**EREDITARIETA’ MUTLIFATTORIALE COMPLESSA**

Le malattie viste in precedenza sono solo una piccola parte di un iceberg, che rappresenta delle malattie genetiche riconducibili a fattori genetici. Una maggior parte di patologie è poligenica (multifattoriale) ossia influenzata anche da fattori esterni come l’ambiente oltre che da una mutazione cromosomica. D’ora in poi inizieremo a studiare patologie complesse e le scienze omiche. Non facciamo riferimento solo alla genetica (singoli geni), ma anche al GENOMA (più geni)

Dal genotipo al fenotipo intercorrono molte cose, fra cui:

* L’azione dei geni (genoma)
* L’azione dei trascritti dell’RNA messaggero (trascrittoma)
* L’esposoma (tutto ciò che viene dall’esterno; è tutto ciò a cui è esposto il nostro organismo, cioè il nostro genoma)
* Il reguloma (parte che regola l’espressione di un gene, dove si legano i fattori di trascrizione)
* L’epigenoma (fattori che dall’esterno modificano l’espressione del DNA)
* Il proteoma (fa riferimento alle proteine)
* Il metaboloma (fa riferimento ai metaboliti che si possono originare in seguito a esposizione ad alcuni fattori).

Tutte queste cose concorrono al fenotipo di patologie con eredità multifattoriale.

Attraverso la componente di intelligenza artificiale e bioinformatica possiamo integrare le diverse scienze, con un quadro più complesso ma specifico e corretto per ogni patologia; in questo modo si ha la possibilità di avere una medicina personalizzata.

L’attività diagnostica si sta indirizzando verso la trascrittomica (espressione di un gene), non più solo l’alterazione di un gene.

La biologia dei sistemi permette attraverso la bioinformatica di integrare la biologia alla genomica, trascrittomica, ecc. per avere un quadro completo dell’individuo.

Molti disturbi non possono essere condotti a malattia monogenica; alcuni dei disturbi multifattoriali dimostrano una tendenza familiare (familiarità) che non è conforme a nessun modello riconosciuto da eredità mendeliana. Familiarità ed ereditabilità non sono dunque la stessa cosa. Sono diversi i disordini che mostrano una eredità multifattoriale. Esempi: diabete mellito, epilessia, ipertensione arteriosa, psoriasi, Parkinson, malattie infiammatorie, schizofrenia, malattie neurodegenerative.

**FREQUENZA DEI DIFFERENTI TIPI DELLE MALATTIE GENETICHE**

|  | INCIDENZA ALLA NASCITA (OGNI 1000) | PREVALENZA ALL’ETA’ DI 25 ANNI (OGNI 1000) | PREVALENZA NELLA POPOLAZIONE (OGNI 1000) |
| --- | --- | --- | --- |
| Patologie dovute a mutazioni genomiche e cromosomiche | 6 | 1,8 | 3,8 |
| Patologie dovute a mutazioni di un singolo gene | 10 | 3,6 | 20 |
| Patologie dovute a ereditarietà multifattoriale | 50 | Circa 50 | Circa 600 |

Le patologie multifattoriali (o complesse) presentano una bassa penetranza e alta frequenza. La frequenza aumenta in funzione dei fattori di suscettibilità che causano la patologia multipla. La penetranza è la misura in cui un particolare gene o insieme di geni è espresso nei fenotipi degli individui che lo portano, misurata dalla proporzione di portatori che mostrano il fenotipo caratteristico. Nel caso delle malattie mendeliane accade invece il contrario. Entrambi i tipi di patologia si possono osservare nel grafico sottostante.Immagine che contiene grafico

Descrizione generata automaticamente

**EREDITA’ MULTIFATTORIALE**

Molti caratteri dell’uomo e di altri organismi sono geneticamente influenzati, ma non mostrano pattern di ereditabilità monogenica. Sono influenzati dalla combinazione di molti geni (poligenici) e sono caratterizzati da variazione continua. I caratteri con variabilità continua sia poligenici che influenzati da fattori ambientali sono chiamati multifattoriali.

Poiché probabile che molti fattori, sia genetici che ambientali, siano coinvolti nel causare questi disturbi, sono generalmente indicati come segni di ereditarietà multifattoriale. Nell'ereditarietà multifattoriale, i fattori ambientali interagiscono con molti geni per generare una suscettibilità normalmente distribuita.

Es. Statura; a determinarla sono sia i geni sia i fattori esterni come ad esempio l’alimentazione, stile di vita, ambiente con cui si interagisce.

**-Eredità mendeliana/genetica qualitativa**

**-Eredità multifattoriale/genetica quantitativa**

**GENETICA QUALITATIVA:** L'eredità è unifattoriale o monogenica quando il carattere biologico è determinato da un solo gene, trasmesso secondo le leggi della dominanza, della segregazione e dell'indipendenza

(Mendel).

**GENETICA QUANTITATIVA:** L'eredità è multifattoriale quando il carattere biologico è controllato da un insieme di molti geni che agiscono, in concorso con fattori ambientali.

Per l'evidenziazione di un carattere quantitativo, all'effetto genetico viene ad associarsi l'influenza dell'ambiente, quest'ultimo inteso nella sua più ampia accezione (alimentazione, condizioni igieniche, clima, tabagismo, attività fisica etc.).

**LO SPETTRO DELLE MALATTIE GENETICHE**

| **MALATTIE MENDELIANE CLASSICHE** | **MALATTIE MULTIFATTORIALI** |
| --- | --- |
| Malattie rare | Malattie frequenti |
| Singoli geni (Major Loci) | Molte varianti comuni in molti loci |
| Mutazioni: alleli rari | Polimorfismi (sono alterazioni comuni) |
| Eredità definita | Nessuna modalità di ereditarietà definita |
| Alta penetranza | Bassa penetranza |
| Età precoce di esordio | Esordio tardivo (adulto) |
| Minimo impatto ambientale | Grande impatto ambientale |
| I geni modificatori si alterano | Loci multipli interagenti, tutti con scarso effetto |

**ESEMPI DI MALATTIE AD EREDITA’ MULTIFATTORIALE**

**DIFETTI CONGENITI:** cardiopatie congenite, difetti del tubo neurale, labio/palatoschisi, lussazione congenita dell’anca, piede torto, stenosi ipertrofica del piloro;

**MALATTIE DELL’ADULTO:** asma, cardiopatia ischemica, diabete mellito, epilessia, glaucoma, ipertensione, obesità, psicosi maniaco – depressiva, schizofrenia, tumori.

Le malattie multifattoriali possono essere di due tipi: Caratteri quantitativi o continui; caratteri semiquantitativi o discontinui

**CARATTERISTICHE DELLE MALATTIE MULTIFATTORIALI**

* CARATTERI QUANTITATIVI O CONTINUI

Alcune malattie multifattoriali vengono definite da un modello continuo (quantitativo) e la differenza tra «normale e «patologico» è strettamente arbitraria;

ESEMPIO: ipertensione considerata elevata quando compresa tra 140/110, 120/85 è normale quando è al di sotto di 120/80 oppure 110/75.

In questi casi il fenotipo patologico può considerarsi come una manifestazione estrema di un carattere quantitativo. Quali caratteri seguono questo modello? La misura della circonferenza cranica, il colore della pelle, l’intelligenza, il peso corporeo, la pressione sanguigna, la statura. Immagine che contiene diagramma, testo

Descrizione generata automaticamente

Questi caratteri non segregano secondo le leggi mendeliane, anche se sono almeno in parte geneticamente determinanti.

Si ha una distribuzione gaussiana, in cui è presente una media e da dove è possibile calcolare due derivazioni standard.

**DISTRIBUZIONE NELLE POPOLAZIONE NORMALE DI UN CARATTERE IPOTETICO (ALTEZZA)**

Modello additivo(semplificato) di ereditarietà poligenica (altezza)

* 3 geni con due alleli
* Ogni allele dominante contribuisce in egual misura, gli alleli recessivi nessun contributo
* Effetto di ciascun allele è additivo; 3 geni assortiscono indipendentemente

La rappresentazione grafica della distribuzione dei valori delle singole altezze assomiglierà a una curva a campana (o curva di Gauss), in cui tutti i valori compresi tra i due estremi sono ammessi.

La piena espressione del genotipo dipende dall’ambiente.

* CARATTERI DISCONTINUI O QUALITATIVI (SEMIQUANTITATIVI)

A differenza dei fenotipi continui alcuni difetti congeniti e alcune malattie croniche dell’adulto, quali l’obesità, l’asma, il diabete, l’osteoporosi, sono considerati caratteri discontinui e la differenza tra normale e patologico è di tipo *qualitativo.* Sono presenti solo in alcune persone.

Il modello statistico che descrive i caratteri discontinui prevede la presenza di una soglia: sviluppano quel fenotipo solo le persone che hanno un numero di fattori di *suscettibilità* superiore ad un livello soglia empiricamente definito.

I consanguinei dei pazienti, che condividono con loro un numero di geni proporzionale al grado di consanguineità, presentano in media un numero di fattori di suscettibilità maggiore rispetto alla popolazione generale, per questo mostrano uno spostamento della curva della suscettibilità.

ESEMPI: spina bifida, labbro leporino.

La curva per le malattie multifattoriali per i caratteri discontinui è definita dal modello di Falconer.

**MODELLO DI FALCONER**

Il modello di Falconer presuppone che la predisposizione (suscettibilità) sia distribuita secondo un modello a campana ma solo un numero limitato di genotipi esprime quel fenotipo cioè ognuno di noi ha una certa suscettibilità ad esprimere il carattere, ognuno avrà una curva poligenica gaussiana, ma in alcuni è più alta o più 'bassa. Ciò introduce il concetto di soglia.

*Soggetti in cui i fattori di suscettibilità superano un valore critico manifesteranno il fenotipo: la soglia è il punto di equilibrio di una bilancia.*

**SOGLIA DI FAMILIARITA’**

*La soglia è un parametro FISSO per ogni carattere*. Nella popolazione generale poche persone si trovano agli estremi della curva (hanno pochi o molti fattori di suscettibilità), piuttosto la maggior parte delle persone ha un numero medio di fattori FAMILIARITA’: a seconda del grado di parentela varia la probabilità di superare o meno la soglia. Infatti, dall’incrocio di due consanguinei la curva si sposta verso destra, quindi il numero di individui che supera la soglia AUMENTA. Un soggetto eredita "una predisposizione genetica" alla malattia, che potrebbe non verificarsi.

**SOGLIA DI SUSCETTIBILITA’**

Mentre alcune malattie, come la fibrosi cistica, sono pressoché interamente di origine genetica(non si ha una predisposizione), i fattori genetici giocano un ruolo nel renderci più o meno vulnerabili all'intero spettro delle malattie complesse (sia il genotipo che l'ambiente giocano un ruolo fondamentale nella suscettibilità alla malattia stessa).

* Le malattie complesse sono controllate da fattori genetici e ambientali, che possono predisporre o essere protettivi;
* Quando il numero dei fattori o il tipo di interazione (additiva, moltiplicativa) raggiunge la soglia critica, la malattia si manifesta;
* Ogni fattore coinvolto ha un basso effetto fenotipico;

Immagine che contiene grafico

Descrizione generata automaticamenteI parenti di 1° grado sono quelli con il maggior rischio di condividere la malattia. Minore è il grado di parentela, minore è la probabilità di avere quella malattia. Quindi per una malattia multifattoriale la soglia del rischio diminuisce con il diminuire del grado di parentela del probando.

La percentuale dei parenti che cadono oltre il livello soglia diminuisce a mano a mano che si riduce il grado di parentela e la percentuale di condivisione di geni;

* La percentuale di persone presenti al di là della soglia definisce l’INCIDENZA di quel fenotipo nella popolazione
* La SUSCETTIBILITA’ media di un gruppo di persone può essere calcolata in base all’incidenza di quella patologia utilizzando la statistica della curva di distribuzione normale che consente di calcolare le correlazioni tra i consanguinei (media, deviazione standard);

Nella consulenza genetica possiamo fare una stima del rischio di ereditarietà; questa si basa sulla letteratura, in quanto a differenza dei disturbi monogenici, i meccanismi di ereditarietà per la maggior parte dei disturbi cromosomici o genomici e dei tratti complessi sono sconosciuti.

**STIMA DEL RISCHIO EMPIRICO**

A differenza dei disturbi monogenici, i meccanismi di ereditarietà per la maggior parte dei disordini cromosomici o genomici e dei tratti complessi sono sconosciuti e le stime del rischio di ricorrenza sono basate sulle precedenti esperienze

Nella consulenza genetica per condizioni non mendeliane la stima del rischio si basa sulla stima rischio empirico

Rischio empirico – indica il rischio di ricorrenza di patologie che possono avere una base genetica; è una misura statistica derivata da studi osservazionali di popolazione. È la frequenza di un evento (patologia) osservata in una popolazione.

Immagine che contiene testo

Descrizione generata automaticamente

Si basa sull’incidenza di una patologia nella popolazione ed è determinato da diversi fattori:

* Grado di parentela
* Sesso
* Familiarità(quante persone ci sono nella famiglia)

**RISCHIO EMPIRICO**

Dipende dalla gravità della malattia; più è grave la malattia maggiore è il rischio.

* gravità della malattia: ad esempio la labioschisi monolaterale è la forma meno grave della malattia con rischio di ricorrenza nei consanguinei di I grado pari a circa il 2%, mentre la labioschisi bilaterale associata a palatoschisi è la forma più grave e il rischio di ricorrenza raddoppia (4%); i soggetti affetti da una malattia grave si collocano all'estremità della curva di suscettibilità e i parenti ereditano un maggior numero di fattori di suscettibilità.
* grado di consanguineità, cioè è più alto per i consanguinei di I grado perché condividono un maggior numero di geni e di fattori di suscettibilità, più basso per quelli di IV e V grado.
* numero persone affette nella famiglia: se in una famiglia sono colpiti dalla stessa malattia più persone, il rischio per gli altri membri è elevato perché condividono più fattori genetici di suscettibilità.

I consulenti genetisti devono usare cautela nell'applicare le figure di rischio empirico a una

particolare famiglia:

* Le stime empiriche rappresentano una media su ciò che è un gruppo di disturbi eterogenei

con diversi meccanismi di ereditarietà;

* Le stime del rischio empirico utilizzano la storia per fare previsioni sugli eventi futuri ; se le cause biologiche sottostanti cambiano nel tempo, i dati del passato potrebbero non essere precisi per il futuro;
* Le cifre empiriche derivano da una particolare popolazione, quindi i dati di un gruppo etnico, classe socioeconomica o posizione geografica potrebbero non essere accurati per un individuo proveniente da un contesto diverso

Nelle malattie multifattoriali non parliamo di ereditarietà, ma di ereditabilità. NON SONO SINONIMI.

**Ereditabilità** è la componente genetica che in una popolazione determina la variabilità' dei fenotipi. La varianza totale del fenotipo nella popolazione è data dalla somma della varianza genetica e della varianza ambientale.

L'ereditabilità viene calcolata dal rapporto Vgen/Vfenotipica (v = variante).

Una ereditabilità alta (prossima a 1) mi dice che la variabilità fenotipica è originata dal genotipo e che la componente ambientale ha un peso relativo.

Viene calcolata con metodi indiretti come il rapporto tra la differenza di concordanza di un carattere tra gemelli monozigoti e di dizigoti e la concordanza dei gemelli dizigoti.

Il piede torto congenito ha un valore H = 0.8 (ereditabilità). Si presenta più frequentemente nelle femmine, e molto spesso in entrambi i piedi.

**RIASSUNTO: CARATTERISTICHE DELL’EREDITARIETA’ DELLE MALATTIE MULTIFATTORIALI**

* Non sono monogeniche e non mostrano le caratteristiche dell'ereditarietà mendeliana
* aggregazione familiare
* espressività variabile e penetranza incompleta dovuta a fattori ambientali
* "maggior frequenza nei parenti stretti rispetto a quelli più lontani.
* Concordanza <100% nei gemelli MZ
* Bassa penetranza e alta prevalenza (occorrono più geni e fattori ambientali, non si manifestano in tutti i portatori ma in pochi e diffondono facilmente)
* Non c'è selezione
* Minore ricorrenza nelle generazioni

**METODI PER L’DENTIFICAZIONE DI CARATTERI MULTIFATTORIALI**

Analisi comparata di gemelli monozigoti e dizigotici.

Una concordanza uguale tra gemelli monozigoti e dizigotici mi indica che la componente ambientale è più importante di quella genetica nella manifestazione del carattere.

| GEMELLI MONOZIGOTI | GEMELLI DIZIGOTI |
| --- | --- |
| Hanno lo stesso sesso | Hanno lo stesso sesso nel 50% dei casi |
| Hanno gli stessi alleli | Hanno il 50% degli alleli in comune |
| Hanno gli stessi polimorfismi | Hanno il 50% dei polimorfismi in comune |
| Se femmine, hanno un differente pattern di inattivazione dell’X | 50% genotipo uguale, stesso ambiente alla stessa età ma genotipi diversi |
| Spesso hanno un ambiente più simile |  |
| Il genotipo è identico, stesso ambiente alla stessa età |  |

*Se studio una patologia dei gemelli monozigoti e vedo che il fenotipo è concorde sempre allora posso dire che il peso genetico è importante. Se invece l’ereditabilità è diversa, cioè il peso genetico è molto basso o comunque non è 1 allora si ha una malattia multifattoriale.*

*Una maggiore concordanza fenotipica tra gemelli monozigoti rispetto a quelli dizigoti indica che la componente genetica è importante nella determinazione del carattere; al contrario, una concordanza uguale tra gemelli monozigoti e dizigoti indica che la componente ambientale è più importante di quella genetica nella determinazione di quel carattere.*

**DETERMINAZIONE DEL GRADO DI FAMILIARITA’**

È necessario escludere una segregazione mendeliana. L’implicazione di fattori genetici è dimostrata dall’osservazione di una maggiore frequenza del carattere in esame nei parenti di soggetti affetti.

Anche le adozioni sono utilizzate nello studio della componente ambientale rispetto a quella genetica. Molte volte vediamo che dei bambini adottati assomigliano ai genitori.

**TEST GENETICO PREDITTIVO**

Aiuta nello studio delle malattie multifattoriali. Può essere applicato a malattie complesse e identifica situazioni di suscettibilità o resistenza a tali patologie.

Serve per indicare quanti geni intercorrono nel predisporre un individuo per quella determinata patologia. Identificano un rischio maggiore di insorgenza delle malattie rispetto alla popolazione generale, ma non forniscono alcuna certezza sulla manifestazione della malattia.

Offrono la possibilità di prevedere un rischio statistico che quell’individuo ha di sviluppare una patologia o anche di rispondere ad una determinata terapia.

*Quando utilizzarlo?* Quando è convalidato (cioè quando esiste una formula validata), quando ci sono indicazioni per la selezione del gruppo di persone su cui è adatto il test e quando le misure per la riduzione del rischio previsto sono note (si fa soprattutto per le patologie che possono avere una risoluzione terapeutica).

**PROBLEMI ASSOCIATI AI TEST PREDITTIVI**

Di tipo tecnico: molti geni, molte varianti, il cui significato clinico è oggi sconosciuto.

Di tipo medico: il test deve essere integrato con una consulenza genetica, determinazione dei fattori ambientali, possibilità di prevenzione o trattamento;

Di tipo etico: privacy, coinvolgimento della famiglia, valutazione di costi e benefici. Il test non coinvolge solo un individuo, ma intere famiglie.

L’attendibilità è alta in quanto non si effettuano test non attendibili.

**ESEMPIO:**

**FATTORI DI RISCHIO PER LE MALATTIE CARDIOVASCOLARI, PRE-GENOMICA (**prima del progetto genoma umano)

Pensavamo che un individuo di età media (58 anni) con BMI non ottimale, con vita sedentaria e fumatore avesse un rischio maggiore di sviluppare una patologia cardiovascolare rispetto ad un atleta della stessa età, non fumatore. E che entrambi avessero rischi più alti rispetto ad una donna della stessa età senza particolari fattori di rischio, con vita sedentaria e non fumatore.

**CONSAPEVOLEZZA DI OGGI, CON LA POST-GENOMICA**Immagine che contiene calendario

Descrizione generata automaticamente

Abbiamo a nostra disposizione degli elementi più precisi ed accurati.

Questi vengono descritti nell’immagine di fianco.

Nell’era post-genomica ci ritroviamo a dire che la donna di 56 anni e il fumatore avranno lo stesso rischio, che sarà maggiore rispetto allo scalatore.

La donna ha un rischio uguale all’uomo fumatore che è maggiore allo scalatore.

**POLIGENIC RISK SCORE**

Il PRS o Poligenic Risk Score rappresenta il numero totale delle varianti genetiche che un individuo ha per valutare il rischio ereditario di sviluppare una particolare malattia.

Indica quanti polimorfismi sono presenti.

**COLESTEROLO CATTIVO E INFARTO: IL PRS AIUTA A CALCOLARE IL RISCHIO**

- Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte in Europa, determinano quasi 4 milioni di decessi (43% di tutti i decessi) nel 2016.

- Anche in Italia rappresentano ancora la principale causa di morte (dati Istat 2018), essendo responsabili del 34,8% di tutti i decessi (31,7% nei maschi e 37,7% nelle femmine).

- Dato significativo: il 40% degli adulti presenta almeno 3 dei fattori modificabili di rischio cardiovascolare, quali ipertensione, ipercolesterolemia, sedentarietà, fumo, eccesso

ponderale, scarso consumo di frutta e verdura;

• Lo studio pubblicato su Circulation mostra che le persone con livelli medi di colesterolo LDL (130-160 mg/di) ma con uno score poligenico elevato hanno un rischio equivalente di soffrire di malattie cardiovascolari e infarto rispetto alle persone con ipercolesterolemia (> 190 mg/dl) ma con un PRS di valore medio.

• La ricerca ha inoltre dimostrato che le persone con punteggi poligenici elevati rispetto alle malattie coronariche possono ridurre il rischio di malattia portandolo nella media della popolazione se mantengono livelli ottimali di LDI (<100 mg/dI). Individui invece con score poligenico basso non presentano un aumento del rischio all'aumentare dei livelli di LDL.

*QUINDI… È importante studiare i fattori che riducono il rischio, poiché nelle malattie multifattoriali vi sono fattori che non possono essere modificati(età, sesso) e allo stesso tempo fattori che si possono modificare(alimentazione, fumo, attività fisica…anche se bisogna tenere a mente che alcune popolazioni sono particolarmente predisposte a sviluppare specifiche malattie multifattoriali.*

Ad esempio, il diabete di tipo 2 è una delle patologie multifattoriali più diffuse in tutto il mondo, ed è in crescita. È presente in particolar modo in alcune zone dell’America.

Malgrado un uguale potenziale genetico di partenza, l'esposizione a differenti stili di vita può

determinare profondi mutamenti metabolici anche nella stessa popolazione.

L'uomo non è nato con le malattie, le ha acquisite con la civiltà. Gli indiani Pima sono un esempio lampante di questo assioma. La loro storia offre un paradigma degli effetti dell'occidentalizzazione su un popolo originariamente sano.

Questo perché abbiamo dei *‘geni vecchi’:* sono dei geni risparmiatori che permettevano ai primitivi di poter resistere in condizioni di carestia. Questi geni nel corso degli anni sono rimasti tali, e si sono mal adattati al nuovo ambiente.

**RISPOSTA AI FARMACI**

È un esempio di risposta multifattoriale. È influenzato sia da fattori genetici che da fattori ambientali. Ogni fattore genetico dà un piccolo contributo alla variabilità nella risposta ai farmaci e questo contributo potrebbe essere difficile da valutare quando i campioni di popolazione sono piccoli e ulteriormente stratificati per fattori di rischio, fenotipi clinici, insorgenza e durata

della malattia e compliance alla terapia.

**I DETERMINANTI GENETICI DELLA RISPOSTA AI FARMACI**

I test farmacogenetici permettono di comprendere e valutare le potenziali capacità di risposta di un individuo ad un farmaco per mezzo dello studio della farmacocinetica e dinamica, che consistono rispettivamente nelle azioni riportate in tabella. Le differenze di risposta ad un farmaco sono mediate da un gran numero di recettori, enzimi e diverse proteine prodotte dai loro geni.

| **FARMACOCINETICA** | **FARMACODINAMICA** |
| --- | --- |
| Assorbimento | Interazione con il target |
| Distribuzione | Fattori regolatori |
| Metabolismo | Effetto terapeutico |
| Eliminazione |  |