**MALATTIE X-LINKED RECESSIVE**

Mentre le femmine hanno due cromosomi sessuali complementari XX, i maschi hanno un cromosoma X e Y.

Il cromosoma Y è più piccolo del cromosoma X e contiene un piccolo numero di geni, la maggior parte dei quali sono per “caratteristiche maschili”. Questo fa sì che il cromosoma X sia più facilmente soggetto a mutazione; quindi, la donna ha un fenotipo più mitigato rispetto all'uomo in caso di malattie X-linked. Il maschio, d'altra parte, manifesterà sempre la patologia. Alcune malattie sono:

* Daltonismo
* Favismo
* Emofilia A e B
* Malattia di Fabry

Se un maschio eredita un gene della malattia recessiva sul cromosoma X, sarà affetto dalla malattia perché il cromosoma Y non porta un allele normale per compensare gli effetti dell’allele della malattia come potrebbe avvenire nella donna.

**EMOFILIA**

I problemi di coagulazione sono correlati all’emofilia.

L’emofilia può essere di tipo A o B e sono dovute a motivi diversi:

* Nel caso dell’emofilia A la malattia dovuta a deficienza del fattore VII mentre IX nella B.

L’emofilia porta ad emorragie, ecchimosi frequenti e sanguinamento prolungato delle ferite.

**FREQUENZA**: 1/5000 maschi nel caso dell’emofila A mentre 1/10000 nel caso di EMOFILIA B.

Nell’emofilia si ha quindi la tendenza ad emorragia sia in caso di traumi lievi che in assenza; si ha una propensione a protuberanze e lividi sproporzionati e anche emartro, ossia emorragia all’interno delle articolazioni. Storicamente l'emofilia A era fatale entro i primi 20 anni di vita; oggi si esegue somministrazione profilattica del fattore VIII della coagulazione al primo episodio di sanguinamento e l'età di sopravvivenza si è stabilizzata intorno ai 70 anni. Negli emofiliaci gravi la somministrazione profilattica del fattore è efficace nel prevenire la perdita della funzione articolare. Tramite il sequenziamento del gene del fattore VIII si è scoperto che pazienti con mutazioni nonsenso o frameshift presentano un'emofilia grave mentre quelli con mutuazioni missenso manifestano un'emofilia lieve o moderata.

**SEVERITA’ DELLA MALATTIA**

Nel 45% dei casi gravi di emofilia di tipo A sono date da un'inversione cromosomica che distrugge il gene del fattore VIII (caso grave di emofilia A), mentre una piccola percentuale (5%) è legata a delezioni (caso meno grave). Inoltre, circa il 10% delle femmine eterozigoti ha livelli di fattore VIII inferiori al 35% (caso lieve). L’emofilia A e B è classificata quindi in lieve, media e grave a seconda del livello di attività del fattore VIII o IX.Immagine che contiene testo

Descrizione generata automaticamente

**TRATTAMENTO**

Non è una malattia guaribile ma è curabile e la si può trattare tramite infusione intravenosa del fattore mancante; nel caso dei soggetti con emofilia A è disponibile un farmaco con somministrazione sottocutanea; esso è un anticorpo monoclonale che è capace di attivare la coagulazione prevenendo la maggior parte delle emorragie. Non è tuttavia efficace per la cura di episodi emorragici acuti per i quali bisogna sempre ricorrere ai concentrati di fattore VIII.Immagine che contiene testo, schermata, ricevuta

Descrizione generata automaticamente

**PATTERN**

Bisogna fare una distinzione in base a chi è coinvolto:

* **Maschio affetto da femmina non portatrice**: femmine non hanno rischio (sono portatrici); tutti i maschi saranno non affetti.
* **Maschio sano da femmina portatrice:** ¼ di femmine sarà non portatrice, ¼ di femmine saranno portatrici, ¼ maschi saranno sani, ¼ di maschi saranno affetti.

**FEMMINE AFFETTE DA MALATTIE X -LINKED**

Anche se le condizioni legate al cromosoma X si osservano classicamente solo nei maschi in due circostanze possono manifestarsi anche in individui femminili:

* Una femmina potrebbe essere omozigote per l'allele della malattia in esame, però tutto ciò è raro poiché la maggior parte delle malattie legate all’X rare al punto da rendere tale scenario improbabile a meno che i genitori non siano consanguinei.  
  Alcune condizioni come la cecità e colori X-linked sono sufficientemente comuni da osservare omozigoti nella prole femminile di un padre affetto e di una madre portatrice.
* Più è invece una femmina portatrice di una portatrice di un allele X linked recessivo che mostra l'espressione fenotipica della malattia ed è indicata come *eterozigote manifesta*. Il fatto che una femmina portatrice sia un eterozigote manifesta dipende da una serie di caratteristiche dell’inattivazione del cromosoma X:
* Una portatrice femmina può mostrare segni clinici e sintomi di un disturbo X linked se l'inattivazione preferenziale è sfavorevole cioè una grande maggioranza dei cromosomi X attivi nei tessuti interessati alla manifestazione fenotipica della malattia reca allele mutante.
* Si verifica una inattivazione favorevolmente sbilanciata in cui l’ allele mutante si trova sulla X più frequentemente inattivata in alcuni o in tutti i tessuti di una donna eterozigote non affetta. Tale inattivazione può essere semplicemente dovuta al caso.

**Esercizio**Immagine che contiene diagramma

Descrizione generata automaticamente

L’emofilia è un tratto legato al sesso in cui l’XH dà una normale coagulazione del sangue ed è dominante sull’allele dell’emofilia Xh. Identificare i genotipi di:

* Una donna con normale coagulazione del sangue il cui padre aveva l’emofilia; la donna sarà XHXh (eterozigote);
* Un uomo normale il cui padre aveva l’emofilia; l’uomo sarà XHY;
* Qual è la probabilità che un’unione tra questi due individui produca un figlio affetto da emofilia, indipendentemente dal sesso?

¼ indipendentemente dal sesso;

½ in caso di figlio maschio

1) Qual è il genotipo dei maschi affetti? 

2) Qual è il genotipo delle femmine affette? XhXh

3) Quali sono il genotipo e il fenotipo di un padre di un maschio affetto?

4) Quali sono il genotipo e il fenotipo di una madre di un maschio affetto? Immagine che contiene grafico

Descrizione generata automaticamente

5) Quali sono il genotipo e il fenotipo dei genitori di una femmina emofilica? Immagine che contiene grafico

Descrizione generata automaticamente

**MALATTIA DI DUCHENNE**

È definita come una miopatia progressiva (panetica???? Wtf), è una patologia che coinvolge il muscolo ed è diffusa in tutte le popolazioni (senza differenze di etnia) e si presenta come una progressiva debolezza e perdita di muscoli dovuta all’alterazione di un gene, cioè la distrofina. Esiste in dozzine di forme diverse.

La DMD (distrofia muscolare di Duchenne) è una delle forme più gravi e si manifesta intorno ai 5 anni quando i genitori iniziano a notare un'insolita goffaggine e debolezza muscolare. Le femmine portatrici eterozigoti delle mutazioni che causano la DMD sono generalmente portatrici sane, sebbene l'8-10% presenti un certo grado di debolezza muscolare.

**CLINICA**

Presenta il segno di Gowers (manovra che il bambino fa per sollevarsi dal pavimento, cioè si aiuta con le braccia) e la pseudoipertrofia dei polpacci per infiltrazione di grasso e di tessuto connettivo nel muscolo. Tutti i muscoli scheletrici alla fine degenerano e la maggior parte dei pazienti con DMD è costretta su una sedia a rotelle all'età di 11 anni. Anche il cuore e la muscolatura respiratoria diventano compromessi, con morte intorno ai 25 anni. Il gene della distrofina DMD contiene 79 esoni che producono un trascritto di 14 kilobasi(kb), ed è importante in quanto lega un complesso di glicoproteine che collegano la membrana cellulare e le proteine extracellulari. Svolge un ruolo chiave nel mantenimento dell'integrità strutturale della cellula muscolare.

In caso di mutazione del gene si ha disgregazione del tessuto muscolare e le cellule muscolari muoiono gradualmente.

**DISTROFIA DI BECKER (BMD)**

La distrofia muscolare di Becker (BMD), un'altra condizione distrofica recessiva legata all'X, è meno grave della forma di Duchenne.  
Anche la progressione è molto più lenta, con esordio in media a 11 anni di età.  
Entrambe le malattie di solito derivano da delezioni (65% dei casi di DMD e 85% dei casi di BMD) o duplicazioni (dal 6% al 7% dei casi di DMD e BMD) nel gene della distrofina.  
La grande maggioranza delle delezioni e duplicazioni che causano DMD produce frameshift, la maggior parte delle mutazioni che causano BMD sono alterazioni in-frame (cioè, un multiplo di tre basi viene cancellato o duplicato).

Ci si aspetterebbe che un frameshift produca una malattia più grave rispetto a un'alterazione in frame. Il fenotipo clinico dipende dalla quantità di distrofina presente: la distrofina è assente in quasi tutti i pazienti con DMD, di solito è presente in quantità ridotta (o come forma accorciata della proteina) nei pazienti con BMD.

Insorge nell'adolescenza.

Anche qui si ha un coinvolgimento del distretto cardiaco, ma la progressione della malattia è più lenta e variabile con buone prospettive di vita.

**Differenze e similitudini DMD e BMD**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Distrofia muscolare di Duchenne | Distrofia muscolare di Becker |
| Frequenza | 1/3500 | 1/10000 |
| insorgenza | Infanzia tra 2 e 6 anni. Si manifesta quasi esclusivamente nei maschi e viene trasmessa da donne sane portatrici | Adolescenza o post |
| Descrizione | progressiva perdita del tessuto muscolare, sostituito dal connettivo (distrofia pseudoipertrofica). Progressione lenta ma inesorabile | Coinvolgimento anche del distretto cardiaco. Progressione più lenta ma variabile e con buone prospettive di vita |
| Eziologia | Delezioni intragenica; gene della *distrofina* (circa 2.5 Mb; Xp21)= assenza del prodotto proteico | *85%dei pz mostra delezione ed il 10% duplicazione=produzione anomala proteina* |

**TRATTAMENTO:** Non si può fare molto per questo tipo di patologie. L’unica cosa che si può fare è rallentare la progressione della malattia. Vengono utilizzati glucocorticoidi.

Vi sono inoltre terapie sperimentali come l’exon-skipping che prevedono il salto dell’esone malato tramite l’utilizzo di oligonucleotidi antisenso.

**EREDITARIETA’ LEGATA ALL’X RECESSIVA VS DOMINANTE**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **X – LINKED DOMINANTE** | **X-LINKED RECESSIVA** |
| Rischio di ricorrenza per femmina eterozigote in unione con un maschio normale | 50% dei figli affetti; 50 % delle figlie affette; | 50% dei figli affetti; 50 % delle figlie portatrici eterozigoti; |
| Rischio di ricorrenza per femmina normale in unione con un maschio malato | 0% dei figli affetti; 100% delle figlie affette; | 0% dei figli affetti; 100% delle figlie portatrici eterozigoti; |
| Pattern di trasmissione | Verticale; il fenotipo della malattia si trasmette di generazione in generazione | Si possono vedere dei salti generazionali, il che rappresenta la trasmissione tramite le femmine portatrici; |
| Sex Ratio | Il doppio delle femmine colpite rispetto ai maschi colpiti (a meno che la malattia non sia letale nei maschi). | Prevalenza molto maggiore di maschi affetti; le femmine omozigoti affette sono rare |
| Altro | Trasmissione maschio – maschio non si verifica; l’espressione della malattia è meno severa nelle femmine rispetto ai maschi. | Trasmissione maschio – maschio non si verifica; eterozigoti manifesti possono essere osservati nelle femmine. |

**FENOMENI CHE COMPLICANO L'INTERPRETAZIONE DI UN ALBERO GENEALOGICO**:

* Insorgenza tardiva
* Penetranza ridotta
* Espressione variabile
* Pleiotropia ed eterogeneità
* Nuova mutazione
* Mosaicismo della linea germinale
* Inattivazione del cromosoma X
* Imprinting genomico
* Anticipazione

1. **ETÀ DI INSORGENZA RITARDATA:**

Esistono della malattia le quali insorgono in età adulta come il morbo di Huntington, emocromatosi, malattia policistica renale; in questi casi si può avere un albero genealogico in cui gli individui della II generazione, 1, 3 e 4 sembrano normali ma bisogna chiedersi: non hanno ricevuto l’allele della malattia o non hanno ancora manifestano la malattia? Se ci troviamo in questa condizione si esegue un test genetico. Solo tramite quest’ultimo potrò dire se esiste o meno l’allele malattia e fare dunque una diagnosi.

Alcune malattie si verificano in età variabili: ad esempio la sclerosi laterale amiotrofica presenta una grande variabilità d’esordio; alcune volte si presenta a 20 anni, altre volte a 60, altre volte a 50, altre volte ad 80. Questo può causare difficoltà nel dedurre la modalità di eredità e non è possibile fino a tarda età determinare se un individuo porta una mutazione o meno.

Un altro esempio è la malattia di Huntington, un disturbo neurologico le cui caratteristiche principali sono la demenza progressiva e movimenti degli arti sempre più incontrollabili.

I sintomi di solito non si vedono fino all'età di 30 anni o più tardi. Coloro che sviluppano la malattia spesso hanno figli prima che si rendano conto di essere portatori dell'allele che causa la malattia.

1. **PENETRANZA RIDOTTA**

Un individuo che ha il genotipo per una malattia può non esibire affatto il fenotipo della malattia, anche se può trasmettere il gene della malattia alla generazione successiva.  
*La* ***penetranza*** *è un valore numerico dato dalla proporzione di individui affetti tra i portatori della mutazione della malattia (Aa*)  
I tassi di penetranza sono generalmente stimati esaminando un gran numero di famiglie e determinando quale percentuale di portatori obbligati (o omozigoti obbligati, nel caso di malattie recessive) sviluppa il fenotipo della malattia.  
Se il 10% dei portatori obbligati di una mutazione che causa la malattia non ha la malattia, si dice che la penetranza del genotipo che causa la malattia è del 90%.

1. **PENETRANZA COMPLETA**Immagine che contiene diagramma

   Descrizione generata automaticamente

La penetranza è la percentuale di individui che hanno il genotipo-malattia e che sono affetti. Affermare che una malattia genetica è a penetranza incompleta equivale a dire che esiste una certa quota di individui che non manifestano la malattia pur avendo il genotipo malattia.  
Esempio 1. malattia AD con una penetranza dell’80% 100 soggetti Aa, 80 sono malati e 20 sono sani  
Esempio 2. malattia AR con una penetranza del 70% 100 soggetti aa, 70 sono malati e 30 sono sani

**Il retinoblastoma** è un tipo di tumore oculare che colpisce circa 1/20.000.  
La penetranza per RB è di circa il 90%, il che significa che solo il 90% degli individui portatori del genotipo della malattia svilupperà la malattia. Ma il 10% no.  
Il 10% di individui che non manifestano la malattia, hanno comunque la stessa possibilità di trasmettere la malattia alla prole

1. **ESPRESSIVITÀ VARIABILE:**

E’ il grado con cui un gene penetrante o un genotipo è espresso fenotipicamente. Mentre la penetranza può essere completa (c’è o non c’è), la gravità della malattia invece può variare notevolmente. Un esempio sono la fibrosi cistica e la neurofibromatosi, nella quale il gene coinvolto (neurofibrina) agisce come soppressore tumorale aumentando il rischio di alcuni tumori sia benigni che maligni. In una stessa famiglia una stessa malattia può manifestarsi in modalità diverse.

Il genitore con lieve espressione della malattia (così lieve che potrebbero non sapere di essere portatori del gene) può trasmettere il gene al bambino che può avere un'espressione grave.

Fornisce un meccanismo per la sopravvivenza dei geni della malattia a frequenze più elevate nelle popolazioni.

1. **PLEIOTROPIA ED ETEROGENEITÀ:**

La variabilità dell'espressione di una mutazione può essere quantitativa o qualitativa.

In alcuni casi, malattie clinicamente distinte possono essere il risultato di eterogeneità allelica, come nelle mutazioni della Β-globina che possono causare l'anemia falciforme o varie forme di 3-talassemia. Talvolta la causa della malattia è di tipo quantitativo (es. Fibrosi cistica con e senza insufficienza pancreatica; distrofie di Duchenne e di Becker); altre volte è qualitativa, ovvero, alleli diversi dello stesso gene causano patologie molto diverse (es. l'inattivazione del gene per il recettore degli androgeni causa l'insensibilità agli stessi; ma l'espansione nello stesso gene di glutammine causa una malattia diversa che è l'atrofia muscolo-spino-bulbare).

Inoltre, un singolo fenotipo di malattia può essere ca usato da mutazioni in loci diversi in famiglie diverse. Questa viene definita **eterogeneità del locus.**

Esempi di malattie con eterogeneità del locus sono il rene policistico e l’osteogenesi imperfetta.

**MALATTIA DEL RENE POLICISTICO**

Questa è una malattia autosomica dominante in cui si osserva un progressivo accumulo di cisti renali. I pazienti possono anche sviluppare cisti epatiche, ipertensione, aneurismi cerebrali e difetti delle valvole cardiache. È una malattia comune, si verifica in circa 1 ogni 1000 persone di discendenza europea.

L'ADPKD può essere causato da mutazioni nei geni sul cromosoma 16 (PKD1) o sul cromosoma 4 (PKD2). Entrambi questi geni codificano per glicoproteine (policistine) che attraversano la membrana e interagiscono tra loro e possono essere coinvolte nella segnalazione cellulare.

**MODELLO DEI DUE COLPI:** entrambi gli alleli PKD1 o di PKD2 devono perdere la funzionalità contemporaneamente affinché si formino le cisti.

Si tratta, inoltre, di una malattia autosomica dominante quindi si avrà il rischio di ricorrenza del 50%; tuttavia la penetranza è incompleta e i fenotipi intrafamiliari possono variare in progressione e gravità. Il fenotipo renale varia da pazienti in età avanzata con funzionalità renale conservata a rari casi di reni ingrossati rilevati in utero.

Le mutazioni PKD1 sono associate a malattia più grave, reni più grandi, esordio precoce e sviluppo precoce della malattia renale allo stadio terminale, rispetto alle mutazioni PKD2.

Si raccomanda ecografia renale anche ai familiari.

**OSTEOGENESI IMPERFETTA**

Causata da difetti nella formazione dell’osso; si ha un deficit nella formazione del collagene di tipo 1 e la subunità della tripla elica del pro-collagene sono codificate uno sul cromosoma 17 e uno sul 7. Questo disturbo colpisce da 1 su 15.000 a 1 su 25.000 nati in tutti i gruppi etnici.

Per capire a cosa sia dovuta una malattia in un determinato soggetto bisogna fare delle indagini. Essa può ricondurci al caso di:

1. **NUOVA MUTAZIONE:**

Se un bambino è nato con una malattia genetica che non si è verificata in precedenza in famiglia, è possibile che la malattia sia il prodotto di una mutazione nuova (o *de novo*).  
Il gene trasmesso da uno dei genitori ha subito un cambiamento nella sequenza del DNA, risultando in una mutazione da un allele normale a uno che causa la malattia.  
Gli alleli in questo locus nelle altre cellule germinali del genitore sarebbero ancora normali  
In questo caso il rischio di ricorrenza per la prole successiva dei genitori non sarebbe elevato al di sopra di quello della popolazione generale.

In caso di causa frequente di comparsa di malattia genetica in individui senza precedente storia familiare di disturbo il rischio di ricorrenza è del 50% per la prole dell'individuo  
a--> A  
Una grande parte delle malattie autosomiche dominanti è il risultato di nuove mutazioni. 7/8 nell'acondroplasia.

La mutazione può insorgere nei gameti di un genitore o post-zigosi.  
Il cambiamento nel DNA consiste in una mutazione da un gene normale (a) a un gene portatore di malattia (A)  
**Mosaicismo:** l'esistenza di due o più linee cellulari geneticamente diverse derivate dallo stesso zigote in un individuo

a-->A

Ad es. se una mutazione si verifica in una cellula dell'embrione in via di sviluppo.  
Tutti i discendenti di quella cellula avranno la stessa mutazione, dando origine al  
mosaicismo.  
Se la prima cellula mutata fa parte della linea germinale, ne risulta il mosaicismo della linea germinale.

1. **MOSAICISMO DELLA LINEA GERMINALE:**

si verifica quando tutta o parte della linea germinale di un genitore è affetta da una mutazione della  
malattia ma le cellule somatiche NON sono interessate aumenta il rischio di ricorrenza (50%) per la futura  
prole del genitore mosaico  
**Mosaicismo germinale**: Due o più figli presenteranno una malattia di AD quando non c'è  
una storia familiare di malattiaImmagine che contiene diagramma, schematico

Descrizione generata automaticamente

Poiché la mutazione è un evento raro, è improbabile che ciò sia dovuto a più mutazioni nella stessa famiglia.

Questi pedigree mostrano due fratelli affetti da un disturbo autosomico dominante (sindrome di Marfan, famiglia A) e una condizione X-linked (distrofia muscolare di Becker, famiglia B).

Cope possiamo notare nella famiglia A, i figli affetti hanno la stessa mutazione puntiforme ereditata dal padre che non è affetto e non reca la mutazione nel DNA estratto dai tessuti somatici esaminati.

La mutazione ereditata sai figli nel gene FBN1 è causata da un mosaicismo germinale; nella famiglia B, i figli affetti hanno la stessa mutazione puntiforme ereditata dalla madre che non è affetta e non reca la mutazione nel DNA dai tessuti somatici esaminati. Anche in questo caso la mutazione nel gene DMD è causata da un mosaicismo germinale.

Possiamo, dunque, dedurre che quando abbiamo figli con la stessa malattia e mutazione nella stessa famiglia, si può pensare ad un mosaicismo germinale.

**GENI PLEIOTROPICI E MALATTIE**

Si dice che i geni che hanno più di un effetto distinguibile sul corpo siano pleiotropici. I geni che esercitano effetti su molteplici aspetti della fisiologia o dell'anatomia sono pleiotropici.

Esempi di malattie causate da geni pleitropici sono la fibrosi cistica, in cui possono essere colpite le ghiandole sudoripare, i polmoni e il pancreas; l’osteogenesi imperfetta, in cui possono essere colpiti ossa, denti e sclere e l’albinismo, in cui sono interessati la pigmentazione e lo sviluppo delle fibre ottiche.

1. **INATTIVAZIONE DEL CROMOSOMA X**

Il cromosoma X contiene molti geni importanti codificanti proteine, ed è noto che le femmine umane hanno due cromosomi X e i maschi ne hanno solo uno. Pertanto, le femmine hanno due copie di ciascun gene legato all’X e i maschi ne hanno solo una copia. Eppure, maschi e femmine non differiscono in termini di quantità di prodotti proteici (ad esempio, livelli di enzimi) codificati dalla maggior parte di questi geni.

**Mary Lyon e l’inattivazione dell’X**

Nei primi anni '60 Mary Lyon ipotizzò che un cromosoma X in ogni cellula somatica della femmina fosse inattivato: una sorta di compensazione del dosaggio  
• L'ipotesi di Lyon affermava che l'inattivazione dell'X si verifica all'inizio dello sviluppo embrionale femminile e che il cromosoma X fornito dal padre è inattivato in alcune cellule, mentre in altre cellule il cromosoma X fornito dalla madre è inattivato  
• In ogni cellula, uno dei due cromosomi X viene inattivato in modo casuale, quindi i cromosomi X trasmessi maternamente e paternamente sono inattivati ciascuno in circa la metà delle cellule dell'embrione.

Una volta che un cromosoma X viene inattivato in una cellula, rimarrà inattivo in tutti i discendenti di quella cellula.

L'inattivazione dell'X è quindi un processo determinato casualmente, ma fisso (o  
permanente).

Come risultato dell'inattivazione dell'X, tutte le femmine normali hanno due popolazioni  
distinte di cellule: una popolazione ha un cromosoma X attivo di derivazione paterna e  
l'altra ha un cromosoma X attivo di derivazione materna.  
Le femmine sono mosaici per l'attività del cromosoma X.

**Scoperta della lyonizzazione**

Nel caso di ereditarietà X – Linked dominante le femmine sono affette in forma più lieve rispetto ai maschi; questa è una diretta conseguenza del fenomeno della lyonizzazione che è il fenomeno per cui si ha l’inattivazione casuale di uno dei due cromosomi X nelle cellule di un individuo femminile (il cromosoma X inattivato comparirà sotto forma di eterocromatina condensata detta ‘Corpo di Barr’). Questo fenomeno avviene nella fase precoce dell’embriogenesi.

L’inattivazione non è totale, alcuni geni vengono parzialmente inattivati e questo fa sì che anche una donna possa manifestare una patologia X – linked recessiva.

Come risultato dell'inattivazione dell'X, tutte le femmine normali hanno due popolazioni distinte di cellule: una popolazione ha un cromosoma X attivo di derivazione paterna e l'altra ha un cromosoma X attivo di derivazione materna.

**Le donne sono, dunque, mosaici per l’attività del cromosoma X.**

Diverse evidenze hanno confermato l’ipotesi:

* **Gatti calico**: gatti con un mosaico di colori nel pelo;
* Nell'uomo, **albinismo oculare legato all'X**: i maschi che ereditano la mutazione mostrano una mancanza relativamente uniforme di melanina nelle loro retine, mentre le femmine eterozigoti mostrano macchie alternate di tessuto pigmentato e non pigmentato;
* **Evidenze biochimiche**: l'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) è codificato da un gene sul cromosoma X ed è presente in quantità uguali nei maschi e nelle femmine (dosaggio). Nelle femmine che sono eterozigoti per due alleli G6PD comuni (etichettati A e B), alcune cellule della pelle producono solo la variante A dell'enzima e altre producono solo la variante B.
* **Studi citogenetici**: le cellule in interfase con una massa di cromatina densamente colorata nei loro nuclei: corpi di Barr. Il corpo di Barr rappresenta un cromosoma X altamente condensato.

Per una femmina con 2 cromosomi X, il numero di corpi di Barr è uguale a 1.

Per una femmina con 1 cromosoma X (Sindrome di Turner), non esiste alcun corpo di Barr. I maschi non hanno corpi di Barr perché hanno un solo cromosoma X.

Mentre per un maschio con Sindrome di Klinefelter (XXY per i cromosomi sessuali), il numero di corpi di Barr è pari a 1.

L'inattivazione è permanente per tutte le cellule somatiche nella femmina, ma il cromosoma X deve successivamente essere riattivato nella linea germinale della femmina in modo che ciascuna delle sue cellule uovo riceva una copia attiva del cromosoma X.

***Tutte le regioni dei cromosomi X sono inattivate? No, non sempre.***

* Alcune regioni del cromosoma X rimangono attive in tutte le copie;
* La punta del braccio corto del cromosoma X è omologa al braccio corto  
  distale del cromosoma Y
* In totale, circa il 15% dei geni sull'X umano sfuggono all'inattivazione del cromosoma e sfuggono all'inattivazione di più i geni sul braccio corto rispetto al braccio lungo
* L'inattivazione viene avviata da dei geni che sono dei centri di controllo localizzati in una singola regione da 1 Mb sul braccio lungo del cromosoma X, detto centro di inattivazione X;
* Metilazione e deacetilazione dell'istone sono caratteristiche aggiuntive del cromosoma X inattivo.

In alcune malattie recessive legate all'X, possiamo osservare il fenotipo della malattia anche nelle femmine eterozigoti, perché in media la metà delle cellule porta l'allele della malattia.