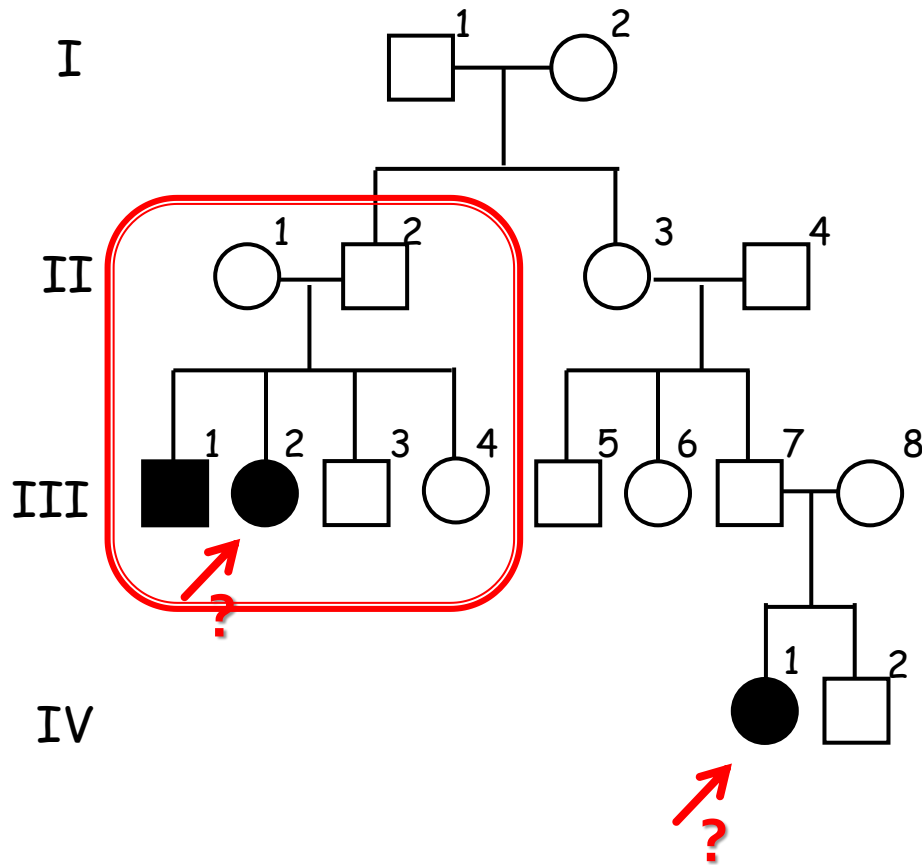


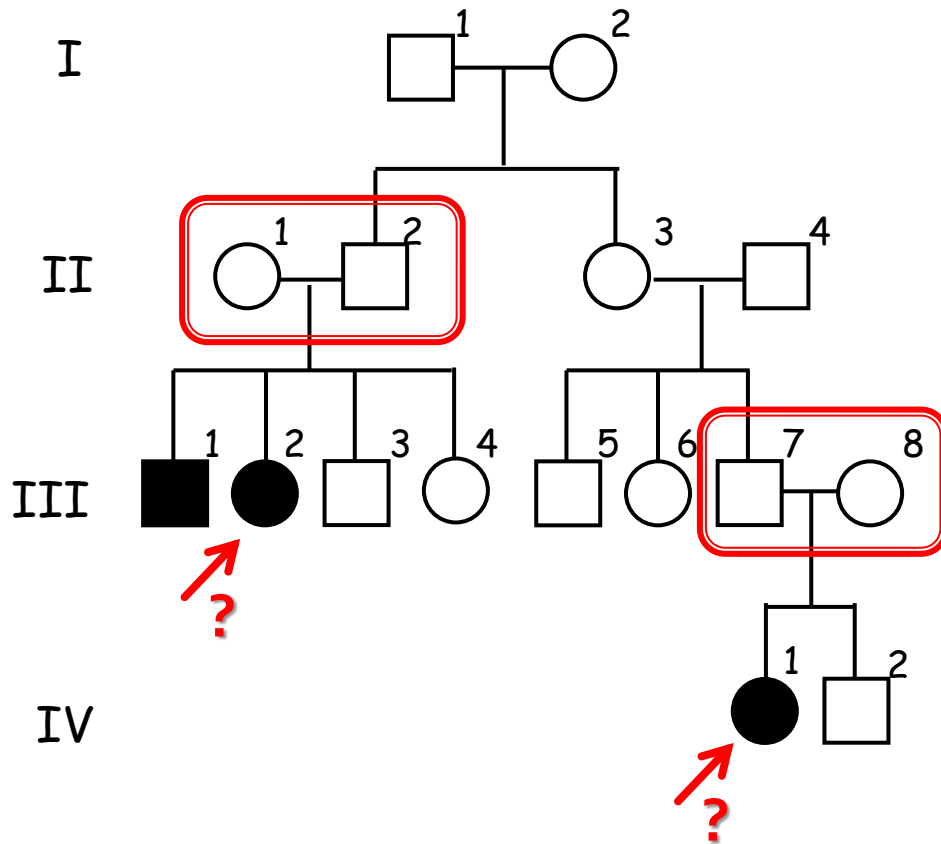
Imprinting Genomico

Una famiglia con trasmissione ereditaria non canonica



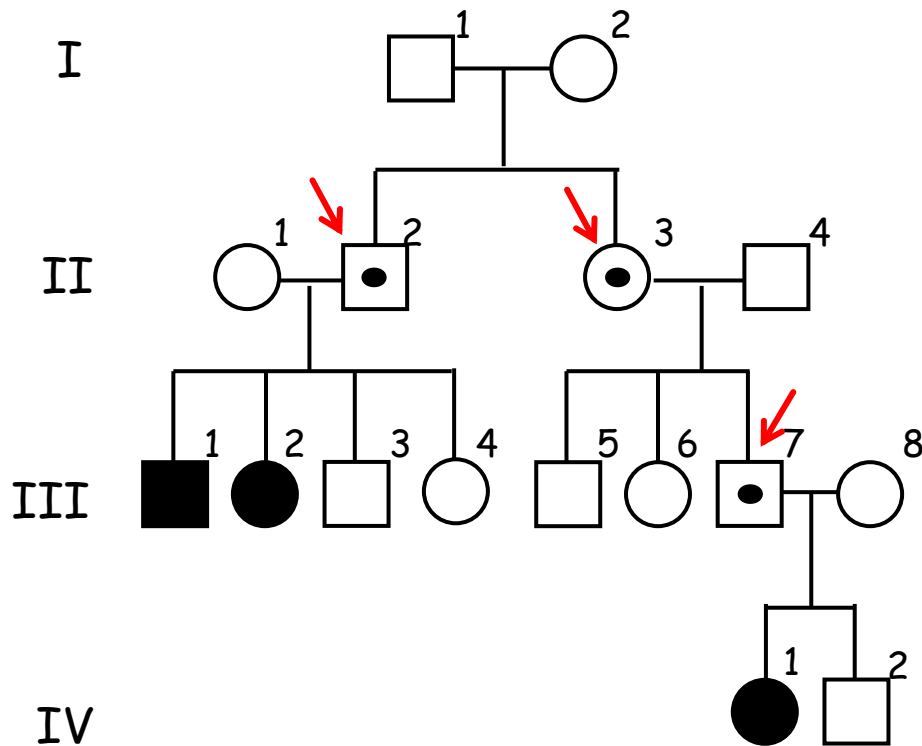
- I casi III-1 e III-2 sono affetti, indicando una trasmissione ereditaria
- Tuttavia il tipo di trasmissione è incomprensibile
- Se fosse *X-linked recessiva* la madre II-1 dovrebbe essere portatrice e il padre II-2 dovrebbe essere affetto: **ESCLUSA**
- Se fosse *X-linked dominante*, uno tra il padre o la madre dovrebbe essere affetto: **ESCLUSA**
- Se fosse *Y-linked*, non ci dovrebbero essere femmine affette: **ESCLUSA**
- Se fosse *autosomica dominante*, uno tra il padre o la madre dovrebbe essere affetto: **ESCLUSA**

Una famiglia con trasmissione ereditaria non canonica



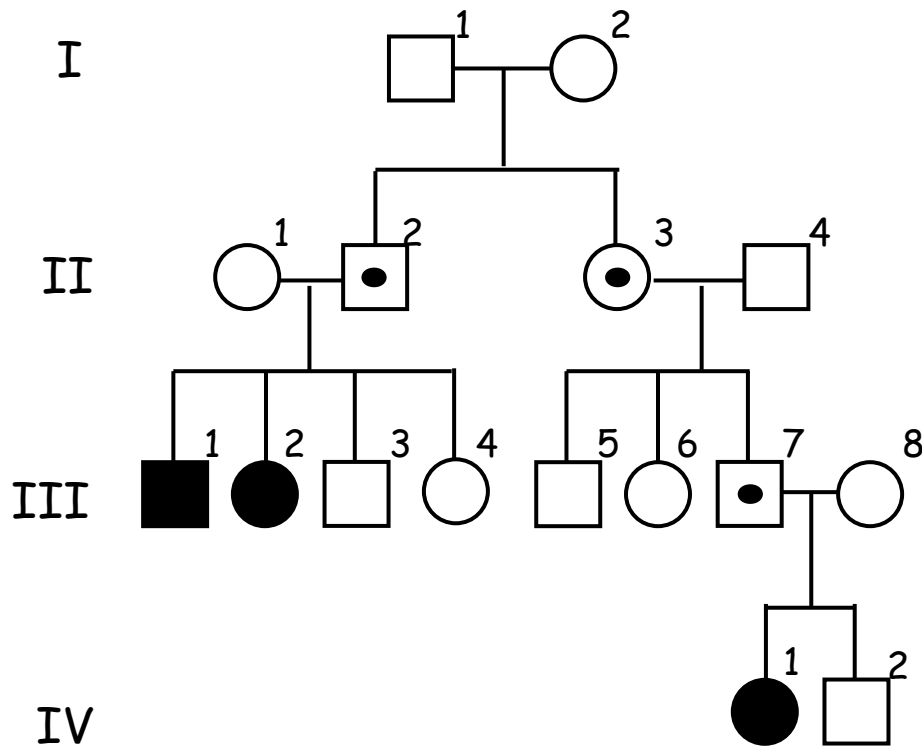
- Se fosse *autosomica recessiva*,
- II-1 e II-2 dovrebbero essere entrambi portatori,
- così come III-7 e III-8.
- Sebbene gli individui II-2 e III-7, che sono imparentati (zio e nipote), sarebbero plausibili portatori,
- gli individui II-1 e III-8 non hanno alcuna relazione tra loro:
- La probabilità che due individui non relati siano entrambi portatori dello stesso carattere recessivo (raro) presente nella famiglia è molto bassa.

Una famiglia con trasmissione ereditaria non canonica



- Seguiamo la trasmissione del carattere
- Escludiamo gli individui II-1 e III-8 per le ragioni prima dette. Allora:
- L'individuo II-2 ha obbligatoriamente trasmesso il locus a III-1 e III-2
- L'individuo III-7 ha trasmesso a IV-1
- L'individuo II-3 è presumibilmente portatore (sorella del portatore obbligato II-2) ed ha trasmesso il carattere a III-7

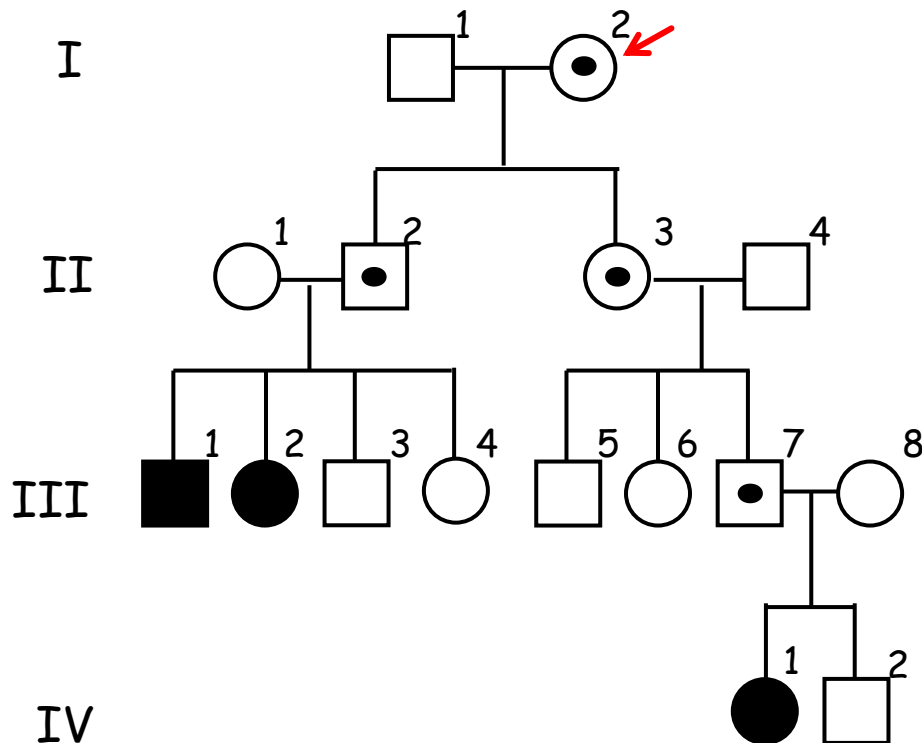
Una famiglia con trasmissione ereditaria non canonica



- Osserviamo le caratteristiche peculiari di questa trasmissione
- Il carattere sembra presentare entrambi i tipi di trasmissione autosomica:
 - dominante
 - Per quanto riguarda II-2 → III-1 e III-2
 - III-7 → IV-1
 - recessiva
 - II-3 → III-7

Una famiglia con trasmissione ereditaria non canonica

Imprinting Genomico



- Il comportamento di questa trasmissione è apparentemente:
 - Autosomica dominante se trasmessa dal genitore maschio
 - Autosomica recessiva se trasmessa dal genitore femmina
- Ciò suggerisce che il caso «fondatore» della famiglia sia il I-2 (femmina) e spiegherebbe il pedigree familiare appena descritto
- Questo tipo di trasmissione indica l'esistenza di un fenomeno detto «IMPRINTING GENOMICO»

Genomic Imprinting

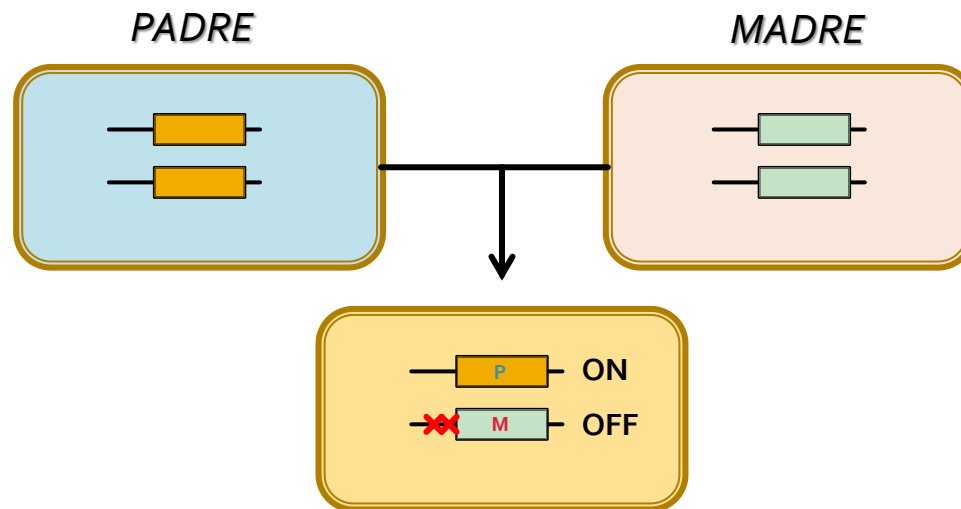
- Genomic imprinting (cos'è)
- Meccanismo molecolare
- Malattie dell'imprinting
- Pedigree

Genomic imprinting: cos'è ?

- I postulati di Mendel assumono che i geni del padre o della madre contribuiscano in egual misura alla formazione del tratto fenotipico, in accordo con il concetto di dominanza e recessività
- Questo è vero nella stragrande maggioranza dei casi, sia nelle piante che negli animali e nell'uomo
- Ma, per alcuni geni ciò NON E' VERO
- Questi sono i geni soggetti ad Imprinting

Genomic imprinting: cos'è ?

I geni soggetti ad imprinting sono espressi differentemente in dipendenza dal fatto che siano ereditati dalla madre o dal padre

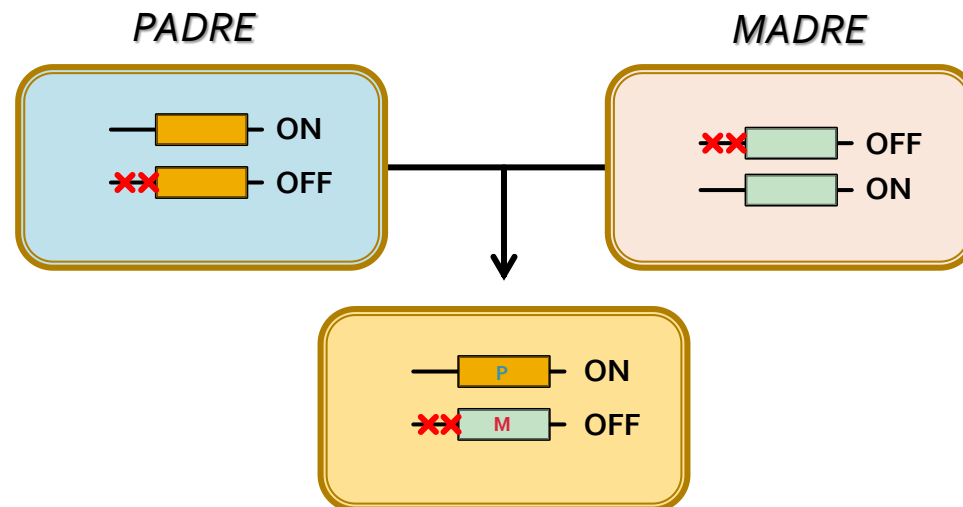


- Nella famiglia descritta, solo l'allele paterno può trasmettere il tratto «malato», in quanto unico ad essere espresso;
- invece non può essere trasmesso dall'allele materno perché silente

- L'imprinting genomico è un meccanismo di spegnimento dell'espressione genica
- Ciò che importa nell'imprinting è l'origine materna o paterna del gene:
 1. *imprinting paterno* significa che il gene ereditato dal padre è spento
 2. *imprinting materno* significa che il gene ereditato dalla madre è spento

Genomic imprinting: cos'è ?

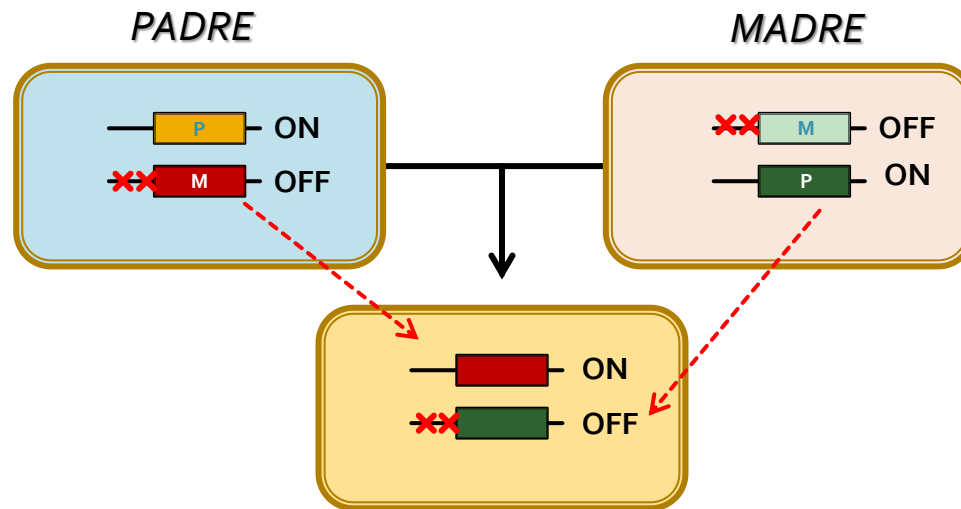
Ovviamente, anche nel genoma di madre e padre, i geni soggetti ad imprinting sono espressi differentemente



Ma nella progenie il gene espresso dipende solo dal genitore che lo ha trasmesso

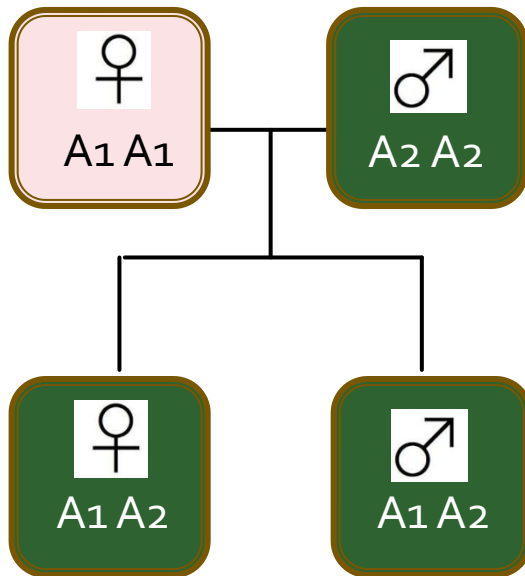
Genomic imprinting: cos'è ?

- Non importa se nella generazione precedente l'allele fosse spento o acceso
- → L'unica cosa che conta nell'imprinting è da quale genitore il gene è ereditato



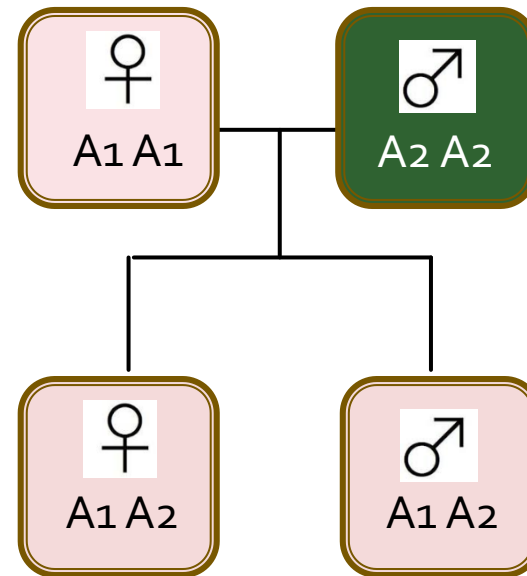
Imprinting = emizigosi funzionale

Imprinting Materno



La progenie esprime solo
l'allele verde paterno

Imprinting Paterno



La progenie esprime solo
l'allele rosa materno

*Il concetto di dominanza qui non ha significato
Gli alleli sono funzionalmente EMIZIGOTI: un solo allele è attivo*

Imprinting: frequenza di trasmissione

IMPRINTING MATERNO

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

→ AFFETTI

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

← PORTATORI

- 50% di affetti se mutante trasmesso da padre
- 50% di portatori se mutante trasmesso da madre

IMPRINTING PATERNO

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

→ PORTATORI

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

← AFFETTI

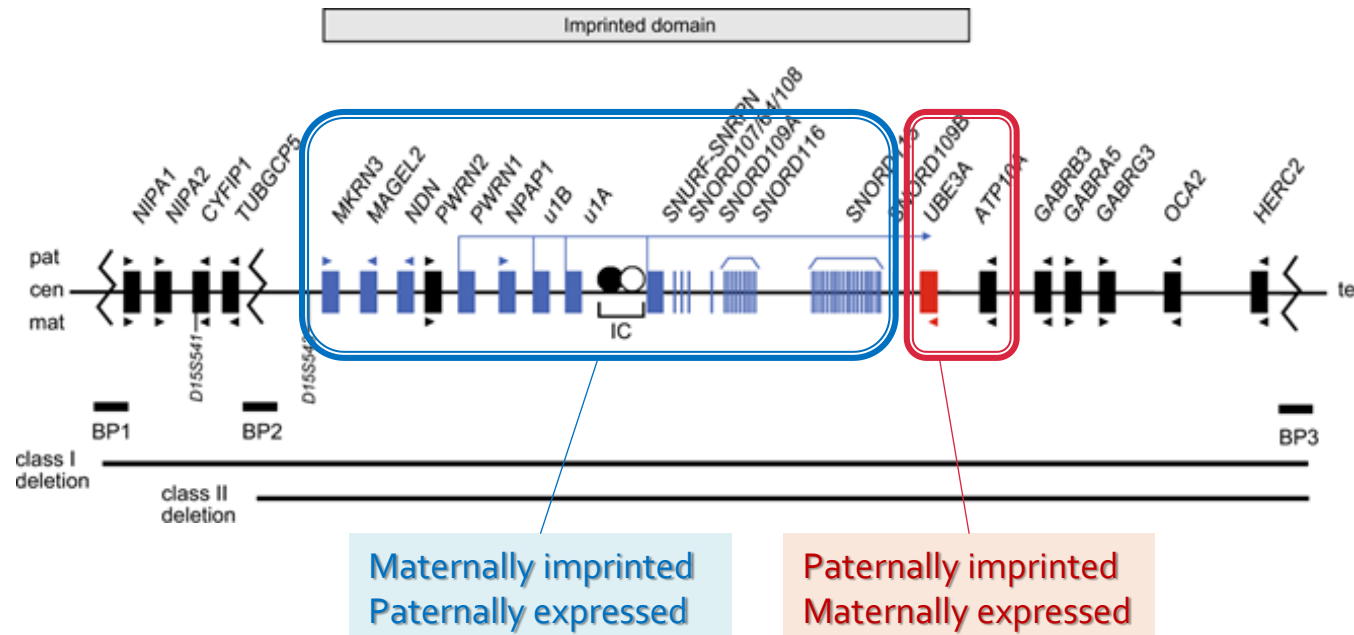
- 50% di affetti se mutante trasmesso da madre
- 50% di portatori se mutante trasmesso da padre

Malattie dell'imprinting

- Anomalie in geni imprinted sono evidenti se trasmesse attraverso l'allele normalmente attivo, derivante dal genitore *non-imprinted*:
 1. Mutazioni
 2. Delezioni
 3. Entrambi gli alleli derivanti da un genitore («disomia uniparentale»: errore cromosomico alla meiosi)
 - I casi 2 e 3 sono particolarmente deleteri, perché i geni *imprinted* sono spesso raggruppati insieme sul cromosoma
 - I due principali cluster di geni *imprinted* si trovano sui cromosomi 15q11-13 e 11p15.5
-
- Noti *esempi di malattie dell'imprinting*:
 - Sindromi di Prader-Willi e di Angelman (15q11-13)
 - Sindrome di Beckwith-Wiedemann (11p15.5)
-

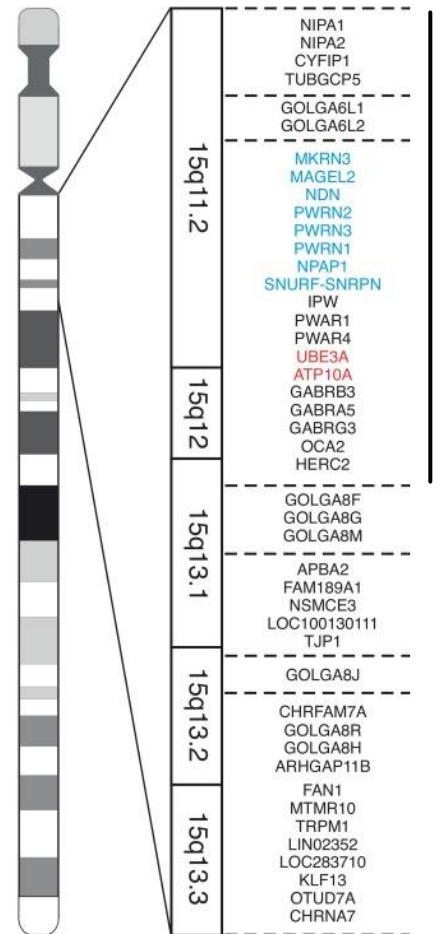
Sindrome di Prader-Willi e di Angelman

- Si tratta di una malattia da geni contigui, causata dalla perdita di funzione di geni che si trovano nella regione cromosomica 15q11-13
- In questa regione sono presenti svariati geni: alcuni con imprinting materno, altri imprinting paterno



Sindrome di Prader-Willi e di Angelman

- Gli eventi molecolari frequentemente associati alla sindrome sono:
 1. Delezioni (70% dei casi)
 2. Disomia uniparentale (25% dei casi)
 3. Difetti nei centri di imprinting (<5%)
 4. Traslocazioni cromosomiche (<1%)



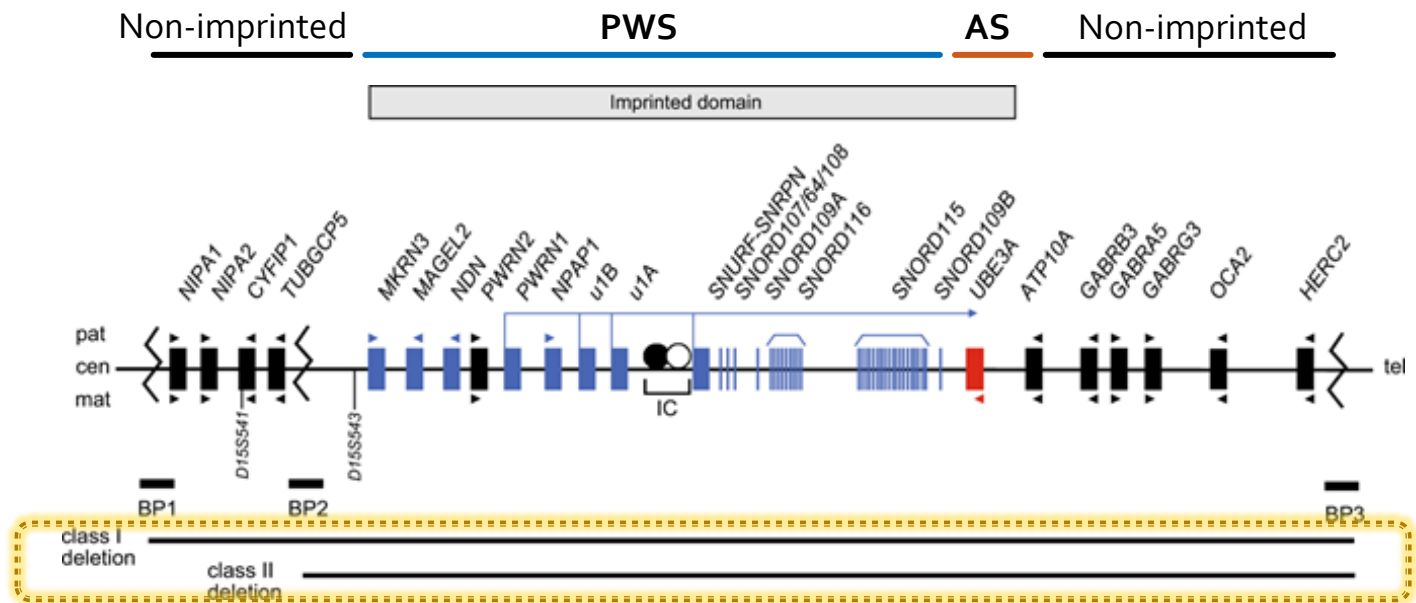
Tali alterazioni spesso avvengono de novo nelle cellule germinali o nelle prime fasi di sviluppo embrionale

Sindrome di Prader-Willi e di Angelman

Chromosome 15



Le delezioni implicate nelle sindromi di Prader-Willi e di Angelman spesso coinvolgono due regioni ad imprinting opposto



Sindromi di Prader-Willi e di Angelman

Per le ragioni prima dette, le delezioni nella regione 15q11-13 causano una diversa sindrome a seconda che siano trasmesse per via materna o paterna

Delezione dal padre +
alleli *imprinted* inattivi
dalla madre



Sindrome di Prader-Willi

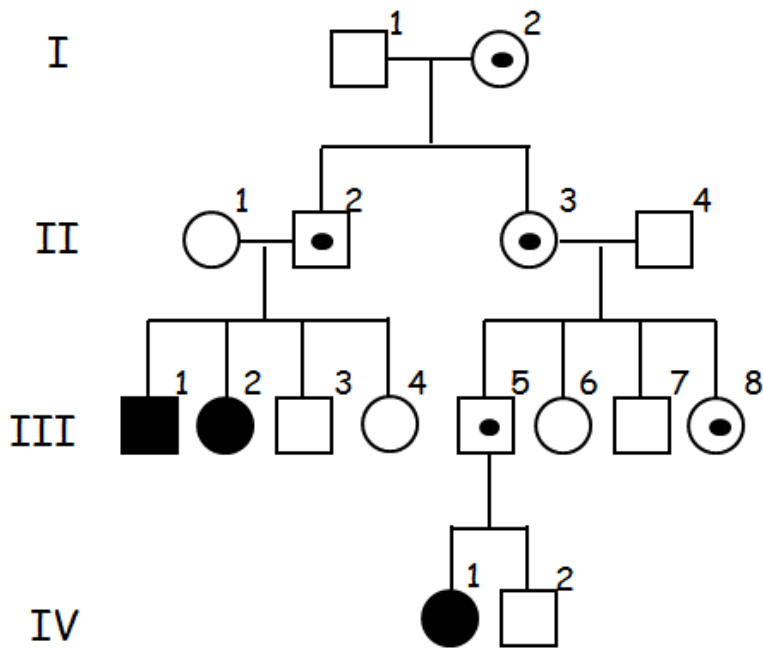
Delezione dalla madre +
alleli *imprinted* inattivi dal
padre



Sindrome di Angelman

Sindromi di Prader-Willi e di Angelman

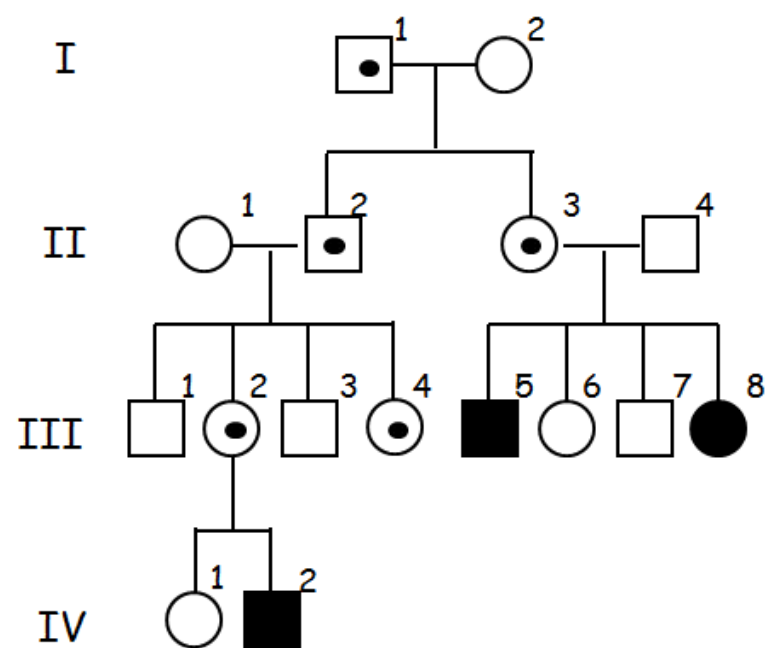
Maternal Imprinting



Prader-Willi syndrome (*SNRPN*)

- Malattia trasmessa solo da maschi
- Femmine portatrici trasmettono gene *imprinted*, ma non malattia

Paternal Imprinting



Angelman syndrome (*UBE3A*)

- Malattia trasmessa solo da femmine
- Maschi portatori trasmettono gene *imprinted*, ma non malattia

Sindromi di Prader-Willi e di Angelman

PRADER-WILLI

- È una complessa condizione genetica, le cui caratteristiche comprendono:
 1. *nell'infanzia*, da tono muscolare debole (ipotonia), difficoltà di alimentazione, scarsa crescita e sviluppo ritardato.
 2. *successivamente*, gli individui affetti sviluppano un appetito insaziabile, che porta ad una grave forma di obesità.



- Si presenta con una frequenza di 1:10 000 / 30 000 individui.
- Se l'obesità è tenuta sotto controllo, l'aspettativa di vita è quasi normale

ANGELMAN

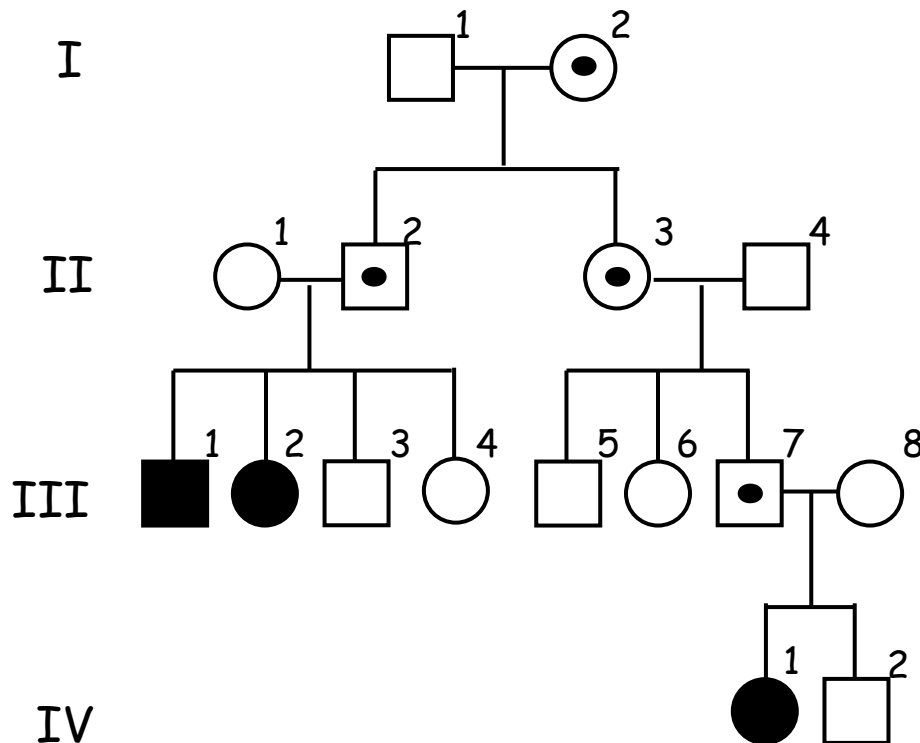
- È una complessa condizione genetica che colpisce principalmente il sistema nervoso.
- Le caratteristiche questa condizione comprendono:
 1. sviluppo ritardato,
 2. disabilità intellettiva,
 3. gravi disturbi del linguaggio
 4. problemi di movimento ed equilibrio (atassia).
 5. La maggior parte dei bambini affetti ha anche crisi ricorrenti (epilessia)
 6. I bambini con sindrome di Angelman hanno in genere un comportamento eccitabile con risate e battiti delle mani.



- Si presenta con una frequenza di 1:12 000 / 20 000 individui.
- L'aspettativa di vita è quasi normale.

Il rischio di essere portatore sano

Imprinting Genomico



- Riprendiamo il pedigree descritto all'inizio di questa lezione
- Possiamo notare che gli individui III-5 e III-6 sono potenziali portatori essendo la madre portatrice *imprinted*
- Per ciascuno di essi, la probabilità di ricevere il carattere è del 50%
- Ciò è particolarmente rilevante per l'individuo III-5. In quanto maschio, se portatore, potrebbe trasmettere la malattia alla propria progenie
- Ciò non è vero per III-6: in quanto femmina, non può trasmettere la malattia, ma solo il locus *imprinted*

FINE