

# **Modelli di trasmissione disordini genetici ereditari**

---

# Terminologia genetica

- **ALLELE:** Rappresenta una specifica «forma» di uno stesso gene
- **DOMINANTE:** caratteristica di uno specifico allele in grado di prevalere fenotipicamente
- **RECESSIVO:** caratteristica di uno specifico allele in grado di evidenziarsi solo in caso di omozigosi
  
- **GENOTIPO:** rappresenta il corredo genetico. Negli organismi diploidi sono presenti due alleli per ogni gene.
- **OMOZIGOTE:** caratteristica del genotipo, quando i due alleli sono uguali
- **ETEROZIGOTE:** caratteristica del genotipo, quando i due alleli sono diversi
  
- **FENOTIPO:** rappresenta l'effetto visibile che dipende dal genotipo e anche da fattori esterni >> a seconda del contesto, termini che saranno usati come sinonimi di fenotipo sono: carattere, tratto, malattia, disordine, disturbo, sintomo

# Definizione di alcuni termini usati in genetica medica



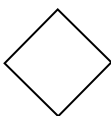
- Incidenza: è la frequenza di comparsa di nuovi casi.
- Prevalenza: è la proporzione di individui affetti nella popolazione ad ogni specifico momento
- Congenita: è una condizione presente alla nascita. Numerose malattie genetiche hanno questa caratteristica, altre no (corea di Huntington o patologie neoplastiche ereditarie)

# Studi di famiglie

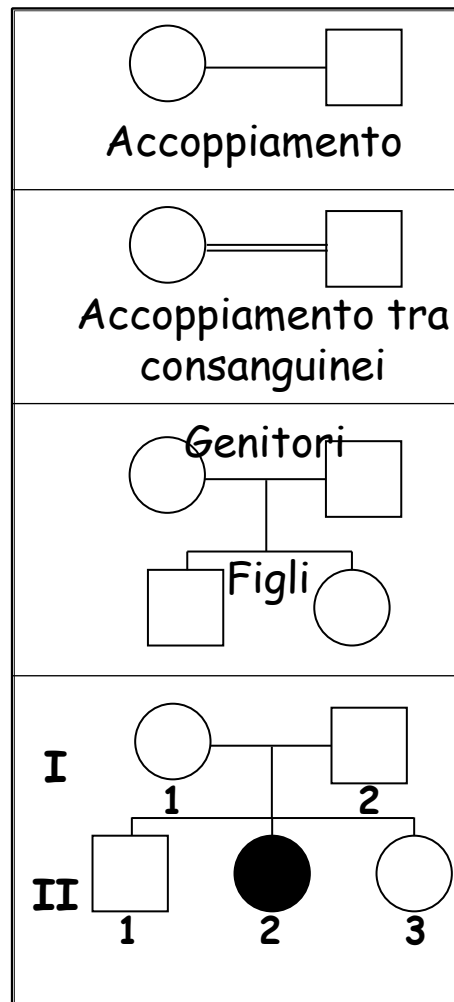
- Tradizionalmente, per indagare se un particolare tratto, carattere disordine o sindrome (fenotipo) nell'uomo è genetico ed ereditario si impiegano studi familiari tramite l'uso alberi genealogici o pedigree
- Ciò consente l'osservazione del modo in cui il particolare tratto viene trasmesso all'interno di una famiglia.
- Ha lo scopo di comprendere il tipo di trasmissione, permettendo di dare consigli ai familiari in merito alla probabilità di sviluppare il tratto oggetto dell'analisi o di trasmettere tale carattere ai propri figli

# Studi di famiglie: simboli utilizzati nei pedigree

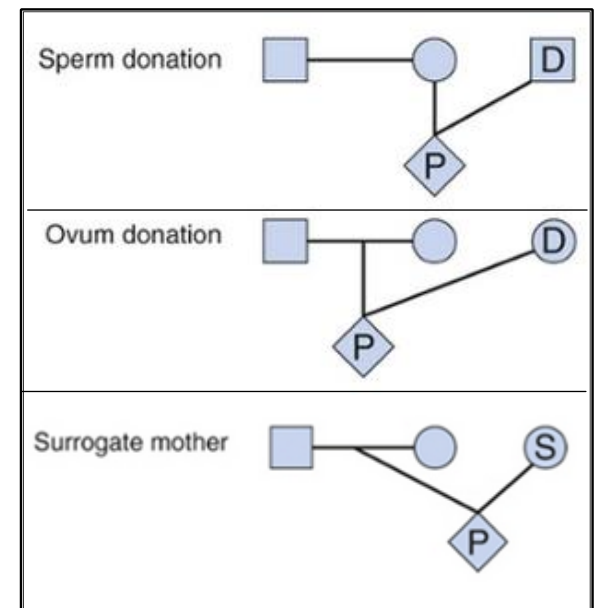
## Individui

Maschio	
Femmina	
Sesso ignoto	
Individui affetti	
Probando / Consultando	
Individui non affetti, portatori eterozigoti	
Individui deceduti	

## Relazioni



## Riproduzione assistita



Metodo per identificare i soggetti di un pedigree. I numeri romani indicano le generazioni, quelli arabi i singoli soggetti di ogni generazione. Il soggetto II-2 esprime il carattere

# Studi familiari: alberi genealogici

- Un albero genealogico, o pedigree, è un sistema sintetico di registrazione di informazioni familiari pertinenti.
- Di solito inizia con la persona attraverso la quale la famiglia ha ricevuto assistenza medica: il caso indice, probando o propositus.
- Oppure attraverso un membro della famiglia che chiede una consulenza, il consultando
- Le informazioni sul resto della famiglia sono ottenute ponendo domande dirette su fratelli, sorelle, genitori e parenti materni e paterni.
- Informazioni pertinenti riguardano: sesso dell'individuo; il rapporto parentale esistente con gli altri membri della famiglia; la condizione di malato o meno

# Approccio generale in genetica medica

- In genere, l'indagine genetica inizia quando un individuo, autonomamente o tramite il proprio medico, chiede informazioni relative a quadri patologici che si ripetono in famiglia, volendo comprendere se esiste un rischio di esserne affetto e di trasmissione alla progenie.
- Comprendremo come l'identificazione delle specifiche malattie genetiche richieda diversi passaggi conoscitivi, che possiamo così riassumere:
  1. definizione del fenotipo: cioè chiarire le caratteristiche sintomatologiche della malattia
  2. Comprendere il tipo di trasmissione attraverso la costruzione di un pedigree della famiglia che includa, possibilmente, tre generazioni
  3. Riconoscere l'alterazione genetica a livello molecolare
- Tutto ciò serve a
  1. Offrire un'adeguata consulenza genetica: cioè definire l'eventuale rischio individuale e per l'eventuale progenie;
  2. Identificare potenziali strategie terapeutiche o preventive

# Tipologie di Disordini genetici

- Classicamente, sono riconosciuti quattro tipi di disordini genetici:
  1. *Da singolo gene*
  2. *Mitochondriali*
  3. *Multifattoriali*
  4. *Cromosomici*

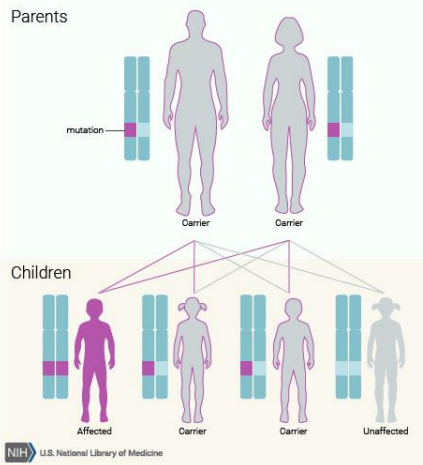


# Trasmissione disordini ereditari di tipo mendeliano (monogenica)

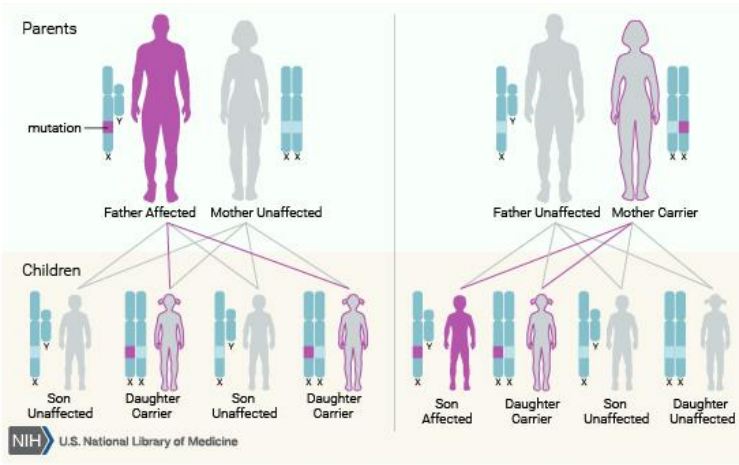
- I disordini genetici da singolo gene nell'uomo mostrano un modello di ereditarietà detta monogenica o mendeliana.
- Se un tratto o disordine è determinato da un gene localizzato su un autosoma, si parla di eredità autosomica;
- se un tratto o disordine è determinato da un gene localizzato su uno dei cromosomi X, si parla di ereditarietà legata al sesso (X-linked).
- Poche e rare forme di disordini genetici sono Y-linked

# Trasmissione ereditaria di tipo mendeliano (monogenica)

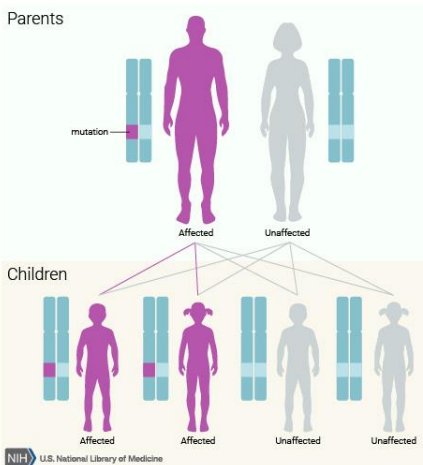
## Autosomico recessivo



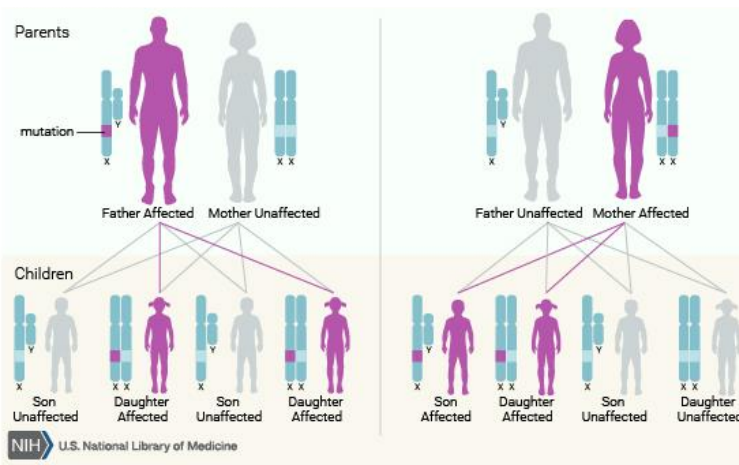
## X-linked recessivo



## Autosomico dominante



## X-linked dominante



# Disordini genetici da singolo gene

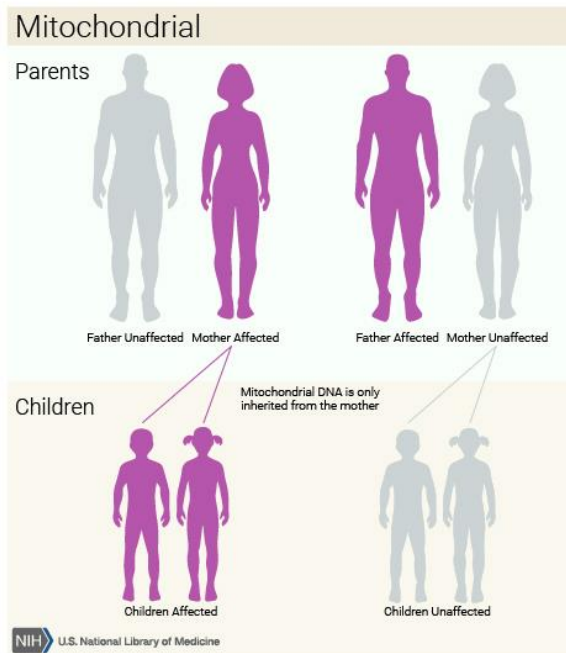
- Sono noti oltre 16.000 diversi disordini genetici causati da singoli geni.
- Sebbene individualmente rari, nel loro complesso colpiscono milioni di individui nel mondo
- Esempi comuni di disordini da singolo gene sono:
  - Fibrosi cistica
  - Emoglobinopatie (alfa e beta-talassemie, anemia falciforme)
  - Emofilia
  - Emocromatosi
  - Malattia di Tay Sachs
  - Sindrome del X fragile
  - Malattia di Huntington

# Trasmissione ereditaria monogenica di tipo non mendeliano

- Tuttavia vedremo che la trasmissione autosomica in alcuni casi può comportarsi come una trasmissione legata al sesso, attraverso fenomeni di imprinting genomico
- Oppure vedremo che oltre alla trasmissione attraverso il DNA nucleare, esiste un'importante livello di trasmissione genetica legata ai mitocondri

# Trasmissione mitocondriale

- Ogni mitocondrio contiene decine di molecole di DNA circolare, il genoma mitocondriale.
- Poiché lo zigote fecondato acquisisce i mitocondri dalla cellula uovo, il DNA mitocondriale è sempre trasmesso per via materna



## Mitocondriale

- *Trasmesso solo da femmine affette a tutta la progenie*
- *Nessuna trasmissione da maschi*
- *Femmine e maschi affetti in proporzione uguale*
  
- *Simile a X-linked dominante per le femmine, ma assente la trasmissione per via paterna*

# Trasmissione di Disordini genetici multifattoriali

- L'eredità multifattoriale, anche detta eredità complessa o poligenica, è associata a svariati tratti ereditari non patologici, quali altezza, colore degli occhi e colore della pelle.
- I disordini multifattoriali sono causati da combinazioni di fattori ambientali e mutazioni in svariati geni.
- Esempi di disturbi multifattoriali includono
  - Cardiopatie,
  - Morbo di Alzheimer,
  - Diabete
  - Obesità
  - Cancro ereditario
- I disordini multifattoriali rappresentano le forme più comuni di disordini con componente ereditaria
- La trasmissione non segue uno dei modelli mendeliani e richiede una trattazione distinta

<https://www.genome.gov/Health/Genomics-and-Medicine/Polygenic-risk-scores>

# Disordini Cromosomici

- I disordini cromosomici sono generalmente causati da anomalie numeriche (o strutturali) dei cromosomi.
- Ad esclusione di anomalie cromosomiche associate a malattie neoplastiche, che possono comparire in cellule somatiche nel corso della vita di un individuo, i disordini cromosomici classici derivano da anomalie cromosomiche che si verificano alla meiosi nelle cellule germinali o nelle prime divisioni cellulari embrionali, in genere a causa di non disgiunzione cromosomica.
- Esempi di disordini da anomalie cromosomiche:
  - Sindrome di Down (47, +21)
  - Sindrome di Turner (45, X0),
  - Sindrome di Klinefelter (47, XXY),
  - Sindrome di Cri du chat (46, XX o XY, 5p-).



# Frequent genetic disorders

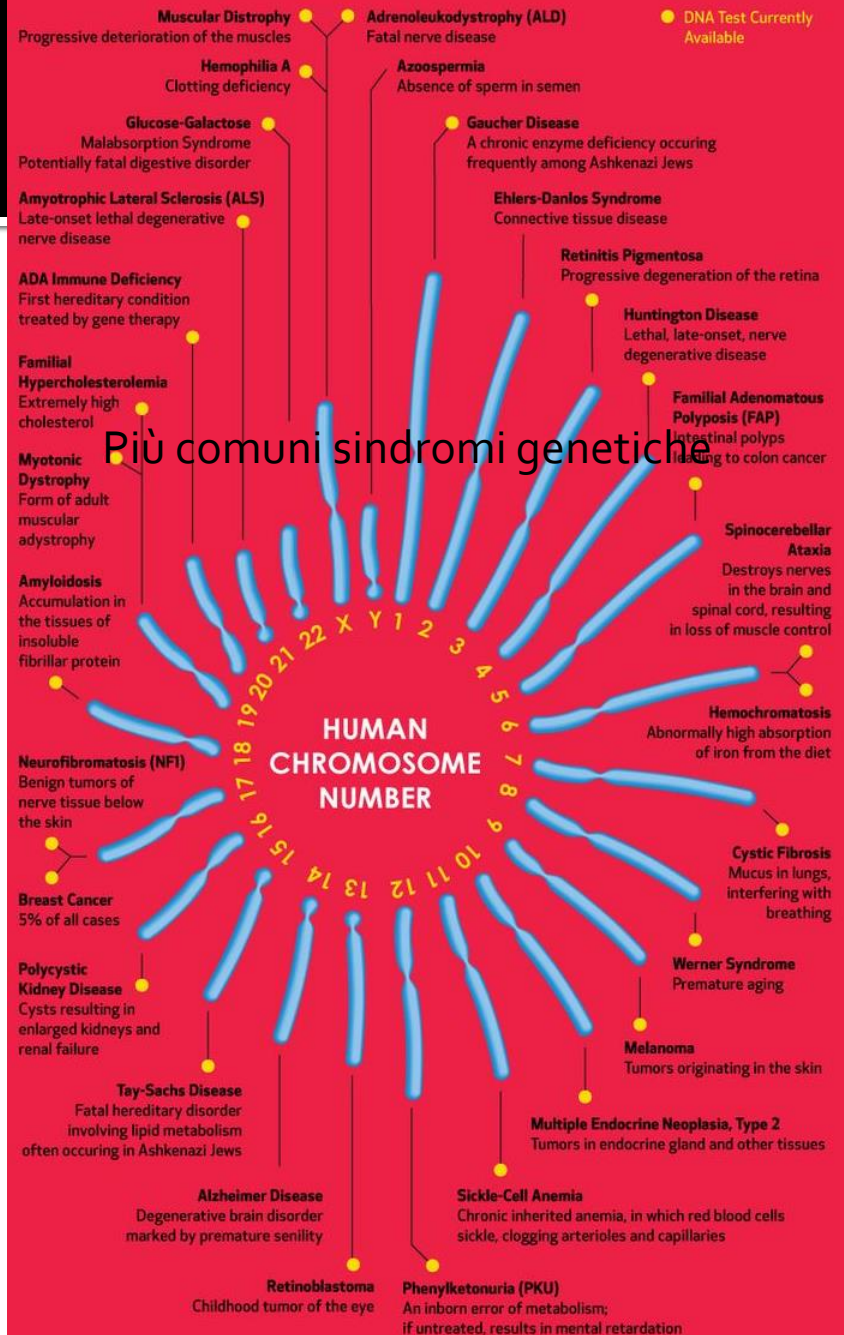
Sindrome	Frequency (nati vivi o prevalenza). 1 ogni
Down syndrome	1000
Thalassemia	2000
Cistic fibrosis	2500
Fragile X syndrome	3500
Duschenne Muscular dystrophy	3500
Tay-Sachs	3500
Haemophilia	5000
Huntington	10000
Angelman syndrome	15000
Sickle cell anemia	16000

## Top Ten Most Common Genetic Disorders

1. Cystic Fibrosis
2. Huntington's Disease
3. Down Syndrome
4. Duchenne Muscular Dystrophy
5. Sickle Cell Anemia
6. Celiac Disease
7. Becker Muscular Dystrophy
8. Noonan Syndrome
9. Thalassemias
10. Turner Syndrome



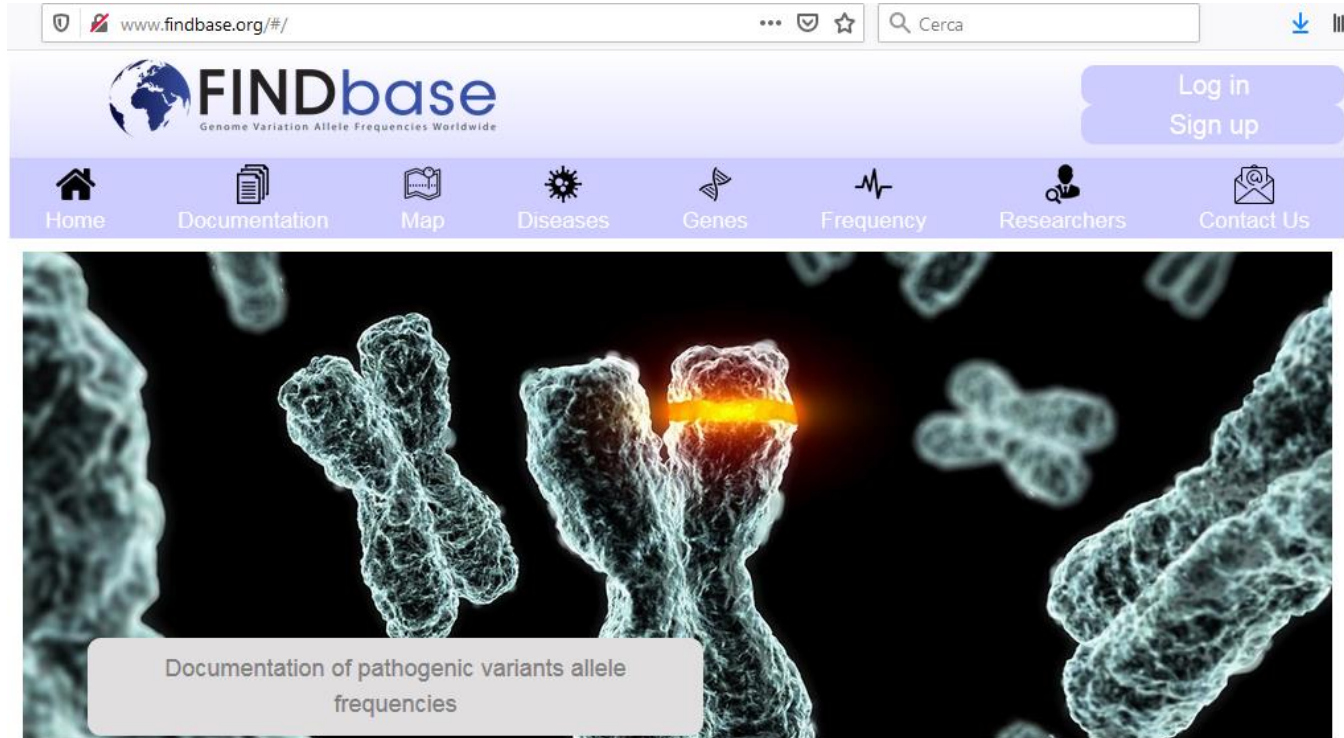
# GENETIC DISEASE TESTING



Più comuni sindromi genetiche



# FINDbase: database



Database di frequenze di variazioni genetiche causa di malattie genetiche ereditarie.

# Frequenze variabili

- La frequenza con cui una malattia genetica si presenta è variabile a seconda della popolazione in cui viene studiata.
- In genere popolazioni isolate da un punto di vista geografico o etnico-culturale presentano frequenze in specifiche malattie genetiche più alte che nella popolazione globale



*FINE*

---