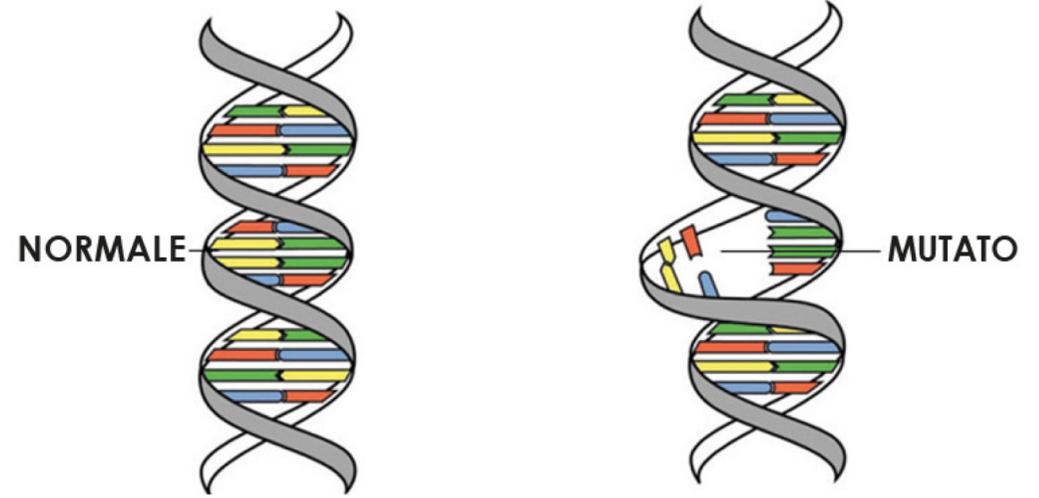


**NS5KGMYP**

**SCIENZE BIOLOGICHE**  
**(30857)**

**PATOLOGIA GENERALE**  
**(1019206)**



# Le malattie genetiche



# Malattie genetiche

## Monogeniche

## Multigeniche o Poligeniche o Multifattoriali

## Cromosomiche

Fattori ambientali

### 1 gene

Variazioni rare, deleterie  
(**mutazioni**)  
Modalità di trasmissione:  
**Mendeliana** (quasi sempre)  
Fattori genetici  
**determinano** la malattia

### Più geni

Variazioni comuni,  
non deleterie: (**polimorfismi**)  
Modalità di trasmissione:  
**non definita**  
Fattori genetici **influenzano**  
la probabilità di malattia

Alterazione nel **numero** o  
nella **struttura** dei  
**cromosomi**

Non comuni, deleterie

# MALATTIE GENETICHE

## Mutazioni Genomiche (Variazione N° Cromosomi # 46)

- Cromosomi Autosomici
- Cromosomi Sessuali

**EREDITARIE E NON EREDITARIE**

## Mutazioni Cromosomiche (Alterazione Struttura Cromosomi)

- Traslocazioni
- Delezioni
- Duplicazioni
- Inversioni
- Inserzione

**EREDITARIE E NON EREDITARIE**

## Mutazioni geniche (di singoli geni)

- Mutazioni puntiformi, Delezioni, Inserzioni, Espansione di Triplette

**Possano essere EREDITATE** in modo:

- **MENDELIANO:**

singolo gene dominante/recessivo, cromosomi sessuali

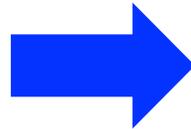
- **NON MENDELIANO:**

Malattie da espansione triplette, mitocondriali

# Mutazioni

# Conseguenze

**Mutazioni  
somatiche**

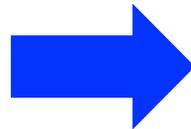


**Morte della cellula**

**Tumore**

**Patologia congenita**

**Mutazioni  
germinali  
(trasmissibili)**



**Morte dell'embrione**

**Patologia ereditaria**

**Vantaggio evolutivo**

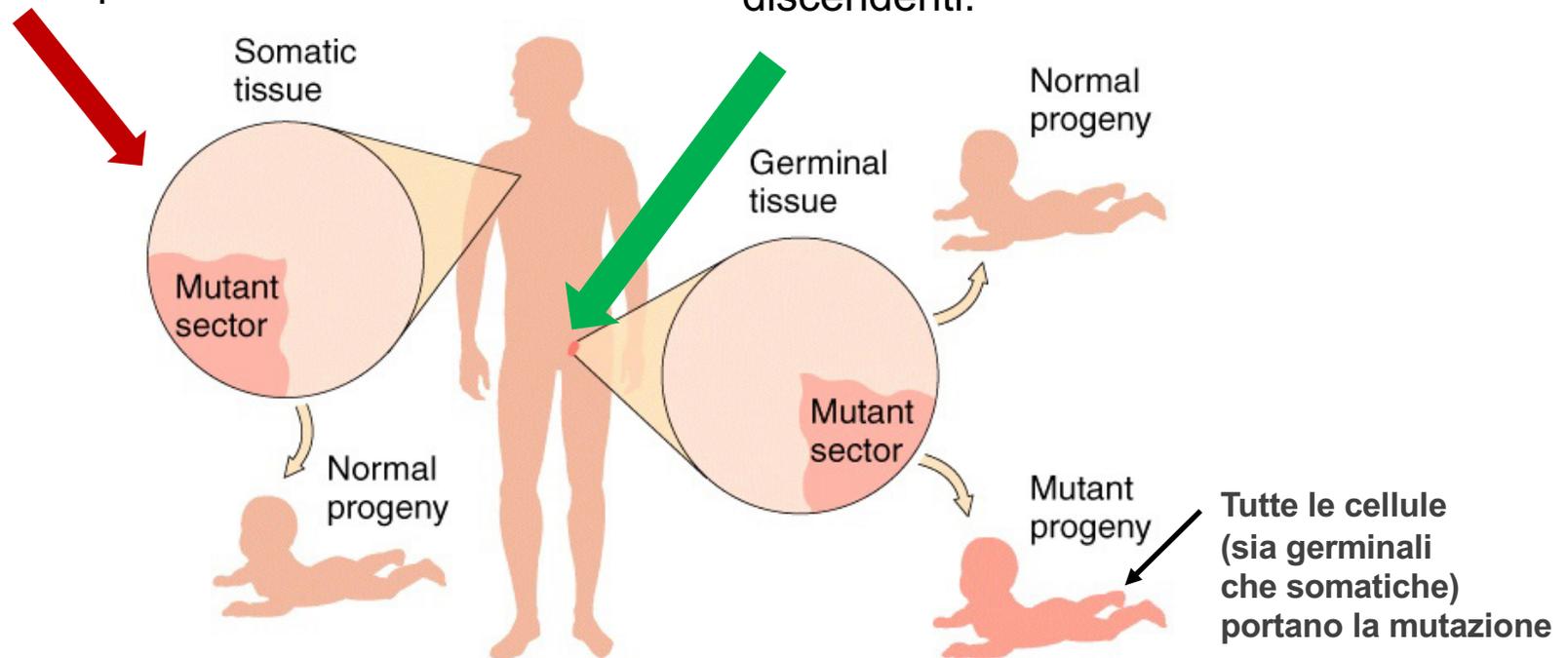
# Mosaicismo

In un organismo, il mosaicismo è il prodotto di mutazioni post-zigotiche di **geni** (mosaicismo genico) o di **cromosomi** (mosaicismo cromosomico) che crea la presenza di **due o più popolazioni cellulari geneticamente distinte** ovvero con corredi cromosomici differenti.



Il **Mosaicismo somatico** interessa le cellule somatiche coinvolgendo il solo portatore.

Il **Mosaicismo germinale o gonadico** colpisce le cellule della linea germinale quindi l'alterazione (mutazione) genica o genomica potrà essere trasmessa ai discendenti.



# Mutazioni



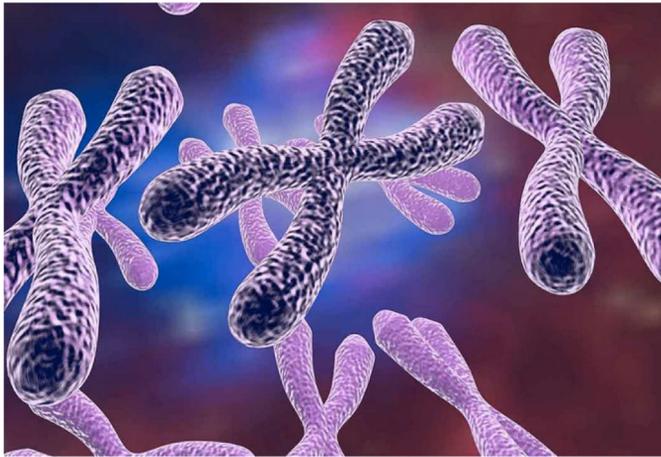
Mutazioni genomiche, che alterano il numero complessivo dei cromosomi.

Mutazioni cromosomiche, che interessano la struttura di un cromosoma.



Mutazioni geniche (o puntiformi), che in gran parte riguardano un solo nucleotide).

# Alterazioni del cariotipo



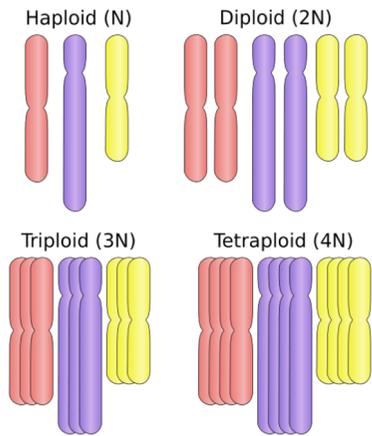
ovvero dell'assetto cromosomico normale (nell'uomo, 22 coppie omologhe di autosomi + 2 cromosomi sessuali XX ♀ o XY ♂)

Le aberrazioni possono essere:

**Quantitative** se il numero dei cromosomi varia in eccesso o in difetto rispetto a quello tipico della specie (**mutazioni genomiche**)

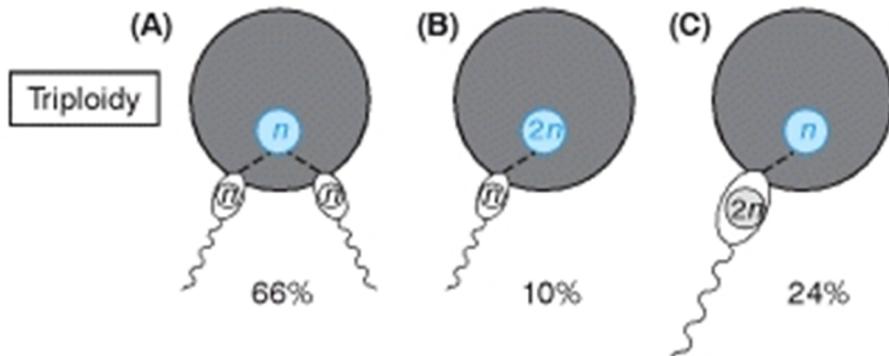
**Qualitative** se uno o più cromosomi presentano alterazioni (delezione, traslocazione, inversione, inserzione) senza che il numero totale risulti variato (**mutazioni cromosomiche**)

# Mutazioni genomiche



## POLIPLOIDIE (euploida)

Es. triploidia: difetto di fecondazione. Uovo aploide fecondato da due spermatozoi aploidi oppure fecondazione di un gamete diploide da parte di gamete aploide.

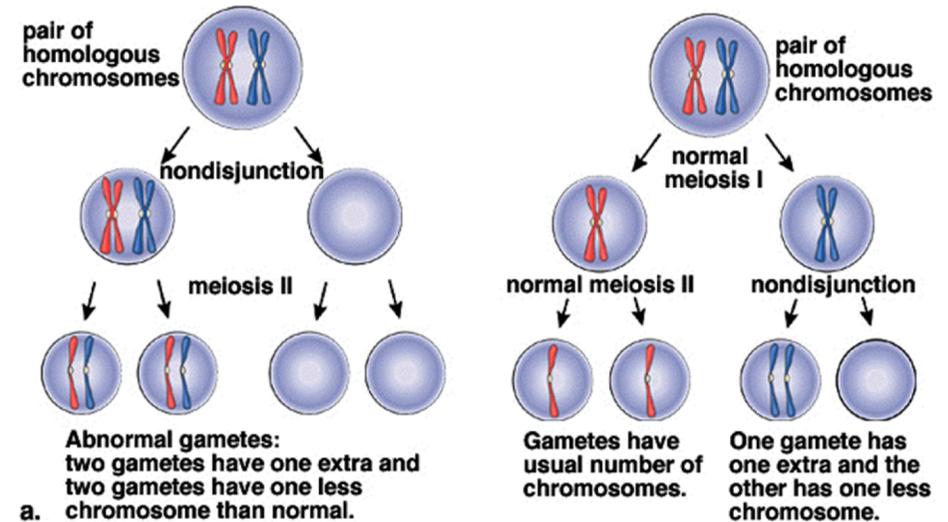


La poliploidia è comune nelle felci, nelle piante da fiore, nel frumento, sia in natura che nelle varietà selezionate dall'uomo; è rara negli animali (pesci, anfibi) e nei mammiferi è sempre incompatibile con la vita.

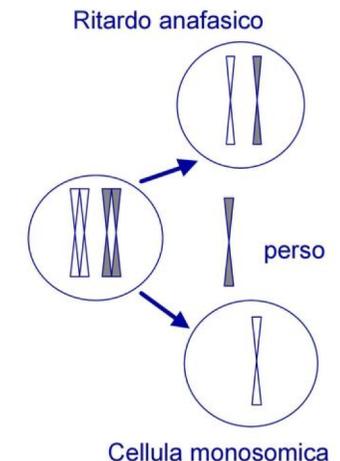
## ANEUPLOIDIE: monosomie, trisomie

Sbilanciamento del dosaggio genico

### 1. Nondisjunction of chromosomes during meiosis



### 2. Ritardo anafasico



# Mutazioni genomiche o alterazioni del cariotipo (esempi di aneuploidie)

## **TRISOMIE** compatibili con la vita

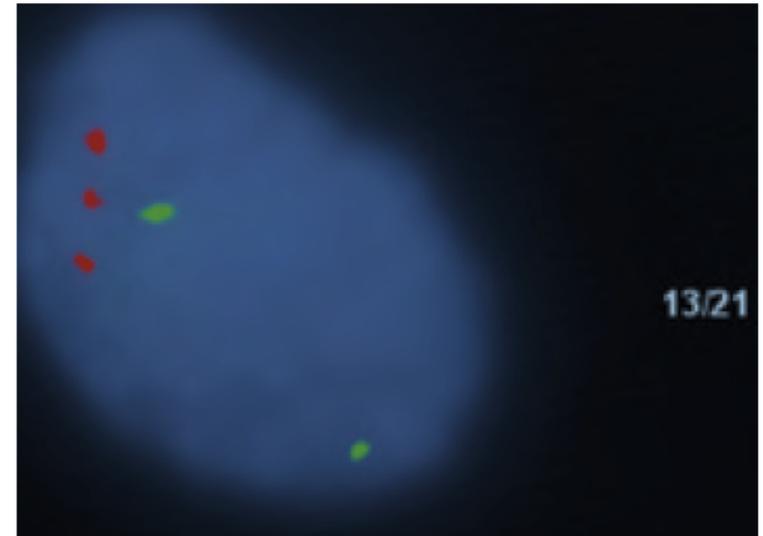
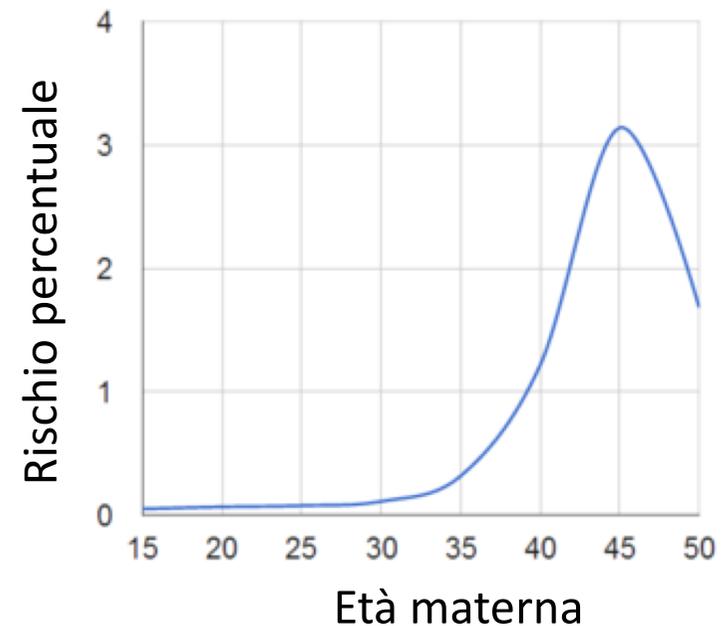
AUTOSOMI	• SINDROME DI DOWN	(trisomia 21)
	• SINDROME DI EDWARDS	(trisomia 18)
	• SINDROME DI PATAU	(trisomia 13)
ETERO-CROMOSOMI	• SINDROME DI KLINEFELTER	(trisomia XXY)
	• SINDROME DELLA TRIPLA X	(trisomia XXX)
		<b>MONOSOMIA</b> <u>compatibile con la vita</u>
	• SINDROME DI TURNER	(XO)

## Mutazioni genomiche (Cromosomi Autosomici)

**Sindrome di Down:** trisomia 21 (incidenza 1:1000 nel mondo).

- Causata **prevalentemente da non disgiunzione meiotica**, a carico dell'**oocita** nel 95% dei casi; aumenta con l'età della madre (over 35 → amniocentesi) 1/1550 sotto 20 anni, 1/25 sopra i 45 anni.
- Più raramente (1% casi) causata **da non disgiunzione mitotica** in una fase più o meno precoce dell'embriogenesi (**mosaicismo**) con fenotipo più lieve del precedente.

- **Traslocazione robertsoniana** (4% dei casi) del braccio lungo del cromosoma 21 sul 14 (rara). Questa forma è ereditaria.



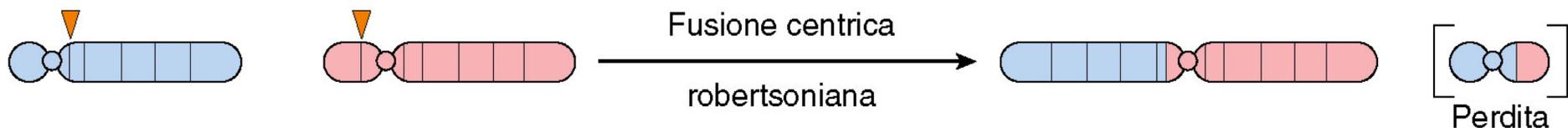
Analisi mediante ibridazione fluorescente in situ (FISH) di un nucleo in interfase attraverso sonde specifiche per il cromosoma 13 (verde) e per il cromosoma 21 (rosso) che rivela tre spot rossi coerenti con la trisomia 21 (da Dr. Schwartz S., Dep. Pathology, University of Chicago, IL).

# Sindrome di Down

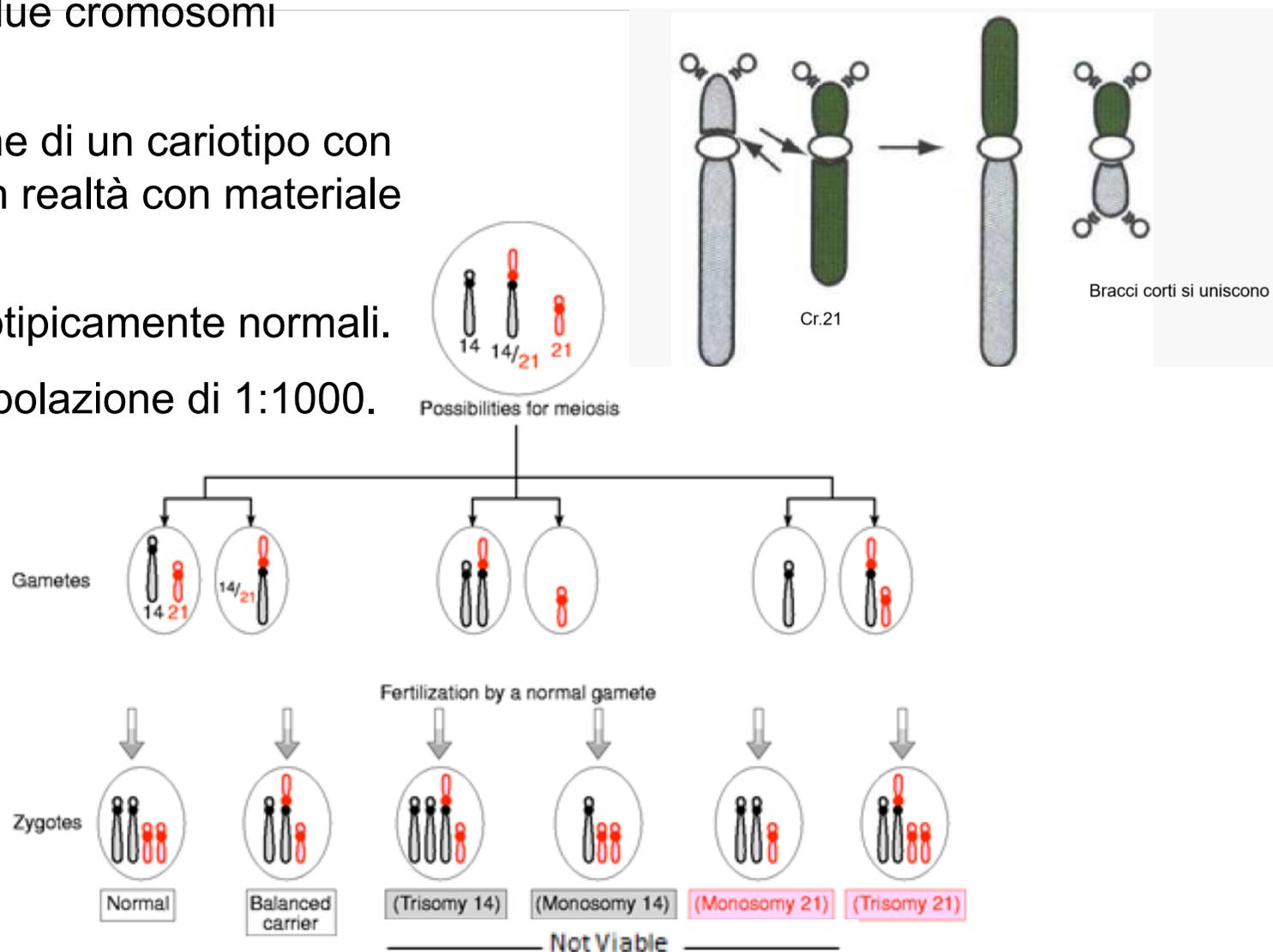
TIPO DI ALTERAZIONE		FREQUENZA
LIBERA (CLASSICA per Non Disgiunzione)	47, +21	93 - 96%
MOSAICISMO	47, +21/46	2 - 4%
TRASLOCAZIONI ROBERTSONIANE	t(14;21)	4%
	t(21;21)	3%
	t(13;21)	3%
	t(15;21)	2%
	t(21;22)	1%
ALTRE TRASLOCAZIONI		< 1%
DUPLICAZIONI INTERSTIZIALI		<< 1%

In circa il 4% dei soggetti con sindrome di Down, la trisomia del cromosoma 21 non è dovuta a non disgiunzione meiotica ma è conseguente a **traslocazione robertsoniana** presente in uno dei genitori

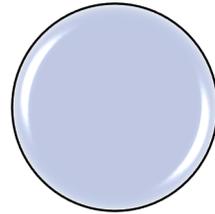
# Traslocazione Robertsoniana come possibile causa della sindrome di Down



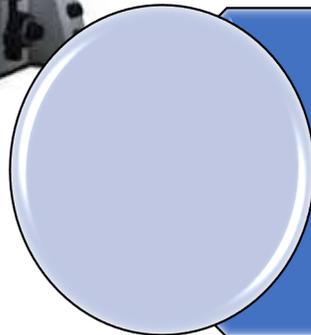
- Coinvolge sempre due cromosomi acrocentrici.
- Porta alla formazione di un cariotipo con 45 cromosomi ma in realtà con materiale genetico normale.
- I portatori sono fenotipicamente normali.
- Frequenza nella popolazione di 1:1000.



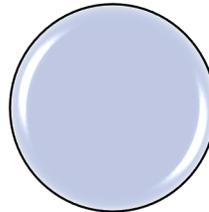
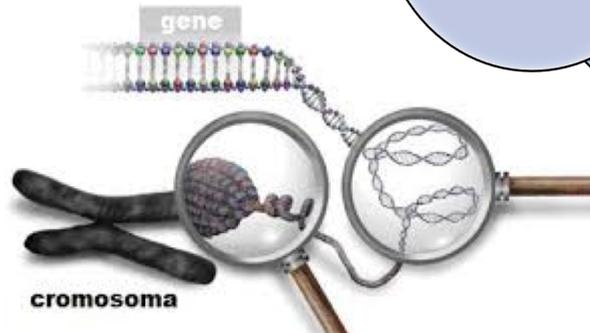
# Mutazioni



Mutazioni genomiche, che alterano il numero complessivo dei cromosomi.



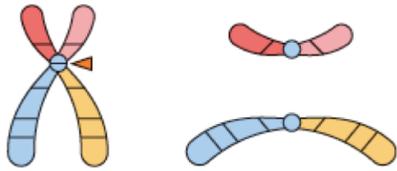
Mutazioni cromosomiche, che interessano la struttura di un cromosoma



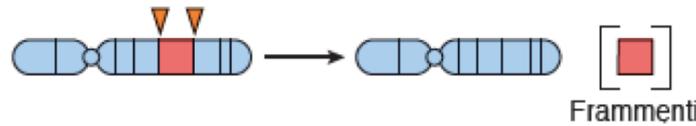
Mutazioni geniche (o puntiformi), che in gran parte riguardano un solo nucleotide).

# Mutazioni cromosomiche di struttura

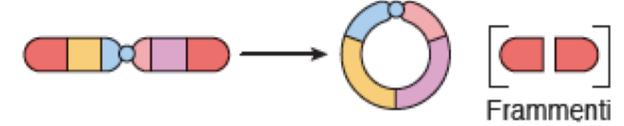
ISOCROMOSOMI



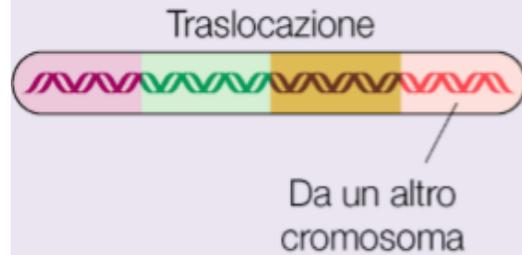
DELEZIONI (Interstiziali o terminali)



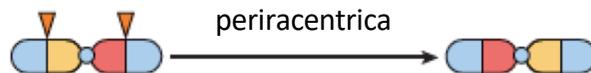
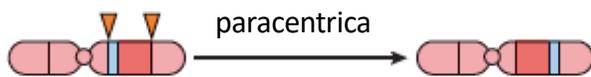
CROMOSOMI AD ANELLO



Riposizionamento di materiale genetico



INVERSIONI



Delezione



Perdita di materiale genetico

Cromosoma/cromosomi mancanti

Sequenza di tipo selvatico



Cromosoma/cromosomi aggiuntivi



Duplicazione



Acquisizione di materiale genetico

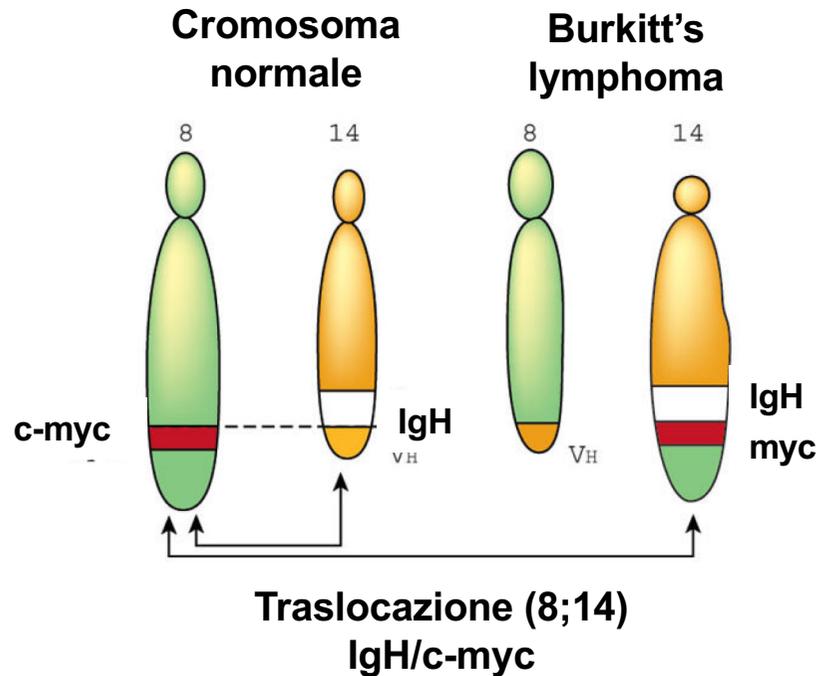
# Malattie legate a traslocazioni

TRASLOCAZIONI

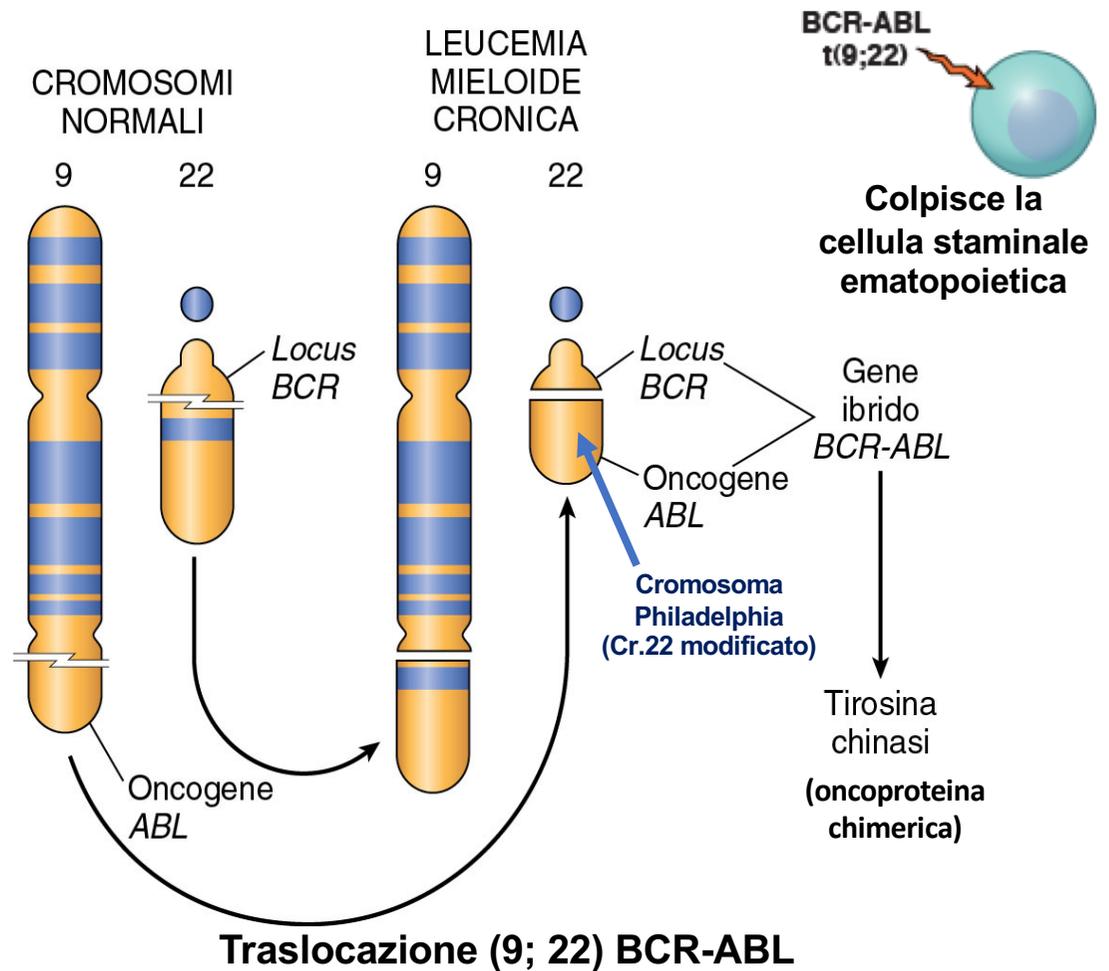


Tumori maligni:

## Linfoma di Burkitt

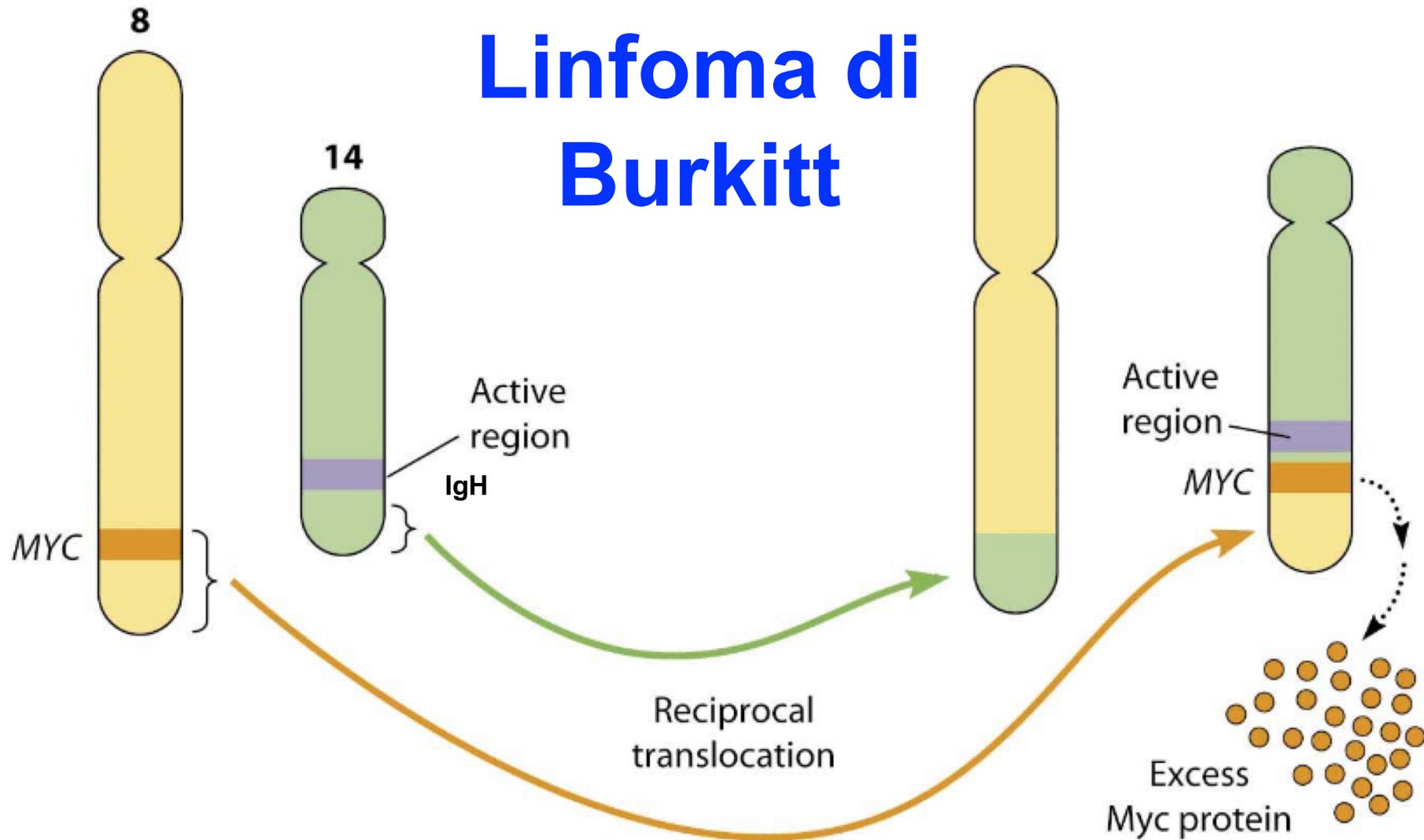


## Leucemia mieloide cronica



Traslocazioni bilanciate

# Linfoma di Burkitt



Iper-espressione del proto-oncogene myc

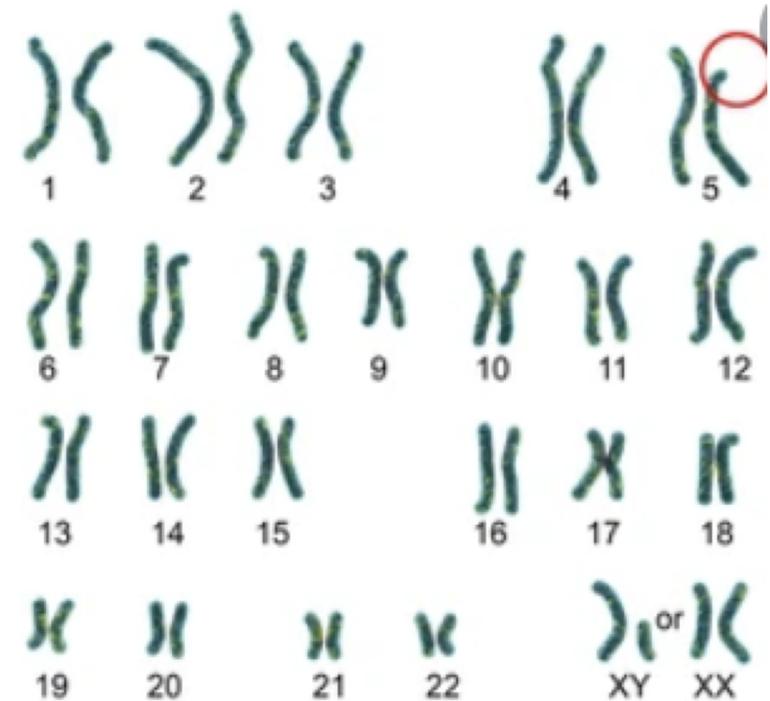
**Neoplasia dei linfociti B maturi**

# Malattie legate a delezioni cromosomiche

## I esempio

- **Sindrome del Cri du chat**

incidenza tra 1:15000 e 1:50000 bambini nati vivi



**Delezione braccio corto cr. 5**

## Il esempio

- **Sindrome di Angelman**
- **Sindrome di Prader-Willi**

Sindromi rare con microdelezione del cromosoma 15 caratterizzate da "imprinting genomico"

# Malattie legate all'imprinting genomico (Sindrome di Angelman e di Prader-Willi)

L'**Imprinting genomico o genetico** implica il silenziamento dell'allele materno (**imprinting materno**) o paterno (**imprinting paterno**) di specifici geni durante la gametogenesi.  
La perdita dell'allele attivo (senza imprinting) causa la malattia.

La delezione della regione cromosomica  
**15q12 di origine materna** porta alla  
**Sindrome di Angelman**

prevalenza 1:10.000–20.000



Disturbi neurologici  
Microcefalia  
Atassia  
Andatura da "burattino"  
lingua protusa all'esterno  
spazio tra i denti  
riso immotivato  
epilessia

La delezione della regione cromosomica  
**15q12 di origine paterna** porta alla  
**Sindrome di Prader-Willi**

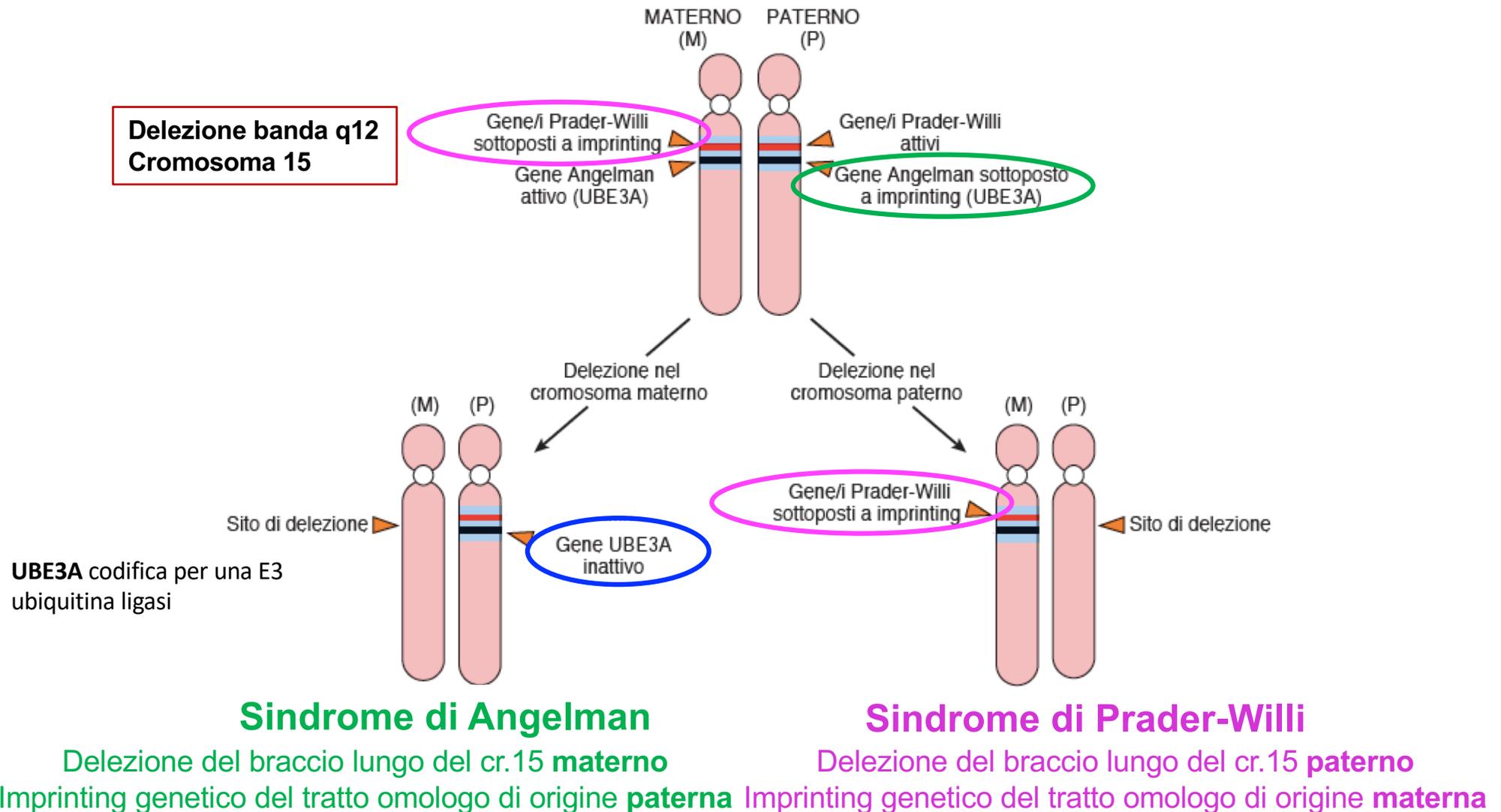
prevalenza 1 :15.000-25.000



## Aspetti clinici:

Ritardo mentale  
Bassa statura e mani/piedi piccoli  
Ipotonia  
ipogonadismo  
obesità  
bulimia  
facies caratteristica  
problemi comportamentali

# Sindrome di Angelman e Prader-Willi per effetto di delezione cromosomica + imprinting genomico



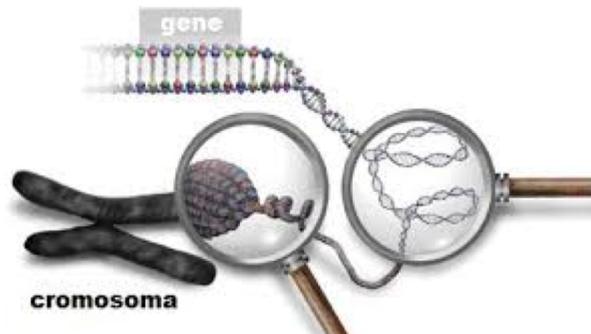
Queste sindromi possono essere anche causate da **disomia uniparentale** ovvero due cromosomi 15 di origine paterna ed assenza di quello omologo di origine materna in Angelman e due cromosomi 15 di origine materna ed assenza di quello omologo di origine paterna in Prader-Willi

# Mutazioni



Mutazioni genomiche, che alterano il numero complessivo dei cromosomi.

Mutazioni cromosomiche, che interessano la struttura di un cromosoma.

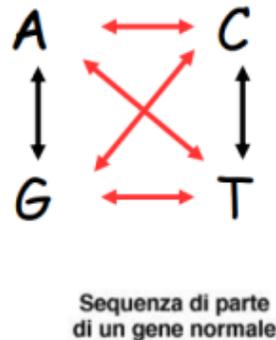


**Mutazioni geniche**  
(o puntiformi, spesso riguardano un solo nucleotide).

# Mutazioni geniche

## PUNTIFORMI

## Sostituzione di base



Transizioni da pu-py a pu-py  
Transversioni da pu-py a py-pu



missenso  
nonsenso  
sinonima/silente  
neutra  
frameshift

Le mutazioni che riguardano porzioni codificanti di geni (ESONI) di solito hanno delle conseguenze fenotipiche perché possono comportare cambiamenti nella sequenza aminoacidica codificata.

Es: SOSTITUZIONI DI SINGOLE BASI

**MUTAZIONE MISSENSO** GAA→GAT (Glu-Asp)

**MUTAZIONE NONSENSO** GAG→TAG (Glu-stop)

Spesso le mutazioni riguardanti la terza base di un codone non ne cambiano l'aminoacido (ridondanza codice genetico): **MUTAZIONE SINONIMA/SILENTE** GAA→GAG (glu-glu)

Le variazioni che non cambiano il fenotipo definite **NEUTRE** sono alla base dei **Polimorfismi** → **variabilità genetica individuale.**

**FRAMESHIFT:** inserzione o delezione di un numero di nucleotidi non divisibile per 3 con alterazione dello schema di lettura.

# Effetto delle MUTAZIONI

letale, morfologico, condizionale, biochimico

**Fenotipi patologici dovuti ad acquisizione di funzione (gain-of-function) generalmente sono dominanti**

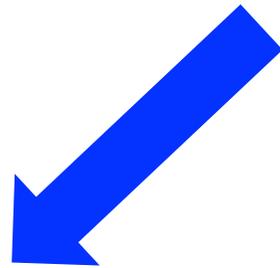
1. aumento del livello di espressione del gene che produce una proteina normale  
**mutazione quantitativa** → mutazione in regioni regolative o eventi di duplicazione genica
2. aumento della capacità di ciascuna molecola di svolgere la normale funzione → **mutazione qualitativa**
3. acquisizione di una nuova funzione o proprietà → **mutazione qualitativa**

**Mutazioni che inducono perdita di funzione (loss-of-function) generalmente sono recessive. Se dominanti si parla di APLOINSUFFICIENZA**

I soggetti malati possono essere **ETEROZIGOTI COMPOSTI**

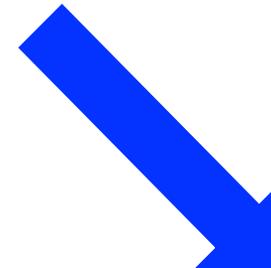
(hanno due alleli non funzionanti ma diversi da un punto di vista molecolare)

# MUTAZIONI



## Perdita di funzione

**Il prodotto genico  
ha funzione ridotta  
o nulla**



## Guadagno di funzione

**Il prodotto genico fa  
qualcosa di  
anormale**

# Aploinsufficienza

- Insufficiente quantità di prodotto genico causata da una mutazione in eterozigosi.
- La mutazione genera un **allele amorfo** (inattivo) o **ipomorfo** (attività qualitativamente normale ma quantitativamente ridotta).
- **Colpisce geni per i quali il 50% di prodotto genico non è abbastanza per garantirne la funzione.**
- Spesso un dosaggio preciso è richiesto ai fattori di trascrizione e alle molecole di trasduzione del segnale espressi nel corso dello sviluppo.

# Malattie Mendeliane: difetti monogenici (mutazioni di singoli geni con ampio effetto)

- in genetica, il carattere (o l'allele) è dominante se l'eterozigote è indistinguibile dall'omozigote
- in medicina la malattia è:
  - **dominante**: fenotipo clinicamente manifesto con 1 allele mutato
  - **recessiva**: fenotipo clinicamente manifesto con 2 alleli mutati (omozigote o eterozigote composto)
    - Autosomiche dominanti (es. Ipercolesterolemia Familiare)
    - Autosomiche recessive (es. Fibrosi cistica)
    - Sex-Linked (es. Emofilia A)

## Prevalenza stimata nei nati vivi di alcune malattie mendeliane

Patologia	Prevalenza stimata
<b>Trasmissione autosomica dominante</b>	
Ipercolesterolemia familiare	1:500
Rene policistico	1:1.000
Sferocitosi ereditaria	1:5.000 (Nord Europa)
Sindrome di Marfan	1:5.000
Malattia di Huntington	1:10.000
<b>Trasmissione autosomica recessiva</b>	
Anemia falciforme	1:500 (USA afroamericani**)
Fibrosi cistica	1:3.200 (USA caucasici)
Malattia di Tay-Sachs	1:3.500 (ebrei Ashkenaziti USA; franco-canadesi)
Fenilchetonuria	1:10.000
Mucopolisaccaridosi-tutte	1:25.000
Glicogenosi-tutte	1:50.000
Galattosemia	1:60.000
<b>Trasmissione recessiva legata all'X</b>	
Distrofia muscolare di Duchenne	1:3.500 (maschi USA)
Emofilia	1:5.000 (maschi USA)

\*\*la prevalenza degli eterozigoti per l'anemia falciforme è di 1:12 negli afroamericani

## Basi biochimiche e trasmissioni ereditarie di alcune patologie mendeliane

Patologia	Proteina patologica	Tipo/Funzione della proteina
<b>Trasmissione autosomica dominante</b>		
Ipercolesterolemia familiare	Recettore per LDL	Recettore di trasporto
Sindrome di Marfan	Fibrillina	Strutturale di supporto: matrice extracellulare
Sferocitosi ereditaria	Spectrina, anchirina o proteina 4.1	Strutturale di supporto: membrane eritrocitarie
Neurofibromatosi di tipo I	Neurofibromina-I (NF-I)	Regolazione della crescita
Rene policistico dell'adulto	Policistina-I (PKD-I)	Interazioni intercellulari e cellula-matrice
<b>Trasmissione autosomica recessiva</b>		
Fibrosi cistica	Regolatore transmembrana della FC	Canale ionico (canale del cloro CFTR: CF transmembrane conductance regulator)
Fenilchetonuria	Fenilalanina idrossilasi	Enzima
Malattia di Tay-Sachs	Esosaminidasi	Enzima
Immunodeficienza combinata grave	Adenosina deaminasi	Enzima
Talassemia $\alpha$ e $\beta^*$	Emoglobina	Trasporto di ossigeno
Anemia falciforme*	Emoglobina	Trasporto di ossigeno
<b>Trasmissione recessiva legata all'X</b>		
Emofilia A	Fattore VIII	Coagulazione
Distrofia muscolare di Duchenne/Becker	Distrofina	Strutturale di supporto: membrana cellulare
Sindrome dell'X fragile	FMRP	Traduzione dell'mRNA

\*Sebbene la talassemia conclamata richieda mutazioni bialleliche, gli eterozigoti per talassemia e anemia falciforme possono essere affetti da forme lievi. Tali patologie sono classificate come autosomiche "codominanti"

OMIM

OMIM v

Search

[Limits](#) [Advanced](#)

[Help](#)



## OMIM

OMIM is a comprehensive, authoritative compendium of human genes and genetic phenotypes that is freely available and updated daily. OMIM is authored and edited at the McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, under the direction of Dr. Ada Hamosh. Its official home is [omim.org](http://omim.org).

### Using OMIM

[Getting Started](#)

[FAQ](#)

### OMIM tools

[OMIM API](#)

### Related Resources

[ClinVar](#)

[Gene](#)

[GTR](#)

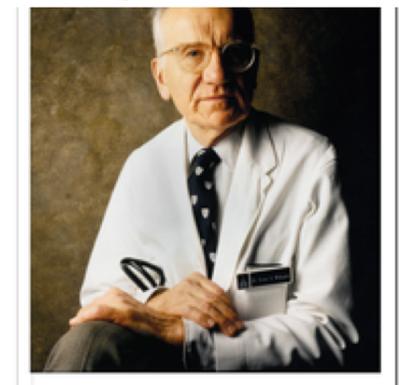
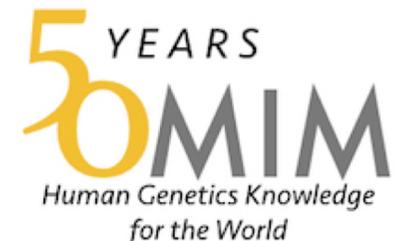
# OMIM<sup>®</sup> - Online Mendelian Inheritance in Man<sup>®</sup>

Welcome to OMIM<sup>®</sup>, Online Mendelian Inheritance in Man<sup>®</sup>. OMIM is a comprehensive, authoritative compendium of human genes and genetic phenotypes that is freely available and updated daily. The full-text, referenced overviews in OMIM contain information on all known mendelian disorders and over 16,000 genes. OMIM focuses on the relationship between phenotype and genotype. It is updated daily, and the entries contain copious links to other genetics resources.

This database was initiated in the early 1960s by Dr. Victor A. McKusick as a catalog of mendelian traits and disorders, entitled Mendelian Inheritance in Man (MIM). Twelve book editions of MIM were published between 1966 and 1998. The online version, OMIM, was created in 1985 by a collaboration between the National Library of Medicine and the William H. Welch Medical Library at Johns Hopkins. It was made generally available on the internet starting in 1987. In 1995, OMIM was developed for the World Wide Web by NCBI, the National Center for Biotechnology Information.

OMIM is authored and edited at the McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, under the direction of Dr. Ada Hamosh.

[NLM's Profiles in Science -- The McKusick Papers](#)



Last updated on: 17 Apr 2024