

# Riassunto

**Ingegneria genetica** : una branca della biologia riguardante «l'utilizzo di esseri viventi al fine di ottenere beni o servizi utili al soddisfacimento dei bisogni della società»

Utilizzo delle biotecnologie in Medicina, Agricoltura, Allevamento animale, Ambiente...

**OGM (Organismi Geneticamente Modificati)** :

qualsiasi organismo il cui materiale genetico è stato modificato in modo artificiale tramite tecniche di ingegneria genetica.

**Organismi Transgenici**

Sono una sottocategoria di OGM.

Si riferiscono specificamente a organismi che hanno ricevuto geni da un'altra specie (transgenesi).

Diverse biomolecole prodotte da organismi transgenici sia animali sia vegetali

**Bioetica**

Comitato interdisciplinare e interreligioso i cui compiti istituzionali sono quelli di formulare pareri e indicare soluzioni relativi alle nuove tecnologie scientifiche anche ai fini della predisposizione di atti legislativi

# EPIGENETICA

# Epigenetica

Nasce una trentina di anni fa ...

L'**epigenetica** (dal greco: επί sopra-genetica) è lo studio di cambiamenti ereditabili nell'espressione genica (fenotipo) che non coinvolgono alterazioni nella sequenza del DNA, causati da meccanismi diversi dalle mutazioni.

L'ambiente condiziona profondamente la nostra biologia, e per ambiente va inteso sia l'ambiente esterno quindi paesaggistico, sociale, alimentazione, aria, acqua, T°.. ma anche quello interno.

L'ambiente interno è fatto di azioni e reazioni, di pensieri, di relazioni umane, stress, gioie e dolori, le emozioni (quindi la nostra mente) non dimenticando ovviamente tutta la componente chimica e biochimica.

# Epigenetica

I geni, che controllano l'espressione dei vari caratteri, non cambiano al variare delle condizioni ambientali; ma la loro espressione può essere modificata da vari fattori esterni

Questi processi **NON PORTANO CAMBIAMENTI AL GENE**

il gene **NON VIENE MUTATO**

viene acceso o spento

# Epigenetica

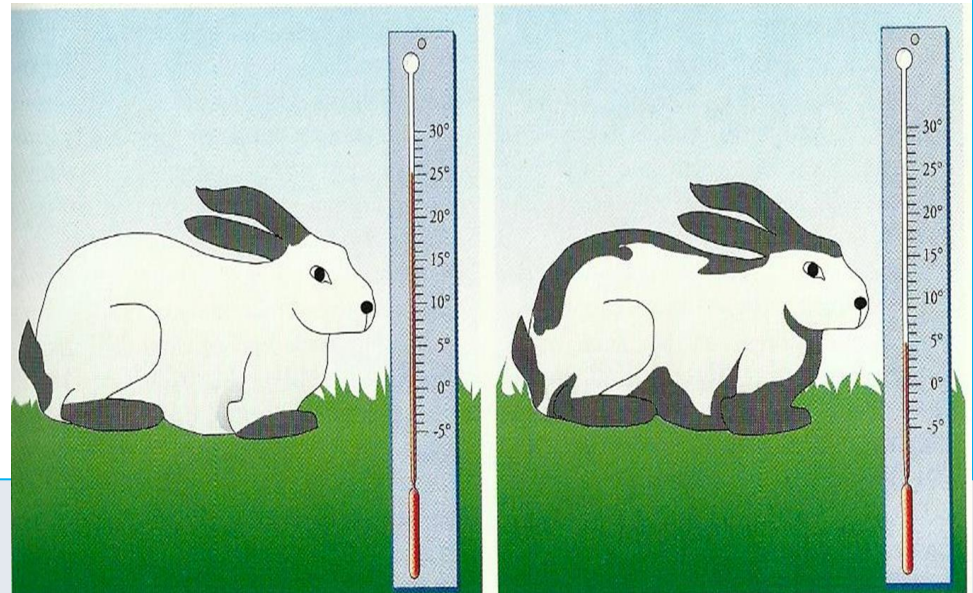
## coniglio himalayano

Si tratta di una specie che vive a 25°C e presenta il pelo di colore bianco con le estremità del corpo di colore nero.

- $T^{\circ} > 30^{\circ}\text{C}$  il pelo diventa totalmente bianco,  $T^{\circ} < 10^{\circ}\text{C}$  il pelo diventa in parte nero.

Quindi ambiente esterno che condiziona l'interno.

I geni che controllano la melanina si attivano (geni temperatura-dipendenti) (perché l'allele Himalaya, che codifica per la produzione di pigmento, è attivo solo alle basse temperature; 10° vs 25°)



# Epigenetica

- Due semi di grano presi da una stessa spiga hanno geni identici, ma, se piantati in due campi diversi, l'uno all'ombra, asciutto e non concimato e l'altro al sole, ben irrigato e concimato, faranno crescere due piante di grano molto diverse fra loro, l'una con una sola spiga stentata, l'altro con parecchie spighe molto grosse.

# Epigenetica

- Due gemelli monozigoti, partendo da una condizione identica, possono presentare caratteri somatici differenti qualora si trovassero a vivere in ambienti e regioni climatiche differenti :
  - qualora uno dei due adottasse abitudini alimentari scorrette e uno stile di vita sedentario, potrebbero subentrare una predisposizione ad avere il colesterolo alto, problemi di obesità e problemi cardiaci
  - viceversa l'altro gemello, che invece ha adottato durante la propria crescita, corrette abitudini alimentari e uno stile di vita non sedentario, potrebbe non aver predisposizioni ad obesità, colesterolo e problemi cardiaci e dunque non rischierebbe di trasmettere tali predisposizioni alla generazione successiva.

# Epigenetica : Fenotipo = genotipo + ambiente

- Le Api femmine hanno lo stesso corredo cromosomico ma può diventare regina solo quella che viene alimentata con la pappa reale
- Il quoziente intellettuale sta crescendo, generazione dopo generazione, molto rapidamente: ben tre punti per decade. Le cause di questo rapido cambiamento dell'intelligenza umana sono ambientali. Le nuove generazioni vivono in ambienti sempre più stimolanti e vengono nutrite sempre meglio
- L'assenza di un legame con una figura di riferimento nella prima infanzia compromette seriamente la capacità di adattamento sociale



# Epigenetica

- Le modifiche epigenetiche sono influenzate da vari fattori, come:
- Stile di vita (alimentazione, attività fisica, stress)
- Fattori ambientali (inquinamento, esposizione a sostanze chimiche)
- Fattori genetici (predisposizione ereditaria)
- Sviluppo e invecchiamento

Alcune modifiche epigenetiche possono attivare o disattivare geni associati a diverse malattie.

# Epigenetica

Il profilo epigenetico si definisce anche durante la vita intrauterina.

Ad esempio, è stato dimostrato che fumare o provare ansia durante la gravidanza determini modifiche epigenetiche nel feto tali da inficiarne la normale crescita intrauterina, e da indurre nel nascituro, sin dall'infanzia, lo sviluppo di disturbi comportamentali che ne mineranno il benessere psico-fisico:

processi di organizzazione neurale, compresi quelli che presiedono alla plasticità cerebrale del feto.

In particolari condizioni di disequilibrio o stress della donna ad esempio, può succedere che muti lo stato fisiologico dell'endometrio e di conseguenza le sue secrezioni, le quali vengono direttamente assorbite dal nascituro

# Epigenetica

- I cicli circadiani e il ritmo sonno-veglia modulano la produzione di diversi ormoni influenzando le risposte comportamentali.

ES. cortisolo, ormone simbolo dello stress, è elevato la mattina : nei momenti di maggior tensione determina l'aumento di glicemia e grassi nel sangue, mettendo a disposizione **l'energia** di cui il corpo ha bisogno.

Insieme al cortisolo vengono poi liberate **adrenalina e noradrenalina** (catecolamine); la combinazione di questi tre elementi **aumenta la pressione sanguigna** per migliorare le prestazioni fisiche e la prontezza.

- Il lavoro turnista modifica i ritmi ormonali

# Epigenetica

- Attraverso modifiche epigenetiche, la sedentarietà e una dieta ipercalorica potrebbero determinare l'insorgenza del diabete non solo nei soggetti direttamente interessati, ma anche una predisposizione nelle generazioni future.
- I neonati di genitori obesi hanno modificazioni epigenetiche che non necessariamente si manifestano con un fenotipo di obesità ma hanno un alto rischio d'avere patologie croniche da adulto.

# Epigenetica

Modifiche epigenetiche di geni target sono strettamente associate all'invecchiamento precoce, all'insorgenza del cancro, allo sviluppo di patologie età correlate (es. aterosclerosi), all'insorgenza delle patologie neurodegenerative e del diabete di tipo II

benefici di uno stile di vita sano ed attivo :

# Epigenetica

Quali sono i benefici per la funzionalità del nostro DNA?

Attraverso modifiche epigenetiche, l'esercizio fisico modula (in meglio) l'espressione di diversi geni target sia nel muscolo che in diversi altri organi.

I risultati :


- potenziamento delle nostre difese antiossidanti
- ottimizzazione del metabolismo energetico
- potenziamento dei meccanismi di riparo del danno tissutale

In pratica, uno stile di vita sano ed attivo preserva il benessere psico-fisico di un individuo perché preserva la piena funzionalità del suo genoma.

# Epigenetica

## Geni dell'invecchiamento :

Si attivano quando si mangia in abbondanza; hanno l'obiettivo di assicurare energia immediata da investire nella riproduzione, garantire scorte nei tempi di magra, e proteggersi in condizioni climatiche ostili.

Effetto collaterale :  **il declino !**

Poiché :

- l'iperproduzione di energia aumenta l'ossidazione, la formazione di radicali liberi (stress ossidativo), si bloccano i sistemi di autoriparazione ... apoptosi/tumori .
- Accumulo di grasso : produzione di ormoni ed altre sostanze infiammatorie innescando meccanismi che inducono il cancro e patologie cardiocircolatorie

# Epigenetica

## Geni della longevità :

Si attivano quando c'è poco cibo per «ottimizzare l'investimento dell' energia»

Si è sperimentato che una dieta povera di calorie attiva i geni della longevità e inibisce quelli dell'invecchiamento.

Non solo aumenta la durata dell'esistenza ma si riducono le malattie senili come il cancro, patologie cardiovascolari e neurodegenerative come Alzheimer e Parkinson.

L'aumento della longevità risulta dall'azione combinata di centinaia di *loci*



# Epigenetica

E per ultimo, persino i pensieri sono in grado di plasmare la struttura del cervello :

- Se pensi sempre negativo si attivano i centri della paura

L'**adrenalina** : conosciuta come l'**ormone della paura** proprio perché viene rilasciata in tutte quelle circostanze che comportano l'insorgere di una **minaccia**, di un **pericolo**, di un forte stress fisico ed emotivo.

# Epigenetica

Con un atteggiamento ottimista si rafforzano le aree cerebrali preposte alle emozioni positive

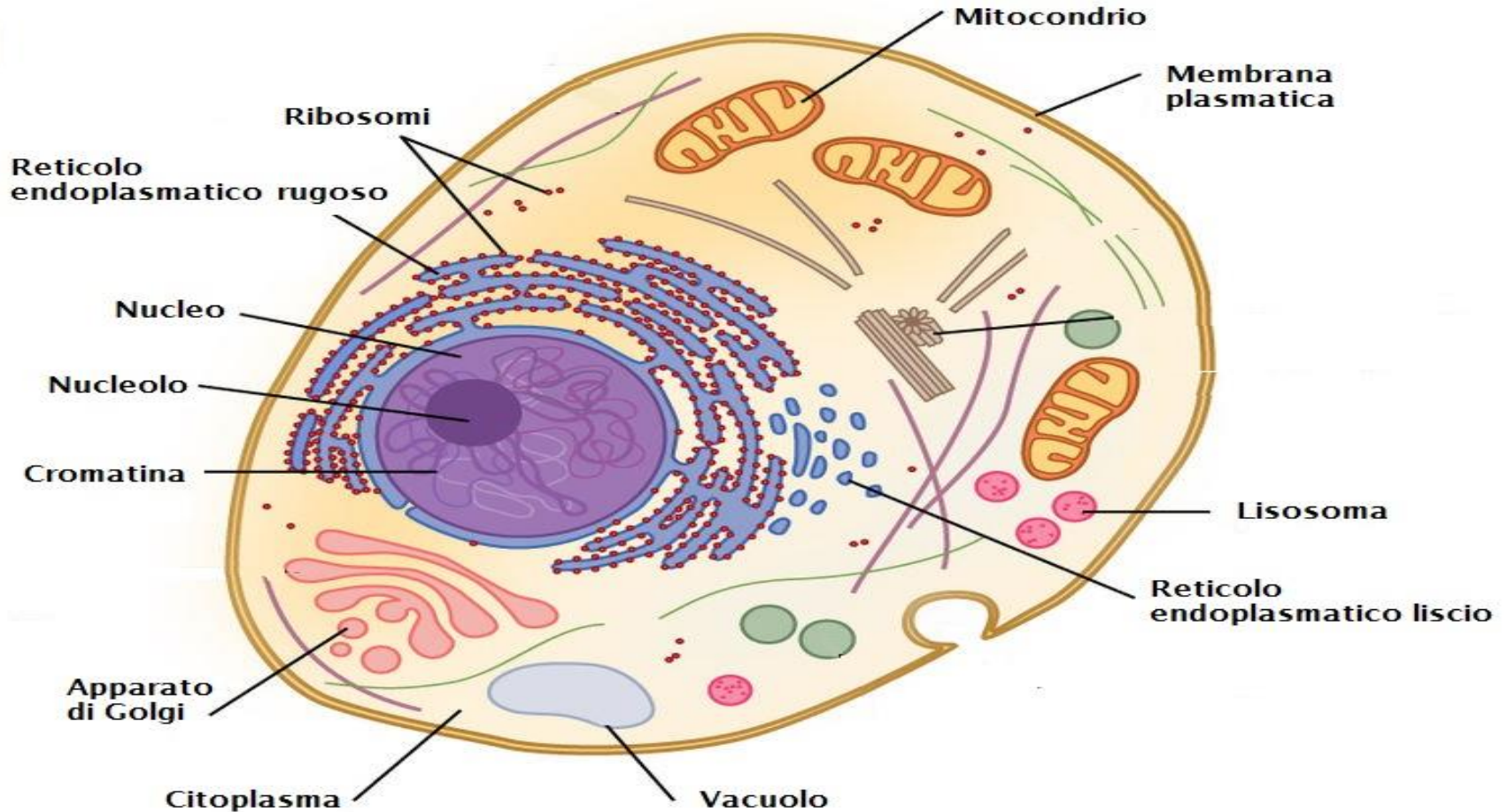
le persone ottimiste hanno un sistema immunitario più efficiente, si ammalano meno, sono meno soggette allo stress

- La serotonina svolge un ruolo fondamentale per il benessere di tutto l'organismo
- La dopamina, nota come l'ormone dell'euforia
- L'ossitocina è l'ormone dell'amore (Si tratta tra l'altro dell'ormone del parto e dell'attaccamento fra madre e figli; è anche coinvolto nello sviluppo dei comportamenti sociali, delle relazioni interpersonali e nel controllo dell'ansia.)
- Le endorfine sono neurotrasmettitori in grado di donare una gradevole sensazione di benessere

# Malattie Mitochondriali

# Mitocondri

I mitocondri sono le "centrali energetiche" della cellula



# Mitocondri

la teoria più accreditata afferma che i mitocondri deriverebbero da ancestrali batteri, che sarebbero stati inglobati dalle cellule eucariote con conseguente mutuo beneficio.

I mitocondri contengono al loro interno del DNA che serve alla fabbricazione di molti dei loro componenti, è definito mtDNA e presenta qualche differenza rispetto al DNA nucleare:

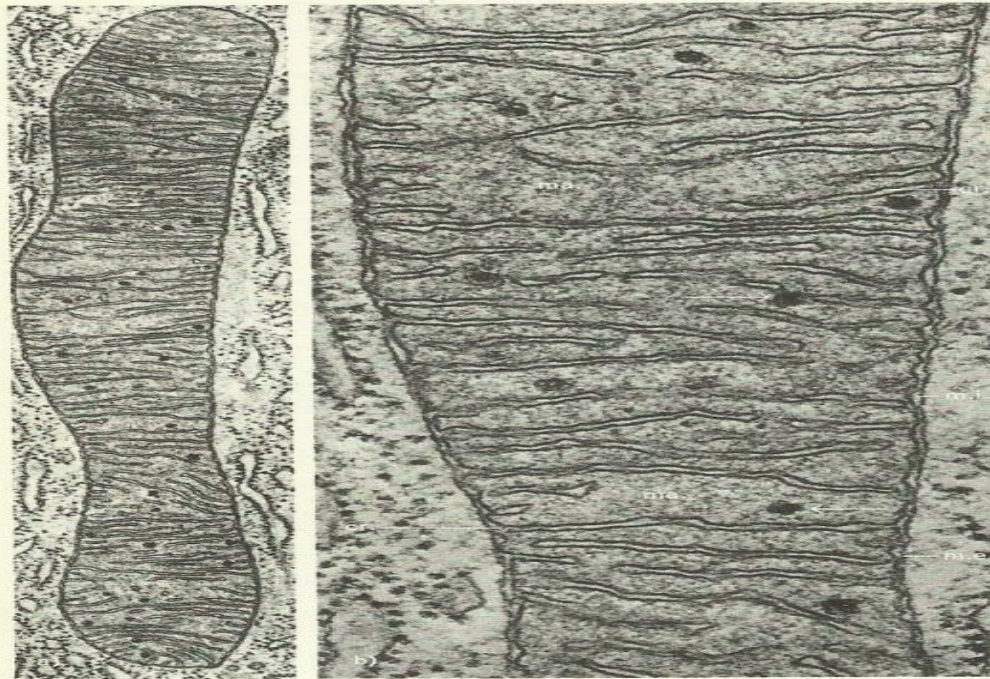
**mtDNA** È una molecola circolare, contiene solo 37 geni, può essere presente in diverse copie per ogni mitocondrio

è più sensibile alle mutazioni perchè non possiede efficienti sistemi di riparo, soprattutto contro i danni causati dai radicali liberi.

ma è più resistente alla degradazione

# Mitocondri

Al momento della duplicazione della cellula, anche i mitocondri si duplicano per scissione duplicando il DNA mitocondriale, che risulterà così riprodotto nei due mitocondri generati. Gli organuli completi verranno poi ereditati dalle cellule figlie, casualmente, metà in una cellula e metà nell'altra



**Fig.61** Ultrastruttura dei mitocondri in una cellula acinosa del pancreas di pipistrello. I mitocondri appaiono delimitati da una membrana esterna (m.e.) e da una membrana interna (m.i.) che forma pieghe o creste (cr.). Nella matrice mitocondriale (ma.) sono visibili granuli opachi indicati con le frecce. In a) 20 000  $\times$ , in b) 65 350  $\times$  (K. R. Porter e S. Badenhausen).

# Malattie Mitocondriali

## Malattie Mitocondriali

Le malattie mitocondriali sono un gruppo molto eterogeneo di patologie ereditarie causate da disfunzione della catena respiratoria nei mitocondri, sono malattie rare ma gravi e spesso a prognosi infausta.

Presentano notevole variabilità clinica per quanto riguarda l'età d'insorgenza, il tipo di evoluzione e i tessuti coinvolti.

La caratteristica comune è l'intolleranza agli sforzi, il facile affaticamento e l'accumulo di acido lattico.

# Malattie Mitocondriali

Gli effetti delle mutazioni tendono ad essere multisistemici :

interessano diversi organi e tessuti dell'organismo, in maniera non sempre prevedibile e quantificabile.

I sistemi più frequentemente interessati sono quelli che hanno più bisogno di energia :

l'apparato muscolare ed il sistema nervoso centrale e periferico.



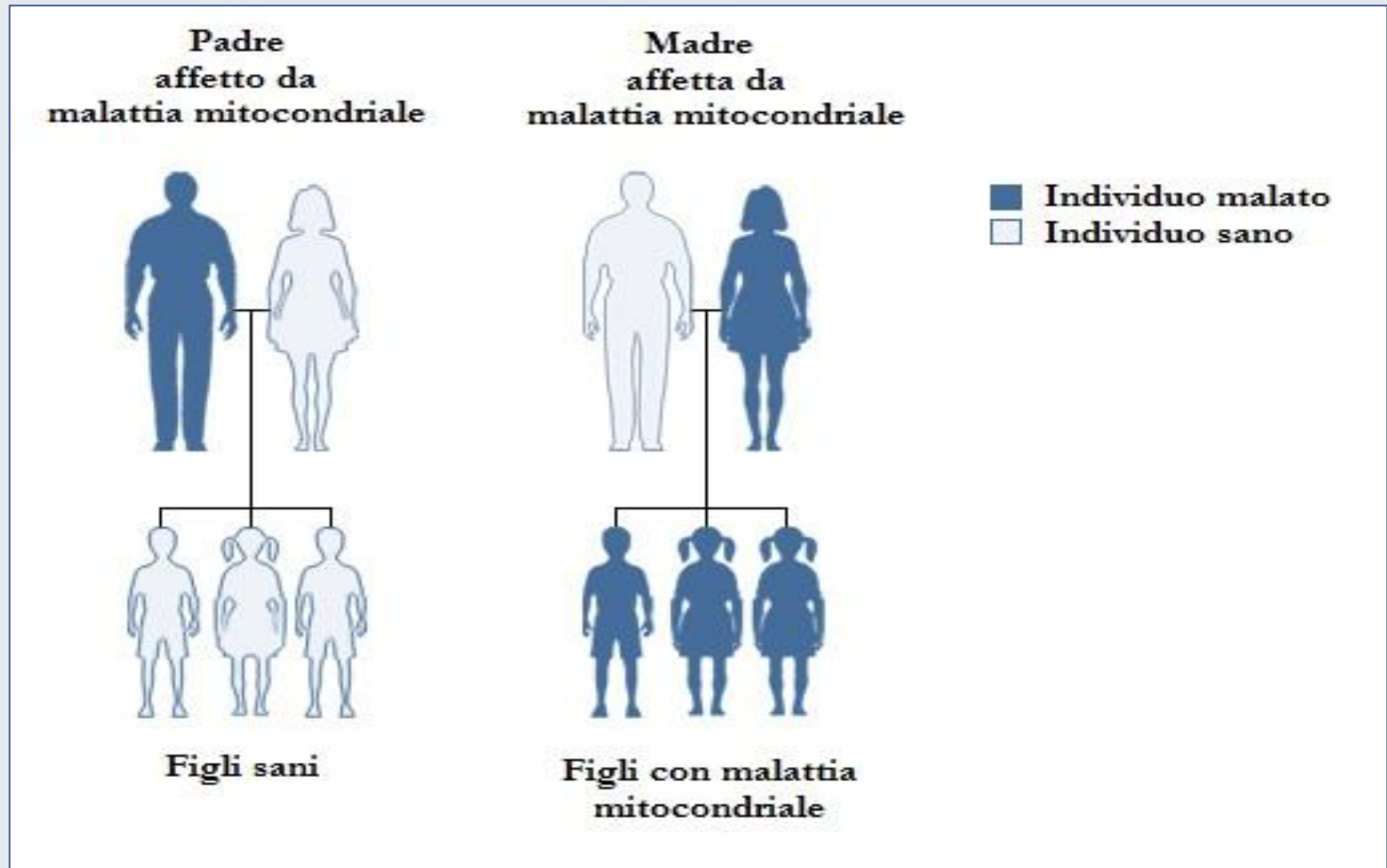
# Malattie Mitocondriali

## **Trasmissione:**

si parla di eredità mitocondriale cioè possono essere trasmesse ai figli solo dalla madre perché gli spermatozoi non forniscono alcun mitocondrio all'atto della fecondazione :

i mitocondri che ciascuno di noi possiede provengono esclusivamente dalla cellula uovo, sono quindi di origine materna.

# Malattie Mitocondriali



# Malattie Mitocondriali

Ogni eventuale mutazione presente sul DNA mitocondriale sarà a sua volta trasmessa esclusivamente per via materna.

In condizioni normali tutto il DNA mitocondriale di un individuo è omogeneo, l'insorgenza di una mutazione può portare alla presenza contemporanea di due o più DNA mitocondriali diversi. (può essere presente in diverse copie per ogni mitocondrio)

Quando il genotipo mutato dominante prende il sopravvento su quello recessivo si può avere la comparsa della malattia.

# Malattie Mitocondriali

## Principali Manifestazioni cliniche

- quelle che coinvolgono il sistema nervoso centrale, vale a dire emicrania, demenza, crisi comiziali ed episodi tipo *stroke* (infarto cerebrale), che possono verificarsi a qualsiasi stadio della malattia.
- Per quanto concerne invece il sistema nervoso periferico, le neuropatie possono determinare debolezza, perdita dei riflessi profondi, dolori e alterazioni del sistema nervoso autonomo, così come alterazioni della termoregolazione o della sudorazione, ipotensione ortostatica e disfunzioni vescicali; alterata motilità intestinale.

# Malattie Mitocondriali

Spesso è la *debolezza muscolare* a costituire il primo sintomo per cui il paziente si rivolge al medico.

In genere all'inizio è lieve per poi aggravarsi nel tempo.

Si possono avere anche crampi o contratture muscolari.

Alcuni pazienti hanno livelli moderatamente aumentati di CK muscolo scheletrico (*CPK-MM*) e si possono anche osservare episodi di rhabdmiolisi (necrosi delle cellule del muscolo) con mioglobinuria (presenza nel sangue della *mioglobina*, proteina che trasporta l'ossigeno del sangue all'interno del muscolo) e livelli di CK di oltre 10.000.

# Malattie Mitocondriali

Non esiste ancora una **cura** per le malattie mitocondriali.

Le attuali terapie hanno due scopi principali:

- alleviare i sintomi
- rallentare la progressione della malattia

L'efficacia della terapia varia da paziente a paziente, dipende dal deficit enzimatico e dalla gravità dei sintomi.

Generalmente i pazienti con un quadro clinico più lieve rispondono meglio alla terapia rispetto ai pazienti con un quadro clinico più grave.

# Malattie Mitocondriali

**I punti chiave della terapia sono:**

Per alcuni sintomi utilizzo delle terapie universalmente riconosciute

- antiepilettici per l'epilessia
- fisioterapia per i problemi motori, ecc.
  
- Dieta adeguata
- Vitamine e cofattori
- Evitare fattori che aumentano lo "stress"

# DNA Mitocondriale-genetica forense

Applicazioni specifiche : Il mtDNA è particolarmente utile in scenari forensi specifici come:

- Identificazione di resti umani: ad esempio, vittime di disastri, casi non risolti o resti antichi.
- Confronto di tracce di capelli senza follicolo: nei casi in cui non sia possibile ottenere DNA nucleare.
- Ricostruzione di genealogie: grazie alla trasmissione materna, è possibile risalire a generazioni precedenti o a stabilire se fratelli e sorelle presunti sono figli della stessa madre, stabilire le relazioni di parentela dal lato materno della famiglia (zie, nonne, ecc.).



# DNA Mitochondriale-genetica forense

è sufficiente una bassissima quantità di materiale come nei resti di capelli, unghie, ossa ed anche in reperti fossili; perché il mDNA è (più sensibile alle mutazioni) ma più resistente alla degradazione rispetto al nDNA.

Quindi, anche quando la concentrazione di DNA nel campione sia molto bassa o degradata.

Un importante vantaggio di usare il test del DNA mitocondriale risiede nel fatto che, se non è possibile ottenere un campione di DNA dalla madre, si può utilizzare un campione prelevato dalla nonna o da un altro parente materno per via ascendente o collaterale.

non si può usare nel test di paternità

# *Eugenetica*

# Eugenetica

Disciplina che si prefigge di favorire e sviluppare le qualità innate di una «razza», sulla base delle leggi dell'ereditarietà genetica.

Il termine fu coniato nel 1883.

Le prime idee eugenetiche furono discusse nell'antica Grecia e nell'antica Roma

Si diffuse poi nei paesi anglosassoni e successivamente nella Germania nazista, trasformandosi nella prima metà del 20° sec. in un movimento politico-sociale volto a promuovere la riproduzione dei soggetti socialmente desiderabili (e. positiva) e a prevenire la nascita di soggetti indesiderabili (e. negativa) per mezzo di sterilizzazione, infanticidio e aborto.

# Eugenetica

Studia come «migliorare» i geni della specie umana.

Già negli anni '30 scienziati si occuparono di eliminare le caratteristiche considerate negative (essere ebrei, invalidi, avere la pelle scura, avere tendenze omosessuali, ...) facendo studi approfonditi per raggiungere la creazione di un nuovo sistema di caste governato da individui *progettati* per essere dominanti

A chi spetta decidere?

Einstein era dislessico (QI 160) mentre Hitler aveva un QI di 141

# Eugenetica

Ecco le stime riguardanti i casi di sterilizzazioni di donne :

- Germania: 1933-1941 : oltre 400.000
- Stati Uniti: 1899-1979 : circa 65.000
- Svezia: 1934-1976 : 62.888
- Finlandia: 1935-1970 : 58.000
- Norvegia: 1934-1977 : 40.891
- Danimarca: 1929-1967 : 11.000
- Canada: 1928-1972 : circa 3.000
- Svizzera: 1928-1985 : meno di 1.000
- .....

Oltre alle sterilizzazioni vi erano le politiche che miravano a favorire la riproduzione tra soggetti "adeguati", ad esempio il divieto di matrimonio tra "adatti" e "inadatti".

# Eugenetica

La **eugenetica moderna** si riferisce all'uso delle tecnologie genetiche avanzate, come l'editing genetico (es: CRISPR-Cas9), l'analisi genomica e le tecniche di riproduzione assistita, per migliorare la salute umana o prevenire malattie genetiche.

A differenza dell'eugenetica storica, associata a politiche coercitive e discriminazione, quella moderna si concentra principalmente su test predittivi, medicina personalizzata e sulla scelta individuale, ma solleva comunque importanti questioni etiche.

# Eugenetica

e. Tecnologica segue tre direttrici:

- a) e. selettiva o creativa : la selezione genotipica dei soggetti a rischio di manifestare una malattia, per mezzo della diagnosi prenatale e l'aborto dei soggetti indesiderati, o più precocemente, con la diagnosi pre-impiantatoria
- b) e. preventiva : la selezione germinale, mediante la scelta di gameti raccolti e conservati in banche apposite e utilizzati nell'ambito delle tecniche di fecondazione artificiale
- c) e. curativa : la geneterapia, mediante la modificazione del DNA contenuto nelle cellule somatiche, nelle cellule germinali e negli embrioni umani prodotti in vitro

# Eugenetica

Sotto il **profilo scientifico** : l'unica maniera per prevenire le malattie è quella di sopprimere i soggetti geneticamente predisposti ad ammalarsi.

Sotto il **profilo filosofico** : si sostiene che l'etica si modifichi nel tempo in funzione degli stadi di evoluzione biologica e sociale via via raggiunti, per cui nella pratica medica tutto ciò che favorisce i meccanismi di selezione e miglioramento della specie viene ritenuto lecito.



# Eugenetica

Dilemmi etici:

Dove si traccia il confine tra il trattamento delle malattie e il "miglioramento" degli esseri umani?

**FINE**