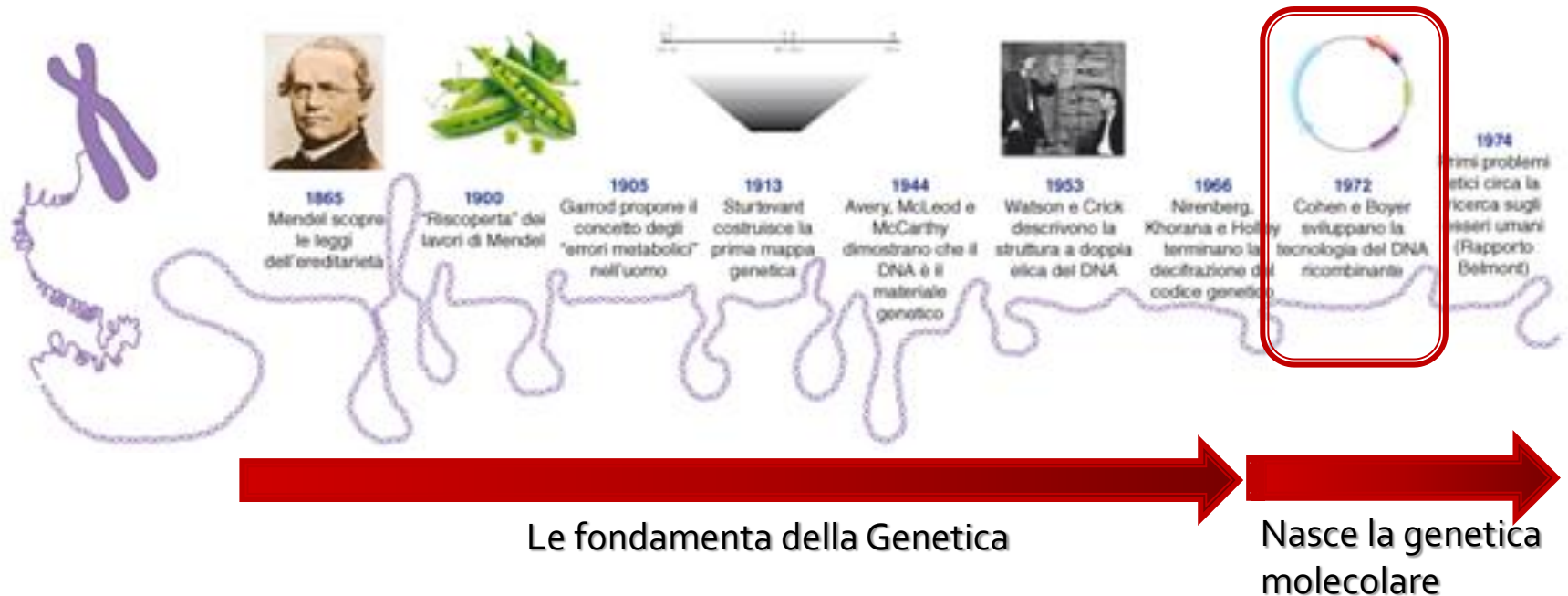
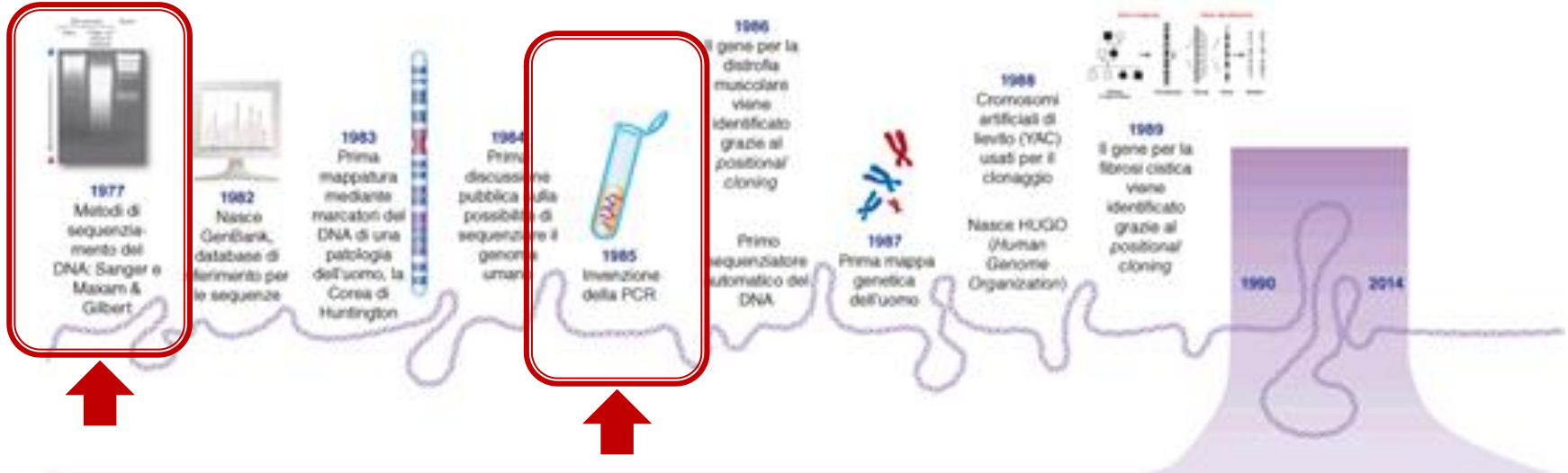


Introduzione alla Genetica medica

Pietre miliari nella genetica e nella genetica molecolare



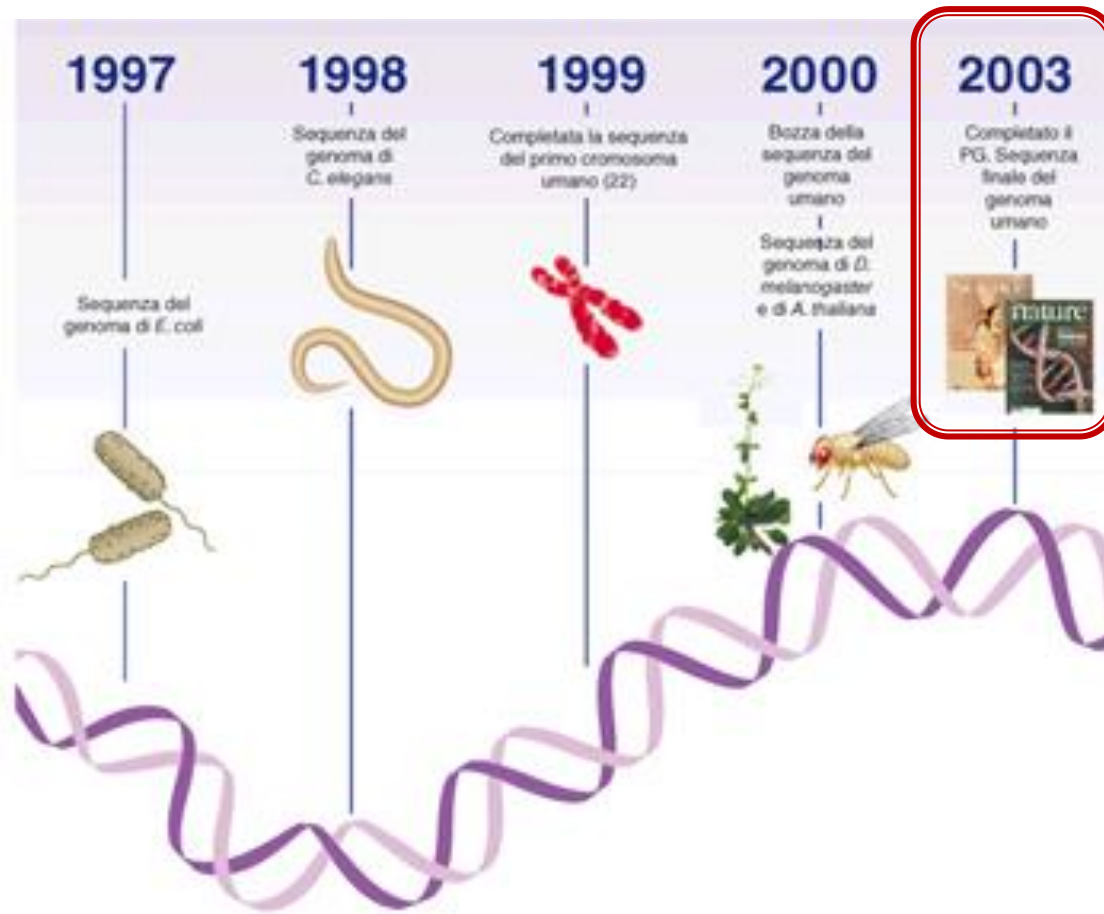
Pietre miliari nella genetica e nella genetica molecolare



Le applicazioni della genetica molecolare

Il Progetto Genoma umano

Pietre miliari nel sequenziamento di genomi complessi



Il sequenziamento del Genoma umano completato

La nascita della genetica

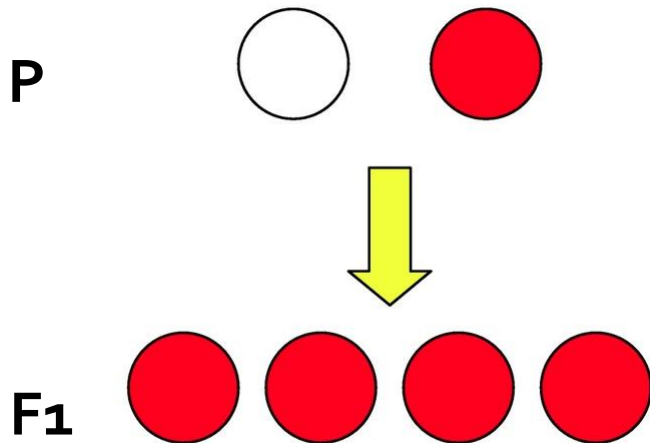
GREGORY MENDEL (1822-1884)



LE LEGGI DI MENDEL

1. Legge della dominanza dei caratteri
2. Legge della segregazione
3. Legge dell'assortimento indipendente di due o più caratteri (9:3:3:1)

Prima legge di Mendel



1. Legge della dominanza

L'incrocio tra due linee pure produce discendenti tutti uguali che manifestano solo il carattere o fenotipo dominante.

L'altro carattere si definisce recessivo

Alleli		Linea pura b/b	
		b	b
Linea pura R/R	R	R/b	R/b
	R	R/b	R/b

DIAGRAMMA DI PUNNET

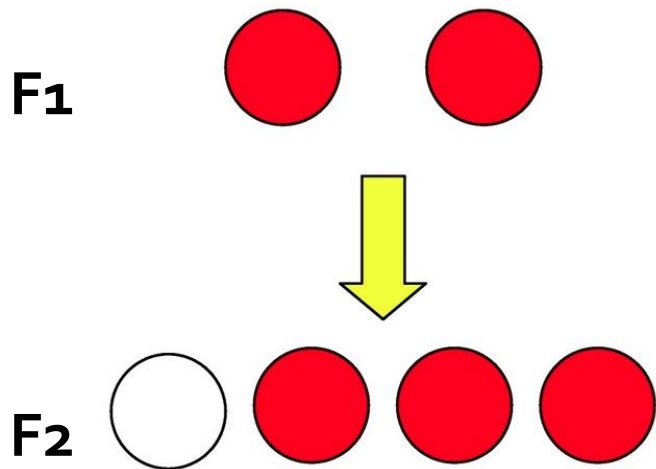
Tutti i genotipi della F1 sono eterozigoti R/b

L'allele «**colore R**» è dominante sull'allele «**colore b**»

Perciò il **genotipo R/b** esprimerà il solo **fenotipo R**

NOTA: gli alleli sono trasmessi dai gameti

Seconda legge di Mendel



2. Legge della segregazione

L'incrocio degli ibridi F₁ porta alla ricomparsa del carattere recessivo

		Linea F1 R/b	
Alleli		R	b
Linea F1 R/b	R	R/R	R/b
	b	R/b	b/b

Il fenotipo recessivo ricompare nella F₂ a seguito della segregazione degli alleli «b», che porta alla formazione del **genotipo b/b** nel 25% della progenie F₂, che perciò presenterà il **fenotipo b**.

NOTA: gli alleli sono trasmessi dai gameti

Terza legge di Mendel: assortimento indipendente di due o più caratteri

P		Linea pura xx / yy	
		xy	xy
Linea pura XX / YY	XY	Xx / Yy	Xx / Yy
	XY	Xx / Yy	Xx / Yy

Carattere 1: alleli **X** dominante su **x**

Carattere 2: alleli **Y** dominante su **y**

Dall'incrocio di Parentali puri, ne deriva una F1 eterozigote per tutti i caratteri

Il fenotipo osservato è il dominante per entrambi i caratteri

F1		Linea F1: Xx / Yy			
		XY	Xy	xY	xy
Linea F1: Xx / Yy	XY	XX / YY	XX / Yy	Xx / YY	Xx / Yy
	Xy	XX / Yy	XX / yy	Xx / Yy	Xx / yy
	xY	xX / YY	Xx / Yy	xx / YY	xx / Yy
	xy	xX / Yy	Xx / yy	xx / Yy	xx / yy

Dall'incrocio degli eterozigoti della F1, nella F2 compaiono **genotipi con una frequenza 9:3:3:1** di cui alcuni **nuovi** (diversi dai «nonni»)

XY: 9

Xy: 3

xY: 3

xy: 1



NUOVI genotipi

Leggi di Mendel: Eccezioni

Il fenotipo del eterozigote è intermedio e nessuno dei caratteri è dominante
Rosso x Bianco = Rosa

Dominanza Incompleta

Alleli multipli

Caratteri che presentano più dei due alleli canonici
Ad esempio gruppi sanguigni A, B, O

ECCEZIONI ALLE LEGGI DI MENDEL

Eredità mitocondriale

Eredità Poligenica

Imprinting genomico

Quando il fenotipo è determinato non da un singolo gene, ma dalla combinazione di più geni che collaborano

Ad esempio: statura, colore occhi, colore pelle

Pietre miliari della Genetica

- Nel 1944, al Rockefeller Institute di New York, Oswald Avery, Maclyn McCarty e Colin MacLeod identificarono il DNA come materiale genetico mentre lavoravano su *Streptococcus pneumoniae*.
- nel 1953, James Watson e Francis Crick scoprirono la struttura del DNA.
- negli anni '60, il codice genetico fu chiarito.

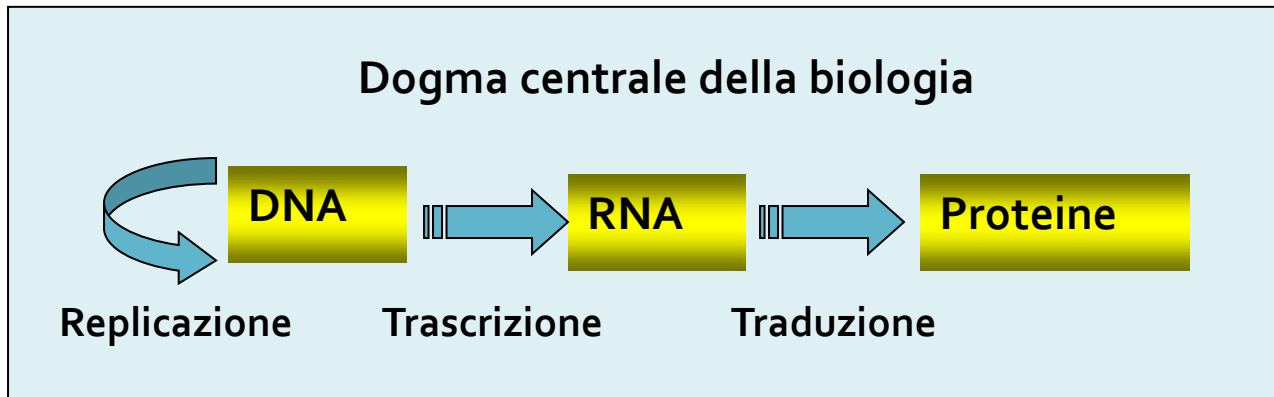
Il codice genetico

1st position (5' end) ↓	2nd position				3rd position (3' end) ↓
	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

From The Art of MBoC³ © 1995 Garland Publishing, Inc.

La conoscenza del codice genetico consente di comprendere come eventuali cambi nucleotidici possano determinare cambi amino acidici

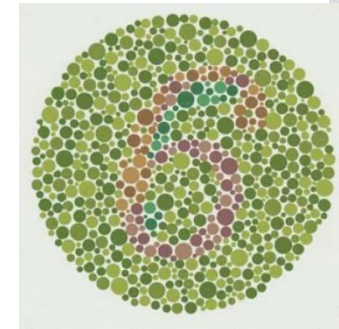
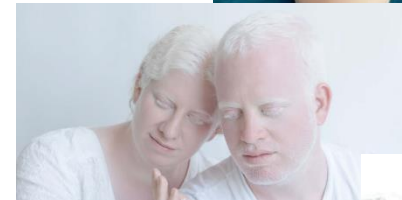
Dogma centrale della biologia



La Genetica è alla base di molte delle conoscenze attuali della biologia

The archeology of Medical Genetics

- Ben prima che le conoscenze di genetica e genetica molecolare fossero note, divenne evidente l'esistenza di malattie dell'uomo dovute a trasmissione ereditaria di caratteri *difettosi* all'interno di specifiche famiglie
- Pierre de Maupertuis ((1698 - 1759), un naturalista francese, dimostrò da studi di pedigree che la presenza di extra dita (**polidattilia**) e la mancanza di pigmentazione (**albinismo**), erano caratteri ereditari
- Il medico Edward Meryon (1809-1880), nel 1851 fu il primo a riportare uno studio clinico-patologico su tre ragazzi con **distrofia muscolare**, scoperta attribuita in seguito a Guillaume Duchenne (1806-1875), che descrisse una serie più ampia nel 1868
- John Dalton (1766-1844), osservò che la **cecità ai colori** e l'**emofilia** erano caratteri ereditari; la cecità ai colori viene ancora oggi indicato come daltonismo



Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)

VICTOR MCKUSICK



- Nel 1966, circa 1500 *single-gene disorders* erano stati identificati
- Ciò ha portato il Dr. McKusick a scrivere il primo catalogo delle condizioni genetiche associate a singoli geni nell'uomo.
- Nel 1987, la disponibilità del World Wide Web ha portato allo sviluppo del database "Online Mendelian Inheritance in Man" (OMIM), che oggi contiene oltre 24.000 entità.

- Nel corso del 20° secolo è divenuto evidente che numerose patologie dell'uomo sono collegate a fattori genetici attraverso svariate modalità.
- Tradizionalmente, tali condizioni geneticamente determinate sono classificate come:
 - ***Cromosomiche***
 - ***Da singolo gene***
 - ***Poligeniche***
 - ***Malattie genetiche somatiche***
- Anche noi seguiremo questo schema nelle lezioni che seguiranno

Organizzazione del corso

ARGOMENTI GENERALI

- Genoma umano (solo supplemento a supporto)
- Polimorfismi (solo supplemento a supporto)
- Mutazioni e sistemi di riparo del DNA
- Modalità trasmissione ereditaria di malattie genetiche umane
 - Autosomica recessiva
 - Autosomica dominante
 - X-linked recessiva
 - X-linked dominante
 - Mitocondriale

ARGOMENTI SPECIFICI

- Principali malattie genetiche
 - Emoglobinopatie (Talassemie e Anemia falciforme)
 - Fibrosi cistica
 - Distrofia muscolare di Duchenne
 - Corea di Huntington
 - Sindrome del X Fragile
 - Rene policistico
- Imprinting genomico e sindrome di Prader- Willi / Angelman
- Malattie mitocondriali
- Malattie cromosomiche
- Malattie multifattoriali
- Genetica del cancro
- Consulenza genetica
- Diagnosi prenatale e preimpianto

Organizzazione del corso

ARGOMENTI GENERALI

- Genoma umano (solo supplemento a supporto)
- Polimorfismi (solo supplemento a supporto)
- **Mutazioni e sistemi di riparo del DNA**
- **Modalità trasmissione ereditaria di malattie genetiche umane**
 - Autosomica recessiva
 - Autosomica dominante
 - X-linked recessiva
 - X-linked dominante
 - Mitocondriale

ARGOMENTI SPECIFICI

- **Principali malattie genetiche**
 - Emoglobinopatie (Talassemie e Anemia falciforme)
 - Fibrosi cistica
 - Distrofia muscolare di Duchenne
 - Corea di Huntington
 - Sindrome del X Fragile
 - Rene policistico
- **Imprinting genomico e sindrome di Prader- Willi / Angelman**
- **Malattie mitocondriali**
- **Malattie cromosomiche**
- **Malattie multifattoriali**
- **Genetica del cancro**
- **Consulenza genetica**
- **Diagnosi prenatale e preimpianto**

FINE