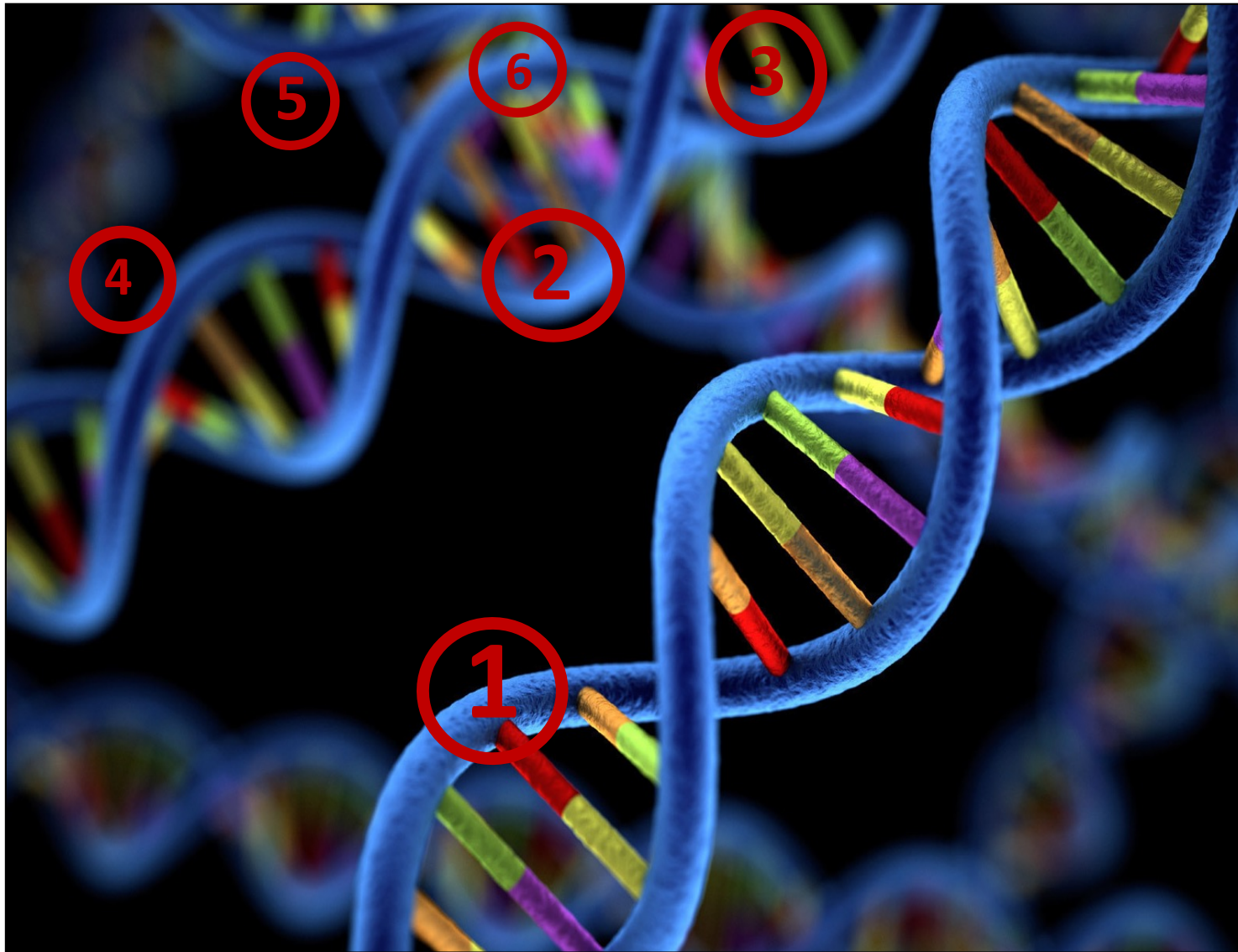


CCQ4JYNE

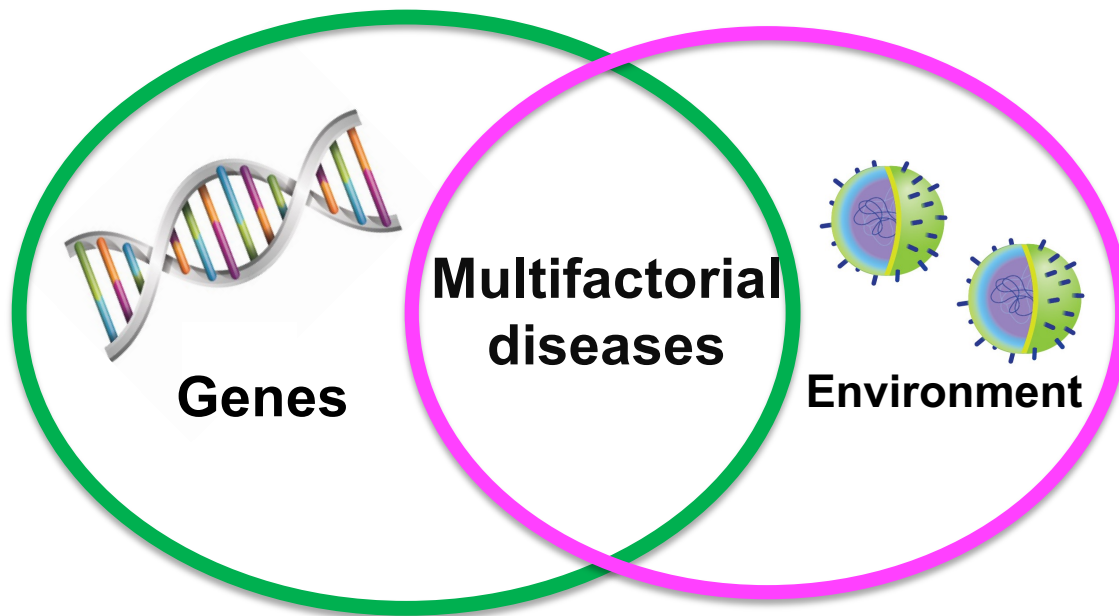
SCIENZE BIOLOGICHE
(30857)

PATOLOGIA GENERALE
(1019206)



Malattie multifattoriali
(o poligeniche o multigeniche complesse)

Malattie ad ereditarietà multifattoriale



Difetti congeniti

Cardiopatie congenite
Difetti del tubo neurale
Labio/palatoschisi
Lussazione congenita dell'anca
Piede torto
Stenosi ipertrofica del piloro

Malattie dell'adulto

Malattie autoimmuni

Aterosclerosi

Morbo di Alzheimer

Diabete mellito

Epilessia

Ipertensione arteriosa

Obesità

Tumori

Sindromi coronariche

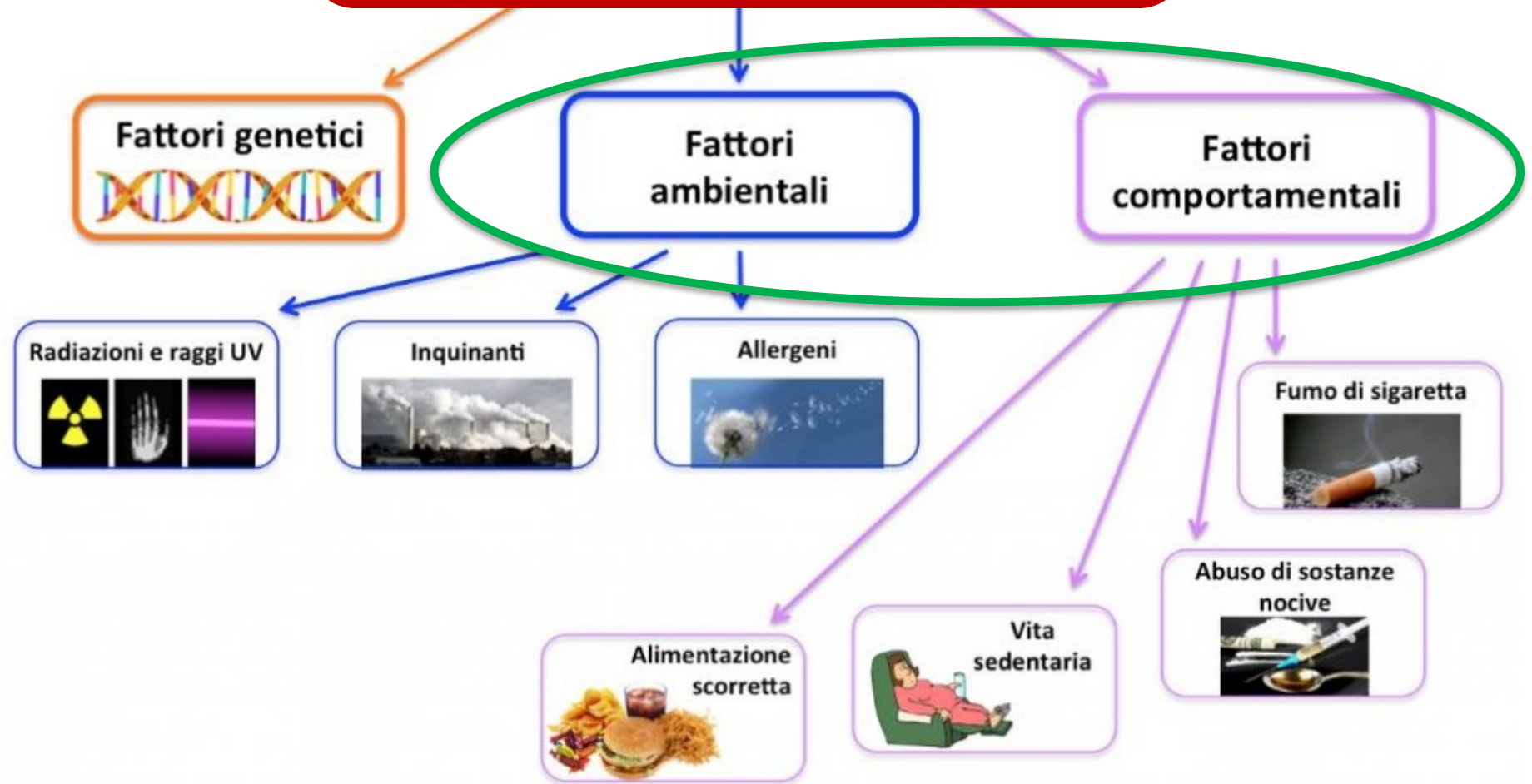
Ipersensibilità di tipo allergico

Schizofrenia

Asma bronchiale

Gotta

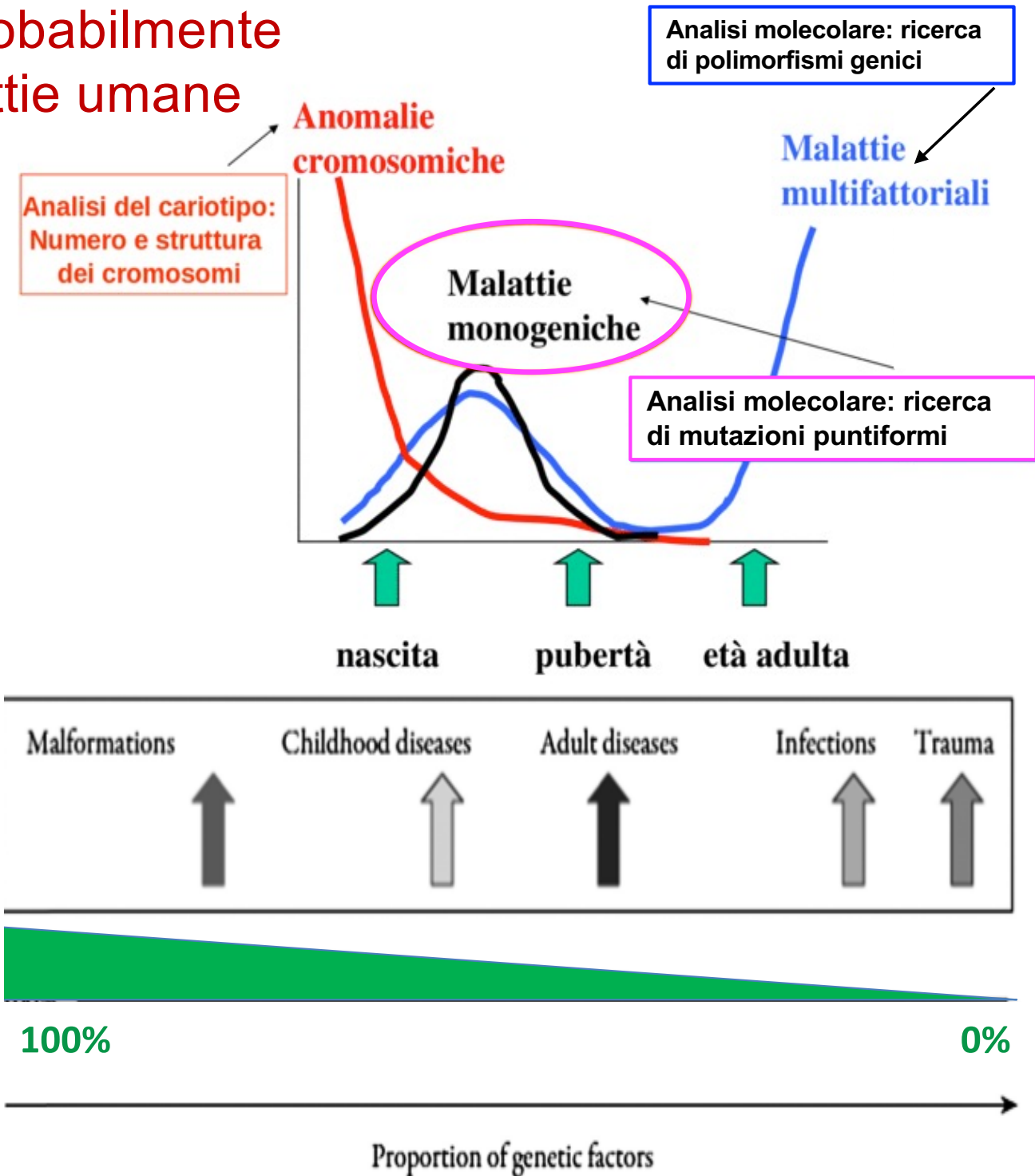
Le malattie multifattoriali dipendono da



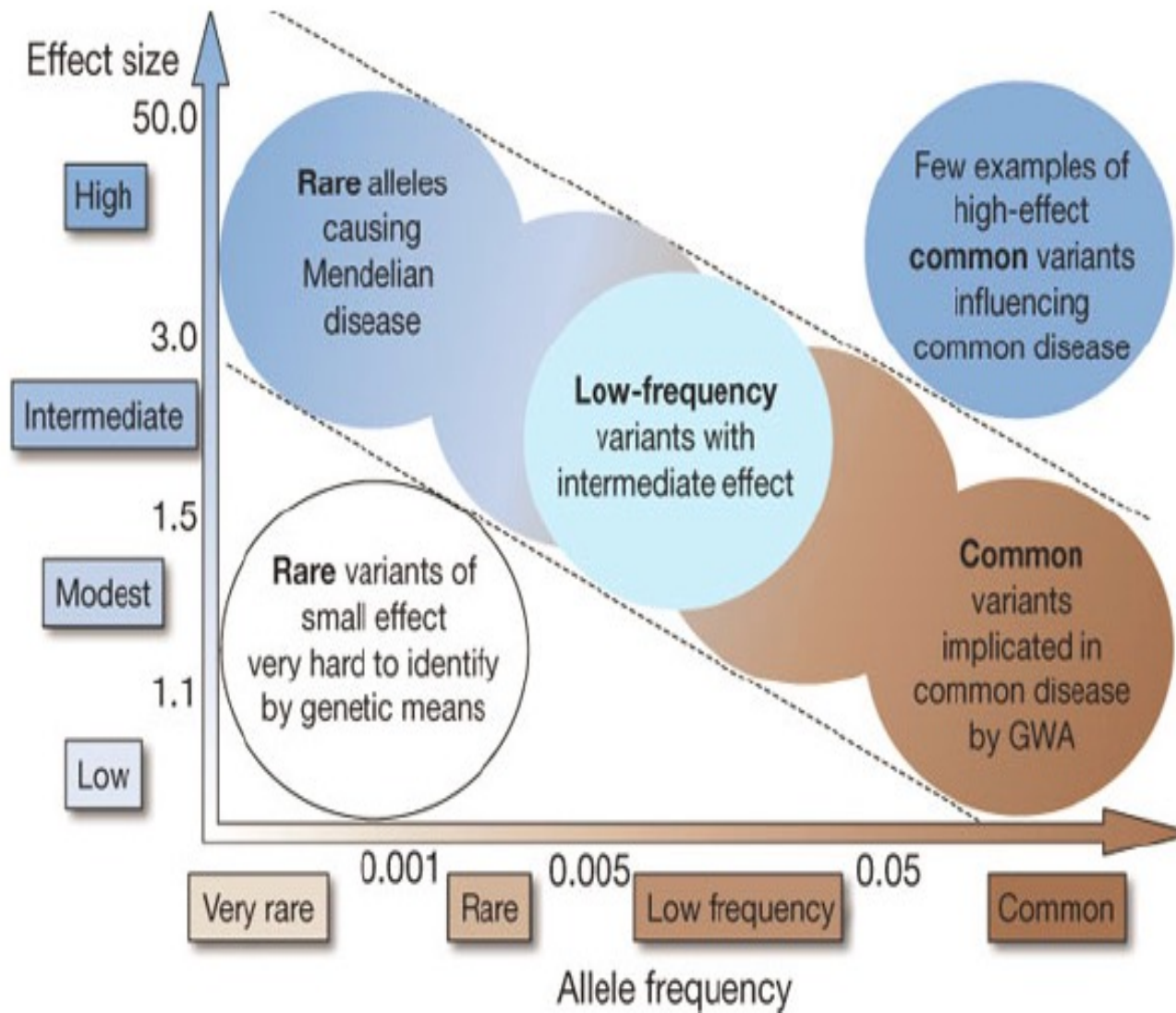
Tutte queste malattie sono influenzate da una complessa interazione di fattori genetici che inducono variazione quantitative e qualitative dell'espressione genica, da interazioni epistatiche, da effetti di geni modificatori nonché da vari fattori ambientali e stile di vita.

I fattori genetici sono probabilmente associati a tutte le malattie umane ad eccezione dei traumi

Chromosomal	Numerical: aneuploidy
	Structural: deletion, duplication, inversion, isochromosome and ring chromosome
	Rearrangement-reciprocal or robertsonian translocation
Mendelian	Autosomal recessive
	Autosomal dominant
	X-linked recessive
	X-linked dominant
Epigenetic	Imprinting/parent of origin effect; indirect influence on gene function
Oligogenic	Distinct phenotype caused by two or more genes
Polygenic	Environmental interaction with several hundreds of low-risk alleles, genetic polymorphisms, and genomic copy number variations
Mitochondrial	Deletion, point mutations, polymorphic variants in mtDNA
Genomic variation	Copy number variation, single-nucleotide polymorphisms

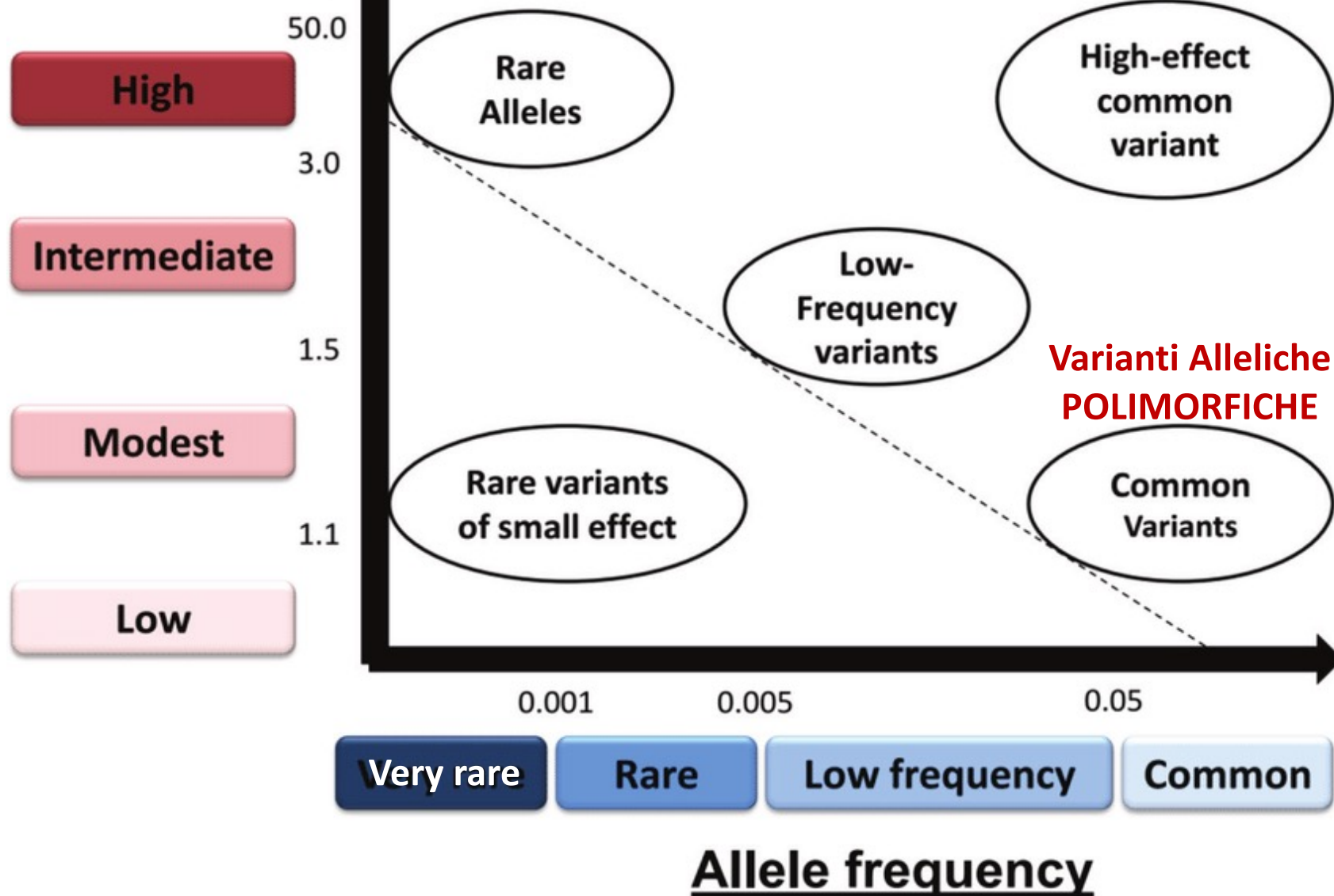


Architettura genetica di un tratto complesso



Le malattie si distribuiscono lungo un gradiente: maggiore è la frequenza delle varianti alleliche dei geni associati, minore è il rischio di sviluppare la malattia

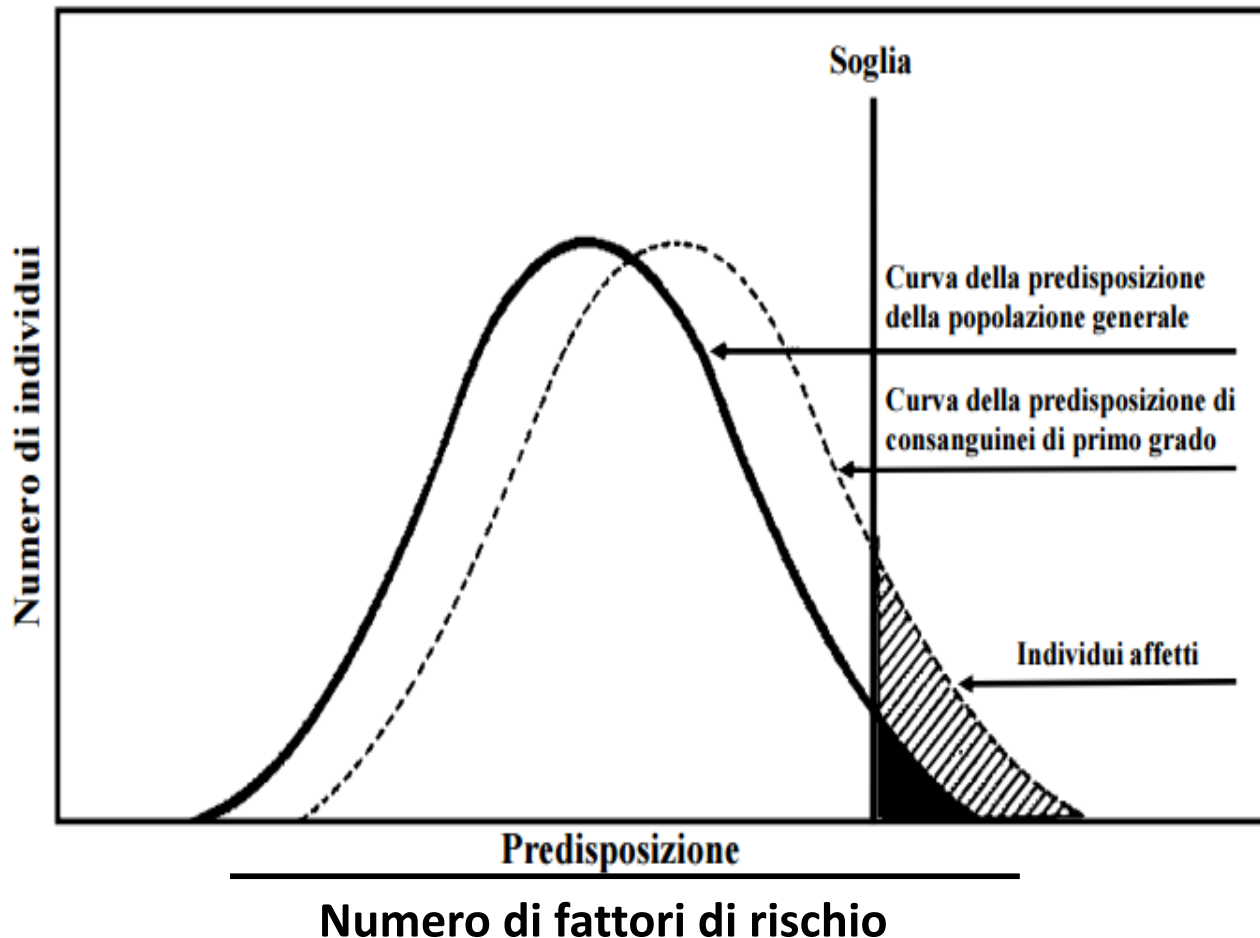
Penetrance



Le malattie multigeniche complesse sono causate da polimorfismi di molti loci genici che presi singolarmente hanno un effetto modesto e bassa penetranza.

Modello a soglia

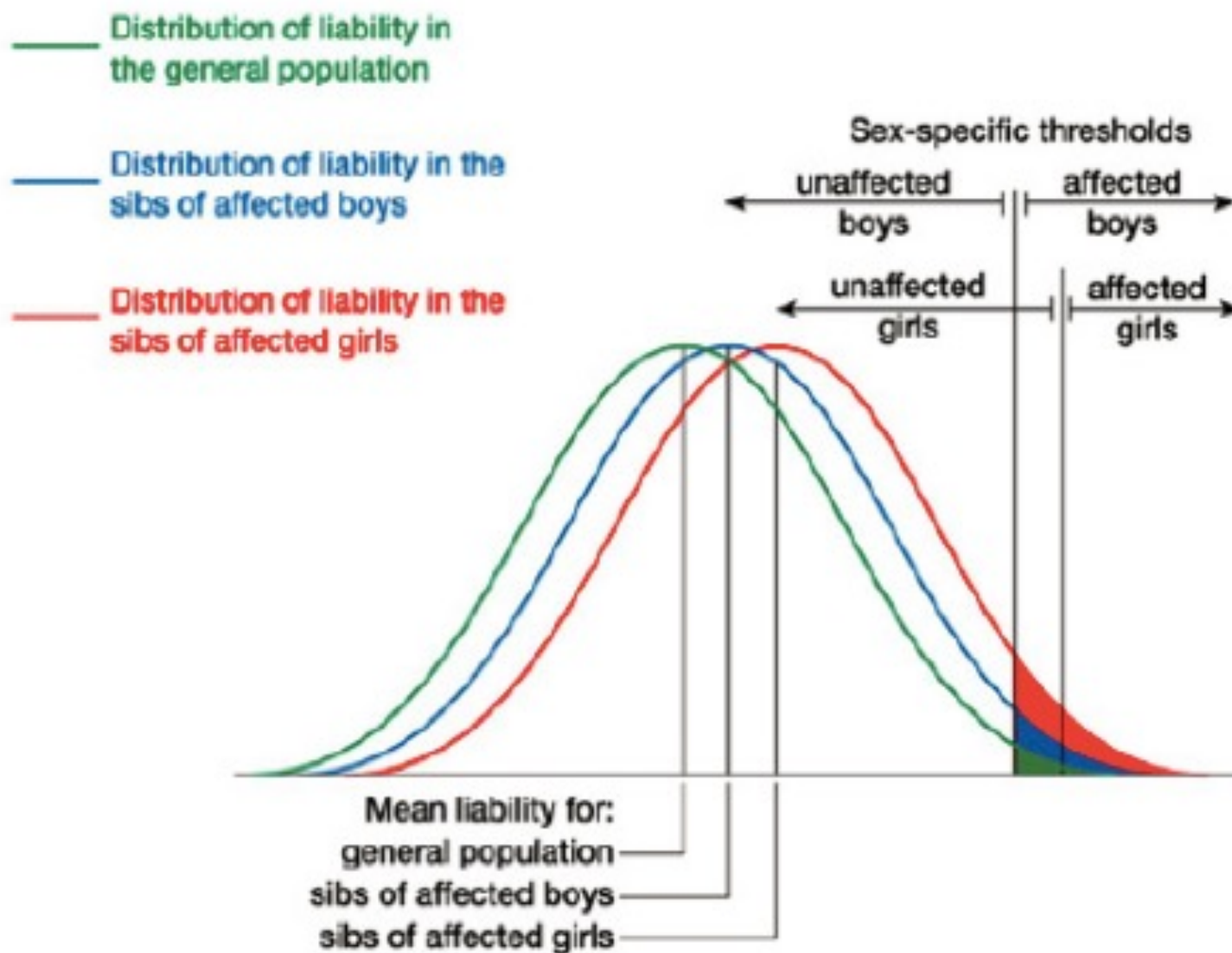
per spiegare la distribuzione del fenotipo nelle malattie poligeniche complesse



Ciascun soggetto eredita "una predisposizione genetica" ad una data malattia che potrebbe però non insorgere

- La soglia è un parametro FISSO per ogni carattere
- Nella popolazione generale poche persone si trovano agli estremi della curva (pochi o molti fattori di suscettibilità) piuttosto la maggior parte delle persone ha un numero medio di fattori di rischio
- **FAMILIARITA'**: a seconda del grado di parentela varia la probabilità di superare o meno la soglia. L'incrocio di due consanguinei dà una prole per la quale la curva si sposta verso destra, quindi il numero di figli che supera la soglia aumenta.

Le patologie multifattoriali possono avere un'incidenza diversa nei due sessi



Il rischio aumenta se il probando (paziente) appartiene al sesso meno frequentemente malato

Misura dell'aggregazione familiare

<i>Disease</i>	<i>Relationship</i>	λ_r
Schizophrenia	MZ twins	48
	Siblings	12
Autism	MZ twins	2000
	Siblings	150
Manic-depressive (bipolar) disorder	MZ twins	60
	Siblings	7
Type I diabetes mellitus	MZ twins	80
	Siblings	12
Crohn's disease	MZ twins	840
	Siblings	25
Multiple sclerosis	MZ twins	800
	Siblings	24



Confronto tra gemelli monozigoti e fratelli: per i primi il rischio relativo è più alto che per i secondi. La differenza è una misura della componente genetica

Differenze tra individui



Consistono in variazioni **frequenti** (comuni nella popolazione generale) a livello delle singole basi (conversione di una base in un'altra)



SNP (Single Nucleotide Polymorphisms)



VARIAZIONI
SENZA EFFETTI

(Latent: in regioni
codificanti o
regolatorie)

Individuo SANO

VARIAZIONI INNOCUE
(Harmless)

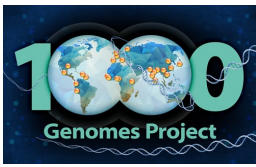
Relative al fenotipo
(es. legate all'aspetto
esteriore, alla capacità di
arrotolare la lingua, ecc...)

**TENDENZA A SVILUPPARE
MALATTIE**

(Harmful)

Individuo SANO ma con una
proteina espressa +/- e con
specifiche peculiarità nel
funzionamento

(diabete, cancro, malattie
cardiache)



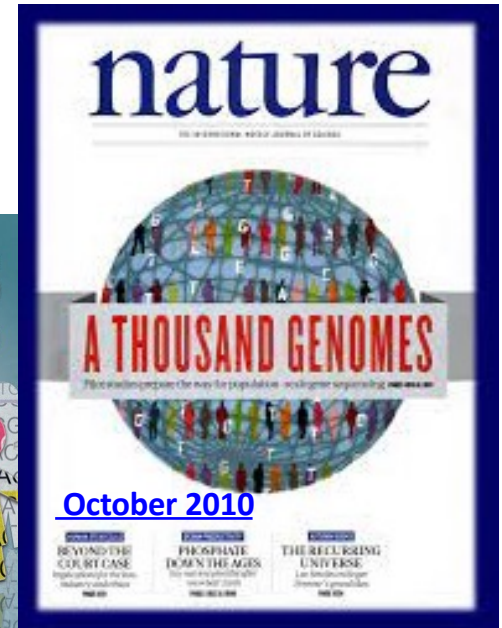
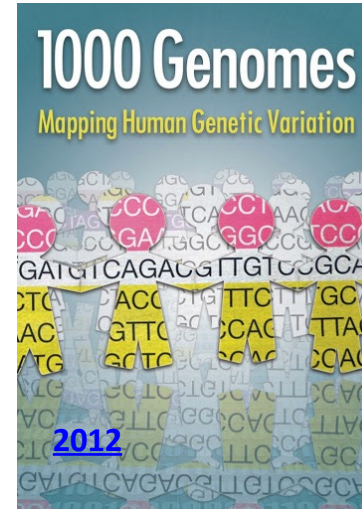
Progetto 1000 genomi

Il catalogo pubblico più completo delle variazioni genetiche umane comuni
<https://www.internationalgenome.org/>

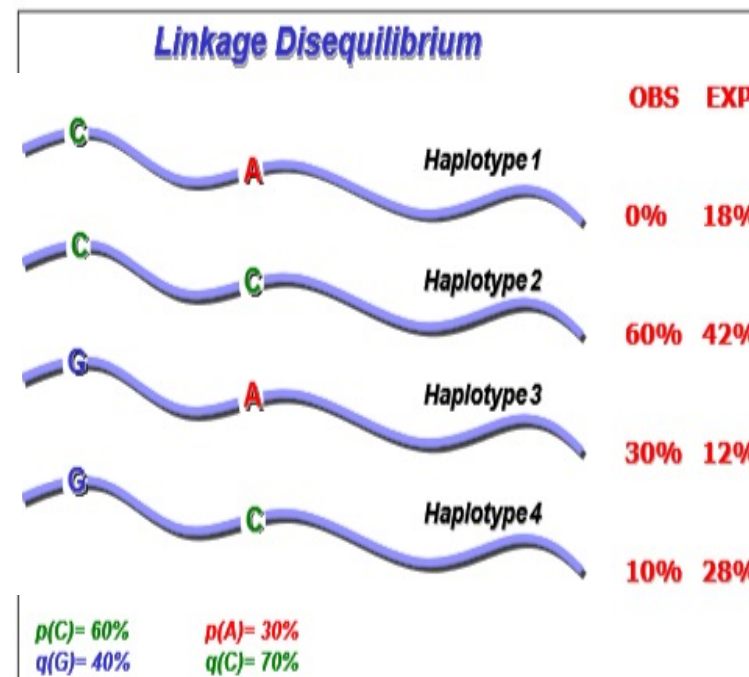
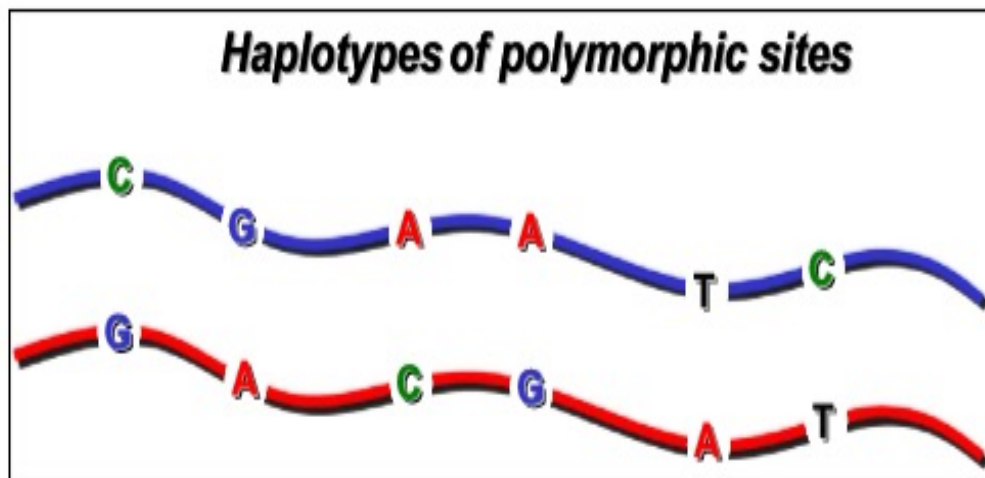
Obiettivo: avere una **mappa completa** dei geni implicati nelle malattie, rare e meno rare, che affliggono il genere umano

In media ogni individuo ha:

- 10.500-12.000 SNPs sinonimi
- 10.000-10.800 SNPs non sinonimi di cui:
 - Perdita di stop 4-14
 - Nuovi stop 67-100
 - Perdita di splice sites 28-45
 - Frameshift 192-280
 - Grandi delezioni 33-49
- **Totale variazioni dannose: 250-300** che implicano perdita di funzionalità del gene e altre **50-100** implicate in malattie ereditarie



Aplotipo: Combinazione di alleli di loci diversi sullo stesso cromosoma che segregano in blocco in una famiglia



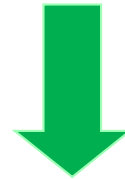
Rappresentazione di un aplotipo di varianti polimorfiche in un segmento di genoma. L'origine materna o paterna è rappresentata dalla linea rossa e dalla linea blu. Gli SNPs sono mostrati dalle lettere interrotte dalle linee.

L'aplotipo è definito come una combinazione lineare di varianti alleliche in una determinata regione genomica che contiene loci genici in **linkage disequilibrium** ovvero strettamente associati e generalmente ereditati in blocco.

Aplotipi di suscettibilità alle malattie multifattoriali

Come vengono utilizzati gli SNPs in ambito medico?

- Alcuni **polimorfismi genetici relativamente comuni**, se associati tra loro e combinati con specifiche componenti ambientali, **possono elevare** notevolmente il **rischio** di sviluppare patologie diffuse.
- **Gli SNPs non sono causa di malattie ma possono concorrere ad aumentare la propensione individuale a contrarle.**
- Le patologie multifattoriali associano a specifici polimorfismi nei loci contenenti geni di suscettibilità.
- Basandosi sulle informazioni ricavabili dalla costituzione genetica di un individuo è possibile effettuare una **stima del rischio** di sviluppare una determinata patologia durante il corso della vita.



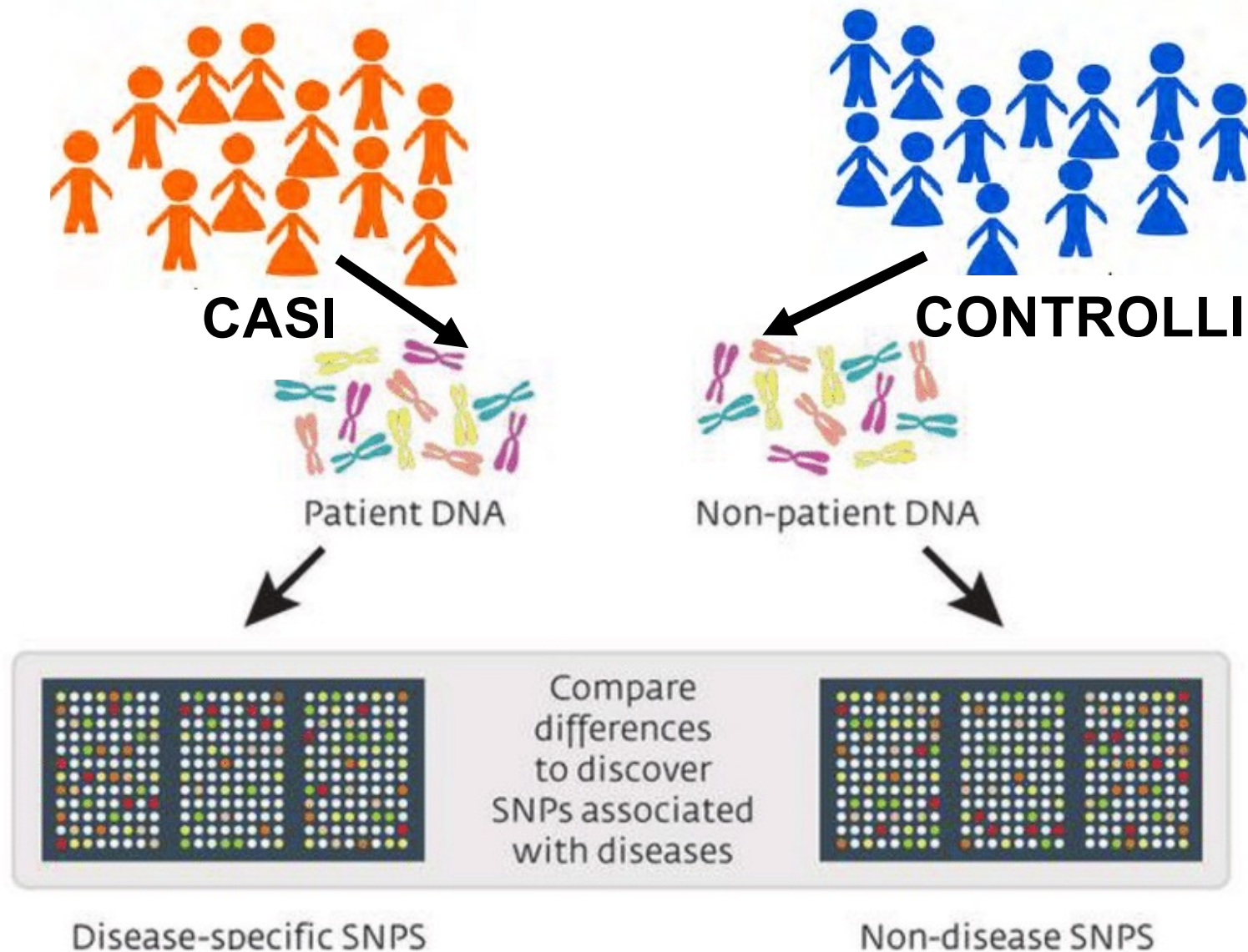
MEDICINA PREDITTIVA-PREVENTIVA

(possibilità di intervenire precocemente, ottimizzazione dei trattamenti, limitazione dei problemi clinici)

STUDI DI ASSOCIAZIONE GENOME-WIDE (GWAS)

I GWAS (genome-wide association studies)

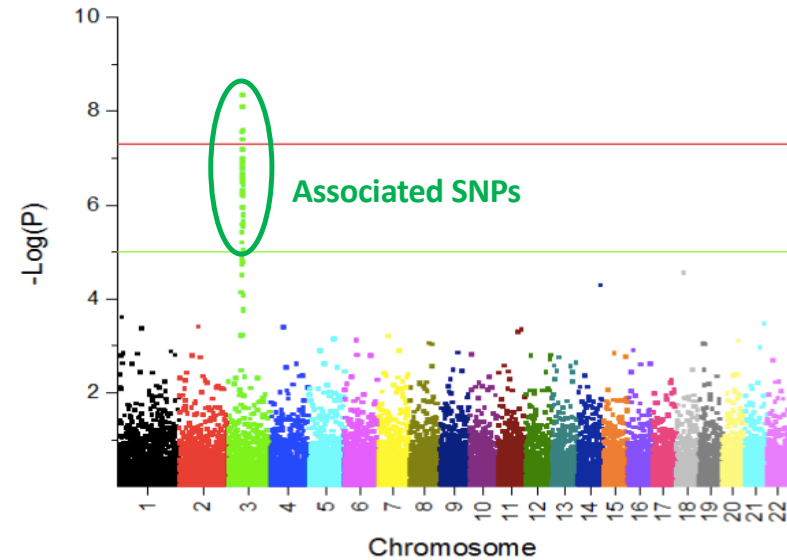
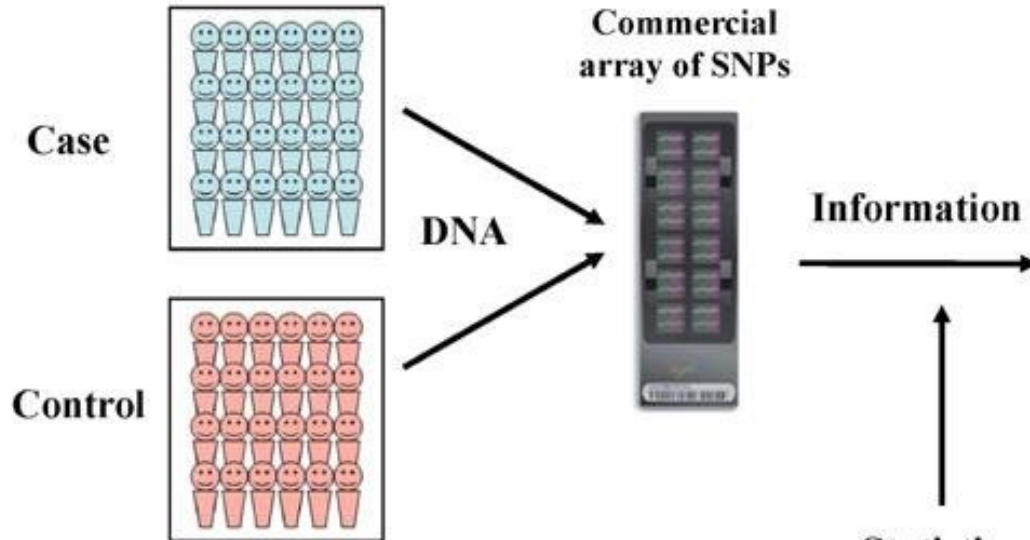
sono approcci definiti "hypothesis-free" per identificare associazioni tra regioni genetiche (loci) e particolari tratti, comprese le malattie



Studio GWAS: usato per individuare polimorfismi genici associati ad un tratto es. una malattia

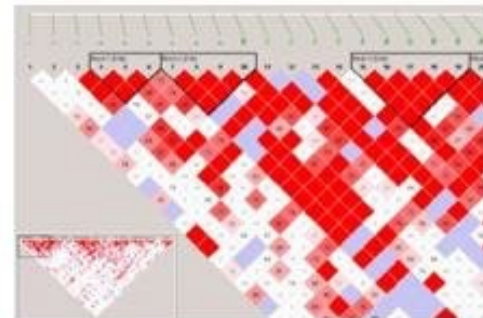
Phenotyping

Genotyping



$$\begin{aligned}
 W = & |1 - \Phi(\mu_2, 0)| \int_{\Phi^{-1}(\gamma/4)}^{\infty} \phi(\mu_1, z_1) dz_1 \\
 & + \int_{\Phi^{-1}(\gamma/4)}^{\Phi^{-1}(1-\gamma/4)} \phi(\mu_1, z_1) [1 - \Phi(\mu_2, \Phi^{-1}(1 - \frac{\gamma}{4(1-\Phi(z_1))})] dz_1 \\
 & + \Phi(\mu_2, 0) \int_{-\infty}^{\Phi^{-1}(\gamma/4)} \phi(\mu_1, z_1) dz_1 + \int_{\Phi^{-1}(\gamma/4)}^{\Phi^{-1}(1-\gamma/4)} \phi(\mu_1, z_1) \Phi(\mu_2, \Phi^{-1}[\frac{\gamma}{4(1-\Phi(z_1))}]) dz_1 \\
 & + |1 - \Phi(\mu_2, 0)| \int_{-\infty}^{\Phi^{-1}(\gamma/4)} \phi(\mu_1, z_1) dz_1 + \int_{\Phi^{-1}(\gamma/4)}^{\Phi^{-1}(1-\gamma/4)} \phi(\mu_1, z_1) [1 - \Phi(\mu_2, \Phi^{-1}(1 - \frac{\gamma}{4\Phi(z_1)}))] dz_1 \\
 & + \Phi(\mu_2, 0) \int_{-\infty}^{\Phi^{-1}(\gamma/4)} \phi(\mu_1, z_1) dz_1 + \int_{\Phi^{-1}(\gamma/4)}^{\Phi^{-1}(1-\gamma/4)} \phi(\mu_1, z_1) \Phi(\mu_2, \Phi^{-1}[\frac{\gamma}{4\Phi(z_1)}]) dz_1.
 \end{aligned}$$

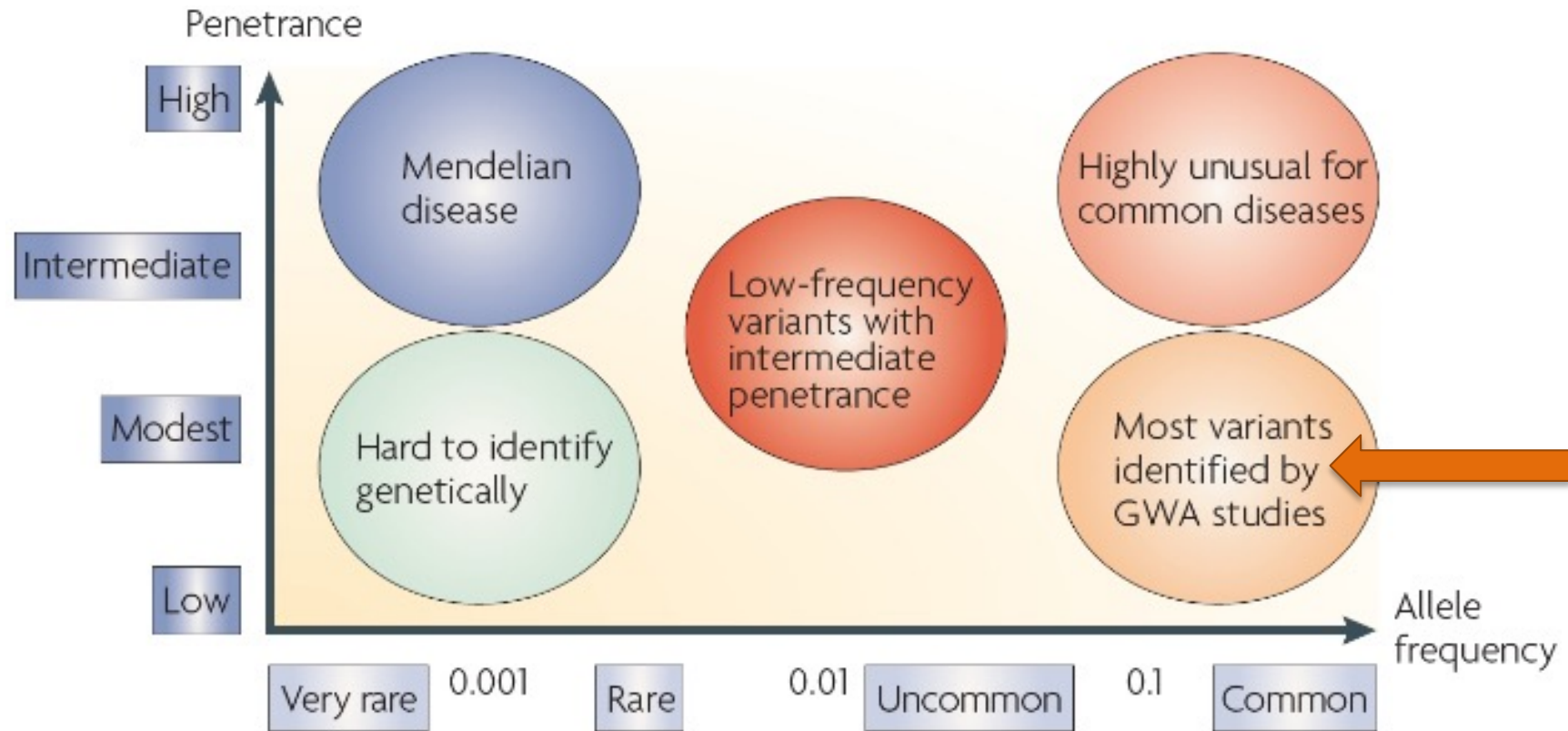
(25)



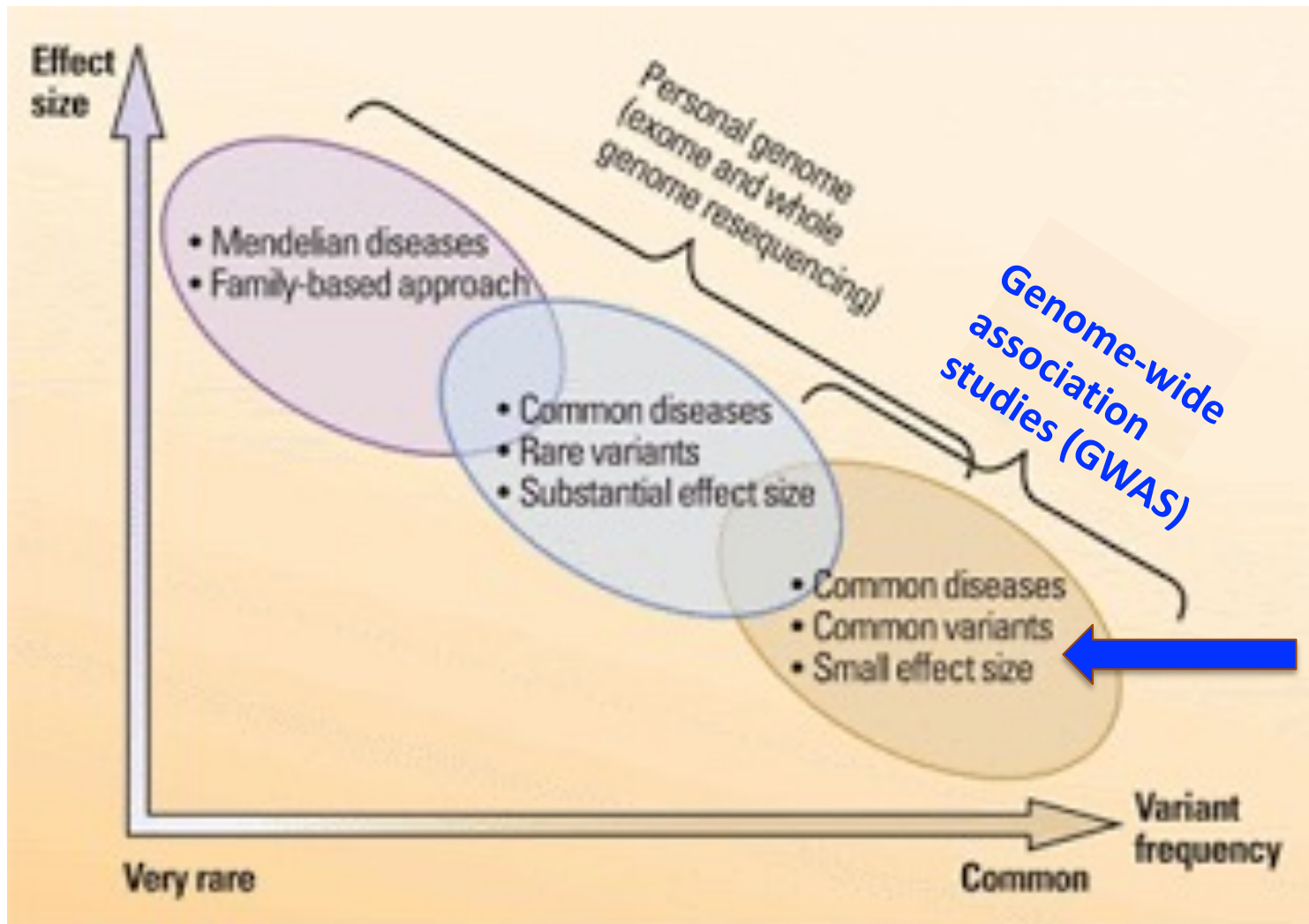
Linkage disequilibrium block

È noto da tempo che la variazione genetica tra gli individui può causare differenze nel fenotipo. Queste varianti causali, e quelle che sono strettamente legate alla loro regione del cromosoma, sono quindi presenti con maggiore frequenza nei casi (**individui con il tratto, per esempio malattia**) rispetto ai controlli (individui senza il tratto). Un tipico studio GWAS raccoglie dati per scoprire le **varianti comuni** in un numero di individui, sia con, che senza un tratto comune (ad esempio una malattia), attraverso il genoma, utilizzando i “genome wide SNP arrays”. Le varianti associate alla malattia, o all'interno dello stesso aptotipo di una variante associata a una malattia, saranno riscontrate con una frequenza maggiore nei casi rispetto ai controlli. Viene eseguita un'analisi statistica per indicare la probabilità che una variante sia associata a un tratto.

Frequenza allelica, penetranza e malattie



Gli studi di associazione genome-wide (GWAS) sono efficaci nel rilevare alleli comuni che contribuiscono alla componente ereditaria delle malattie multifattoriali comuni. Tipicamente, gli alleli identificati con questo approccio hanno dimensioni dell'effetto (penetranza) modeste che non possono spiegare completamente la suscettibilità alla malattia. La penetranza è una misura della frequenza con cui un allele si manifesta fenotipicamente all'interno di una popolazione di individui portatori di quell'allele. A differenza delle malattie multifattoriali, le malattie mendeliane sono associate a varianti alleliche molto rare con un'elevata penetranza.

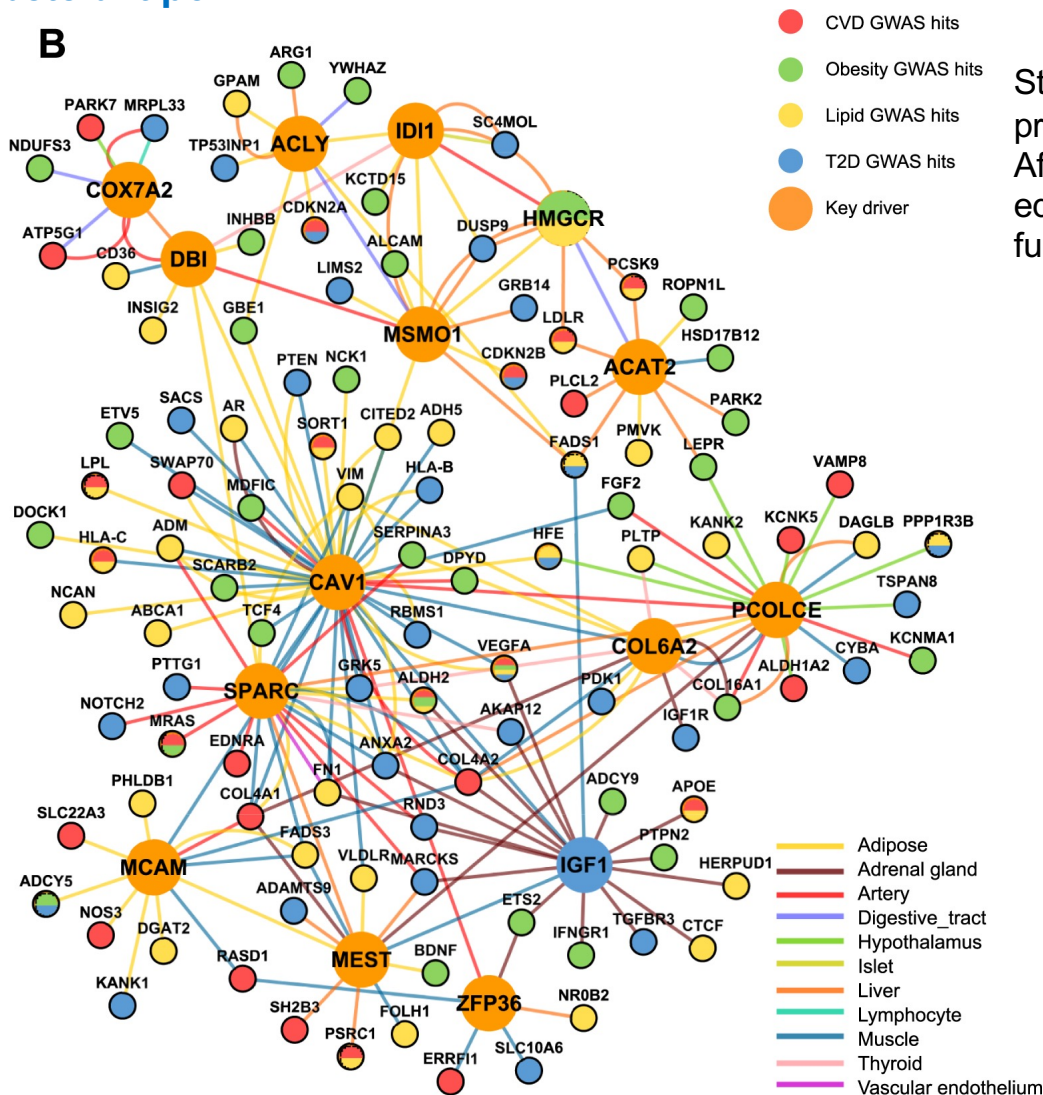
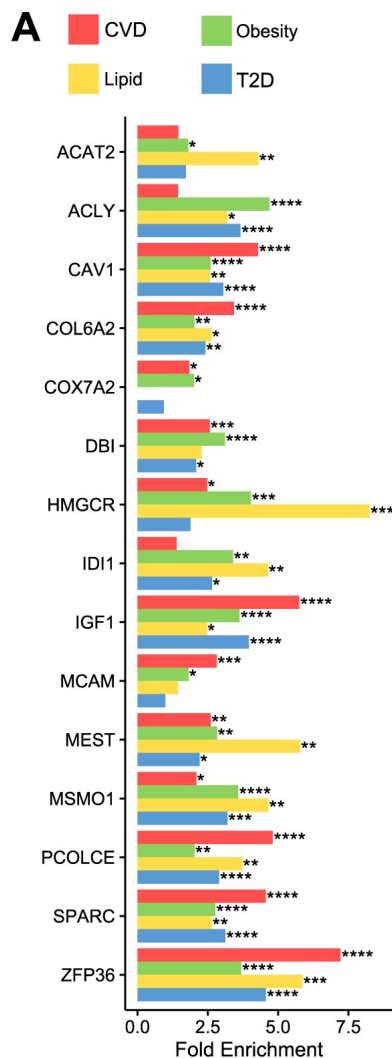


Esiste una correlazione inversa tra la frequenza delle varianti alleliche e la dimensione dei loro effetti (penetranza)

I GWAS permettono di identificare i pathways che regolano il metabolismo coinvolti in patologie multifattoriali

CVD= patologie cardiovascolari associate all'aterosclerosi

T2D= diabete di tipo 2



Studio che integra dati genomici provenienti da diverse popolazioni: Afro-americani, Americani caucasici ed ispanici con dati di genomica funzionale tessuto-specifici.

Sono stati identificati pathways che regolano il metabolismo dei lipidi, glucosio, aminoacidi a catena ramificata insieme a quelli riguardanti ossidazione, matrice extracellulare, risposta immune e sistema neuronale alla base dei processi patogenici delle CVD e T2D.

Mutazioni ed evoluzione

variabilità genica



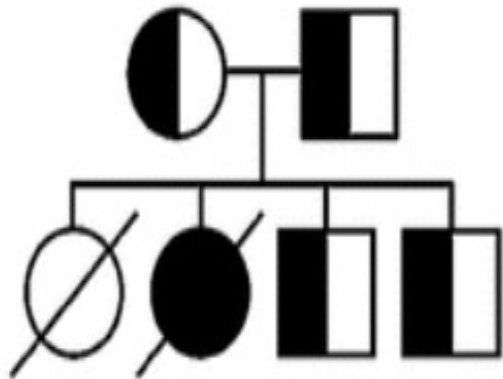
- ▶ L'insorgenza di mutazioni é dovuta ad un'interazione fra componenti ambientali (esempio: radiazioni, raggi cosmici, composti chimici) e una non perfetta efficienza dei sistemi di riparazione dei danni al DNA.
- ▶ Le mutazioni però possono insorgere anche spontaneamente: una classe di DNA polimerasi é detta "a bassa fedeltà" proprio per la sua tendenza ad inserire errori: vi é pressione selettiva per la riduzione, non per la scomparsa delle mutazioni.

L'effetto delle mutazioni va sempre correlato all'ambiente in cui l'organismo si trova. Una specifica mutazione può rivelarsi svantaggiosa (o neutra) in un dato ambiente, vantaggiosa in un altro.

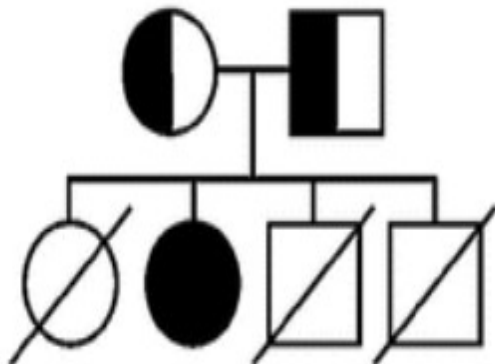
Varianti Alleliche ed Evoluzione

Un allele dà un vantaggio selettivo all'eterozigote ma è letale nell'omozigote: l'eterozigote aumenta nella popolazione. **Es. HbS e altri alleli della globina nella malaria**

Vantaggio dell'eterozigote

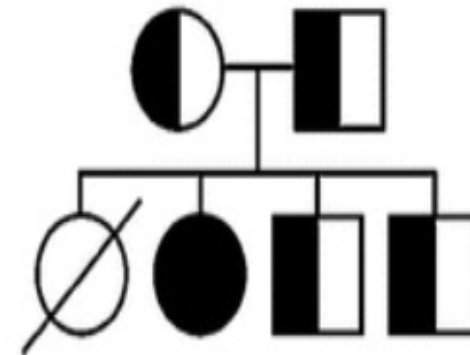


Allele protettivo recessivo



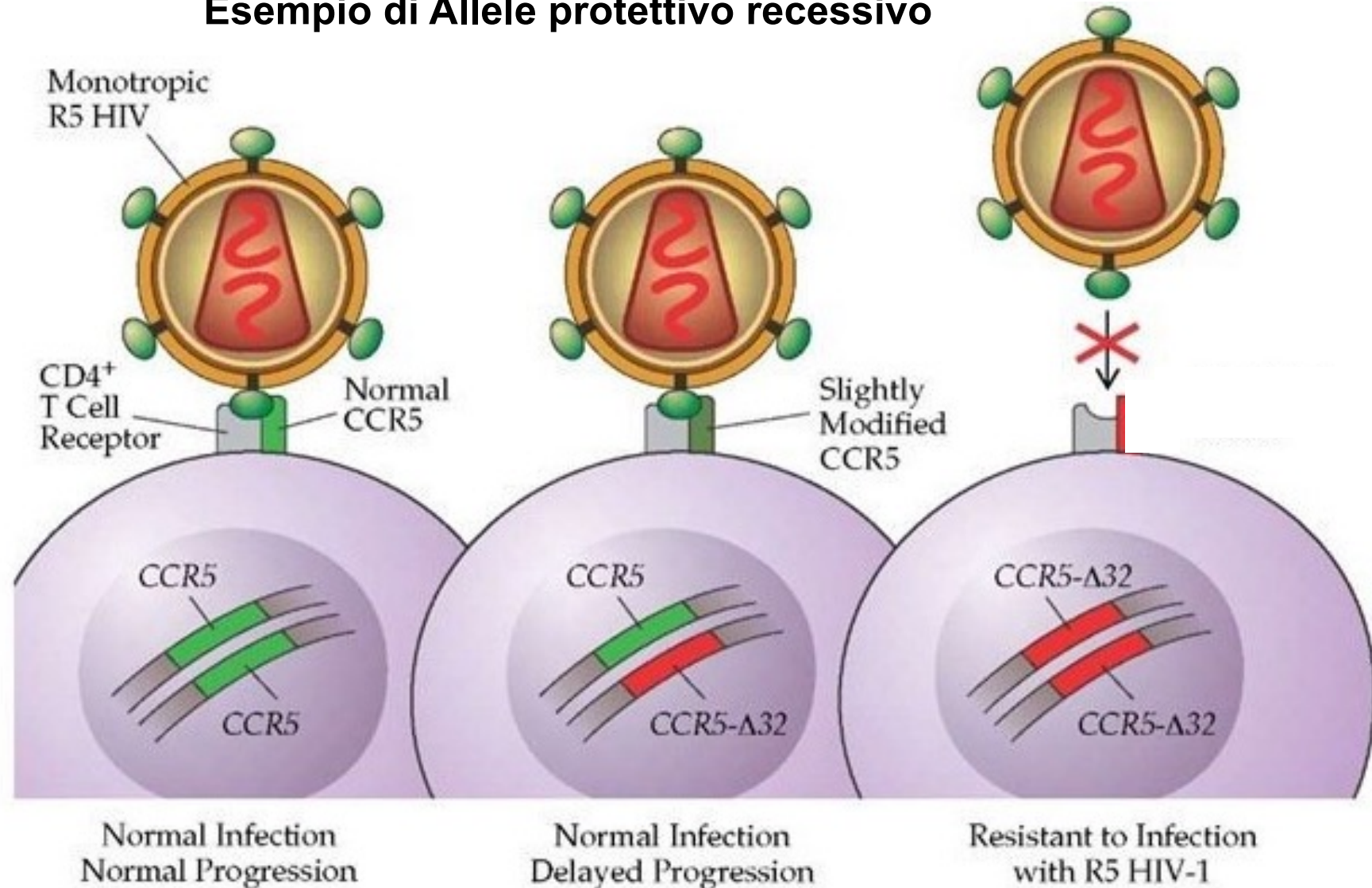
L'allele che dà vantaggio non è deleterio: in questo caso si afferma l'omozigote e si fissa nella popolazione in caso di forte pressione selettiva. **Es. Fy "null allele" protettivo per la malaria** (*Erythrocyte receptors for (Plasmodium knowlesi) malaria: Duffy blood group negative human erythrocytes (FyFy) are resistant to infection by Plasmodium vivax, Plasmodium knowlesi and occurs in high frequency in West Africa (Miller LH et al. 1975 Science)*)

Allele protettivo dominante



In questa situazione, la protezione è data solo da uno stato di omozigotità e la variante non è deleteria. **Es. la protezione della variante CCR5-Δ32 nei confronti dell'AIDS è un esempio di questo modello**

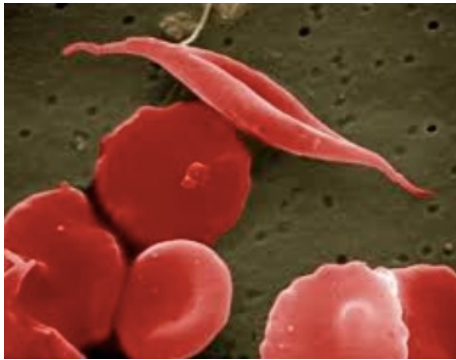
Esempio di Allele protettivo recessivo



Individui **omozigoti** per la mutazione $\Delta 32$ in CCR5 sono protetti dall'infezione da HIV-1 (variante R5)

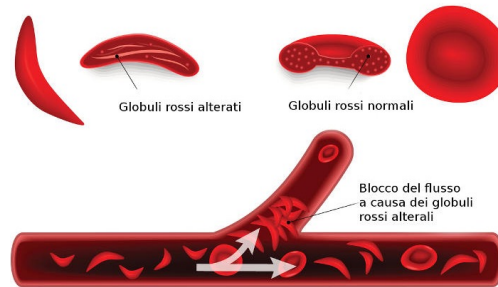
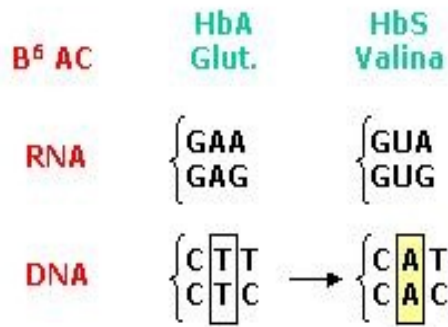
Vantaggio selettivo conferito da una variante allelica

Anemia Falciforme: l'emoglobinopatia più diffusa nel mondo

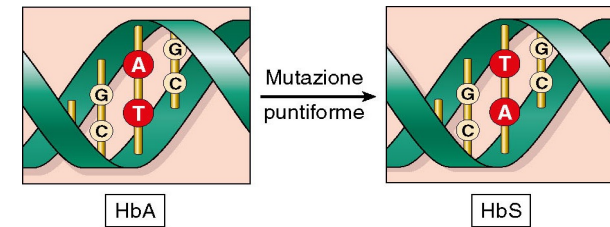


L'anemia falciforme, è la forma più comune di emoglobinopatia ed è causata da una mutazione del gene per la **β-globina**. Questa mutazione determina la formazione dell'**emoglobina falciforme (HbS)** che in caso di deossigenazione si avvolge su se stessa (polimerizzazione). Questi polimeri distorcono l'eritrocita (globulo rosso) che assume la forma a falce. Questo processo ha dato anche il nome alla malattia.

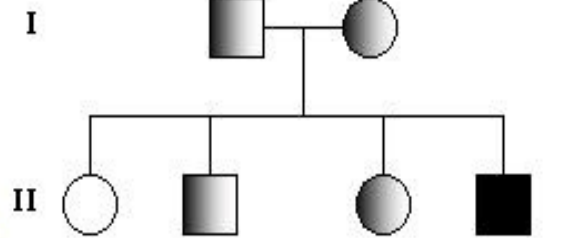
Malattia autosomica recessiva



La sostituzione **GLU→VAL** in posizione **6** della **β-globina** rende la proteina anomala. In ambiente ipossico la valina crea dei legami con altre catene determinando la precipitazione dell'Hb.

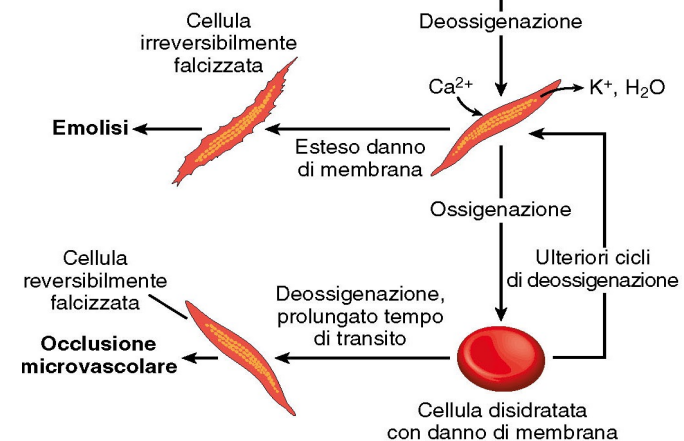


Mutazione puntiforme
ANEMIA FALCIFORME →
trasmissione autosomica recessiva



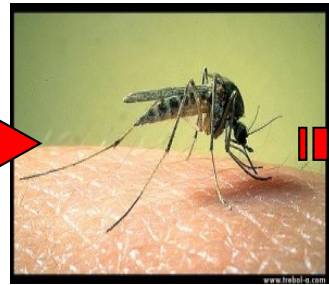
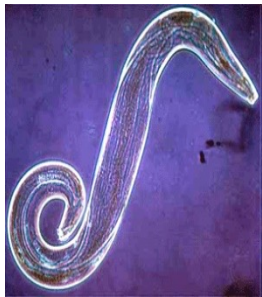
Lo stato di **portatore** può determinare la probabilità di avere figli affetti quando anche il partner è portatore. La percentuale di portatori è variabile nelle diverse popolazioni

Genitori	AS x AS = portatori sani		
Gameti	1/2 A	1/2 S	
1/2 A	1/4 AA	1/4 AS	
1/2 S	1/4 AS	1/4 SS	
figli	1/4 AA	1/2 AS	1/4 SS

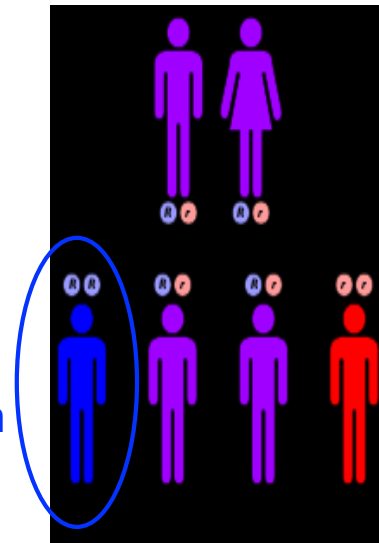


Selezione a favore dell'eterozigote

In zone malariche, i portatori (eterozigoti) della Hb mutata (HbS) sono avvantaggiati rispetto agli omozigoti wt. In ambiente non malarico i portatori e gli omozigoti per l'allele wt hanno la stessa fitness.



Sano con
alleli wt



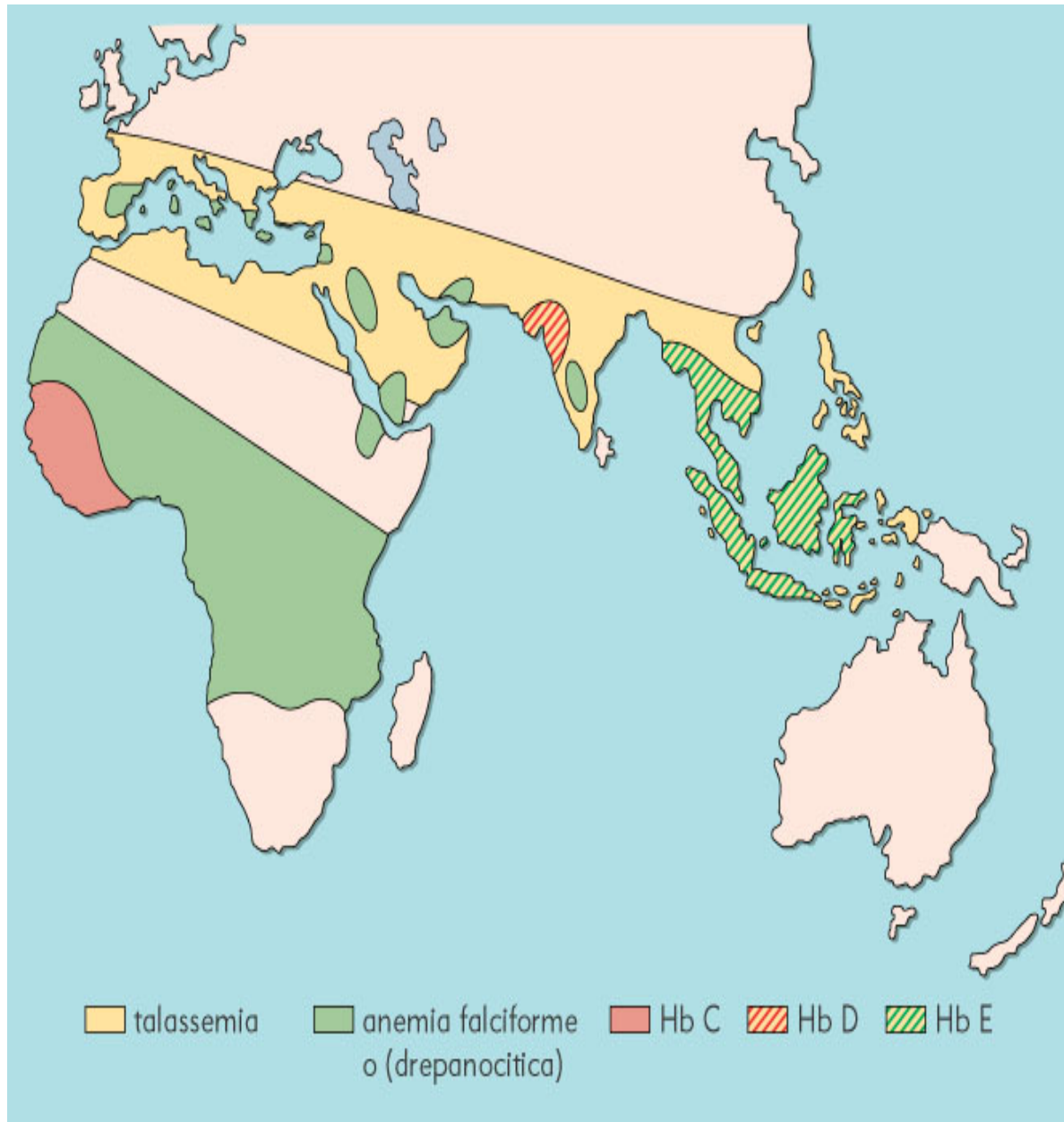
Portatori sani

Affetto


La resistenza alla malaria degli eterozigoti è dovuta al fatto che il *Plasmodium falciparum* non riesce a completare il suo ciclo a vita breve nei loro globuli rossi.

In alcune regioni dell'Africa dove la malaria è endemica, il 30% degli individui è eterozigote per il gene mutato (HbS).

Distribuzione geografica delle TALASSEMIE e delle EMOGLOBINOPATIE



Prevalenza stimata nei nati vivi di alcune malattie mendeliane

Patologia	Prevalenza stimata
Trasmissione autosomica dominante	
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
Trasmissione autosomica recessiva	
 Anemia falciforme	1:600 (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
Trasmissione recessiva legata all'X	
Distrofia muscolare di Duchenne	1:3.500 (maschi USA)
Emofilia	1:5.000 (maschi USA)

 *la prevalenza degli eterozigoti per l'allele mutato nell'anemia falciforme è di 1:12 (8%) tra gli afroamericani