

APPUNTI DI GENETICA

LA GENETICA

I CROMOSOMI

IL DNA

L'RNA

I GENI

LE PROTEINE

IL GENOMA

LE MUTAZIONI

I POLIMORFISMI

LE MALATTIE GENETICHE

I TEST GENETICI

LA RICERCA

I PROGRESSI DELLA GENETICA

PICCOLO DIZIONARIO DI GENETICA

LA GENETICA SU INTERNET

LA GENETICA

Tutti gli organismi viventi sono formati da cellule; si calcola che in ognuno di noi ne esistano circa 100 mila miliardi.

In ogni cellula è presente un nucleo, all'interno del quale sono racchiusi i cromosomi. Ogni cromosoma è formato da un lunghissimo filamento di DNA.

La genetica è la scienza che studia i caratteri ereditari degli organismi viventi, i meccanismi attraverso i quali si trasmettono ai discendenti e le modalità con cui si manifestano.

Distinguiamo la Genetica Molecolare dalla Citogenetica:

La Genetica Molecolare studia il DNA e i suoi prodotti, l'RNA e le proteine, le cui alterazioni possono essere correlate o responsabili di un particolare fenotipo (insieme delle caratteristiche morfologiche e fisiologiche dell'individuo).

Attraverso l'analisi molecolare è possibile individuare mutazioni responsabili di malattie ereditarie.

La Citogenetica studia il numero e la struttura dei cromosomi (cariotipo) presenti nelle cellule dell'organismo umano.

I CROMOSOMI

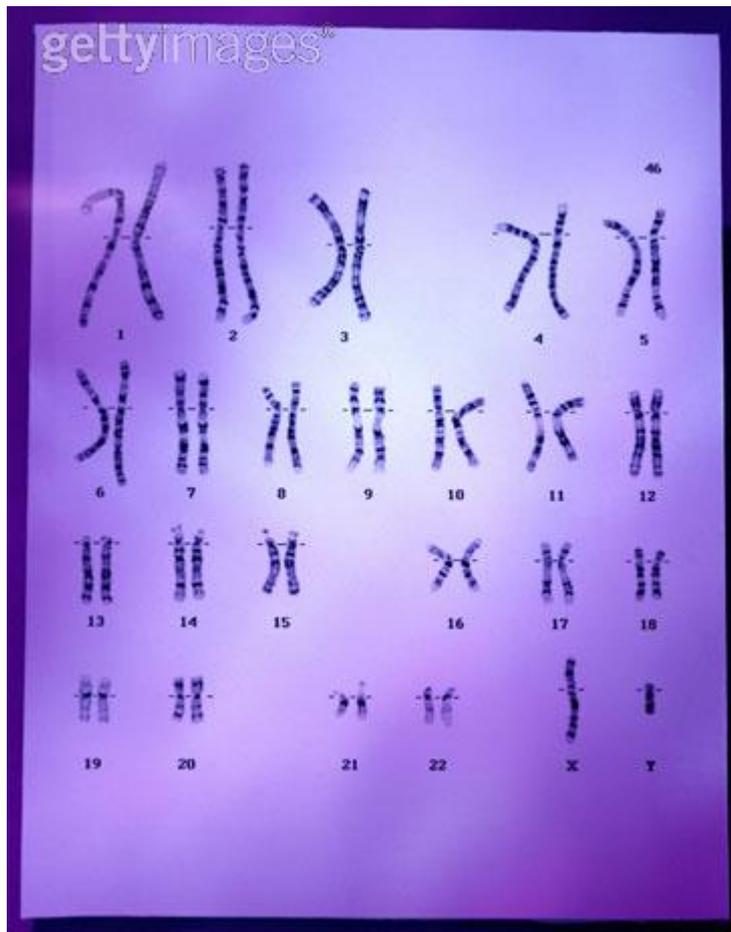
Sono strutture visibili al microscopio come piccoli bastoncini formati da filamenti di DNA avvolto.

Normalmente ciascuna cellula umana possiede 46 cromosomi, di cui 23 sono ereditati dalla madre e 23 dal padre.

Il nostro corredo cromosomico è composto come segue:

- 2 cromosomi sessuali: il cromosoma X e il cromosoma Y
Le femmine possiedono 2 copie del cromosoma X (XX) mentre i maschi possiedono un cromosoma X e un cromosoma Y (XY), quindi il cromosoma Y è per forza di cose di origine paterna.
- 22 copie di cromosomi non sessuali, detti autosomi, uguali a due a due.
Questo fa sì che ciascun gene dell'organismo sia presente in due copie, una di origine materna e l'altra di origine paterna. Ognuna delle due copie è detta allele.

Immagine di un cariotipo maschile con le 22 paia di cromosomi autonomi e i cromosomi sessuali XY:



Non sempre gli alleli sono uguali fra loro, anzi molto spesso presentano delle differenze. Gli alleli sono quindi versioni diverse dello stesso gene. Fanno eccezione i geni contenuti nel cromosoma X e Y, che sono presenti in una sola copia nel maschio, in due copie nella femmina.

IL DNA

Il DNA, o acido deossiribonucleico, è la sostanza che costituisce il patrimonio genetico ed è contenuto in tutte le cellule dello stesso individuo.

E' formato da due filamenti disposti a spirale a formare una doppia elica.

Ciascun filamento è formato dalla successione di 4 diversi elementi chiamati basi nucleotidiche: Adenina, Guanina, Citosina, Timina (abbreviate A,G, C, T) chiamate anche basi azotate.

Queste 4 basi sono le lettere che formano l'alfabeto della vita in quanto il nostro patrimonio genetico è formato dalla successione delle lettere A, G, C, T.

Nel genoma umano queste 4 lettere si succedono per ben 3,2 miliardi di volte.

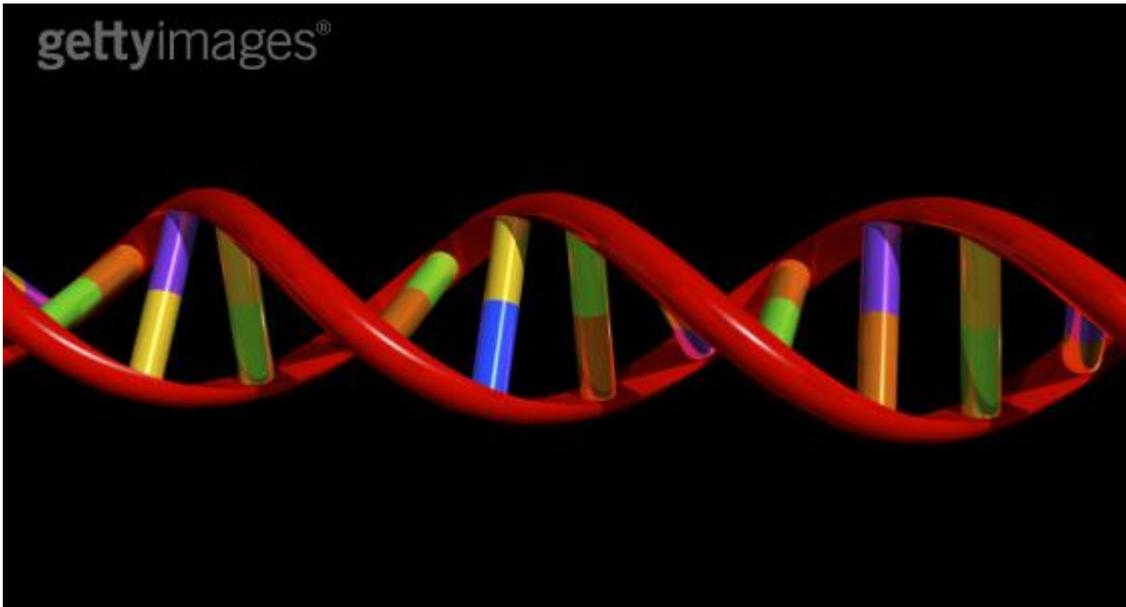
Le 4 basi azotate sono localizzate su filamenti opposti e si accoppiano sempre in maniera fissa, cioè la guanina sempre con la citosina e la timina sempre con l'adenina.

Ogni coppia viene definita un paio di basi di DNA.

Le basi azotate, insieme ad altre sostanze chimiche costituiscono i nucleotidi (unità degli acidi nucleici, costituita da uno zucchero, una base azotata e un gruppo fosfato).

Il DNA funziona come il codice binario di un computer il quale, basandosi sulle combinazioni dei numeri 1 e 0, consente di compiere innumerevoli operazioni. Allo stesso modo, i possibili abbinamenti delle 4 basi azotate del DNA sono in grado di codificare tutte le diverse proteine.

Il DNA ha la capacità di fungere da stampo per replicare se stesso: ognuno dei filamenti della doppia elica infatti è complementare all'altro, come una foto e il proprio negativo. Quando una cellula si duplica, i due filamenti della doppia elica si separano e ognuno fa da stampo per la sintesi di un filamento complementare. Alla fine del processo, avremo così due molecole di DNA, identiche fra loro.



L' RNA

L'RNA o acido ribonucleico è chimicamente simile al DNA ad eccezione della sua forma a elica singola e non doppia.

Anche l'RNA è composto dalle stesse basi azotate che compongono il DNA, solo che in questo caso al posto della Timina si trova l'Uracile (U).

Il compito dell'RNA è quello di decifrare l'informazione contenuta nel DNA e di trasportarla dal nucleo al citoplasma della cellula: per questo motivo viene chiamato RNA messaggero. In particolare interviene nel processo di formazione delle proteine all'interno della cellula, portando l'ordine del DNA ai ribosomi (organuli presenti nel citoplasma della cellula preposti alla produzione di proteine).

Esistono comunque diversi tipi di RNA, a ognuno dei quali sono affidate funzioni differenti.

I GENI

I geni sono l'unità più piccola di materiale ereditario e contengono l'informazione necessaria per determinare un singolo carattere di un individuo, come ad esempio il colore degli occhi, la struttura delle ossa, il gruppo sanguigno ecc...

Ogni gene è un segmento di DNA (generalmente di oltre 1.000 paia di basi) e contiene le istruzioni per fabbricare una determinata proteina.

E' dunque chiaro che all'interno di ciascun cromosoma si trovano migliaia di geni.

I geni sono le unità funzionali del patrimonio genetico: se paragoniamo il genoma a un'enciclopedia ogni gene rappresenta una singola frase.

Si stima che nel genoma umano esistano circa 30-40 mila geni (di cui 900 contenuti nel solo cromosoma X), ma curiosamente essi rappresentano solo il 2% di tutto il DNA. La maggior parte del DNA non codifica per alcuna proteina e la sua funzione non è ancora del tutto chiara, anche se recentemente è stata avanzata l'ipotesi che questa parte di DNA serva a regolare la comunicazione tra le varie cellule. E' interessante notare che circa 200 geni sono stati importati in tempi lontani nell'evoluzione da diversi ceppi batterici. Una situazione questa ancora misteriosa per gli scienziati.

GLI ALLELI

In ogni coppia di cromosomi uno è di origine paterna e l'altro materna. A posizioni uguali corrispondono 2 geni da cui dipende lo stesso carattere. Per ogni carattere, interviene quindi un gene di origine paterna e un gene di origine materna, chiamati alleli. Se questi sono uguali, ad esempio se entrambi determinano il colore azzurro degli occhi, sono chiamati omozigoti; se invece sono differenti sono detti eterozigoti. In questo caso il gene più forte, detto dominante, prevarrà sull'altro, chiamato recessivo, il quale quindi non manifesterà il carattere a cui è preposto. Entrambi gli alleli però possono essere trasmessi ai discendenti esattamente con la stessa probabilità.

IDENTIFICAZIONE DEI GENI SUI CROMOSOMI:

Il Locus indica la posizione in cui risiede un gene su un cromosoma. I simboli utilizzati per identificare la posizione dei geni sui cromosomi sono stati decisi da un convegno tenutosi a Parigi nel 1971. Il braccio del cromosoma è definito "p" (petit) e quello lungo "q" (queue). Ogni braccio è poi suddiviso in regioni che sono indicate come p1, p2, p3 oppure q1, q2, q3 ecc... a seconda che ci si riferisca al braccio corto o a quello lungo, con progressione numerica a partire dal centromero (la regione centrale del cromosoma) verso il telomero (l'estremità del cromosoma). Ogni regione è divisa in bande (p11, p12 ecc...), sottobande (p11.1, p12.1 ecc...), sotto-sotto bande (p11.11, p11.22 ecc...) e così via.

COME SI IDENTIFICANO I GENI-MALATTIA

Un gene-malattia è un gene che, se alterato nella sua sequenza, determina l'insorgenza di una malattia, la quale verrà appunto indicata come "malattia genetica". Non passa settimana che un gruppo di ricercatori non individui un nuovo gene-malattia, in realtà individuando la vera causa (genetica) di malattie la cui causa era fino ad allora ignota: chi comprende la funzione del DNA e dei geni non ha difficoltà ad immaginare che ogni malattia, ad eccezione forse del trauma, può essere in ultima analisi ricondotta ad un'alterazione di una o più proteine e quindi di uno o più geni. La raccolta di un numero sempre maggiore di sequenze di DNA nei database elettronici, facilita il compito dei ricercatori, che possono così dedicare più tempo ad analizzare i molti dati a disposizione. Essi sono in grado di effettuare la scansione elettronica di lunghi tratti di DNA per rintracciare, nella sequenza, geni ritenuti responsabili di una particolare malattia, i cosiddetti geni-candidati. Se un gene-candidato è, di fatto, implicato in una malattia, questo codifica diversamente nelle persone ammalate, rispetto a quelle non affette. L'alterazione nella codificazione, in qualche modo, interrompe il normale funzionamento del prodotto genico.

Per esempio, rari casi di malattia di Parkinson ad insorgenza precoce possono originare dalla mutazione di una sola lettera del DNA che, a sua volta, modifica uno dei 140 aminoacidi che costituiscono la proteina chiave.

I MICROARRAY

Con il sequenziamento del genoma e il catalogo completo dei geni a disposizione, i ricercatori possono iniziare a studiare in maniera completa l'attività dei geni.

Uno strumento innovativo è rappresentato dai microarray, che permettono ad esempio di analizzare le modalità con le quali migliaia di geni si accendono o si spengono in diversi tipi di cellule e in risposta a stimoli diversi.

In questo modo è possibile incominciare a decifrare la gamma completa delle interazioni nelle cellule.

LE PROTEINE

Le proteine sono le parti essenziali dei tessuti, presiedono alle reazioni chimiche negli organismi e sono formate da 20 aminoacidi.

Le proteine in sostanza sono molecole che svolgono molte funzioni specializzate: per esempio trasmettono i messaggi tra le cellule, combattono le infezioni, accendono o spengono i geni, percepiscono la luce, i profumi, i sapori e formano le strutture come i tendini e i capelli.

La sequenza del DNA di un gene determina la sequenza degli aminoacidi della proteina codificata dal gene stesso.

La sequenza degli aminoacidi della proteina è, a sua volta, responsabile della forma e della funzione della proteina stessa.

Un solo errore di ortografia nella sequenza del DNA può causare il malfunzionamento di una proteina, che, a sua volta, può essere causa di una malattia.

A volte i ricercatori possono anche dedurre la funzione della proteina e classificarla in base alla somiglianza con altre proteine.

Ad esempio quando è stato scoperto il gene della fibrosi cistica, la sequenza ha immediatamente suggerito che la proteina CF fosse un canale della membrana cellulare.

La sequenza ha suggerito anche che la proteina consentisse il passaggio selettivo di sali attraverso la membrana.

IL GENOMA

Il genoma è l'intero patrimonio genetico di un organismo contenuto nel DNA.

Ad eccezione dei globuli rossi maturi del sangue (che non hanno nucleo) ciascuna cellula dell'organismo possiede un'intera copia del genoma.

La mappa completa del nostro patrimonio genetico, nonché del punto dove si trovano i singoli geni, è stata definita nell'Aprile 2003.

Lo studio del genoma continua cercando di individuare la funzione svolta da ciascuno dei 30-40.000 geni del corpo umano, nonché della loro sequenza di DNA.

Una volta completato, lo studio sarà utilizzato per diagnosticare tutte le malattie che derivano da un difetto genico e porvi rimedio mediante la farmacogenomica oppure la terapia genica.

LE MUTAZIONI

Le mutazioni sono modificazioni nella codifica del DNA che ostacolano la funzione normale delle proteine e quindi causano problemi alla salute.

Ecco un esempio di sequenza normale e mutata del gene della fibrosi cistica:

ATT ATC ATC TTT GGT GTT TCC (sequenza normale)

ATT ATC TTT GGT GTT TCC (sequenza mutata)

In questo esempio mancano 3 basi (ATC) nella sequenza del DNA che causano la perdita di un aminoacido nella proteina della fibrosi cistica.

NOMENCLATURA DELLE MUTAZIONI:

Un gene può mutare con modalità diverse e ogni alterazione della sequenza è classificata da una nomenclatura che descrive il cambiamento avvenuto a livello nucleotidico o della sequenza aminoacidica.

Ogni aminoacido viene indicato da una lettera come segue:

A=Alanina	M=Metionina	X=Codone di stop
C=Cisteina	N=Asparagina	
D= Acido aspartico	P=Prolina	
E=Acido glutammico	Q=Glutammina	
F=Fenilalanina	R=Arginina	
G=Glicina	S=Serina	
H=Istidina	T=Treonina	
I=Isoleucina	V=Valina	
K=Lisina	W=Triptofano	
L=Leucina	Y=Tirosina	

Sostituzione di aminoacidi:

La nomenclatura R117H indica che in posizione 117 della sequenza aminoacidica un'arginina è stata sostituita da una istidina.

La nomenclatura G542X indica che in posizione 542 della sequenza aminoacidica una guanina è stata sostituita da un segnale di stop.

Sostituzione di nucleotidi:

La nomenclatura 1162(G->A) indica che in posizione 1162 della sequenza nucleotidica una guanina è stata sostituita da un'adenina.

Delezioni e inserzioni:

La nomenclatura Delta-F508 indica che la tripletta che codifica per l'aminoacido fenilalanina che si trova in posizione 508 è stata deleta.

La nomenclatura nt6232 (del5) indica che sono stati deleti 5 nucleotidi a partire dalla posizione 6232.

La nomenclatura nt409 (insC) indica che dopo il nucleotide in posizione 409 è inserita una citosina.

I POLIMORFISMI

Si definiscono polimorfismi le variazioni genetiche presenti almeno nell'1% della popolazione.

Tali variazioni non alterano le funzioni del prodotto genico, come avviene invece per le mutazioni.

I polimorfismi più conosciuti sono gli SNPs o "Single Nucleotide Polymorphism" (si pronunciano "snips"), i polimorfismi a singolo nucleotide, cioè variazioni di una sola lettera nella sequenza del DNA.

Gli SNPs contribuiscono alle differenze tra le persone.

La maggior parte di essi non ha effetti, altri causano piccole differenze nelle caratteristiche di minor conto, come l'aspetto fisico, mentre altri influenzano il rischio di alcune malattie.

Ecco un esempio di SNP:

CGGTACT**T**GAGGCTA individuo 1

CGGTACT**C**GAGGCTA individuo 2

LE MALATTIE GENETICHE

Si può sostenere che praticamente ogni malattia ha una componente genetica.

Le malattie genetiche sono causate da alterazioni nel DNA di un individuo e si possono suddividere in:

1. MALATTIE SEMPLICI O MENDELIANE

Sono quei disturbi causati da una mutazione in un singolo gene.

Appartengono a questa categoria circa 6.000 malattie rare come la Fibrosi cistica, la Distrofia muscolare di Duchenne, il Retinoblastoma ecc...

2. MALATTIE MULTIFATTORIALI

Sono le malattie che originano dall'interazione di uno o più geni con fattori ambientali.

Appartengono a questa categoria le malattie più comuni nella società occidentale, come il tumore, il diabete, l'asma ecc...

Le malattie genetiche possono inoltre essere:

Monogeniche

Se i difetti sono presenti in un solo gene

Poligeniche

Se i difetti sono presenti su più geni

Cromosomiche

Se le malattie sono causate da alterazioni nel numero e nella struttura dei cromosomi

Mitocondriali

Se le malattie sono causate da alterazioni genetiche nel DNA dei mitocondri

Vediamole nei dettagli:

LE MALATTIE MONOGENICHE

Si possono trasmettere con tre modalità diverse:

Autosomica dominante

Si verifica quando la presenza di un solo allele alterato è sufficiente per dare origine alla malattia.

E' come se l'allele alterato dominasse su quello normale.

Per questa modalità di trasmissione non esistono portatori sani.

Autosomica recessiva

Perché si verifichi la malattia è necessario che entrambi gli alleli siano alterati.

In questo caso possono esistere portatori sani.

- Legata al cromosoma X

Si verifica quando l'alterazione riguarda geni contenuti nel cromosoma X.
Non esistono portatori sani maschi.

LE MALATTIE CROMOSOMICHE

Le malattie causate da anomalie cromosomiche sono tra le più importanti cause di morte prenatale o di malattie congenite.

Derivano da variazioni nel numero dei cromosomi o da alterazioni nella loro struttura.
Abbiamo quindi:

Trisomie

Quando è presente un cromosoma in più (è il caso della Sindrome di Down)

Monosomie

Quando è assente un cromosoma (ad esempio la Sindrome di Turner)

Delezione

Cioè la perdita di un segmento di cromosoma.

I portatori di tali aberrazioni presentano spesso difetti congeniti e ritardo mentale.

Una delezione sul cromosoma 5 è per esempio responsabile della malattia del Cri du Chat.

Traslocazione

Consiste nel trasferimento di segmenti tra cromosomi diversi.

Se in questo processo non viene perso DNA la traslocazione è detta "bilanciata" e in questo caso gli eterozigoti sono clinicamente normali, ma rischiano di dare alla luce figli affetti.

LE MALATTIE MITOCONDRIALI

I mitocondri (cioè le centrali energetiche della cellula) sono dotati di un proprio DNA, con caratteristiche molto diverse da quello contenuto nei cromosomi del nucleo.

Il DNA mitocondriale contiene l'informazione per la fabbricazione di proteine importanti nel funzionamento del mitocondrio.

Non tutte le malattie mitocondriali dipendono da un'alterazione del DNA dei mitocondri.

Molte sono dovute ad alterazioni in geni nucleari e si trasmettono come malattie monogeniche.

PIU' GENI UNA MALATTIA, UN GENE PIU' MALATTIE

Considerando il numero totale di geni umani (30-40 mila circa), è relativamente piccolo (poche migliaia) il numero dei geni malattia dei quali si hanno conoscenze soddisfacenti. Inoltre appare molto complesso il passaggio dall'analisi dei geni alla comprensione della patogenesi di una malattia.

ETEROGENEITA' GENETICA

Una prima acquisizione fornita dalla decodificazione del genoma umano è la scoperta che una stessa malattia può essere causata da mutazioni in geni diversi.

Questo fenomeno è una conseguenza del fatto che molti geni lavorano in cooperazione all'interno di una stessa via metabolica e l'alterazione di uno o dell'altro di questi crea una disfunzione dell'intero meccanismo, causando lo stesso fenotipo.

Per affrontare questa situazione si può migliorare la correlazione tra il genotipo e il fenotipo attraverso una caratterizzazione approfondita che permetta di rilevare differenze all'interno di un fenotipo considerato omogeneo.

Possono così derivare indicazioni sulla presenza di geni diversi coinvolti nello sviluppo della stessa malattia.

E' indispensabile inoltre migliorare la diagnosi, approfondendola il più possibile, per conoscere e identificare i geni-malattia e l'eterogeneità delle loro mutazioni.

ETEROGENEITA' ALLELICA

Si verifica quando condizioni classificate a livello clinico come distinte originino da mutazioni dello stesso gene.

Queste mutazioni possono compromettere solo parzialmente la funzione della proteina, dando origine a fenotipi distinti eventualmente più attenuati.

I TUMORI COME MALATTIE GENETICHE

I tumori sono tutti, invariabilmente, malattie genetiche propriamente dette, in quanto è ormai universalmente riconosciuto che sono causati da alterazioni genetiche. I geni, come già detto sopra, dirigono la biosintesi delle proteine. Tra queste proteine ve ne sono alcune in grado di controllare la crescita stessa delle cellule: è ovvio che tutte le cellule devono moltiplicarsi in alcune fasi della nostra vita (come ad esempio durante l'accrescimento oppure per rimpiazzare i milioni di cellule che perdiamo ogni giorno) ma devono anche essere in grado di arrestare tale moltiplicazione al momento giusto. Alterazioni nei geni che dirigono la biosintesi delle proteine responsabili del controllo della crescita cellulare causano i tumori. Un famoso ricercatore statunitense, Vogelstein, ha formulato qualche anno fa una teoria che a tutt'oggi è alla base dell'oncologia moderna: i tumori sono malattie genetiche multistep: con ciò si intende che non è sufficiente una sola alterazione genetica, ma ne occorrono diverse, che devono accumularsi nella stessa cellula, affinché questa origini una massa tumorale. Il numero preciso di eventi necessari è la loro natura sono concetti chiari solo per alcuni tipi di tumore (quelli più diffusi e quindi più studiati); per gli altri, la ricerca è ancora in corso: recenti progressi nel campo delle biotecnologie lasciano sperare che tali ricerche possano condurre presto anche alla definizione di terapie mirate e personalizzate. Una piccola percentuale di tumori, infine, sono ereditari: in questo caso la teoria di Vogelstein (perfezionata poi da un altro eminente studioso, Knudson), prevede che la prima delle alterazioni genetiche viene ereditata direttamente dai genitori; in pratica, se uno o entrambi i genitori sono portatori di una alterazione germinale (presente cioè negli ovociti o negli spermatozoi) di tipo tumorale, tutte le cellule del figlio risulteranno portatrici di quella alterazione; per fare un esempio, è come se questo bambino nasca già al primo piano di un palazzo di 5 piani dove all'ultimo piano noi collochiamo il momento in cui si sviluppa il tumore: certo, questo bambino sarà più svantaggiato rispetto ai suoi amici che partono dal piano terra, ma non svilupperà necessariamente il tumore, essendo necessario l'accumulo di altre mutazioni (multistep) in una certa cellula prima che l'evento accada.

I TEST GENETICI

Sono disponibili a oggi numerosi test genetici.

Vediamo i più comuni:

IL CARIOTIPO

Il Cariotipo è l'insieme del corredo cromosomico di un individuo.

L'analisi del cariotipo permette di evidenziare eventuali anomalie cromosomiche, sia numeriche (quali trisomie, monosomie), che strutturali (traslocazioni, delezioni ed inversioni).

Il materiale genetico, il DNA, si presenta durante l'accrescimento cellulare, come un ammasso disorganizzato non analizzabile.

Al momento della divisione, esso si condensa in strutture ordinate, i cromosomi, che sono invece analizzabili.

Per la determinazione del cariotipo, le cellule vengono bloccate in un momento particolare della divisione: la metafase.

In metafase infatti, i cromosomi si presentano come strutture ben definite, facilmente individuabili e riconoscibili al microscopio.

Dopo aver bloccato le cellule in metafase i cromosomi vengono colorati con sostanze che si fissano selettivamente a determinate zone cromosomiche, dando luogo ad un caratteristico aspetto a bande: bande Q, G o R secondo la tecnica di colorazione utilizzata. La fase successiva comprende l'osservazione al microscopio: i cromosomi vengono contati, analizzati e fotografati.

Dalle fotografie i cromosomi vengono poi appaiati a due a due in base alle dimensioni, alla posizione del centromero (una strozzatura del cromosoma) e al bandeggio.

Si arriva così alla determinazione del cariotipo.

Ecco le principali anomalie riscontrabili da un esame del cariotipo:

- Sindrome di Down
- Trisomia 18
- Trisomia 13
- Trisomia 8
- Sindrome di Klinefelter
- Sindrome di Turner
- Sindrome di Edwards
- Sindrome di Patau

L'esame strutturale dei cromosomi permette inoltre di rilevare la presenza di anomalie di struttura originate da rotture cromosomiche seguite da riarrangiamenti.

Queste anomalie possono portare o meno alla perdita di materiale genetico che può originare diversi quadri patologici.

IL CARIOTIPO AD ALTA RISOLUZIONE

Questa versione del cariotipo Viene eseguita in caso di valutazione di anomalie congenite e difetti neonatali, ritardo mentale, ritardo della crescita, infertilità, criptorchidismo, ipogonadismo, amenorrea primaria, genitali anormali od ambigui, patologie mieloproliferative, leucemia mieloide cronica, predizione e conferma della remissione e della recidiva leucemica, studio degli stati preleucemici, neoplasie, aborti ricorrenti, sospetto di sindrome di Turner e sindrome di Klinefelter, segni clinici di disordini cromosomici.

Un cariotipo per essere definito ad alta risoluzione deve essere eseguito almeno a 450 bande.

L'ESAME DEI TELOMERI

Questo esame dà indicazioni sull'integrità del corredo cromosomico e sulla possibilità che i cromosomi siano soggetti a fondersi tra loro in modo non convenzionale (i telomeri sono le estremità dei cromosomi e la loro integrità determina la stabilità dei cromosomi stessi).

CGH (COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDIZATION)

Si tratta di un esame di ultima generazione tramite il quale è possibile individuare tutte le possibili variazioni genetiche tra il genoma del paziente ed un genoma che si presuppone normale.

La sua variante Array CGH consente di ottenere immediatamente informazioni sulla localizzazione cromosomica della piccola variazione genetica eventualmente evidenziata tra il genoma del paziente ed un genoma che si presuppone normale.

ALTRI TEST GENETICI

Vi è inoltre la possibilità di confermare la diagnosi per molte malattie genetiche, tra le quali:

- Distrofia miotonia
- Distrofia muscolare di Duchenne
- Corea di Huntington
- Sindrome dell'X fragile
- Fibrosi cistica
- Sindrome di Prader-Willy
- Sindrome di Angelman

E molte altre...

LA RICERCA

L'influenza genetica nelle malattie è molto variegata e complessa ed è quindi indispensabile trovare strategie in grado di risolvere le difficoltà legate alla decodificazione delle basi biologiche delle malattie stesse.

Per raggiungere questi obiettivi la ricerca dovrà essere orientata verso alcuni traguardi prioritari:

1. Studiare i genomi di altri organismi, perché dal confronto con il genoma umano possono scaturire osservazioni importanti.
2. Analizzare la funzione di tutti i geni a livello cellulare e tissutale
3. Comprendere le interazioni tra i geni
4. Definire le basi biologiche delle malattie rare che potrebbero essere tali proprio per la complessità dei meccanismi necessari a scatenarle.
5. Sviluppare test utili e nuove terapie da trasferire nella clinica.

APPLICAZIONI FUTURE

LA TERAPIA GENICA

Una delle future applicazioni delle recenti conquiste della genetica sarà probabilmente la terapia genica.

Essa consente di trasferire materiale genetico allo scopo di prevenire o curare una malattia.

Nel caso delle malattie genetiche in cui un gene è difettoso o assente, la terapia genica consente principalmente nel trasferire la versione funzionante del gene nell'organismo del paziente, in modo da rimediare al difetto.

In altre patologie invece l'obiettivo è di uccidere in modo mirato le cellule patologiche (ad esempio la terapia genica contro il cancro).

Dal 2002 è disponibile la terapia genica per curare i casi di SCID-ADA (una grave forma di immunodeficienza ereditaria) ma da allora, nonostante gli indubbi progressi raggiunti sono ancora pochissimi i tentativi di terapia genica per i quali si possa parlare di successo da un punto di vista clinico.

L'errore della terapia genica fino ad oggi è stato il tentativo di sostituire il gene, dimenticando che la sua funzione è strettamente dipendente dalla presenza di altri fattori non propriamente contenuti nel gene, ma nelle regioni circostanti (ad esempio il coinvolgimento indesiderato di altri geni).

Ad oggi, le numerose ricerche condotte in tutto il mondo hanno soprattutto lo scopo di migliorare le conoscenze biologiche di base e le metodiche di terapia genica affinché possa finalmente diventare uno strumento efficace nelle mani dei medici.

LA FARMACOGENOMICA

Oggi l'analisi genetica è in grado di classificare in maniera più dettagliata alcune malattie, come il tumore del colon e della pelle.

Questo è importante, perché la classificazione più precisa delle malattie può orientare verso la scelta di terapie più appropriate.

Lo stesso approccio diventerà possibile, tra breve, anche per le malattie cardiache, la schizofrenia e molte altre patologie, man mano che saranno meglio comprese le basi genetiche di queste malattie.

La Farmacogenomica identifica l'idea di progettare farmaci su misura per i pazienti, in base alla possibilità di prevederne la risposta individuale, a seconda delle caratteristiche del loro profilo genetico.

Ad esempio i malati di cancro che si sottopongono alla chemioterapia possono ridurre gli effetti collaterali della terapia e migliorare la prognosi sottoponendosi, prima della terapia, all'analisi delle caratteristiche molecolari del loro tumore.

Una migliore comprensione della genetica promette perciò un futuro di cure mediche più precise e personalizzate.

I PROGRESSI DELLA GENETICA

1865

L'Abate Gregorio Mendel con i suoi studi sulle piante di pisello ipotizza per la prima volta l'esistenza di caratteri che possono essere trasmessi da una generazione all'altra in base a leggi rigorose.

1906

La Genetica nasce come materia autonoma di studio e di ricerca.

1910

Prime scoperte sull'ereditarietà, studiando la trasmissione dei caratteri legati al sesso nel moscerino della frutta.

1944

Viene confermato che il DNA e non le proteine (come si pensava allora) è il responsabile dell'ereditarietà.

1953

Il DNA viene descritto come una struttura a doppia elica con 4 basi accoppiate in modo complementare (adenina con timina e guanina con citosina)

ANNI 60

Iniziano i primi studi di citogenetica che permettono di analizzare la trasmissione dei caratteri attraverso i cromosomi.

ANNI 70

Avvento delle tecniche di mappatura che consentono l'identificazione della posizione dei geni sui cromosomi.

Nel 1972 viene costruita anche la prima molecola di DNA e si realizzano i primi esperimenti di clonazione.

ANNI 80 E 90

Identificazione e caratterizzazione delle mutazioni di numerosi geni-malattia, tra cui quelli per la Corea di Huntington, per la distrofia muscolare, per la fibrosi cistica ecc...

In questo periodo inoltre si avviano gli esperimenti in laboratorio per riprodurre sui modelli animali le alterazioni genetiche identificate allo scopo di migliorare la comprensione del fenotipo umano.

Nel 1997 infine viene costruito il primo cromosoma umano artificiale e annunciata la clonazione della pecora Dolly.

IL NUOVO MILLENNIO

Nell'Aprile 2003 viene completato il sequenziamento del genoma umano.

Oggi numerose ricerche al computer utilizzano le banche dati disponibili su internet, nelle quali si possono trovare informazioni sulla funzione e sull'organizzazione di migliaia di geni, che possono essere utilizzate per finalità diagnostiche e terapeutiche.

La pubblicazione della sequenza del genoma umano ha idealmente separato l'era genomica, nella quale si studiava il singolo gene, dall'era post-genomica, dove si studiano interi gruppi di geni che controllano complesse vie metaboliche.

Con questo approccio ci si aspetta di arrivare a comprendere il funzionamento dell'intera cellula.

PICCOLO DIZIONARIO DI GENETICA

ALLELE

Una delle forme alternative di un gene.

APLOTIPO

Termine usato per indicare un gruppo di polimorfismi correlati che sono ereditati insieme.

CARIOTIPO

Insieme delle caratteristiche che identificano un corredo cromosomico.

In particolare: il numero dei cromosomi, la loro grandezza relativa, la lunghezza delle braccia del cromosoma, la posizione del centromero e altre caratteristiche.

CITOGENETICA

Branca della genetica che studia i fenomeni ereditari della cellula.

EPISTASI

Si verifica quando un gene interferisce con l'espressione di un altro gene che si trova in un'altra posizione.

ESONE

Gli esoni rappresentano le sequenze del gene che vengono trascritte nell'RNA messaggero, andando così a costituire il messaggio per la produzione delle proteine.

ESPRESSIONE

Un gene che sia attivo in un certo tessuto si esprime, il che significa che il suo messaggio viene trascritto in RNA messaggero e tradotto in proteina all'interno della cellula.

FARMACOGENOMICA

Applica le informazioni che derivano dall'analisi del genoma (DNA) e dei suoi prodotti (RNA e proteine) per la scoperta e lo sviluppo di farmaci, sulla base delle risposte a livello di cellula, tessuto, individuo e popolazione.

FENOTIPO

Insieme delle caratteristiche morfologiche e fisiologiche di un individuo.

GENE

Una sequenza di DNA che porta il messaggio per la produzione di una proteina

GENE CANDIDATO

Un gene la cui funzione o posizione suggerisce che possa essere coinvolto nello sviluppo di una malattia o nella manifestazione di un carattere.

GENOMA

Tutto il materiale genetico contenuto nei cromosomi di un organismo

GENOTIPO

Rappresenta la costituzione genetica dell'individuo e viene rivelato dall'analisi di tipo molecolare.

LOCUS

Indica la posizione in cui risiede un gene su un cromosoma

MALATTIE MULTIFATTORIALI

Sono le malattie che originano dall'interazione di uno o più geni con fattori ambientali. Appartengono a questa categoria le malattie più comuni nella società occidentale come il tumore, il diabete, l'asma ecc...

MALATTIE SEMPLICI O MENDELIANE

Sono quei disturbi causati da una mutazione in un singolo gene. Appartengono a questa categoria circa 6.000 malattie rare come la fibrosi cistica, la distrofia muscolare di Duchenne, il retinoblastoma ecc...

POLIMORFISMO

L'esistenza, nella popolazione, di uno o più alleli di un gene con una frequenza significativa.

PROTEOMICA

E' lo studio delle proteine.

SNP (SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM)

E' la variazione di una singola base nucleotidica.

TERAPIA GENICA

Si tratta di una procedura sperimentale che ha lo scopo di sostituire, manipolare o supplementare geni che non funzionano o che funzionano male con geni funzionanti in modo corretto.

LA GENETICA SU INTERNET

<http://sigu.accmed.org/>

Società Italiana di Genetica umana.

Il sito mette a disposizione, tra le altre cose, gli ultimi censimenti dei laboratori di genetica umana che operano in Italia con l'elenco delle analisi che realizzano.

www.geneclinics.org (in inglese)

Gene Clinics

E' un sito sponsorizzato dai National Institutes of Health statunitensi con il fine di fornire un'informazione il più possibile corretta sulle malattie genetiche e sulle applicazioni mediche in questo settore.

www.geneca.it

E' un portale dedicato esclusivamente alla genetica del cancro.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM> (in inglese)

E' una banca dati che raccoglie informazioni molto approfondite su tutte le malattie che hanno una componente genetica.

Può essere un valido strumento nella definizione della diagnosi per una malattia che si sospetta essere genetica.

www.telethon.it

E' il sito della fondazione non profit che raccoglie fondi per la ricerca sulle malattie genetiche.

Tra le altre cose si trovano informazioni su malattie, associazioni e centri diagnostici.

http://www.baol.it/rubriche/speciali/specialedna/index_dna.html

E' un inserto speciale di baol.it, motore di ricerca per bambini e ragazzi, pubblicato nel 2003 (in occasione del cinquantenario dalla scoperta del DNA), nel quale viene illustrata con linguaggio didattico la storia della doppia elica.

Si ringrazia il Genetista Dott. Giovanni Buonsanti per la supervisione di questo lavoro.