



Corso semestre filtro

A.A. 2025-2026

INSEGNAMENTO DI BIOLOGIA

UNITA' DIDATTICA 4

I meccanismi cellulari di trasmissione e controllo dei caratteri selvatici e mutati

1

Lezione 4.1

Lezione 4.1 (2 h)

Le variazioni del genoma: Sostituzione, inserzione o delezione di nucleotidi. Mutazioni geniche e cromosomiche. Il fenomeno dell'espansione di sequenze ripetute. Cenni sui principali meccanismi di riparazione del DNA nel danno a singolo e doppio filamento. Correlazioni con i fenomeni di invecchiamento cellulare.

Lezione 4.2 (2 h)

Gli alleli: Omozigosi, eterozigosi ed eterozigosi composta. Dominanza e recessività. Genotipo e fenotipo. Le leggi di Mendel. I caratteri singoli, la segregazione, l'assortimento indipendente. Dominanza incompleta e codominanza. Alleli multipli (poliallelia, sistema AB0 dei gruppi sanguigni). La pleiotropia. Epistasi (rapporti mendeliani atipici). Associazione completa e incompleta. Mappe fisiche e genetiche. Gli alberi genealogici.

Lezione 4.3 (1 h)

L'espressione genica modulata dall'ambiente: Il concetto di penetranza ed espressività, caratteri poligenici ed eredità quantitativa. Imprinting genomico.

Lezione 4.4 (3 h)

Cromosomi umani e cariotipo: la tecnica del bandeggio. Cariotipo umano euploide. Alterazioni del cariotipo umano: variazioni del numero dei cromosomi (aneuploidia, poliploidia) e della struttura dei cromosomi (traslocazioni, inversioni, delezioni e inserzioni). L'esempio della trisomia del cromosoma 21. Ereditarietà autosomica (dominante e recessiva), ereditarietà associata al cromosoma X (dominante e recessiva), al cromosoma Y, ereditarietà mitocondriale.

2

Cromosomi

In ogni specie sono costanti sia il numero dei cromosomi sia la loro lunghezza e morfologia:

la descrizione di questi parametri prende il nome di **CARIOTIPO**.

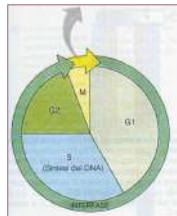
Specie Cromosomi

Uomo	46
Scimpanzé	48
Cane	78
Pollo	78
Topo	40
Nematode	12
Moscerino	8



Uomo - scimpanzé:

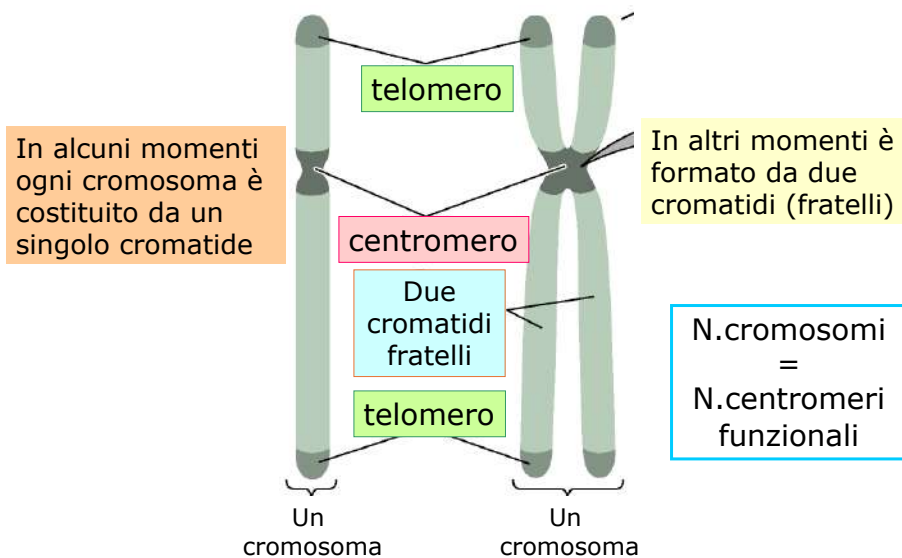
cromosoma 2 umano deriva dalla fusione di 2 cromosomi scimpanzé; altre differenze sono inversioni para e pericentriche, che impediscono fecondazione crociata



La **METAFASE** è lo stadio più idoneo per l'analisi morfologica dei cromosomi

3

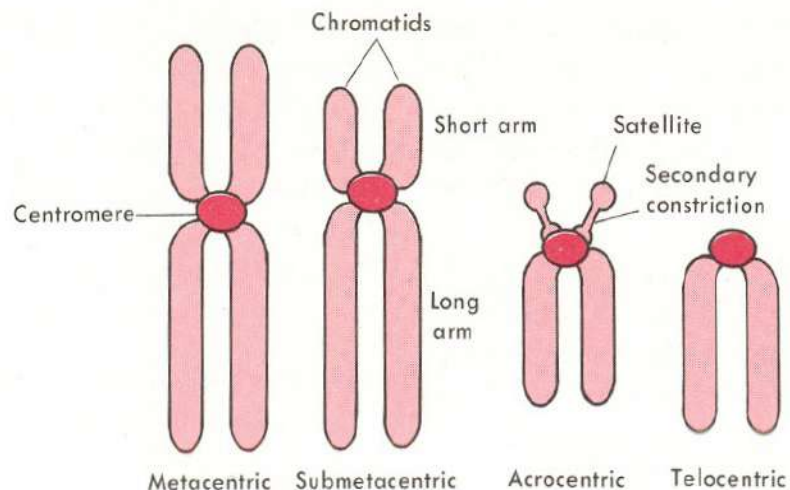
Cromosomi umani



4

Cromosomi: centromero

La posizione del centromero differenzia i cromosomi



5

Cromosomi: centromero

Consente la **corretta segregazione** dei cromosomi durante la mitosi e la meiosi



Il centromero appare come una **costrizione** in un unico punto lungo il cromosoma

Per ogni cromosoma il centromero **è sempre nella stessa posizione**

Nella maggior parte degli eucarioti ad ogni centromero si attaccano molte **fibre del fuso**

Se il centromero é assente il cromosoma non può attaccarsi al fuso e può solo migrare casualmente durante la divisione cellulare

6

Cromosomi: telomeri

Strutture specializzate che si trovano **all'estremità dei cromosomi** lineari

- permettono la replicazione completa del cromosoma
- impediscono l'accorciamento progressivo dei cromosomi
- Vengono mantenuti dall'enzima **TELOMERASI**



Il cromosoma **senza telomeri** é:

- ✓ **instabile:** degradato dalle esonucleasi
- ✓ **altamente reattivo:** tende a legarsi ad altri cromosomi
- ✓ **interagisce rapidamente con altre strutture cellulari tra cui i cromosomi**, determinando la formazioni di strutture aberranti che non possono essere correttamente distribuite dal fuso mitotico.

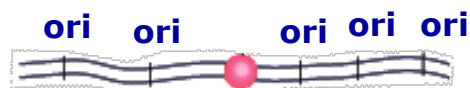
7

Cromosomi: origini di replicazione

Sequenze specifiche associate al punto di inizio della **sintesi del DNA**

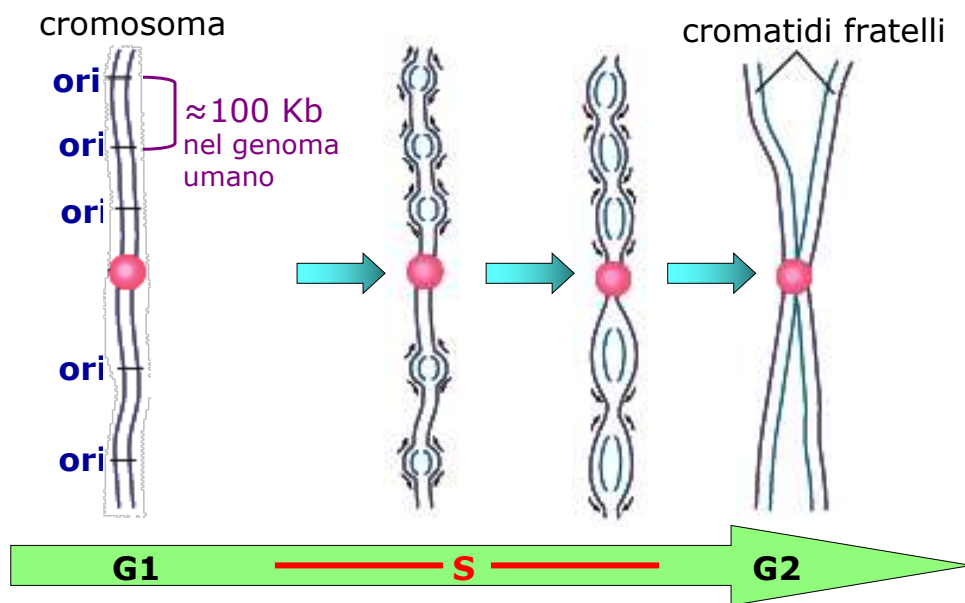
Sono riconosciute da proteine che legano e destabilizzano il DNA

La destabilizzazione apre il DNA in corrispondenza dell'origine di replicazione



8

Cromosomi: origini di replicazione



9

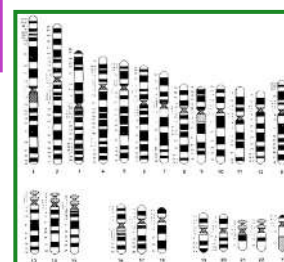
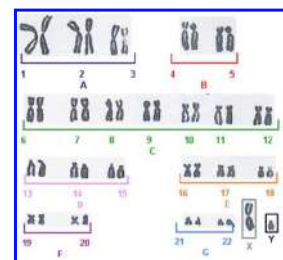
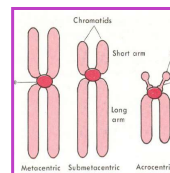
Cromosomi

I cromosomi vengono classificati in base a:

1. Dimensioni decrescenti
(dal più grande al più piccolo)

2. Posizione del centromero
metacentrici
submetacentrici
acrocentrici

3. Pattern di bande dopo
colorazione specifica



10

Cromosomi

I cromosomi vengono classificati in base a:

1. DIMENSIONI (decrementi)

Autosomi:

da 1 a 22

divisi in 7 gruppi A-G

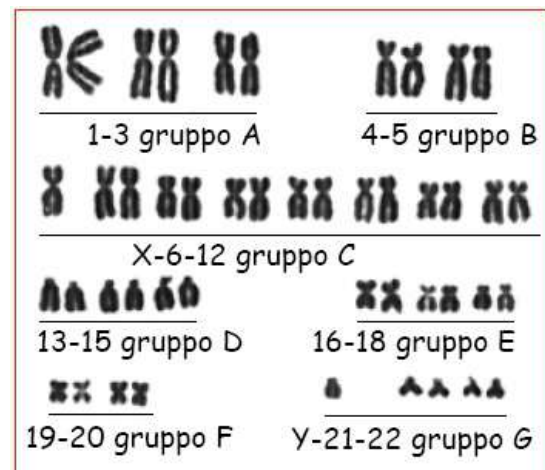
dal più grande (1)

al più piccolo (22)

eccezione: 21 < 22

Cromosomi sessuali:

X e Y



11

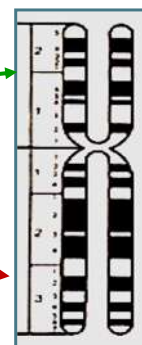
Cromosomi

I cromosomi vengono classificati in base a:

2. POSIZIONE DEL CENTROMERO

(costrizione primaria)

Il **braccio corto** del cromosoma viene definito con la lettera **p** (petit) e il **braccio lungo** con **q** (Hardy-Weinberg)



12

Cromosomi: posizione del centromero

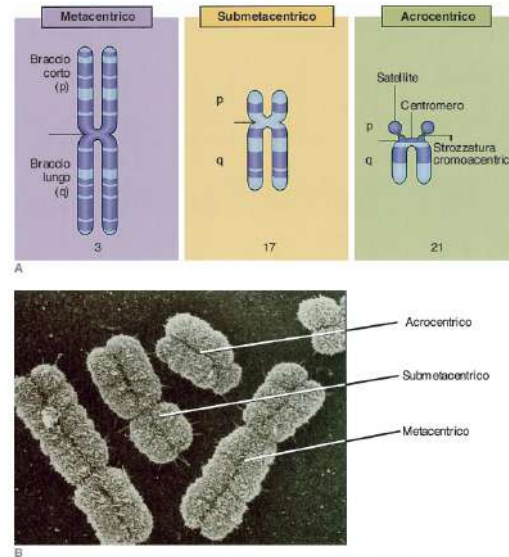
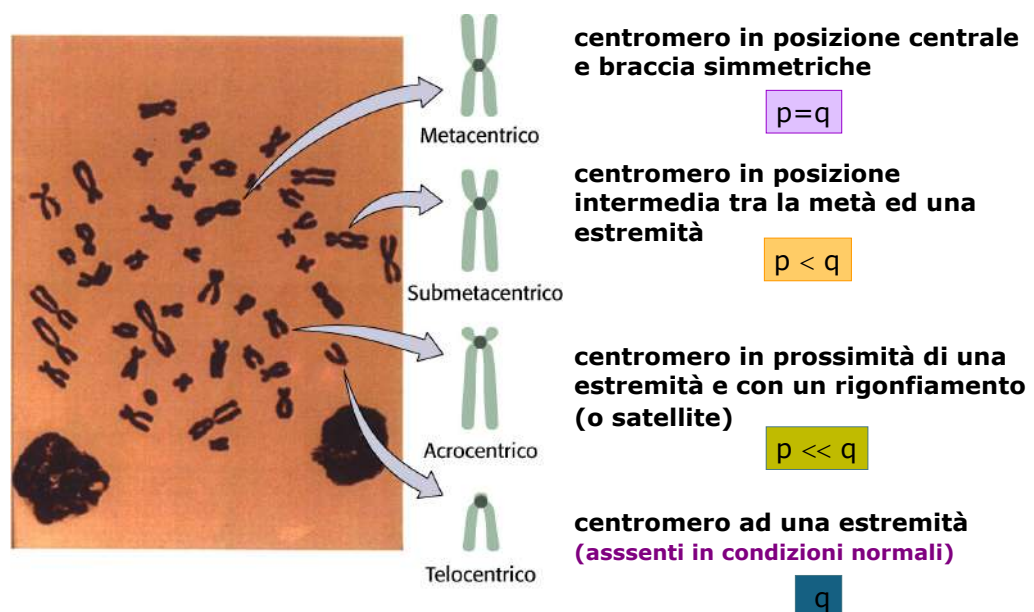


FIGURA 11.4 Classificazione generale dei cromosomi basata sulla posizione del centromero. (A) Rappresentazione schematica dei tre tipi di cromosoma; (B) immagine microscopica di una piastra metafase che mostra gli stessi tipi di cromosomi.

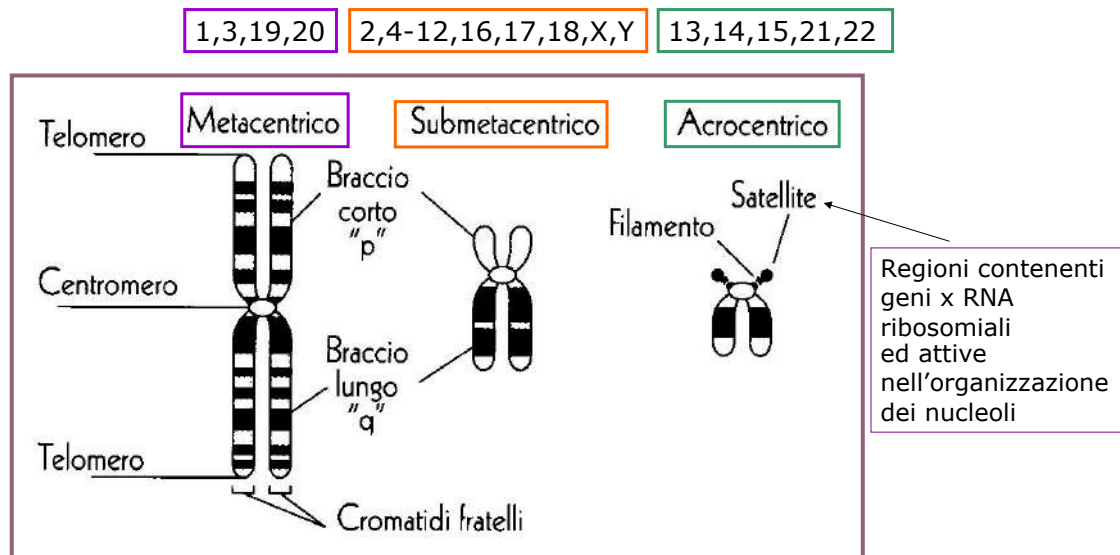
13

Cromosomi



14

Cromosomi



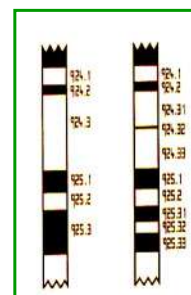
15

Cromosomi

I cromosomi vengono classificati in base a:
3. PATTERN DI BANDE dopo colorazione specifica

I cromosomi vengono colorati con le **TECNICHE DI BANDEGGIAMENTO**, che visualizzano lungo le braccia cromosomiche regioni a diversa intensità di colorazione (**bande**).

Sono tecniche basate sul legame differenziale di coloranti, la denaturazione o la digestione dei cromosomi.



Bande: riflettono il diverso grado di condensazione della cromatina

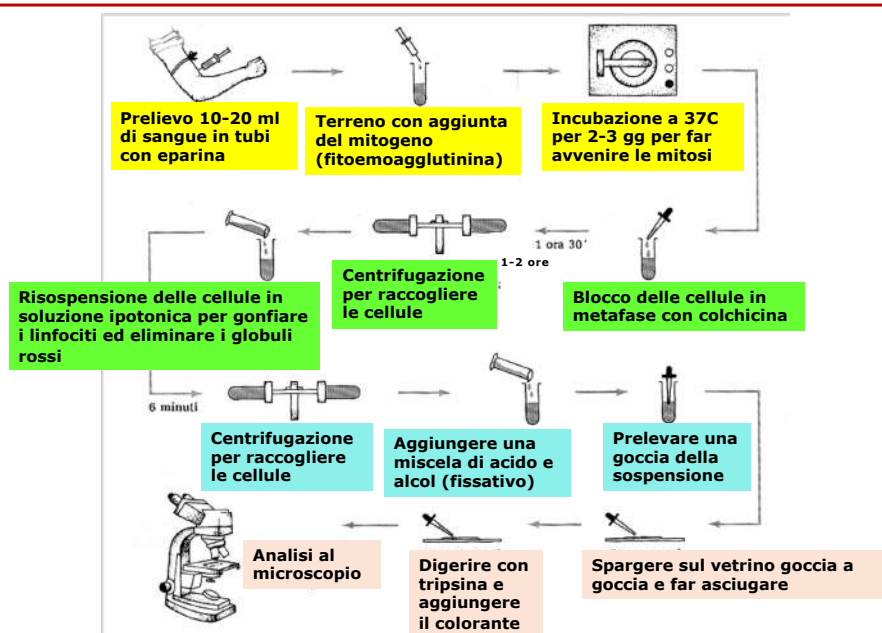
16

Allestimento del Cariotipo

Tappe
Raccolta del sangue venoso
Aggiunta di un mezzo di coltura contenente fitoemoagglutinina che stimola i linfociti T alla divisione
Coltura per 72-96 ore a 37°C
Aggiunta di colchicina per arrestare le cellule in metafase
Aggiunta di una soluzione ipotonica per facilitare la dispersione dei cromosomi
Fissazione delle cellule con metanolo ed acido acetico
Preparazione di un vetrino con una goccia della sospensione cromosomica ed aggiunta di tripsina per denaturare le proteine
Colorazione con colorante Giemsa
Analisi della piastra metafasica

17

Allestimento del Cariotipo

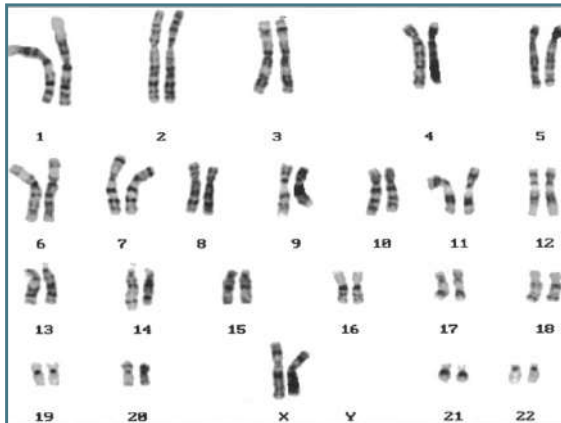


18

Il **CARIOTIPO** viene descritto con simboli standard che indicano, in successione:

- il numero totale dei cromosomi
- la formula dei cromosomi sessuali
- eventuali anomalie

Esempio: 46, XX
Cariotipo di una donna normale



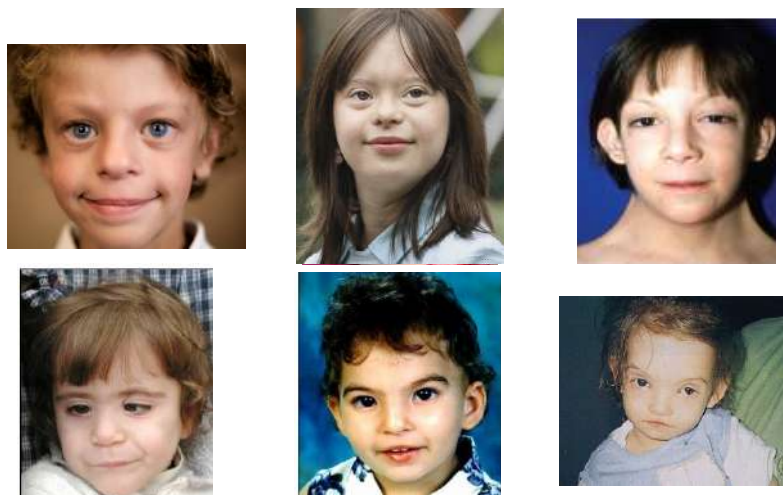
Del = delezione
Dup = duplicazione
t = traslocazione
inv = inversione

Esempi di anomalie:

46,XY, del(5p)
46,XY, del(1)(p32.2)
46, XX, t(9;22)
69, XXX

19

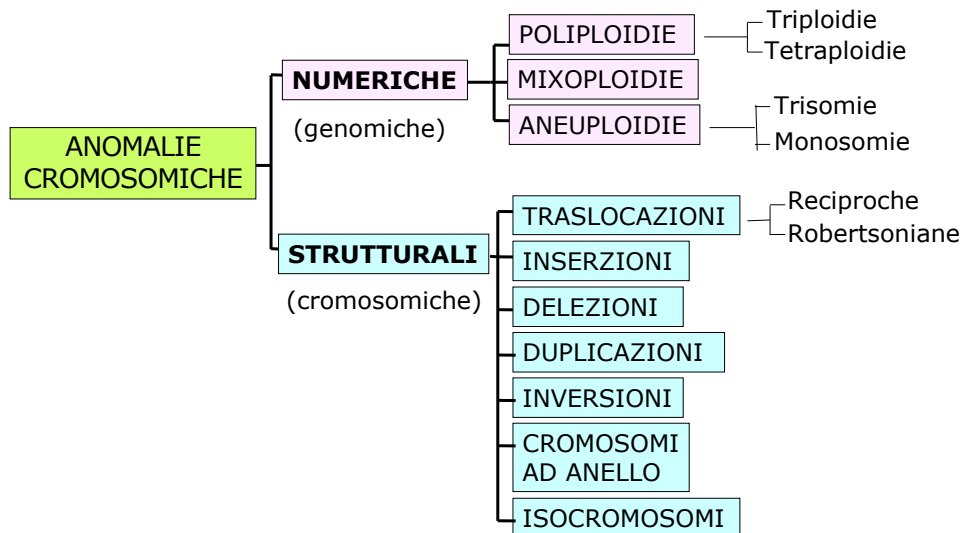
Malattie cromosomiche



Quale riconoscete?

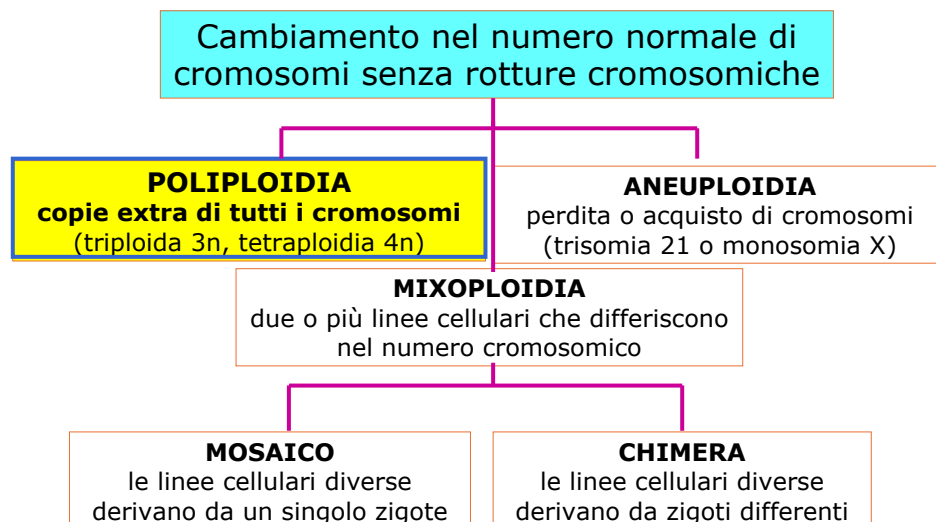
20

Mutazioni cromosomiche/genomiche



21

Anomalie numeriche



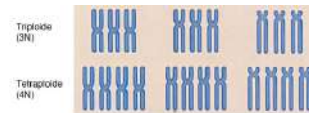
22

Poliploidie

I corredi cromosomici poliploidi possiedono un numero di cromosomi che è un **multiplo esatto** del corredo aploide normale

Incompatibili con la vita, si ritrovano nei feti abortiti

- La più comune è la **TRIPLOIDIA $3n$** , ma esiste anche la **TETRAPLOIDIA $4n$**



- **POLIPLOIDIA COSTITUZIONALE:**
rara, ma cellule del fegato o midollo osseo sono tetraploidi a causa della reduplicazione del DNA della mitosi.
Megacariociti, precursori delle piastrine, con nuclei molto grandi: 8-16 volte il numero aploide di cromosomi.
- **NULLIPLOIDIA:**
Piastrine ed altre cellule completamente differenziate sono prive di nucleo (es. eritrociti o cellule epiteliali squamose)

23

Poliploidie

Triploidia

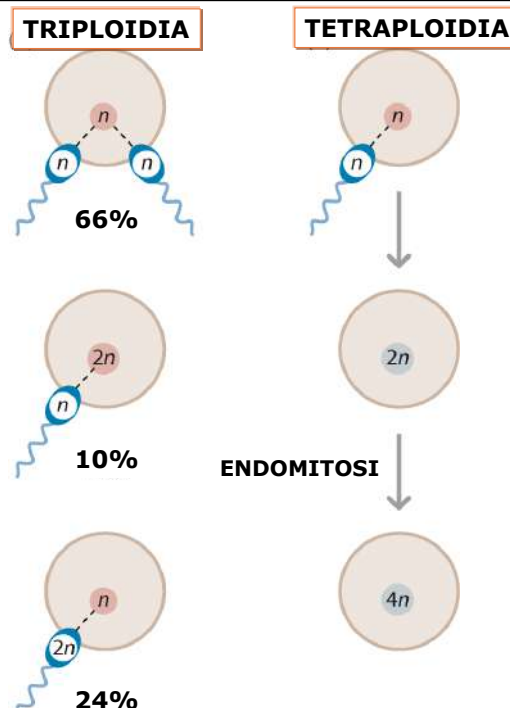
Dovuta a fecondazione di un singolo ovulo da parte di due spermatozoi (DISPERMIA) o dalla fecondazione che coinvolge un gamete diploide ($2n$) anormale.

La triploidia materna origina dalla fusione di ovocita, globulo polare e spermatozoo

Tetraploidia

Dovuta ad una mancata divisione citoplasmatica nella mitosi successiva alla formazione dello zigote.

Poche settimane di vita dell'embrione

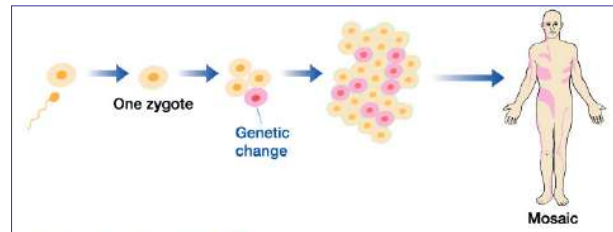


24

Mixoploidie

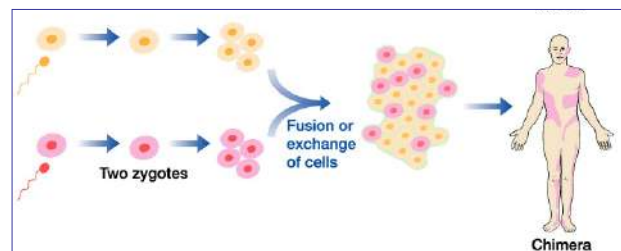
MOSAICO:

due o più linee cellulari diverse che originano dallo stesso zigote



CHIMERA:

due o più linee cellulari diverse che originano da zigoti diversi

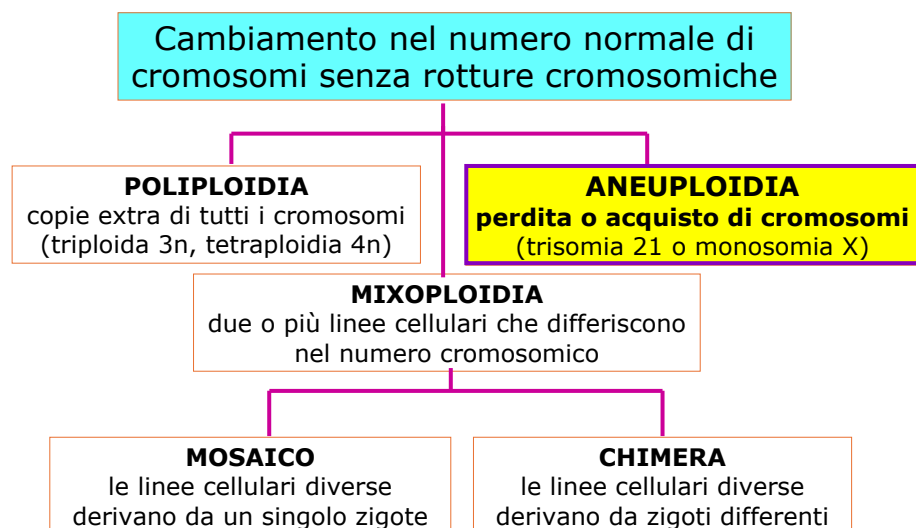


Raro in natura: chimerismo tetragametico, microchimerismo fetale

Generato artificialmente: trasfusioni/trapianti, fusione di cellule tra embrioni diversi (stessa specie/specie diverse)

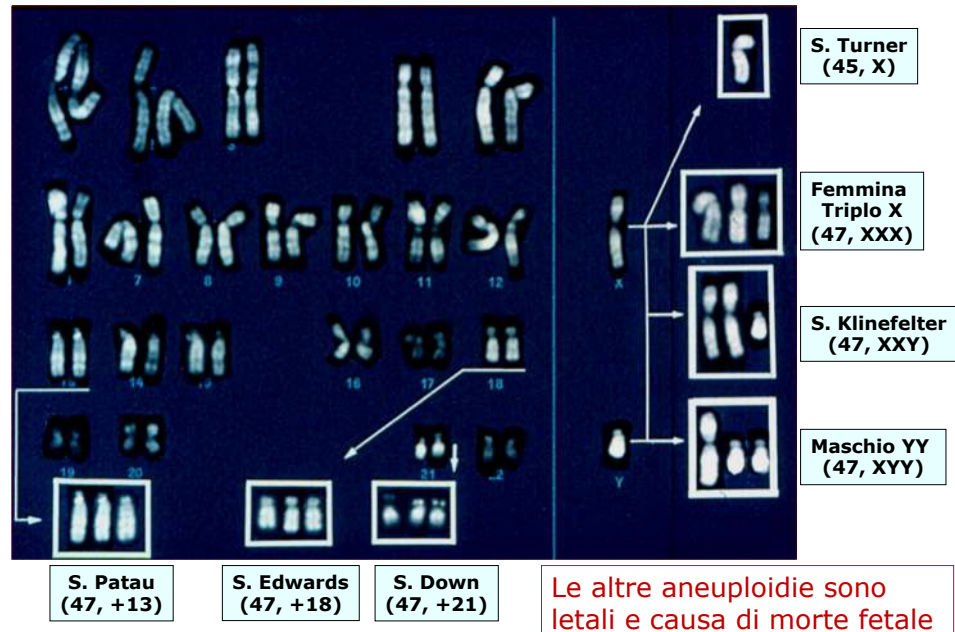
25

Anomalie numeriche



26

Principali Aneuploidie alla nascita



27

Trisomie autosomiche

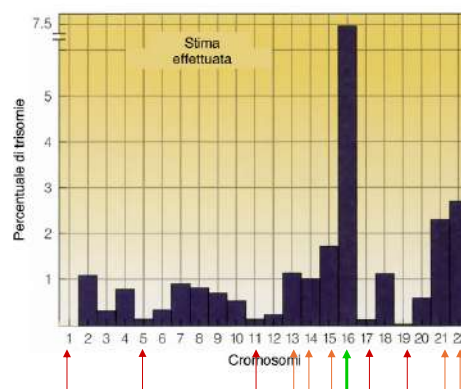
I cromosomi autosomici sono coinvolti nelle trisomie di **feti abortiti** spontaneamente con frequenze diverse

Trisomie dei cromosomi **1,5,11,17,19** si osservano raramente

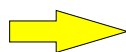
Trisomie dei cromosomi **13,14,15,21,22** sono presenti nel 40% di tutti gli aborti spontanei

La trisomia 16 è la più frequente

Solo quelle dei cromosomi **13,18,21** giungono a termine.



Perché?



Perché sono cromosomi poveri di geni

28

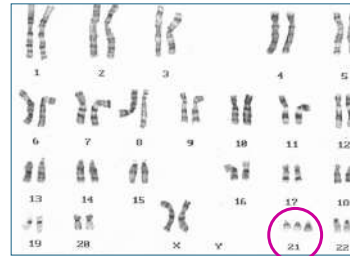
Trisomia 21

Sindrome di Down (47,+21)

- ✓ 1:800 nati vivi
(aumenta nelle donne >35 anni)
- ✓ 1:150 concepimenti (80% aborti)

Segni clinici

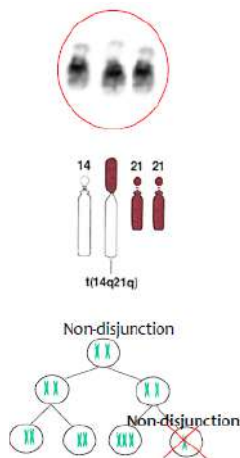
- ✓ Ritardo mentale
- ✓ Ipotonia neonatale muscolare
- ✓ Palpebre oblique e pieghe epicantiche
- ✓ Bocca piccola, aperta
- ✓ Lingua grossa e sporgente
- ✓ Ponte nasale piatto e narici anteverse
- ✓ Collo corto con cute abbondante sulla nuca
- ✓ Pieghe palmare unica
- ✓ Cardiopatie nel 50% casi
- ✓ Atresia duodenale



Le caratteristiche della sindrome di Down tra individui diversi sono più evidenti delle differenze di etnia

29

Trisomia 21: origine



92%: Libera (da non disgiunzione)

i pazienti hanno 3 copie separate del cromosoma 21
(47 cromosomi totali)

5%: da Traslocazione (1/3 è ereditaria)

i pazienti hanno una copia extra del cromosoma 21 a causa di una traslocazione robertsoniana
(1/3 dei casi viene ereditata da un genitore eterozigote)
(spesso: 14;21 o 21;22) (46 cromosomi totali)

3%: da Mosaicismo 47,XX+21/46,XX

i pazienti sono mosaici post-zigotici e generalmente con fenotipi meno severi

<1%: da riarrangiamenti rari (21q22)

es: isocromosoma i21q

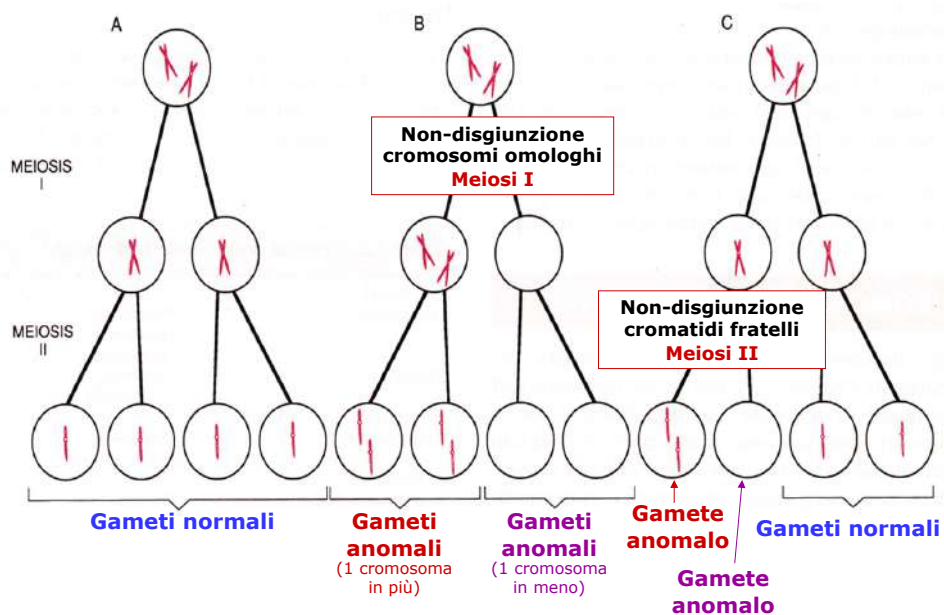
30

Trisomia 21: origine



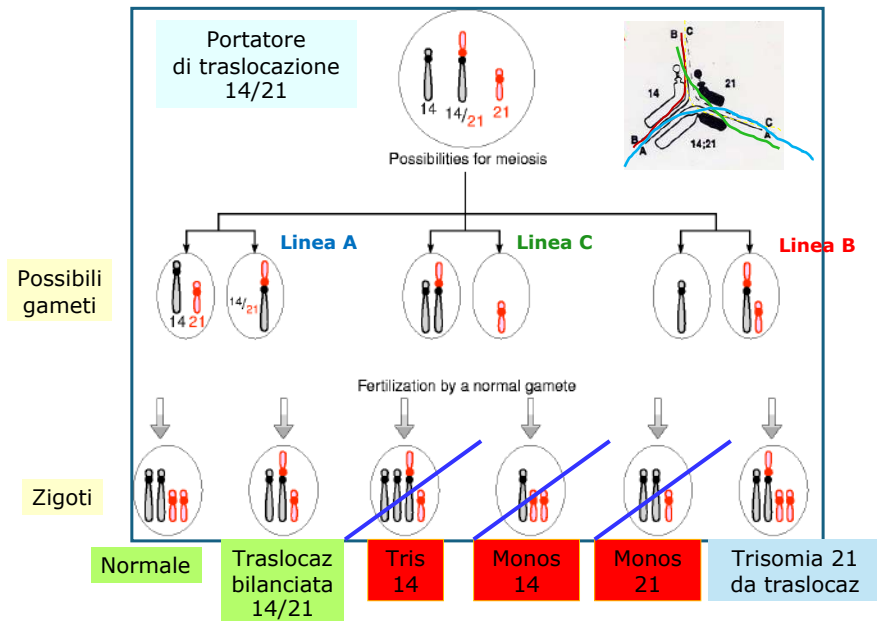
31

Trisomia 21 libera da non disgiunzione



32

Trisomia 21 da traslocazione Robertsoniana



33

Rischio di trisomia 21

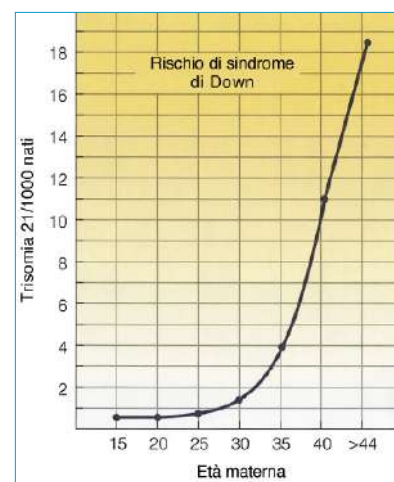
In relazione all'età materna

Ad una età materna di 20 anni corrisponde una frequenza di 0.05%
a 35 anni di 0.9%
a 45 anni di 3%

Genitori giovani con figlio Down

(uno dei due è verosimilmente portatore di traslocazione robertsoniana o mosaicismo subclinico)

hanno un rischio di ricorrenza dell'1%



Effettuare sempre l'analisi citogenetica del paziente Down anche quando la diagnosi clinica è ovvia

34

Non-disgiunzione

Le cause della non-disgiunzione meiotica non sono note.

L'unico fattore di rischio è l'età materna avanzata

(anche in caso di: ipotiroidismo materno, irradiazione, infezione virale o predisposizione familiare/cause genetiche)

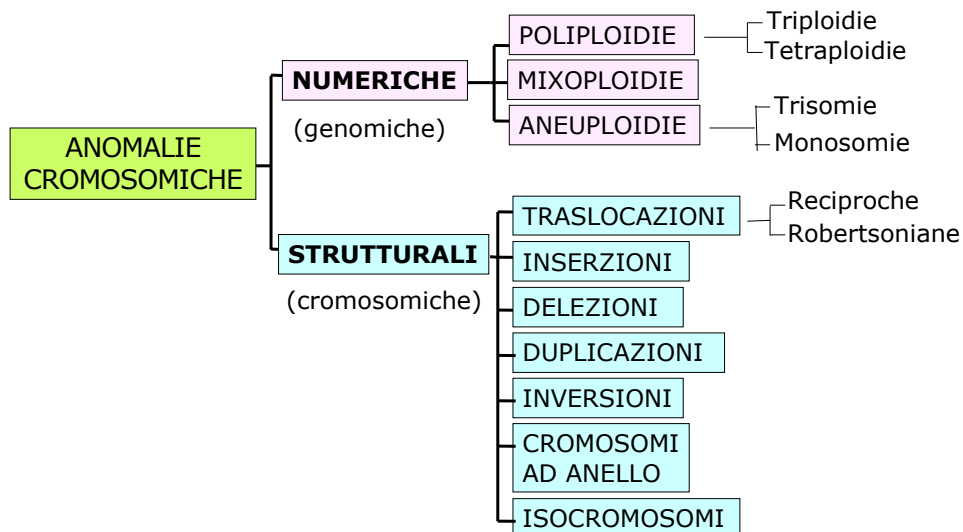
Le cause vanno ricercate nella **DURATA** della ovogenesi

1. i gameti più invecchiati presentano un basso numero di crossing-over durante la meiosi I e tendono a migrare allo stesso polo;
2. l'ovocita ovulato da una donna di 40 anni è rimasto in meiosi I per più di 40 anni (esposizione a tossine, virus, radiazioni: anomalie nella formazione del fuso);
3. gli ovociti normali vengono ovulati per primi, mentre quelli anomali più tardivamente (*selezione prezigotica*);
4. la "selezione materna" degli embrioni anomali è meno efficiente (*selezione postzigotica*).
5. fecondazione ritardata (allungamento intervallo tra ovulazione e concepimento)

35

Mutazioni cromosomiche/genomiche

Le anomalie cromosomiche interessano **1 neonato ogni 150**



36

Anomalie strutturali

Alterazioni in cui viene modificata la normale sequenza di geni di uno o più cromosomi in seguito a rotture, seguite da un'anomala riunione dei frammenti cromosomici:
ne derivano **perdita** o **acquisizione** o **localizzazione anomala** di porzioni del genoma.

Alterazioni strutturali **BILANCIATE**:

Il patrimonio genetico rimane in quantità inalterate;
il portatore NON presenta danni fenotipici;
nella prole si possono avere alterazioni sbilanciate.

inversioni, traslocazioni bilanciate o robertsoniane, cromosoma anello

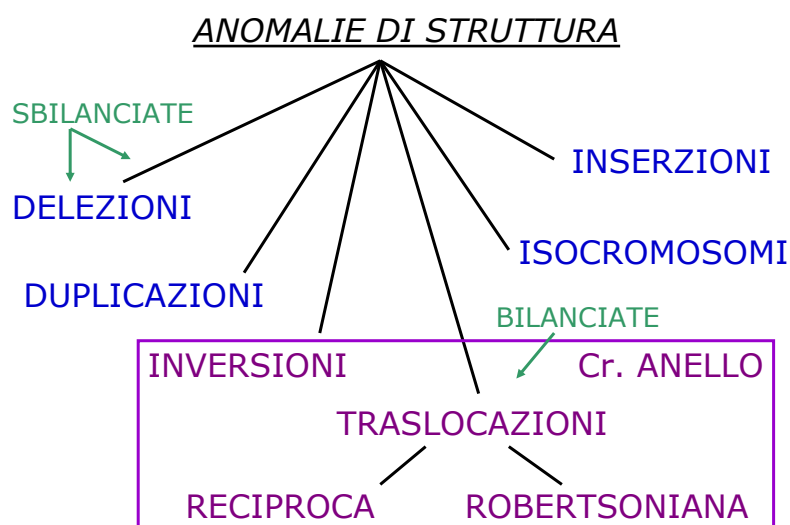
Alterazioni strutturali **SBILANCIATE**:

Il patrimonio genetico viene sbilanciato per difetto/eccesso; causano danni fenotipici nel portatore:

delezioni, duplicazioni, inserzioni, isocromosomi

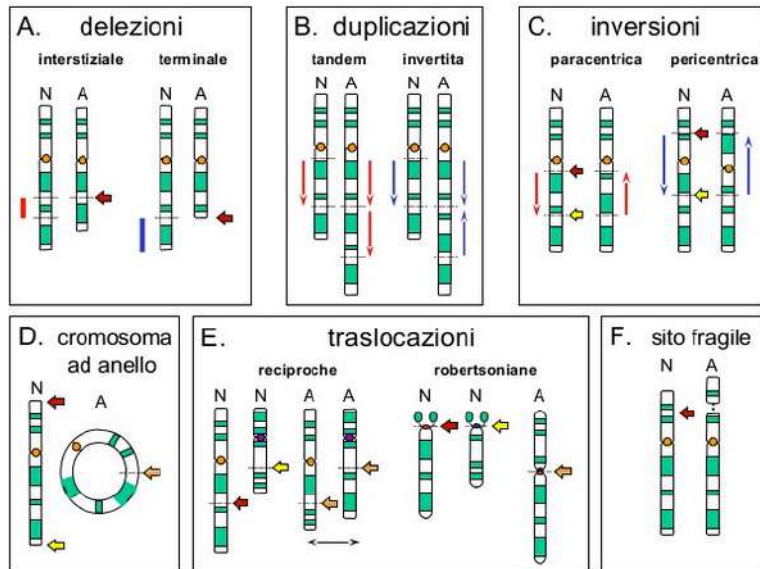
37

Anomalie strutturali



38

Anomalie strutturali



39

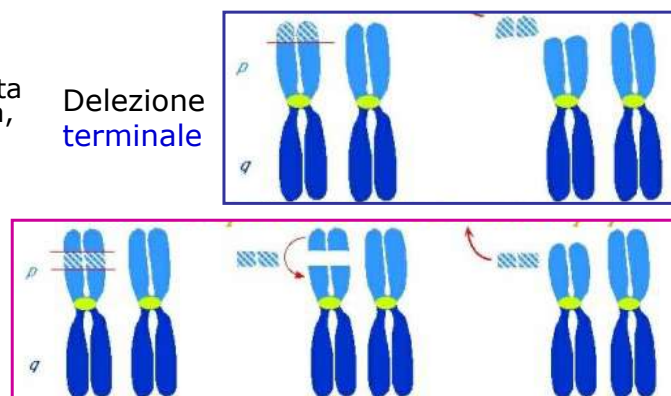
Delezione

- ✓ Rottura *terminale* o *interstiziale* di un cromosoma con perdita di un frammento (acentrico)
- ✓ Il fenotipo dipende da **quanti** e **quali** geni sono stati persi

Se la delezione comporta la perdita di eterocromatina, la patologia sarà lieve o assente

Delezione terminale

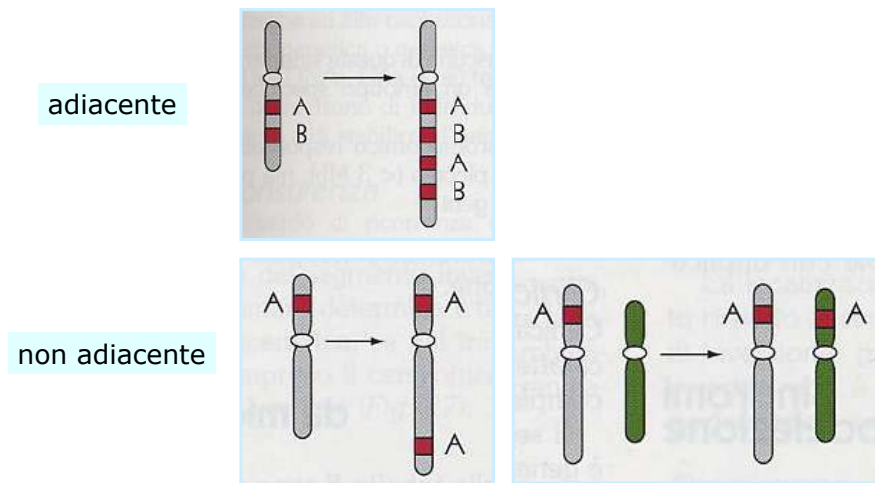
Delezione interstiziale



40

Duplicazione

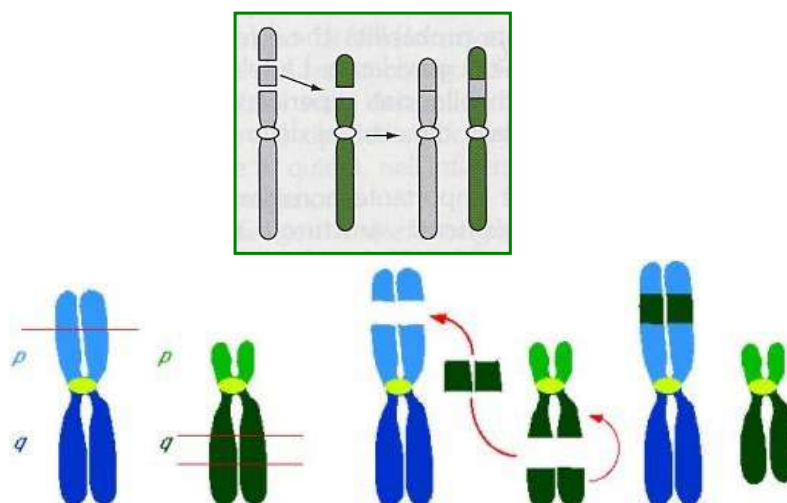
La duplicazione (**dup**) consiste nella presenza di **una o più copie in eccesso di un segmento di cromosoma**



41

Inserzione

Inserimento (**ins**) di un pezzo cromosomico tra due cromosomi non omologhi



42

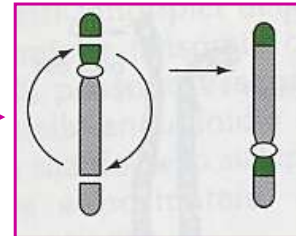
Inversione

Doppia rottura su un cromosoma con rotazione di 180° del frammento

Di due tipi:

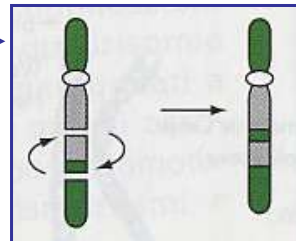
Pericentrica
Punti di rottura
nei due bracci

coinvolge
il centromero



non coinvolge
il centromero

Paracentrica
Punti di rottura
nello stesso braccio

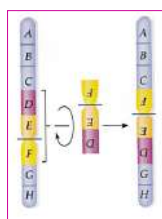


Le inversioni pericentriche sono più facili da individuare citogeneticamente poiché possono cambiare le proporzioni dei bracci del cromosoma invertito, e il pattern di bandeggio.

43

Inversione

Di solito le inversioni **NON** si associano ad anomalie fenotipiche nel portatore (viene solo invertito l'ordine dei geni)



inv(9)(p11q12)



L'inversione pericentrica della regione eterocromatica del cromosoma 9 è la più comune anomalia di struttura del cariotipo umano:

oltre 1% delle persone sono eterozigoti per questo riarrangiamento che non ha nessun effetto fenotipico e non è a rischio di aborti o progenie sbilanciata (coinvolge regioni con sequenze ripetute)

Gli eterozigoti per una inversione possono formare alla meiosi **GAMETI SBILANCIATI**

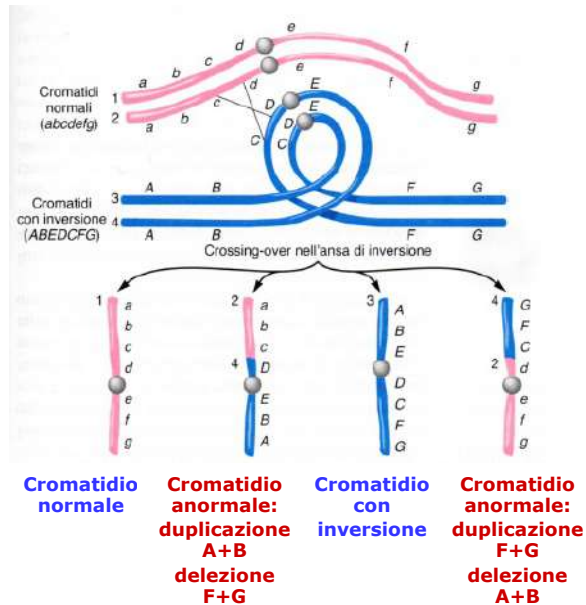
44

Segregazione di inversione **pericentrica**

Un'inversione pericentrica in un cromosoma porta alla formazione di:

- 1 cromatidio normale (1)
- 1 cromatidio invertito (3)
- 2 cromatidi con duplicazioni e delezioni (2,4)

se il crossing-over avviene con l'omologo normale nell'ansa di inversione



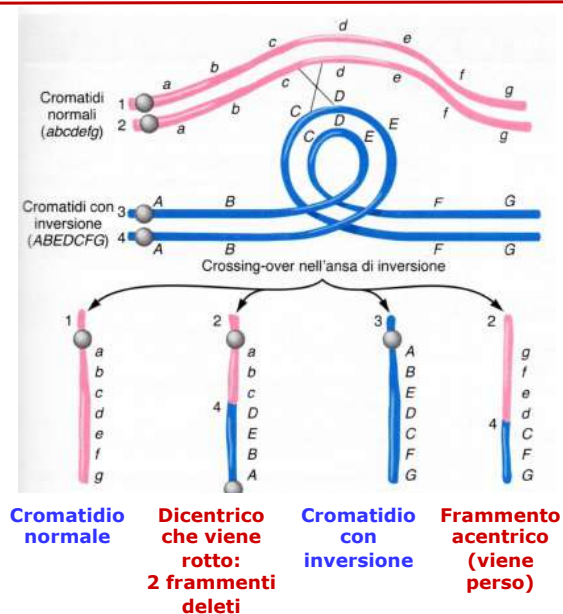
45

Segregazione di inversione **paracentrica**

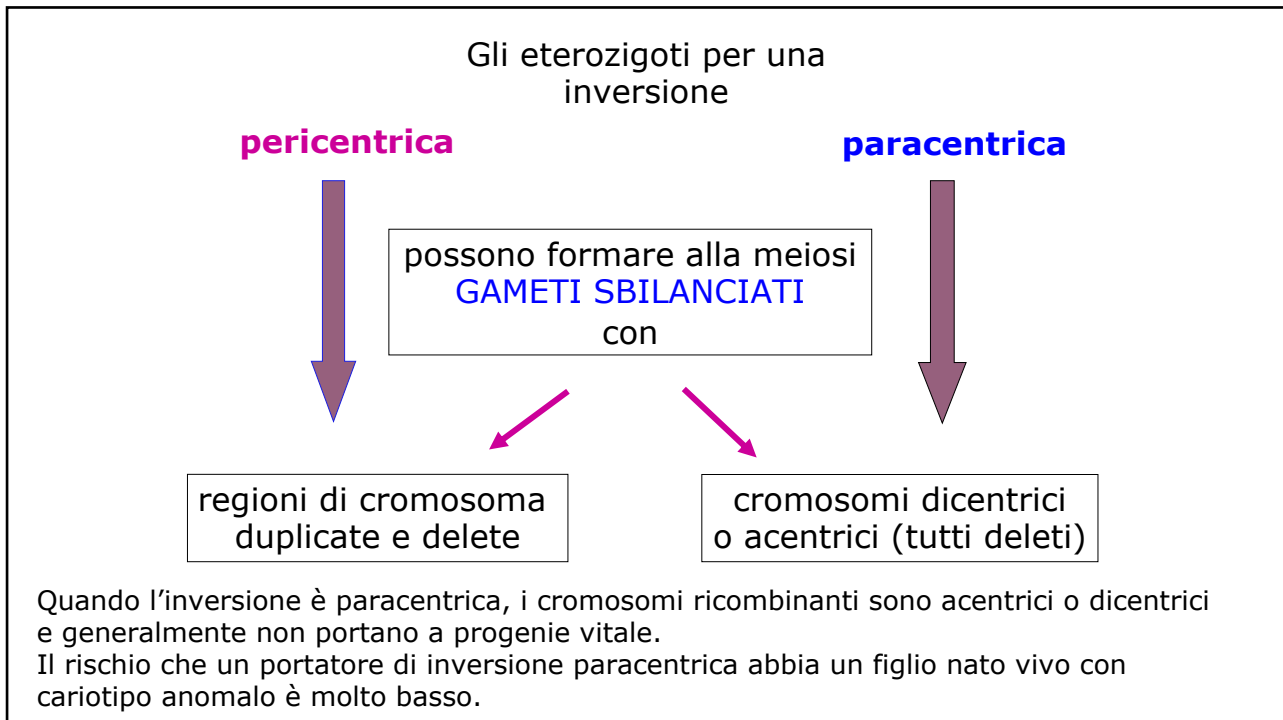
Un'inversione paracentrica in un cromosoma porta alla formazione di:

- 1 cromatidio normale (1),
- 1 cromatidio invertito (3),
- 1 con due centromeri (dicentrico) (2)
- 1 senza centromero (acentrico) (4)

se il crossing-over avviene con l'omologo normale nell'ansa di inversione



46



47

Traslocazioni

La traslocazione (t), consiste nel trasferimento di cromosomi o parti di cromosoma tra cromosomi (intercromosomici o intracromosomici)

Interessa almeno 1 persona ogni 500-600

- In generale non viene perso DNA
- Gli eterozigoti sono clinicamente normali, ma a rischio di produrre gameti sbilanciati
- Raramente si ha un effetto fenotipico da rottura/effetto di posizione di un gene-malattia (mappatura gene *DMD* su cromosoma X; gene *NF1* su cromosoma 17q; Tumore di Wilms su cromosoma 11p)

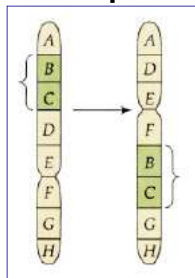
48

Traslocazioni

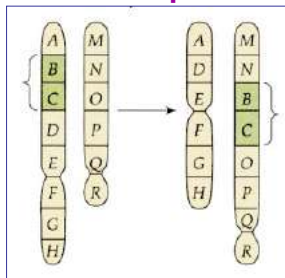
4 tipi di traslocazioni principali:

- Reciproca
- Non reciproca (inserzionale)
- Robertsoniana o fusione centrica
- X-autosoma

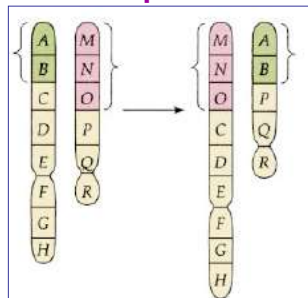
**Traslocazione
intracromosomica
non reciproca**



**Traslocazione
intercromosomica
non reciproca**



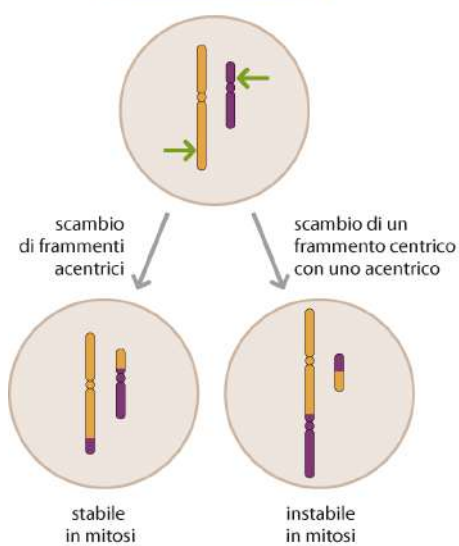
**Traslocazione
intercromosomica
reciproca**



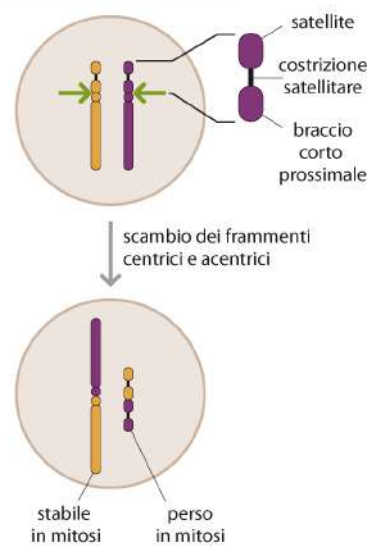
49

Traslocazioni

(A) traslocazione reciproca



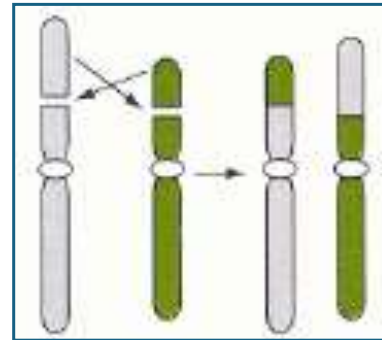
(B) traslocazione robertsoniana



50

Traslocazione reciproca

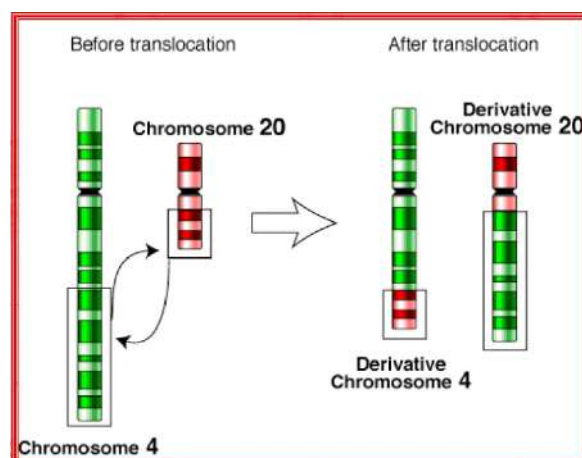
- ✓ Doppia rottura su due cromosomi con conseguente scambio di materiale genetico
- ✓ Fenotipo in genere normale, a meno che un gene non venga coinvolto dai punti di rottura (es. *BCR-ABL*)
- ✓ Una persona su 500-625 è portatore di una *traslocazione bilanciata*, che può essere *de novo* oppure *ereditata*



51

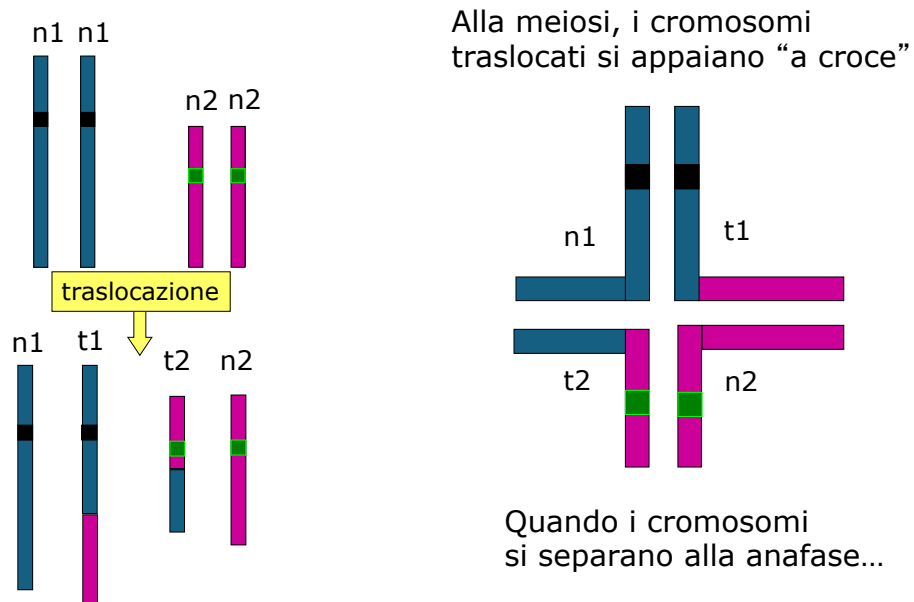
Traslocazione reciproca

In seguito alla traslocazione reciproca si formano due cromosomi derivativi



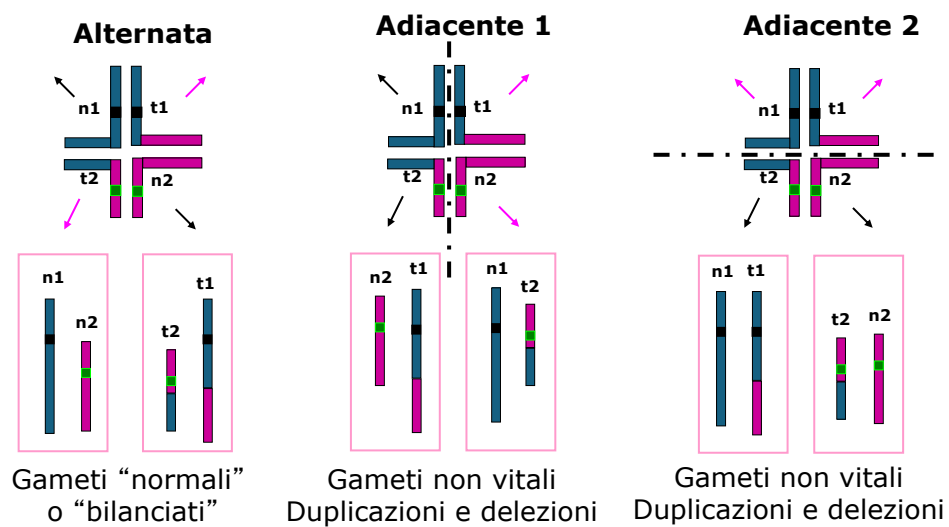
52

Conseguenze di una traslocazione reciproca



53

Segregazione della struttura a croce



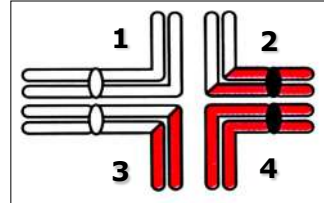
54

Segregazione della struttura a croce

Alla meiosi i cromosomi traslocati si appaiano "a croce"

Quando i cromosomi si separano alla anafase...

la disgiunzione di solito è di tipo 2:2
(due cromosomi migrano ad un polo e due al polo opposto)



segregazione alternata

↓ **1-4/2-3**

dà origine a gameti
"normali" o "bilanciati"

segregazione adiacente

1-2/3-4 ↓ **1-3/2-4**

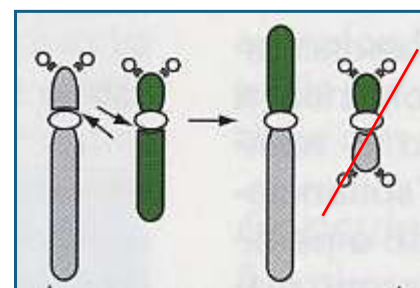
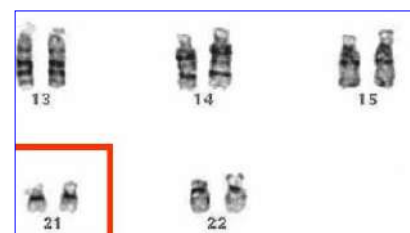
dà origine a
gameti "sbilanciati"

Sono sbilanciati tutti i gameti
che originano dalla disgiunzione 3:1 o 4:0

55

Traslocazione Robertsoniana o Fusione centrica

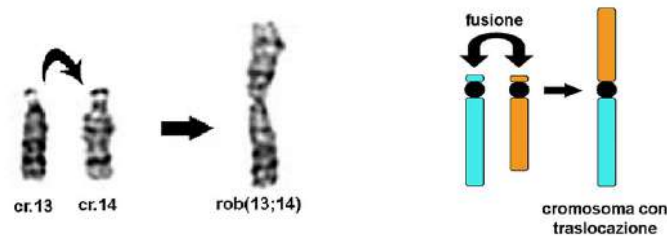
- ✓ Origina da rotture a livello del centromero, o sua prossimità, di due cromosomi **acrocentrici** (**13,14,15,21,22**) con fusione incrociata dei prodotti.
- ✓ Gli eterozigoti hanno **45 cromosomi**, ma con materiale genetico normale. Sono fenotipicamente normali, ma con problemi alla meiosi.
- ✓ Prevalenza nella popolazione: 1/1.000
- ✓ Più frequenti: 13;14 e 14;21



56

Traslocazione Robertsoniana o Fusione centrica

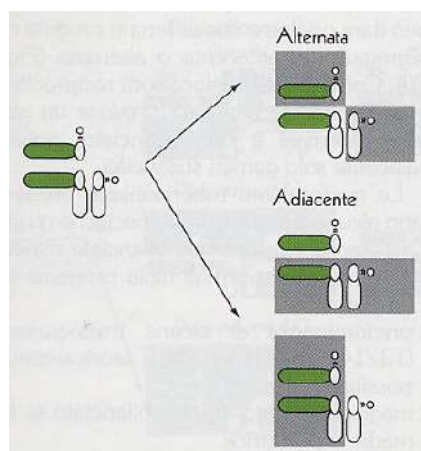
- Perdita dei satelliti e braccia corte
 - sequenze alfoidi ripetute
 - geni per rRNA (che sono presenti anche sugli altri cromosomi acrocentrici)
- Riduzione del numero dei cromosomi di uno (45)
- Fenotipicamente normali – problemi alla meiosi



57

Segregazione del trivalente

Alla meiosi I gli eterozigoti formano un trivalente



SEGREGAZIONE ALTERNATA

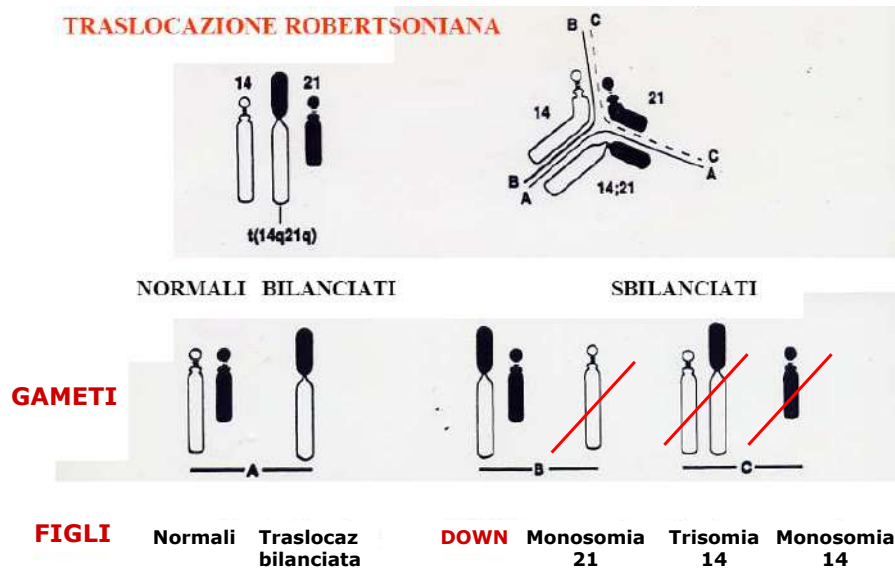
gameti normali
e bilanciati

SEGREGAZIONE ADIACENTE

gameti
sbilanciati

58

Traslocazione Robertsoniana bilanciata 14/21



59

Simboli usati negli alberi genealogici



I **numeri romani** (I, II, III, IV,...) indicano le generazioni.

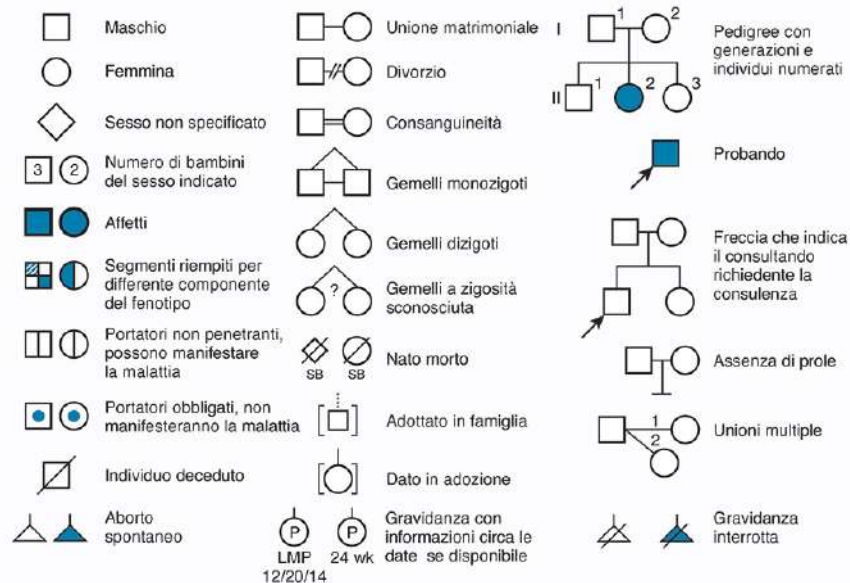
I **numeri arabi** (1,2,3,4...) indicano gli individui all'interno di una generazione.

Le linee **verticali** che congiungono generazioni successive sono le linee di discendenza, quelle all'interno della stessa generazione indicano i fratelli.

Le linee **orizzontali** indicano le unioni tra due genitori o le linee di fratria che connettono tra loro fratelli e sorelle.

60

Simboli usati negli alberi genealogici

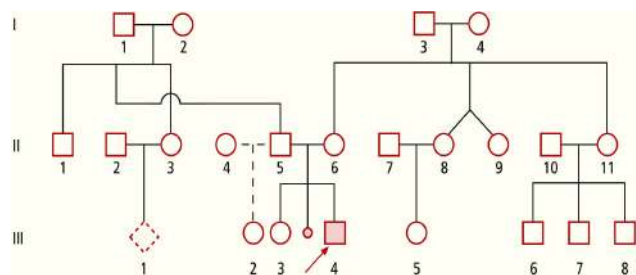


61

Albero genealogico

Le **generazioni** sono indicate da un **numero romano**, a partire da quella meno recente in alto.

Gli **individui** sono indicati da un **numero arabo**, con la numerazione che riprende da capo ad ogni generazione e procede da sinistra verso destra.



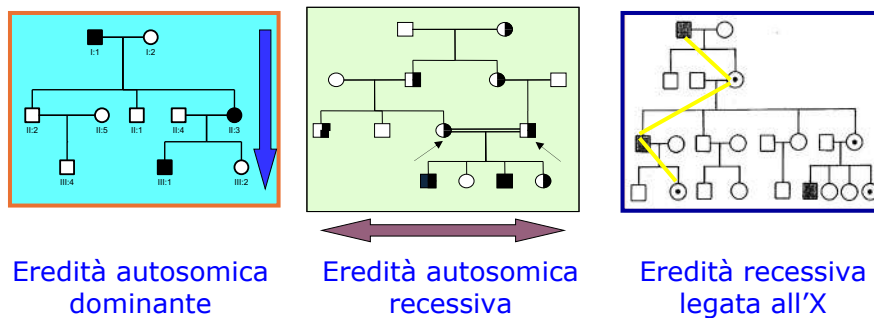
I diversi componenti della famiglia raffigurata nell'albero genealogico sono individuabili in modo univoco. Ad esempio, il soggetto III-4 è il più giovane dei figli della coppia di genitori II-5 e II-6.

62

Albero genealogico

L'analisi degli **alberi genealogici** permette in molti casi di stabilire il **modello di trasmissione** di una **malattia mendeliana** e di differenziare le forme **AUTOSOMICHE** (il gene si trova su un cromosoma autosoma, 1-22) da quelle **LEGATE AL SESSO** (il gene si trova su un cromosoma sessuale, X o Y).

Consente di informare i membri di una famiglia sulla probabilità di trasmettere queste malattie ai propri figli.



63

Malattie monogeniche più frequenti

Autosomiche dominanti

Ipercolesterolemia familiare	1/500
Rene policistico	1/1000
Retinite pigmentosa	1/4000
Neurofibromatosi tipo I	1/5000
Distrofia miotonica*	1/8000

Autosomiche recessive

Emocromatosi	1/350
Fibrosi cistica	1/2500
Deficit di α 1-AT	1/3500
Fenilchetonuria	1/10.000
Atrofia muscolare spinale	1/10.000
Beta talassemia	1/20.000

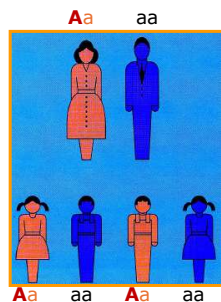
Legate al cromosoma X

	maschi	femmine
Emofilia A	1/500	rara
Ittiosi	1/600	rara
Sindrome X fragile*	1/1500	1/2500
Distrofia muscolare Duchenne	1/3500	rara

64

Malattie Autosomiche Dominanti

- Sono malattie in cui l'allele alterato (**A**) prevale su quello normale (**a**), ed è quindi dominante
- Sia gli individui **omozigoti dominanti (AA)** che gli **eterozigoti (Aa)** sono **malati**
- Gli individui **sani** sono tutti sicuramente **omozigoti recessivi (aa)**



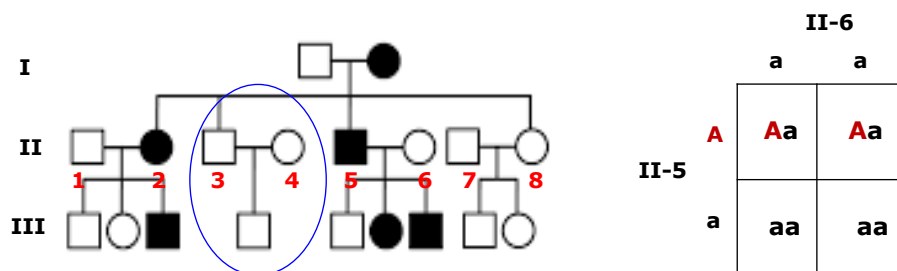
Il genitore affetto di solito è eterozigote **Aa**



La malattia si trasmette **in media al 50% dei figli** indipendentemente dal loro sesso

65

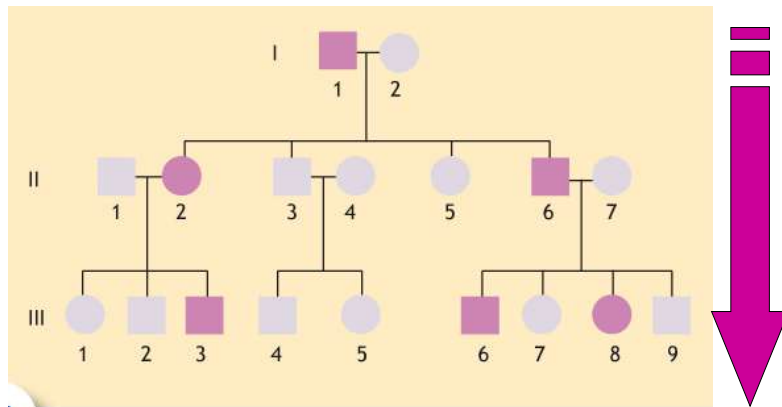
Eredità autosomica dominante



- Allele mutato dominante (**A**) prevale su quello **sano** (**a**)
- Sono malati sia individui **omozigoti dominanti (AA)**, rari, che **eterozigoti (Aa)**
- Malattia presente in tutte le generazioni (trasmissione **verticale**)
- Si manifesta in **uguale rapporto nei due sessi**
- Esiste trasmissione **da maschio a maschio**
- Ogni eterozigote affetto ha il 50% di probabilità di avere figli affetti
- Da genitori sani nascono figli sani (eccetto nuove mutazioni)
- Spesso pazienti omozigoti hanno fenotipo più grave rispetto a pazienti eterozigoti

66

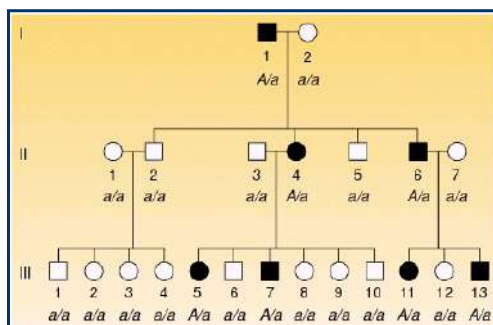
Albero genealogico malattia AD



- Trasmissione **verticale** nella famiglia
- Presenza di affetti di ambedue i sessi
- Esiste trasmissione da maschio a maschio

67

Esempi di Patologie Autosomiche Dominanti



Acondroplasia



Frequenza di affetti alla nascita

- | | |
|---------------------------------|-------------|
| ✓ Ipercolesterolemia familiare | 1/500 |
| ✓ Rene policistico dell'adulto | 1/1.000 |
| ✓ Neurofibromatosi di tipo I | 1/3.500 |
| ✓ Sindrome di Marfan | 1/5-10.000 |
| ✓ Osteogenesi imperfetta tipo I | 1/30.000 |
| ✓ Acondroplasia | 1/15-40.000 |

68

Malattie Autosomiche Dominanti

Tabella 4.6

Espressioni cliniche negli omozigoti per alcune malattie autosomiche dominanti, rispetto agli eterozigoti

FENOTIPI SIMILI	FENOTIPI PIU' GRAVI
Cheratosi palmo-plantare	Acondroplasia
Corea di Huntington	Ipercolesterolemia familiare
Distrofia miotonica	Malattia di Charcot-Marie-Tooth
Epidermolisi bollosa semplice	Sindrome di Waardenburg, tipo 3
Neoplasie multiple endocrine	Telangectasia emorragica familiare
Polineuropatia amiloide	

Modificata da: Dallapiccola, Novelli - Genetica Medica - ES Falco

69

Esempio di Patologia Autosomica Dominante

Acondroplasia



- ✓ Trasmissione autosomica dominante (a penetranza completa)
- ✓ Prevalenza: 1/15.000-40.000 nati
- ✓ 7/8 dei casi: **mutazioni de novo**
- ✓ Correla con età paterna avanzata
- ✓ Mancata conversione di cartilagine in osso (specialmente ossa lunghe)



Segni clinici:

- ✓ bassa statura (120-140 cm)
- ✓ arti corti, busto normale
- ✓ macrocefalia (con fronte alta)
- ✓ naso insellato
- ✓ mani a tridente
- ✓ normale sviluppo intellettuale
- ✓ iperlordosi lombare

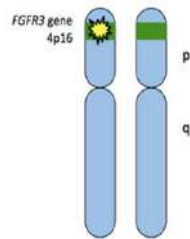


70

Acondroplasia

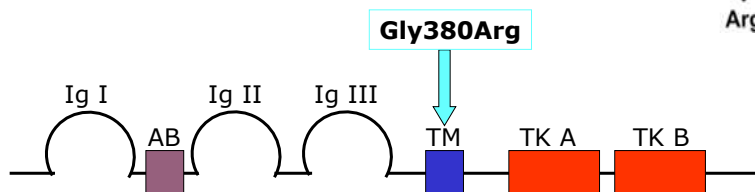
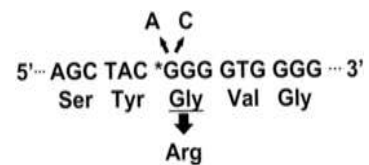


Peter Dinklage - Attore



- ✓ Locus: 4p16.3
- ✓ Gene: **FGFR3** (recettore fattori di crescita dei fibroblasti)
- ✓ Mutazione con guadagno di funzione: **98% dei casi** (c.1138G-A)

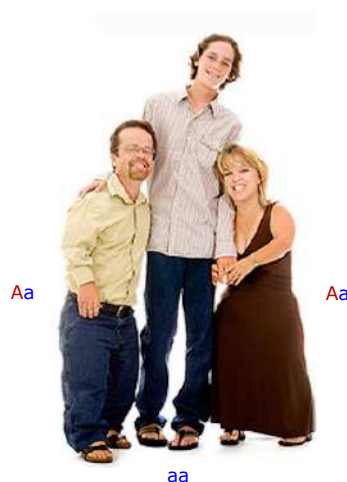
c.1138 G-A (98%) → G380R
c.1138 G-C (1%)



71

Acondroplasia

Acondroplasia



Nell'acondroplasia,
la condizione di omozigosi
AA per l'allele dominante
(mutato) è **letale**

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

72

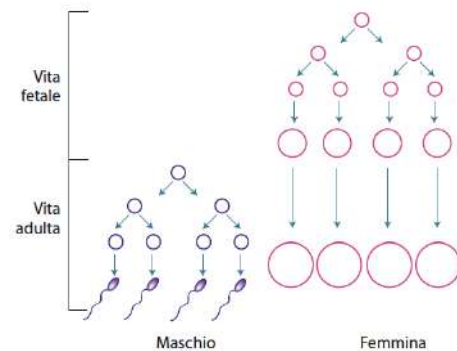
Nuove mutazioni ed età paterna

Un meccanismo comune che determina mutazioni geniche spontanee sono gli **errori di copiatura** durante la sintesi del DNA (fase S) che non vengono riparati.

Il numero di mutazioni geniche aumenta con l'aumentare delle divisioni cellulari

Nei **maschi** il numero di **mitosi** per generare un gamete maturo **dipende dall'età**, perché gli spermatozoi vanno incontro a molteplici cicli di mitosi, che iniziano alla pubertà e continuano per tutta la vita adulta.

Nelle **femmine** il numero di **mitosi** è **costante** (24-31) perché gli ovociti completano le divisioni mitotiche durante la vita fetale.

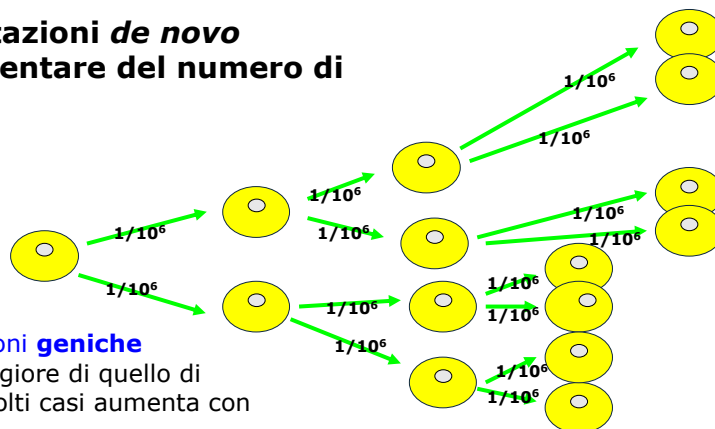


73

- Ogni uomo è eterozigote in un nucleotide ogni 500/1000
- La **maggior parte** delle variazioni in un individuo **sono ereditate**
- Tuttavia **ogni gene** ha un rischio di $1/10^6$ - $1/10^8$ di **mutare spontaneamente** (**nuova mutazione o de novo**) ad ogni divisione cellulare



Il numero di mutazioni *de novo* aumenta all'aumentare del numero di mitosi



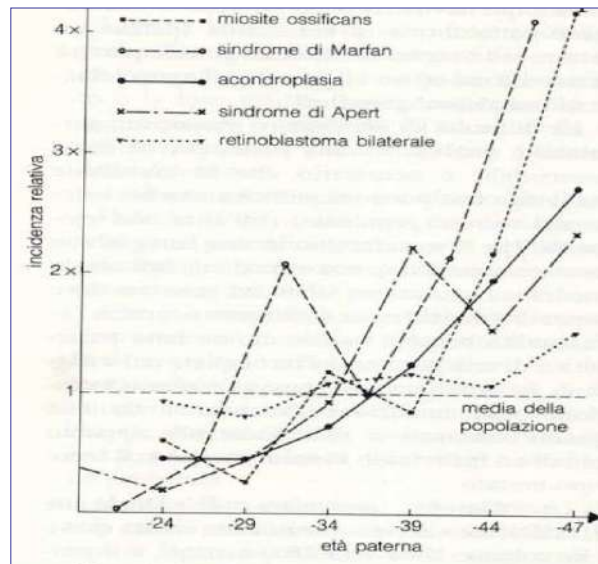
Il tasso di **nuove mutazioni geniche** di **origine paterna** è maggiore di quello di origine materna ed in molti casi aumenta con l'aumentare dell'età

74

Nuove mutazioni ed età paterna

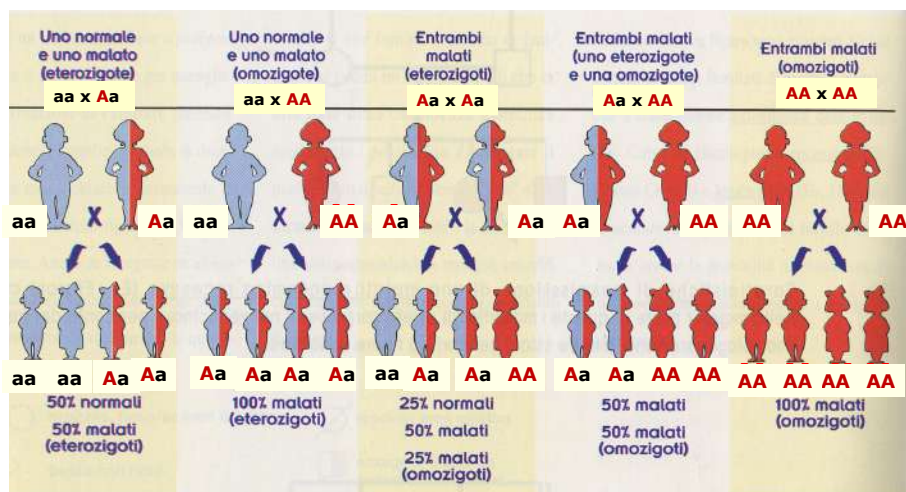
Patologie autosomiche dominanti dovute a **nuove mutazioni** (non ereditate) di origine prevalentemente paterna

- ✓ Miosite ossificante
- ✓ Sindrome di Marfan
- ✓ Acondroplasia
- ✓ Sindrome di Apert
- ✓ Retinoblastoma bilaterale



75

Analisi di alberi genealogici: eredità autosomica dominante

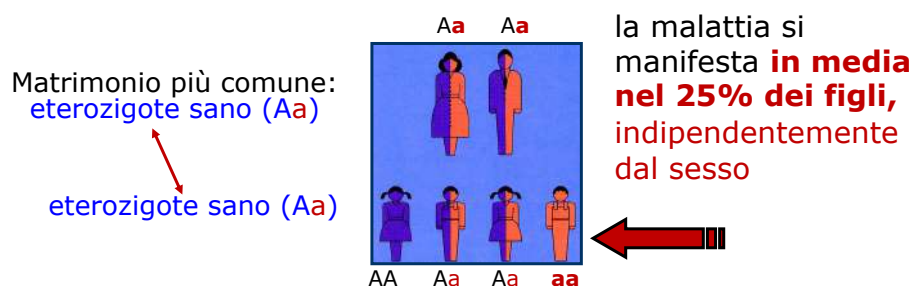


A: allele mutato dominante

76

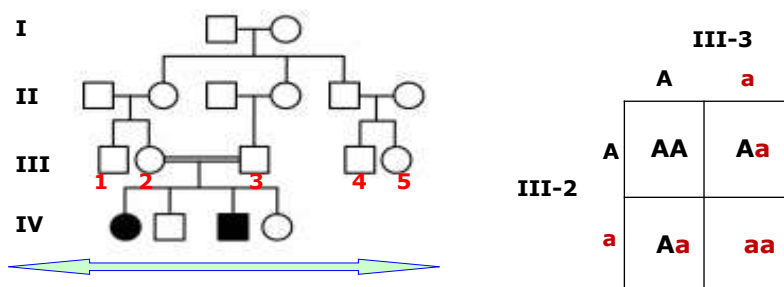
Malattie autosomiche recessive

- Sono quelle in cui l'allele normale (wild type) prevale su quello alterato, che è quindi recessivo
- Gli individui **malati** sono solo gli omozigoti recessivi **aa**
- Gli individui **sani** sono omozigoti dominanti **AA**
- Gli eterozigoti **Aa** sono portatori sani



77

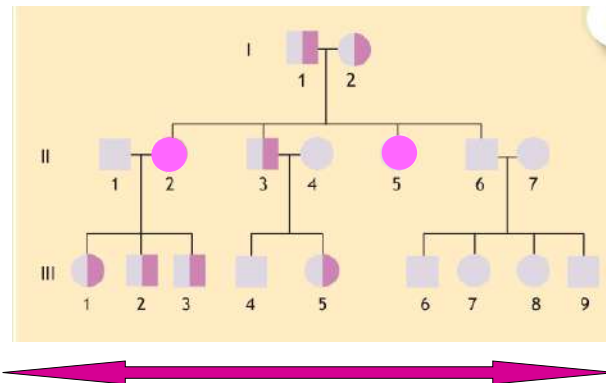
Eredità autosomica recessiva



- Si manifesta in **omozigosi (aa)**
- Trasmissione **orizzontale** dell'allele mutato nella famiglia (in fratria)
- Si manifesta in **uguale rapporto nei due sessi**
- Due genitori eterozigoti portatori (Aa) hanno un **rischio del 25% di avere figli affetti ad ogni gravidanza**
- L'incidenza della malattia aumenta in caso di **consanguineità** oppure in gruppi etnici, religiosi o isolati con alto tasso di inincrocio

78

Albero genealogico malattia AR



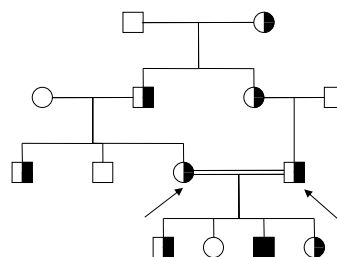
Trasmissione **orizzontale** nella famiglia (ricorre tra fratelli)
 Presenza di affetti di entrambi i sessi
 I genitori di figli affetti sono generalmente non affetti, ma portatori

79

Consanguineità

Più è rara la malattia autosomica recessiva,
 maggiore è la probabilità che origini dal matrimonio tra consanguinei.

I cugini di primo grado,
 che hanno i nonni in
 comune..



6 nonni diversi,
 invece di 8

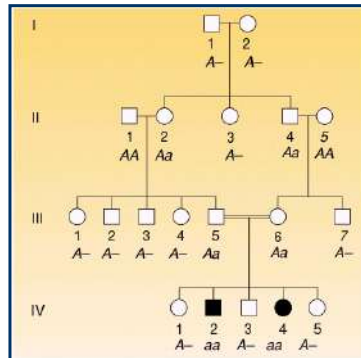
...in assenza di patologie
 rilevanti in famiglia

hanno un rischio riproduttivo doppio,
rispetto a quello della popolazione generale: dal 3 al 6%

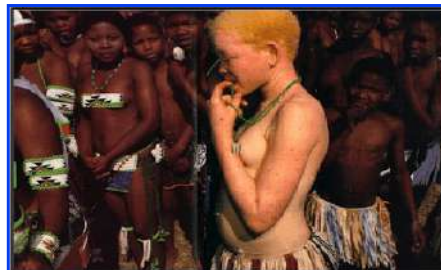
Ogni persona è eterozigote per almeno 6/8 geni-malattia
 responsabili di patologie autosomiche recessive

80

Esempi di Patologie Autosomiche Recessive



Albinismo



Frequenza di affetti alla nascita

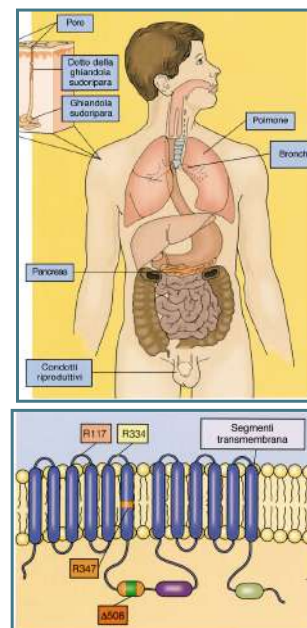
✓ Fibrosi cistica	1/2500 Caucasici
✓ Emocromatosi ereditaria	1/200-1/400
✓ Beta-Talassemia	1/4.000 Mediterranei
✓ Atrofia Muscolare Spinale	1/6.000
✓ Fenilchetonuria	1/10.000
✓ Albinismo	1/40.000
✓ Rene Policistico infantile	1/70.000

81

Esempio di Patologia Autosomica Recessiva

Fibrosi cistica

- ✓ Trasmissione autosomica recessiva
- ✓ Frequenza malattia: 1/2500
- ✓ Frequenza di portatori nella popolazione Caucasica = 1/25-1/30
- ✓ Malattia multisistemica in cui un trasporto difettoso del cloro causa la presenza di secrezioni disidratate:
 - Muco denso nei bronchi (anche detta «mucoviscidosi»)
 - Ispessimento del succo pancreatico
 - Elevati livelli del cloro nel sudore (malattia del bacio salato)
- ✓ Interessa numerosi organi: polmoni, fegato, pancreas, intestino, pelle, apparato riproduttivo
- ✓ Gene: **CFTR** (canale del cloro)

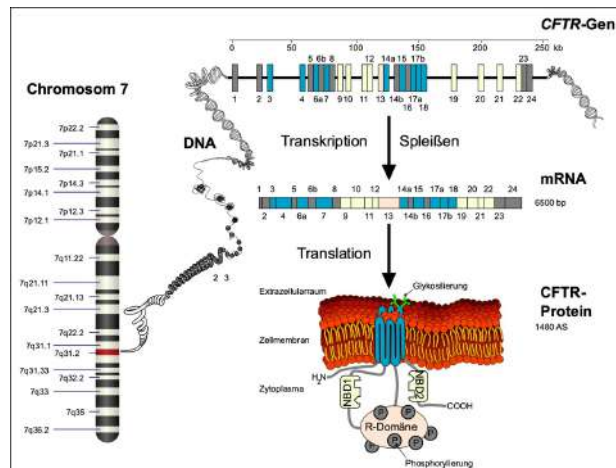


82

Fibrosi cistica

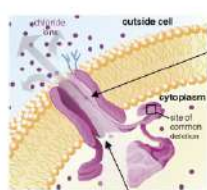
- Locus: 7q31.2
- Gene **CFTR** codifica per canale di membrana che regola la secrezione di **cloro**, sodio e bicarbonato nei tessuti epiteliali

- Gene: 250 kb
27 esoni
- mRNA: 6.5kb
- mutazioni: >2000



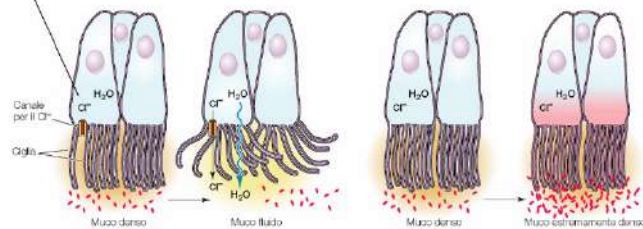
83

Fibrosi cistica



Il gene *CFTR* codifica per una proteina canale che trasporta gli ioni Cl^- fuori dalla cellula. La proteina è localizzata nella parte apicale delle cellule epiteliali delle ghiandole esocrine e vie respiratorie

Cellule epiteliali vie respiratorie



Cellule soggetto normale

Quando gli ioni Cl^- vengono trasportati fuori dalla cellula fuoriesce anche acqua, rendendo il muco fluido.

Cellule soggetto con FC

Proteina CFTR mutata: il canale di trasporto manca o è bloccato: non c'è movimento di ioni Cl^- , l'acqua non fuoriesce, e il muco rimane denso.

84

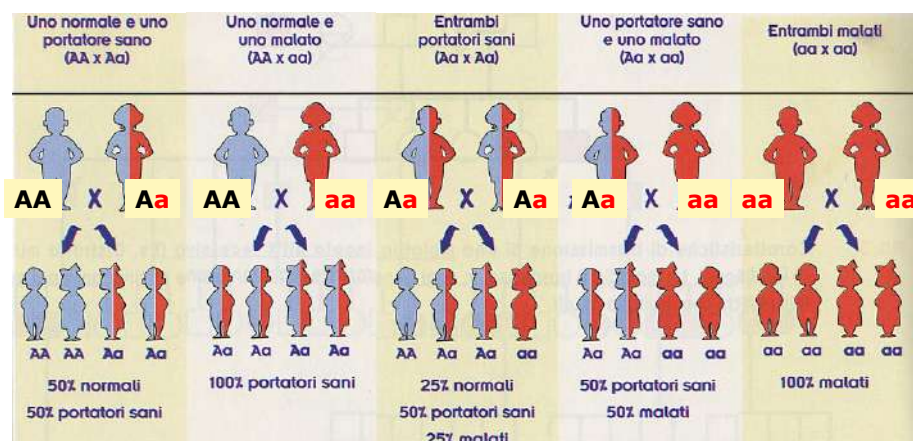
Fibrosi cistica

Patogenesi



85

Analisi di alberi genealogici: eredità autosomica recessiva



a: allele mutato recessivo

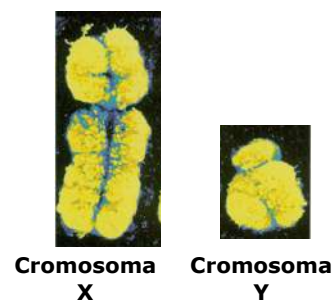
86

Caratteri legati ai cromosomi sessuali

La coppia dei **cromosomi sessuali** è uguale nelle femmine (**XX**) e diversa nei maschi (**XY**)

- ✓ I geni presenti sul cromosoma X sono presenti in duplice copia nelle femmine e in singola copia nei maschi
- ✓ Gli alleli recessivi presenti sul cromosoma X si comportano in modo diverso nelle femmine e nei maschi

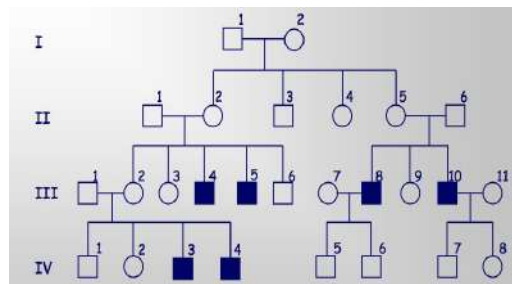
- Caratteri legati al sesso
- Caratteri influenzati dal sesso
- Caratteri limitati dal sesso



87

Eredità X-Linked recessiva

- ✓ Sono malattie più frequentemente espresse nei maschi.
- ✓ Possono essere espresse in femmine omozigoti, molto raramente in femmine eterozigoti (*per inattivazione sbilanciata*).
- ✓ Il carattere è generalmente trasmesso da madre eterozigote a figlio maschio affetto.
- ✓ Non c'è mai trasmissione da maschio affetto a figlio maschio.

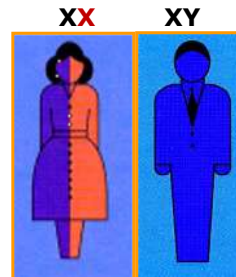


88

Eredità X-Linked recessiva

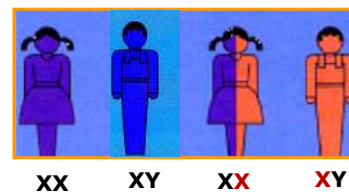
Il matrimonio più comune è
tra madre eterozigote **XX**

e padre non affetto **XY**



100% delle figlie sono sane:

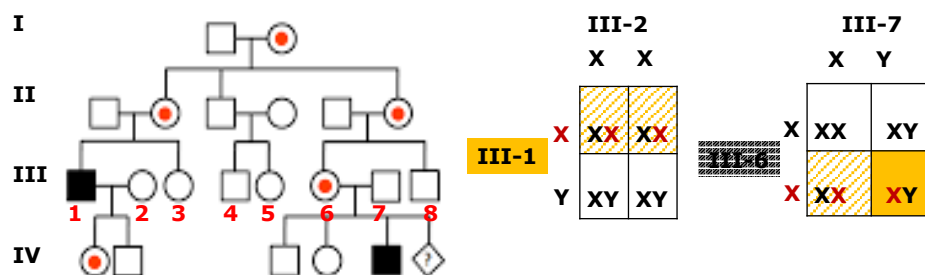
- 50% sono portatrici eterozigoti, (come la madre)
- 50% sono sane



50% dei figli maschi è sano
50% è emizigote malato

89

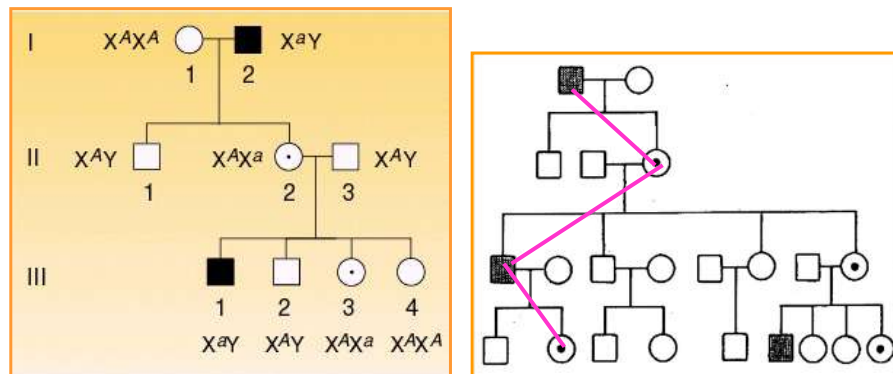
Eredità X-Linked recessiva



- Sono **affetti i maschi emizigoti** e le **femmine omozigoti** (rare)
- Più frequenti maschi malati che femmine
- **Mai** trasmissione **da maschio a maschio**
- Trasmissione **a zig-zag** dell'allele mutato all'interno della famiglia
- Generalmente **i maschi affetti ereditano** l'allele mutato da **madri portatrici sane** e lo trasmettono **a tutte le figlie femmine**, ma mai ai figli maschi
- Una madre eterozigote trasmette la malattia al 50% dei figli maschi

90

Albero genealogico malattia XR

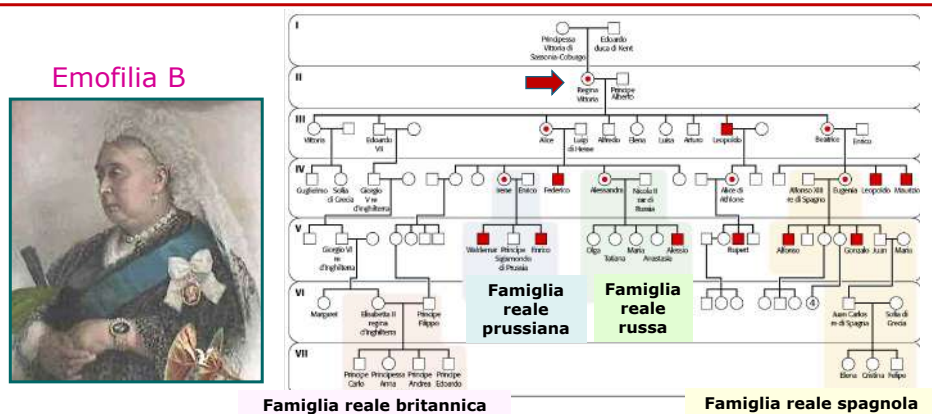


trasmissione a zig-zag nella famiglia

Mai da padre affetto a figlio maschio!

91

Esempi di Patologie X-linked recessive



Frequenza di affetti alla nascita

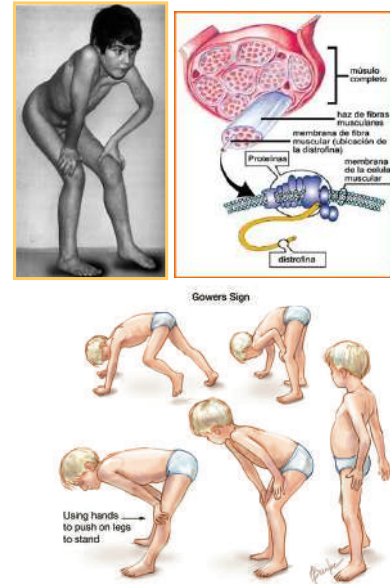
- | | |
|-----------------------------------|--------------------|
| ✓ Daltonismo | 800/10.000 maschi |
| ✓ Ritardo mentale X fragile | 1/4.000 maschi |
| ✓ Distrofia muscolare di Duchenne | 3/10.000 maschi |
| ✓ Emofilia A | 2/10.000 maschi |
| ✓ Favismo (deficit di G6PD) | 1/10 afroamericani |

92

Esempio di Patologia Recessiva legata all'X

Distrofia muscolare Duchenne

- ✓ Trasmissione X-linked recessiva
- ✓ Incidenza: 1/3.500 maschi nati vivi
- ✓ Caratterizzata da atrofia e debolezza muscolare, da degenerazione dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci.
- ✓ Decorso da 1-3 anni di vita, incapacità a camminare con conseguente dipendenza della sedia a rotelle a 8/10 anni circa, decesso verso i 27-30 anni per insufficienza respiratoria o cardiaca.
- ✓ Segno di Gower
- ✓ Creatina fosfochinasi sierica elevata
- ✓ Biopsia: fibre muscolari degenerate e assenza di distrofina

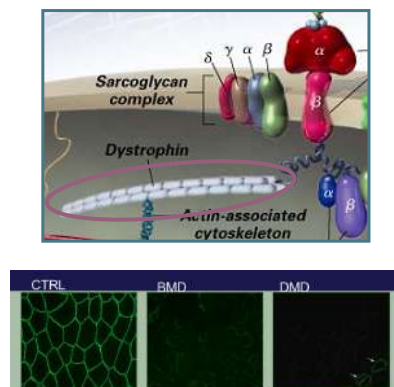


93

Esempio di Patologia Recessiva legata all'X

Distrofia muscolare Duchenne

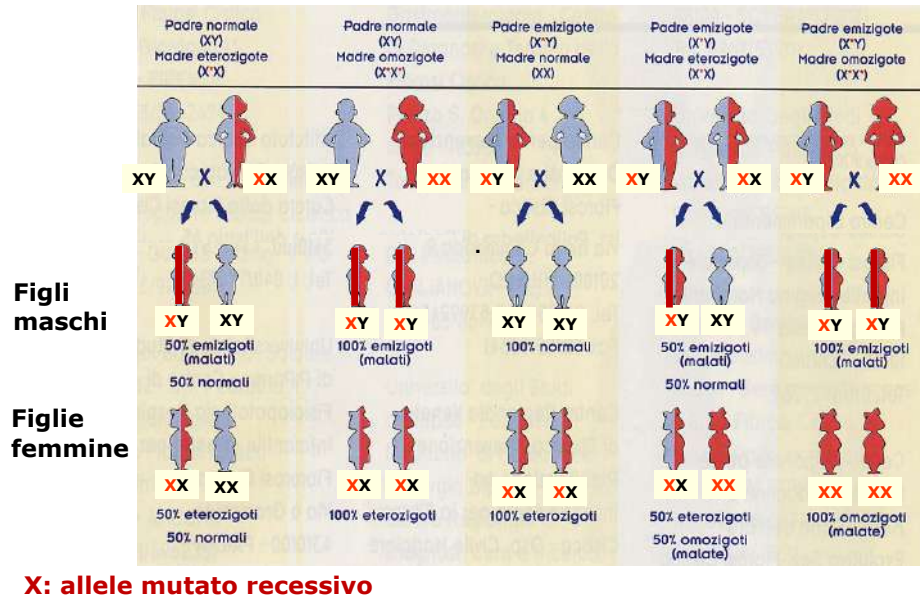
- ✓ Locus: Xp21
- ✓ Gene: **DMD** lungo 2.2 Mb, 79 esoni codificanti con mRNA di 14 kb
- ✓ codifica per **distrofina** che serve a mantenere intatta la struttura delle fibre muscolari
- ✓ mutazioni: per il 68% delezioni intrageniche
- ✓ il tipo di mutazione influenza la gravità del fenotipo: DMD e BMD



La patogenesi è caratterizzata dall'indebolimento del complesso **distrofina-glicoproteine-citoscheletro**, con rottura della membrana, morte della fibra muscolare, degenerazione muscolare progressiva, debolezza, insufficienza respiratoria e cardiaca.

94

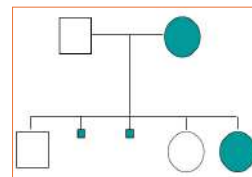
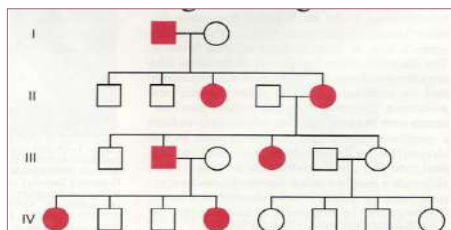
Analisi di alberi genealogici: eredità X-linked recessiva



95

Eredità X-linked dominante

- ✓ L'allele mutato (dominante) prevale su quello normale.
- ✓ Effetti molto più gravi nei maschi.
- ✓ Alti tassi di aborto spontaneo a causa di mortalità precoce nei maschi.
- ✓ Carattere trasmesso dal maschio malato a tutte le figlie femmine, ma mai ai figli maschi.
- ✓ Carattere trasmesso da femmine eterozigoti al 50% dei figli (indipendentemente dal sesso).

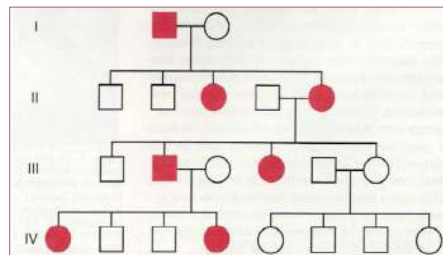


96

Eredità X-linked dominante

Una **femmina eterozigote (affetta)** trasmette la malattia al 50% dei figli, indipendentemente dal loro sesso.

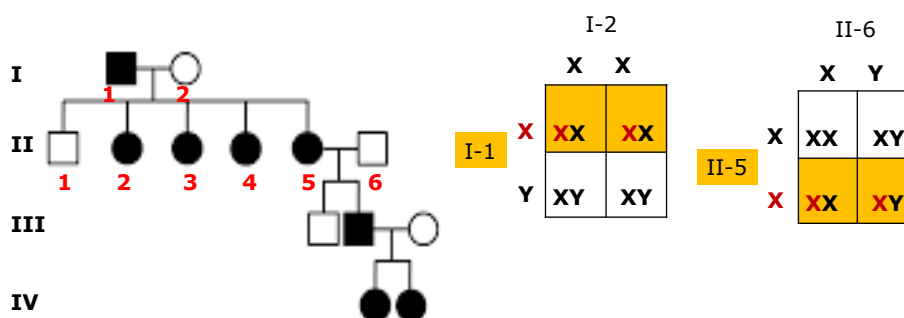
Un **maschio emizigote (affetto)** trasmette la malattia a **tutte le figlie femmine** e a **nessun figlio maschio** (mai trasmissione da maschio a maschio)



Il fenotipo è **più variabile** ed **attenuato nelle femmine** rispetto ai maschi

97

Eredità X-linked dominante



- Sono **affetti i maschi emizigoti** e le **femmine eterozigoti**
- **Maschi affetti** trasmettono la malattia **a tutte le figlie femmine**, mai ai figli maschi
- Mai trasmissione **da maschio a maschio**
- **Femmine affette eterozigoti** trasmettono la malattia **al 50% dei figli**, maschi e femmine
- Generalmente le femmine affette sono il doppio rispetto ai maschi (**alcune malattie sono letali nel maschio emizigote**)

98

Esempi di Patologie X-linked dominanti

Ipertricosi generalizzata congenita



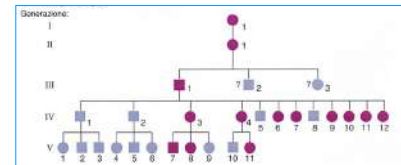
Smalto difettoso



Ipofosfatemia

(rachitismo resistente alla vit D)

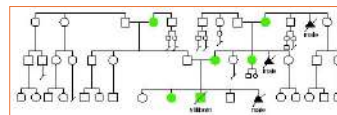
individui affetti hanno bassi livelli di fosforo nel sangue e sviluppano deformità nello scheletro



Incontinentia pigmenti tipo 2



- ✓ Ipertricosi generalizzata congenita
- ✓ Smalto difettoso
- ✓ Ipofosfatemia
- ✓ Pseudoipoparatiroidismo
- ✓ Incontinentia pigmenti tipo 2 (*)
- ✓ Sindrome di Rett (*)
- ✓ Sindrome di Alport (*)



(*) = letale nei maschi emizigoti

Sindrome di Rett



99

Eredità legata all'Y

Il cromosoma Y, lungo 60 Mb, contiene circa 60 geni specifici, di cui alcuni sono importanti nella **determinazione del sesso** e **nella fertilità maschile**

Colpisce solo i maschi

Rare malattie legate all'Y

(es. un tipo di retinite pigmentosa e una sordità non sindromica)

Generalmente anomalie del cromosoma Y (del Yq) causano infertilità maschile (grave oligospermia o azoospermia).

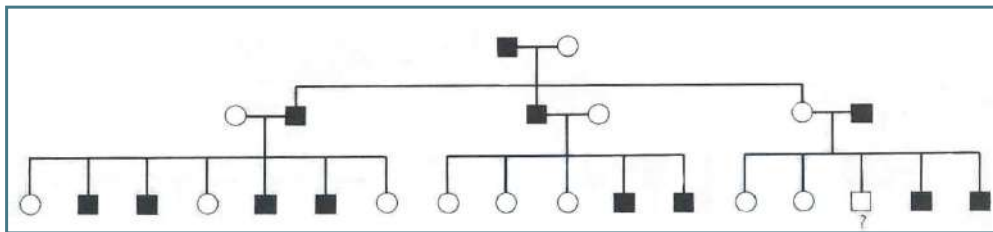
Alcuni geni localizzati sul cromosoma Y:

- **SRY(TDF)** (fattore determinante i testicoli)
- **ZFY** (proteina che lega il DNA)
- **ANT3** (enzima di trasporto ADP/ATP)
- **CSFR2A** (recettore x fattore di crescita)
- **KDMSD** (recettore di membrana)
- **CD99** (antigene di membrana)
- **Loci AZF** (produzione di spermatozoi)

100

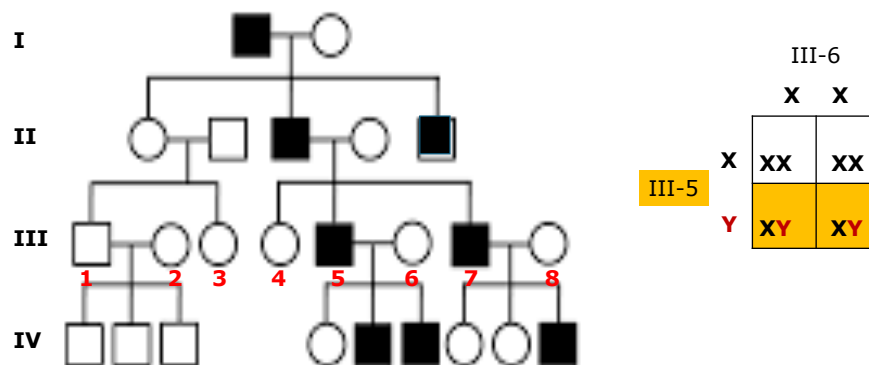
Eredità legata all'Y

- E' relativa ai geni presenti sul cromosoma Y, che si trasmettono solo dal padre ai figli maschi (es. *SRY*).
- La trasmissione di caratteri patologici Y-linked è praticamente inesistente (eccezioni: infertilità maschile causata da microdelezioni delle regioni AZF in Yq11; una forma di sordità non sindromica legata all'Y; un tipo di retinite pigmentosa).



101

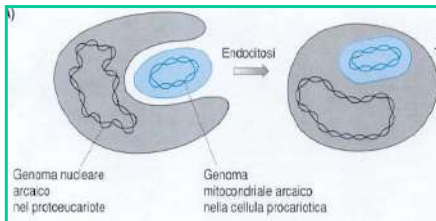
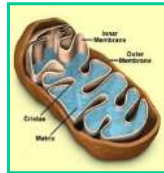
Eredità legata all'Y



- Solo gli individui maschi sono affetti
- Trasmissione diretta da padre a figlio maschio
- I figli maschi affetti hanno generalmente un padre affetto

102

Mitocondri



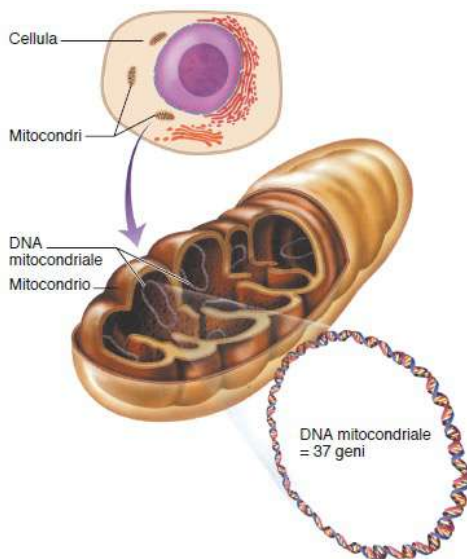
- Presenti nel citoplasma delle cellule eucariotiche e deputati alla fosforilazione ossidativa (produzione di ATP)
- Teoria endosimbiotica: derivano da batteri aerobi fagocitati da cellule protoeucariotiche
- I mitocondri hanno perso molto del loro genoma (99%) che è stato trasferito nel nucleo. Hanno mantenuto alcune delle caratteristiche di un organismo procariote:

- ✓ Forma e dimensioni
- ✓ Membrana doppia
- ✓ Genoma circolare
- ✓ Ribosomi e sintesi proteica propri
- ✓ rRNA simili a quelli batterici
- ✓ Geni senza introni
- ✓ Trascritti policistronici
- ✓ Replicazione circolare con origini singole



103

Genoma mitocondriale

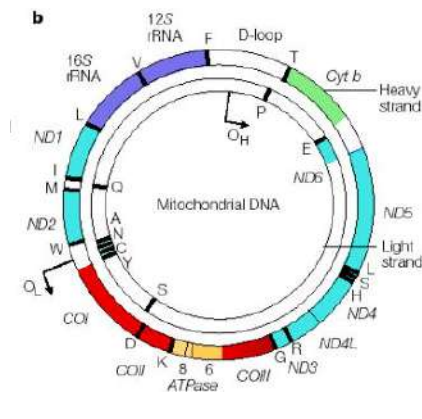


- Ogni cellula contiene da 50 a 1.000 mitocondri
- Ogni mitocondrio contiene 5-15 molecole di mtDNA
- Il cromosoma circolare è lungo 16.5 kb
- Il genoma mitocondriale contiene **37 geni** che codificano per:
 - 2 RNA ribosomiali (rRNA)
 - 22 RNA trasferimento (tRNA)
 - 13 proteine che fanno parte dei complessi enzimatici coinvolti nella fosforilazione ossidativa (OXPHOS)

104

Genoma mitocondriale

- 37 geni:**
- 28 geni catena pesante
 - 9 geni catena leggera
 - ✓ 2 geni x rRNA
 - ✓ 22 geni x tRNA
 - ✓ 13 geni x proteine catena respiratoria



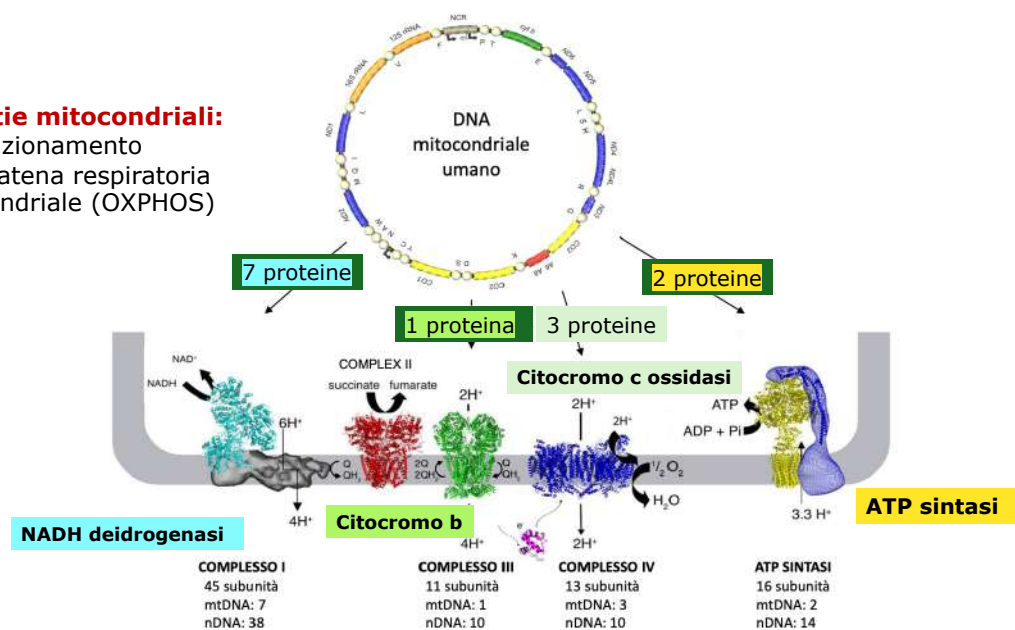
- **Genoma circolare (16.569 bp)**
- **Più copie/cellula**
- **Cambi nel codice genetico**
- **Trascrizione da entrambe le eliche** (filamento H e L)
- **Geni senza introni**
- **Alto tasso di mutazione**
10 volte più alto del DNA (ottimo per studi forensi e di popolazione)



105

Genoma mitocondriale

Malattie mitocondriali:
malfunzionamento
della catena respiratoria
mitocondriale (OXPHOS)



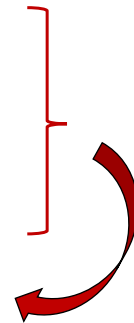
106

Genoma mitocondriale

CARATTERISTICHE PECULIARI

- Ereditato solo per via materna
- Molte copie per ogni mitocondrio e per cellula
- Codice genetico "privato"
- Nessun crossing-over
- Minor numero di sistemi di riparo del DNA
- Elevata esposizione ai radicali liberi ossigeno (ROS)
- Assenza di istoni (protettivi)
- Geni privi di introni

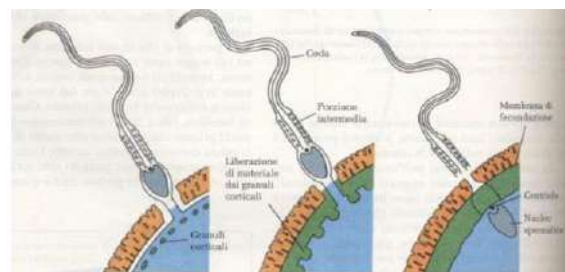
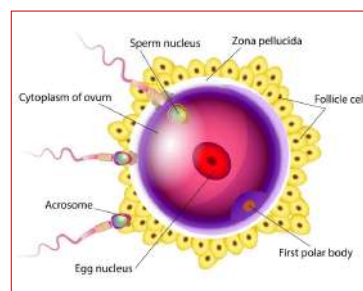
Elevato tasso di mutazione



107

Eredità mitocondriale

- Consiste nella trasmissione di geni localizzati nel DNAm_t (citoplasmatico).
- Nei mammiferi, il 99.99% del DNAm_t è ereditato dall'ovocita materno che fornisce tutto il citoplasma allo zigote.
- Generalmente penetra nell'ovocita solo il nucleo spermatico; eventuali mitocondri paterni (marcati con ubiquitina) vengono eliminati o diluiti.
- **Ogni mutazione nel DNAm_t viene ereditata per via materna.**



108

Eredità mitocondriale

EREDITA' PATERNA (rarissima)

Agosto 2002

The New England Journal of Medicine

Brief Report

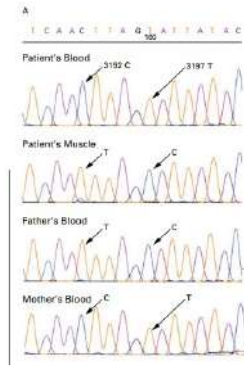
PATERNAL INHERITANCE OF MITOCHONDRIAL DNA

MARIANNE SCHWARTZ, Ph.D.,
AND JOHN VISSING, M.D., Ph.D.

The abnormal findings in the thighs and the finding of severe forearm muscle involvement.

ME

DNA was isolated from the and fibroblasts (derived from the patient's sister). The mtDNA with the primers OLA (5756-5758) + OLB (5745-5747). We sequenced most of the



Per la prima volta, viene descritto il caso di un uomo di 28 anni con **miopatia mitocondriale** dovuta ad una delezione di 2 bp nel gene **ND2**, che codifica per una subunità del complesso I della catena respiratoria mitocondriale.

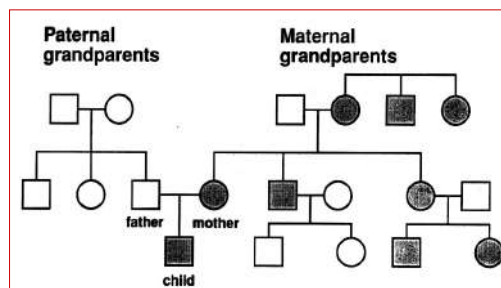
Il DNAmT mutato era di origine **paterna** ed era presente nel 90% del DNAmT nei muscoli del paziente (non nel DNAmT del sangue).

109

Eredità mitocondriale

CARATTERISTICHE PECULIARI

1. Eredità materna (matrilineare)
2. Poliplasmia (eteroplasmia o omoplasmia)
3. Segregazione mitotica
4. Effetto soglia

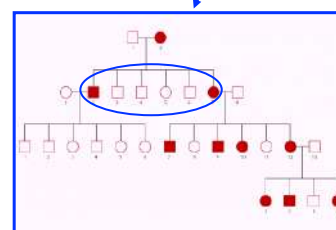
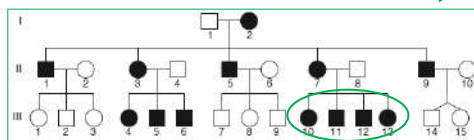


110

Eredità mitocondriale

1. EREDITA' MATERNA (o MATRILINEARE)

- Una madre trasmette il carattere a tutti i suoi figli
- Solo le femmine affette trasmettono il carattere
- Maschi affetti non trasmettono il carattere
- Questo tipo di trasmissione è associato a geni contenuti nel DNA mitocondriale
- Alcune malattie si manifestano in **omoplasma**, altre in **eteroplasma**

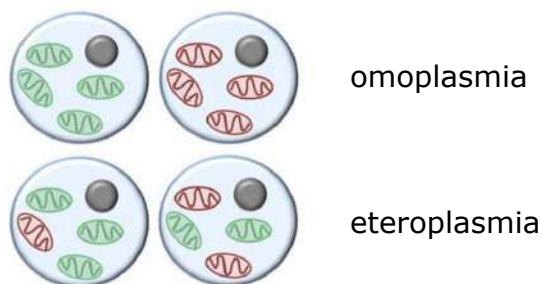


111

Eredità mitocondriale

2. OMOPLASMIA ed ETEROPLASMIA

Generalmente le copie di DNAm_t cellulari sono identiche (o tutte normali o tutte mutate) condizione che viene definita di OMOPLASMIA

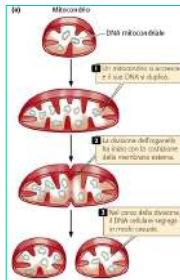


Tuttavia, molecole di DNAm_t mutate possono coesistere con molecole normali, condizione che viene definita di ETEROPLASMIA

112

Eredità mitocondriale

3. SEGREGAZIONE MITOTICA

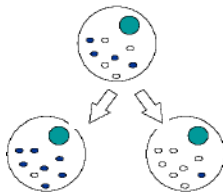


Se una cellula eteroplasmica contiene sia mitocondri normali che mutati, la **segregazione passiva e casuale** sia del DNAm_t che dei mitocondri durante la divisione cellulare



provoca variazioni del numero di mitocondri mutati e normali nelle cellule figlie.

Questo tipo di segregazione comporta una variazione nella quantità di mitocondri mutati **nei diversi tessuti di uno stesso individuo** e **nei differenti individui** della stessa famiglia.



113

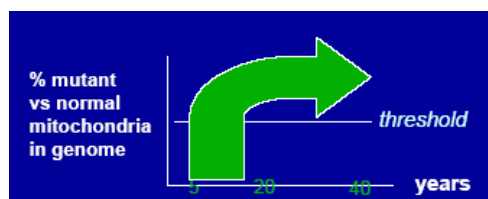
Eredità mitocondriale

4. EFFETTO SOGLIA

L'espressione clinica delle mutazioni del DNAm_t è determinata dalla proporzione di DNAm_t normale/mutato in un determinato tessuto; tessuti che richiedono una maggior produzione di energia (**SNC, muscolo, cuore**) necessitano di una **soglia minore** di copie mutate per manifestare la patologia

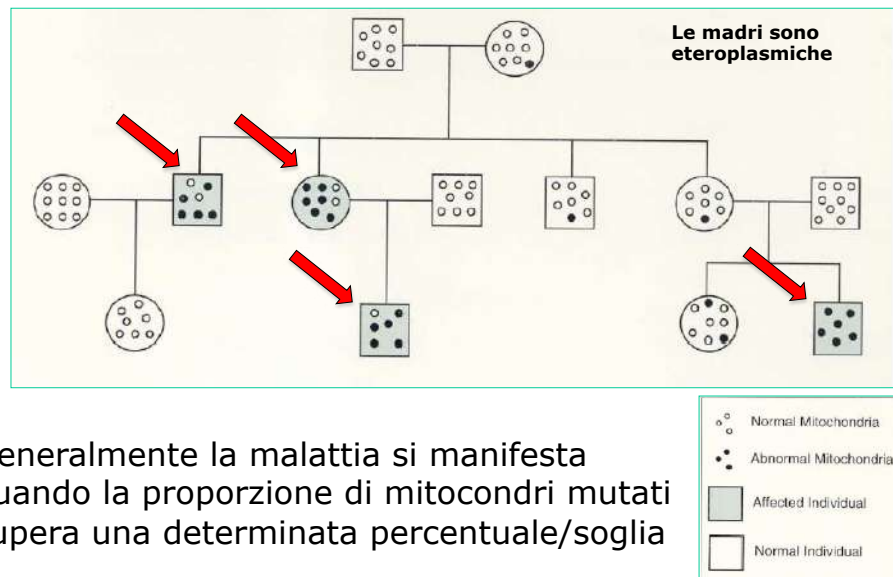
Soglia minima Soglia massima
cervello > muscolo > cuore > rene > fegato

Il valore soglia differisce da mutazione a mutazione, ma è solitamente compreso tra 70% e 90%



114

Eredità mitocondriale



115

Consulenza genetica di malattie mitocondriali

Problemi specifici in consulenza genetica

- ✓ **Maschi affetti** non trasmettono **mai la malattia**.
- ✓ Delezioni singole sono sporadiche: nessuna trasmissione; nessun rischio di ricorrenza
- ✓ Delezioni multiple o deplezione: genetica mendeliana
- ✓ **Mutazioni omoplasmiche**: 100% di ricorrenza nei figli, ma esiste **penetranza ridotta** (non 100% di figli affetti): **prognosi incerta**
- ✓ **Mutazioni eteroplasmiche**: **rischio variabile di ricorrenza**: **prognosi incerta** (la quota di mitocondri mutati e la gravità della malattia nei figli NON è prevedibile).
- ✓ I livelli di **mutazione** nei **villi coriali** o **amniociti** **NON** sempre **correlano** con quelli presenti in altri tessuti (**problema in Diagnosi Prenatale**).

116

Mitocondri ed invecchiamento

- Alto tasso di mutazioni somatiche nei mitocondri
- Le mutazioni aumentano con l'età in ognuno di noi
- Mutazioni mitocondriali aumentano in malattie neurodegenerative: Parkinson, Alzheimer...
- Esiste un valore soglia da superare per la manifestazione dei sintomi clinici
- Organi interessati in ordine: sistema nervoso centrale, cuore, muscolo scheletrico, reni, ghiandole endocrine

DOMANDA:

Se le mutazioni mitocondriali aumentano con l'età, perché non siamo completamente afflitti da malattie mitocondriali durante la vecchiaia?