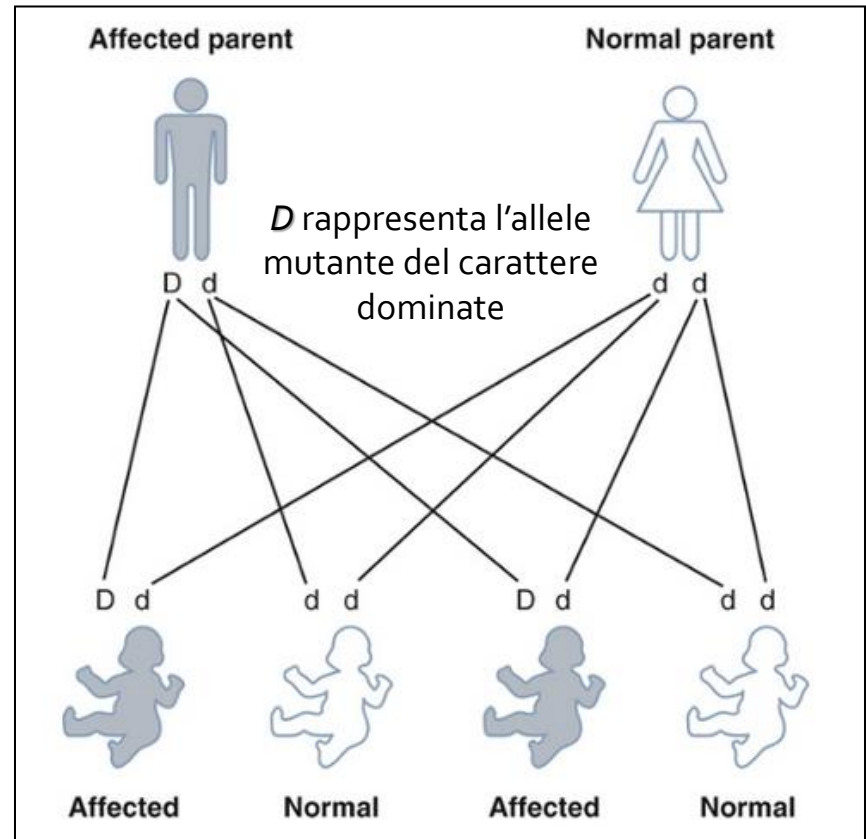


# **Modelli di trasmissione ereditaria: AUTOSOMICA DOMINANTE**

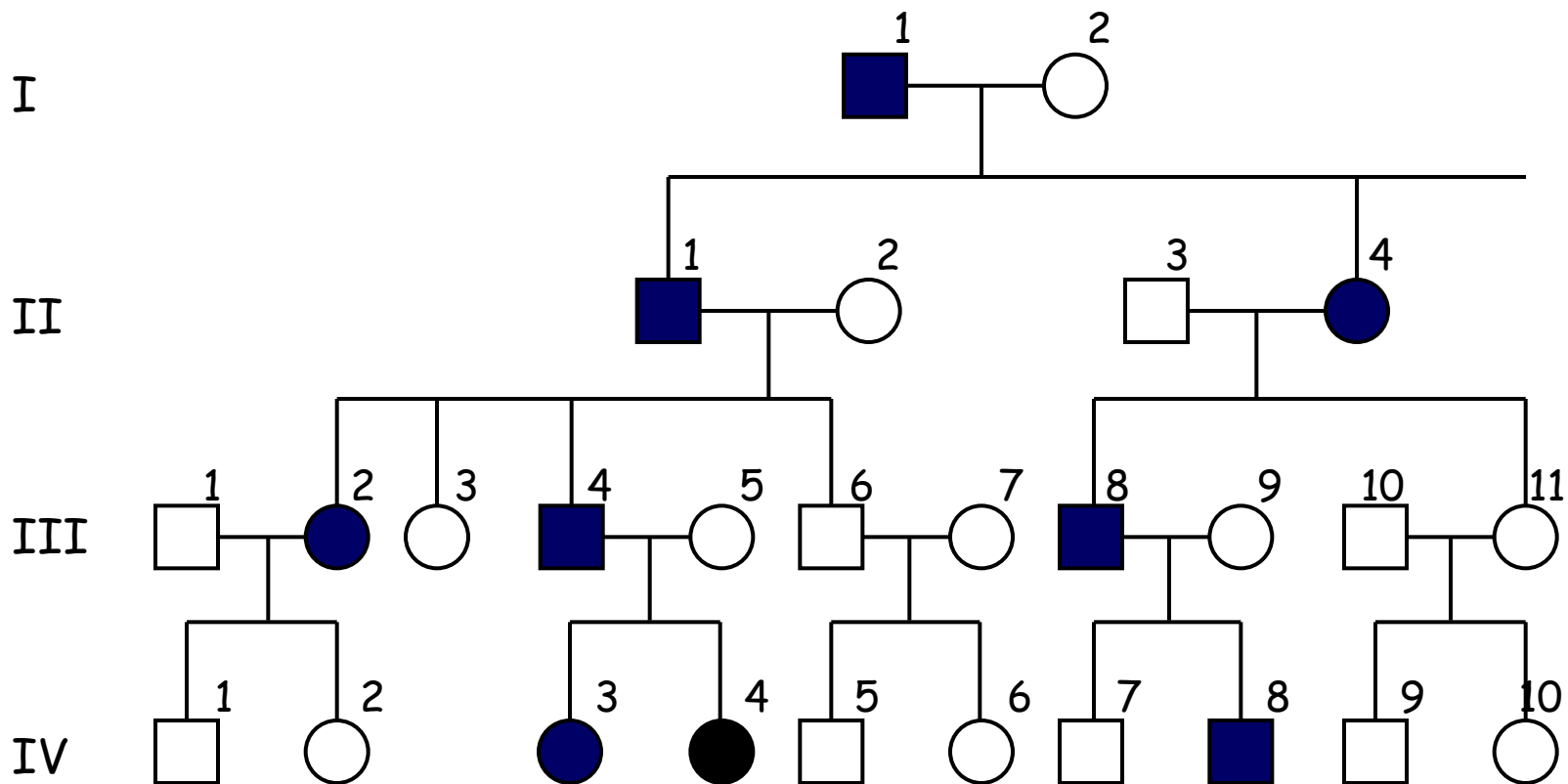
---

# Trasmissione di tipo mendeliano AUTOSOMICA DOMINANTE

- Un tratto autosomico dominante è quello che si manifesta nello stato eterozigote, (I legge di Mendel, della dominanza), cioè negli individui che possiedono sia un allele mutante sia un allele normale
- Ogni individuo nato da una persona affetta da una caratteristica o un disturbo dominante ha una probabilità 1 su 2 (50%) di ereditarla ed esserne affetto in modo simile



# Analisi di pedigree: trasmissione autosomica dominante

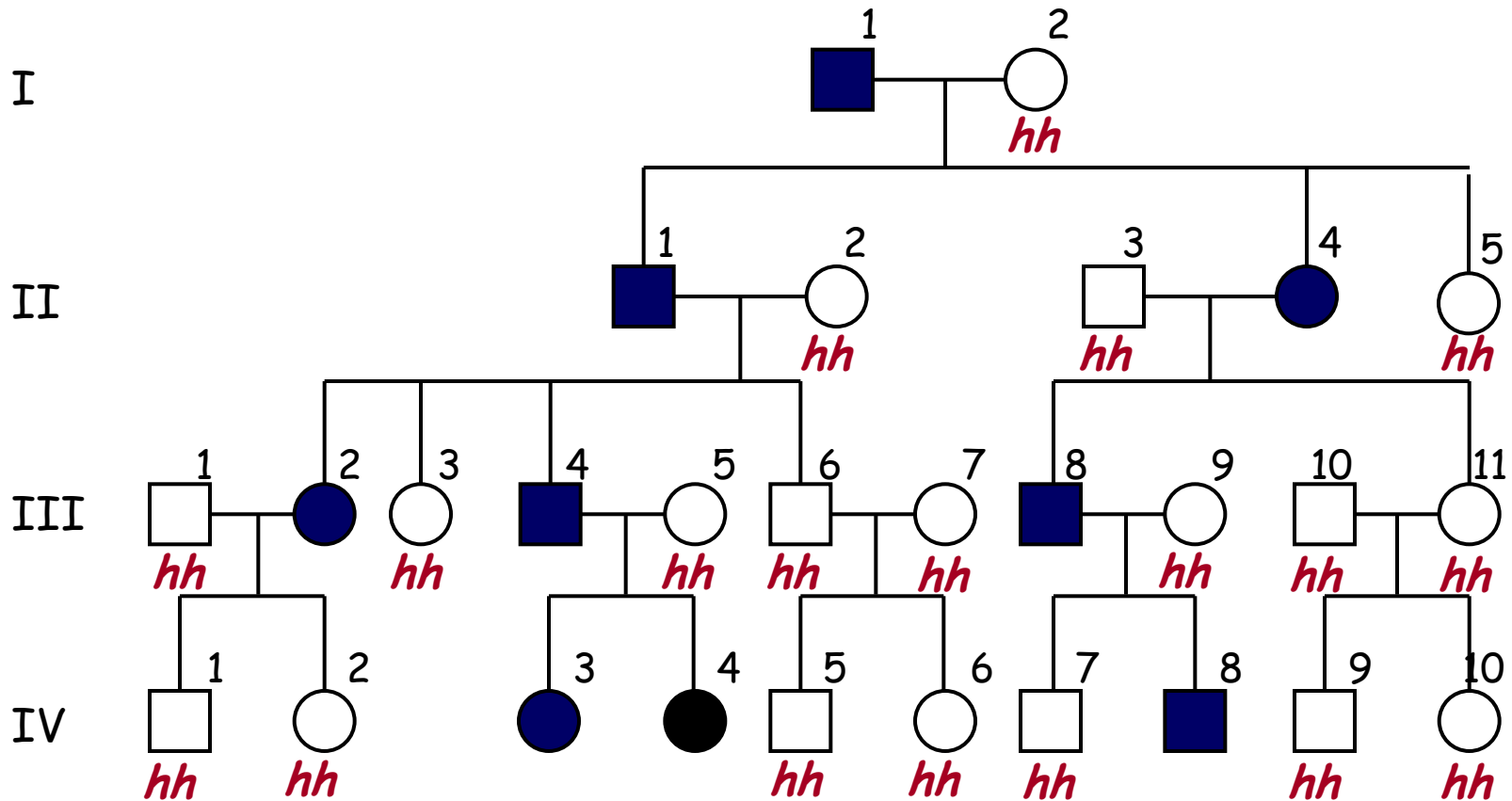


La malattia viene espressa in egual misura nei maschi e nelle femmine:  
il carattere è AUTOSOMICO

La malattia è presente in tutte le generazioni: il carattere è DOMINANTE

# AUTOSOMICA DOMINANTE: Analisi di segregazione allelica

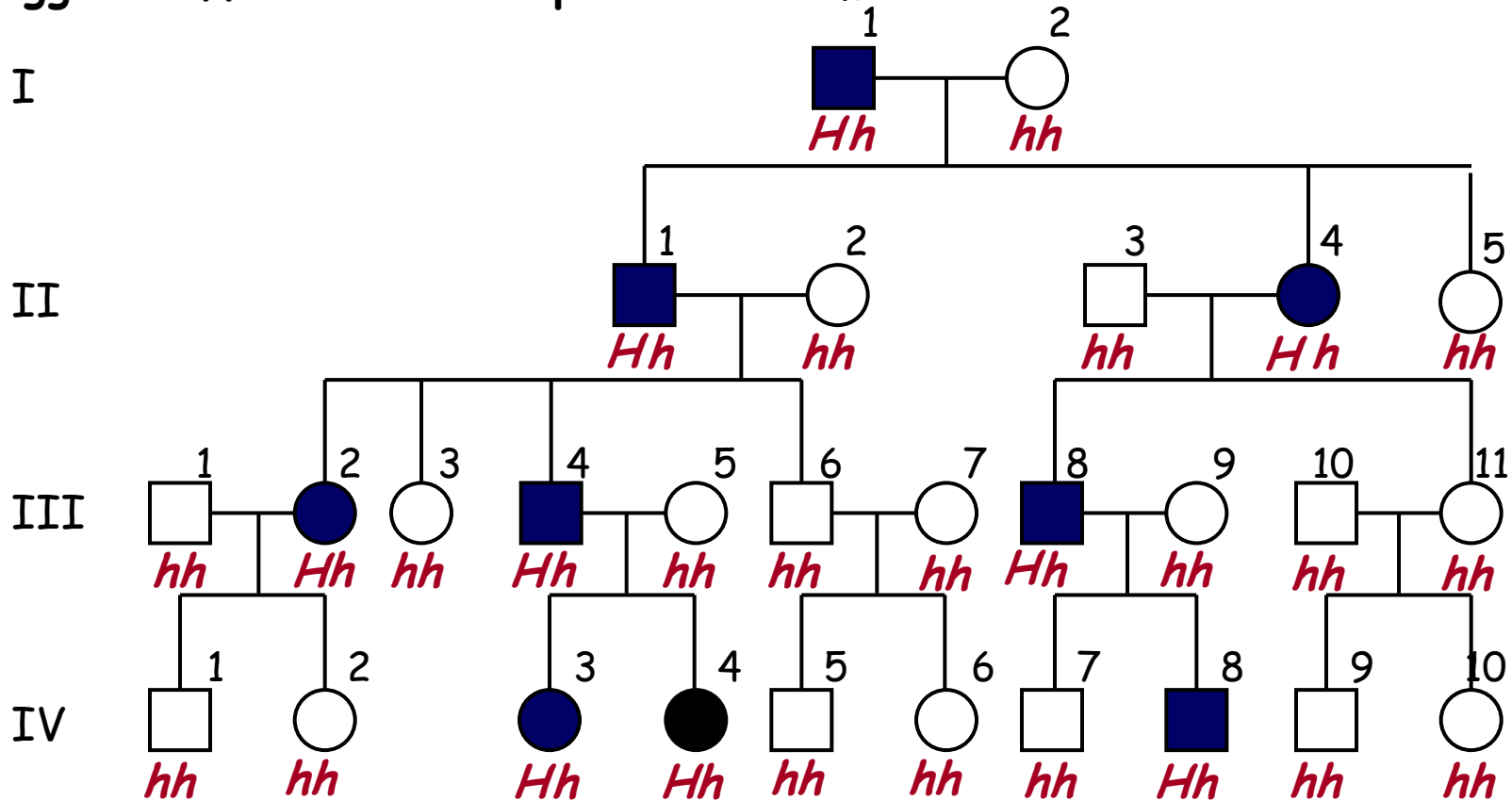
Si indichi con  $H$  l'allele che causa la malattia e con  $h$  l'allele normale



Essendo il carattere dominante, tutti i soggetti che non presentano la malattia devono essere omozigoti recessivi  $hh$

# AUTOSOMICA DOMINANTE: Analisi di segregazione allelica

I soggetti affetti dovranno possedere almeno un allele  $H$



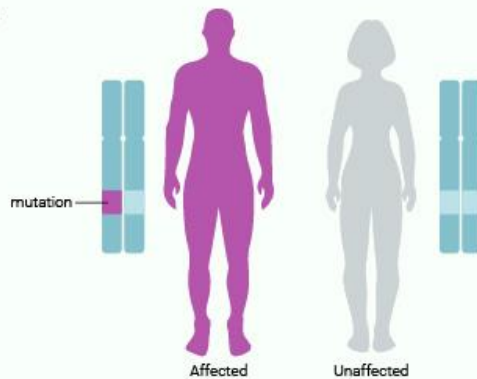
Inoltre i soggetti affetti figli di un genitore sano, omozigote recessivo, riceveranno da questo un allele  $h$ .

Come pure i genitori affetti con figli normali dovranno possedere un  $h$

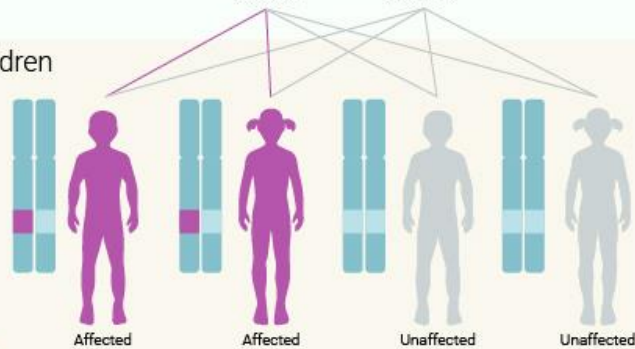
# Elementi per stabilire la modalità di trasmissione del disordine genetico

## Autosomal Dominant

Parents



Children



NIH U.S. National Library of Medicine

		Gameti maschili	
		$A^{wt}$	$A^{wt}$
Gameti femminili	$A^{wt}$	$A^{wt/wt}$	$A^{wt/wt}$
	$A^D$	$A^{wt/D}$	$A^{wt/D}$

50% individui affetti

## Autosomico dominante

- Maschi e femmine affetti in uguali proporzioni
- Individui affetti in tutte le generazioni
- Trasmissione da parte di individui di entrambi i sessi (ad es. Da maschio a maschio, da femmina a femmina, da maschio a femmina e da femmina a maschio)

# Trasmissione Autosomica Dominante: PLEIOTROPIA

- I tratti autosomici dominanti possono coinvolgere solo un organo o parte del corpo, ad esempio l'occhio nella cataratta congenita.
- È tuttavia comune che i tratti autosomici dominanti si manifestino in diverse parti del corpo in vari modi.
- Ciò viene definito PLEIOTROPIA (ma anche ESPRESSIVITA' VARIABILE): un *singolo gene le cui mutazioni possono dare origine a due o più effetti apparentemente non correlati.*

# PLEIOTROPIA: sclerosi tuberosa

- PLEIOTROPIA: un singolo gene le cui mutazioni possono dare origine a due o più effetti apparentemente non correlati
- Nella sclerosi tuberosa, causata da una mutazione di uno dei due geni, *TSC1* o *TSC2*, gli individui affetti possono presentare una serie di problemi tra cui difficoltà di apprendimento, epilessia, un'eruzione cutanea nota come adenoma sebaceum (istologicamente composta da vasi sanguigni e tessuto fibroso) o fibromi subunguali;
- alcuni individui affetti hanno tutte le caratteristiche, mentre altri potrebbero non averne quasi nessuna.





# Esempio di PLEIOTROPIA: il gene *FLNA* (*Filamina A*)

- Le mutazioni del gene della filamina A sono implicate nelle distinte condizioni dismorfiche dominanti legate all'X, chiamate disordini nello spettro oto-palato-digitale: (i) la sindrome oto-palato-digitale 1 e 2; (ii) la sindrome di Melnick-Needles; (iii) la displasia frontometafisaria.
- Tuttavia, anche una forma di epilessia dominante legata al cromosoma X nelle donne, chiamata eterotopia nodulare periventricolare, è dovuta anche a mutazioni del gene *FLNA*.

# Esempio di PLEIOTROPIA: il gene *LMNA* (*Lamina A*)

- Il gene *LMNA* codifica per la proteina Lamin A
- Mutazioni del gene *LMNA* sono associate a:
  - Emery–Dreifuss muscular dystrophy,
  - Familial partial lipodystrophy,
  - Limb girdle muscular dystrophy,
  - Dilated cardiomyopathy,
  - Charcot–Marie–Tooth disease
  - Restrictive dermopathy
- Una specifica mutazione nella lamin A, conosciuta come progerina, è causa della Hutchinson-Gilford-Progeria syndrome

# Trasmissione Autosomica Dominante: MUTAZIONI NUOVE

- La progeria di Hutchinson-Gilford presenta un esempio di malattia genetica dovuta a nuova mutazione.
- Frequenza 1 ogni 4-8 milioni di individui
- Nel 2003, scoperta una mutazione puntiforme in posizione 1824 del gene LMNA. Questa mutazione crea un nuovo sito di splicing ed un mRNA maturo anomalo
- Tale mutazione avviene molto probabilmente nelle cellule germinali o nelle prime fasi dello sviluppo embrionale.
- Infatti, non si tratta di una malattia ereditaria, in quanto gli individui affetti non vivono abbastanza a lungo per riprodursi

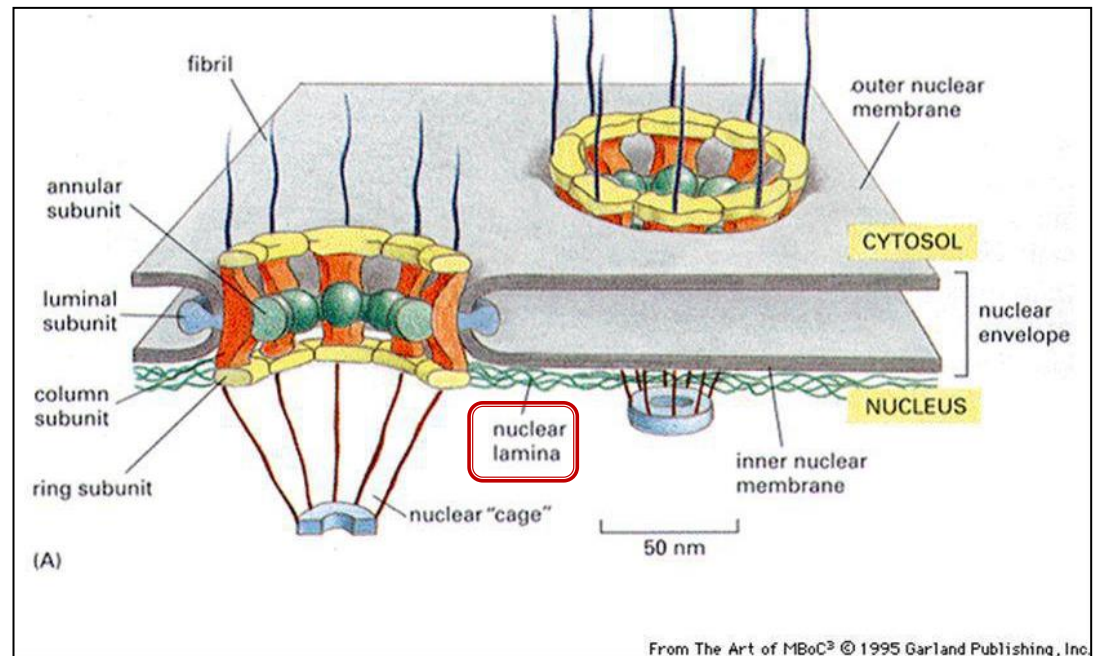


Sammy Basso

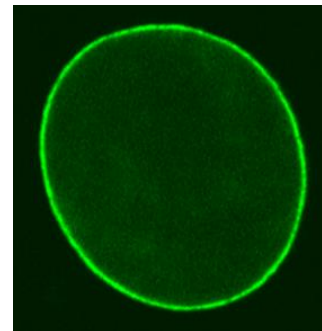
Crescita limitata, alopecia e un aspetto del viso distintivo (piccolo con una mascella incassata e naso appuntito) sono caratteristiche della progeria, che tendono a diventare progressivamente più marcati con l'età. Successivamente, la condizione presenta pelle rugosa e dura, aterosclerosi, insufficienza renale, perdita della vista e problemi cardiovascolari

# La Lamina Nucleare

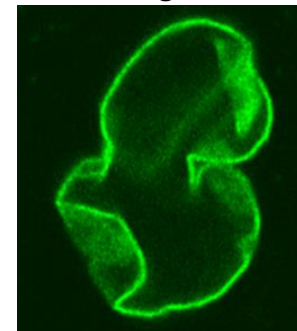
- La *lamina nucleare* è una rete di fibre associata alla membrana nucleare interna
- È costituita da tre diverse proteine: lamine nucleari A, B e C.
- funge da impalcatura interna per il nucleo cellulare e mantenerne la forma
- Ha una funzione analoga al citoscheletro per la membrana cellulare.



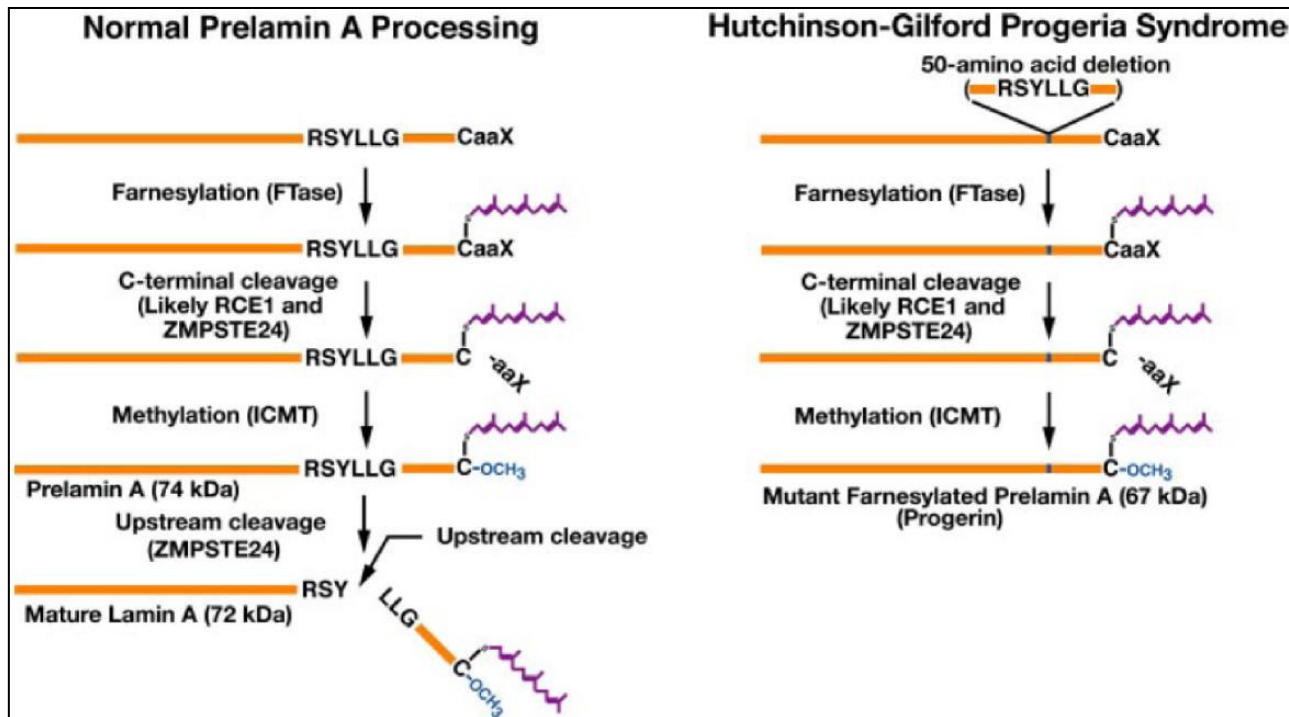
Normale



Progeria



# H-G Progeria: mutazione *LMNA*



- Il gene *LMNA* è localizzato sul cromosoma 1 q21.2 e codifica per la prelamina A.
- Tale proteina, all'estremità C-terminale, presenta cisteine che vengono prenilate con l'aggiunta di un gruppo funzionale farnesilico, che permette alla lamina di ancorarsi alla membrana nucleare interna.
- Solo la sua successiva taglio proteolitico permette il legame con le altre lamine e la formazione della lamina nucleare in toto.
- La mutazione lo impedisce e la forma farnesilata (progerina) si accumula nella cellula.

# ESPRESSIVITA' e PENETTRANZA

- L'ESPRESSIVITÀ è il grado in cui un fenotipo è espresso da individui con un particolare genotipo
- Nel caso di malattie genetiche, il termine ESPRESSIVITÀ VARIABILE si utilizza sia come sinonimo di pleiotropia, ma anche per riferirsi al variabile grado di severità ed alla variabile età d'insorgenza della malattia
- L'espressività rappresenta l'intensità di un dato fenotipo
- Il termine PENETTRANZA indica invece la frequenza, non l'intensità, con cui, dato un certo genotipo, si manifesta il fenotipo corrispondente (ad esempio una malattia).
- La penetranza si dice COMPLETA quando il fenotipo è sempre evidente (100%); si dice INCOMPLETA quando il fenotipo compare solo in una frazione dei portatori



# Penetranza Incompleta ed Espressività Variabile

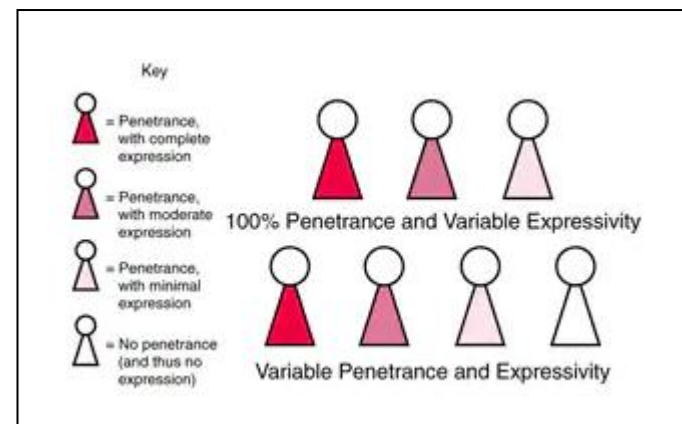
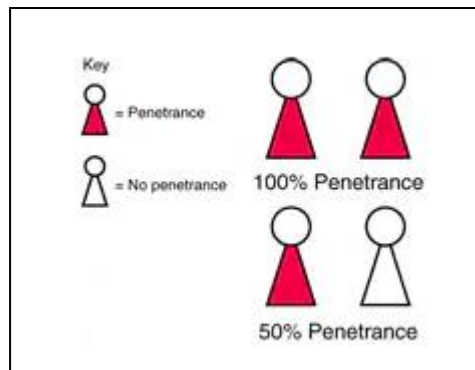
La penetranza incompleta e l'espressività variabile sono fattori che di solito influenzano condizioni che hanno un modello di ereditarietà autosomica dominante (occasionalmente descritti anche in modelli di ereditarietà autosomica recessiva)

Esempio di espressività variabile è la sindrome di Marfan: alcune persone hanno solo sintomi lievi (come essere alte e magre con dita lunghe e sottili), mentre altre sperimentano complicazioni potenzialmente letali che coinvolgono cuore e vasi sanguigni, sebbene tutte presentino una mutazione nello stesso gene (FBN1).

Esempio di penetranza incompleta è la predisposizione al cancro in individui con mutazioni nei geni BRCA1 o BRCA2: molti svilupperanno il cancro durante la loro vita, ma alcune persone non lo faranno. Tuttavia, non è possibile prevedere quali persone con queste mutazioni svilupperanno il cancro o quando si svilupperanno i tumori.

# Implicazioni della Penetranza Incompleta ed Espressività Variabile

- Espressività variabile e penetranza incompleta derivano probabilmente da una combinazione di fattori genetici, ambientali e di stili di vita, molti dei quali sconosciuti.
- Una penetranza incompleta potrebbe rendere difficile interpretare la storia medica familiare di una persona
- Se poi la condizione genetica presenta segni altamente variabili, una corretta diagnosi potrebbe essere difficile.





- In questa lezione abbiamo compreso cosa si intende per trasmissione autosomica dominante
- Quale sia la probabilità di trasmettere il carattere alla progenie
- Abbiamo visto come si costruisca un pedigree familiare di tipo AD

- Abbiamo visto che i caratteri AD sono a volte caratterizzati da pleiotropia, espressività variabile e penetranza incompleta (fatti alcuni esempi)
- Tali elementi possono rendere la diagnosi di malattia ereditaria a volte non immediata.

*Fine*