso fenotipo



Sordità determinata in modo autosomico recessivo da due differenti loci (locus A e locus B).

Esempio di eterogeneità del locus: lo stesso fenotipo può risultare da mutazioni in loci diversi.

Nella popolazione possono essere presenti mutazioni diverse

### Eterozigoti composti

Segregazione di  
alleli mutati  
diversi

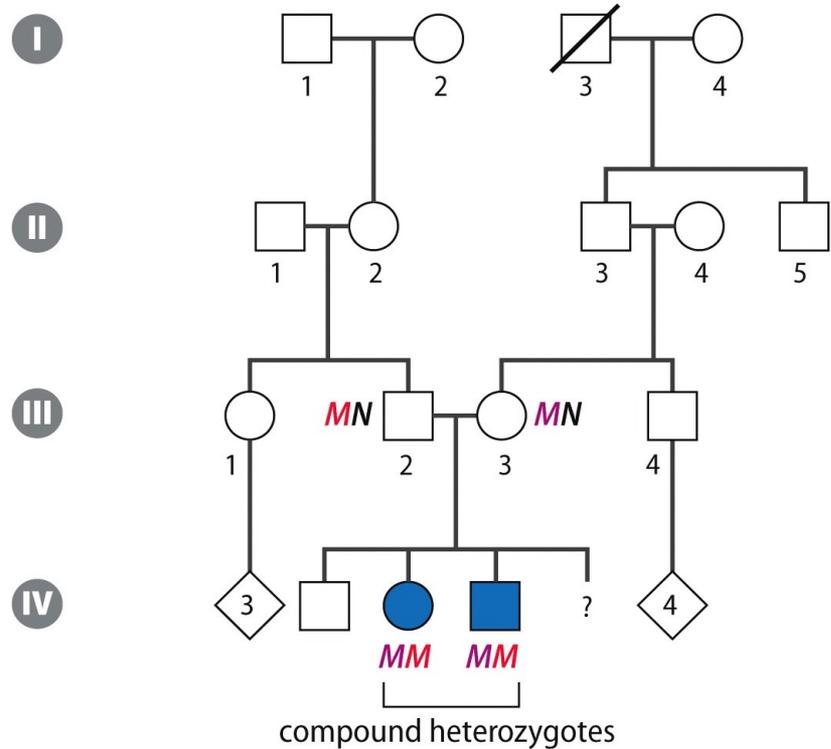


Figure 5.3a Genetics and Genomics in Medicine (© Garland Science 2015)

Dal solo albero non è possibile sapere chi è il portatore degli alleli mutati nelle generazioni I e II.

## Omozigoti veri

L'incrocio tra consanguinei favorisce invece l'omozigosi vera

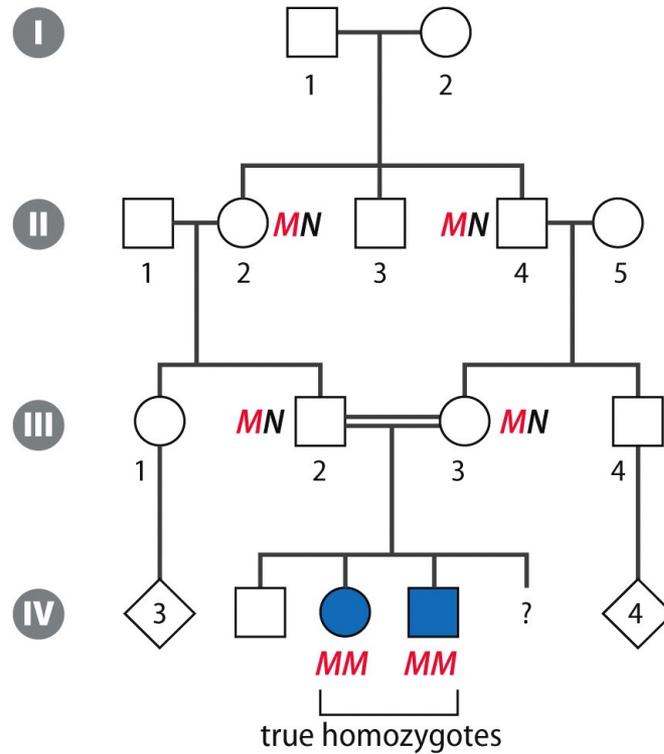


Figure 5.3b Genetics and Genomics in Medicine (© Garland Science 2015)

In questo caso è possibile ipotizzare anche il genotipo di II-2 e II-4

Incroci tra consanguinei aumentano la frequenza del fenotipo omozigote recessivo

## CONSANGUINEITA'

Si definiscono **consanguinei** due individui che hanno un antenato in comune, e quindi la consanguineità è il grado in cui parenti stretti risultano geneticamente correlati.

Due alleli possono essere:

- uguali **in stato** quando non sono copie che provengono da uno stesso antenato identificabile;
- uguali **per discesa** quando sono copie dello stesso allele, individuabile in un antenato comune.

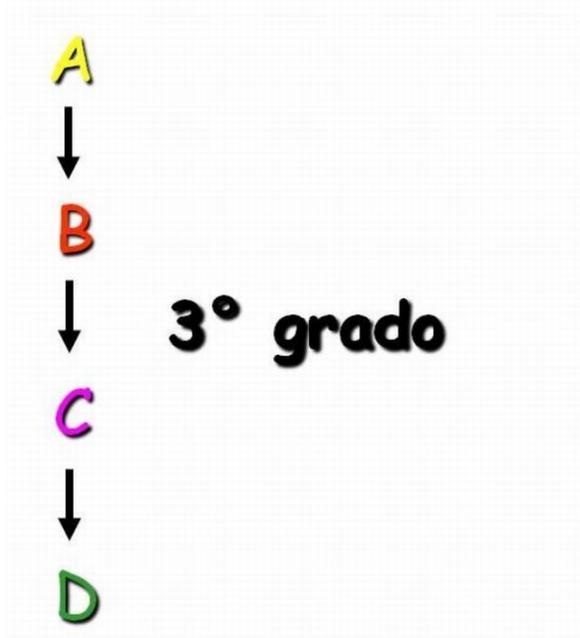
Il **coefficiente di consanguineità** tra due individui è definito come la probabilità che due alleli estratti a caso dallo stesso locus dei due individui siano **uguali per discesa**.

I gradi di parentela sono il numero di atti fecondativi intercorrenti fra gli individui presi in considerazione e poiché per ogni passaggio la probabilità che sia trasmesso un allele è del 50%, essi sono misurati da un coefficiente espresso in frazioni di unità.

Si calcola:

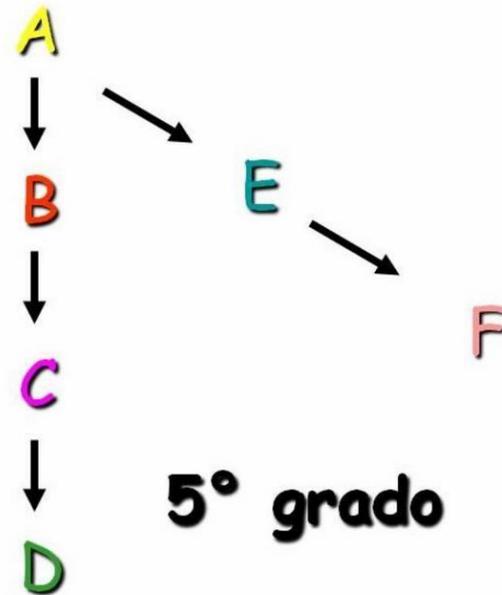
- 1) tra due individui parenti in linea diretta contando le generazioni che li separano;
- 2) tra due individui parenti in linea collaterale contando le generazioni fino all'antenato in comune e da questo si discende fino all'altro individuo

Parentela tra A e D



In linea diretta

Parentela tra D e F



In linea collaterale

# FIBROSI CISTICA (CF) quale malattia modello

## Introduction

In 1938, Dorothy Andersen first described the clinical spectrum that characterized cystic fibrosis (CF) as a distinct disease entity.<sup>1</sup> This was soon followed by the realization that CF was a genetic disease with a recessive pattern of inheritance.<sup>2</sup> In 1989, the *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* gene sequence was identified on chromosome seven; mutation of which is linked to the disease

Chronic Respiratory Disease 2004; 1: 205-210  
www.CRDjournal.com

## REVIEW SERIES: practical management of cystic fibrosis

### Establishing a diagnosis of cystic fibrosis

KW Southern<sup>1\*</sup> and D Peckham<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Liverpool, Liverpool, UK; and <sup>2</sup>St James's University Teaching Hospital, Leeds, UK

- La Fibrosi Cistica o Mucoviscidosi (FC) è una grave malattia ereditaria **autosomica recessiva** che colpisce in modo variabile molteplici funzioni (respiratoria, digestiva, riproduttiva)
- Circa 1 persona su **25-30** nella popolazione caucasica è portatrice di una mutazione nel gene della Fibrosi Cistica.
- L'**incidenza** della malattia nel mondo è tra 1: 2000 e 1:3500 nati vivi a seconda delle popolazioni (in media 1: 2500)

# Genetica della FC

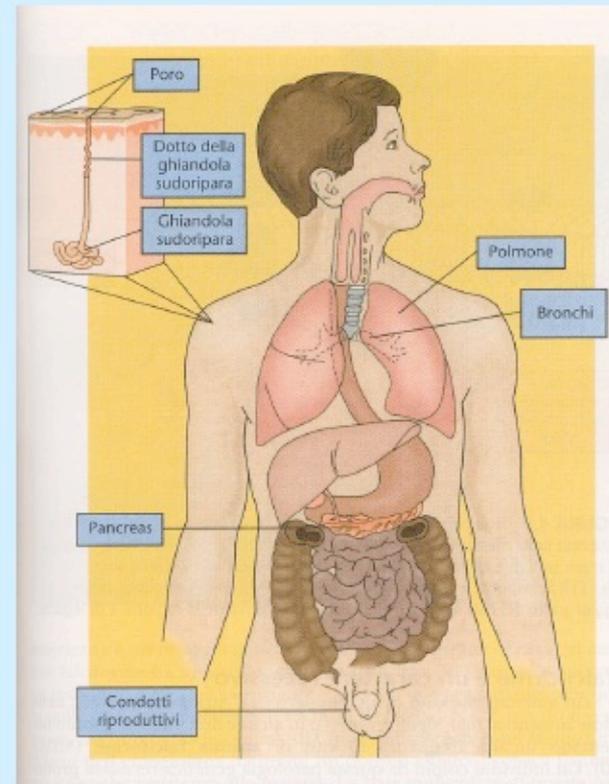
A ogni gravidanza, due genitori portatori del gene difettoso hanno:

- 1 probabilità su 4 (25%) di avere un figlio malato. Questo succede quando entrambi trasmettono il gene difettoso;
- 1 probabilità su 4 (25%) di avere un figlio sano e non portatore. Questo succede quando nessuno dei due trasmette il gene difettoso;
- 2 probabilità su 4 (50%) di avere un figlio portatore sano. Questo succede quando uno solo dei due trasmette il gene difettoso.

I genitori di una persona con diagnosi sicura di fibrosi cistica sono portatori sani “obbligati” ovvero certi, perché **non esiste nessun altro modo di avere la malattia se non quello di nascere da una coppia di genitori entrambi portatori sani**

# Gli organi colpiti dalla FC

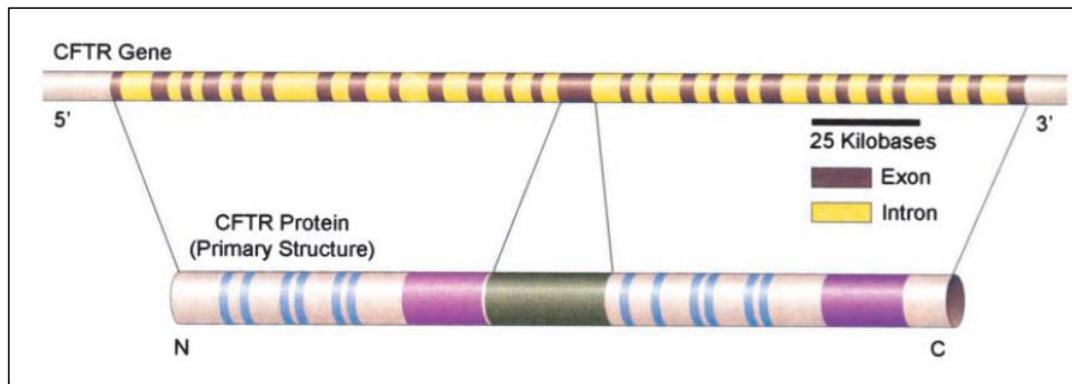
- Vie aeree: ostruzione e infezione, cause della maggior parte dei decessi
- Pancreas: occlusione dotti e insufficienti enzimi digestivi in 85% dei pazienti
- Intestino: occlusione fecale in 10% dei neonati
- Apparato riproduttivo: 95% dei maschi assenza dotti deferenti. Possibile tappo mucoso uterino
- Ghiandola sudoripara: eccesso di cloro nel sudore, test diagnostico fondamentale



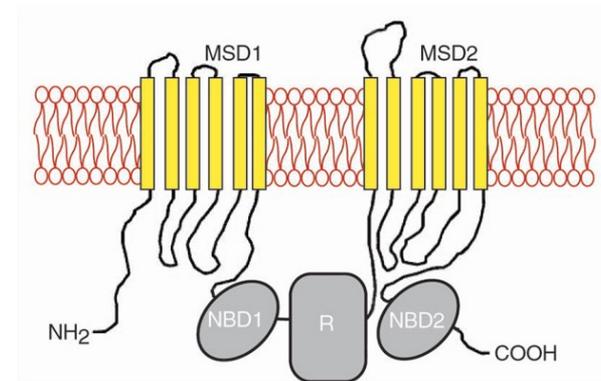
(Cummings – Eredità – Edises, 2004)

# Eziologia

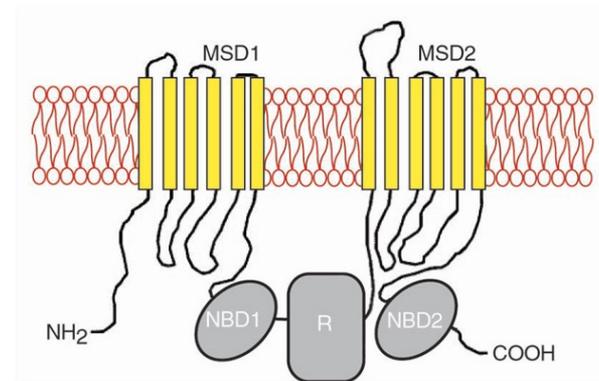
- **Trasmissione: AUTOSOMICA RECESSIVA**
- **Gene: CFTR** (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) è localizzato nella regione 31.2 sul braccio lungo del cromosoma 7 (7q31.2). Codifica per una proteina costituita da 1480 amminoacidi.
- E' costituito da 250,000 bp e 27 esoni (la sua estensione spiega l'elevato numero di mutazioni).



- CFTR è un **canale** del Cl<sup>-</sup> attivato dal cAMP (traffico ATPasi o trasportatori ABC)
- Espresso nell'intestino, nelle vie aeree, nelle ghiandole secretorie, nei dotti biliari e nell'epididimo
- Un'isoforma (prodotta da uno splicing alternativo) si trova nel muscolo cardiaco
- La localizzazione apicale dipende dall'interazione con proteine della membrana con motivo PDZ
- CFTR è una proteina transmembrana con 2 motivi nuclear binding (NBD1 e NBD2) interrotti da un dominio regolatore (motivo R)



- La regione R (aa 590-859) è unica fra le ATPasi trasportatori, contiene molti siti di fosforilazione da PKA:
  - stato di riposo CFTR è defosforilatocanale è chiuso,
  - fosforilazione provoca l'apertura
  - il grado di fosforilazione determina l'affinità del dominio NBD per l'ATP.



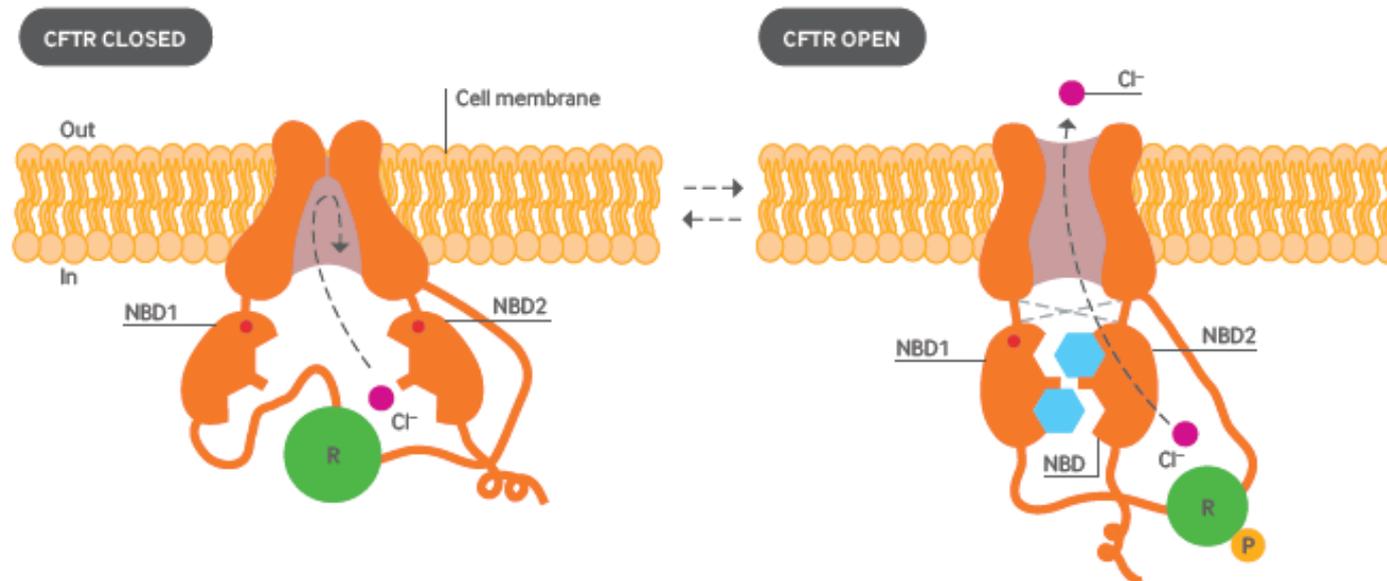


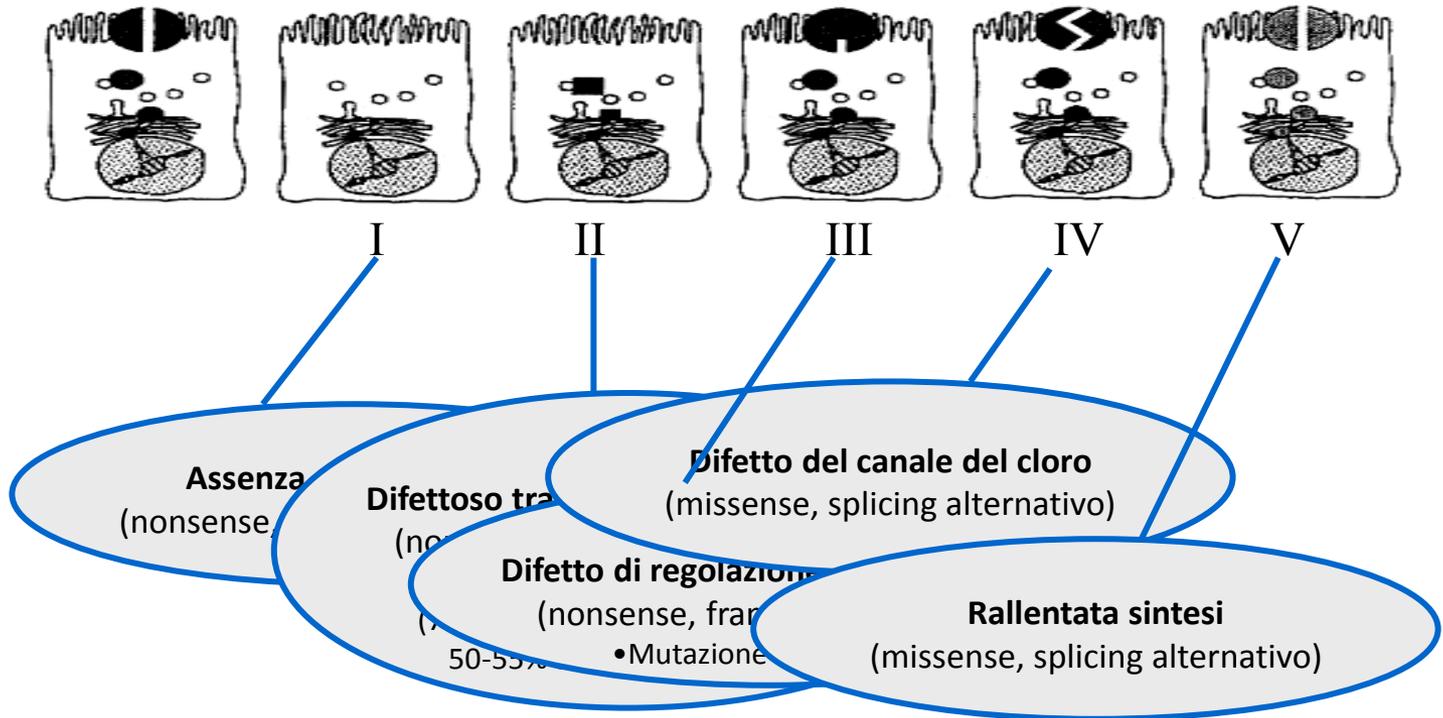
Fig 2| Diagram of the proposed structure of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in its closed (left) and open (right) configurations. The two transmembrane spanning domains form the channel pore. Gating of the channel is controlled by the two intracytoplasmic nucleotide binding domains (NBD1 and NBD2) as they bind and hydrolyze ATP, in addition to a regulatory domain (R), which contains numerous sites of phosphorylation (P). Normal activation of the protein requires phosphorylation of the R domain. The NBDs bind and hydrolyze ATP, inducing channel gating by conferring opening of the pore through interfaces with the transmembrane domains via their extracellular loops, which also function to stabilize the protein. Cl<sup>-</sup>=chloride ion. Adapted from *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*<sup>24</sup>

# Mutazioni del CFTR

- Si conoscono oggi circa **2000 mutazioni del gene CFTR**. **In base al tipo di mutazione si hanno diversi effetti sulla proteina CFTR:** alcune mutazioni fanno sì che non venga prodotta affatto, altre permettono che venga prodotta una proteina poco funzionante o ridotta in quantità. Purtroppo non di tutte le mutazioni si conosce l'effetto ultimo sulla proteina CFTR e quindi sulle loro conseguenze cliniche.
- **Le mutazioni** di cui si conosce l'effetto sulla proteina CFTR **sono state suddivise in classi** (da I a V). Le mutazioni appartenenti alle **classi I, II e III** alterano maggiormente il destino della proteina, non consentendone affatto la produzione (classe I) o producendo una proteina molto difettosa (classe II e III); quelle di **classe IV** consentono la sintesi di una proteina difettosa ma capace di svolgere, seppure in piccolissima misura, la sua funzione; quelle di **classe V** permettono la produzione di una certa quota, anche se piccola, di proteina normale.

# Fibrosi Cistica: basi genetiche

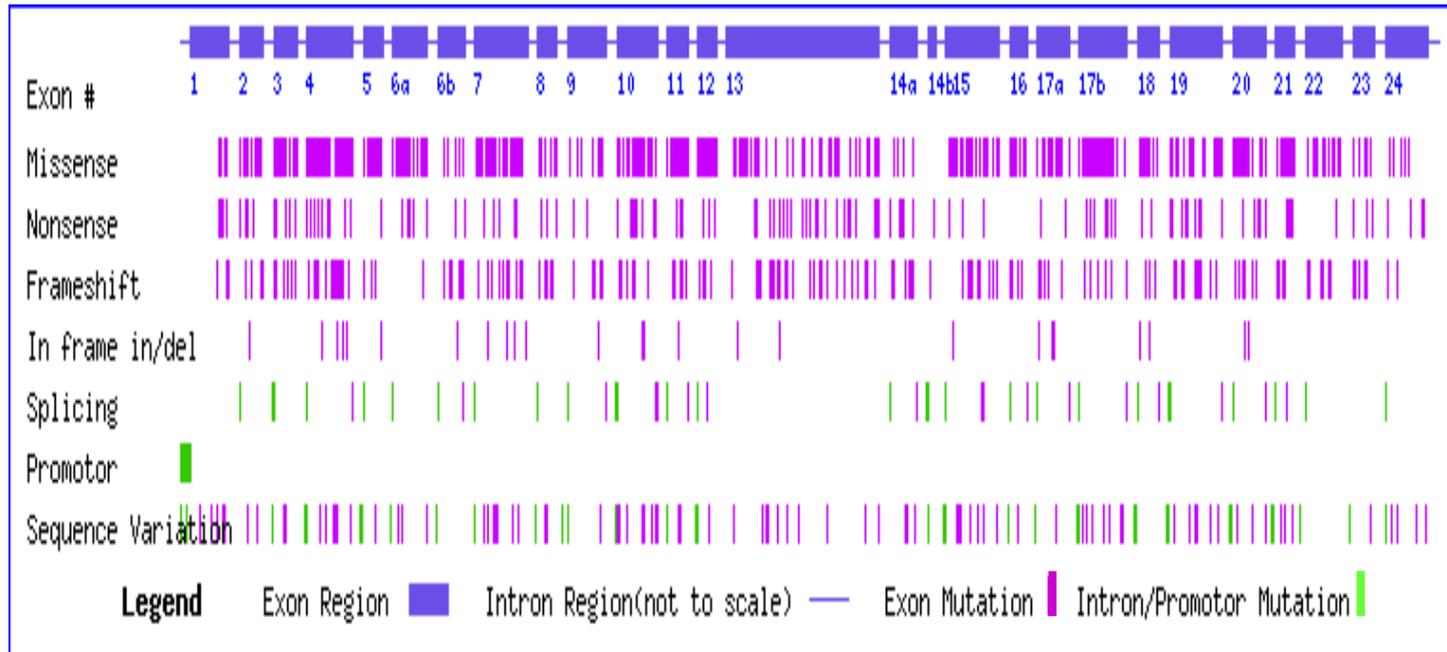
Classificazione delle mutazioni del gene CFTR ed effetti sulla funzione della proteina



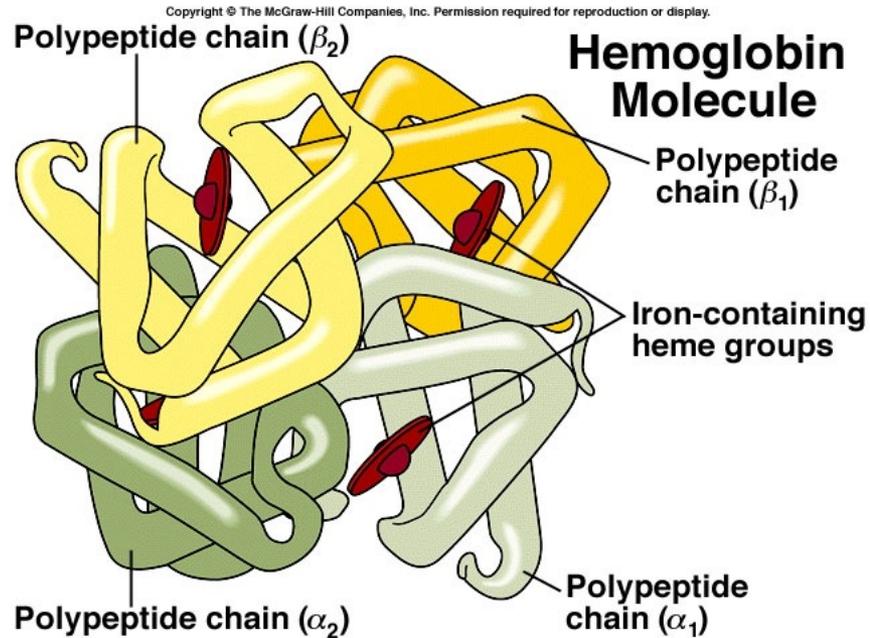
# MUTAZIONI

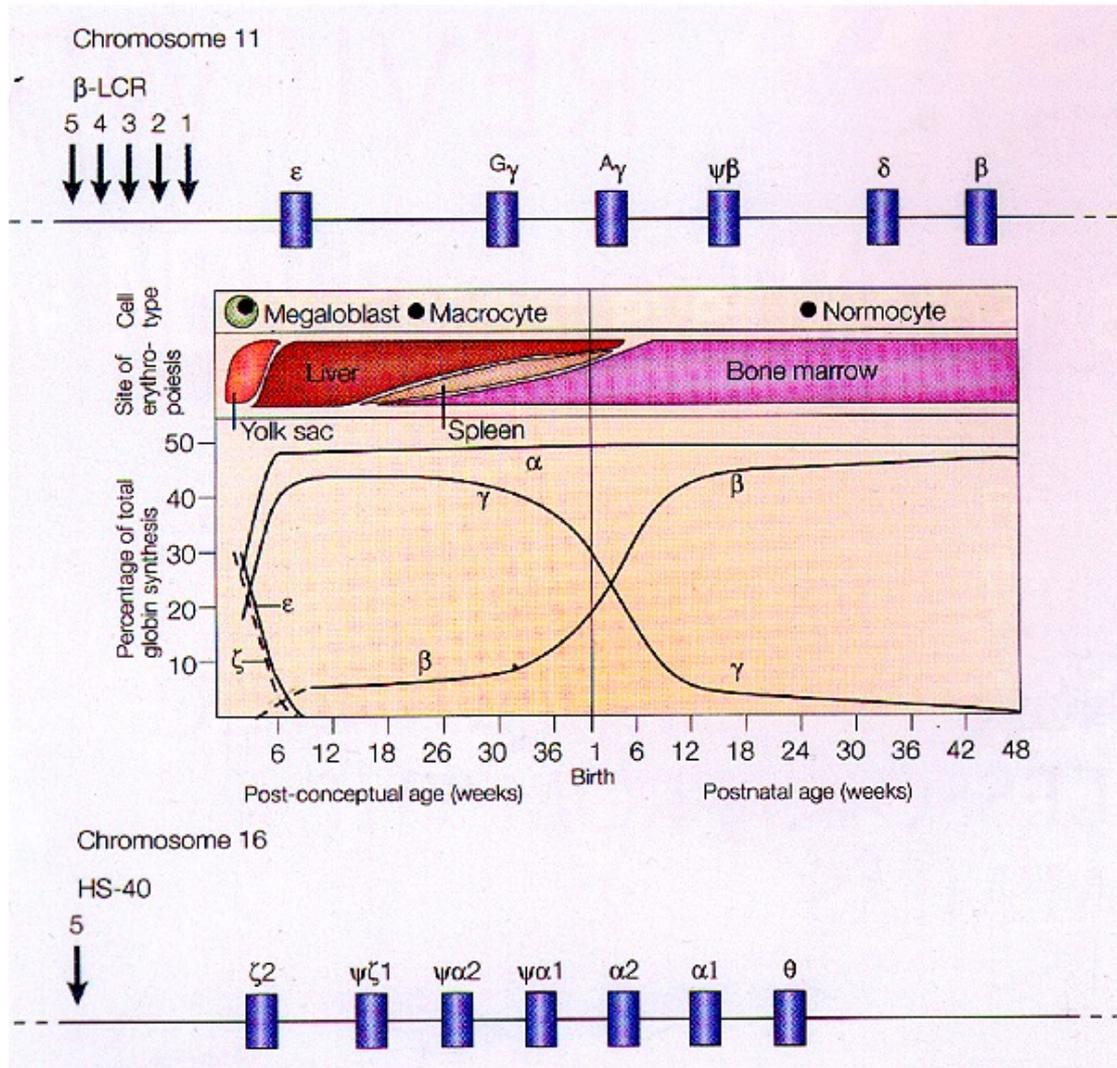
1. Mutazioni di STOP: mutazioni frame-shift o non sense, CFTR non è sintetizzato (7% pazienti CF)
2. F508del: CFTR difettosa prodotta nel reticolo endoplasmatico senza poter essere trasportata nella membrana apicale (processamento difettoso, 85% pz CF)
3. CFTR difettosa che arriva nella membrana apicale ma non è funzionale, c'è una regolazione anomala dei canali CFTR Cl<sup>-</sup> (3% pz CF)
4. CFTR difettosa: normale localizzazione ma distribuzione della conducibilità del canale con alterazione della conduttanza degli ioni Cl<sup>-</sup>
5. Mutazioni di splicing con completa o parziale produzione della proteina CFTR ma in quantità ridotta

## Distribuzione delle mutazioni nel gene CFTR



# malattie ereditarie dell'emoglobina





Emoglobina embrionale:  
(sacco vitellino)

2 catene  $\zeta$  combinate con  
- 2 catene  $\gamma$  (HbPortland,  $\zeta_2\gamma_2$ )  
- 2 catene  $\varepsilon$  (Hb Gower,  $\zeta_2\varepsilon_2$ )

Emoglobina fetale:  
(fegato embrionale)

2 catene  $\alpha$  combinate con  
2 catene  $\gamma$  (HbF,  $\alpha_2\gamma_2$ )

Emoglobina adulta:  
(midollo osseo)

2 catene  $\alpha$  combinate con  
- 2 catene  $\beta$  (HbA,  $\alpha_2\beta_2$ )  
- 2 catene  $\delta$  (HbA<sub>2</sub>,  $\alpha_2\delta_2$ )

**circa il 7% della popolazione mondiale è portatore di diverse malattie ereditarie dell'emoglobina, rendendole le più comuni malattie monogeniche in assoluto**

**2 gruppi**

- varianti strutturali dell'emoglobina (emoglobinopatie)**
- difetti di sintesi delle catene globiniche (talassemie)**

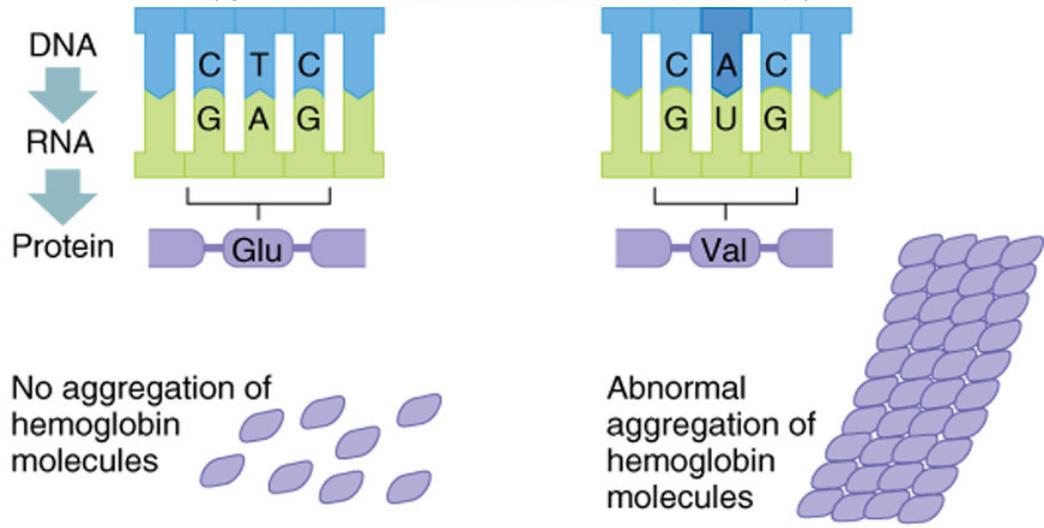
**3° gruppo: difetto della normale accensione della produzione di emoglobine da fetali ad adulte, chiamato "persistenza ereditaria di emoglobina fetale" (HPFH)**

# VARIANTI DI STRUTTURA

## Emoglobinopatie ed eterogeneità clinica

- Mutazioni puntiformi che non causano una riduzione della sintesi
- **Eterogeneità clinica:** mutazioni nello stesso gene producono malattie diverse
  - HbS
  - HbC
  - HbSC
  - HbM .....

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



No aggregation of hemoglobin molecules

Abnormal aggregation of hemoglobin molecules

Normal red blood cells



a.

Sickled red blood cells

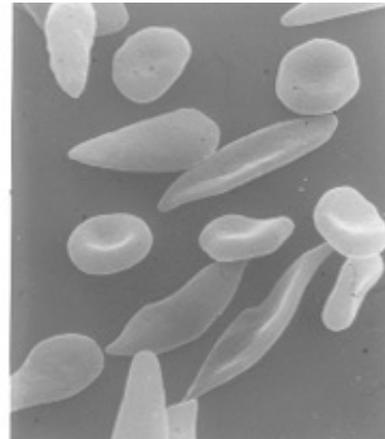
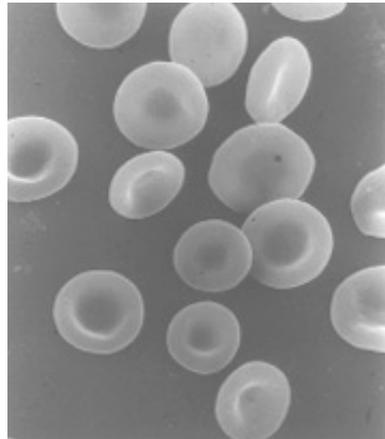


b.

# Globuli rossi nell'anemia falciforme

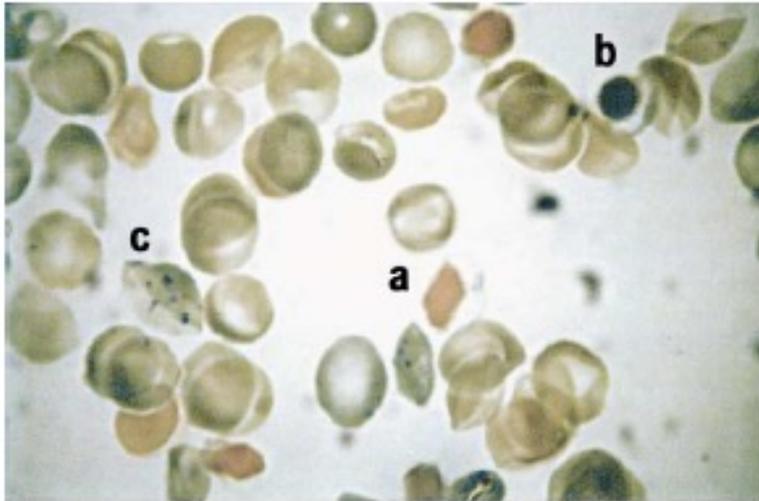
- **Deossigenazione degli eritrociti SS porta alla polimerizzazione intracellulare dell'emoglobina, perdita della flessibilità e cambiamenti della morfologia cellulare.**

OXY-STATE  DEOXY-STATE



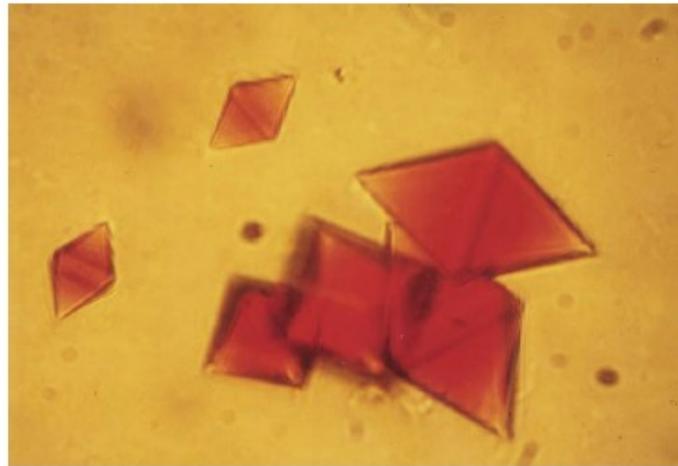
# Hb C

- Mutazione in posizione 6 da glu a lys
- Hb con ridotta solubilità ed aumento della cristallizzazione
- Negli eterozigoti è silente (lieve riduzione MCV)
- In omozigosi lieve anemia emolitica con splenomegalia
- Può combinarsi con HbS: quadro clinico simile ad anemia falciforme



Anomalie dei globuli rossi osservate nell'HbSC

Cristallizzazione in vitro di HbC



**NB alcune varianti strutturali sono sintetizzate a tassi ridotti o sono altamente instabili producendo un fenotipo talassemico**

**es: beta-codon 26 GAG→AAG→HbE  
si attiva un sito di splicing criptico che causa un processamento di mRNA anomalo che produce un fenotipo beta-tal. lieve**

# DIFETTI DELLA SINTESI: TALASSEMIE

le talassemie sono classificate in:

$\alpha$ -tal     $\beta$ -tal     $\delta\beta$ -tal     $\epsilon\gamma\delta\beta$ -tal

sulla base del difetto di sintesi

**N.B.** ciascuna di queste forme è estremamente  
**eterogenea**

## **beta talassemie:**

**beta O** no produzione di catene beta

**beta +** riduzione grave di catene beta

**beta ++** riduzione lieve di catene beta

**in beta-talassemia mancano catene beta e come  
conseguenza aumentano le alfa**

**aggregazione di alfa nei precursori**



**maturazione cellulare anomala**



**prematura distruzione nel midollo osseo**



**anemia**

**la gravità delle beta-talassemie dipende dallo  
sbilancio alfa/beta**

**la gravità dell'anemia influenzerà la gravità  
di splenomegalia,osteoporosi,  
sistema endocrino, cuore**

# Meccanismi che causano la patologia

- **Mutazioni con “loss of function”**
  - Prodotto fortemente ridotto o assente
  - Di solito generano un fenotipo recessivo
  - Mutazioni puntiformi generano un fenotipo sovrapponibile a quello osservato nelle delezioni
- **Mutazioni con effetto dominante negativo**
  - Si ha la sintesi di un prodotto alterato che interagisce con il prodotto dell'allele wild type impedendone il funzionamento

# Mutazioni in regioni regolatorie delle globine causano talassemie

- Mutazioni nella TATA box sono in grado di ridurre la trascrizione causando talassemia  $\beta$

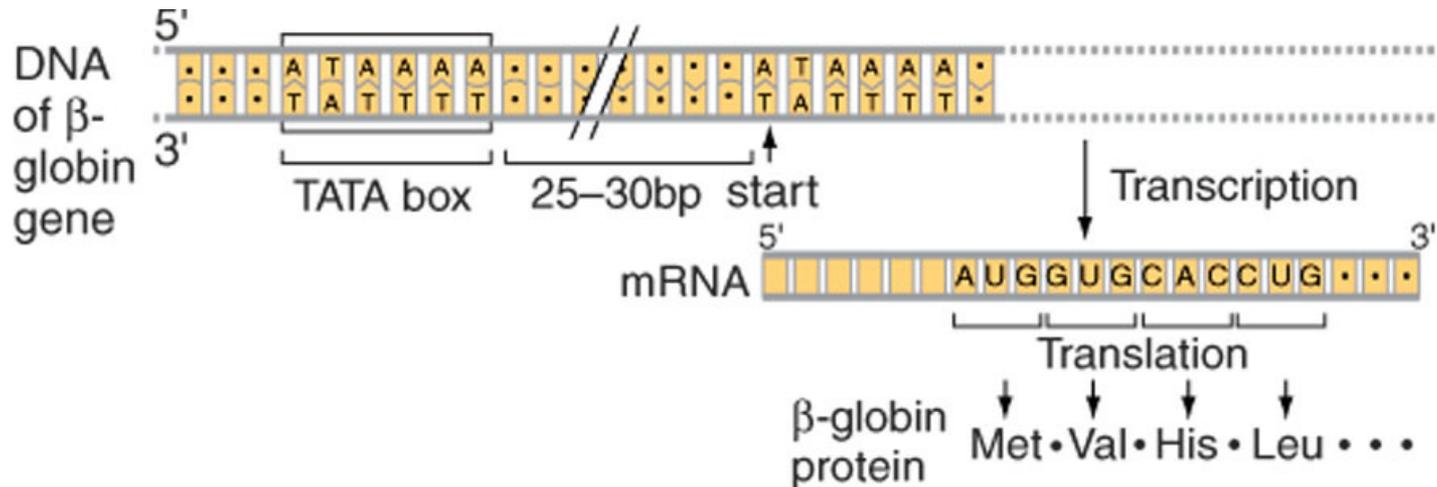


Fig. 9.22 a

**eterozigoti beta-tal possono essere**

**silenti  
lievi**

**severi quanto gli omozigoti → forma dominante**

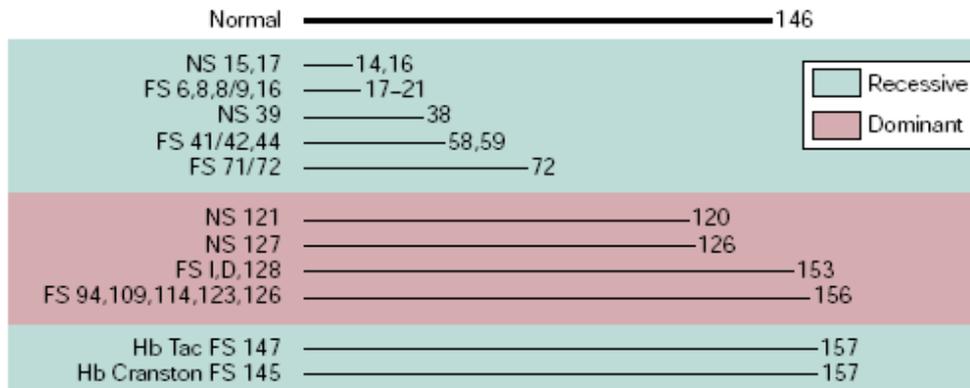
**tal maior  
tal minor**

**più grave  
più lieve**

**fattori ambientali influenzano il fenotipo  
età malnutrizione infezioni ricorrenti (popolazioni povere)**

## Talassemie con ereditarietà dominante

Si ha la presenza di frameshift, con produzione di una catena globinica più lunga del normale. Questa causa precipitazione del tetramero.



Queste forme più lunghe possono tuttavia combinarsi con le catene normali e permettere l'emopoiesi, dando quindi un quadro di emolisi periferica

## alfa-talassemie:

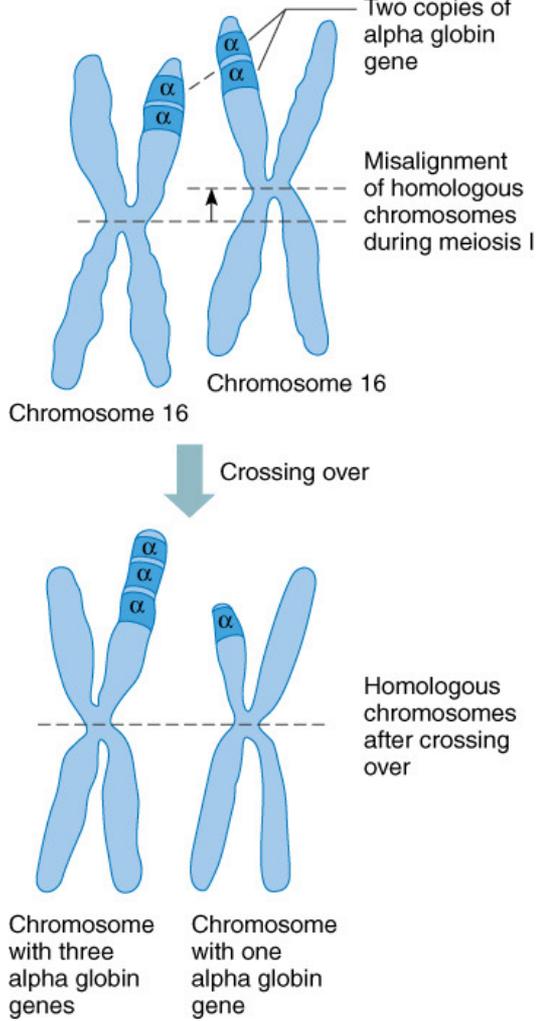
$\alpha^+$	$\alpha^0$
parziale	completo
difetto di sintesi	

genotipo normale:  $\alpha\alpha / \alpha\alpha$

$\alpha^+$   $-\alpha / \alpha\alpha$  **delezioni**  
 $\alpha^T\alpha / \alpha\alpha$  **mutazioni puntiformi**

$\alpha^0$   $- - / \alpha\alpha$   
 $- \alpha / \alpha -$

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

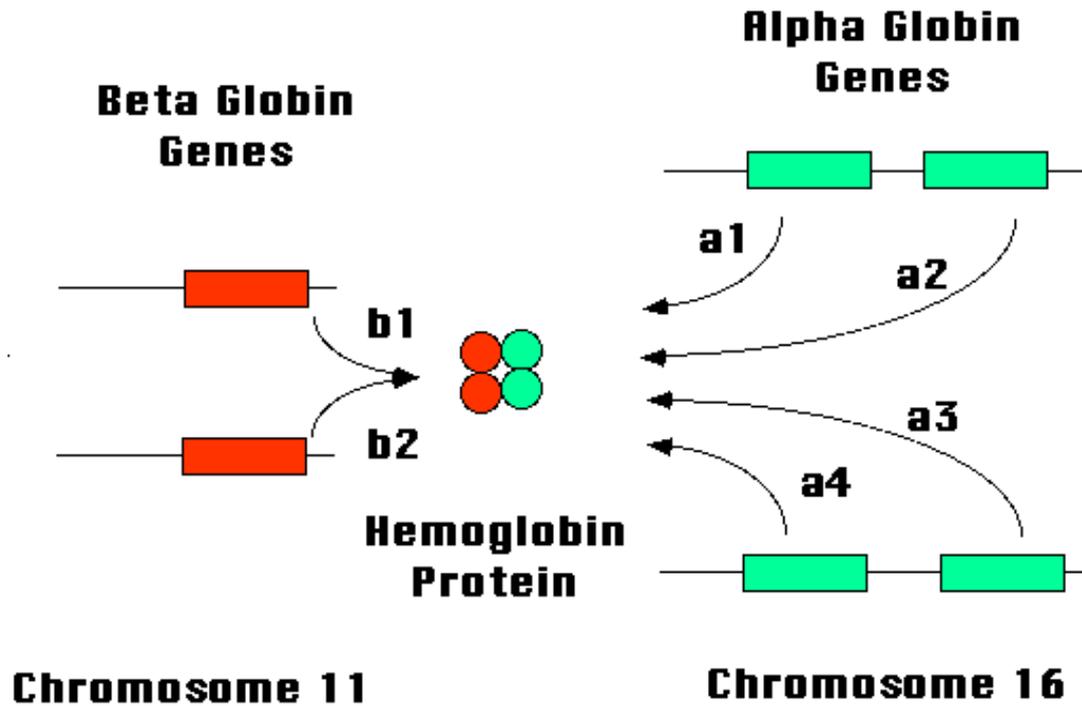


Al contrario delle talassemie  $\beta$  nelle talassemie  $\alpha$  la causa più frequente è la delezione

## Le $\alpha$ -talassemie sono un esempio di “dosage sensitivity”

- La gravità della patologia aumenta con la riduzione del prodotto genico
- In genere la dosage sensitivity si manifesta quando il prodotto genico interagisce con altre proteine come:
  - Vie di trasduzione del segnale in cui sia presente un effetto dose
  - Interazione competitiva con altre proteine
  - **Interazione cooperativa a stechiometria fissa con altre proteine**

Genes responsible for synthesis of Hb molecule ( $\alpha$  and  $\beta$  globin chains)



**-α-thalassemia:** in which synthesis of α globin chain is defective or absent. There are four copies of gene responsible for synthesis of α globin chains so patients may have:

i - **Silent carrier of α-thalassemia with no symptoms:** if one copy of the genes is absent

ii- **α-thalassemia trait:** if two copies of genes are absent

**iii- Hb H disease:** if 3 copies of genes are absent, with mild to moderate anemia. The produced Hb will be  $\beta_4$  which is called Hb H. Oxygen delivery to tissues will be blocked because Hb H ( $\beta_4$ ) which bind  $O_2$  but does not deliver it to tissues.

**iv- Hydrops fetalis:** when all 4 copies of α globin genes are absent. It causes fetal death (babies with this disorder usually die before or shortly after birth) because α globin chains are required for synthesis of Hb F.

## α-Thalassemia Syndromes

α Gene Map	α Genotype	α Clinical Syndrome
	Normal	Normal
	Heterozygous α - Thal - 2 (also called α <sup>+</sup> )	Silent Carrier of α Thalassemia
	Heterozygous α - Thal - 1 (also called α <sup>0</sup> )	α - Thalassemia Trait
	Homozygous α - Thal - 2 (also called homozygous α <sup>+</sup> )	α - Thalassemia Trait
	Compound Heterozygous α - Thal - 1 & 2 (also called α <sup>+</sup> , α <sup>0</sup> )	Hb - H Disease
	Homozygous α - Thal - 1	Hydrops Fetalis

Ereditarietà autosomica atipica

# Effetti dell'ambiente interno

**SESSO:** alcuni geni autosomici controllano un particolare carattere che si manifesta in un sesso e non nell'altro

- Caratteri limitati al sesso

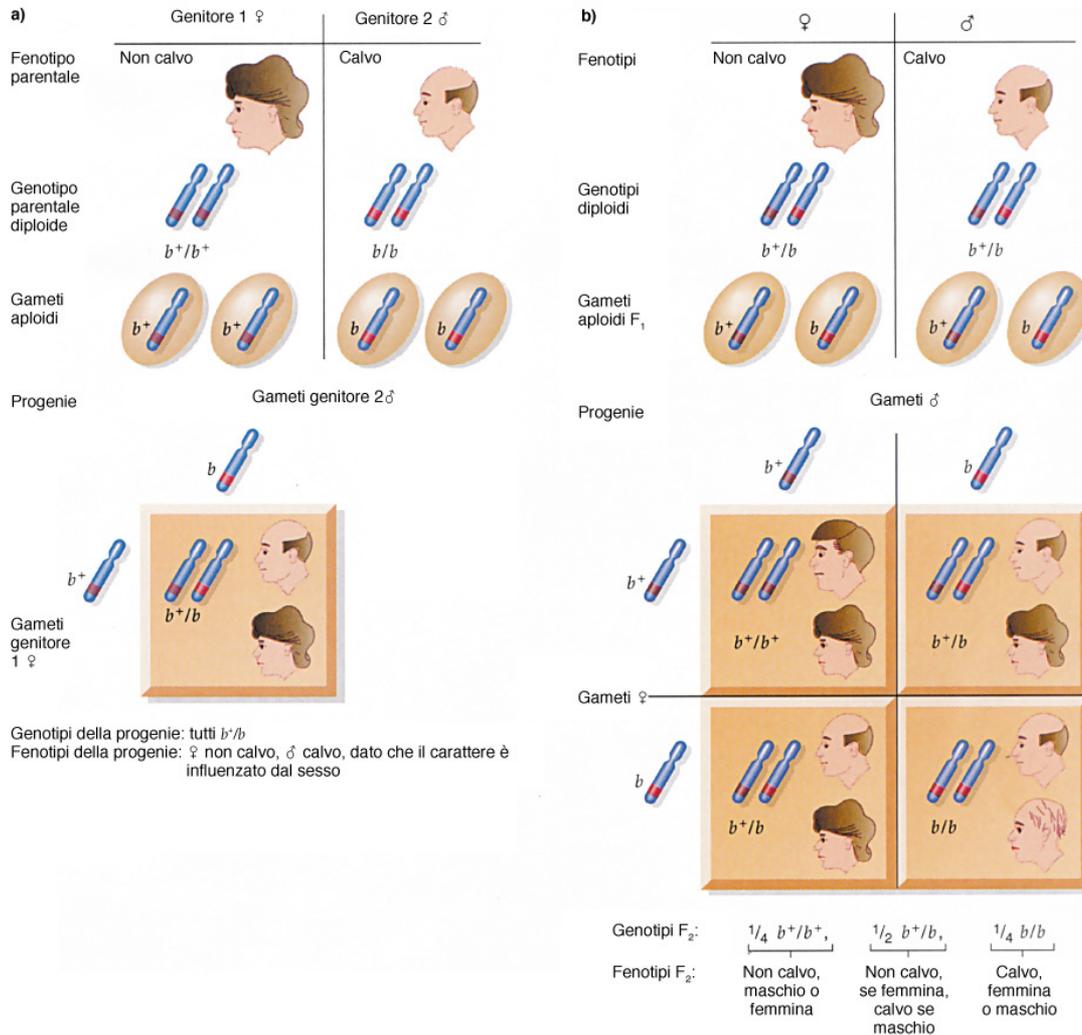
- distribuzione del pelo sulla faccia dell'uomo

- Caratteri influenzati dal sesso

- calvizie
- labbro spaccato
- gotta
- lupus

**Figura 12.14**

**Ereditarietà influenzata dal sesso della calvizie nell'uomo.** L'allele  $b$  è recessivo in un sesso e dominante nell'altro. **(a)** Incrocio tra una femmina non calva e un maschio calvo omozigote  $b/b$ . **(b)** Un incrocio tra due eterozigoti  $F_1$  dà un rapporto di 3:1 calvo nei maschi e di 1:3 calvo: non calvo nelle femmine.





Len Lessin/Peter Arnold, Inc.

▲ **FIGURA 7.20**

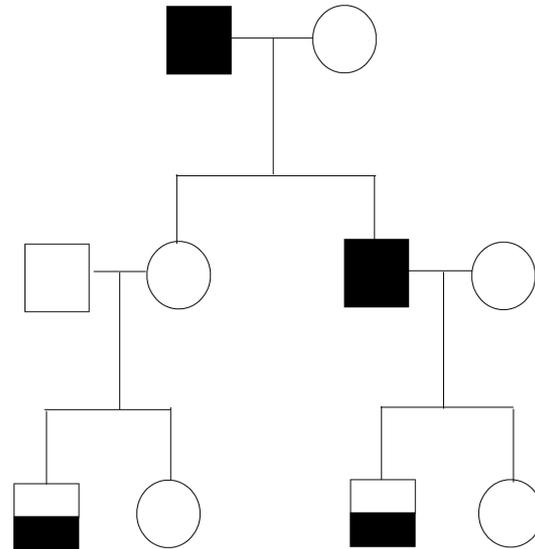
La calvizie si manifesta come un carattere autosomico dominante nei maschi ed un carattere autosomico recessivo nelle femmine. Il grado di calvizie dipende dai livelli di testosterone e da fattori ambientali diversi.



*Michael R. Cummings*  
**Eredità**  
EdiSES

# Tratti Influenzati dal sesso

- Il tratto è dominante nei maschi e recessivo nelle femmine.
- Tutti gli esterni sono omozigoti.



# Tratti Limitati a un sesso

- Il tratto è dominante ma espresso solo nei maschi.
- I maschi esterni sono omozigoti.
- Le femmine esterne sono omozigoti normali.

