

TANDEM 2008/2009

# **GENETICA MEDICA**

Prof Alberto E.Turco

[alberto.turco@univr.it](mailto:alberto.turco@univr.it)

Lezioni 1 e 2 - Lunedì 19.01.2009

Mendelismo I parte

# ORTO DI MENDEL NEL MONASTERO DI BRNO

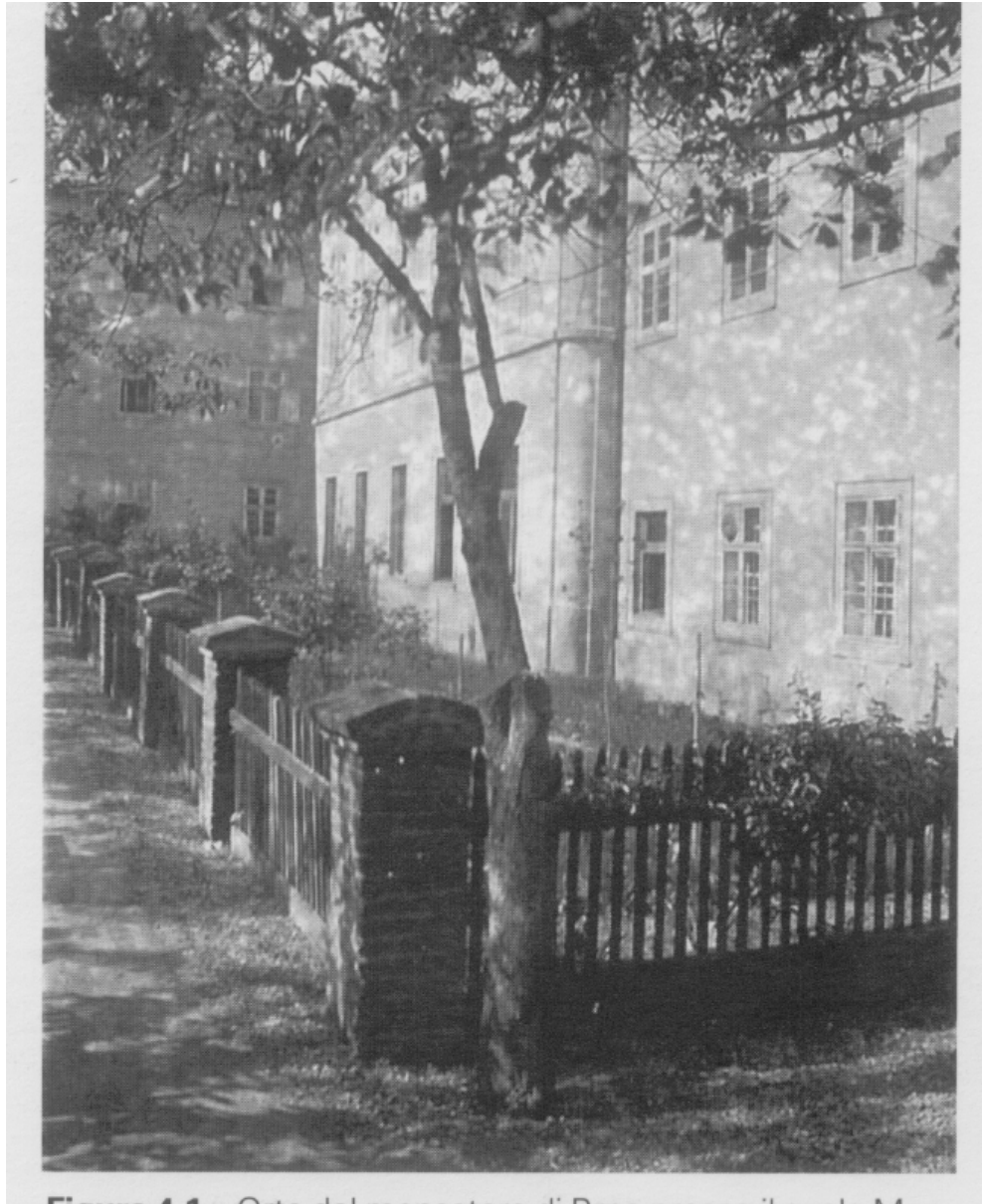
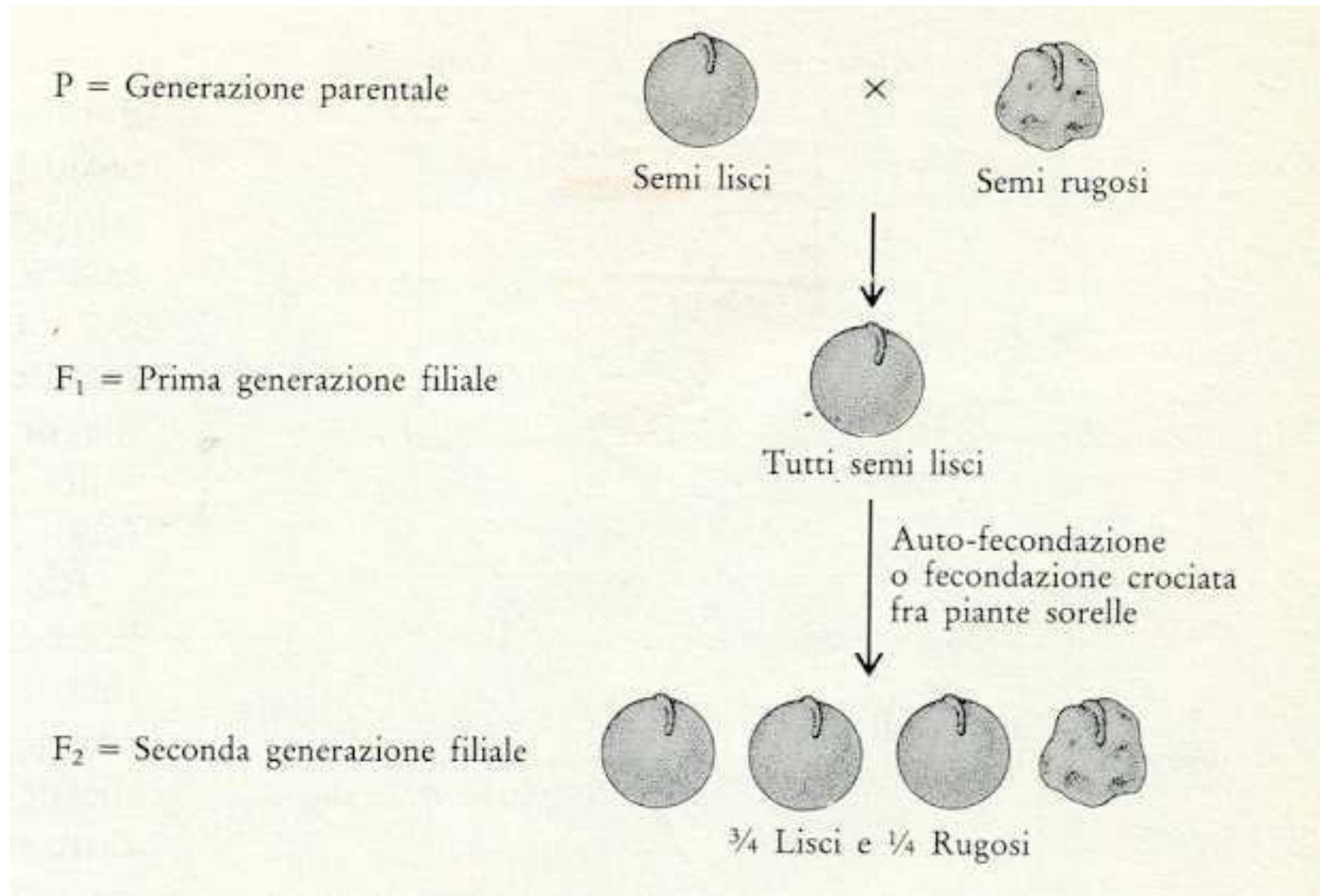
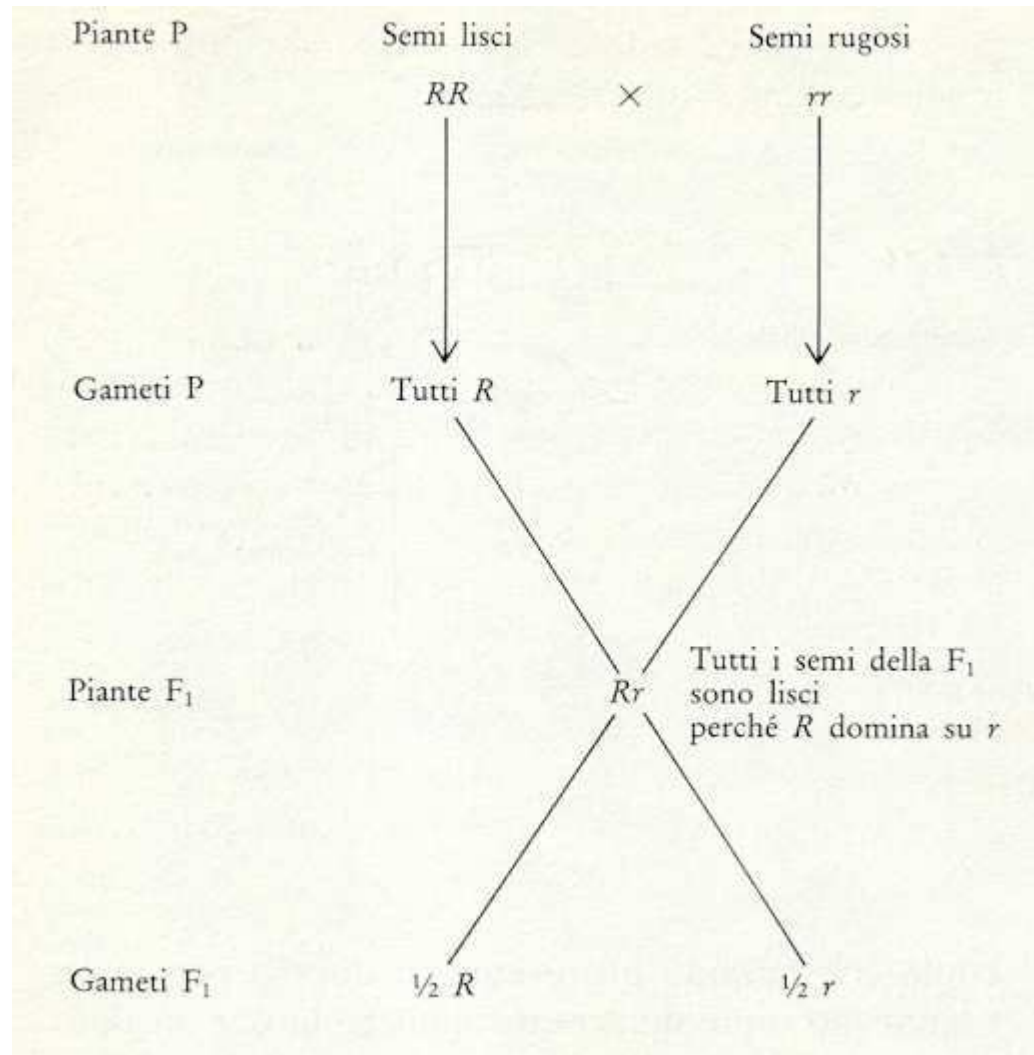


Figure 4.1. Orto del monastero di Brno presso il quale Mendel  
Dallapiccola e Novelli, Genetica Medica Essenziale, Il Minotauro 2006

# SEGREGAZIONE DI UN CARATTERE



# SEGREGAZIONE ALLELICA

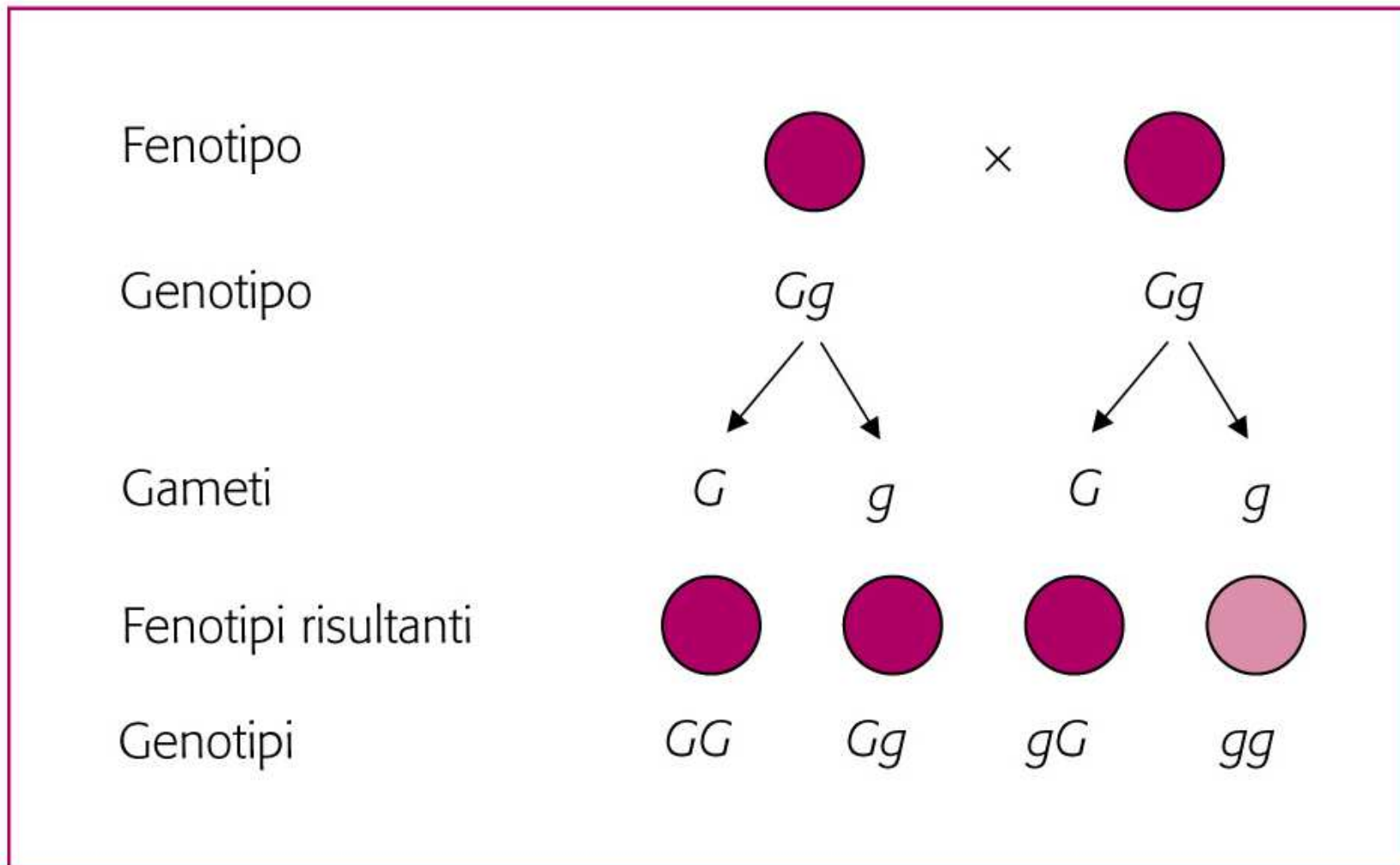


Luria, Gould, Singer. Una visione della vita. Zanichelli 1984

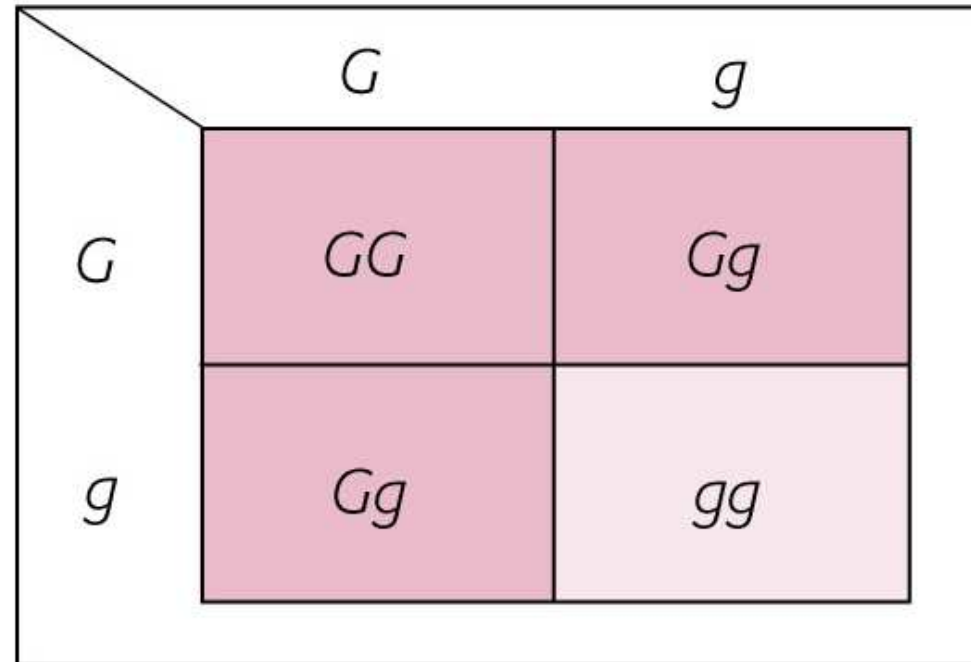


**Figura 5.1** Un incrocio fra ceppi puri di piselli, di colore giallo e verde, illustra la prima legge di Mendel. Tutti gli ibridi di prima generazione sono gialli, a dimostrazione che il carattere giallo è dominante sul recessivo verde.

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007



**Figura 5.2** L'incrocio fra ibridi di prima generazione porta alla ricomparsa del carattere recessivo verde, che si manifesta negli omozigoti *gg*.



**Figura 5.3** Il quadrato di Punnett illustra schematicamente il risultato dell'incrocio fra gameti.

# CATALOGO DELLE MALATTIE MENDELIANE

## MENDELIAN INHERITANCE IN MAN

A CATALOG OF HUMAN GENES AND GENETIC DISORDERS

TWELFTH EDITION

(MIM)

**Victor A. McKusick, M.D.**

with the assistance of

Stylianos E. Antonarakis, M.D., Clair A. Francomano, M.D.,

Orest Hurko, M.D., Alan F. Scott, Ph.D.,

Moyra Smith, M.D., Ph.D., David Valle, M.D.,

and others

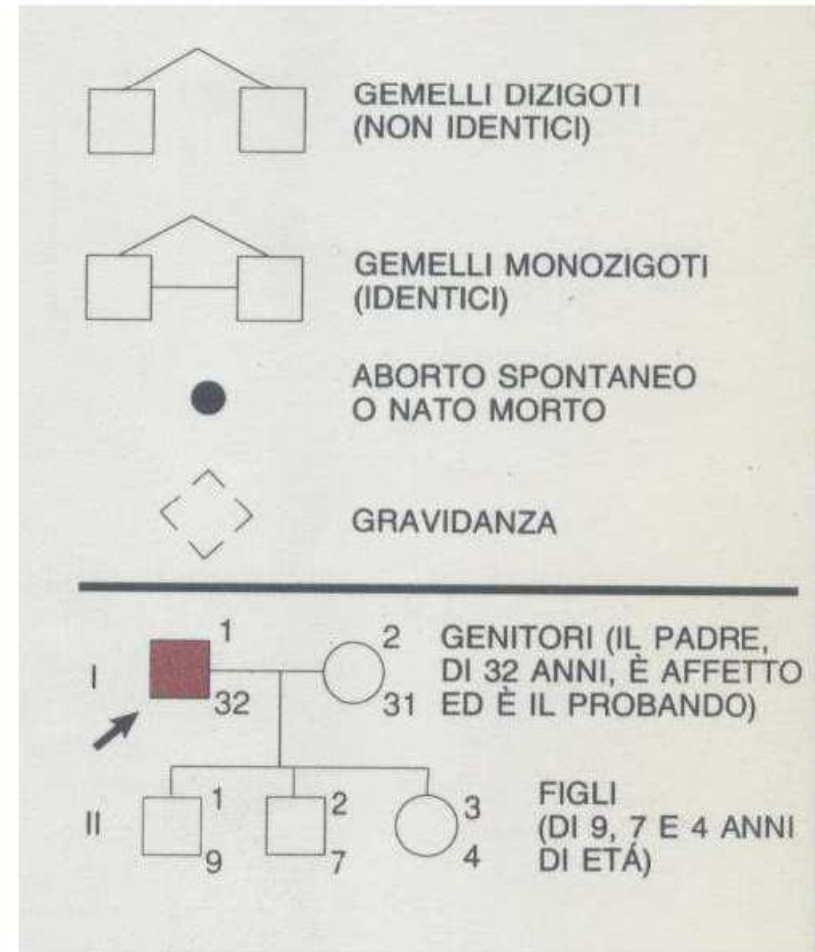


# MIM: le 12 edizioni cartacee pubblicate dal 1966 al 1998



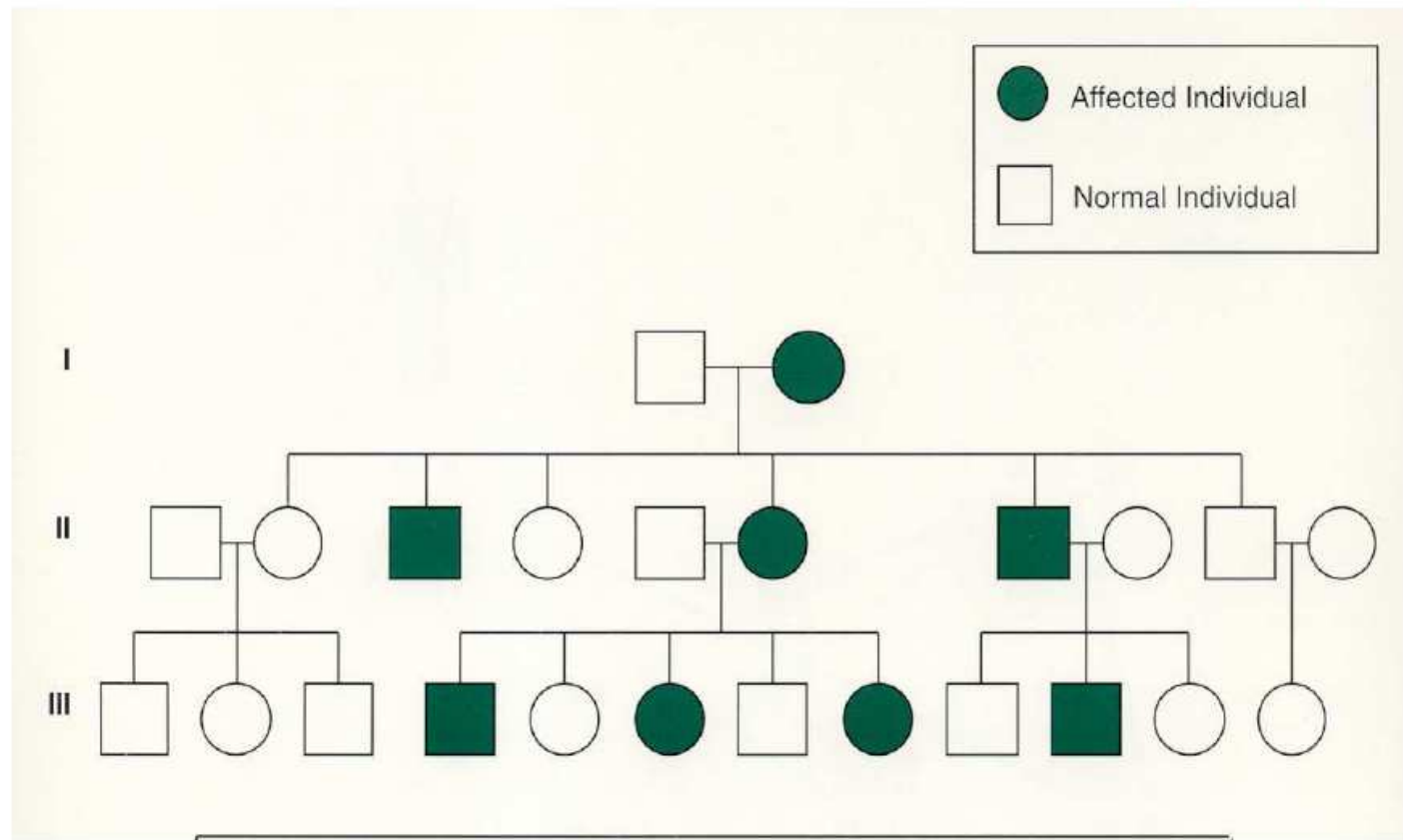


# Simboli usati negli alberi genealogici



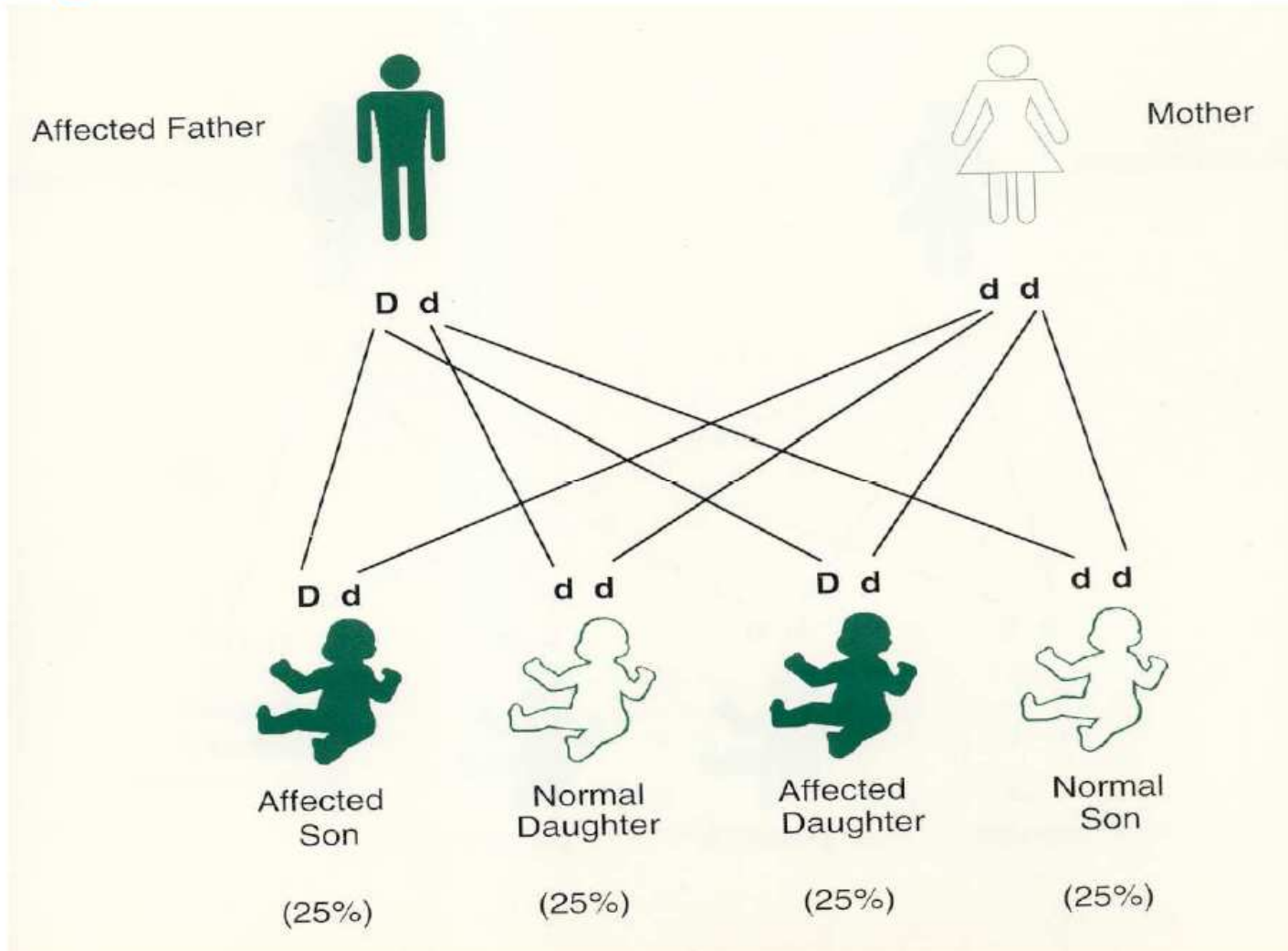
Gelehrter e Collins, Masson 1993

# Albero genealogico per un carattere autosomico dominante (AD)



Counseling aids for geneticists, Greenwood Genetic Center 1995

## Segregazione di un carattere AD (un genitore affetto)



Counseling aids for geneticists, Greenwood Genetic Center 1995

## Criteri per distinguere ereditarietà AD

- Il carattere appare in tutte le generazioni.  
Ogni affetto ha di norma un genitore affetto
- Sono affetti sia maschi che femmine e trasmettono il carattere con eguale probabilità ai figli di entrambi i sessi
- Ogni figlio di un genitore affetto ha il rischio del 50% di essere affetto
- Membri non affetti della famiglia non trasmettono il carattere ai figli

# Brachidattilia: il primo caso di ereditarietà AD nell'uomo

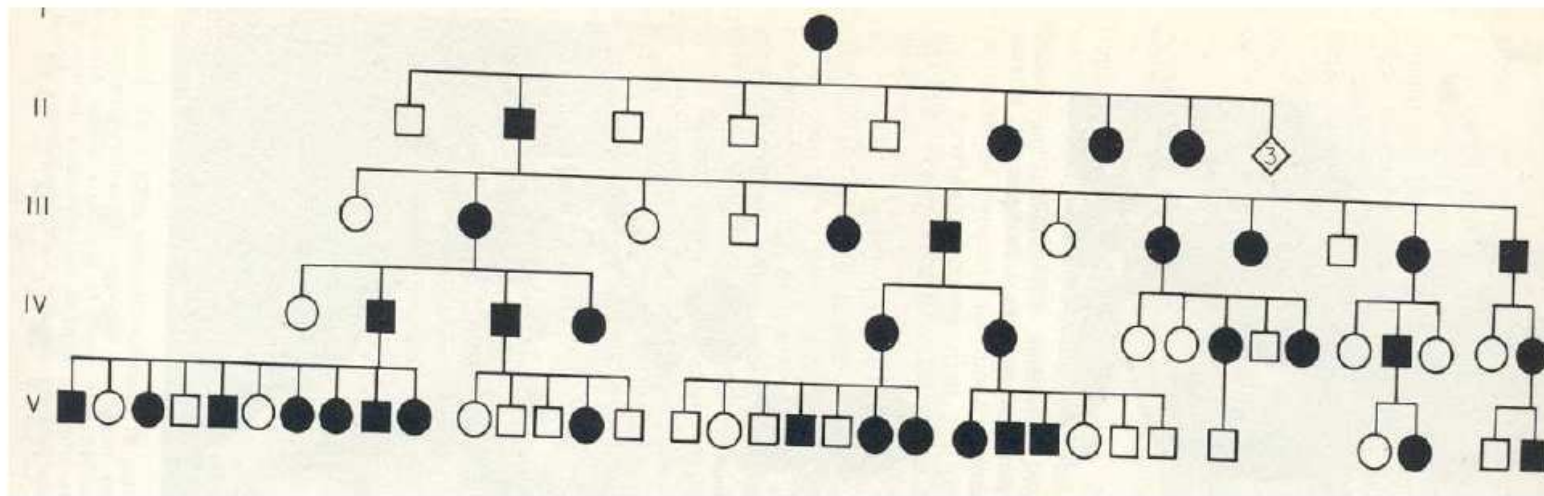
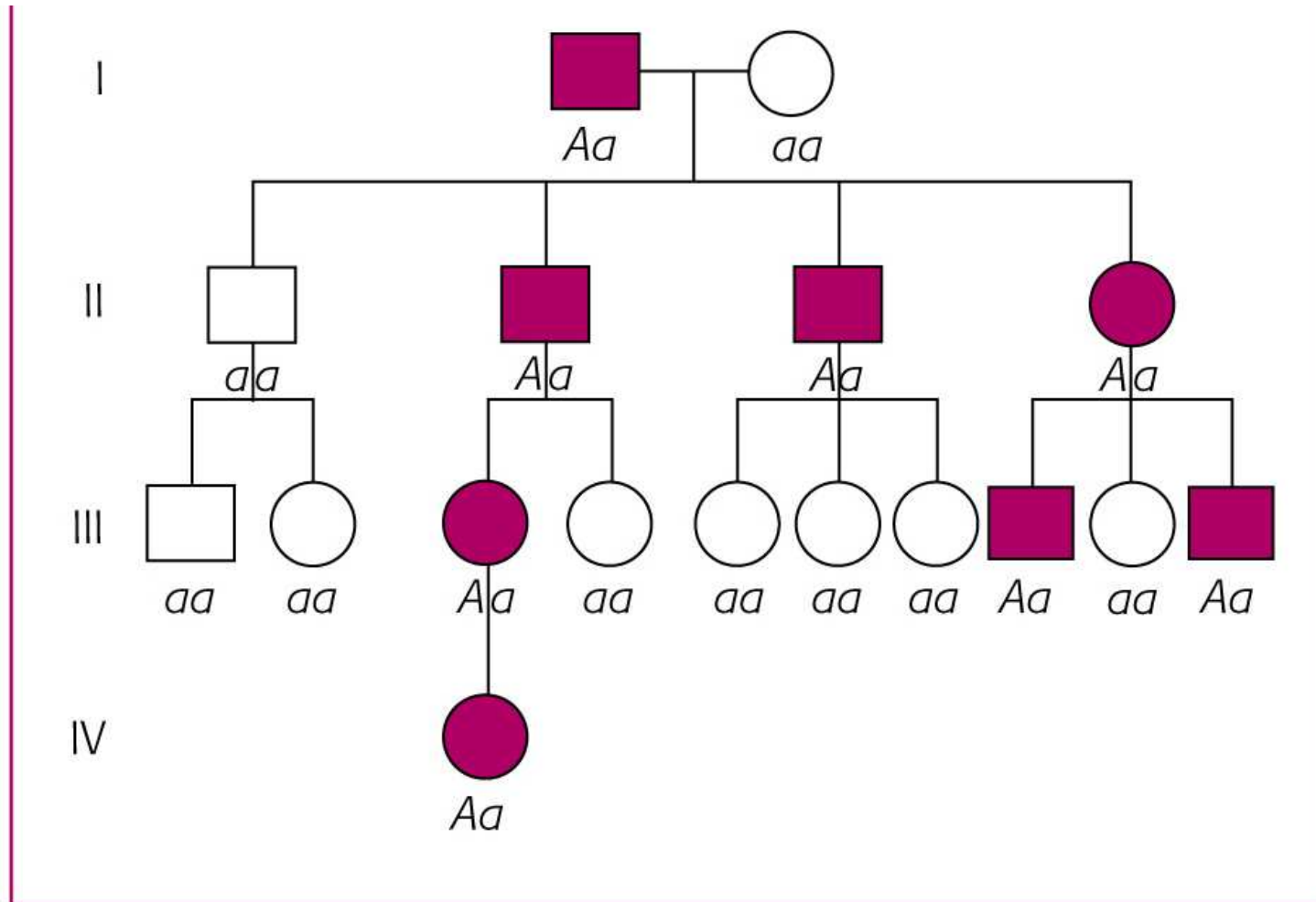


Figura 87. Mano di individuo con brachidattilia. A. Fotografia. B. Radiografia. Notare, tra le numerose anomalie scheletriche, le ossa della falange mediana e terminale anormalmente corte e parzialmente fuse. [HOEFNAGEL e GERRALD, *Ann. Hum. Genet.*, 29, 1966].

Figura 88. Albero genealogico della brachidattilia, il primo caso dimostrato di ereditarietà mendeliana dominante nell'uomo. [Da FARABEE, *Papers Peabody Mus., Harvard Univ.*, 3, 1905].

Stern, *Principi di Genetica Umana*, Zanichelli 1977



**Figura 5.7** Albero genealogico di una famiglia in cui segrega il carattere "brachidattilia". Si noti il passaggio regolare del carattere (simboli pieni) da una generazione all'altra.



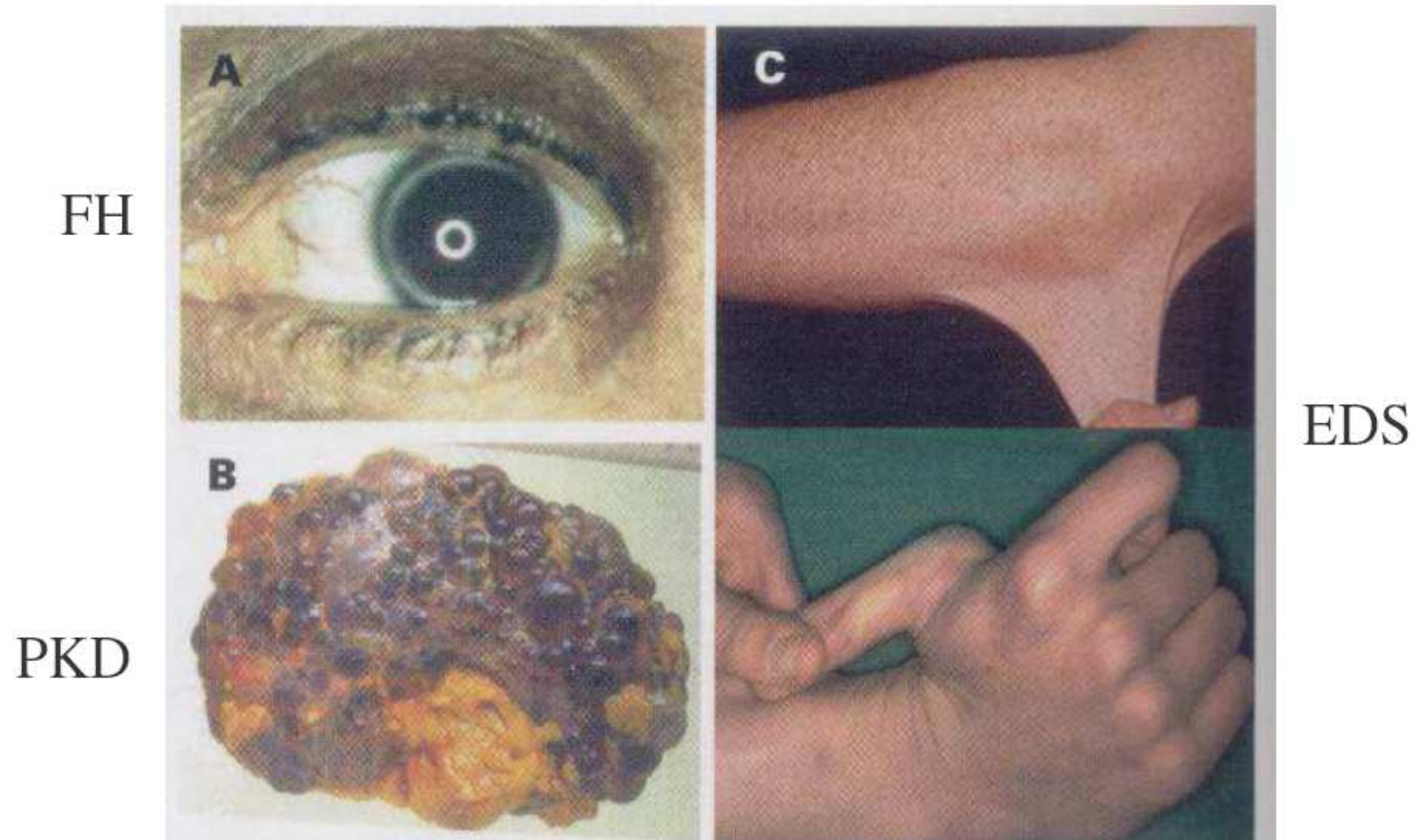
## FREQUENZA delle PIU' COMUNI

Tabella 6.2 Malattie autosomiche dominanti

Otosclerosi dominante	3
Ipercolesterolemia familiare	2
Rene policistico dell'adulto	0,8
Esostosi multiple	0,5
Corea di Huntington	0,5
Neurofibromatosi	0,4
Distrofia miotonica	0,2
Sferocitosi congenita	0,2
Poliposi del colon	0,1
Cecità dominante	0,1
Sordità congenita dominante	0,1
Altre	2,1
<b>TOTALE</b>	<b>10/1000</b>

Connor e Ferguson-Smith, Principi di Genetica Medica, Esculapio 1986

# FENOTIPO DI ALCUNE MALATTIE AD

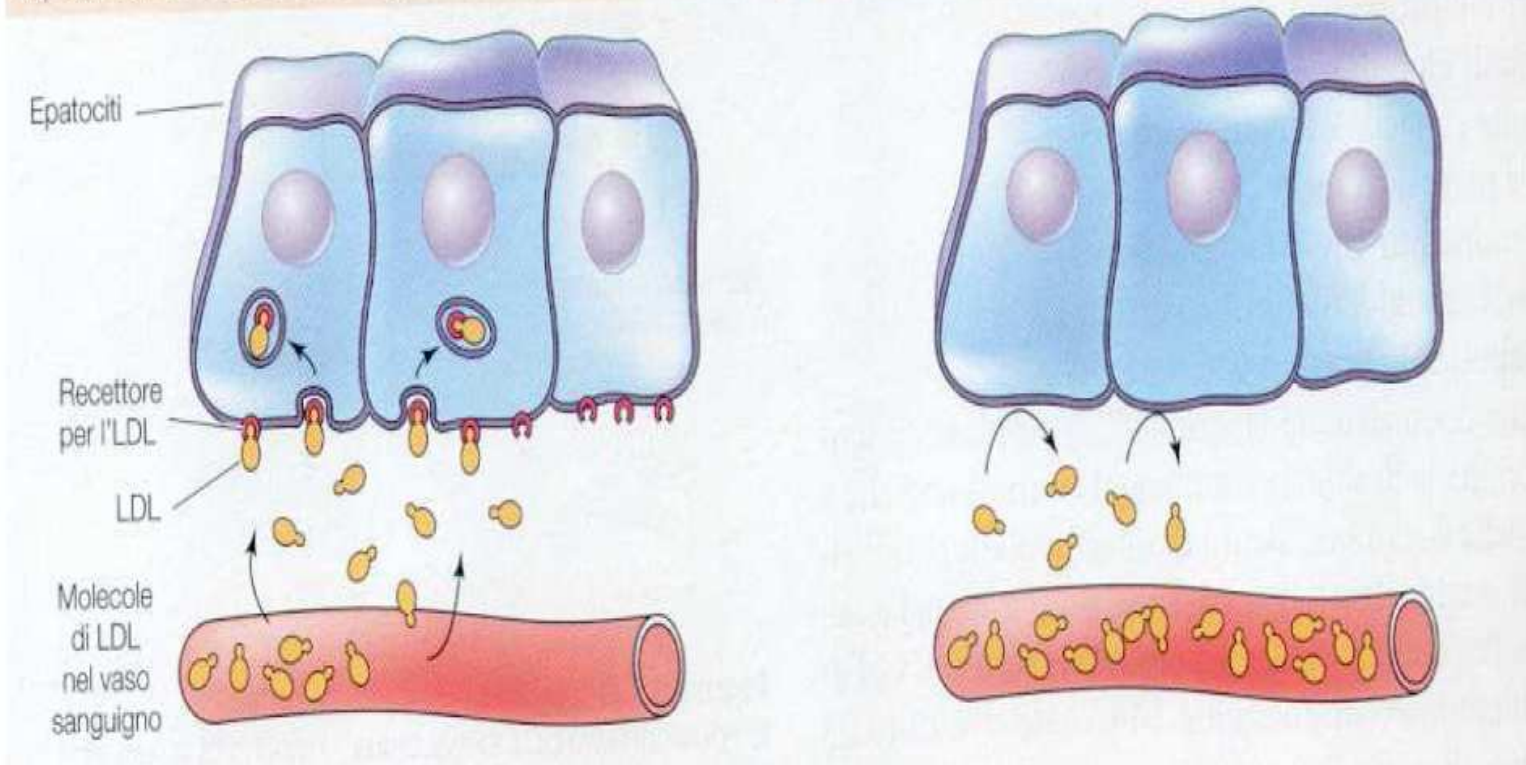


- A: Ipercolesterolemia Familiare (FH): deposito di colesterolo pericorneale  
B: Rene Policistico tipo adulto (APKD): cisti  
C: Sindrome di Ehlers-Danlos (EDS): lassità cute e articolazioni

# Difetto dei recettori LDL in FH

**Epatocita normale:** Il colesterolo, in quanto componente delle lipoproteine a bassa densità (LDL), entra all'interno dell'epatocita dopo che la molecola di LDL si è legata a un recettore.

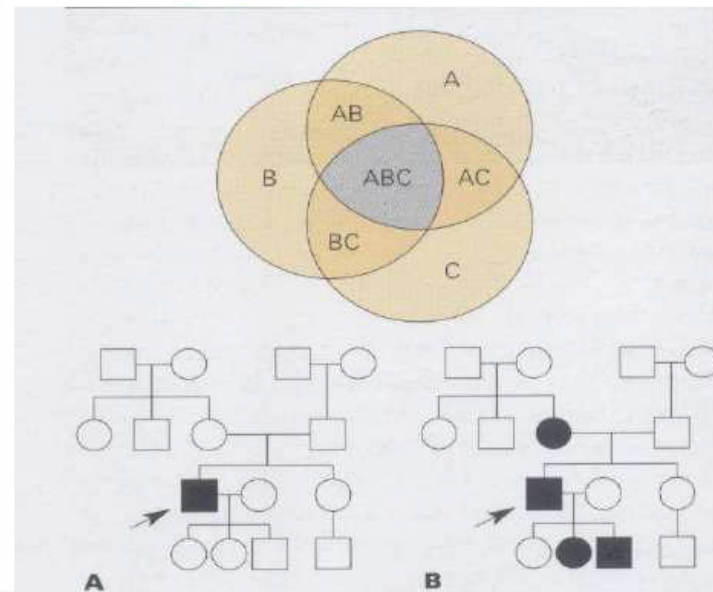
**Ipercolesterolemia familiare:** L'assenza di recettori funzionanti per le LDL impedisce al colesterolo di entrare negli epatociti, e di conseguenza ne determina l'accumulo nel sangue.



# Ereditarietà autosomica dominante: peculiarità

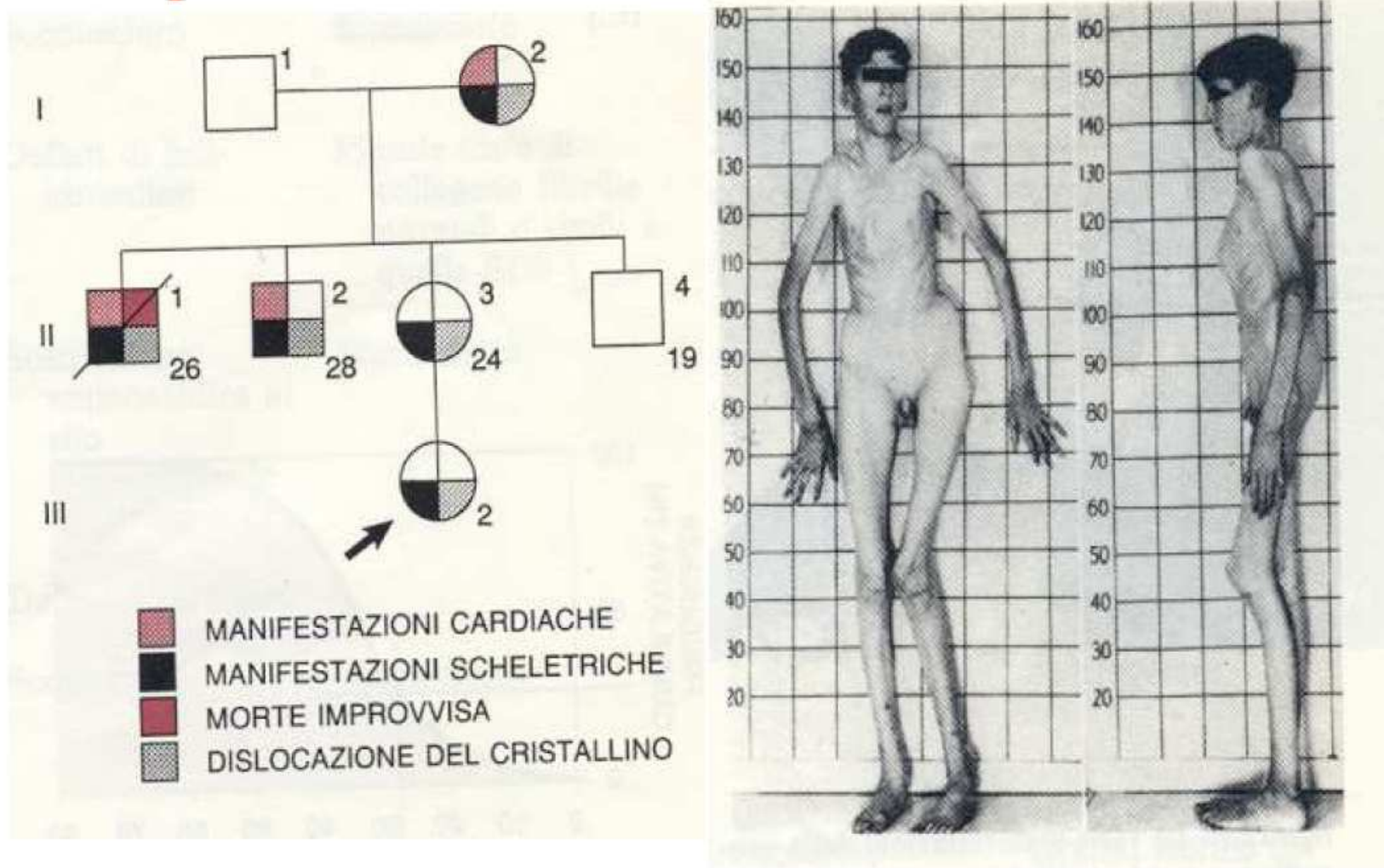
1. Espressività variabile
2. Penetranza ridotta
3. Epistasi
4. Insorgenza tardiva
5. Nuova mutazione
6. Mosaicismo

# ESPRESSIONE VARIABILE



**Figura 8.13** – Espressione variabile. Un ipotetico gene-malattia, nella sua espressione completa, causa i sintomi A+B+C. In singoli pazienti può causare solo due sintomi in diversa combinazione o addirittura un solo sintomo. In basso, lo stesso albero genealogico: a sinistra il paziente affetto è stato considerato un caso sporadico di una malattia a espressione variabile; dopo la rivalutazione clinica della famiglia, altre tre persone hanno rivelato espressioni fruste della malattia

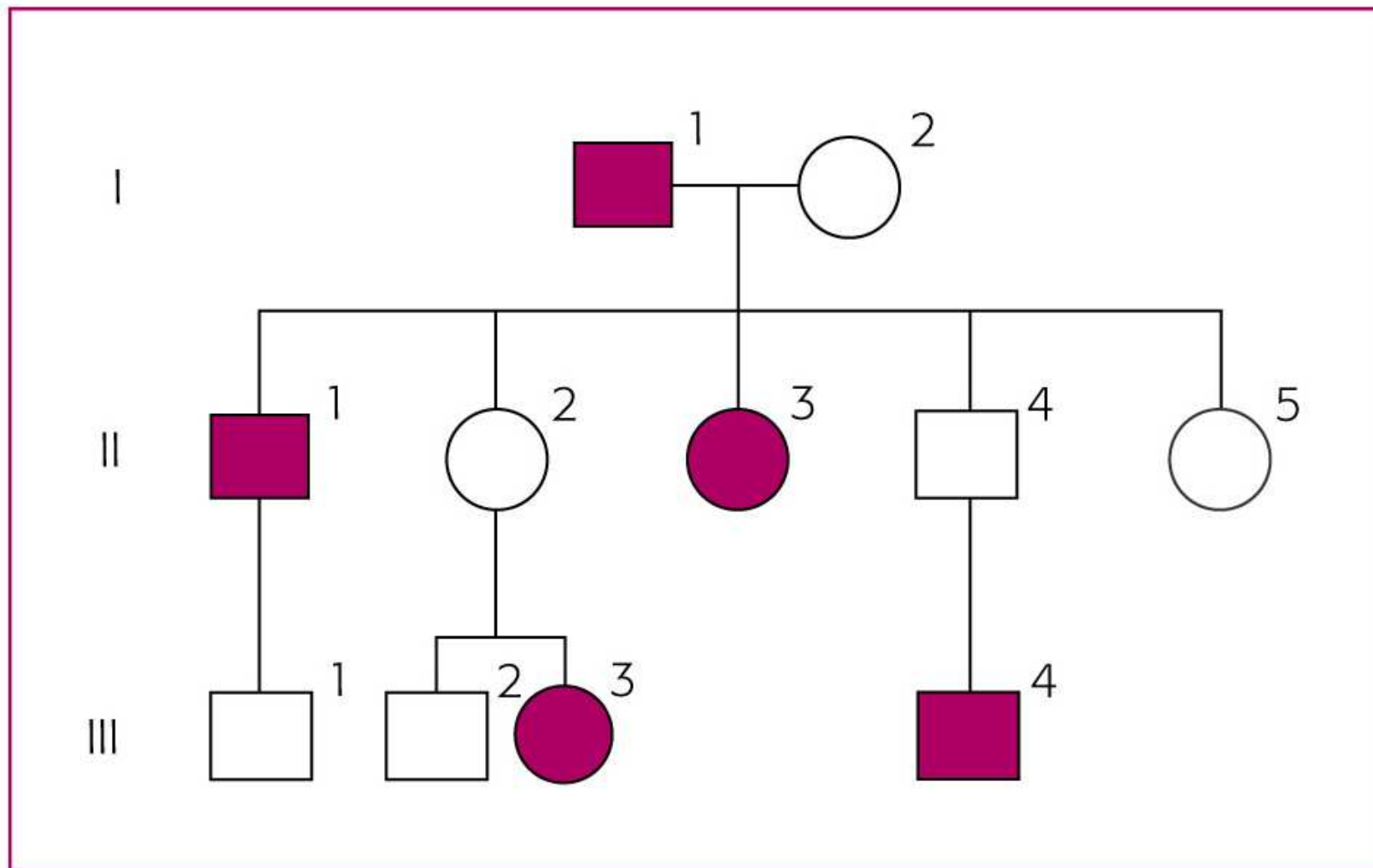
# Espressione variabile in S. Marfan



Gelehrter e Collins, Manuale di Genetica Medica, Masson 1993



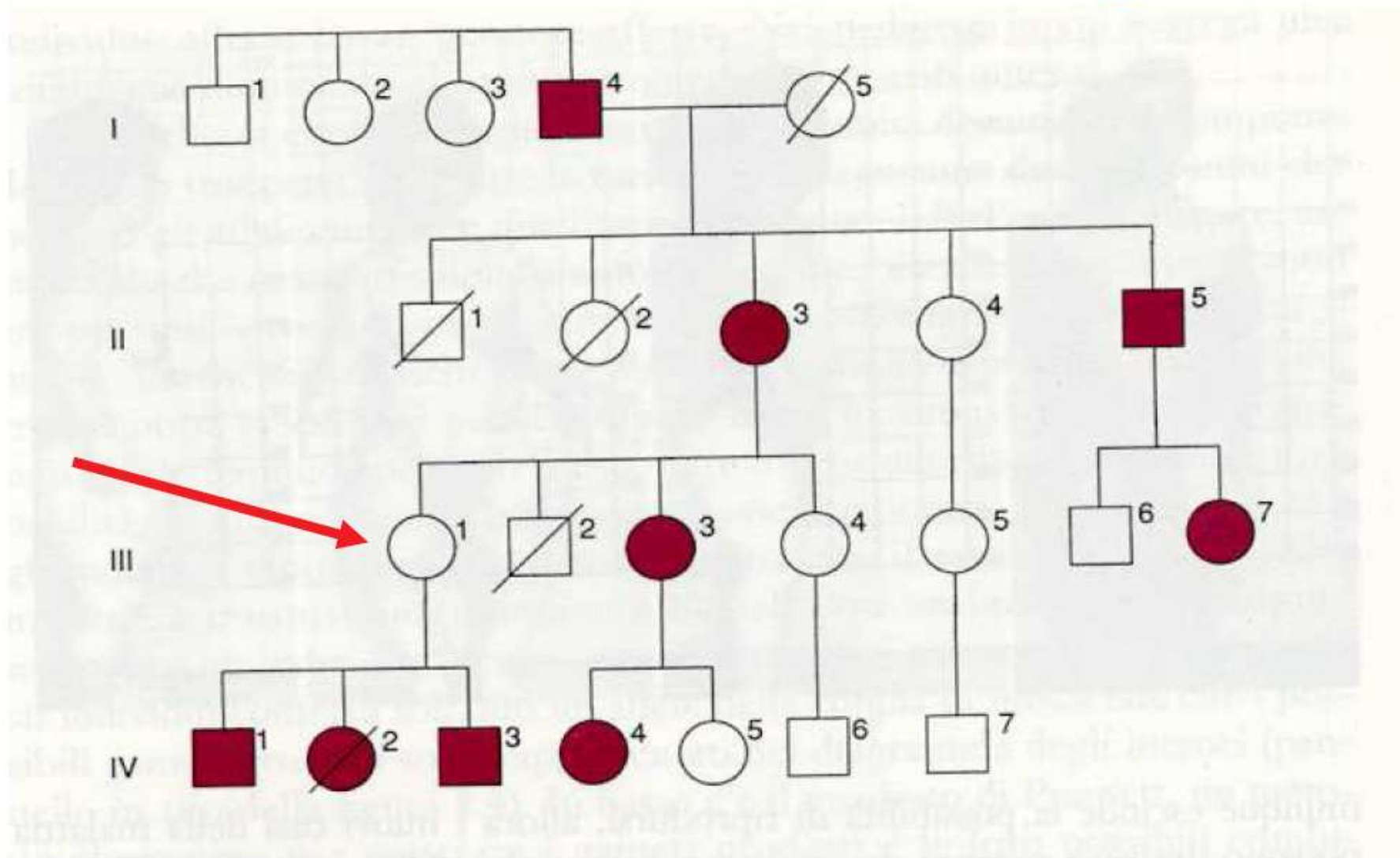
**figura 5.8** Ectrodattilia: aspetti morfologici (a, b) e radiografici (c) (c: da Lyle R et al. *Split-Hand/Split-Foot Malformation 3 (SHFM3)* '0q24. Development of Rapid Diagnostic Methods and Gene Expression from the Region. *Am J Med Genet* 2006, 140A: 1384-1395).



**Figura 5.9** Albero genealogico di una famiglia in cui segrega il carattere "ectrodattilia". Si noti il passaggio irregolare del carattere da una generazione all'altra, con apparenti salti generazionali per difetto di penetranza.

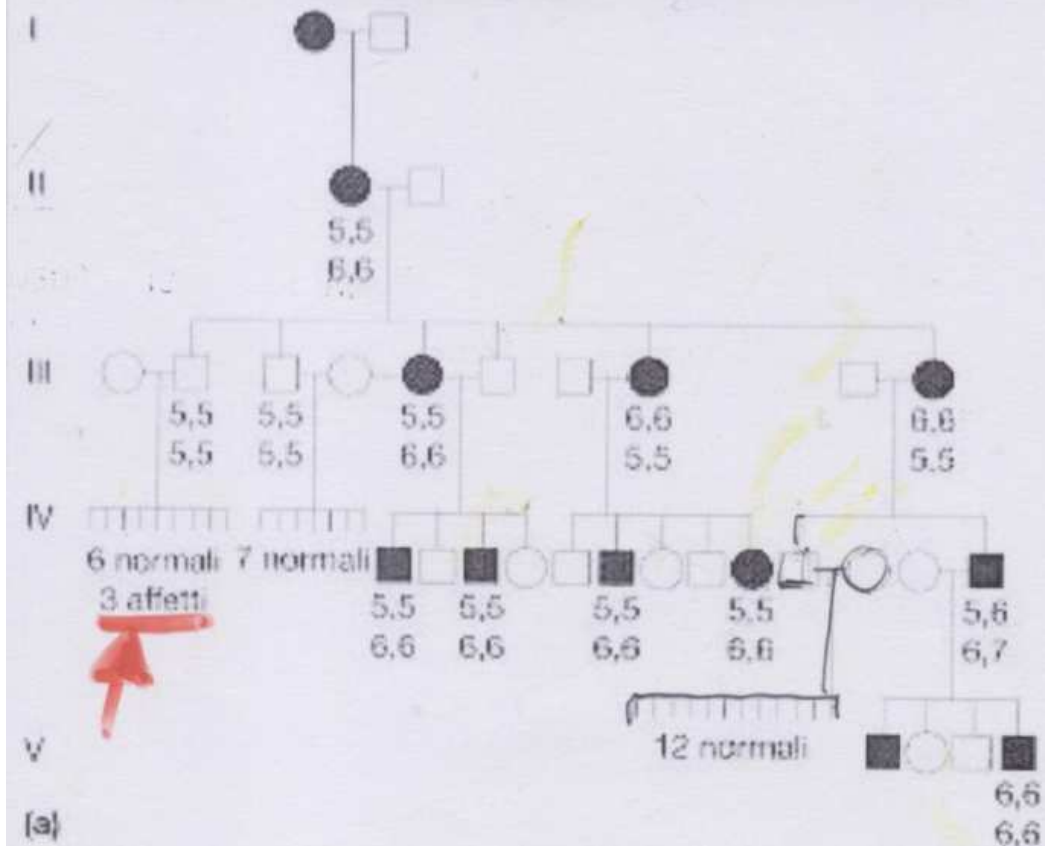


# Penetranza ridotta in Eritermalgia AD

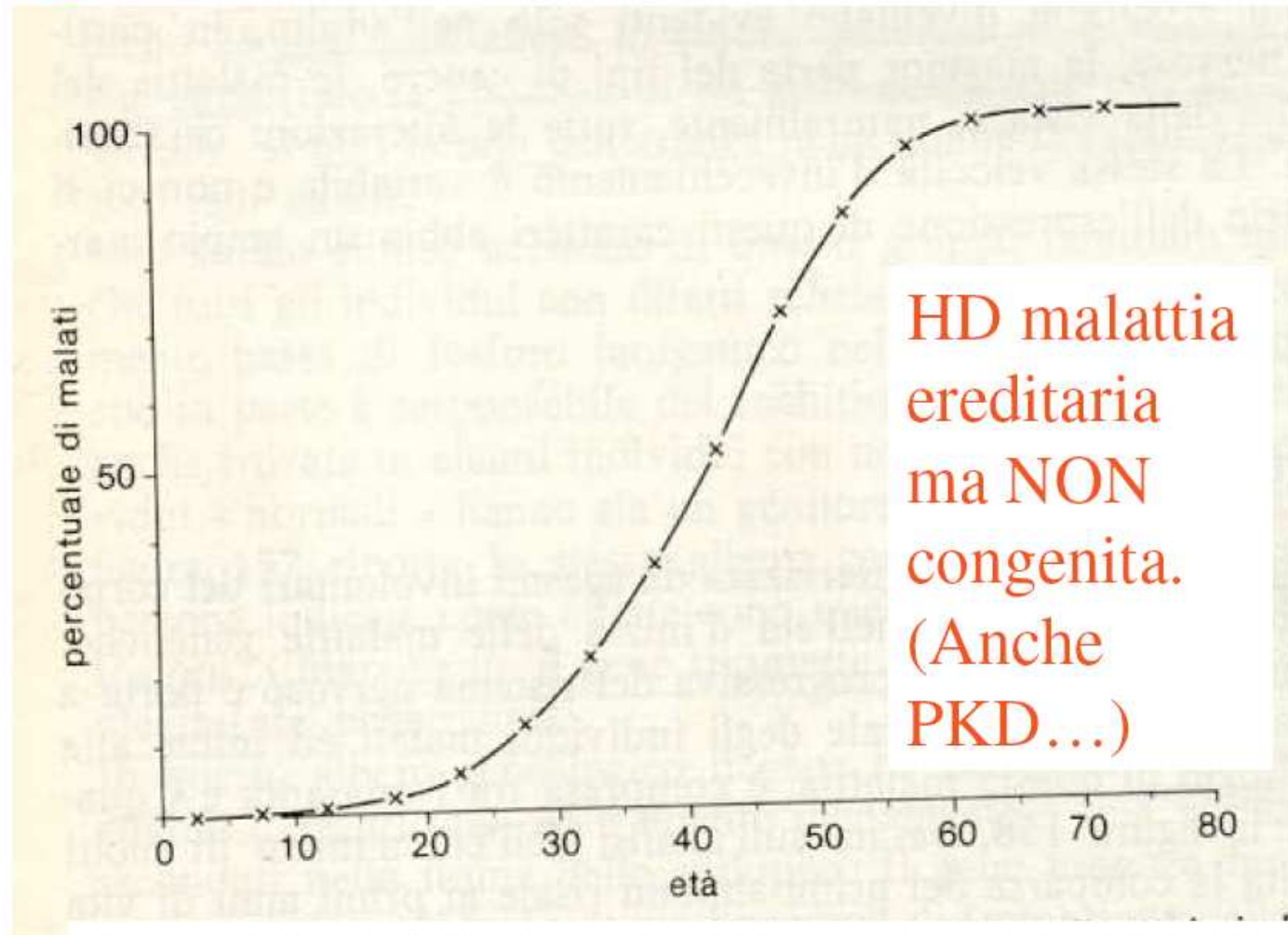


Gelehrter Collins Ginsburg, *Genetica Medica*, Masson 1999

# Polidattilia

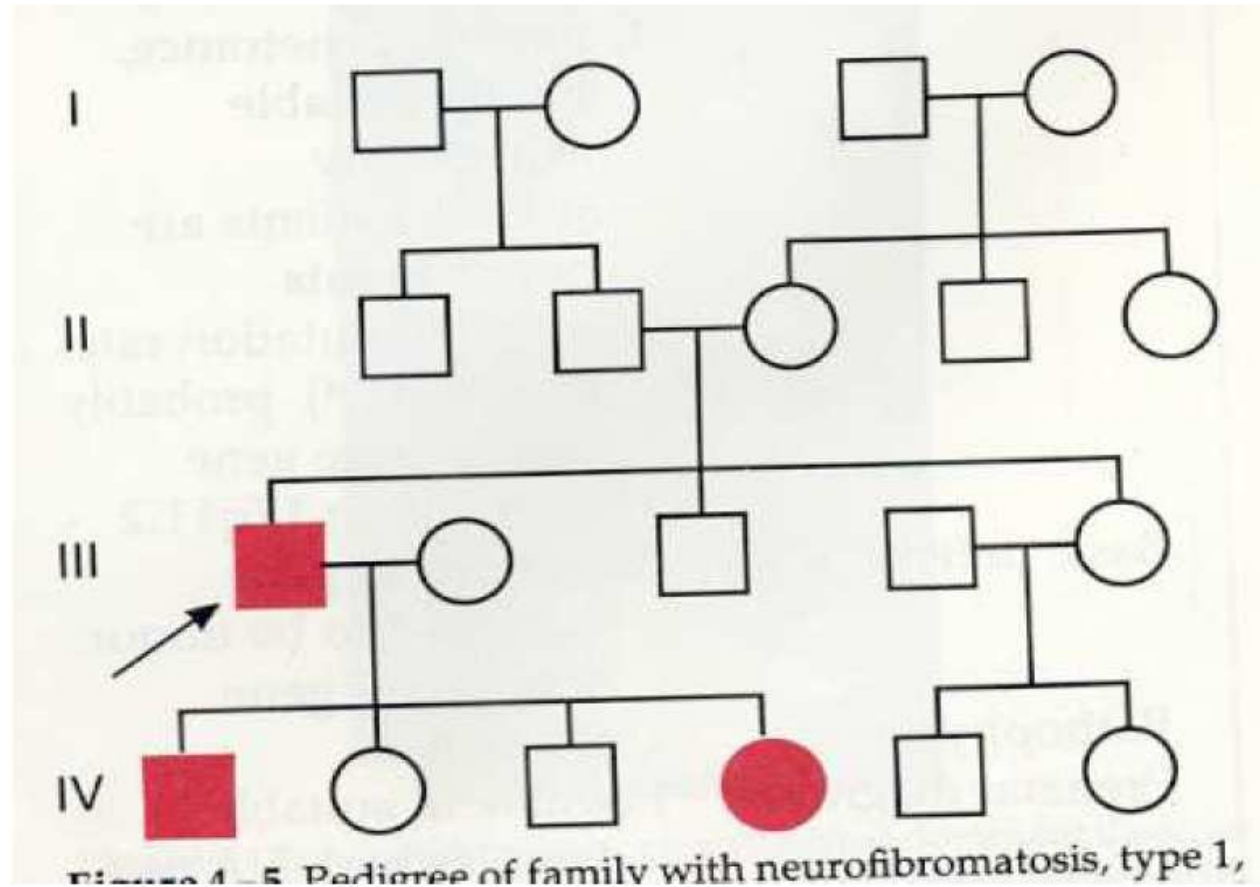


# Insorgenza tardiva in Corea di Huntington



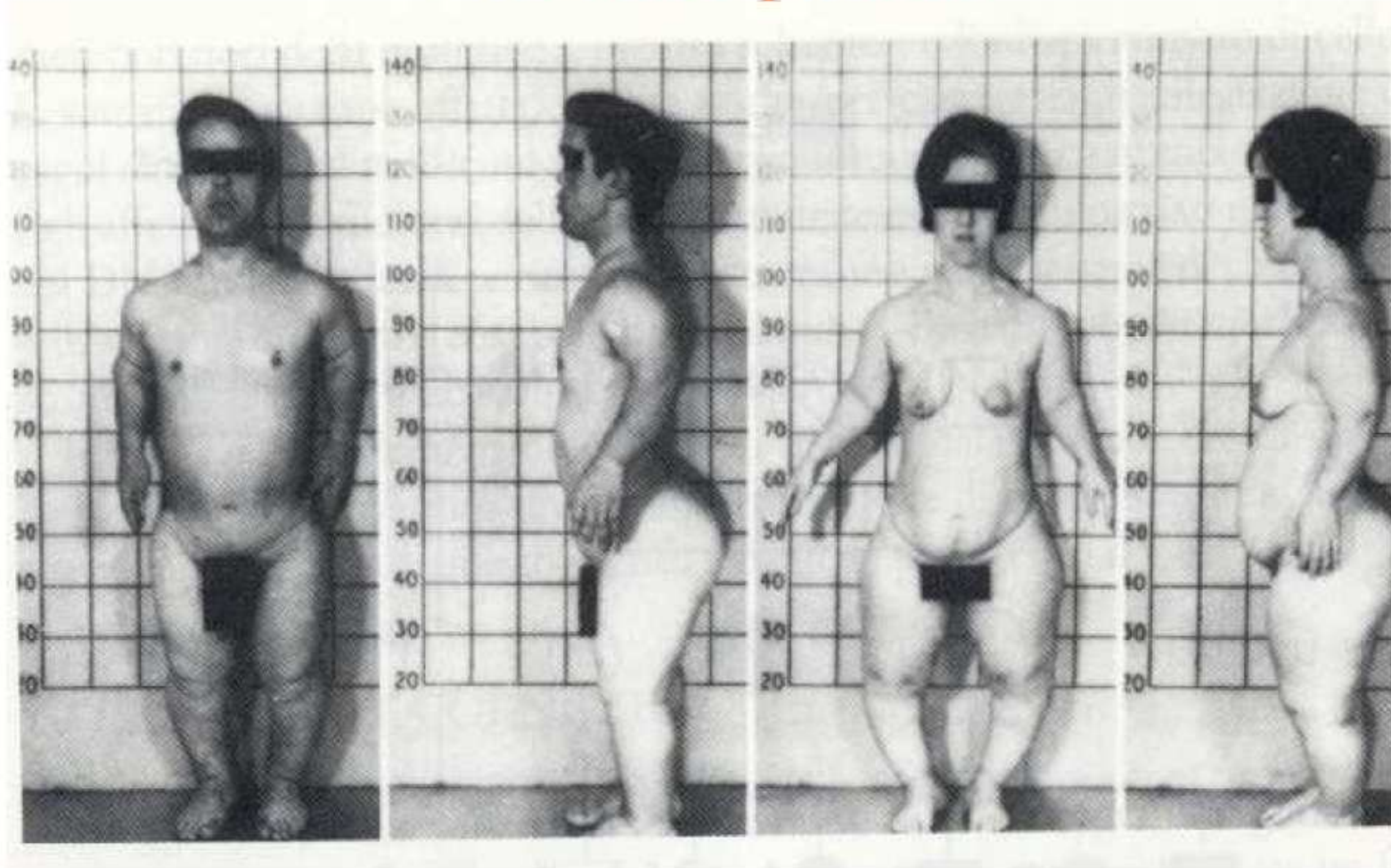
Stern, Principi di Genetica Umana, Zanichelli 1977

## Nuova mutazione in NF-1



Thomson McInnes Willard, T&T Genetics in Medicine, Saunders 1991

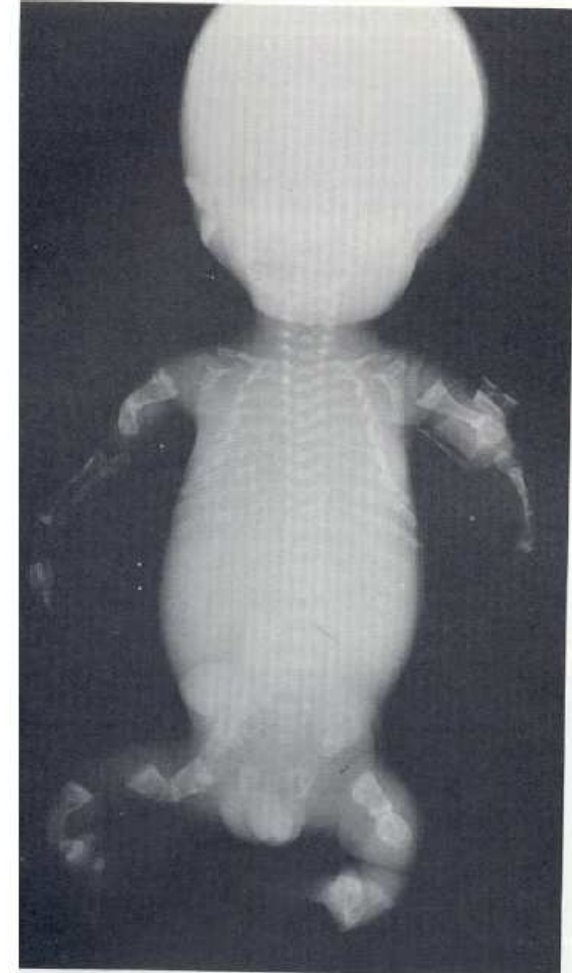
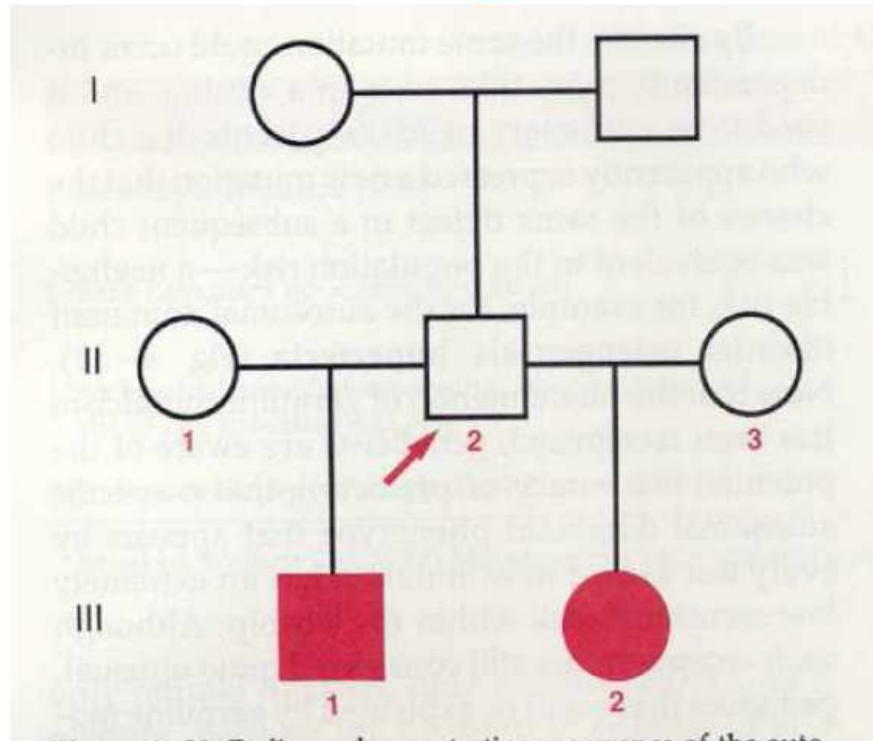
# Acondroplasia



Gelehrter Collins Ginsburg, *Genetica Medica*, Masson 1999

# Osteogenesi Imperfetta (OI) <sup>6</sup>

## Mosaicismo germinale



Thompson McInnes Willard "T&T Genetics in Medicine" Saunders 1991

# Mosaicismo

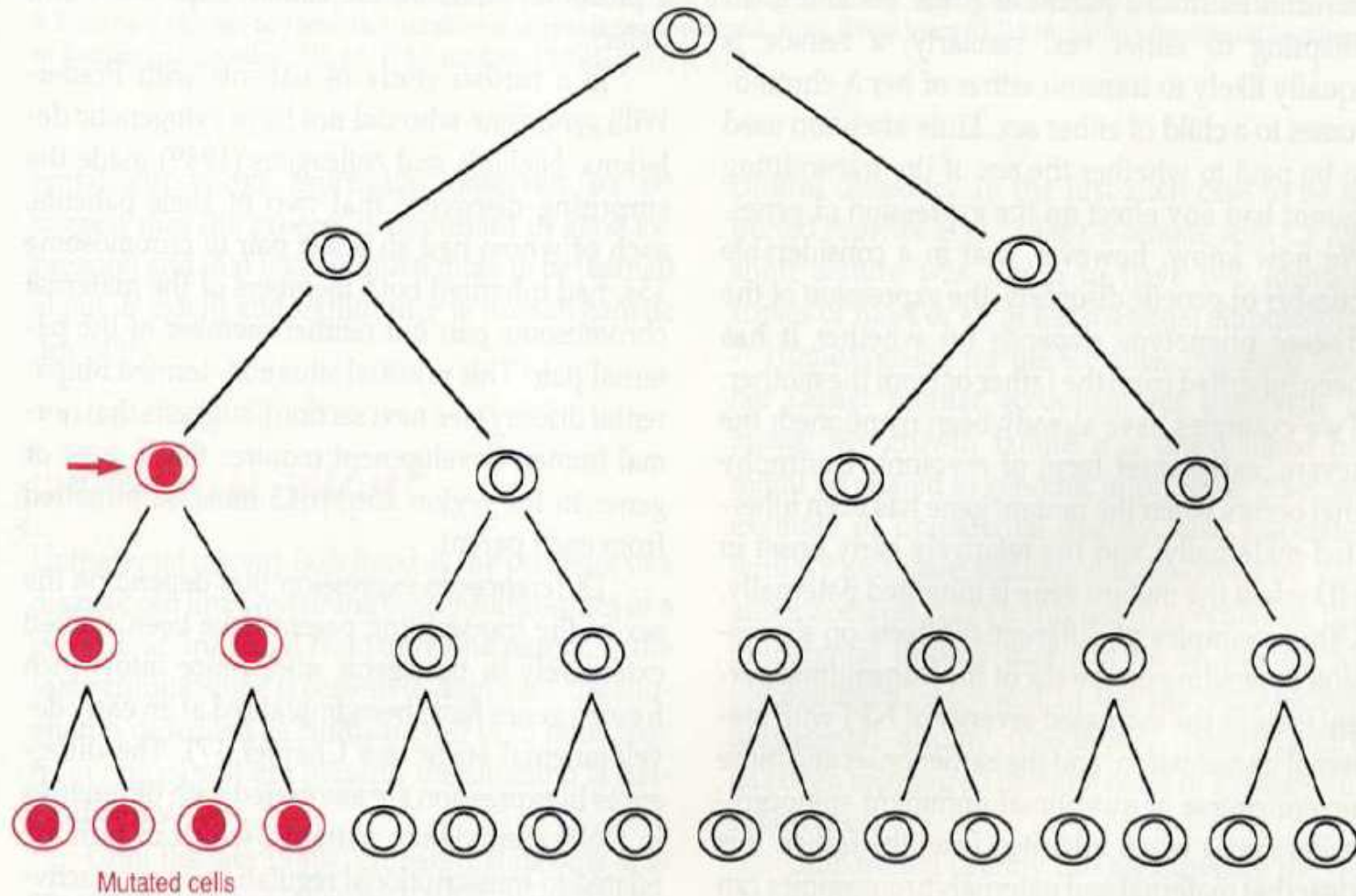
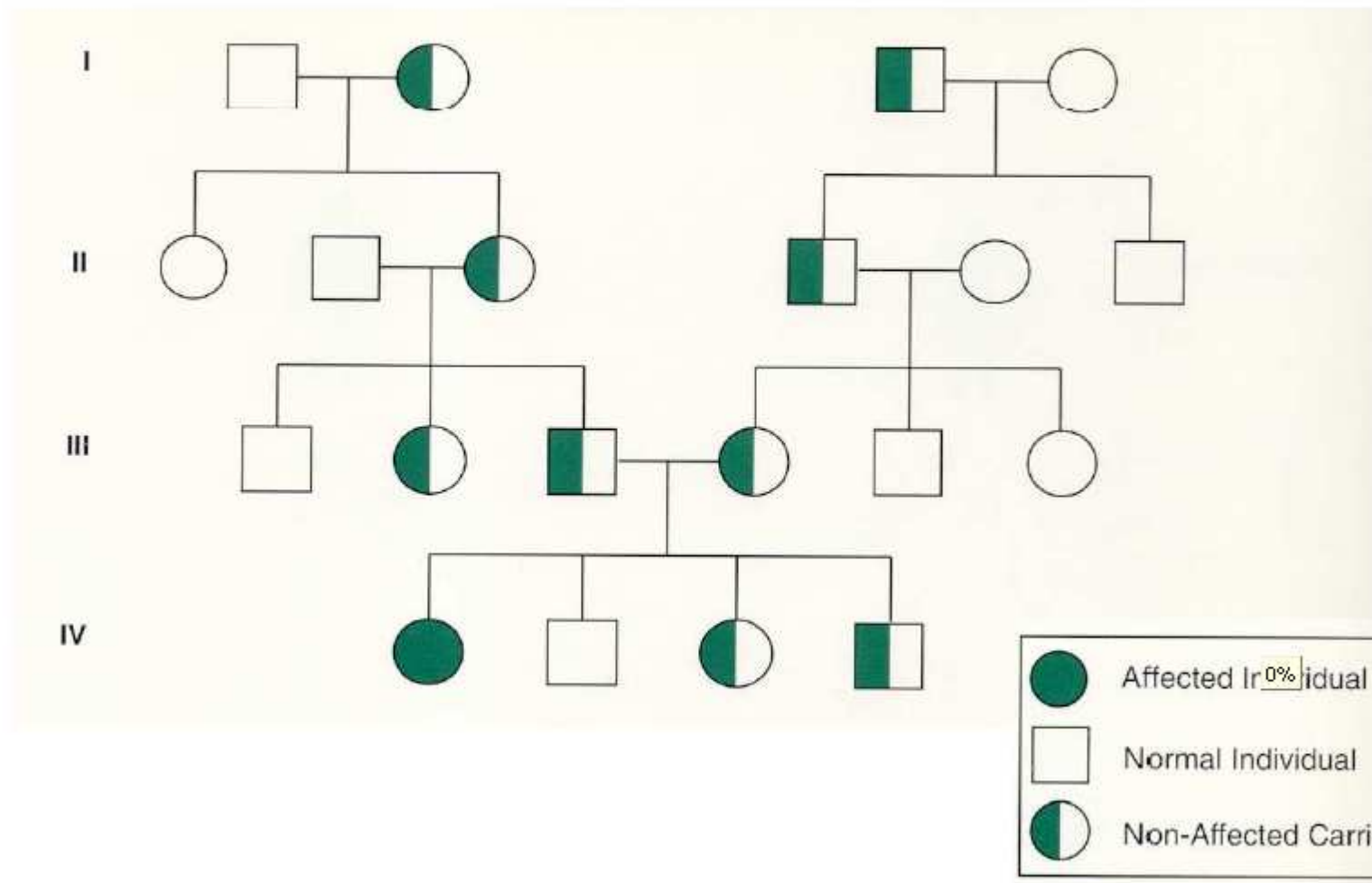


Figure 4-30. Schematic presentation of mitotic cell divisions. Mutations occurring during cell proliferation in either somatic cells or

“T & T Genetics in Med.”, Saunders 1991

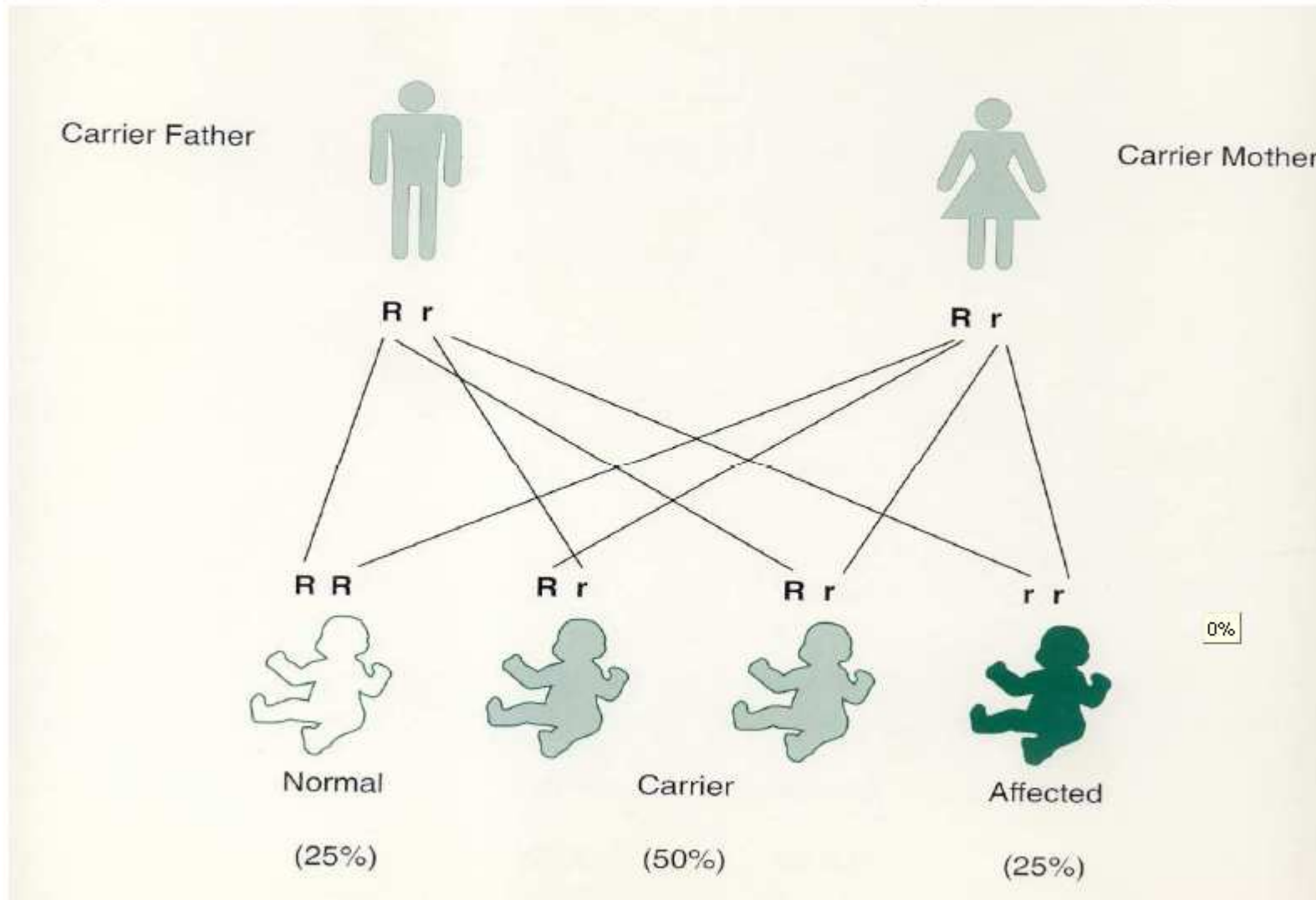
# Albero genealogico ereditarietà AR



Counseling aids for geneticists, Greenwood Genetic Center 1995



# Segregazione di un carattere AR (genitori portatori)



Counseling for geneticists, Greenwood Genetic Center 1995

# Albero genealogico per un carattere AR

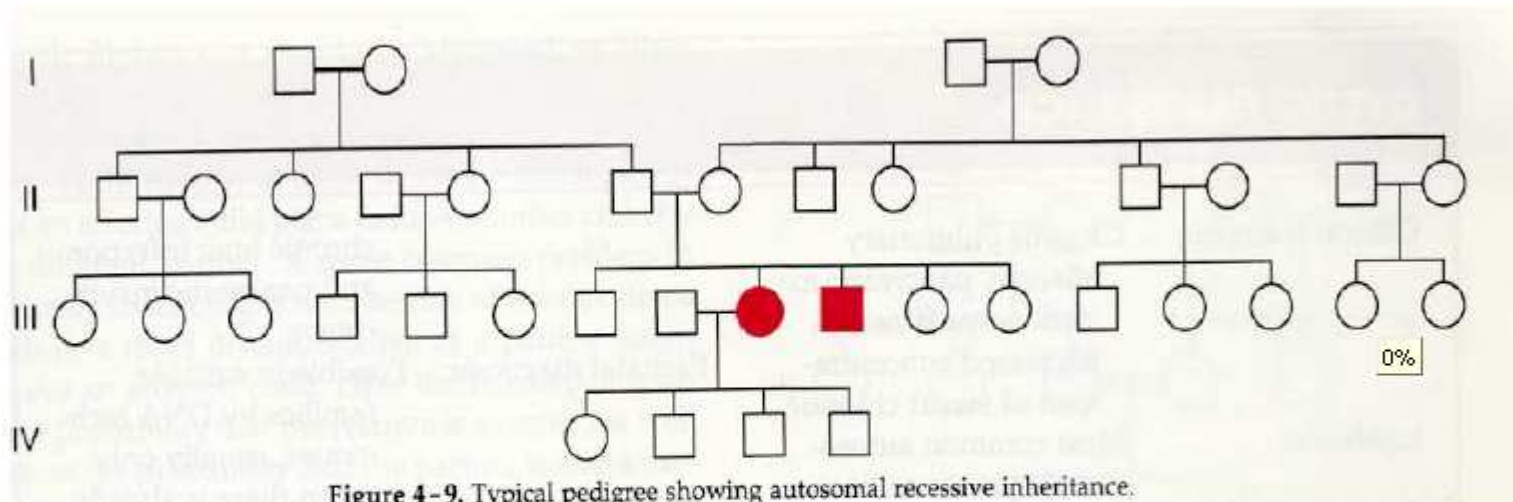


Figure 4-9. Typical pedigree showing autosomal recessive inheritance.

Se vi sono più affetti nell'albero genealogico sono di solito disposti orizzontalmente

Thompson & Thompson, Genetics in Medicine, Saunders 1991

# Criteri per distinguere ereditarietà AR

- Se il carattere appare in più di un membro della famiglia, appare solitamente solo nella fratria
- Maschi e femmine sono egualmente affetti
- Il rischio di ricorrenza per ogni figlio di portatori è  $1/4$
- I genitori della persona affetta possono essere consanguinei, particolarmente se il gene è raro

# Frequenza di alcune malattie AR

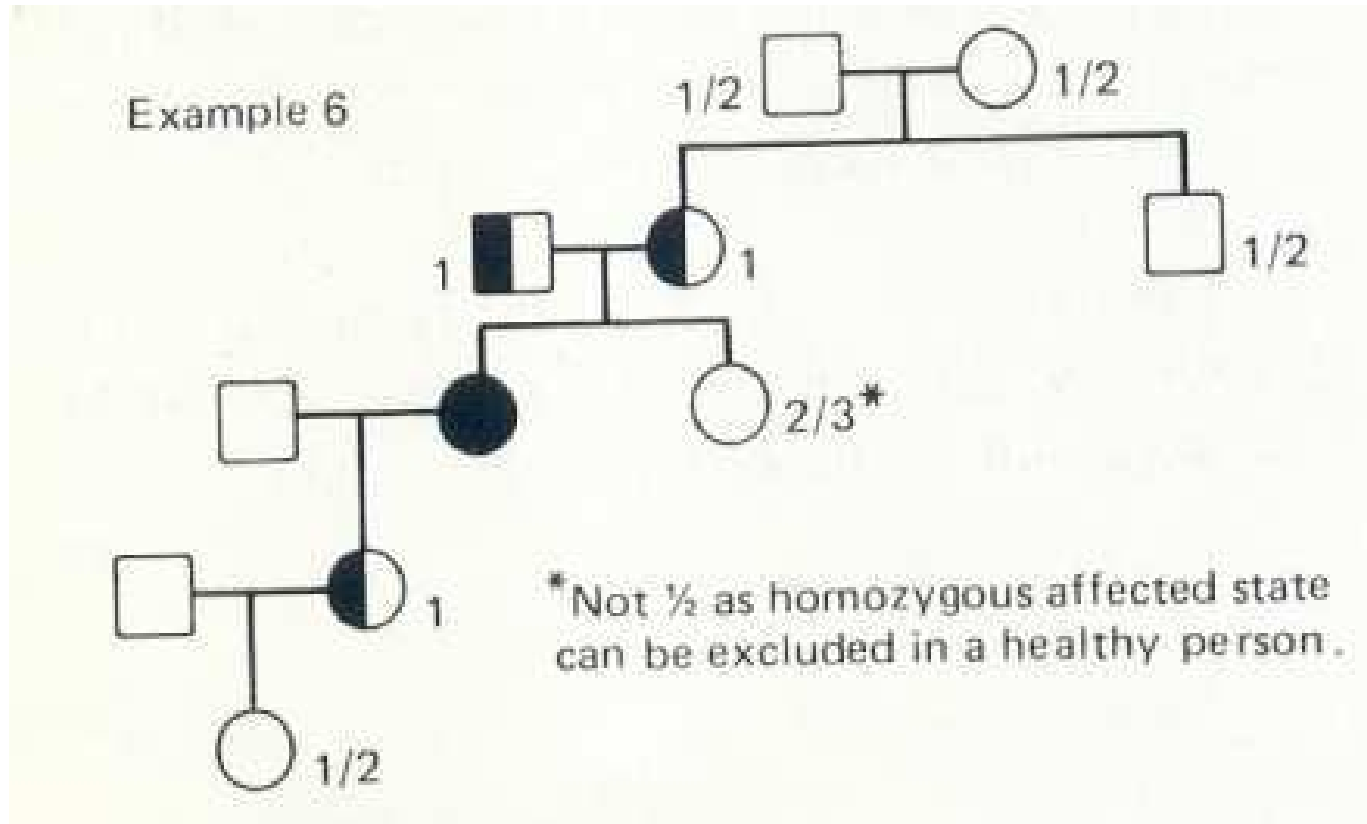
Tabella 10.1 Malattie autosomiche recessive e frequenza dei portatori

Malattia	Frequenza di affetti alla nascita	Frequenza dei portatori
Fibrosi cistica	1/2000	1/23
Sordità congenita	1/5000	1/35
Fenilchetonuria	1/10.000	1/50
Albinismo (tirosinasi negativo)	1/40.000	1/100
Alcaptonuria	1/100.000	1/160

0%

Connor e Ferguson-Smith, Principi di Genetica Medica, Esculapio 1986

# RISCHIO DI ESSERE PORTATORE NEI FAMILIARI DI UN AFFETTO DA UNA PATOLOGIA AUTOSOMICA RECESSIVA



\* Non  $\frac{1}{2}$  dato che si può escludere la omozigosi per l'allele malattia in una persona non affetta

**NB  $\frac{2}{3} = \text{circa } 67\%$**

# PROBABILITA' DI ESSERE PORTATORE NELLA FRATRIA DI UN OMOZIGOTE

Fra i non  
affetti  
(2/4:3/4)  
2/3 sono  
portatori

allele	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

0%

 Affetto       Non affetti

# COEFFICIENTE DI CONSANGUINEITA' $r$

**Tabella 4.5. Coefficiente di relazione tra i diversi gradi di parentela**

<i>Parentela</i>	<i>Grado</i>	<i>Coefficiente di relazione (r)</i>
Genitore-figlio	Primo	1/2
Fratelli	Primo	1/2
Zio-nipote	Secondo	1/4
Primi cugini	Terzo	1/8
Secondi cugini	Quinto	1/32

$r$  indica la frazione di geni in comune

Gelehrter Collins Ginsburg, Genetica Medica, Masson 1999

# Malattie AR in alcuni gruppi etnici

Table 27.1. Frequency and Incidence for Selected Autosomal-Recessive Disorders in Defined Ethnic Groups in the USA

Disease	Ethnic Group	Gene Frequency	Carrier Frequency	"At-Risk" Couple Frequency	Disease Incidence in Newborns
Sickle cell anemia	Blacks	0.040	0.080	1:150	1:600
Tay-Sachs disease	Ashkenazi Jews	0.016	0.032	1:900	1:3600
$\beta$ -Thalassemia	Greeks, Italians	0.016	0.032	1:900	1:3600
$\alpha$ -Thalassemia	Southeast Asians and Chinese	0.020	0.040	1:625	1:2500
Cystic fibrosis	Northern Europeans	0.020	0.040	1:625	1:2500
Phenylketonuria	Northern Europeans	0.008	0.016	1:4000	1:16000

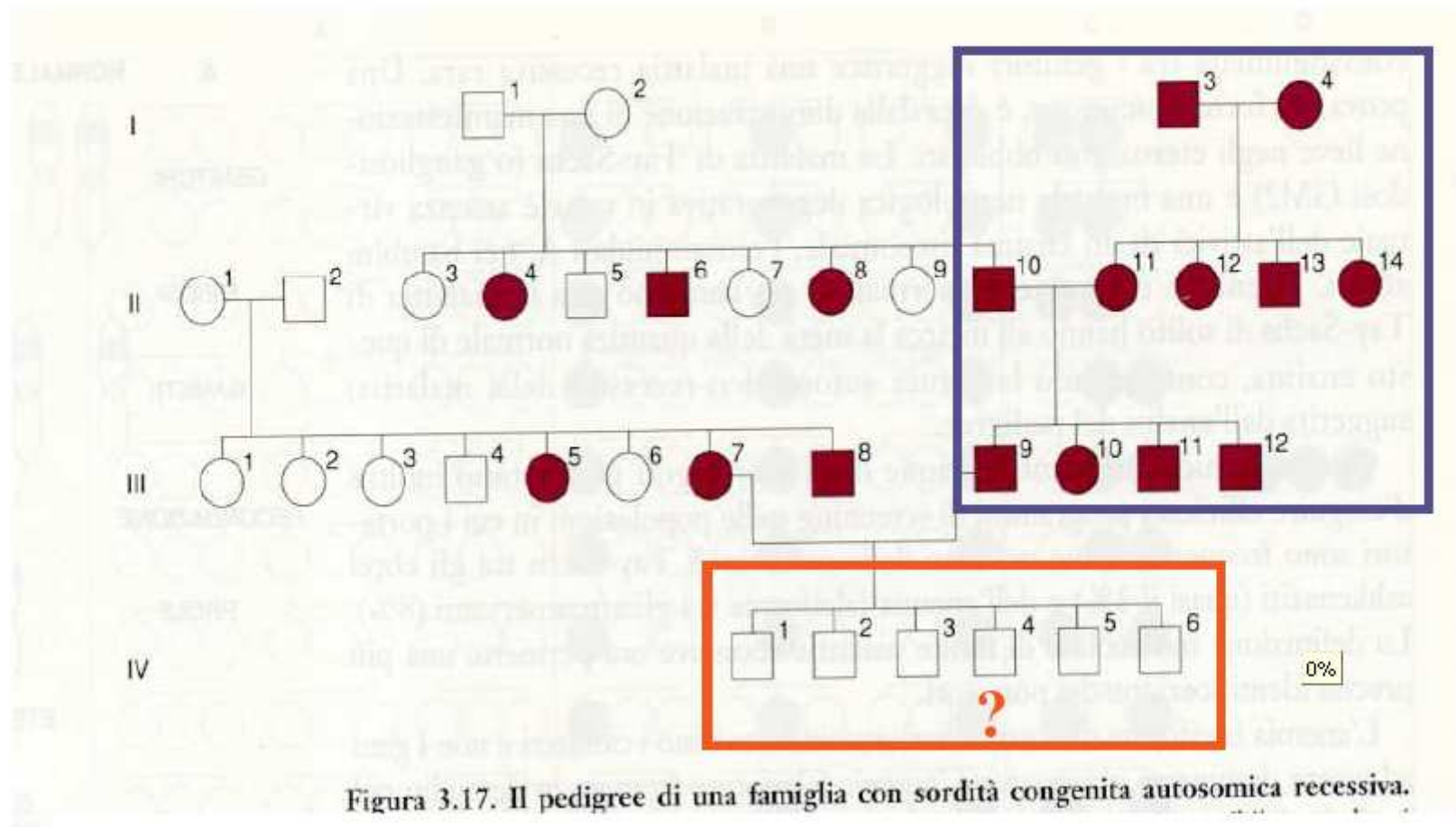
<sup>a</sup> Likelihood that both members of a couple are heterozygous for the same recessive allele (assuming nonconsanguinity and that both are of the same ethnic group).

0%

Emery & Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics,  
Churchill Livingstone 2002

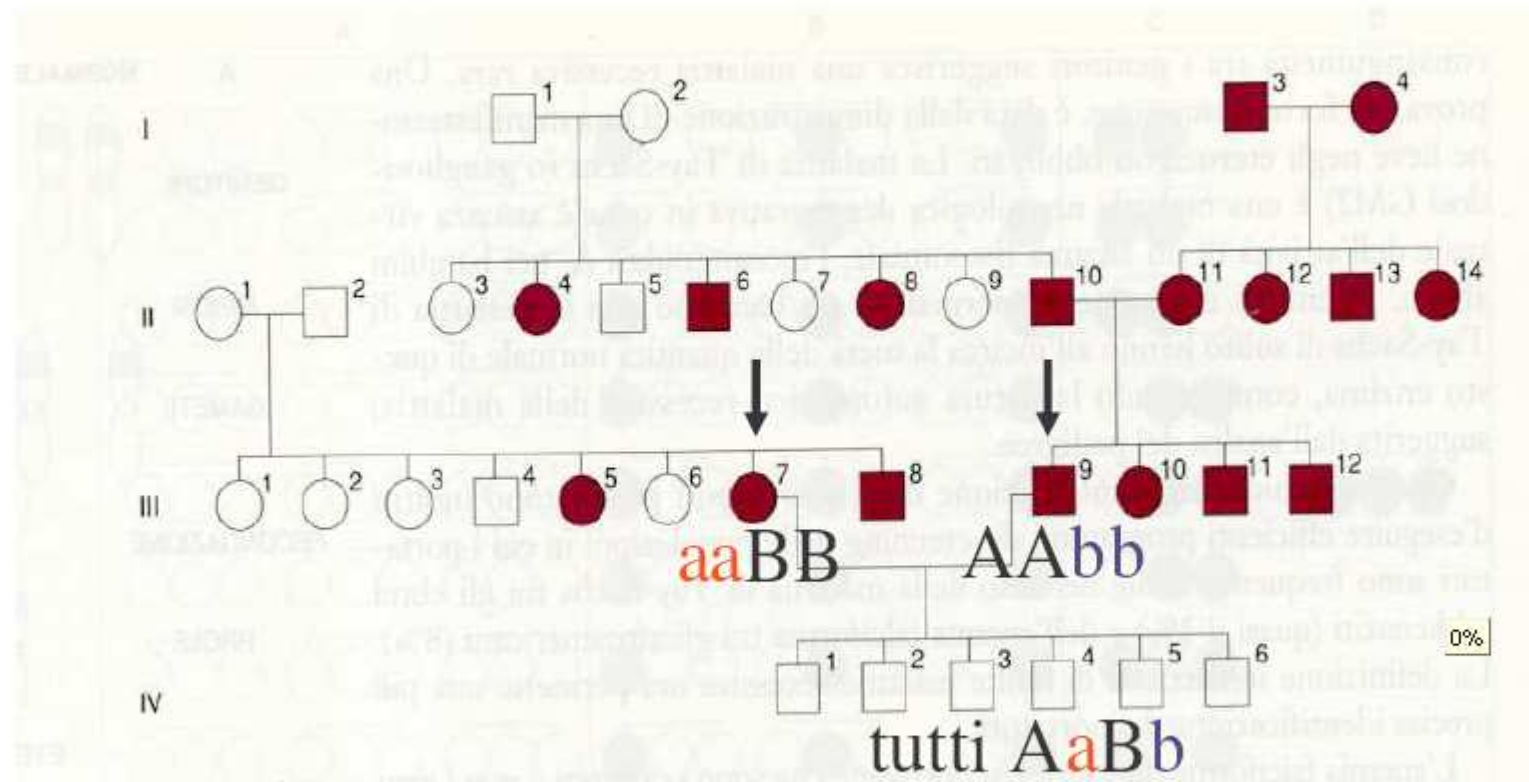


# Famiglia con sordità AR



Gelehrter Collins Ginsburg, Genetica Medica, Masson 1999

# Famiglia con sordità AR: **complementazione fenotipica** dovuta a eterogeneità genetica



**Due alleli complementano se insieme ricostituiscono un fenotipo selvatico**

Gelehrter Collins Ginsburg, Genetica medica, Masson 1999