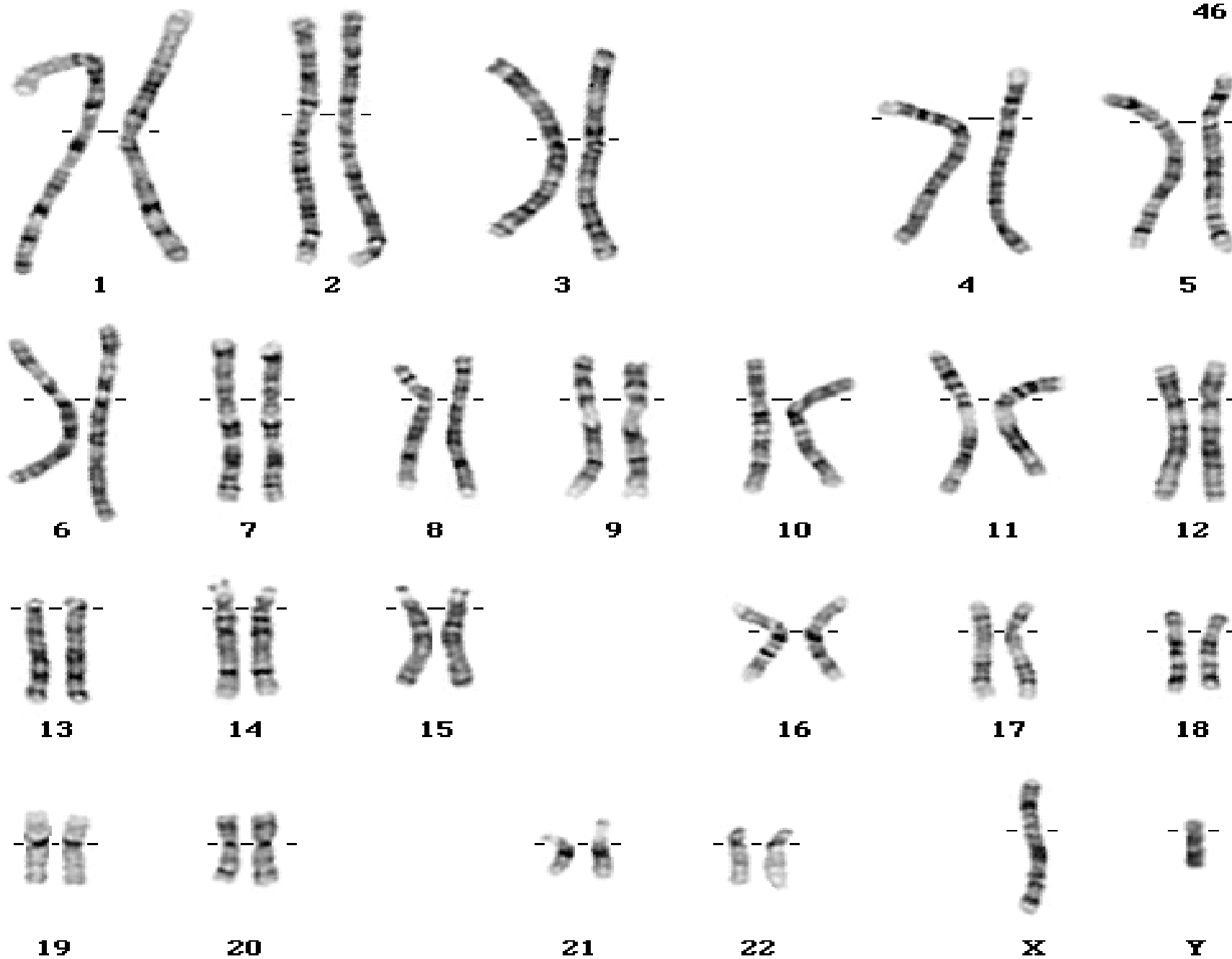




ZWK9904 KEY



1



2



3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



21

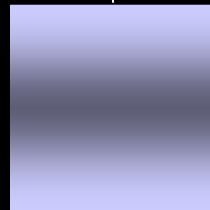
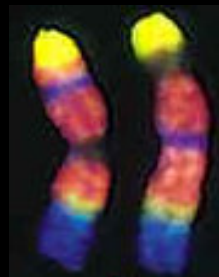
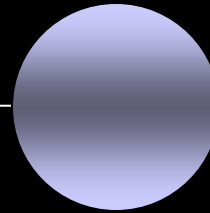
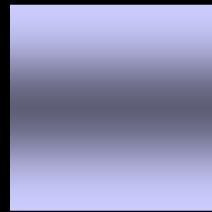


22



X

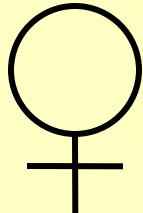
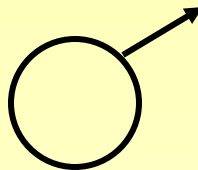
Y



Eredità X-linked

(o Eredità legata all'X o eredità legata al sesso)

Nella specie umana sono presenti, oltre ai 44 autosomi (22coppie), 2 cromosomi sessuali che, appunto determinano il sesso:

Femmine: XX  **Maschi: XY** 

Il sesso maschile è determinato dalla presenza del cromosoma Y.
I maschi vengono anche detti EMIZIGOTI

L'eredità dei caratteri presenti sul cromosoma X è quindi legata al sesso.

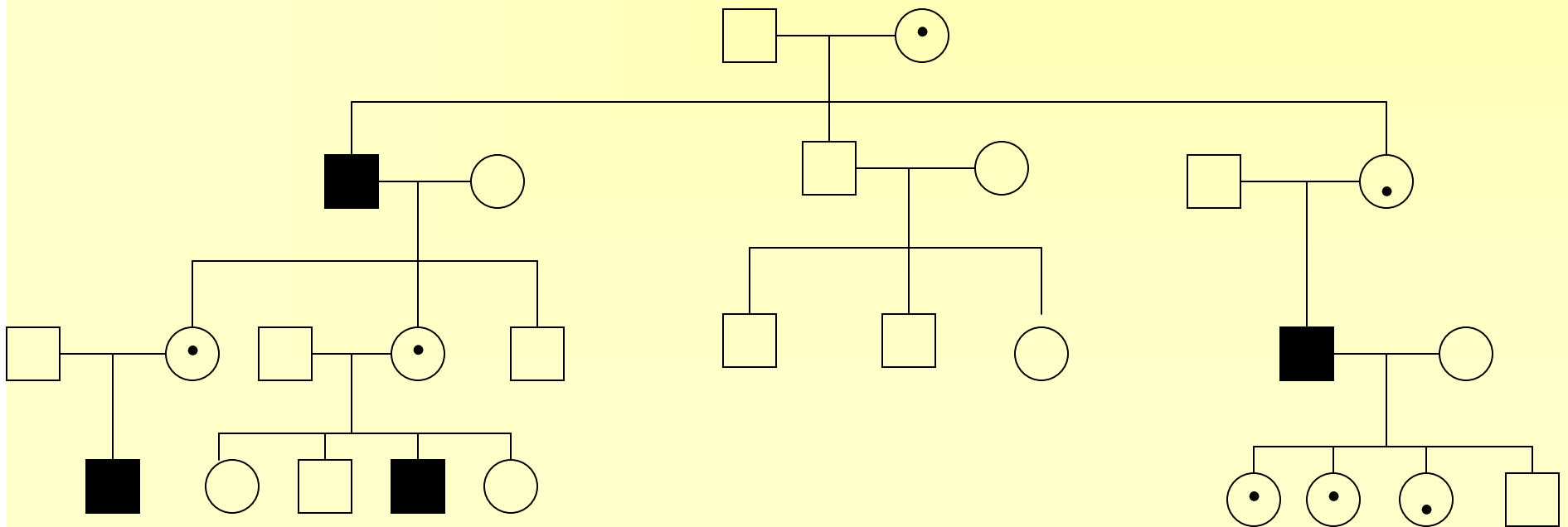
Eredità X-linked recessiva

La maggior parte delle mutazioni presenti sul cromosoma X sono recessive e quindi si manifestano solo nei maschi (per la loro condizione di emizigoti)

Di conseguenza, le principali caratteristiche di un albero genealogico dove segrega una malattia recessiva legata all'X sono:

- La presenza della malattia dipende dal sesso (sono malati solo i maschi)
- La malattia non si trasmette mai da maschio malato a figlio malato ma vi è una trasmissione così detta a “zig-zag” da maschio malato a circa la metà dei nipoti maschi, attraverso femmine sane (che sono portatrici).

Albero genealogico di un carattere recessivo legato all'X:



$X^A X^A = \text{Femmina normale}$

$X^A X^a = \text{Femmina portatrice}$

$X^a X^a = \text{Femmina malata (evento raro!)}$

$X^A Y = \text{Maschio normale}$

$X^a Y = \text{Maschio malato}$

Principali malattie recessive legate all'X

MALATTIE

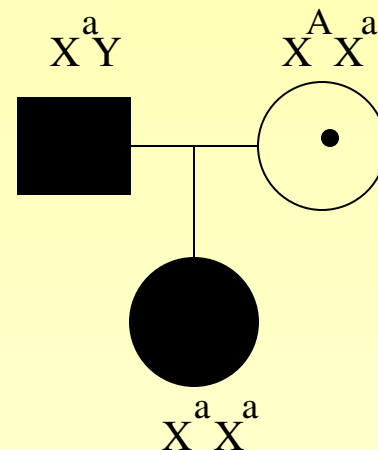
Frequenza per 10.000 maschi

Daltonismo	800
Ritardo mentale X fragile	5
Distrofia muscolare di Duchenne	3
Emofilia A (difetto di colagulazione da deficit di fattore VIII)	2
Emofilia B (difetto di colagulazione da deficit di fattore IX)	0.3

Caratteristiche eredità X-linked:

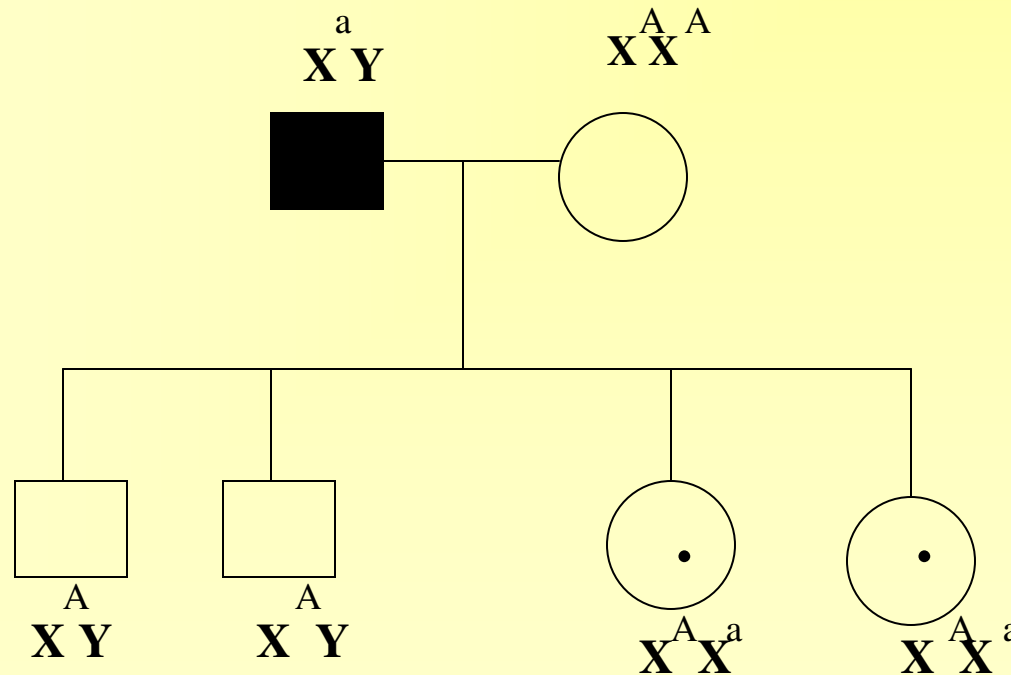
1) Il carattere si manifesta solo nei maschi:

Una donna, infatti, può essere affetta solo se (evento raro) la madre è Portatrice e il padre è affetto:



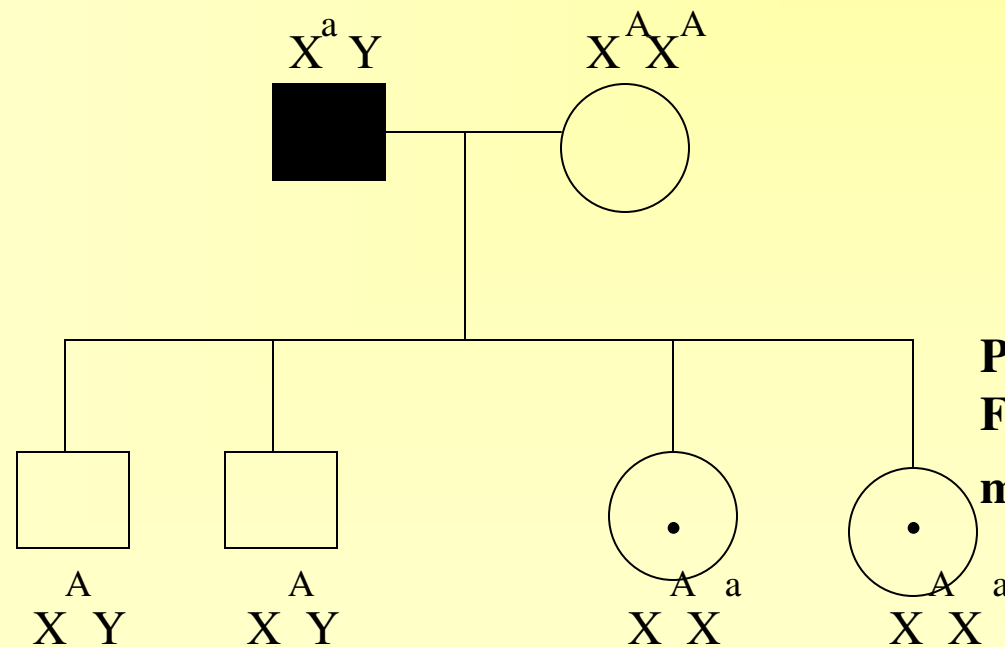
Probabilità=1/2

**2) Assenza di trasmissione da maschio malato a figlio malato
(perché il maschio non trasmette l'X ai figli maschi):**



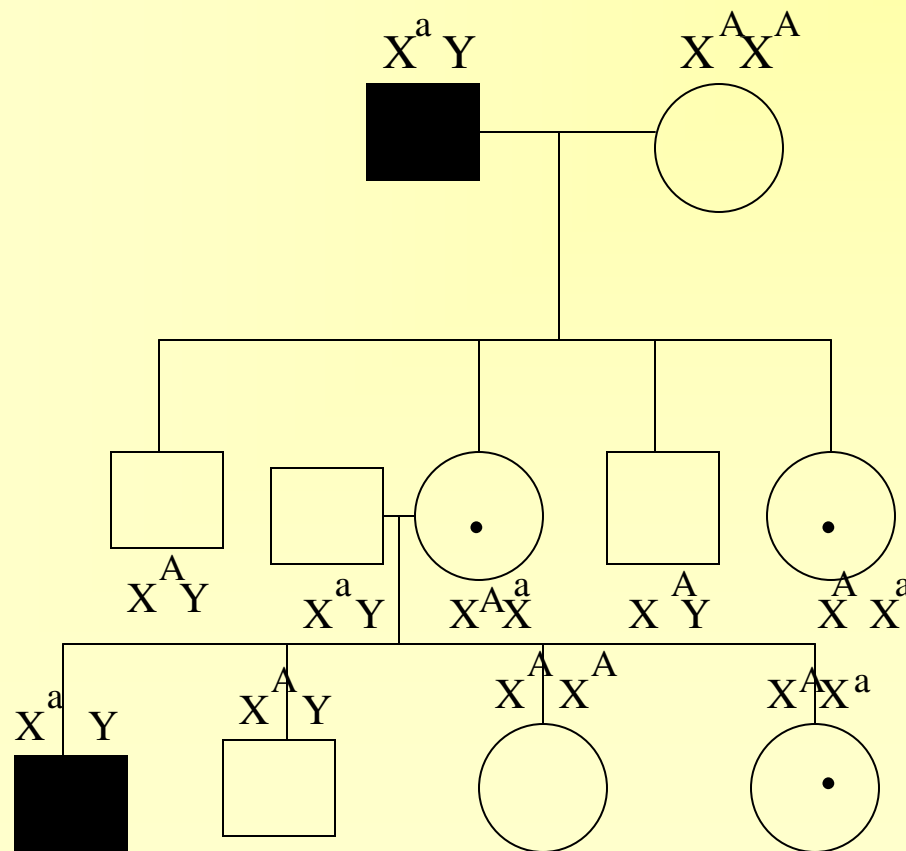
**Probabilità di un
Figlio malato= 0**

3) Presenza, in tutte le figlie di un maschio malato, dell'X mutato del padre: tutte le figlie sono perciò eterozigoti (portatrici sane):



**Probabilità che la figlia
Femmina di un padre
malato sia portatrice=1**

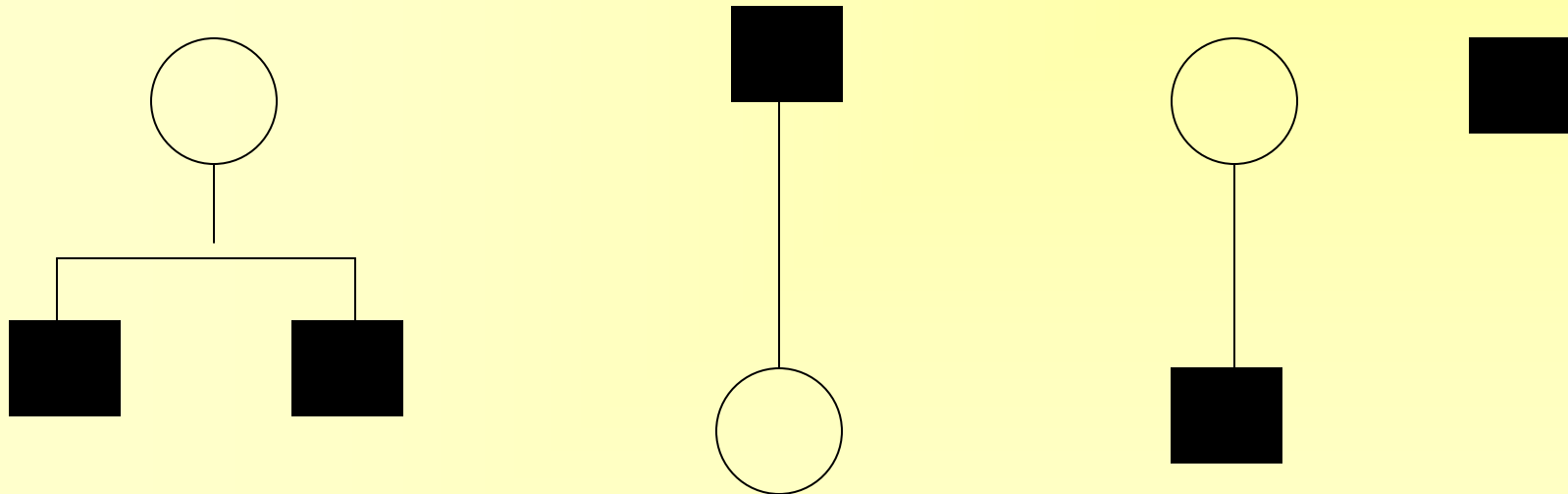
4) Le femmine eterozigoti (portatrici sane) trasmettono la mutazione al 50% dei figli maschi (MALATI) e al 50% delle figlie femmine (PORTATRICI):



Da una femmina portatrice:

- Probabilità che un figlio maschio sia malato = $1/2$
- Probabilità che una figlia femmina sia portatrice = $1/2$

Esempi di casi in cui la femmina è SICURAMENTE (rischio =1)
PORTATRICE della mutazione recessiva X-Linked:



In una popolazione la frequenza dei maschi con emofilia A (malattia X-linked recessiva) è di 2/10.000

1) Qual è la frequenza delle femmine emofiliche?



$X^a Y$

$2/10.000 = q$ = frequenza nella popolazione dell'allele mutato
(ogni volta che, nel maschio, è presente l'allele, è presente anche la malattia, quindi le 2 frequenze corrispondono)

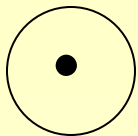
Quindi le femmine emofiliche saranno:



$X^a X^a$

$$\text{Frequenza} = q^2 = (2/10.000)^2 = 4/100.000.000$$

2) Qual è la frequenza delle femmine portatrici?



$$\text{Frequenza} = 2pq$$

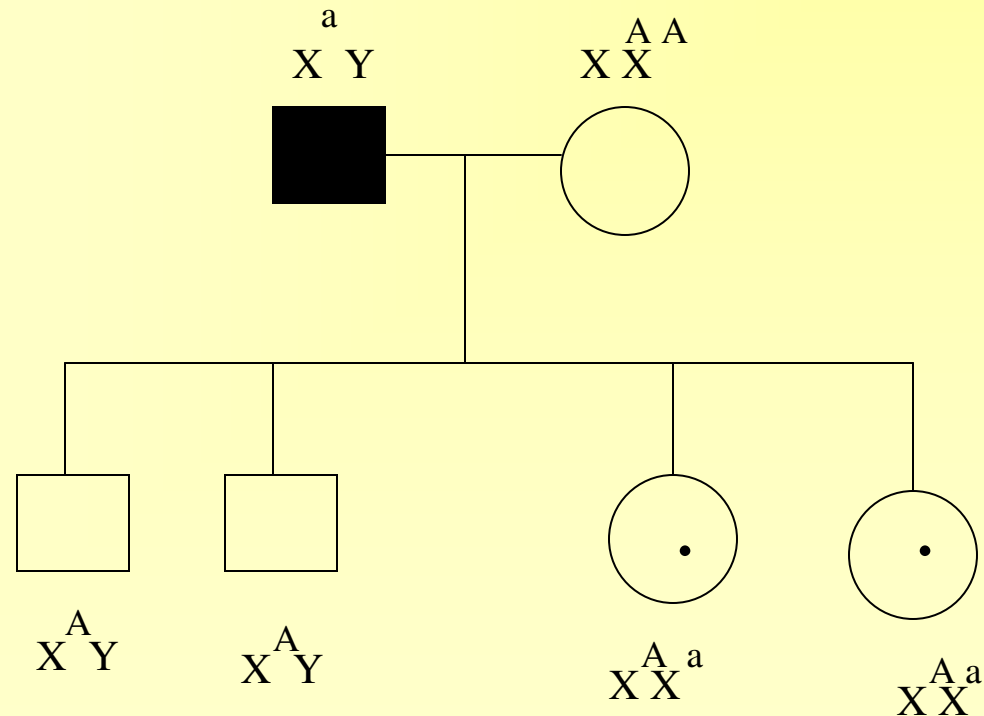
$$\text{Poiché } p = (1-q):$$

$$2pq = 2 \times (1 - 2/10.000) \times (2/10.000) =$$

$$2 \times \sim 1 \times (2/10.000) = \sim 4/10.000 (=2q)$$

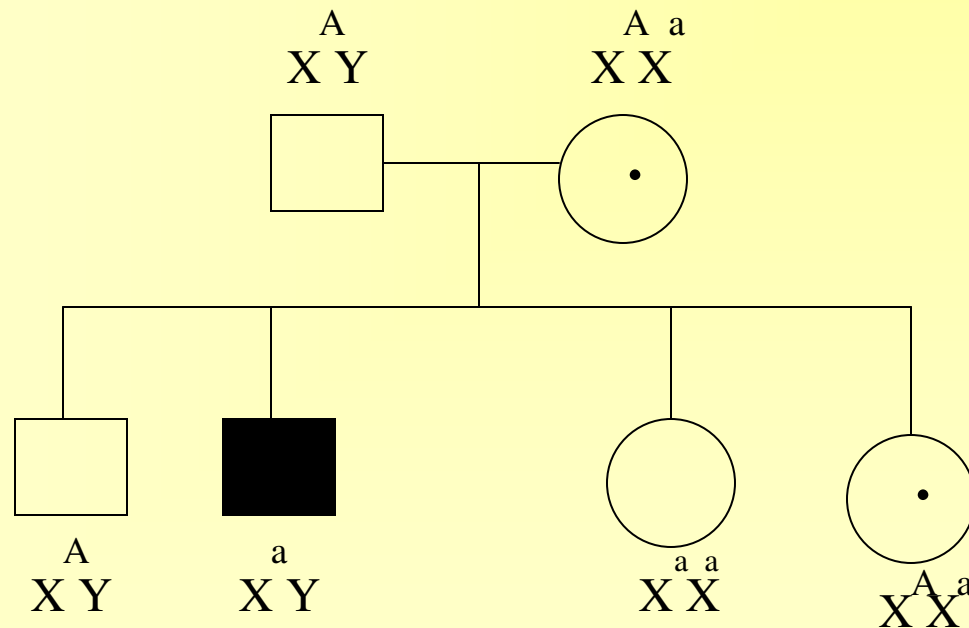
Esercizi: Esempi di vari tipi di incrocio:

1) Maschio malato x femmina sana



Figli maschi 100% sani; figlie femmine 100% portatrici

2) Maschio sano per femmina portatrice:

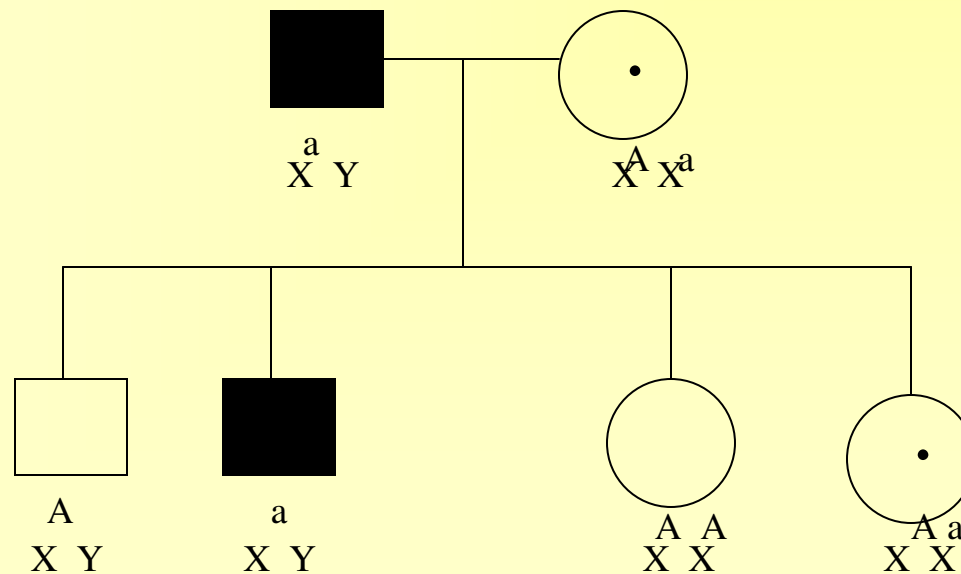


50% figli maschi malati e 50% sani;

50% figlie femmine sane e 50% portatrici

Complessivamente: 1/2 figli sani, 1/4 affetti e 1/4 portatori

3) Maschio malato x femmina portatrice:



50% maschi affetti, 50 % maschi sani;
50% femmine sane, 50% femmine portatrici
Complessivamente: 50% figli affetti

Inattivazione del cromosoma X

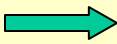
Nelle femmine (XX) esiste questo meccanismo atto alla compensazione del dosaggio genico

(chiamato anche lyonizzazione, dal nome della scopritrice)

- Avviene durante una fase precoce di gestazione (circa 16 giorni)
- Fenomeno prettamente somatico: nei tessuti germinali, per una corretta gametogenesi e formazione dei tessuti riproduttivi, si esprimono entrambi i cromosomi X.
- Normalmente è un fenomeno del tutto casuale: si inattivano il 50% di X_{mat.} e il 50% di X_{pat.} e questa inattivazione si mantiene costante nelle successive divisioni mitotiche

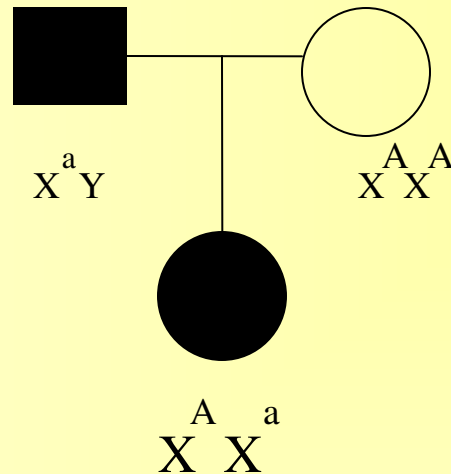
QUINDI:

L'organismo femminile adulto è un **MOSAICO** di cellule con due genotipi corrispondenti ad inattivazione differenziale del cromosoma X.

- Fenomeno non ereditabile (anche i gemelli monozigoti hanno diversa inattivazione del cromosoma x)
- Inattivazione dovuta al gene Xist (Xq1.1)
- A livello citologico: CORPO di BARR
- Numero delle X inattivate: $nX - 1$ (Es. Klinefelter, 47, XXY  Un corpo di Barr

Eccezioni ai rapporti attesi per eredità X-linked:

Es:



???

Inattivazione preferenziale (non casuale!) della X^A di origine materna (lyonizzazione sfavorevole)

Es: 70% X^a e 30% X^A: condizione patologica

- Delezione terminale Xq : viene preferenzialmente inattivato il cromosoma deleto piuttosto che X^a
- Delezione di X-ist su X^a : non è in grado di essere inattivato
- Traslocazione X^a/autosoma: viene preferenzialmente inattivato l'X^A non traslocato

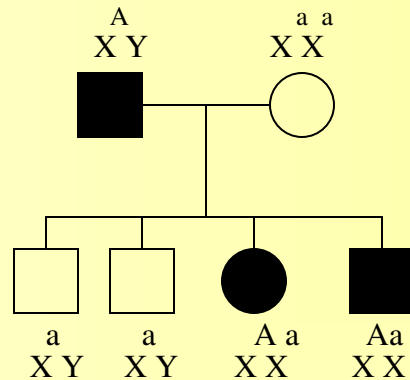
Monosomia del cromosoma X (45,X0) (Sindrome di Turner)

- Non si ha inattivazione dell'unica X

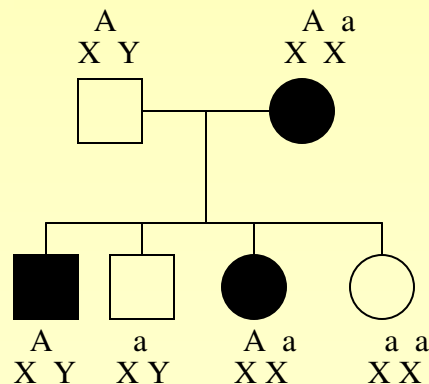
Eredità X- linked Dominante

Patologie molto rare poiché letali in emizigosi Es. Ipofosfatemia (rachitismo resistente alla vitamina D)

I) I maschi affetti trasmettono il carattere a tutte le figlie; i figli maschi sono tutti sani



II) Le femmine affette trasmettono la malattia al 50% dei figli (sia maschi che femmine)



MALATTIE X-LINKED

- **RECESSIVE.** L'incrocio più comune è: femmina portatrice eterozigote con maschio sano. Ogni figlio maschio ha il 50% di probabilità di ricevere il cromosoma X che reca la mutazione dalla madre e quindi di essere affetto. Le figlie femmine ereditano con la stessa probabilità del 50% il cromosoma X mutato della madre, ma l'altro cromosoma X sarà sano (viene dal padre).
- **MASCHI: EMIZIGOTI**
- **MAI TRASMISSIONE DA MASCHIO A MASCHIO**

Duchenne/Becker Dystrophy

- Duchenne
 - onset early childhood
 - proximal muscle weakness
 - wheelchair-bound in teens
 - progressive
- Becker
 - variable age of onset
 - variable rate of progression
 - muscle weakness/cramps
 - slowly progressive

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

- E' una forma di distrofia muscolare trasmessa come carattere legato all'X che determina degenerazione progressiva delle fibre muscolari. E' dovuta all'assenza di una proteina detta Distrofina. L'assenza di questa proteina determina una serie di eventi che portano a degenerazione del tessuto muscolare, che viene sostituito da tessuto fibroso e adiposo. La conseguenza clinica è una progressiva perdita di forza muscolare con conseguente progressiva perdita delle abilità motorie.

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

Non si sa quando la malattia realmente inizi, ma i sintomi cominciano a vedersi più o meno intorno ai tre anni di vita. I genitori notano che il bambino ha difficoltà nel correre, salire le scale, alzarsi da terra, non riesce a saltare. Questi problemi sono dovuti al prevalente interessamento dei muscoli del cingolo pelvico e in particolare dei muscoli glutei. Naturalmente, sebbene vi sia un interessamento prevalente dei distretti muscolari prossimali (cioè vicini al tronco), la malattia è fin dall'inizio generalizzata. Alla visita si può notare molto precocemente il peculiare aspetto “pseudoipertrofico” dei polpacci: sono voluminosi e alla palpazione risultano di consistenza aumentata, perché il tessuto muscolare viene sostituito dal tessuto fibroadiposo.

DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER

Variante lieve della distrofia muscolare di Duchenne, anch'essa dovuta ad alterazioni del gene che codifica per la proteina Distrofina. In questa forma tuttavia la proteina è ridotta quantitativamente o alterata qualitativamente, ma mai assente. Oltre al quadro classico, dopo la scoperta della Distrofina è stato possibile inquadrare nell'ambito delle alterazioni della Distrofina (distrofinopatie) fenotipi molto lievi e diversi dalla forma classica.

DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER

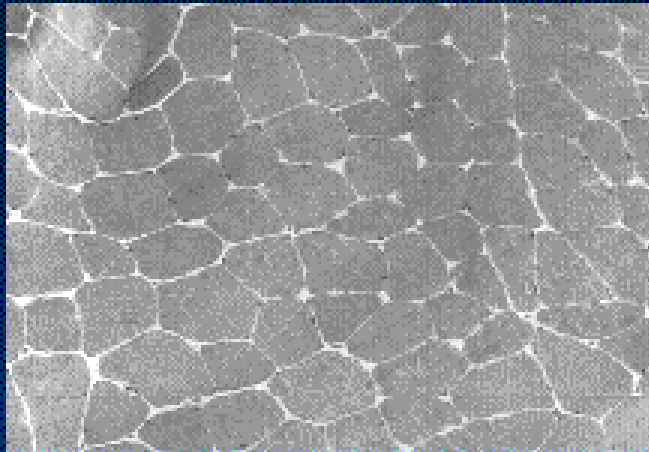
La BMD “classica” esordisce clinicamente intorno ai 7-8 anni. La distribuzione e l’andamento del difetto di forza ricalcano, in forma più lieve, quelli che si osservano nella DMD. L’esordio clinico si colloca abitualmente tra gli 8 e i 10 anni ma può essere molto variabile. La malattia progredisce lentamente nel tempo e la perdita della deambulazione avviene in genere nella tarda adolescenza o in età giovan-adulta. In questa forma il coinvolgimento respiratorio è piuttosto raro e comunque non così severo come nella DMD. Il problema dominante è invece l’interessamento cardiaco (cardiomiopatia dilatativa): da esso dipende la sopravvivenza dei soggetti affetti. E’ più raro e in ogni caso meno severo anche l’interessamento cognitivo

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE: X-LINKED RECESSIVA

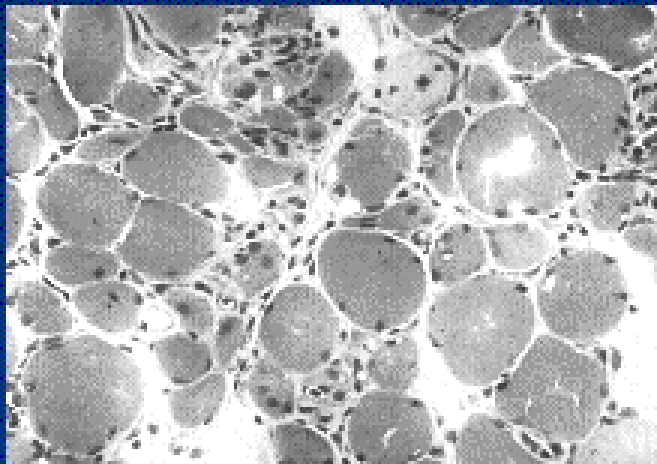




Gower sign

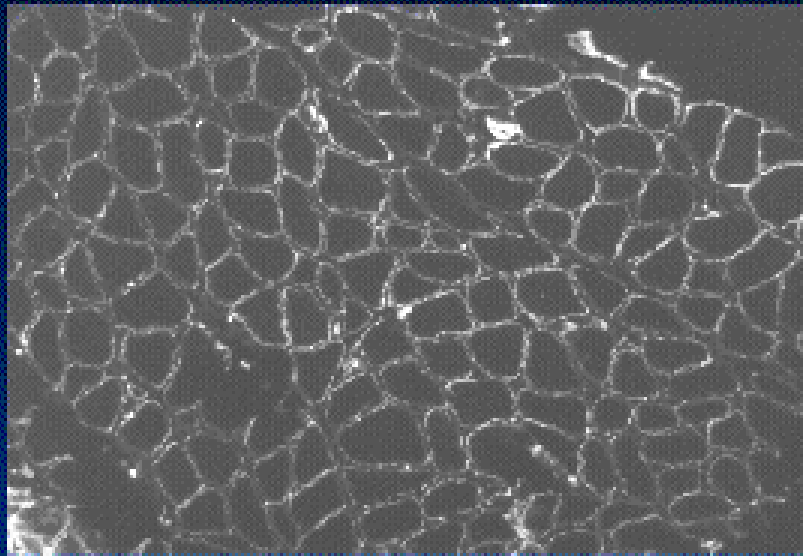


Normal muscle

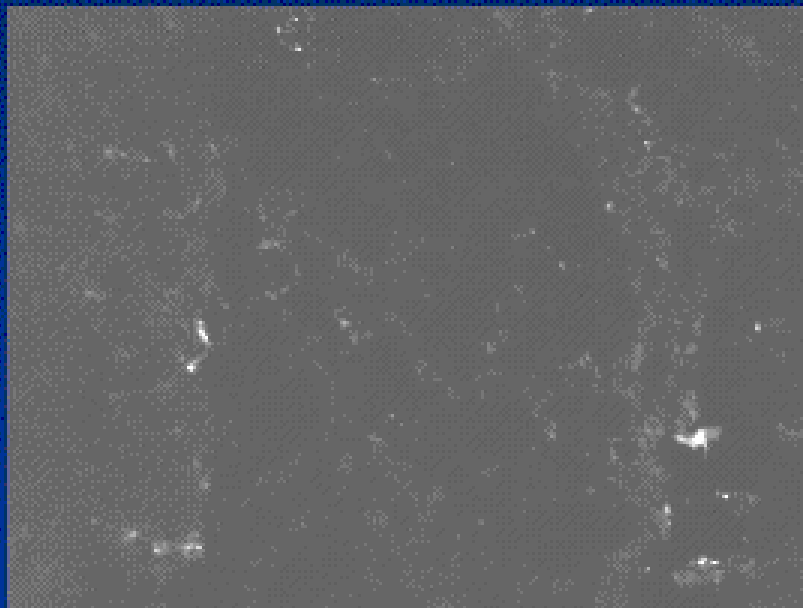


**Duchenne muscular
dystrophy muscle**

IMMUNOISTOCHIMICA: ANTICORPO ANTI-DISTROFINA

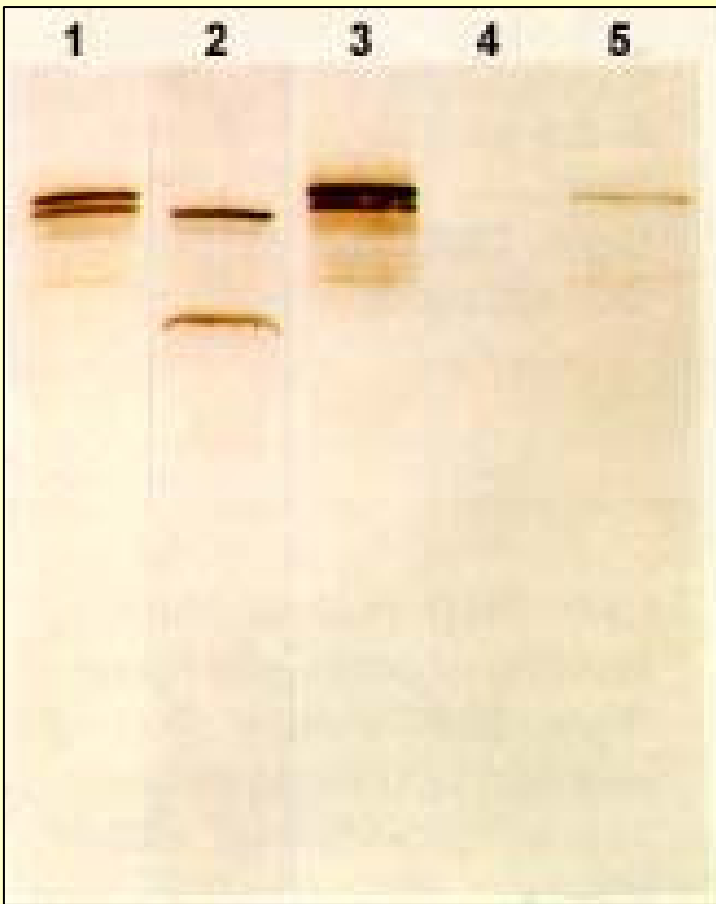


normal



DMD

Duchenne Muscular Dystrophy: Dystrophin recognition



Western blot of dystrophin from dystrophinopathies.

Lane 1: Becker dystrophy; Dystrophin has reduced abundance but normal size.

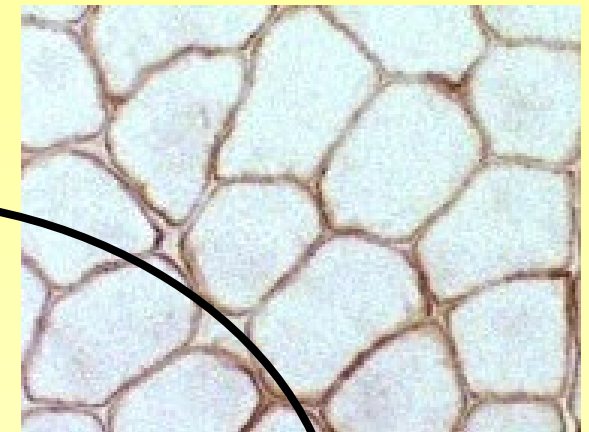
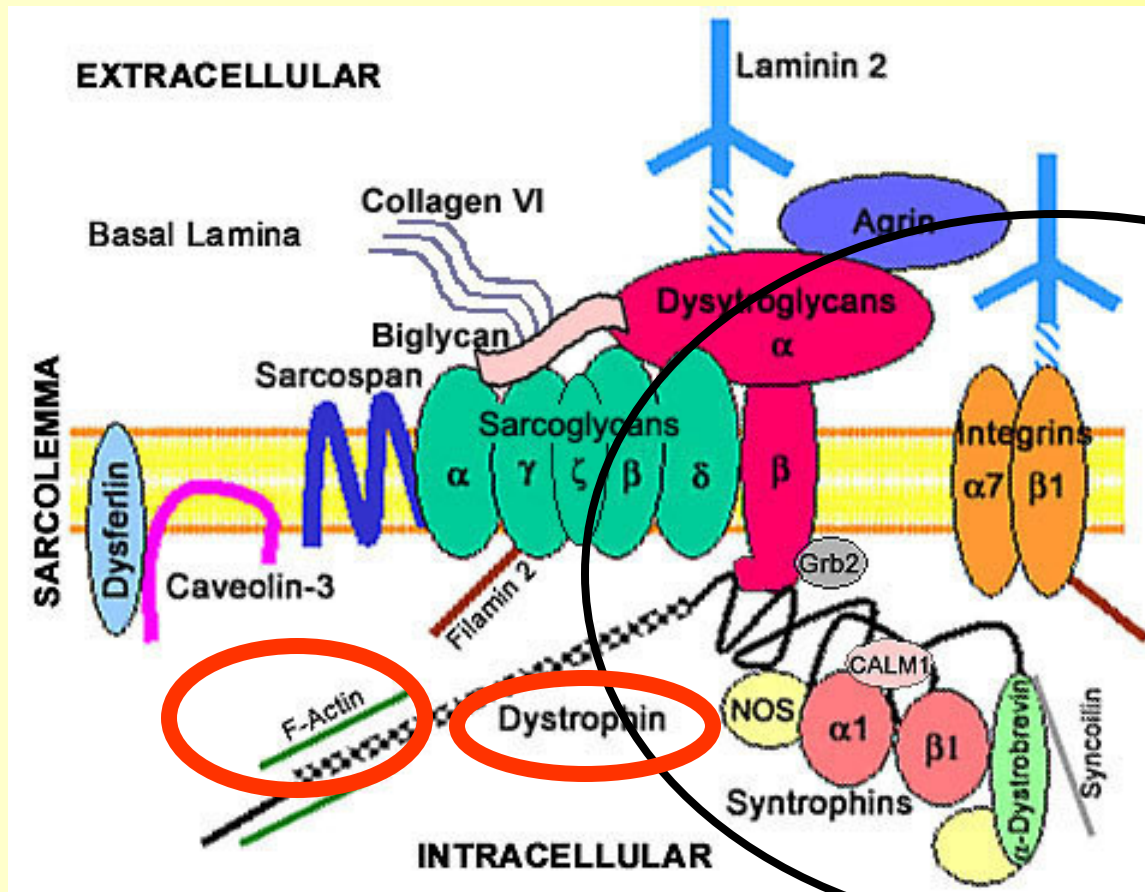
Lane 2: Becker dystrophy; Dystrophin has reduced size and abundance.

Lane 3: Normal; Dystrophin has normal size and amount.

Lane 4: Duchenne dystrophy; Almost no protein is present.

Lane 5: Duchenne outlier; Dystrophin has severely reduced abundance.

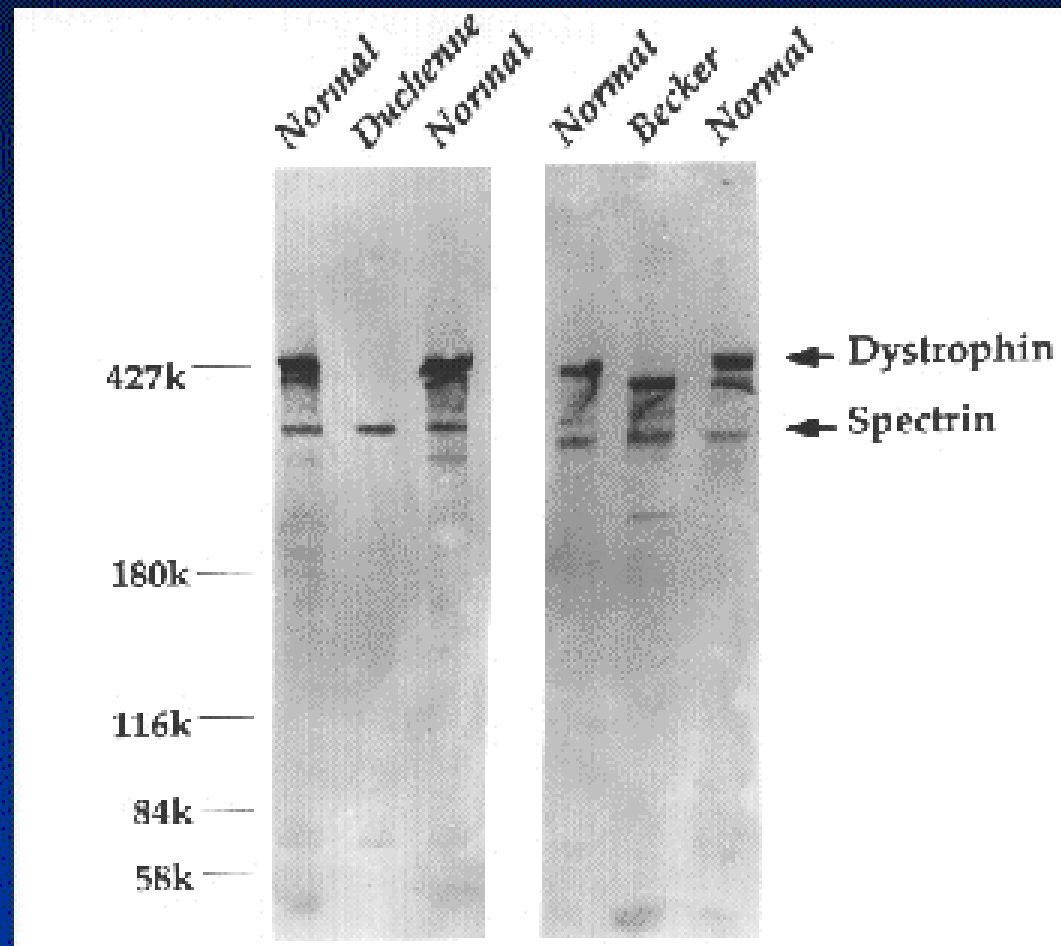
MEMBRANE-ASSOCIATED PROTEIN COMPLEXES IN SKELETAL MUSCLE FIBERS

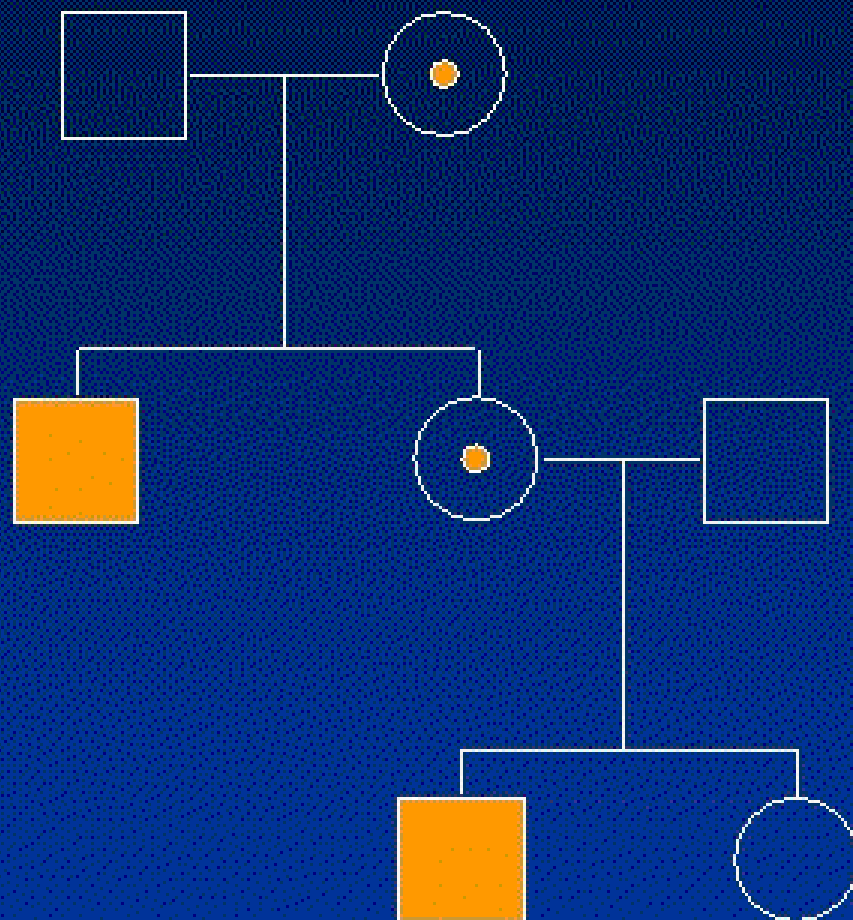


Costameres

Extrajunctional muscle membrane Associated proteins

- La *distrofina* è parte integrante di un complesso glicoproteico rappresentato fondamentalmente dal *distroglicano* e dal *sarcoglicano*. Quest'ultimo è a sua volta costituito da almeno quattro componenti (detti *alfa*, *beta*, *gamma* e *delta-sarcoglicano*), i cui difetti causano altrettante forme di distrofia muscolare dei cingoli.
- Il complesso *distrofina-glicoproteine associate* fa parte poi di un'ampia famiglia di proteine che costituiscono il *citoscheletro*, cioè l'"intelaiatura di sostegno" della fibra muscolare.
- Il tessuto normale contiene piccole quantità di distrofina (circa lo 0.002% della quantità totale delle proteine muscolari),



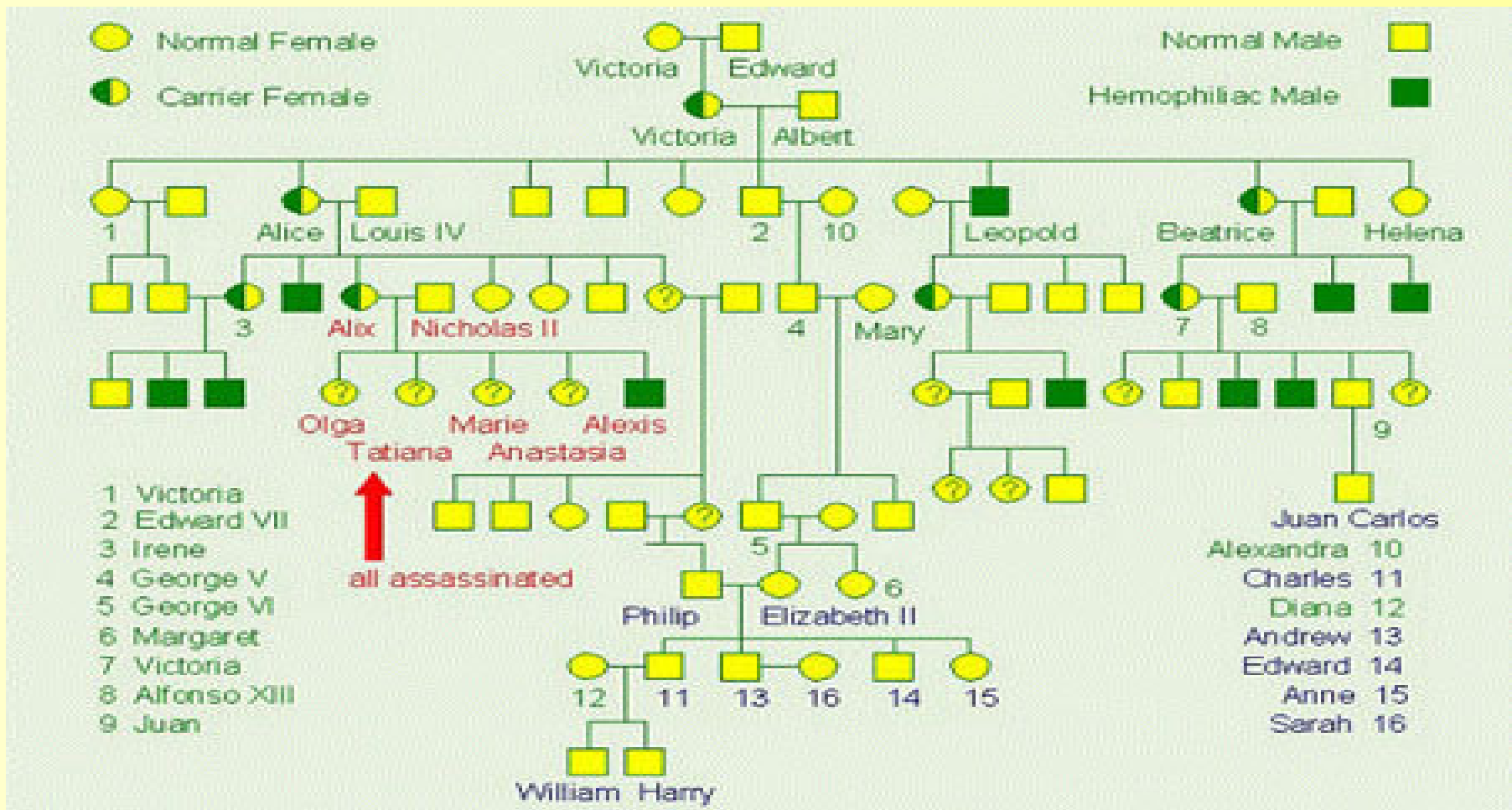


50% risk

sporadically-affected male

Emofilia

- incapacità di formare i coaguli di fibrina. Un caso celebre è rappresentato dalla famiglia reale inglese.



Emofilia

- **Frequenza:** 1/10 000 maschi (emofilia A); 1/50 000 maschi (emofilia B)

Che cos'è l'Emofilia: L'emofilia è una malattia ereditaria dovuta ad un difetto della coagulazione del sangue. La coagulazione è il processo con cui, in caso di fuoriuscita dai vasi sanguigni, il sangue forma un "tappo" composto da piastrine, cellule del sangue e fibrina, un componente del plasma.

La coagulazione è un processo complesso, che comporta l'attivazione di numerose proteine del plasma in una specie di reazione a catena. Due di queste proteine, il fattore VIII ed il fattore IX -che vengono prodotte dal fegato- sono assenti o difettose nelle persone affette da emofilia.

Le diverse forme di Emofilia: Esistono due forme diverse di emofilia:

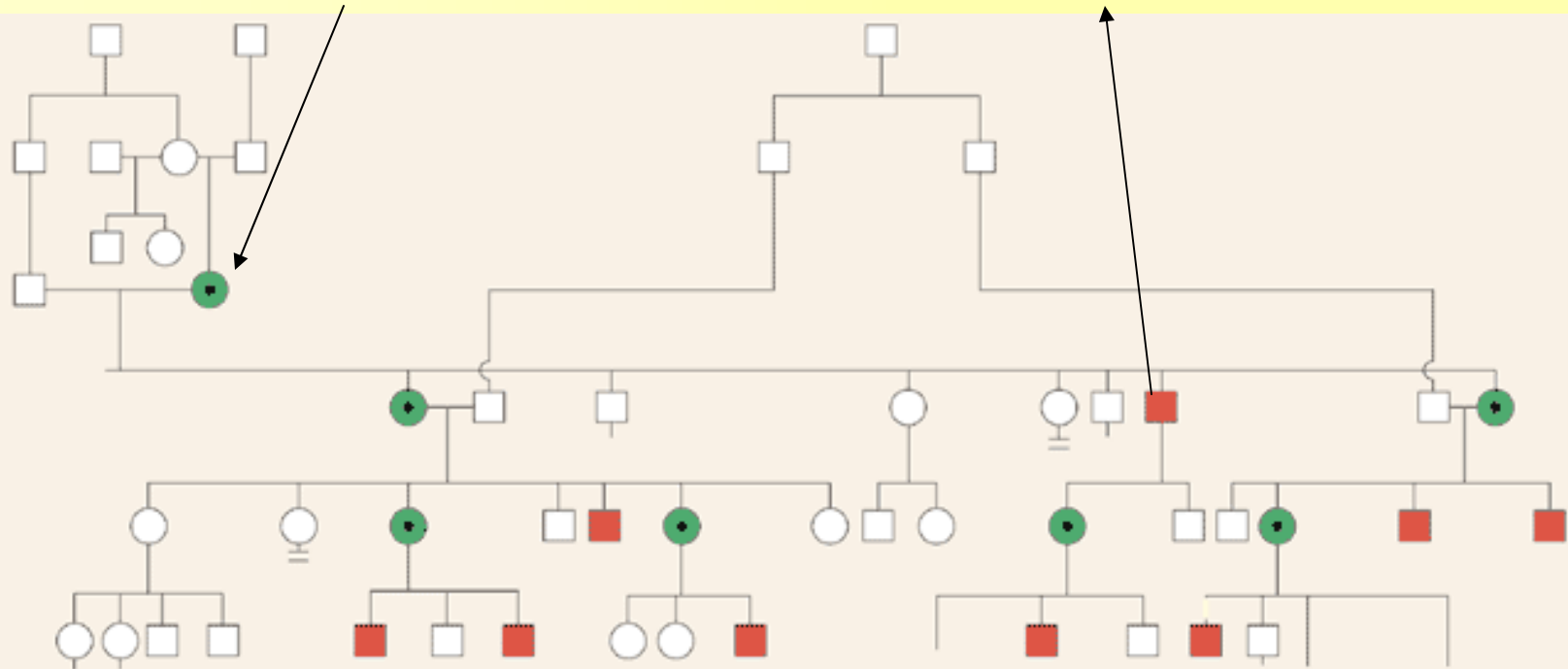
- emofilia A, causata da deficienza di fattore VIII
- emofilia B, causata da deficienza del fattore IX.

I sintomi delle due malattie sono praticamente identici e solo tramite gli esami di laboratorio, o conoscendo la storia familiare, il medico può differenziare questi due tipi di emofilia. Questa differenza è importantissima ai fini della terapia, perché determinerà quale dei fattori bisognerà eventualmente somministrare alla persona affetta.

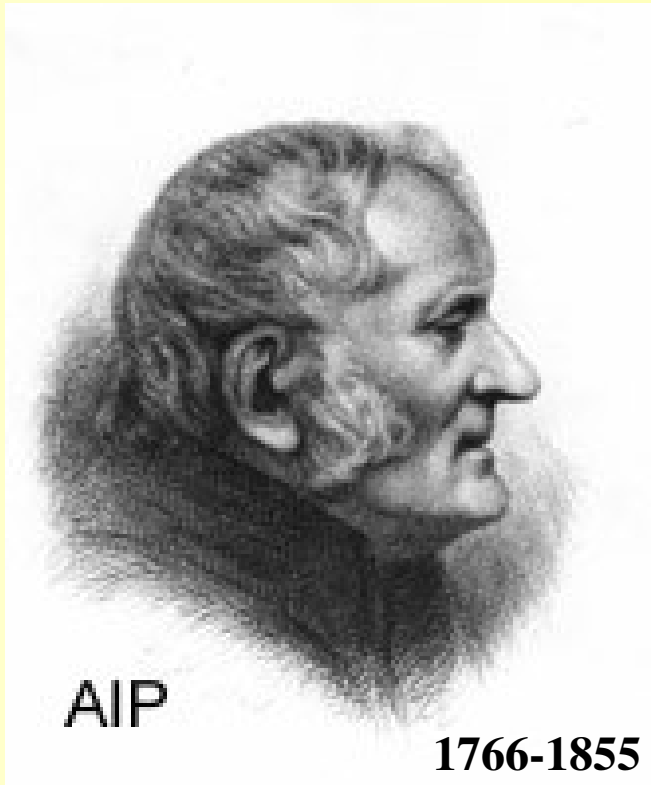
Emofilia B è causata da mutazioni nel gene del fattore IX. Insorge quando il livello di fattore IX circolante è inferiore all'1%; un fenotipo più lieve si verifica per livelli di enzima compresi tra 1-5%. La somministrazione di fattori della coagulazione previene molte complicazioni.

Regina Victoria (1819-1901)

Figlio emofilico



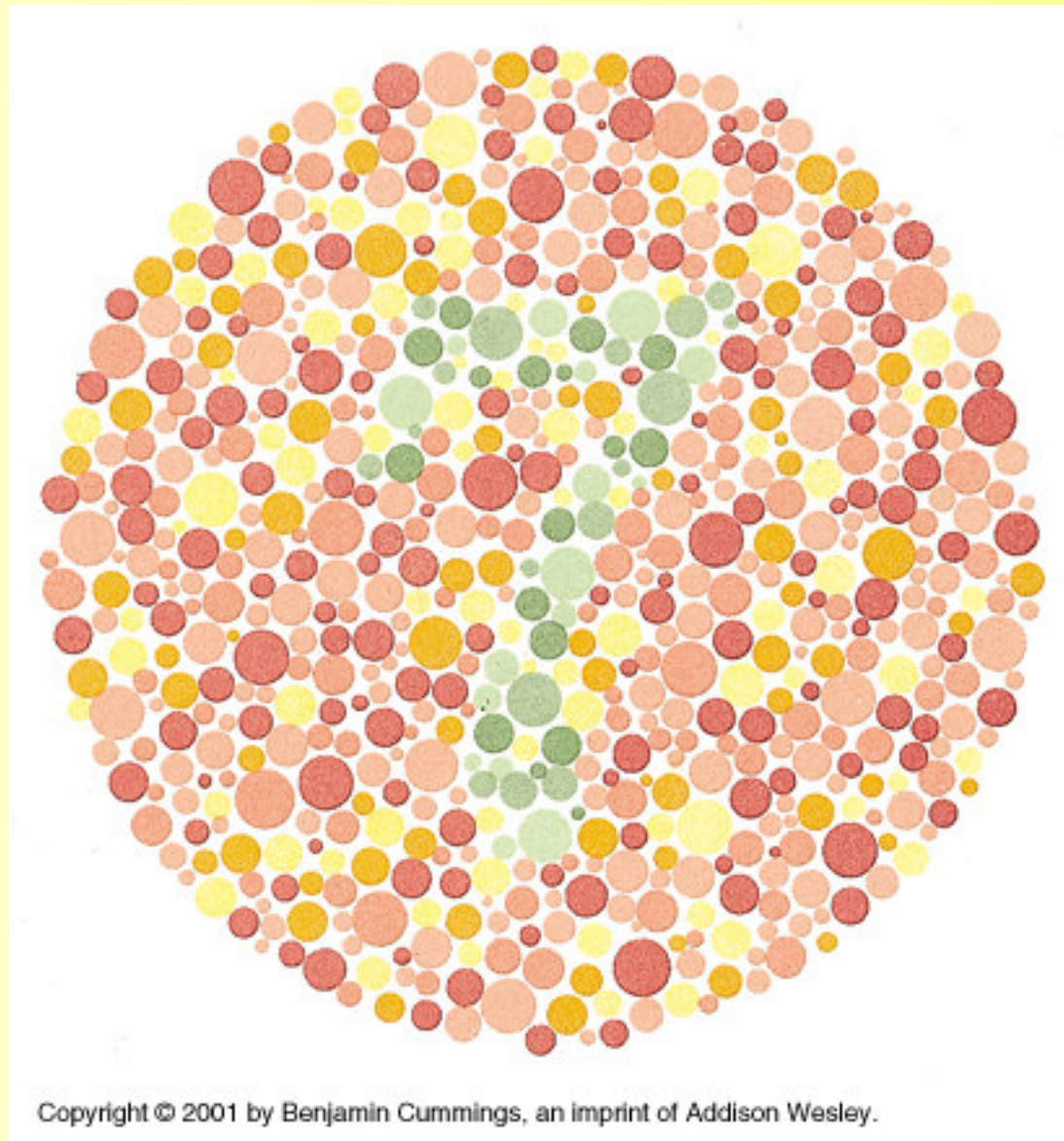
Daltonismo



Discromatopsia

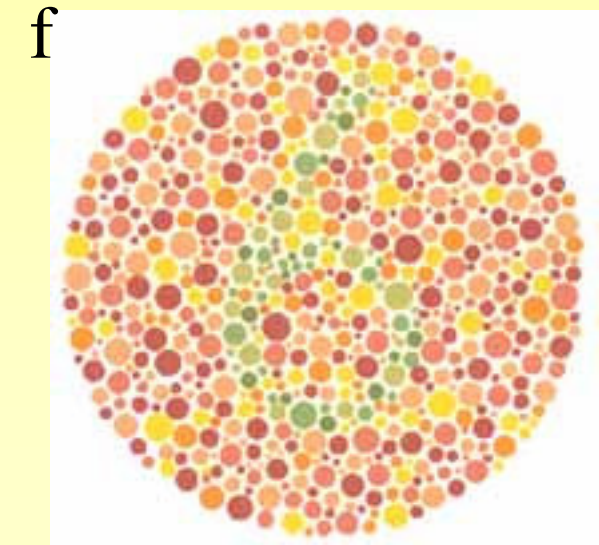
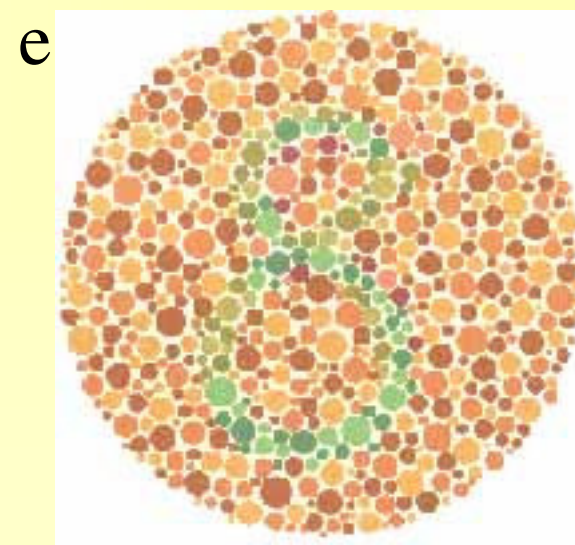
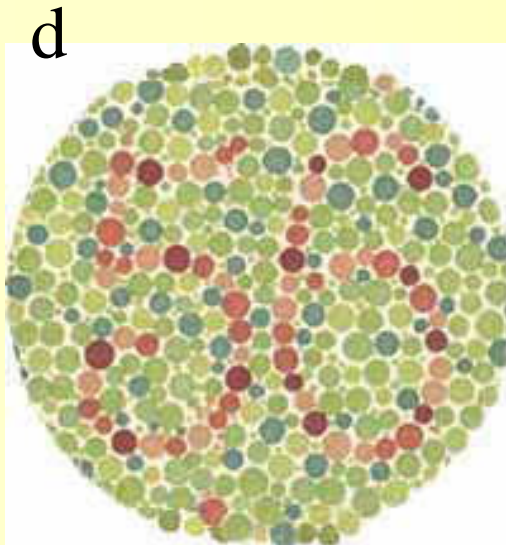
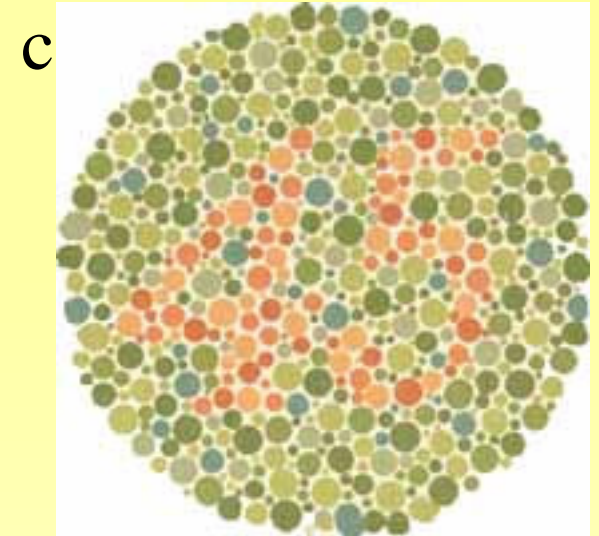
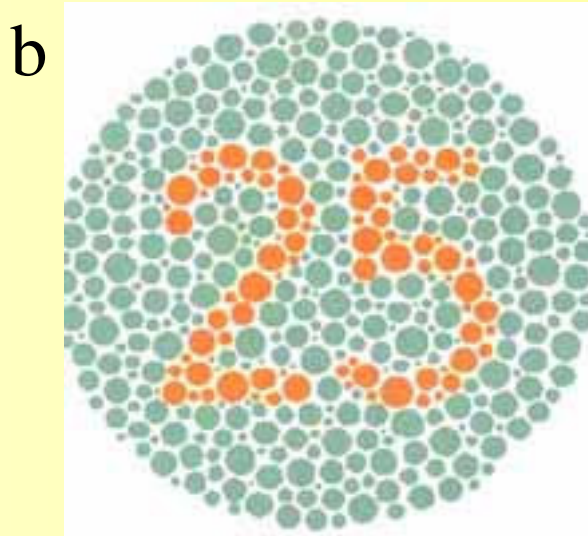
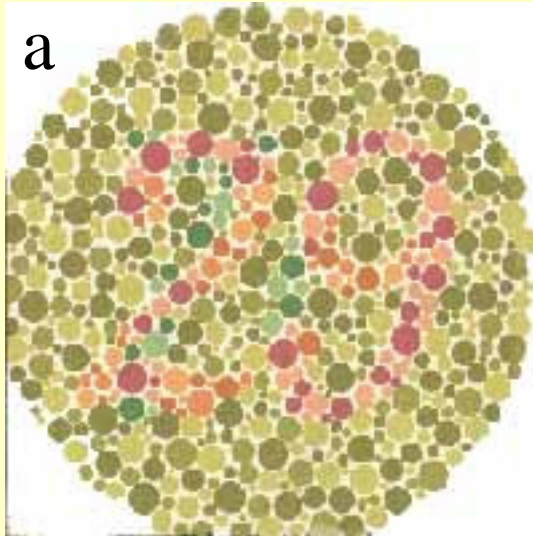
- Visione alterata dei colori
- CVD, color blindness;
- Circa l'8% degli uomini
- 0,4% delle donne;

Daltonismo



Copyright © 2001 by Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley.

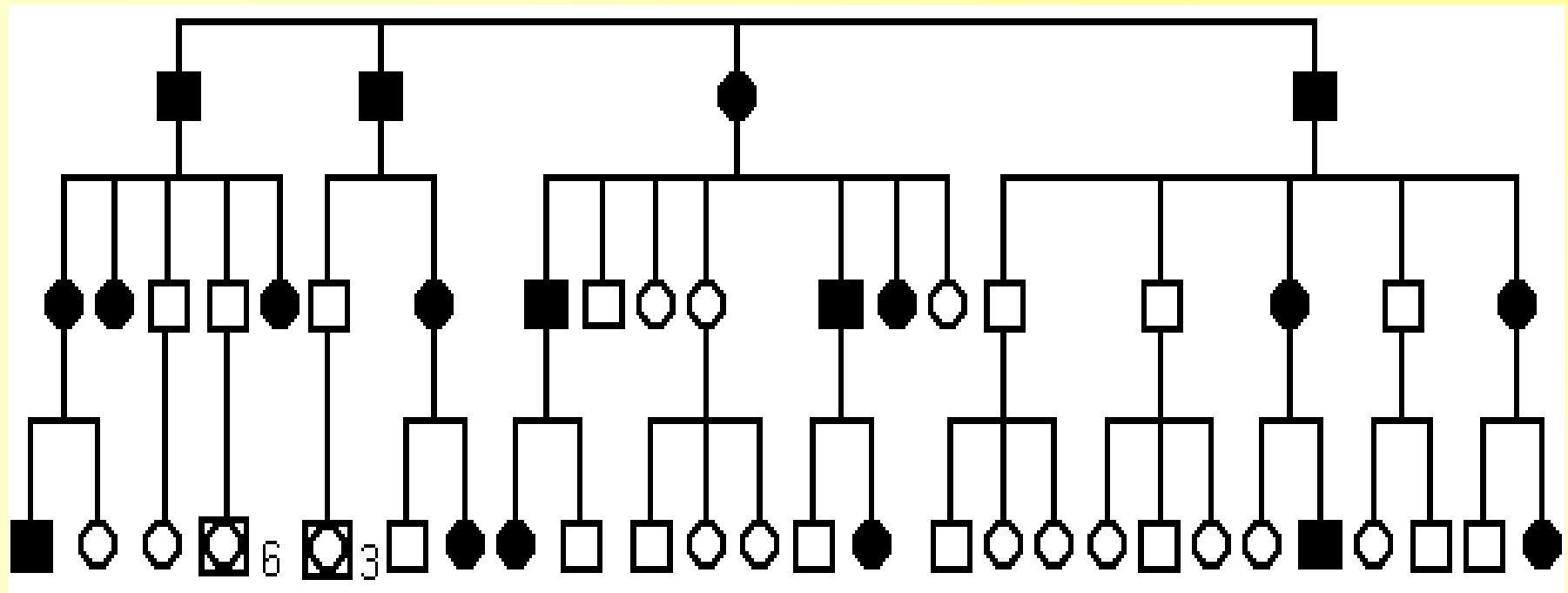
Daltonismo



MALATTIE X-LINKED

- DOMINANTI:
- Mai trasmissione maschio-maschio
- Tutte le figlie di un maschio affetto ereditano il carattere
- Studiando molte famiglie affette dalla malattia, il numero delle femmine affette sarà il doppio dei maschi
- Le femmine avranno una condizione patologica più lieve rispetto ai maschi in quanto hanno un cromosoma X sano.
- RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: bassi livelli di fosfato nel sangue ed alti nelle urine, bassa statura e deformità ossea

EREDITA' DOMINANTE LEGATA ALL'X



RACHITISMO IPOFOSFATEMICO

Rachitismo resistente alla vitamina D, in cui i tubuli renali perdono la capacità di riassorbire il fosfato filtrato.

Il prodotto genico deficitario sembra essere un membro di una famiglia di endopeptidasi (attivazione/degradazione ormoni peptidici)

RACHITISMO IPOFOSFATEMICO

Il rachitismo vitamina D resistente (o refrattario) è definito dalla resistenza al trattamento con vitamina D, generalmente utilizzato nel rachitismo da carenza. I tipici segni clinici della malattia si osservano dai primi mesi di vita: i segni radiologici consistono in una insufficiente mineralizzazione a livello della matrice della cartilagine epifisaria in accrescimento (rachitismo) e ossea (osteomalacia), e in alterazioni dell'omeostasi fosfocalcica, in presenza di dosi adeguate di vitamina D. Il fenotipo clinico è caratterizzato da deformità ossee, soprattutto a livello degli arti inferiori, e da altri segni clinici, che dipendono dall'eziologia della resistenza

RACHITISMO IPOFOSFATEMICO

La vitamina D₃ viene prodotta nella cute per irraggiamento ultravioletto dell'epidermide. Successivamente viene idrossilata a calcitriolo, il metabolita attivo della vitamina D. Esso stimola l'assorbimento intestinale di calcio e fosfato e, insieme al paratormone mobilizza il calcio e il fosfato dall'osso

Symbol

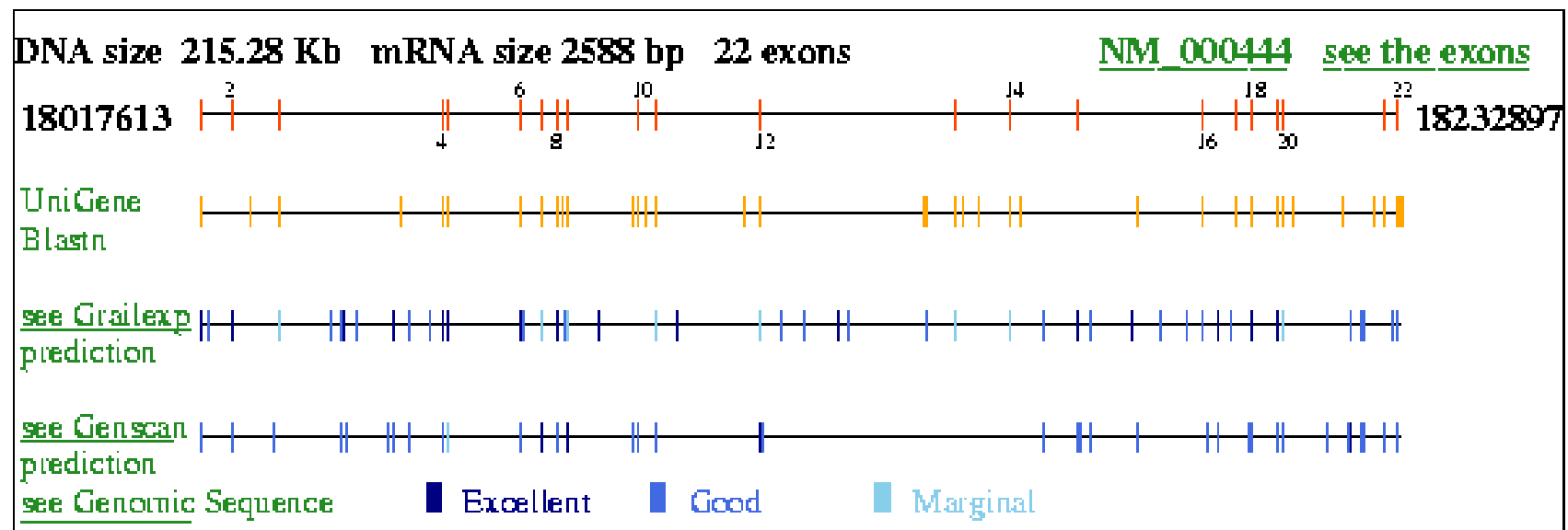
PHEX

STRUCTURE

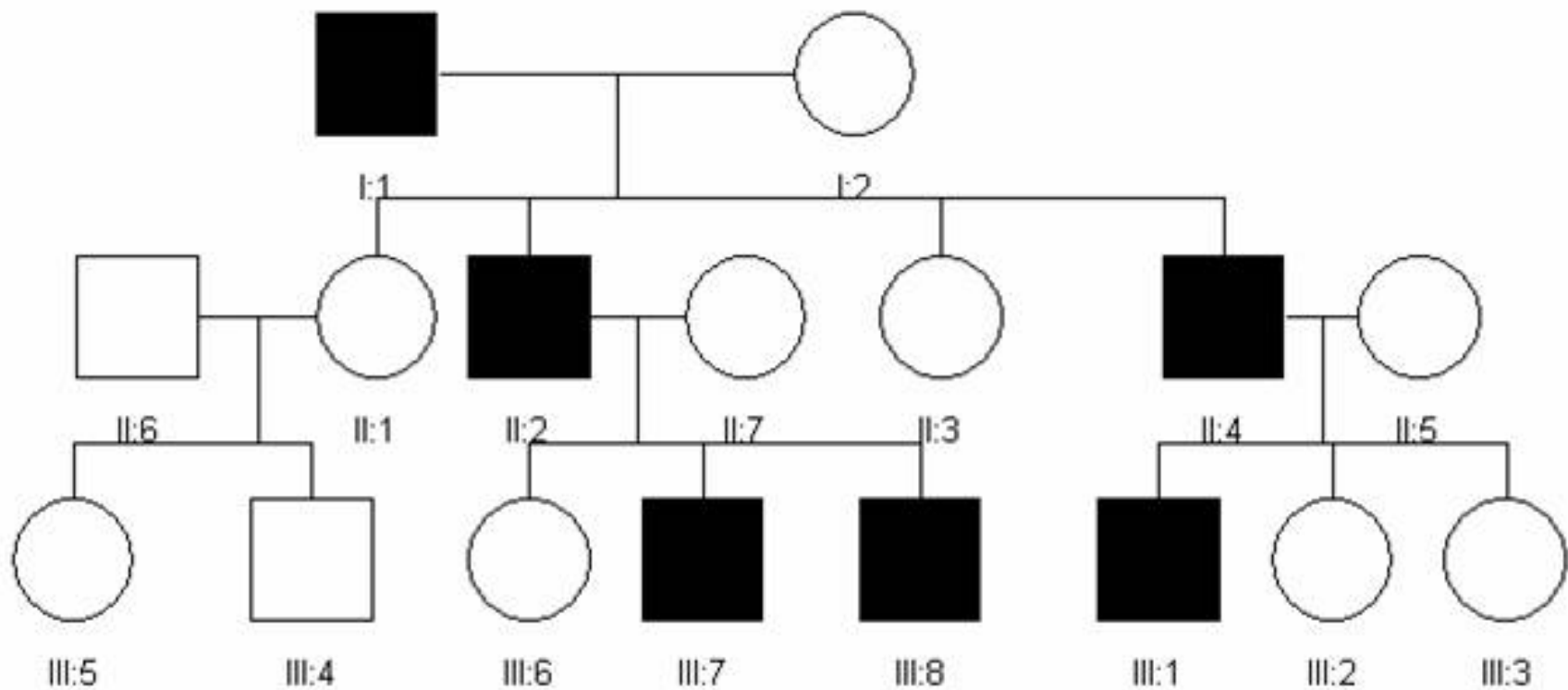
215,27 kb 22 Exon(s)

phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (hypophosphatemia, vitamin D resistant rickets)

present in the contig : [NT_011757](#) of Genbank



EREDITA' LEGATA ALL'Y





Il cromosoma Y

- Circa 20 geni identificati
- Uno di questi è il gene principale della determinazione del sesso
 - gene SRY (sex-determining region of Y)
- SRY presente, sviluppo dei testicoli
- SRY assente, sviluppo dell'ovario

Il cromosoma X

- Porta più di 2,300 geni
- La maggior parte dei geni non codifica per tratti legati al sesso
- I geni presenti sul cromosoma X possono essere espressi sia nei maschi che nelle femmine

L'ipotesi di Lyon



(1925-)

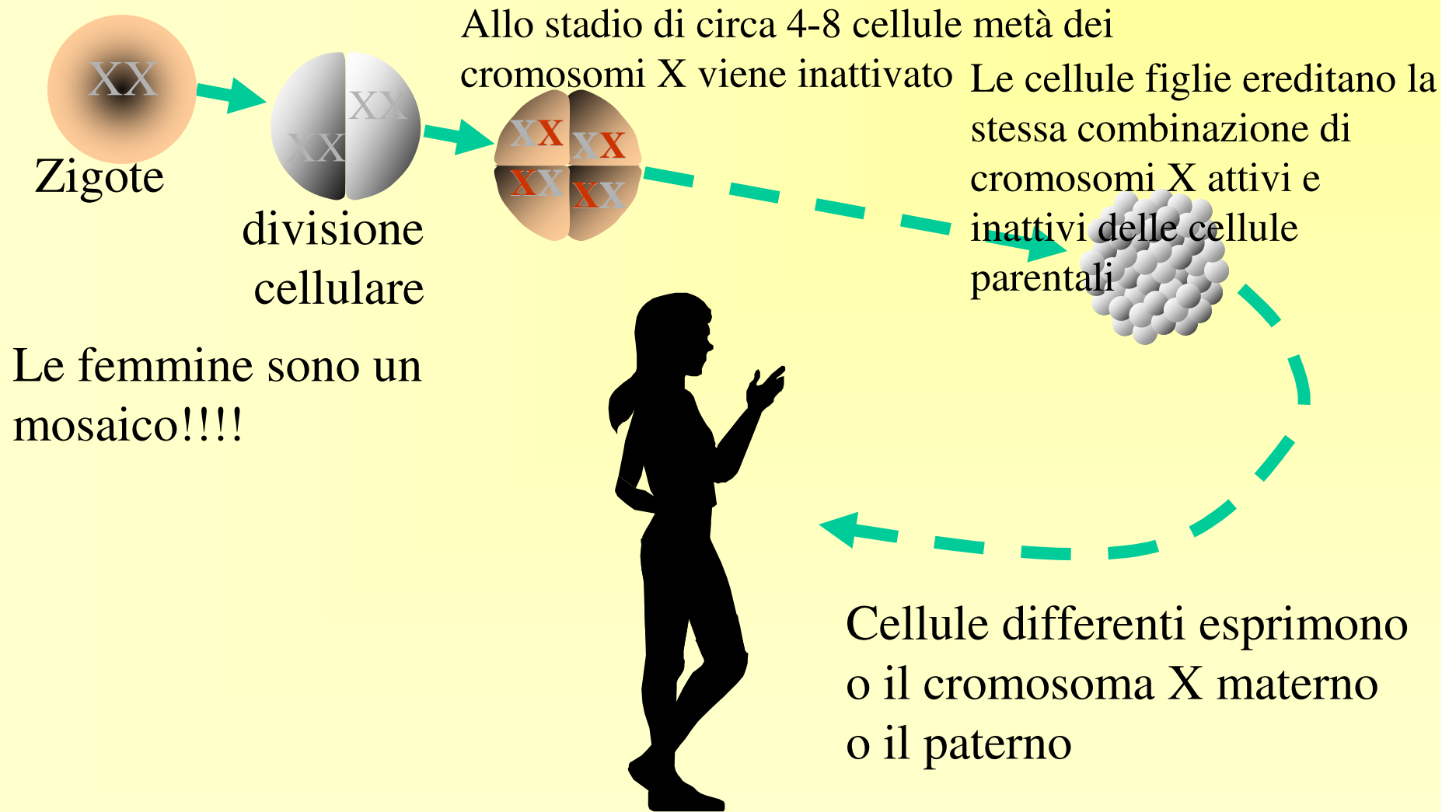
L'ipotesi di Lyon (**Mary Lyon**)

- Avere cromosomi in più causa fenotipi patologici (es. Sindrome di Down)
- Gli uomini hanno soltanto un cromosoma X e sono normali (almeno credono di esserlo)
- Le donne hanno 2 cromosomi X e sono normali
- Mary Lyon ha proposto che il contenuto di informazione addizionale presente nelle femmine fosse compensato da un meccanismo di spegnimento di uno dei 2 cromosomi X
- Il cromosoma X spento è visibile come corpo di Barr nei nuclei femminili in metafase

Conseguenze della compensazione del dosaggio genico della X

- Precocemente durante lo sviluppo, i cromosomi X sono casualmente inattivati nelle cellule femminili
- Tutte le cellule figlie mantengono inattivato lo stesso cromosoma X inattivato nelle cellule parentali.
- Perciò, le femmine sono un mosaico, in cui alcune cellule hanno il cromosoma paterno inattivato, altre hanno il cromosoma materno.

Dosaggio della X



Compensazione della dose

Le donne hanno un numero doppio di geni presenti sul cromosoma X rispetto agli uomini

Le donne non hanno i geni presenti sul cromosoma Y

Dal momento che i geni devono essere egualmente espressi, deve esistere qualche meccanismo che incrementi l'espressione dei geni nei maschi o riduca quella nelle femmine

Compensazione della dose: capacità delle cellule di equalizzare l'espressione genica basata sul numero delle copie presenti

Inattivazione della X: processo di silenziamento di un cromosoma X di ogni cellula con cariotipo XX

Compensazione della dose

Centro di inattivazione della X: presente sul cromosoma X (Xq11.2 and Xq21.1) e dal quale parte il processo di condensazione cromosomica

Xist: X inactivation specific transcript. RNA che si lega specificamente al cromosoma X e previene la trascrizione della maggioranza dei geni

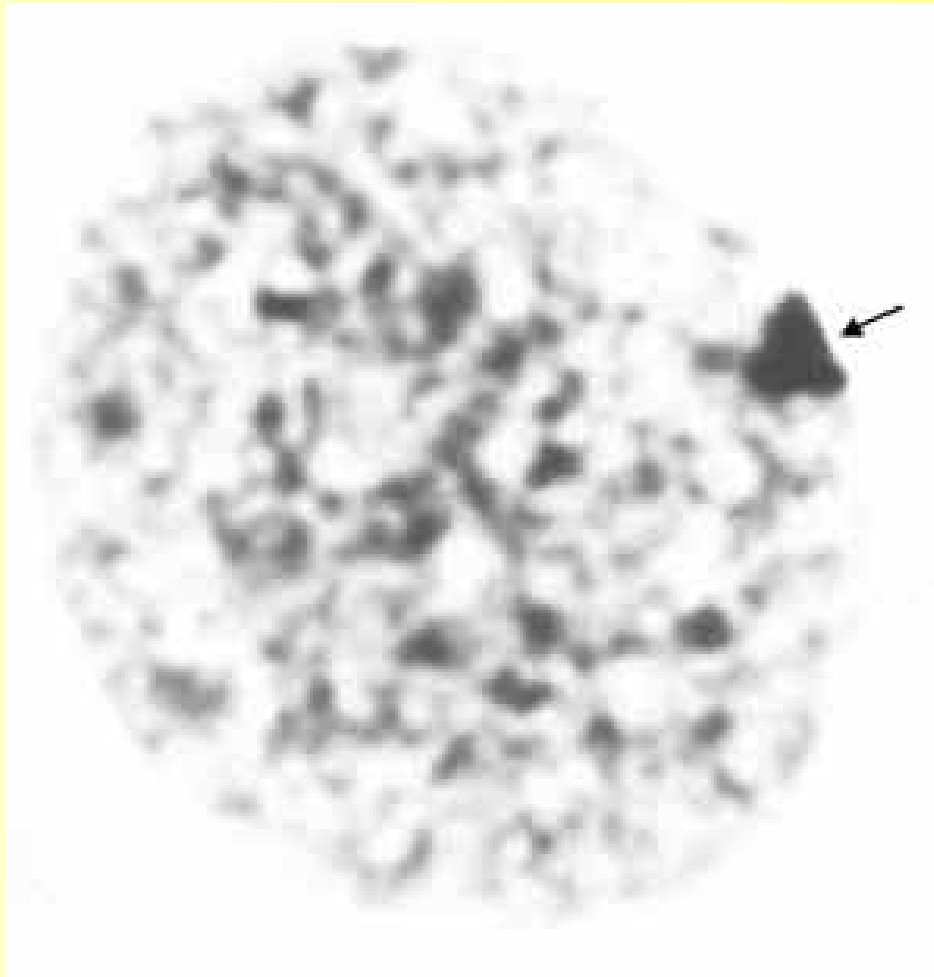
Xist è una sequenza che è trascritta dal cromosoma X inattivato

Xist comporta incrementati livelli di metilazione delle citosine, acetilazione degli istoni e aggregazione delle proteine che legano il DNA: silenziamento genico

Mutazioni a carico di Xist impediscono la inattivazione

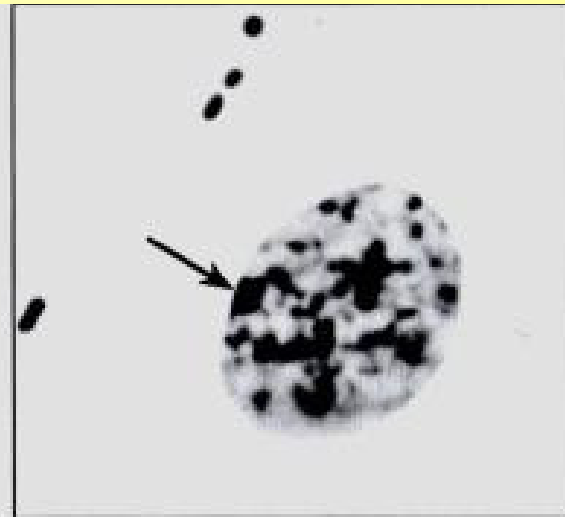
Corpo di Barr: il cromosoma X inattivo è trovato nei nuclei delle cellule in interfase:

Barr Body

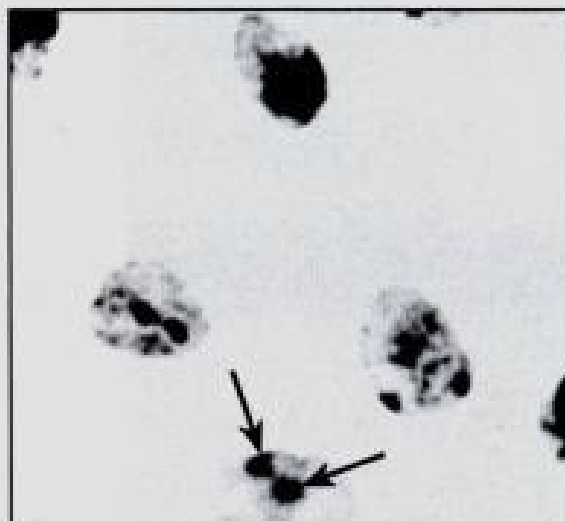




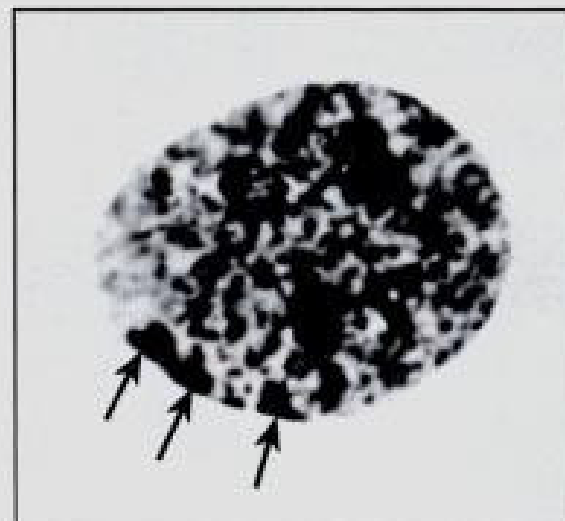
XY cell
No Barr bodies



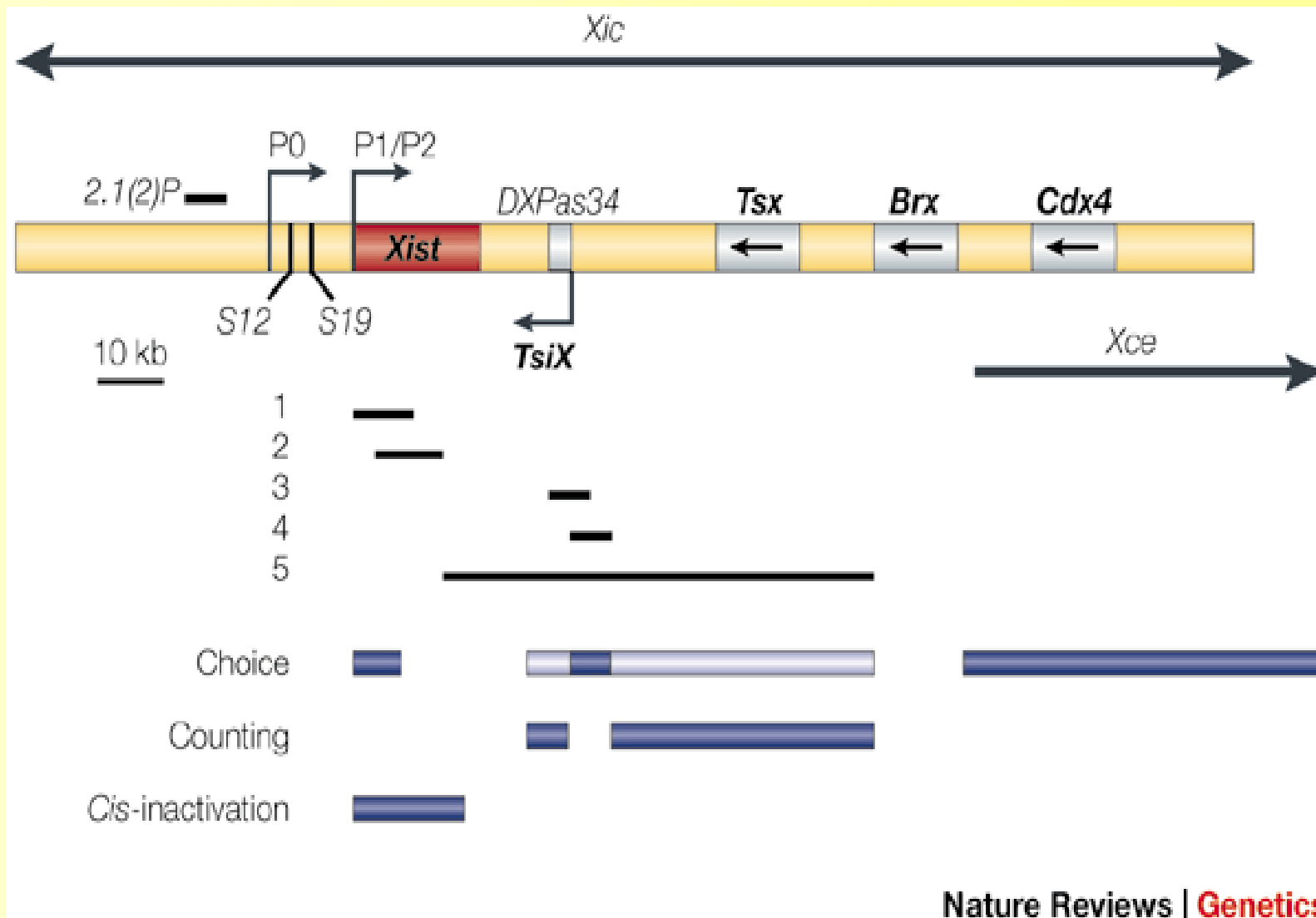
XX cell
One Barr body

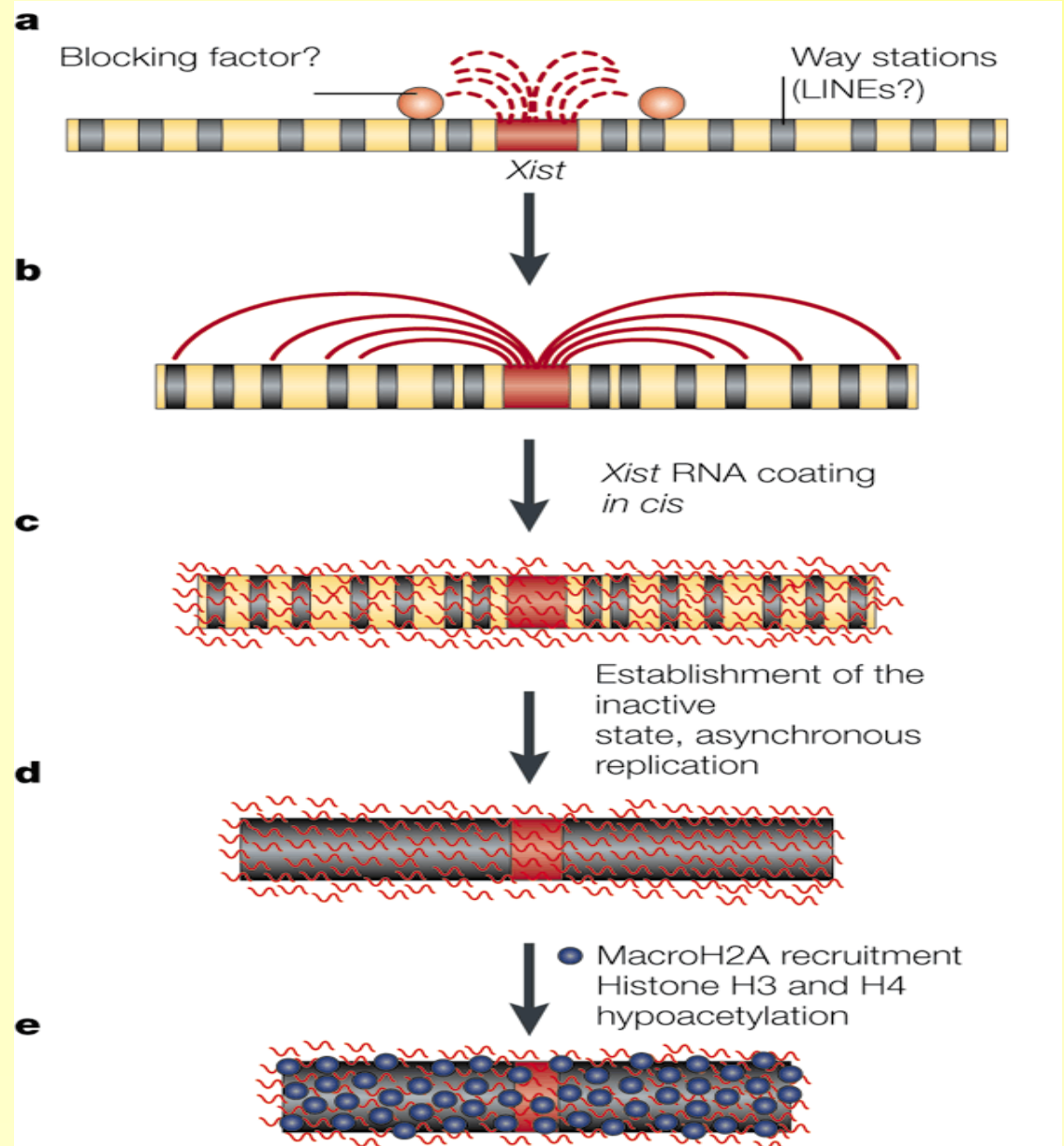


XXX cell
Two Barr bodies

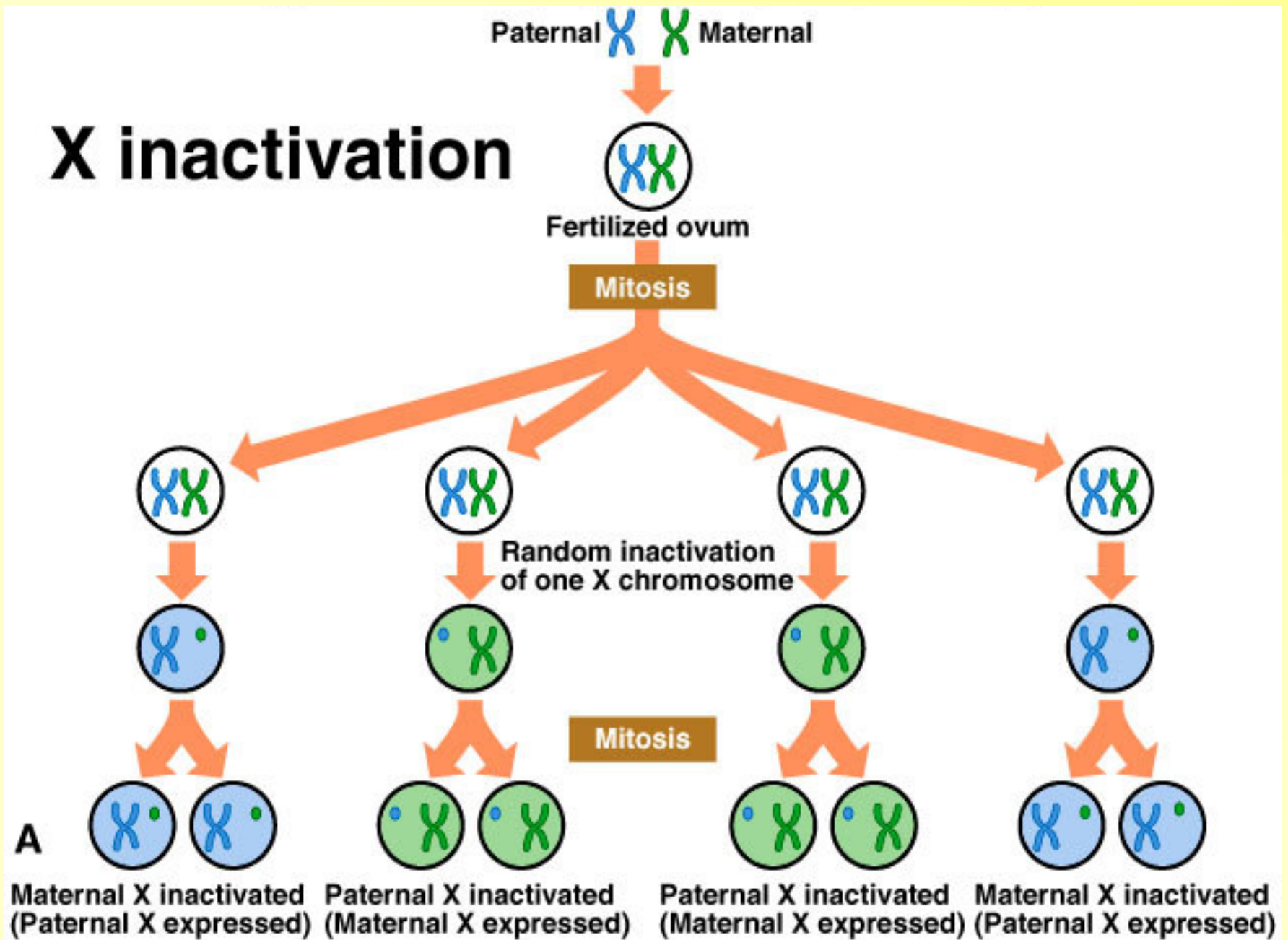


XXXX cell
Three Barr bodies

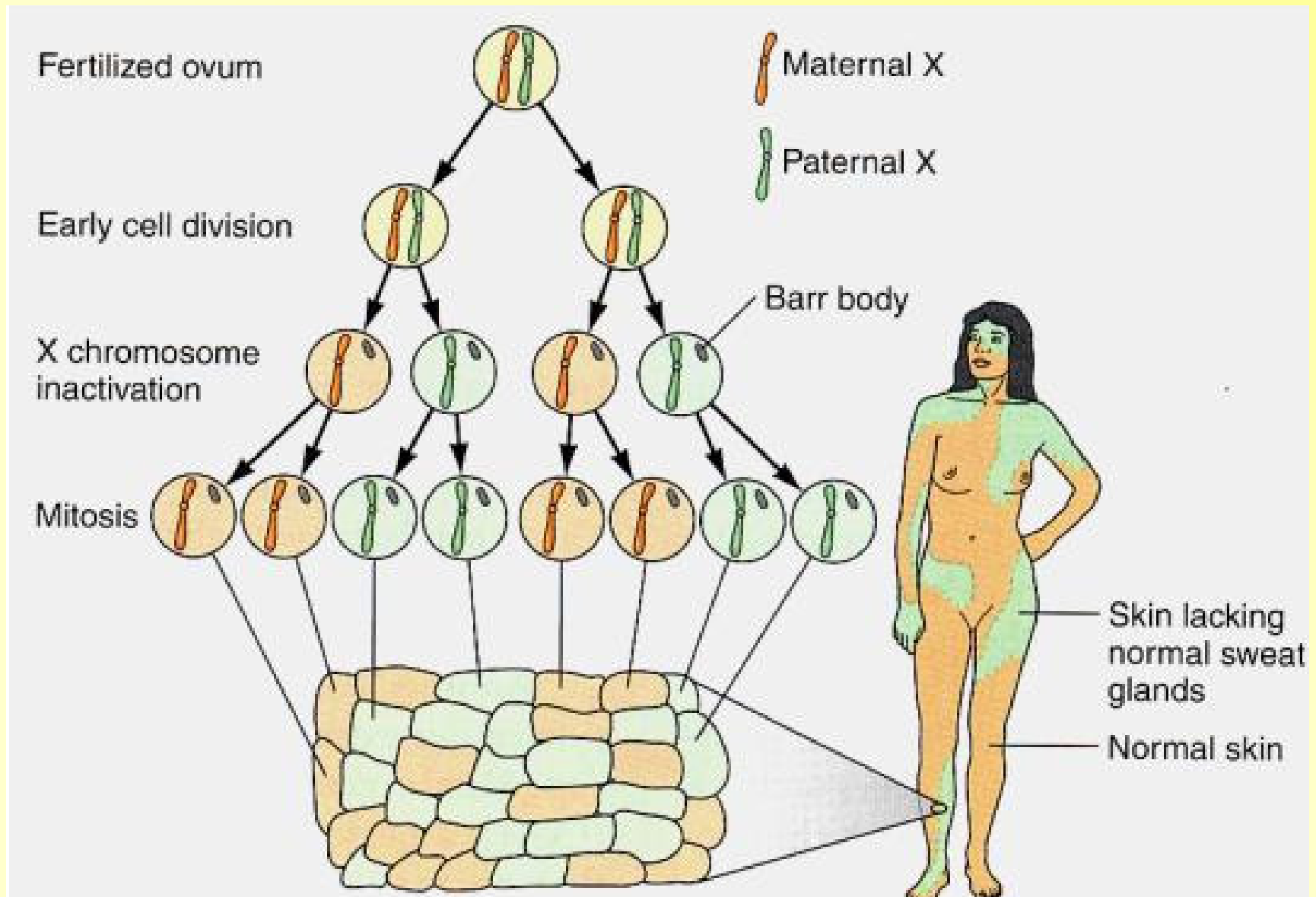




X inactivation

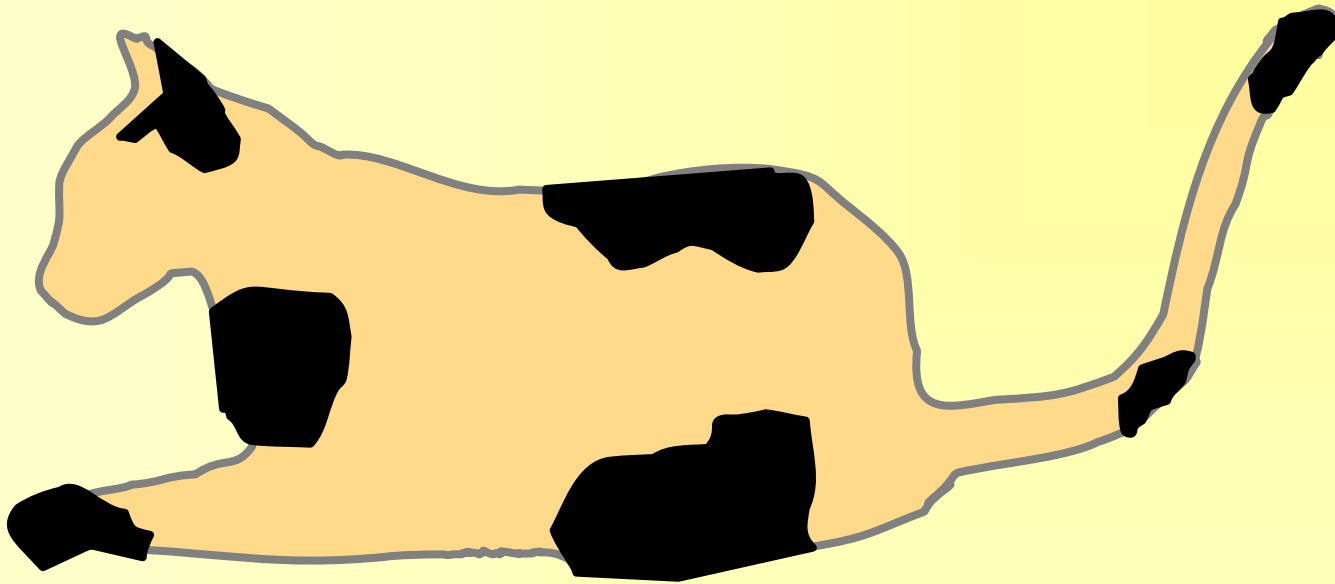


Displasia ectodermica anidrotica



- La displasia ectodermica è caratterizzata da anomalie presenti a livello delle ghiandole sudoripare, a livello dentario, a livello dei capelli. Le malformazioni della malattia sono clinicamente silenti nel periodo neonatale, ad eccezione di una estesa desquamazione della pelle in alcuni individui. I pazienti affetti di solito presentano coinvolgimento dentario massivo, dovuto alla mancata eruzione sia dei denti decidui che della dentatura permanente. Quando i denti sono presenti, gli incisivi centrali ed i canini possono avere una forma conica. I pazienti presentano capelli fini ed in numero ridotto (ipotricosi) con calvizie prematura. La peluria del corpo e le sopracciglia sono spesso sparse, ma i baffi e la barba sono normalmente presenti. L'assenza delle ghiandole sudoripare (ipodrosi o anidrosi) determina frequenti episodi di ipertermia. La pelle è generalmente sottile, con aree di iperpigmentazione e suscettibilità all'eczema. Il coinvolgimento della mucosa nasale e respiratoria frequentemente genera riniti atrofiche e frequenti episodi di infezioni respiratorie nei primi anni di vita.

X-inactivation reveals alleles in cats heterozygous for the fur color gene



Genotype is $X^{\text{yellow}}/X^{\text{black}}$

Yellow patches: black allele is inactive

Black patches: yellow allele is inactive

~~$X^{\text{yellow}}/X^{\text{black}}$~~

~~$X^{\text{yellow}}/X^{\text{black}}$~~

Dosage Compensation

Calico cats are visible examples of X-inactivation

2 alleles, 1 orange, 1 black

each allele is expressed in patches

(white is on an autosome and results in spotting)

males are always orange or black spotted, never both

X inactivation is not always random-- marsupials always inactivate the X chromosome from the male



Inattivazione della X



Evoluzione del cromosoma Y

Il cromosoma Y lentamente ha perso la funzione di vari geni nel tempo

Alcuni geni che non sono inattivati sull' X hanno un omologo sull'Y

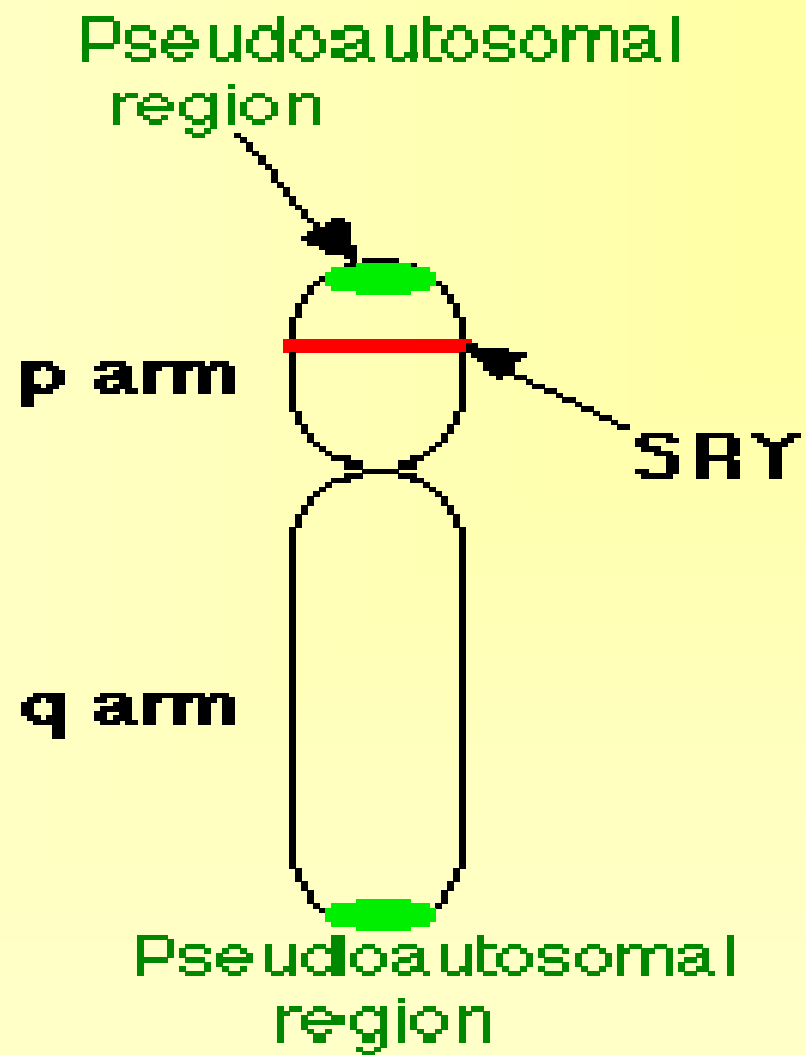
Specifici punti sui bracci corti e lunghi di X e Y contengono geni omologhi che sfuggono all'inattivazione

Le regioni di omologia sono essenziali per la spermatogenesi

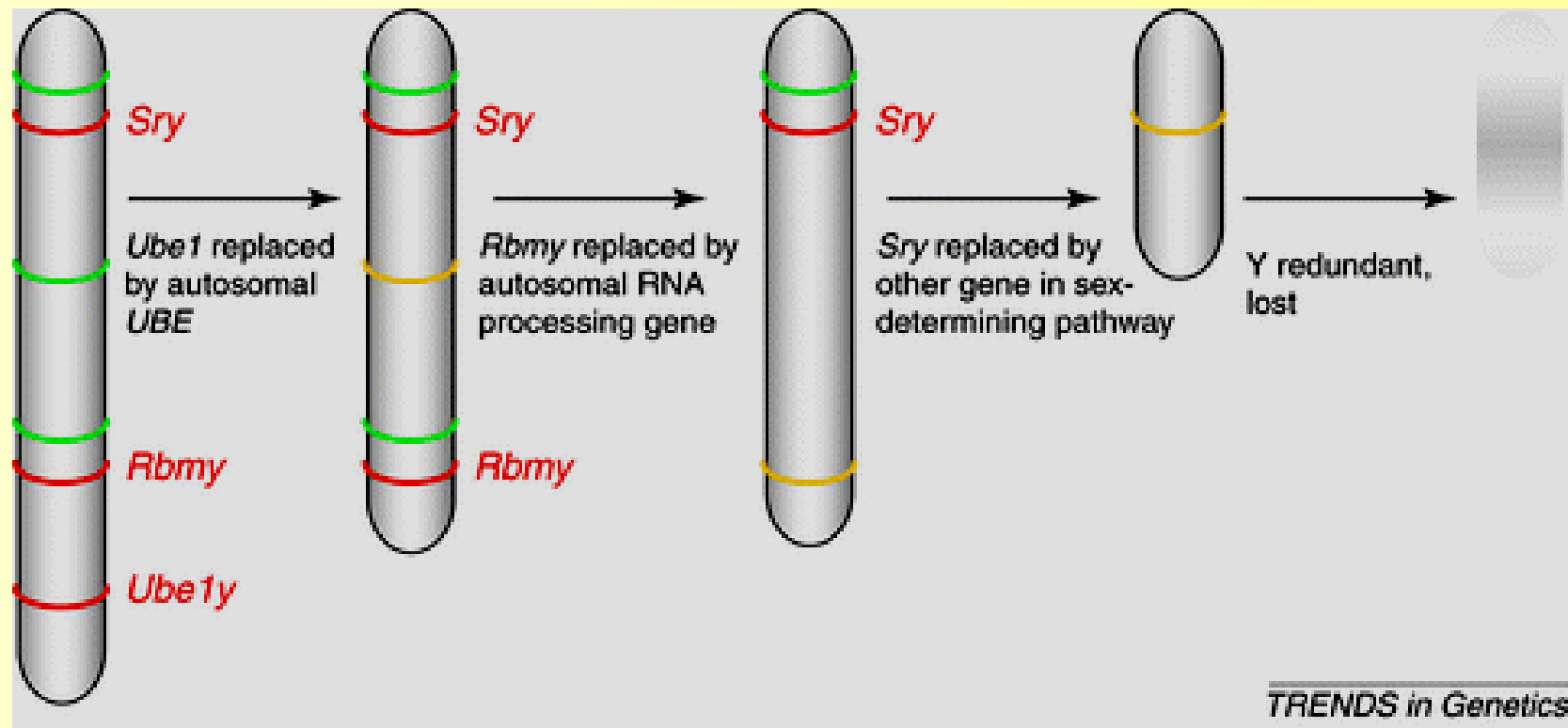
regioni pseudoautosomiche: regioni di omologia di X-Y

Tali regioni di omologia essendo presenti sia su X che Y, seguono le leggi di segregazione degli autosomi

Le regioni di omologia sono soggette a ricombinazione



Y chromosome



Shading indicates region of X-Y recombination.

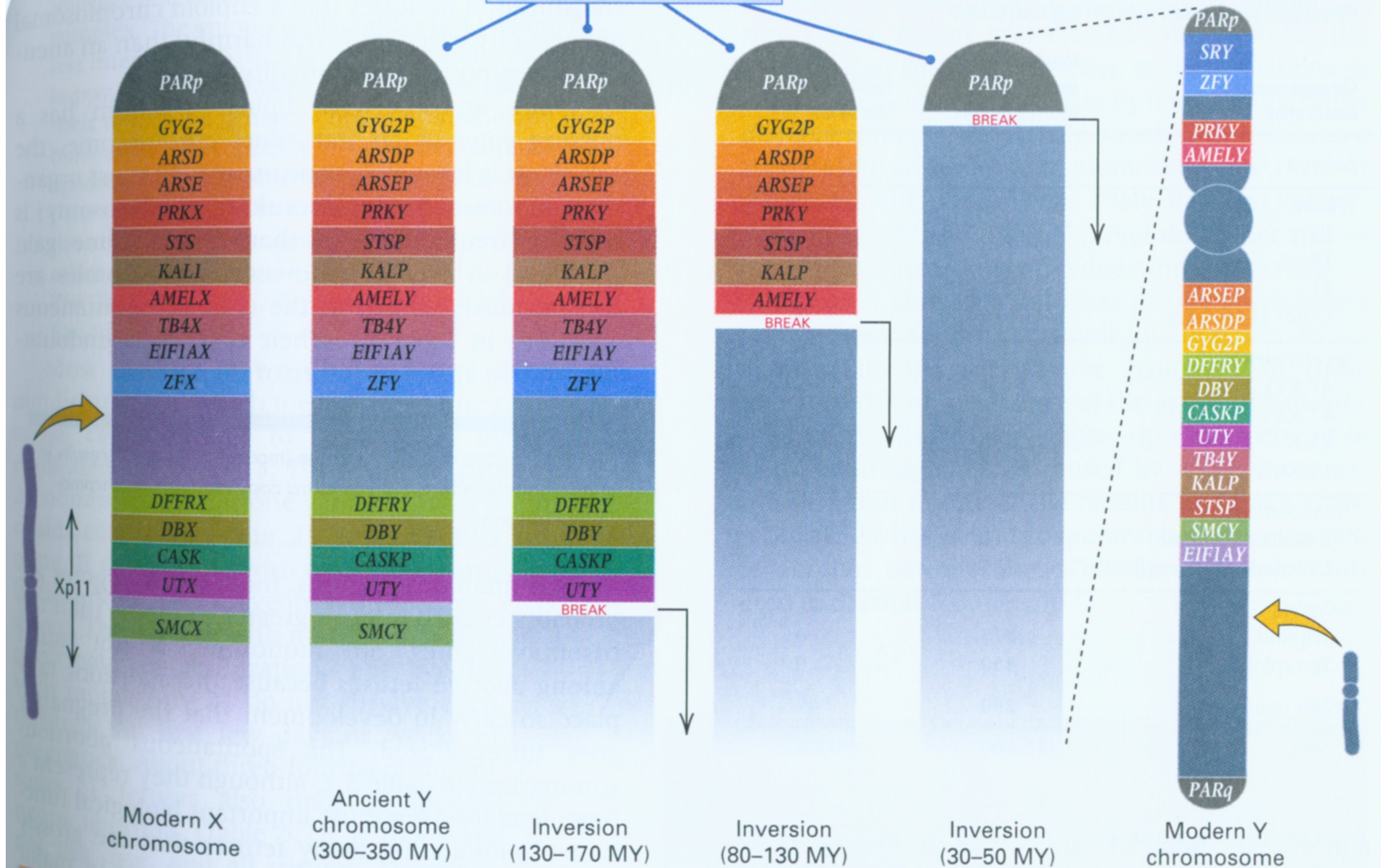


Figure 5.10

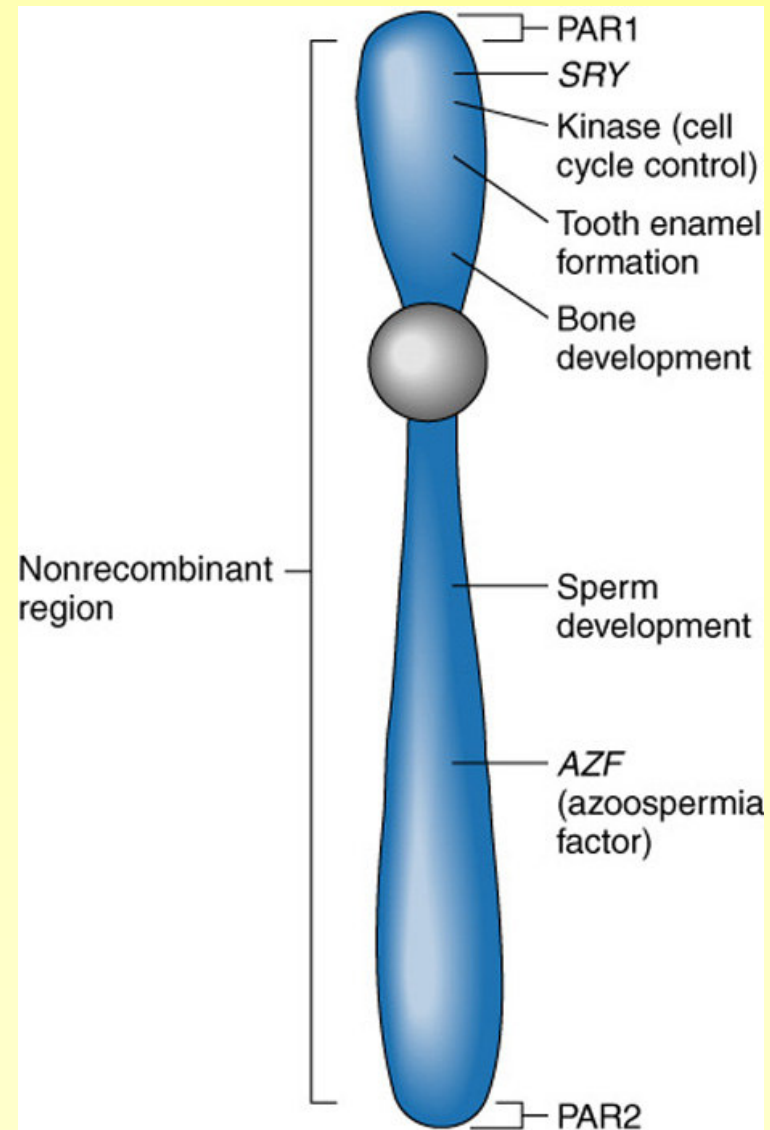
Geni del cromosoma Y

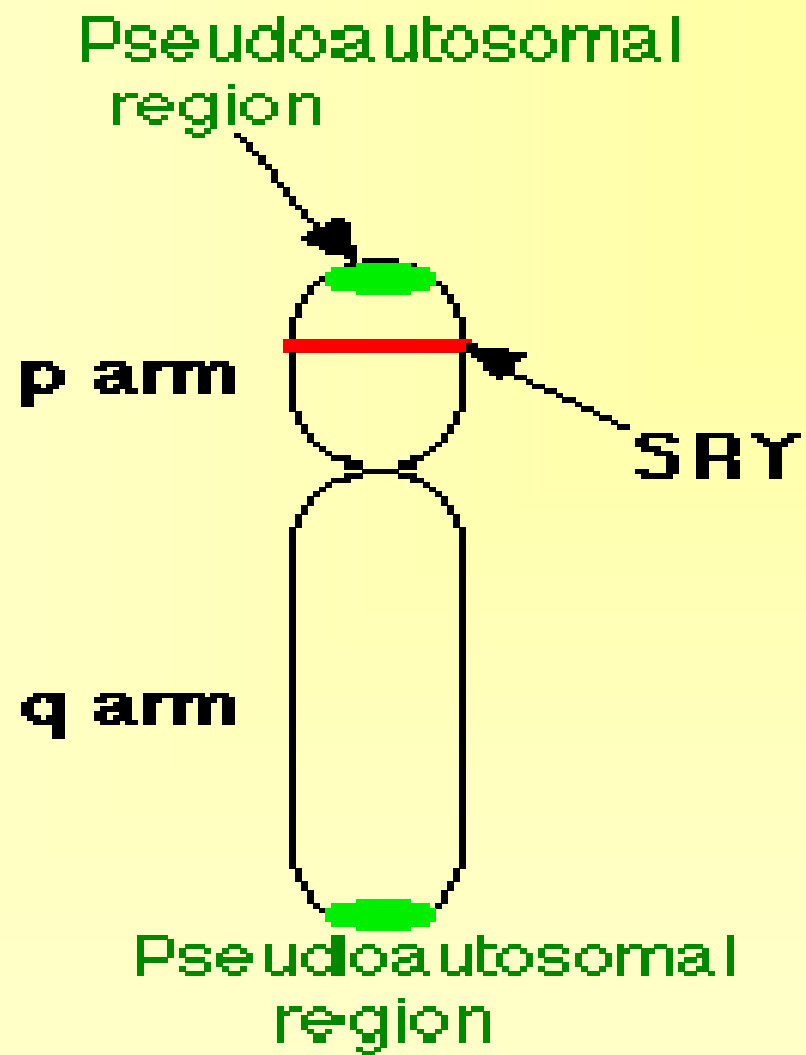
Ci sono tre classi di geni sul cromosoma Y.

I geni condivisi con il cromosoma X definiscono le regioni pseudoautosomiche (PAR)

I geni simili al cromosoma X sono I geni omologhi X-Y

I geni esclusivi del cromosoma Y come SRY





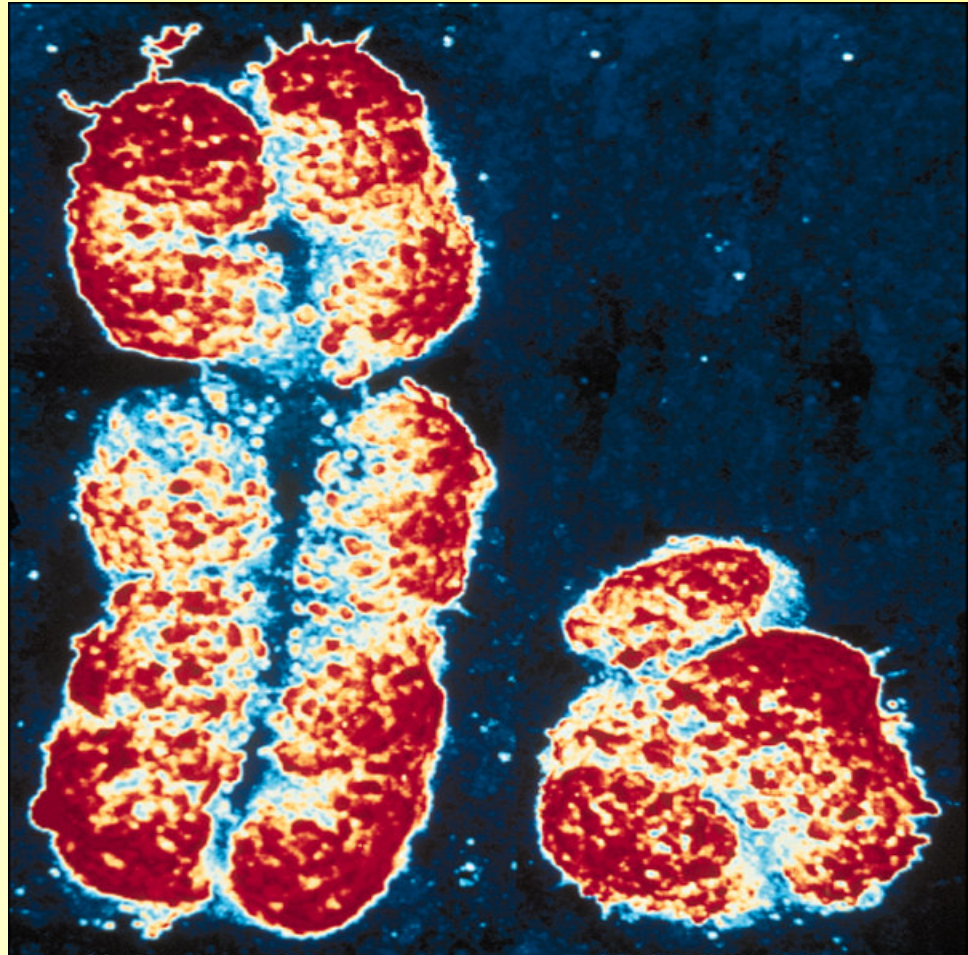
Y chromosome

Cromosomi sessuali

A livello cellulare il sesso di un individuo è determinato geneticamente dalla presenza dei cromosomi sessuali.

X e Y -> maschio

X e X -> femmina



Due tipi di determinazione sessuale

1. Ambientale

2. Genotipica

XX femmina normale (sesso omogametico)

XY maschio normale (sesso eterogametico)

I cromosomi sessuali determinano il sesso

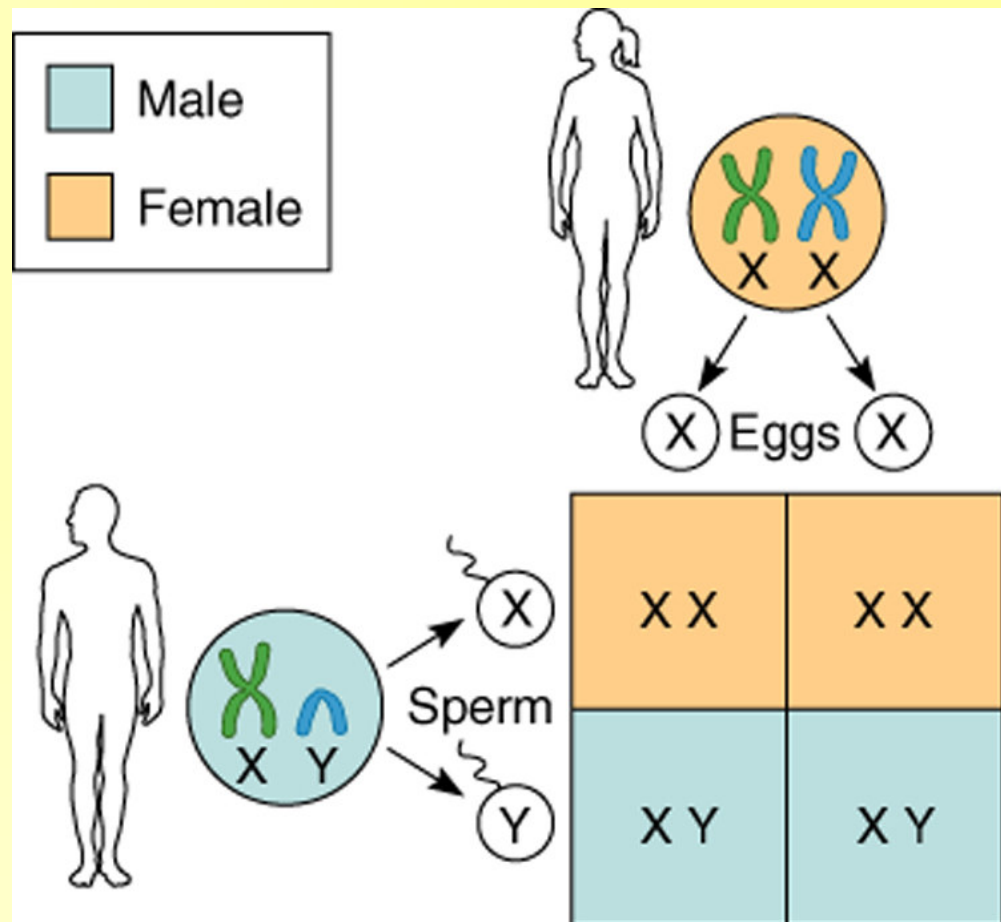
Nell'uomo, maschi sono il sesso eterogametico poichè hanno due diversi cromosomi sessuali (XY).

- Le femmine sono il sesso omogametico (XX).

In altre specie la determinazione del sesso può essere diversa:

uccelli maschi ZZ

uccelli femmine ZW



SVILUPPO SESSUALE

COSTITUZIONE CROMOSOMICA (XX/XY)

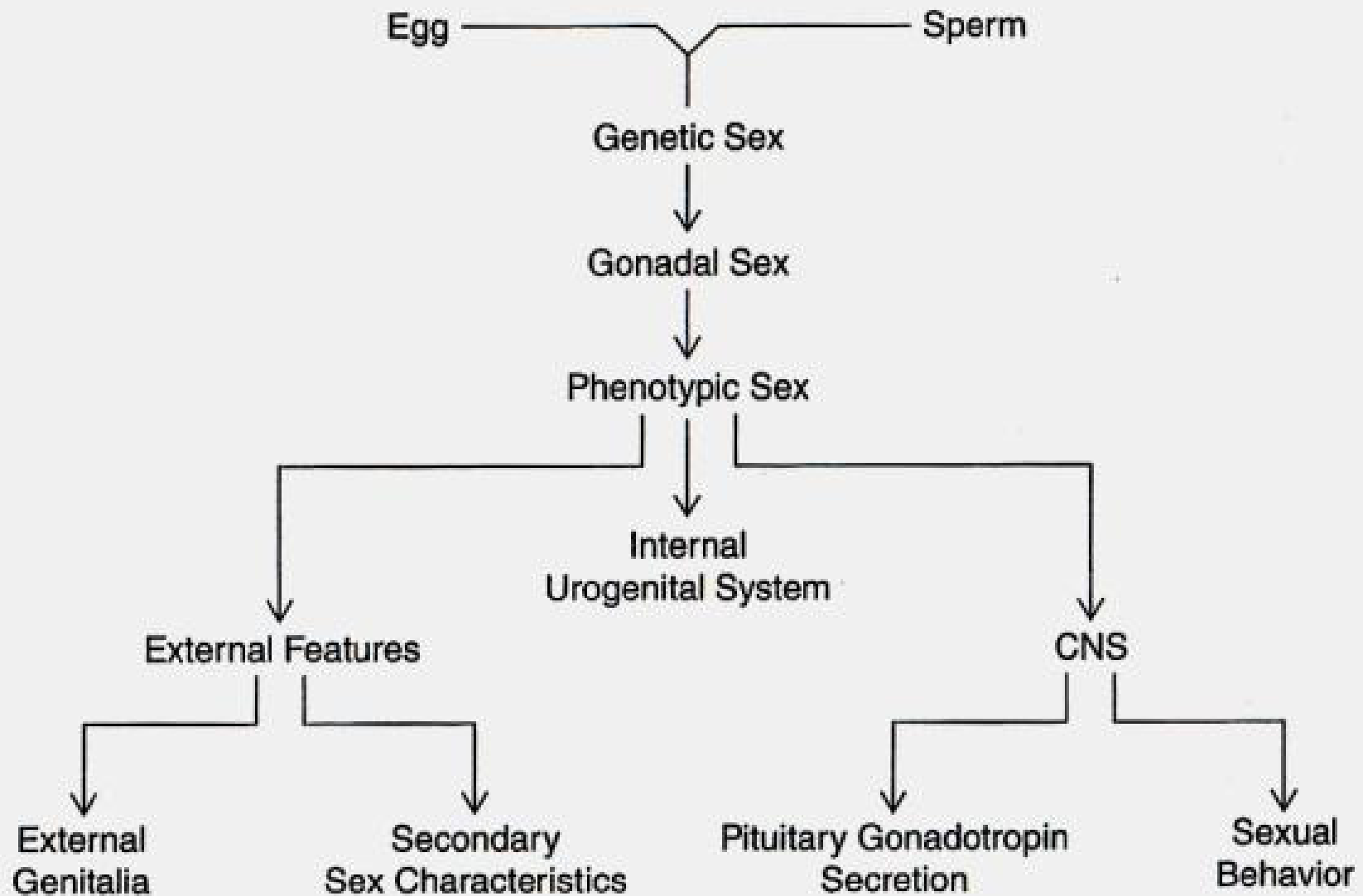


FORMAZIONE GONADI



FENOTIPO

Genetic, gonadal and phenotypic sex determination



SVILUPPO SESSUALE

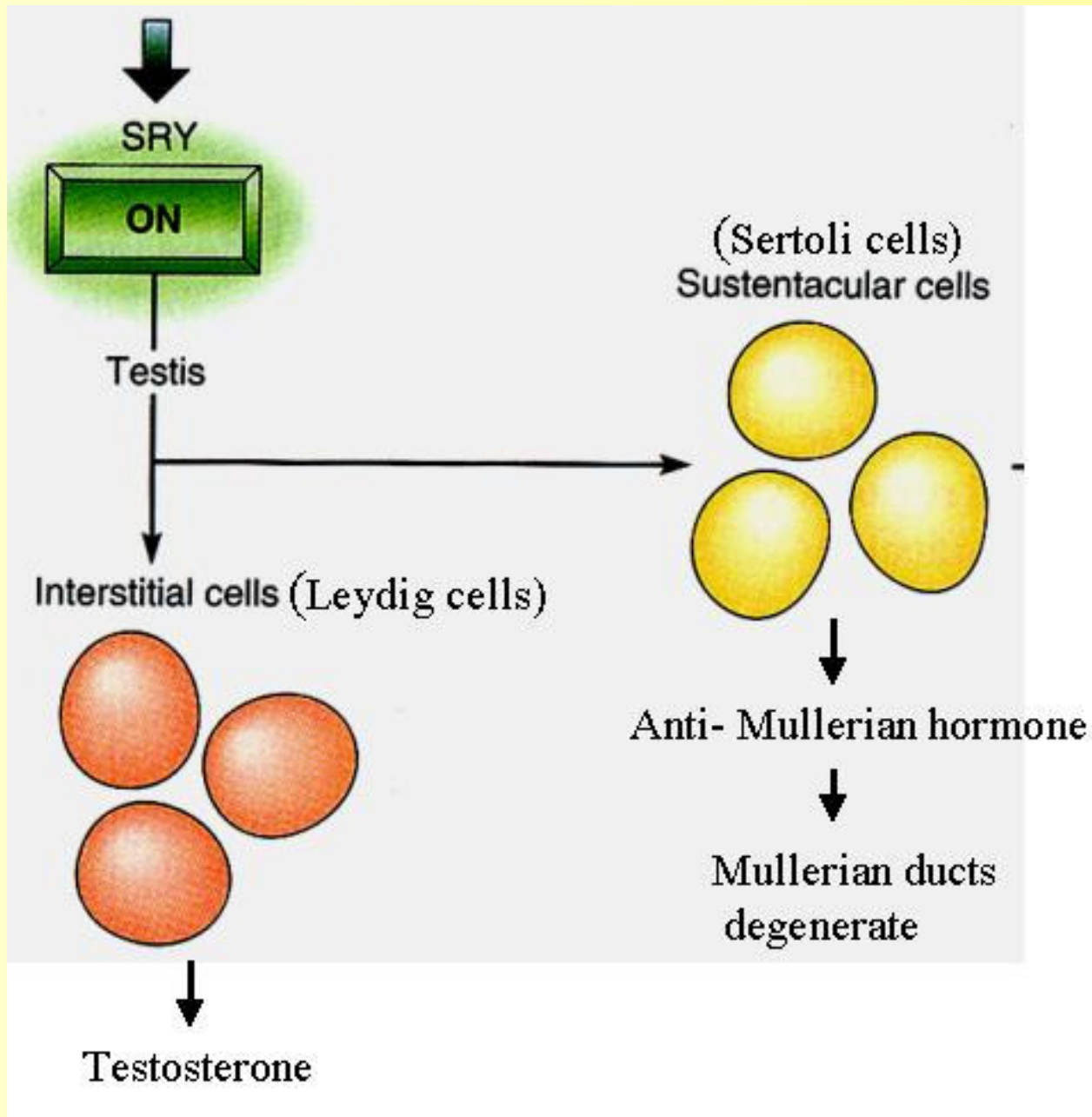
In entrambi i sessi, a partire dalla sesta settimana di sviluppo le cellule germinali primordiali migrano ai solchi delle gonadi, dove vengono circondate dai cordoni sessuali per formare una coppia di gonadi primitive.

**La gonade che si sta formando
è bipotenziale**

SVILUPPO SESSUALE

Lo sviluppo verso ovario o testicolo è determinato da una serie di geni che conducono normalmente allo sviluppo ovarico se Y è assente; verso lo sviluppo testicolare se Y è presente.

Lo sviluppo ovarico procede a meno che non intervenga TDF, il fattore di determinazione testicolare.



I genitali interni hanno origine da due piccoli dotti dell'apparato urinario, quello di Muller e quello di Wolff. Nella donna si sviluppa il primo e regredisce il secondo, mentre nell'uomo avviene il contrario. Così, agli ovari corrispondono i testicoli, ai dotti di Muller la vagina e ai dotti di Wolff i vasi deferenti.

Leydig cells



Testosterone



dihydrotestosterone



**Internal Male
Structures**

Epididymides

Vasa
deferentia

Seminal
vesicles

Ejaculatory
ducts



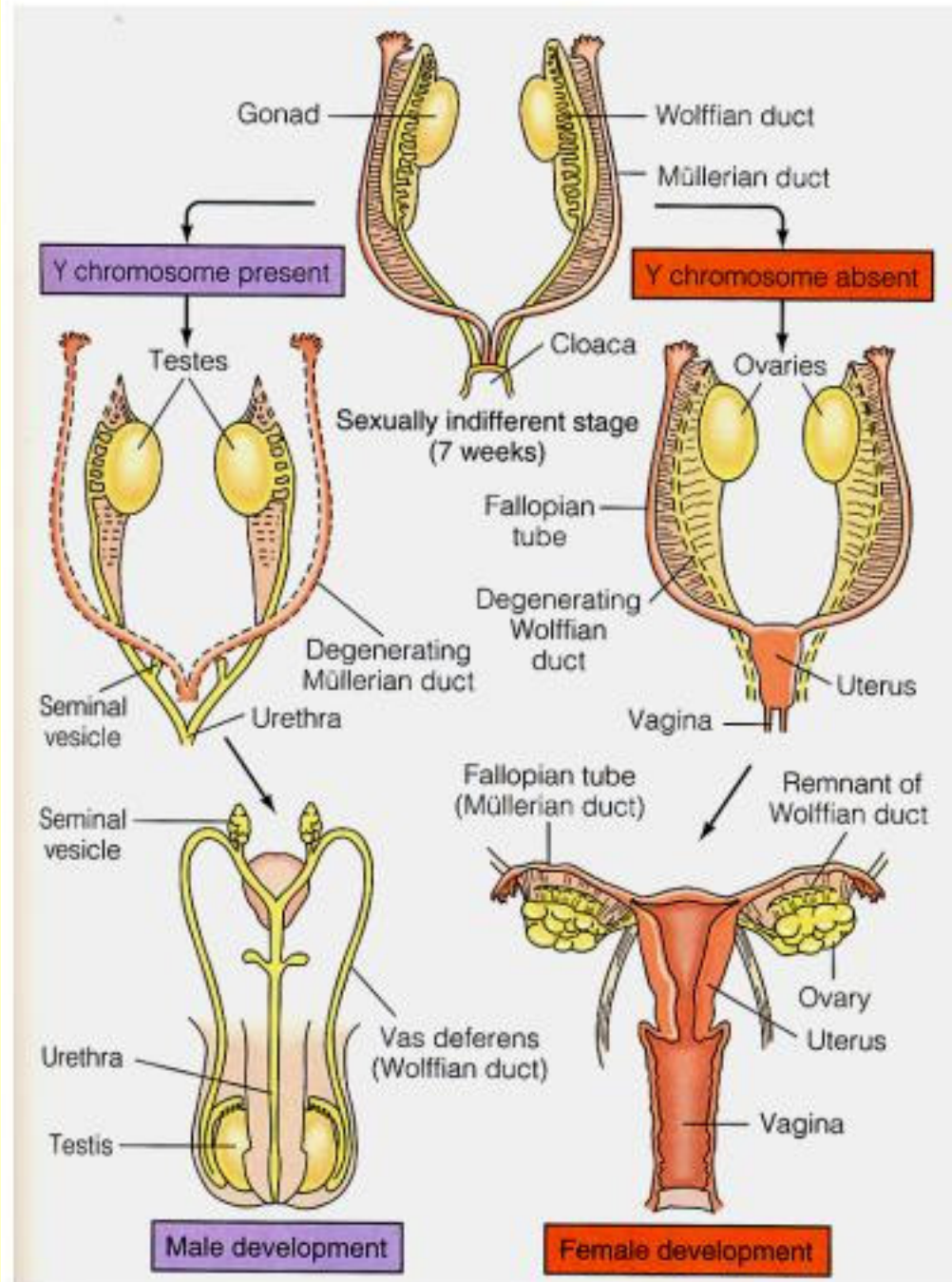
**External Male
Structures**

Urethra

Prostate

Penis

Scrotum



Il sistema dei dotti

- I dotti dell'embrione sono identici in entrambi i sessi fino all'ottava settimana
- I dotti genitali (o gonodotti) sono le strutture attraverso le quali i gameti vengono portati all'esterno o comunque nel sito dove avverrà la fecondazione.
- Due paia di gonodotti si sviluppano in entrambi i sessi: i *dotti mesonefrici o di Wolff* e i *dotti paramesonefrici o di Müller*

Il sistema dei dotti

- Nelle femmine persistono i dotti di Muller:
 - ovidotti, utero, vagina
- Nei maschi, persistono I dotti di Wolff:
 - Epididimo, dotti deferenti, vescicole seminali
- I dotti hanno un'intrinseca tendenza a “femminilizzare”
- MIS (prodotta dalle cellule di Sertolidei testicoli) induce i dotti di Muller a degenerare
- Il testosterone induce I dotti di Wolff a differenziarsi

Cosa avviene se il cariotipo è XX?

- il cromosoma Y (regione SRY; gene TDF) non è presente.
 - nessun segnale per lo sviluppo dei testicoli
- Continua lo sviluppo dell'ovario
- In assenza di testosterone i dotti di Wolff degenerano
- Sviluppo verso i genitali esterni femminili

...e la costola di Adamo?



Ermafroditismi:

veri

- adulti hanno sia ovario che testicoli *nello stesso momento*
- osservato negli animali inferiori

Pseudoermafroditismo:

- presenza di entrambi i sessi in un individuo, ma in differenti momenti della vita.

Differenziazione sessuale anormale

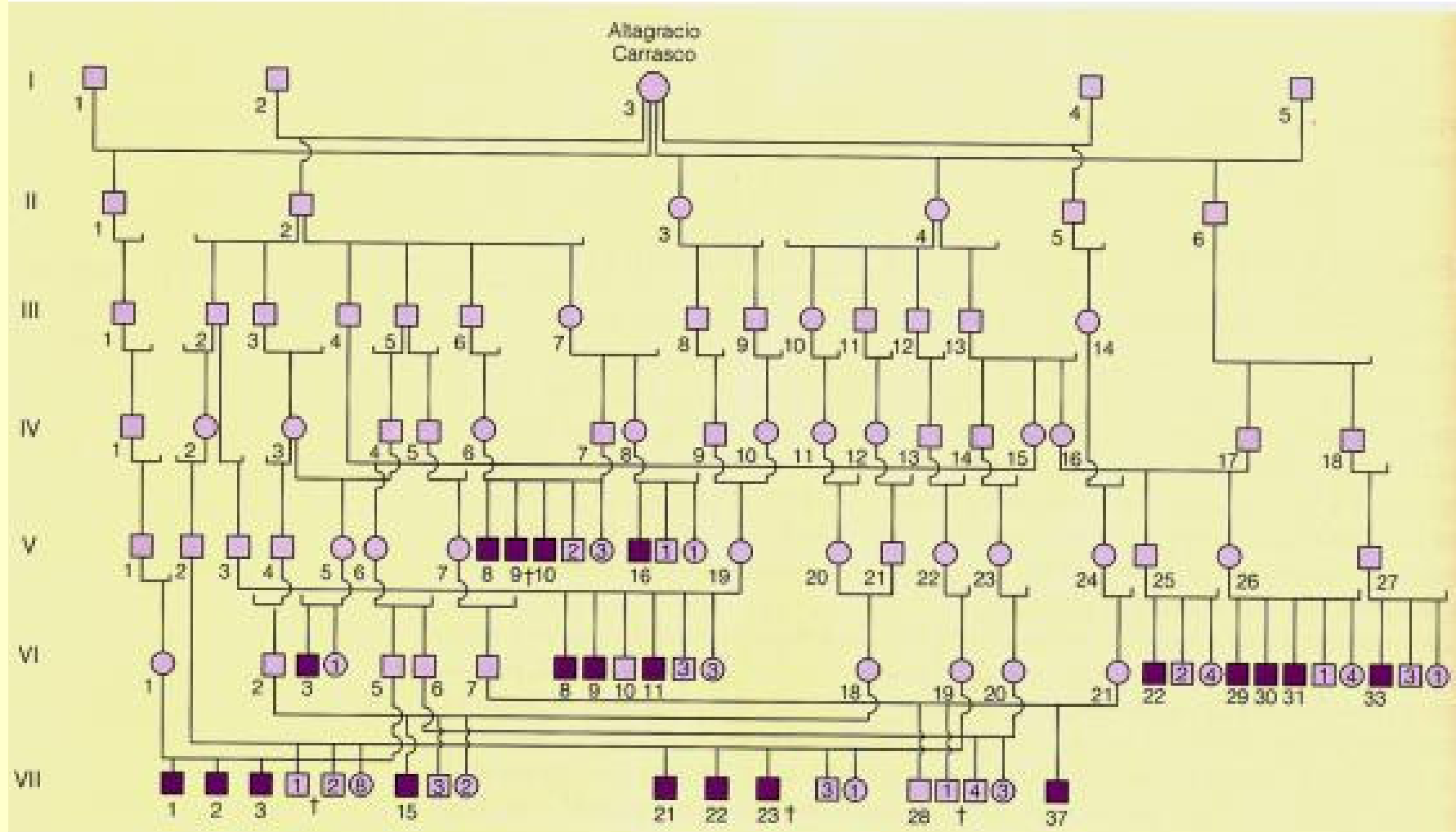
- 0.2% della popolazione ha genitali ambigui
 - Causa: esposizione anomala ad ormoni sessuli (genetica ed ambientale)
 - Pochi sono veri ermafroditismi
 - La maggior parte sono pseudoermafroditismi
 - Casi di pseudoermafroditismo maschile:
 - Deficienza di 5 alfa-reduttasi (“Guevodoces”)
 - Sindrome di femminilizzazione testicolare
- Casi di pseudoermafroditismo femminile:
- pseudohermaphroditism:
 - congenital adrenal hyperplasia

Pseudoermafroditismo maschile:

Guevodoces

- **Comune nei remoti villaggi della repubblica Dominicana**
- **Cromosomi maschili, ma genitali esterni femminili alla nascita**
- **Dovuto a deficienza nell'enzima 5 alfa reduttasi (converte testosterone in DHT)**
- **Testicoli normali presenti; dotti di Wolff differenziati**
- **Alla pubertà, gli elevati livelli di testosterone “vincono” la deficienza in 5 alfa reduttasi**
- **I genitali esterni si convertono in maschili alla pubertà**

Pedigree - 5 α -reductase deficiency



Pseudoermafroditismo maschile: sindrome di femminilizzazione testicolare

- Dovuta ad insensibilità agli androgeni (testosterone, DHT)
- I pazienti hanno cromosomi maschili, normali testicoli e producono testosterone
- Non sono responsivi al testosterone
- Risultato: genitali esterni femminili; dotti di Wolff non differenziati
- I dotti di Muller degenerano poichè le cellule di Sertoli producono MIS

Genetic sex in humans

XX - normal female

X - female phenotype –infertile (Turner's)

XXX - normal female (triplo-X)

- the X chromosome relates to the female phenotype

- minimum of XX for normal female

XY - normal male

XXY - “normal male” – usually fertile (Klinefelters)

XXXXY - severe Klinefelters syndrome

- male phenotype

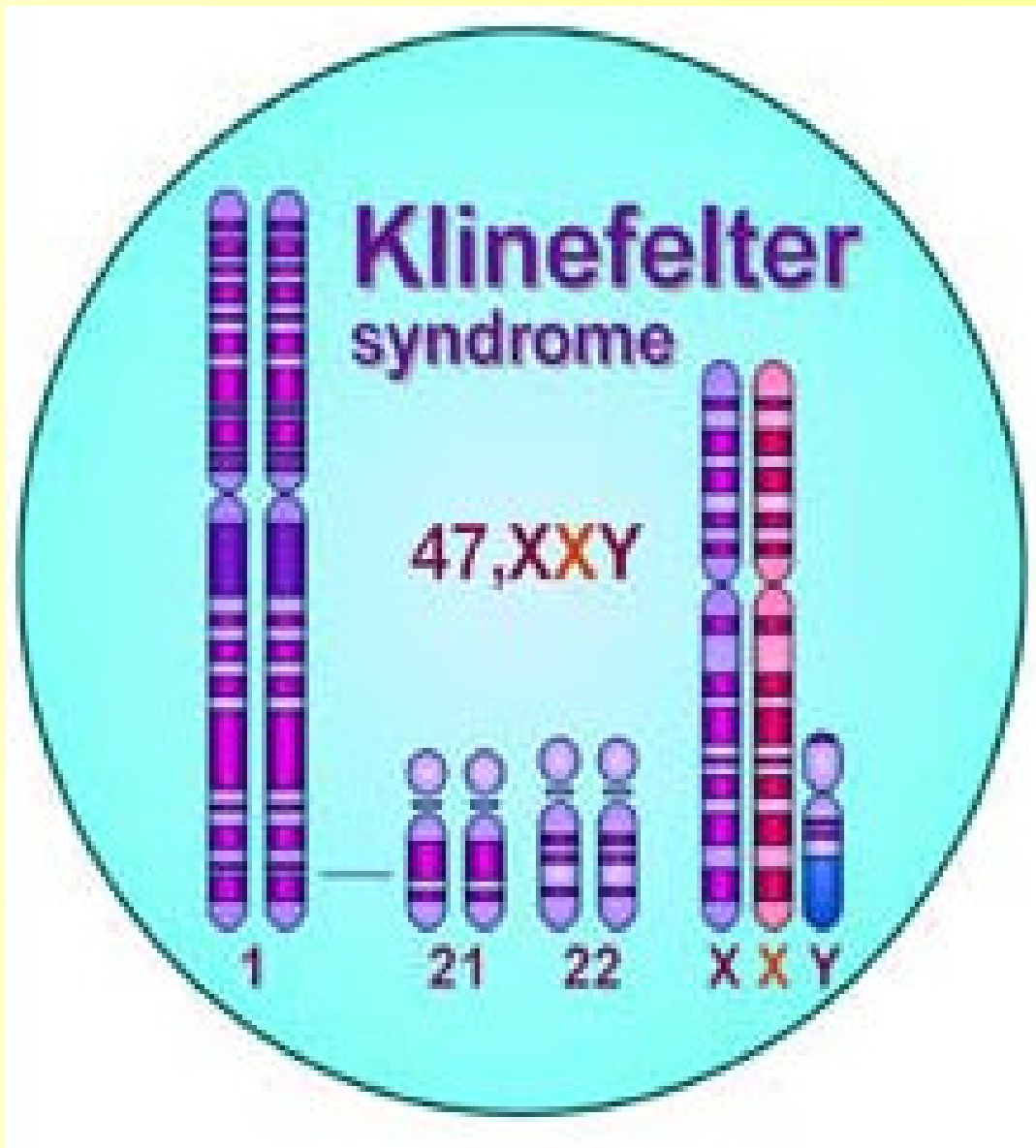
Y - monosomy Y - embryonic lethal

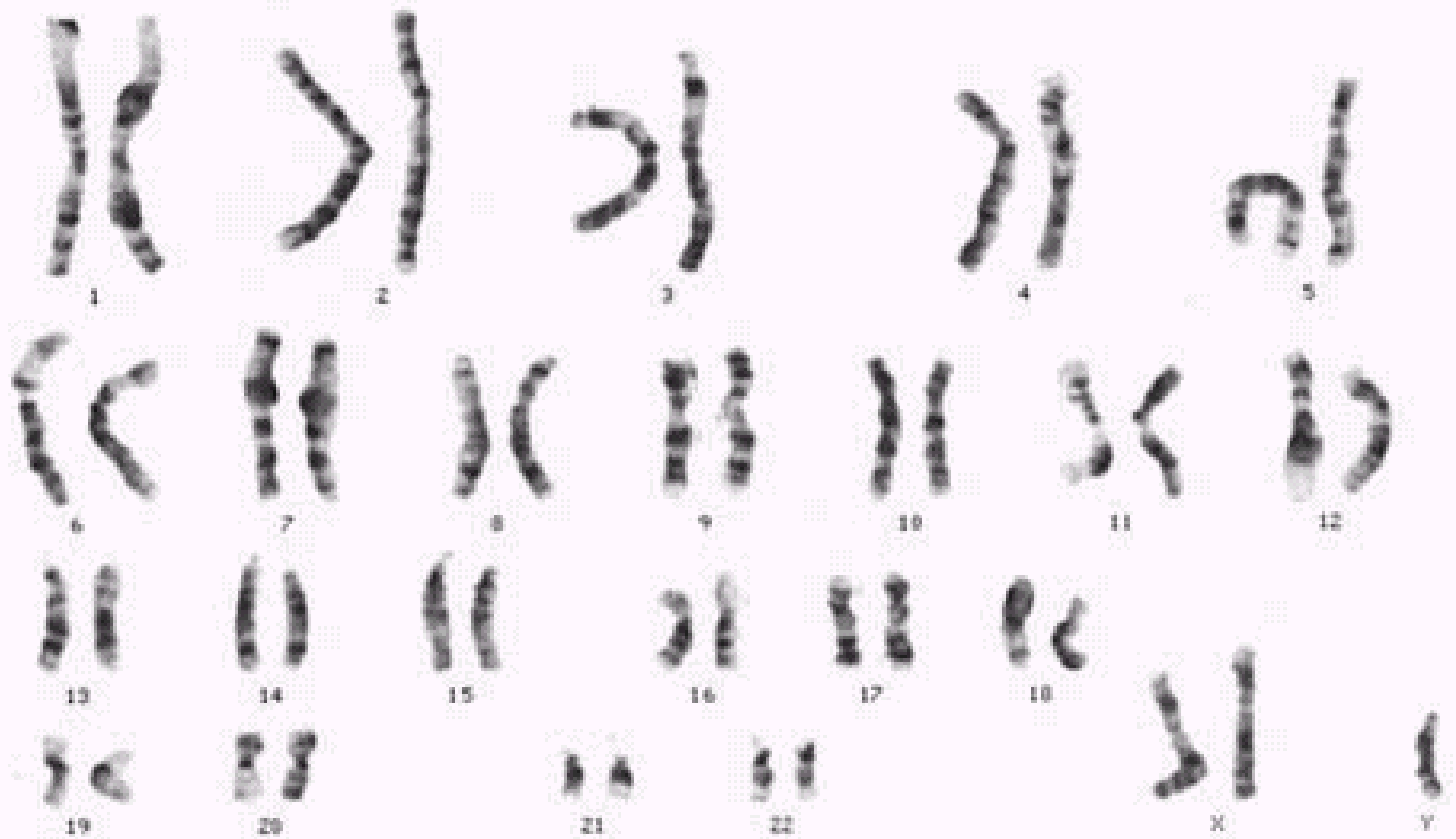
Y - chromosome directs male phenotype

minimum XY genotype necessary for a male

Levels of sexual identity

Level	Events	Timing
Chromosomal /genetic sex	XY=male XX=female	Fertilization
Gonadal sex	Undifferentiated structures becomes testis or ovary	9-16 weeks post fertilization
Phenotypic sex	Internal and external reproductive structures	8 weeks post fertilization to puberty
Gender identity	Strong feelings of being male or female develop	Development to childhood





Sindrome di Klinefelter.

- ginecomastia
- sproporzione degli arti
- ipogonadismo
- problemi di comportamento
- **Molti maschi XXY sono normali per aspetto e intelligenza e vengono individuati nel corso di indagini effettuate per la sterilità**

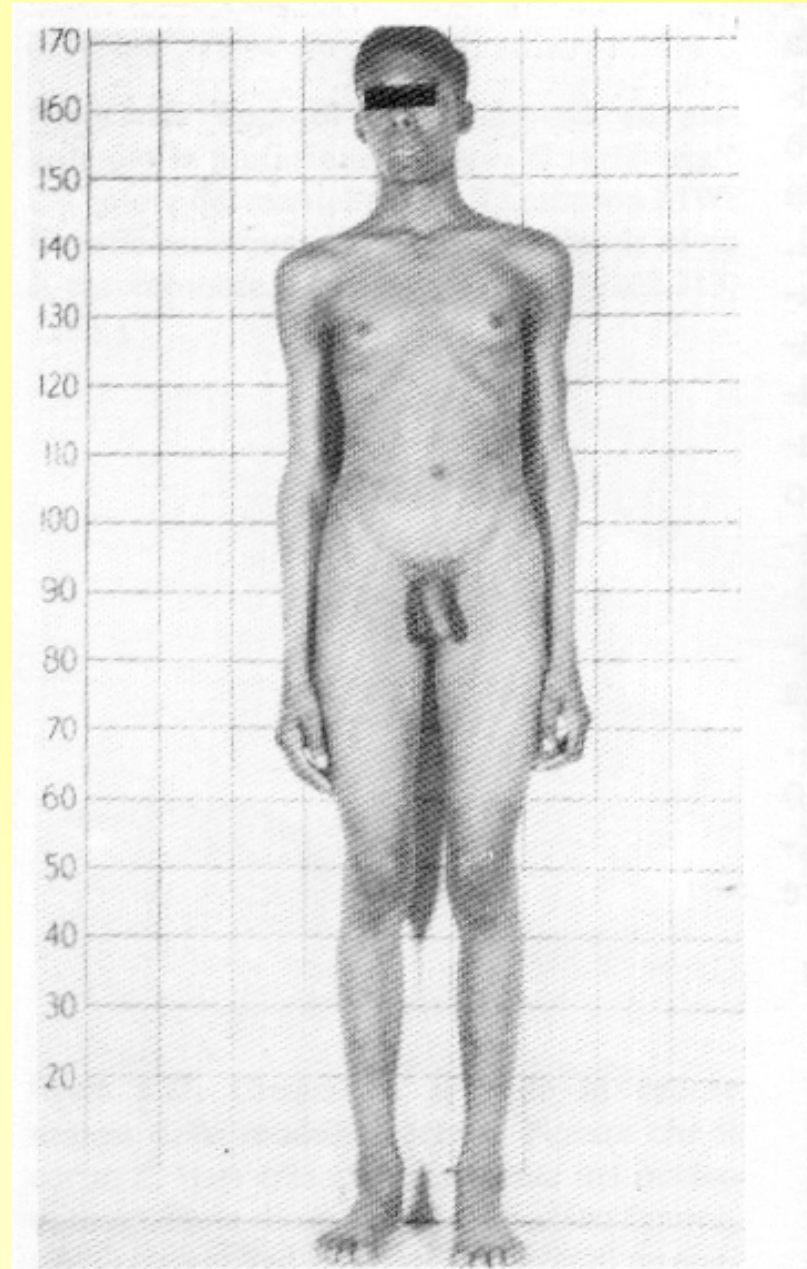
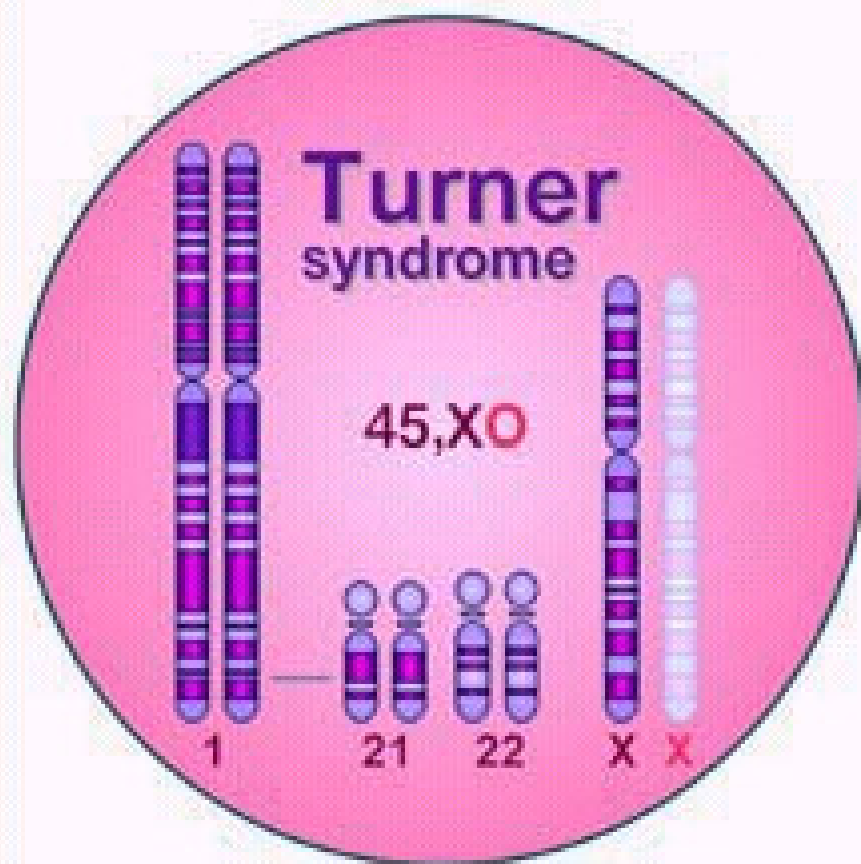


Figura 8.30. La sindrome di Klinefelter. Nota-





著しい低身長
性腺機能低下
翼状頸
外反肘
橋状胸



小人症、スフィンクス様顔貌。
口角下垂、大動脈縮窄症、
乳頭間開離、爪形成不全、

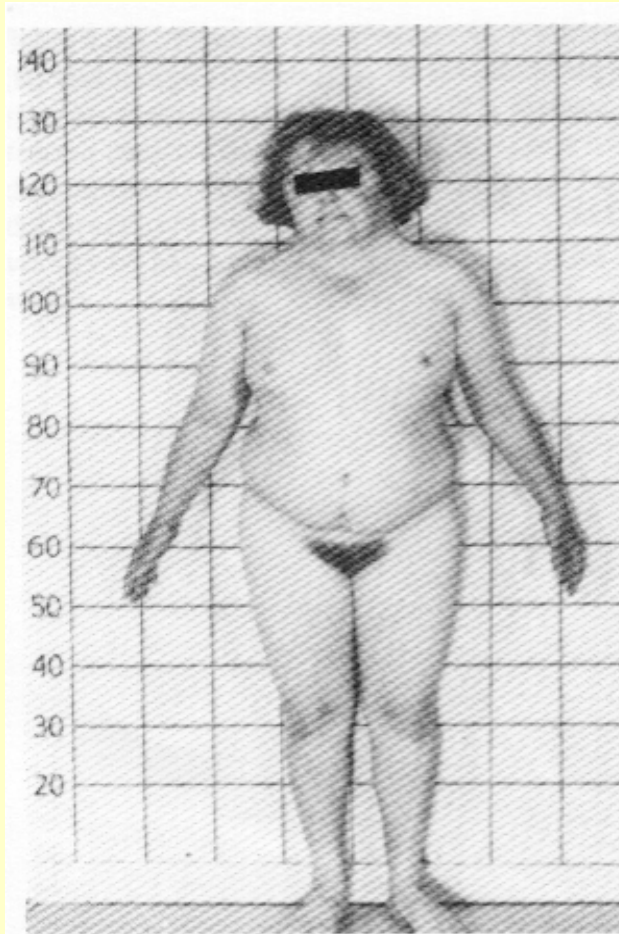
線維組織のみからなる性腺、
無月経、第二性徴の欠如、

多発性色素性母斑、
手背・足背のリンパ性浮腫、

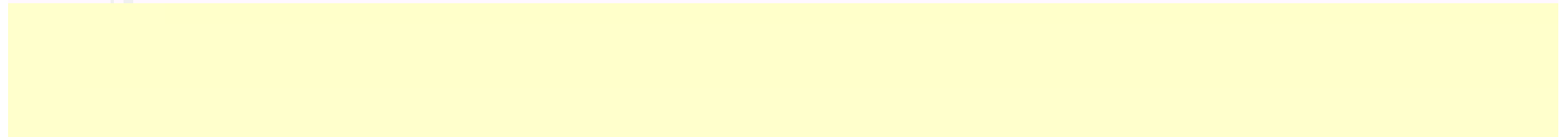
尿中 17 ケトステロイド ↓
尿中ゴナドトロピン ↑、
尿中エストロゲン ↓



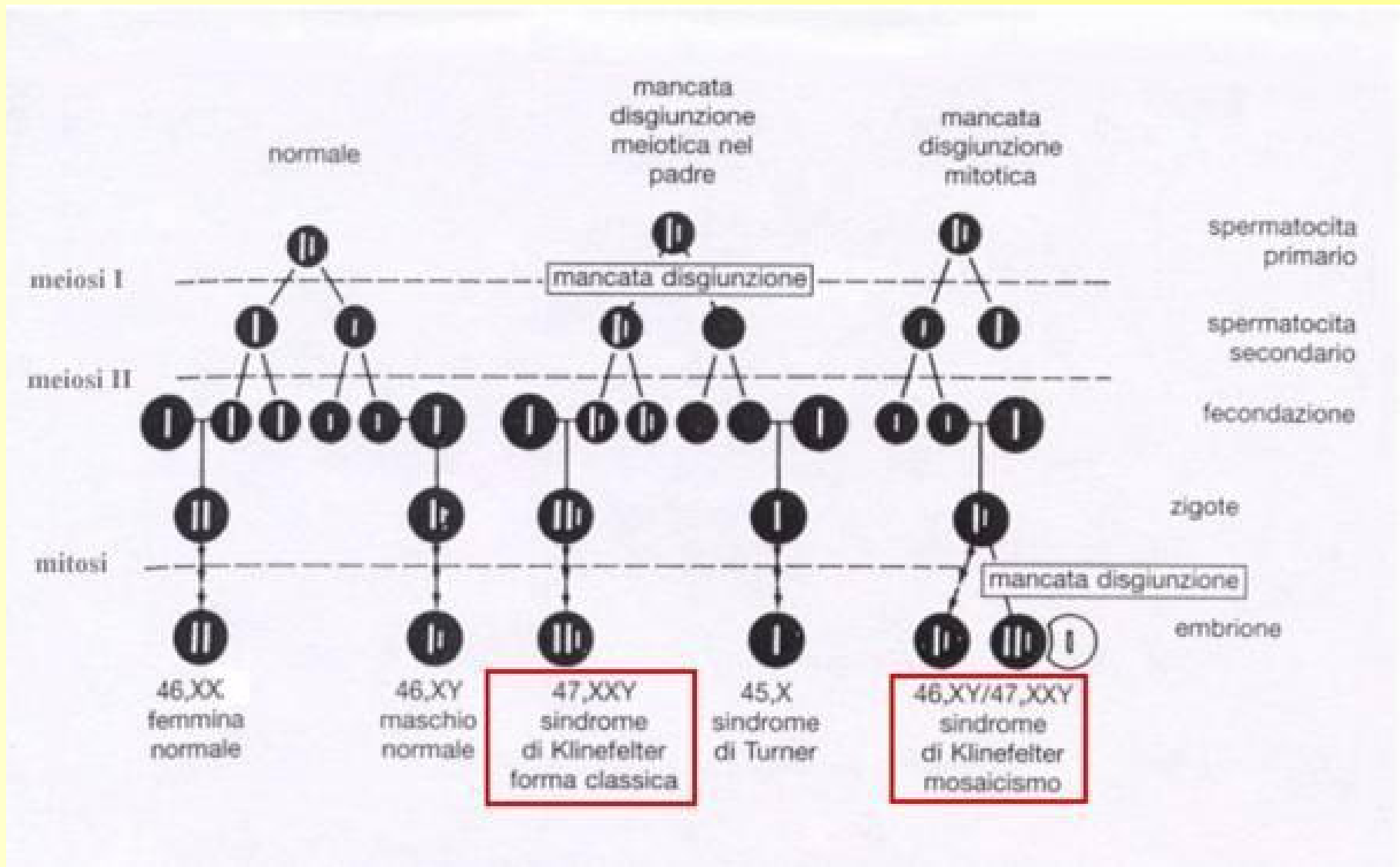
Sindrome di Turner.



- bassa statura
- pterigio del collo
- torace a scudo
- gomito valgo
- mamelle iposviluppate



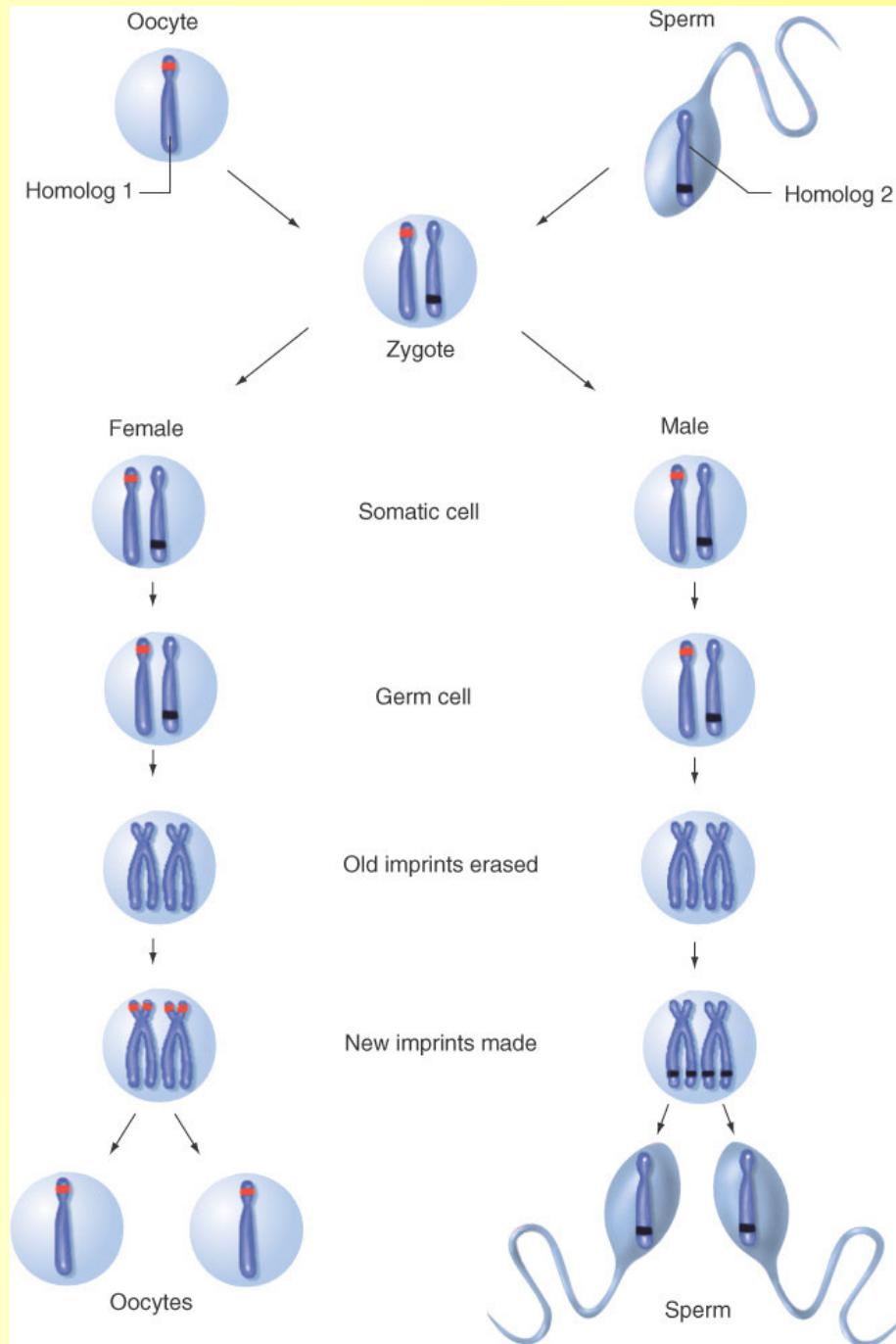
Sindrome di Klinefelter.



Genomic Imprinting

- occurs when the expression of a gene differs when the allele is transmitted maternally versus paternally.
- “parent of origin” effect
- An epigenetic event results from information not encoded by DNA

Genomic Imprinting



Imprinting and human disease

Deletion on chromosome 15 reveals imprinting



Inherited paternally
- Prader-willi syndrome



Inherited maternally
- Angelman syndrome

Differenziazione sessuale anormale

- 0.2% della popolazione ha genitali ambigui
 - Causa: esposizione anomala ad ormoni sessuali (genetica ed ambientale)
 - Pochi sono veri ermafroditismi
 - La maggior parte sono pseudoermafroditismi
 - Casi di pseudoermafroditismo maschile:
 - Deficienza di 5 alfa-reduttasi (“Guevodoces”)
 - Sindrome di femminilizzazione testicolare
- Casi di pseudoermafroditismo femminile:
- pseudohermaphroditism:
 - congenital adrenal hyperplasia

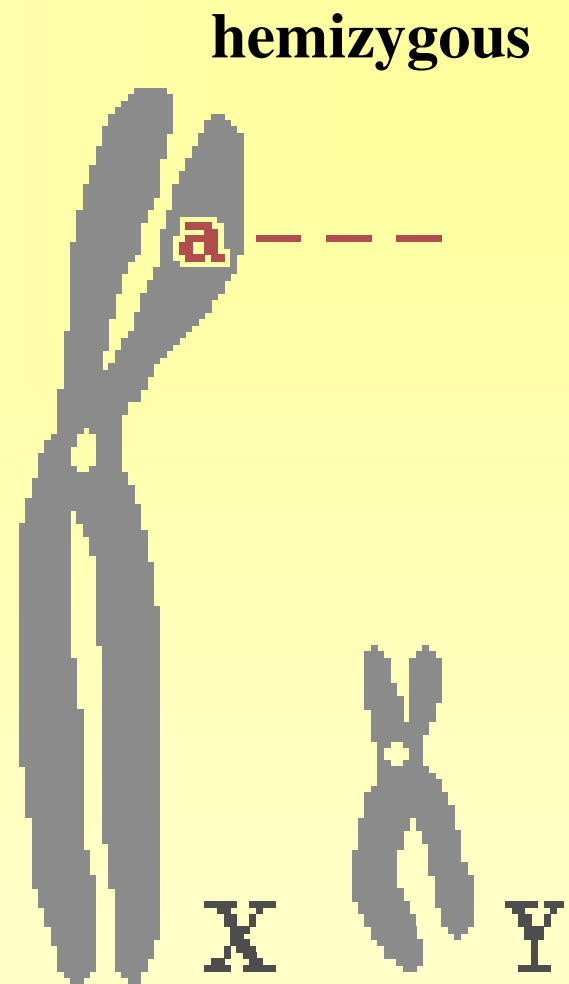
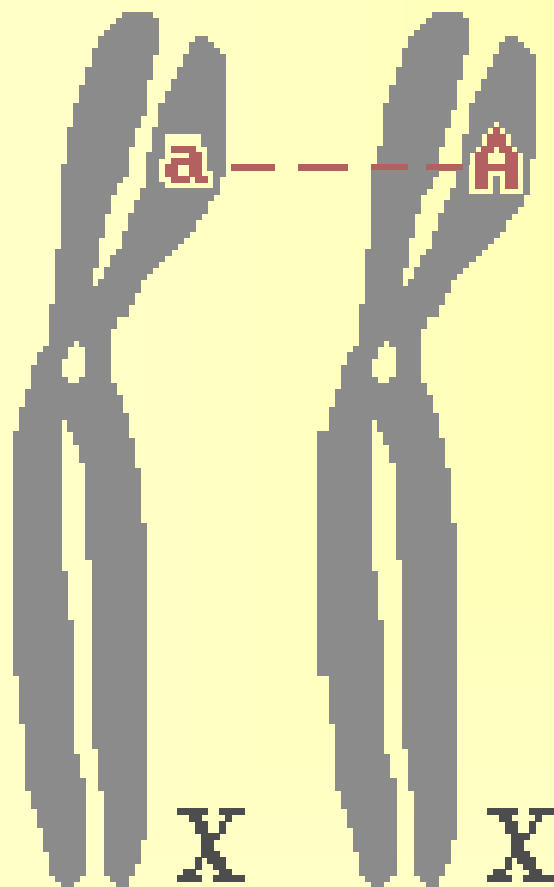
Pseudoermafroditismo maschile:

Guevodoces

- **Comune nei remoti villaggi della repubblica Dominicana**
- **Cromosomi maschili, ma genitali esterni femminili alla nascita**
- **Dovuto a deficienza nell'enzima 5 alfa reduttasi (converte testosterone in DHT)**
- **Testicoli normali presenti; dotti di Wolff differenziati**
- **Alla pubertà, gli elevati livelli di testosterone “vincono” la deficienza in 5 alfa reduttasi**
- **I genitali esterni si convertono in maschili alla pubertà**

Female Pseudohermaphroditism

- known as “ferms”
- chromosomal females with ovaries
- external genitalia becomes masculinized
- often due to *adrenogenital syndrome* (or *congenital adrenal hyperplasia*)
- adrenal glands are unable to make stress hormone cortisol > secrete androgens instead
- causes masculinization of external genitalia
- can also cause early secondary male sex characteristics



Aneuploidy In Humans

- Most human aneuploids spontaneously abort
- The most viable variations in chromosome number are those that deal with the sex chromosomes:
- XO - Turner's Syndrome - Phenotypically females
- XXX...- "Super" females
- XYY... - "Super" Males - On average tend to be larger and less intelligent
- XXY - Klinefelter's Syndrome - Phenotypically male
- Of the non-sex chromosome aneuploidys, Down's Syndrome, extra chromosome 21, tends to be the most viable
- Down's Syndrome is more common in children of mothers who gave birth after age 40