

GENETICA UMANA





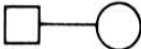

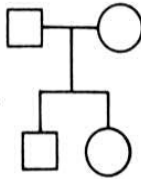

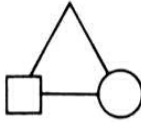

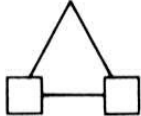


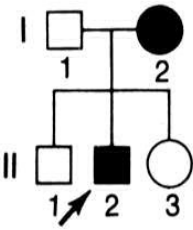

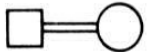

simbologia

dominanza e recessività

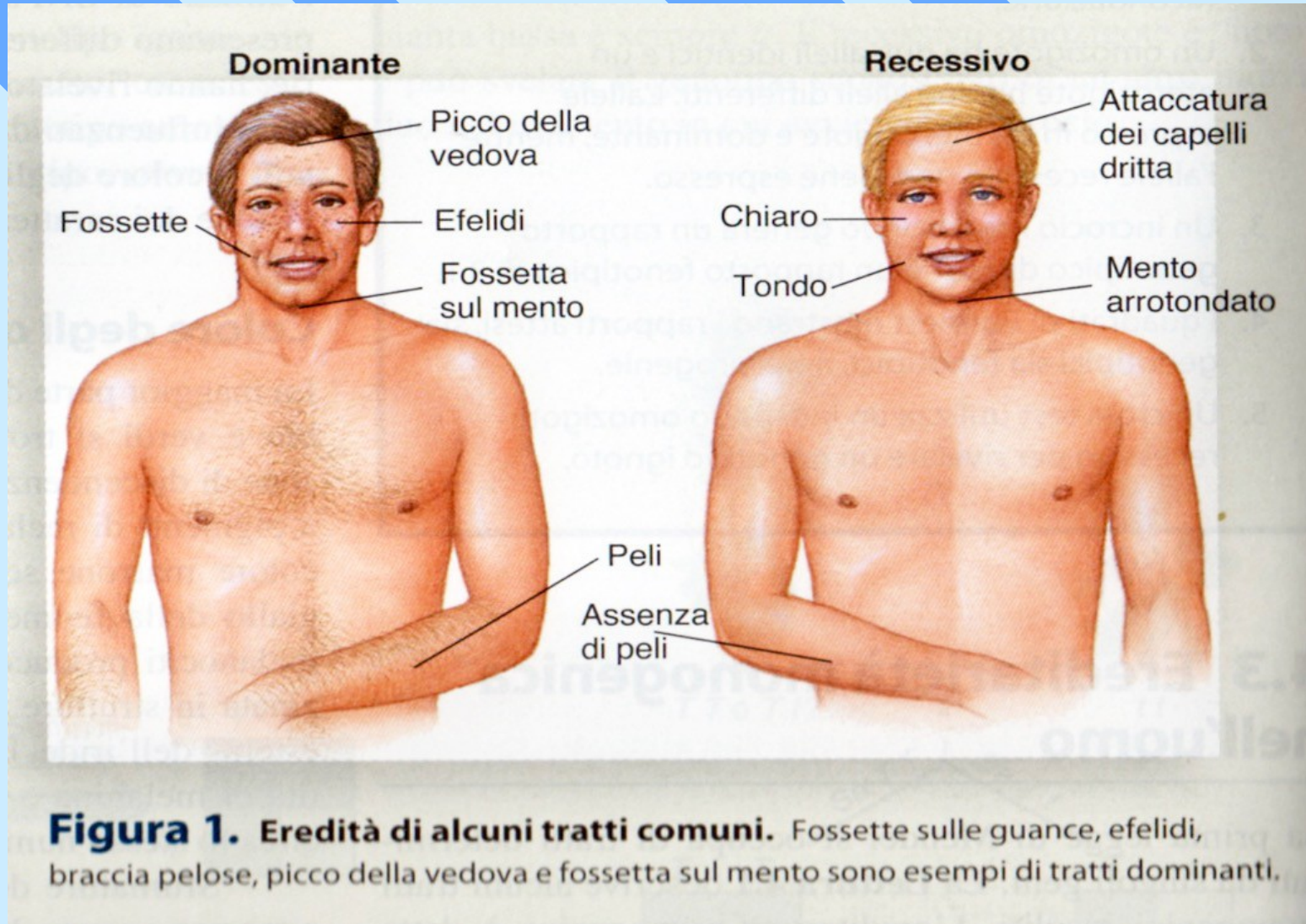
eredità autosomica

patologie genetiche

SIMBOLOGIA

	Maschio		Individui malati
	Femmina		Eterozigoti per geni autosomici recessivi
	Accoppiamento		Portatore di un gene recessivo legato al sesso
	Genitori e figli: 1 ragazzo; 1 ragazza (in ordine di nascita)		Morto
	Gemelli dizigotici		Aborto o non nato (sesso non specificato)
	Gemelli monozigotici		Proposito
	Sesso non specificato		Metodo per identificare le persone in un albero genealogico: qui il proposito è il figlio n. 2 in generazione II, o II.2
	Numero di figli del sesso indicato		Accoppiamento fra consanguinei
			

CARATTERI DOMINANTI E RECESSIVI

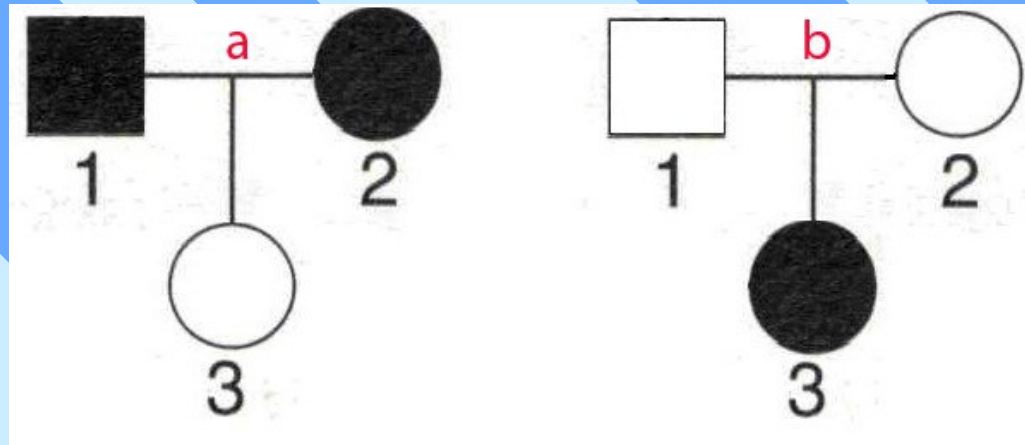


AUTOSOMI e CROMOSOMI SESSUALI

I cromosomi si dividono in:

- ✿ “Autosomi” tutti quelli che non sono legati alla determinazione del sesso: nell’uomo sono 22 copie
- ✿ “Cromosomi sessuali” quelli legati al sesso: Nella specie umana XX determina il sesso femminile, XY determina il sesso maschile

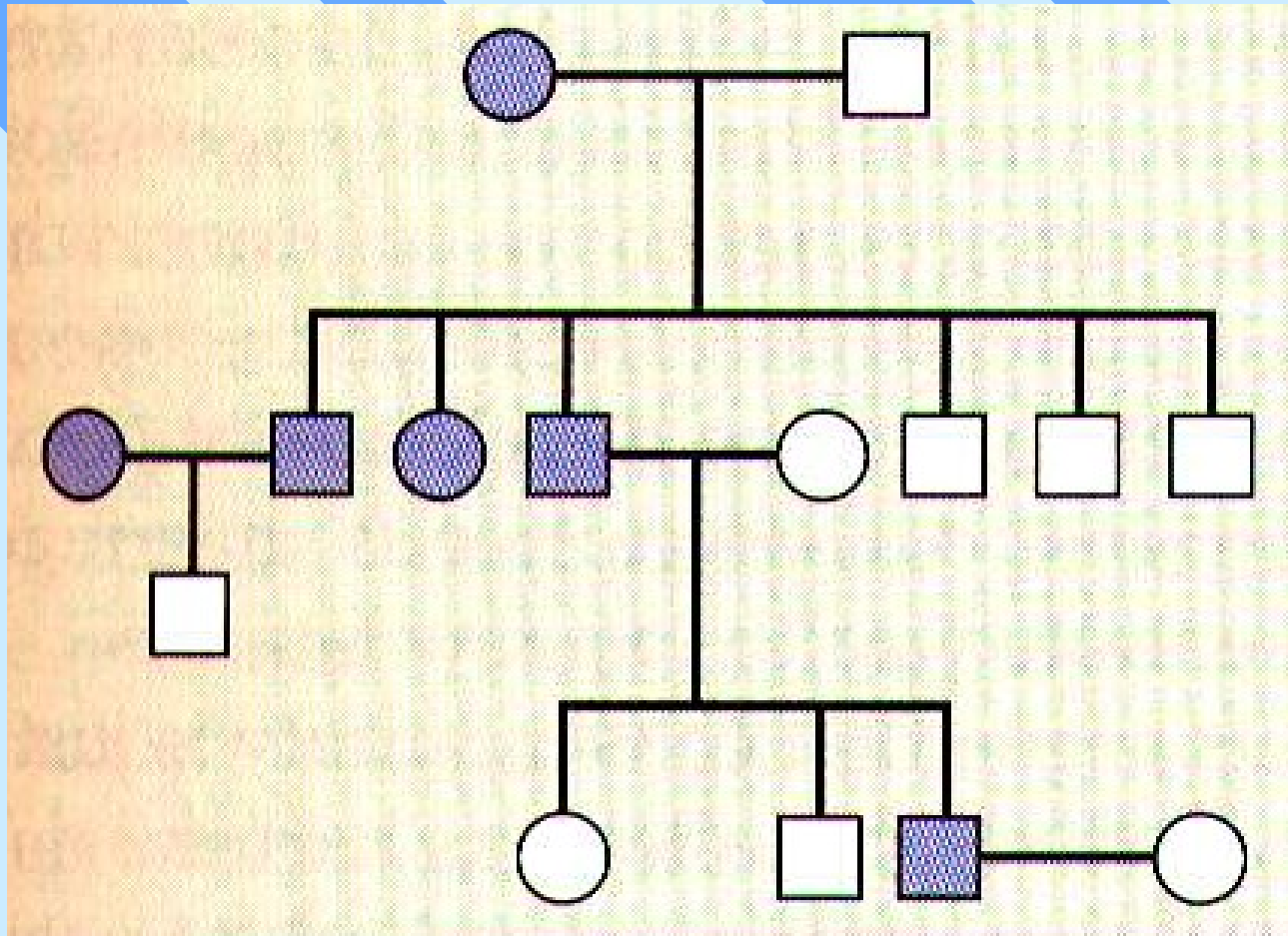
DOMINANZA E RECESSIVITA'



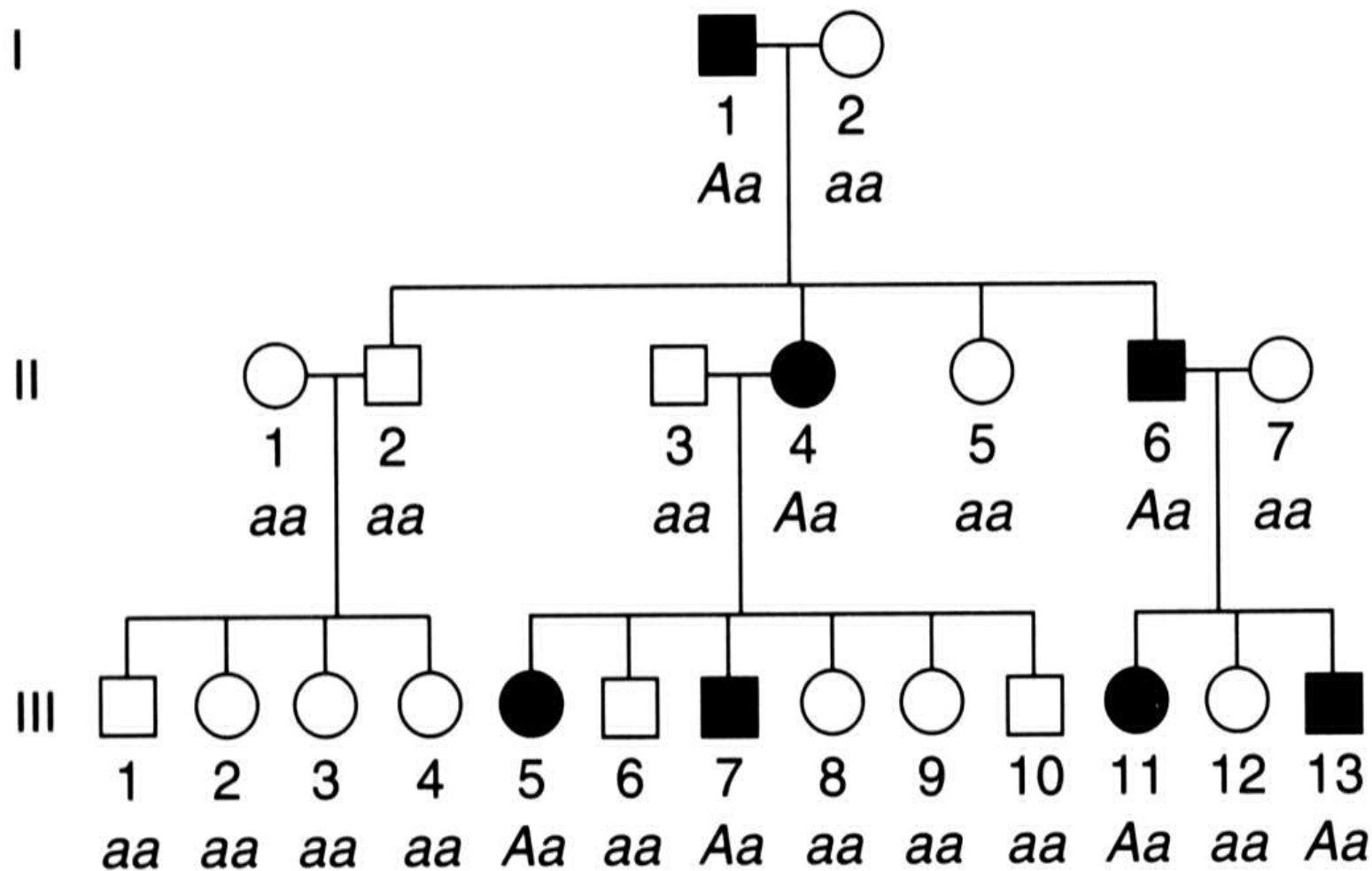
In a il tipo di eredità è **DOMINANTE**

In b il tipo di eredità è **RECESSIVA**

Pedigree con carattere dominante 1°



Pedigree con carattere dominante 2°



Caratteri dominanti e recessivi

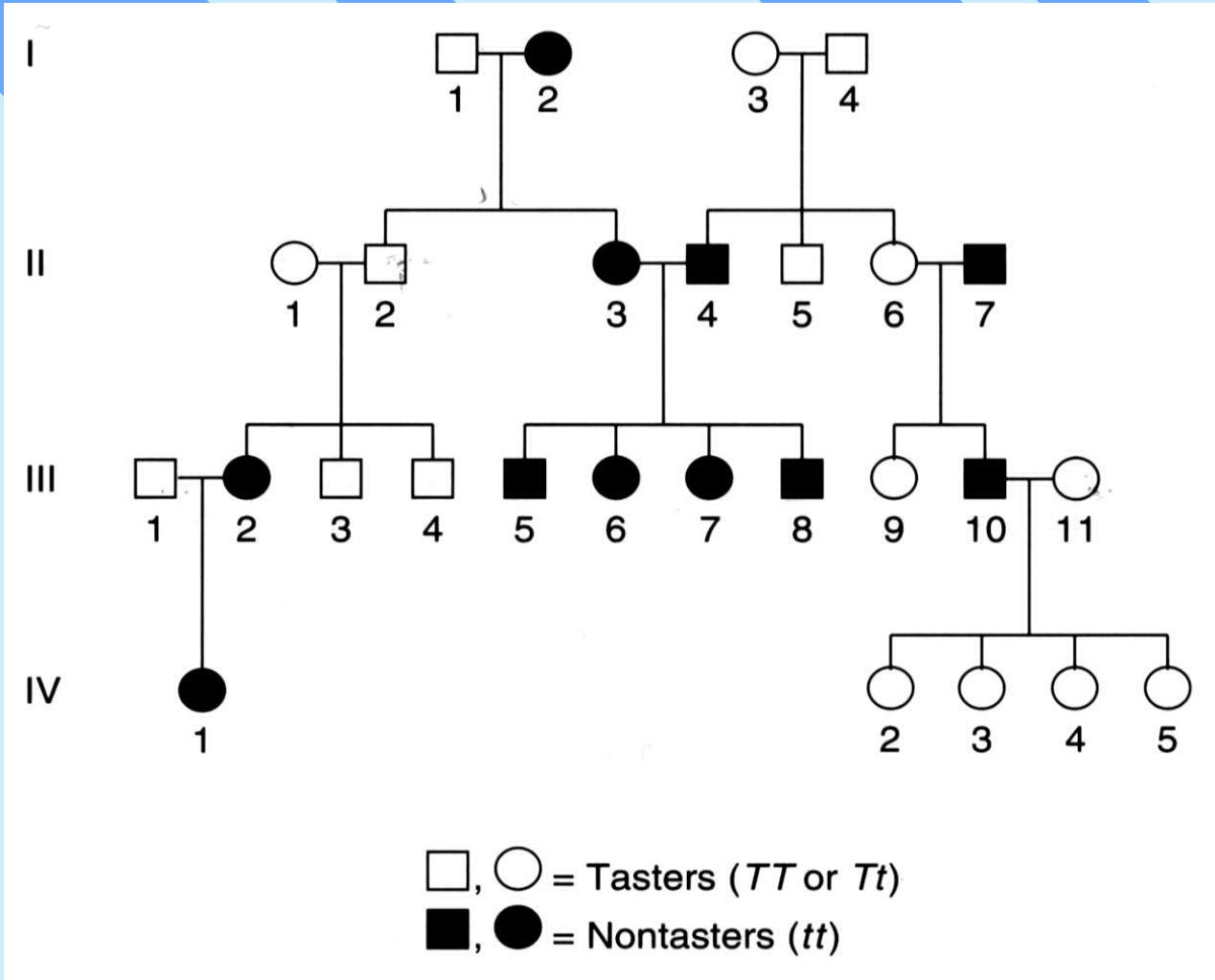
CAPELLI ROSSI
autosomico recessivo



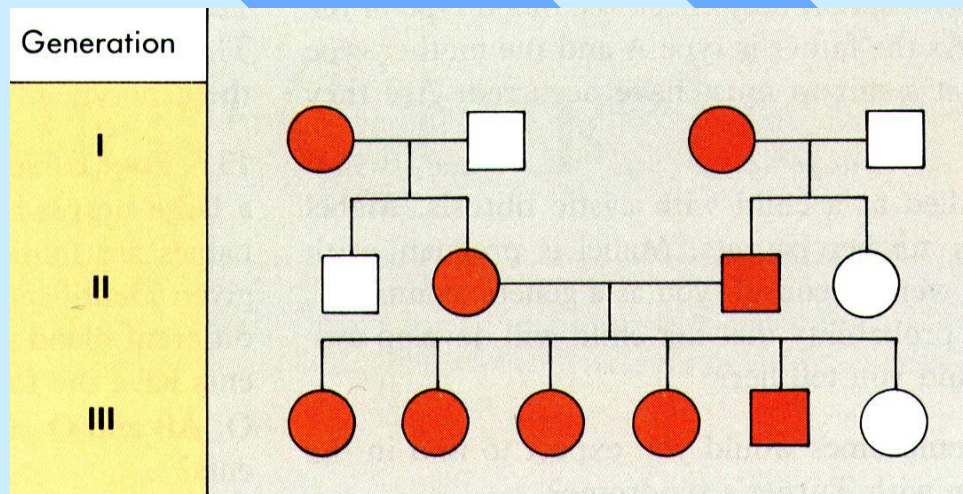
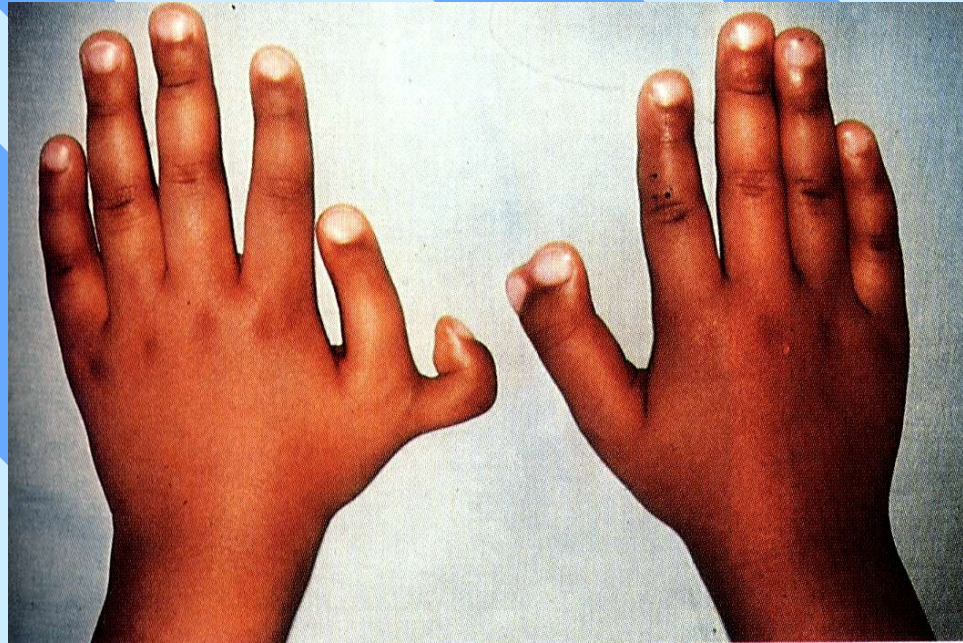
CAPELLI CRESPI
autosomico dominante



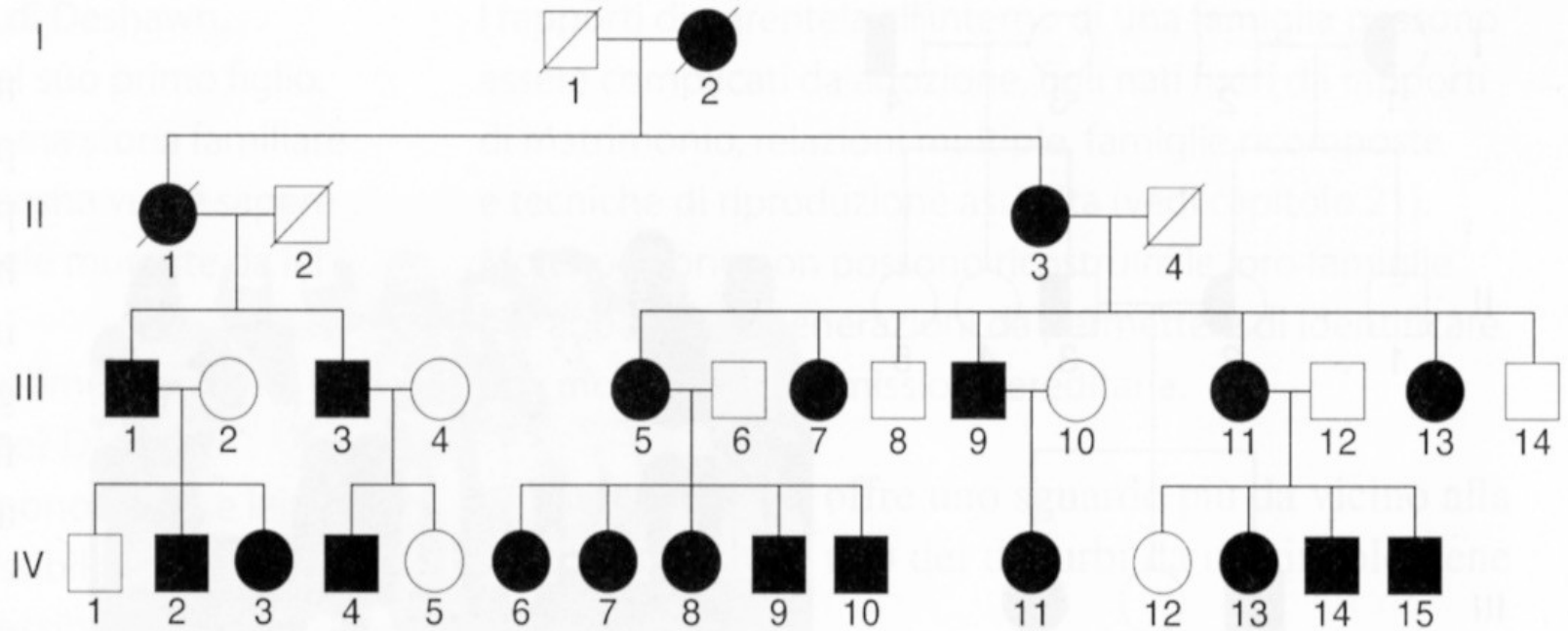
“Taster/non taster” sensibilità alla Feniltiocarbamide (PTC): autosomico e dominante



Polidattilia: autosomica e dominante

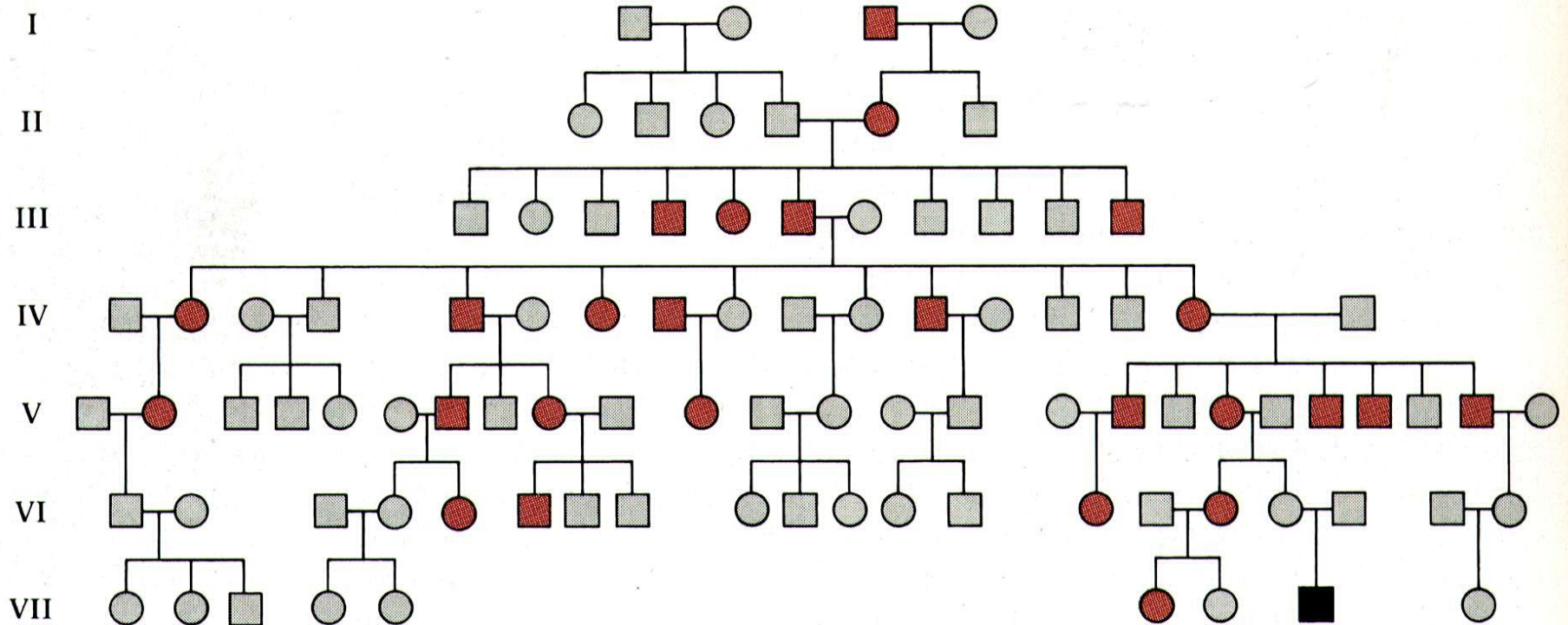


POLIDATTILIA

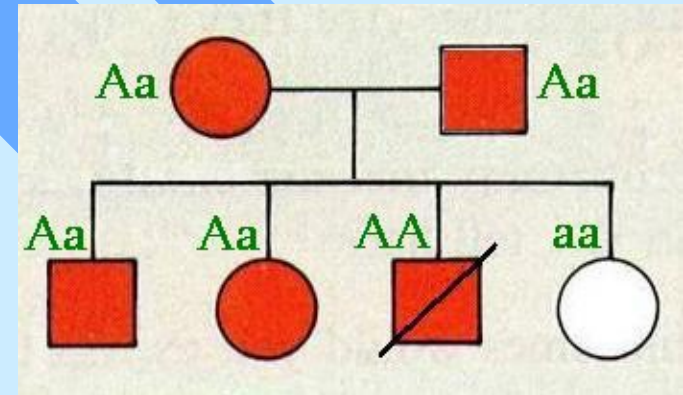


b.

Syndattilia: autosomica e dominante



Nanismo Acondroplastico: carattere autosomico e dominante



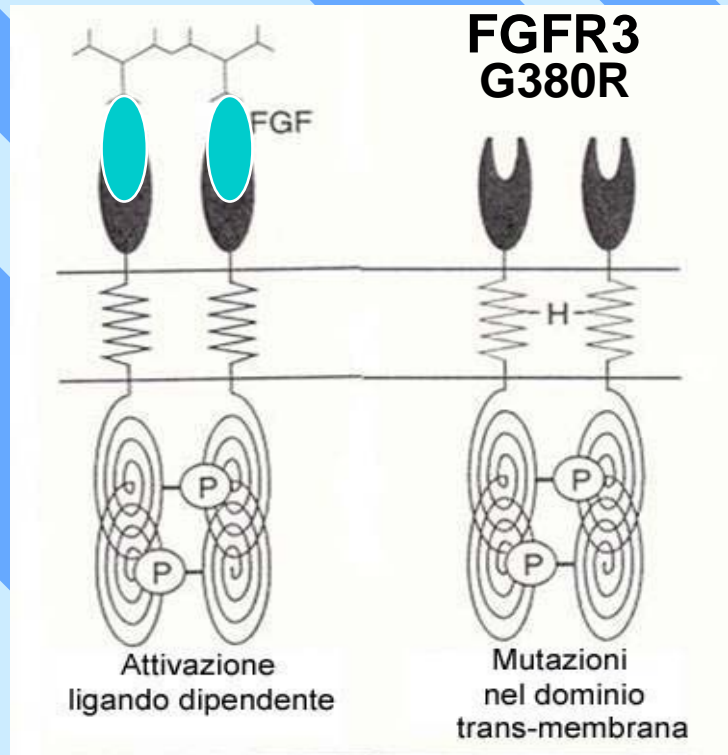
La condizione
di omozigosi
(AA)
è letale

Basi molecolari della acondroplasia

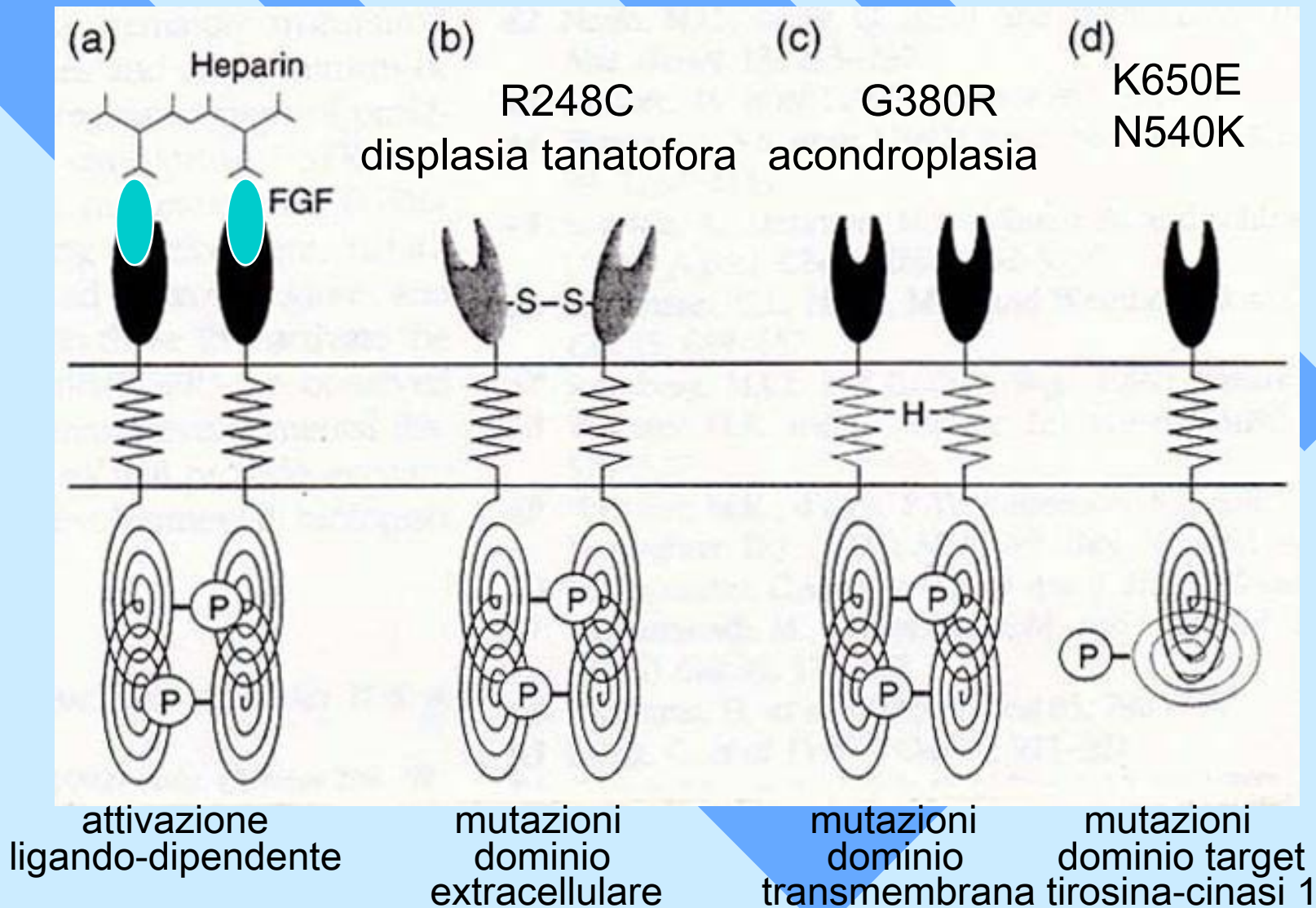
E' causata da mutazioni nel recettore transmembrana FGFR3 del Fattore di Crescita del Fibroblasto (Recettore tipo 3).
e.g. nella tripletta 380 (nucleotide 1138) del dominio idrofobico

FGFR3 è un regolatore negativo del processo di ossificazione endocondrale

	CGG	Transversion	} Nucleotide 1138	
	AGG	Transition		
TAC	GGG	GTG	Sense	} DNA strands
ATG	CCC	CAC	Antisense	
Tyr	Gly	Val	Normal	} Amino acids
Tyr	Arg	Val	With mutation	



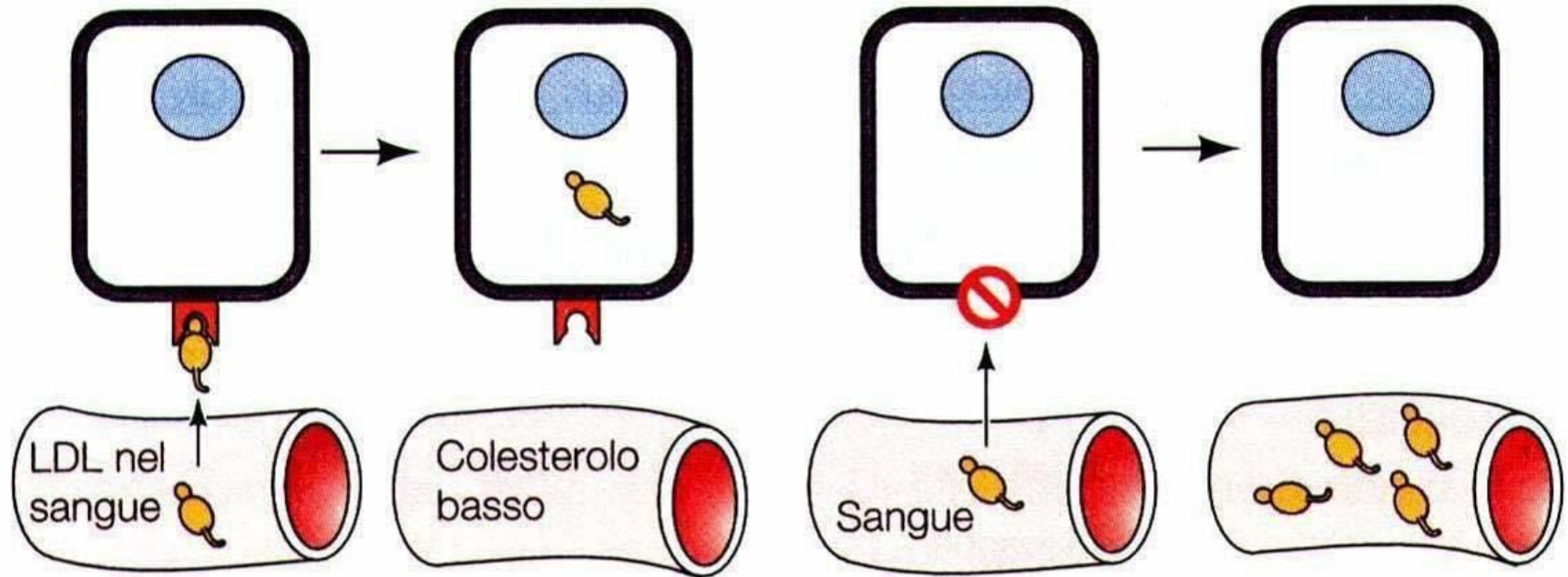
Mutazioni nel FGFR3



K650E - displasia tanatofora

N540K - ipocondroplasia

Ipercolesterolemia familiare (F.H.) eredità autosomica e dominante

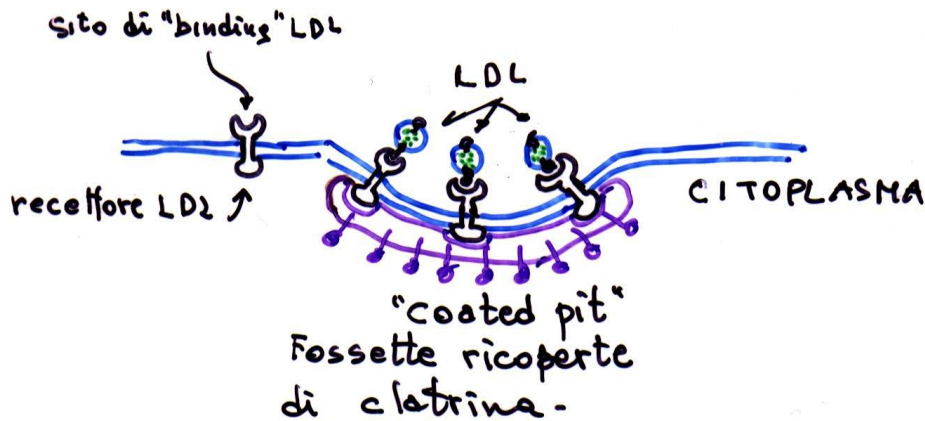
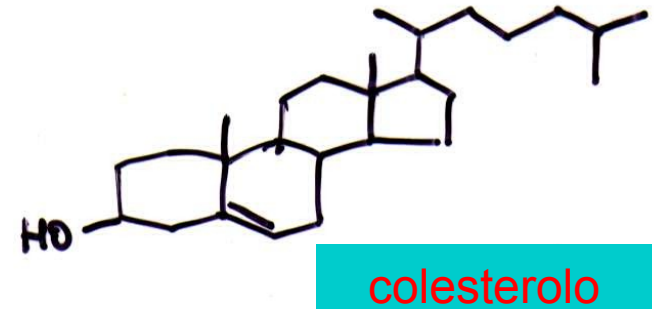
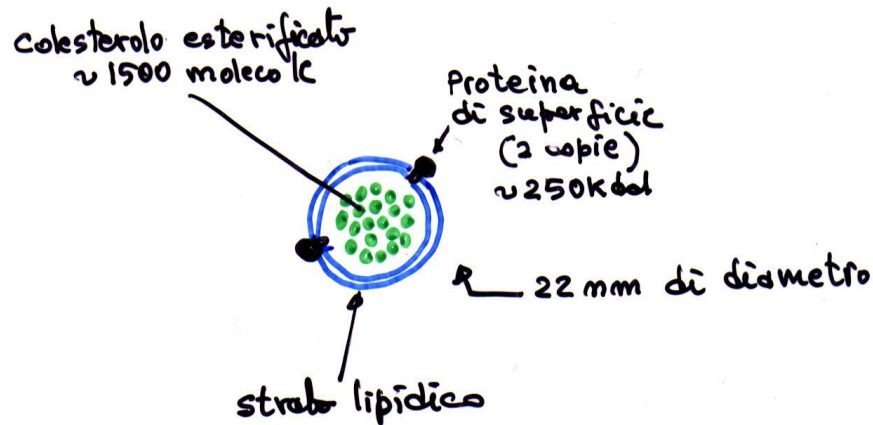


Cellula normale: il colesterolo contenuto nelle lipoproteine a bassa densità (LDL) entra nella cellula dopo che la LDL si è legata al proprio recettore.

Ipercolesterolemia familiare: pochi recettori per le LDL causano una riduzione nella cellula del colesterolo, che si accumula nel sangue.

Recettori L.D.L.

'LDL' - low-density lipoprotein



omozigote sano ~ 200mg/dl

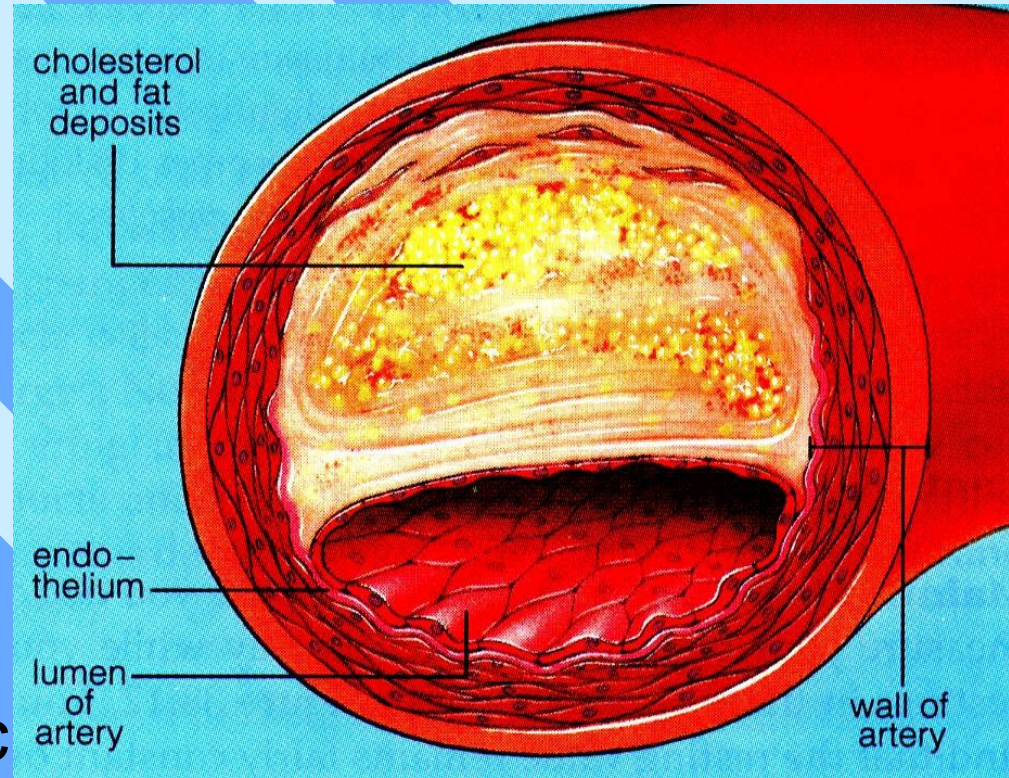
eterozigote F.H. ~ 400mg/dl

omozigote F.H. ~ 800mg/dl

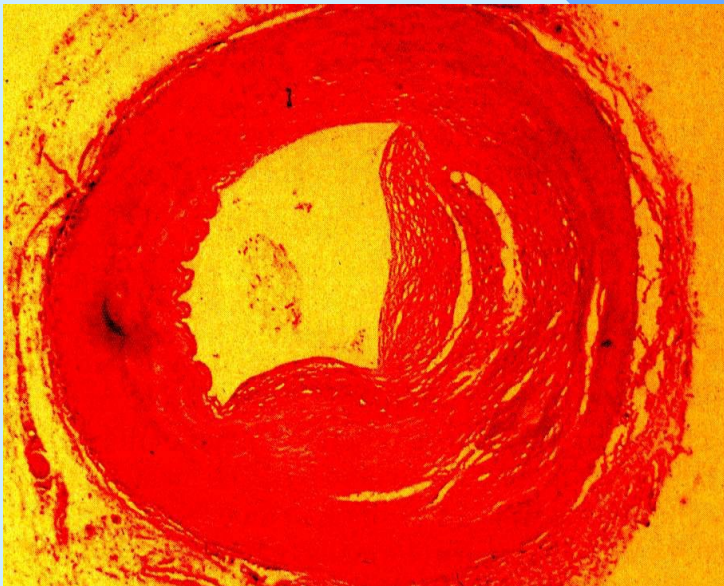
Effetto del colesterolo nei vasi sanguigni



a



c

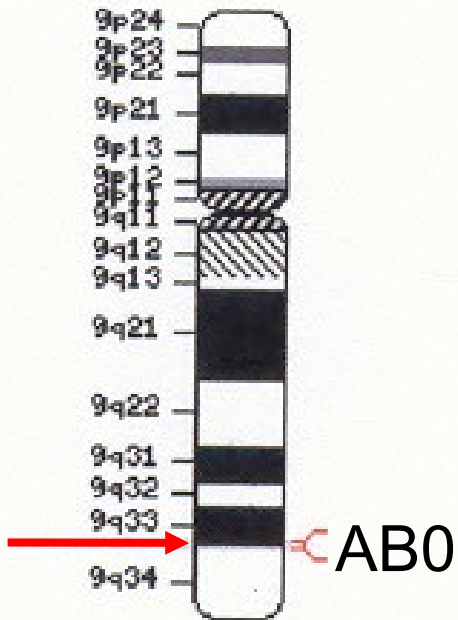


b

- a) sezione di arteria parzialmente ostruita da placca aterosclerotica
- c) diagramma di una placca aterosclerotica
- b) sezione di arteria normale

I gruppi sanguigni del sistema AB0: 1 locus (gene), 3 alleli diversi

Cromosoma 9



3 gli alleli esistenti : I^O , I^A , I^B
6 i possibili genotipi (4 i fenotipi):

- $I^O I^O$ fenotipo 0
- $I^O I^A$ fenotipo A
- $I^A I^A$ fenotipo A
- $I^O I^B$ fenotipo B
- $I^B I^B$ fenotipo B
- $I^A I^B$ fenotipo AB

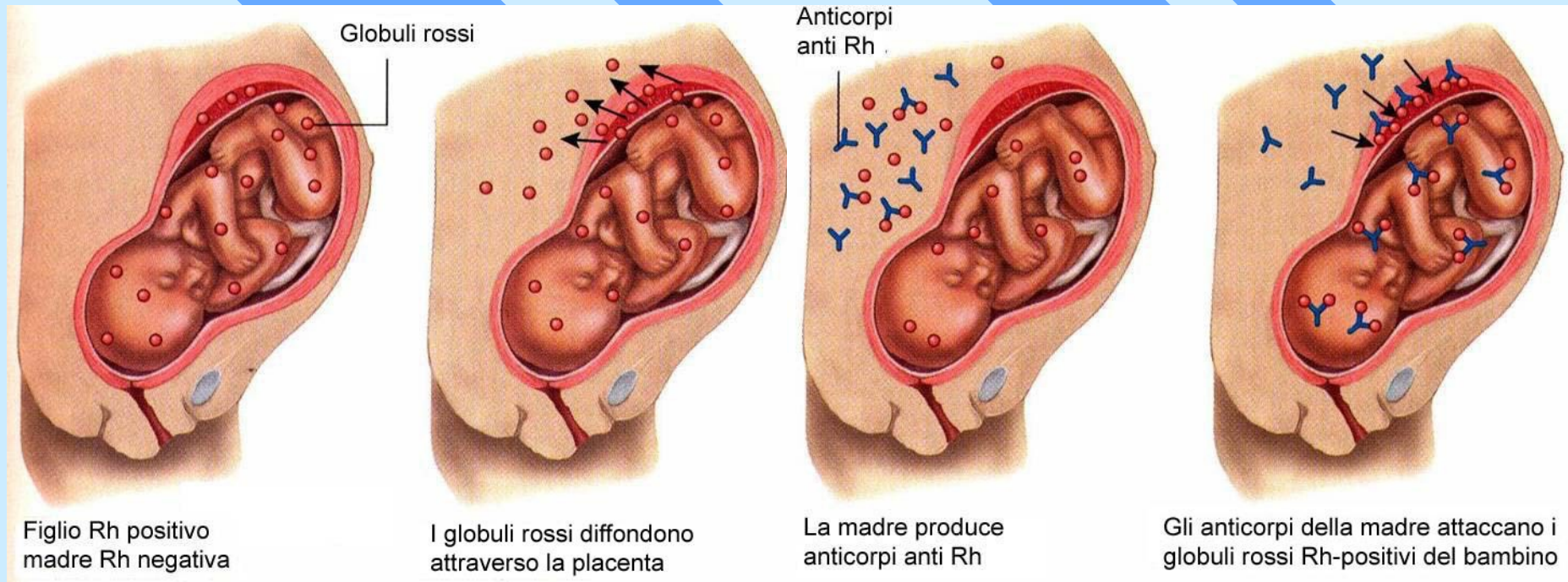
GRUPPO SANGUIGNO “Rh” (1°)

- ✦ Il gruppo sanguigno Rh (scoperto nelle scimmie Rhesus), come il gruppo AB0, caratterizza il sangue di un individuo.
- ✦ E' determinato da un allele dominante chiamato R (per Rh+) e da uno recessivo r (per Rh-)
- ✦ I globuli rossi di un individuo Rh+ portano l'antigene Rh mentre i globuli rossi Rh_ ne sono privi

GRUPPO SANGUIGNO “Rh” (2°)

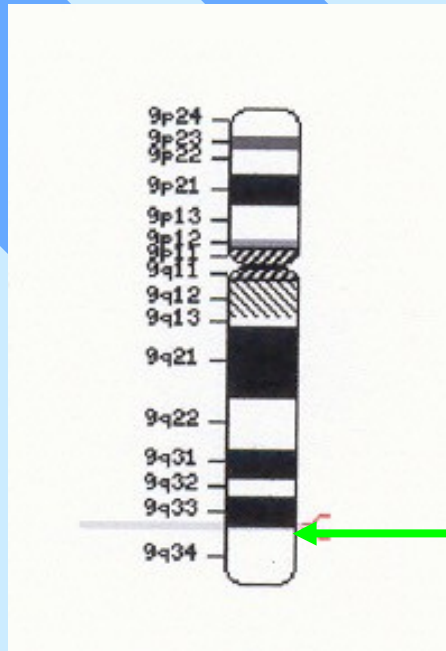
- Durante la gravidanza di una madre Rh₋ (omozigote *rr*) con feto Rh⁺ (eterozigote *Rr*) può avvenire, in seguito ad uno scambio ematico che la madre produca anticorpi contro il feto (Rh⁺)
- In questo ultimo caso sopraggiunge una patologia emolitica fetale chiamata “ERITROBLASTOSI FETALE”
- Il fenomeno della eritroblastosi fetale si manifesterà sicuramente dopo la prima gravidanza, per questa ragione alle donne primipare Rh₋ che partoriranno un figlio Rh⁺ verranno immediatamente somministrate le immunoglobuline anti Rh che elimineranno tutti gli antigeni Rh⁺ che saranno finiti nel sangue materno

Gravidanze a rischio per incompatibilità di gruppo sanguigno Rh



Gruppo Rh e gruppo ABO

cromosoma 9



cromosoma 1



Rh ed ABO mappano su cromosomi diversi e dunque sono due caratteri indipendenti

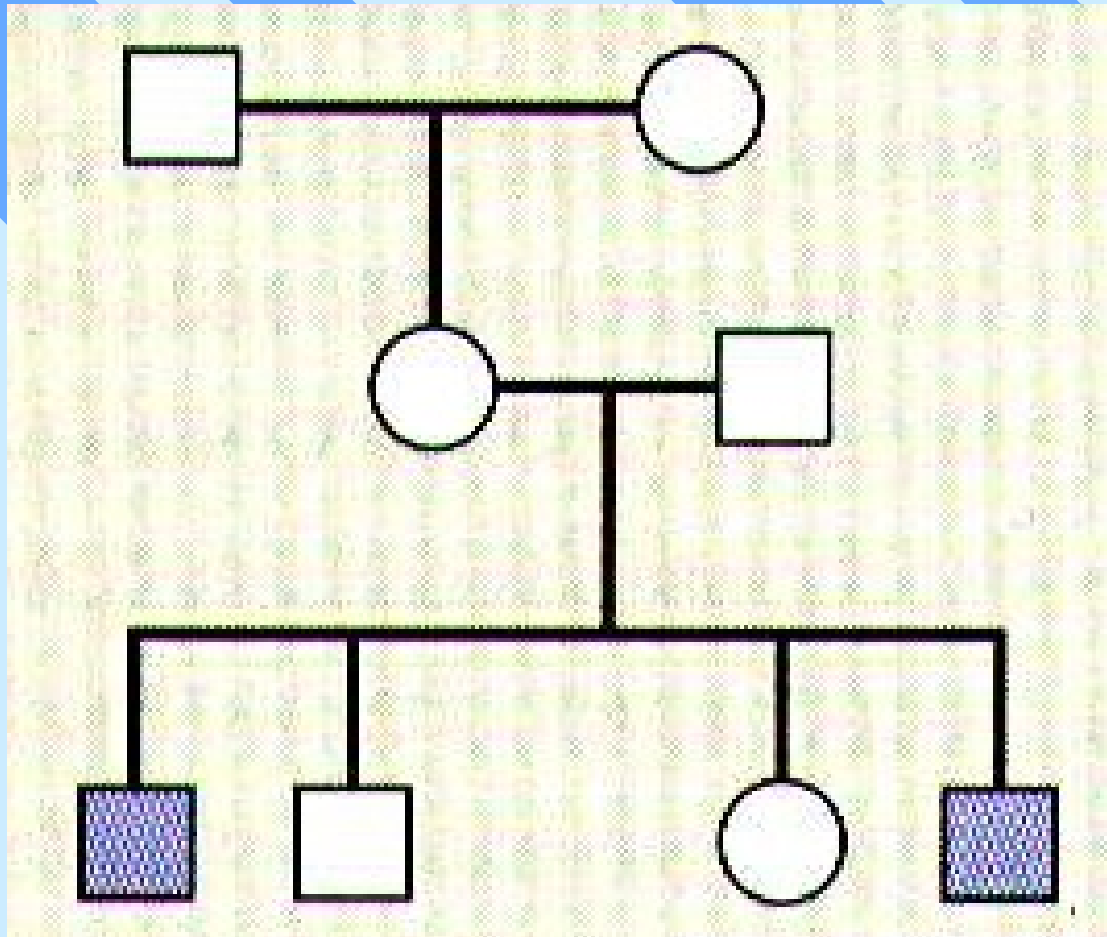
Segregazione indipendente di ABO ed Rh

genitori ♂ AB/Rh⁺ ♀ O/Rh₋
genotipi: *I^AI^B/RR* *I^OI^O/rr*

figli: *I^AI^O/Rr* = A/Rh⁺
 I^BI^O/Rr = B/Rh⁺

La segregazione dei caratteri *ABO* e *Rh*
è indipendente nel rispetto della
2° legge di Mendel

Pedigree con carattere recessivo 1°

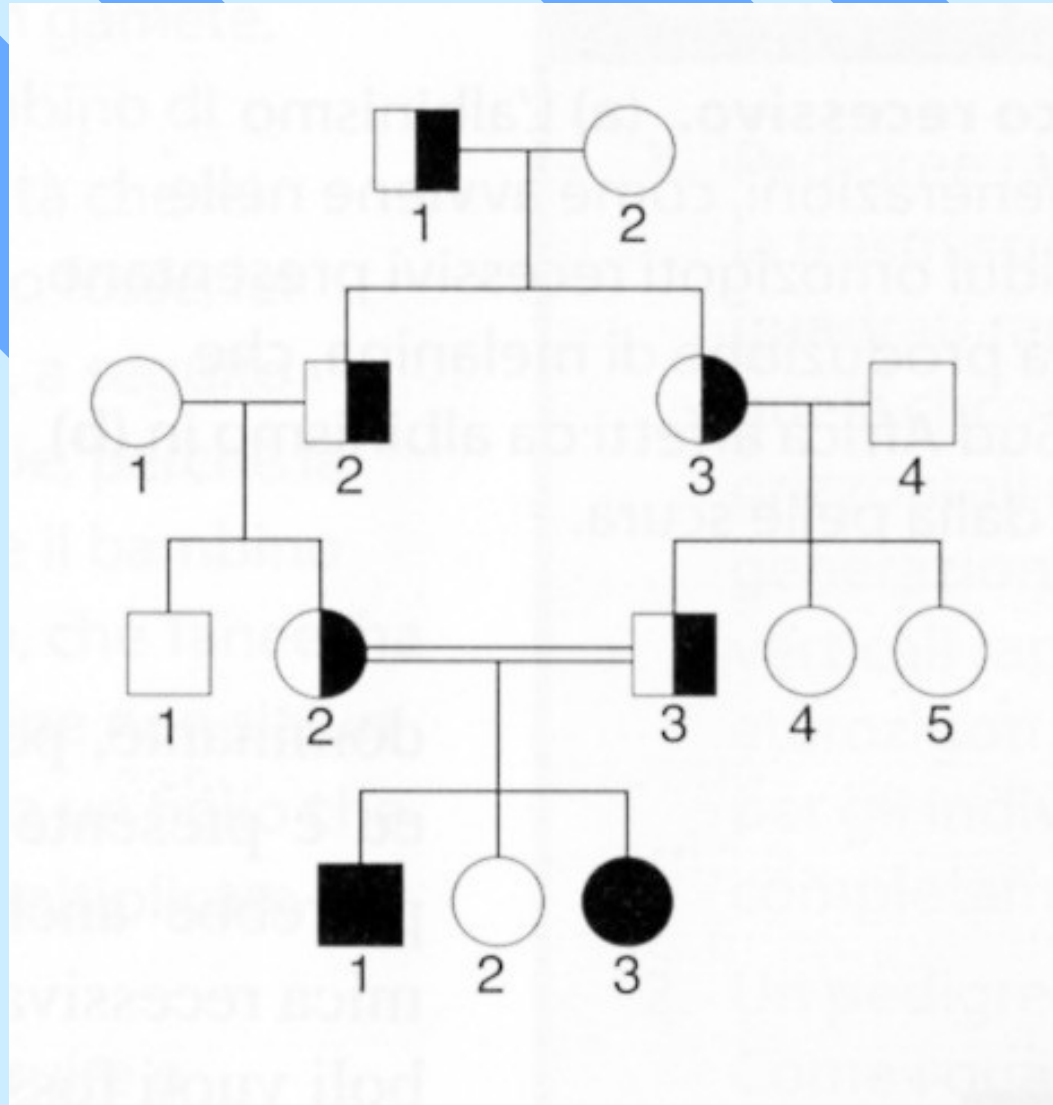


CARATTERI RECESSIVI

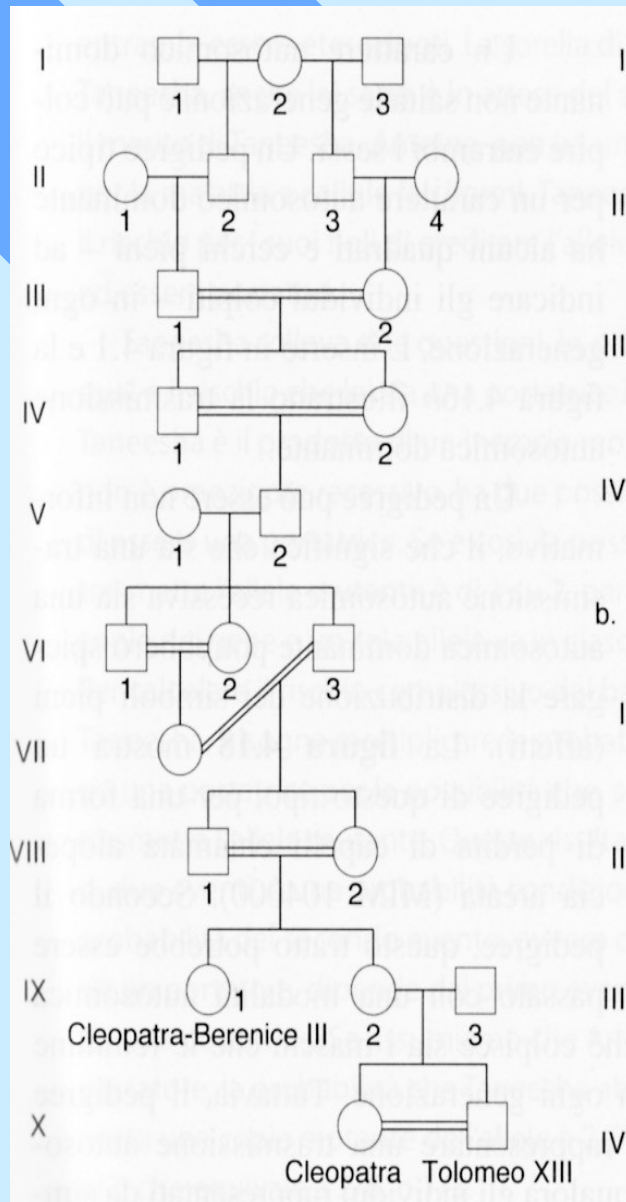
Le malattie ereditarie sono autosomiche recessive per la maggior parte e perciò sono difficili da diagnosticare.

La frequenza dei portatori può essere elevata anche nel caso che gli omozigoti abbiano una bassa frequenza. Il rischio di omozigosi nel caso di matrimoni tra consanguinei è particolarmente elevato.

MATRIMONI TRA PRIMI CUGINI



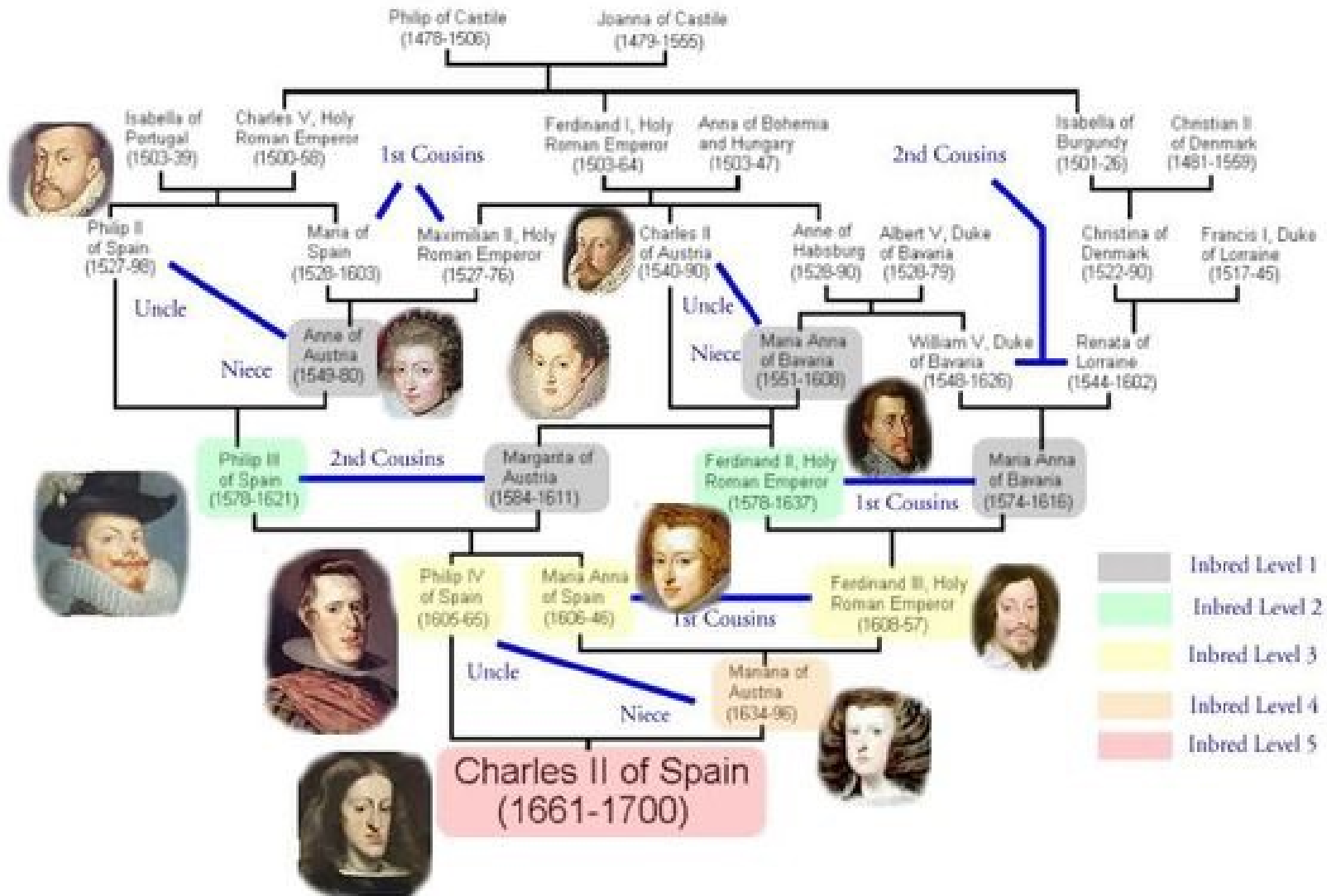
INBREEDING DEI TOLOMEI



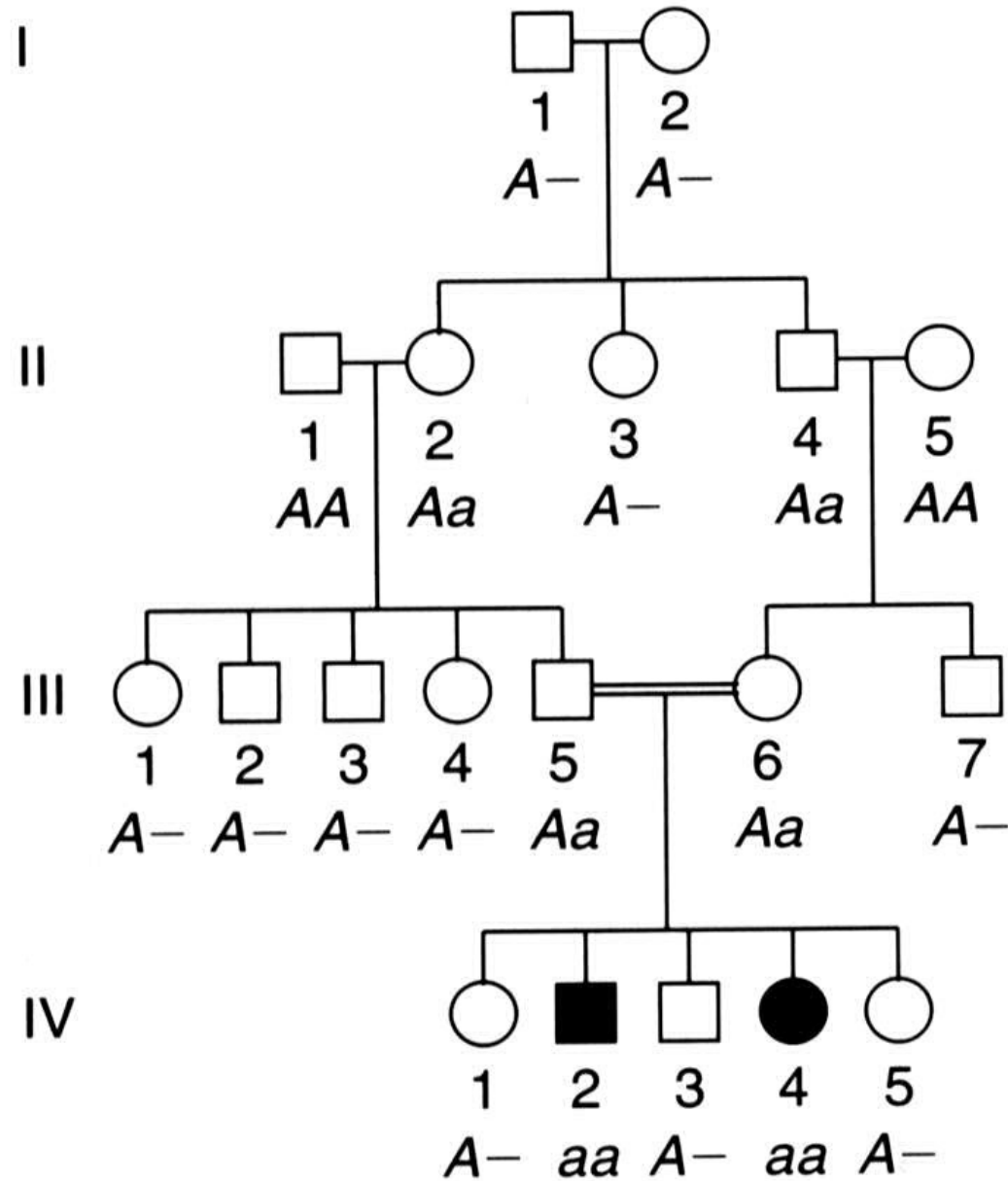
Dal 305 fino al 30 A.C.
La famiglia di origine macedone dei Tolomei che ha governato l'Egitto ellenistico per quasi 300 anni, per mantenere pura la dinastia ricorse a molteplici unioni consanguinee. Cleopatra si sposò con Tolomeo XIII, suo fratello, quando quest'ultimo aveva solo 10 anni.

Famiglia Asburgo di Spagna

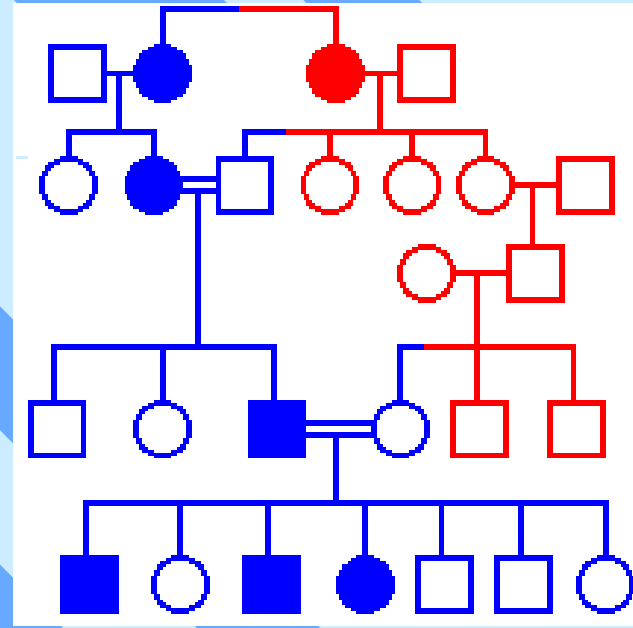
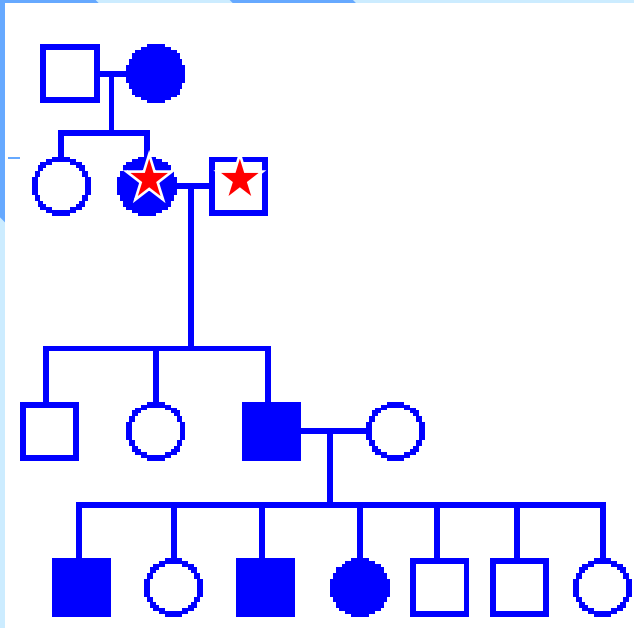
The Inbreeding of Charles II of Spain (1661-1700)



Pedigree con carattere recessivo 2°



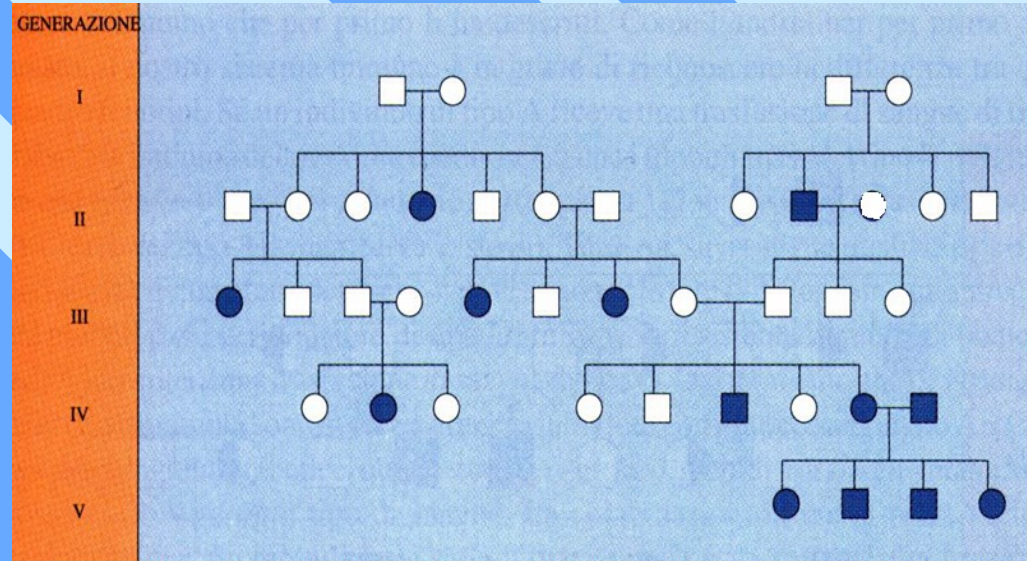
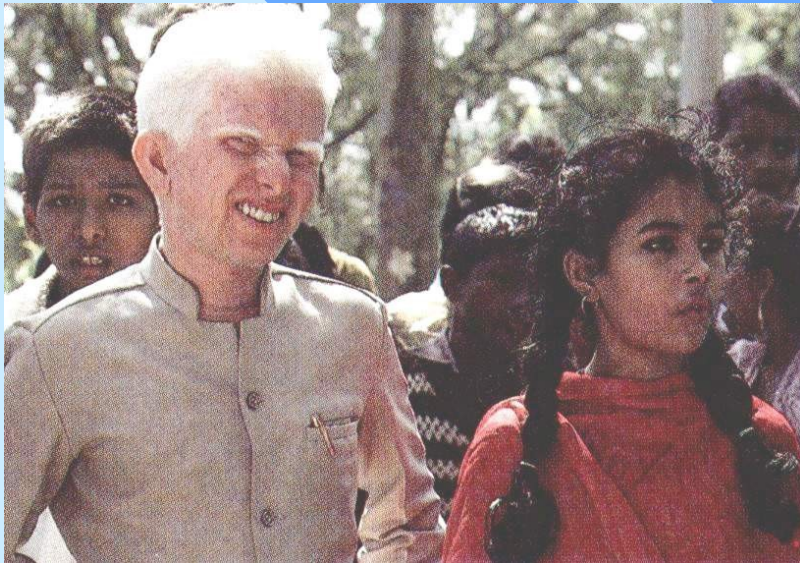
INTERPRETAZIONE DI PEDIGREEE



I due pedigree sono relativi ad un errore del metabolismo dell'acido omogentisico che causa l'alcaptonuria (formazione di corpi alcaptonici nell'urina che diviene di colore scuro in presenza di ossigeno).

Il pedigree a sinistra indicherebbe una eredità autosomica e dominante se non venisse completato con la genealogia riguardante la condizione genetica del maschio con asterisco. Il pedigree di destra completando l'albero genealogico alla sua sinistra, indica che i due individui con asterisco sono figli di due sorelle e quindi primi cugini (consanguinei), l'eredità dunque si giustifica esclusivamente con modalità autosomica e recessiva.

ALBINISMO: CARATTERE AUTOSOMICO E RECESSIVO (frequenza: 1/20000)



L'albinismo è causato dalla mancanza di melanina, una proteina che protegge dai raggi solari ed è prodotta dai melanociti della cute

Anemia falciforme: autosomica e recessiva

Piccola modificazione molecolare nel DNA del gene per l'emoglobina

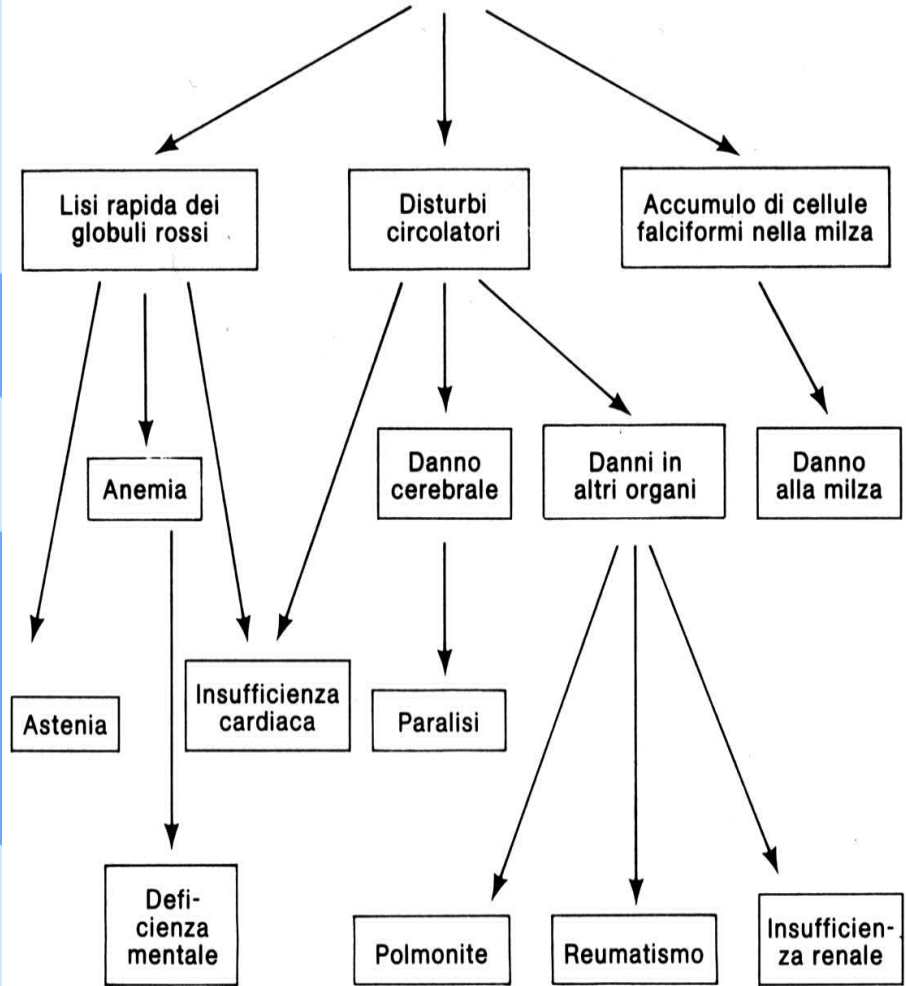
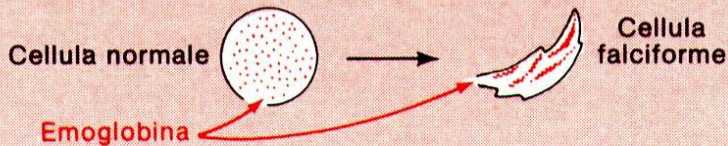
Invece di emoglobina A viene prodotta emoglobina S

In condizioni di bassa tensione di ossigeno nei tessuti

emogl. deossigenata

L'emoglobina S precipita all'interno dei globuli rossi a formare strutture quasi cristalline simili ad aghi

I globuli rossi assumono una forma «a falce»



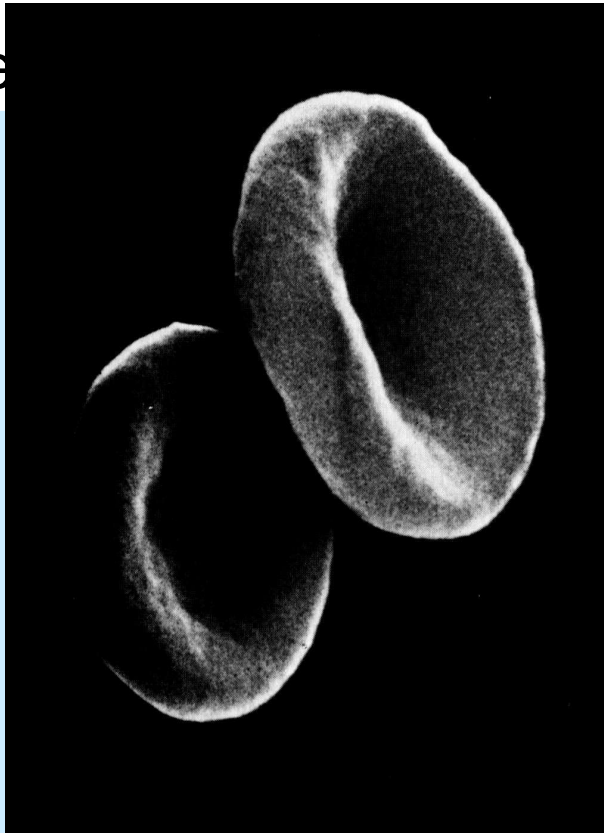
EMOglobina S

...CTG ACT CCT GAG GAG AAG...sub. (globina A)

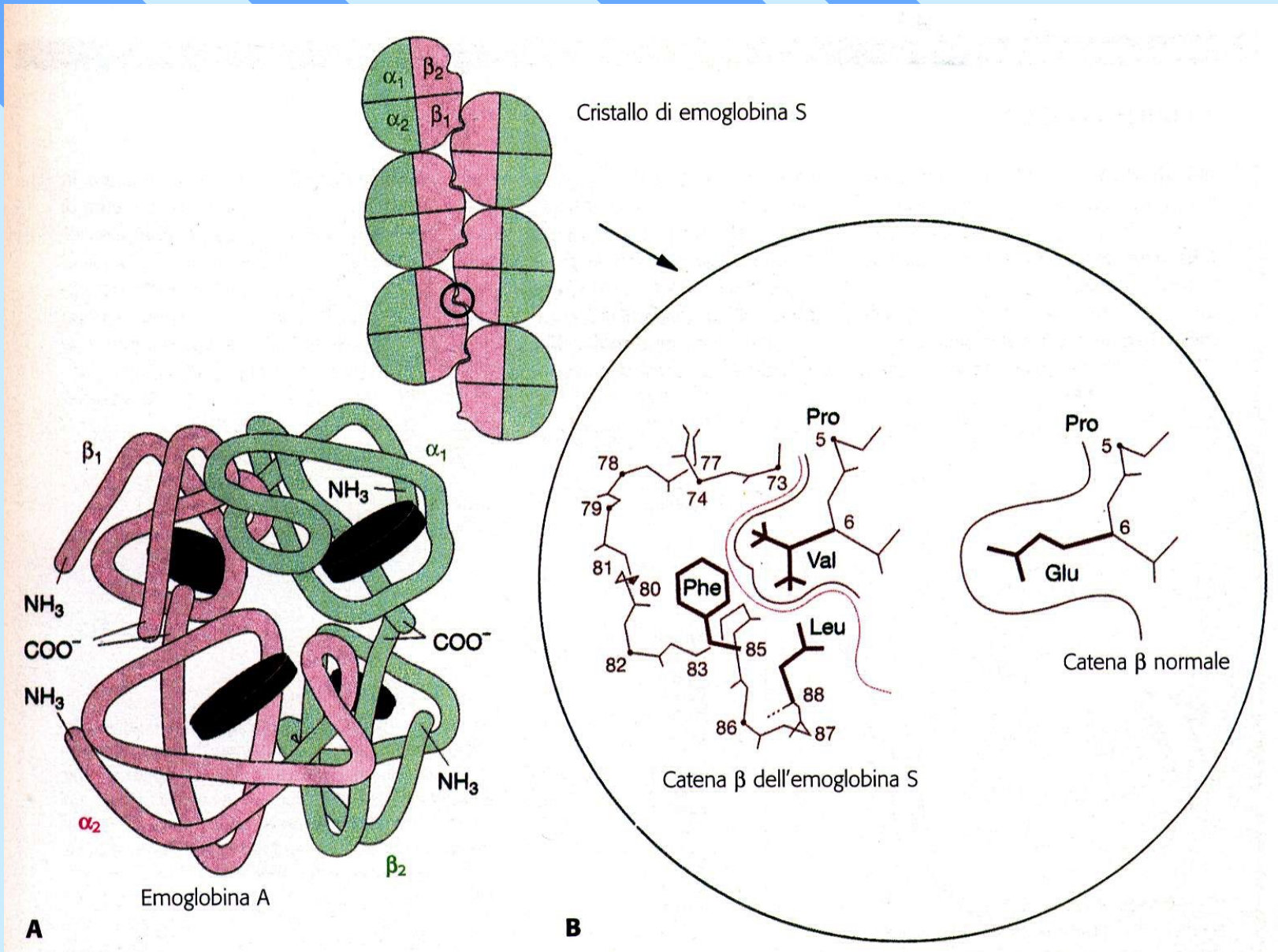
...leu thr pro glu glu lys
... 3 4 5 6 7 8

...CTG ACT CCT GTG GAG AAG...sub. (globina S)

le

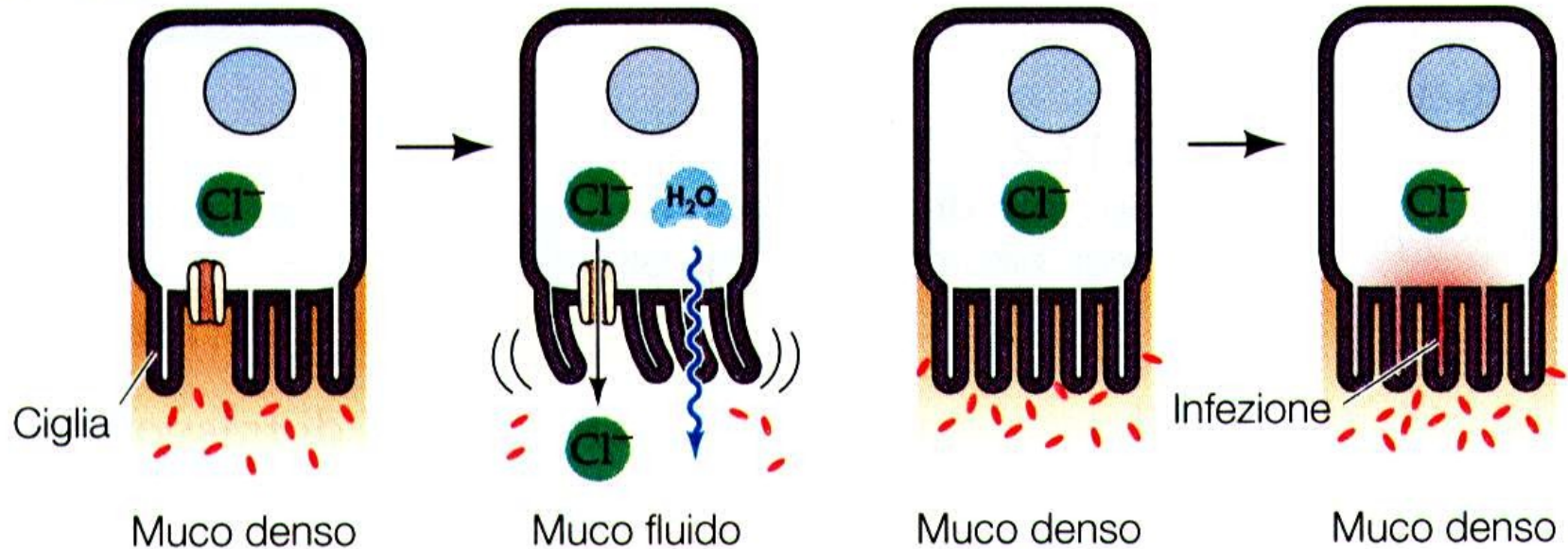


EMOGLOBINA S: STRUTTURA



Fibrosi cistica: autosomica e recessiva (frequenza: 1/2500)

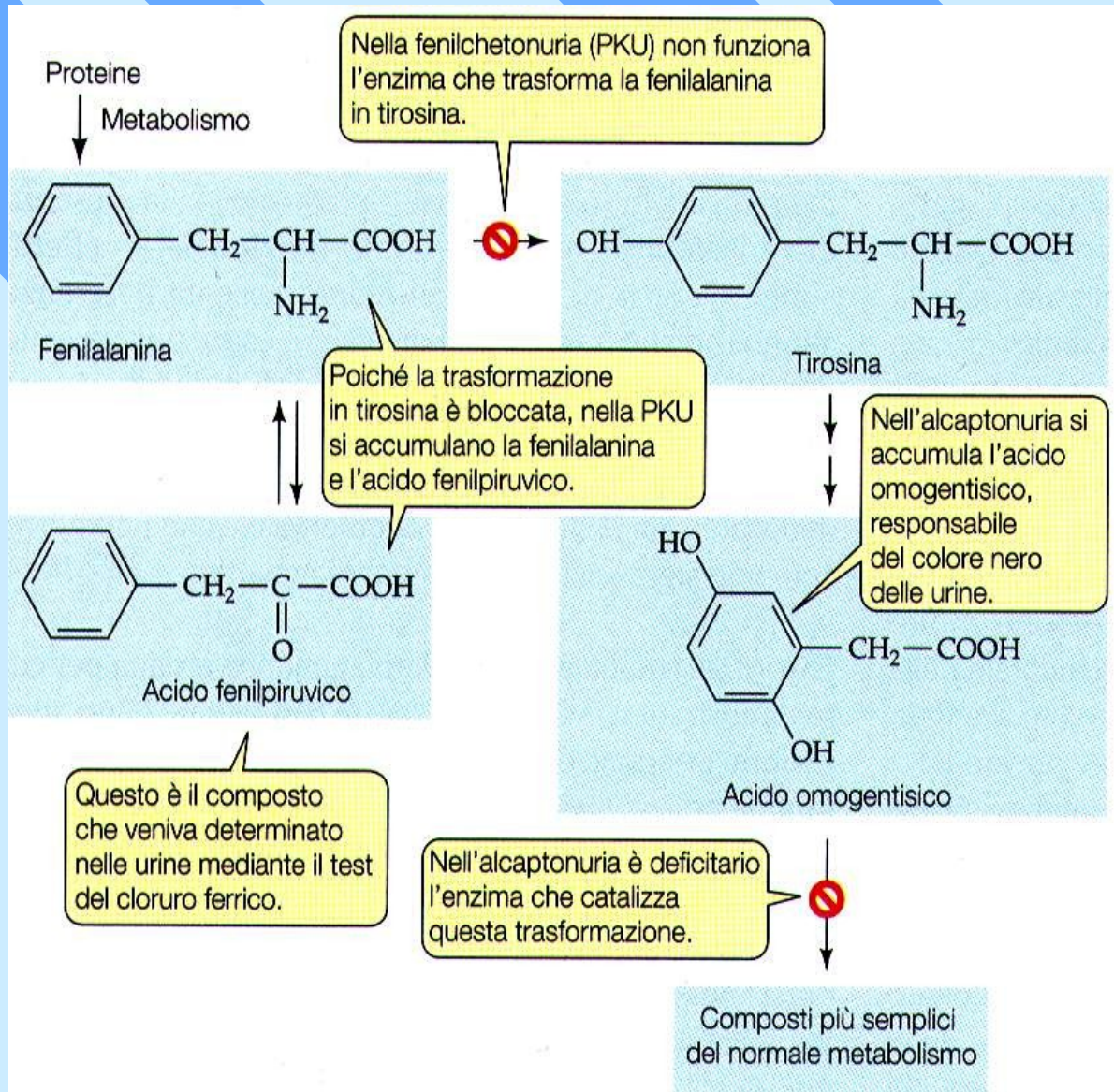
(b) Fibrosi cistica



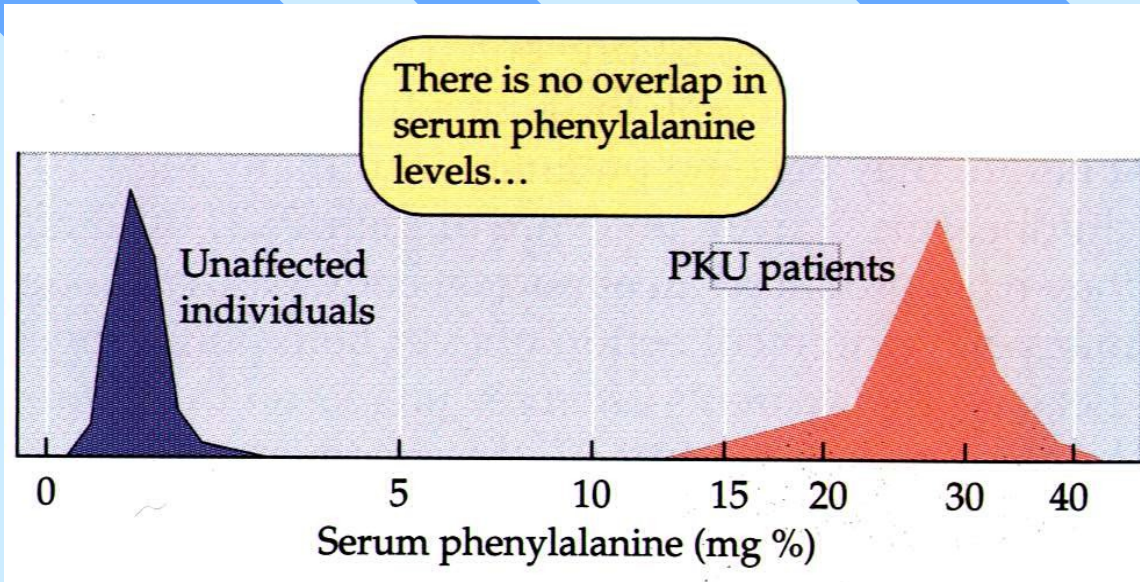
Cellula normale di rivestimento delle vie aeree: lo ione Cl^- lascia la cellula attraverso un canale. L'acqua segue per osmosi e il muco umido e fluido prodotto permette il movimento delle ciglia che facilita l'eliminazione delle particelle estranee, compresi i batteri.

Fibrosi cistica: il deficit dei canali per lo ione Cl^- causa la formazione di un muco viscoso e denso. In queste condizioni le ciglia protettive non possono muoversi appropriatamente per allontanare i batteri, talché possono insorgere facilmente infezioni.

Fenilchetonuria: autosomica e recessiva (frequenza 1/12000)

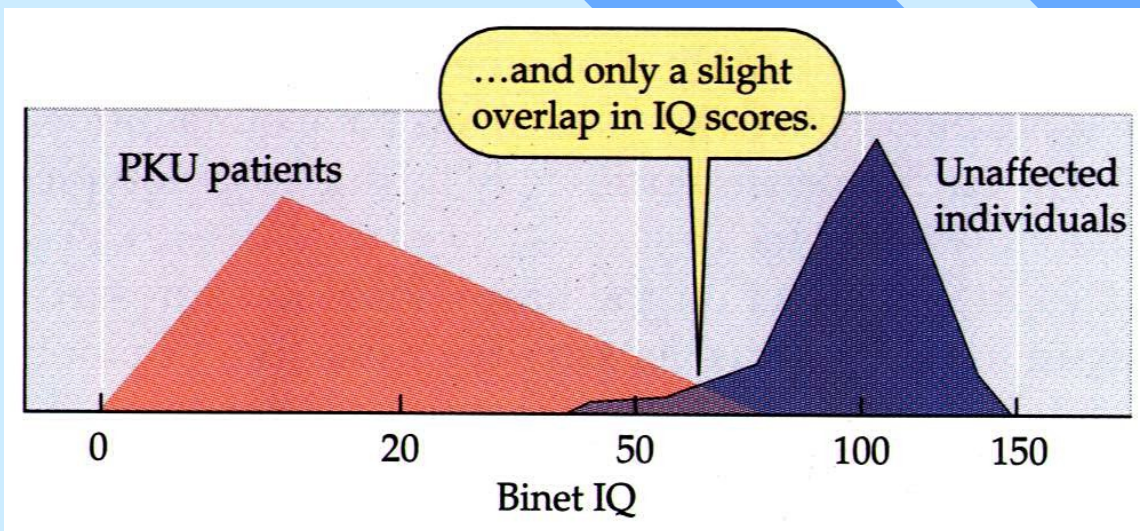


Fenotipo PKU



Nell'individuo normale la fenilalanina nel siero è inferiore ai 2 mg %

Nel paziente PKU raggiunge i 30 mg %

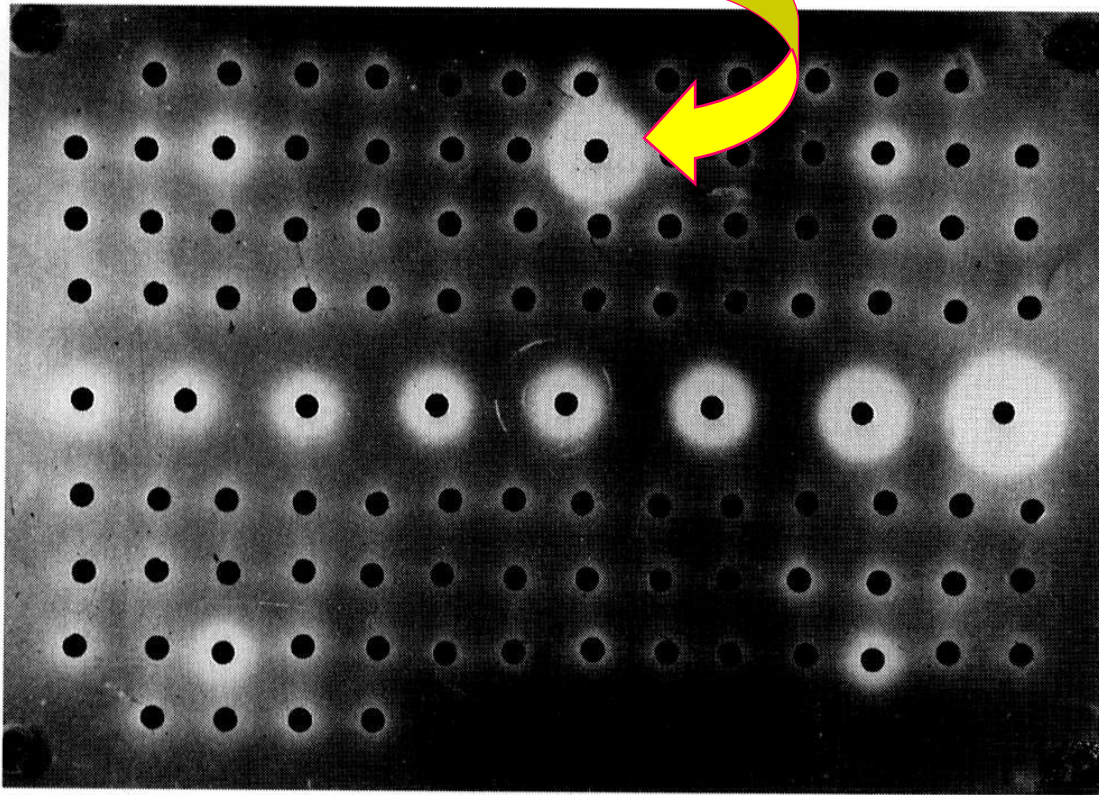


Nell'individuo normale l'I.Q. medio circa 100

Nel paziente PKU l'I.Q. si mantiene a valori molto bassi

Screening neonatale per PKU: “test di Gutrie”

positivo

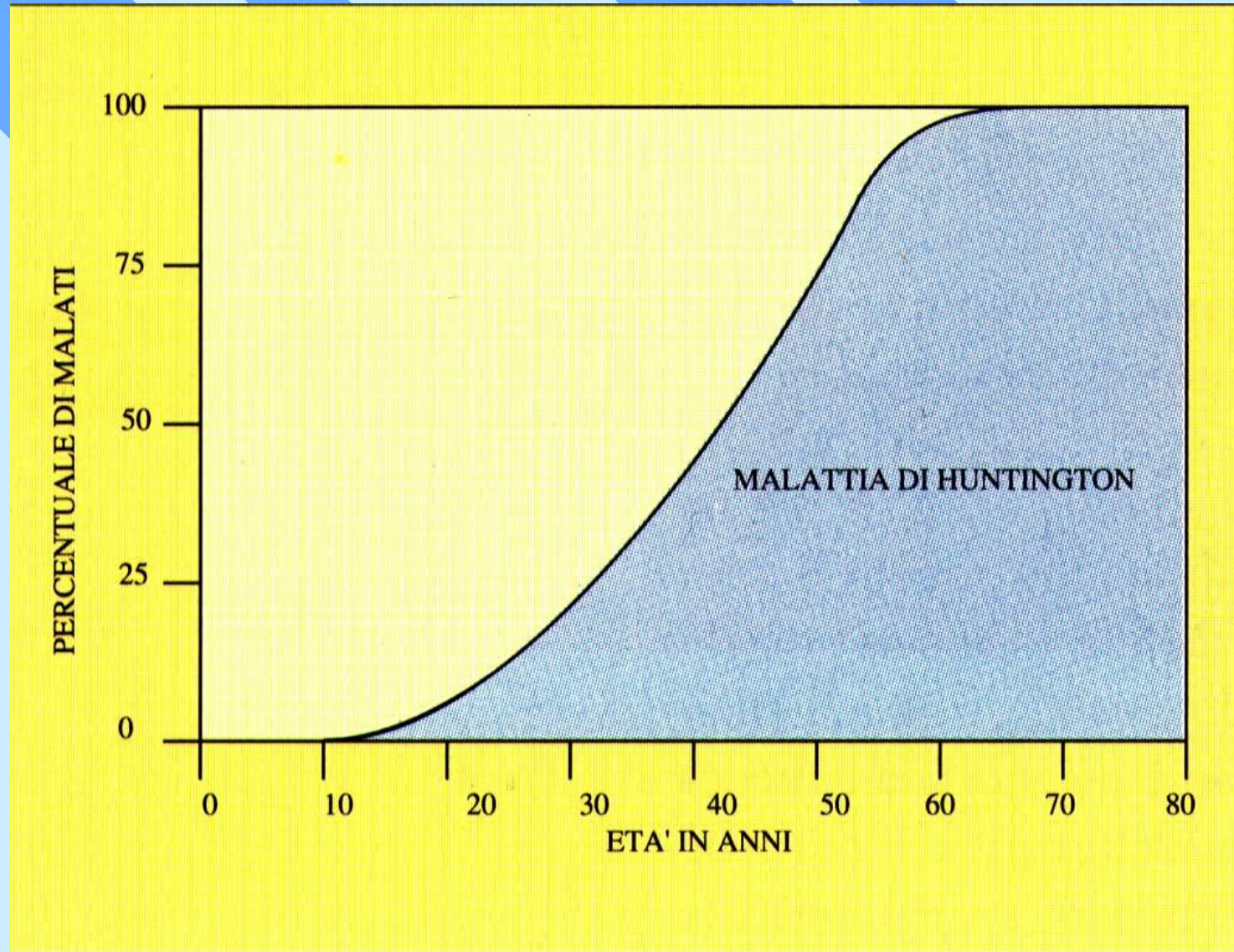


Il test di Gutrie misura la crescita batterica intorno ad un dischetto di carta da filtro impregnato di sangue neonatale dove si ricerca la fenilalanina.

Campioni di siero a quantità crescente di fenilalanina

L'alone bianco intorno ai dischetti neri indica la crescita batterica di ceppi “auxotrof i” per fenilalanina, dovuta alla fenilalanina superiore alla norma presente nel sangue

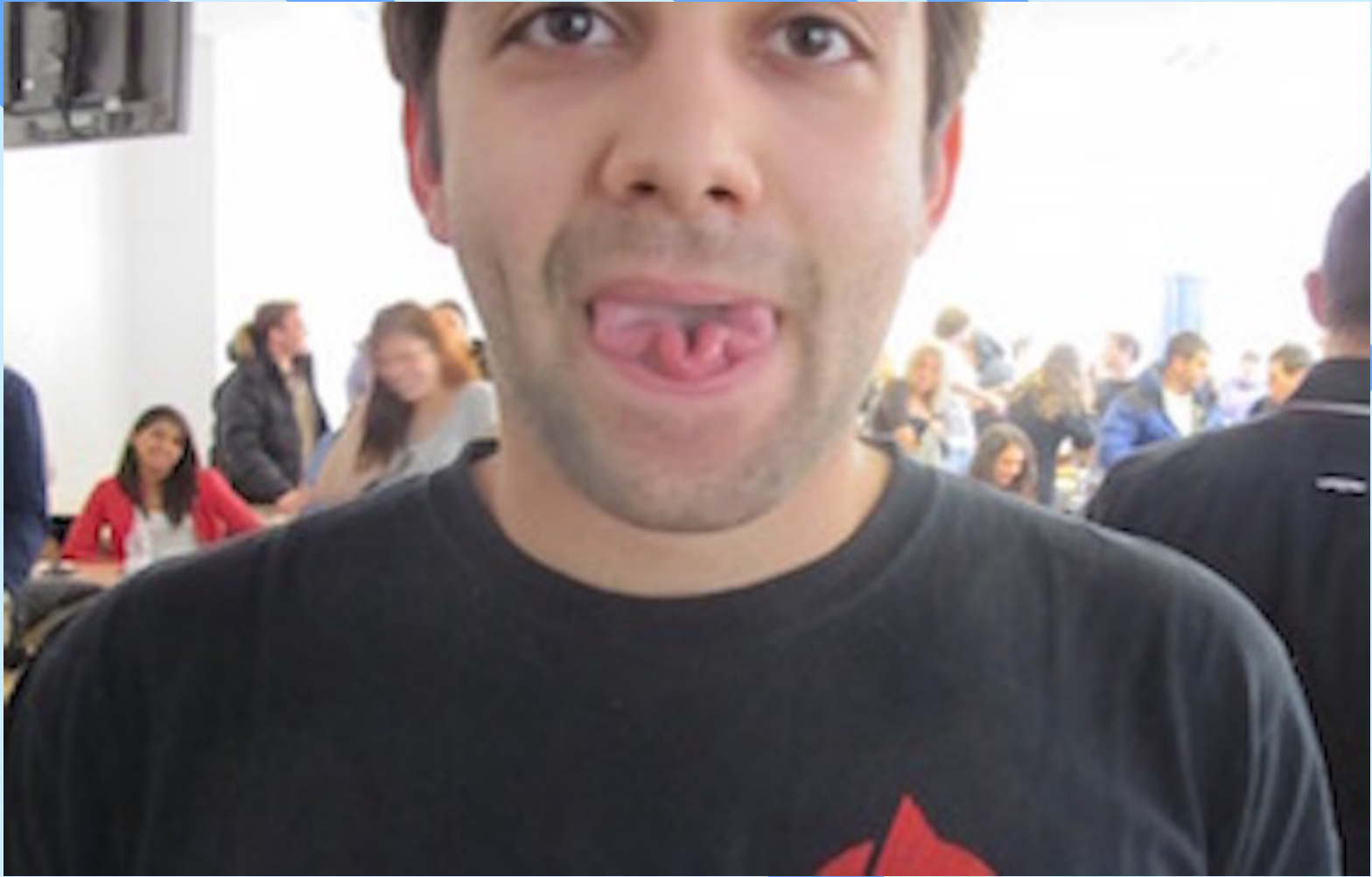
Espressività variabile



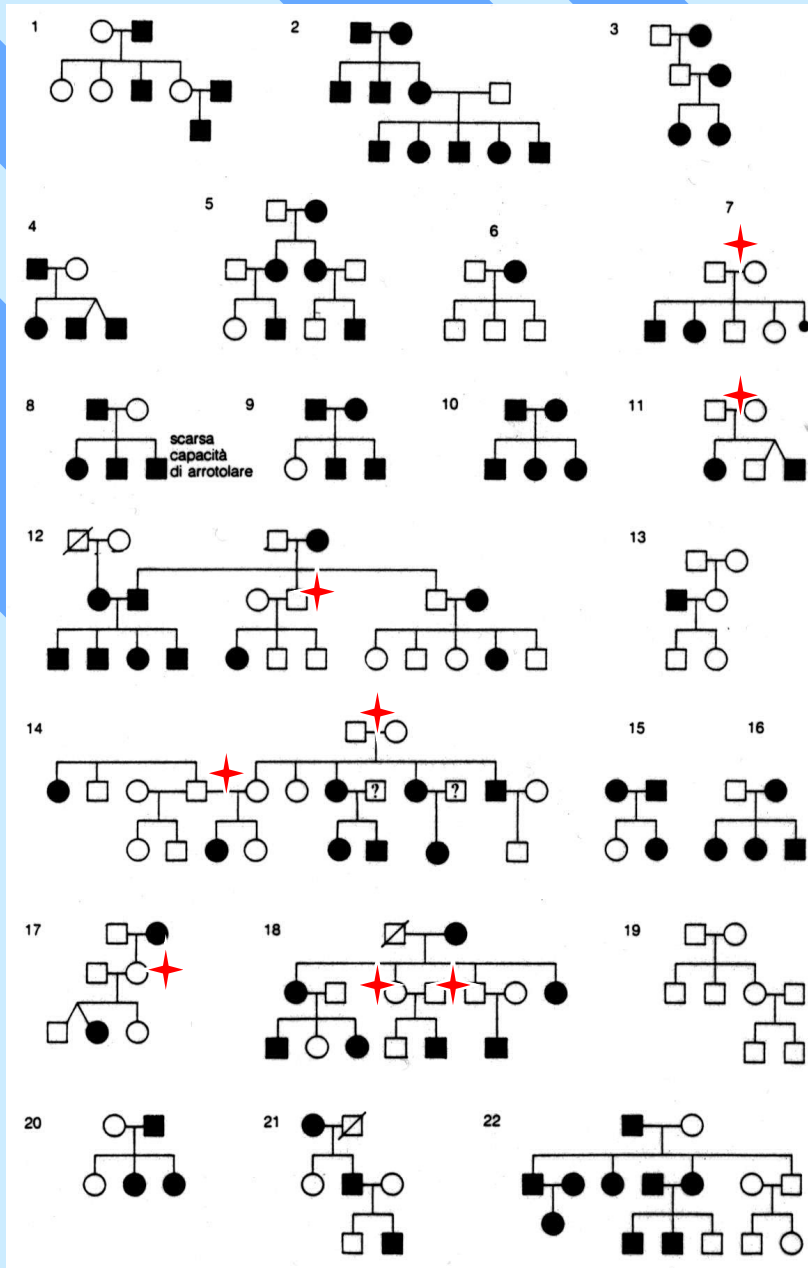
Penetranza incompleta

- Il termine penetranza indica l'espressione o non-espressione di un fenotipo per un dato genotipo.
- La penetranza è “completa” (100%) quando il fenotipo si esprime ogni volta che il gene è presente.
- La penetranza è “incompleta” o ridotta quando il fenotipo può non esprimersi negli individui portatori del gene.
- Esempio: se su cento individui portatori del gene (autosomico e dominante) che permette di arrotolare la lingua, solo 80 lo manifestano, si parlerà di penetranza incompleta o meglio di penetranza all'80%.

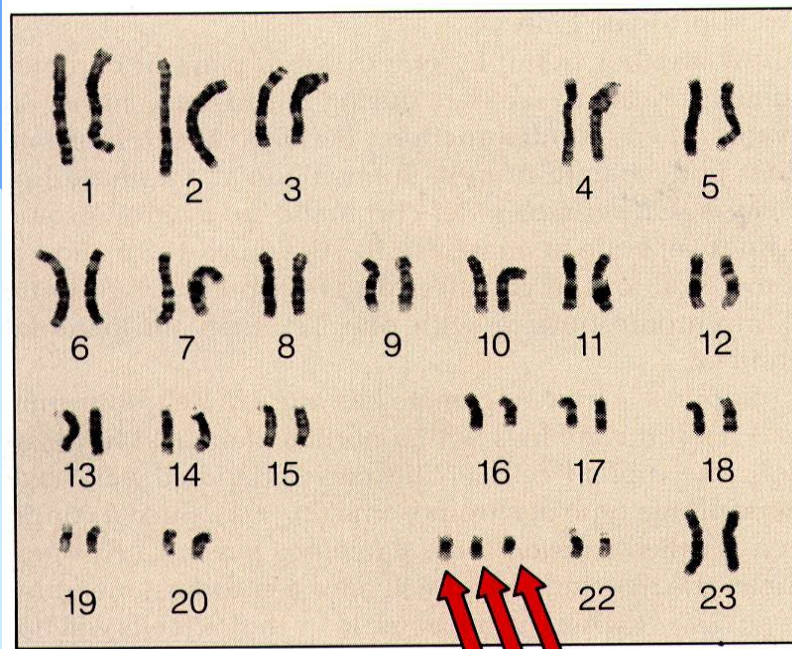
Arrotolamento della lingua



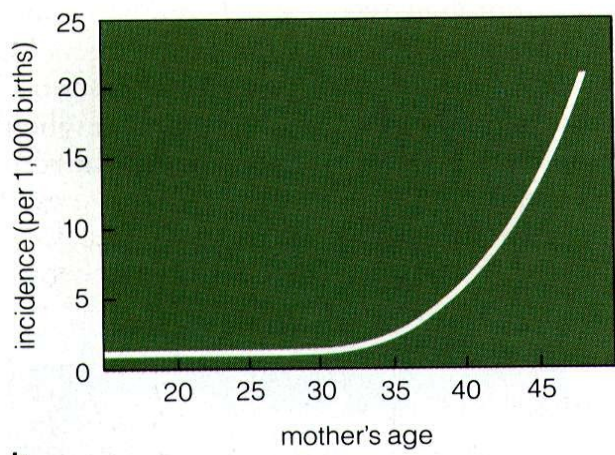
Arrotolamento della lingua 2



Aneuploidie: sindrome di Down



a



b

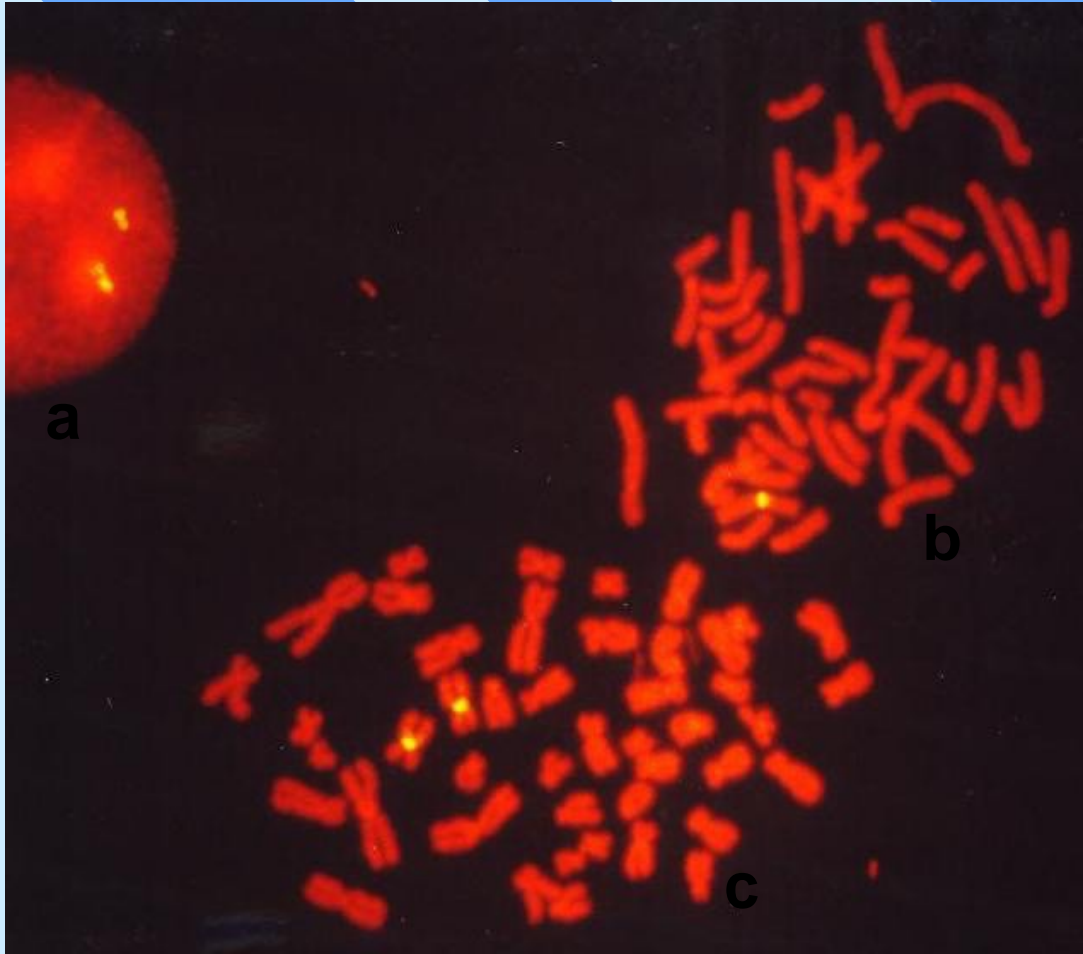
Trisomia del cromosoma 21 causata da non-disgiunzione meiotica

Correlazione tra età della madre ed incidenza della Sindrome di Down

Bambini Down



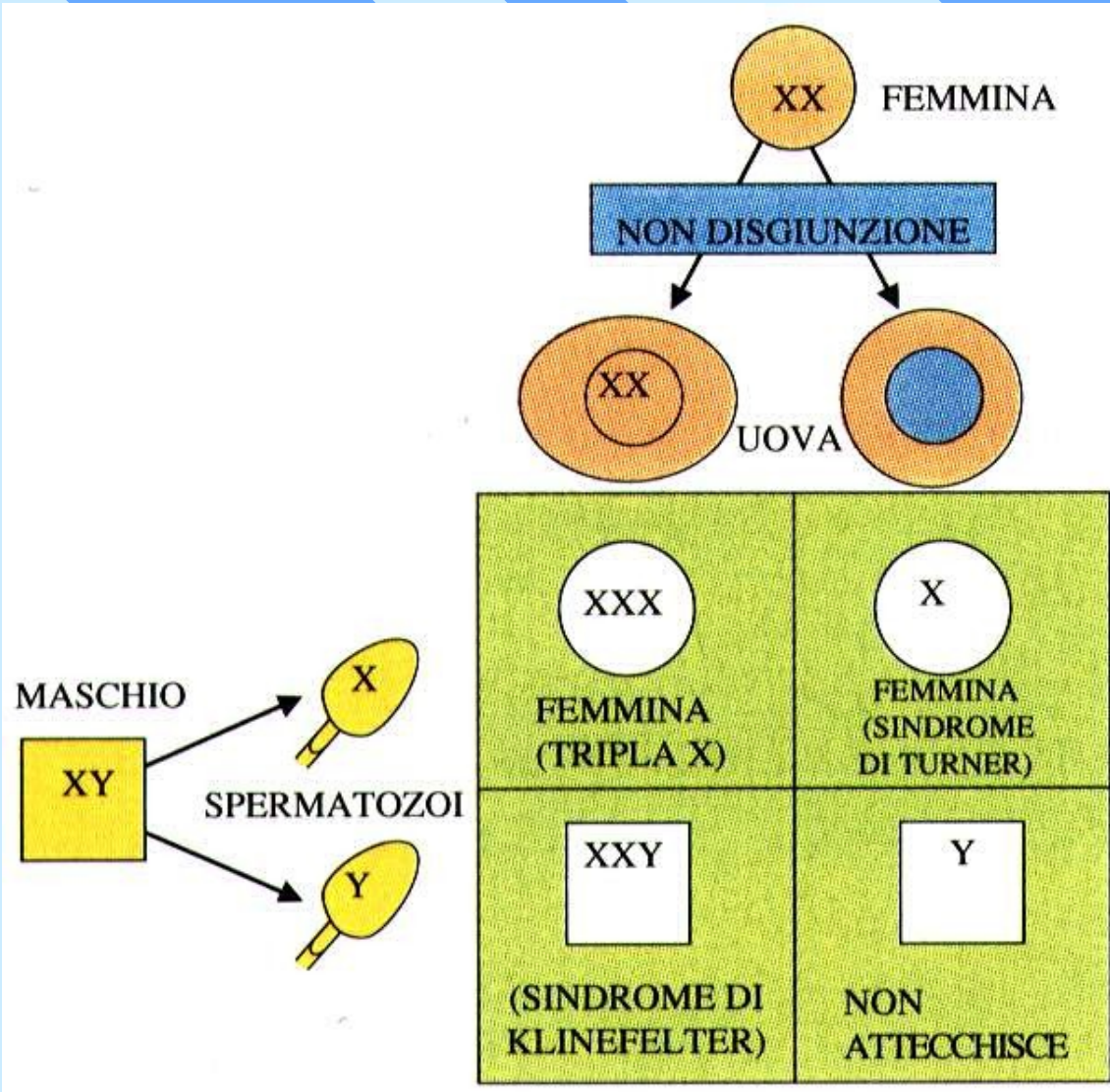
Monosomie e mosaicismo: sindrome di Turner



La sindrome di Turner ($X0$) è sempre caratterizzata da mosaicismo: la monosomia è presente solo nel 50% delle cellule somatiche.

Nella F.I.S.H. sono presenti una cellula in interfase (a) e due piastre metafasiche (b e c)

Non-disgiunzione meiotica per il cromosoma X

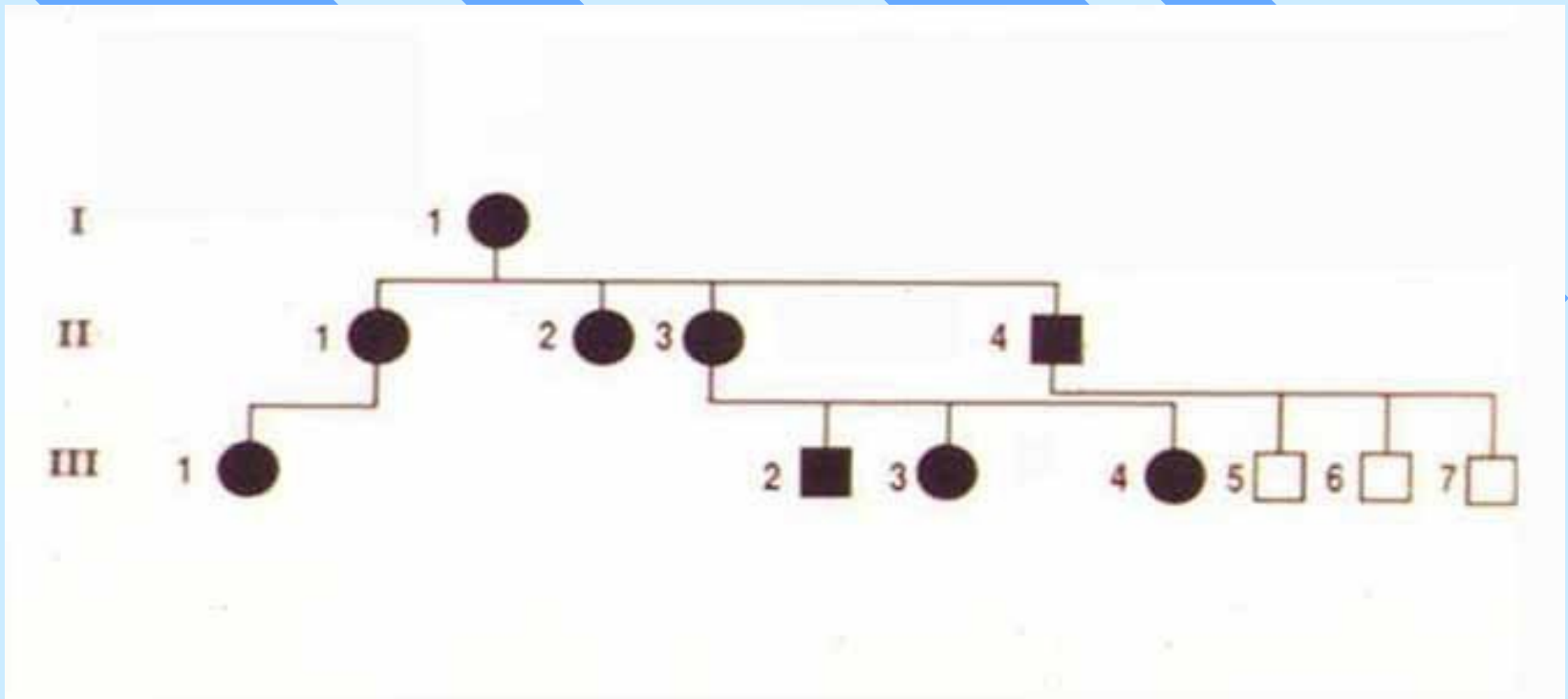


Nell'80% dei casi avviene alla prima divisione meiotica, e l'incidenza è legata all'età della madre

Patologie genetiche: riassunto

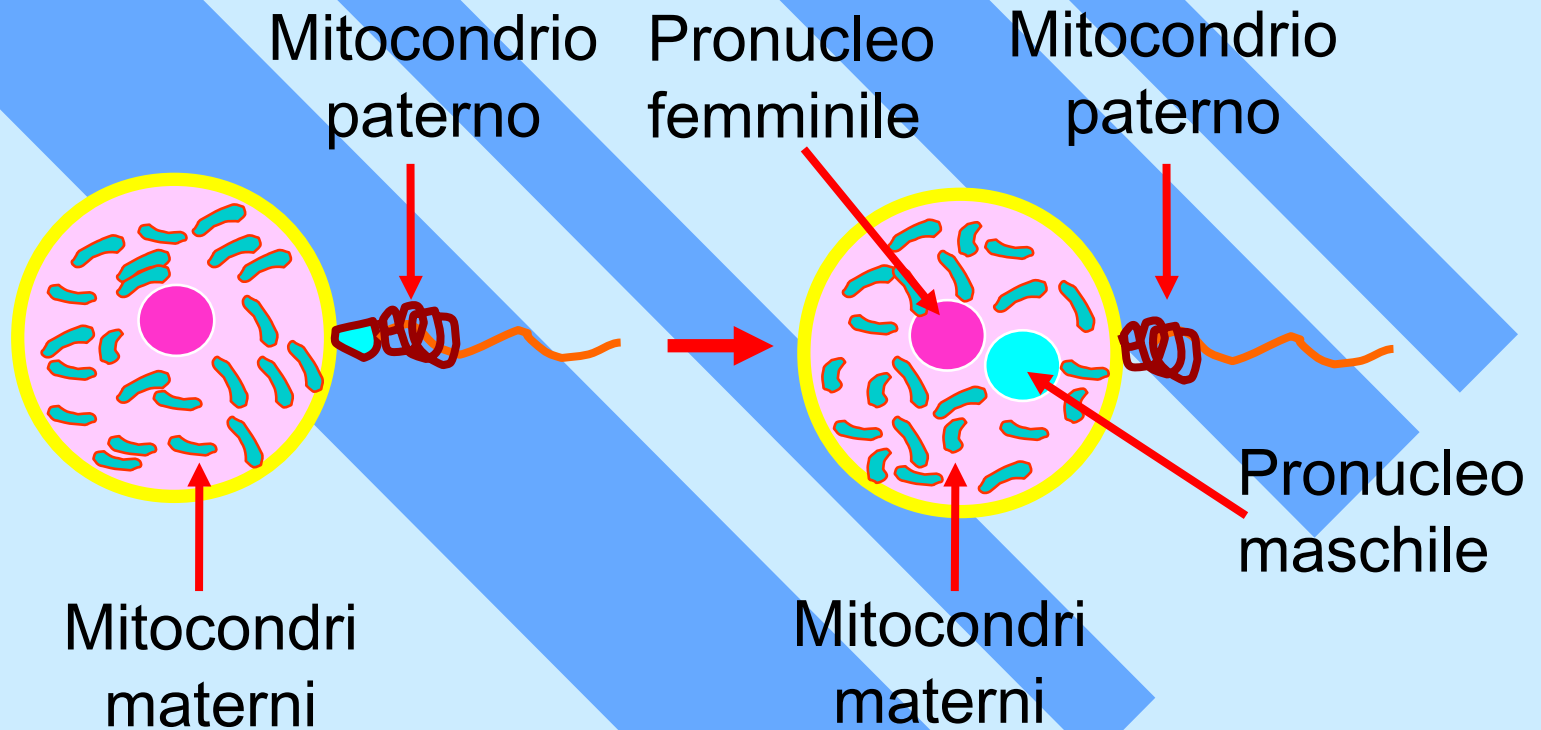
Malattia	Descrizione	Frequenza nei neonati
CONDIZIONI AUTOSOMICHE DOMINANTI		
Ipercolesterolemia familiare	Elevata colesterolemia; precoci infarti miocardici	1:500
Morbo di Huntington	Deterioramento neurologico	1:2500
Sindrome di Marfan	Soggetti alti ed esili; rottura delle arterie	1:20 000
CONDIZIONI AUTOSOMICHE RECESSIVE		
Anemia falciforme	Blocco dei capillari; danni agli organi	1:655 (afroamericani)
Fibrosi cistica	Muco denso; infezioni	1:2500
Fenilchetonuria	Ritardo mentale	1:12 000
CONDIZIONI LEGATE AL CROMOSOMA X		
Distrofia muscolare di Duchenne	Debolezza e deterioramento muscolare	1:3000 (maschi)
Emofilia A	Mancata emostasi	1:10 000 (maschi)
ANOMALIE CROMOSOMICHE		
Trisomia del 21 (sindrome di Down)	Ritardo mentale	1:600
XXY (sindrome di Klinefelter)	Bassa statura; sterilità	1:700 (maschi)
XO (sindrome di Turner)	Sterilità	1:1500 (femmine)
Sindrome XYY	Alta statura; acne	1:800 (maschi)
Sindrome dell'X fragile	Ritardo mentale	1:1250 (maschi); 1:2000 (femmine)

Eredità materna o mitocondriale (patologie neuro-muscolari)



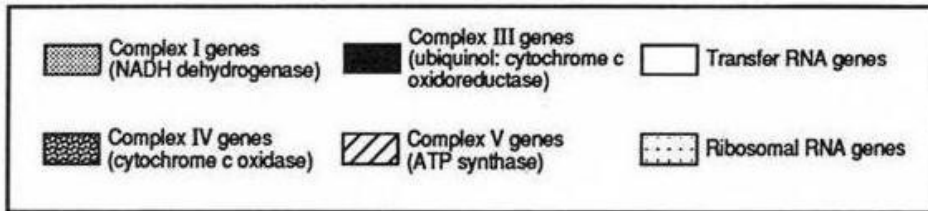
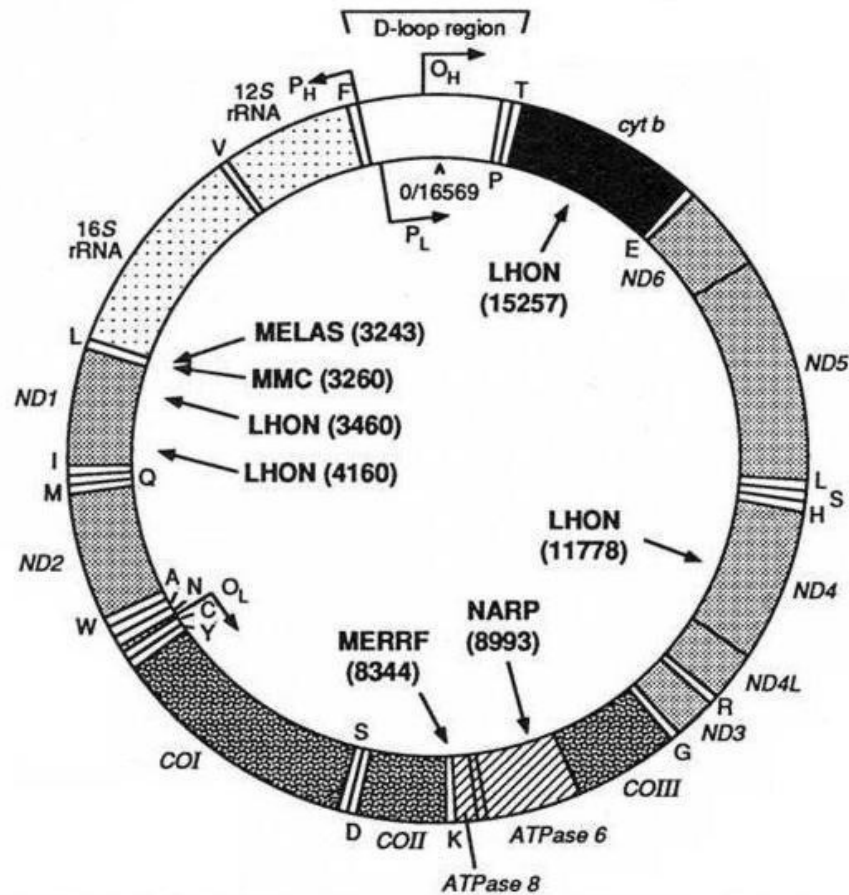
Esempio di eredità mitocondriale per MERRF
“Epilessia Mioclonica con Fibre Rosse Sfilacciate”
(Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fiber)

La fecondazione della cellula uovo



Nella formazione dello zigote, il contributo genetico del DNA mitocondriale paterno è inesistente

Patologie mitocondriali



MERRF - Epilessia Mioclonica con Fibre Rosse Sfilacciate

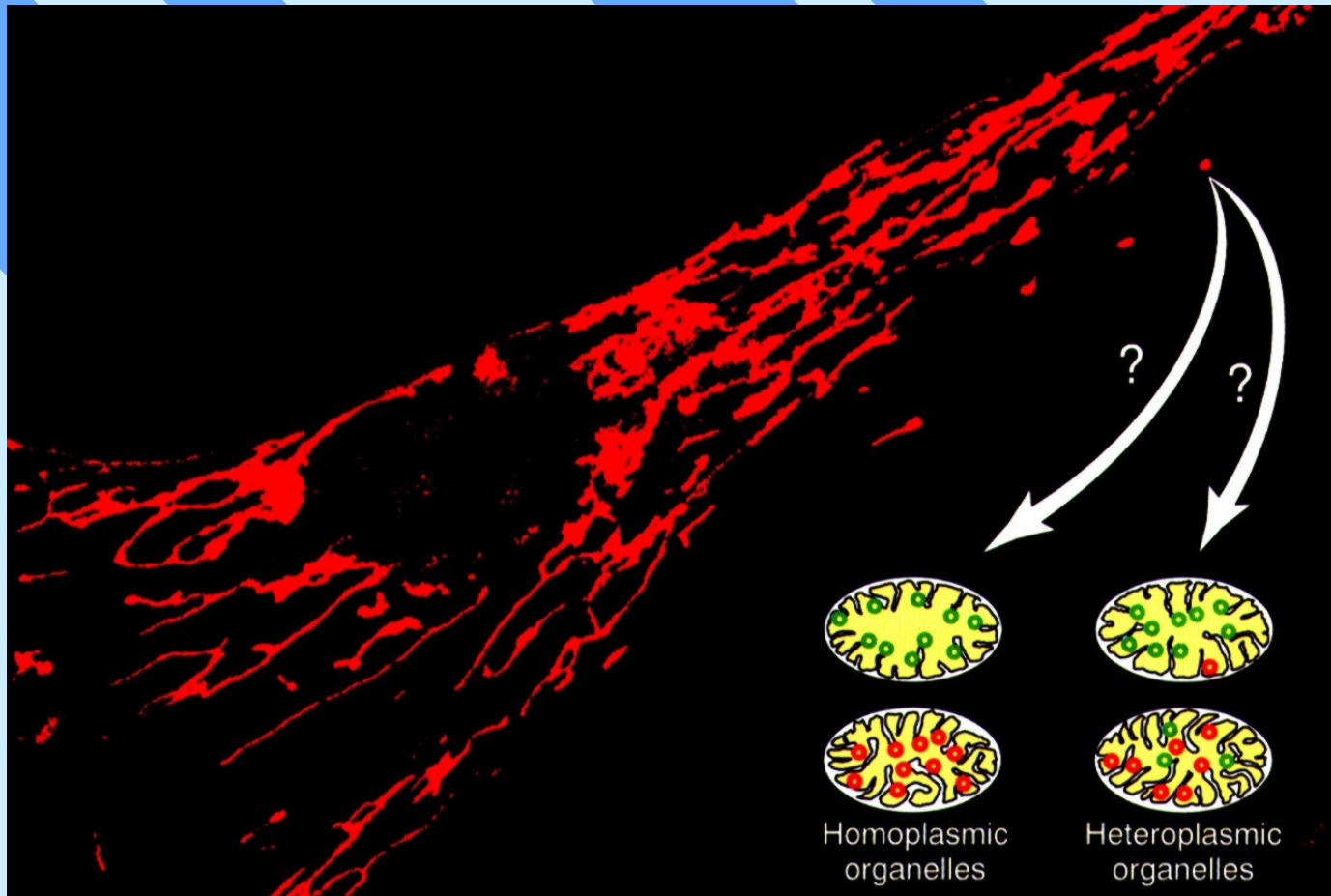
MELAS - Encefalomiopatia Mitocondriale con Acidosi Lattica ed episodi simili a Ictus

MMC - Miopatia e Cardiomiopatia ad Eredità Materna

LHON - Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber

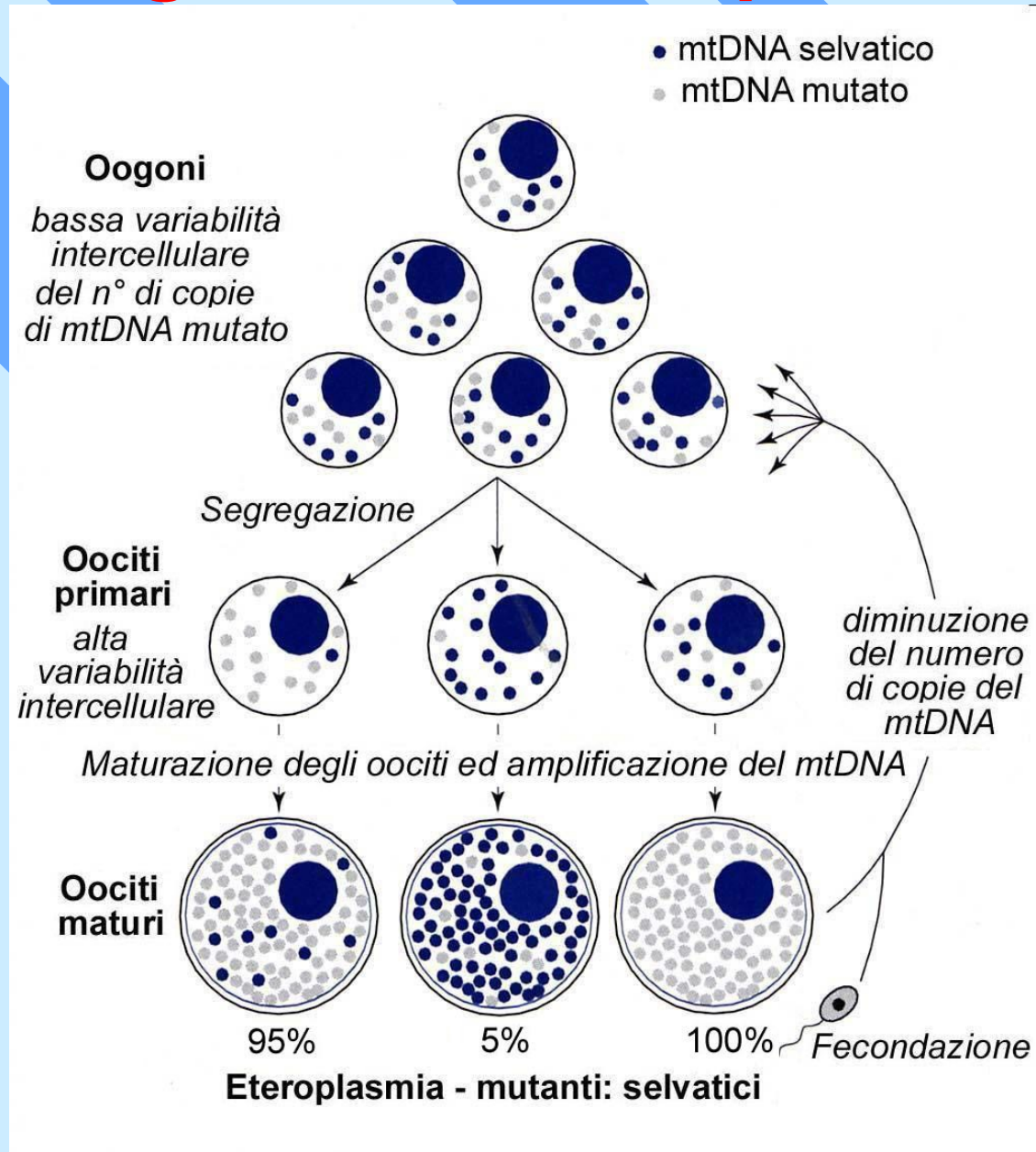
NARP - Neuromiopia, Atassia e Retinite Pigmentosa

Eteroplasmia mitocondriale

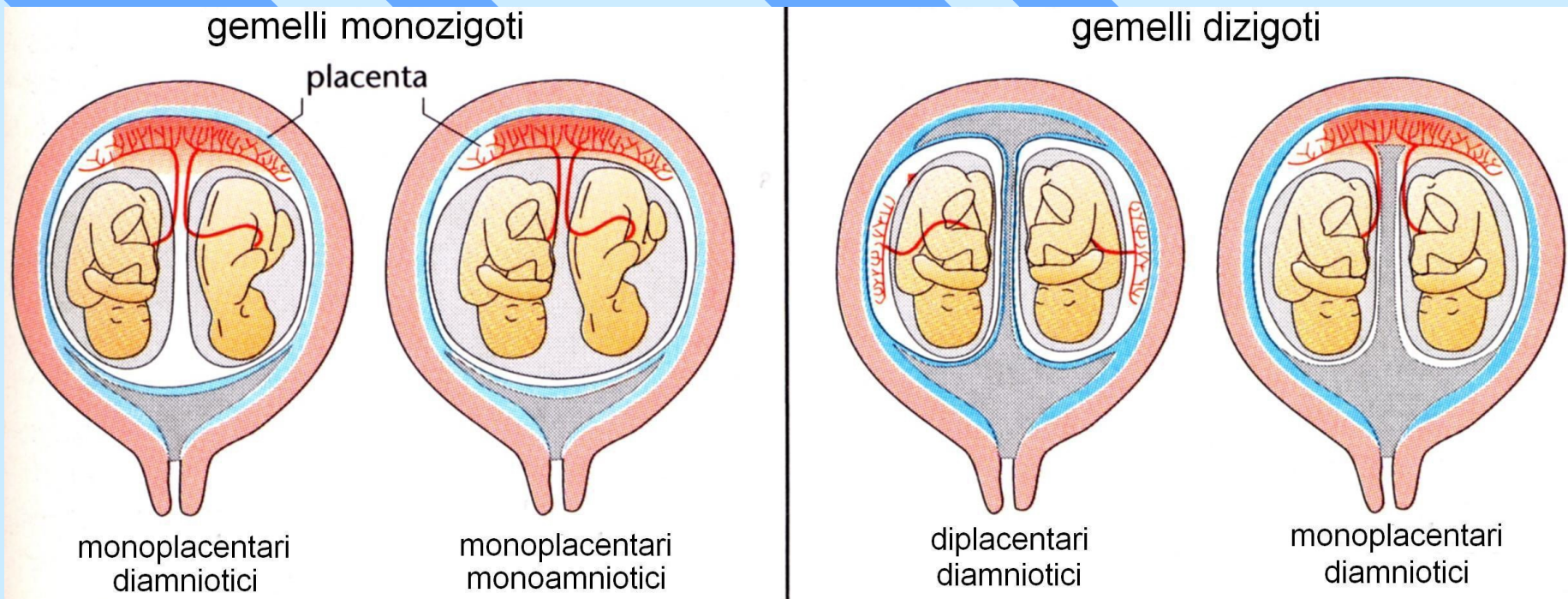


Una cellula contiene circa un migliaio di mitocondri ed ogni mitocondrio può contenere da uno a dieci DNA mitocondriali. Quando alcune molecole di DNA sono mutate si ha “ETEROPLASMIA”.

Origine dell'eteroplasmia



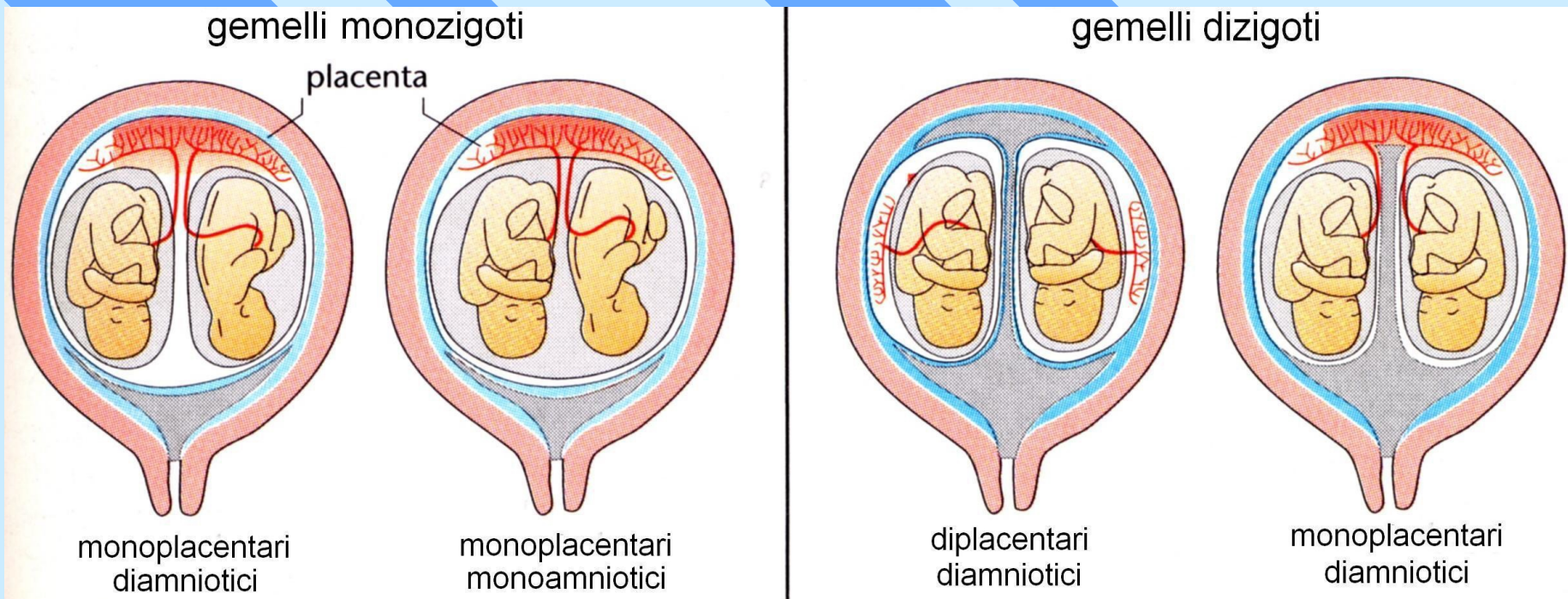
Gemelli identici e gemelli diversi



I gemelli monozigoti (geneticamente uguali) originano dalla divisione casuale di un unico embrione ad uno stadio molto precoce dello sviluppo. Essi condividono sempre un'unica placenta pur trovandosi occasionalmente situati in un'unica o due cavità amniotiche.

I gemelli dizigoti (geneticamente diversi), originano da due cellule uovo fecondate (due zigoti) e si ritrovano sempre in due cavità amniotiche diverse, rinchiusi rispettivamente in un'unica oppure in due placente separate.

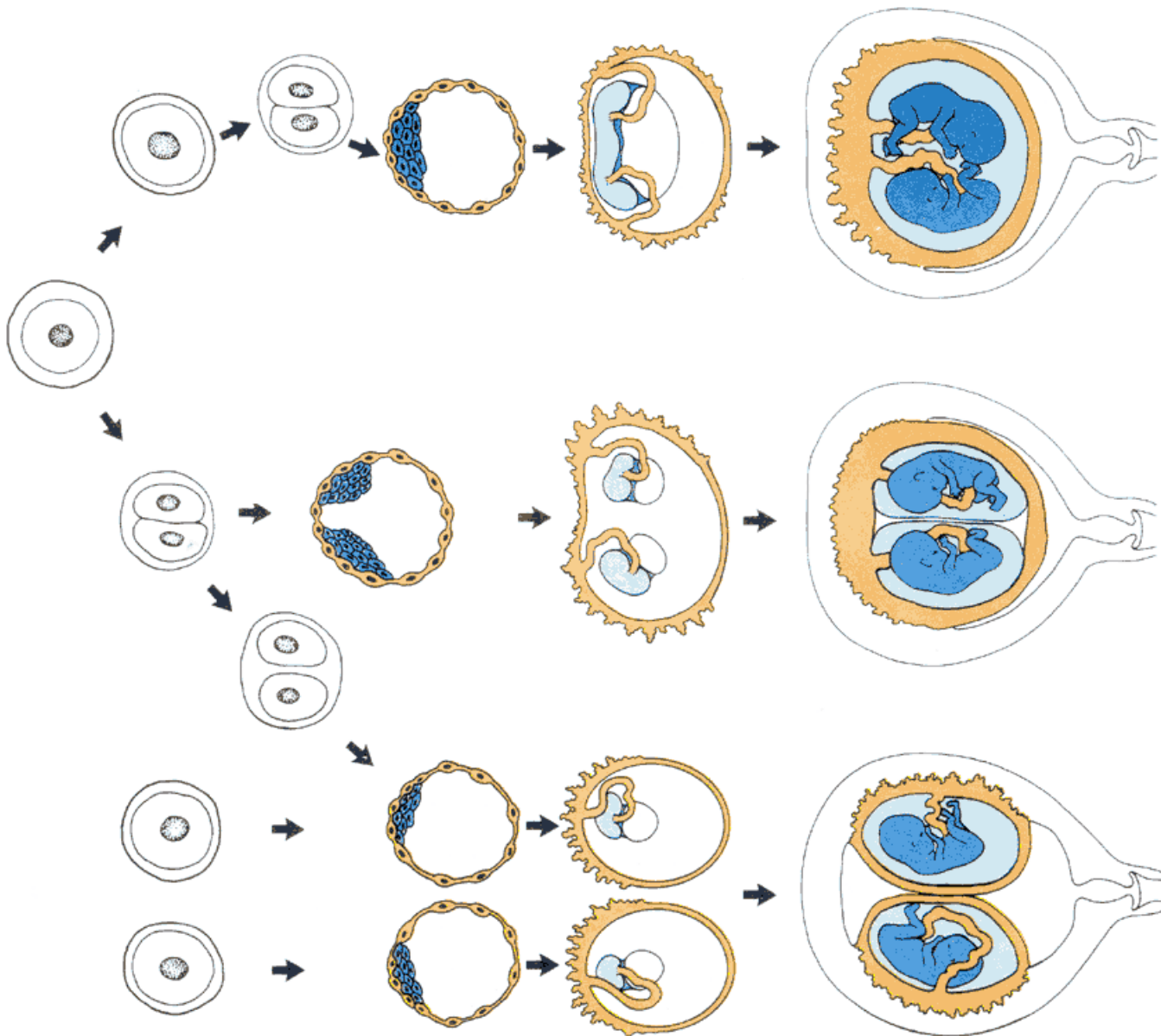
Gemelli identici e gemelli diversi



I gemelli monozigoti (geneticamente uguali) originano dalla divisione casuale di un unico embrione ad uno stadio molto precoce dello sviluppo. Essi condividono sempre un'unica placenta pur trovandosi occasionalmente situati in un'unica o due cavità amniotiche.

I gemelli dizigoti (geneticamente diversi), originano da due cellule uovo fecondate (due zigoti) e si ritrovano sempre in due cavità amniotiche diverse, rinchiusi rispettivamente in un'unica oppure in due placente separate.

Gemellogenesi



monoplacentari
monoamniotici

monoplacentari
diamniotici

diplacentari
diamniotici