

Analisi di pedigree

♦ Cos'è un pedigree?

- ♦ Un albero genealogico, o pedigree, descrive la storia di una famiglia rispetto a un carattere genetico e come quest'ultimo viene ereditato nel corso di numerose generazioni

♦ Il carattere in esame è trasmesso con gli autosomi o è associato ai cromosomi sessuali?

- ♦ Autosomico - non ci sono differenze di trasmissione tra i due sessi
- ♦ Associato ai cromosomi sessuali
 - ♦ Associato al cromosoma X - i maschi e le femmine ereditano il carattere in modo differente e dipendente dal sesso del genitore che lo trasmette
 - ♦ Associato al cromosoma Y - solo i maschi ereditano il carattere che viene trasmesso dal padre a tutti i figli maschi

♦ Come si esprime questo carattere?

- ♦ Dominante - il carattere è espresso a ogni generazione
- ♦ Recessivo - il carattere può saltare una o più generazioni o comparire all'improvviso

Analisi di pedigree

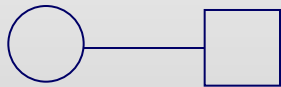
Simboli utilizzati per costruire un pedigree



Maschio



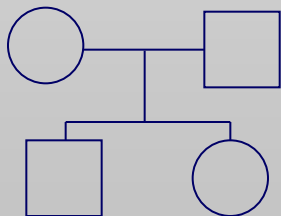
Femmina



Accoppiamento



Accoppiamento tra consanguinei



Genitori e figli, maschio e femmina, in ordine di nascita



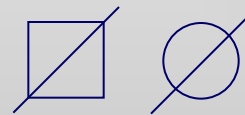
Individui malati (o che esprimono il carattere in esame)



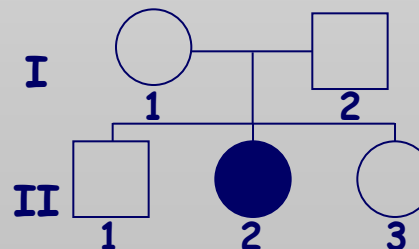
Eterozigoti per caratteri autosomici recessivi



Portatrice di un carattere recessivo legato al sesso

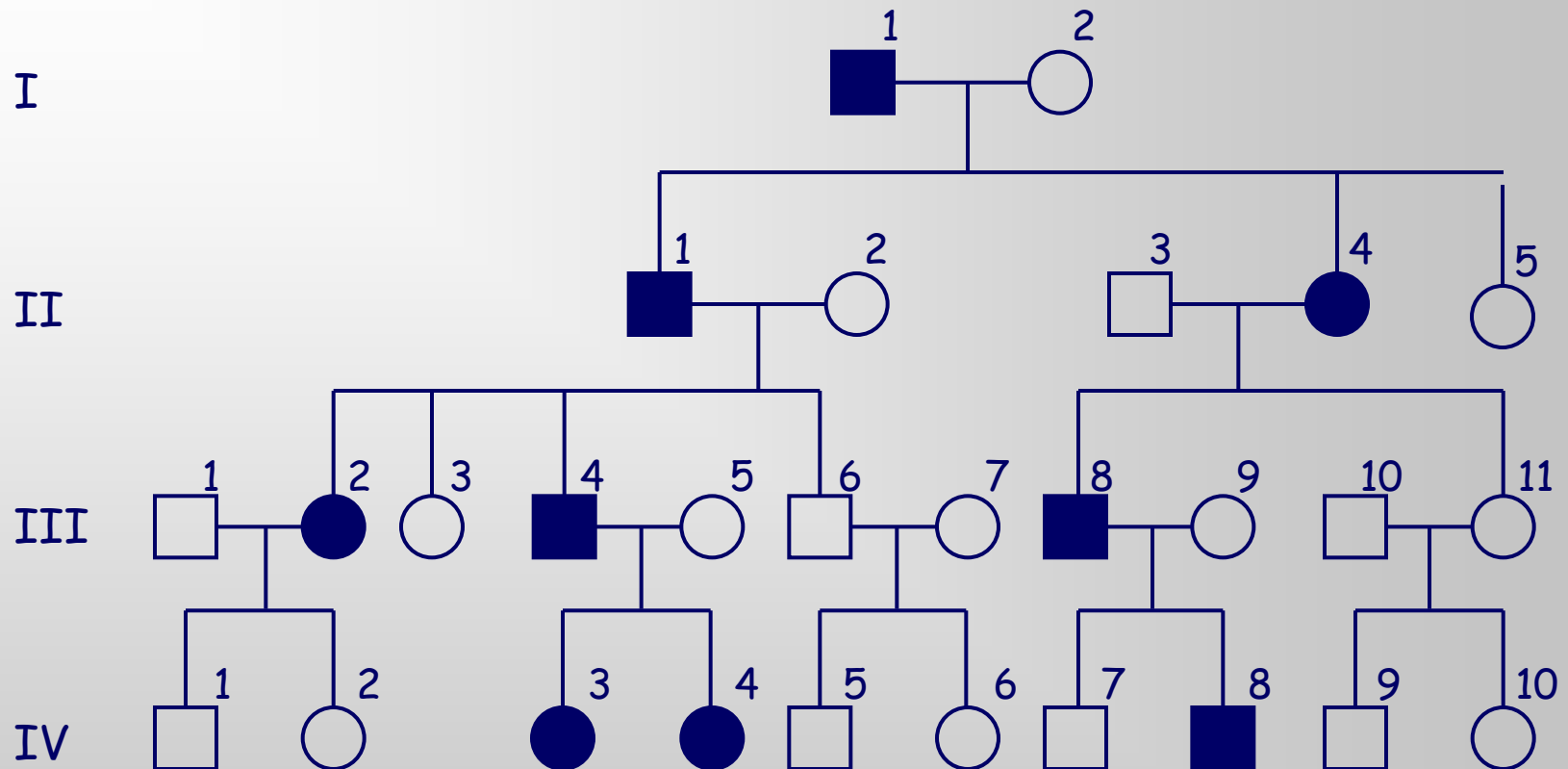


Morto/a



Metodo per identificare i soggetti di un pedigree. I numeri romani indicano le generazioni, quelli arabi i singoli soggetti di ogni generazione. Il soggetto II-2 esprime il carattere

Analisi della segregazione della malattia di Huntington



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

La malattia è presente in tutte le generazioni: il carattere è DOMINANTE

Analisi della segregazione della malattia di Huntington

La **malattia di Huntington**, anche chiamata Corea di Huntington, è una malattia neurodegenerativa ereditaria caratterizzata da disturbi del movimento (corea), modificazioni della personalità e demenza.

La malattia è dovuta a una espansione di un segmento di DNA all'interno della regione codificante del gene IT-15 formato dalla ripetizione di tre nucleotidi, CAG, che vengono tradotti, nella proteina **huntingtina**, in un segmento poliglutamminico.

Normalmente questo segmento è composto da 10-34 ripetizioni, mentre nei soggetti malati esso ha subito un allungamento anche di decine di unità ripetute.

Ancora non si conosce il meccanismo patogenetico di questa mutazione, ma è sicuramente scatenato da una **nuova funzione tossica acquisita dalla cellula** per la presenza di questi tratti espansi poliglutamminici.

È una malattia a esordio tardivo in quanto la patologia colpisce soprattutto gli adulti, generalmente compare tra i 30 e i 45 anni di età, ma la comparsa si può verificare a qualsiasi età, anche molto precocemente, se il tratto espanso è molto lungo (>80 ripetizioni).

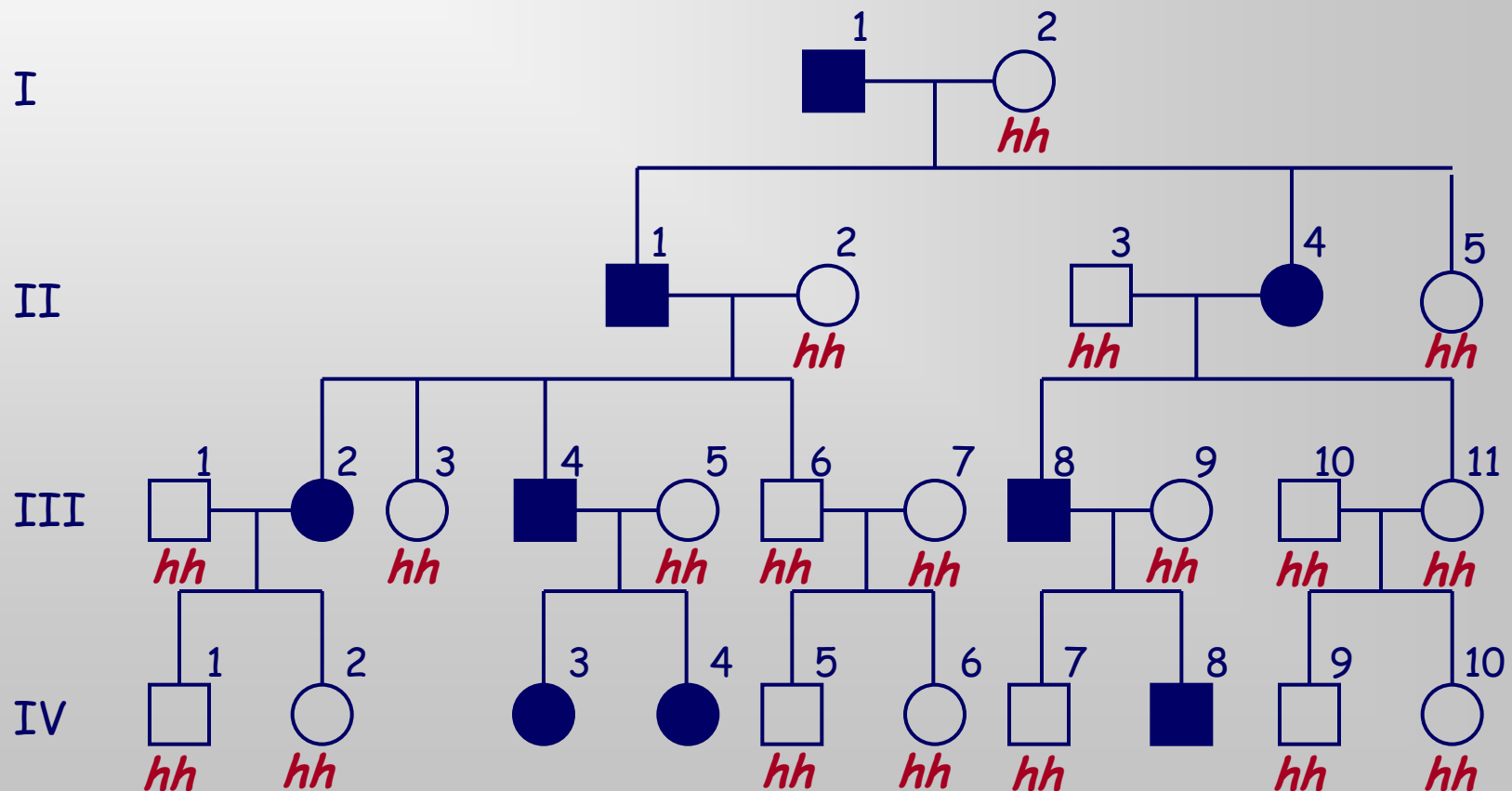
Il modello di trasmissione della malattia è di tipo **autosomico dominante**, vale a dire che essa può essere trasmessa da un genitore affetto ai suoi figli con una probabilità del 50% per ciascun figlio, a prescindere dal sesso.

A tutt'oggi non si conoscono cure per rallentare la progressione della malattia.

Analisi della segregazione della malattia di Huntington

Si indichi con H l'allele che causa la malattia e con h l'allele normale

Essendo il carattere dominante, tutti i soggetti che non presentano la malattia devono essere omozigoti recessivi hh

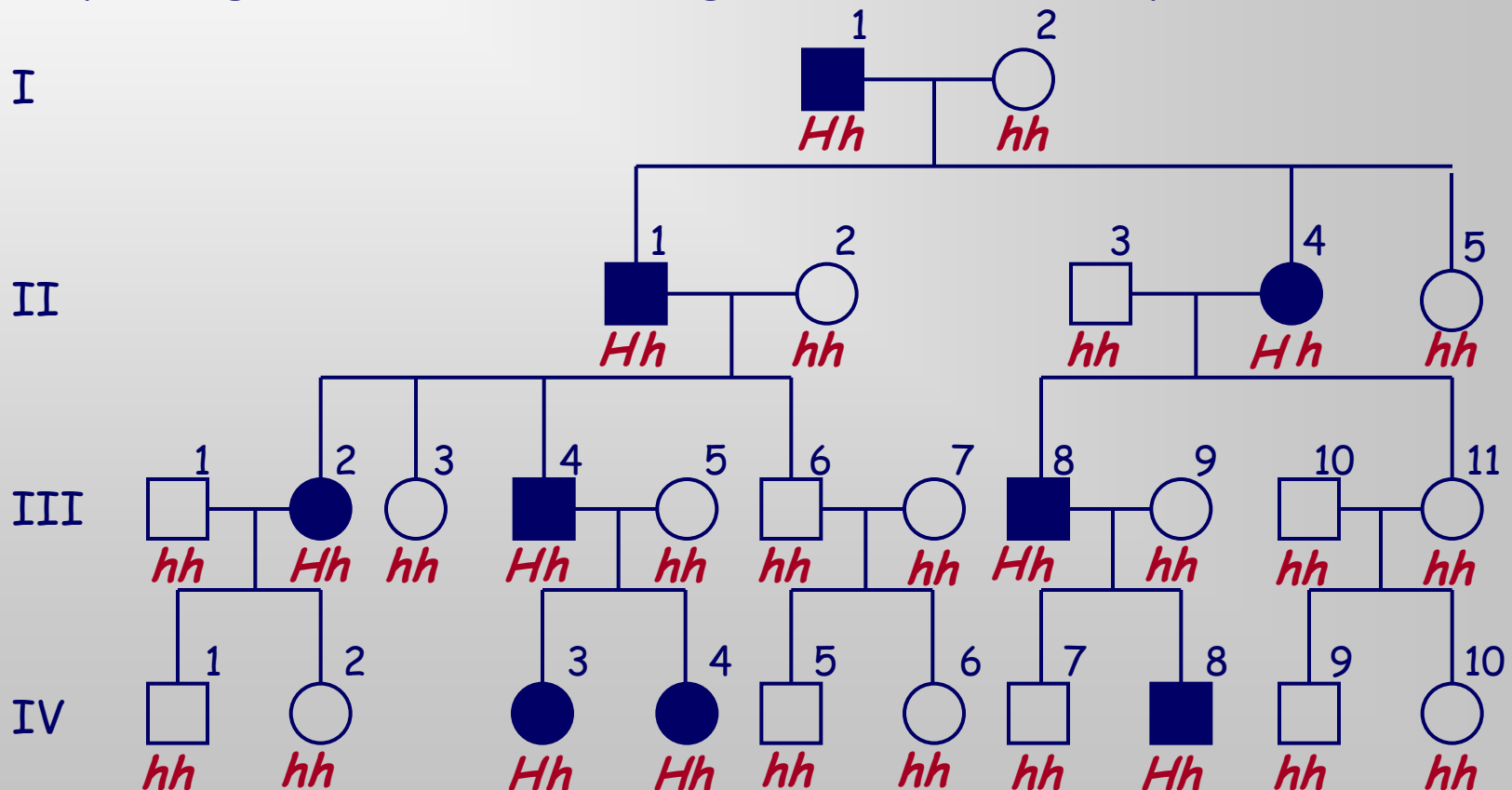


Analisi della segregazione della malattia di Huntington

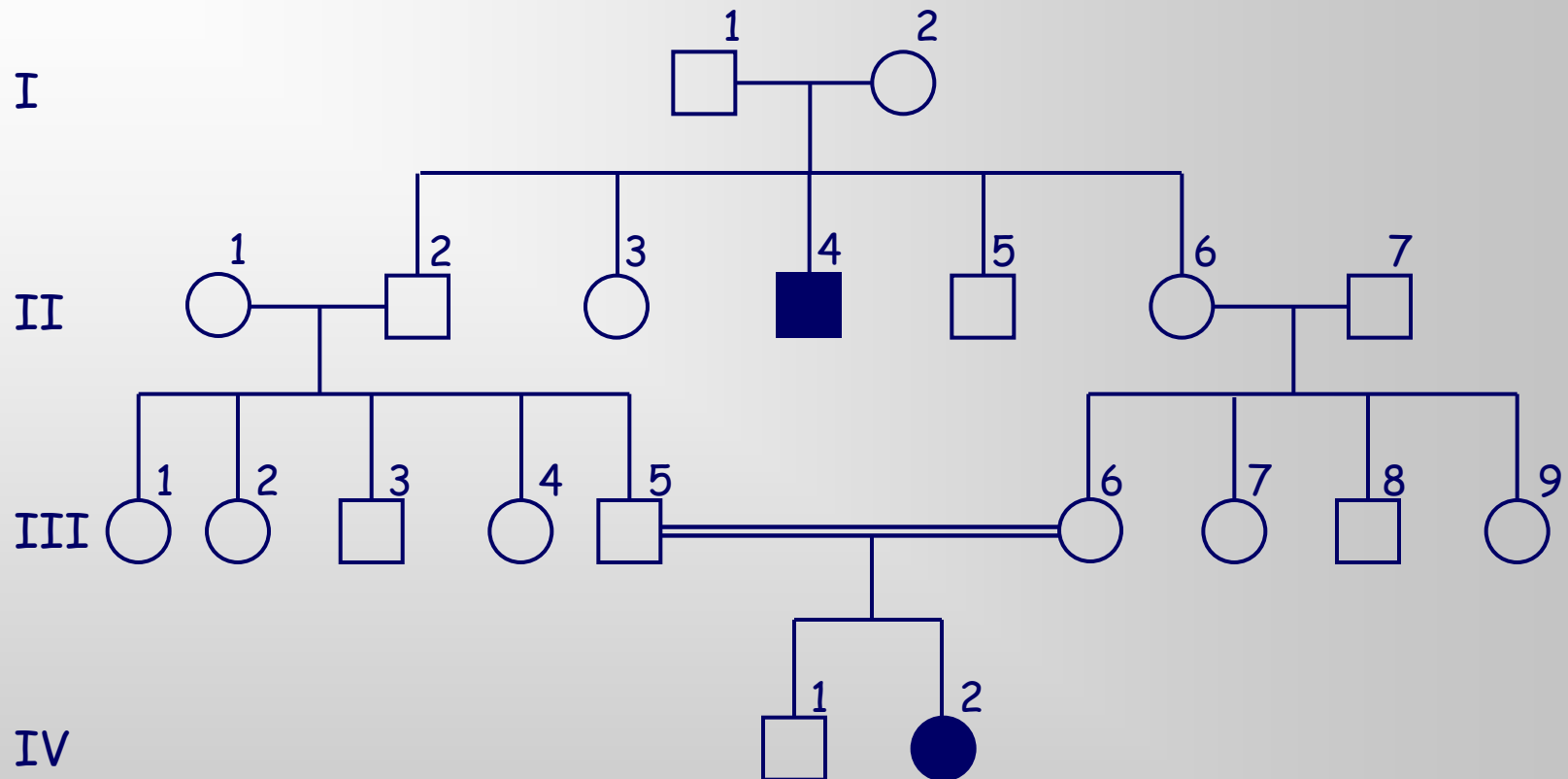
I soggetti affetti dovranno possedere almeno un allele H

Inoltre i soggetti affetti figli di un genitore sano, omozigote recessivo, riceveranno da questo un allele h .

Come pure i genitori affetti con figli normali dovranno possedere un h



Analisi della segregazione di un tipo di sordità familiare



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

Analisi della segregazione di un tipo di sordità familiare

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.

Questo gene è coinvolto in due diverse forme di sordità non sindromica: DFNB1 e DFNA3.

La forma DFNA3 è molto rara, mentre la DFNB1 è la più frequente forma ad eredità autosomica recessiva.

Questa malattia è congenita (presente già alla nascita) e può dare sordità moderata o profonda, generalmente non progressiva.

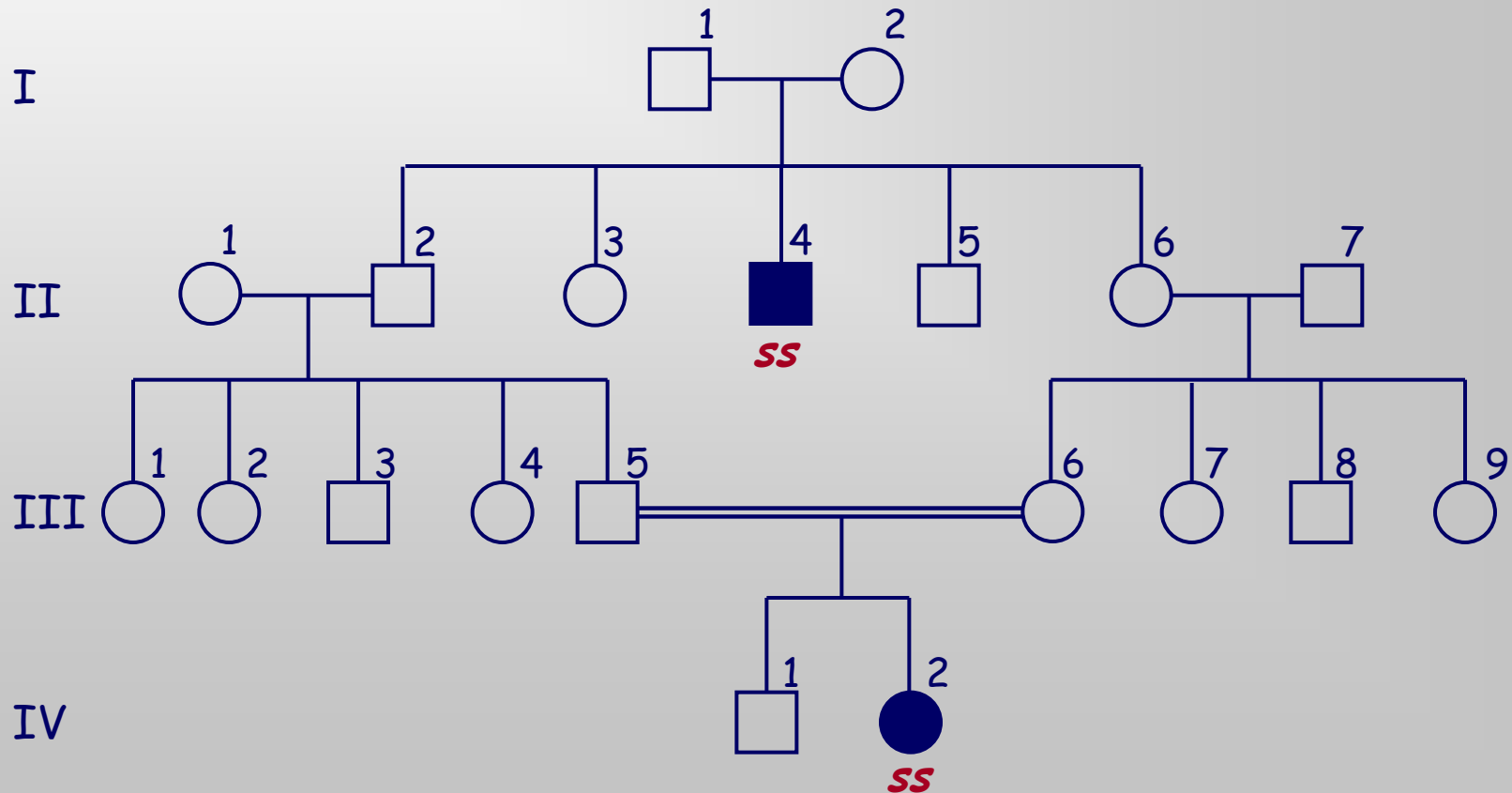
L'analisi molecolare del gene connessina-26 può essere molto utile per diagnosticare una sordità congenita ereditaria.

La diagnosi precoce e quella prenatale possono essere eseguite solo se la mutazione responsabile della patologia è già stata identificata nelle persone affette presenti in famiglia.

Analisi della segregazione di un tipo di sordità familiare

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

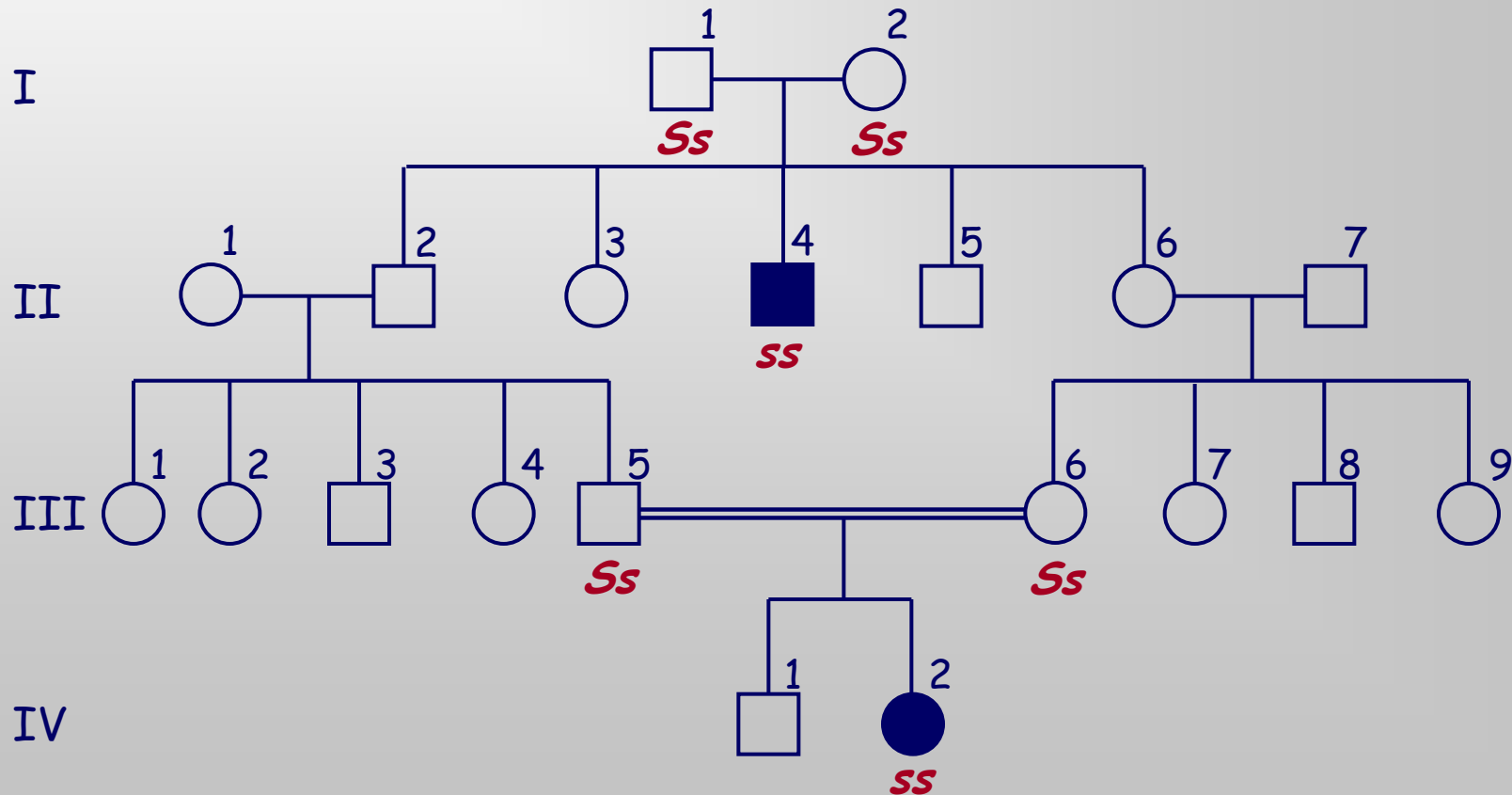
Essendo il carattere RECESSIVO, tutti i soggetti che presentano la malattia devono essere omozigoti recessivi ss



Analisi della segregazione di un tipo di sordità familiare

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

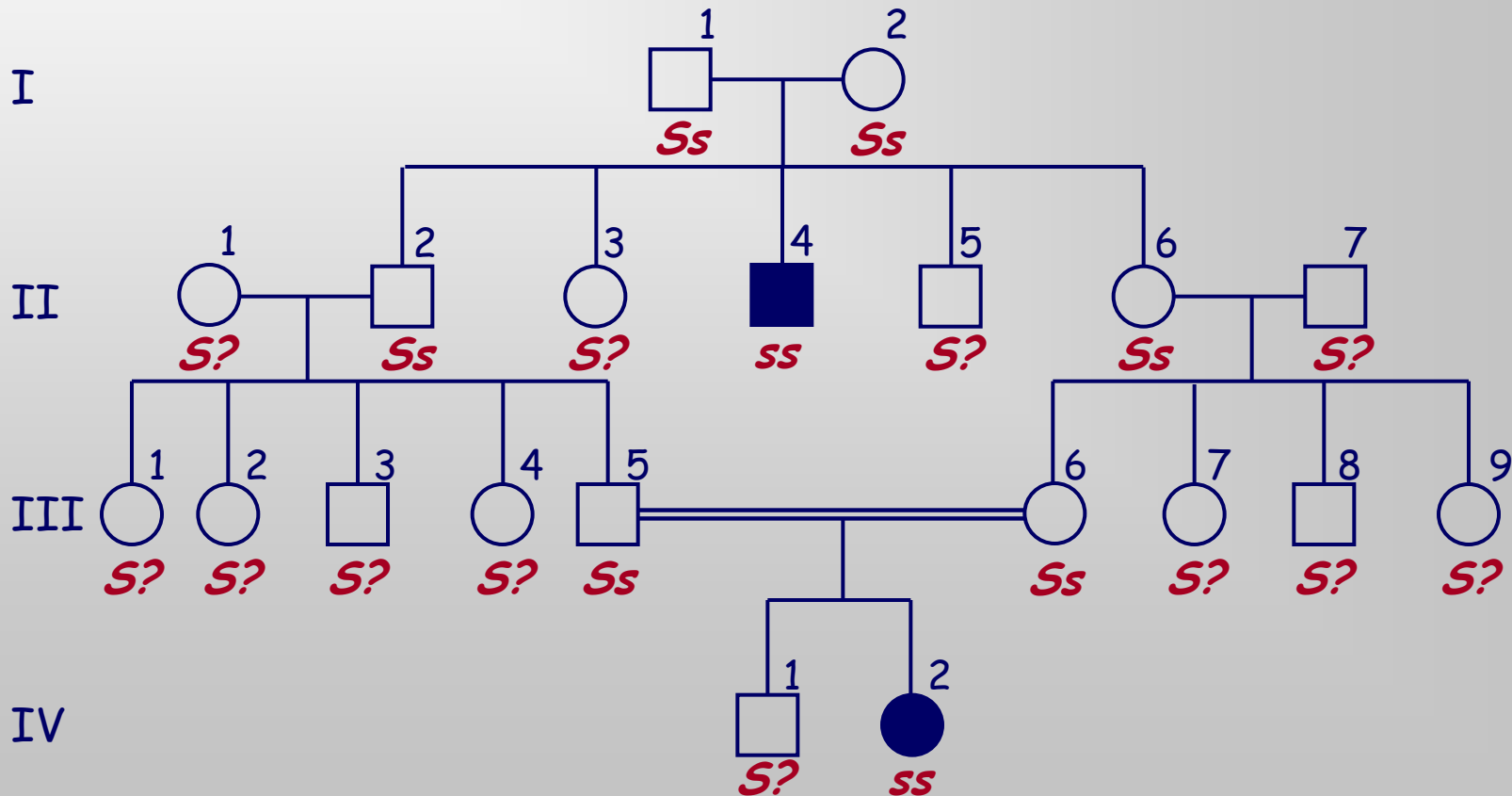
Il ragionamento è uguale per i genitori III-5 e III-6, che sono anche primi cugini



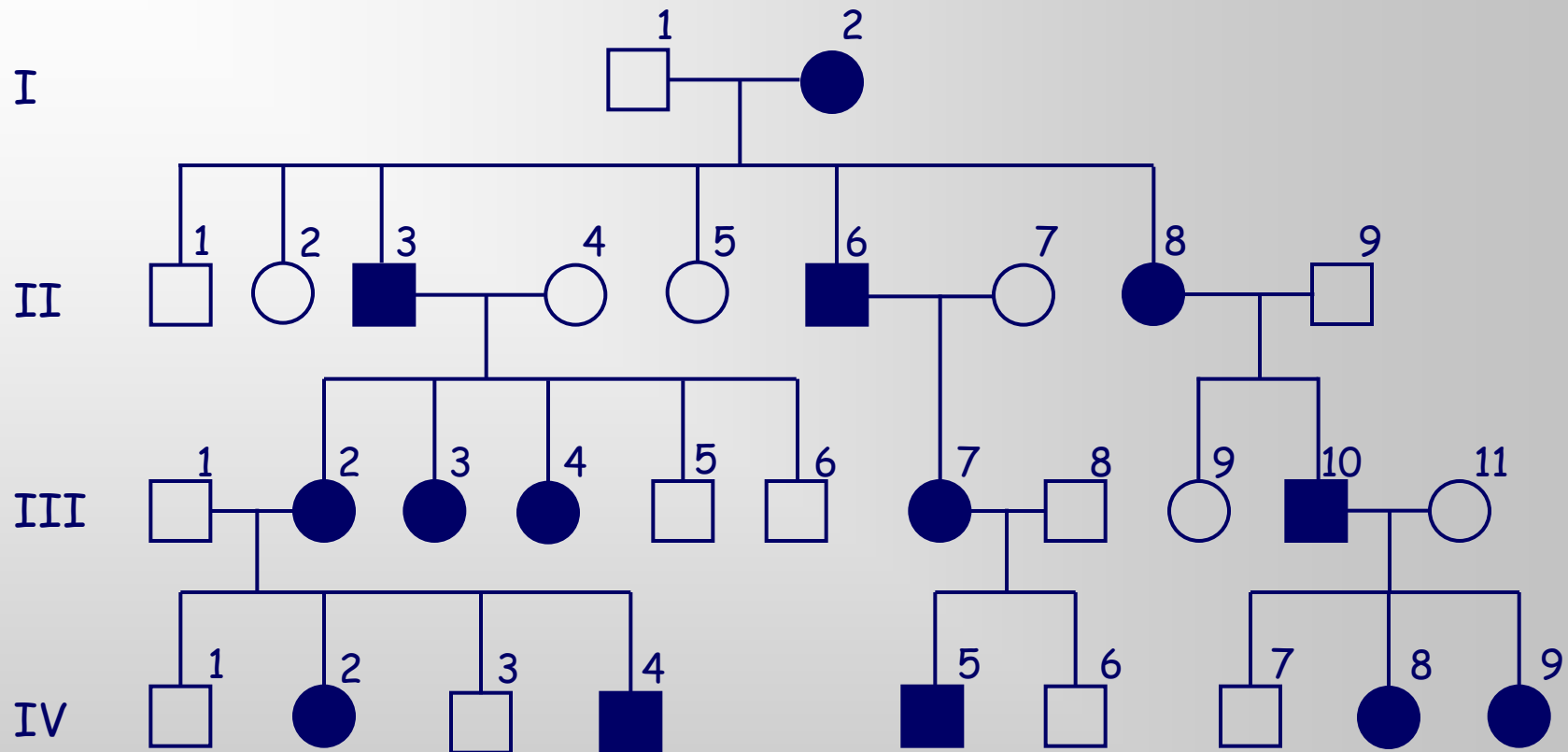
Analisi della segregazione di un tipo di sordità familiare

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 II-6.

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



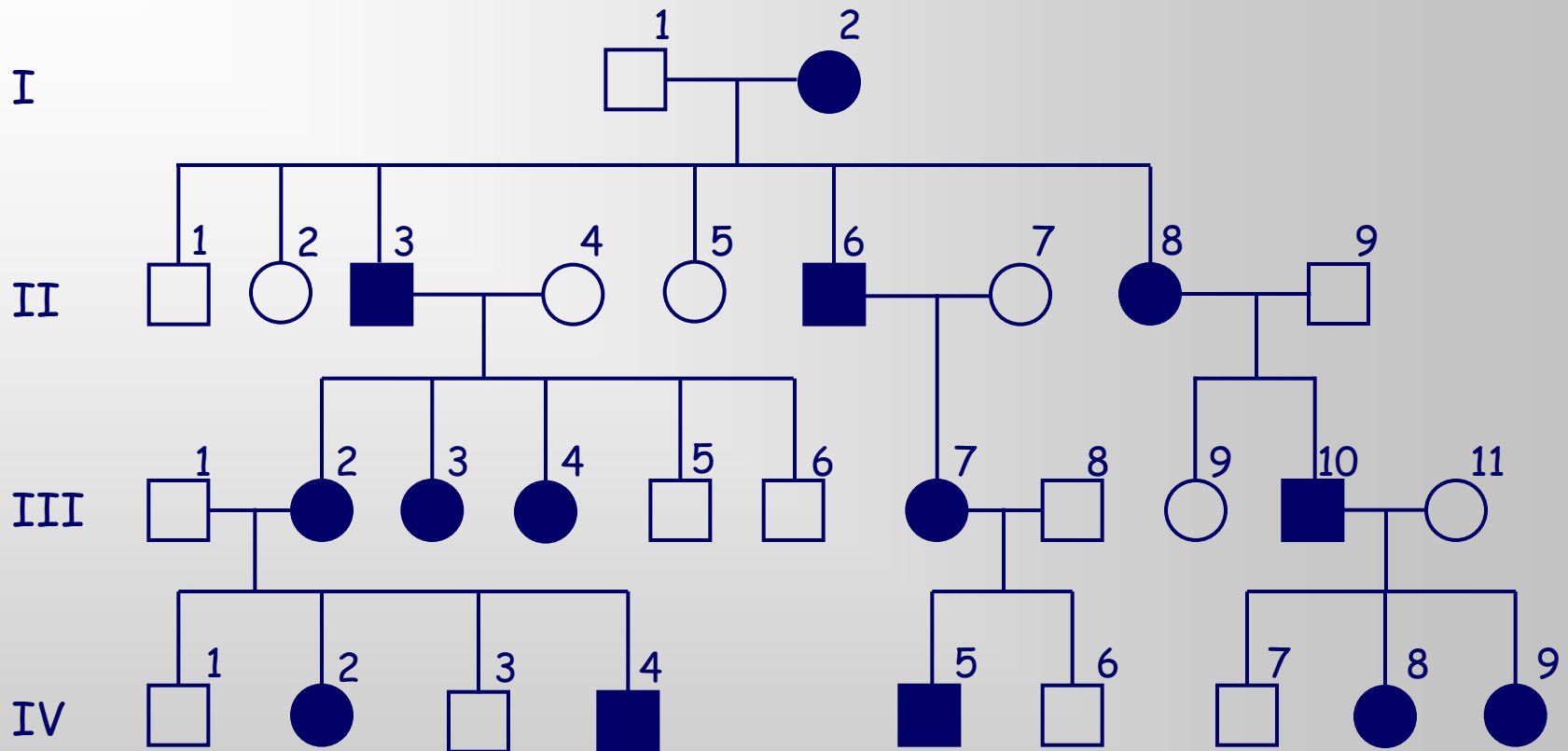
Analisi della segregazione del tipo 2 di condrodisplasia punctata



La malattia è presente in tutte le generazioni: il carattere è **DOMINANTE**

C'è un forte sbilanciamento del rapporto sessi tra gli affetti a favore delle femmine: il carattere è **ASSOCIATO ALL'X**

Analisi della segregazione del tipo 2 di condrodisplasia punctata



E' importante inoltre notare che i maschi affetti generano tutte femmine affette e tutti i maschi sani.

Al contrario le femmine affette generano un rapporto sessi 1 : 1

Analisi della segregazione del tipo 2 di condrodisplasia punctata

La condrodisplasia punctata di tipo 2, conosciuta anche come sindrome di Conradi-Hunermann, è contraddistinta dalla presenza di foci multipli di calcificazioni intorno alla colonna vertebrale, alla pelvi e alle ossa lunghe.

Il fenotipo è variabile nelle femmine affette, comprendendo forme letali e forme lievi identificate solo nell'età adulta.

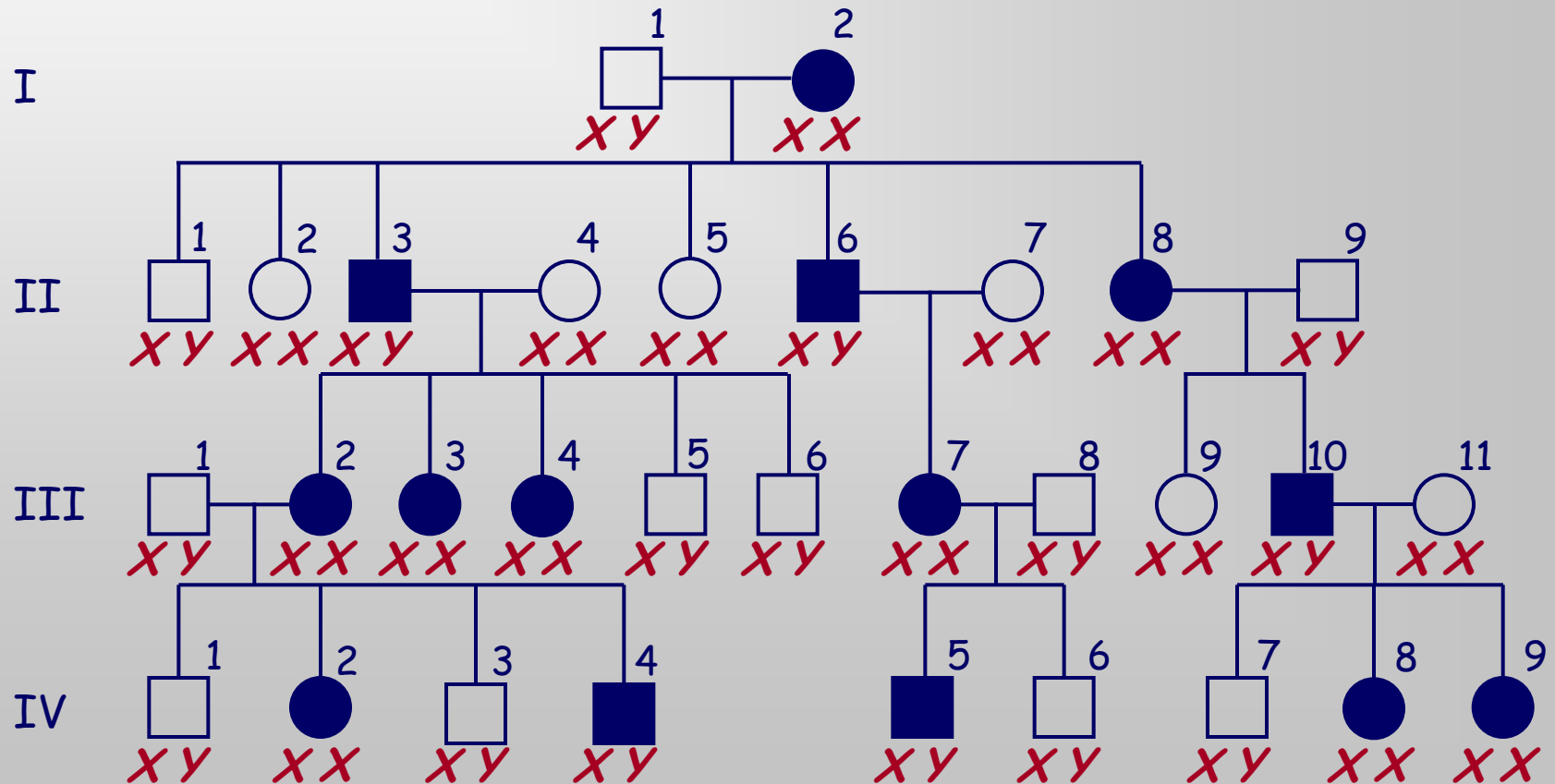
Come molte malattie dominanti associate al cromosoma X, i maschi sviluppano una forma di malattia molto più grave. Di conseguenza, il rapporto femmine/maschi affetti da questa malattia è 36 : 7, e non 2 : 1 come normalmente dovrebbe essere la segregazione di caratteri dominanti associati all'X.

Il motivo risiede nel fatto che questa forma di condrodisplasia punctata è sub-letale nei maschi.

Analisi della segregazione del tipo 2 di condrodisplasia punctata

Analizziamo in primo luogo i cromosomi sessuali dei componenti di questo pedigree:

- tutte le femmine avranno due cromosomi X
- tutti i maschi avranno un cromosoma X e un cromosoma Y

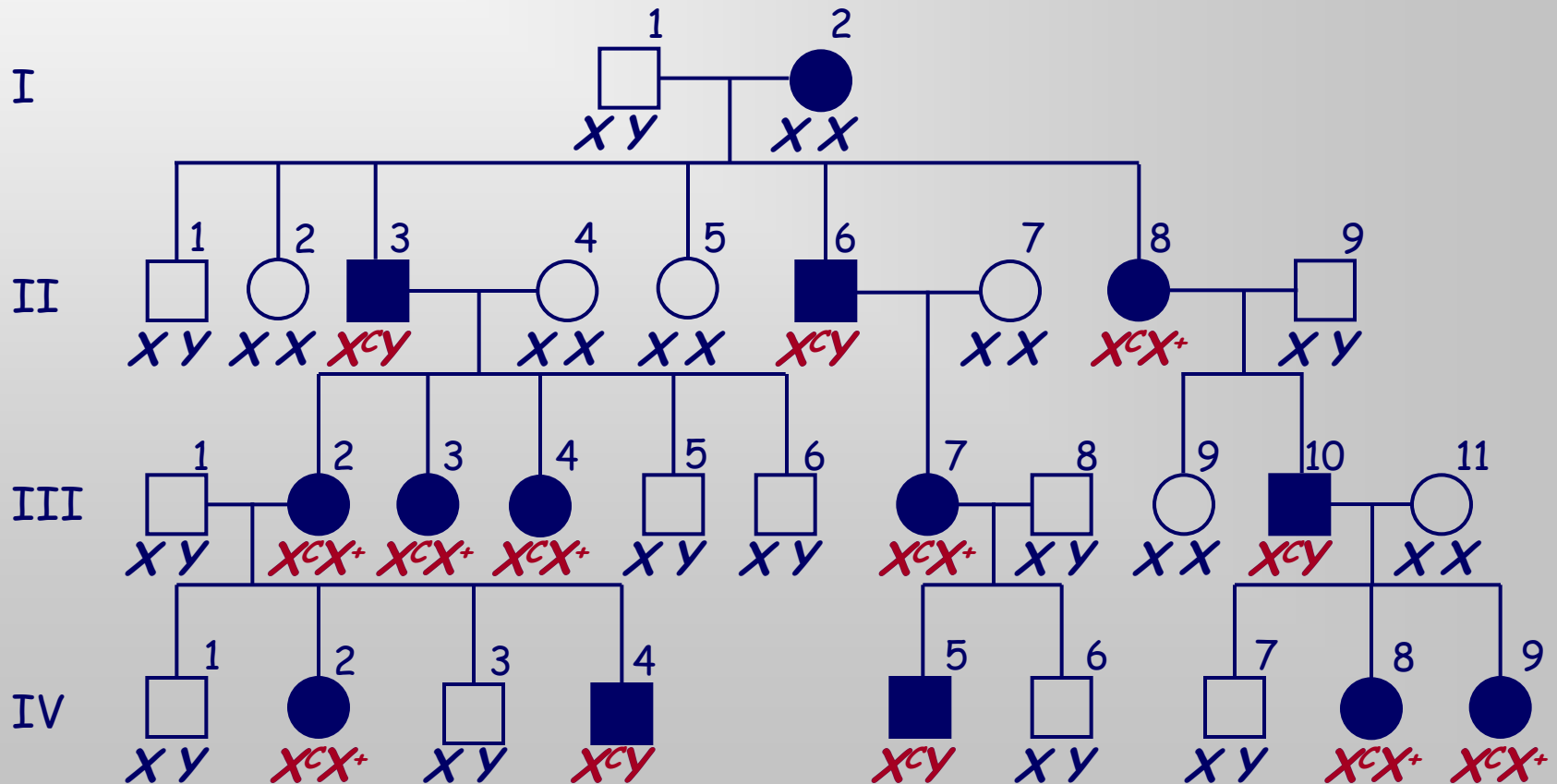


Analisi della segregazione del tipo 2 di condrodisplasia punctata

Si indichi con $\textcolor{red}{C}$ l'allele che causa la malattia e con $+$ l'allele normale

Tutti gli individui maschi affetti possiedono un allele $\textcolor{red}{C}$ su sul loro unico cromosoma $\textcolor{red}{X}$

Tutte le femmine affette possiedono un allele $\textcolor{red}{C}$ su un cromosoma $\textcolor{red}{X}$ e un allele $+$ sull'altro $\textcolor{red}{X}$ ereditato dal genitore sano

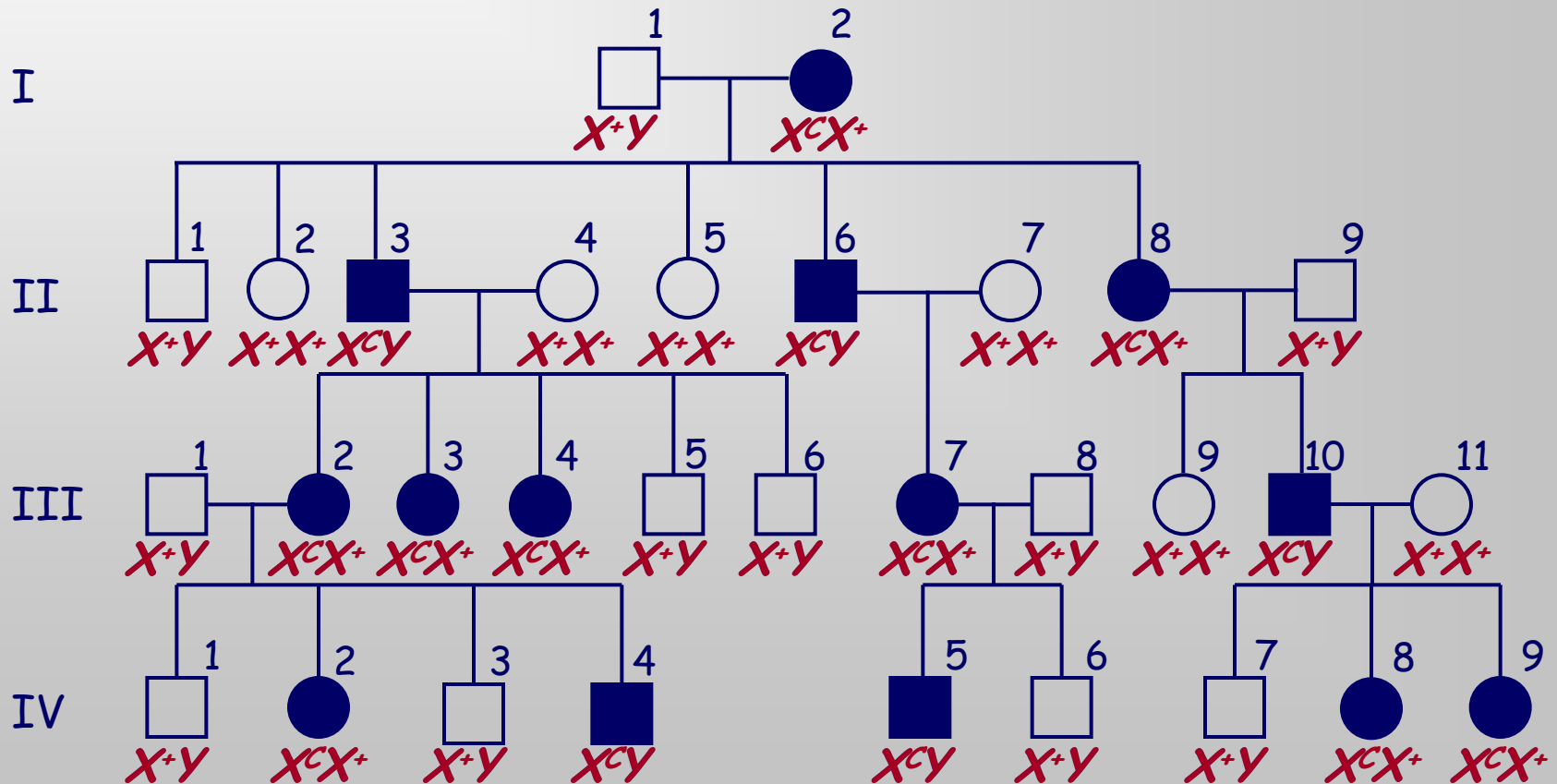


Analisi della segregazione del tipo 2 di condrodisplasia punctata

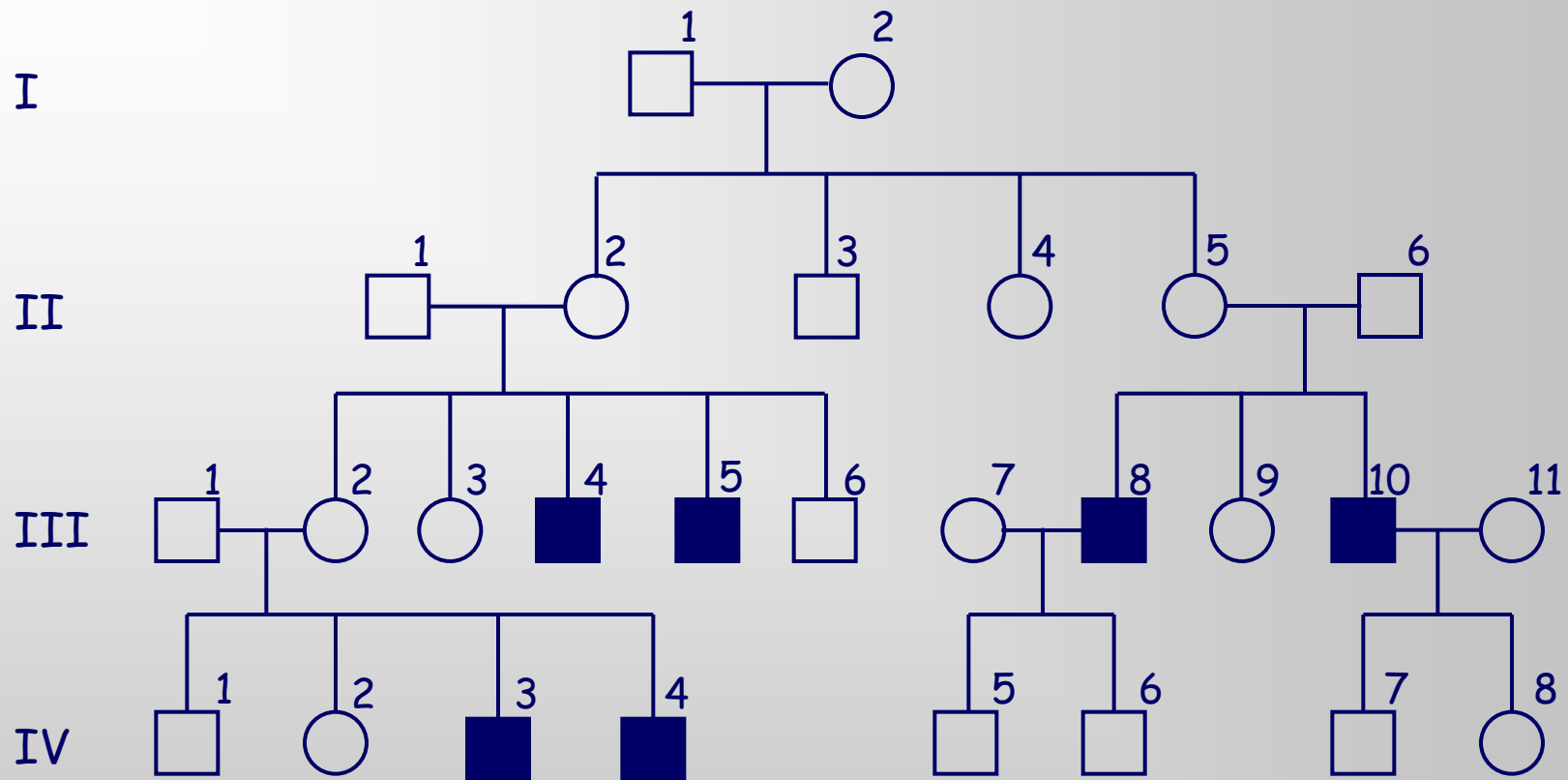
Tutti i maschi non affetti possiedono l'allele $+$ sul loro cromosoma X

Tutte le femmine non affette sono omozigoti per l'allele $+$

La donna I-2 possiede sicuramente un allele C e un allele $+$ che ha trasmesso alle sue figlie sane.



Analisi della segregazione del daltonismo



Solo i maschi sono daltonici e nessun maschio lo riceve dal genitore maschio: il carattere è ASSOCIATO AL CROMOSOMA X

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

Analisi della segregazione del daltonismo

Il daltonismo è un difetto congenito ereditario del sistema visivo descritto per la prima volta nel 1798 da John Dalton, scienziato inglese che ne era affetto.

Comporta l'incapacità di distinguere il rosso dal verde. Spesso viene scoperto del tutto casualmente durante un esame per la patente o sottoponendosi a un test specifico.

Questo difetto ereditario è molto comune in Europa e ne sono affetti circa l'8% dei maschi e lo 0,6% delle femmine. La differenza tra maschi e femmine si spiega col fatto che l'alterazione genetica è localizzata sul cromosoma X: le donne hanno due cromosomi X e per essere affette devono possedere due X con la mutazione, mentre gli uomini sono emizigoti per questo cromosoma (hanno un unico cromosoma X) e se in questo manca il gene necessario alla discriminazione dei colori, l'alterazione si manifesta senz'altro.

Esempio di test per la verifica della corretta visione dei colori



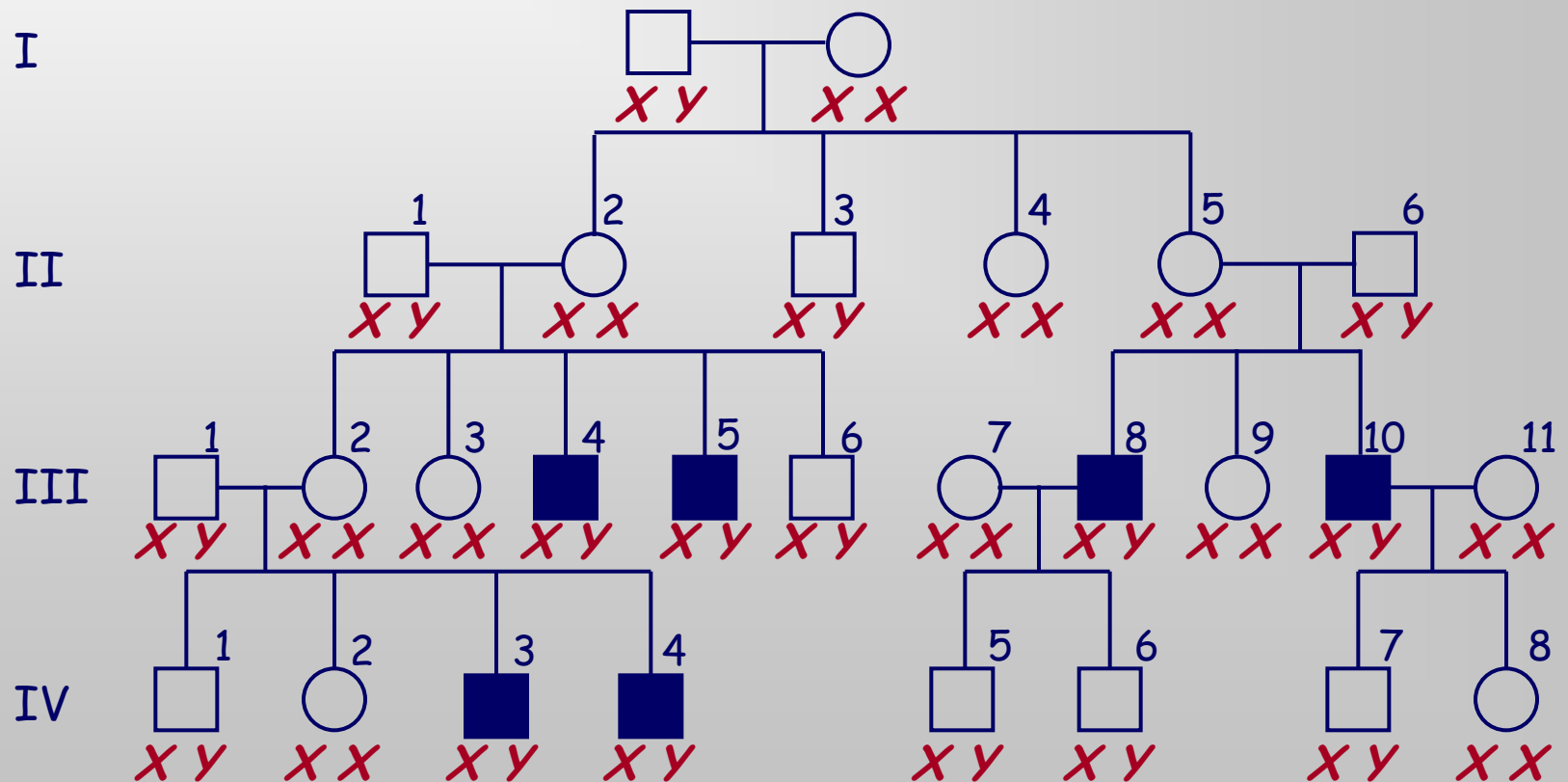
Le persone dotate di normale capacità di discriminazione dei colori, nei riquadri leggono rispettivamente i numeri: 42, 37 e 58

Quelle affette dalla più comune forma di daltonismo (totale confusione tra rosso e verde) leggono: 2, 7, 58

Analisi della segregazione del daltonismo

Analizziamo in primo luogo i cromosomi sessuali dei componenti di questo pedigree:

- tutte le femmine avranno due cromosomi X
- tutti i maschi avranno un cromosoma X e un cromosoma Y

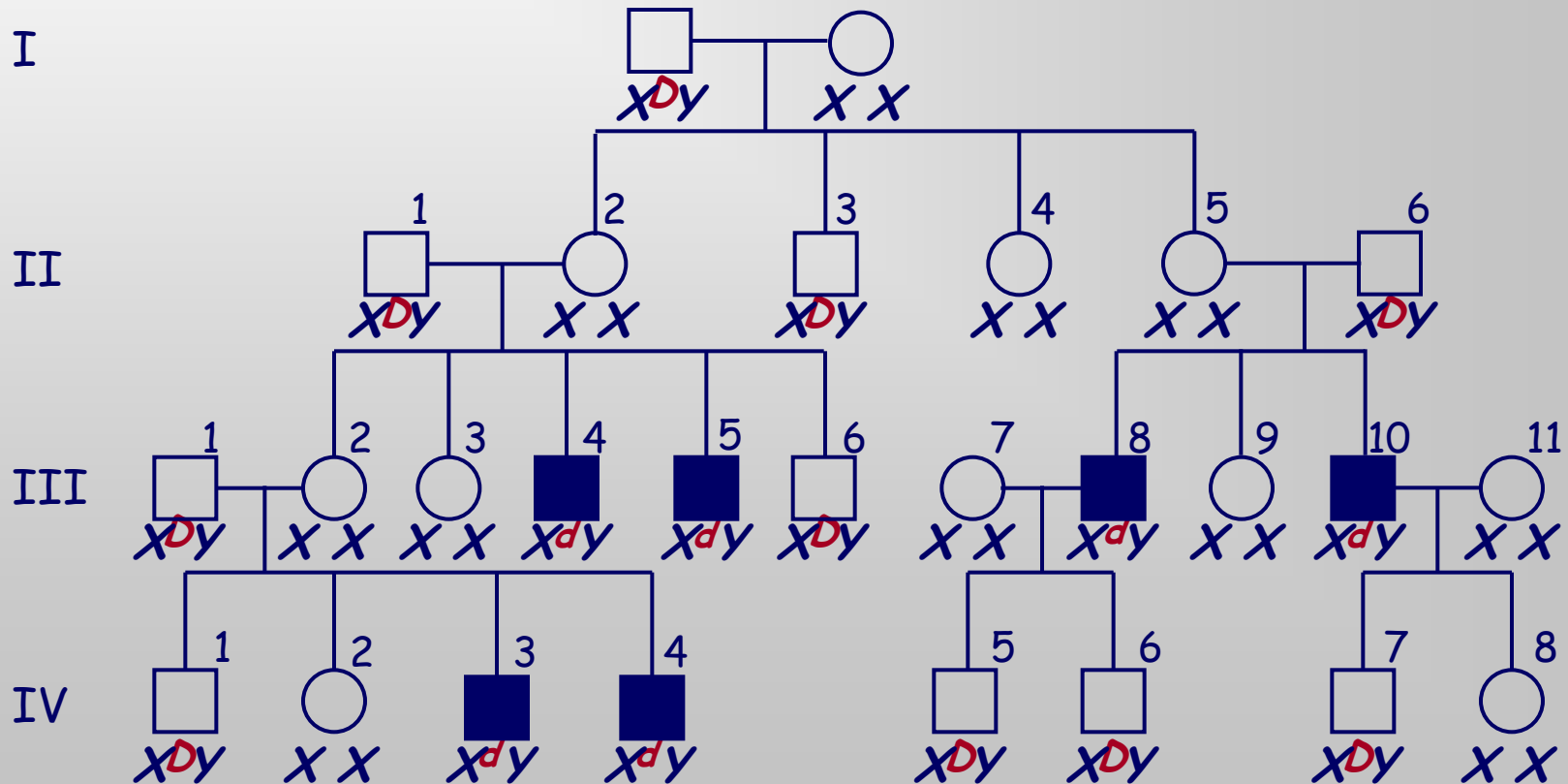


Analisi della segregazione del daltonismo

Si indichi con d l'allele che causa la malattia e con D l'allele normale

Tutti gli individui maschi affetti possiedono un allele d sul loro unico cromosoma X

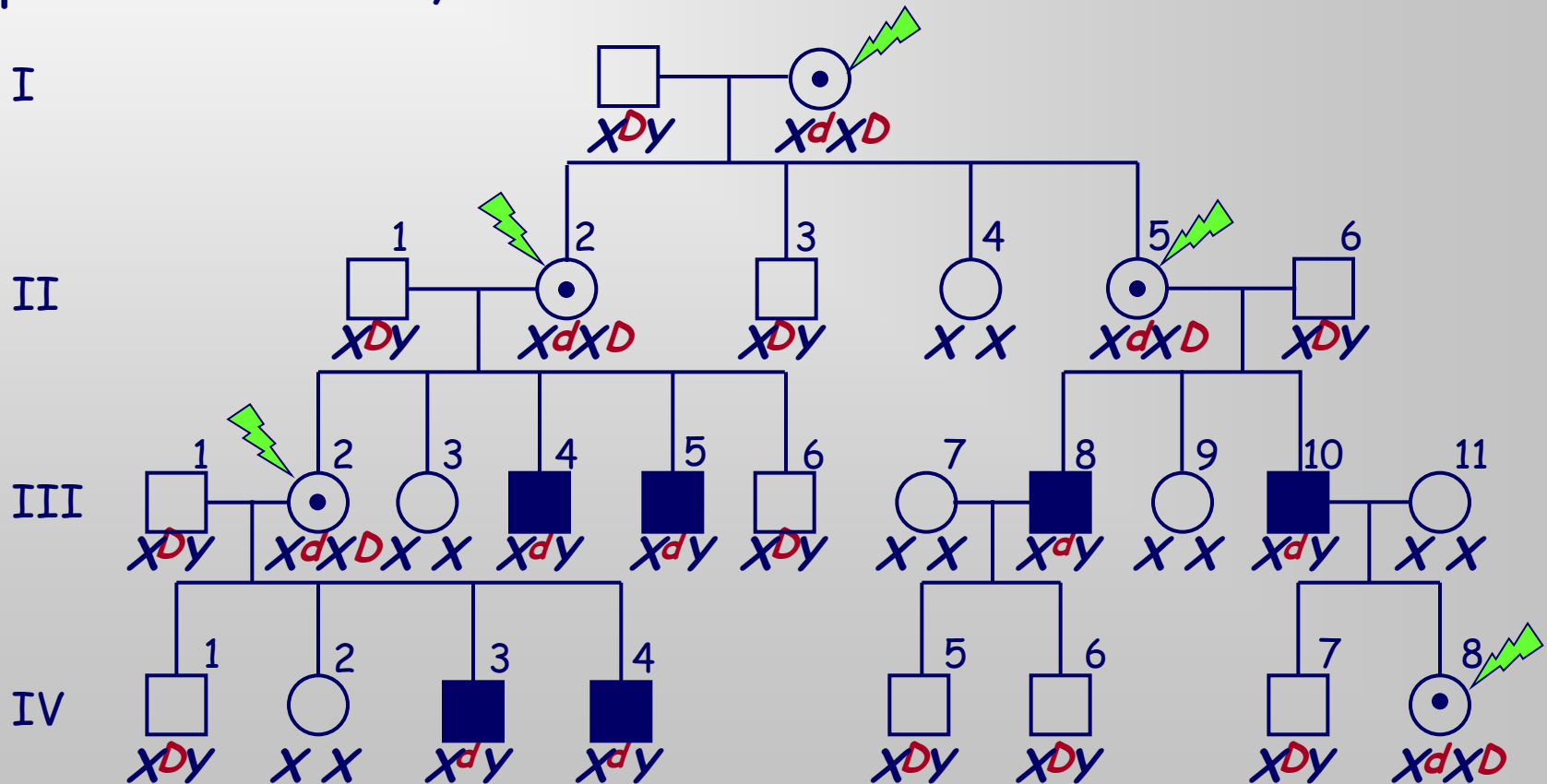
Al contrario, tutti gli individui maschi non affetti possiedono un allele D sul loro unico cromosoma X



Analisi della segregazione del daltonismo

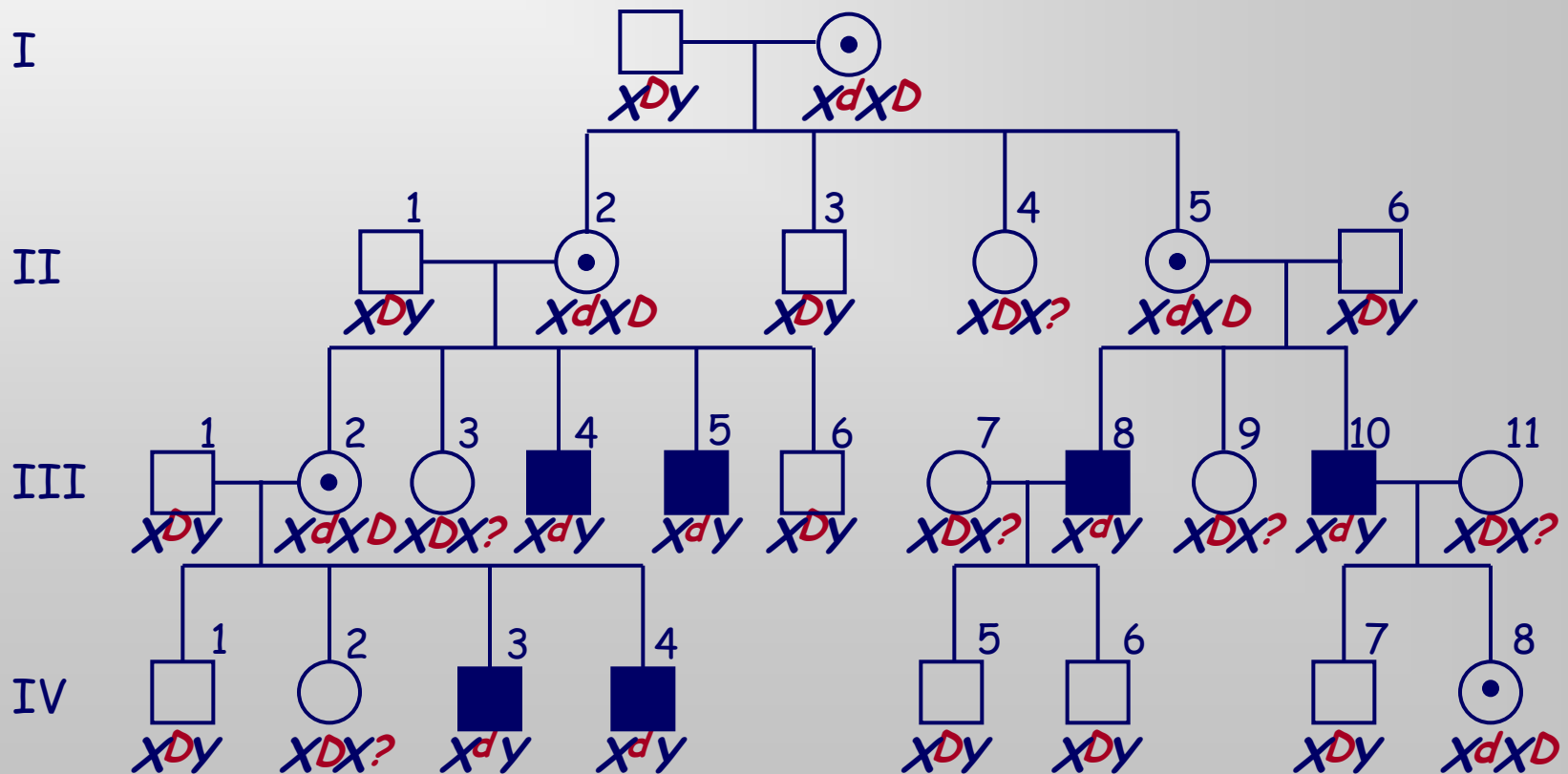
Tutte le madri o le figlie di soggetti affetti sono portatrici obbligate, come lo sono a loro volta le madri delle portatrici obbligate

Tutte le portatrici obbligate possiedono un allele d e, poiché non esprimono il carattere, anche un D

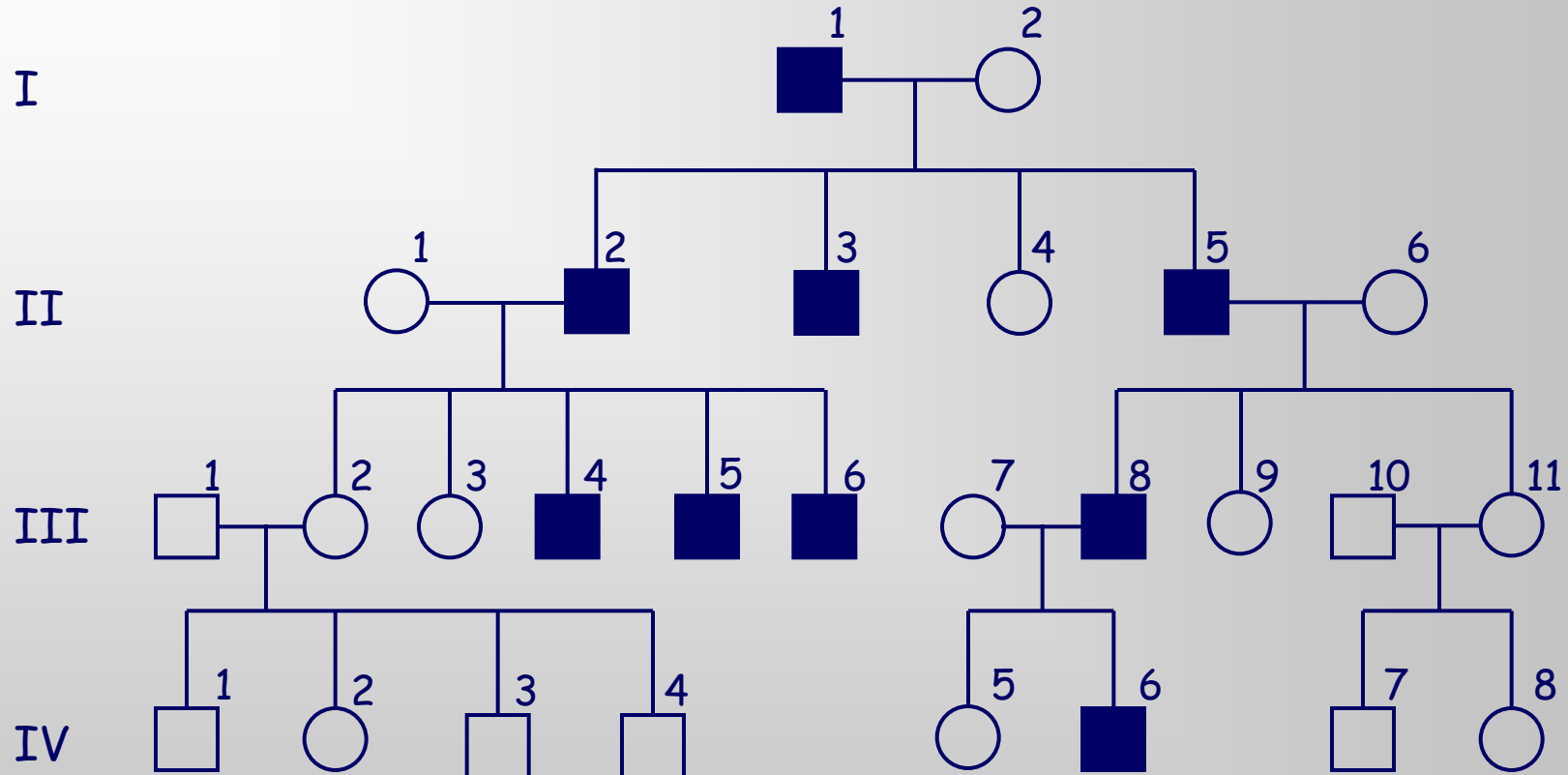


Analisi della segregazione del daltonismo

Tutte le altre femmine sane, non portatrici obbligate, possiedono almeno un allele normale D, ma non si può sapere com'è l'allele omologo.



Analisi della segregazione di una forma di retinite pigmentosa



Solo i maschi sono affetti e tutti ricevono il carattere dal padre affetto. NB. tutti i maschi di un padre affetto sono affetti: il carattere è ASSOCIATO AL CROMOSOMA Y

Analisi della segregazione di una forma di retinite pigmentosa

Con l'eccezione delle azoospermie, assenza di spermatozoi nel liquido seminale, che rendono i portatori sterili, le malattie ereditarie associate al cromosoma Y sono rarissime, in accordo con l'estrema scarsità dei geni presenti.

L'esempio più famoso di ereditarietà associata al cromosoma Y finora riportato, era l'ipertricosi del padiglione auricolare. Pur non avendo ancora scoperto il gene responsabile di questo rarissimo carattere, è stato però recentemente dimostrato con metodi indiretti (analisi dell'associazione) che non è associato al cromosoma Y.

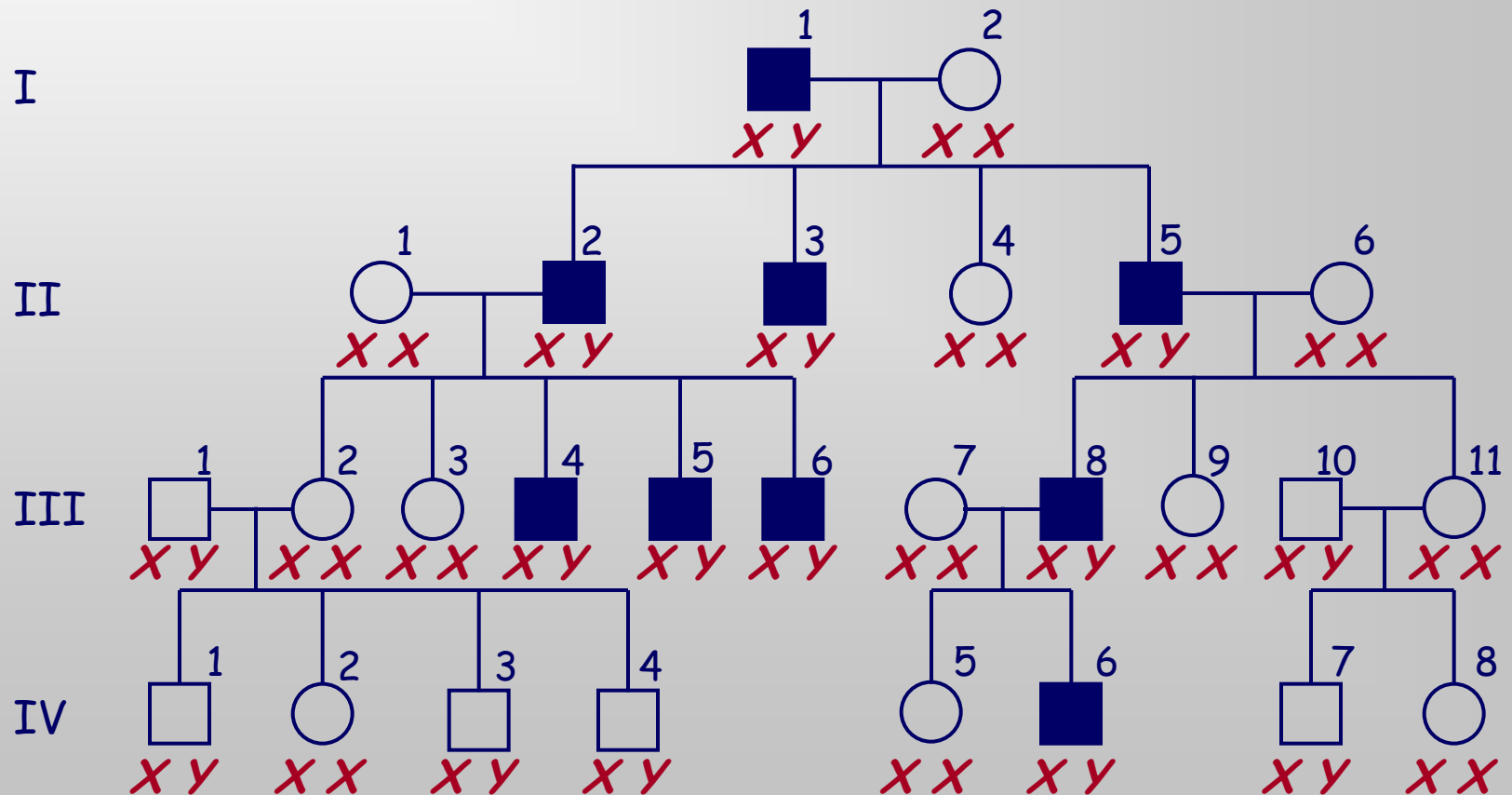
Esiste un tipo di retinite pigmentosa riportata in una grande famiglia cinese di 4 generazioni in cui sono ammalati solo e tutti i figli maschi di padri ammalati. E' quindi molto probabile che questo tratto sia associato al cromosoma Y.

La retinite pigmentosa è caratterizzata da depositi di pigmenti sulla retina, visibili all'esame del fondo dell'occhio. Di solito esordisce con cecità notturna, seguita da perdita progressiva del campo visivo periferico durante il giorno e porta a cecità dopo alcuni decenni.

Analisi della segregazione di una forma di retinite pigmentosa

Anche in questo caso è bene analizzare in primo luogo i cromosomi sessuali dei componenti di questo pedigree:

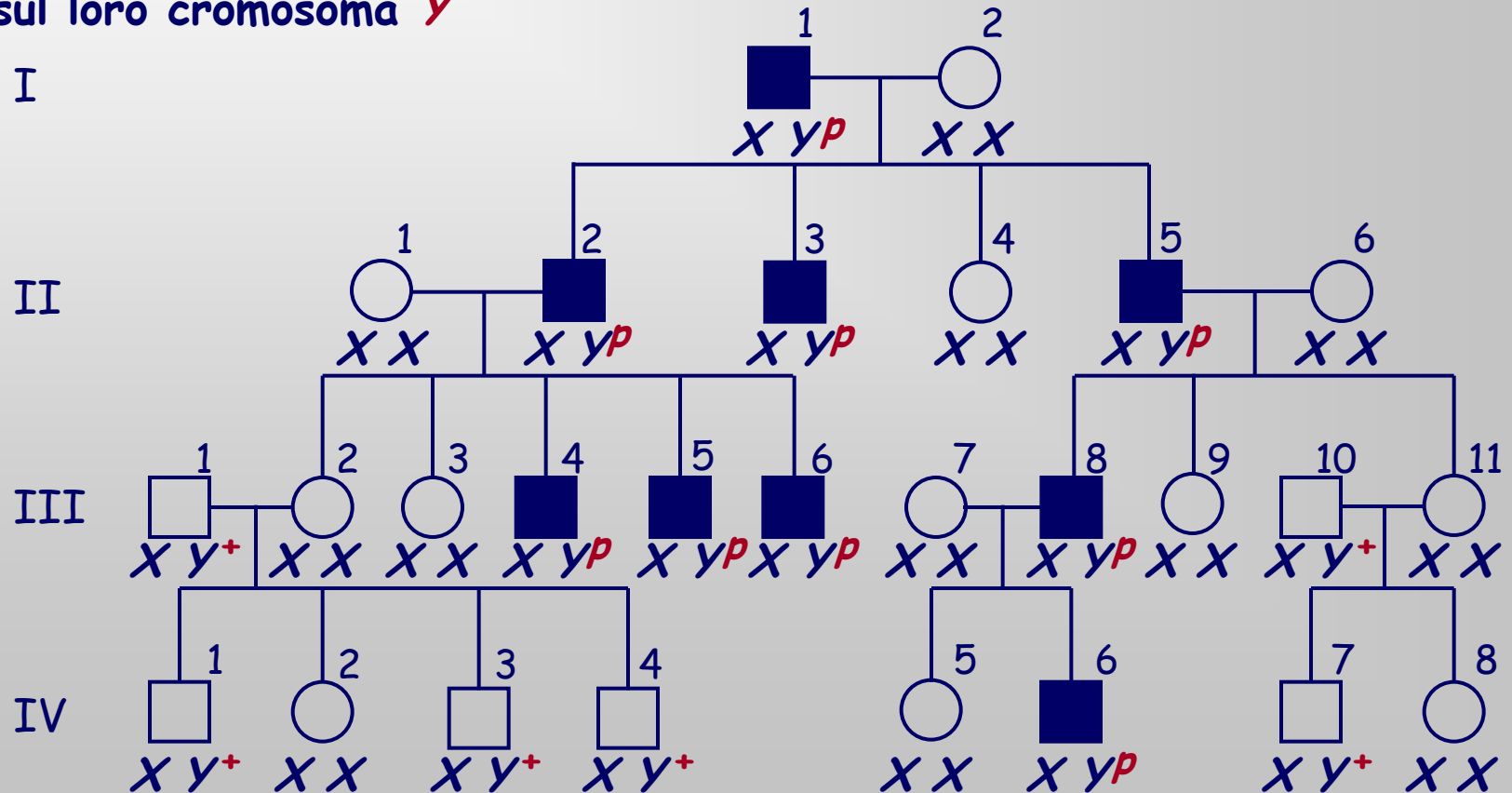
- tutte le femmine avranno due cromosomi X
- tutti i maschi avranno un cromosoma X e un cromosoma Y



Analisi della segregazione di una forma di retinite pigmentosa

Si indichi con p l'allele che causa la malattia e con $+$ l'allele normale

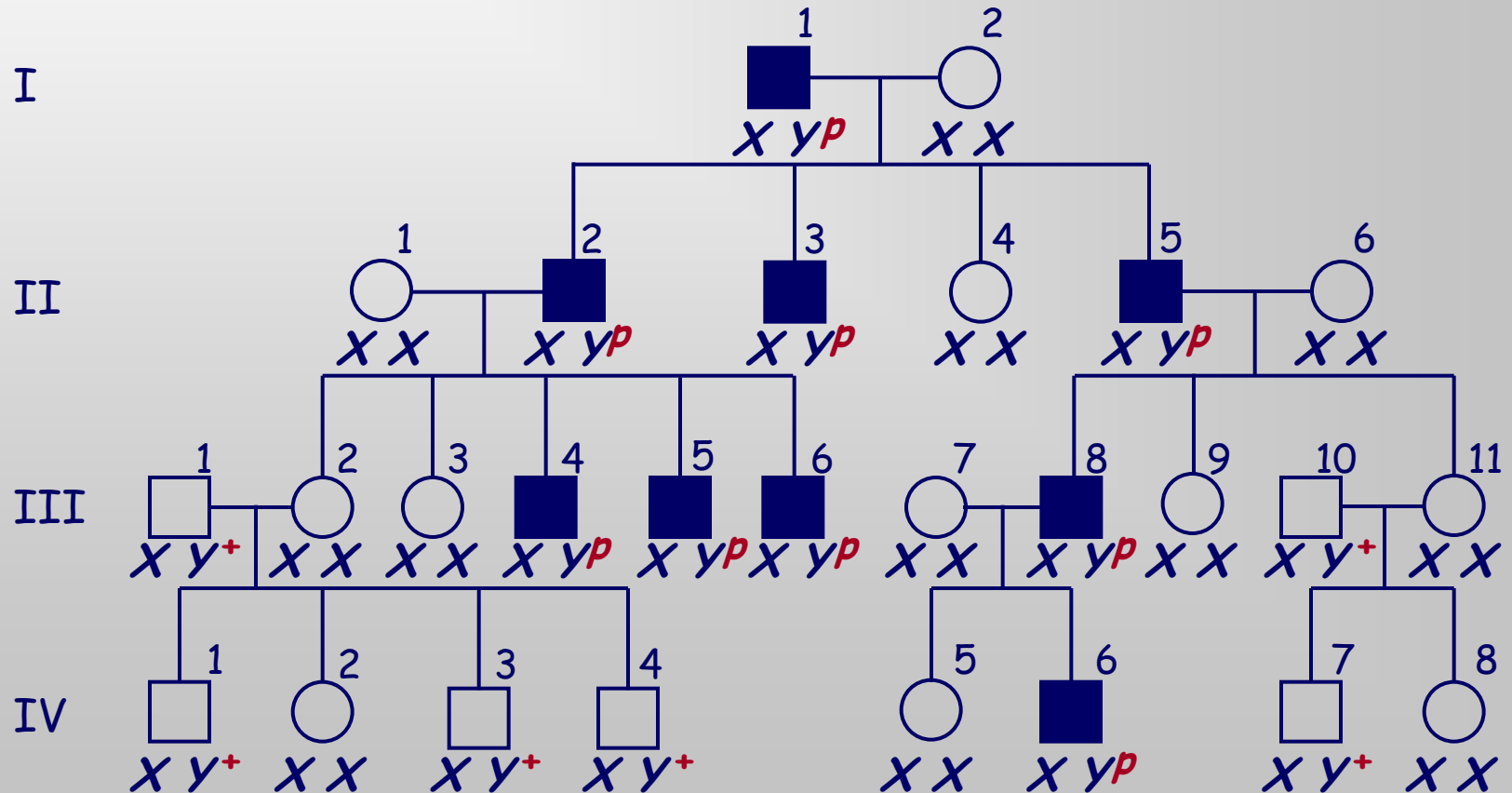
- Tutti gli individui maschi affetti possiedono un allele p sul loro cromosoma Y
- Al contrario, tutti gli individui maschi non affetti possiedono un allele $+$ sul loro cromosoma Y



Analisi della segregazione di una forma di retinite pigmentosa

ATTENZIONE

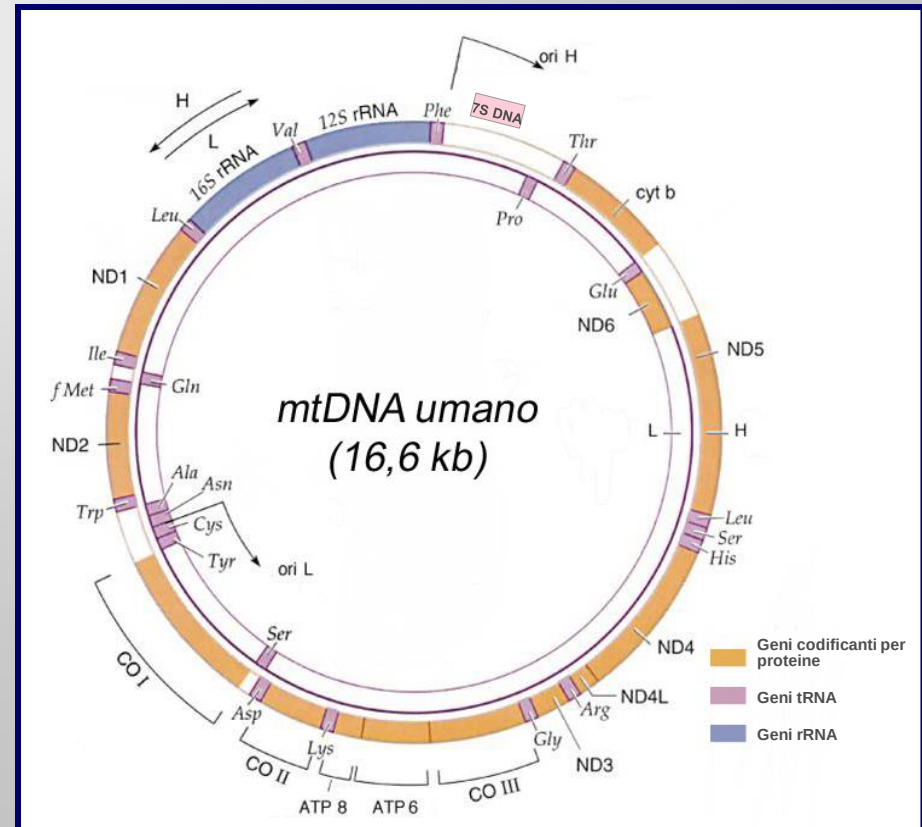
Le femmine naturalmente non ricevono e non trasmettono il carattere perché non hanno cromosoma **Y**



Analisi dell'ereditarietà associata al DNA mitocondriale

Alle quattro modalità di ereditarietà mendeliana descritte in precedenza va aggiunta l'ereditarietà di malattie dovute a mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA).

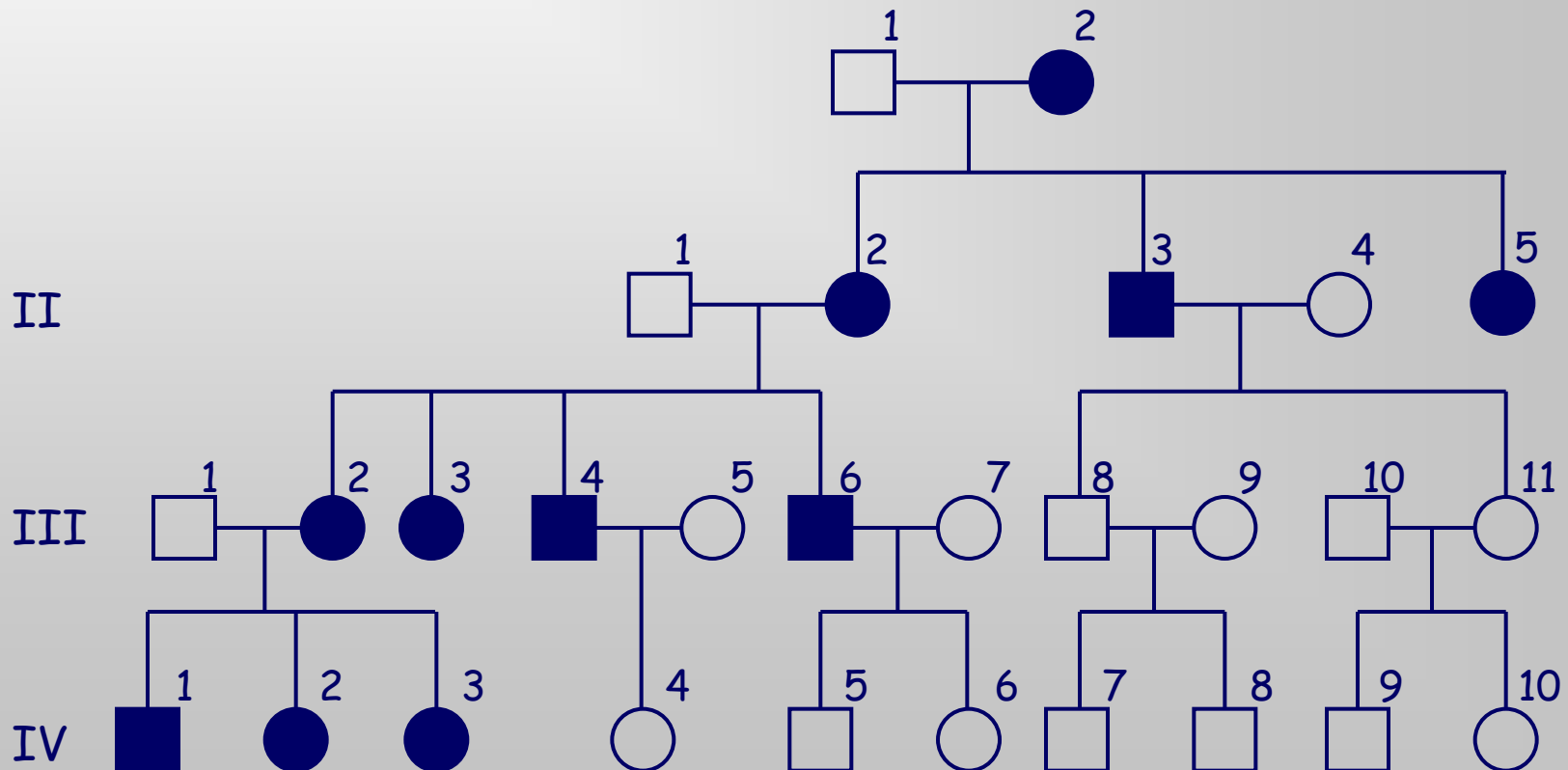
I mitocondri possiedono un proprio genoma a DNA. Il mtDNA è una molecola circolare di circa 16,6 kb e codifica per 22 molecole di RNA di trasporto (tRNA), 2 molecole di RNA ribosomiale (rRNA) e 13 subunità proteiche che fanno parte dei complessi interessati nella via respiratoria.



Analisi dell'ereditarietà associata al DNA mitocondriale

Nell'uomo le malattie associate al mtDNA si ereditano solo per via materna. Si prenda come esempio la sindrome MELAS.

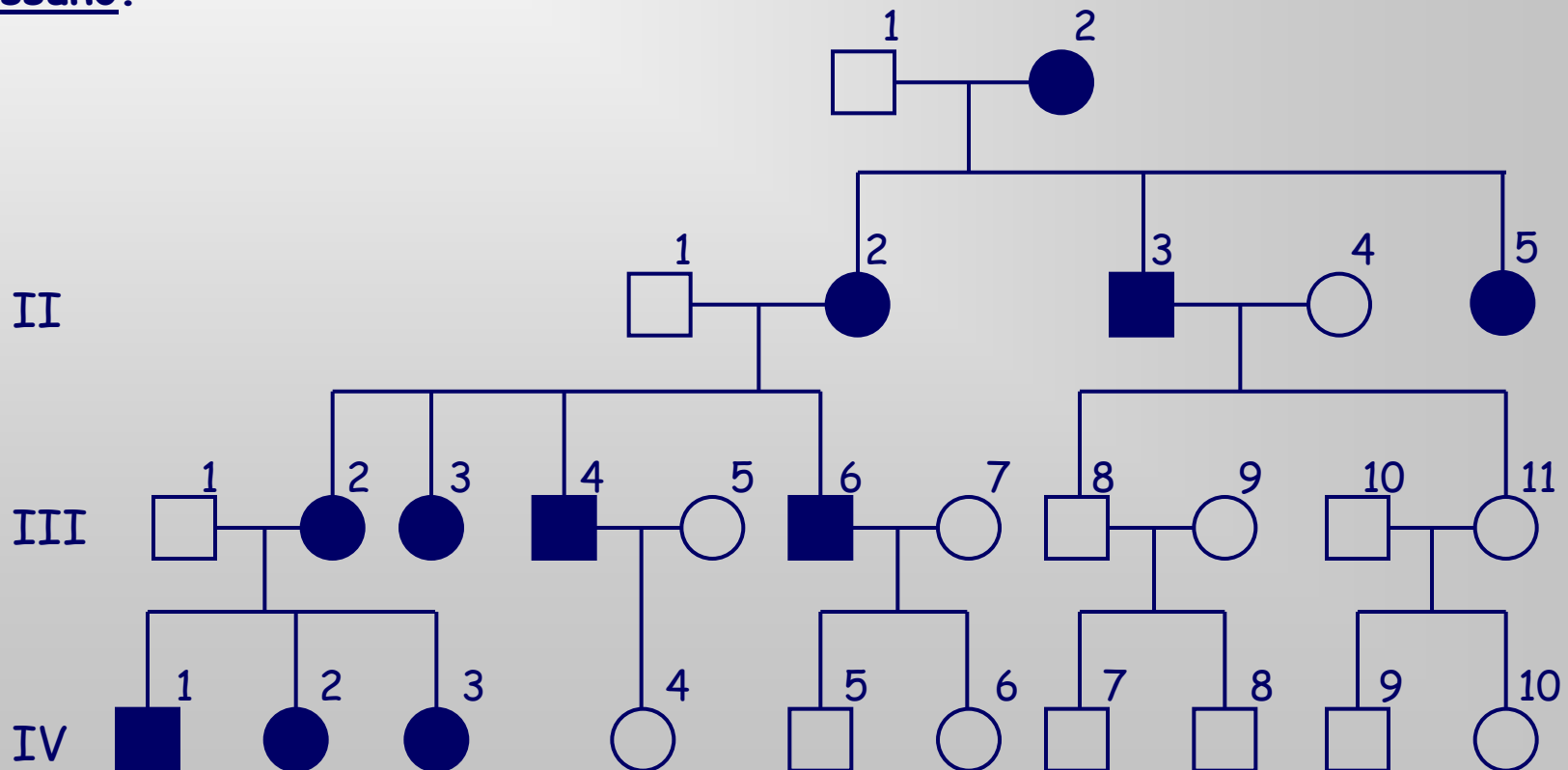
L'acronimo MELAS deriva dalla dizione inglese della patologia: Encefalomiopatia Mitocondriale con Acidosi Lattica ed Episodi di Ictus. I sintomi clinici insorgono durante l'infanzia o nell'adulto prima dei 40 anni.



Analisi dell'ereditarietà associata al DNA mitocondriale

Il rapporto maschio/femmina tra gli affetti è pari a 1/1, ma tutti hanno ricevuto il carattere dalla madre.

Inoltre le femmine affette trasmettono il carattere a tutti i figli, maschi e femmine, mentre i maschi affetti non lo trasmettono a nessuno.



Complicazioni nell'analisi di pedigree

Talvolta l'analisi di un pedigree può essere complicata da situazioni anomale che portano a una interpretazione sbagliata della modalità di trasmissione.

Tra le più importanti cause fuorvianti vi sono:

Complicazioni nell'analisi di pedigree

Mutazione *de novo* → Se un soggetto è affetto da una malattia ereditaria autosomica dominante a causa di una nuova mutazione (*de novo*), non presenterà come di regola un genitore affetto.

Penetranza incompleta → Alcune malattie ereditarie autosomiche dominanti non si manifestano nel 100% dei soggetti portatori, presentando di conseguenza degli occasionali salti di generazione.

Esordio tardivo → Alcune malattie ereditarie si manifestano in età adulta o anche durante l'invecchiamento. In questo caso si deve tenere conto del rischio residuo di ammalarsi che dipende dal tipo di patologia.

Espressività variabile → La medesima mutazione può determinare quadri clinici diversi in quanto l'espressione di un carattere dipende non solo dal gene in questione, ma anche dal contesto genetico, da quello ambientale e non ultimo dal caso.

Fenocopie → Presenza di sintomatologia caratteristica di una mutazione in assenza del difetto molecolare.

Alterazione del rapporto maschi/femmine affetti → La malattia potrebbe essere letale nei maschi emizigoti che non giungono alla nascita, ma compatibile con la vita nelle femmine eterozigoti.