

TANDEM 2008/09

GENETICA MEDICA

Prof Alberto E.Turco

alberto.turco@univr.it

Lezione 3 – Lunedì 16.2.2009

Genetica non tradizionale
(imprinting, UPD)
Genetica di popolazioni

LEGGE DI HARDY-WEINBERG (1908)

“In una popolazione le frequenze alleliche e genotipiche si mantengono costanti di generazione in generazione”

[Frequenze genotipiche: p^2 , $2pq$, q^2]

(Equilibrio di H. e W.)

Popolazioni mendeliane e "pool" genico

- Si definisce *popolazione mendeliana* un gruppo di organismi riproductentisi sessualmente (ad esempio una specie, una sottospecie, una razza, una varietà, un ceppo, ecc.), che risiede all'interno di confini geografici ben definiti, nei quali avvengono gli accoppiamenti.
- Se tutti i gameti prodotti da una popolazione mendeliana sono considerati come un ipotetico miscuglio di unità genetiche dalle quali nascerà la generazione successiva, ne emerge il concetto di
 - "*pool genico*".

“Pool” genico 2°



Se il gene è bi-allelico $\rightarrow p+q=1$

**Con il metodo della scacchiera (quadrato di Punnet)
posso prevedere le frequenze dei genotipi nella
successiva generazione \longrightarrow**

QUADRATO DI PUNNET

$\begin{array}{c} \text{♀} \\ \text{♂} \end{array}$	p \textcircled{A}	q \textcircled{a}
p \textcircled{A}	p^2 AA	pq Aa
q \textcircled{a}	pq Aa	q^2 aa

Hardy Weinberg

Frequenze genotipiche

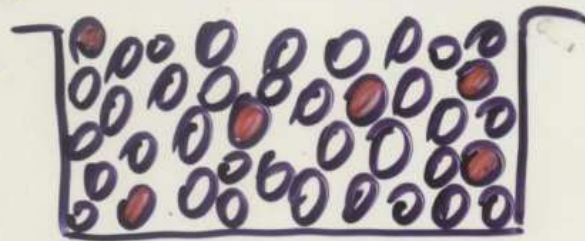
[AA] = freq. genotipo omozigote
dominante = $p^2 = (0.9)^2 = 0.81$

[aa] = freq. genotipo omozigote
recessivo (affetti!) = $q^2 = (0.1)^2 = 0.01$

[Aa] = freq. genotipo eterozigote
(portatori sani) = $2pq$

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Legge di Hardy-Weinberg



90% palline bianche

10% palline rosse

$[A]$ = frequenza allele "A" = frequenza
palline bianche = $0.9 = p = 90\%$

$[a]$ = frequenza allele "a" = $0.1 = q$

$$p + q = 1$$

$p = [A]$
 $q = [a]$ } Frequenze alleliche
(o geniche)

SVILUPPO BINOMIALE

- Le frequenze genotipiche (zigotiche) attese nella generazione successiva possono quindi essere riassunte come segue:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1,0$$

$AA \quad Aa \quad aa$

TABLE 7-4

Frequencies of Mating Types and Offspring for a Population in Hardy-Weinberg Equilibrium with Parental Genotypes in the Proportion $p^2:2pq:q^2$

Mating Types			Offspring		
Mother	Father	Frequency	AA	Aa	aa
AA	AA	$p^2 \times p^2 = p^4$	$1(p^4)$		
AA	Aa	$p^2 \times 2pq = 2p^3q$	$1/2 (2p^3q)$	$1/2 (2p^3q)$	
Aa	AA	$2pq \times p^2 = 2p^3q$	$1/2 (2p^3q)$	$1/2 (2p^3q)$	
AA	aa	$p^2 \times q^2 = p^2q^2$		$1 (p^2q^2)$	
aa	AA	$p^2 \times q^2 = p^2q^2$		$1 (p^2q^2)$	
Aa	Aa	$2pq \times 2pq = 4p^2q^2$	$1/4 (4p^2q^2)$	$1/2 (4p^2q^2)$	$1/4 (4p^2q^2)$
Aa	aa	$2pq \times q^2 = 2pq^3$		$1/2(2pq^3)$	$1/2(2pq^3)$
aa	Aa	$2pq \times q^2 = 2pq^3$		$1/2(2pq^3)$	$1/2(2pq^3)$
aa	aa	$q^2 \times q^2 = q^4$			$1(q^4)$
Genotypes resulting from all possible matings			p^2	$2pq$	q^2

Sum of AA offspring = $p^4 + 2p^3q + p^2q^2 = p^2(p^2 + 2pq + q^2) = p^2(p + q)^2 = p^2$. (Remember that $p + q = 1$)

Sum of Aa offspring = $2p^3q + 4p^2q^2 + 2pq^3 = 2pq(p^2 + 2pq + q^2) = 2pq(p + q)^2 = 2pq$.

Sum of aa offspring = $p^2q^2 + 2pq^3 + q^4 = q^2(p^2 + 2pq + q^2) = q^2(p + q)^2 = q^2$.

Legge di H.W.

- Se le condizioni elencate sopra fossero sempre rispettate
- le frequenze genotipiche nelle popolazioni sarebbero sempre in equilibrio e IMMUTABILI nel tempo
- Cioè non ci sarebbe alcuna EVOLUZIONE nelle popolazioni

Legge di H.W.

- Le condizioni elencate in precedenza sono teoriche, e in assoluto non vengono mai rispettate in natura.
- Di fatto la legge di H.W. è applicabile a molti studi di popolazione ed è molto utile
- Bisogna comunque verificare con test statistici (es: test χ^2) la sua applicabilità al nostro campione; bisogna cioè verificare che la popolazione di ns interesse non si discosti significativamente dalle condizioni previste dall'equilibrio di H.W.

Condizioni necessarie per soddisfare la legge di Hardy e Weinberg

- **(1)** La popolazione è infinitamente estesa e si incrocia a caso (*panmissia*).
- **(2)** Nessuna selezione è in atto, cioè ciascun genotipo preso in esame può sopravvivere come qualunque altro (nessuna mortalità differenziale) e ciascun genotipo è ugualmente efficiente nella produzione della progenie (nessuna riproduzione differenziale).
- **(3)** La popolazione è chiusa, cioè non è consentita nessuna immigrazione di individui da un'altra popolazione né emigrazione della popolazione in esame.
- **(4)** Non c'è mutazione da uno stato allelico ad un altro. La mutazione può essere consentita se la velocità di mutazione in avanti e all'indietro sono equivalenti, cioè se A muta in a con la stessa frequenza con cui a muta in A .

Legge di H.W. Applicazione in epidemiologia genetica

- Calcolo della frequenza ($2pq$) dei portatori sani di un allele recessivo deleterio (p.es.CFTR $\Delta F508$):

- Conosco la frequenza dei malati
1:2500 (0.0004)

$$q = \sqrt{0.0004} = 0.02$$

$$1 - 0.02 = 0.98 \quad (p)$$

$$2pq = 2 \times 0.98 \times 0.02 = 0.039 \rightarrow 1/25 \text{ c.ca}$$

	?
?	q^2

Legge di H.W. Applicazione in epidemiologia genetica- caratteri recessivi legati all'X

- Nella nostra popolazione la frequenza dei maschi daltonici è 0.08 (1/12)
- Qual è la frequenza delle femmine portatrici del carattere daltonismo?
- $q=0.08$, quindi $p=1-0.08=0.92$
- ♦ $2pq= 2 \times 0.92 \times 0.08=0.15$ (1/6 c.ca)

PKU

$$1/10.000$$

$$q^2 = 1/10.000$$

The
, and
encies

$$q = 1/100 = 0.01$$

ie
les.

$$2pq = 2/100$$

$$= \underline{\underline{1/50}}$$



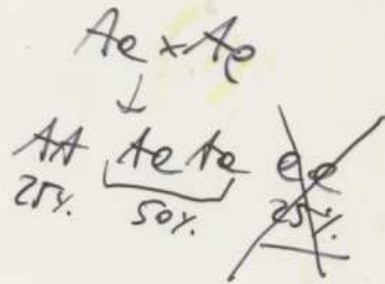
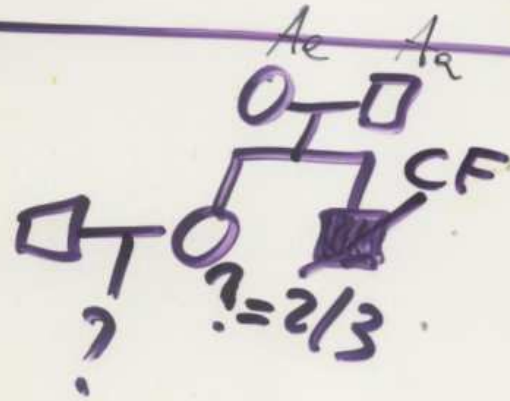
CF?

?

Singolo: $1/25$ Doppio: $1/25$

Rischio di CF nelle prove:

$$\frac{1}{25} \times \frac{1}{25} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{2500}$$



$$\frac{1}{25} \times \frac{2}{3} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{150}$$

EREDITÀ NON MENDELIANA

- Mosaicismo
- Imprinting genomico
- Disomia uniparentale
- Eredità mitocondriale
- Espansione di Triplette
(mutazioni dinamiche)



Genoma materno → embrione

Genoma paterno → placenta

NB: Non equivalenti!!

ANDROGENOTE
Mola idatiforme } P/P No embryo
OK placenta

GINGENOTE
Teratoma ovarico } ^{Panténogesi} M/M No placenta
± OK embryo

Human Triploidies:

P/P/M { embryo ☹️
 { placenta 😊

M/M/P { placenta ☹️
 { embryo 😊

IMPRINTING GENETICO

- modificazione cromatina che altera l'espressione del gene ma non la sequenza
- è una forma reversibile di inattivazione genica
- Non è una mutazione
 - avviene durante gametogenesi
 - "imprinting center" controlla lo switch o conversione
- Metilazione del DNA (CPG)

Sindrome di Prader – Willi (PWS)

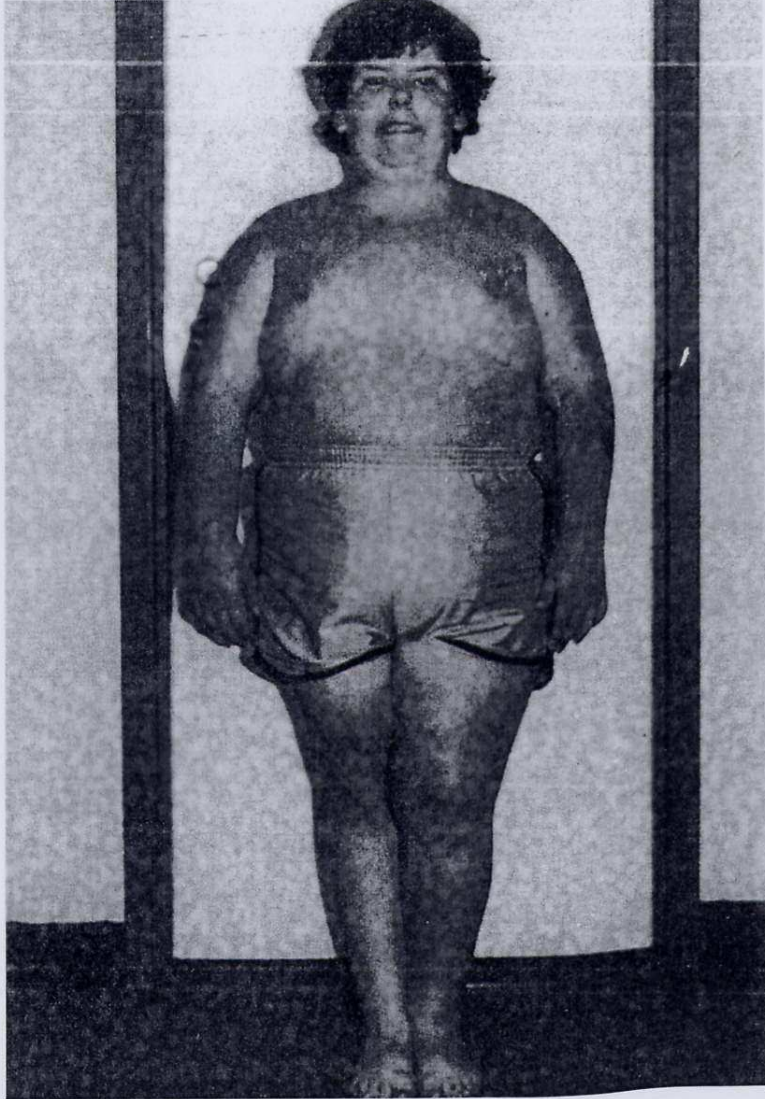


Fig. 46.11. Prader-Willi syndrome. An 11-year-old boy with typical facial appearance (narrow bifrontal diameter, almond-shaped eyes, and triangular mouth), small hands and feet, and characteristic obesity. (From Butler, 1999, with permission)

SINDROME DI PRADER-WILLI

Ipotonia e difficoltà all'alimentazione nel neonato, ipogonadismo, ritardo mentale, obesità da bulimia, acromicria.

CRITERI DIAGNOSTICI

La diagnosi può essere posta nel neonato il cui quadro clinico è caratterizzato da:

- ipotonia marcata;
- difficoltà all'alimentazione;
- facies ipotonica, diametro bifrontale stretto, occhi a mandorla;
- genitali ipoplasici più evidenti nei maschi.

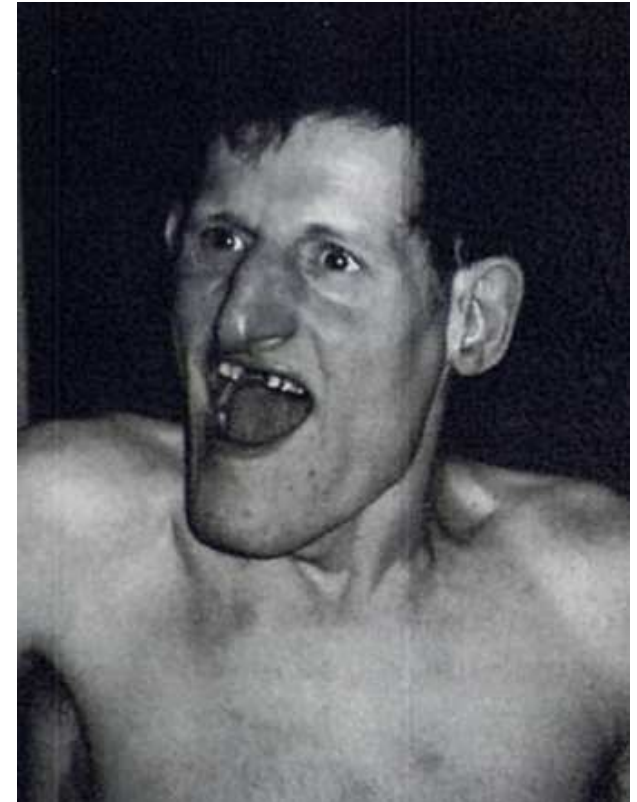
Dopo il primo anno di vita compaiono:

- ritardo psicomotorio e mentale di grado variabile, carattere mite, associato a episodi di isolamento o iperreattività;
- bassa statura;
- obesità legata a bulimia e ad anomala risposta all'insulina e al somatotropo;
- mani e piedi piccoli (acromicria) più evidenti dopo il terzo-quarto anno.

Talvolta si possono riscontrare: ritardo della maturazione ossea, craniosinostosi, asimmetria degli arti. I dermatoglifi possono presentare triradio assiale distale, e aumento dei vortici, soprattutto sul pollice.

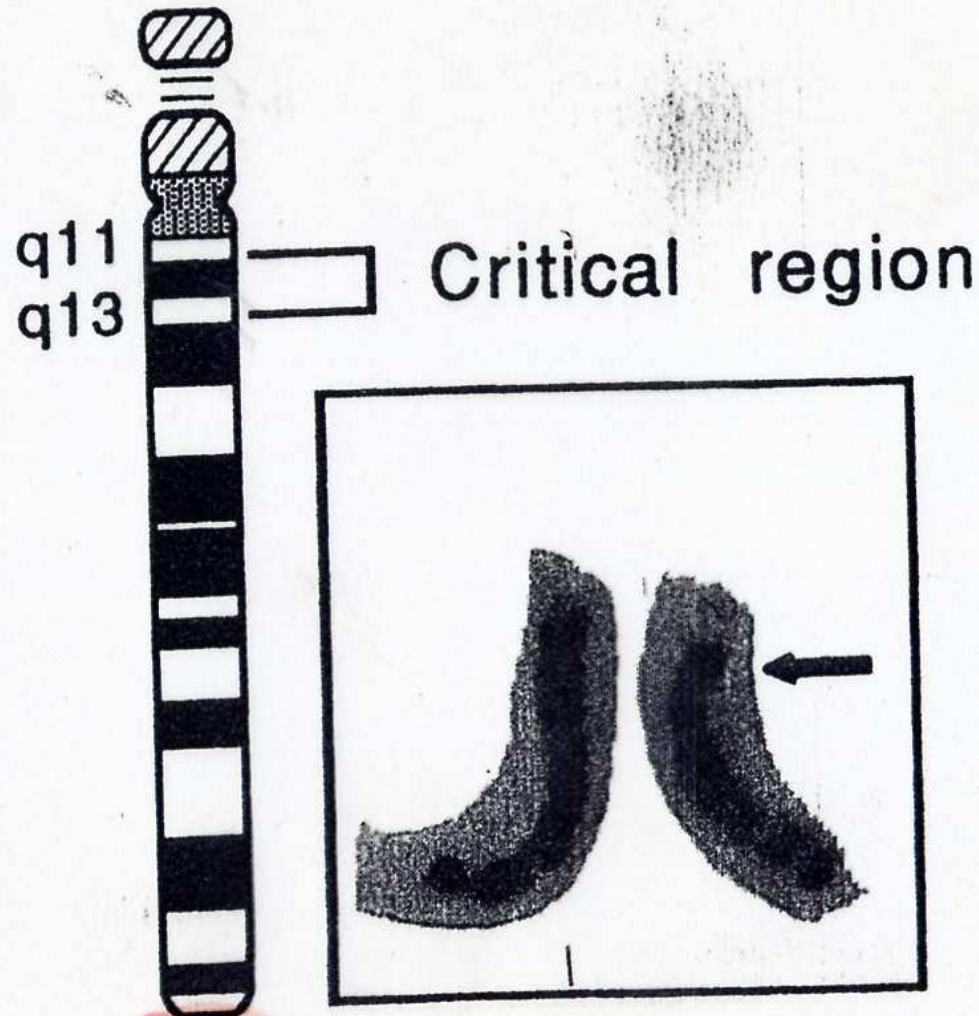
La curva da carico di glucosio ha una risposta di tipo diabetico. L'ipogonadismo è di tipo ipogonadotropo.

Angelman syndrome



S. Angelman

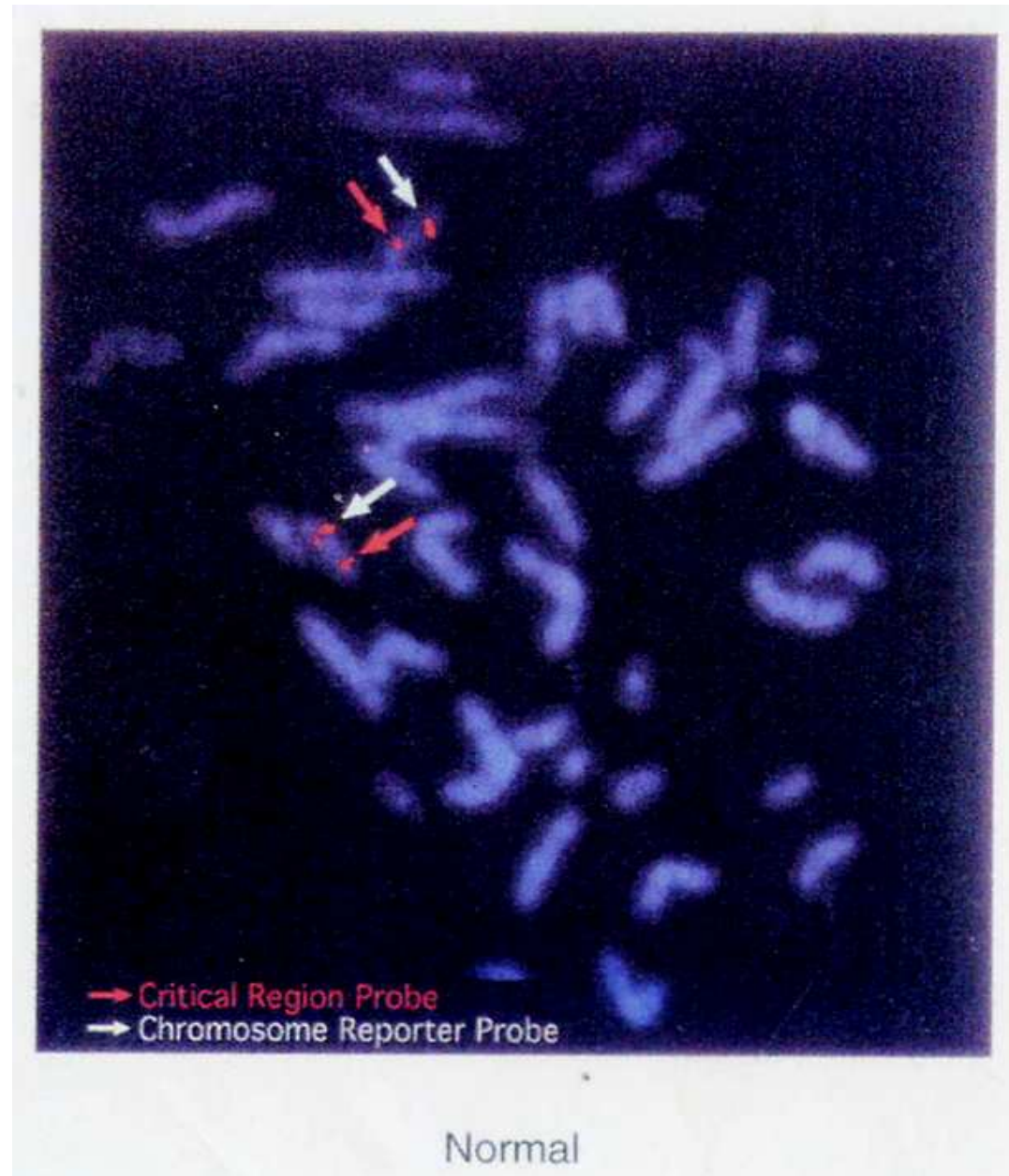
- grave deficit accrescimento postnatale
- grave ritardo mentale
- Mancanza delle parole
- Accessi di riso inappropriati
- Dismorfismi craniofacciali
(microcefalia, bocca larga, protrus. lingue)
- Atassia, spasmi muscolari, movimenti
de "burrattino"
- Convulsioni epilettiche
- Alterazioni EEG



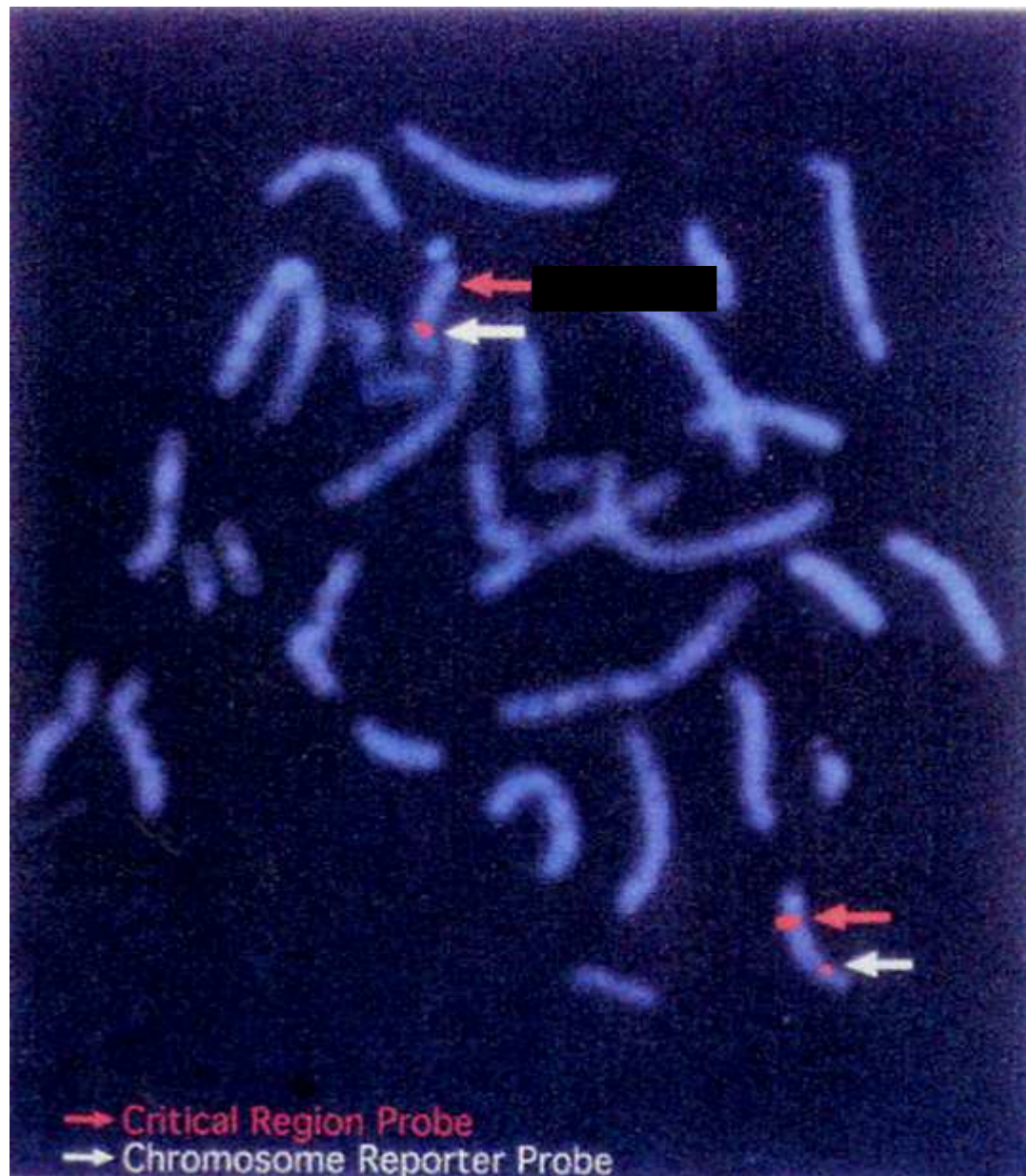
Prader-Willi / Angelman's Syndrome

FISH ANALYSIS OF CHROMOSOME 15 - PRADER-WILLI SYNDROME

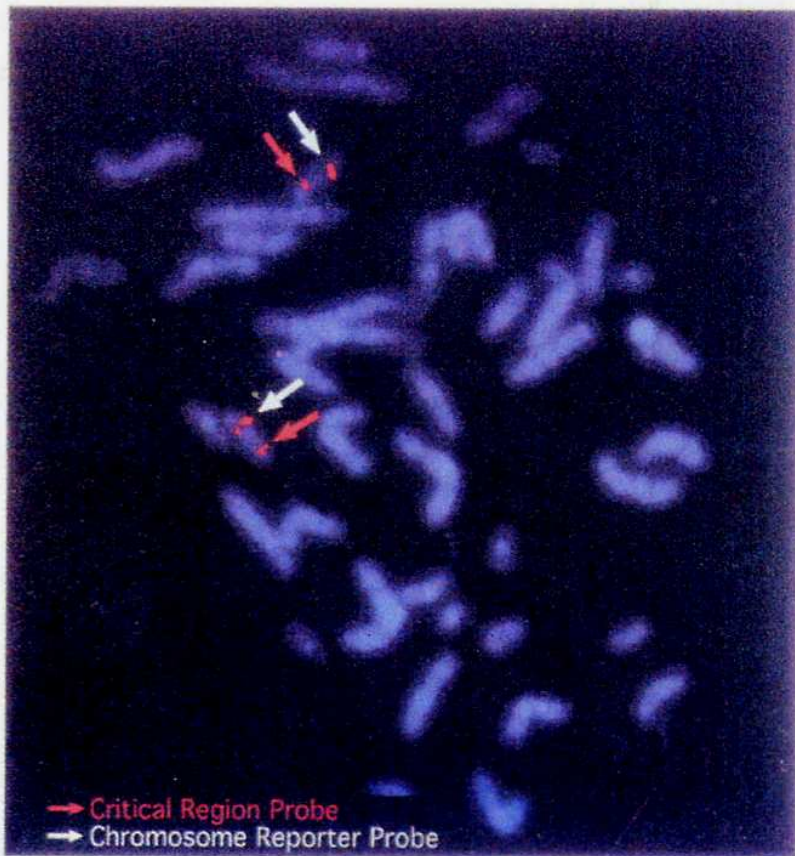
Fluorescent In Situ Hybridization



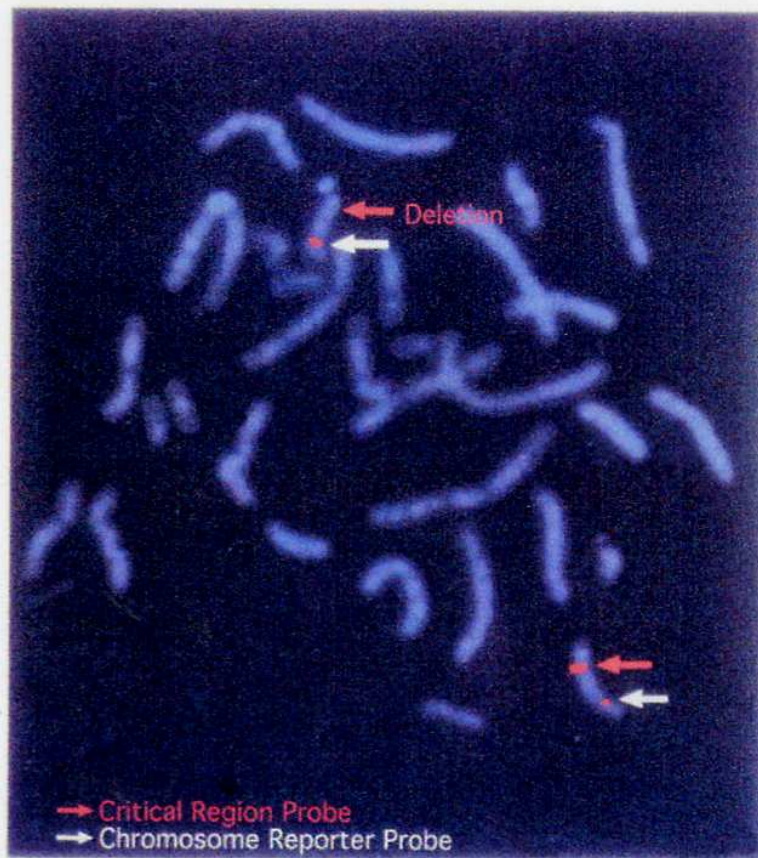
PWS



FISH ANALYSIS OF CHROMOSOME 15 - PRADER-WILLI SYNDROME

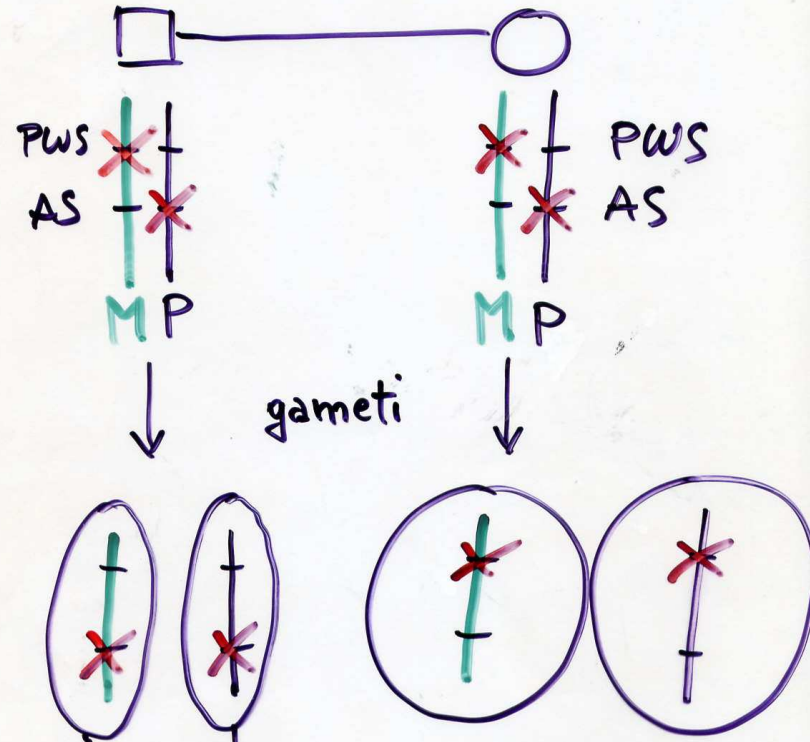


Normal



Deletion

PWS/AS (15q11-13)



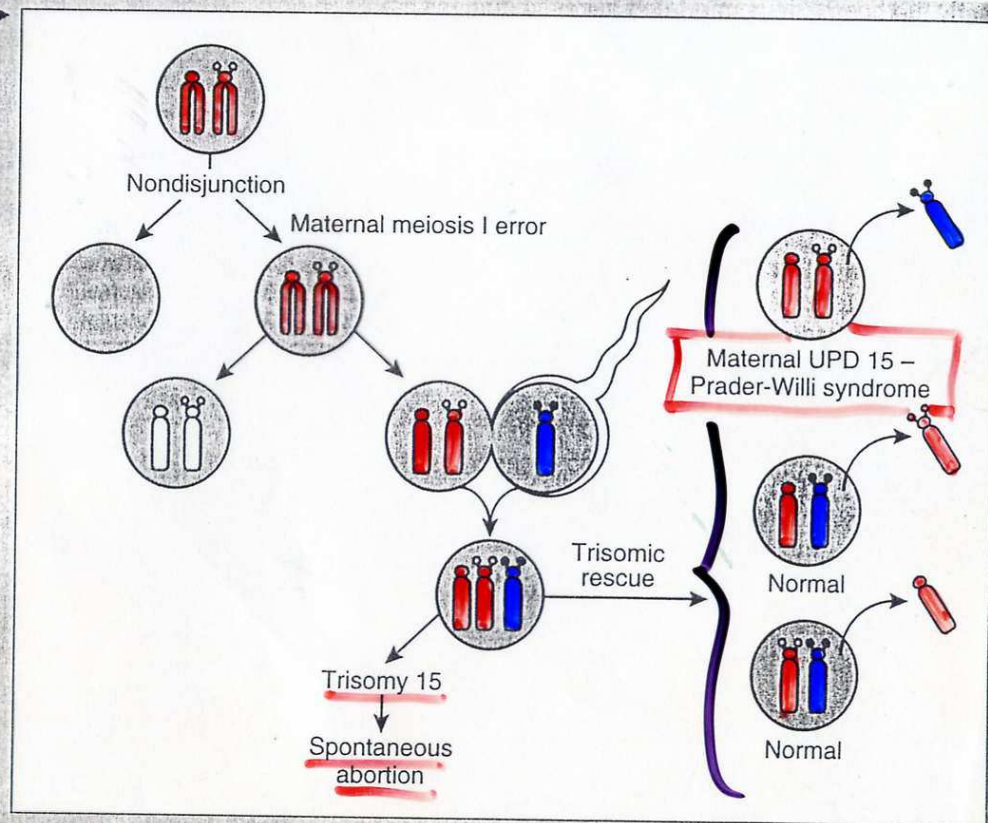
PWS: imprinting materno

AS: imp. paterno

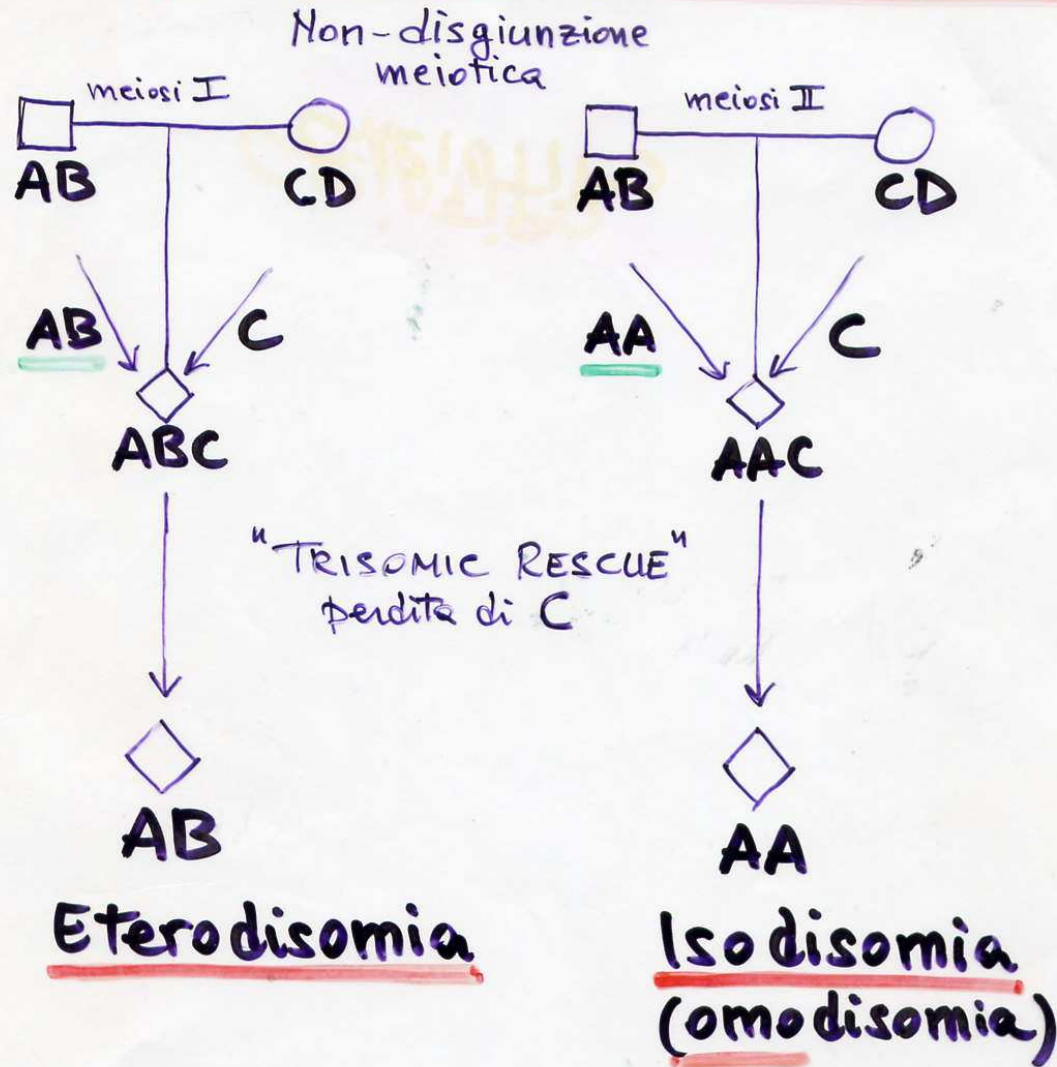
NB: REVERSIBILITA'

DISOMIA UNIPARENTALE ISODISOMIA (OMODISOMIA) ETERODISOMIA

FIGURE 9-1
Mechanism for Uniparental Disomy. This example illustrates a mechanism for uniparental disomy caused by a maternal meiosis I error involving chromosome 15. When the aberrant egg is fertilized by a normal sperm, the resulting zygote is trisomic for chromosome 15. For maternal uniparental disomy to arise, the paternal chromosome 15 must be lost during early embryonic development in cells destined to give rise to embryonic tissue.



Origine della Disomia UNIPARENTALE

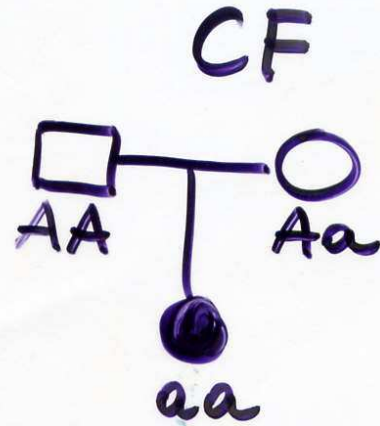


DISOMIA UNIPARENTALE (U)

Presenza di due copie dello stesso cromosoma ereditate dallo stesso genitore, mentre nessuna copia proviene dall'altro genitore

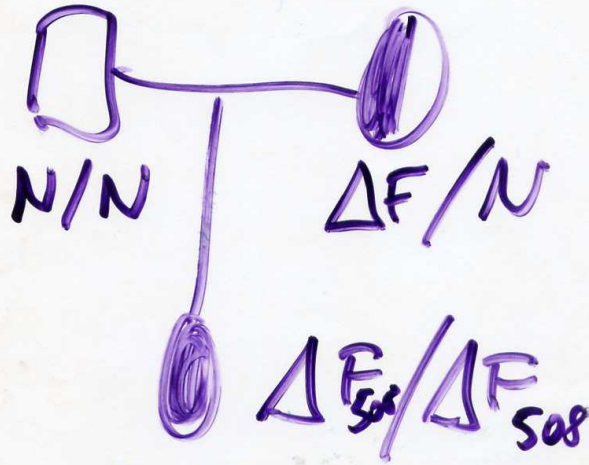
Richiede una non-disgiunzione (meiotica), e una successiva perdita (postzigotica)

NB Se l'allele materno è soggetto a imprinting una UPD materna non lascia alcun allele attivo!

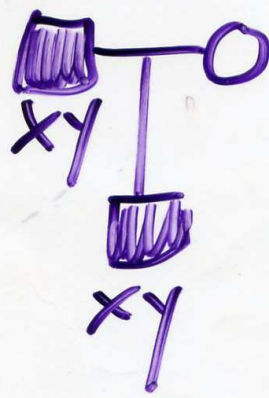


ISODISOMIA
UNIPARENTALE
MATERNA
Cromosoma 7

(Am J Hum Genet 42:217, 1988)



Eumotilie



NON EQUIVALENZA GENOMI ♂ E ♀

DIPLOIDIA UNIPARENTALE

1) D.U. Naturale (umana)

. paterna (androgenetica):

mola vescicolare completa

. materna (gino o partenogenetica):

cisti dermoide, teratoma ovarico

. triploidia P/P/M:

mola parziale

2) D.U. Artificiale (sperimentale)

. Ginogenote

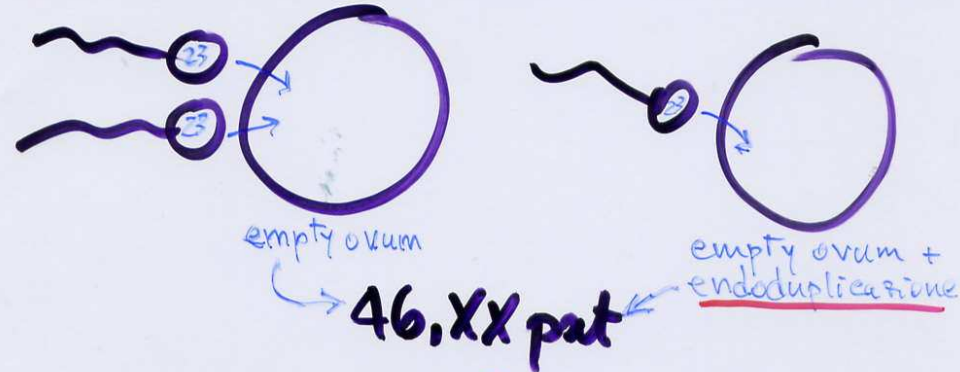
. Androgenote

D.U. = UPD dell'intero

genoma

MOLA VESCICOLARE (IDATIFORME)

- M.V. COMPLETA (46 crom. paterni)



- M.V. PARZIALE (69 crom, 46 pat.)

