

# MODALITA' DI TRASMISSIONE DEI CARATTERI EREDITARI UMANI

Cdl Tecnici di Lab. Biomedico  
Aa. 2011-12 Prof.ssa Flavia Frabetti

*A premessa di tale parte bisogna definire i “caratteri”...*

***Famigliare*** - carattere che tende a manifestarsi tra i membri di una stessa famiglia (cause genetiche e/o ambientali)

***Congenito*** - carattere clinicamente presente alla nascita, non necessariamente ereditato. Infezioni o traumi endouterini in gestazione

***Ereditario*** - carattere trasmesso di generazione in generazione secondo le leggi della eredità

***Genetico*** - carattere riconducibile ad alterazioni del patrimonio genetico, non necessariamente ereditabile

**Patologie ereditarie monogeniche circa 6.000,  
di cui moltissime molto rare, 1-2 % delle patologie**

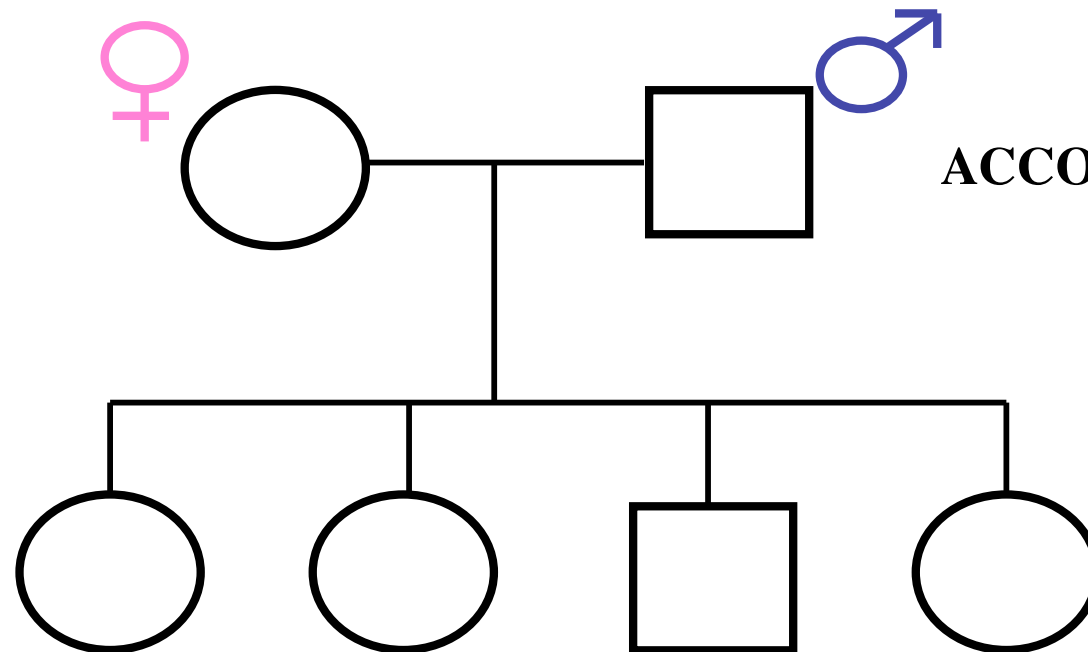
***OMIM Online Mendelian Inheritance in Man  
(literature database)***

# LA GENETICA MENDELIANA NELLA SPECIE UMANA

**NO INCROCI PROGRAMMATI!  
SI ANALIZZANO I RISULTATI DEGLI  
INCROCI GIA' AVVENUTI**

## ALBERI GENEALOGICI

Si ricostruisce  
la struttura della  
famiglia, componenti,  
sesso, relazioni di  
parentela, presenza o  
meno del carattere



ACCOPPIAMENTO

PROGENIE  
in ordine di nascita  
(da sn a dx)

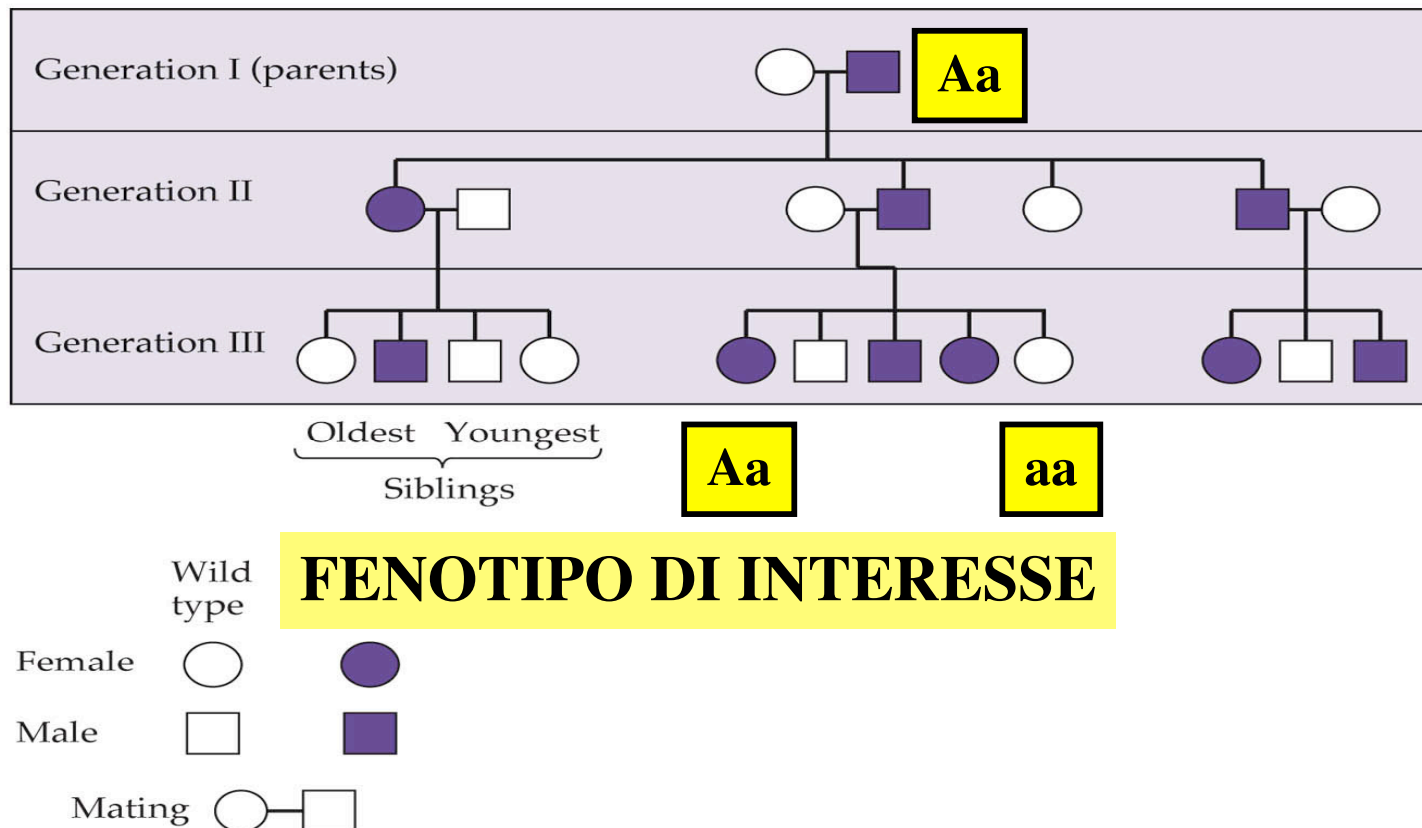
□ Male  
○ Female  
◇ Sex unknown

□ ○ Unaffected  
■ ● Affected  
◻ ◉ Carrier (optional)

◻ ◉ Consanguineous marriage (optional)  
◻ ◻ Twins  
◻/◉ ◉/◻ Dead

# Eredità AUTOSOMICA DOMINANTE

modalità di trasmissione ereditaria di un carattere mendeliano il cui allele responsabile è localizzato su un **autosoma** ed è sufficiente a determinare la manifestazione del carattere anche se presente in una sola copia (in eterozigosi).  $A A$     $A a$



**IL CARATTERE SI MANIFESTA ANCHE SE PRESENTE IN SINGOLA COPIA (in eterozigosi)**

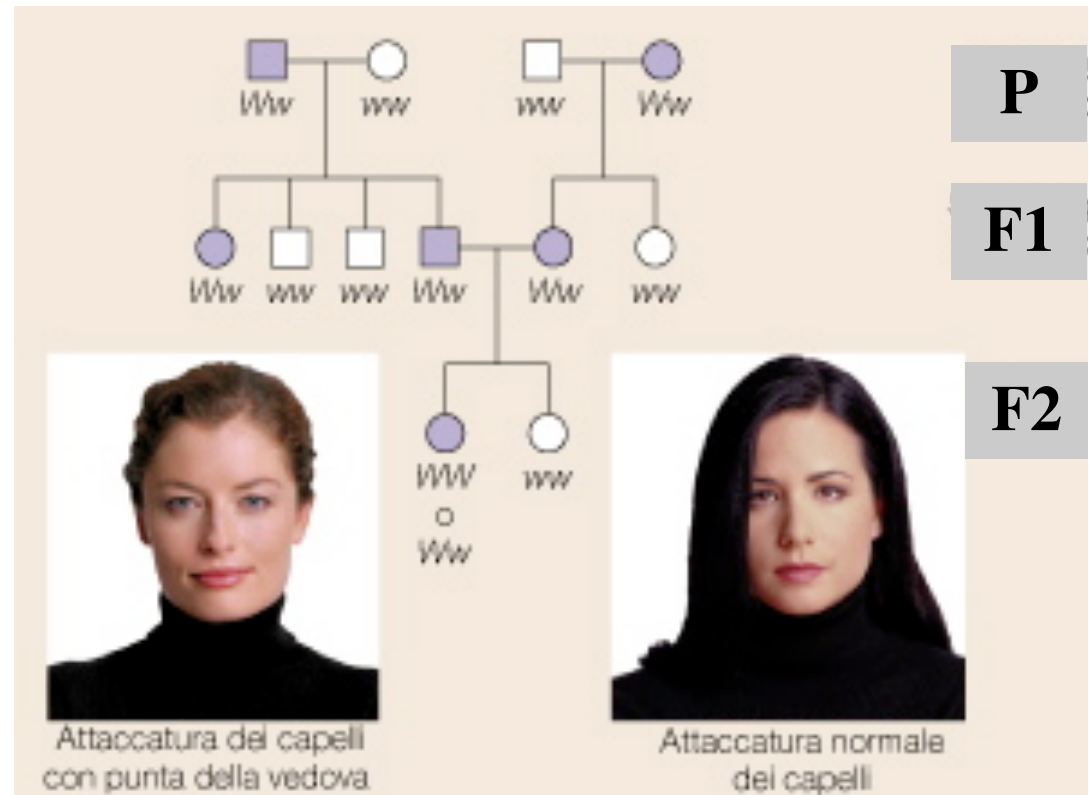
## Eredità autosomica dominante

Eempi:

**ATTACCATURA CAPELLI**

**PROGNATISMO**

**FOSSETTA NEL MENTO**



## MALATTIA AUTOSOMICA DOMINANTE

(**Acondroplasia** - nanismo: mancanza di corretta crescita cartilagine)

- l'individuo affetto ha di solito almeno un genitore affetto
- colpisce entrambi i sessi
- è trasmessa da entrambi i sessi
- caso tipico Aa x aa (“affetto” x sano)  
ogni figlio ha 50% di probabilità di essere affetto

# ACONDROPLASIA

assenza di sviluppo (*a-plasia*)  
della cartilagine (condro)

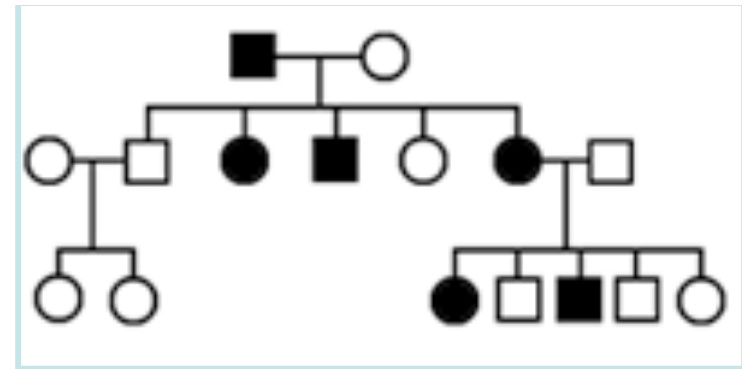
Malattia autosomica dominante  
(1/25.000 nati vivi)

A = allele mutato

a = allele normale

Rischio del 50%

**NB: AA aborto spontaneo**



P

Aa X aa

F1

Aa    Aa

aa    aa

malati

sani

# ACONDROPLASIA

assenza di sviluppo (aplasia)  
della cartilagine (condro)

Malattia autosomica dominante  
(1/25.000 nati vivi)

**A** = allele mutato

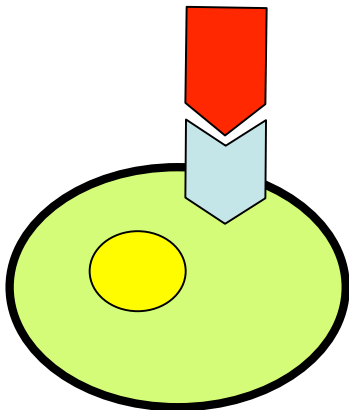
**a** = allele normale

**Locus 4p16.3**

proteina di membrana, FGF-R3 recettore per il FGF  
(*fibroblast growth factor*).

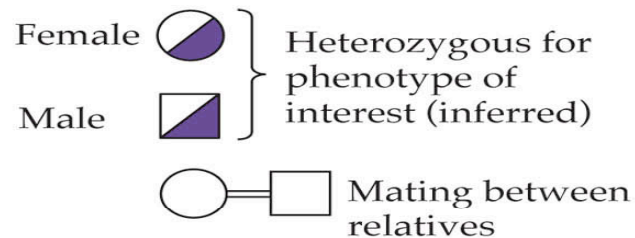
Il codone 380: GGG → AGG. Glicina → arginina  
G380R mutazione proteina

FGF-R3 è un regolatore negativo della proliferazione  
e diff dei condrociti e la sua mutazione porta ad  
acquisizione di funzione, funziona anche se non lega  
FGF le cell della cartilagine non proliferano a dovere  
con saldatura precoce di diafisi ed epifisi prima che  
sia sufficientemente cresciuta la cartilagine su cui si  
sagomerà l'osso nella ossificazione.

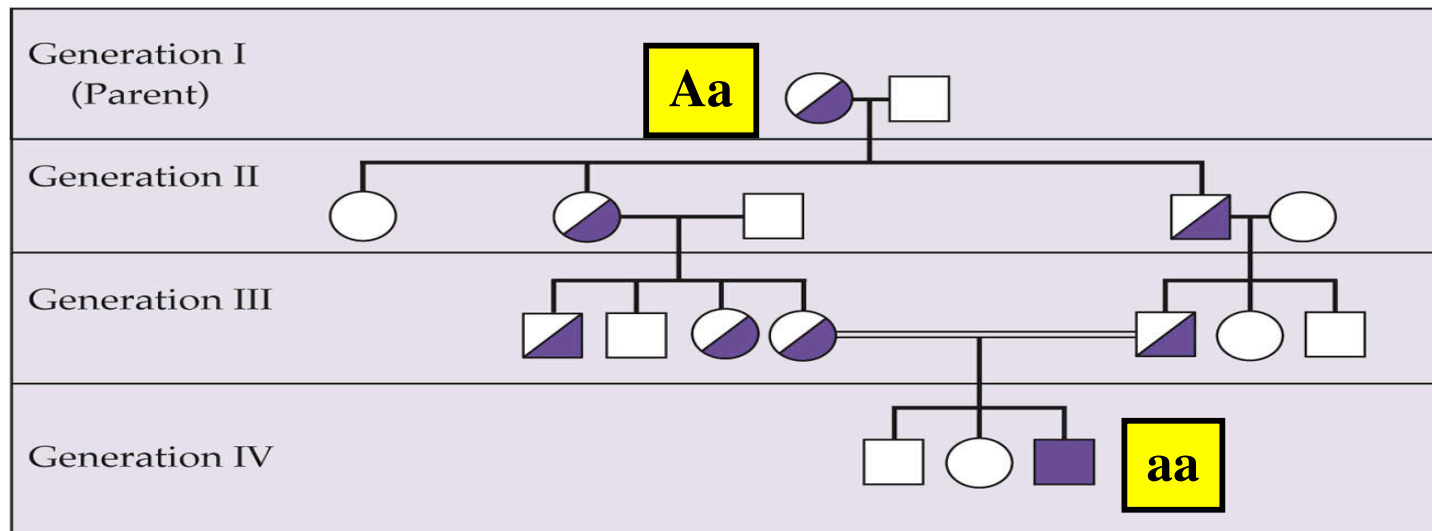


# Eredità AUTOSOMICA RECESSIVA

modalità di trasmissione ereditaria di un carattere mendeliano il cui allele responsabile è localizzato su un **autosoma** e determina la manifestazione di un carattere solo se presente in due copie (in omozigosi). a a



**Portatori** che non manifestano il carattere



**IL CARATTERE SI MANIFESTA SOLO SE PRESENTE IN DUE COPIE (in omozigosi)**



**Tratto  
recessivo  
(esempi:  
lobi attaccati,  
capelli rossi)**

**CENTINAIA DI  
MALATTIE  
MENDELIANE**

**tra cui**

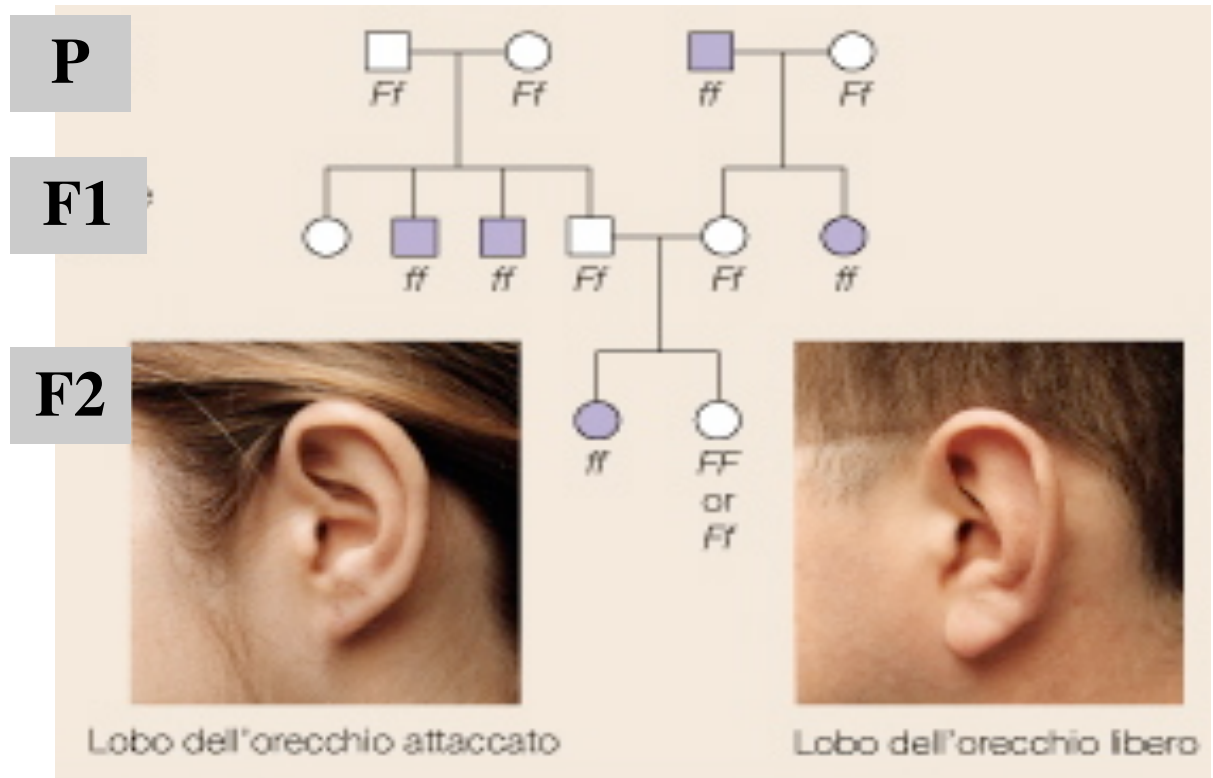
**Talassemia beta**

**Fibrosi cistica**

**Fenilchetonuria**

**MALATTIA AUTOSOMICA RECESSIVA  
(Albinismo)**

- l'individuo affetto ha di solito genitori **non affetti**
- i genitori degli affetti sono **portatori** asintomatici
- colpisce entrambi i sessi
- è trasmessa da entrambi i sessi
- caso tipico  $Aa \times Aa$  (portatore sano x portatore sano)  
ogni figlio avrà un **25%** di probabilità di essere affetto



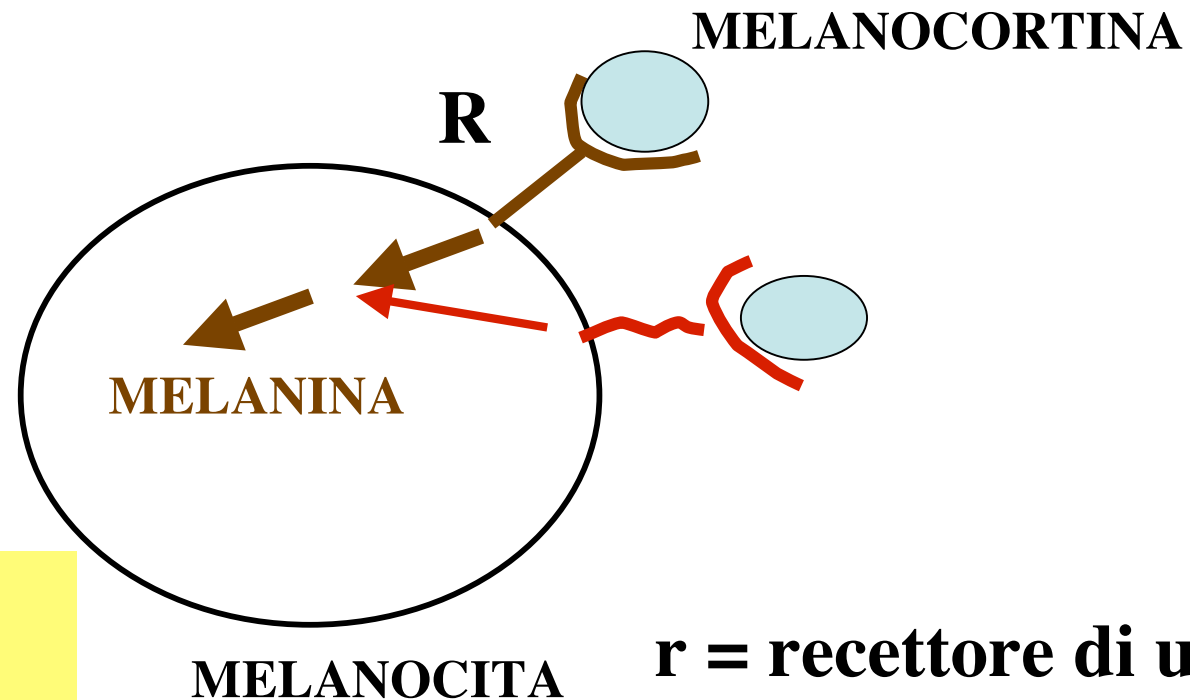
# EREDITA' AUTOSOMICA RECESSIVA

*MC1R*

*MELANOCORTIN 1  
RECEPTOR*

16q24.3

**CAPELLI ROSSI**  
**genotipo rr**

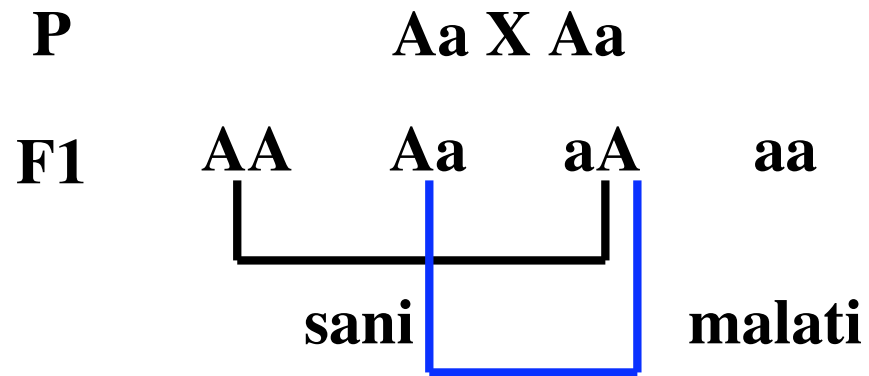


## Melanociti

Cell. dell'epidermide  
seconde solo ai  
cheratinociti con granuli  
nel citopl.detti melanosomi  
contenenti melanina

**r = recettore di un H  
melanocito-stimolante**  
il processo non arriva  
fino in fondo e si blocca  
prima di dare melanina

**ALBINISMO** mancata produzione di melanina  
 (Carattere autosomico recessivo (1:35.000  
 oculo-cutaneo) In Italia stima 2500-5000 casi



**A = allele normale**

**a = allele mutato**

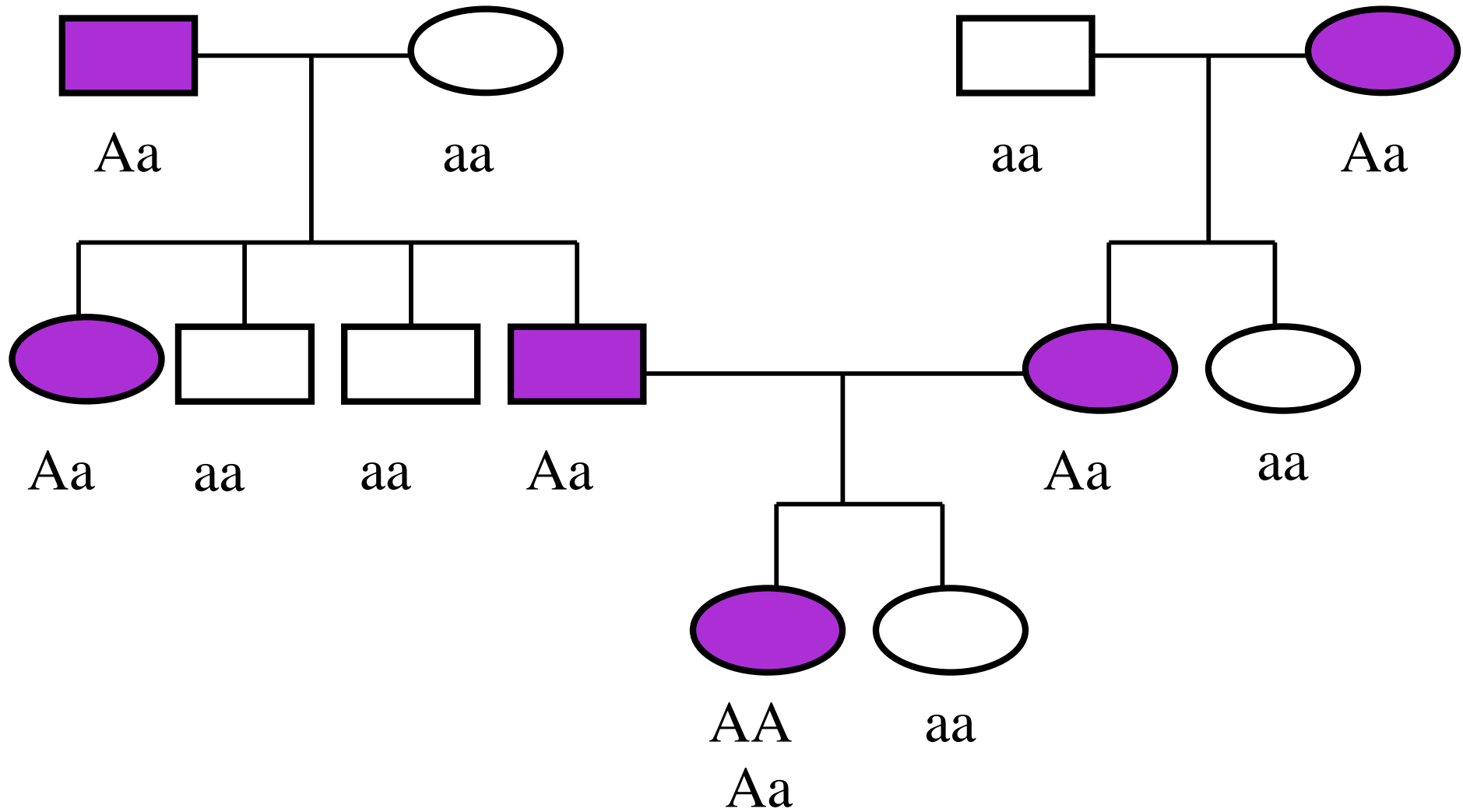
**Rischio del 25%**

portatori  
 possono trasmettere il tratto

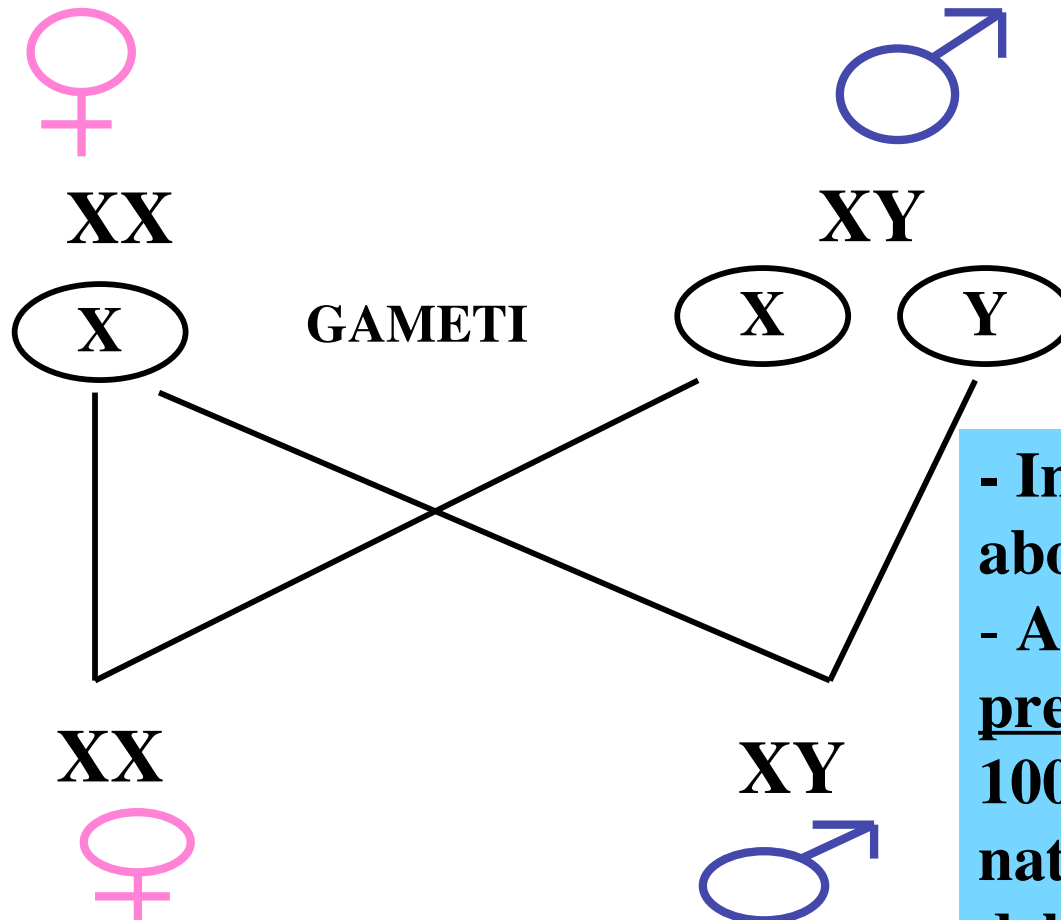
**Crom 11**

Tirosina in melanina ad opera dell'enzima *tirosinasi*  
 Il gene per questo E è in 11q14  
 L'allele che causa l'albinismo è una **versione mutata del gene per la tirosinasi**; se un individuo è Aa ha almeno qualche copia dell'enzima funzionale e può produrre in modo sufficiente melanina

CARATTERE IN VIOLA (A) DOMINANTE O RECESSIVO?



# I CROMOSOMI SESSUALI



Rapporto di  
concepimento 1:1

- In utero in realtà più aborti di femmine  
- Alla nascita leggera prevalenza di maschi 100:106, ma osserviamo i nati vivi e non il prodotto del concepimento: la mortalità neonatale delle femmine è minore ciò compenserebbe il dato ad arrivare a 1:1

PRESENZA O ASSENZA DI **Y** :

(GENE: *Sry* per sviluppo gonadi in testicoli)

## DETERMINAZIONE GENETICA DEL SESSO

**OLIMPIADI 1968**



**9 TIPI DI SESSO:**

**GENETICO**

**GONADICO**

**GAMETICO**

**GENITALE**

**ORMONALE**

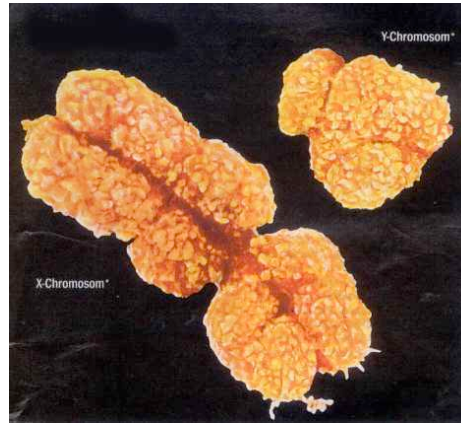
**FENOTIPICO**

**SOCIALE**

**ANAGRAFICO**

**PSICOLOGICO**

## Cromosomi X e Y



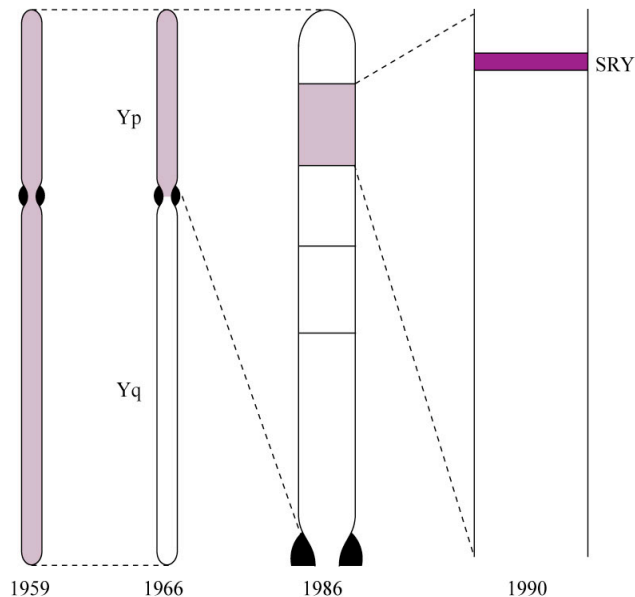
**Cromosoma Y: 78 geni per proteine, 58 Mbp**  
**Cromosoma X: 1098 geni, 155 Mbp**

### Perché così diversi? Come si sono evoluti?

I cromosomi X e Y ebbero origine, centinaia di milioni di anni fa come una coppia di omologhi, poi sul cromosoma destinato a diventare l'Y si sarebbe avuto un evento di mutazione con **definizione del gene di determinazione maschile (SRY)**. Col tempo Y si è ridotto ad un frammento dell'originale, in quanto questi cromosomi avrebbero cessato di ricombinarsi in lunghi tratti che sono andati persi portando i cromosomi a divergere significativamente.

**1990: SRY - Sex-determining Region on Y**  
**regione dell'Y che determina il sesso-**  
**(piccolo gene con 1 solo esone)**

La proteina (**fattore di trascrizione 204aa**), determina la formazione dei testicoli (TDF o **fattore di determinazione testicolare**), attivando altri geni su cromosomi diversi. Poi **testosterone** ed altri ormoni modellano i caratteri maschili. **Altri geni su Y sono indispensabili per la normale funzione testicolare nella spermatogenesi e fertilità maschile.**



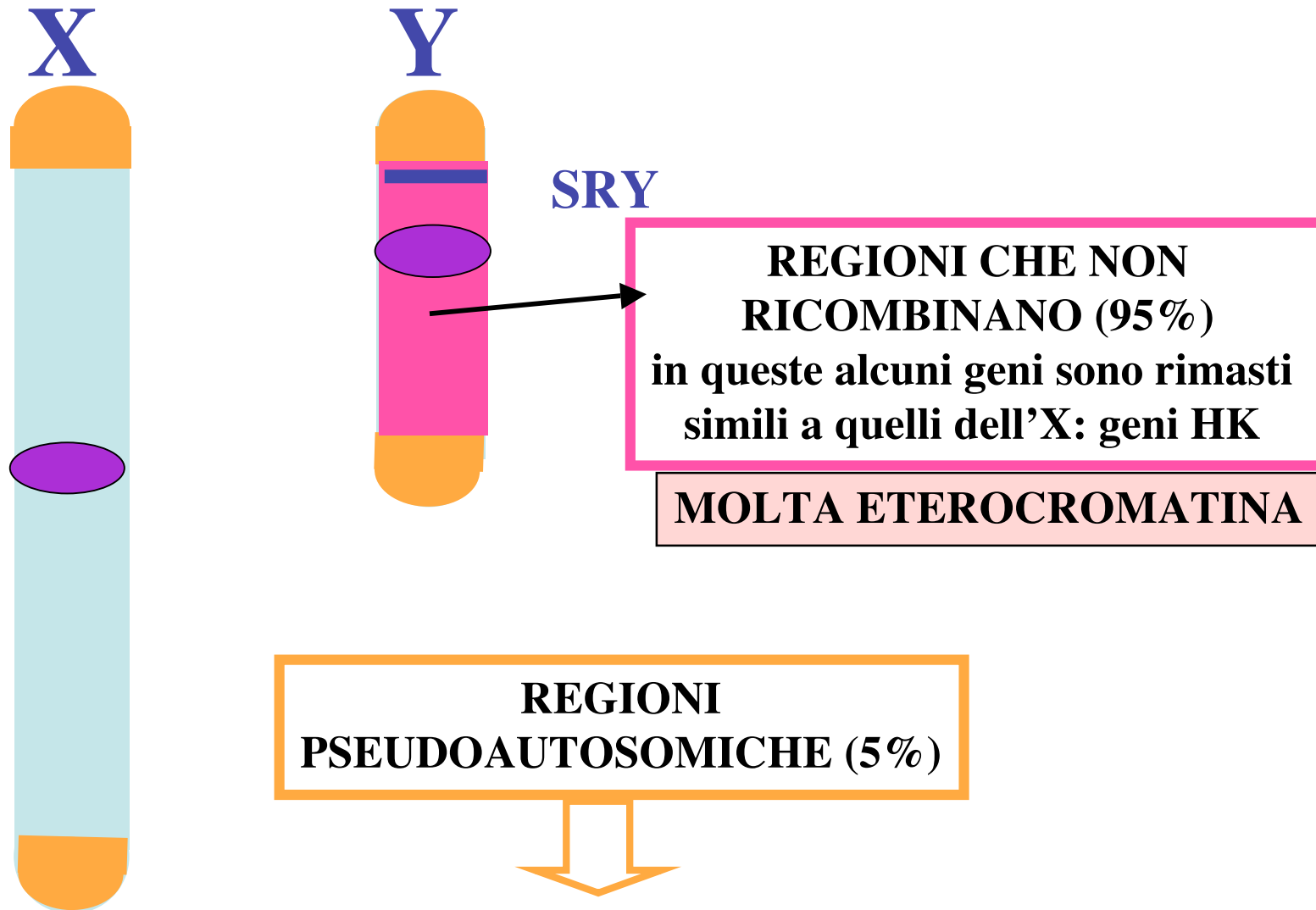
**Piccolo e acrocentrico**  
**(gruppo G)**  
**50 Mb**  
**78 geni per proteina**



**19 Giugno 2003**



# STRUTTURA MOLECOLARE DEL CROMOSOMA Y



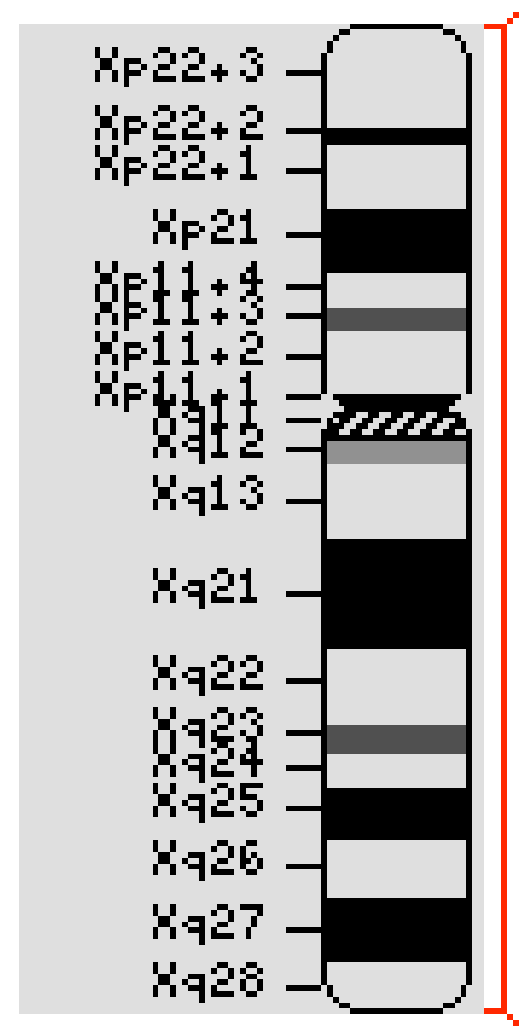
**APPAIAMENTO IN MEIOSI**

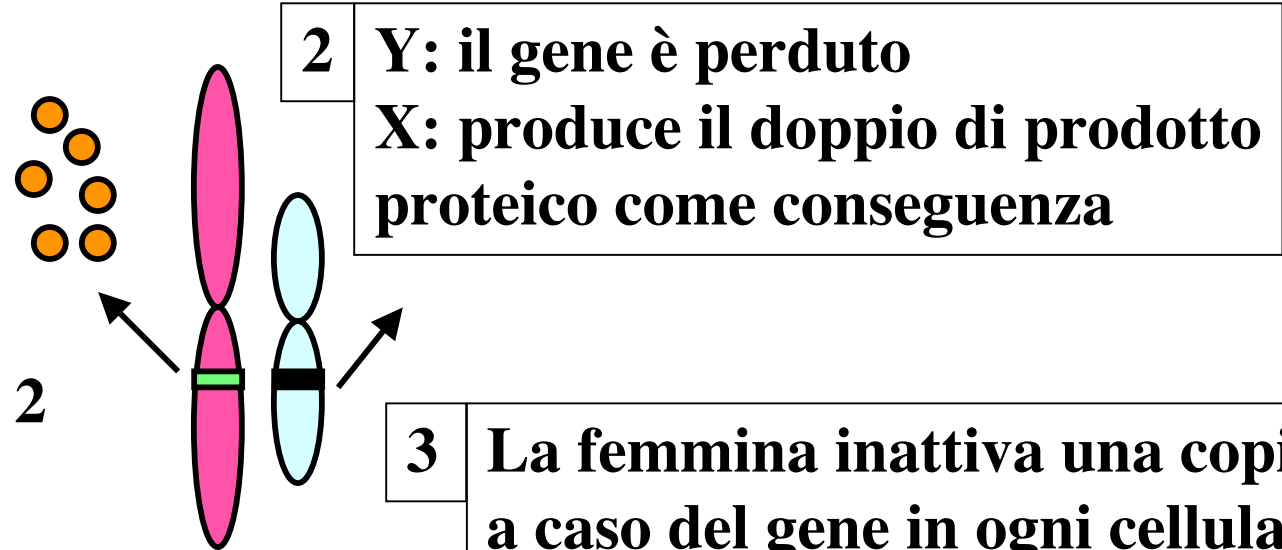
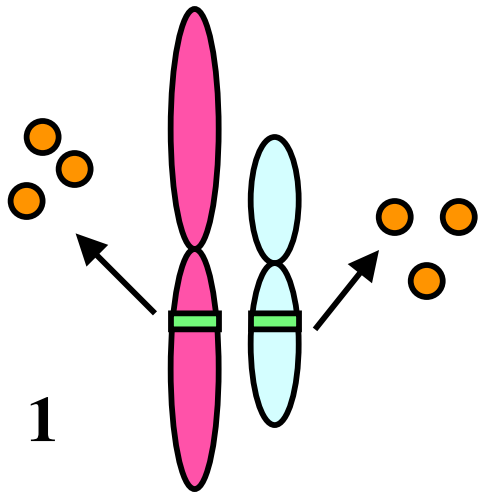
17 Marzo 2005



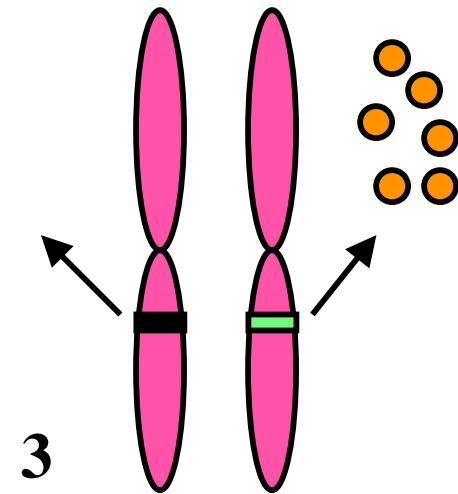
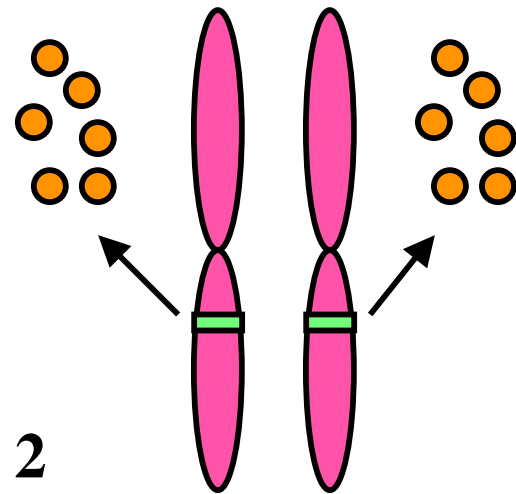
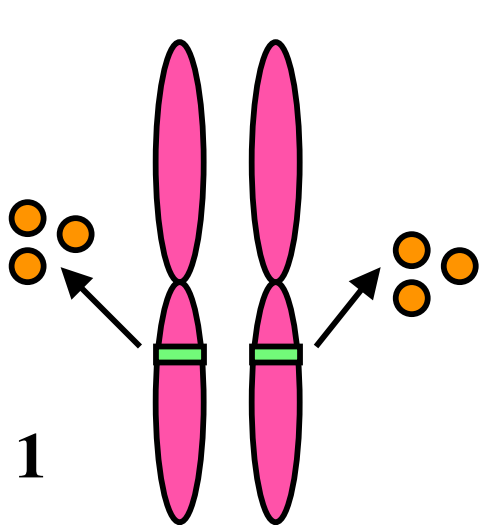
**Cromosoma submetacentrico  
medio (gruppo C) 155 Mbp  
1098 geni**

## Ideogram





**3** **La femmina inattiva una copia a caso del gene in ogni cellula**



**Compensazione delle perdite: i geni perduti da Y con controparte su X sono più attivi, ma poi si inattiva 1 dei 2 X nelle femmine. Sfuggono i geni attivi su Y, situati sul cr.X**

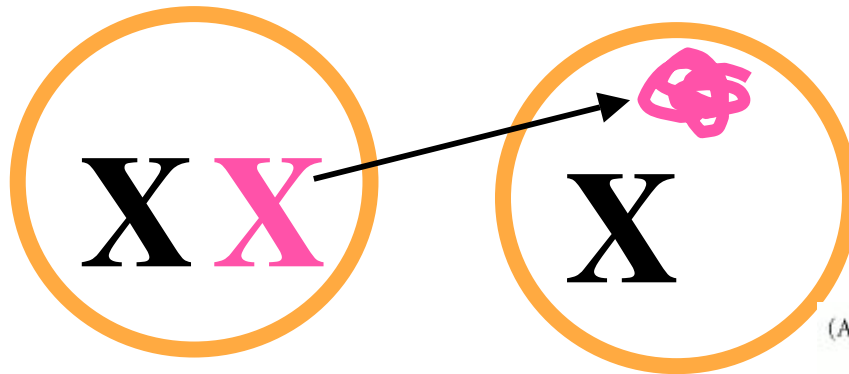
# INATTIVAZIONE DELL'**X** NELLE FEMMINE

durante lo sviluppo embrionale (15°-16° giorno)

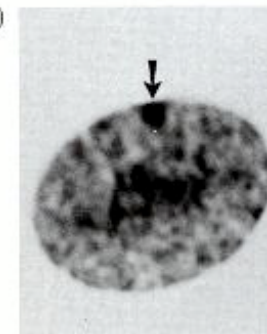
Uno qualsiasi dei due cromosomi X si condensa e si inattiva (la maggior parte dei geni, alcuni rimangono attivi)

—————> **CORPO DI BARR**

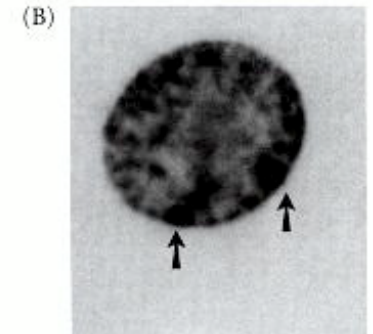
Si riattiva solo durante la meiosi (gonadi) per formare gameti



Il numero di corpi di Barr varia con il numero di cromosomi X



**XX**  
Un corpo  
di Barr



**XXX**  
Due corpi  
di Barr

## INATTIVAZIONE DELL'X NELLE FEMMINE: mosaicismo

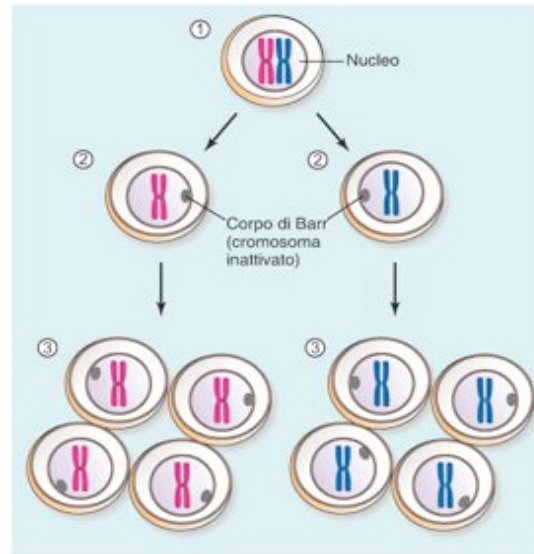
MOSAICO DI  
CELLULE



MITOSI



FENOTIPO A MOSAICO



- L'inattivazione del cromosoma X avviene intorno al 15°-16° giorno dell'embriogenesi (l'embrione è composto di circa 5000 cellule).

- Dopo che un cromosoma X è stato inattivato tutti i discendenti clonali di quella cellula mantengono inattivato lo stesso X.



### Gatti a “guscio di tartaruga”

Effetti VISIBILI della inattivazione dell'X, dove si trova il gene che determina il colore rosso o nero del pelo

Le femmine hanno una versione nera su un X e rossa sull'altro

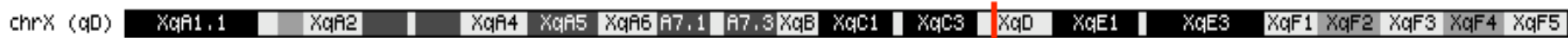
Un gene diverso è responsabile per le aree bianche

## Livello molecolare:

### Medium e large ncRNAs es. Xist (17 Kb)

#### Inattivazione del cromosoma X:

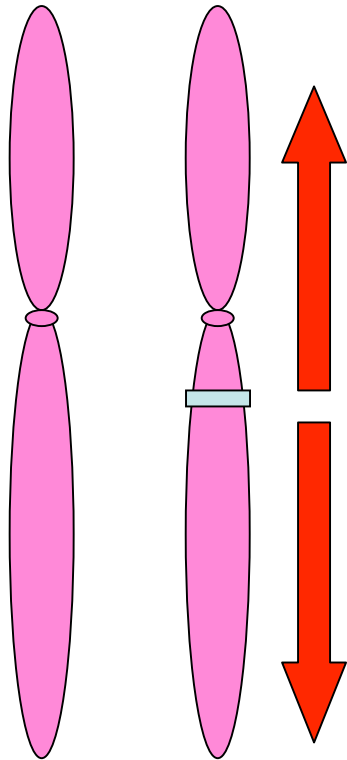
- Processo che avviene precocemente durante lo sviluppo embrionale nelle cellule femminili in mammiferi.
- Necessario per la compensazione del dosaggio genico
- Regolato da diversi fattori, tra cui la regione XIC (X inactivation center)



- Espresso esclusivamente dalla regione XIC del cromosoma X inattivo
- Non codifica per proteine (ncRNA)
- Localizza nel nucleo
- Possiede varianti di splicing
- Durante l'inattivazione del cr. X, è implicato nel regolare la metilazione degli istoni

# INATTIVAZIONE CROMOSOMA X

## Processo molecolare **selettivo**



Geni che **NON** vengono inattivati:

1. XIST stesso, inattivo nel cromosoma che non subisce l'inattivazione;
2. tutti i geni localizzati nella parti più telomeriche (regioni pseudoautosomiche), conservate sull'Y
3. i geni *housekeeping* (HK) localizzati al di fuori delle regioni pseudoautosomiche e conservati tra cromosoma X e Y

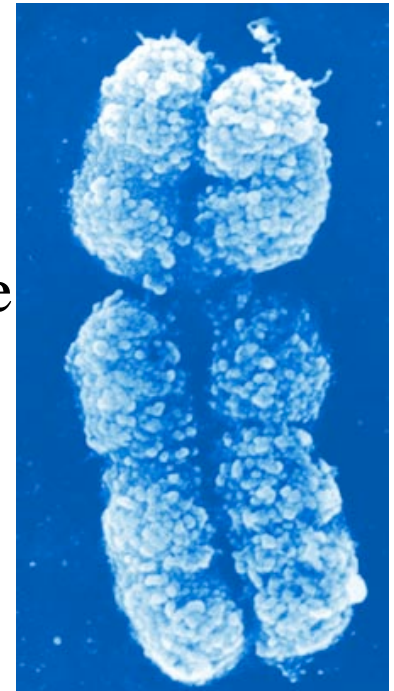
*Xist: X (inactive)-specific transcript*

Xq13.2

Agisce in *CIS*

## EREDITA' X-linked

è un tipo di trasmissione ereditaria dei caratteri i cui determinanti sono localizzati sui cromosomi del sesso, ad eccezione di quelli presenti nelle regioni pseudoautosomiche



I geni “X-linked” sono ereditati in modo particolare

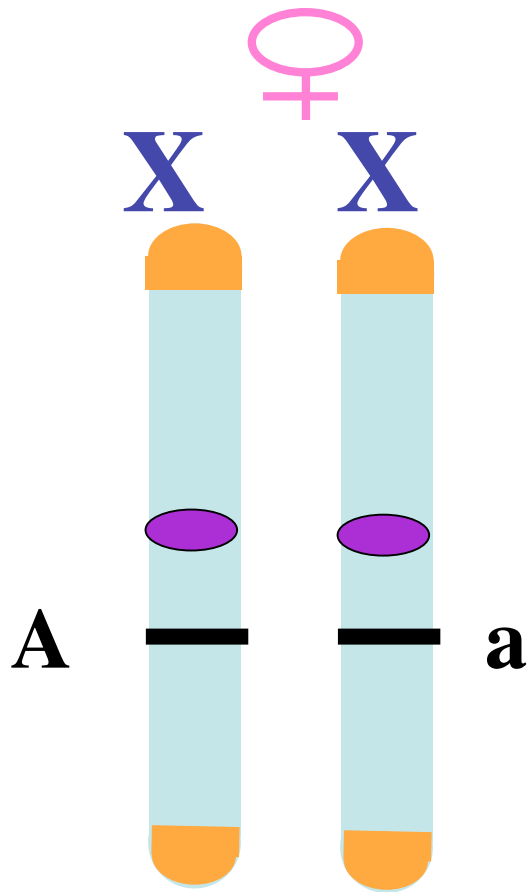
Eredità *diaginica* (dal greco *dià*= attraverso *ginaikòs*= donna) perché si trasmette attraverso la donna

- 1) Il maschio eredita il suo unico cromosoma X dalla madre
- 2) Per i caratteri legati all'X sarà in **EMIZIGOSI**

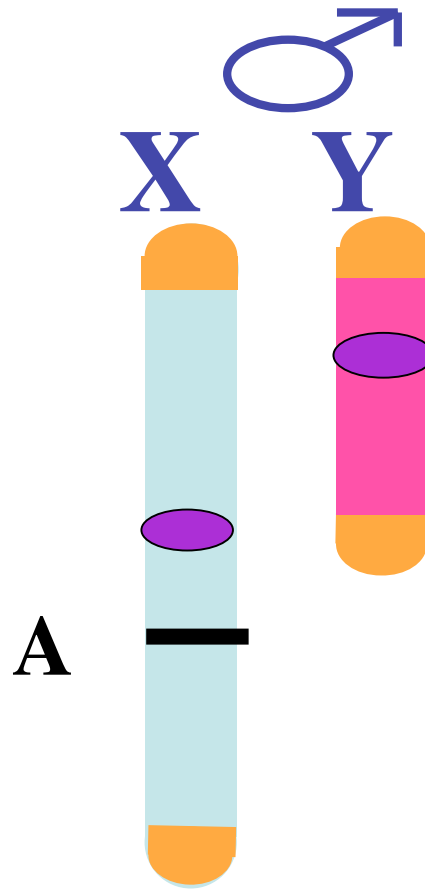
cioè ha una sola copia di ogni gene

$X^C X^C$	femmina omozigote dominante	$X^C Y$	maschio emizigotico
$X^C X^c$	femmina eterozigote dominante	$X^c Y$	
$X^c X^c$	femmina omozigote recessiva		

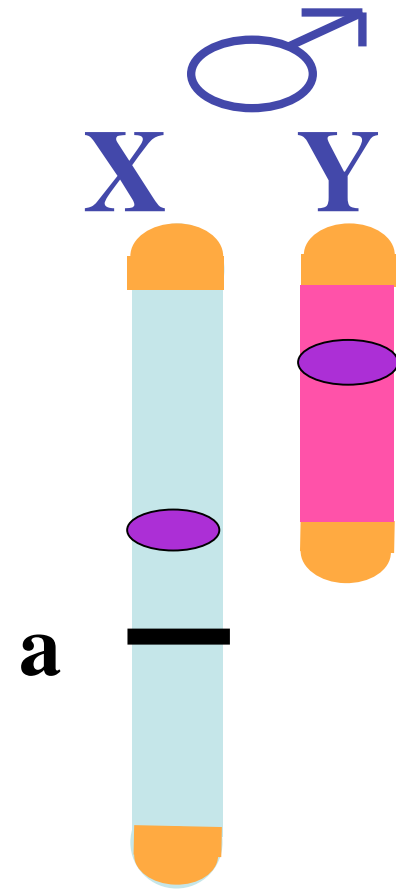




**PORTATRICE  
SANA**



**SANO**



**MALATO**

## **CROMOSOMA X**

### **EREDITA' LEGATA ALL'X (*X-linked*)**

## **Caratteri associati al cromosoma X**

si trasmettono con tale modalità alcune importanti malattie genetiche umane:

Cecità ai colori (daltonismo)

Emofilia A (fattori coagulazione del sangue)

Distrofia muscolare (gene per la distrofina)

Adrenoleucodistrofia (ALD)

# EMOFILIA (1:10.000)

## Discendenti della regina Vittoria d'Inghilterra 1819-1901

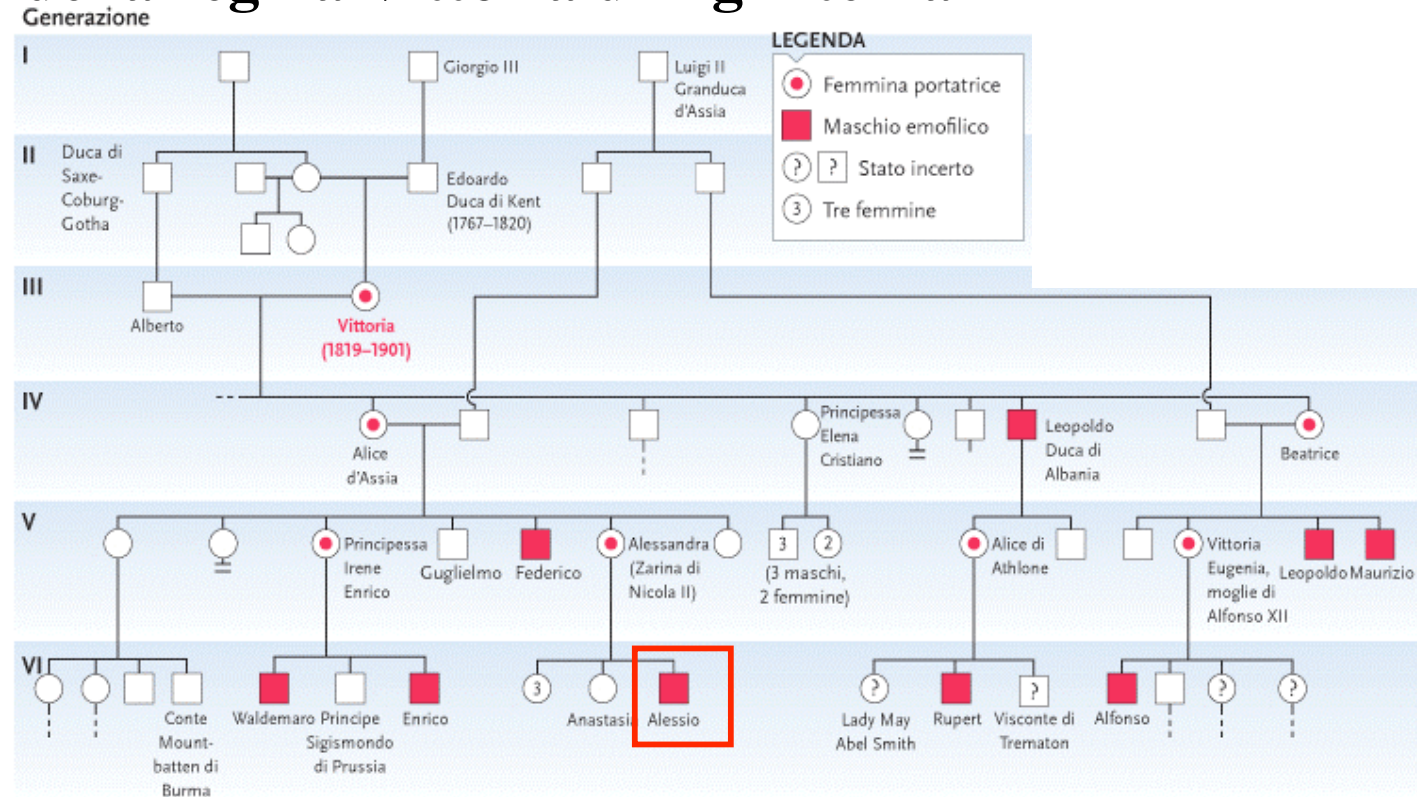


Figura 3.9

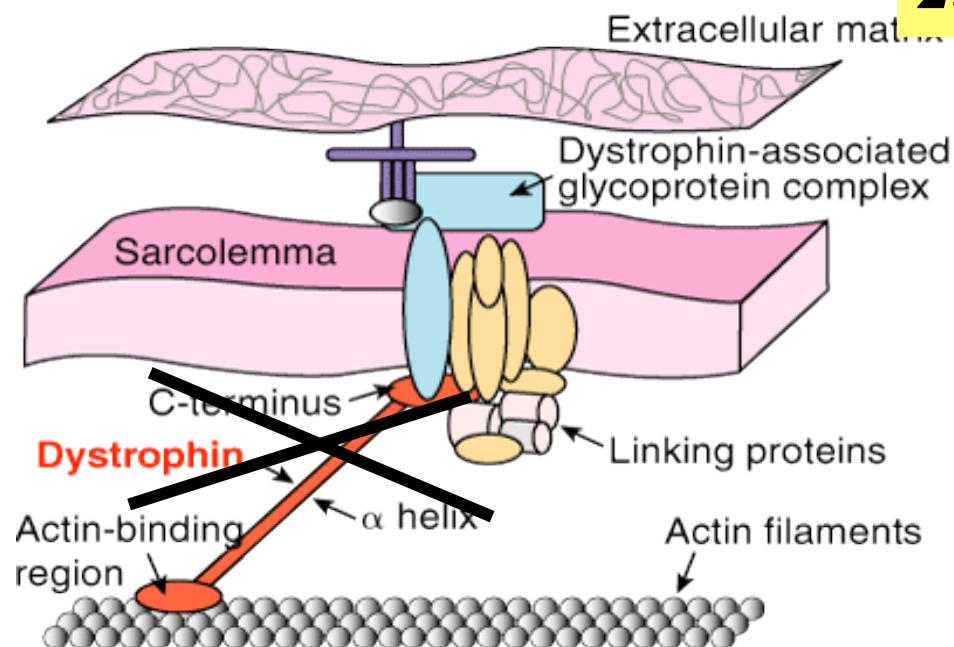
Eredità dell'emofilia nei discendenti della Regina Vittoria d'Inghilterra. La figura mostra l'albero genealogico della famiglia reale nella quale il figlio Alessio, principe ereditario, aveva l'emofilia. Sua madre era portatrice del gene mutato recessivo.

Grave **insufficienza di coagulazione del sangue** dovuta a **mancanza totale o parziale del fattore di coagulazione VIII**

# DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE E DI BECKER

Gruppo di gravi **malattie neuromuscolari** a carattere degenerativo, determinate geneticamente e che causano **atrofia progressiva della muscolatura scheletrica**.

**gene DMD, Xp21.2  
2.4 Mb**





## **ALD adrenoleucodistrofia**

**Malattia metabolica rara,  
malattia degenerativa della **mielina**  
progressiva demielinizzazione  
cerebrale e atrofia delle ghiandole  
surrenali.**

**gene ABCD1, Xq28  
enzima/trasportatore  
ai perossisomi, che  
realizzano la beta-ossidazione  
degli ac. grassi a lunga catena**

Senior K.

**Lorenzo's oil may help to prevent  
ALD symptoms.**

**Lancet Neurol. 2002 Dec;1(8):468.**

# MALATTIE LEGATE AL SESSO

DI SOLITO GENI SULL'X

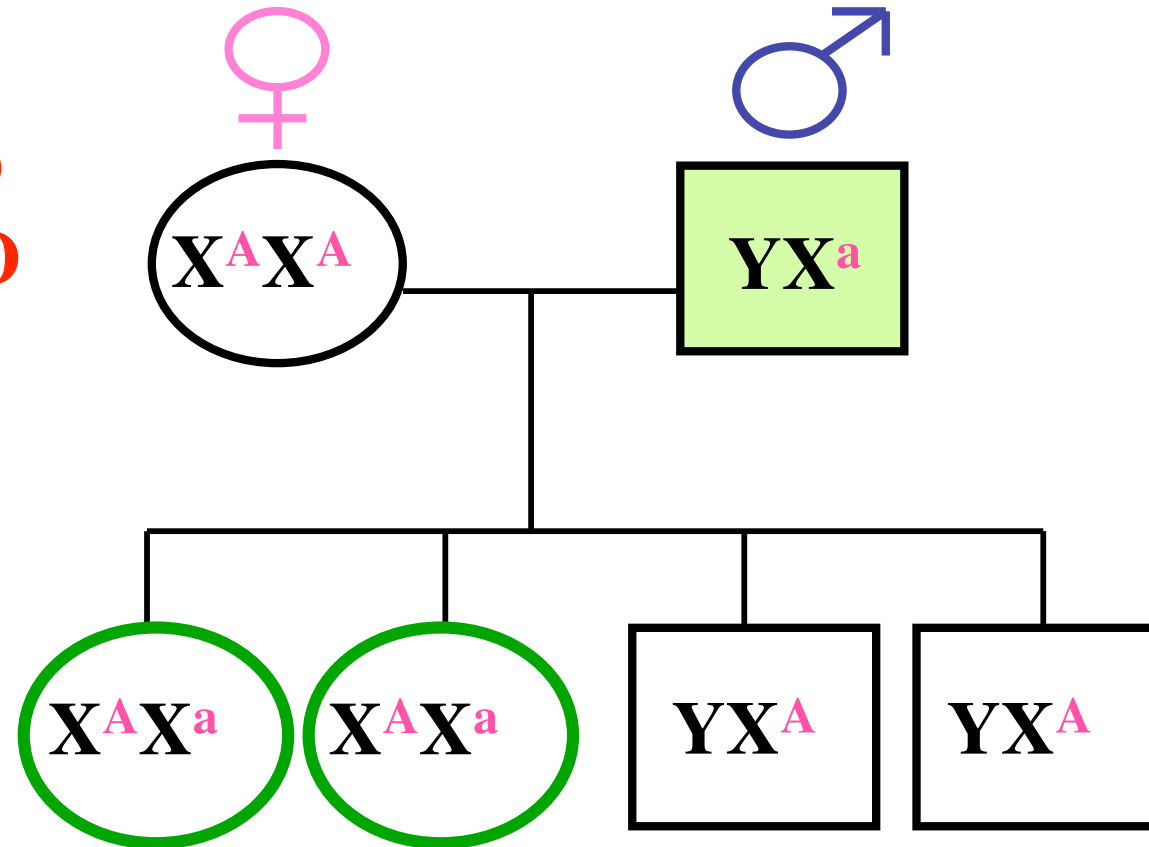


SOLO ALLE FIGLIE



SIA AI FIGLI SIA ALLE FIGLIE

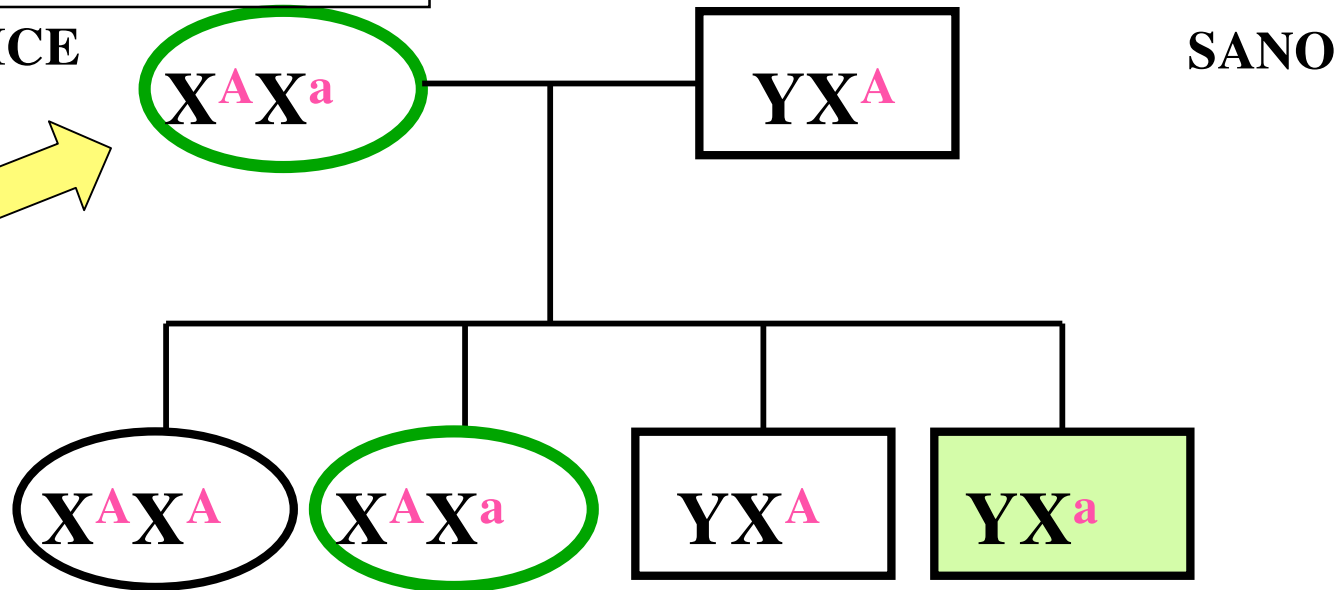
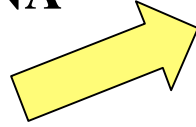
es. **TRATTO  
RECESSIVO**



es. **DALTONISMO, EMOFILIA, DISTROFIA MUSCOLARE**

**Situazione più frequente:**

PORTATRICE  
SANA



**Situazione che può portare ad una femmina malata:**

PORTATRICE  
SANA

