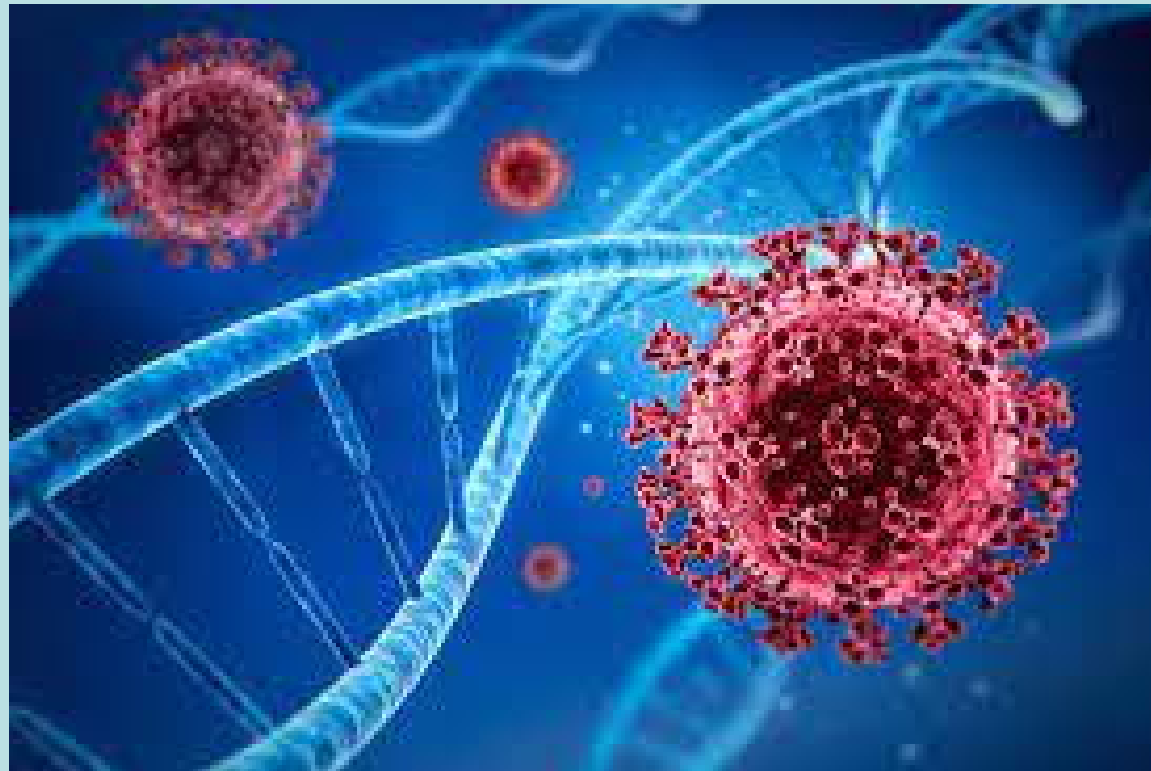


# Genetica 1

Cosa c'è di nuovo in genetica?



Rita Dougan 2023

# Distribuzione varianti Covid19

10 gennaio 2023: Istituto Superiore di Sanità.

Prevalenza e distribuzione delle varianti di SARS-CoV-2 di interesse per la sanità pubblica in Italia:

la variante Omicron aveva una prevalenza stimata al 100%,  
con una prevalenza della variante BA.5 a livello nazionale pari al 86,3 %,  
e una quota di ricombinanti omicron/omicron pari al 3,6%  
con un aumento dei sequenziamenti attribuibili a BQ.1.1.  
**'Cerberus'**

Il rapporto descrive i dati principali sulle varianti di SARS-CoV-2 circolanti in Italia, provenienti dai diversi flussi di raccolta.

# Varianti di omicron

Varianti Omicron lignaggi:

- BA.5 risulta predominante (86,3%)
- BA.2 (9,8%)
- BA.4 (0,3%)
- Omicron/omicron (3,6%)

# Varianti di Omicron

All'interno del lignaggio BA.5 sono stati identificati 89 differenti sotto-lignaggi, tra questi i più frequenti sono:

- BQ.1 (65%)
- BQ.1.1, il cosiddetto 'Cerberus' (36,7%)
- BA.2.75, il cosiddetto 'Centaurus', corrispondenti allo 0,2% del totale.

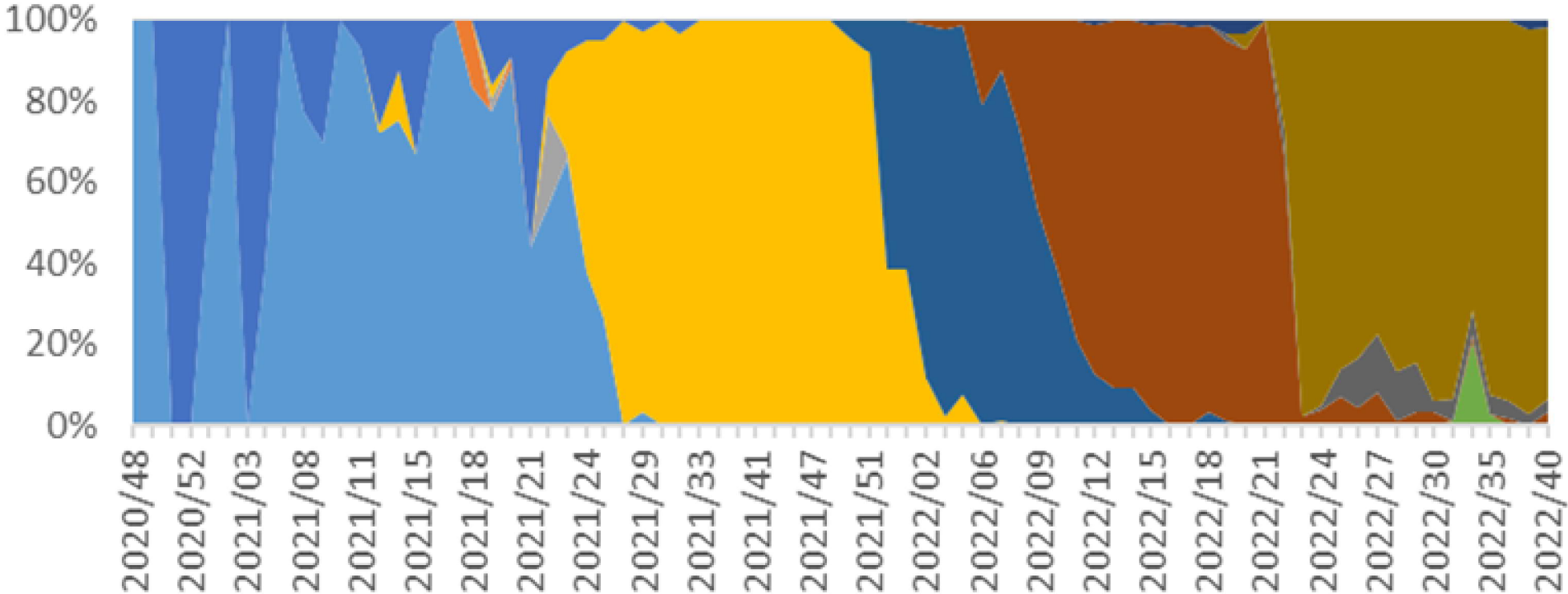
# Varianti di Omicron

Si continua a monitorare anche la circolazione delle varianti:

- XBB (ricombinante dei sotto-lignaggi BA.2.10.1 e BA.2.75), definito 'Gryphon'
- XBB.1.5 detto 'Kraken'
- Ultimo arrivato CH.1.1 "Orthrus"

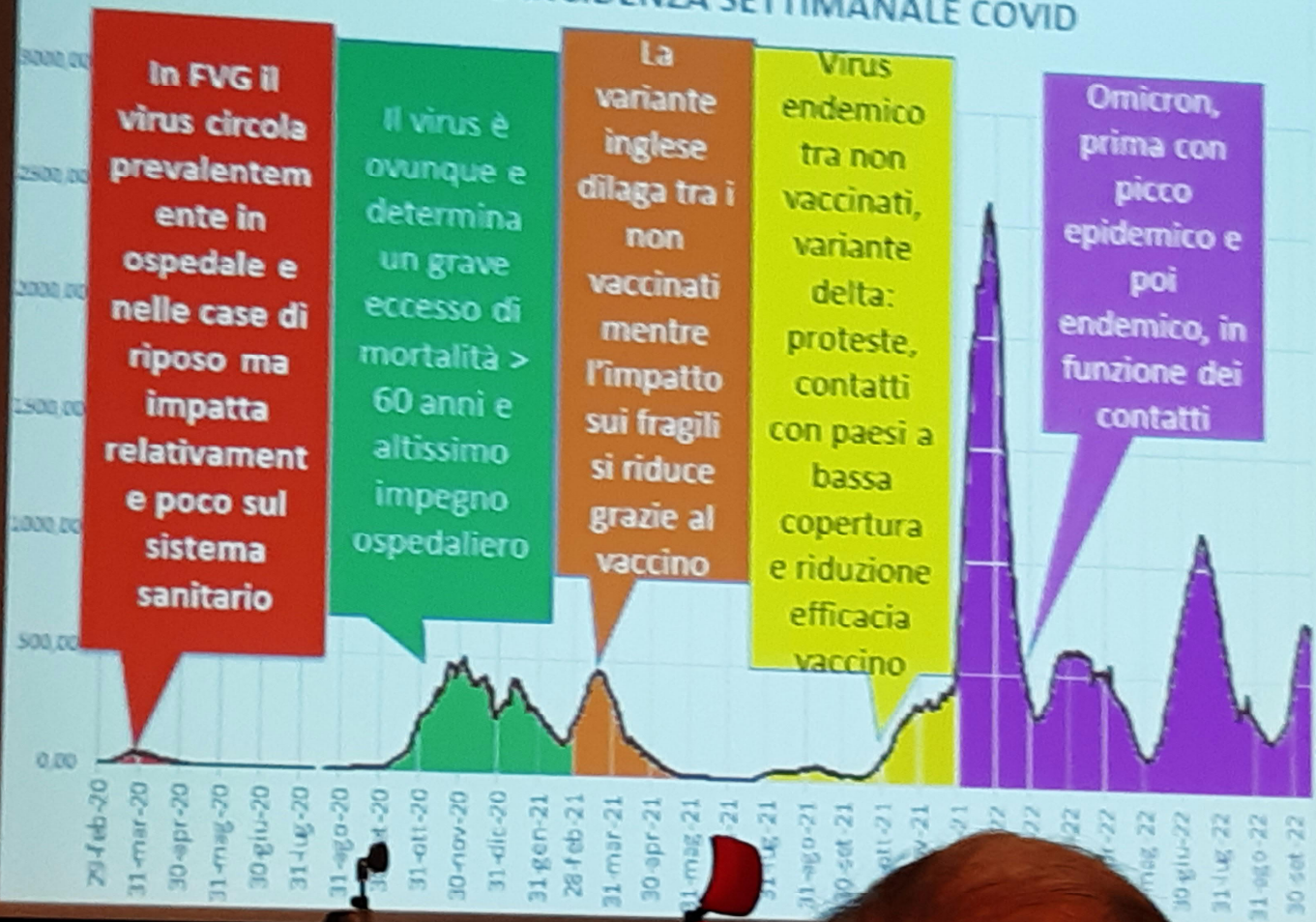


# Distribuzione percentuale di VOC per anno/settimana



- Alpha
  - Delta
  - Omicron 1
  - Omicron 5
- Beta
  - Nessuna VOC
  - Omicron 2
  - recombinant
- Gamma
  - Omicron (Unassigned)
  - Omicron 4

# ANDAMENTO INCIDENZA SETTIMANALE COVID



FRIULI  
VENEZIA  
GIULIA,  
Tasso  
settimanale  
di  
INFEZIONE,  
MEDIA  
MOBILE





# Sanità FVG: CAMPAGNA VACCINALE ANTI COVID-19

In applicazione delle raccomandazioni di AIFA, ad integrazione del Piano strategico nazionale vaccini:

- Dal **24 ottobre 2022** sarà possibile prenotare per alcune categorie di persone un'ulteriore dose di richiamo con vaccino a mRNA bivalente (quinta dose) per stimolare la risposta anticorpale anche contro la variante Omicron BA.4 e BA.5 del virus SARS CoV-2 originale.
- La quinta dose può essere somministrata a tutti i soggetti di età pari o superiore a 60 anni che hanno già ricevuto un secondo richiamo con vaccino a mRNA monovalente e per le persone di età pari o superiore a 12 anni con condizioni di immunocompromissione\*.

# Sanità FVG:

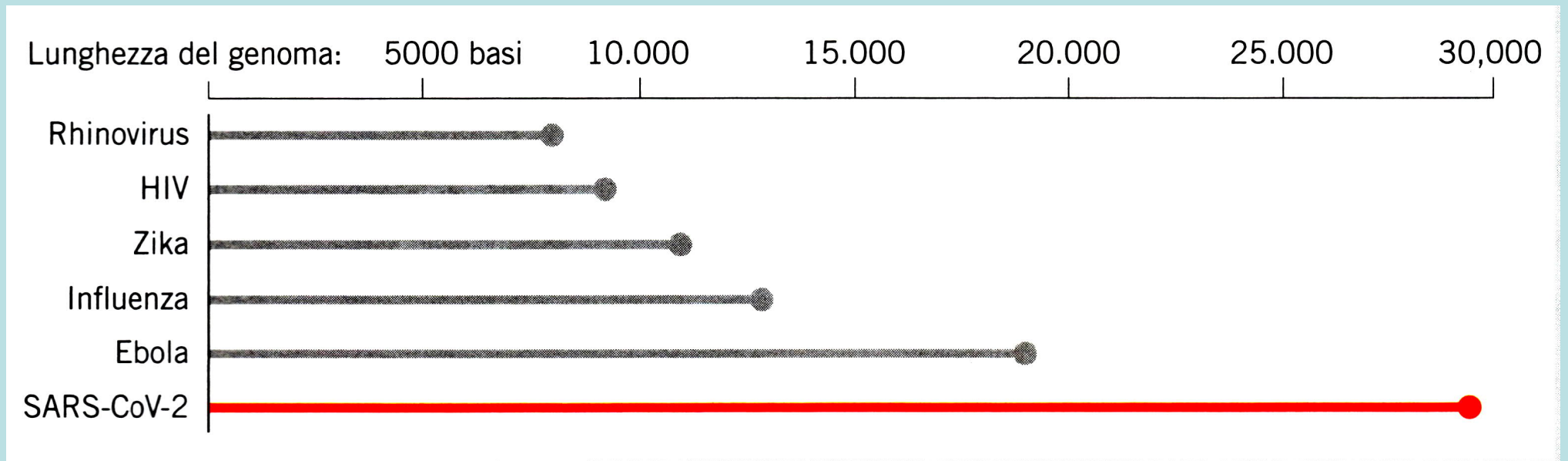
## CAMPAGNA VACCINALE ANTI COVID-19

Tale richiamo può essere eseguito con i seguenti criteri:

- se sono trascorsi almeno 120 giorni dalla seconda dose di richiamo con vaccino a mRNA monovalente o dall'ultima infezione da SARS-CoV-2 (data del test diagnostico positivo).
- Il vaccino disponibile presso i centri vaccinali è il vaccino Comirnaty (Pfizer) bivalente Original/Omicron BA.4-5.
- Sarà possibile fare richiesta in fase di prenotazione anche del vaccino Spikevax (Moderna) bivalente Original/Omicron BA.4-5.
- Indipendentemente dal vaccino utilizzato per il ciclo primario e il primo o secondo richiamo, considerate le indicazioni fornite dalla commissione tecnico scientifica di AIFA, sarà possibile utilizzare come dose "booster" uno qualsiasi dei due vaccini bivalenti a m-RNA autorizzati in Italia (Comirnaty di BioNTech/Pfizer e Spikevax di Moderna).
- I vaccini bivalenti disponibili presso i centri vaccinali hanno tutti uguale efficacia contro la malattia grave da virus SARS CoV-2 originale e le sue varianti Omicron BA.1, BA.4 e BA.5.

**Perchè tante varianti?**

# Lunghezza del genoma



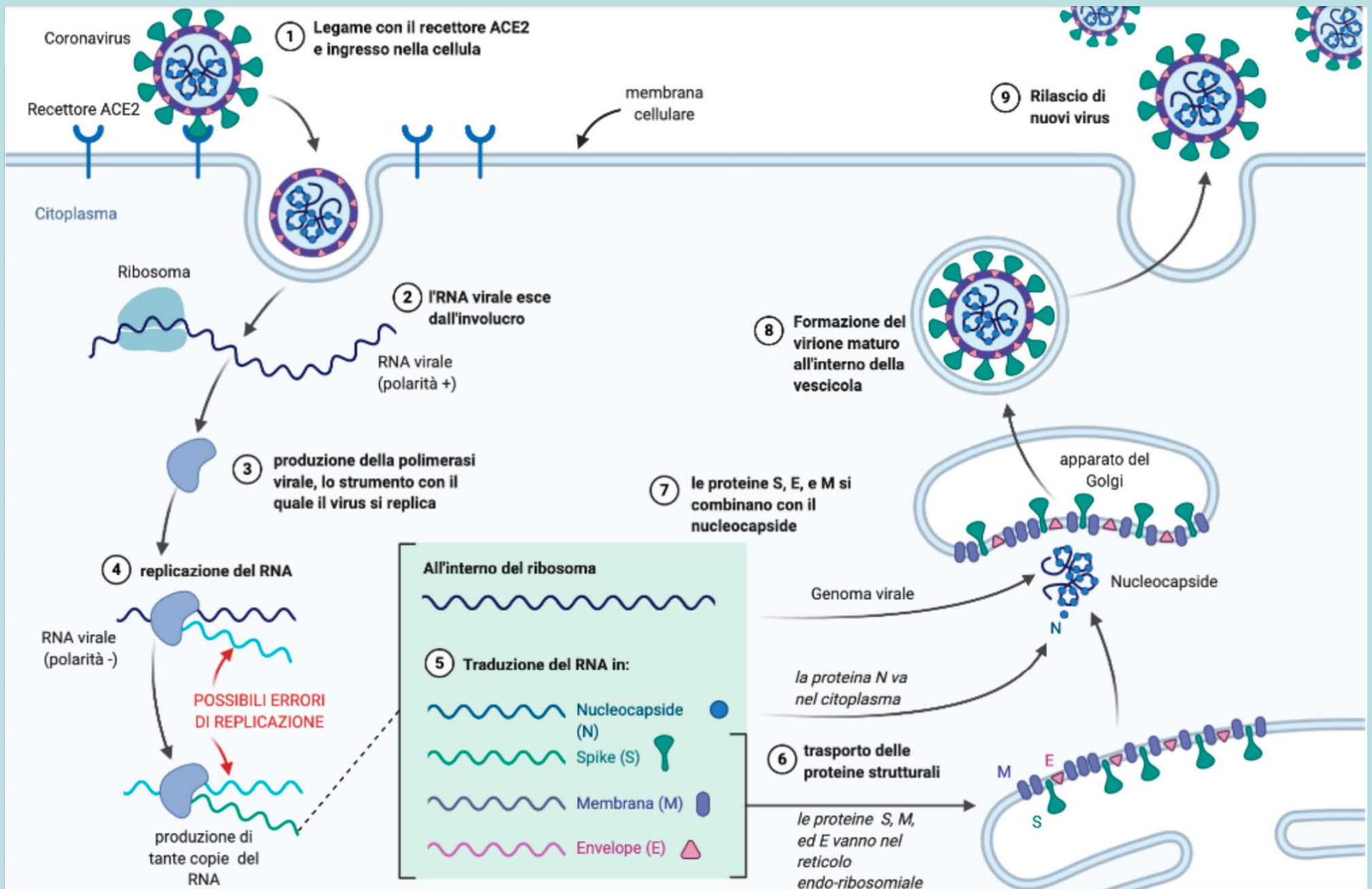
# Infezione da Covid 19

1. Il **Coronavirus Sars CoV-2** si lega alle cellule della mucosa respiratoria (il naso, la bocca) agganciandosi a un recettore cellulare dell'acetilcolina 2, detta ACE2, presente sulle cellule dell'epitelio delle alte vie respiratorie, ma anche del tratto intestinale superiore e inferiore, del cuore e del rene.
2. Il virus si fonde con la cellula e libera nella cellula il suo genoma, costituito da una catena di RNA.

# Infezione da Covid 19

3. Dentro la cellula i ribosomi traducono il codice genetico dell'RNA virale producendo una proteina che si chiama "RNA polimerasi RNA dipendente", un enzima che può copiare l'RNA del Coronavirus creando così nuove copie del genoma virale.
4. I ribosomi traducono anche il codice genetico degli altri geni dell'RNA virale producendo tutte le altre proteine del virus.
5. Queste proteine vengono assemblate con una copia del genoma virale
6. Si forma un "virus figlio" che esce dalla cellula ed è pronto a infettare altre cellule e altre persone

# Replicazione dei virus a RNA



**Virus SARS-CoV-2**

- Proteina S
- Proteina M
- Proteina E
- RNA Virale
- Proteina N
- Rivestimento

**Membrana cellulare**

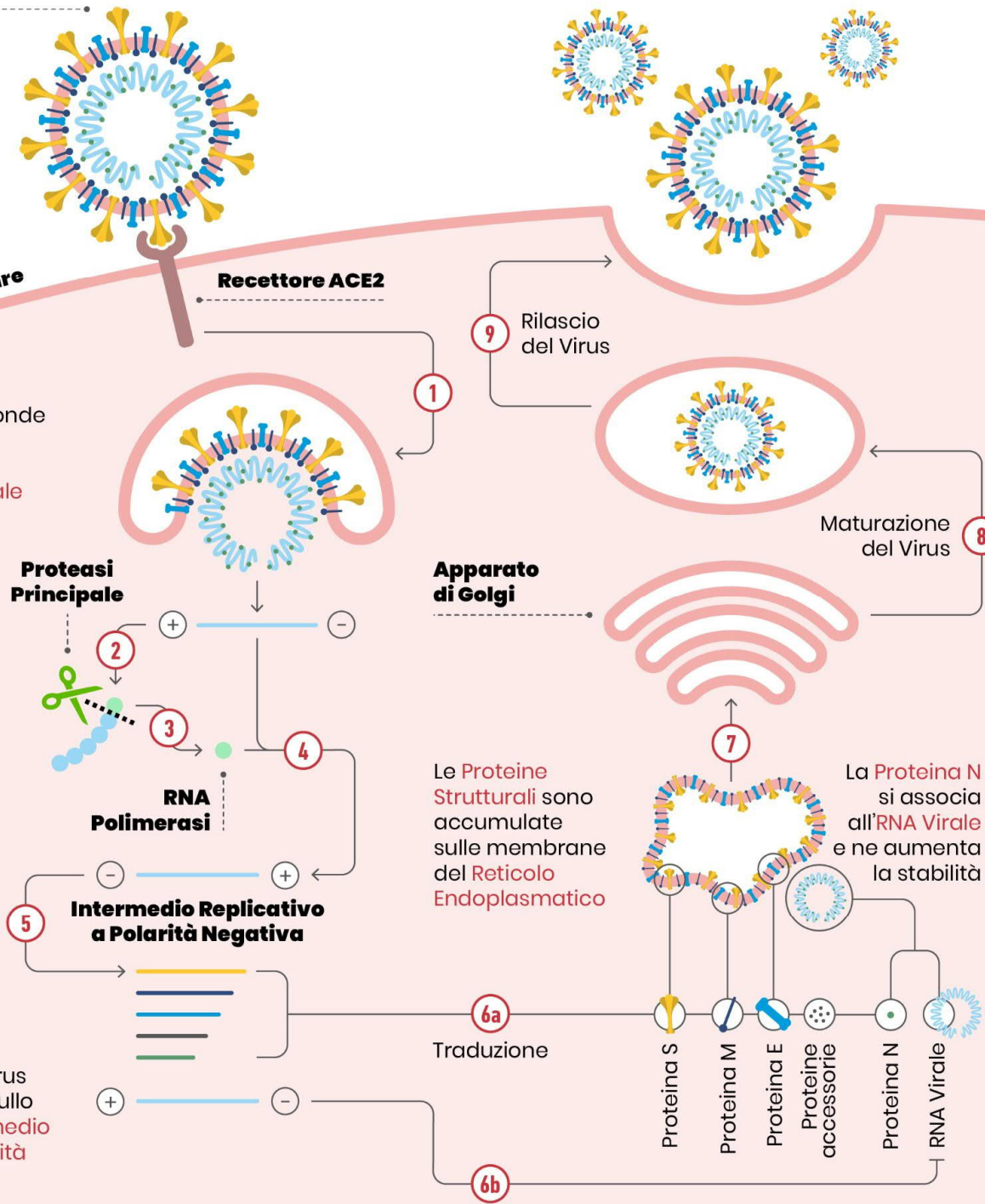
**Recettore ACE2**

Il **Rivestimento** si fonde con la **Membrana cellulare**: viene rilasciato l'**RNA Virale**

L'**RNA Virale** viene tradotto in **Poliproteine**, tra le quali una **Proteasi Principale** che taglia le **Poliproteine**

Da questi tagli è generata la **RNA Polimerasi**, essenziale per la replicazione del virus

Le nuove copie del genoma del virus sono sintetizzate sullo stampo dell'**Intermedio Replicativo a Polarità Negativa**



9 Rilascio del Virus

1

8

Maturazione del Virus

**Apparato di Golgi**

Le **Proteine Strutturali** sono accumulate sulle membrane del **Reticolo Endoplasmatico**

7

La **Proteina N** si associa all'**RNA Virale** e ne aumenta la stabilità

**Proteasi Principale**



2

3

**RNA Polimerasi**

4

5

**Intermedio Replicativo a Polarità Negativa**

6a

Traduzione

6b

Proteina S

Proteina M

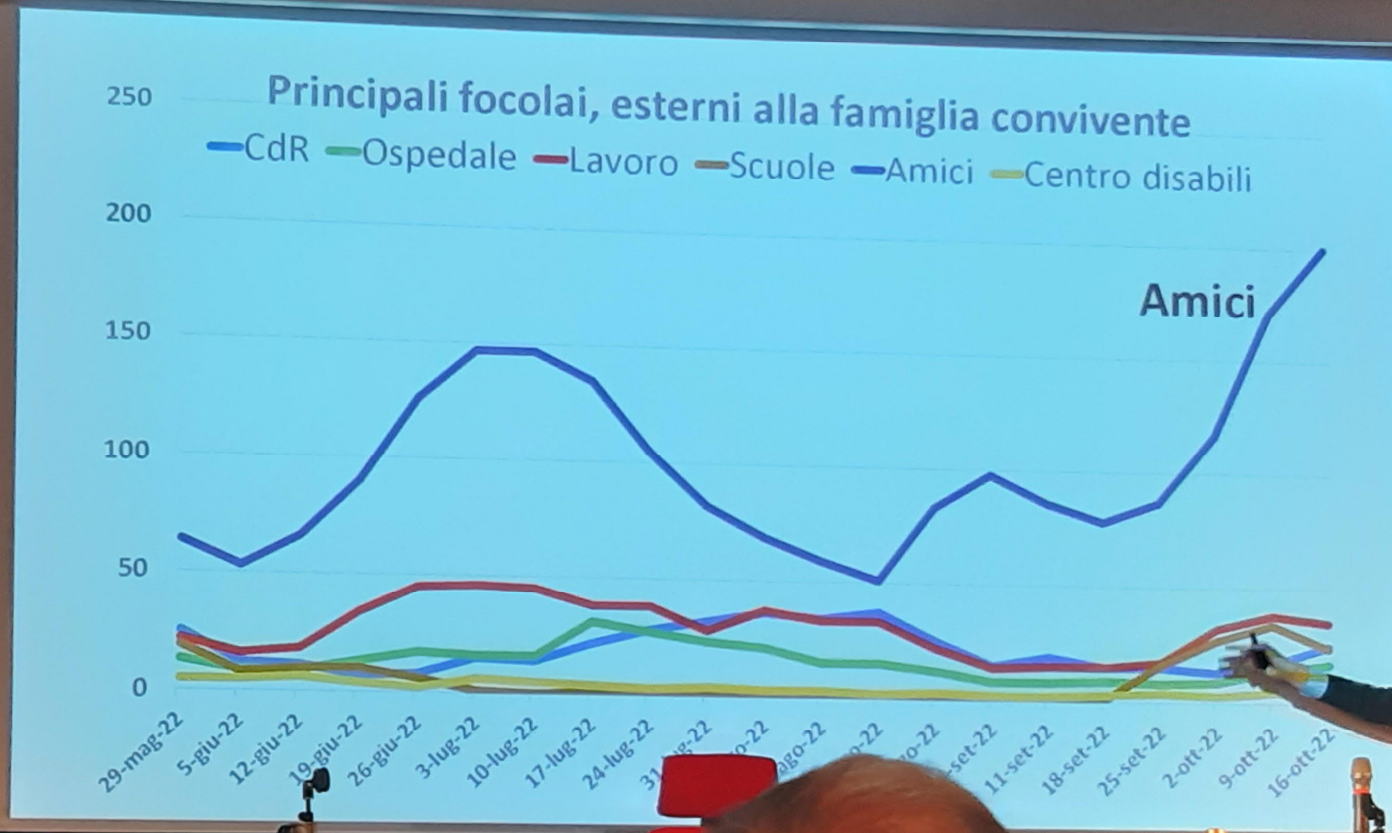
Proteina E

Proteine accessorie

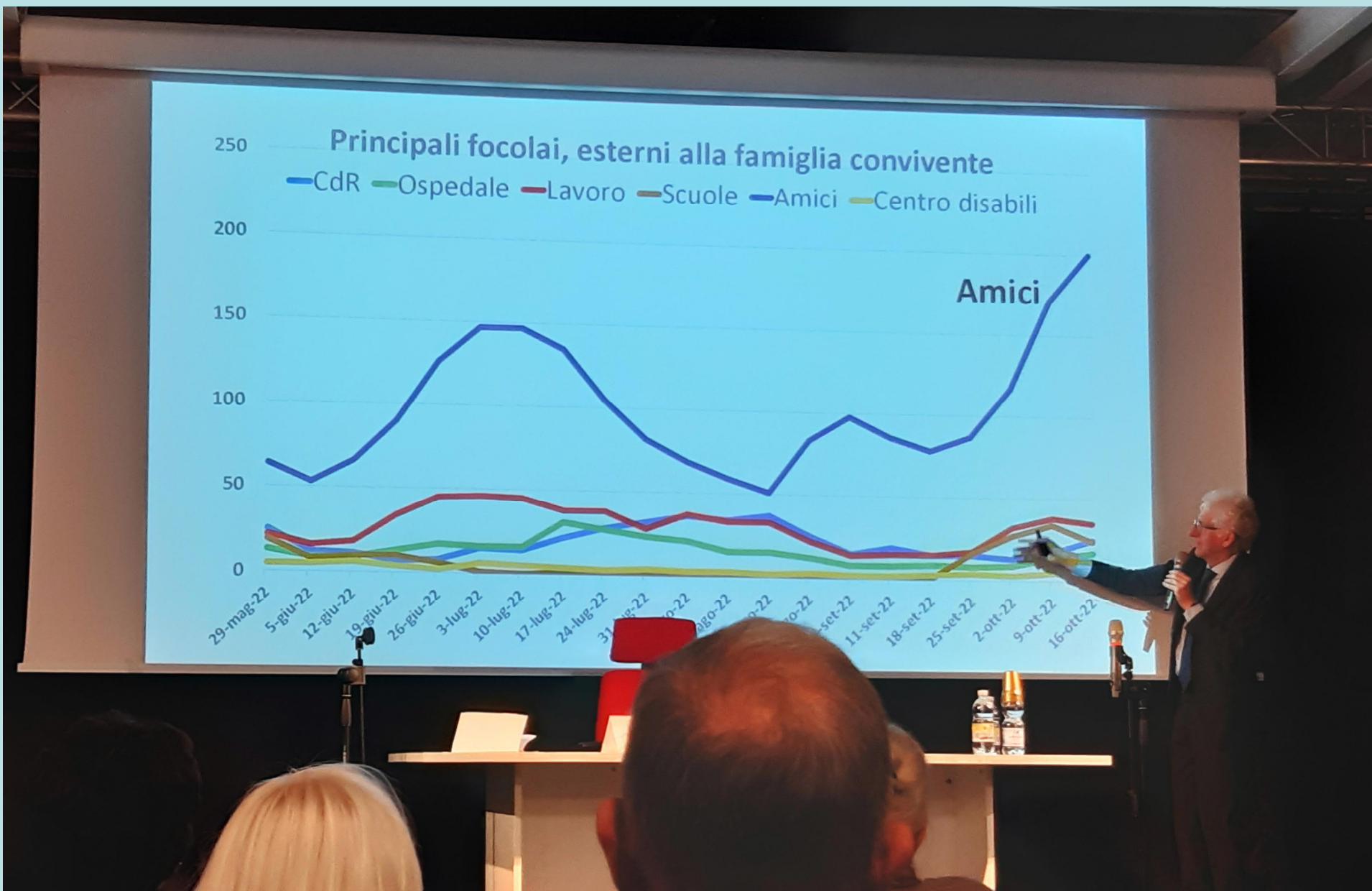
Proteina N

RNA Virale





Amici



# Premi nobel 2022

## **Medicina 2022:**

è stato assegnato al genetista svedese Svante Pääbo per le sue le sue ricerche sul genoma di Neanderthal e sulla storia evolutiva dell'Homo sapiens.

## **Chimica 2022**

è stato assegnato a Carolyn R. Bertozzi (Stanford University, CA, USA), Morten Meldal (Università di Copenhagen, Danimarca) e Barry Sharpless (Scripps Research, La Jolla, CA, USA) «per lo sviluppo della chimica dei click e della chimica bio-ortogonale»

# Svante Pääbo



# Svante Pääbo è il fondatore della paleogenomica

Svante Pääbo (Stoccolma, 20 aprile 1955) è un biologo e genetista svedese..

Ha conseguito il dottorato di ricerca in biologia all'Università di Uppsala nel 1986. Dal 1997 dirige il dipartimento di genetica del Max Planck Institute di Lipsia, in Germania.

Svante Pääbo è il fondatore della **paleogenomica**, la disciplina che permette di sequenziare e studiare il DNA di ominini oggi estinti e ricostruire il percorso evolutivo di Homo sapiens.

A lui si devono alcune delle scoperte più importanti nel campo dell'antropologia evolutiva umana.

# **Homo sapiens**

## **uomo anatomicamente moderno**

Circa 300.000 anni fa l'Homo sapiens, è apparso per la prima volta in Africa.

I Neanderthal, i nostri parenti più stretti, si sono sviluppati al di fuori dell'Africa e hanno popolato l'Europa e l'Asia occidentale da circa 400.000 anni fino a 30.000 anni fa, quando si estinsero.

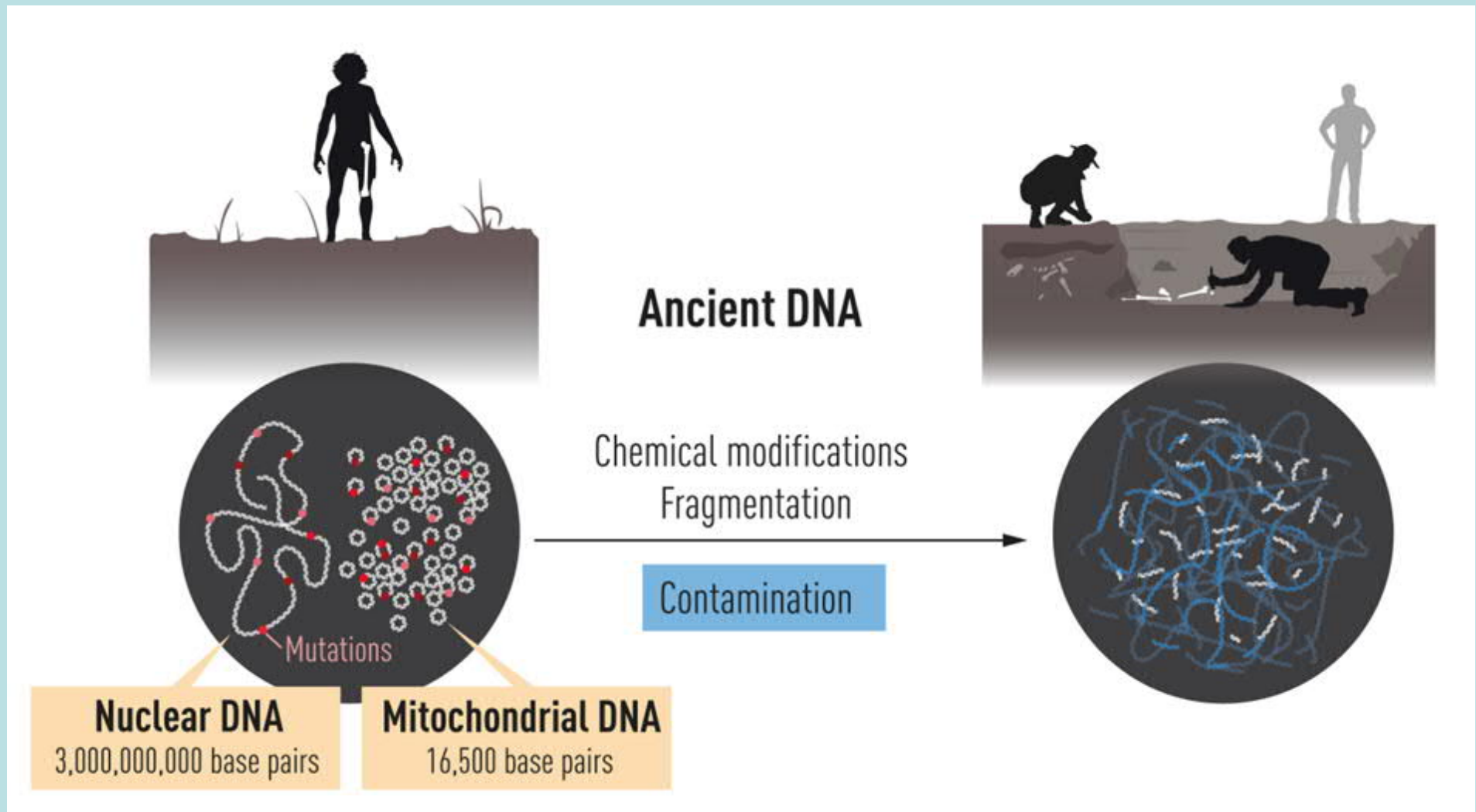
Circa 70.000 anni fa, gruppi di Homo sapiens migrarono dall'Africa al Medio Oriente e, da lì, si diffusero nel resto del mondo.

Homo sapiens e Neanderthal hanno quindi convissuto in gran parte dell'Eurasia per decine di migliaia di anni. Ma cosa sappiamo della nostra relazione con i Neanderthal?

# Le scoperte di Svante Pääbo:

1. Il sequenziamento del genoma dei Neanderthal.
2. La scoperta dei Denisova.
3. La ricostruzione dei flussi migratori di Homo sapiens dall'Africa verso l'Europa e l'Asia, avvenuti circa 70 000 anni fa.

# Il sequenziamento del genoma di Neanderthal



# Il sequenziamento del genoma di Neanderthal

Pääbo si concentrò sul Dna mitocondriale.

Il genoma dei mitocondri è piccolo e contiene solo una frazione dell'informazione genetica della cellula, ma è presente in migliaia di copie e quindi rende più agevole la sua lettura.

Riuscì a sequenziare una regione di DNA mitocondriale da un frammento di osso di 40.000 anni dimostrando che i Neanderthal erano geneticamente distinti dall'Homo sapiens.



# Il sequenziamento del genoma di Neanderthal

Il DNA mitocondriale però contiene solo una minima percentuale delle informazioni genetiche della cellula, è trasmesso solo per via materna e la sua analisi può dare solo una visione limitata dell'evoluzione dei genomi dei nostri antenati fino all'*Homo sapiens* moderno.

Quindi, Pääbo assieme a collaboratori esperti in **genetica delle popolazioni** ed analisi bioinformatiche e utilizzando le nuove tecnologie di sequenziamento del Dna si dedicò allo studio, del DNA nucleare di Neanderthal.

# La grotta Vindija, situata in Croazia

- Il DNA usato derivava anche da un Neanderthal ritrovato nella grotta di Vindija in Croazia
- La grotta si trova a circa 20 chilometri a ovest della città di Varaždin e 10 km a nord di Ivanec, nel comune di Donja Voća, a circa 55 km da Zagabria



# Neanderthal



# La sequenza completa

Nel 2010 Pääbo e il suo gruppo di ricerca hanno pubblicato la prima sequenza completa del genoma di Neanderthal.

Questo risultato, usato per le prime analisi comparative con il genoma di Homo sapiens, ha permesso di ricostruire alcune informazioni cruciali per la storia evolutiva della nostra specie: in particolare, è emerso che il più recente antenato comune condiviso tra Neanderthal e Homo sapiens risale a circa 800 000 anni fa.

# Neanderthal e sapiens

60 mila anni individui di Homo sapiens e di Neandertha hanno convissuto in Eurasia e si sono incrociati più volte.

Il risultato di questa convivenza ha lasciato tracce ancora visibili nel nostro genoma: negli Homo sapiens moderni di origine europea o asiatica, circa l'1 - 4% del genoma è un'eredità lasciata dai Neanderthal.

# Neanderthal, sapiens e covid

Quando il “Covid-19 Host Genetics Consortium” per lo studio del virus Sars-CoV-2 ha identificato una regione del cromosoma 3 associata al Covid-grave, con un rischio triplo di dover ricorrere alla ventilazione meccanica, Pääbo si rese conto che questa regione era stata ereditata più di 50.000 anni fa dal Neanderthal.

Svante Pääbo e Hugo Zeberg, su questo argomento hanno pubblicato un articolo su "Nature":

26 October 2020

Neanderthal DNA highlights complexity of COVID risk factors

<https://www.nature.com/articles/d41586-020-02957-3>

# La scoperta dei Denisova

Il gruppo di ricerca di Pääbo ha scoperto l'esistenza di un gruppo di ominini precedentemente sconosciuti, i Denisova.

Il nome deriva dalla grotta di Denisova, in Siberia, dove nel 2008 è stato rinvenuto un frammento di una falange risalente a 40 000 anni fa contenente un DNA molto ben conservato.

# Grotta di Denisova





# La scoperta dei Denisova

Il team di Pääbo sequenziando questo DNA ha dimostrato che si trattava di sequenza di DNA unica, diversa da tutte le sequenze precedentemente note di Neanderthal o di Homo sapiens.

Le successive analisi comparative hanno suggerito che anche tra i Denisova e Homo sapiens si è verificato un flusso di informazioni genetiche, di cui rimangono tracce ancora evidenti nelle popolazioni del Sud-Est asiatico, il cui DNA contiene fino al 6% di “eredità genetica” dei Denisova.

# Denisova





Modern Human



Neanderthal



Denisovan

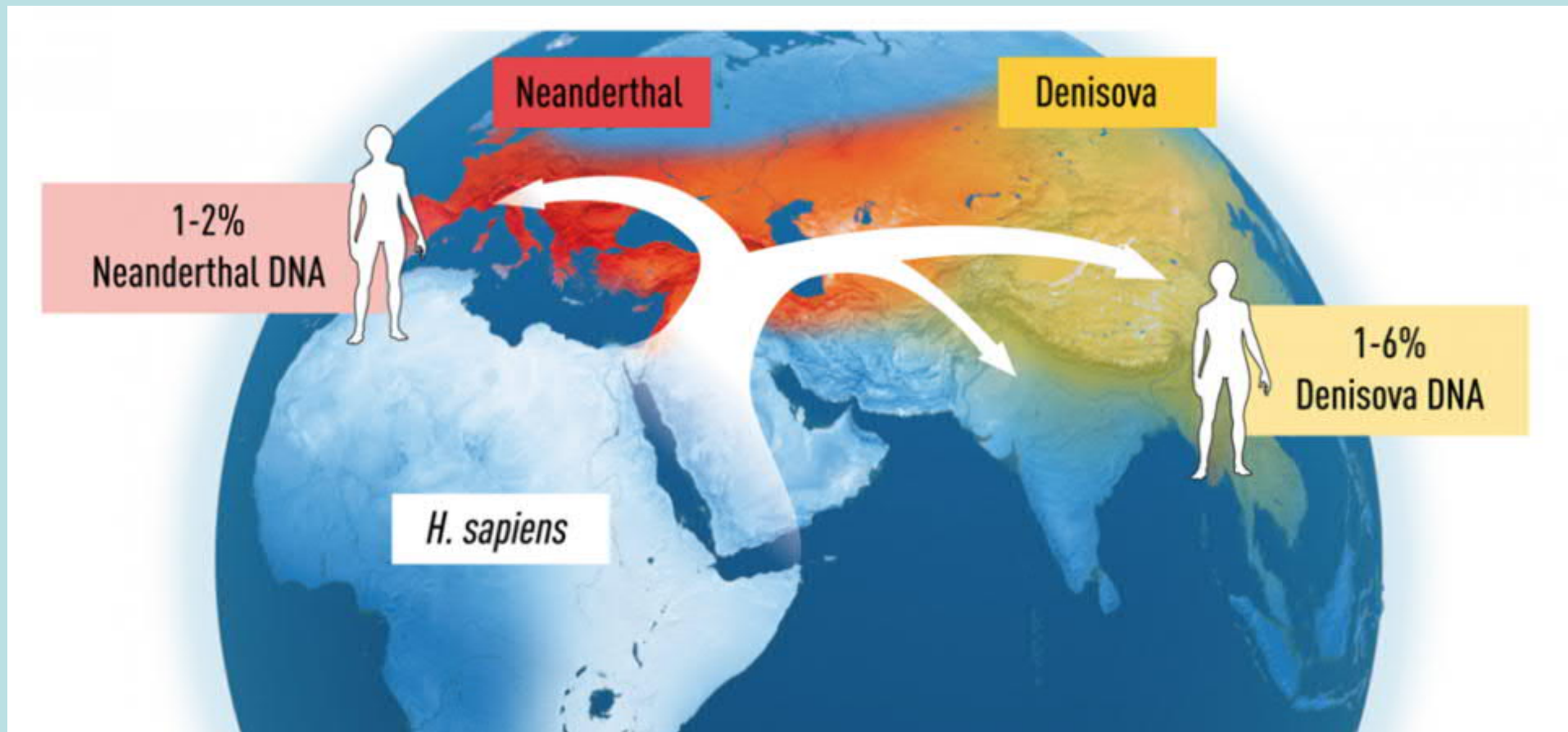
# Flussi migratori di Homo sapiens

Le scoperte di Pääbo hanno pertanto generato una nuova comprensione della nostra storia evolutiva. All'epoca in cui l'Homo sapiens migrò fuori dall'Africa, almeno due popolazioni di ominini ora estinte abitavano l'Eurasia.

I Neanderthal vivevano nell'Eurasia occidentale, mentre i Denisova popolavano le parti orientali del continente.

Durante l'espansione al di fuori dell'Africa e la loro migrazione verso est, gli Homo sapiens non solo incontrarono e si accoppiarono con i Neanderthal, ma anche con i Denisova.

# Flussi migratori di Homo sapiens



# Dalla paleomedicina alla medicina di domani

Gli studi di paleogenetica di Svante Pääbo ci hanno permesso di guardare nel passato evolutivo della nostra specie, ma le ricadute delle sue scoperte vanno molto oltre i confini dell'antropologia evolutiva.

In particolare, lo studio delle sequenze che gli Homo sapiens hanno ereditato dai Neanderthal e dai Denisovani può offrire spunti interessanti per capire quali alleli del nostro genoma favoriscono l'adattamento a certi tipi di ambiente.

Ne è un esempio il **gene EPAS1**, di origine denisoviana, la cui sequenza è presente negli attuali **tibetani**: questo gene è coinvolto nell'**ipossia** e sembra conferire un vantaggio per la sopravvivenza in ambienti ad alta quota caratterizzati da una minore concentrazione di ossigeno nell'aria.

# Esistono gli italiani? (Geneticamente parlando)

Ricerca coordinata da genetisti di Oxford, Pavia e Torino:

- non esiste una "italianità" precisa e definita dal punto di vista genetico
- il genoma degli italiani contiene le tracce delle numerose migrazioni che hanno interessato il nostro paese nel passato

# Il DNA degli esseri umani

Siamo tutti esseri umani, appartenenti alla

specie *Homo sapiens sapiens*,

uguali al 99,9% del DNA.

Le differenze genetiche che troviamo tra due individui presi a caso nella stessa popolazione rappresentano solo lo 0,1 % del DNA (1 differenza e 999 somiglianze!).

Tutto il resto è identico anche tra persone di continenti diversi.



# La ricerca

- 1600 genomi provenienti da tutte le regioni, in media persone della classe 1950 con nonni nati tutti nella stessa area
- analizzato particolari tratti del DNA
- costruito gruppi di italiani geneticamente omogenei
- confrontati tra loro, con altre popolazioni e con il Neanderthal

# 5 contributi di migrazioni

Sono state identificate tracce lasciate nel patrimonio genetico italiano da eventi avvenuti dopo l'ultima glaciazione, terminata circa 19.000 anni fa

1. 15.000 anni fa da cacciatori-raccoglitori europei paleolitici - circa 10% del nostro genoma, disperso su tutta la penisola
2. Neolitico tra la seconda metà del VI millennio a.C. e gli inizi del V, associato all'agricoltura - resti più alti d'Europa in Sardegna

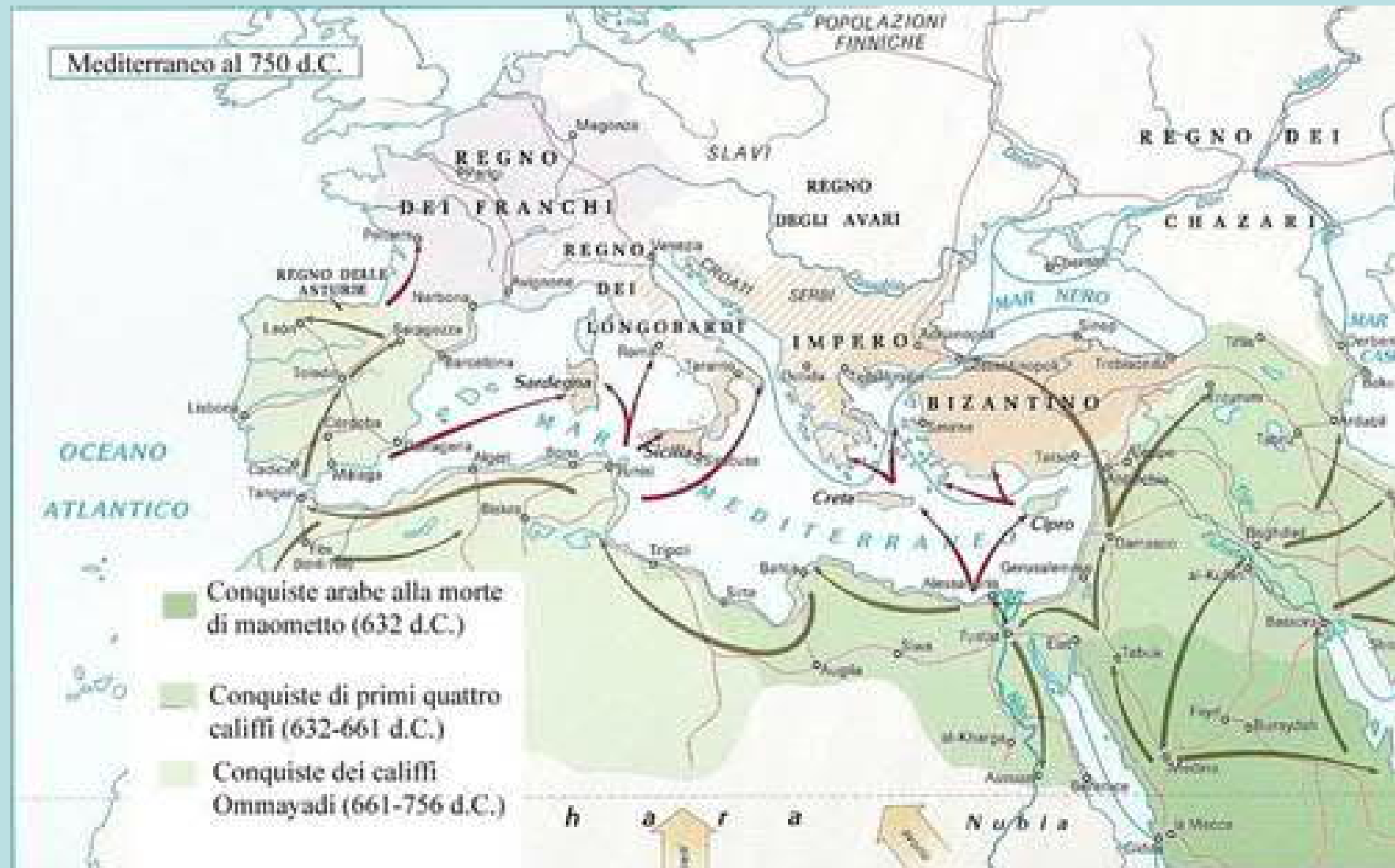
# Neolitico



# 5 contributi di migrazioni

3. Età del bronzo del Bronzo (2300a.C.-700a.C.)  
migrazione dalle steppe tra il mar Caspio e il  
mar Nero
4. Quasi contemporaneamente migrazione di  
popolazioni provenienti dall'odierno Caucaso
5. Dalla metà VII secolo arriva la componente  
araba, attacchi alla Sicilia e alla Sardegna  
interessa anche l'Italia meridionale

# Conquiste arabe 632d.C. - 756d.C.



# 3 gruppi di italiani

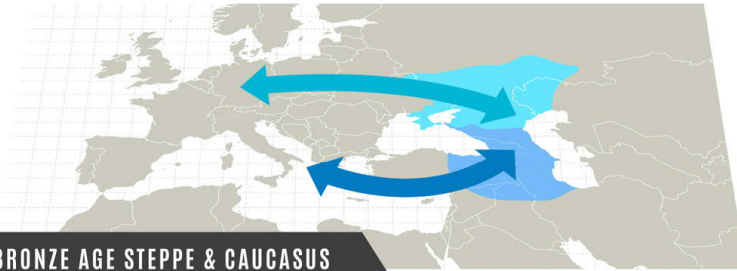
- Centro nord
- Centro sud
- Sardegna



1.300 yBP



5.000 yBP



10.000 yBP

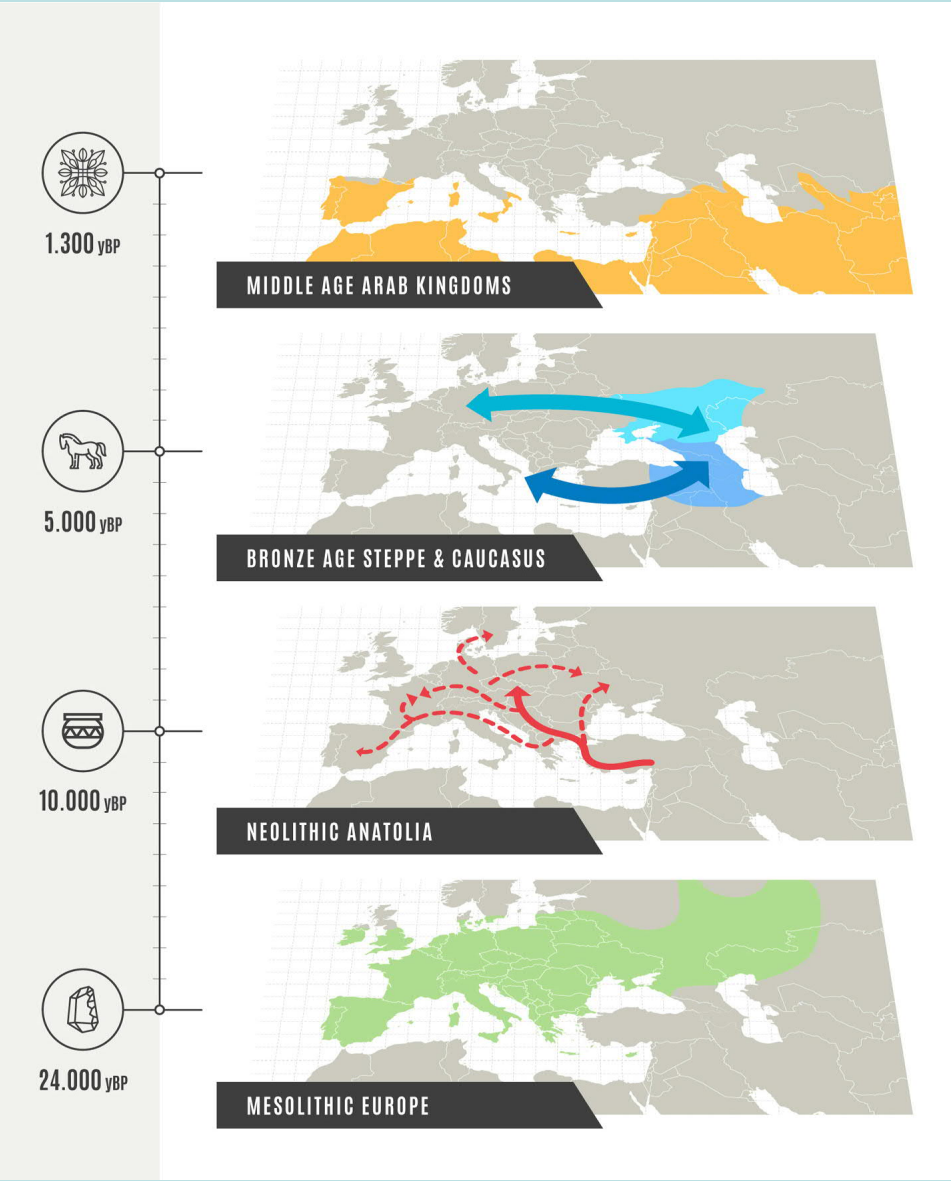


24.000 yBP



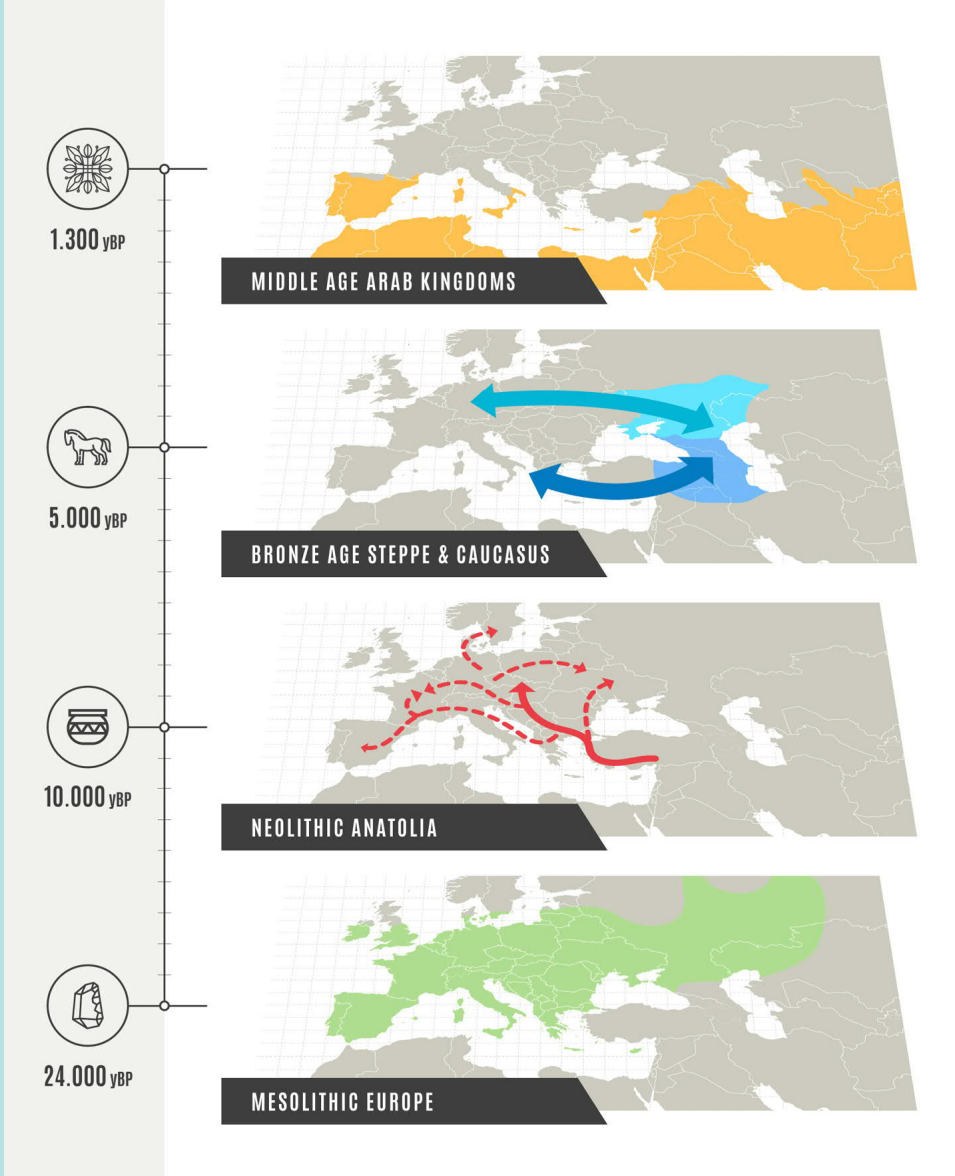
ANCESTRY PROPORTIONS ARE NOT SHOWN IN SCALE

# Centro nord

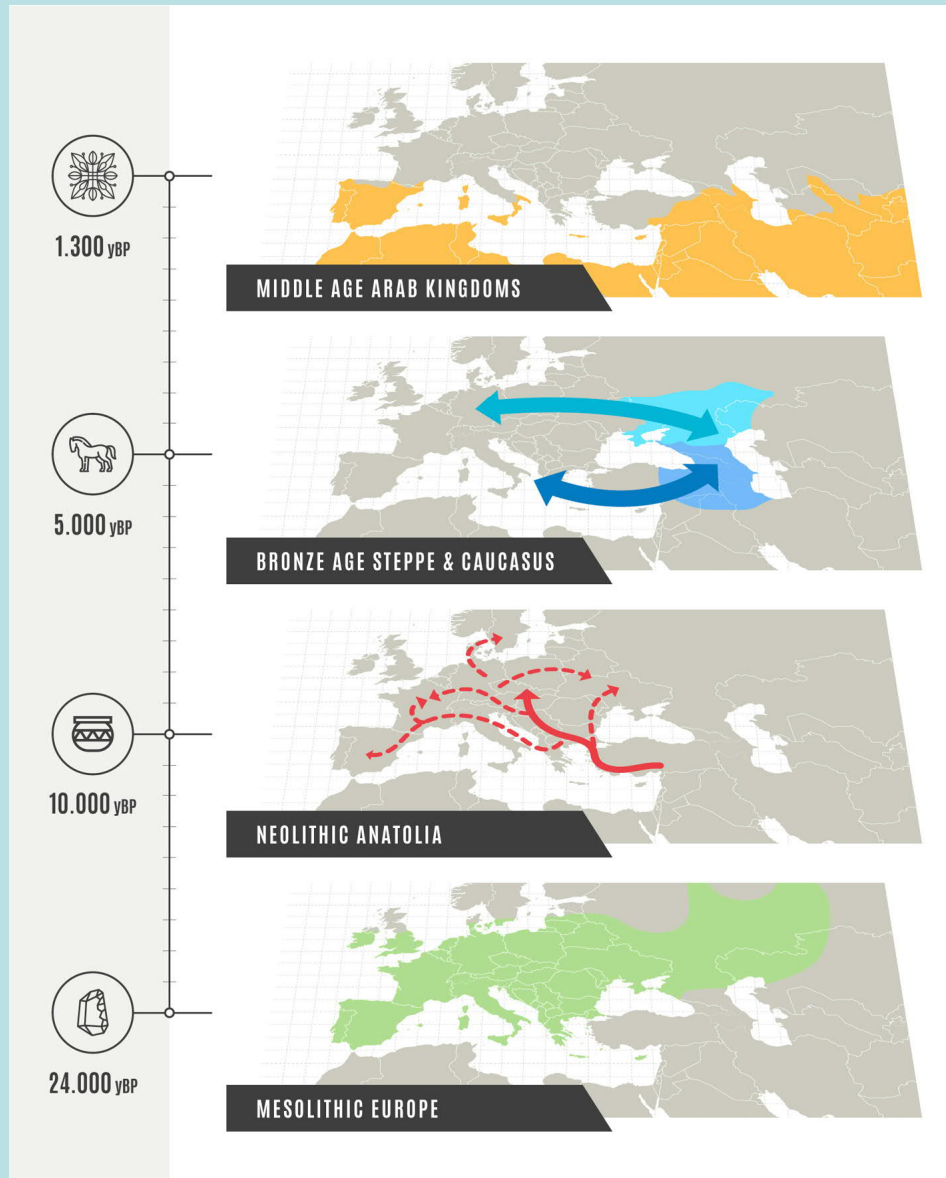




# Centro sud



# Sardegna



# Contributi genetici lungo la popolazione italiana

Sulla sinistra sono presenti i contributi preistorici e storici identificabili dal DNA degli italiani in ordine cronologico.

- In **verde** i **cacciatori-raccoglitori** che giunsero in Italia circa 24.000 anni fa.
- in **rosso** i **contadini del Neolitico** che si espansero da quella che oggi è la Turchia, arrivarono in Italia circa 8.000 anni fa.
- In **blu** sono rappresentate le **due rotte parallele** datate circa 5.000 anni dei **pastori nomadi delle steppe** verso il Nord Europa e il “nuovo” segnale proveniente dal Caucaso verso il Sud Italia.
- In **giallo** è rappresentata l’eredità genetica della dominazione Araba in Sud Europa che risale a circa 1.300 anni fa.

Sulla destra sono raffigurate le proporzioni di questi contributi genetici in Nord e Sud Italia, e in Sardegna con gli stessi colori utilizzati nella parte sinistra dell’immagine;

- **le dimensioni delle vignette contenenti i teschi indicano la proporzione di DNA neandertaliano** nelle diverse macro-aree italiane.

Crediti: Alessandro Corlianò



# Applicazioni della ricerca

Queste ricerche forniscono informazioni utili per comprendere la struttura genetica della popolazione italiana attuale,

quindi le cause profonde che contribuiscono ad influenzare la salute o la predisposizione a determinate patologie.

# Genetica 1



Grazie

Rita Dougan 2023