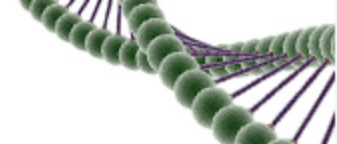


LEZIONE 4

CARATTERI AUTOSOMICI RECESSIVI

Bruno Dallapiccola (Roma)

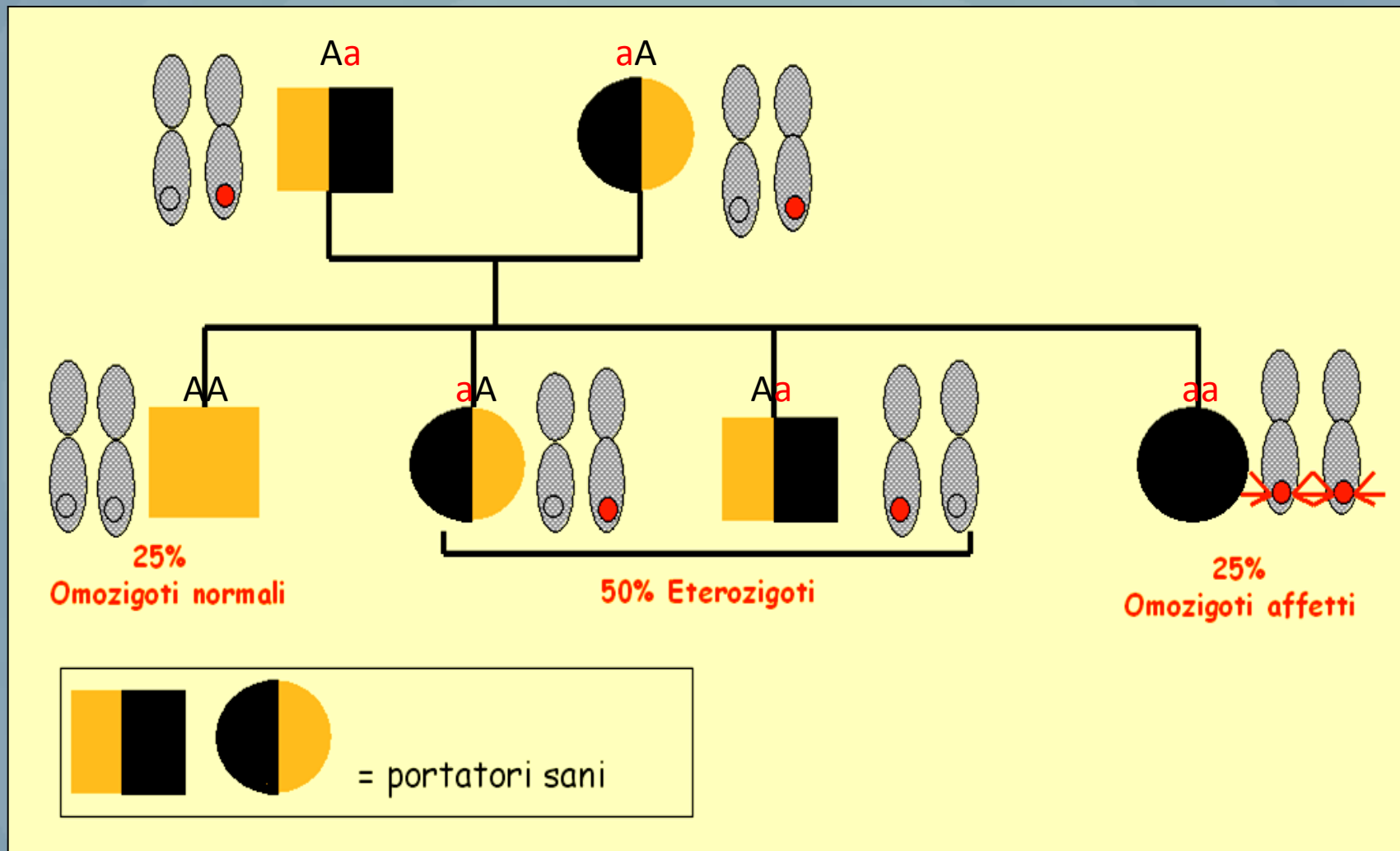
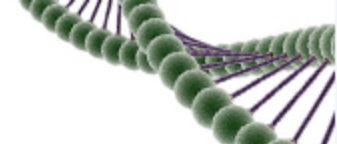
Quadrato di Punnett



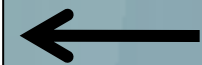
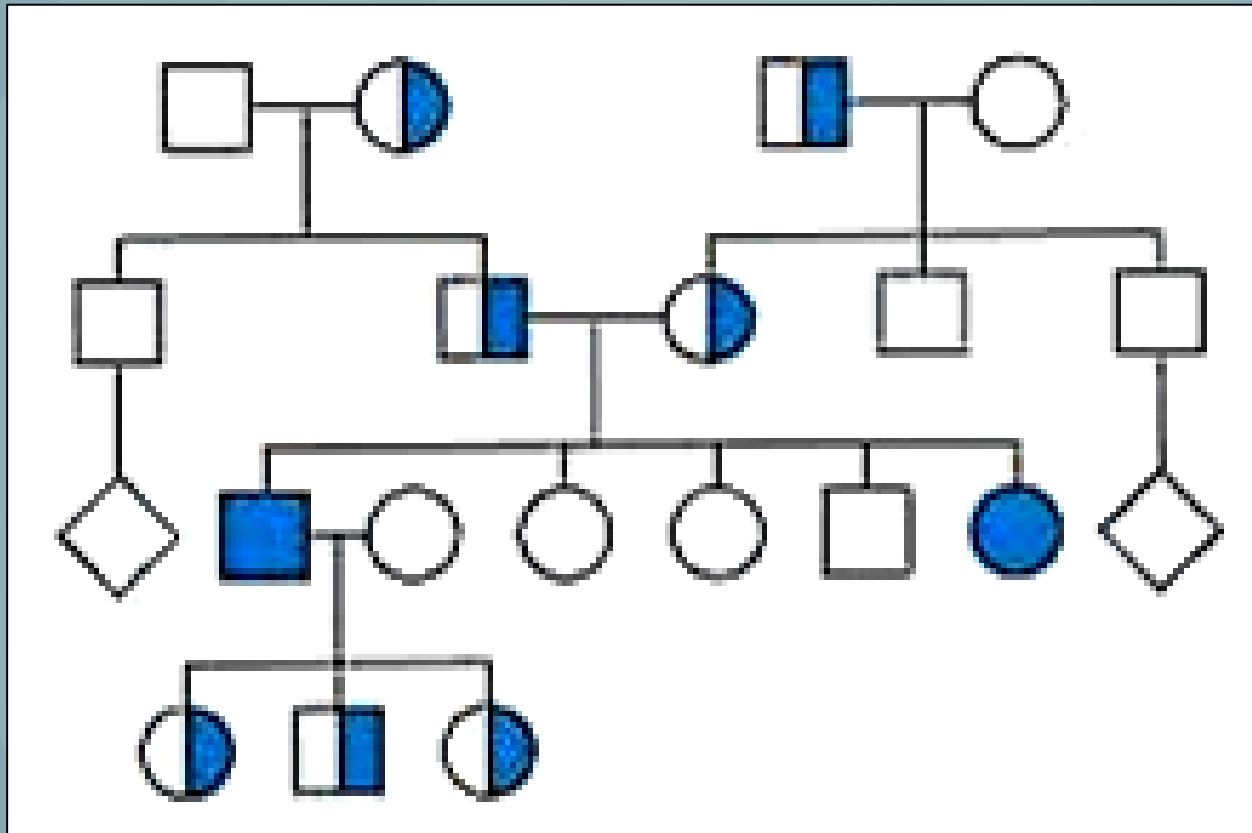
		Genitore portatore	
		A	a
Genitore portatore	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

Quadrato di Punnett relativo all'incrocio tra genitori portatori sani di una mutazioni autosomica recessiva (Aa)

Segregazione autosomica recessiva

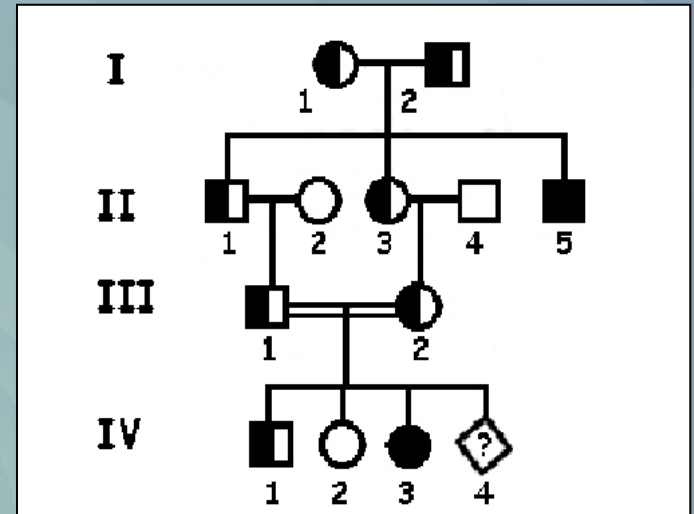


Albero di una famiglia nella quale segrega una malattia autosomica recessiva



Caratteri autosomici recessivi

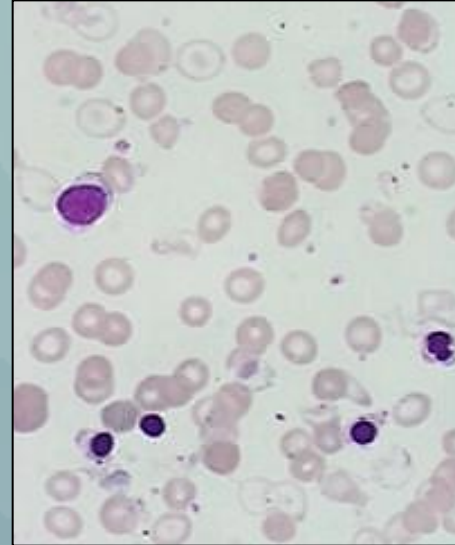
- ▶ Si manifestano solo nei soggetti omozigoti
- ▶ I genitori dei pazienti sono eterozigoti obbligati
- ▶ La malattia si manifesta, in media, nel 25% dei figli di genitori eterozigoti, indipendentemente dal loro sesso
- ▶ La trasmissione è “orizzontale” nell’albero genealogico (sono interessati i fratelli e le sorelle)
- ▶ Le persone affette di solito hanno solo figli non-affetti
- ▶ Le persone affette possono essere omozigoti per mutazioni alleliche diverse (eterozigoti composti)
- ▶ La consanguineità dei genitori è un potenziale fattore di rischio



Aspetti fenotipici di due malattie autosomiche recessive comuni nella popolazione italiana

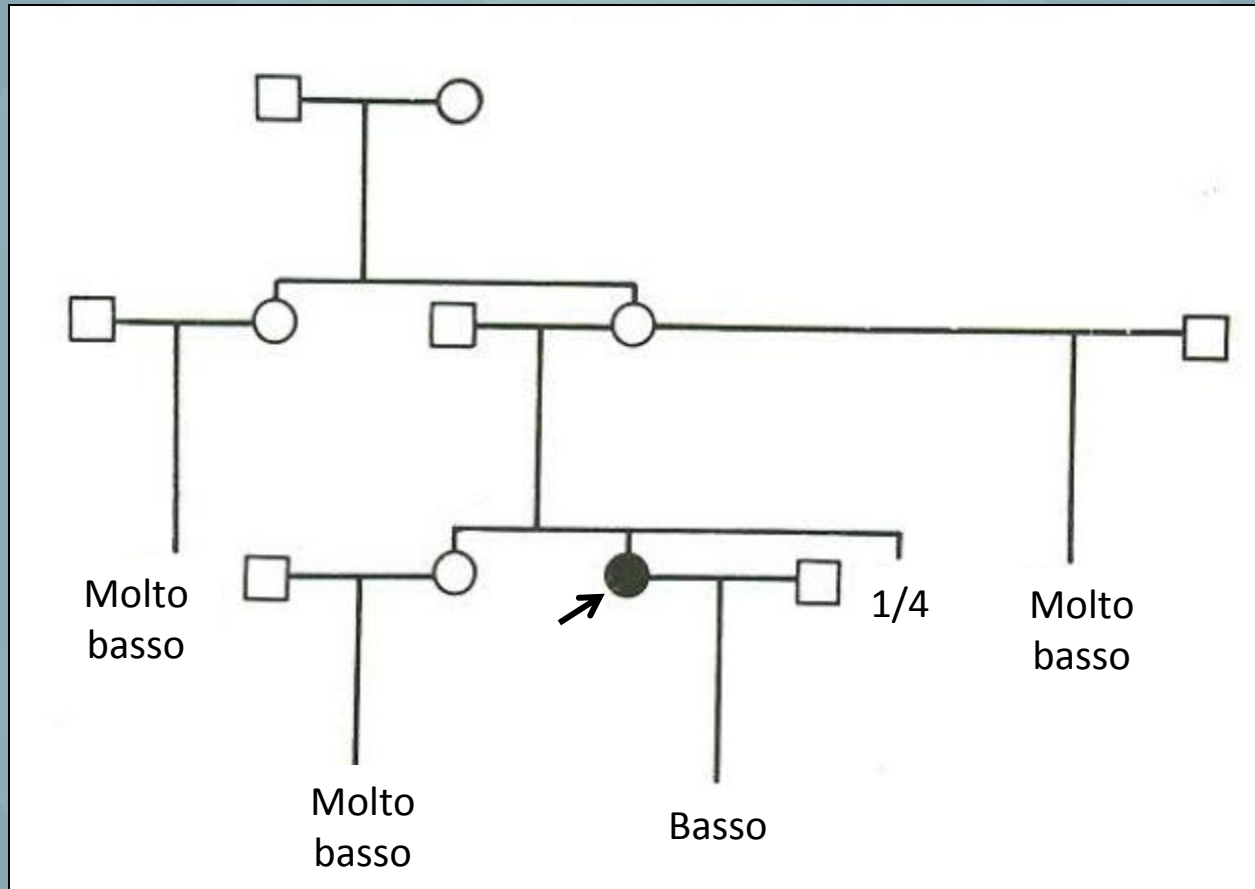
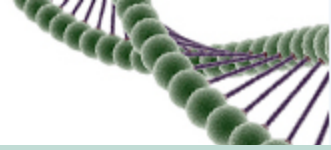


Fibrosi cistica:
ileo da meconio,
broncopneumopatia cronica

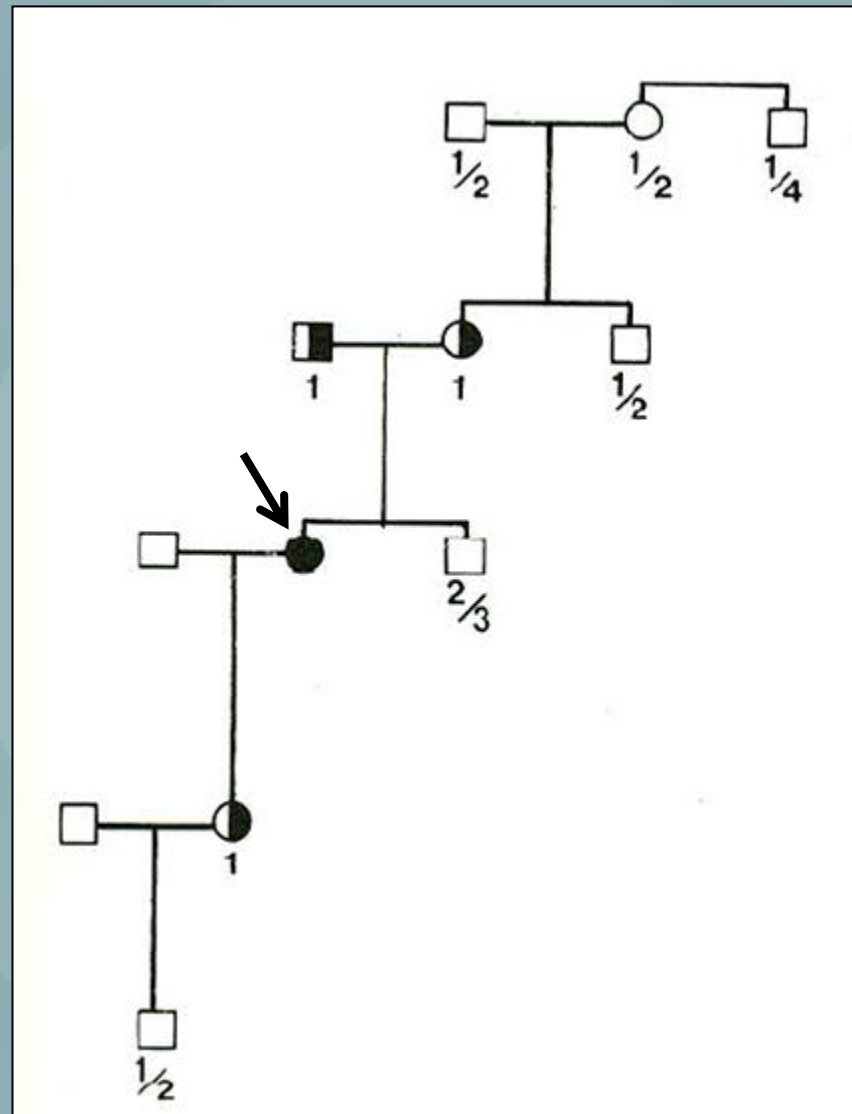
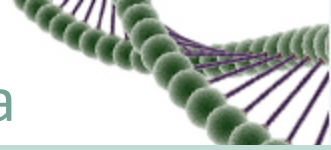


Beta talassemia:
epatosplenomegalia,
alterazioni eritrocitarie con
eritroblasti circolanti

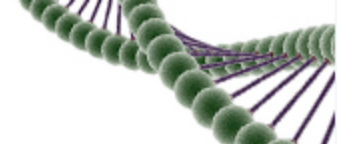
Rischi di malattia nei familiari di una persona affetta da una malattia autosomica recessiva



Probabilità di essere eterozigote per una mutazione autosomica recessiva tra i familiari di una persona affetta



Albinismo autosomico recessivo

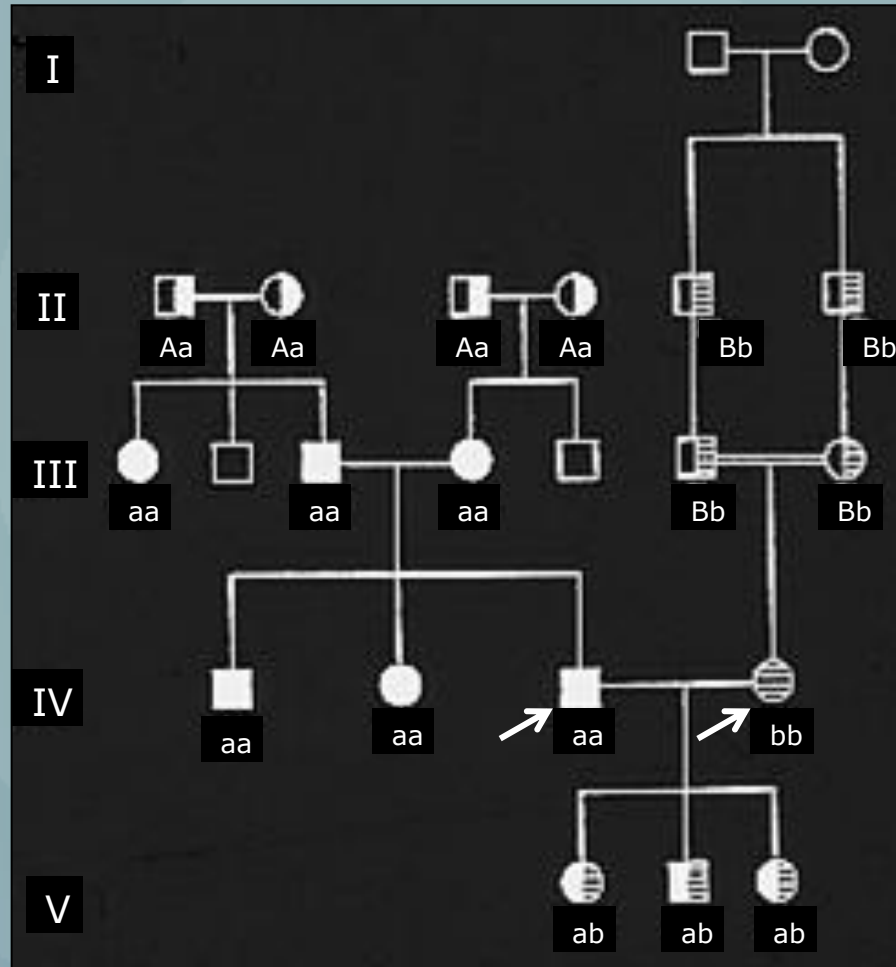


Dal matrimonio tra genitori affetti dallo stesso tipo di albinismo, tutti i figli sono obbligatoriamente affetti



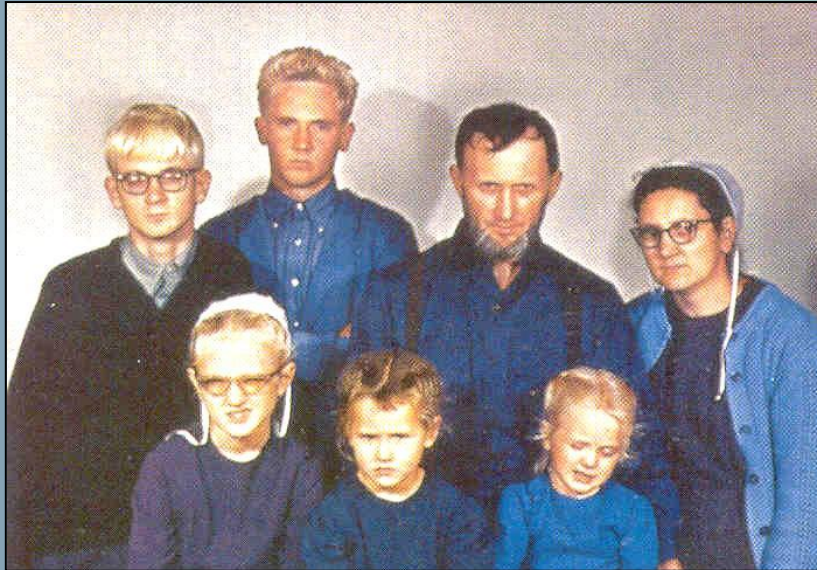
Non-allelismo dei recessivi

Il matrimonio tra partner omozigoti per una **stessa malattia** autosomica recessiva (sordità neurosensoriale), dovuta alla **mutazione in loci diversi** ($aa \times bb$), produce solo figli doppi eterozigoti (ab), non affetti.







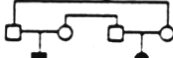

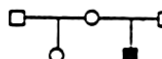




Consanguineità

- ▶ Prevalenza: 30->50% dei matrimoni in varie popolazioni
- ▶ Popolazione mondiale delle famiglie consanguinee: ~ 1 miliardo di persone!

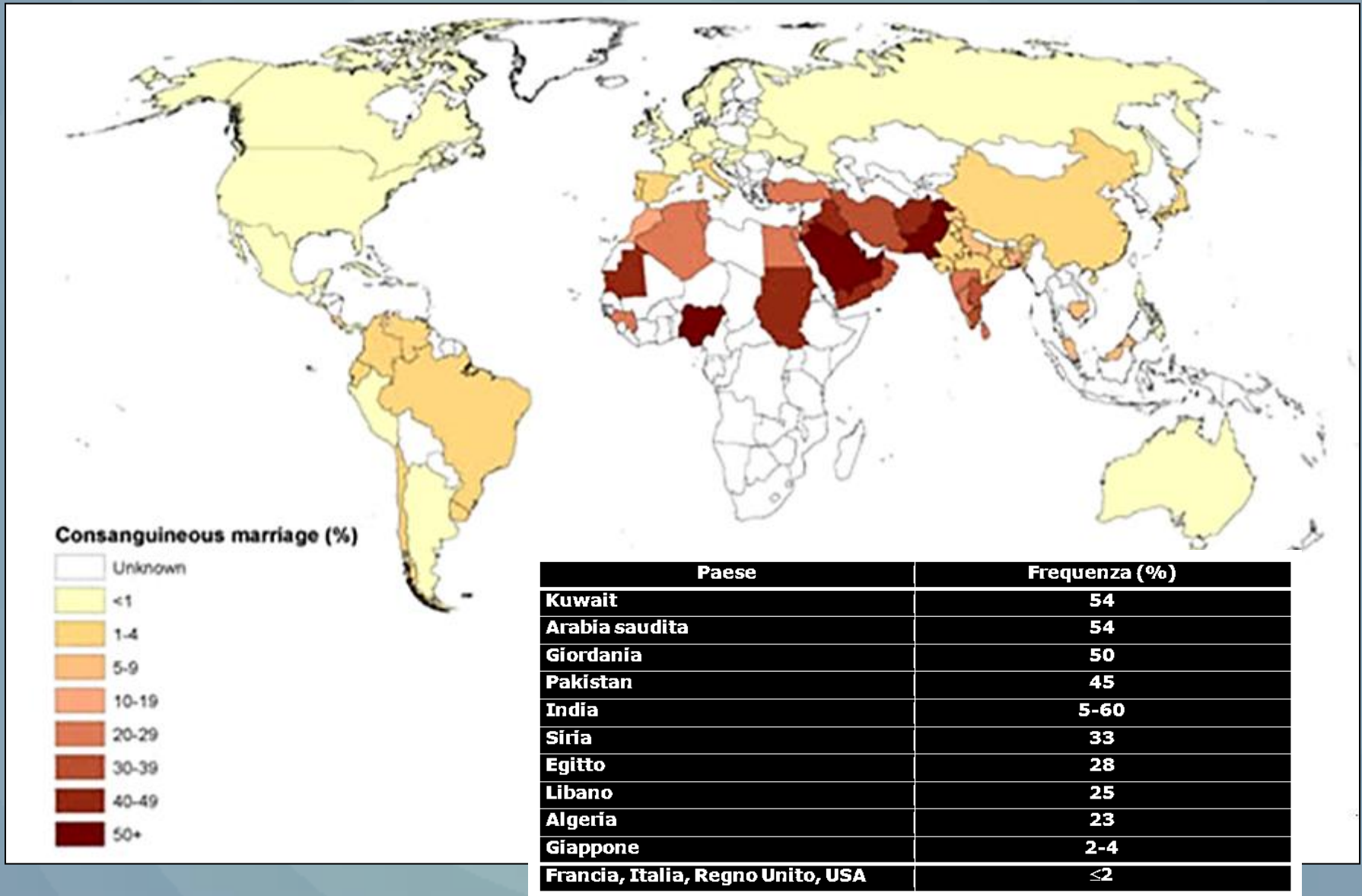


- ▶ Consanguinei di V grado (II° cugini) <1%
- ▶ Consanguinei di III grado (I° cugini) 3%
- ▶ Consanguinei di II grado (zio-nipote) 7%
- ▶ Consanguinei di I grado (incesto) 30-50%

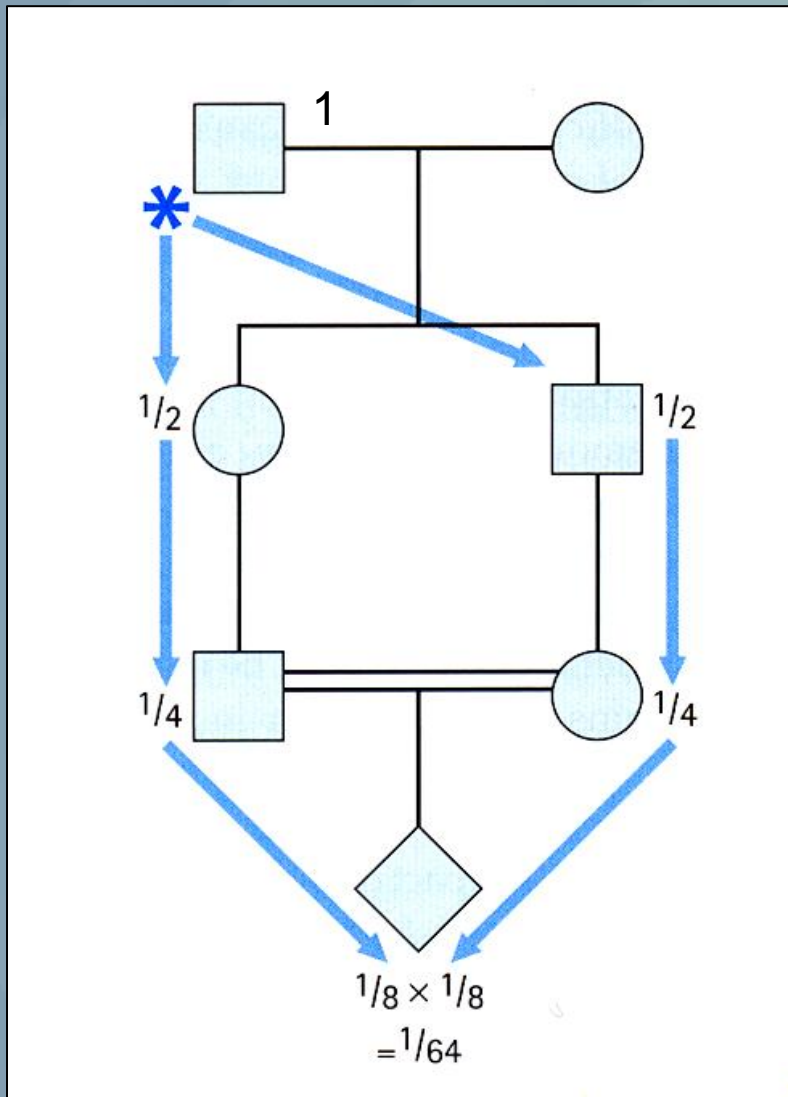
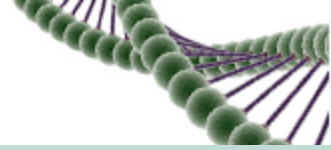
Relationship	Degree of relationship	Proportion of genes shared	Chance of homozygosity by descent
 Monozygotic twins	—	1	—
 Dizygotic twins	First	1/2	1/4
 Sibs	First	1/2	1/4
 Parent-child	First	1/2	1/4
 Uncle (aunt)–(niece) nephew	Second	1/4	1/8
 Half sibs	Second	1/4	1/8
 Double first cousins		1/4	1/8
 First cousins	Third	1/8	1/16
 Half uncle–niece (or similar combination)	Third	1/8	1/16
 First cousins once removed	Fourth	1/16	1/32
 Second cousins	Fifth	1/32	1/64



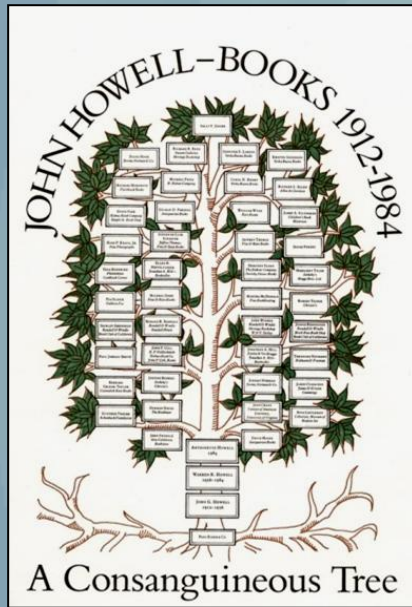
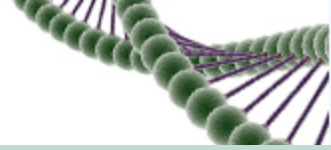
Frequenza dei matrimoni consanguinei nel mondo



Rischio riproduttivo aggiuntivo per i primi cugini (consanguinei di terzo grado)



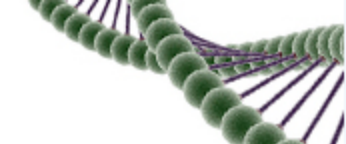
$$1/64 + 1/64 = 2/64 = 1/32 = \sim 3\%$$



La consanguineità, come tale, non raccomanda indagini genetiche preconcezionali specifiche, ma solo la consulenza genetica.

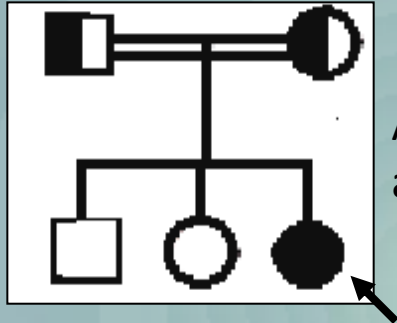
Sono indicate indagini solo nel caso in cui la coppia consanguinea abbia **uno o più familiari affetti da patologie genetiche autosomiche recessive**, che possano modificare il rischio riproduttivo e delle quali sia nota la base genetica.

Eredità autosomica recessiva



Screening a cascata

- ▶ Non indicato nel caso di malattie rare o molto rare (prevalenza inferiore a 1:10.000)
- ▶ Indicato nei familiari dei pazienti affetti da malattie con prevalenza superiore o uguale a 1:10.000 (eterozigoti 1:50)



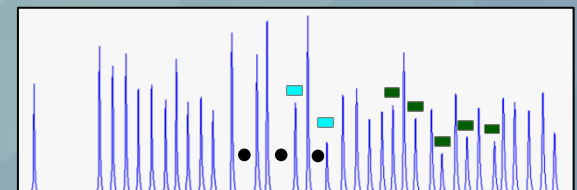
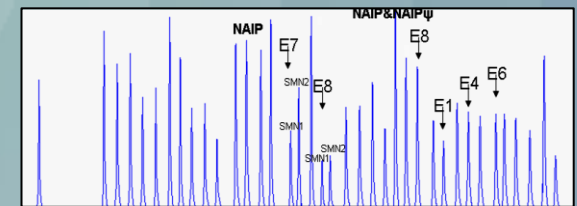
Ad es. fratello/sorella di un paziente affetto da atrofia muscolare spinale tipo I.

Rischio a priori di essere eterozigote: $2/3$

Rischio del partner di essere eterozigote: $1/50$

Percentuale dei figli affetti da genitori eterozigoti: $1/4$

- ▶ Rischio congiunto: $2/3 \times 1/50 \times 1/4 = 1/300$
- ▶ Rischio a posteriori dopo test genetico:
 - non aumentato in assenza della mutazione
 - $1/200$ ($1 \times 1/50 \times 1/4$) in presenza della mutazione



Legge di Hardy-Weinberg

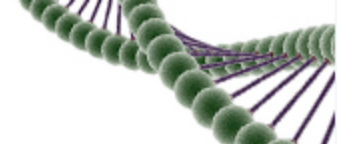


In condizioni di panmissia (matrimonio casuale) le frequenze geniche e quelle genotipiche rimangono costanti nelle popolazioni.

- ▶ Ogni persona possiede due alleli per locus
- ▶ L'allele selvatico (comune) viene definito “ p ”. L'allele mutato (raro) viene definito “ q ”. La loro frequenza è ($p+q=1$)
- ▶ Gli omozigoti ammalati sono “ q^2 ” (frequenza della malattia nella popolazione). Gli omozigoti normali sono “ p^2 ”. Gli eterozigoti o portatori sani sono “ $2pq$ ”
- ▶ Per calcolare il numero degli eterozigoti il punto di partenza è la frequenza della malattia nella popolazione
La radice quadrata di “ q^2 ” identifica la frequenza del gene mutato. Da questa frequenza viene calcolata la frequenza di “ p ” che è uguale a “ $1-q$ ”. Questo dato consente di calcolare la frequenza di “ $2pq$ ”
- ▶ In pratica “ p ” ha un valore vicino ad 1, ad eccezione delle malattie molto comuni. Perciò $2pq$ differisce poco da $2q$. Pertanto, nel caso delle malattie autosomiche recessive rare, la frequenza degli eterozigoti corrisponde a circa il doppio della radice quadrata della frequenza della malattia

Esempio di una malattia con frequenza di $1/2500$ (“ q^2 ”): “ q ” = radice quadrata di $1/2500$ = $1/50$ (0,02). Dato che “ $p+q=1$ ”, “ $p=0,98$ ”, mentre gli eterozigoti $2pq$ hanno una frequenza di $[2 \times 0,98 \times 0,02] = 0,0392 = 1/25$

Legge di Hardy-Weinberg



Frequenza genica e frequenza degli eterozigoti per malattie autosomiche recessive, calcolata in base alla loro frequenza nella popolazione

Frequenza della malattia (q^2)	Frequenza genica (q)	Frequenza degli eterozigoti ($2pq$)
1/1.000	1/32	1/16
1/2.000	1/45	1/23
1/5.000	1/71	1/36
1/10.000	1/100	1/50
1/50.000	1/224	1/112
1/100.000	1/316	1/158

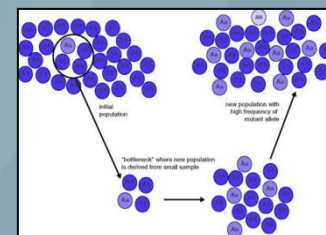
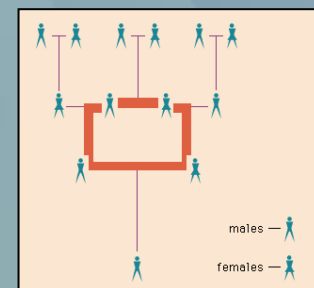
Meccanismi in grado di modificare la frequenza di una malattia recessiva



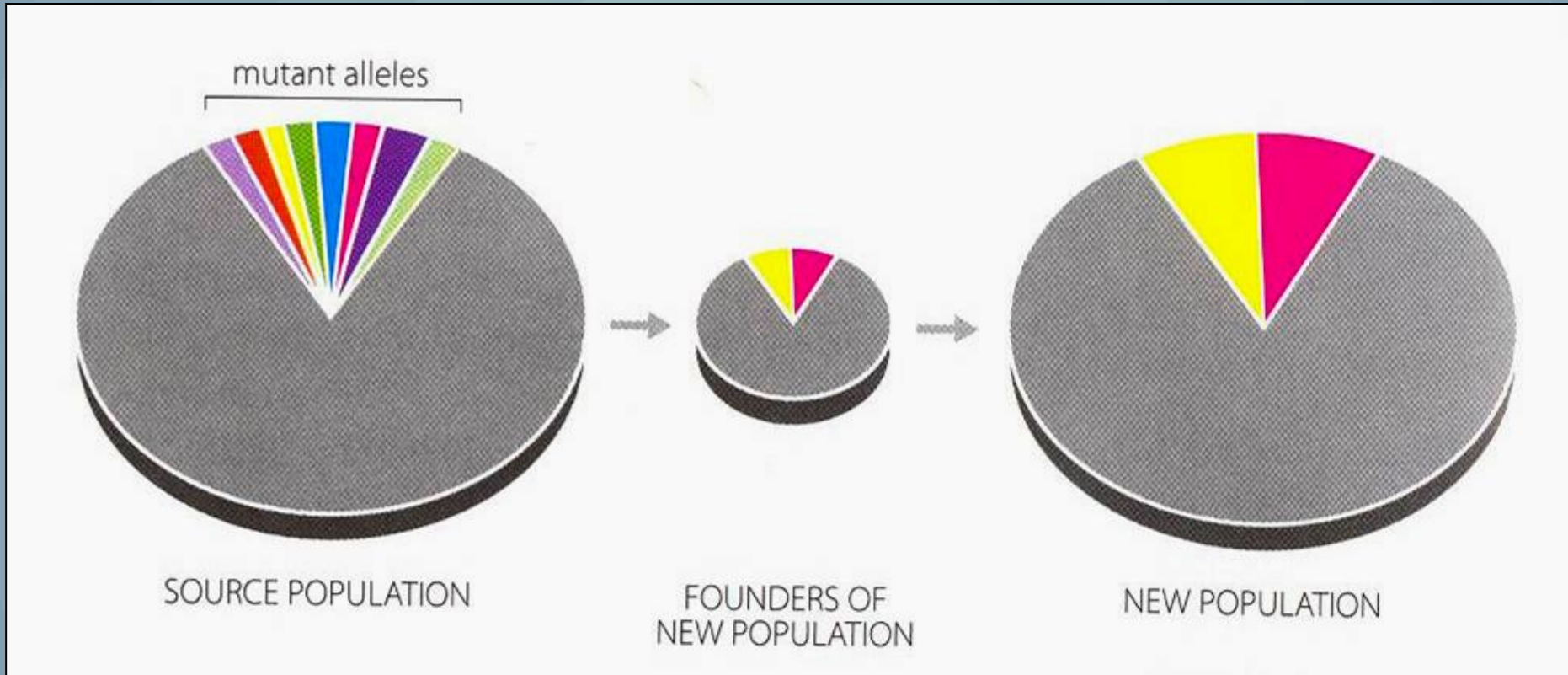
In condizioni di panmissia (matrimonio casuale) le frequenze geniche e genotipiche rimangono costanti attraverso le generazioni.

Possono modificare tali frequenze:

- ▶ Il matrimonio consanguineo (venire meno della casualità)
- ▶ Il vantaggio dell'eterozigote (per es. talassemia)
- ▶ Effetto di un fondatore
- ▶ Deriva genetica (fluttuazioni casuali nelle frequenze geniche che si possono verificare nelle piccole popolazioni)



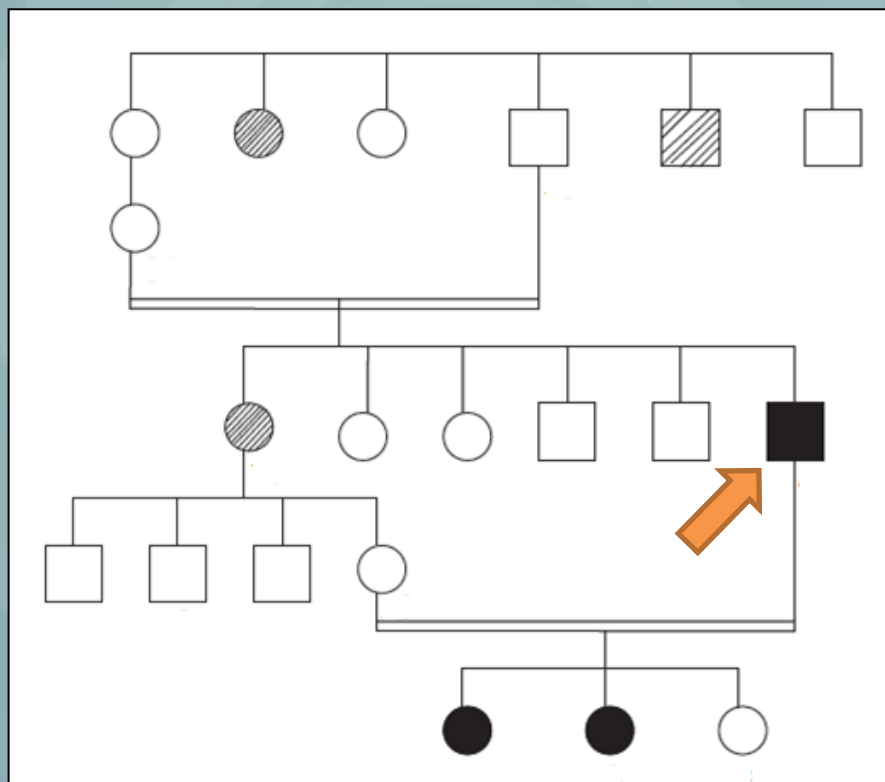
Modificazione della frequenza di una malattia da “effetto fondatore”



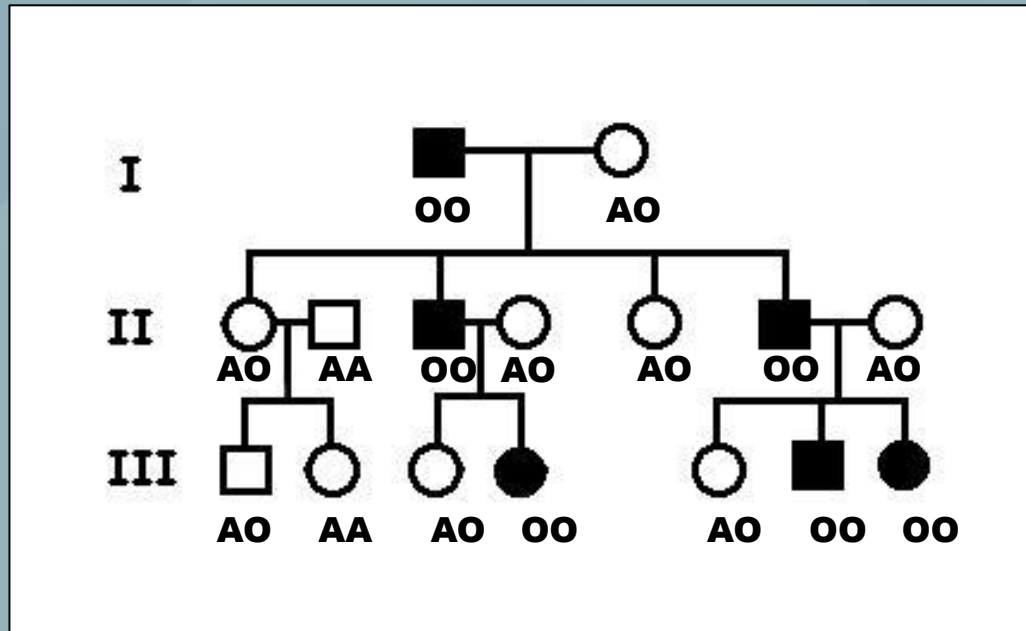
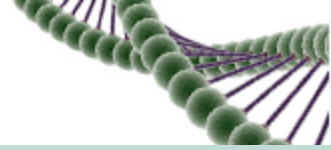
Segregazione pseudo-dominante

Ipoplasia della fovea, malattia rara a eredità autosomica recessiva, in una famiglia a elevato grado di inincrocio; i simboli tratteggiati si riferiscono alle persone probabilmente affette dalla stessa malattia; il probando (freccia) è omozigote e la moglie eterozigote.

Due delle tre loro figlie sono affette; la trasmissione dal padre affetto alle figlie affette **simula un'eredità autosomica dominante**.



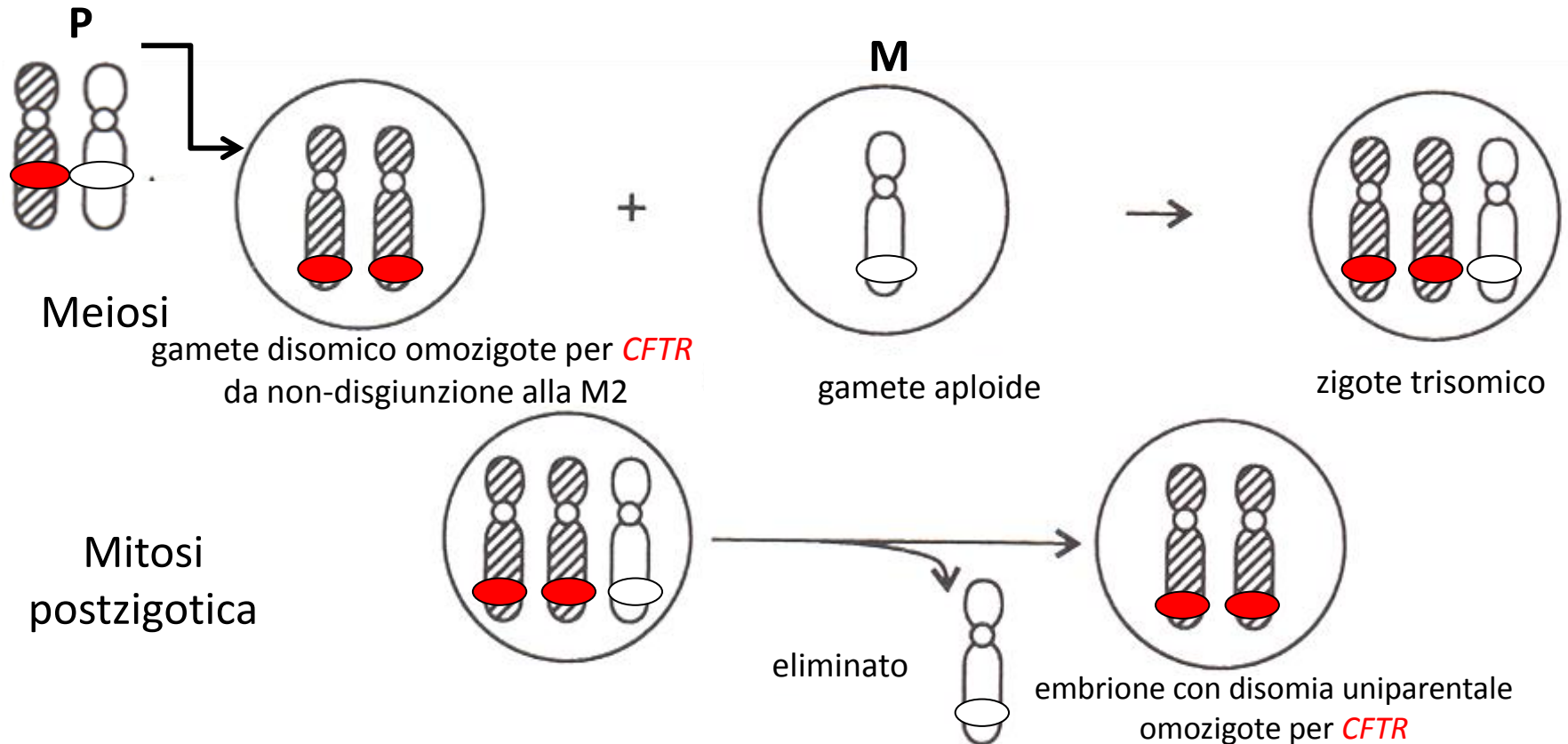
Eredità pseudodominante



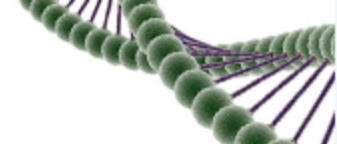
- ▶ carattere selvatico A
- ▶ **gene-malattia O**
- ▶ **affetti OO**
- ▶ non affetti AA o AO

Disomia uniparentale

Si tratta di un meccanismo che può dare origine a malattie autosomiche recessive; nell'esempio, un padre (P) eterozigote per una mutazione nel gene della fibrosi cistica (*CFTR*), a seguito di non-disgiunzione meiotica, produce uno spermatozoo con due cromosomi 7 mutati, che feconda un oocita aploide; nella prima divisione postzigotica, viene corretta l'aneuploidia per perdita casuale del cromosoma selvatico segregato dalla madre (M); l'embrione è isodisomico paterno per la coppia cromosomica 7 e omozigote per la mutazione di *CFTR*.



Dipendenza dal punto di osservazione



La definizione del modello di eredità è dipendente dal punto di osservazione dal quale si considera l'effetto del gene-malattia (*per es. emoglobina S correlata alla falcemia*)

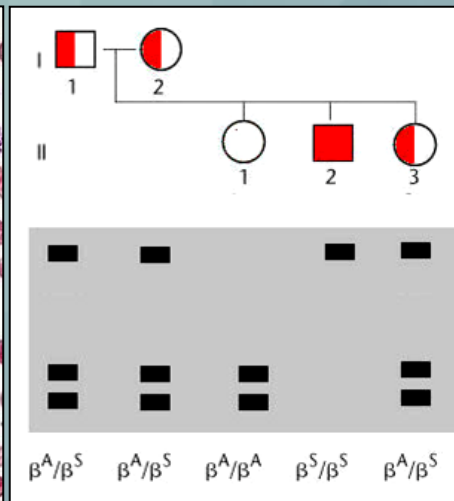
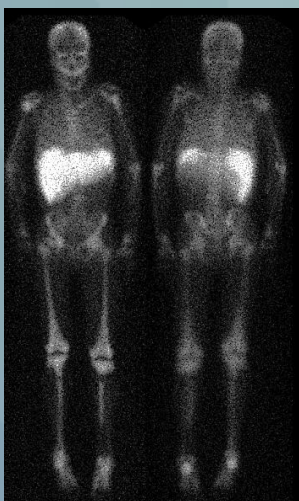
Genotipo	Clinica	Eritrociti	Elettroforesi Hb
+/+	normale	normale	normale
+/ β^s	normale	affetto	+/ β^s
β^s/β^s	affetto	affetto	β^s

Eredità

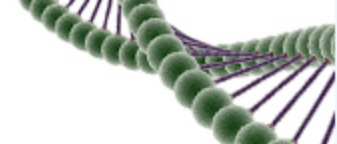
recessiva

dominante

codominante



Confronto tra le caratteristiche dell'eredità autosomica dominante e recessiva



Autosomica dominante	Autosomica recessiva
Carattere espresso anche nell'eterozigote	Carattere espresso nell'omozigote
In media il 50% dei figli è affetto	Il rischio per i figli è basso o trascurabile
Entrambi i sessi colpiti con uguale frequenza e gravità	Entrambi i sessi colpiti con uguale frequenza e gravità
Espressione variabile	Espressione intrafamiliare costante
Trasmissione verticale	Trasmissione orizzontale
Effetto dell'età paterna sulle nuove mutazioni	Importanza della consanguineità