

6° scenario : la Genetica e la Medicina



Nell'antichità...

- Fin dall'antichità classica, molti medici, naturalisti, filosofi si erano posti alcuni problemi relativi alla trasmissione ereditaria dei caratteri
- Ma fu solo in epoca moderna che si cominciò a comprendere scientificamente i fatti

Maupertius

- Nel '700 **Pierre-Louis Moreau de Maupertuis** in seguito ad osservazioni sulla trasmissione dei caratteri nell'uomo e nei cani, giunse ad ammettere l'esistenza di particelle materiali che fossero alla base dei fenomeni ereditari.
- Nella sua visione, il padre e la madre contribuivano in misura uguale alla determinazione dei tratti dei figli, anticipando così di più di un secolo alcune delle idee centrali del pensiero di **Gregor Mendel**.

Darwin

- Circa un secolo dopo, **Charles Darwin** (1809-1882), basandosi su osservazioni e studi condotti nell'arco di quasi trent'anni a partire dal 1831, elaborò la "teoria della discendenza con modificazione attraverso la variazione e la selezione naturale" per spiegare l'evoluzione degli organismi viventi.
- Tale teoria si basa sulla selezione naturale, cioè sulla concezione della sopravvivenza, nel corso della lotta per l'esistenza, degli individui più adatti e della eliminazione di quelli meno adatti. Ne consegue che l'individuo meglio dotato trasmette ai suoi discendenti le proprie caratteristiche, determinando nel tempo un miglioramento delle specie.

Mendel

- Si deve attendere il 1866, anno in cui Gregor Johann Mendel (1822-1884) pubblica un lavoro nel quale descrive i principi basilari dell'eredità che hanno portato alla teoria della segregazione dei geni. L'idea di "unità soggiacenti ai tratti" – ora noti come **geni** – introdotta da Mendel divenne in seguito il concetto basilare per lo studio dell'eredità dei caratteri

La genetica

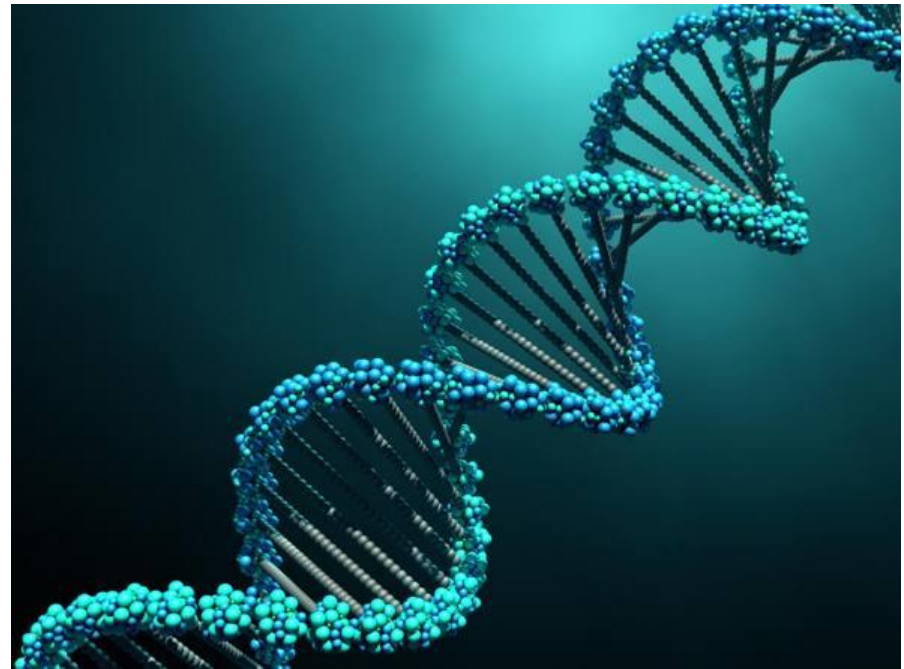
- La parola genetica fu impiegata per la prima volta nel 1906 dal **biologo inglese William Bateson (1861-1926)**, il fondatore della genetica moderna, per indicare la scienza “dell’eredità e della variazione”: dunque lo studio scientifico dei fattori responsabili delle somiglianze e delle differenze osservabili tra individui imparentati per discendenza

La genetica

- La storia della genetica si può dividere in due fasi: una precedente e l'altra successiva al **1953, anno in cui viene scoperta la struttura del DNA, la molecola della vita**. Nella prima parte del secolo vengono poste le basi della genetica classica, nella seconda parte la genetica diventa molecolare conseguendo risultati spesso inattesi, culminati nella conoscenza anatomica del genoma della nostra specie

II DNA

- Si tratta di una molecola (acido desossiribonucleico) presente nel nucleo di ogni cellula e contenente le informazioni atte a costituire l'organismo in tutte le sue componenti.



Il DNA

- E' presente in tutte le forme viventi (umane, animali, vegetali, funghi) del nostro pianeta
- Ogni specie ha un suo DNA che differisce dall'altra
- E' possibile ipotizzare forme di vita senza DNA ?

Il DNA

- [Filmato : Il DNA](#)
- [Filmato : la duplicazione del DNA](#)



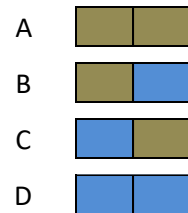
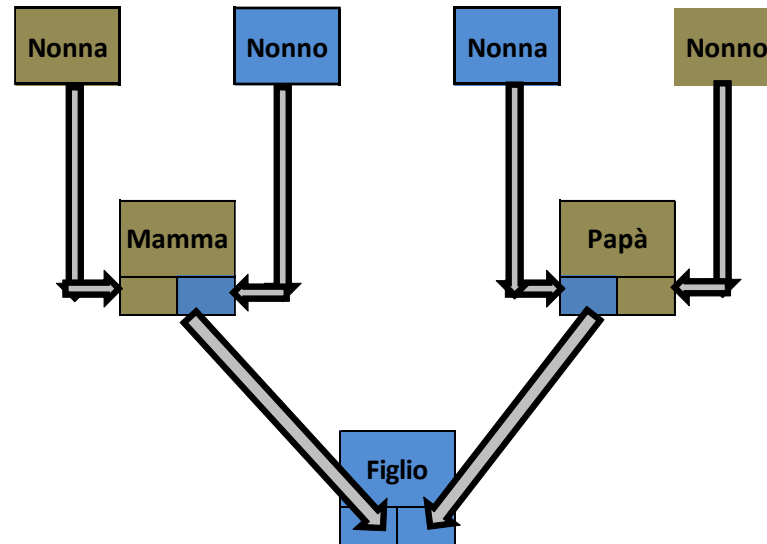
Ricostruzione del volto di una donna di 5.700 anni fa

- Il risultato è stato ottenuto da un piccolo pezzo di materiale, ricavato dalla corteccia di una betulla, che al tempo si usava come chewing gum (oltre che come adesivo da almeno 120.000 anni).
- Non si sa se il materiale venisse masticato "per divertimento", come ai nostri giorni, oppure per ammorbidirlo prima dell'uso o se fosse una medicina, sta di fatto che da quel grumo di materiale masticato e rimasticato più volte i ricercatori sono riusciti a ricavare preziose informazioni sulla persona che lo aveva utilizzato, arrivando a ricostruire il volto di una donna (si tratta di una persona di sesso femminile, infatti) e a risalire alla sua età.

Chi è il padre ?



Le leggi di Mendel



Ibridazione

- Fusione di 2 cellule di origine differenti, nella cellula risultante si uniscono i due nuclei originali formandone uno nuovo che comprende il materiale ereditario di entrambi.
- Si forma una doppia catena di DNA a partire dalle due metà complementari
- Es : Mulo (Asino + Giumenta) → sterile

Storia del DNA (1)

- 1944: Oswald Avery scopre che i geni sono fatti di acido desossiribonucleico (DNA)
- 1953: Watson e Crick scoprono la struttura tridimensionale del DNA
- 1975: negli Usa nasce la prima azienda biotecnologica
- 1976: identificato il primo gene responsabile del cancro
- 1977: primo prodotto dell'ingegneria genetica: l'insulina umana
- 1978: primo trapianto di geni tra mammiferi

Storia del DNA (2)

- 1985: la tecnica delle impronte genetiche determina i segni genetici distintivi di ogni individuo
- 1986: parte in tutto il mondo il **Progetto Genoma Umano**
- 1992: primo intervento di terapia genica anticancro
- 2001: la sequenza completa del genoma umano viene pubblicata on line
- 2007: prima forma di vita artificiale: un cromosoma sintetico ottenuto da Craig Venter modificando il batterio *Mycoplasma genitalium*

Il DNA nell'uomo

- Ogni cellula contiene una copia di DNA lunga circa 2 metri.
- Le cellule del nostro corpo sono circa 65 mila miliardi
- Ne consegue che il DNA complessivo di una persona è lungo 130 miliardi di km.

Percentuale di DNA simile agli umani



99,5 %

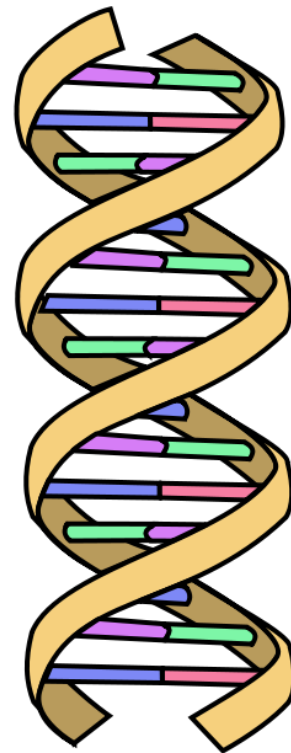
Nuove prospettive


- Negli anni '70-80, se qualcuno avesse detto che un domani saremmo stati tutti collegati tramite una rete invisibile e che avremmo potuto tenere in mano un dispositivo potente quanto un computer, sarebbe sembrato assurdo. Nonostante ciò, la fantascienza di quei tempi è oggi la nostra realtà e una cosa simile sta accadendo con l'ingegneria genetica.


La scoperta del DNA


- Con la scoperta del Dna, ovvero il codice che contiene le caratteristiche dell'individuo a cui appartiene, molti scienziati cercarono di modificarlo, bombardando con radiazioni le piante per poterne provocare mutazioni casuali.
- Riuscirono a creare maiali dai muscoli possenti, polli senza piume e rane trasparenti.


Il DNA e le basi azotate




 = Adenina

 = Timina

 = Citosina

 = Guanina

 = Struttura laterale
(gruppo fosfato
e 2-deossiribosio)

DNA

DNA e GENI

- In ogni cellula è presente (all'interno del nucleo "tutto" il DNA)
- Questo DNA è contenuto nei cromosomi (23 coppie nella specie umana)
- Ogni specie vivente ha un differente numero di cromosomi :Il topo 40, il moscerino della frutta 4, il mais 20, il lombrico 36, il gatto 38, il tabacco 48, l'asino 62

DNA e Geni

- I cromosomi contengono a loro volta “mattoncini di DNA” chiamati GENI
- Il numero di geni nei cromosomi varia da 50 a 2.000
- I geni vengono estratti dal nucleo e portati in periferia
- Nella mappatura del genoma umano sono stati individuati quasi 25.000 geni

Cromosomi

- Nell'uomo esistono 23 coppie di cromosomi
- Tutti i geni sono contenuti all'interno di questi 46 cromosomi ciascuno dei quali può contenere da alcune centinaia a qualche migliaio di geni
- 23 cromosomi sono forniti dalla madre e 23 dal padre

- <https://www.youtube.com/watch?v=Kqi4whCr4nE>



Geni danneggiati

- Ciascuno di noi possiede qualche centinaio di geni danneggiati, ma siccome sono presenti a coppie , di solito interviene l'altro e non si manifestano malfunzionamenti particolari.
- Se invece entrambi dovessero deteriorarsi allora si pone un problema.

Come lo si risolve oggi

- Si hanno a disposizione due strade:
- 1) iniettare tramite virus non nocivi il gene corretto (es. AAV8 per emofilia)
- 2) ritagliare una sequenza corretta di DNA e sostituirla con quella deteriorata (CRISPR)

Il CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)

- La scoperta del CRISPR, ovvero una tecnica capace di modificare il Dna, ha costituito una vera e propria rivoluzione scientifica con:
 - una precisione mai vista prima
 - un costo inferiore del 99%
 - tempi notevolmente ridotti (settimane invece che anni)

Cos'è il CRISPR

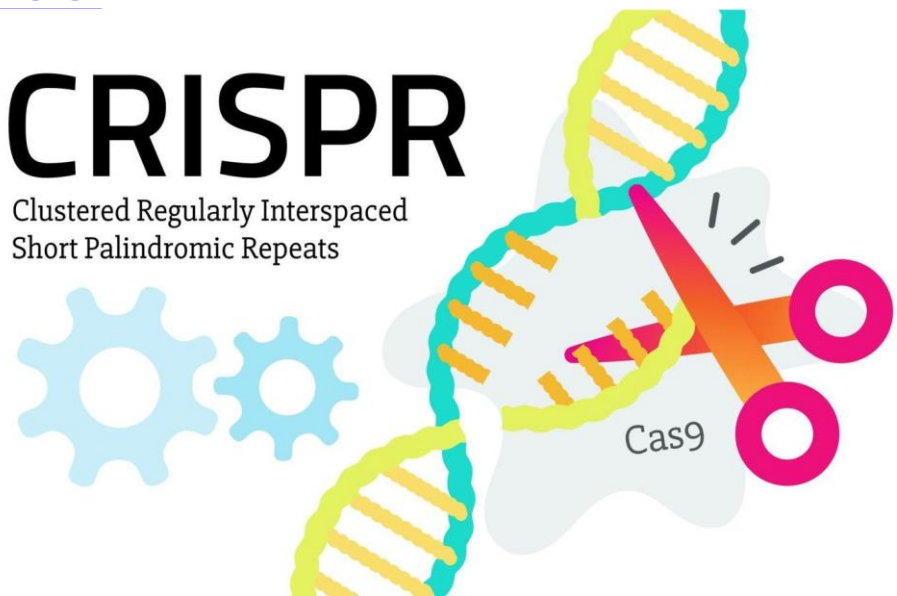
- E' un intervento di precisione sul genoma che consente la **correzione mirata** di una sequenza di DNA. Per effettuarlo si usano delle proteine che assomigliano a delle forbici molecolari e sono capaci di tagliare il DNA nel punto desiderato. La tecnologia di editing più in voga è chiamata **Crispr/Cas9**, perché generalmente utilizza la proteina Cas9, ma per brevità viene indicata solo con la prima parte della sigla: CRISPR

CRISPR

- **Brevi ripetizioni palindrome raggruppate e separate a intervalli regolari**
- **[Filmato : Il CRISPR CAS9](#)**

CRISPR

Clustered Regularly Interspaced
Short Palindromic Repeats



I risultati del CRISPR nel passato

- Una semplice iniezione sulla coda, riuscì a guarire più del 50% delle cellule di ratti infette da HIV. 1
- Il sistema CRISPR fu persino in grado di trattare il cancro attraverso una modifica del Dna con l'obiettivo di rendere il nostro sistema immunitario migliore nel difendersi da esso.

Il CRISPR contro il cancro

- Già oggi esistono centri medici in Cina e negli Stati Uniti che offrono terapie contro il cancro usando appunto il sistema CRISPR. Se questo metodo può portare a questi risultati, che cosa sarà capace di fare tra trent'anni?

E domani?

- La comunità scientifica sta già lavorando a una versione più avanzata del CRISPR. Si inizierà a curare le malattie genetiche, diffondendo nel genoma il Dna modificato. Poi, passeremo a occuparci di quelle malattie che oggi definiamo 'incurabili' e con il sistema sempre più aggiornato potremmo donare agli uomini un'intelligenza superiore, una muscolatura notevole e, magari, rallentarne l'invecchiamento.

Editing Genetico

- In futuro l'editing genetico degli embrioni aprirà enormi possibilità per la cura di gravi patologie genetiche. Se parliamo invece di miglioramento genetico dell'essere umano, oggi non sapremmo neanche dove mettere le mani

Le gemelline nate col Crispr

- **Il cinese He Jiankui** è lo scienziato che ha fatto nascere le prime due Crispr baby della storia.
- Le due gemelline cinesi sono nate infatti da embrioni modificati geneticamente per evitare che nascessero con il virus HIV.
- He Jiankui ha ammesso di aver coinvolto anche altre coppie nei propri esperimenti. E negli scorsi giorni è arrivata la conferma delle autorità cinesi: c'è almeno un'altra gravidanza in corso frutto del lavoro di He.

Metodologia contestata eticamente

- Un lavoro criticato praticamente all'unanimità dalla comunità scientifica, bollato come **premature** ed **eticamente discutibile**, nel migliore dei casi; **pericoloso** e **incosciente** nel peggiore.
- Il problema è che questa pessima pubblicità rischia di alienare le simpatie dell'opinione pubblica, frenando la ricerca in un campo che potrebbe invece rivelarsi come una delle più importanti rivoluzioni nella ricerca medica.

Prospettive future

- Le persone vivrebbero, forse, fino a duecento anni. La tecnologia sta avanzando molto velocemente e un giorno potremmo ritrovarci, senza nemmeno rendercene conto, in una comunità dove l'uomo geneticamente modificato è il modello comune, mentre l'umano dal Dna originale sarà ormai una specie estinta.

La nuova medicina

- Non sono più solo speranze per il futuro: molti ospedali stanno finalmente adottando terapie “mirate” a seconda del patrimonio genetico di ciascuno di noi, capaci di curare (ma un domani potranno anche prevenire) malattie molto diffuse come quelle cardiovascolari o i tumori.
- E si affiancano ad altri metodi di cura innovativi, per esempio l'utilizzo in sala operatoria di robot chirurgici e il trapianto di cellule staminali per rigenerare gli organi danneggiati.

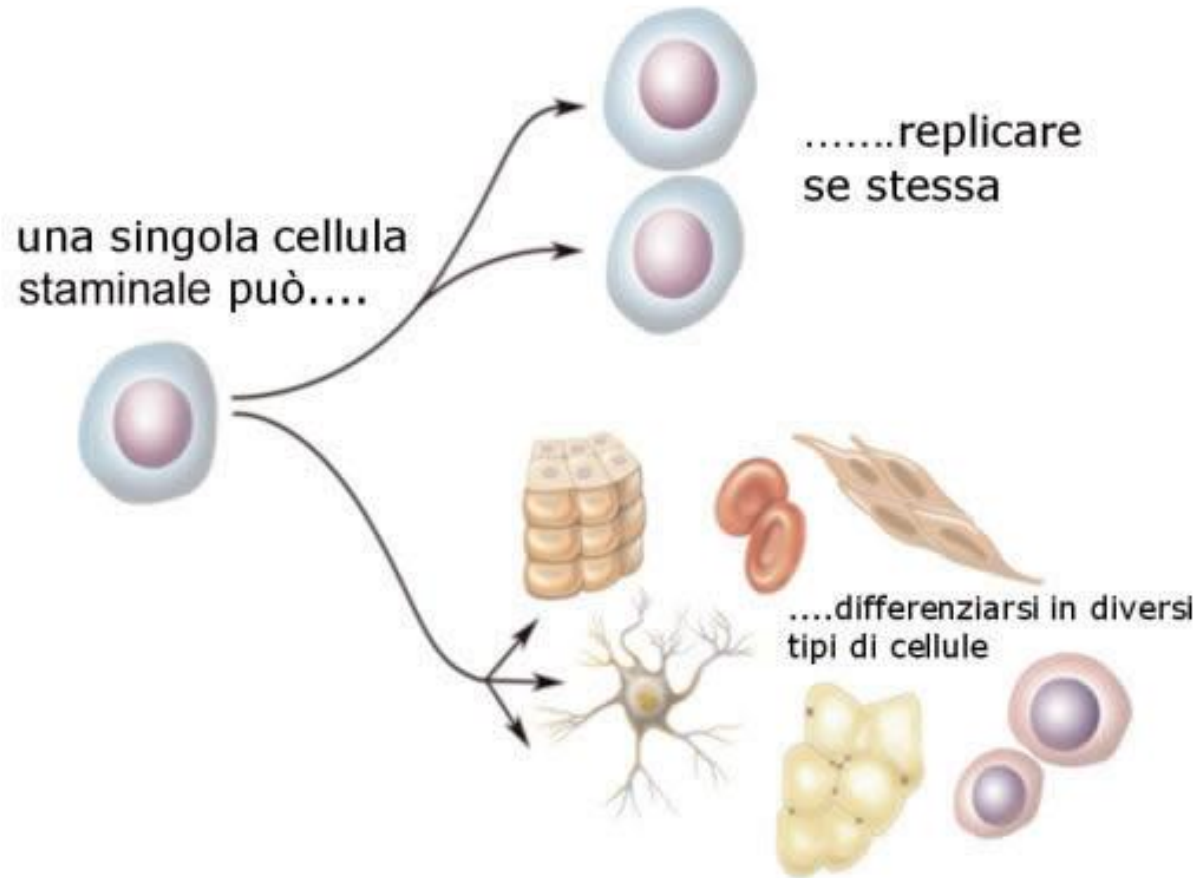
La nuova medicina

- Sempre più “cucita” addosso al paziente, con **precisione** sartoriale. **Personalizzata** a seconda dell’età, del genere e della storia clinica. La nuova medicina si sta muovendo in questa direzione, aprendo diversi interrogativi sulla sua sostenibilità ma dando anche molte speranze in più nella cura e nel trattamento di malattie come il cancro, la psoriasi, il Parkinson, l’Alzheimer e l’asma.

Cellule staminali

- Sono cellule ***primitive indifferenziate***, cioè che non hanno ancora una funzione specifica nell'organismo, ma che sono in grado di differenziarsi e diventare cellule di organi (cuore fegato cervello pelle) che hanno subito una lesione.

Cellule staminali



La nuova medicina

- La “buona medicina” è da sempre personalizzata sulle esigenze e sulla storia clinica del paziente. Ma allora cosa c’è di nuovo? Cosa si aggiunge, oggi, con la nuova medicina di precisione?

La nuova medicina

- Fino a ieri la **medicina classica**, soprattutto nella ricerca e applicazione di nuove terapie, ha seguito costantemente un approccio di popolazione, privilegiando l'entità della risposta media nei pazienti rispetto al caso particolare, al fine di valutare l'efficacia dei farmaci in maniera statisticamente solida. È qui che entra in gioco l'approccio della medicina di precisione

Come ci cureremo nel 2030

- Nel suo recente report *Healthcare in 2030: goodbye hospital, hello home-spital* scritto per il World Economic Forum, la Walker immagina il futuro della medicina lanciando una provocazione: «Chi avrà bisogno di ospedali quando si potranno prevenire o curare le malattie direttamente da casa?»

La prevenzione prima di tutto

- **Predire il futuro della sanità nell'era della rivoluzione tecnologica** non è facile, ma nel 2030 la prevenzione dominerà il mondo della medicina. Innanzitutto la percentuale di traumi diminuirà grazie all'aumento della sicurezza a ogni livello, con il numero di incidenti in crollo verticale grazie ad auto che si guidano da sole e a fabbriche popolate di robot. Quindi ci saranno meno braccia e gambe rotte.

Patologie cardiovascolari

- **Più difficile debellare le patologie di origine cardiovascolare,** : ma qui sarà la prevenzione a giocare un ruolo determinante. Dispositivi di monitoraggio indossabili (i famosi “wearable”), installati per esempio su speciali magliette, comunicheranno i nostri dati su ritmo cardiaco e pressione arteriosa in tempo reale ai medici. E si parla già di sensori neurali impiantati nel cervello, con la diagnosi di potenziali disturbi che verrà effettuata a distanza in modo rapido e sicuro.

Come ci cureremo nel futuro

- **E per curarsi? Per le piccole patologie** si potrà dialogare a distanza via web con il proprio medico, che prescriverà farmaci destinati a essere direttamente inviati a casa. Mentre per problemi più seri si dovrà andare in piccole strutture specializzate, che avranno sostituito i grandi ospedali. E non ci saranno più attese per la donazione di organi, perché questi verranno prodotti da stampanti biologiche 3D di ultima generazione, “on demand”, tagliati ovviamente su misura del singolo paziente.

Tumori e microrobot

- **Le patologie più serie, come i tumori, verranno operate** direttamente dall'interno del corpo, senza bisturi, grazie a microrobot endovascolari teleguidati dai medici. La stampante biologica 3D è solo l'ultima delle novità. E i sensori neurali impiantati nel cervello, ovvero la mitica interfaccia uomo-macchina, stanno passando dal regno della fantascienza a quello della scienza. Forse è proprio vero: siamo solo all'inizio della più grande rivoluzione tecnologica della storia della medicina.

Le Tecnologie Convergenti

- Dagli inizi del nuovo millennio, prima negli USA e poi in Europa si è sviluppata questa teoria che tende a unificare in una unica “scienza” questi settori :
 - Nanotecnologie
 - Biotecnologie
 - Informazioni tecnologiche
 - Scienza cognitiva

Le Tecnologie Convergenti

- Il tutto è stato raggruppato sotto la sigla NBIC ed ha l'obiettivo di migliorare e potenziare l'essere umano.
- La UE ha voluto aggiungere anche le scienze sociali, volendo così considerare non solo l'individuo in se stesso, ma anche la società nel suo complesso

Questioni etiche

- L'attenzione si è concentrata soprattutto sul tema della salute, ma ovviamente sono emerse problematiche etiche di grande rilevanza.
- Si parla a questo riguardo di **EUGENETICA**

Eugenetica

- Controversa teoria che si propone di ottenere un miglioramento della specie umana, attraverso le generazioni, in modo analogo a quanto si fa per gli animali e le piante in allevamento, distinguendo i caratteri ereditari in favorevoli, o eugenici, e sfavorevoli, o disgenici, e cercando di favorire la diffusione dei primi (*e. positiva*) e di impedire quella dei secondi (*e. negativa*).

Eugenetica positiva

- La valorizzazione dell'e. positiva, da parte dei regimi totalitari del Novecento, portò alla teorizzazione dell'utilizzo dell'e. per affermare la superiorità di tipi o di razze, con conseguenze gravissime. Questi precedenti storici hanno di fatto posto limiti bioetici molto precisi alle pratiche di e. positiva, che può realizzarsi, per es., attraverso tecniche di clonazione umana (oggi proibite dalla generalità dei Paesi) che mirano a riprodurre individui con lo stesso patrimonio ereditario, quando esso risulti particolarmente favorevole.

Eugenetica negativa

- Diversi e di altro valore sono gli studi attuali sull'e. negativa che, grazie alle tecniche di ingegneria genetica, consentono di individuare e limitare la trasmissione di gravi malattie ereditarie al fine di ridurre la frequenza nelle generazioni successive. Quindi l'e. negativa si limita al trattamento dei caratteri patologici e solo di quelli che hanno modalità di trasmissione ereditaria chiaramente definite.

Ricostruzione del volto di una donna di 5.700 anni fa

- Il risultato è stato ottenuto da un piccolo pezzo di materiale, ricavato dalla corteccia di una betulla, che al tempo si usava come chewing gum (oltre che come adesivo da almeno 120.000 anni).
- Non si sa se il materiale venisse masticato "per divertimento", come ai nostri giorni, oppure per ammorbidirlo prima dell'uso o se fosse una medicina, sta di fatto che da quel grumo di materiale masticato e rimasticato più volte i ricercatori sono riusciti a ricavare preziose informazioni sulla persona che lo aveva utilizzato, arrivando a ricostruire il volto di una donna (si tratta di una persona di sesso femminile, infatti) e a risalire alla sua età.

