

**UNI-A.T.E.Ne.O.** Ivana Torretta

Anno Accademico '11 – '12

# **Argomenti di Medicina Generale, Biologia, Sanità.**

1. L'omeopatia funziona davvero!
2. Ho dolori da tutte le parti. La fibromialgia.
3. La sindrome delle gambe senza riposo.
4. **La genetica ci aiuta a guarire? Le cure "ad personam".**
5. Nuovi farmaci e spinte consumistiche: eterno conflitto di interessi
6. Sperimentare sull'uomo in sicurezza: il ruolo del Comitato Etico.
7. Cristo è morto in croce. Ma quale fu la causa?
8. La sindrome della stanchezza cronica. Toh, non sono un lavativo!
9. La dieta mediterranea è un toccasana.

# Genetica: definizione e storia

La **genetica** (*ghenetikós*, «relativo alla nascita», *ghénesis*, «genesì, origine») è la branca della biologia, che studia i geni, l'ereditarietà e la variabilità degli organismi.

**1850 G. Mendel:** "le forze della natura agiscono secondo una segreta armonia, che è compito dell'uomo scoprire per il bene dell'uomo stesso e la gloria del Creatore".



➤ Legge della dominanza: Alleli (fattori) dominanti

➤ Legge della segregazione: ricomparsa alla II generazione

➤ Legge della indipendenza dei caratteri: 1 carattere = 1 allele

**1900 T.H. Morgan (nobel 1933):** mutazioni legate al sesso

➤ I geni stanno sui cromosomi



**1913 A. Stutevant:** mappa cromosoma → geni in sequenza lineare

**1927:** alterazioni indotte nei geni = mutazioni

**1941:** geni codificano proteine → dogma centrale in biologia

**1944 C.T. Avery:** DNA contiene informazione genetica

**1953 J. Watson & F. Crick:** struttura a doppia elica del DNA

**1956:** definiti 46 cromosomi specie umana

**1972 W. Fiers** prima sequenza di un gene

**1977 F. Sanger:** primo sequenziamento di DNA

**1983:** Polimerase Chain Reaction (PCR) = amplificazione DNA

**1989 F. Collins:** sequenziamento gene proteina CFTR

→ Fibrosi cistica: gene mutato (proteina anomala)

**1995:** sequenziato genoma batterico

**1998:** sequenziato genoma di organismo (nematode)

**2001:** inizia Progetto Genoma Umano

**2003:** termina Progetto Genoma Umano



Luigi Luca Cavalli-Sforza (1928 ...)

“I geni sono i custodi della nostra identità”

Concilio di Trento (1545 - 63)



Aumento dispense matrimoni consanguinei

si

Aumento tare ereditarie?

Esamina genomi di differenti etnie (> 52)

*“History and Geography of Human Genes” (1975).*

Uomo: 60 mln aa; origine africana

**Come la genetica ci può  
salvare o allungare la vita**

**Malattie genetiche (> 50)**

**Farmaci ad personam**

# Esempio: Fibrosi cistica

Malattia genetica autosomica recessiva (solo omozigoti)

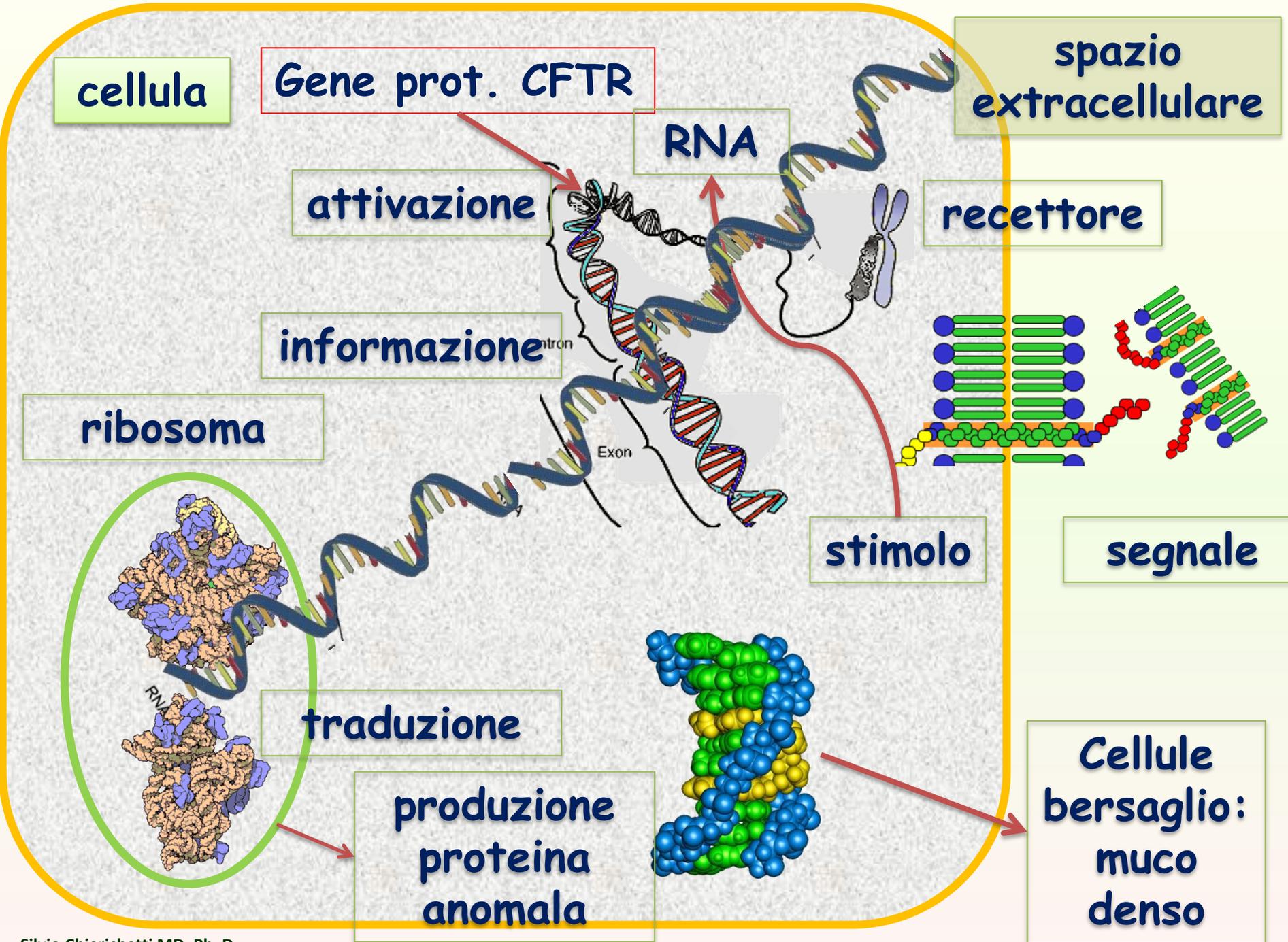
Mutazione del gene **CFTCR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) che codifica **una proteina di 1480 aa**

Anomalia nel trasporto del cloro nella membrana delle cellule delle ghiandole a secrezione esterna.

Muco denso e vischioso

Ostruzione dei dotti principali

- Infezioni polmonari ricorrenti.
- Insufficienza pancreatica.
- Malnutrizione.
- Cirrosi epatica.
- Ostruzione intestinale ...



# Malattie genetiche: potremo curarle tutte?

**Mutazione di singolo gene: si (teoricamente)  
Mucoviscidosi, emofilia, anemia falciforme, talassemia ...**



**E quelle ereditarie o di cui eredito la predisposizione?**



**Alcune forse; altre, a oggi, no.**



**Però, ogni giorno si legge:  
“Scoperto il gene che regola il sonno, la fame, l’asma, il Crohn, il cancro al seno ....!”**

**Ora le spiego**

# IL DESTINO in una goccia

Un banale prelievo. Per scoprire nel Dna se rischiamo Alzheimer o calvizie, cancro o mal di denti. E misurare persino la nostra reale età biologica

DI LETIZIA CABAGLIO

Geni IL1RL1,  
IL33,  
ORMDL3

## ASMA

Il test indaga la presenza di varianti nei geni IL1RL1 (un recettore per l'interleuchina), IL33 (che codifica per l'interleuchina 33) e ORMDL3 (che codifica una proteina espressa abbondantemente nelle cellule coinvolte nell'infiammazione)

## ALIMENTAZIONE

L'esame analizza la presenza di varianti nel gene A, implicato nel metabolismo degli zuccheri e in un gene coinvolto nel trasporto del glucosio

## ARTRITE REUMATOIDE

Il test analizza la presenza di varianti nei geni delle HLA e una serie di altri geni

Gene HLA+ Geni immunocomp.

## GOTTA

Il test analizza la presenza di varianti nei geni A9 e ABCG2, che producono trasportatori di acido urico

## PSORIASI

Il test analizza la presenza di varianti nel cluster genico delle HLA (o MHC, il complesso maggiore di istocompatibilità)

## CALVIZIE

L'esame analizza varianti presenti nel gene AR (recettore androgenico) e in una regione del cromosoma 20

## ALZHEIMER

Il test indaga la presenza di varianti nel gene APOE (Apo E, che partecipa al trasporto del colesterolo nel sangue e produce una sostanza con azione protettiva sul cervello)

Gene APOE

## MEMORIA

L'esame analizza la presenza di una variante nel gene KIBRA, che è coinvolto nello sviluppo della memoria episodica

Gene KIBRA

## PARODONTITE

Il test verifica la presenza di varianti nel gene IL1, che codifica per l'interleuchina-1, una molecola dell'infiammazione

Gene IL1

## CANCRO

Il test analizza la presenza di mutazioni nei geni BRCA1 and BRCA2, e quindi la predisposizione al tumore

## MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Ci sono test che individuano una serie di geni coinvolti nel battito cardiaco, nella salute delle arterie e nell'ipertensione

## OBESITÀ

Il test verifica la presenza di varianti nel gene FTO, che codifica per un enzima che modula l'appetito

Gene FTO

## DIABETE DI TIPO 2

Lo screening genetico analizza la presenza di varianti nel gene L2, che partecipa alla maturazione delle isole di Langerhans e prende in considerazione una serie di mutazioni nel gene L2, che codifica per una proteina coinvolta nel metabolismo dei grassi, nel rilascio dell'insulina e nello sviluppo del pancreas

Gene L2

## SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO

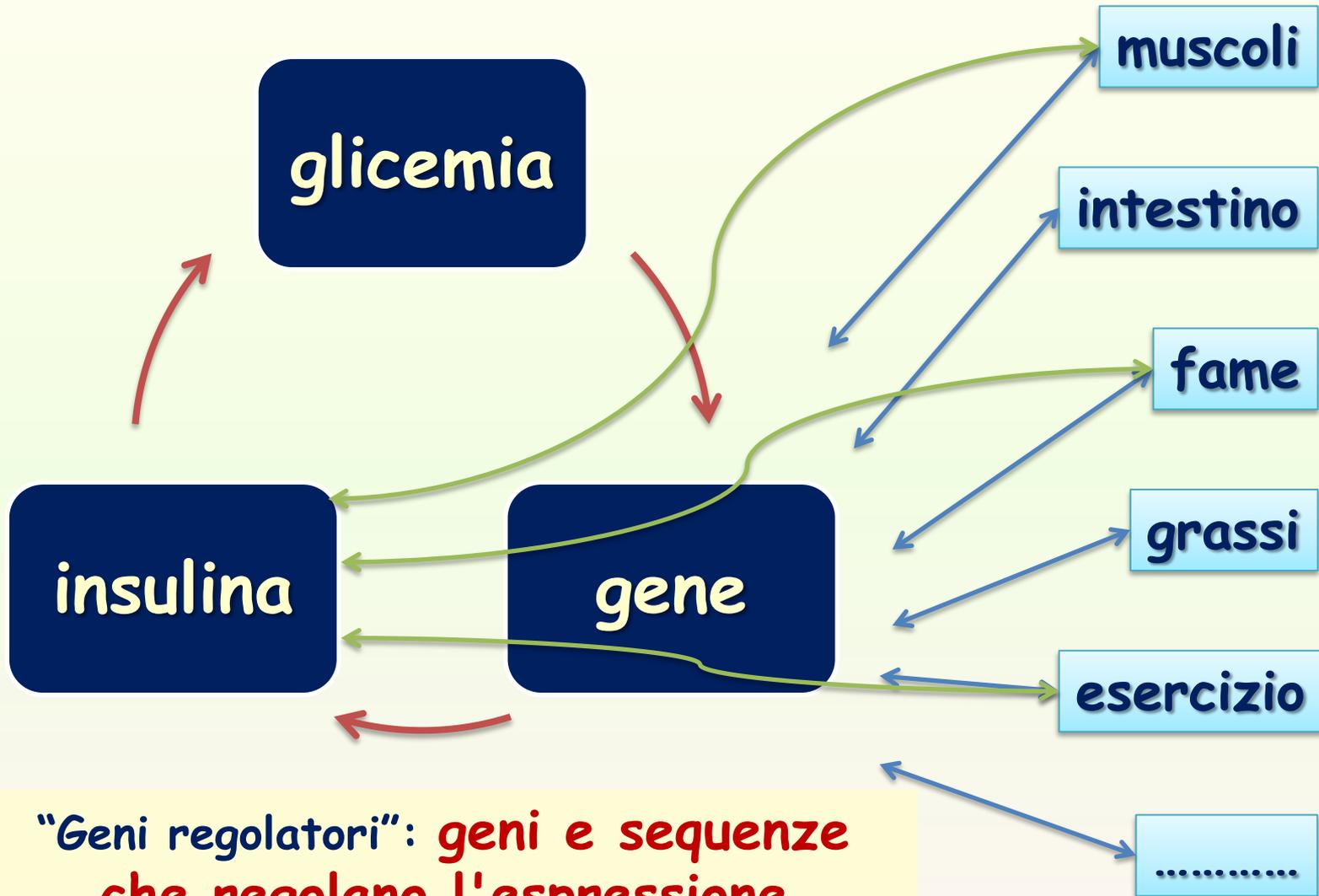
L'esame analizza la presenza di alterazioni nel gene BTBD9, del quale non si conosce ancora la funzione, ma in qualche modo correlato alla sindrome

Gene BTBD9

## CRAMPI

L'esame verifica la presenza di varianti del gene

## Geni e funzioni complesse



**"Geni regolatori": geni e sequenze che regolano l'espressione temporale e spaziale di altri geni.**

# Esempio: tumori ereditari e tumori familiari

Tumori familiari (predisposizione)

10% ha parenti stretti con tumore stesso tipo

Gene / i predisponente / i

Aumenta il rischio di tumore

Ambiente (fatt. rischio esterni/interni)

Gene mutato

Altissimo rischio

Test del genoma

Diagnostica e terapia personalizzata

Tumori ereditari

1% ha parenti stretti con tumore stesso tipo da più generazioni/tumore in età atipica (ovaio, c. retto, seno)

medicina



Sabato 4 febbraio

Sabato 4 febbraio si rinnova il consueto salotto di AIRC (Associazione Italiana per lo studio e la cura dei tumori) con un'occasione unica: distribuiranno 400 mila reticelle di AIRC da 9 euro. L'obiettivo è portare alla ricerca pubblica sugli aspetti preventivi e terapeutici.

Tecnologia

L'abbattimento dei costi non modifica le possibilità di diagnosi

L'innovazione Tutto il nostro Dna con mille dollari

Genoma low-cost  
Ma che cosa ce ne facciamo?

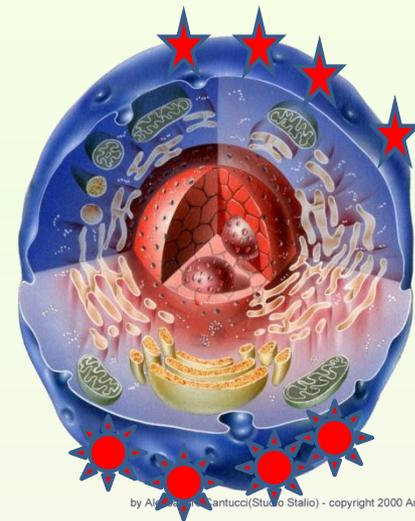
# Farmaci *ad personam*

Differenze di espressione genica:  
Recettori cellulari di membrana  
differenti

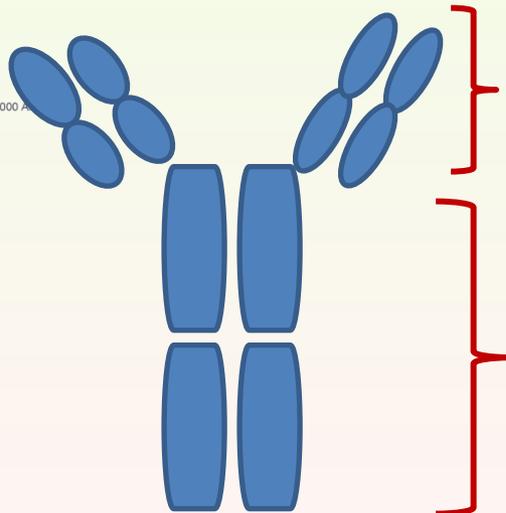
Cellula normale



Cellula "diversa"



Quale antigene?



➤ 1974. Milstein:  
primo MAb  
"magic bullet"

# Esempi

## Transtuzumab: tumore al seno

- 4 recettori HER (Human Epidermal growth factor Receptor)
- Blocco di HER-2: inibisce la crescita tumorale

In tutti

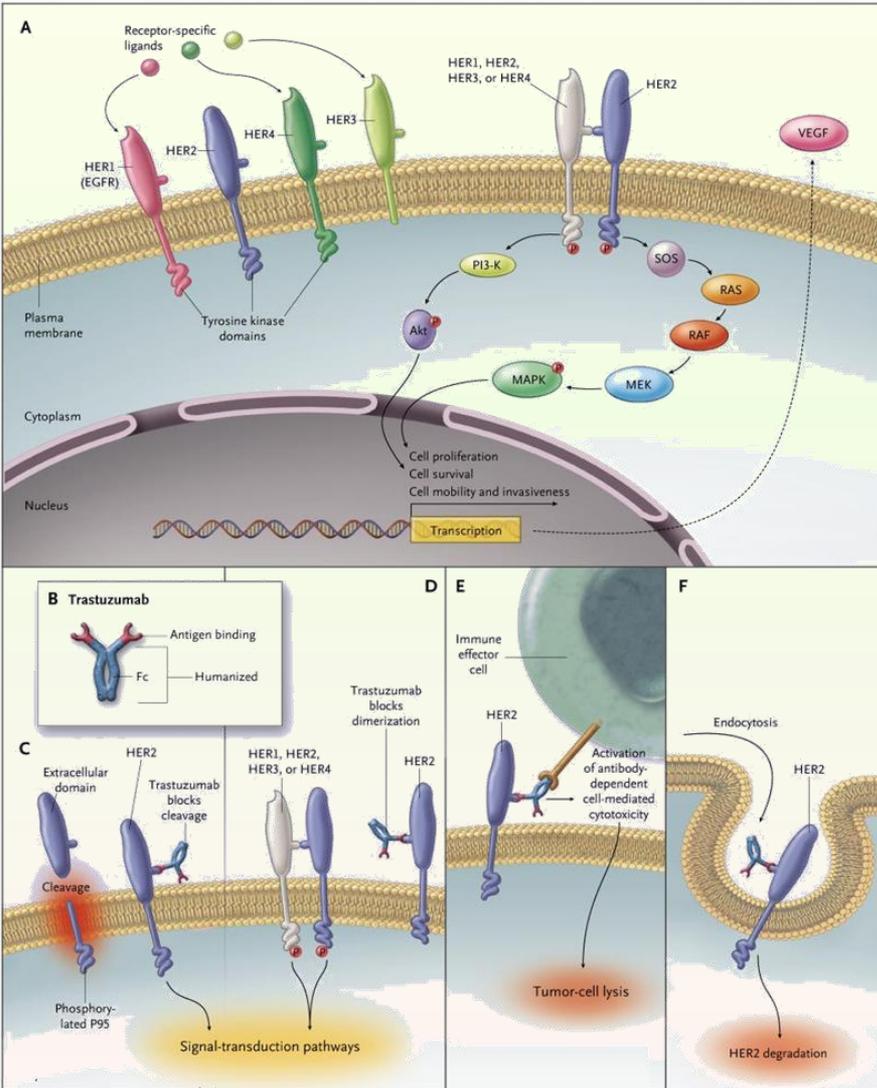


Tumori HER-2 +:  
~ 30% dei tumori

In tutti



Dipende dal momento



# Variabilità individuale e risposta ai farmaci

Aspirina: 25% sviluppa resistenza (non risposta)

polimorfismi delle glicoproteine piastriniche

Clopidogrel: 20% metabolismo alterato (non risposta)

Polimorfismo enzima epatico CYP2C19

Lenta trasformazione in principio attivo

Steroidi inalanti: 40% risposta insoddisfacente

Variante rs37972 recettore GLCCI1

Riduzione risposta

## Conclusioni

# Genoma low-cost Ma che cosa ce ne facciamo?

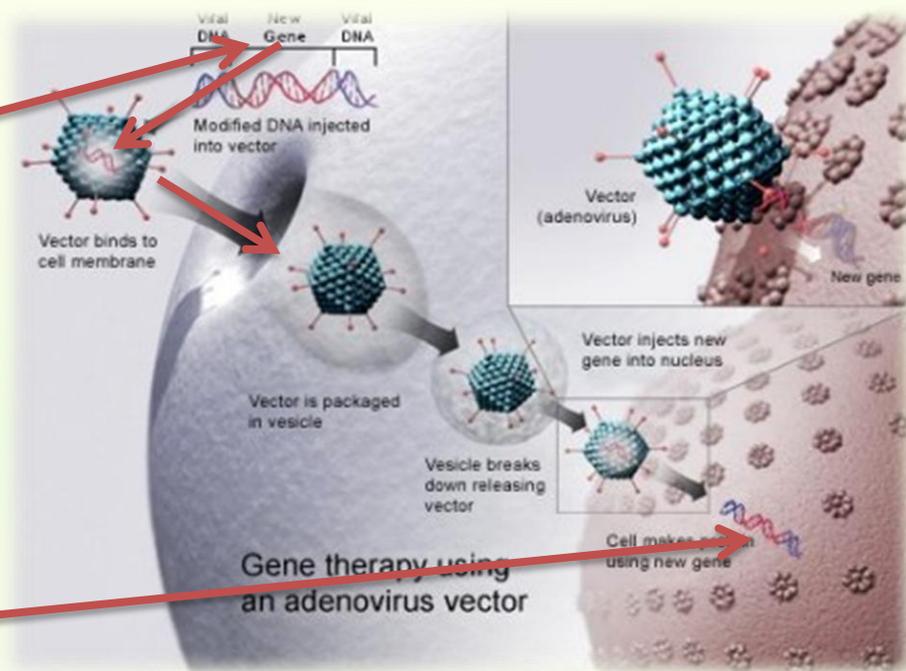
### Malattie da mutazione di un singolo gene

Identificare i geni mutati

Trasferire il gene "sano" in vettore

Trasferire il vettore nell'organismo

Guarigione del difetto genetico



### Malattie da polimorfismo ("resistenza" a farmaci)

Identificare i polimorfismi

Analisi strutturale

Costruire il farmaco

Modificare geneticamente i polimorfismi?

**“Ogni docente ha contratto un debito nei confronti dei propri discenti: presentare le sue lezioni maniera più chiara, semplice e modesta possibile”. (Karl Popper)**

**Spero di esserci riuscito e ...**



GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE!

# Prossima lezione

## La dieta mediterranea

17 aprile 2012