

GENETICA MEDICA

Prof.ssa Rita Selvatici

Sezione di Genetica Medica

Via Fossato di Mortara 74

Tel. 0532-974474

Email: rita.selvatici@unife.it

PROGRAMMA 2015-16

1. CONCETTI GENERALI DI GENETICA :

- dominanza, recessività, codominanza e allelia multipla
- Mutazioni patologiche del DNA
- Modalità di trasmissione ereditaria e analisi di pedigree

2. VARIAZIONI NELL'ASSETTO GENOTIPICO DI UN INDIVIDUO CHE SI ASSOCIANO A VARIABILITA' NEL RENDIMENTO SPORTIVO:

- Variazioni polimorfiche nel DNA
- Esempi di mutazioni con effetto sulla performance atletica: polimorfismi del sistema renina-angiotensina; polimorfismi gene alpha-actin-3 (ACTN3)

3. DOPING GENETICO:

- Sostanze e Metodi proibiti
- Terapia genica
- Doping genetico

TESTI CONSIGLIATI:

1. Biologia e genetica
di Giacomo De Leo, Enrico Ginelli, Silvia Fasano
Edizione Edises (€ 49)
2. Genetica generale e umana
S. Dolfini - M.L. Tenchini, Edizione Edises ISBN:
9788879596701 (€ 15)
3. iGenetica Fondamenti
Peter J. Russell, Edizione Edises (€ 58)
4. Le Basi Biologiche Della Vita
Miozzo M., Sirchia S. , ..., Prinetti A., Gervasini C.
Edizione Elsevier (€ 45,00)

ESAME SCRITTO:

2 domande aperte su argomenti svolti a
lezione:

- **Canalopatie**
- **Polimorfismi associati alla performance sportiva (polimorfismi dell'enzima ACE, variazioni del gene alpha-actin-3)**
- **Malattie genetiche con compromissione del movimento (distrofie, distonie, atassie, corea)**
- **Effetti del doping**
- **Terapia genica**
- **Doping ematico**
- **Doping genetico**

La genetica è la scienza che studia le modalità di trasmissione dei caratteri ereditari

La genetica studia:

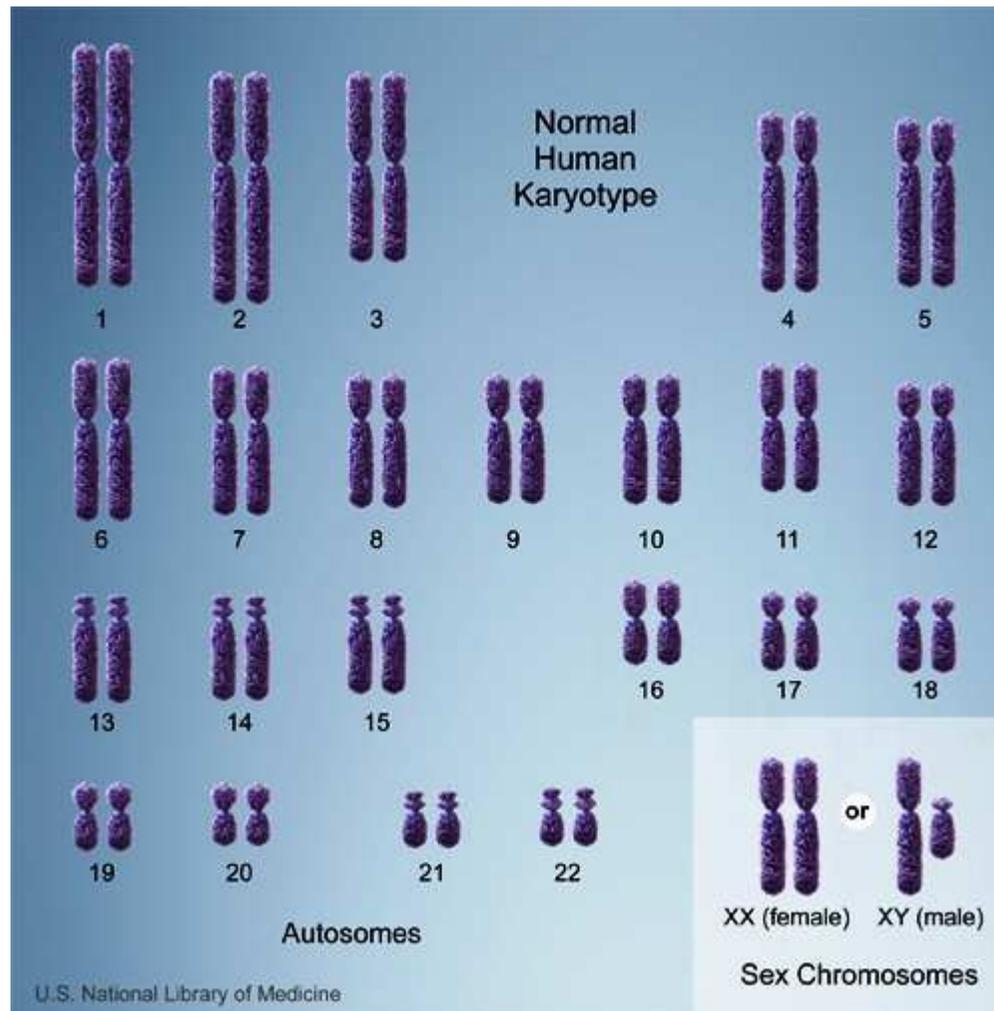
- La trasmissione dei geni da una generazione all'altra
- La variazione dei geni che determinano le caratteristiche fisiche ereditarie dell'uomo e di ogni essere vivente

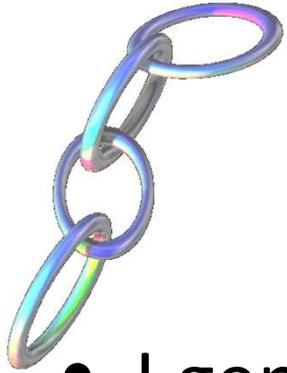
I caratteri ereditari sono determinati dai geni

- Un gene è un tratto di DNA che fornisce le istruzioni per formare una determinata proteina.

I geni contengono l'informazione per la sintesi delle proteine e determinano i caratteri ereditari.

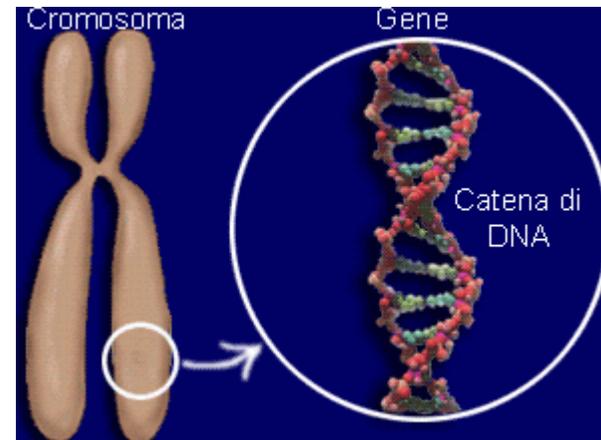
In tutto possediamo 46 cromosomi: 22 coppie di autosomi e 1 coppia di cromosomi sessuali (XX femmine) (XY maschi)



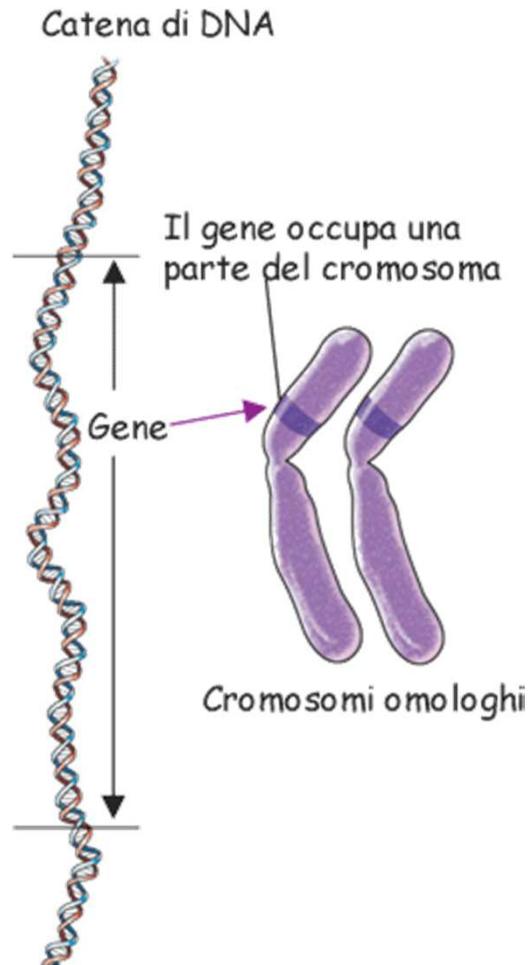


Geni e alleli

- I geni responsabili dei caratteri ereditari sono come gli anelli di una catena e si trovano sui cromosomi. Essi determinano le caratteristiche fisiche ereditarie dell'uomo, degli animali, delle piante e di ogni essere vivente

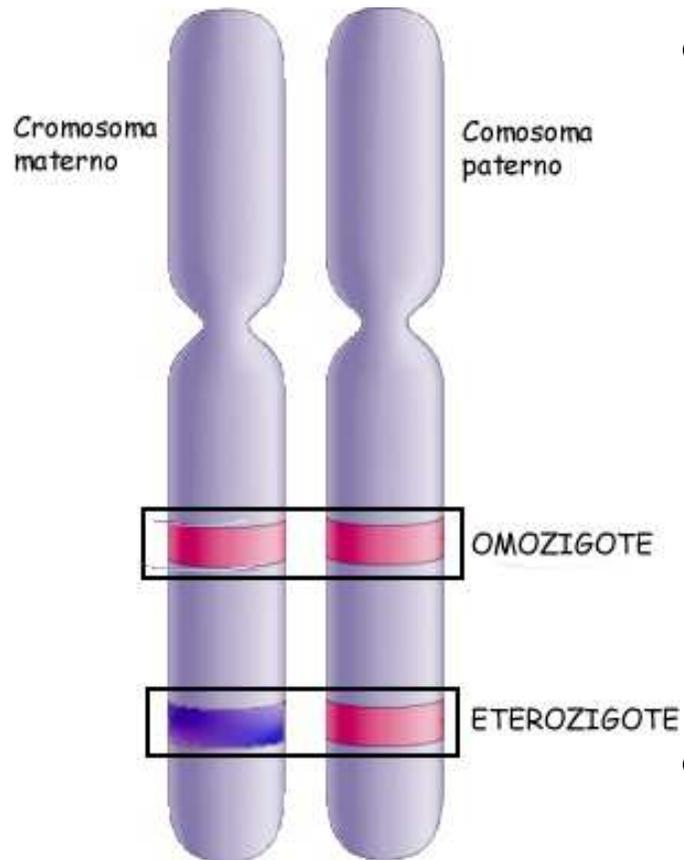


Geni e alleli



- Ogni carattere ereditario è controllato da una coppia di **geni** (uno materno e uno paterno).
Le differenti caratteristiche che può assumere lo stesso gene si chiamano **alleli**.

Geni e alleli



- Tutti gli individui possiedono una coppia di alleli per ogni carattere ereditario: quando la coppia responsabile di un carattere è formata da **alleli identici** l'individuo è detto "*geneticamente puro*" o **omozigote**.
- Quando la coppia è formata da **alleli diversi** l'individuo è detto "*misto*" o **eterozigote**

Geni e alleli

Se per una determinata caratteristica genetica sono presenti due alleli diversi (eterozigoti), quella che si manifesta nell'individuo viene detta "dominante" mentre quella che non si manifesta è detta "recessiva".

Geni e alleli

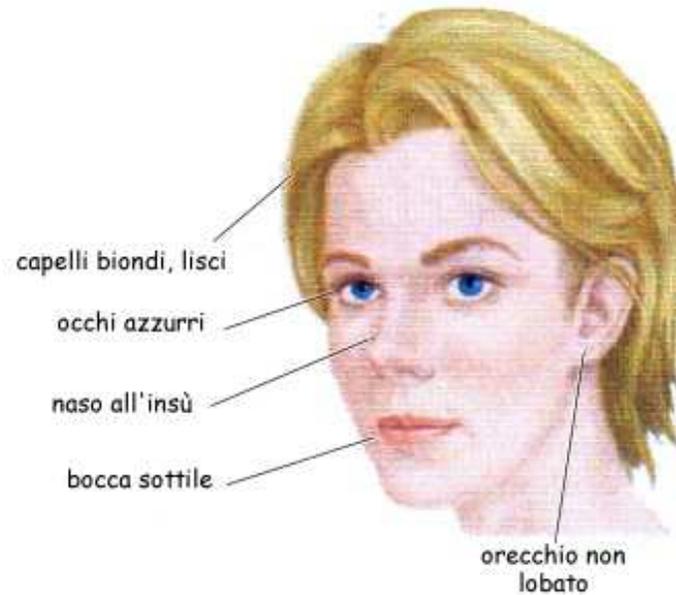
- In una coppia di alleli diversi (eterozigoti), l'azione di un allele può essere dominante o recessiva.



Geni e alleli



Caratteri dominanti

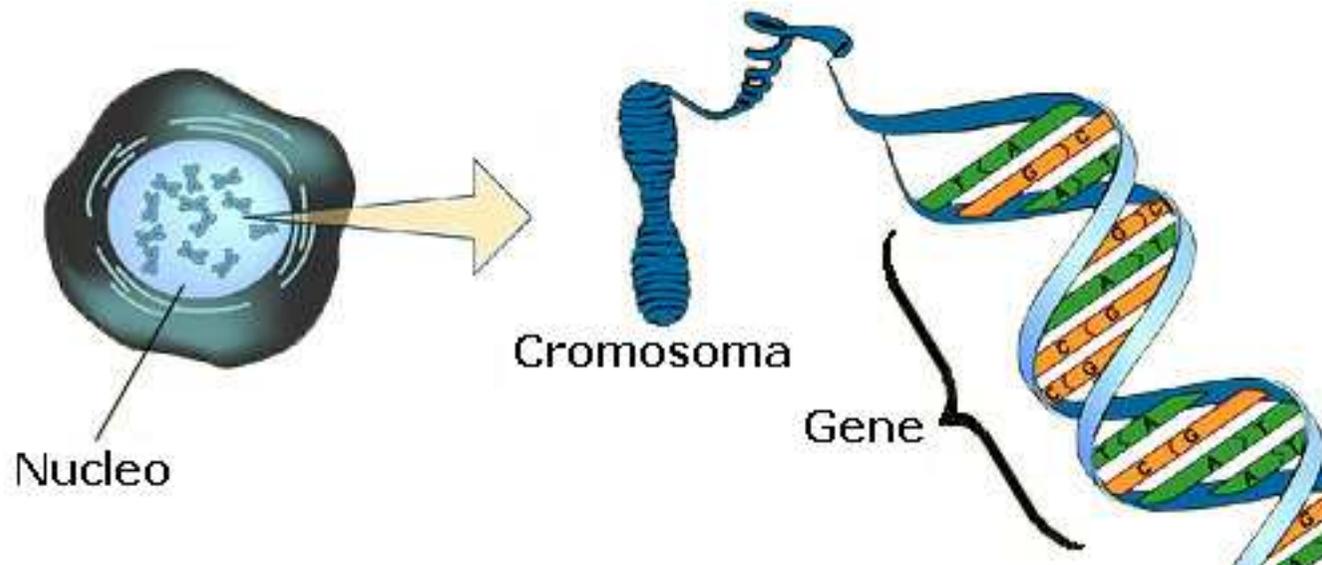


Caratteri recessivi

Geni e alleli

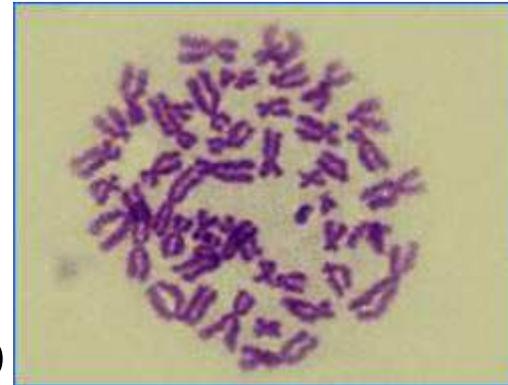
Tutte le informazioni dipendono unicamente dalla particolarità del gene responsabile di quel carattere ereditario.

Un gene è dunque una parte di cromosoma che descrive una certa caratteristica



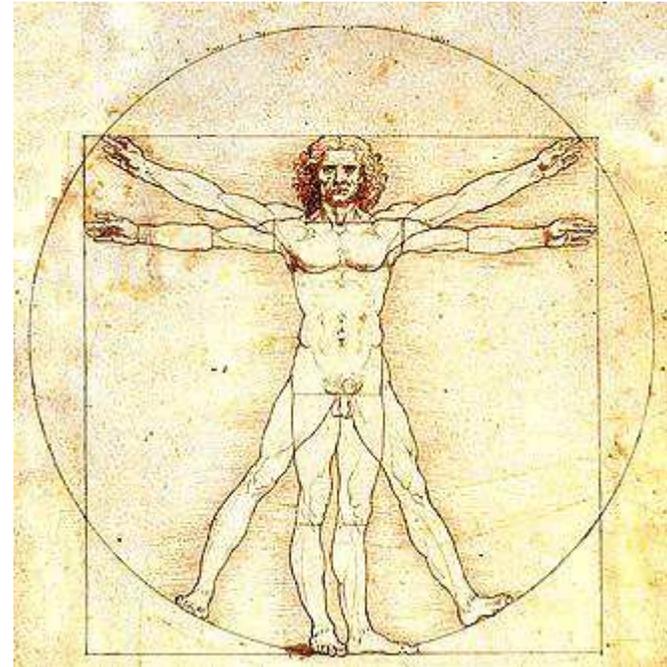
Genotipo e fenotipo

- I caratteri di un individuo sono descritti da molti geni; molte volte un carattere dipende da più di un gene.
- L'insieme dei geni di un individuo è detto **genotipo**; quindi il genotipo è tutto quello che si trova nei cromosomi.



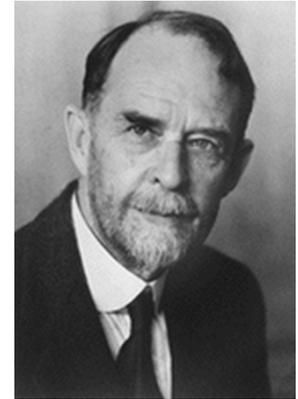
Genotipo e fenotipo

- Invece, l'insieme dei caratteri di un individuo è detto **fenotipo**; quindi il fenotipo è tutto ciò che possiamo osservare di un individuo, come altezza, colore degli occhi, ...



I cromosomi sessuali XY

- Nei primi anni del 1900, Thomas Hunt Morgan, eminente scienziato statunitense, incominciò a studiare il comune moscerino della frutta.
- Morgan osservò che esiste una differenza tra i cromosomi dei maschi e quelli delle femmine.



I cromosomi sessuali XY

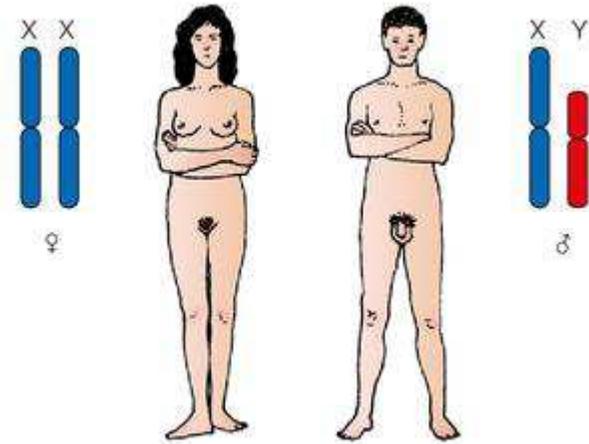
Anche nella specie umana il fenotipo sessuale è determinato dai cromosomi.

Il nostro corredo cromosomico è composto da 46 cromosomi: 22 coppie di autosomi e i due cromosomi sessuali XX per le femmine e XY per i maschi .



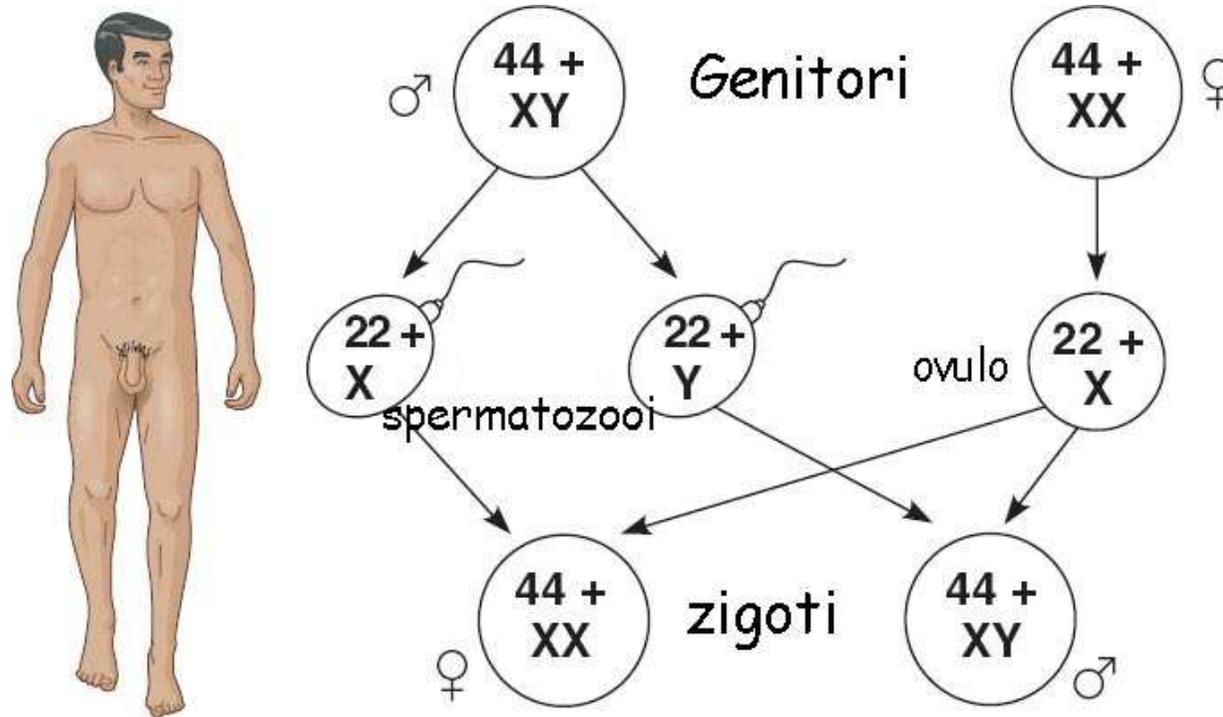
I cromosomi sessuali XY

Le femmine possiedono un corredo cromosomico con due cromosomi X (46,XX) mentre nei maschi sono presenti un cromosoma X e un cromosoma Y (46,XY).



I cromosomi sessuali XY

Il sesso del nascituro quindi, dipende da quale spermatozoo feconda l'ovulo!



- **Gene** = un segmento di DNA che codifica per una proteina o per uno specifico RNA
- **Allele** = una forma alternativa di un gene ad uno specifico locus
- **Locus** = localizzazione su un cromosoma di un gene o di una specifica sequenza di DNA
- **Omozigote** = un individuo che possiede due alleli identici ad un determinato locus
- **Eterozigote** = un individuo che possiede due alleli diversi ad un determinato locus
- **Emizigote** = un individuo che possiede una sola copia di un gene o di una sequenza di DNA (maschi sono emizigoti per il cromosoma X)

Un po' di storia...

- Mendel nacque nel luglio del 1822 in una fattoria a Hynice, nell'attuale repubblica Ceca. La sua attitudine e facilità all'apprendimento convinsero i genitori a fargli continuare gli studi.



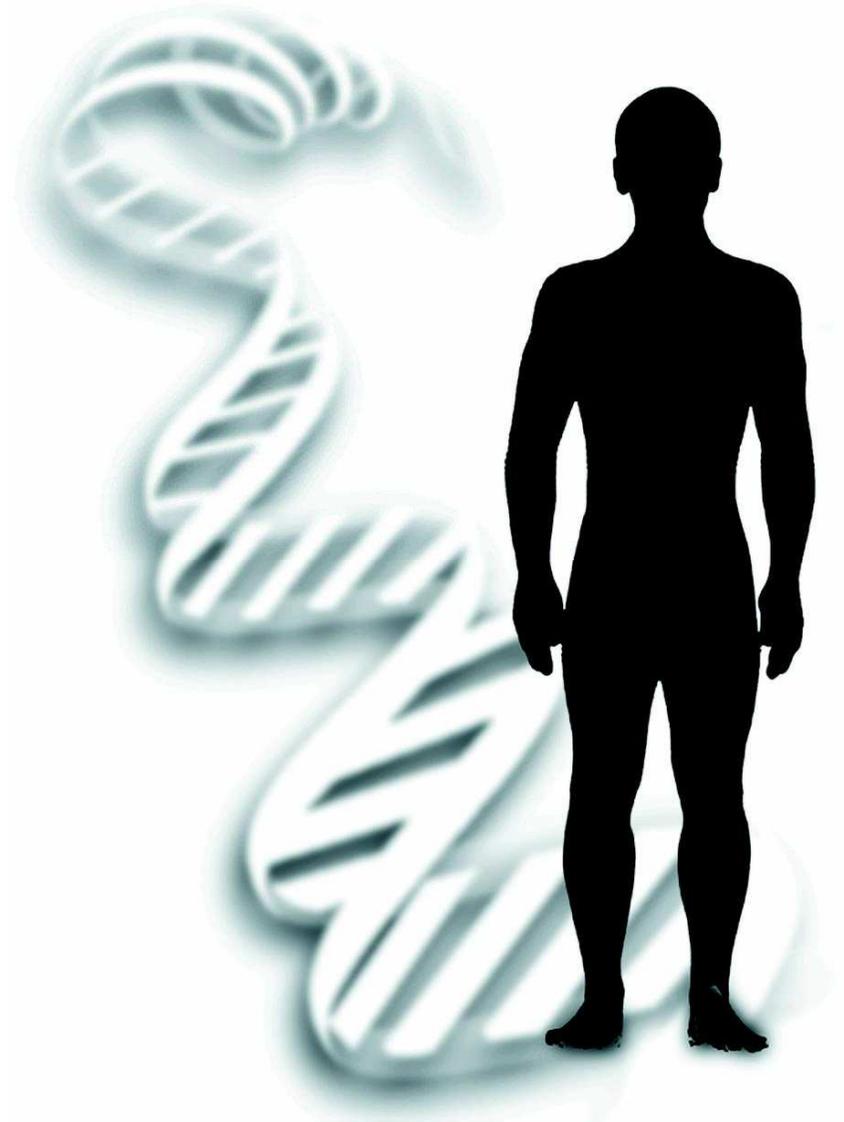
Mendel

- Mendel compì i suoi primi esperimenti utilizzando la comune pianta di pisello: mise a punto delle prove per individuare in quale modo i caratteri vengono trasmessi da una generazione all'altra studiando diverse caratteristiche della pianta.



La trasmissione di un solo carattere

- Gli studi che Mendel effettuò vennero alla luce soltanto diversi anni dopo la sua morte e costituirono la base dell'attuale **genetica**.

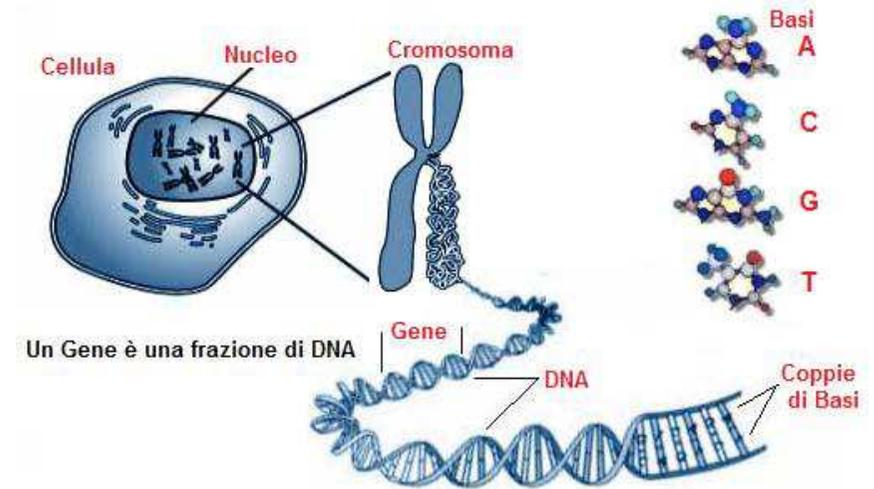


Il gene è costituito da DNA

Ciascun gene controlla un carattere fenotipico

I geni sono localizzati sui cromosomi

I geni segregano con i cromosomi (meiosi)



Gli esperimenti di Mendel stabilirono i tre principi di base della genetica:

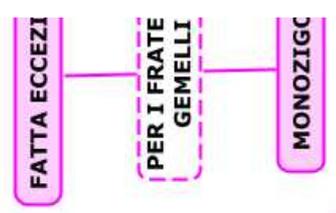
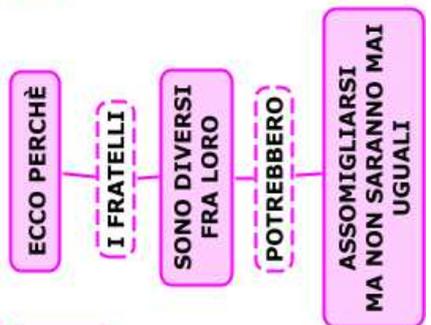
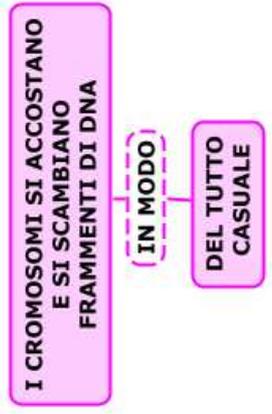
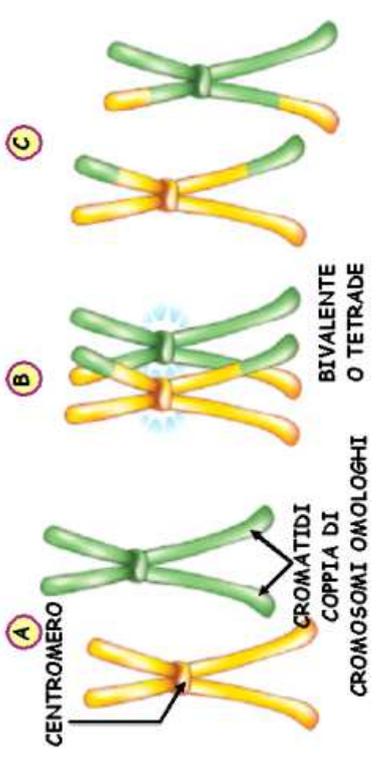
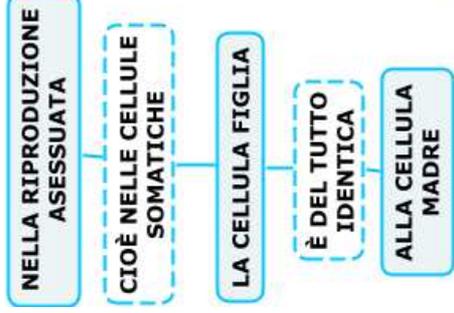
- 1) Alcuni alleli sono dominanti, altri recessivi
- 2) Durante la formazione dei gameti, gli alleli segregano l'uno dall'altro
- 3) Geni indipendenti assortiscono indipendentemente

Eredità Mendeliana

- I geni sono ereditati in coppia: uno dal padre e uno dalla madre
- Ogni gene può possedere alleli uguali o diversi (dominanti o recessivi)
- Alla meiosi gli alleli segregano indipendentemente nei gameti (I legge di Mendel) creando una miscela di caratteristiche diverse in ogni individuo.

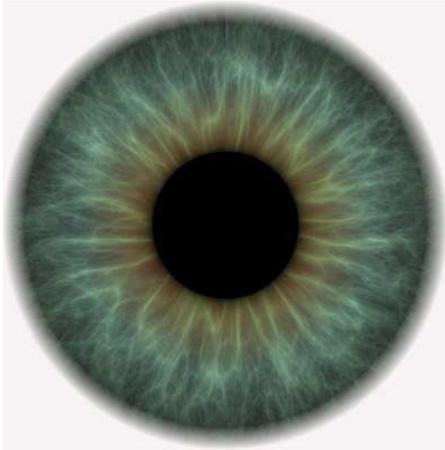


TRASMISSIONE DEI CARATTERI EREDITARI



Un allele si trasmette alla discendenza attraverso i gameti

- Durante la meiosi, tutti i cromosomi si separano dai loro omologhi e si dispongono casualmente in gameti differenti.
- Un individuo eterozigote può trasmettere ai suoi figli l'allele dominante **A** o l'allele recessivo **a**.
- 50% degli spermatozoi/cellule uovo avrà genotipo A e 50% genotipo a.



La trasmissione di un solo carattere

- Le tabelle e le immagini che seguono, riguardanti il carattere “colore degli occhi”, chiariranno meglio le intuizioni di Mendel.
- Convenzionalmente utilizzeremo la lettera dell'allele dominante scritta in maiuscolo (A), mentre la stessa lettera, scritta in minuscolo (a), indicherà l'allele recessivo.

La trasmissione di un solo carattere

- “M” → allele dominante “occhi marroni”
- “m” → allele recessivo “occhi azzurri”



Fenotipo:

Occhi azzurri

Occhi marroni

Occhi marroni

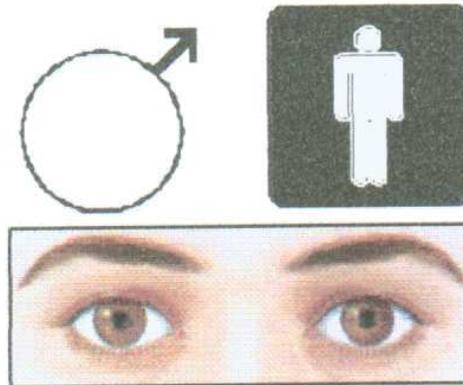
Genotipo:

mm
omozigote

MM
omozigote

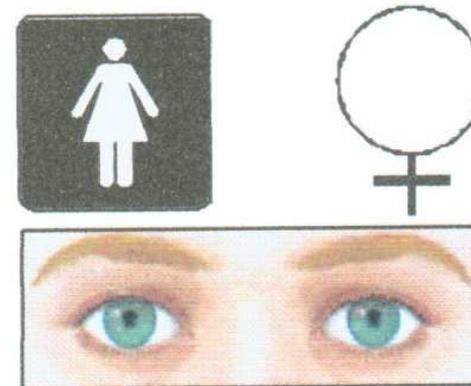
Mm
eterozigote

La trasmissione di un solo carattere



Fenotipo:
Genotipo:

occhi marroni
omozigote MM



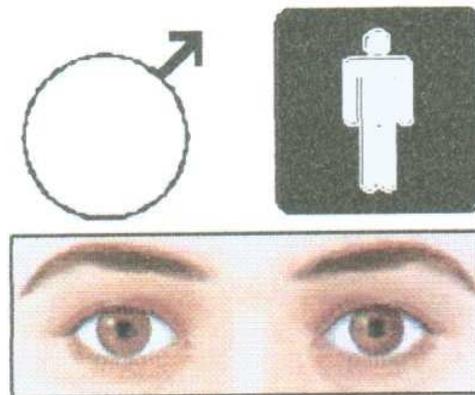
occhi azzurri
omozigote mm

La trasmissione di un solo carattere

♀	♂	M	M
m	Mm	Mm	
m	Mm	Mm	

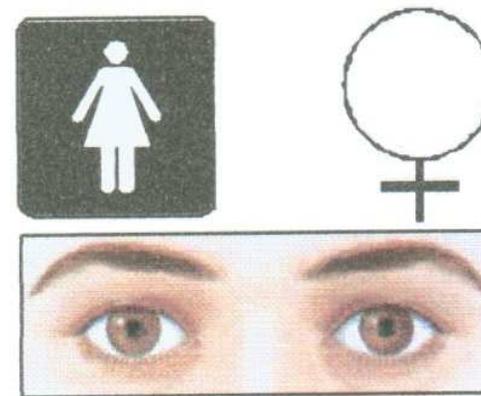
Tutti i figli avranno gli occhi scuri ma con genotipo eterozigote

La trasmissione di un solo carattere



Fenotipo:
Genotipo:

occhi marroni
eterozigote Mm



occhi marroni
eterozigote Mm

Esempio

♀ \ ♂	M	m
M	MM	Mm
m	Mm	mm

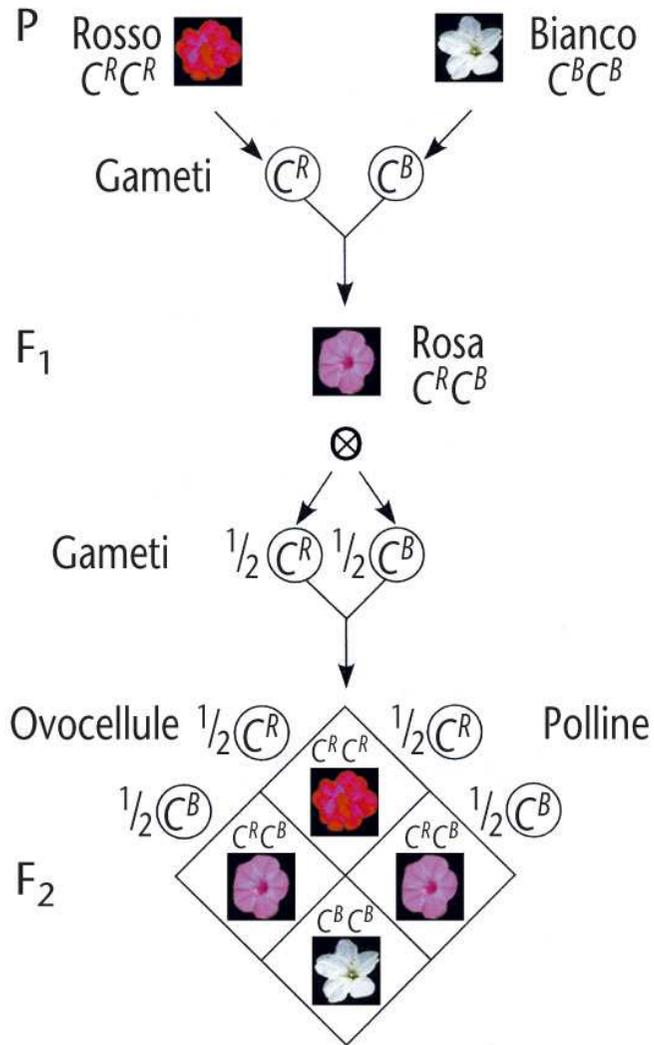
Il 75% dei figli avrà gli occhi marroni (**MM omozigoti e Mm eterozigoti**)
e il 25% dei figli avrà occhi azzurri **mm (omozigoti)**

Esempio

♀ \ ♂	M	M
M	MM	MM
m	Mm	Mm

Tutti i figli (100%) avranno gli occhi marroni: 50% omozigoti **MM**
50% eterozigoti **Mm**

Le leggi di Mendel non sono sempre valide



1. Dominanza incompleta:
l'eterozigote ha un fenotipo intermedio tra quello dei due omozigoti

2. Codominanza e Allelia multipla:
l'eterozigote ha il fenotipo di entrambi gli omozigoti.
Esempio di codominanza e allelia multipla sono i gruppi sanguigni ABO

Alleli multipli

- In generale a determinare un carattere in un organismo intervengono solo due alleli. Tuttavia vi sono molti caratteri controllati da più di due alleli.
- È il caso dei gruppi sanguigni, la cui trasmissione ereditaria è determinata da tre alleli:

A B O



Genetica del sistema ABO

- I geni A e B sono codominanti
- il gene 0 è recessivo.

Esistono quindi sei genotipi differenti e solamente quattro fenotipi possibili (A, B, AB e 0).

➤ I **6 genotipi** responsabili dei **4 fenotipi** rappresentano le diverse combinazioni di 3 alleli (I^A , I^B , i) del sistema ABO:

fenotipo	genotipi	
A	$I^A I^A$	$I^A i$
B	$I^B I^B$	$I^B i$
AB	$I^A I^B$	
O	$i i$	

I gruppi sanguigni

- La trasmissione dei gruppi sanguigni è dovuta a tre alleli:

A dominante su **0**

B dominante su **0**

A e B co-dominanti

1900: Landsteiner scopre i gruppi sanguigni (sistema ABO)



Karl Landsteiner
Premio Nobel per la
Medicina 1930

The ABO Blood System				
Blood Type (genotype)	Type A (AA, AO)	Type B (BB, BO)	Type AB (AB)	Type O (OO)
Red Blood Cell Surface Proteins (phenotype)	 A agglutinogens only	 B agglutinogens only	 A and B agglutinogens	 No agglutinogens
Plasma Antibodies (phenotype)	 b agglutinin only	 a agglutinin only	NONE No agglutinin	 a and b agglutinin

Nel sistema dei gruppi sanguigni ABO dell'uomo per esempio ci sono tre alleli diversi I^A I^B i

I^A I^B sono dominanti su i .

I^A I^B sono tra loro Codominanti

Gli alleli I^A e I^B codificano ciascuno per una proteina che si trova sulla superficie dei globuli rossi (antigene di membrana) mentre l'allele i non specifica alcuna proteina

$I^A I^A$ $I^A i$	Gruppo A
$I^B I^B$ $I^B i$	Gruppo B
$I^B I^A$	Gruppo AB
$i i$	Gruppo O

Nei confronti di i , sia I^A che I^B si comportano come normali alleli dominanti

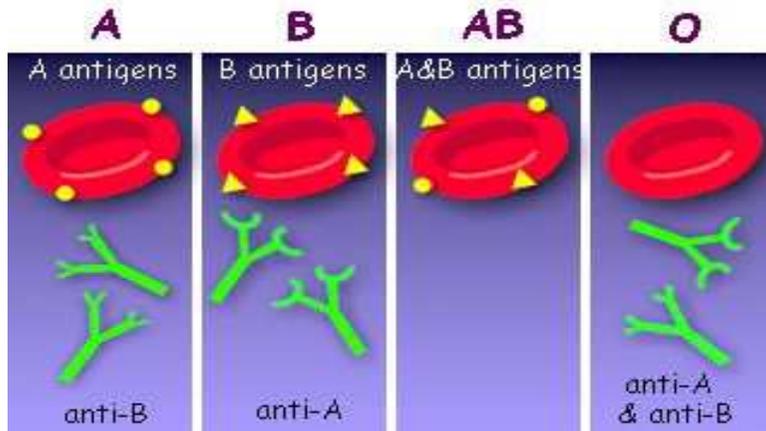
Codominanza

Omozigote recessivo

I gruppi sanguigni

Fenotipo	Genotipo	
	omozigote	eterozigote
Gruppo 0	00	
Gruppo A	AA	AO
Gruppo B	BB	BO
Gruppo AB		AB

Genotipi, fenotipi e compatibilità



Assieme al gruppo sanguigno(antigene), vengono ereditati specifici anticorpi – *agglutinine*- che condizionano le trasfusioni di sangue in quanto causano la agglutinazione delle emazie.

Genotipo		Fenotipo (gruppo)	Può ricevere da
AA	$I^A I^A$	A	A
A0	$I^A i$		0
BB	$I^B I^B$	B	B
B0	$I^B i$		0
00	ii	0	0
AB	$I^A I^B$	AB	tutti

- 3 alleli:
IA e IB codominanti e dominanti su i che è recessivo
- 6 genotipi: 3 omozigoti
3 eterozigoti
- 4 fenotipi o gruppi sanguigni:
A, B, AB, O

GENETICA DEL SISTEMA ABO

- Il locus del sistema ABO è localizzato sul **cromosoma 9**
- I geni A e B sono codominanti e codificano la sintesi di un enzima: la **glicosil-transferasi** che consente l'attacco di uno specifico zucchero alla catena H in modo da formare la glicoproteina (= antigene) specifica che verrà esposto sulla superficie degli eritrociti.
- Il gene O esiste ma non determina alcun effetto (*gene amorfo*) perché non codifica la sintesi di nessun enzima. Quindi nessuno zucchero viene legato alla sostanza H che resta immodificata e nessun antigene viene esposto.

Antigeni ABO

- il **gruppo A** presenta il gene che codifica l'enzima

N-acetilgalattosamintransferasi che catalizza la reazione:

sostanza H (substrato) + N-acetilgalattosamina (zucchero) e la formazione di antigeni A

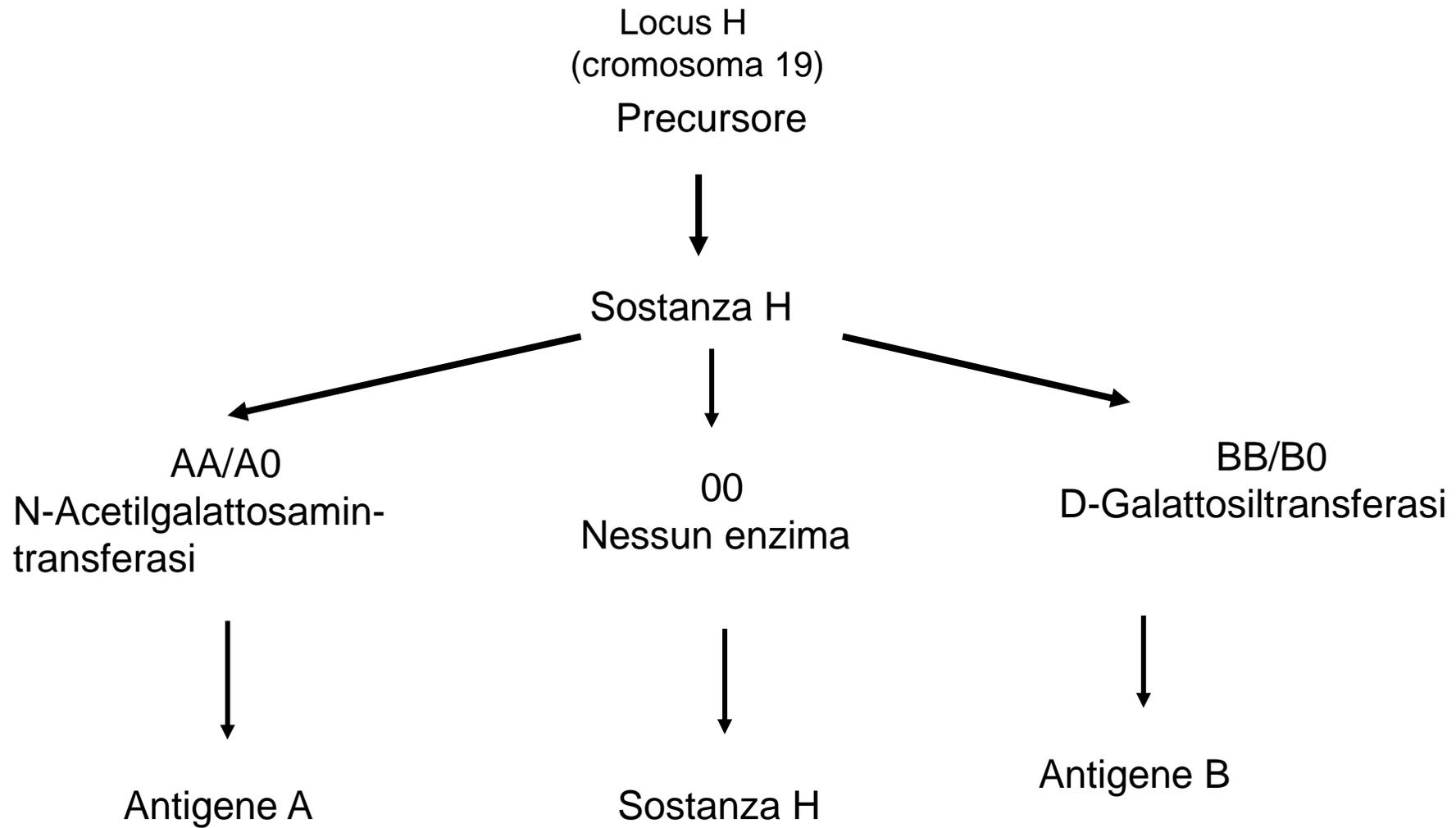
- il **gruppo B** presenta il gene che codifica l'enzima

D-galattosiltransferasi che catalizza la reazione:

sostanza H (substrato) + D-galattosio (zucchero) e la formazione di antigeni B

- il **gruppo 0** è caratterizzato da una delezione che porta ad un enzima incapace di legare alla sostanza H un qualsiasi zucchero.

SISTEMA AB0



Trasmissione ereditaria del gruppo sanguigno

- Il gruppo sanguigno del sistema ABO si trasmette come un carattere mendeliano.
- Nel genoma di ogni individuo ci sono 2 alleli.
- Ogni allele ha 50% di probabilità di essere trasmesso alla prole.

**Incrocio tra 2 individui
A eterozigote e B eterozigote**

	M	A	0
P		1/2	1/2
B		AB	B0
		1/4	1/4
0		A0	00
		1/4	1/4

**Incrocio tra 2 individui
A eterozigote e AB**

	M	A	B
P		1/2	1/2
A		AA	AB
		1/4	1/4
0		A0	B0
		1/4	1/4

**Incrocio tra 2 individui
entrambi AB**

	M	A	B
P		1/2	1/2
A		AA	AB
		1/4	1/4
B		AB	BB
		1/4	1/4

Padre	Madre	
A	x	0
se AA	x	00 figli tutti A0
se A0	x	00 figli A0 e 00

Padre	Madre	
A	B	
se AA	BB	solo figli AB
se AA	B0	figli AB, A0
se A0	BB	figli AB, B0
se A0	B0	figli AB, A0, B0, 00

Padre	Madre	
AB	B	
se AB	BB	figli AB, BB
se AB	B0	figli AB, A0, BB, B0

Padre	Madre	
AB	0	figli A0, B0

Esempio

- Quali sono i possibili risultati dell'incrocio tra una madre eterozigote del gruppo A e un padre del gruppo B?

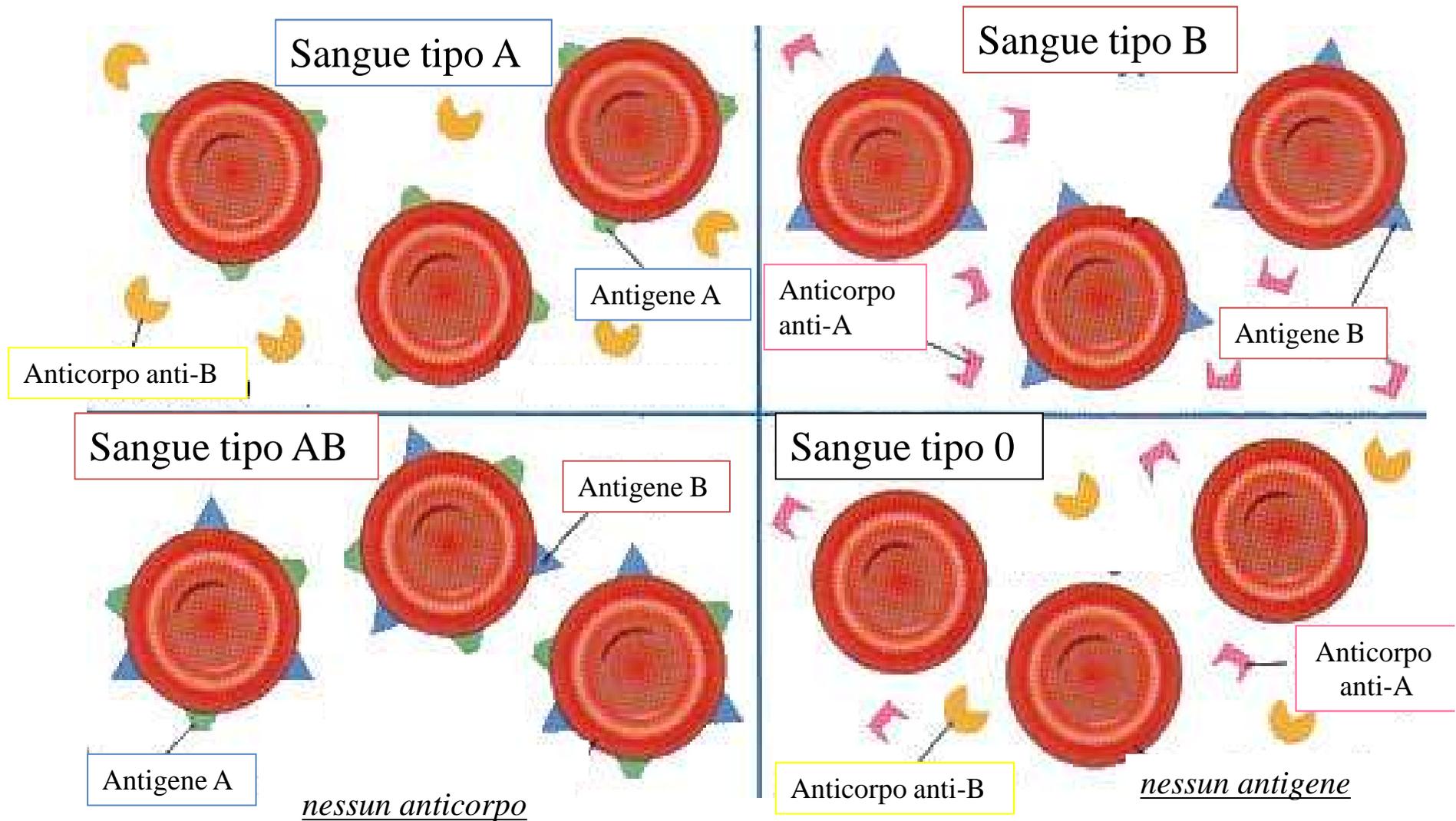
	Fenotipo	Genotipo
Maschio ♂	Gruppo B	Omozigote BB
Femmina ♀	Gruppo A	Eterozigote AO

Esempio

♀ \ ♂	B	B
A	AB	AB
O	BO	BO

I figli saranno: 50% del gruppo AB
50% del gruppo B (eterozigoti)

antigeni-anticorpi



Le agglutinine

Le agglutinine sono anticorpi capaci di distruggere in vitro e in vivo i globuli rossi che presentano sulla loro superficie antigeni di gruppo diverso tramite una reazione di agglutinazione.

Metodiche per la determinazione del gruppo ABO

Il test di Coombs valuta la presenza di anticorpi in grado di attaccare e distruggere i globuli rossi.

Il test di Coombs è disponibile in due distinte modalità, quella diretta e quella indiretta.

Gruppo Rh

- Nel 1941 Karl Landsteiner e A.S. Wiener misero in evidenza nei *globuli rossi* di una scimmia, *Macacus Rhesus*, e successivamente in quelli umani, un nuovo *antigene*
- Dopo avere inoculato in alcune cavie e conigli campioni di sangue della scimmia *Macacus rhesus* osservarono che il siero dei conigli e delle cavie così immunizzati era in grado di agglutinare l'85% dei globuli rossi umani
- Landsteiner e Wiener chiamarono il **fattore agglutinogeno** presente sulle emazie umane "Rh", dall'abbreviazione del nome della scimmia.

Gruppo Rh

- Come per gli antigeni del sistema ABO, la presenza o l'assenza del fattore Rh è ereditaria ed in base ad essa la popolazione viene suddivisa in due gruppi:
 - *Rh+* in cui è presente
 - *Rh-* in cui manca
- Il locus Rh è situato nel cromosoma 1.

Sistema gruppo ematico Rh

- **Tutta la popolazione viene suddivisa in Rh + e Rh - sulla base della presenza o assenza dell'antigene D, l'unico correntemente testato**
- **I soggetti Rh (D) positivi rappresentano l'85% della popolazione con piccole variazioni tra una popolazione e l'altra**

Genetica e malattie ereditarie

- I principi della genetica si possono applicare al genere umano come a qualsiasi altro essere vivente. Per quanto riguarda l'uomo è importante non solo lo studio della trasmissione dei caratteri normali, ma anche quello delle varie **malattie**.