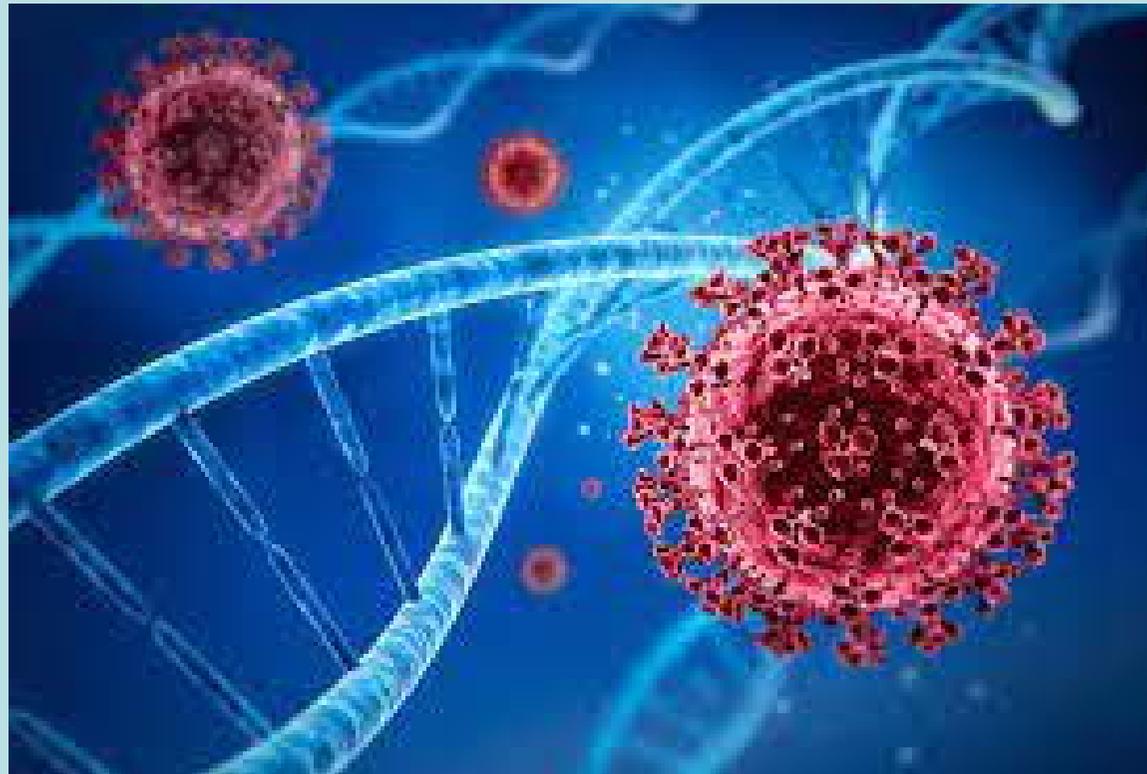


# Genetica

Cosa c'è di nuovo in genetica?



Rita Dougan 2022

# II DNA

Acido desossiribonucleico:

- catena di 3,5 miliardi di molecole chimiche

Funzioni:

- informazioni che regolano la vita di ogni cellula
- trasmissione delle informazioni, con cambiamenti minimi, ma importanti per l'evoluzione, alle generazioni successive

# II DNA

Le informazioni sono trasmesse attraverso un codice



codice genetico



oggi conosciamo questo codice



siamo in grado di conoscere tutta la sequenza



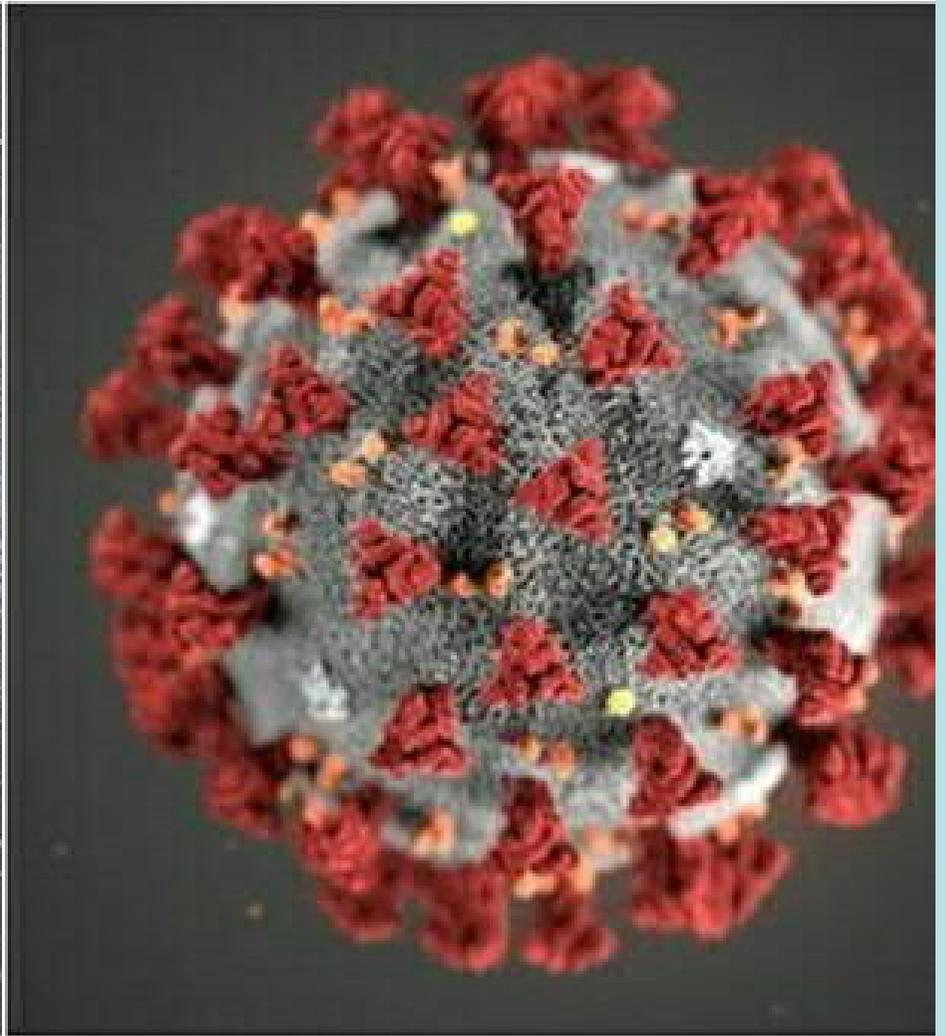
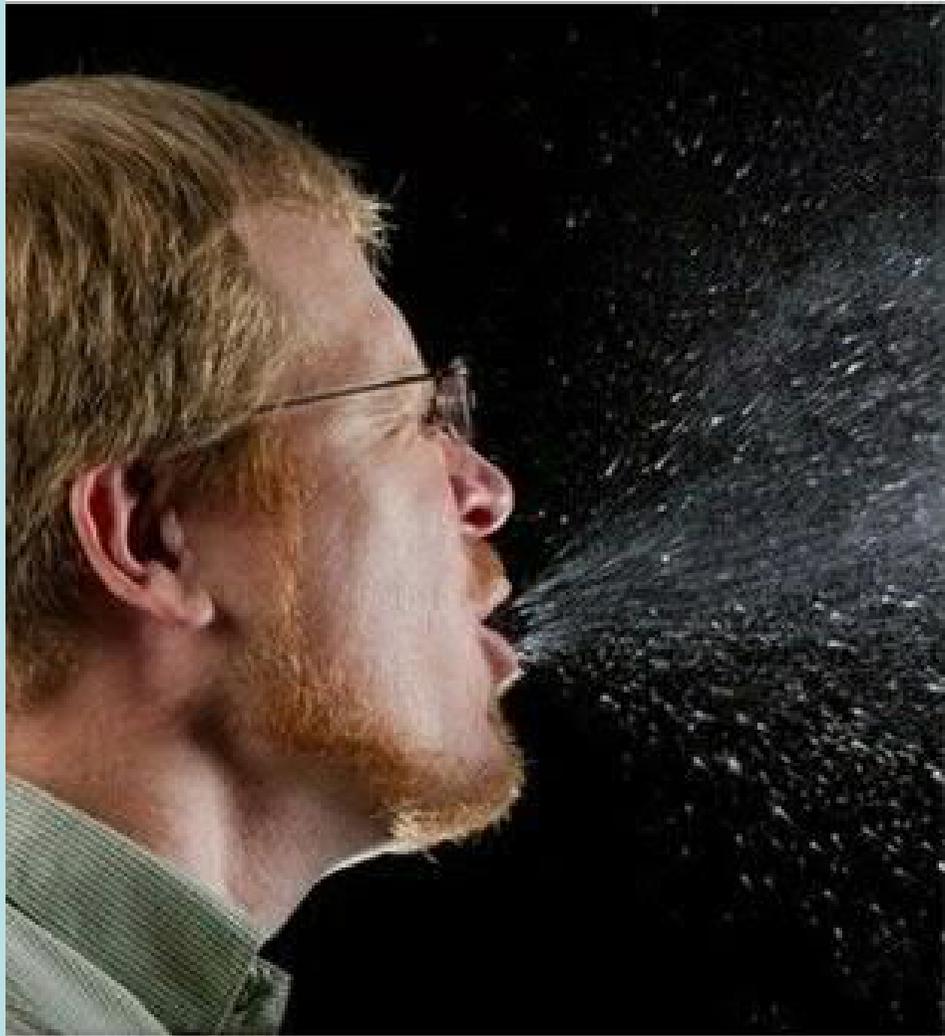
non conosciamo ancora tutto il significato



sfida futura: postgenomica

# Sono passati 2 anni....

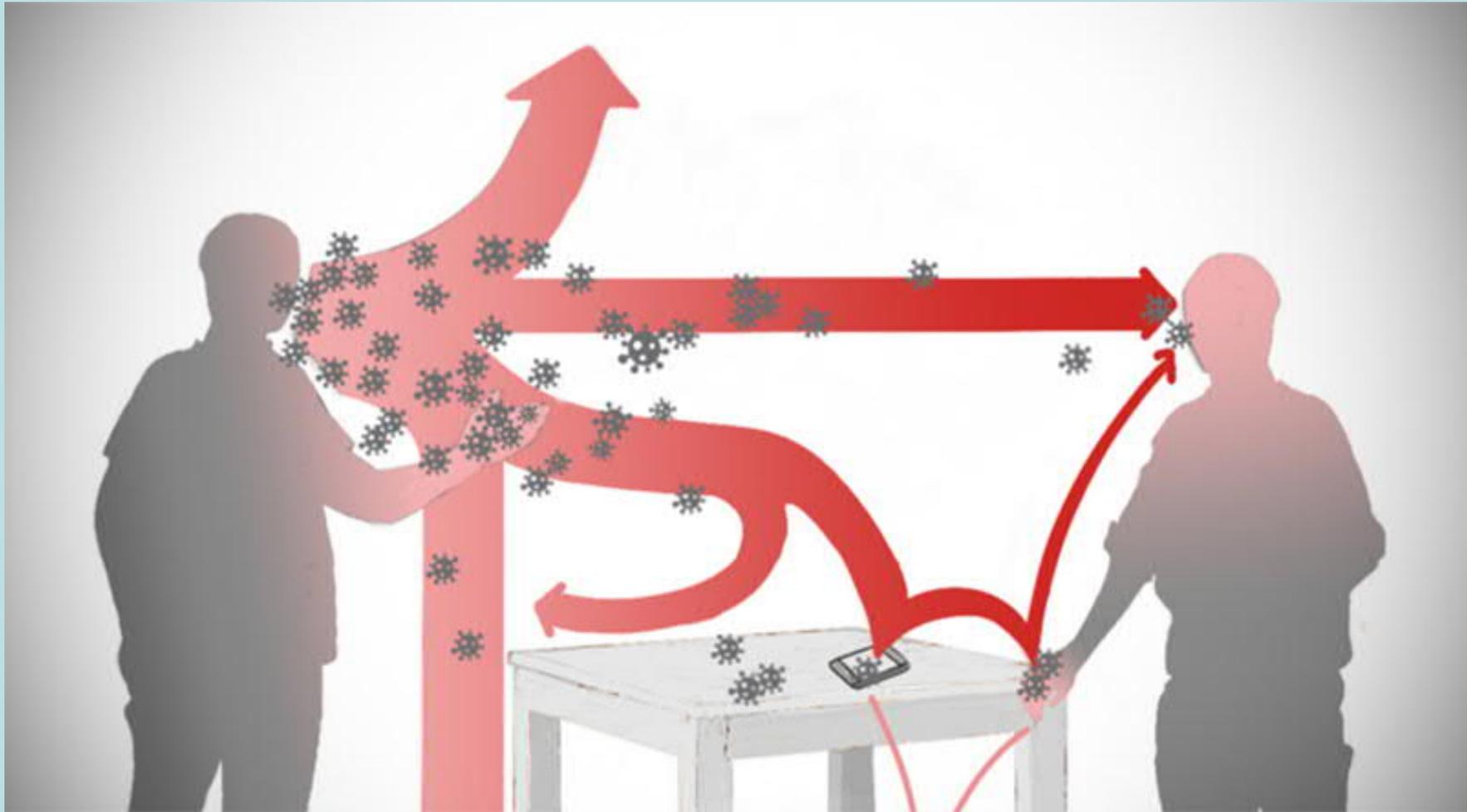
- 17/02/2020 ultima lezione
- 20/02/2020 primo caso a Codogno
- 23/02/2020 quarantena a Wuhan
- 24/02/2020 blocco carnevale e altro
- 29/02/2020 primi casi Trieste
- 01/03/2020 chiuse le scuole
- 09/03/2020 chiusa Terza Età



# Goccioline

**Droplet:** si può tradurre letteralmente con "gocciolina" di saliva o del respiro (reso al plurale con Droplets, goccioline).

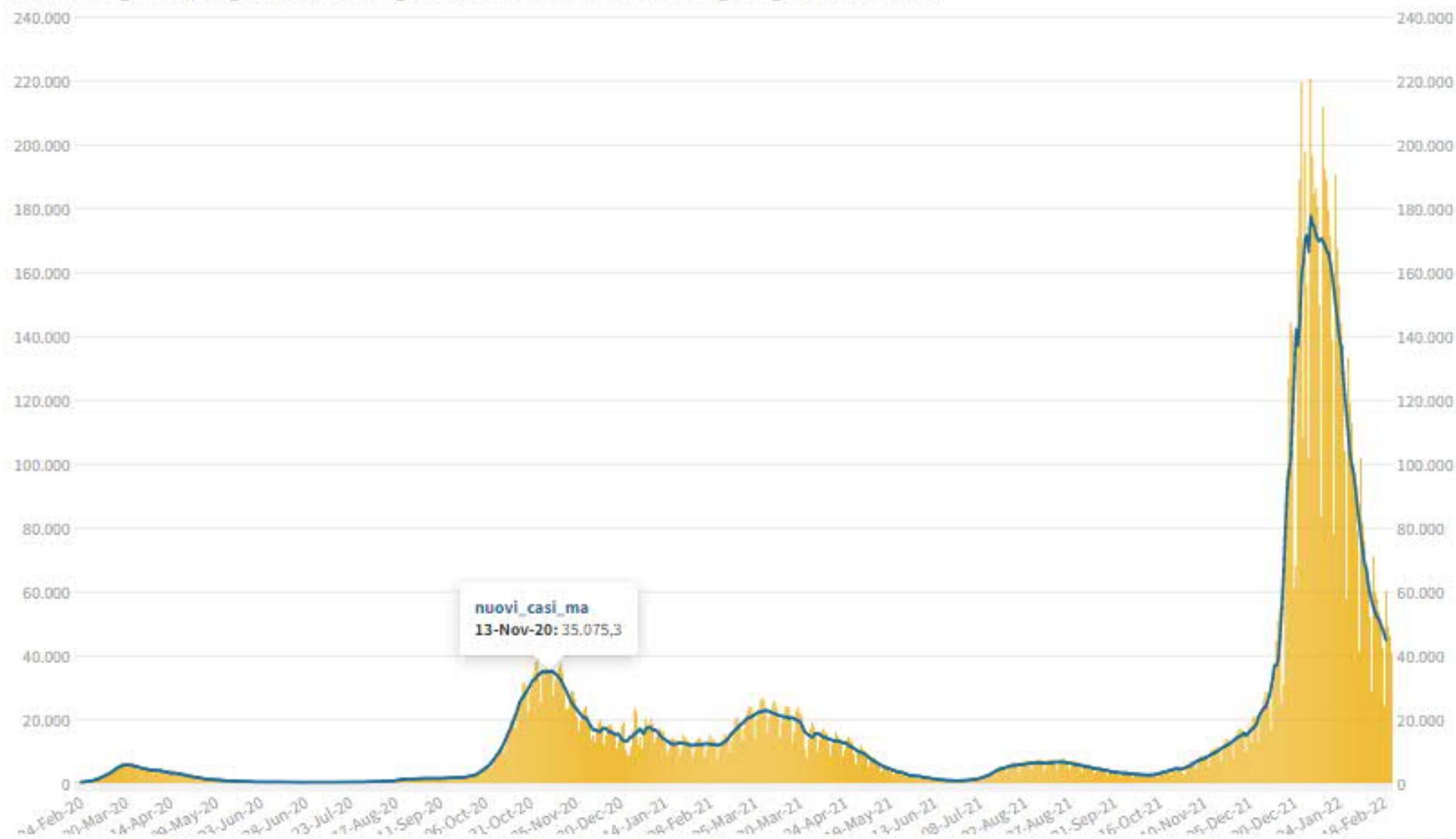
**Flügge:** utilizzato, talvolta, in modo interscambiabile come sinonimo di droplets o goccioline respiratorie. Questo termine deriva dal batteriologo tedesco Carl Flügge che, nel 1899, fu il primo a dimostrare che i microrganismi presenti nelle goccioline espulse dal tratto respiratorio sono un mezzo di trasmissione della malattia



## Italia - Nuovi casi New

By Sky Tg 24 on 24 Feb 2022

Nuovi casi giorno per giorno (colonne gialle) e media mobile dei casi ogni 7 giorni (linea blu)



Fonte: Ministero della Salute

sky tg24

TEMPLATE CREDITS

Line, bar and pie charts by Flourish team

# Confronto 2021 - 2022

26/02/2021

26/02/2022

nuovi casi	446	637
terap. int.	65	13
ricov.	536	215
isolam.	10454	19877
morti	20	6

# Premi Nobel 2020

## Medicina 2020:

è stato assegnato a Harvey J. Alter, Michael Houghton e Charles M. Rice  
per la scoperta del virus dell'epatite C

## Chimica 2020:

è stato assegnato a Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna  
per lo sviluppo del metodo di editing genomico  
CRISPR-Cas9

# Nobel 2020 per la Medicina

L'esistenza dell'epatite C, in origine definita "epatite non A non B", è stata ipotizzata nel 1970 e confermata nel 1989.

Il virus dell'epatite C (HCV) è trasmesso principalmente per contatto diretto con il sangue infetto, spesso dovuto a presidi medici non sterilizzati, trasfusioni di sangue e all'uso di droghe per via endovenosa

È causa di malattie croniche gravi del fegato come la cirrosi e il cancro

Si stima che circa 130-170 milioni di persone al mondo siano infettate dal virus dell'epatite C.

# Nobel 2020 per la Chimica



Emmanuelle Marie Charpentier (Juvisy-sur-Orge, 11 dicembre 1968) è una biochimica, genetista e microbiologa francese, membro dell'Accademia delle scienze e dell'Accademia delle tecnologie.

Nel 2018 ha fondato un istituto di ricerca indipendente, il Max Planck Unit for the Science of Pathogens.

# Nobel 2020 per la Chimica

Jennifer Anne Doudna  
(Washington, 19  
febbraio 1964) è una  
chimica e accademica  
statunitense,  
professoressa di  
Chimica Molecolare  
presso il Dipartimento di  
Chimica e Ingegneria  
Chimica dell'Università  
della California a  
Berkeley.



# Editing classico

Forbici che tagliano il DNA



# Editing genetico

E' la riscrittura del DNA con la tecnica CRISPR-Cas9 che permette

- sia di distruggere un gene responsabile di malattia,
- sia di sostituire un gene malato con un gene sano
- si propone per la cura non solo di malattie genetiche, ma anche di tumori.

# CRISPR

Clustered Regularly Interspaces Short  
Palindromic Repeats

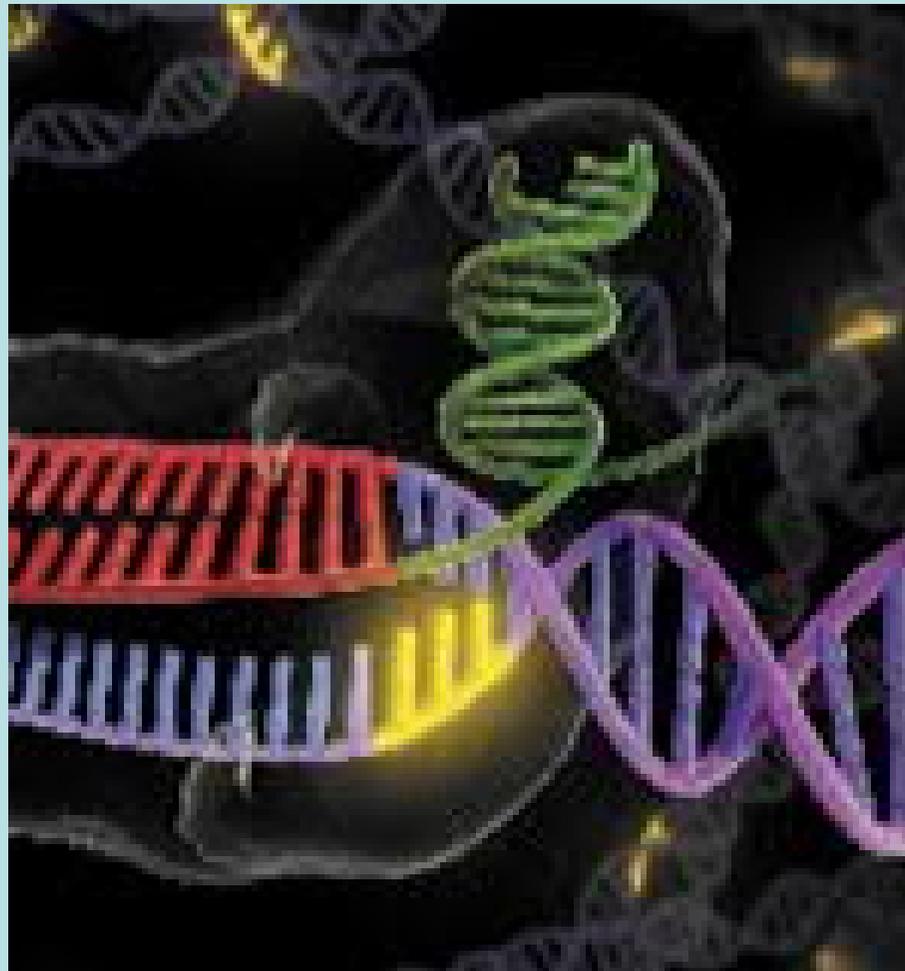
Cas9 (enzima)

CRISPR associated protein 9

# CRISPR

Clustered Regularly Interspaces Short Palindromic Repeats

Tecnica CRISPR (piccolo RNA) + Cas9 (enzima)



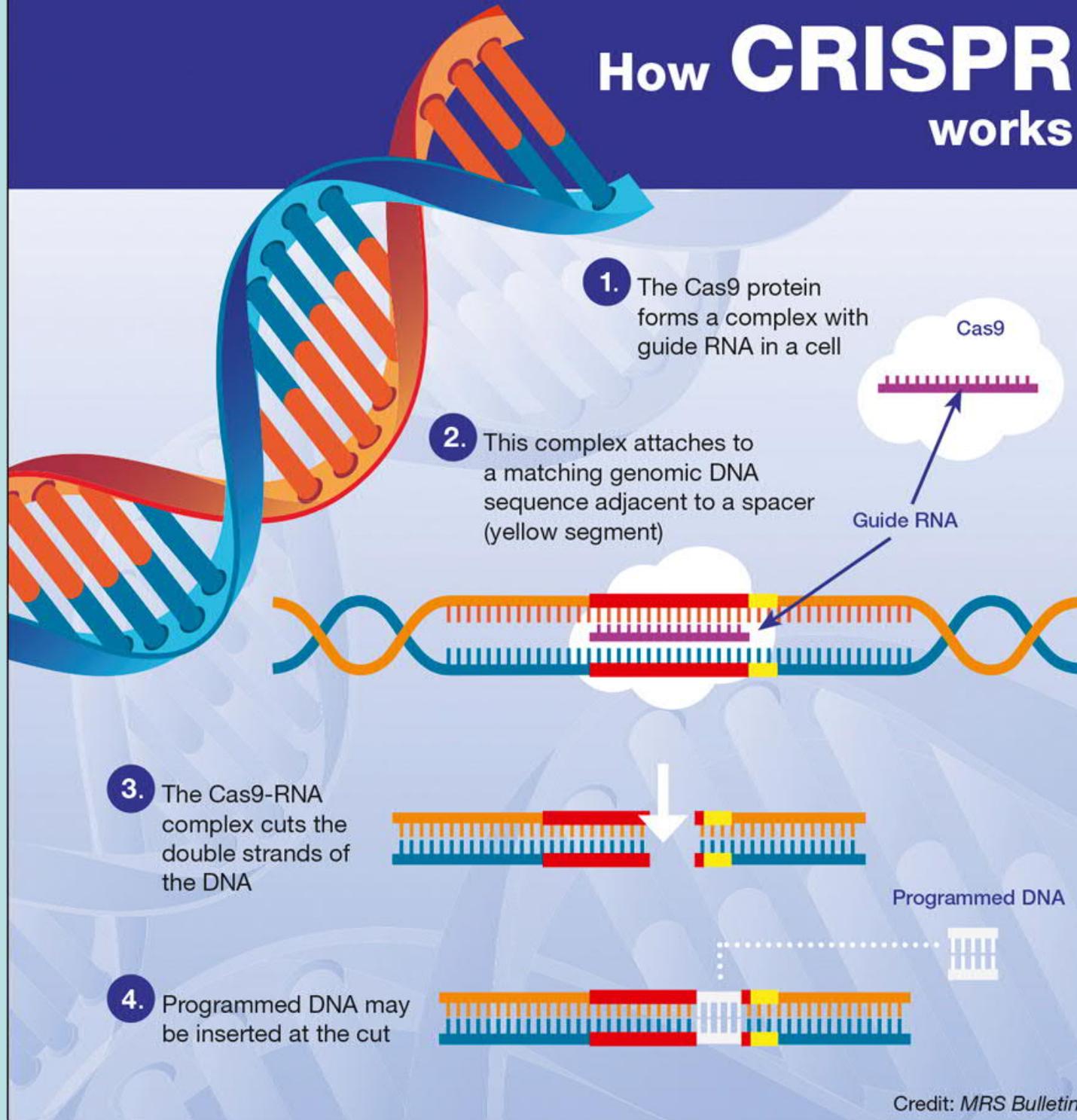
# Editing classico

2012

**Cas9**: Jennifer Doudna ed Emmanuelle Charpentier

- usa una molecola di RNA per guidare Cas9 verso la sequenza genomica da modificare
- recide entrambe le eliche del DNA
- consente ai ricercatori di inattivare il gene preso di mira sfruttando i meccanismi di riparazione del DNA

# How CRISPR works



# Pro e contro

PRO: E' un metodo poco costoso

CONTRO: Può agganciarsi a un frammento di DNA simile, ma non proprio uguale a quello del gene-bersaglio: basta che ci siano pochi nucleotidi (cioè le unità che compongono il genoma) diversi e l'RNA si confonde.

L'enzima Cas9 entra in azione e taglia il DNA anche in punti non voluti

# Premi Nobel 2021

**Chimica 2021** è stato assegnato a:

Benjamin List e a David MacMillan, per aver sviluppato indipendentemente uno dall'altro l'**organocatalisi asimmetrica**

**Medicina 2021** è stato assegnato a

David Julius e Ardem Patapoutian, per aver scoperto i **sensori** che ci permettono di avvertire il caldo, il freddo e la pressione, alla base del senso del tatto.

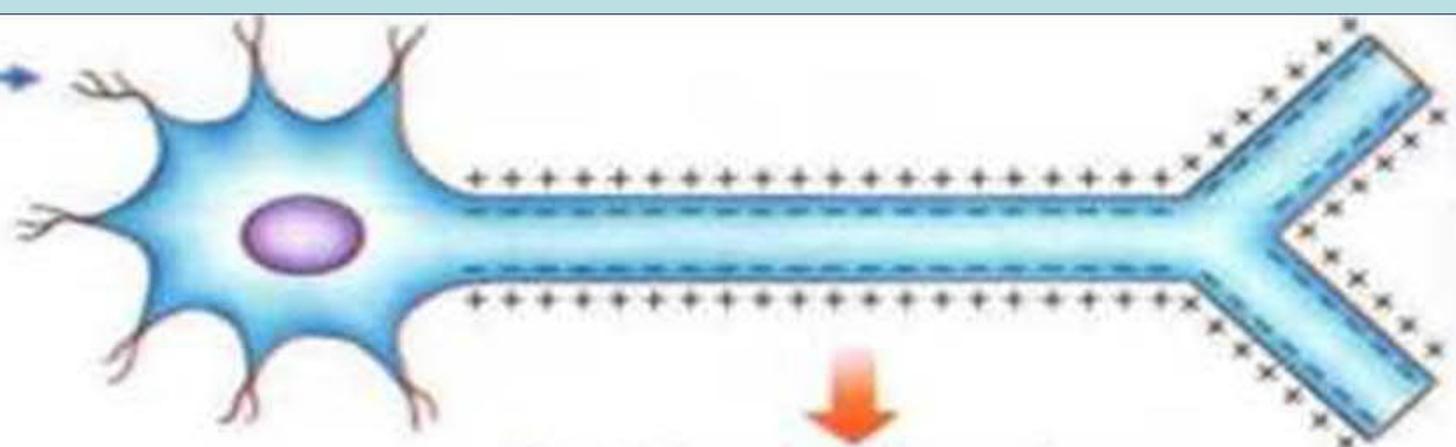
# Catalisi

- In chimica, la **catalisi** è la modifica della velocità di una reazione attraverso l'inserimento, nella reazione stessa, di una sostanza che non si consuma. Questa sostanza, il **catalizzatore**, può essere di varia natura
- Fino al 2000 i catalizzatori in uso appartenevano prevalentemente a due categorie, i **metalli** e gli **enzimi**.
- I catalizzatori scoperti separatamente dai 2 scienziati sono **piccole molecole organiche**

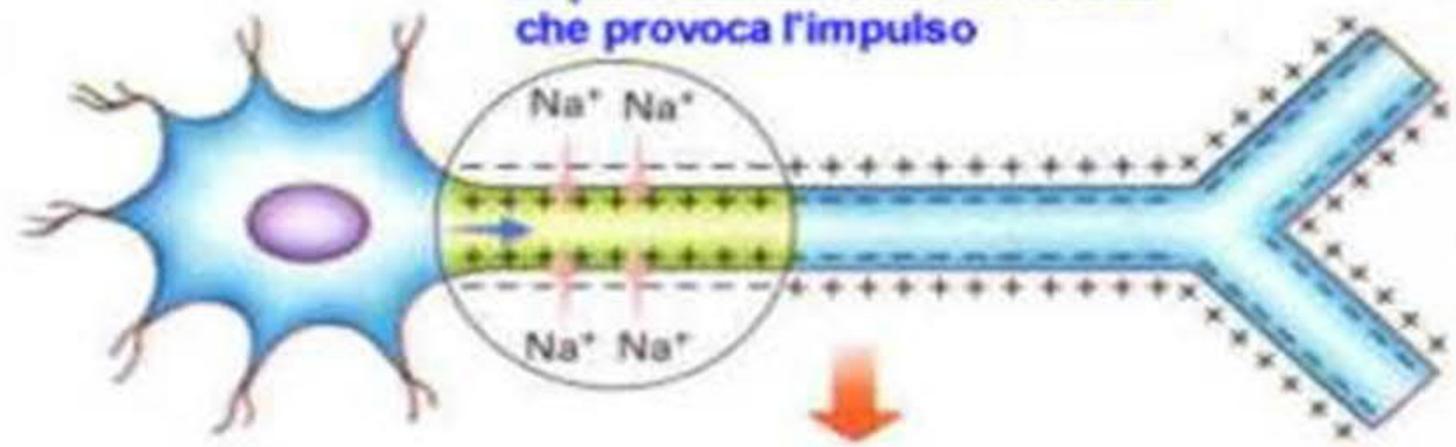
# Organocatalisi asimmetrica

- Un metodo per rendere più economici ed ecocompatibili certi processi chimici e per indirizzarli a produrre esattamente ciò che serve
- L'organocatalisi è indispensabile soprattutto nel settore farmaceutico, in cui bisogna costruire molecole molto complesse e con una simmetria molto specifica.
- Esempi: la sintesi della vitamina E, la sintesi dell'Aliskirene, un farmaco ipertensivo molto diffuso e commercializzato nel 2007 da Novartis come Rasilez.

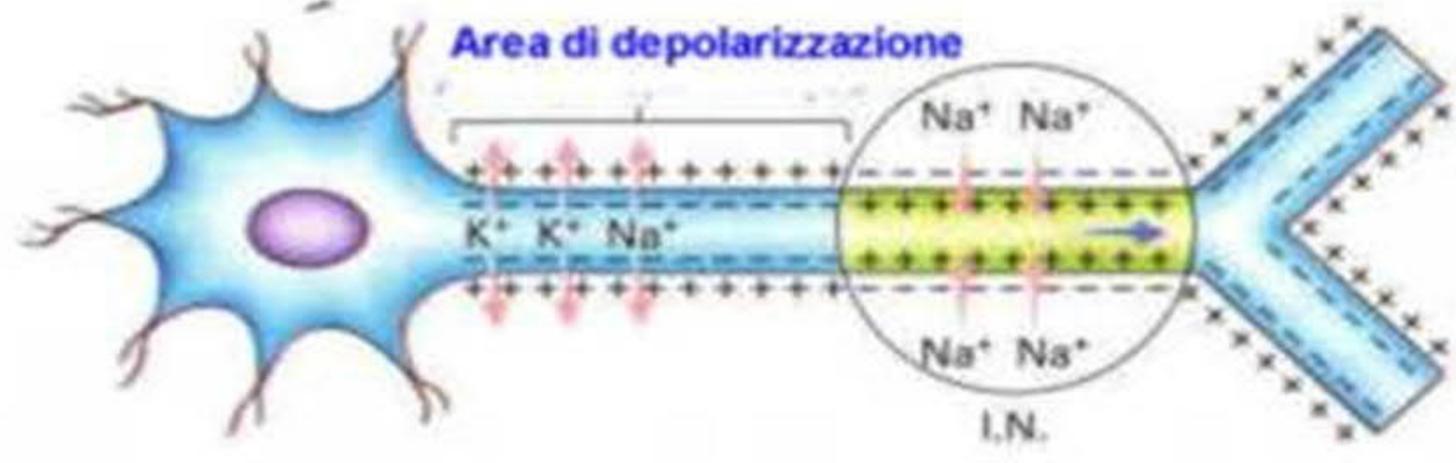
Stimolo →



Depolarizzazione di membrana  
che provoca l'impulso



Area di depolarizzazione



# Nobel 2021 per la Medicina

David Jay Julius  
Fisiologo statunitense  
(n. New York 1955).  
Laureato in Biologia al  
MIT di Boston, dottore  
di ricerca all'università  
della California di  
Berkeley e borsista  
post-dottorato presso la  
Columbia University di  
New York, attualmente  
è professore  
all'università della  
California di San  
Francisco



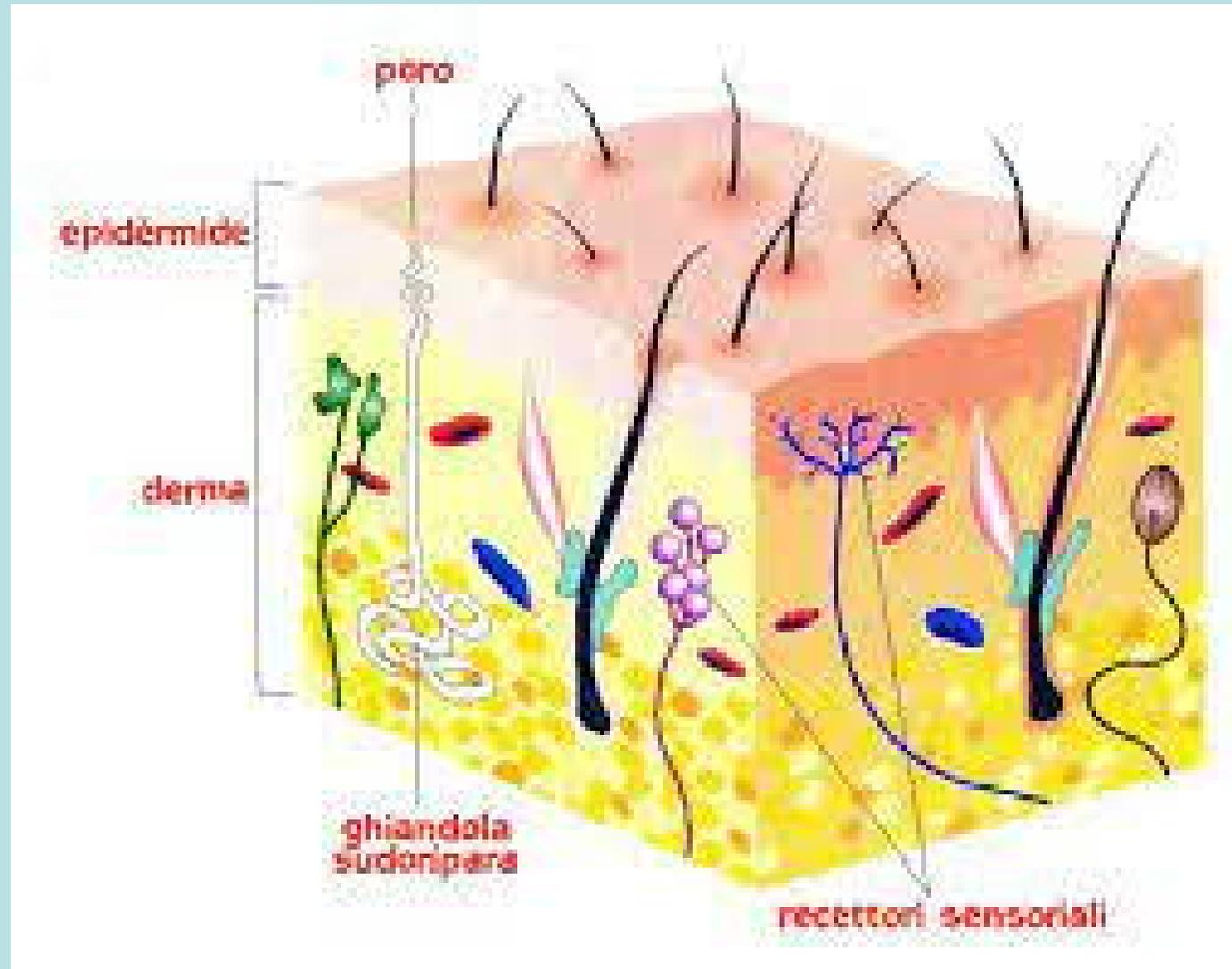
# Nobel 2021 per la Medicina

Ardem Patapoutian

Nato a Beirut nel 1967 da una famiglia di origine armena, è emigrato negli Stati Uniti fuggendo dalla guerra del 1982; laurea in Scienze presso l'Università della California, dottorato in Biologia presso il California Institute of Technology nel 1996, dopo un post-dottorato ha lavorato presso il Novartis Institute of Genomics; ora fa parte dello Scripps Research Institute.



# Recettori sensoriali



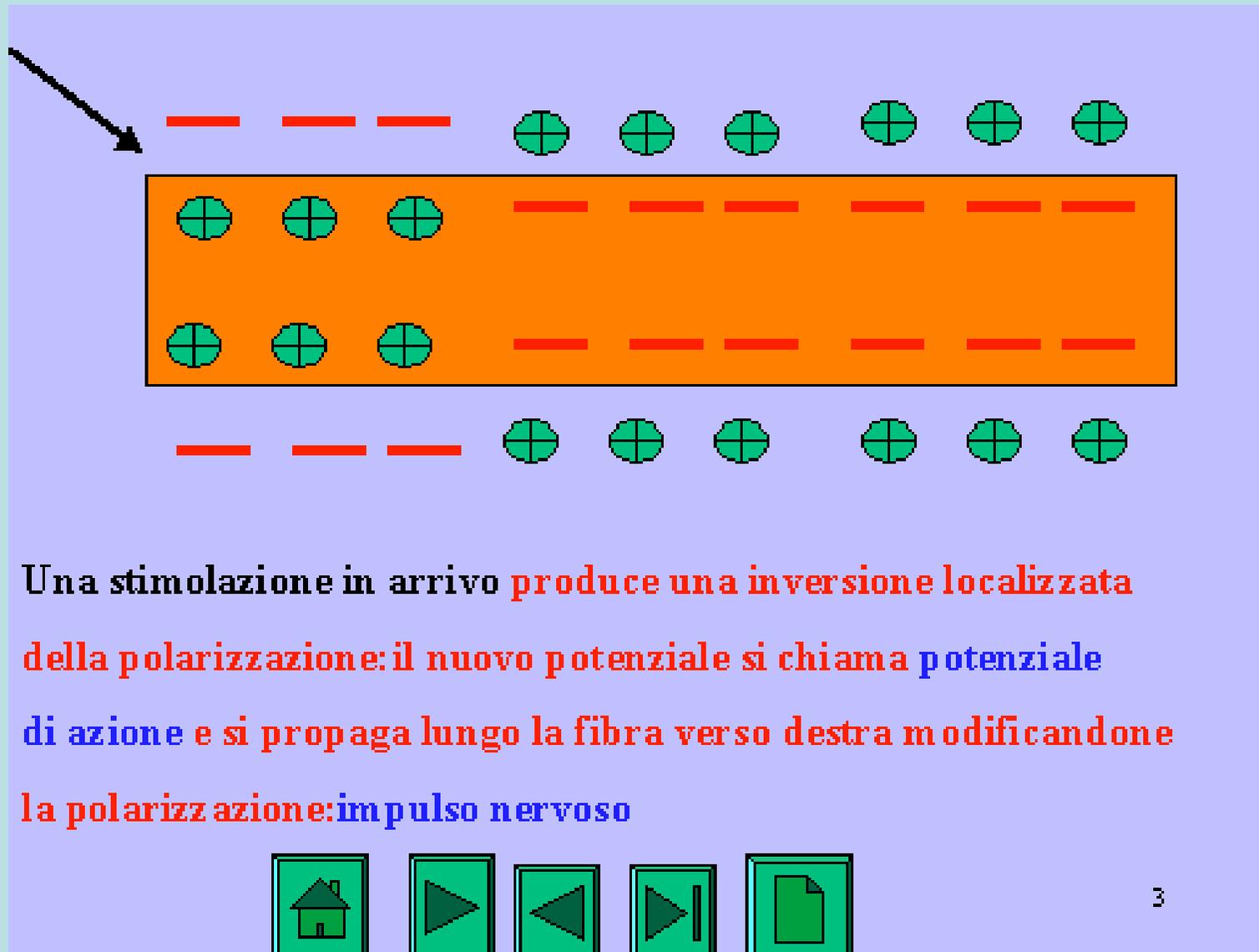
# Percezione sensoriale

Cosa succede quando la pelle e un oggetto entrano in contatto?

Cosa fa scattare la comunicazione al nostro cervello attraverso i nervi?

Queste sono le domande a cui David Julius e Ardem Patapoutian hanno risposto

# Impulso nervoso



# Uno studio sul peperoncino...

Anni '90: **David Julius**, professore presso l'Università della California, conduce con il suo team uno studio sul peperoncino



sulla sensazione di calore che si prova quando si entra in contatto con un peperoncino piccante



responsabile di queste sensazioni è la **capsaicina** contenuta nel peperoncino

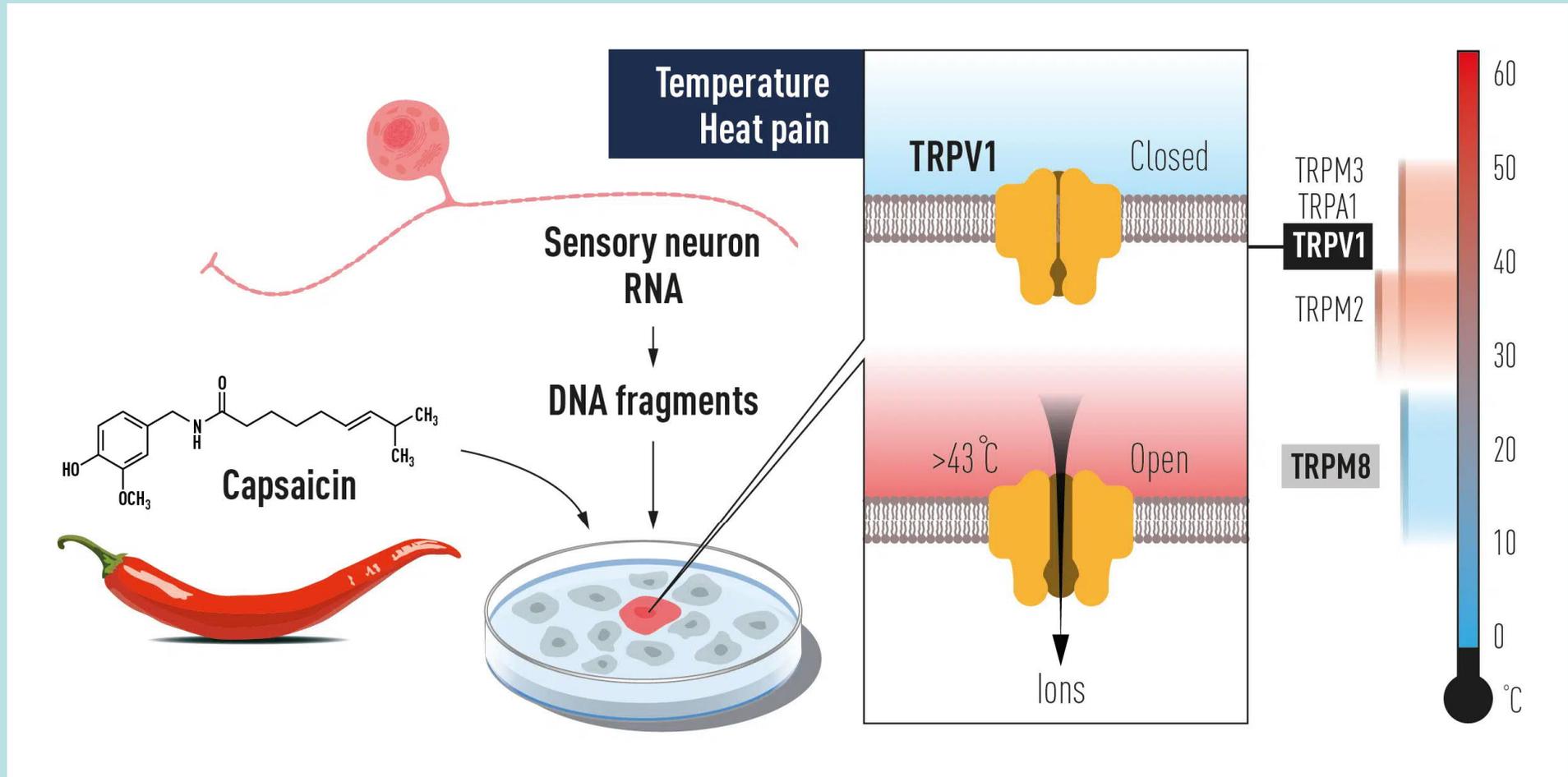


se si percepiscono calore e bruciore, ci devono essere dei recettori specifici nelle cellule nervose in grado di attivarsi in presenza della capsaicina.

# ...con l'ingegneria genetica

1. creare una libreria di milioni di frammenti di DNA corrispondenti ai geni espressi nei neuroni sensoriali che reagiscono al dolore, al calore e al tatto
2. ipotesi che all'interno di questi milioni di frammenti ci fosse anche quello che codifica per la proteina sensibile alla capsaicina
3. inserire i geni di questa raccolta in cellule che normalmente non reagiscono alla capsaicina
4. individuare la relativa proteina del canale ionico, identificata come il recettore TRPV1, presente sulle membrane delle cellule sensibili al calore

# La ricerca di David Julius



# Recettore per il calore TRPV1

TRPV1 è una proteina-canale:

si attiva quando la temperatura sale oltre i 43°C

↓  
fa entrare nella cellula ioni portatori di carica positiva

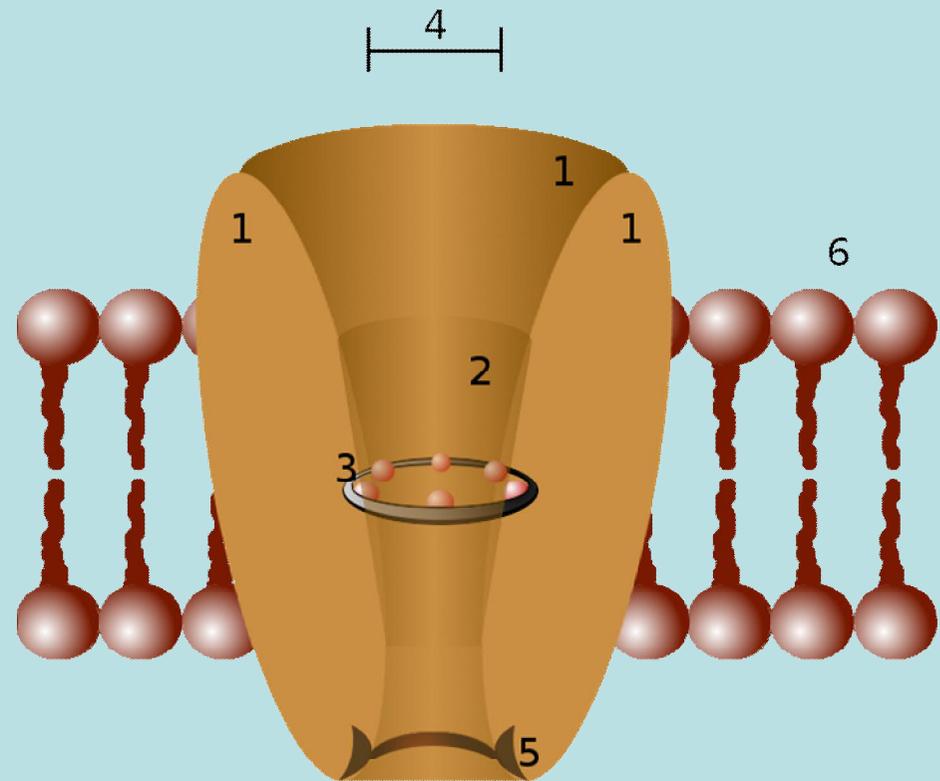
↓  
si innesca un impulso nervoso

↓  
arriva fino al cervello

↓  
determina la percezione di dolore collegata alle temperature elevate.

# Proteina canale / canale ionico

- Un canale ionico è una proteina trans-membrana (cioè attraversa la membrana cellulare) che permette il passaggio di determinati ioni dall'esterno all'interno della cellula o viceversa.
- .Rappresentazione schematica di un canale ionico: 1 - subunità proteiche (tipicamente 4 o 5 per canale), 2 - vestibolo esterno, 3 - filtro selettivo, 4 - diametro del filtro selettivo, 5 - sito di fosforilazione, 6 - membrana cellulare.



# Recettore per il freddo TRPM8

Julius ha anche identificato in seguito il recettore per il freddo

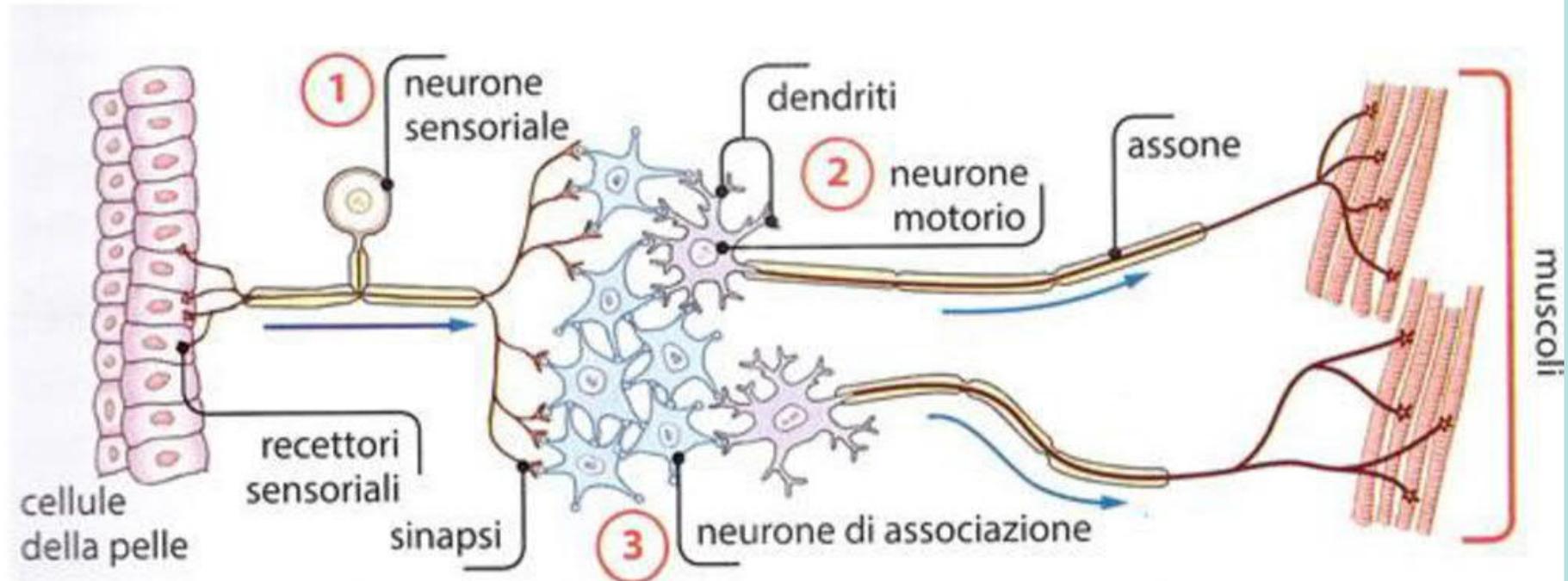


utilizzando questa volta il **mentolo** per stimolare le sue cellule



è stato chiamato chiamato **TRPM8**

# Il Sistema Nervoso



1. Neurone sensoriale
2. Neurone motorio
3. **Neuroni di associazione:** elaborano l'informazione e collegano i neuroni sensoriali con quelli motori.

# Il tatto

Gli studi del gruppo di Patapoutian si sono concentrati

sul **tatto**:

cellule in coltura

stimolate meccanicamente, con una micropipetta

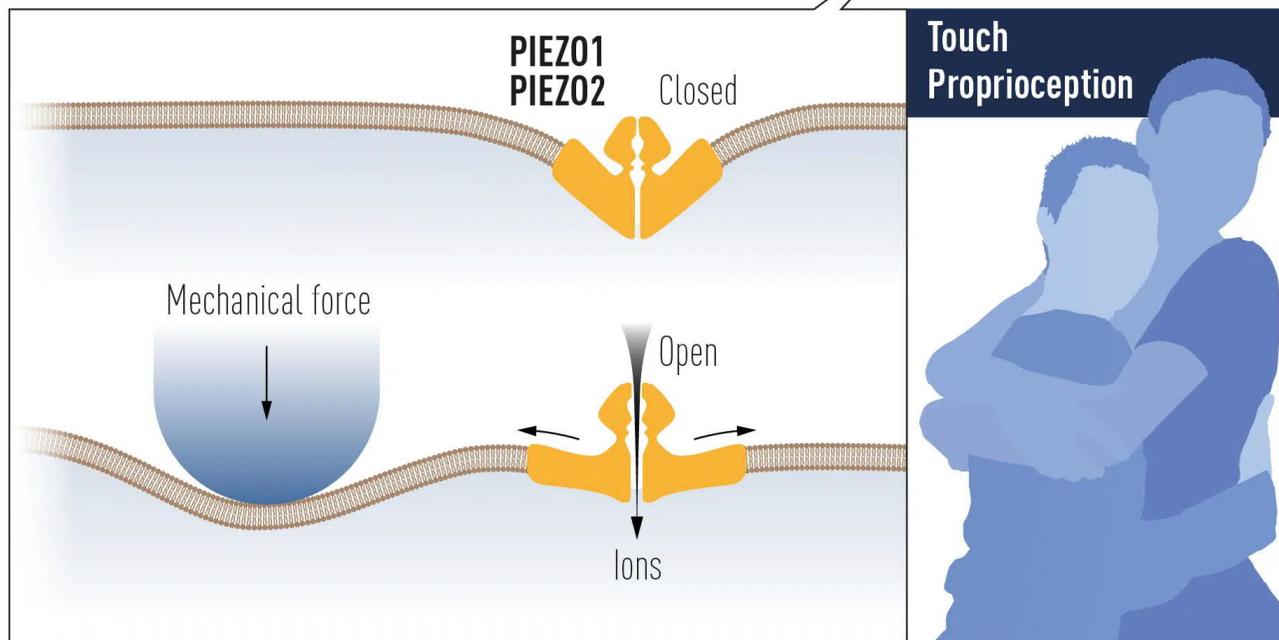
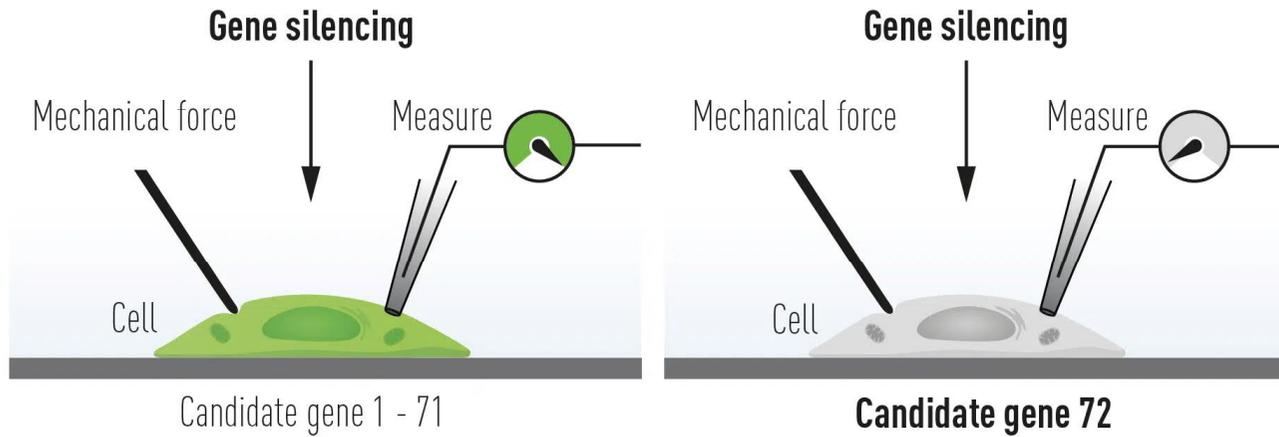
emettono un segnale elettrico misurabile

# Sensori pressione

Con esperimenti di ingegneria genetica:

- identificate due proteine-canale sensibili alla pressione
- **Piezo1** e **Piezo2**, sono espresse sulla superficie dei neuroni sensoriali.
- funzionano da canali ionici che si attivano quando sulla superficie delle cellule viene esercitata una pressione.

# Sensori di pressione



# Sensori pressione

Studi successivi hanno dimostrato che questi stessi sensori sono anche coinvolti:

- nella proprioccezione, ovvero la capacità di percepire posizione e movimento del corpo.
- nella regolazione della pressione sanguigna,
- nel controllo della vescica
- nella respirazione
- rimodellamento dell'osso

# Importanza della scoperta

Le scoperte dei canali:

TRPV1, TRPM8 e Piezo1 e 2

ci hanno permesso di capire come il calore, il freddo e la forza meccanica possano avviare impulsi nervosi che ci permettono di percepire e, di conseguenza, adattarci al mondo che ci circonda.

I canali TRP giocano un ruolo cruciale nella nostra capacità di percepire la temperatura.

I canali Piezo 1 e Piezo 2 ci forniscono il senso del tatto e la capacità di percepire posizione e movimento delle nostre parti del corpo.

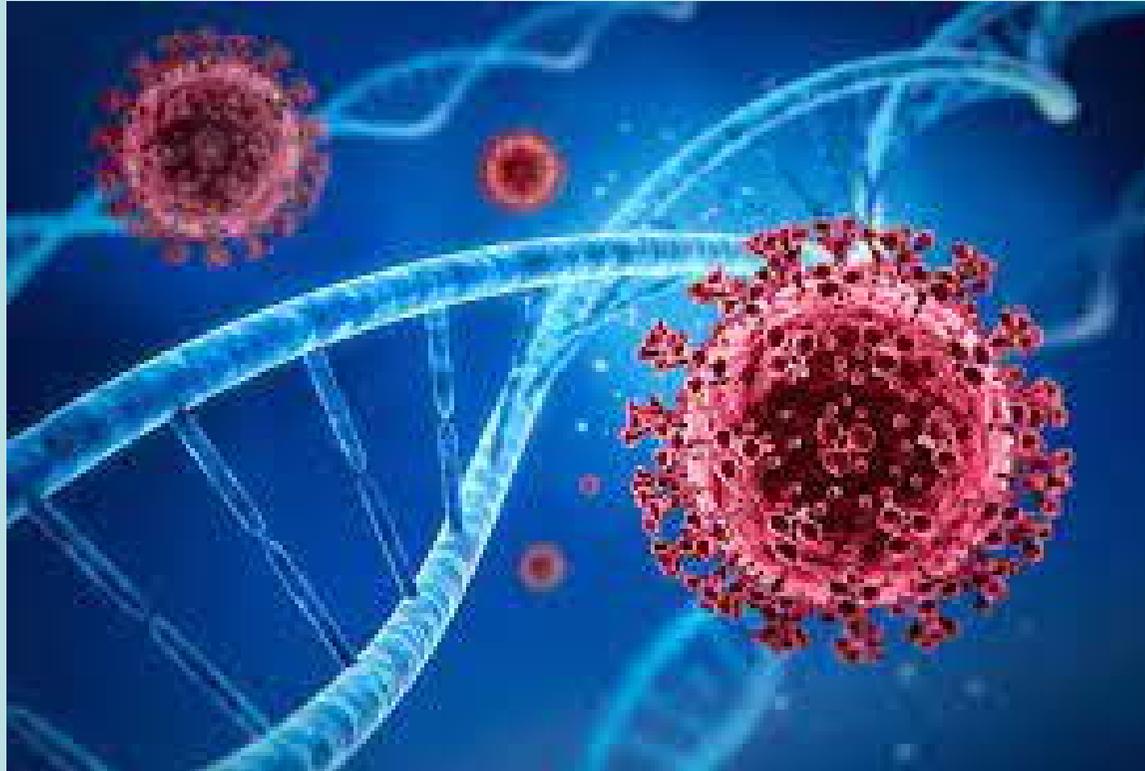
# Importanza in medicina

Queste scoperte contribuiscono a:

chiarire aspetti fondamentali del funzionamento  
del nostro corpo

individuare farmaci efficaci contro:  
il dolore cronico,  
le infiammazioni persistenti  
altre condizioni anomale

# Genetica



Grazie

Rita Dougan 2022