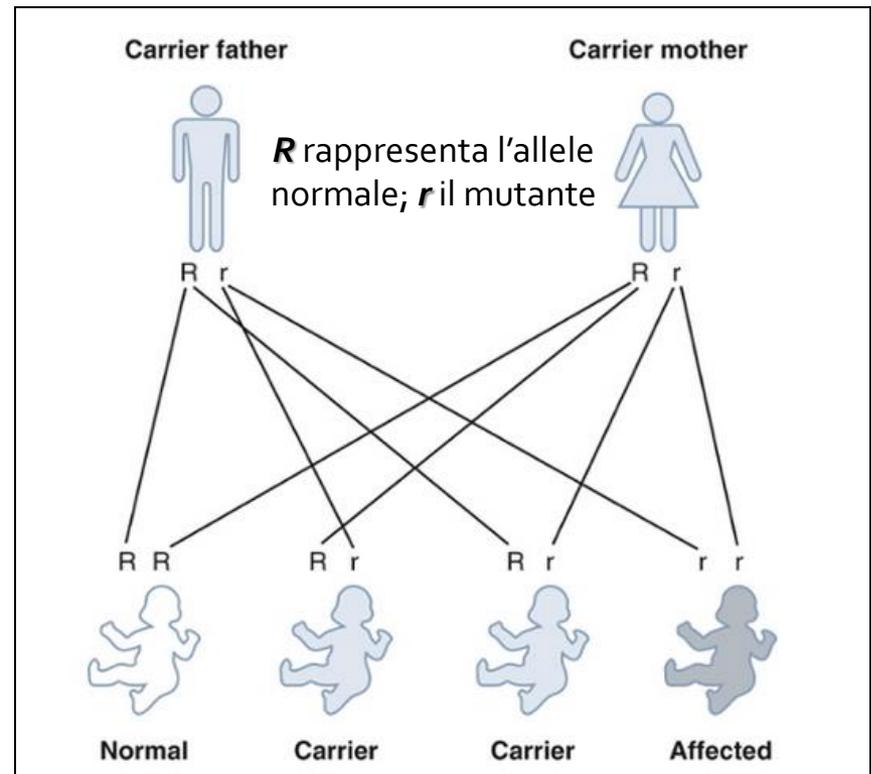


Modelli di trasmissione ereditaria: AUTOSOMICA RECESSIVA

Trasmissione di tipo mendeliano AUTOSOMICA RECESSIVA

- I tratti e i disturbi recessivi si manifestano solo quando l'allele mutante è presente in una doppia dose (cioè omozigosi). Gli individui eterozigoti per tali alleli mutanti non mostrano caratteristiche del disturbo e sono perfettamente sani e sono definiti portatori sani.
- la progenie di due eterozigoti ha la probabilità di 1 su 4 (25%) di essere omozigote affetta, una probabilità 1 su 2 (50%) di essere eterozigote non affetta e una probabilità 1 su 4 (25%) di essere omozigote normale

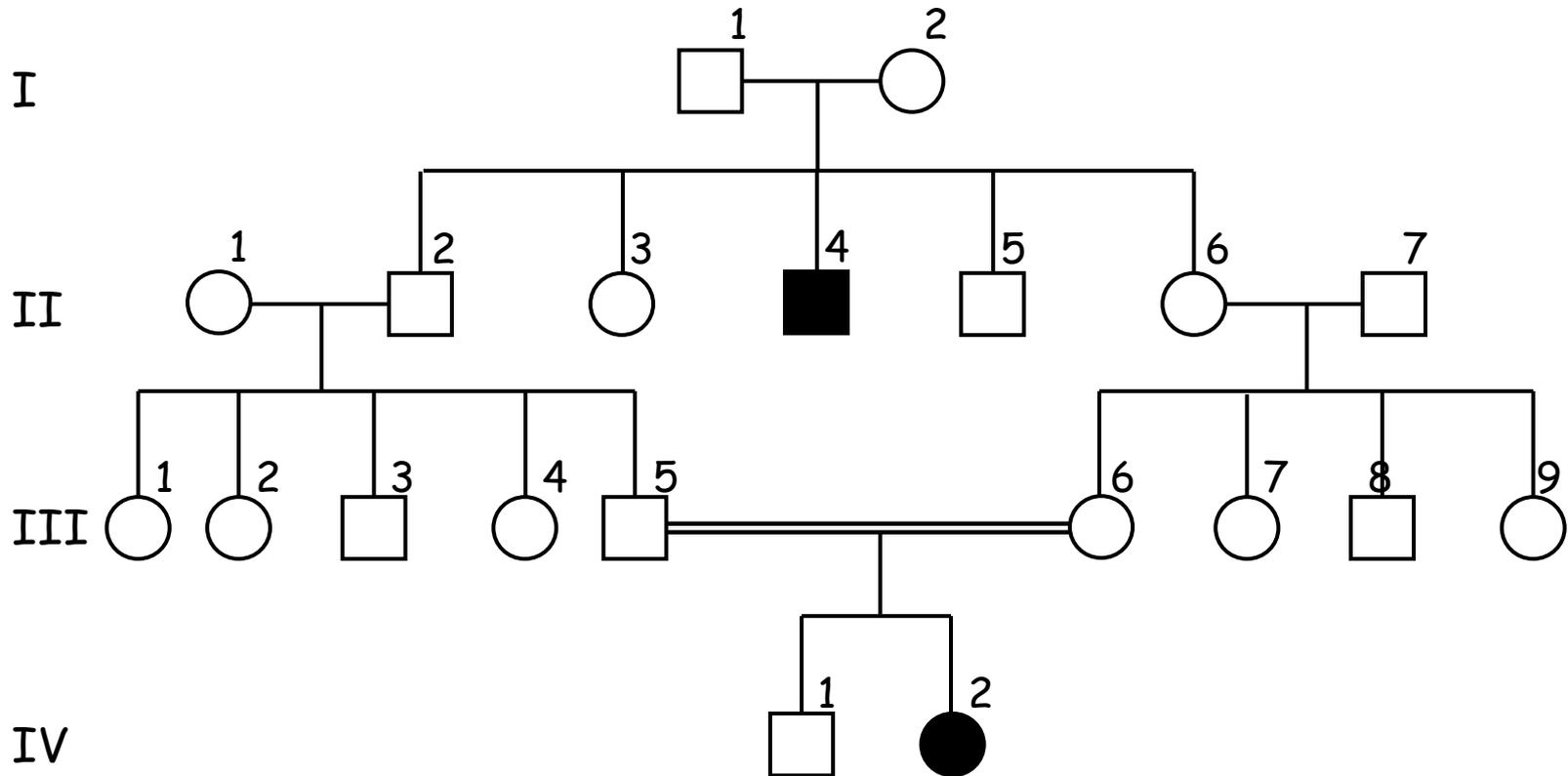


AUTOSOMICA RECESSIVA:

Sordità congenita

- Mutazioni del gene che codifica per la proteina connessina-26 sono responsabili della maggior parte dei casi di sordità autosomica recessiva in Italia e Spagna.
- Le connessine sono una famiglia di proteine presenti sulla membrana cellulare, dove formano dei canali necessari per gli scambi e la comunicazione tra cellule.
- L'analisi molecolare del gene connessina-26 (crom. 13q11-q12) può essere molto utile per diagnosticare una sordità congenita ereditaria.
- La diagnosi precoce e quella prenatale possono essere eseguite solo se la mutazione responsabile della patologia è già stata identificata nelle persone affette presenti nella famiglia.

Analisi di pedigree: trasmissione autosomica recessiva



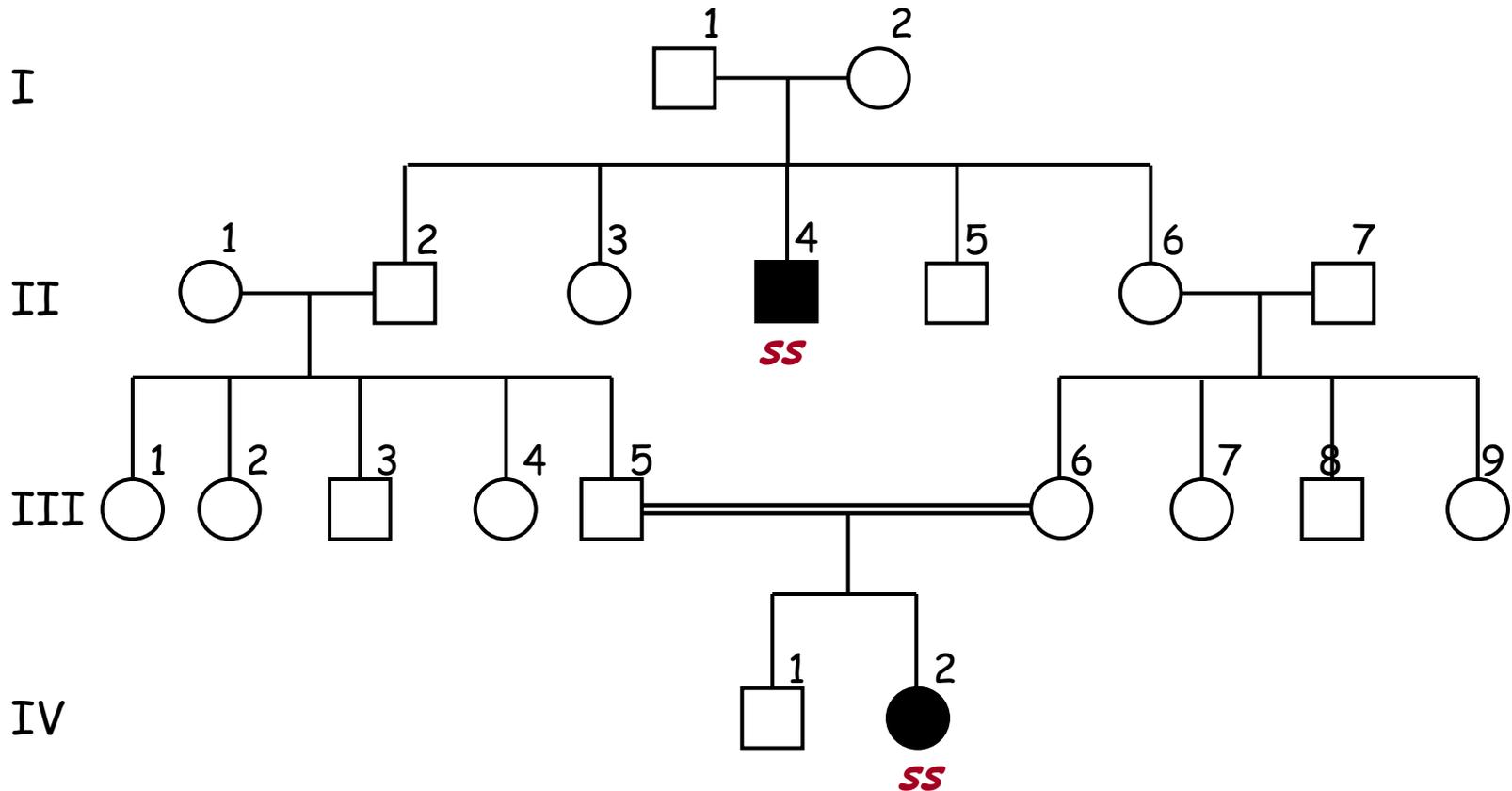
La malattia viene espressa in egual misura nei maschi e nelle femmine: il carattere è AUTOSOMICO

La malattia non è presente in tutte le generazioni: il carattere è RECESSIVO

AUTOSOMICA RECESSIVA: Analisi di segregazione allelica

Si indichi con s l'allele che causa la malattia e con S l'allele normale

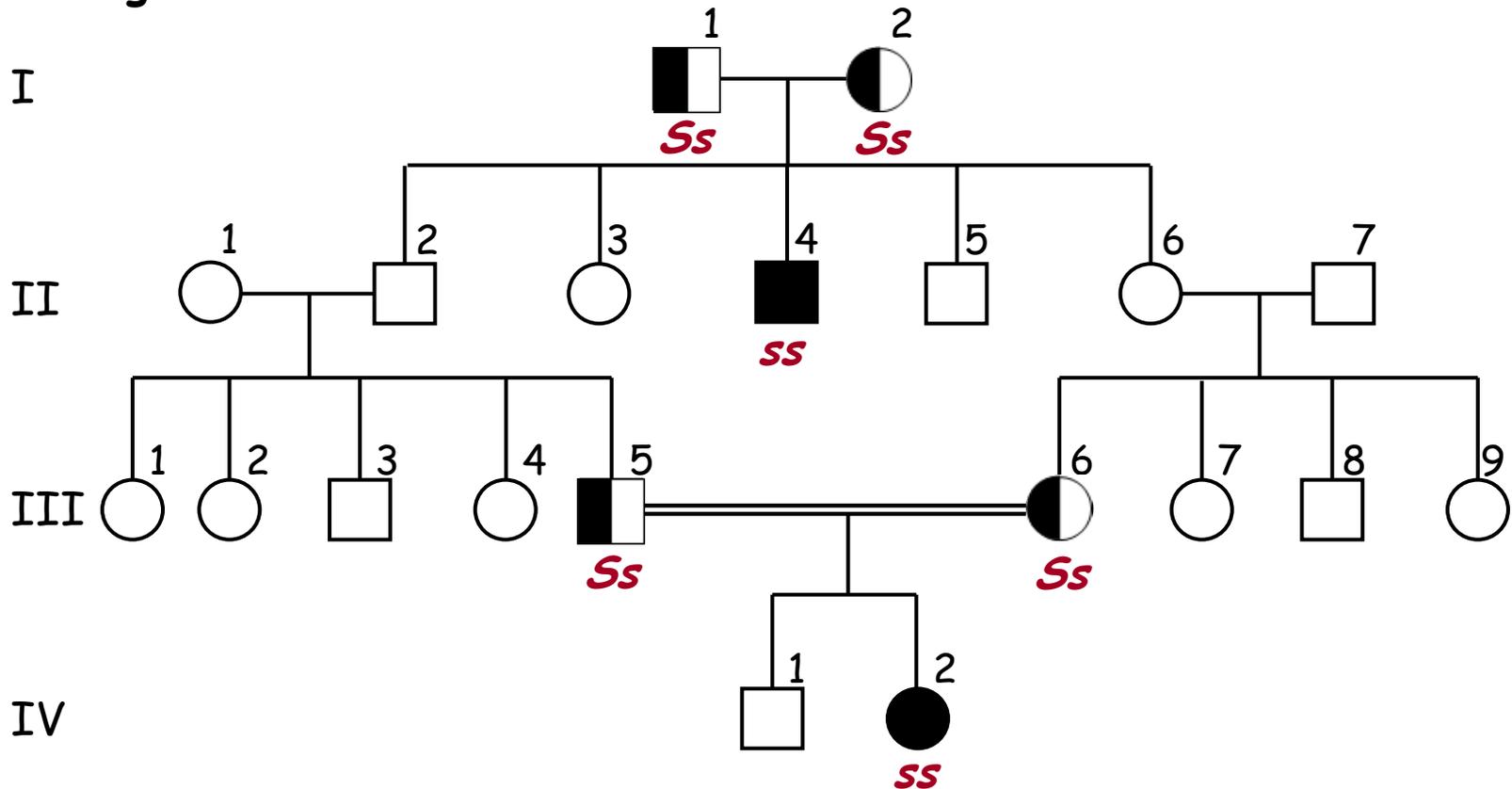
Essendo il carattere RECESSIVO, tutti i soggetti che presentano la malattia devono essere omozigoti recessivi ss



AUTOSOMICA RECESSIVA: Analisi di segregazione allelica

Poiché i genitori della I generazione sono normali ma hanno generato un figlio affetto, sono eterozigoti Ss per il questo gene

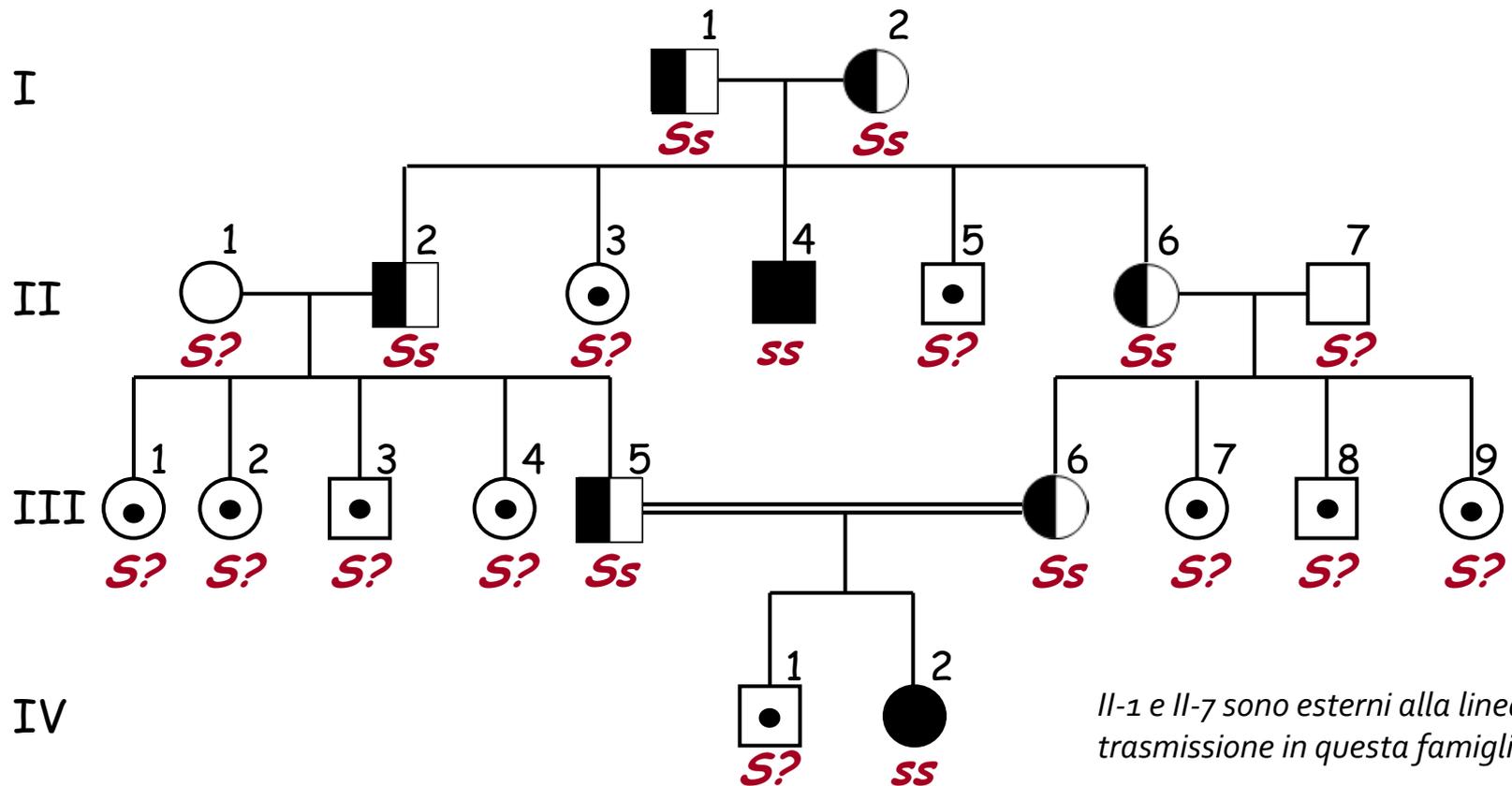
Il ragionamento è uguale per i genitori III-5 e III-6, che sono anche primi cugini



AUTOSOMICA RECESSIVA: Analisi di segregazione allelica

Avendo III-5 trasmesso un allele s , verosimilmente lo deve a sua volta aver ricevuto dal genitore II-2, che lo ha ricevuto da uno dei suoi genitori. Il ragionamento è uguale per III-6.

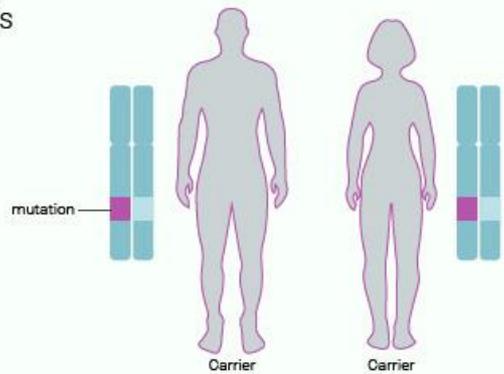
Tutti gli altri soggetti sani possiedono sicuramente un allele sano S ma non è possibile sapere qual è l'allele omologo



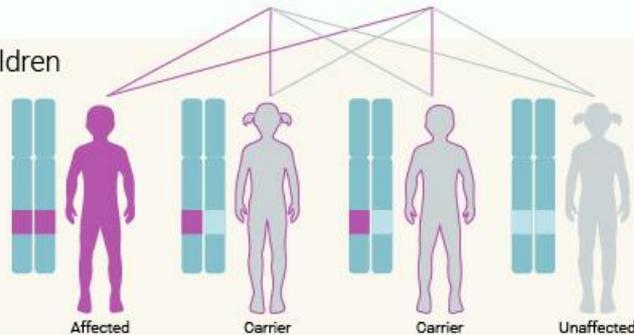
Elementi per stabilire la modalità di trasmissione del disordine genetico

Autosomal Recessive

Parents



Children



NIH U.S. National Library of Medicine

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

25% individui affetti
50% portatori

Autosomico recessivo

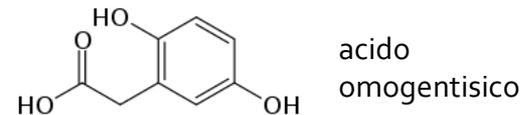
- *Trasmissione da parte di individui di entrambi i sessi*
- *Maschi e femmine affetti in uguali proporzioni*
- *Individui colpiti di solito in **una sola generazione***

Caratteri autosomici recessivi e Consanguineità

- L'indagine sulla storia familiare delle persone affette da tratti recessivi ha rivelato problemi legati alla consanguineità, cioè a incroci tra individui geneticamente legati
- Più il tratto recessivo è raro, maggiore è la frequenza di consanguineità osservata tra i genitori degli individui affetti.
- Quando Bateson e Garrod descrissero originariamente l'alcaptonuria, osservarono che un quarto o più dei genitori erano cugini di primo grado

- Questi dati ci indicano che gli alleli rari hanno più probabilità di "incontrarsi" nella prole dei cugini piuttosto che attraverso genitori non correlati

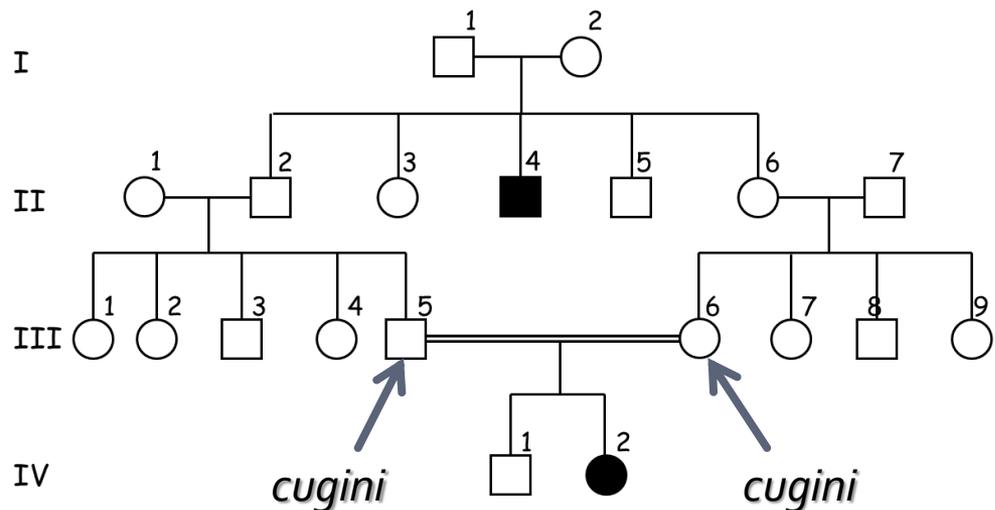
- L'alcaptonuria è una condizione ereditaria causata da carenza di omogentisato 1,2-diossigenasi, un enzima che converte l'acido omogentisico (HGA) in acido maleilacetoacetico nella via di degradazione della tirosina, con conseguente accumulo di «alcaptone».



- È estremamente rara: si presenta con una frequenza di circa 1 su 250.000 individui
- L'ossidazione dell'HGA escreta nelle urine produce un prodotto simile alla melanina e fa sì che l'urina diventi scura se esposta all'aria.
- Altre caratteristiche dell'alcaptonuria sono: (i) la presenza di HGA nelle urine, (ii) ocronosi (pigmentazione bluastra-nera nel tessuto connettivo); (iii) artrite della colonna vertebrale e delle articolazioni più grandi. Altre manifestazioni dovute alla deposizione di pigmento sono problemi alle valvole cardiache, calcoli renali e prostatici

Consanguineità

- L'indagine sulla storia familiare delle persone affette da tratti recessivi potrebbe rivelare che i loro genitori sono consanguinei (cugini).



Incroci tra individui consanguinei, come avviene ad esempio per individui che vivono in comunità «isolate» per ragioni geografiche o culturali, portano più facilmente ad evidenziare rare o inusuali malattie genetiche

Consanguineità in ebrei Ashkenazi

- È noto che la comunità ebraica ortodossa è a rischio aumentato per molte malattie genetiche rispetto alla popolazione generale.



- Le malattie genetiche si verificano comunemente in comunità isolate.
- Nel caso degli ebrei ortodossi, ciò si verifica per l'usanza di celebrare matrimoni tra soli membri della comunità ebraica

Genetic condition	Carrier rate	
	Ashkenazi Jewish	All populations
Gaucher disease	1 in 16	1 in 78
Cystic Fibrosis	1 in 27	1 in 30
Tay-Sachs disease	1 in 30	1 in 171
Familial Dysautonomia	1 in 31	1 in 325
Spinal Muscular Atrophy	1 in 41	1 in 55
Canavan disease	1 in 55	1 in 342
ABCC8 hyperinsulinism	1 in 68	1 in 678
Glycogen Storage disease Type 1a	1 in 71	1 in 318
Fanconi Anemia	1 in 90	1 in 568
Joubert syndrome	1 in 92	1 in 732
Lipomide Dehydrogenase deficiency	1 in 94	1 in 500
Maple Syrup Urine disease	1 in 97	1 in 518
Niemann Pick disease	1 in 100	1 in 658
Usher syndrome Type 1	1 in 100	1 in 194
Mucopolipodosis IV	1 in 100	1 in 668
Nemaline Myopathy	1 in 108	1 in 500
Bloom syndrome	1 in 110	1 in 500
Usher syndrome Type 3	1 in 120	1 in 681
Walker-Warburg syndrome	1 in 150	1 in 500

This list includes the 19 autosomal recessive diseases for which individuals of Ashkenazi Jewish ancestry are at an increased risk. The “all populations” carrier rates highlight the risk for any individual to be a carrier for one of these conditions

Source: www.counsyl.com/

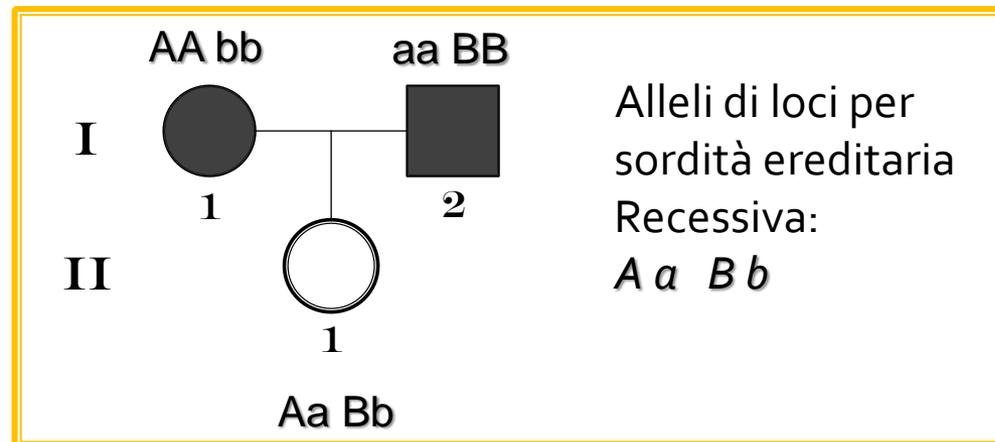
Genocopie: la sordità ereditaria recessiva

- Alcune condizioni cliniche possono essere dovute a mutazioni in geni diversi (non allelici).
- Disturbi ereditari di loci genetici diversi, che si presentano con lo stesso fenotipo sono noti come genocopie
- Ad esempio, sono noti più di 80 geni o loci genetici implicati nella sordità ereditaria. La sordità neurosensoriale segue comunemente un'ereditarietà autosomica recessiva.
- una situazione simile si osserva nella forma di retinite pigmentosa autosomica recessiva, in cui sono implicati oltre 86 geni.

Genocopie: la sordità ereditaria recessiva

IMPLICAZIONI

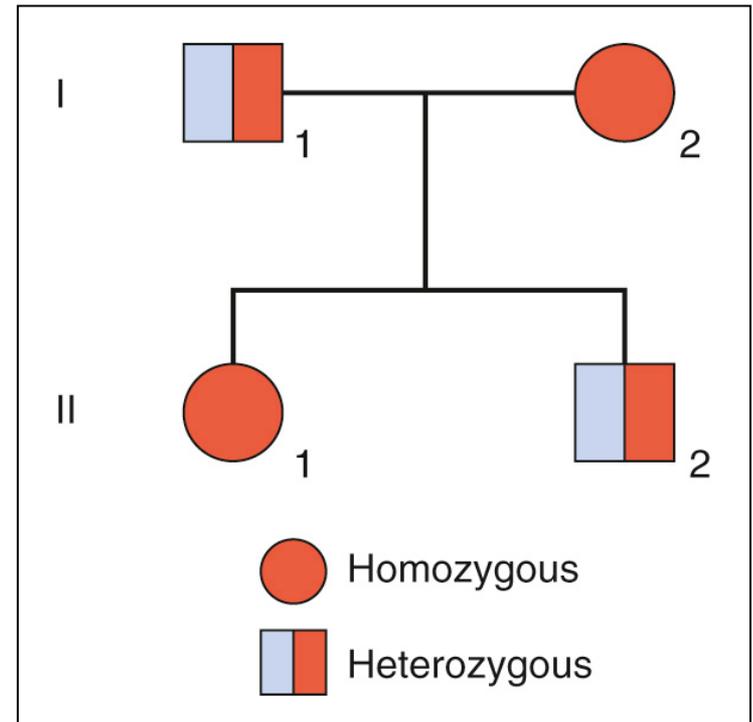
- Sono note famiglie in cui tutti i figli nati da genitori entrambi affetti da sordità autosomica recessiva presentano un udito normale
- Ciò si spiega per la trasmissione di mutazioni in geni diversi: i genitori sono omozigoti per mutanti di geni diversi ed i figli sono doppi eterozigoti



- Viceversa, se i genitori affetti da sordità fossero omozigoti per lo stesso gene recessivo, tutti i loro figli sarebbero affetti.

Pseudodominanza

- In un incrocio tra un omozigote per un carattere autosomico recessivo ed un eterozigote
- la prole ha 1 probabilità su 2 (50%) di essere affetta.
- Si dice che un tale pedigree mostri *pseudodominanza*



Eterogeneità mutazionale

- L'eterogeneità può anche verificarsi a livello allelico.
- Nella maggior parte dei disturbi a singolo gene (ad es. beta-talassemia) un gran numero di diverse mutazioni è stato identificato come responsabile del fenotipo patologico.
- Ci sono individui che hanno due mutazioni diverse nello stesso locus e sono noti come eterozigoti composti, costituendo ciò che è noto come eterogeneità allelica o mutazionale.
- La maggior parte degli individui affetti da un disturbo autosomico recessivo sono probabilmente eterozigoti composti piuttosto che veri omozigoti, a meno che i loro genitori non siano imparentati (→ *vedi consanguineità*), nel qual caso è probabile che siano omozigoti per la stessa mutazione per discendenza, ereditata da un antenato comune.

- In questa lezione abbiamo parlato di eredità autosomica recessiva ed abbiamo acquisito le seguenti conoscenze:
 - Le caratteristiche distintive di tale trasmissione
 - Abbiamo visto gli effetti della consanguineità
 - Abbiamo visto che in malattie autosomiche recessive, il fenotipo può essere causato da eterozigoti composti.
 - Abbiamo visto come alcune malattie ereditarie rappresentino fenocopie

- Abbiamo acquisito la competenza di:
 - Generare ed interpretare un pedigree familiare in cui sia trasmesso un carattere autosomico recessivo

Fine