

Genetica delle malattie complesse



Obesità



Diabete

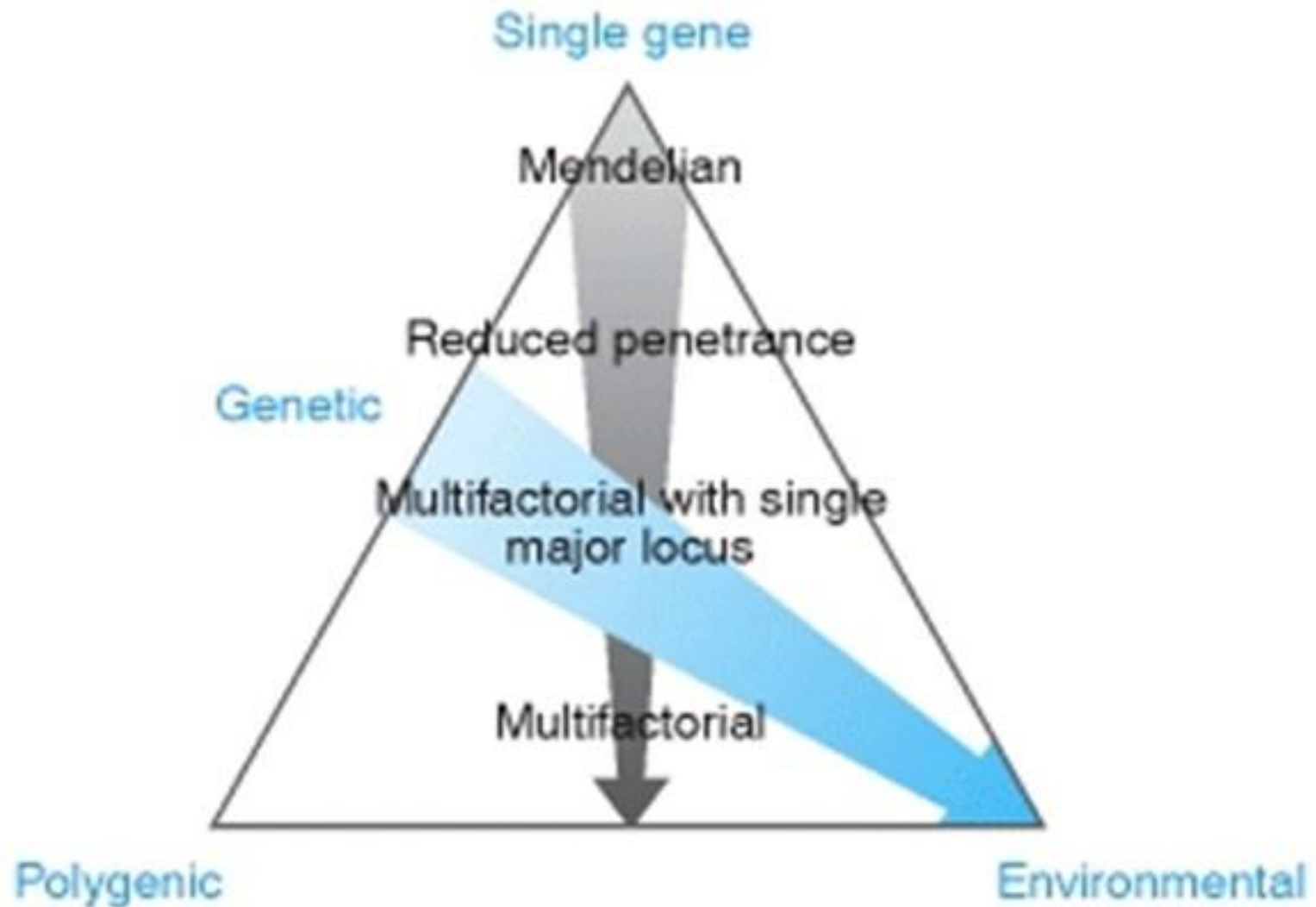


**Ipertensione ed
ipercolesterolemia**



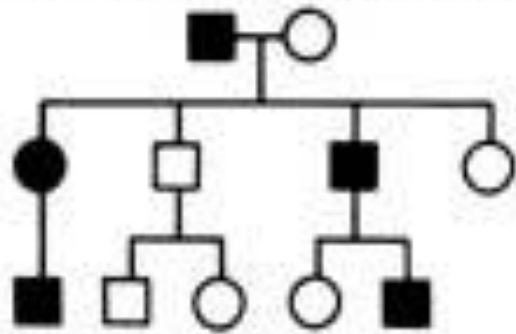
Skin pigmentation

La trasmissione dei caratteri

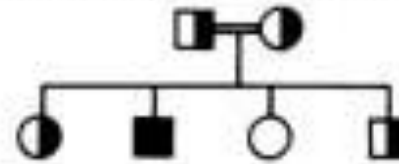


L'eredità monogenica ha una chiara e semplice relazione genotipo-fenotipo

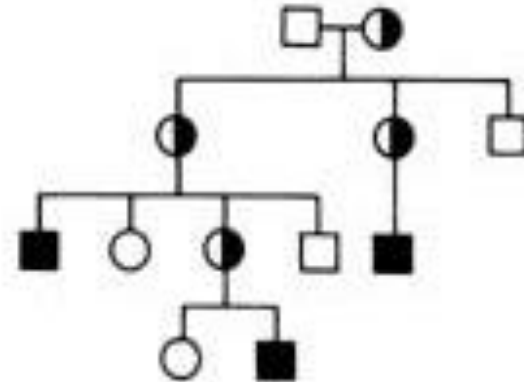
Autosomal Dominant



Autosomal Recessive



X-linked



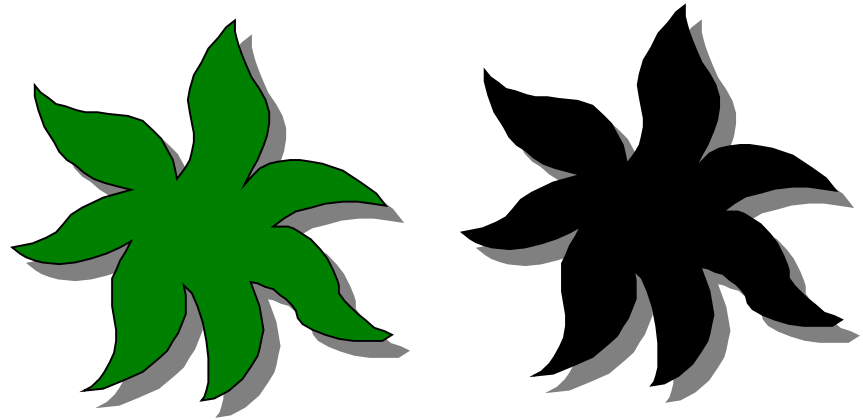
Mendelian inheritance

....con risultati degli incroci prevedibili

Carattere: colore

Locus: A

Alleli: A e a



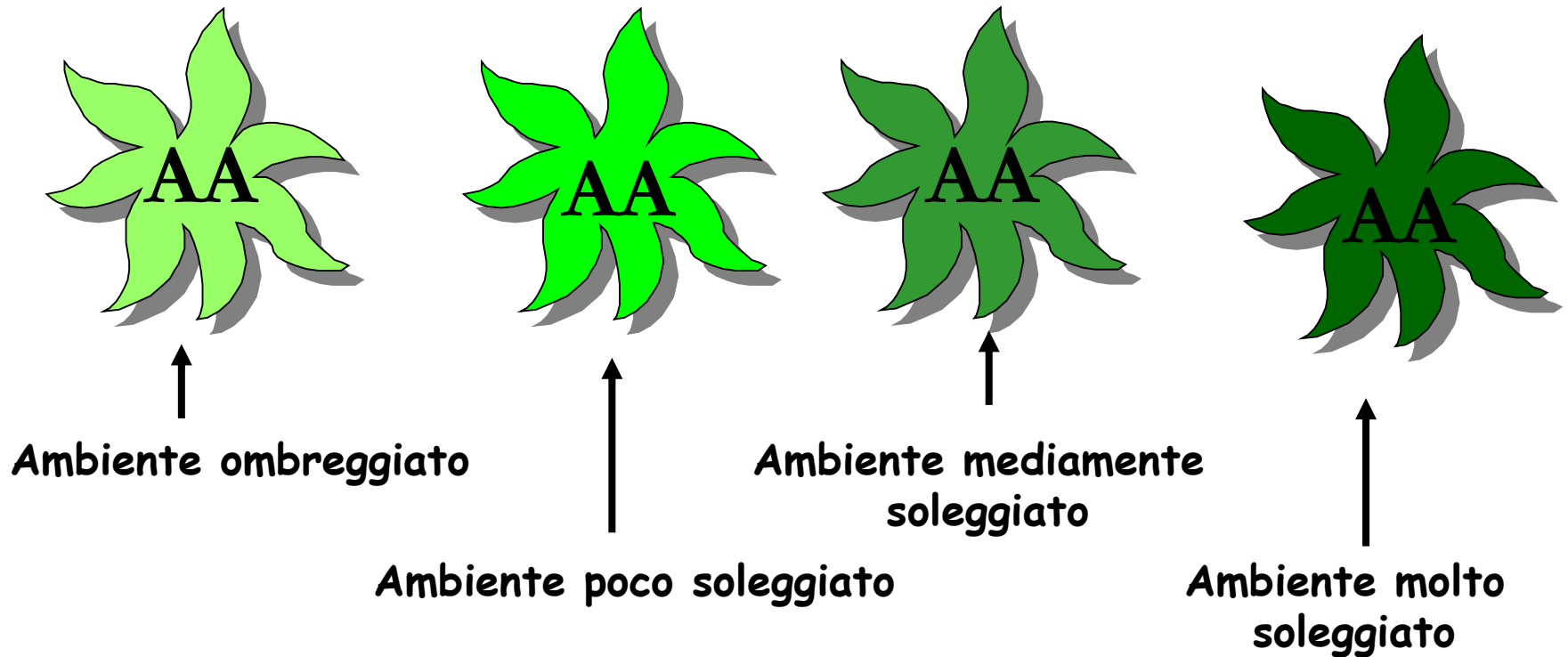
P AA= seme nero aa= seme verde

F1 Aa x Aa

F2 $\frac{3}{4}$ (75%) semi nero AA/Aa

$\frac{1}{4}$ (25%) semi verdi aa

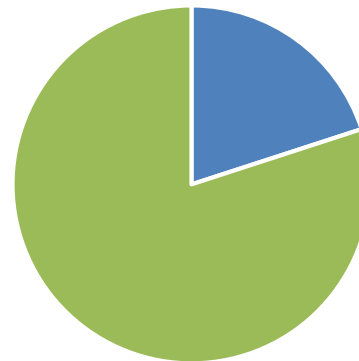
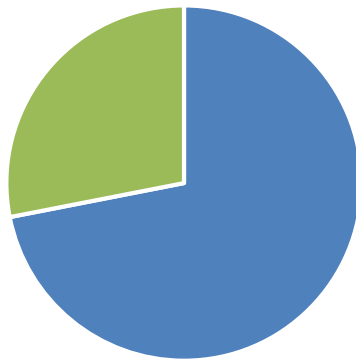
....il contributo di un altro fattore come quello ambientale complica l'interpretazione dei risultati degli incroci



Sul carattere esiste un contributo genetico ed un contributo ambientale.

Eredità multifattoriale:

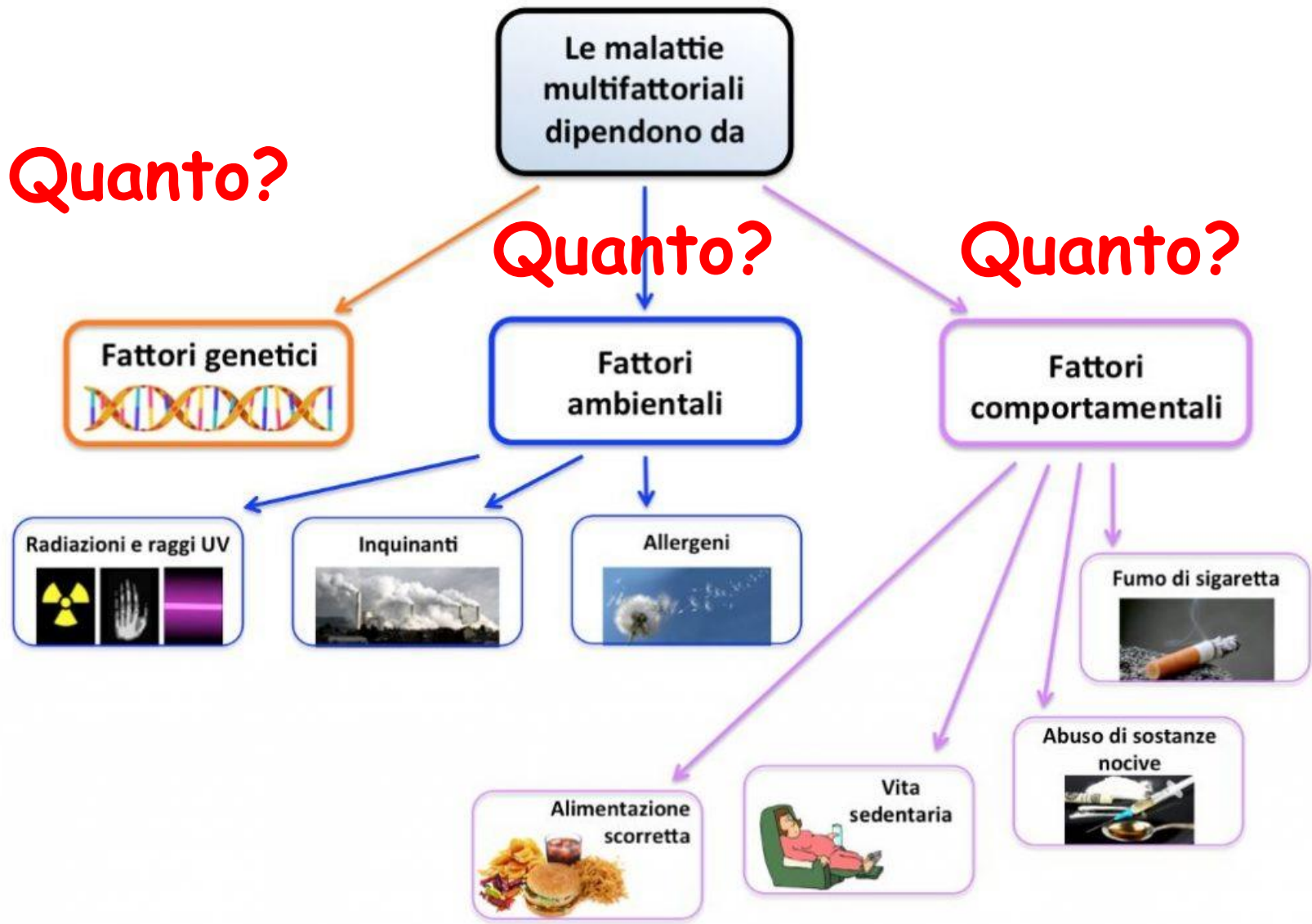
Contributo di uno o più geni + contributo ambientale (alimentazione, clima, stile di vita, assistenza sanitaria, altro)



OMS: oggi le malattie genetiche multifattoriali sono considerate una epidemia invisibile

Malattie cardiovascolari, tumori, diabete, celiachia, ipercolesterolemia, obesità, malattie neurodegenerative, malattie respiratorie croniche

Quanto?



**In addition.....genetic factors
interact each other**

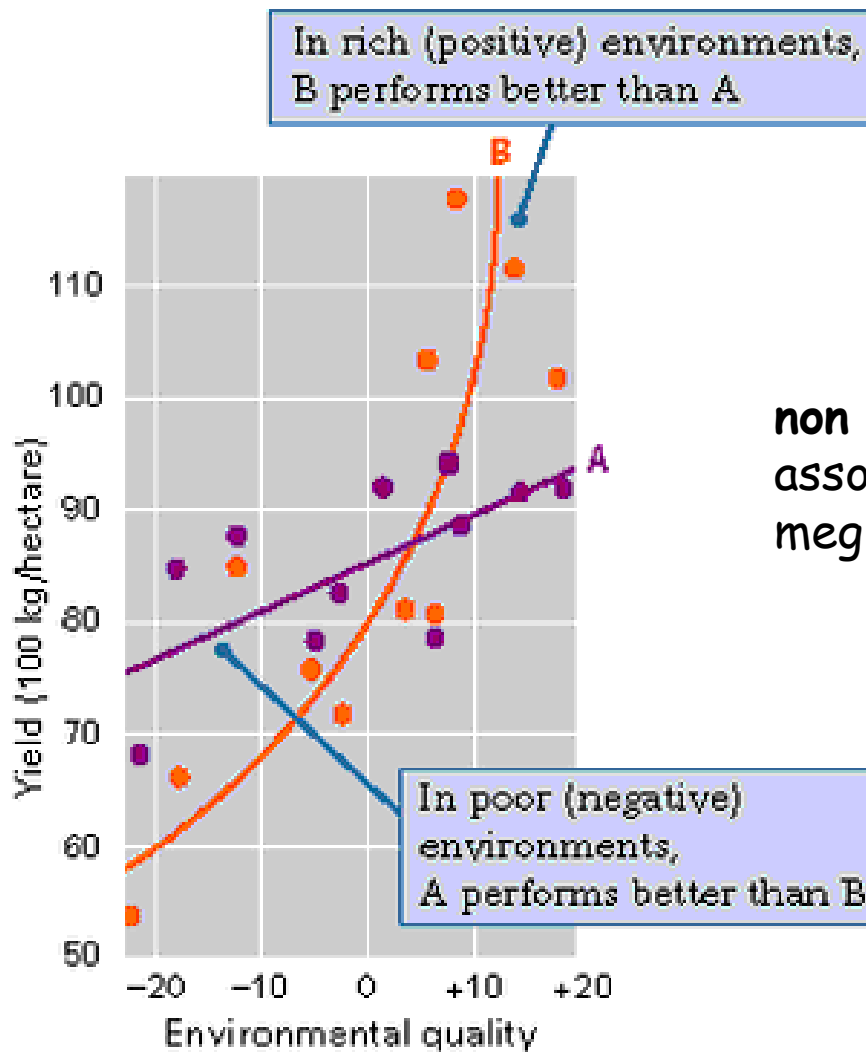
Epistasis, complementation, pleiotropism

Interazione genotipo-ambiente

Interazione genotipo-ambiente

Un carattere può o meno interagire con l'ambiente che lo circonda. Se esiste interazione genotipo-ambiente, le variazioni ambientali si ripercuotono profondamente sulla fitness del genotipo

- **Effetto dell'interazione genotipo-ambiente**
- Se confrontiamo la produzione di due genotipi di grano, A e B, ci accorgiamo che A ha **fitness** maggiore di B in un ambiente povero di nutrienti ma che B invece si adatta meglio ad un ambiente ricco di nutrienti.



non esiste quindi il genotipo migliore in assoluto ma il genotipo che si adatta meglio ad un certo ambiente

Associazione genotipo-ambiente

- Quando i diversi genotipi non sono distribuiti casualmente in tutti gli ambienti possibili siamo in presenza di una associazione genotipo-ambiente.
- L'associazione genotipo-ambiente può migliorare o peggiorare le prestazioni di un determinato genotipo.

Associazione genotipo-ambiente

Disordine ossessivo-compulsivo (OCD) il gene 5HTT o SLC6A4

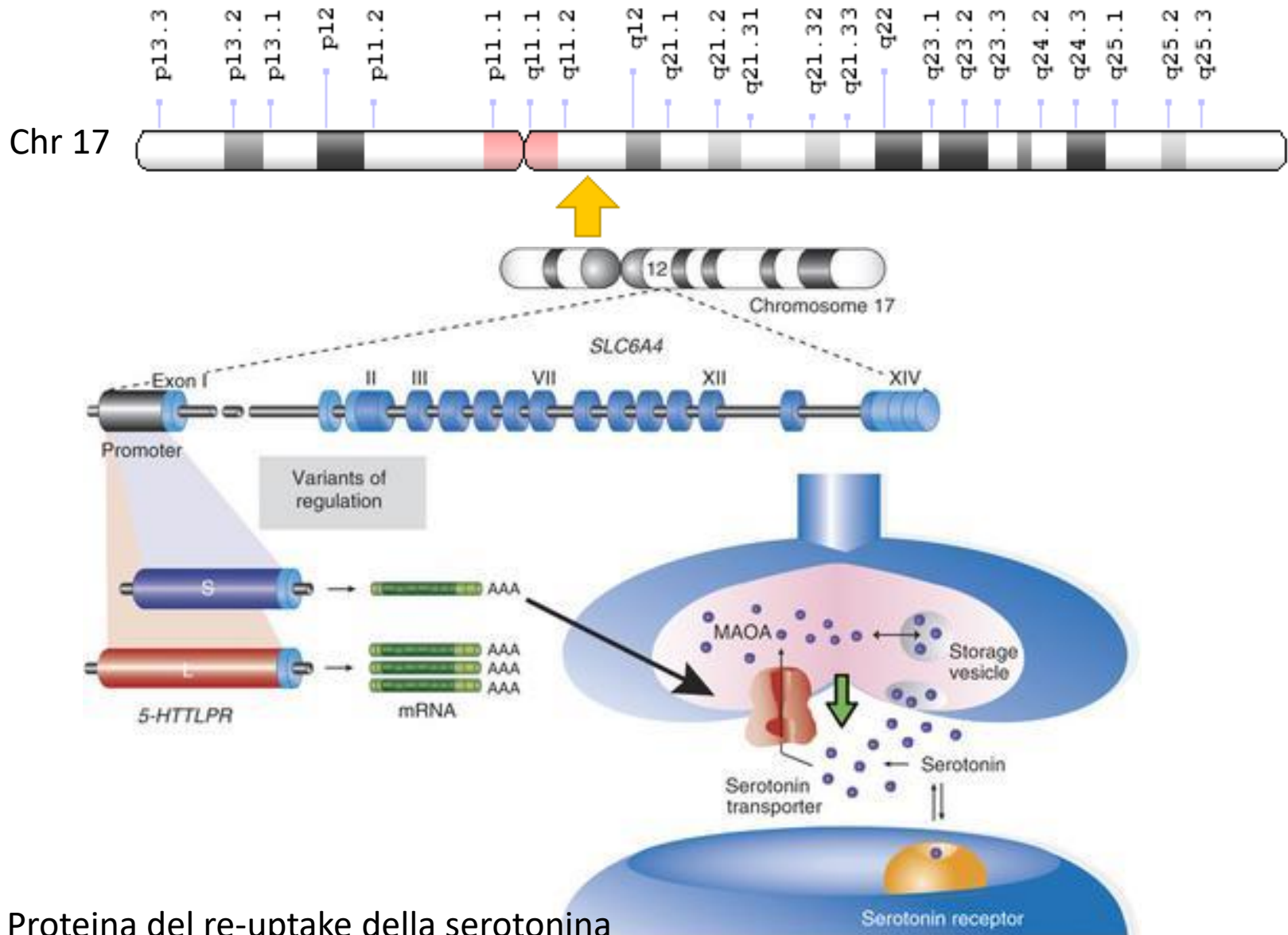


Associazione gene-ambiente: il gene HTT

- Il gene 5-HTT (OMIM 182138 - 17q11.2 - *obsessive compulsive disorder*) codifica il trasportatore della serotonina, un importante neurotrasmettitore coinvolto nell'uptake della serotonina.
- Il gene 5-HTT ha **due alleli**, uno dei due codifica una proteina tronca. Individui con uno o due copie dell'allele «corto» vanno incontro a depressione e a pensieri suicidi ma solo in risposta ad eventi stressanti della vita. Individui con due copie dell'allele lungo rispondono molto meglio allo stress.
- Il gene 5-HTT si manifesta solo in risposta allo stress emotivo. Il gene 5-HTT e lo stress emotivo inducono depressione. In assenza di stress non avremo alcuna manifestazione fenotipica.

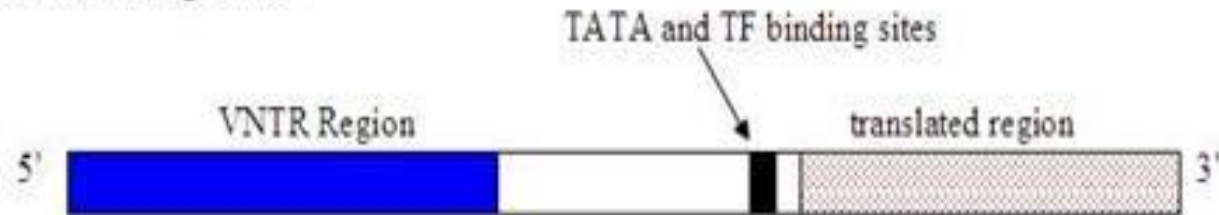
Caspi, A. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, **301**, 385 - 389, (2003).

Associazione gene-ambiente: il gene 5-HTT/SLC6A4

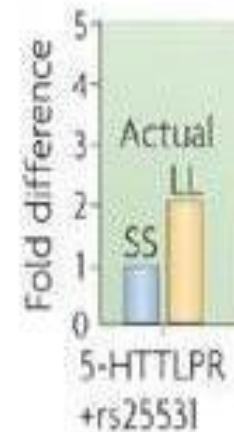
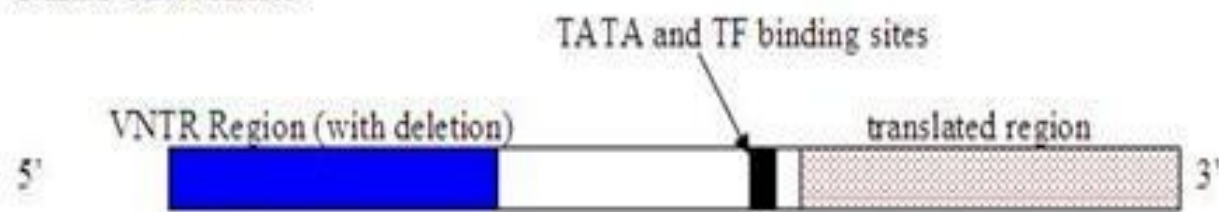


HIGH level of transcription (16 VNTR repeats)

5-HTT Long Allele



5-HTT Short Allele



LOW level of transcription (14)

Associazione gene-ambiente: il gene HTT

Il disturbo associato alla variante 5-HTT short si manifesta solo in risposta ad uno stress emotivo. In assenza di stress non avremo alcuna manifestazione fenotipica.

HTT short/HTT short

HEALTHY

HTT short/HTT long

HEALTHY

HTT long/HTT long

HEALTHY

HTT short/HTT short

+ STRESS

Obsessive Compulsive
Disorder

HTT short/HTT long

+ STRESS

Obsessive Compulsive
Disorder

HTT long/HTT long

+ STRESS

HEALTHY

Eredità poligenica

Table 1 Candidate genes for common obesity in human adipose tissue

<i>Chromosome</i>	<i>Gene</i>	<i>Chromosome</i>	<i>Gene</i>
<i>Adipogenesis</i>		<i>Mitochondrion and energy expenditure</i>	
1q21.2	LMNA	4p15.1	PGC1A
2p21	Lipin	4q28–q31	UCP1
2q14.1	INSIG2	5q32	PGC1B
3p25–p2	PPARG	11q13	UCP2
5q31.3	GR	11q13	UCP3
12q13	WNT10	11q13	ESRRA
16q22–16q24	FOXC2	18p11.2	CIDEA
17p11.2	SREBP1		
<i>Lipid turnover</i>		<i>Adipokines</i>	
5q32–q3	ADRB2	1q21	IL6R
8p12–p11.2	ADRB3	3q27	APM1
10q24–q26	ADRB1	6p21.3	TNFA
12p13	GB3	7p21	IL6
15q26	PLIN	7q21.3–q22	PAI–1
19q13	HSL	7q22.2	Visfatin
<i>Insulin signalling</i>		7q31.3	Leptin
3q27	AHSG	19p13.2	Resistin
6q22–q2	ENPP1		
10q23.3–q24.1	SORBS1		

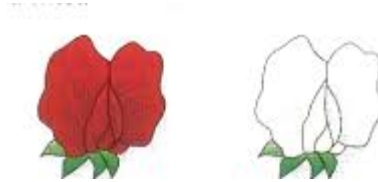
Nell'ambito della Eredità poligenica
distinguiamo caratteri:
continui e discontinui



L'eredità continua si definisce anche quantitativa. Tale eredità è descritta dalla **teoria poligenica dei caratteri quantitativi di Fisher** che dice che il carattere è sempre espresso (pressione arteriosa), ma con **penetranza ed espressività variabili** a seconda dell'azione mediata di tutti i geni che ne concorrono all'espressione.

Caratteri discontinui:

Caratteri discreti



Caratteri **meristici**



Caratteri con **effetto soglia**

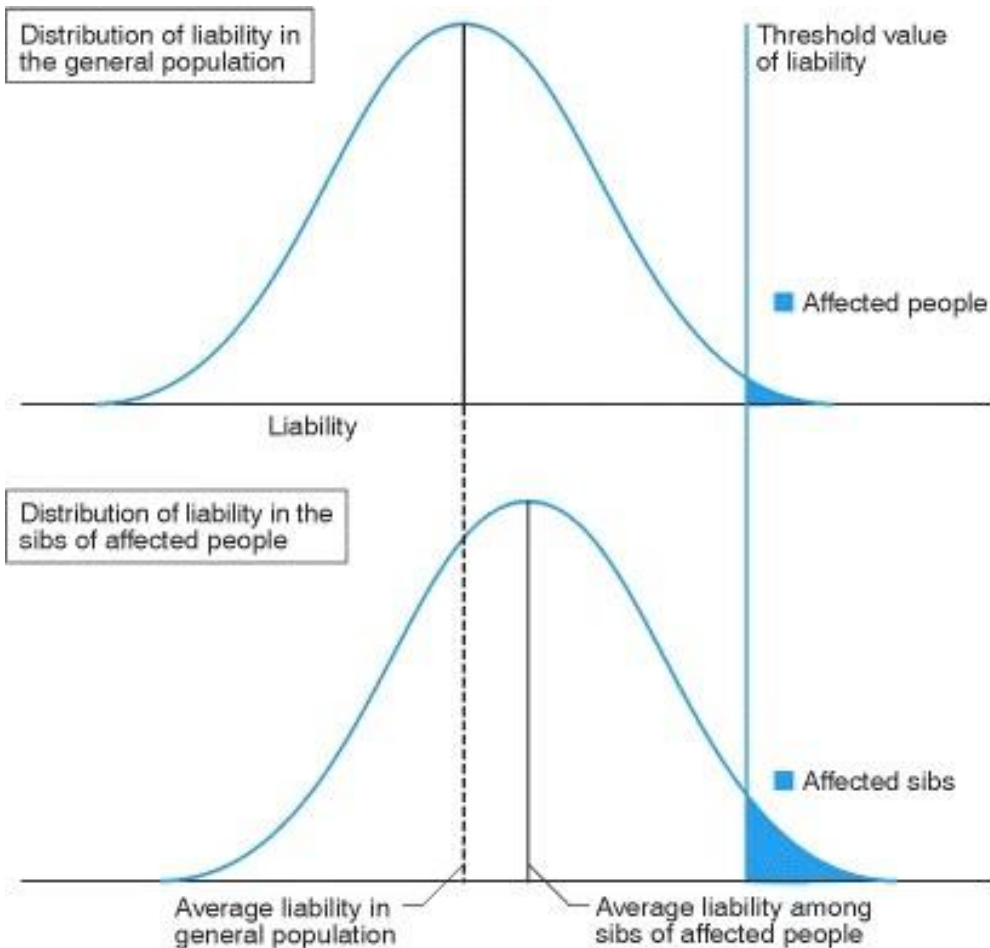
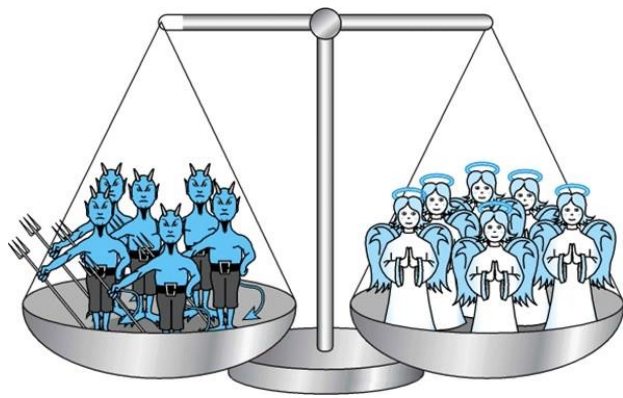


I caratteri genetici *meristici* sono quelli il cui fenotipo si determina contando.

Esempi di caratteri meristici sono:

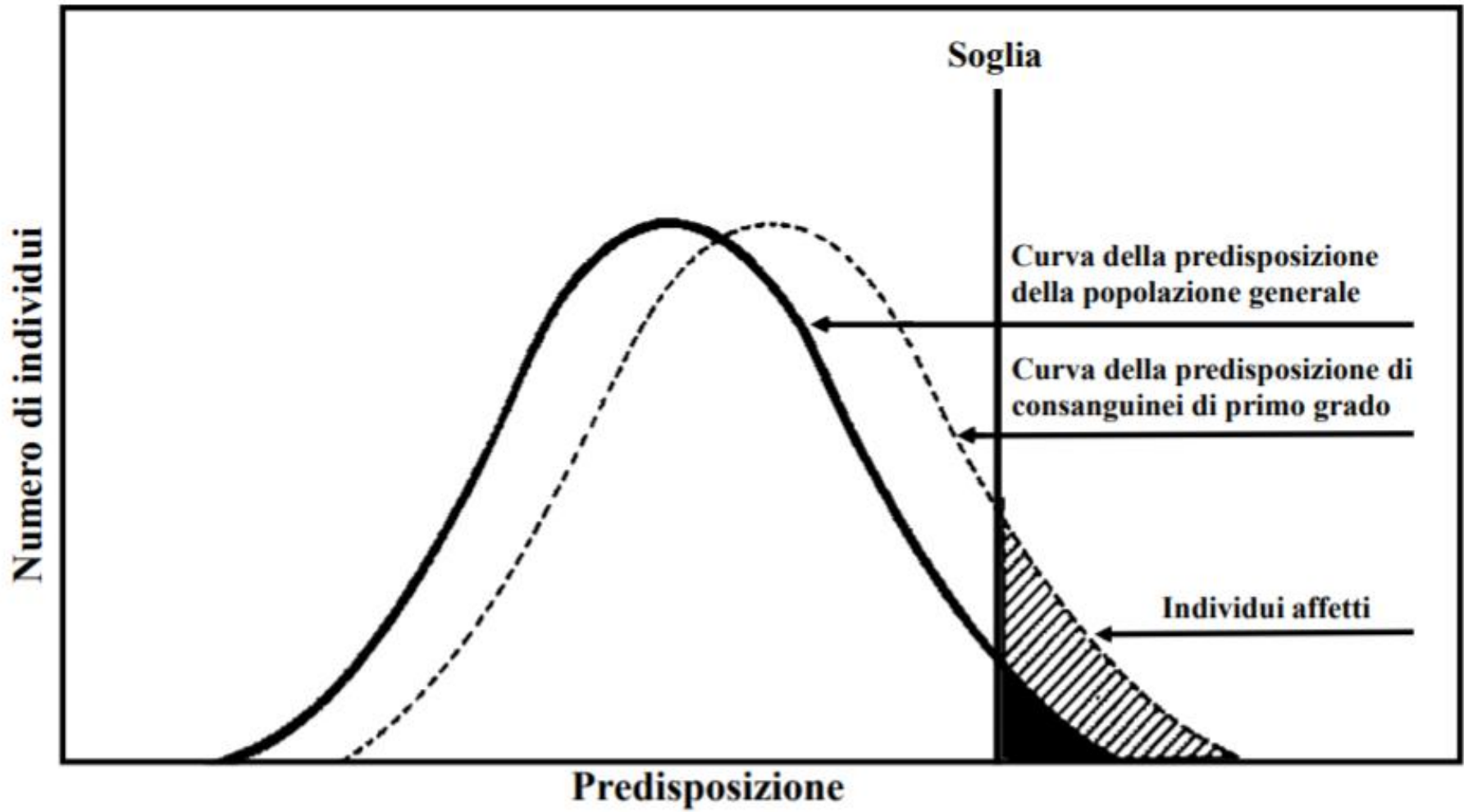
Nell'uomo il numero dei solchi delle impronte digitali
Numero di chicchi della spiga del granturco
Il numero di setole sul torace di *Drosophila*

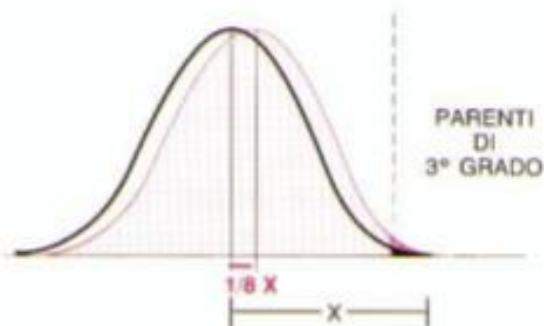
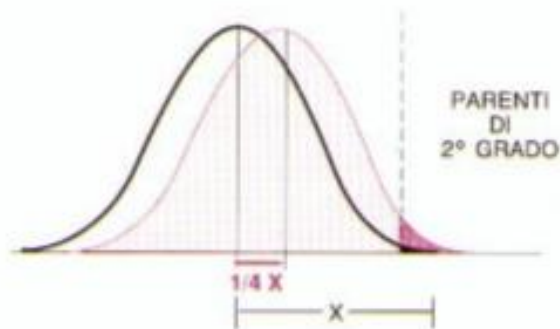
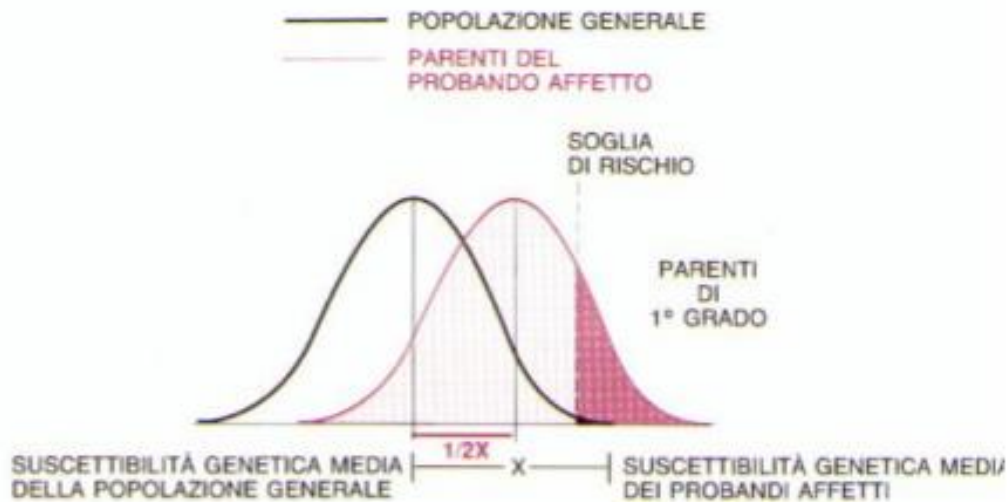




Il modello di Falconer presuppone che la predisposizione a sviluppare un carattere è poligenica e gaussiana ed abbia una distribuzione a campana ma che solo un numero limitato di genotipi sviluppino effettivamente il carattere.

Effetto soglia





Il valore soglia diminuisce all'aumentare del grado di parentela rispetto al probando affetto: effetto di diluizione dei geni coinvolti

I caratteri *con effetto soglia* sono quelli che hanno due o poche classi fenotipiche (affetto/non affetto) ma che si palesano dopo aver raggiunto un numero critico di loci per la predisposizione

Esempi nell'uomo sono:

Il Diabete di tipo II o non-insulino dipendente

La Schizofrenia

Labbro leporino

In questi casi il carattere discontinuo è la predisposizione.





Il labbro leporino o labiopalatoschisi si manifesta o non si manifesta, come i caratteri monofattoriali, ma non ha eredità riconducibile alla Mendeliana. E' invece determinato da più geni. Se l'equilibrio è sbilanciato verso geni che ne favoriscono l'espressione oltre un certo valore soglia il carattere si manifesta altrimenti no.

Caratteri poligenici continui o quantitativi



I caratteri quantitativi nell'uomo sono quelli antropometrici come la statura, peso, quoziente intellettivo.



Statura media nelle
aree urbane della
Cina: 170 cm.

Statura media nelle
aree rurali della
Cina: 165 cm.

- Esempi di caratteri quantitativi-complessi:

- Interesse medico

- Diabete
- Schizofrenia
- Livelli di colesterolo nel sangue
- Ipertensione arteriosa

- Interesse ambientale o sociale

- Coefficiente intellettuale
- Dimensioni corporee
- Altezza

- Interesse economico

- Qualità o produzione della carne
- Resa del raccolto
- Produzione del latte
- Quantità di uova deposte

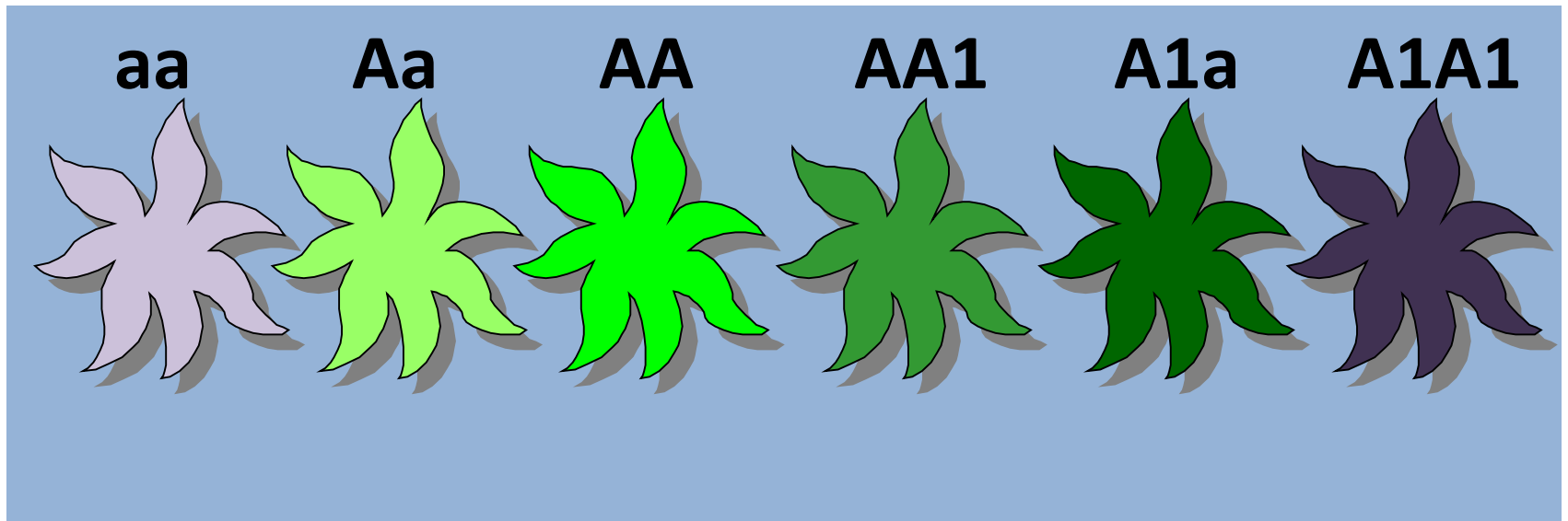
Tutti i caratteri che presentano
una distribuzione dei fenotipi
continua sono poligenici?



Come interpretare una tale distribuzione di
fenotipi in una popolazione di piante
cresciuta in una stessa serra?

Questo carattere è monogenico

La variazione continua non è una prerogativa dell'eredità poligenica



Poliallelia

La variazione continua della fosfatasi acida eritrocitaria non è poligenica

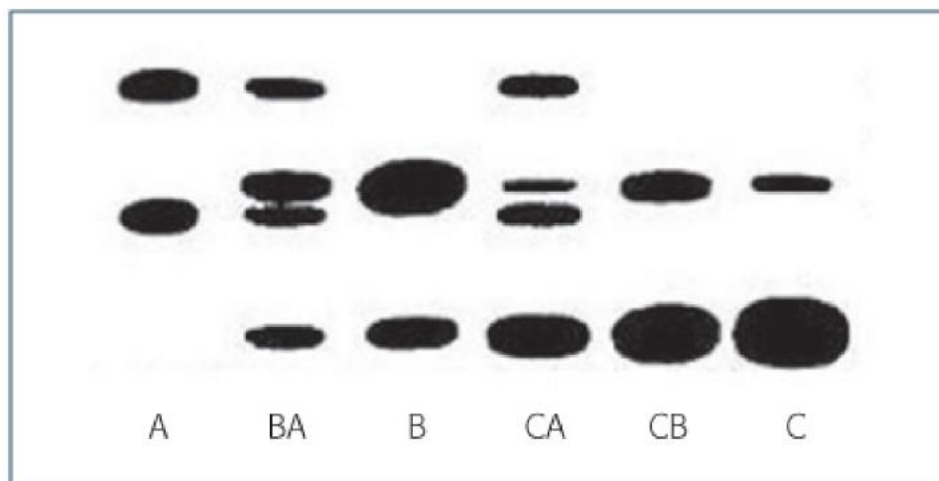
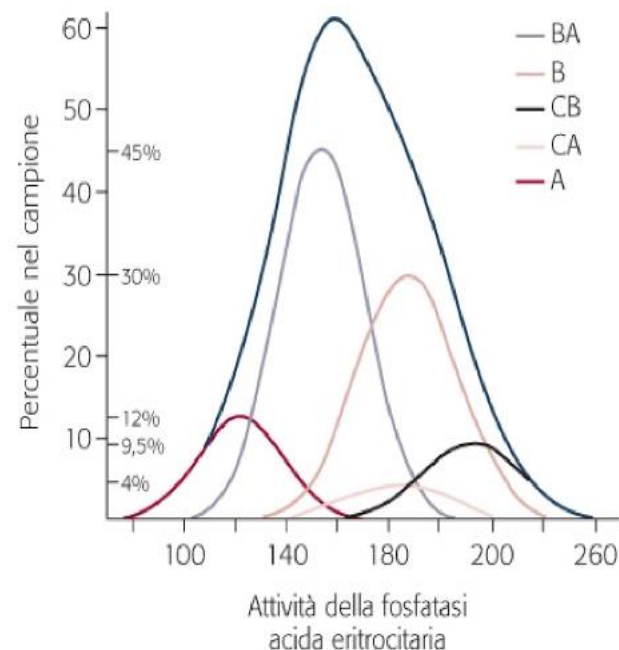


FIG. 10.2 Rappresentazione schematica dei sei fenotipi elettroforetici di fosfatasi acida eritrocitaria relativi allo stato di omozigosi o di eterozigosi per i tre più comuni alleli al locus *ACP1*.

Fenotipo	N. soggetti esaminati	Attività media	Deviazione standard
A	33	122,4	16,8
BA	124	153,9	17,3
B	81	188,3	19,5
CA	11	183,8	19,8
CB	26	212,3	23,1

*L'attività è espressa come quantità di prodotto liberato dal substrato in 30min a 37 °C per grammo di emoglobina.

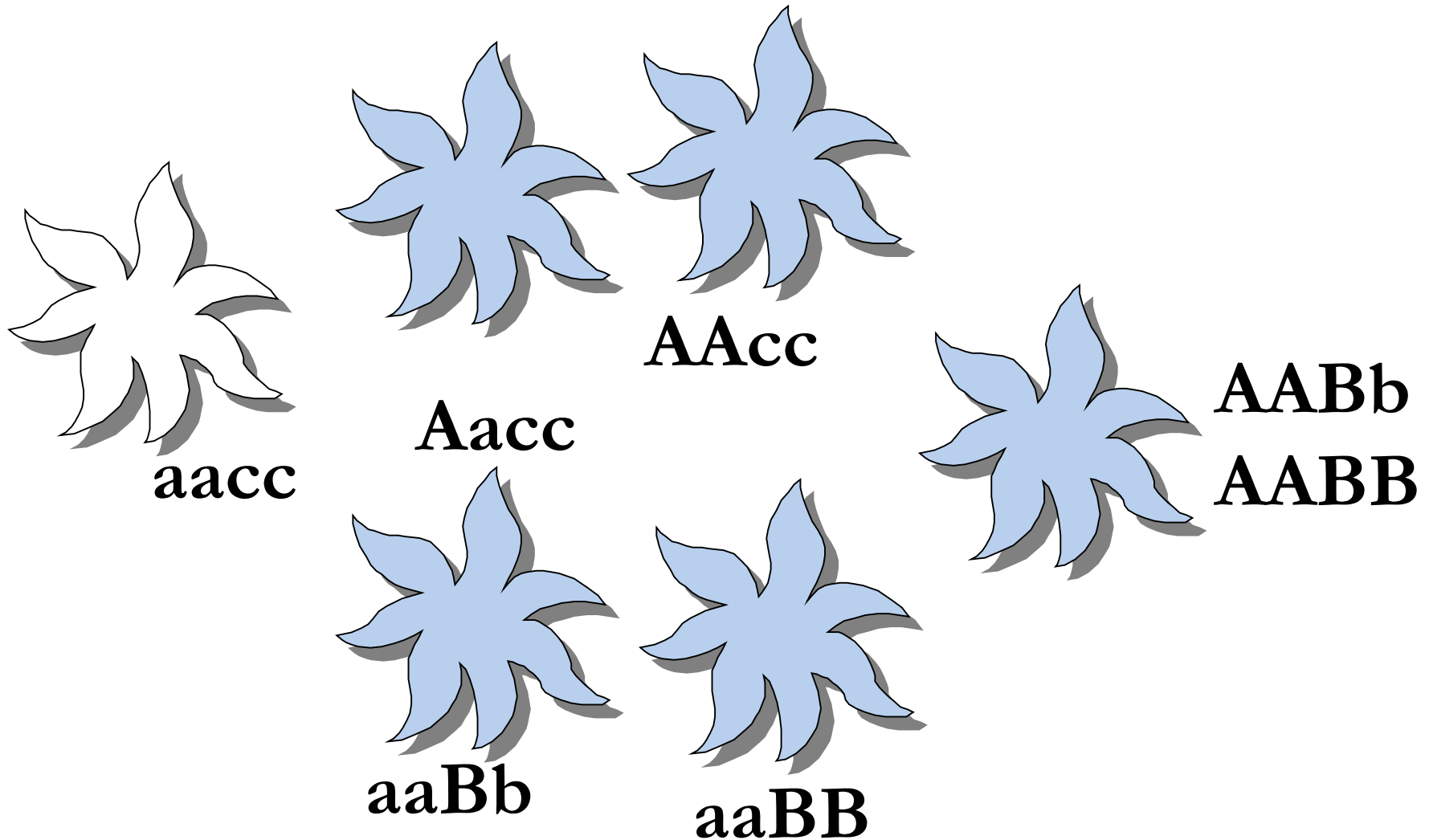
Fosfatasi acida eritrocitaria



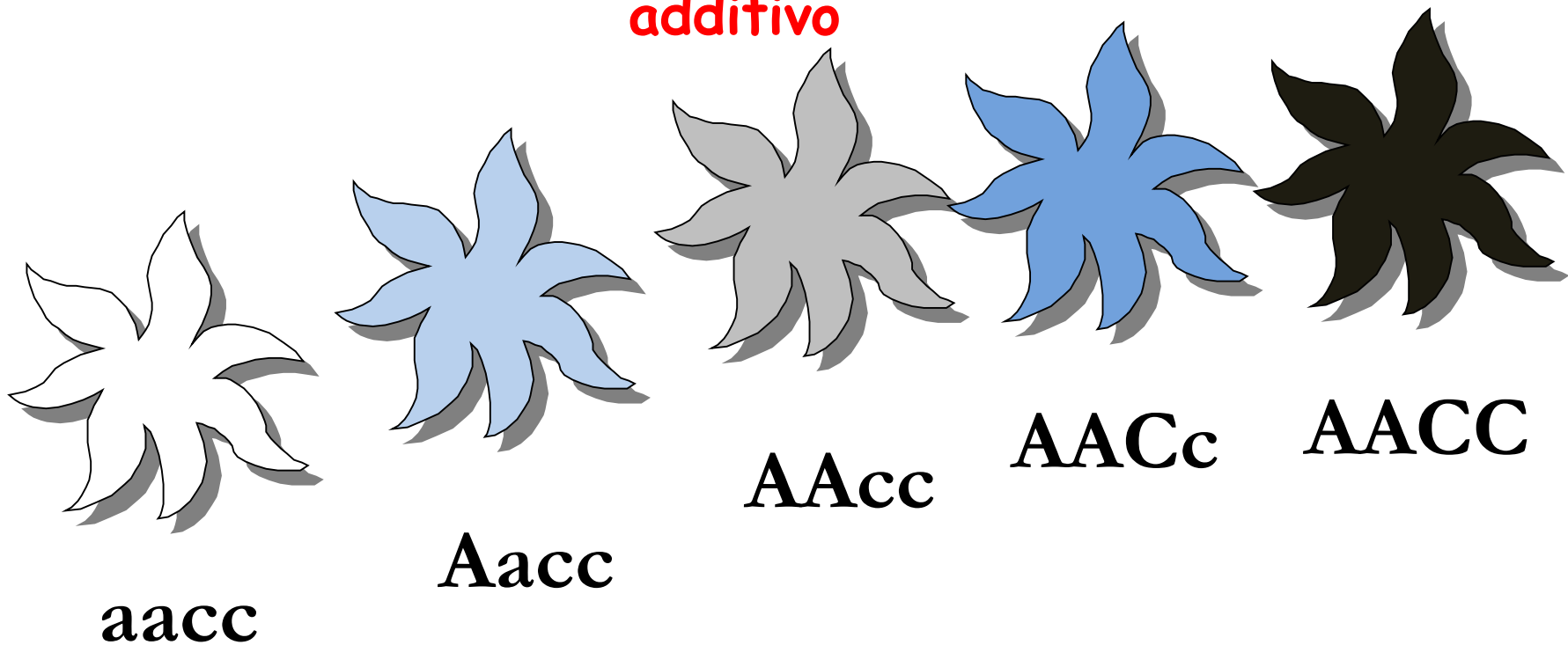
Gene *ACP1*

3 alleli di un singolo locus
6 fenotipi

Un carattere poligenico può non essere continuo ma essere caratterizzato da fenotipi discreti: es. geni duplicati senza effetto additivo



Un carattere poligenico che presenta nella popolazione una variazione fenotipica continua si dice **quantitativo** quando i geni hanno **effetto additivo**



Cioè presentano una distribuzione continua di fenotipi a cui è possibile attribuire una misura quantitativa tra un minimo ed un massimo senza netta distinzione.

Obiettivi della genetica quantitativa:

- Misurare il contributo ambientale e quello genetico alla variabilità del carattere
- Valutare il numero dei loci genici coinvolti
- Usare il polimorfismo genetico per individuare l'associazione di marcatori genetici a posizione di mappa nota per individuare loci genici responsabili di caratteri quantitativi (QTL)

Applicazioni:

Es. Zootecnia: Associazione fra Genotipo e produzione di latte in razze bovine di interesse zootecnico.

Es. Medicina: Individuare tutti i loci associati alla predisposizione a malattie poligeniche come diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, cancro, obesità.

Applicazioni future nell'uomo:

Nutrigenomica

Dalla costituzione genetica di un individuo sarà possibile prevenire patologie dismetaboliche con una dieta appropriata.

Farmacogenomica

Dalla costituzione genetica di un individuo sarà possibile personalizzare le terapie mediche

Medicina

Dalla costituzione genetica di un individuo sarà possibile adottare un regime preventivo contro le malattie

**I caratteri quantitativi sono
quelli di maggior interesse per i
settori applicativi della biologia**

**Nella pratica come si studia un
carattere quantitativo (quale criterio
logico si adotta)?**

Esempio: Valutare l'effetto di alcune fonti di variazione sull'attitudine alla caseificazione del latte bovino.

Genotipo latte-proteico individuale



Entro il singolo locus

Globale
(genome-wide)



Fattori ambientali

Tipo di stabulazione

Tipo di alimentazione

Sistema di mungitura

Polimorfismo proteico del latte

Individuazione dei geni di interesse

Tab. I - Percentuale delle diverse proteine sul contenuto totale proteico del latte (Matassino, 1991)

Proteina di biosintesi		Loci n.	Alleli N (1)	Contributo quantitativo %
Mammaria	Ematica			
1. Caseine				75 - 85
	1.1. α_s1 - Caseina	1	5	39 - 46
	1.2. α_s2 - Caseina	1	4	6 - 11
	1.3. β - Caseina	1	8	25 - 35
	1.4. κ - Caseina	1	5	8 - 15
	2. β - Lattoglobuline	1	7	7 - 12
	3. α - Lattoalbumine	1	3	2 - 5
	4. Sieroalbumine	1	3	0.7 - 1.3
	5. Immunoglobuline			1.9 - 3.3
	6. Enzimi (~60)			2 - 4

Polimorfismo proteico del latte geni di potenziale interesse:

Caseine 82% (Caseine alfa1, alfa2,
beta e kappa)

Proteine del siero 18%
(Lattoalbumina, lattoglobulina, proteoso-
peptoni)

Genotipizzazione e Fenotipo Produttivo

Tipo genetico Tipo	Locus																Locus															
	α_{s1} -Cn					α_{s2} -Cn				β -Cn							k-Cn					β -Lg							α -La			
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	A ¹	A ²	A ³	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	F	G	A	B	C	
Bintang (Bali'S Bovine)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.25	0.75	0.125	0.125	-	-	1.00
Brown Swiss	-	0.953	0.064	0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.504	0.490	-	-	-	0.441	0.559	0.001	(2)	-	-	-	-	-	-
Chianina	-	0.825	0.175	-	-	-	-	-	-	0.469	0.342	-	0.034	0.128	-	-	-	0.282	0.718	-	0.011	-	0.301	0.799	-	-	-	-	-	-	-	-
American Friesian	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.870	0.130	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Holstein Friesian	-	0.970	0.030	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.690	0.310	-	-	-	0.400	0.600	-	-	-	-	-	-	-	-
Danish Friesian	-	0.990	0.010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.700	0.300	-	-	-	0.590	0.410	-	-	-	-	-	-	-	-
Italian Friesian	-	0.969	0.031	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.753	0.247	-	-	-	0.459	0.541	-	-	-	-	-	-	-	-
Italian Friesian	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.462	0.537	0.0001	-	-	-	-	-	-	-	-
Holland Friesian	-	0.970	0.030	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.730	0.270	-	-	-	0.610	0.390	-	-	-	-	-	-	-	-
Dutch Blak Pied	-	0.950	0.050	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.800	0.200	-	-	-	0.340	0.660	-	-	-	-	-	-	-	-
Grey Alpine	-	0.740	0.259	-	-	-	-	-	-	0.160	0.613	0.063	0.174	0.049	-	-	-	0.517	0.471	-	0.012	-	0.564	0.436	-	-	-	-	-	-	-	-
Marchigiana	-	0.748	0.252	-	-	-	-	-	-	0.476	0.400	-	0.076	0.048	-	-	-	0.162	0.838	-	-	-	0.190	0.810	-	-	-	-	0.043	0.957	-	-
Maremmana	-	0.654	0.346	-	-	-	-	-	-	0.411	0.545	-	0.014	-	-	-	-	0.262	0.738	-	-	-	0.381	0.619	-	-	-	-	0.105	0.895	-	-
Modenese	-	0.820	0.180	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.505	0.495	-	-	-	0.277	0.722	0.001	-	-	-	-	-	-	-
Modicana	-	0.615	0.385	-	-	-	-	-	-	0.410	0.585	-	0.005	-	-	-	-	0.235	0.765	-	-	-	0.150	0.840	0.010	-	-	-	0.075	0.925	-	-
Montbéliarde	-	-	-	-	-	0.989	-	-	0.011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Italian Red Pied	-	0.885	0.115	-	-	-	-	-	-	0.233	0.600	-	0.096	0.071	-	-	-	0.530	0.470	-	-	-	0.478	0.515	0.007	-	-	-	-	1.000	-	-
Russian Red Pied	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.490	0.455	-	0.055	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ungarian Red Pied	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.448	-	-	-	0.552	-	-	0.028	0.972	-	-
Piedmont	-	0.801	0.199	-	-	-	-	-	-	0.236	0.459	-	0.296	0.009	-	-	-	0.596	0.431	-	-	-	0.306	0.694	-	-	-	-	0.232	0.768	-	-

Fattori ambientali

- Zone
- Irrigazione
- Stabulazione
- Mungitura
- Alimentazione
- Ordine di parto

Fonte di variazione	Razza					
	Bruna		Frisona italiana		tutte	
	N	% su tutte	N	% su tutte	N	% su tutte
Zona omogenea (schema I):						
ZO1	25	11.57	14	8.43	39	10.21
ZO2	22	10.19	24	14.46	46	12.04
ZO3	22	10.19	56	33.73	78	20.42
ZO4	88	40.74	-	-	88	23.04
ZO5	24	11.11	3	1.81	27	7.07
ZO6	27	12.50	9	5.42	36	9.42
ZO7	8	3.70	60	36.14	68	17.80
Irrigazione:						
Asciutto	177	81.94	105	63.25	282	73.82
Irriguo	39	18.06	61	36.75	100	26.18
Stabulazione:						
Fissa	106	49.07	73	43.98	179	46.86
Libera	110	50.93	93	56.02	203	53.14
Mungitura:						
Manuale	33	15.28	17	10.24	50	13.09
Meccanica	183	84.72	149	89.76	332	86.91
Alimentazione:						
Tradizionale	88	40.74	117	70.48	205	53.66
Tradizionale+pascolo	88	40.74	-	-	88	23.04
Unifeed	40	18.52	49	29.52	89	23.30
Ordine di parto:						
1. + 2.	68	31.48	67	40.36	135	35.34
3.	66	30.56	47	28.31	113	29.58
4. + 5.	56	25.93	42	25.30	98	25.65
6.	26	12.04	10	6.02	36	9.42
Tutti	216	100.00	166	100.00	382	100.00

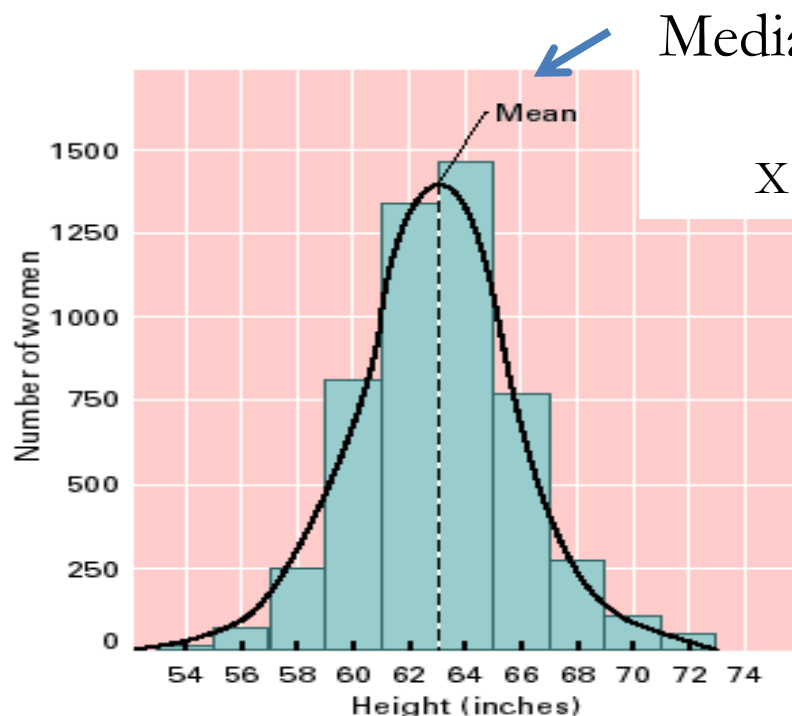
Contributo genotipico

Contributo ambientale

Contributo produttivo totale

**Come si rappresenta un carattere
continuo?**

**Distribuzione dell'altezza in una
popolazione femminile.**



$$\text{Media } (\bar{x}) = \frac{\sum f_i \cdot x_i}{N}$$

$$X = (0,01 \times 156) + (0,02 \times 157) + \dots (0,02 \times 184)$$

$$\sigma^2 = \frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}$$

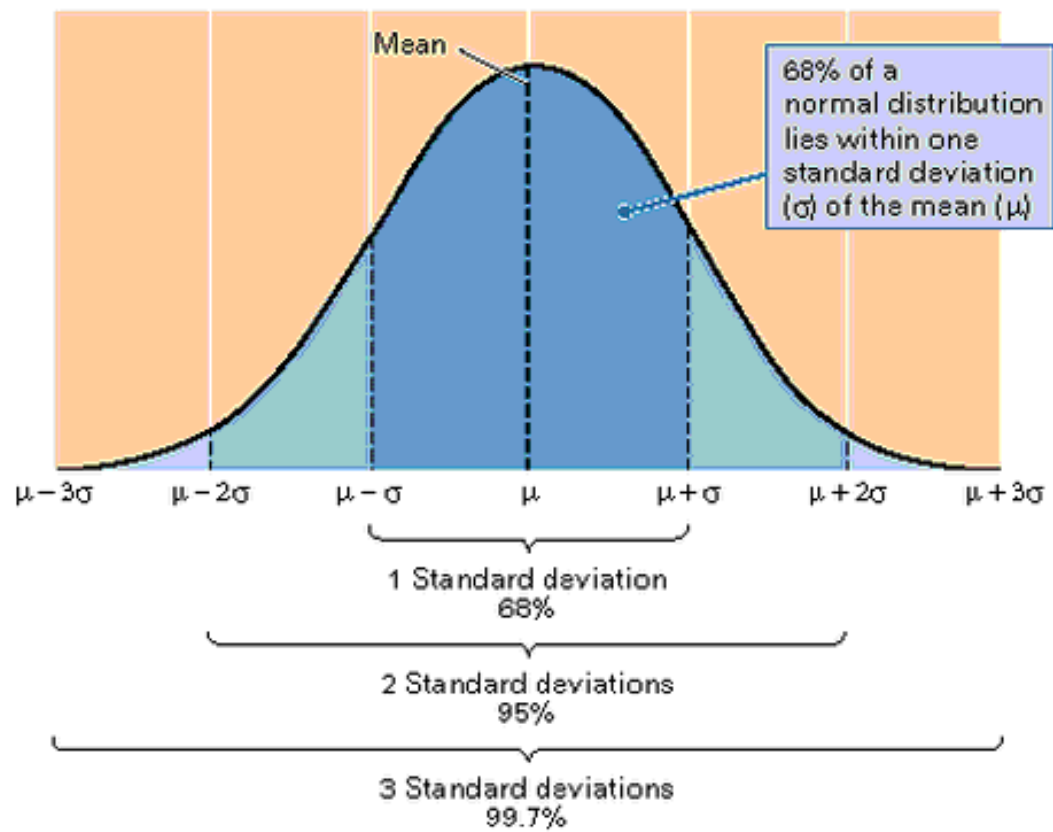
N = totale del
campione

**La varianza è la dispersione della
distribuzione intorno alla media**

La deviazione standard è la radice
quadrata della varianza

Distribuzione della statura fra le donne britanniche (pollici):

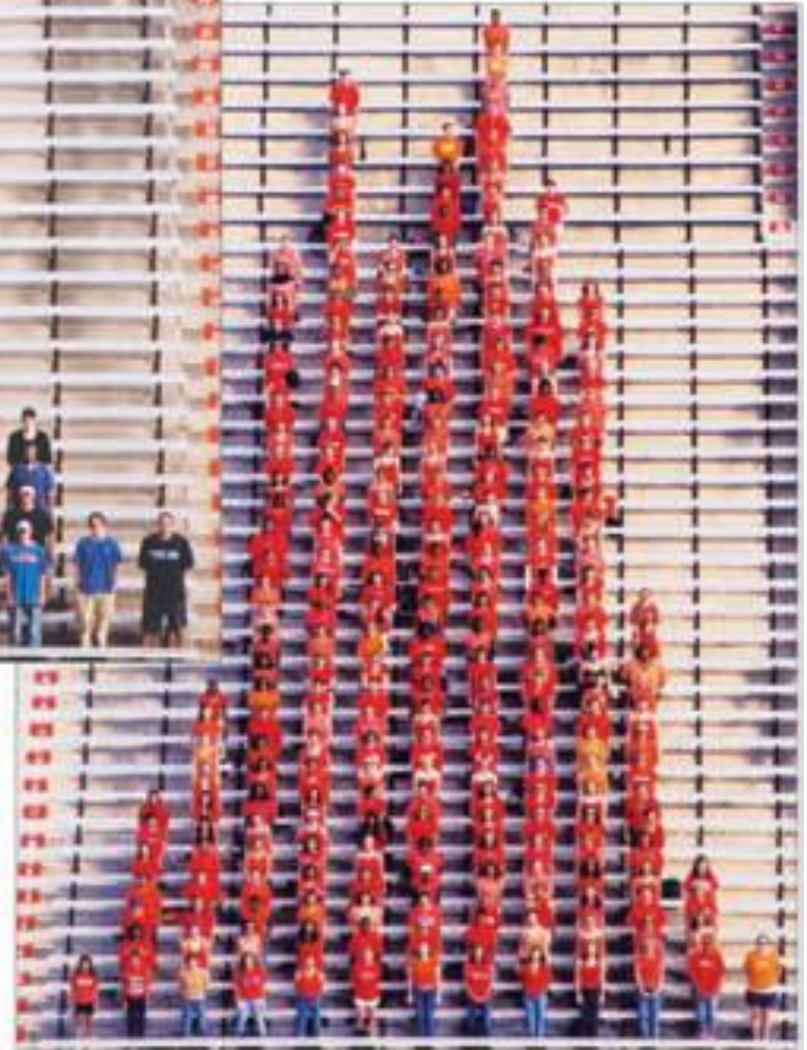
Gruppo (i)	Interv. d'altezza	Valore medio(x_i)	Numero di donne (f_i)
1	53-55	54	5
2	55-57	56	33
3	57-59	58	254
4	59-61	60	813
5	61-63	62	1340
6	ecc. ecc. ecc.		



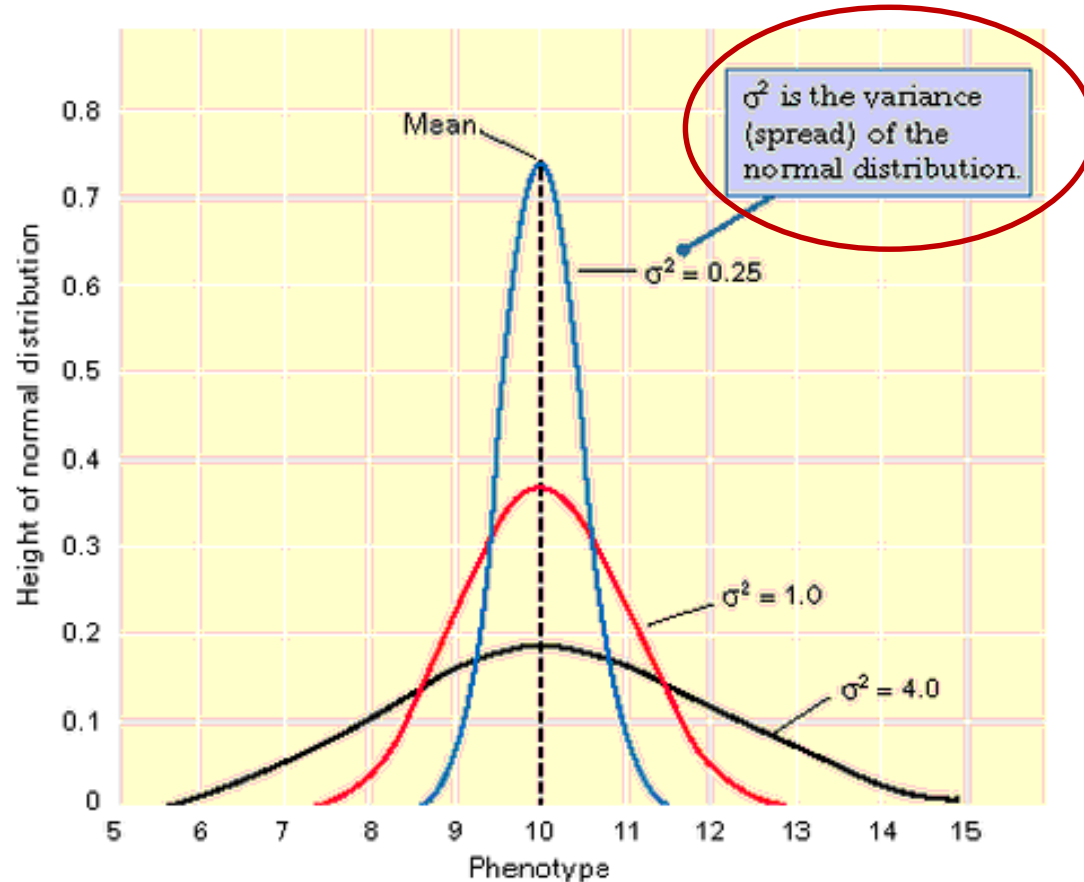
Varianza maggiore



Varianza minore



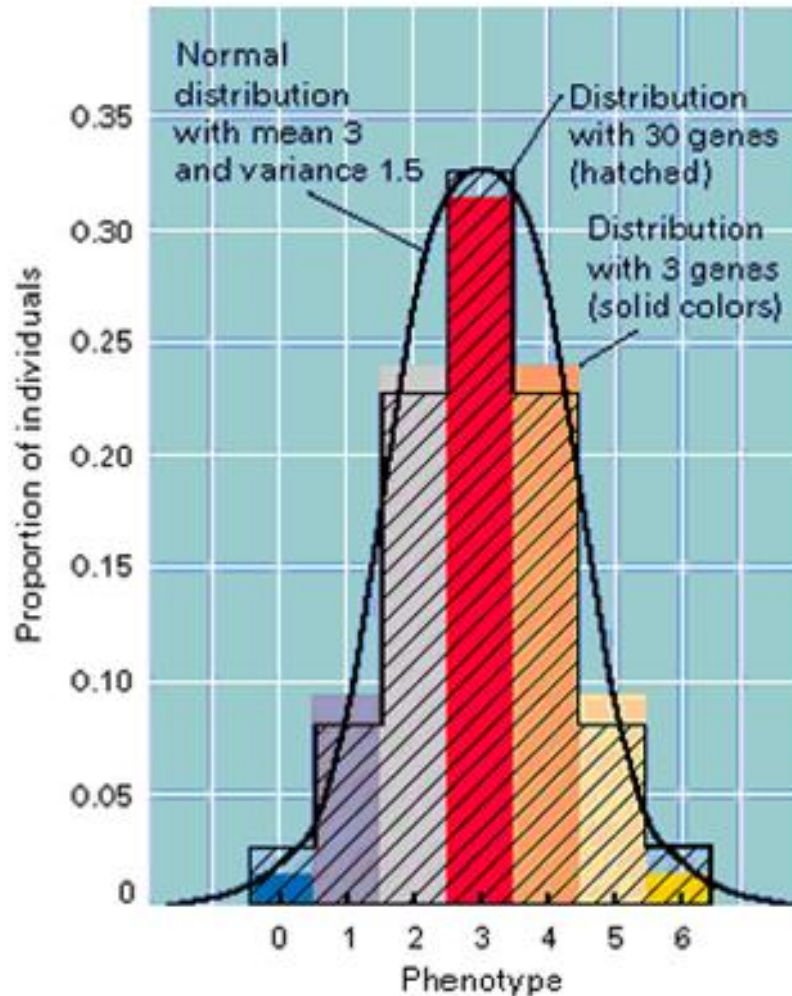
La variazione fenotipica determinata dalla presenza di genotipi diversi è chiamata **varianza genetica**.



I caratteri continui hanno una distribuzione normale che è simmetrica rispetto al valore medio ed il 68,3 % dei valori è contenuto fra 1 valori media +/- 1 deviazione standard

La rappresentazione di un carattere quantitativo ci dice come la variazione fenotipica si distribuisce intorno alla media ma non fornisce alcuna informazione né sul numero di geni effettivamente coinvolti né sull'apporto dell'ambiente alla variazione del carattere

Infatti.....

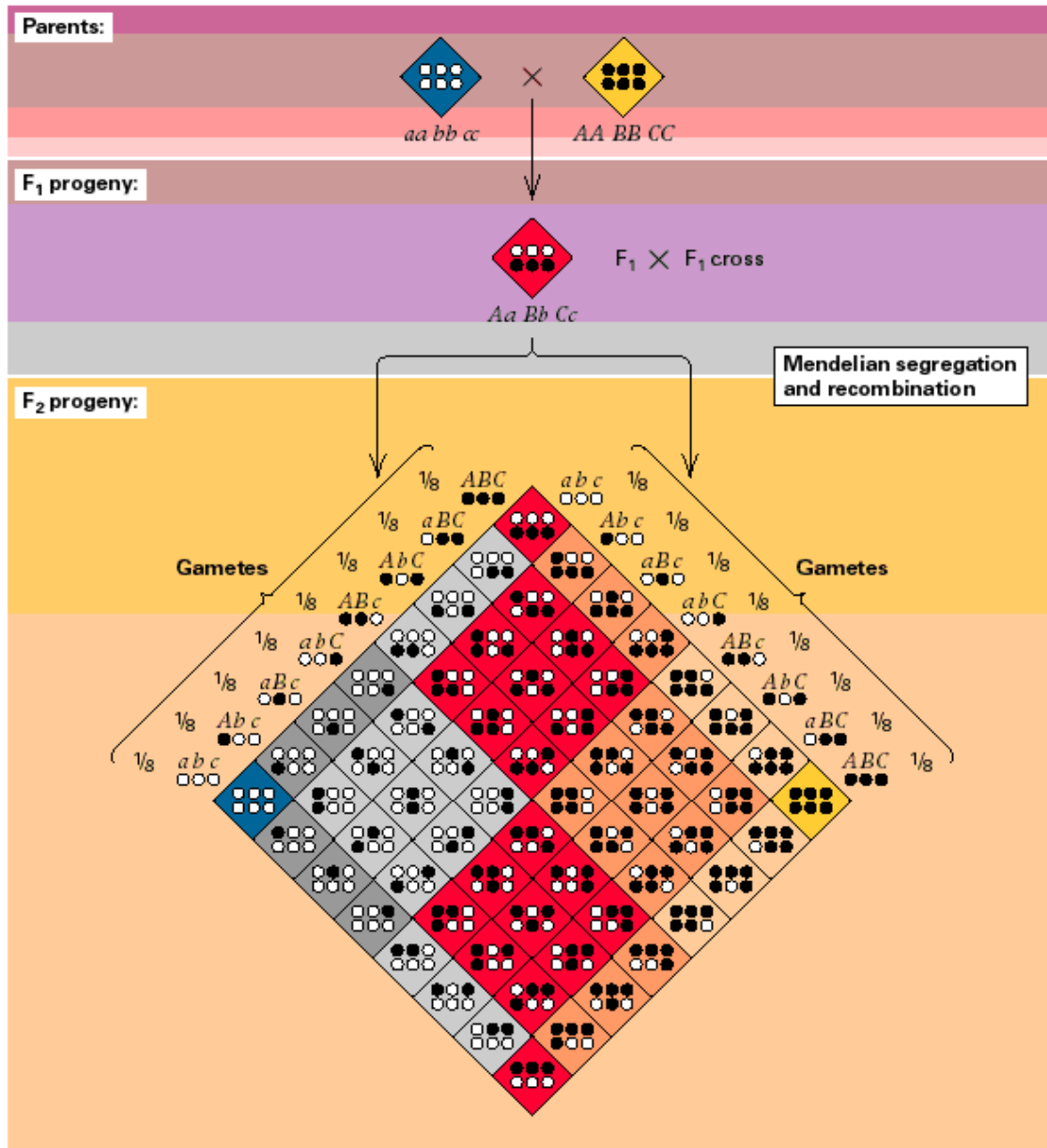


Barre trasversali:
distribuzione di un
carattere fenotipico
determinato da **30 loci**
indipendenti le cui classi
sono state raggruppate in
7 gruppi.

Barre piene:
distribuzione fenotipica di
un carattere a cui
contribuiscono solo
ottenuta considerando
solo **3 loci** genici
indipendenti.

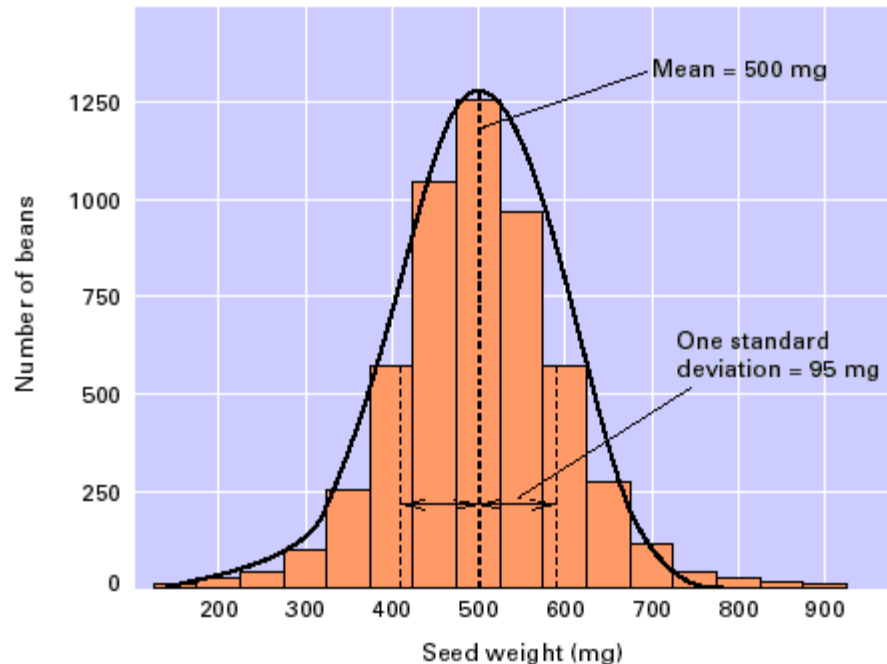
Le due distribuzioni sono quasi sovrapponibili.

Variazione genotipica pura



Questa
carattere
fenotipico con
contributo
ambientale pari
a 0 è comunque
descrivibile con
una
distribuzione
normale.

Peso di fagioli geneticamente omozigoti AA per alleli identici.



Varianza Ambientale pura

La distribuzione normale in questo caso è espressione del solo contributo ambientale.

Varianza genotipica e varianza ambientale di un carattere multifattoriale sono additive, di solito presenti contemporaneamente ed insieme influenzano l'espressione del carattere.

$$V_T = V_G + V_A$$

Su quale parte della variabilità fenotipica si può agire mediante la selezione artificiale per ottenere una razza o etnia con un carattere "migliore"/desiderato?

Solo la varianza genetica!

Dobbiamo dunque stabilire quanto è la varianza ambientale e sottrarla alla varianza totale

$$(VG + VA = VT)$$

$$VTotale - VAmbiente = VGenetica$$

La **varianza ambientale** si stima valutando la distribuzione del carattere in una popolazione geneticamente omogenea (es F1 di un incrocio fra omozigoti).

La **varianza totale** si ricava su una popolazione geneticamente eterogenea (F2 dello stesso incrocio).

Il contrario è impraticabile poiché presuppone di tenere costante ed omogeneo l'ambiente (F2 in ambiente costante).

Prendiamo in esame **un carattere complesso**: La varianza delle dimensioni dell'occhio in *Astyanax*. Selezioniamo un genitore occhio piccolo (classe estrema a) e lo incrociamo con uno occhio grande (classe estrema b)



$VA = \sigma^2_a (F1) = 0,057$ popolaz. geneticamente omogenea

$VT = \sigma^2_+ (F2) = 0,563$ popolaz. geneticamente eterogenea

$VTotale - VAmbiente = VG$

$VG = 0.506$ Il contributo genetico al carattere è il 50%

Calcolo del numero dei geni

Il calcolo del numero dei geni coinvolti è:

$$N \text{ geni} = D^2 / 8 \sigma_g^2$$

D corrisponde alla differenza tra le medie ($a_{P2} - b_{P1}$) dei ceppi parentali originali P1 e P2.

La σ_g^2 è nota dalla equazione $\sigma_t^2 = \sigma_g^2 + \sigma_a^2$

Questa equazione vale se si verificano le seguenti condizioni:

- a) Alleli di ciascun locus additivi
- b) Contributo identico dei geni
- c) Geni indipendenti
- d) Ceppi parentali omozigoti, linee pure per alleli alternativi

- Dimensioni dell'occhio dei ceppi P medie fenotipiche :

$$P2 = 7,05 \text{ mm}$$

$$P1 = 2,10 \text{ mm}$$

$$\text{varianza genetica } \sigma^2_g = 0,506.$$

- Possiamo utilizzare questi valori per stimare il numero dei geni che determinano tale carattere.

$$N = D^2 / 8 \sigma^2_g$$

$$N = (4,95)^2 / 0,506 \times 8 = \mathbf{6.0 \text{ loci genici}}$$

- Conoscere il numero dei geni che determina un certo carattere quantitativo ci dice quanto questo carattere possa essere migliorato con gli incroci selettivi
- Quanto maggiore è il numero dei geni coinvolti tanto più elevata è la potenzialità di miglioramento genetico.
- Quando la varianza del fenotipo è tutta ambientale non serve attuare alcun programma di miglioramento genetico per incroci selettivi.

