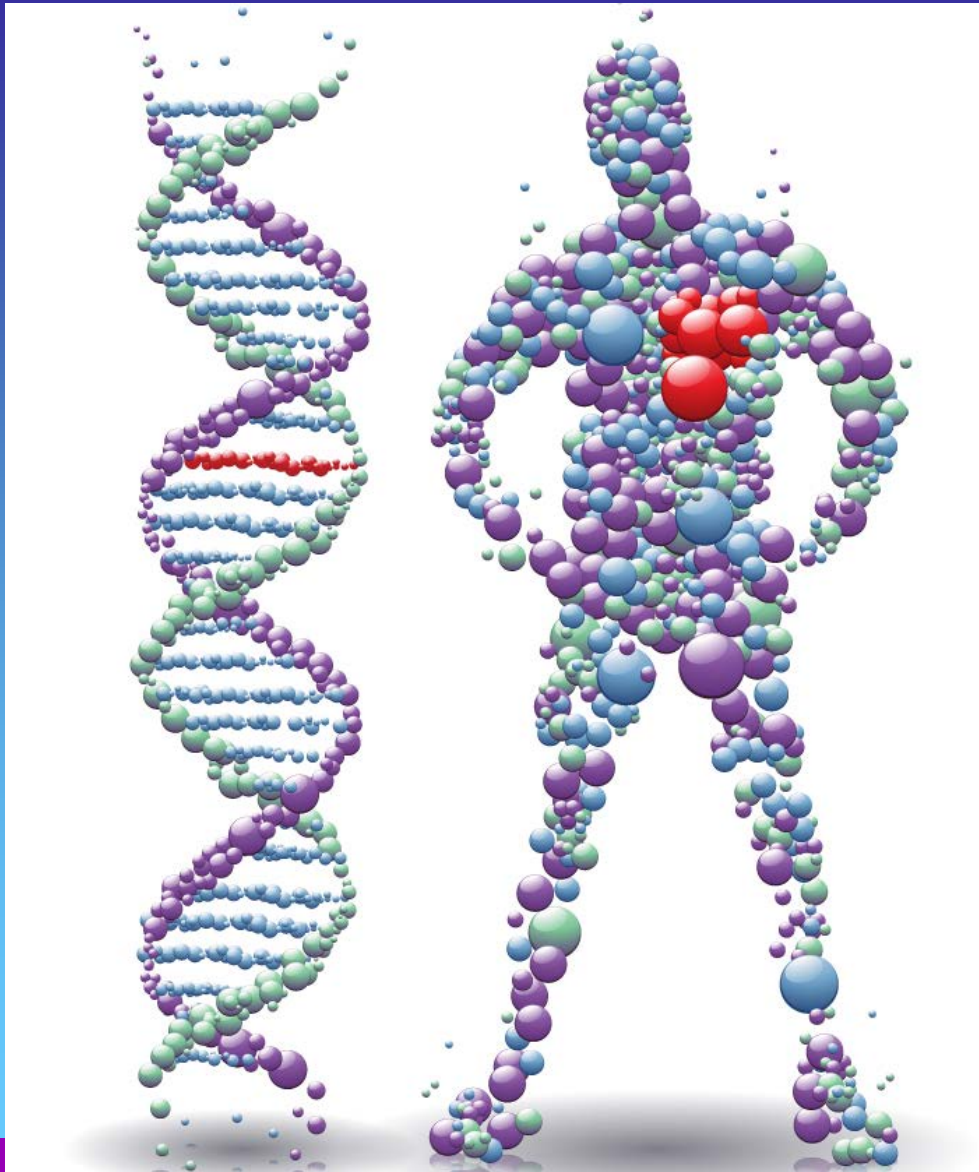


Predisposizioni genetiche

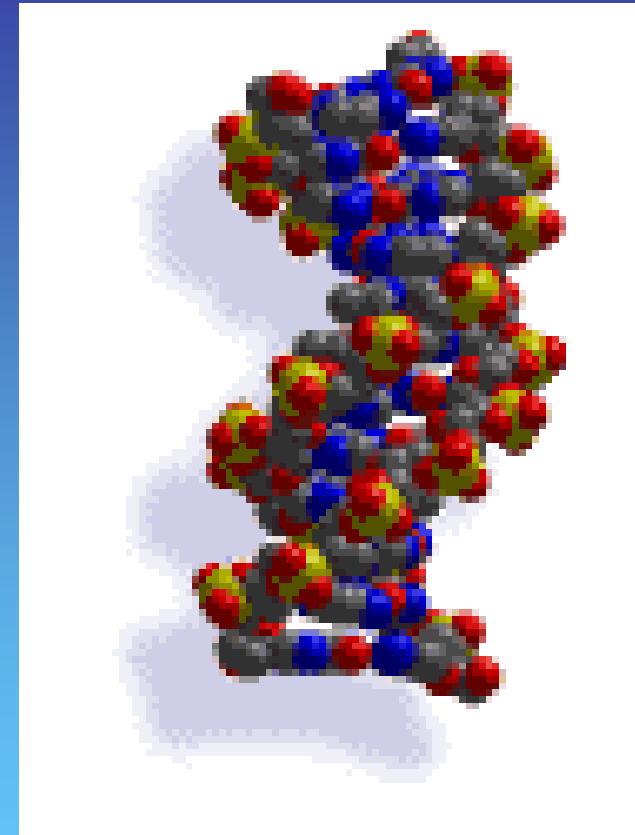


Prof. Jacques SIMPORE, Université de Ouagadougou

Oggi, più che mai, l'essere umano è al centro delle ricerche della biomedicina moderna.

Si va così dalla “*genecoltura*”
coltura dei geni per mezzo della
PCR o per clonazione,

passando per la “*molecoltura*”,
il sequenziamento del genoma
umano, i microarrays, la proteomica,
i miRNA, le cellule staminali,
fino alle neuroscienze, le scienze
sociali, umane e teologiche:



l'Uomo, nella sua più intima essenza è scrutato, studiato, scannerizzato punto per punto, sequenziato, poi cartografato geneticamente.

Così, tutte le scienze della vita, in sintonia con l'autore del salmo 8, s'interrogano:



“Cos'è l'uomo?”.

Ma le scienze hanno un linguaggio univoco per parlare dell’Uomo?

Talvolta, si accordano per parlare all’unisono dell’essere umano come essere *psico-somatico* in divenire; talvolta, tra di loro, assistiamo a un dialogo tra sordi e ad aspre critiche reciproche:

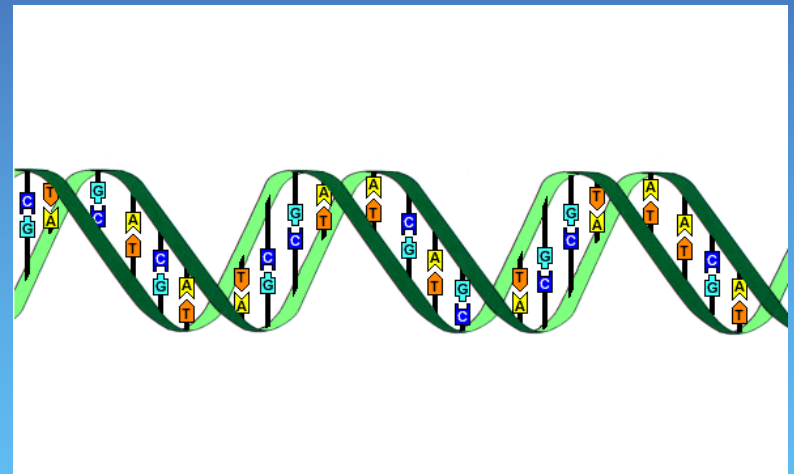
“Voi, fanatici della scienza biomedica, fate solo della “somatizzazione” e della “molecolarizzazione”

e gli altri ribattono:

“E voi, spiritualisti, volete istituire una nuova etica, ma siete solo dei dogmatici senza cuore”.

Ogni ricercatore dovrebbe avere in se stesso quel tanto di verità e di modestia, che gli permettono di capire minimamente il suo interlocutore.

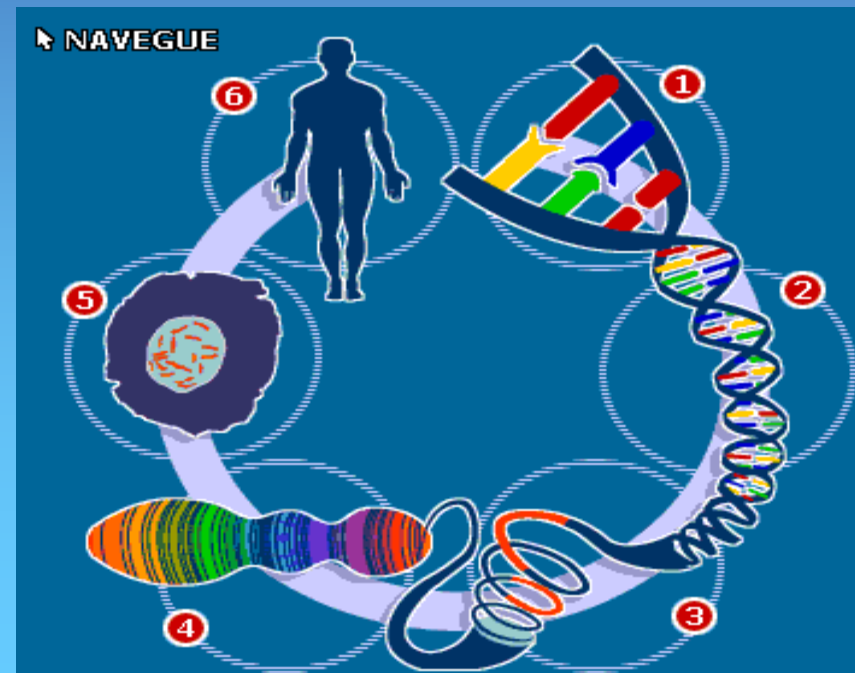
Il tema centrale di questo Congresso è «*Salute e cittadinanza biologica*»; la nostra presentazione verte sulle predisposizioni genetiche.



Ormai, lo sappiamo: il DNA, che è il programma della vita per eccellenza, non è né statico, né immutabile. Subisce mutazioni, cambia, evolve.

Le conoscenze attuali del genoma umano ci permettono ormai:

- ✓ di sviluppare della medicina predittiva,
- ✓ di prevedere il comportamento e le eventuali tendenze di certi individui che hanno mutazioni genetici specifici;
- ✓ di predire quale individuo appena nato ha degli alleli che gli conferiranno una resistenza contro tale o tal'altra eventuale malattia infettiva.



Quando all'alba vediamo il cielo
scurirsi all'orizzonte, diciamo per
esperienza: *"Sta per piovere!"*.



E quando vediamo un albero in fiore a
primavera, diamo per scontato:
"Guarda, porterà molti frutti".



Allo stesso modo i genetisti, quando
scoprono in un neonato una mutazione
genetica favorevole all'insorgere di una
certa patologia, predicono:

*"È certo che svilupperà quella tale
malattia ereditaria latente o quel tal
cancro, o quel tal comportamento,
quando avrà quella certa età"*.

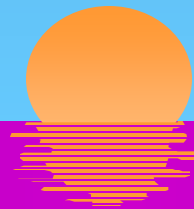


Ma chissà, quante nuvole nere
non hanno portato pioggia

e quanti alberi dalle grandi
fioriture non hanno portato
frutto!



Grazie a Dio, tante persone con una predisposizione
ad una patologia non sono morte a causa di questa
predisposizione genetica.



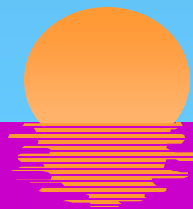
Nella nostra comunicazione, ci limiteremo all'aspetto genetico del problema e non affronteremo né i fenomeni epigenetici, né le neuroscienze, anche se sono dei temi appassionanti e molto attraenti.

Ci sforzeremo invece di presentare i punti seguenti:

- ✓ La predisposizione alle malattie genetiche monofattoriali,
- ✓ Le predisposizioni genetiche multifattoriali,
- ✓ Le predisposizioni genetiche di resistenza contro le malattie infettive.

Finiremo con una conclusione, seguita dalle prospettive.

I - La predisposizione alle malattie genetiche monofattoriali



Ad oggi, sono stati identificati più di 5.000 tipi di malattie genetiche ereditarie. E ogni anno, la popolazione mondiale paga un pesante tributo alle malattie genetiche

Tra queste patologie, abbiamo:

- ✓ malattie genetiche autosomiche (dominanti/recessive),
- ✓ malattie genetiche legate al sesso,
- ✓ malattie genetiche legate all'eredità mitocondriale,
- ✓ patologie legate ai disordini cromosomici.

La predisposizione definisce il fatto che un individuo abbia un patrimonio genetico specifico che lo rende predisposto a sviluppare nel corso della vita:

- ✓ *Una malattia genetica mono-fattoriale data*, come per esempio la distrofia muscolare di Duchenne,
- ✓ *Un cancro ereditario, come:* il retinoblastoma, tumore oculare raro del bambino; il cancro del seno (BRCA), del colon, della vescica, della prostata, ecc.
- ✓ *Una malattia neuro-degenerativa come* la Corea di Huntington,
- ✓ *Un comportamento atipico dato come la cleptomania.*

I.1 – La predisposizione genetica al cancro

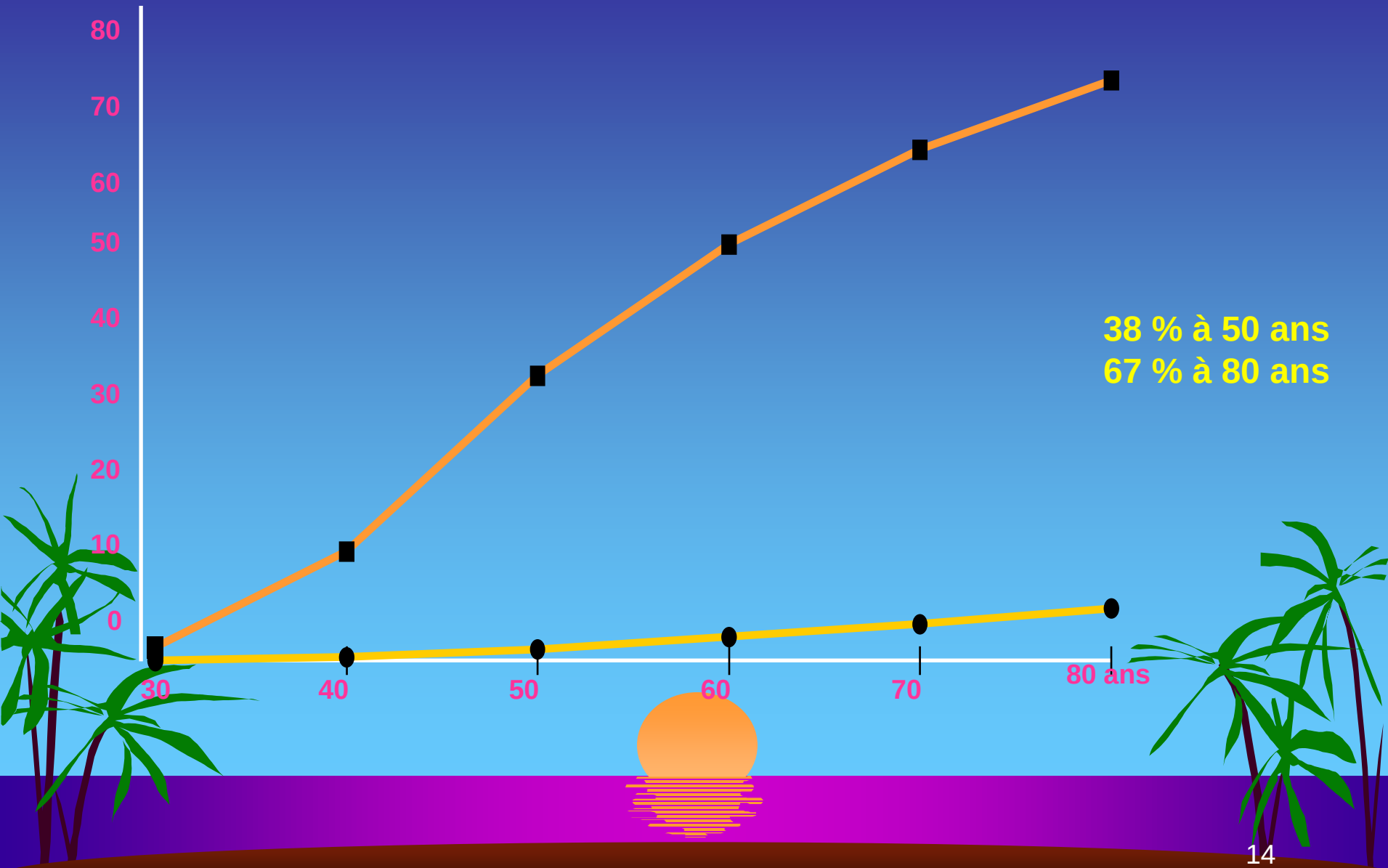


Una donna portatrice di una mutazione dei geni BRCA ha un rischio di cancro al seno superiore da 8 a 10 volte, rispetto a quello della popolazione generale e di 40 volte superiore per il cancro dell'ovaio.

Esistono anche predisposizioni legate all'ambiente e allo stile di vita. I cancri e le malattie genetiche sono delle "DNA-patie": malattie del DNA, indotte da mutazioni genetiche.

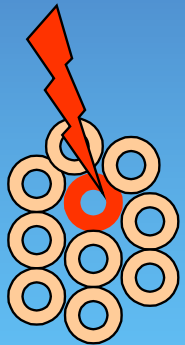


Il rischio di mutazioni genetiche e il rischio tumorale crescono con l'età

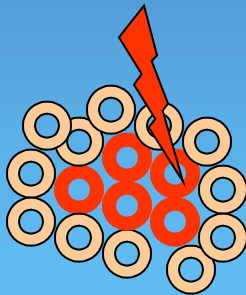


L'accumulazione accelerata delle mutazioni del DNA porta a raggiungere prematuramente una massa critica di alterazioni genetiche in una cellula dell'organismo, che darà origine a un tumore.

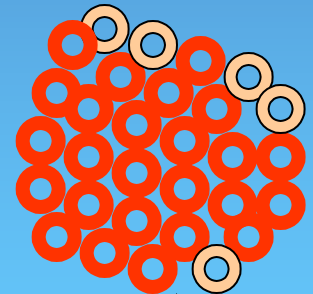
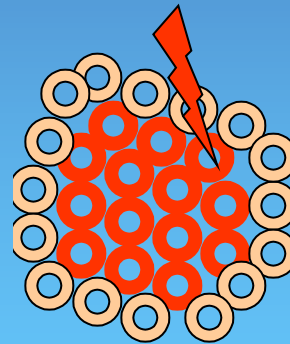
Mutazione 1



Mutazione 2



Mutazione 3



Crescita
selettiva del
clone mutato

Crescita selettiva
del clone mutato
mutazioni 1+2

Evoluzione
continua tramite
la selezione
naturale

Tumore
maligno

1.1.1 – Il retinoblastoma

Il retinoblastoma è un cancro della retina che colpisce circa un bambino su 20.000. È legato all'inattivazione di due alleli del proto-oncogene RB



II° mutation



Per il retinoblastoma, sappiamo che è necessaria l'alterazione di due esemplari del gene RB in una cellula della retina.

1.1.2 – Il cancro al seno

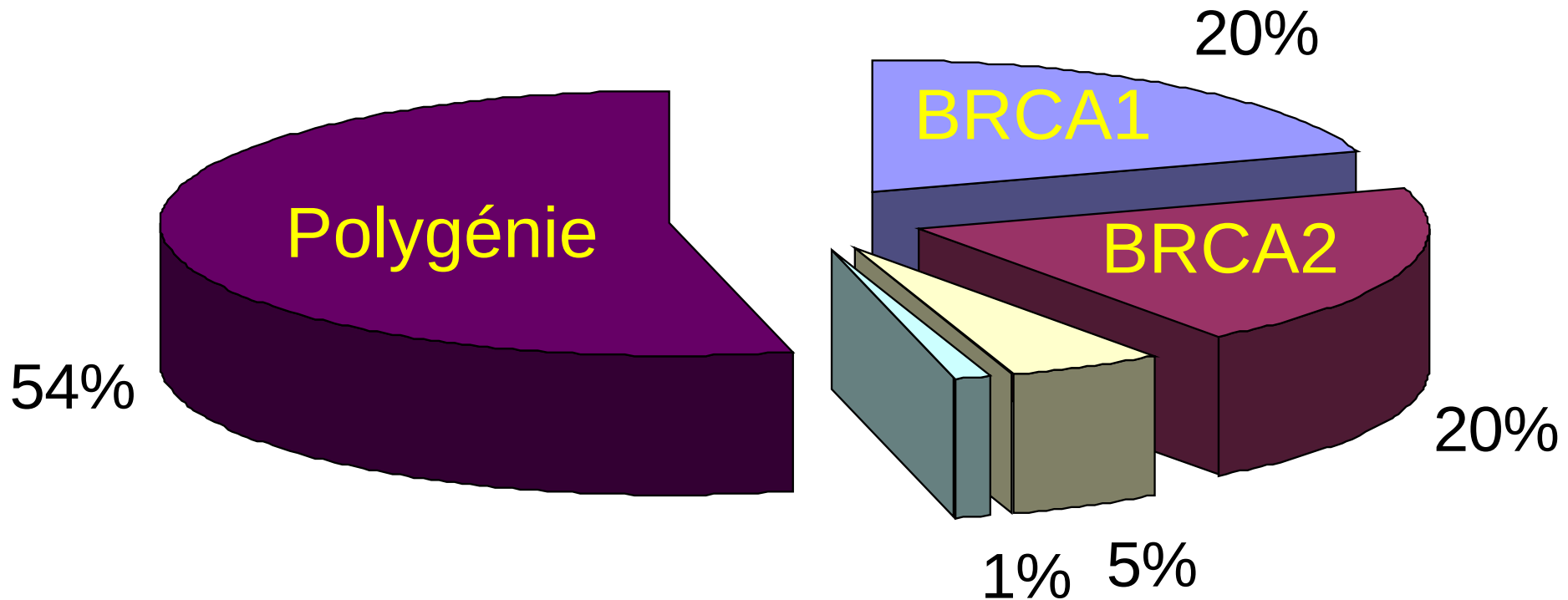
I geni identificati, la cui mutazione provocherebbe il cancro al seno sono : BRCA1, BRCA2, CHEK2 et TP53.

Le donne portatrici d'una mutazione BRCA hanno:

- ✓ Un rischio dal 40% all'85% di sviluppare un cancro al seno prima dei 70 anni, mentre nella popolazione generale il rischio è del 10%;
- ✓ un rischio dal 10% al 63% di sviluppare un cancro dell'ovaio prima dei 70 anni, mentre nella popolazione generale il rischio è dell'1%.

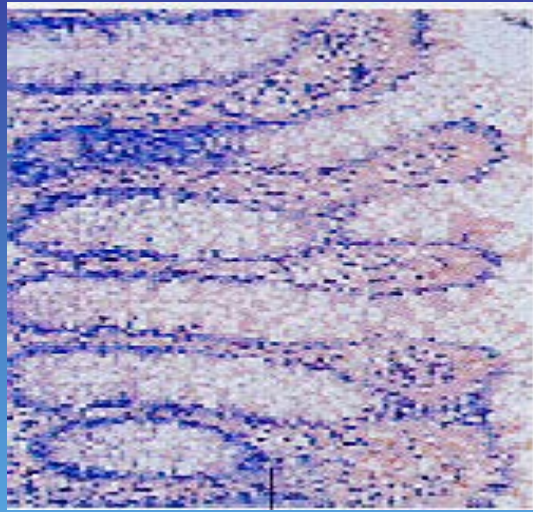


Geni identificati - BRCA1 sul cromosoma 17
- BRCA2 sul cromosoma 13



BRCA 1 BRCA 2 CHEK 2 TP 53 Polygénie

I.1.3 – Il cancro ereditario del colon: la sindrome di Lynch, HNPCC



Mucosa normale del
colon



Numerose mutazioni



Carcinoma maligno
invasivo

Una persona su 200 (1/200) nel mondo occidentale è colpita dalla mutazione di un gene della HNPCC. Questo tipo di cancro del colon è una malattia ereditaria di tipo autosomico dominante. I portatori hanno un rischio importante di sviluppare, prima dei 50 anni, un cancro.

1.2 – La predisposizione alle malattie genetiche latenti

Come il cancro, le malattie genetiche latenti sono provocate da mutazioni genetiche.

Alcuni esempi di malattie genetiche sono portati alla Tabella I.

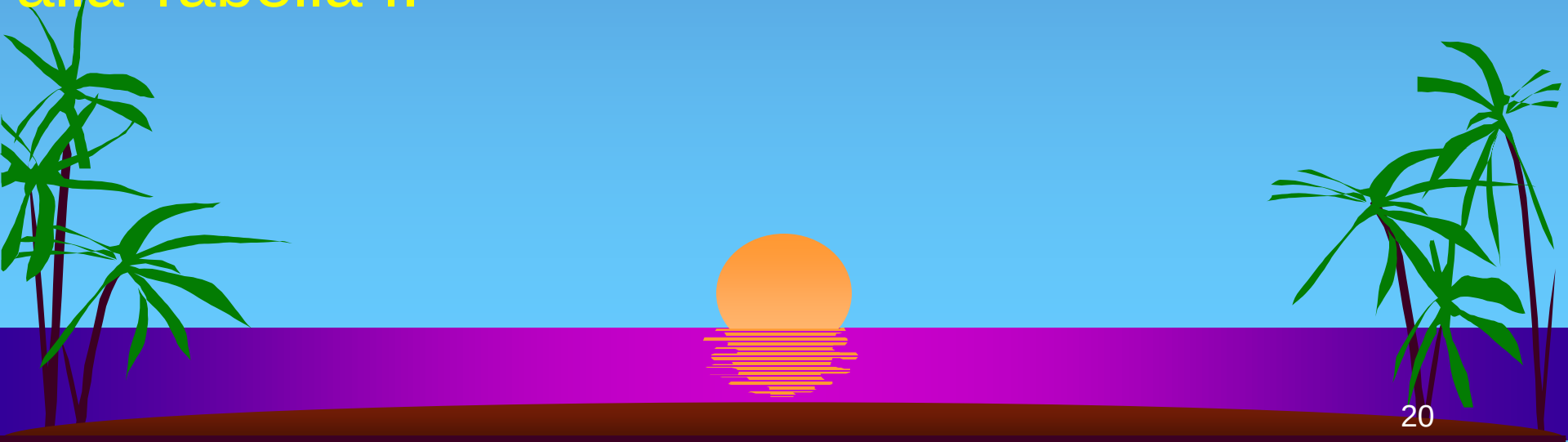


Tabella I : Predisposizioni genetiche alle malattie monofattoriali

Prédisposition 1	OMIM N°	Fréquence 2	Sites tumoraux principaux	Localisation chromosome	Gène concerné 3
HNPCC (syndrome de Lynch)	114400	1/500	colon, endomètre, estomac	2p, 3p, 2q, 7p	MSH2,MLH1P MS1,PMS2
Cancer du sein héréditaire	113705	1/500	sein, ovaire (prostate, colon)	17q, 13q...	BRCA1, BRCA2..
Neurofibromatose type 1 (Recklinghausen)	162200	1/3 500	système nerveux, multiples sites	17q	NF1
Polypose adénomateuse (syndrome de Gardner)	175100	1/10 000	colon et rectum, duodenum	5q	APC
Mélanome héréditaire	155600	1/10 000	peau	9p, 1p	MTS1...
Sclérose tubéreuse de Bourneville	191100	1/10 000	système nerveux, rein	16p...	TSC2
Syndrome de Li-Fraumeni	114480	1/30 000	multiples sites	17p	p53
Neurofibromatose type 2 (neurinome bilatéral du VIII)	101000	1/35 000	système nerveux	22q	NF2
Rétinoblastome héréditaire	180200	1/40 000	rétine, os	13q	RB
Néoplasies endocrines multiples type 1 (MEN 1)	131100	1/40 000	Pancréas, surrénale, parathyroïdehypophyse	11q	MEN1
Néoplasies endocrines multiples type 2 (MEN 2)	171400	1/40 000	thyroïde, parathyroïde, surrénales	10q	RET
Maladie de Von Hippel Lindau	193300	1/40 000	rein, système nerveux	3p	VHL
Syndrome de Gorlin	09400	1/60 000	rein, système nerveux	9q	NBC
Tumeur de Wilms (WAGR, Denys D)	194070	1/100000	rein	11p	WT1

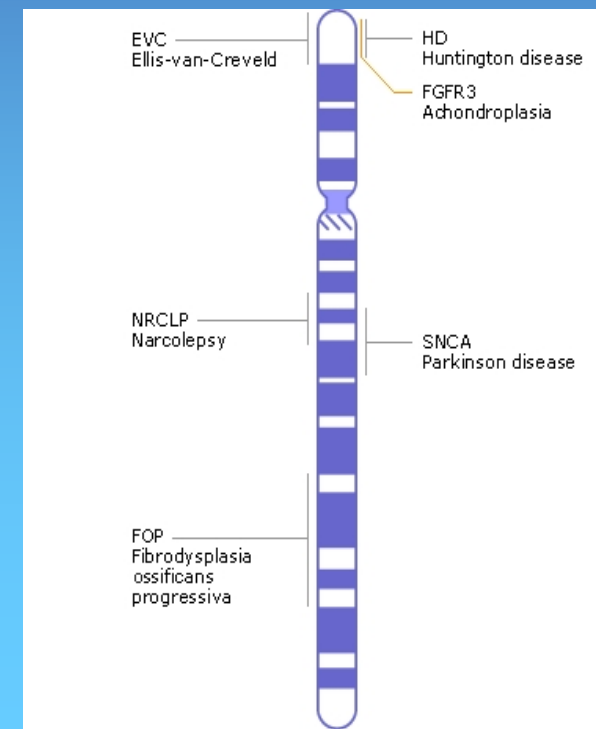
1.2.1 – La Corea di Huntington.

Si tratta di un'affezione neurodegenerativa ereditaria trasmessa in modo autosomico dominante.

Se uno dei genitori di un bambino è portatore del gene mutato, il rischio che il bambino erediti il gene è del 50%.

La malattia si sviluppa in media verso i 42 anni e si traduce in perdita di memoria.

CF. braccio corto del cromosoma IV.



1.2.2 – La malattia di Aloïs Alzheimer è una malattia genetica complessa.

Il 10% dei casi è trasmesso in modo autosomico dominante con una penetranza completa.

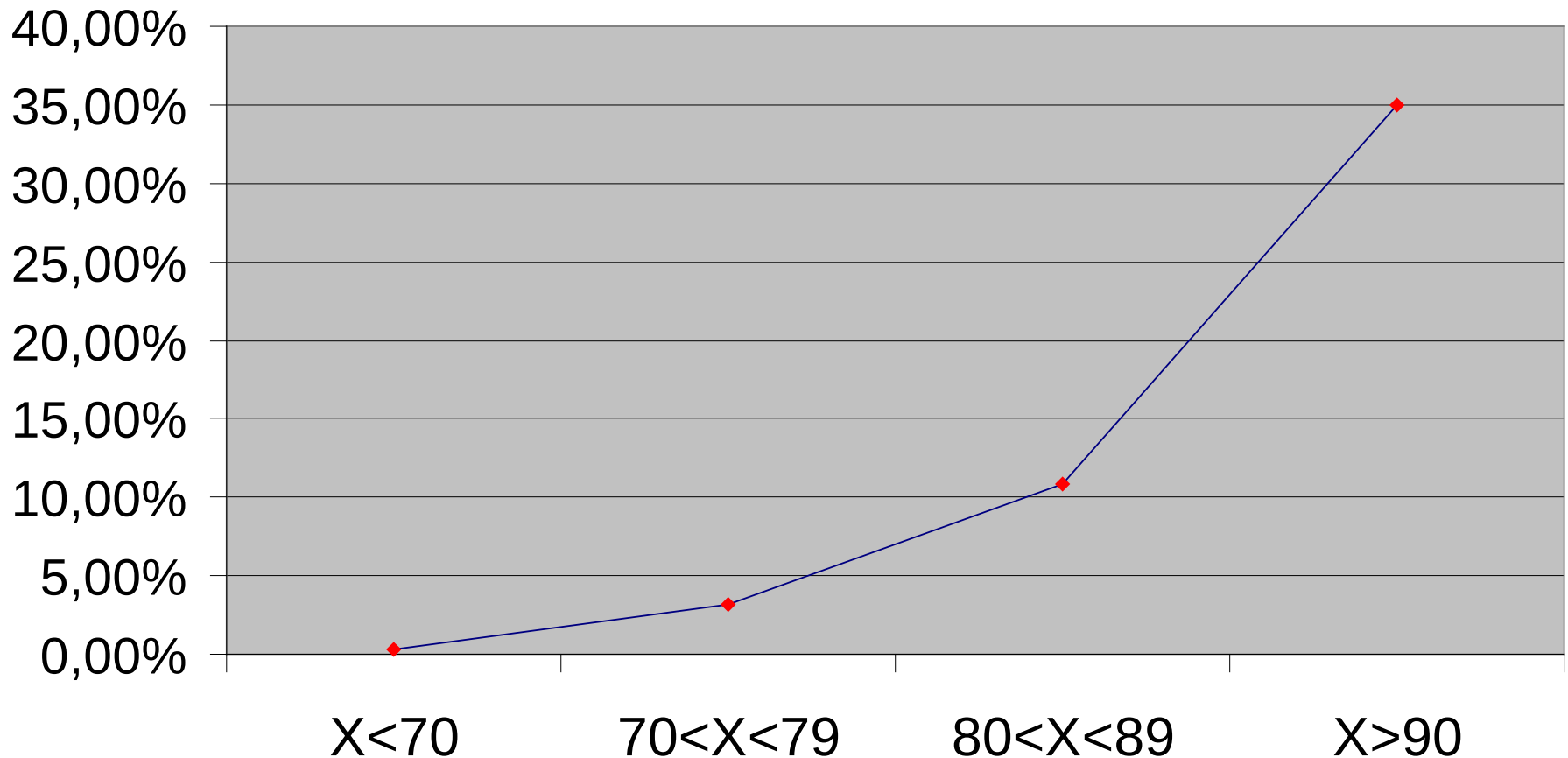
Le prime manifestazioni della malattia appaiono più precocemente in queste famiglie, tra i 55 e i 60 anni.

La malattia d'Alzheimer è in primo luogo una malattia della memoria.

I geni implicati in questa malattia sono:

APP, PS1, PS2, ApoE e e4.

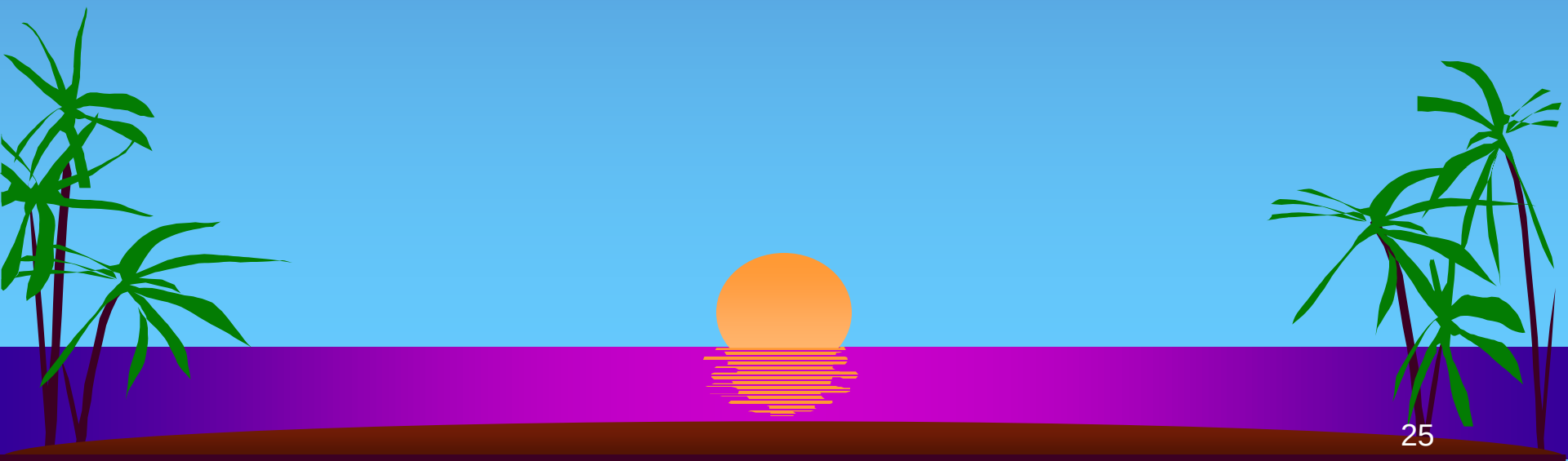
Prevalenza della malattia secondo le età



EURODEM et PAQUID, 1989

Età

II – Le predisposizioni genetiche multifattoriali



Le malattie a eziologia multifattoriale sono per esempio certi diabeti, certe malattie cardiovascolari, certe forme di depressione mentale, certi comportamenti sociali non comuni, ecc.



La loro eziologia sarebbe dovuta al riunirsi di molteplici fattori genetici e ambientali; da qui il loro nome di malattie da determinismo multifattoriale o malattie multifattoriali



T'es bourré ou quoi?

Nature vs nurture

G

Genetic load

Genetic dominant
fully penetrant

Incompletely
penetrant

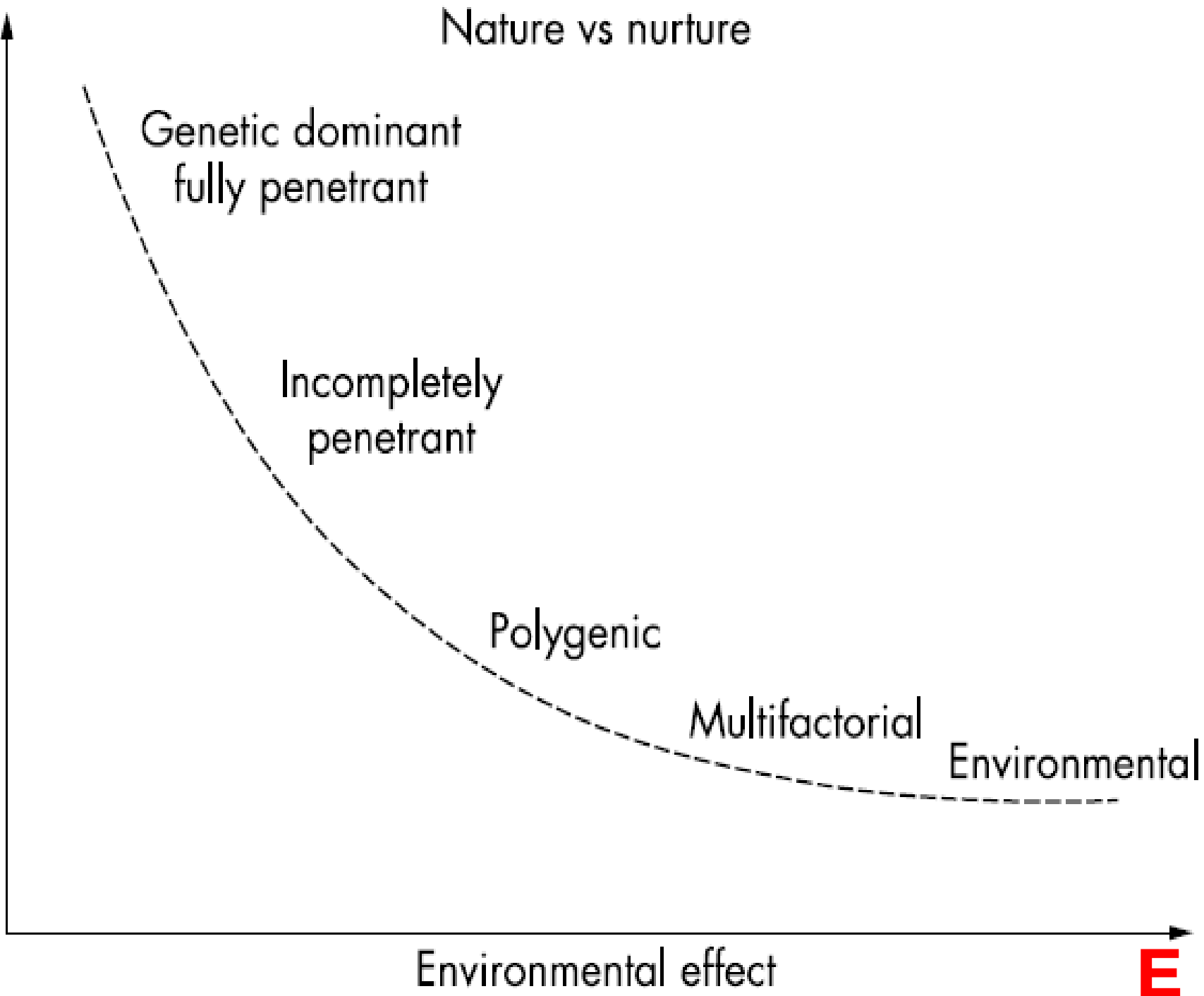
Polygenic

Multifactorial

Environmental

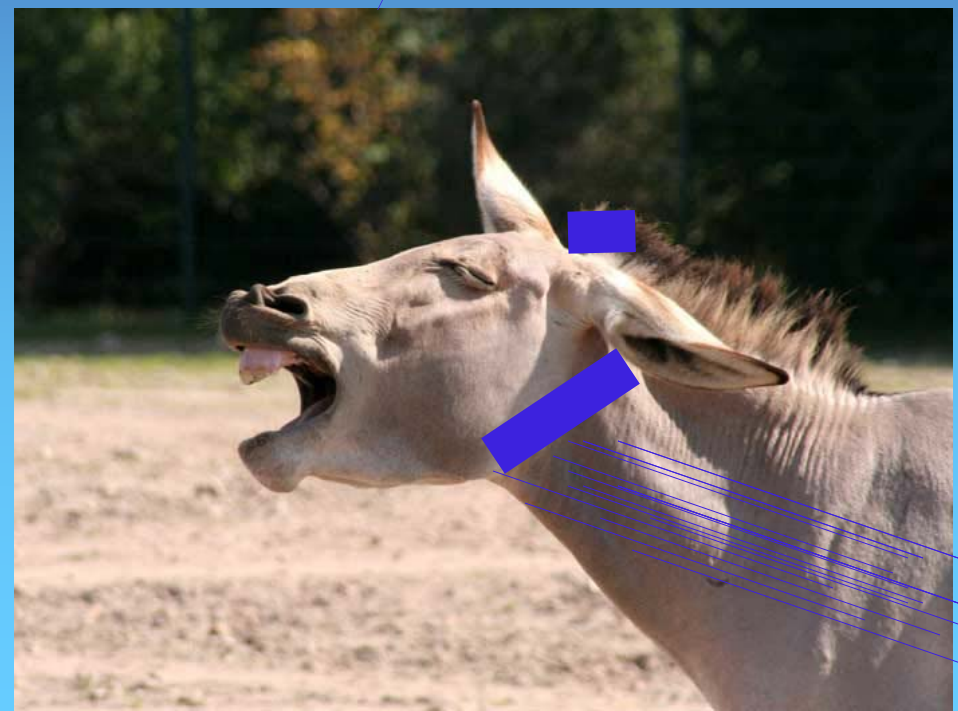
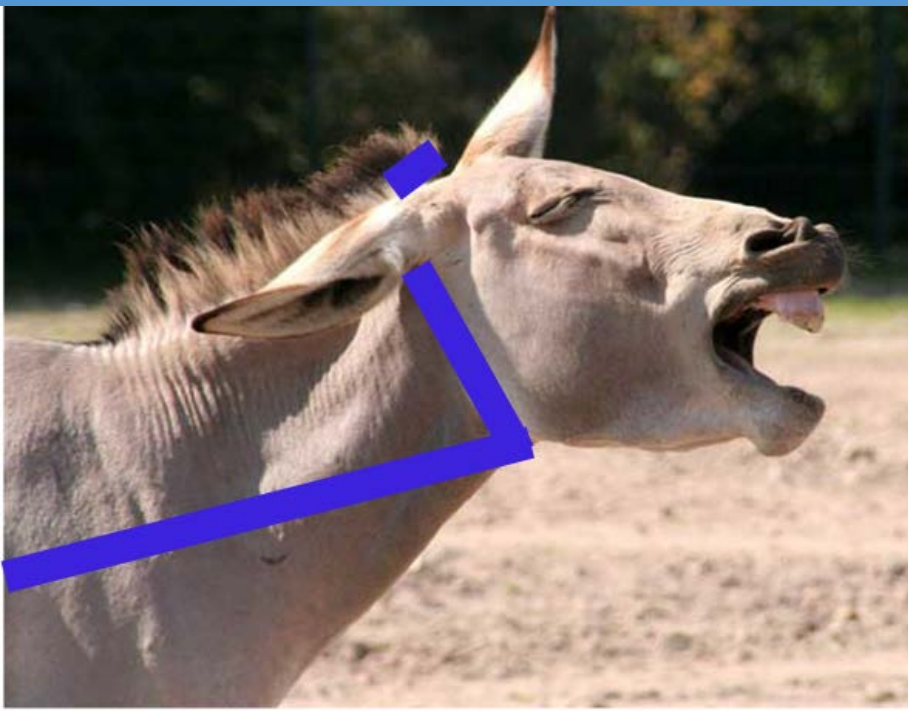
Environmental effect

E



I fattori genetici sono dei polimorfismi che, associandosi ad altri fattori genetici o ambientali, aumentano la predisposizione alla malattia del soggetto portatore.

Si tratta dunque di fattori di rischio. Così, la predisposizione alla malattia o a una tendenza atipica dipendono da numerosi geni e fattori ambientali



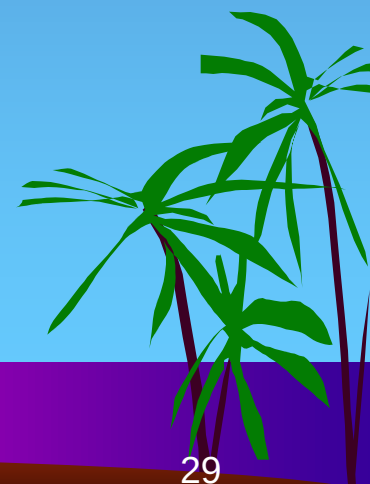
II.1 – Le malattie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari sono causate da un insieme di fattori legati agli stili di vita, all'alimentazione, all'ambiente e alla genetica.



La cardiologia genetica valuta che il 50% della predisposizione alle malattie cardiovascolari è d'ordine genetico.

Parecchi geni sarebbero implicati in questa predisposizione, per esempio:

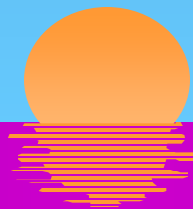


✓ I polimorfismi dei geni del sistema renina-angiotensina:

- AGT - Met235Thr,
- ACE 287 bp I/D,
- AGTR1 1166 A/C.

✓ I geni dell'emostasi;

✓ I geni del metabolismo delle lipoproteine



II.2 – Predisposizione genetica alla depressione nervosa

Finora, non esistono geni conosciuti che trasmetterebbero la depressione, ma solo dei fattori di vulnerabilità alla depressione.

Così, secondo certi neurobiologi “nel caso del disturbo bipolare (psicosi maniaco-depressiva, PMD), il rischio di malattia è del 10% più alto, per una persona che ha un parente di primo grado : padre, madre, fratello o sorella, a sua volta malato.

Un rischio che sale addirittura al 60% per i gemelli monozigoti”.

Certi ricercatori legano la depressione ai polimorfismi del gene **CNR1**: rs806368, rs1049353, rs806371, rs806377 e rs1535255, che codifica il ricettore dei cannabinoidi.

Certuni legano la depressione all'attività della **serotonina** (htr1A, htr1B, htr2A, and slc6A4).

La serotonina è prodotta da un gruppo di neuroni.

Una diminuzione dell'attività di questi neuroni sarebbe associata a varie forme di depressione, in particolare quelle che portano al suicidio.

II.3 – Predisposizione genetica ai comportamenti non comuni

Inoltre, certi ricercatori individuano dei rapporti stretti tra polimorfismi genetici e certe forme maniacali, come la cleptomania e l'alcolismo .

Altri affermano addirittura che l'omosessualità avrebbe basi genetiche a livello del cromosoma X in posizione Xq28

- ✓ Dean H. et al., *A Linkage Between DNA Markers on the X Chromosome and Male Sexual Orientation*. *Science* 1993, vol. 261:321-327.
- ✓ Andrea Camperio-Ciani, et al., *Evidence for maternally inherited factors favouring male homosexuality and promoting female fecundity*. *Proc. R. Soc. Lond. B* (2004) 271, 2217–2221.
- ✓ Hu S, Pattatucci AM, et al., *Linkage between sexual orientation and chromosome Xq28 in males but not in females*. *Nat Genet.* 1995;11(3):248-56.

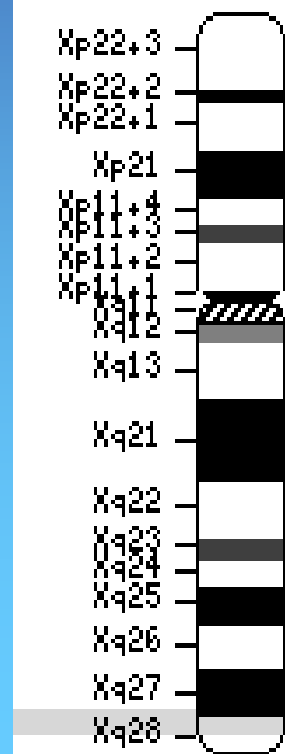
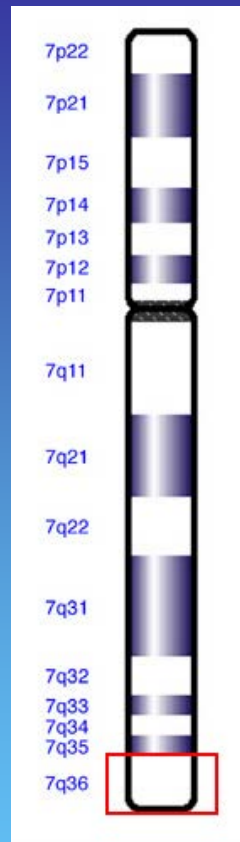
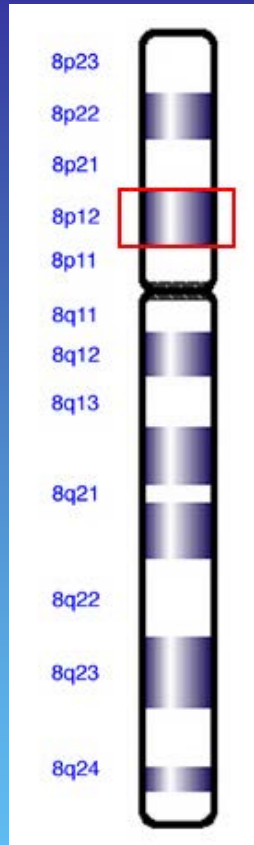


Figure of the X chromosome and the Xq28 region courtesy of [NCBI](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/).

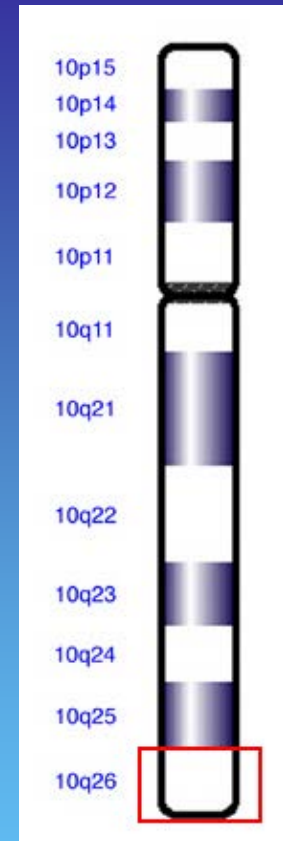
E su altri siti cromosomici, come:



7q36



8p12



10q26

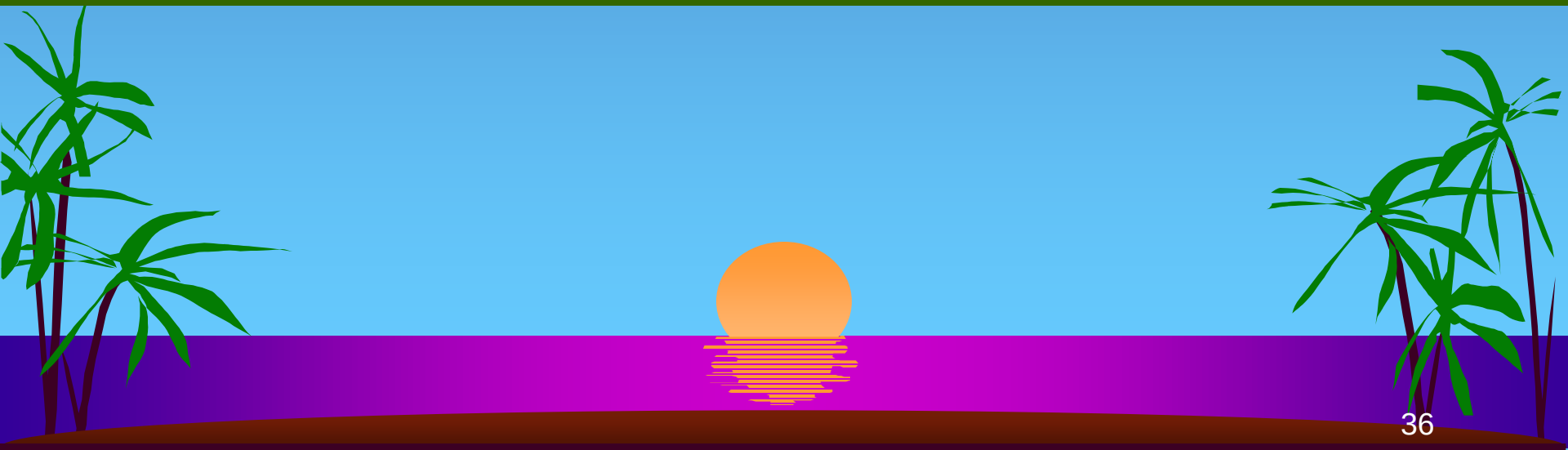
Rodríguez-Larralde A, Paradisi I. *Influence of genetic factors on human sexual orientation. Review.* Invest Clin. 2009;50(3):377-91.

Se tali
predisposizioni
fossero reali,
quale sarebbe
la responsabilità
individuale

nei comportamenti
quotidiani?



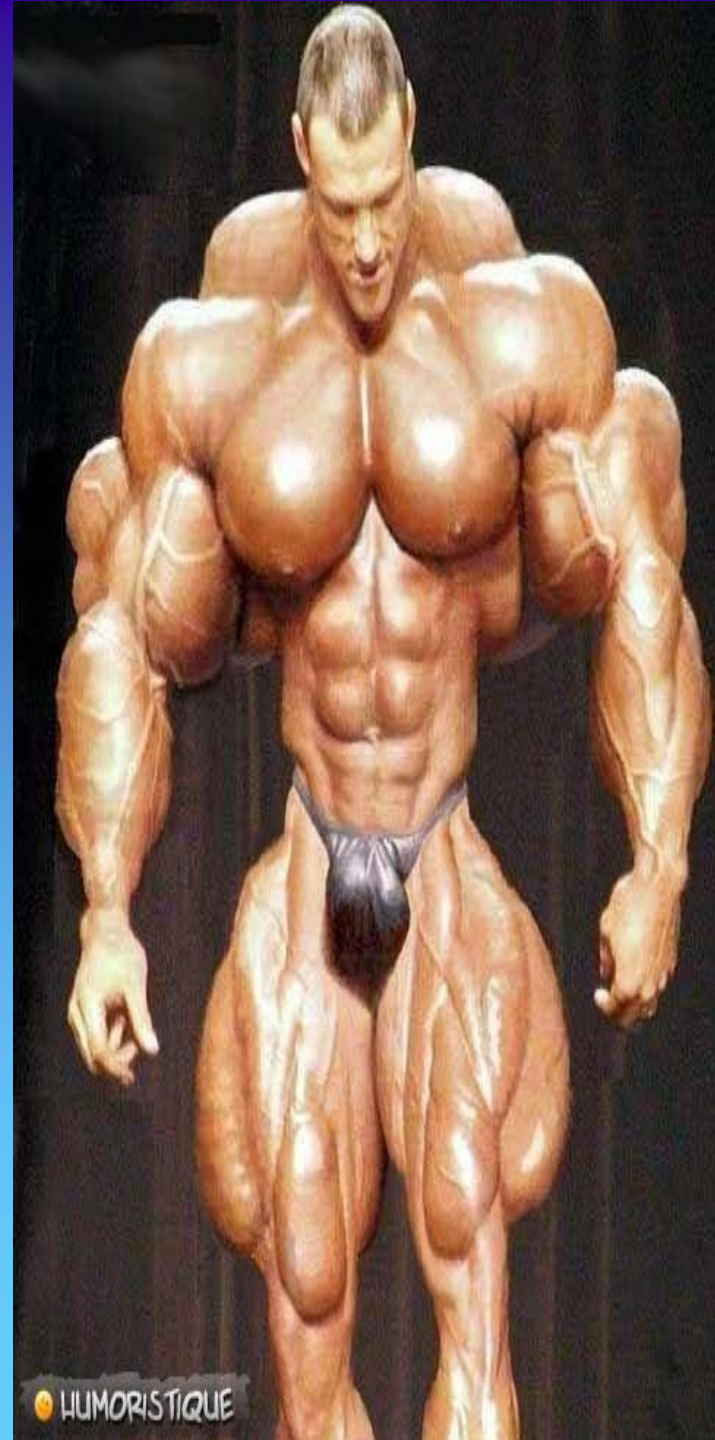
III – Predisposizioni genetiche alla resistenza contro le malattie infettive



Da secoli, i ricercatori hanno constatato che certe persone resistono meglio di altre alle malattie infettive.

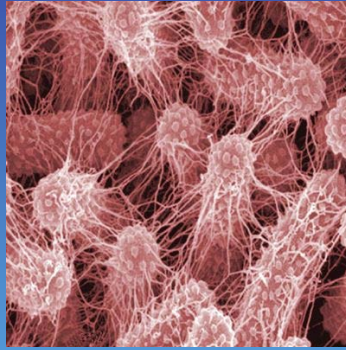
Per lungo tempo, questo fatto è stato spiegato con la casualità o una costituzione più robusta.

Ma, a dire il vero, esisterebbero tra gli esseri umani delle ineguaglianze genetiche di fronte alle malattie infettive



Anche se noi, esseri umani, siamo nati uguali per dignità e per diritti, come cittadini liberi, non siamo uguali di fronte

- ✓ ai batteri,
- ✓ ai virus
- ✓ e ai parassiti

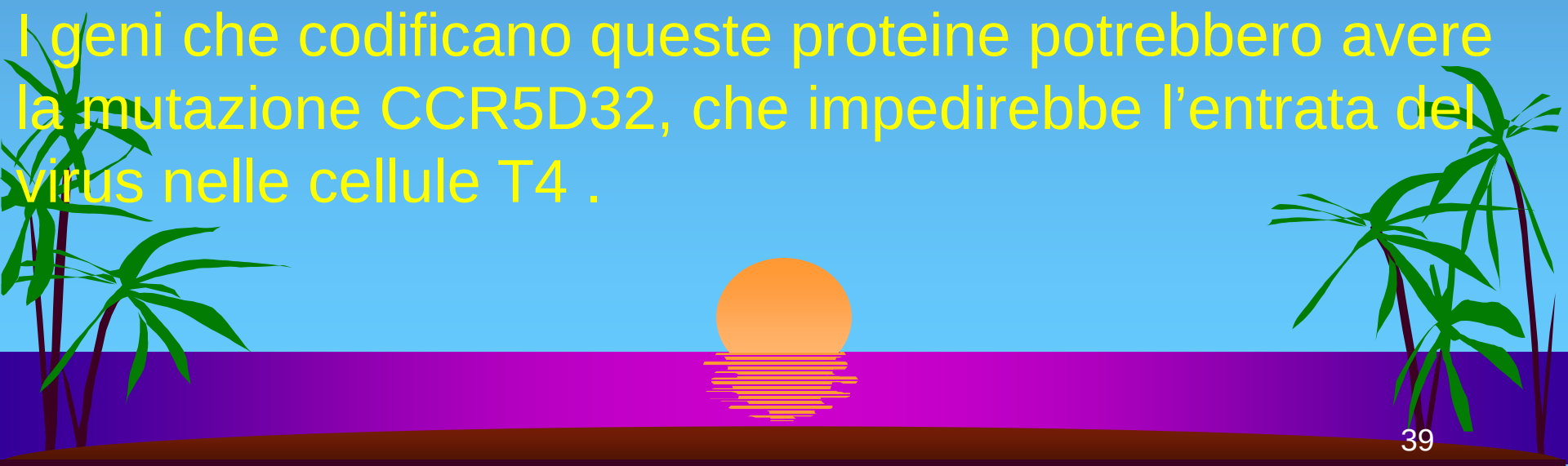


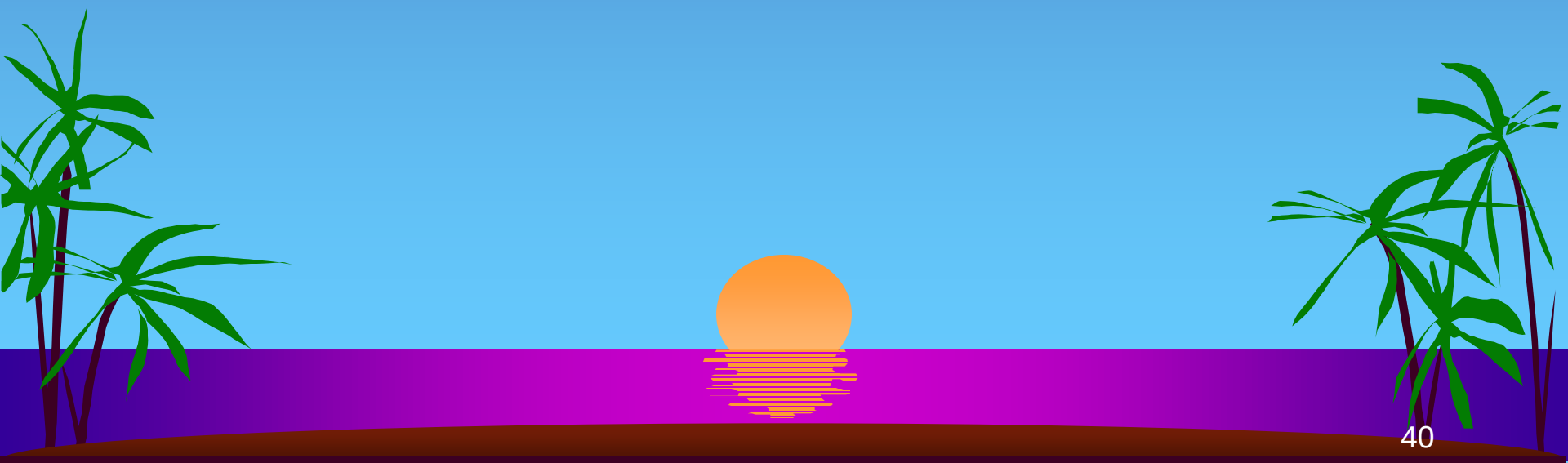
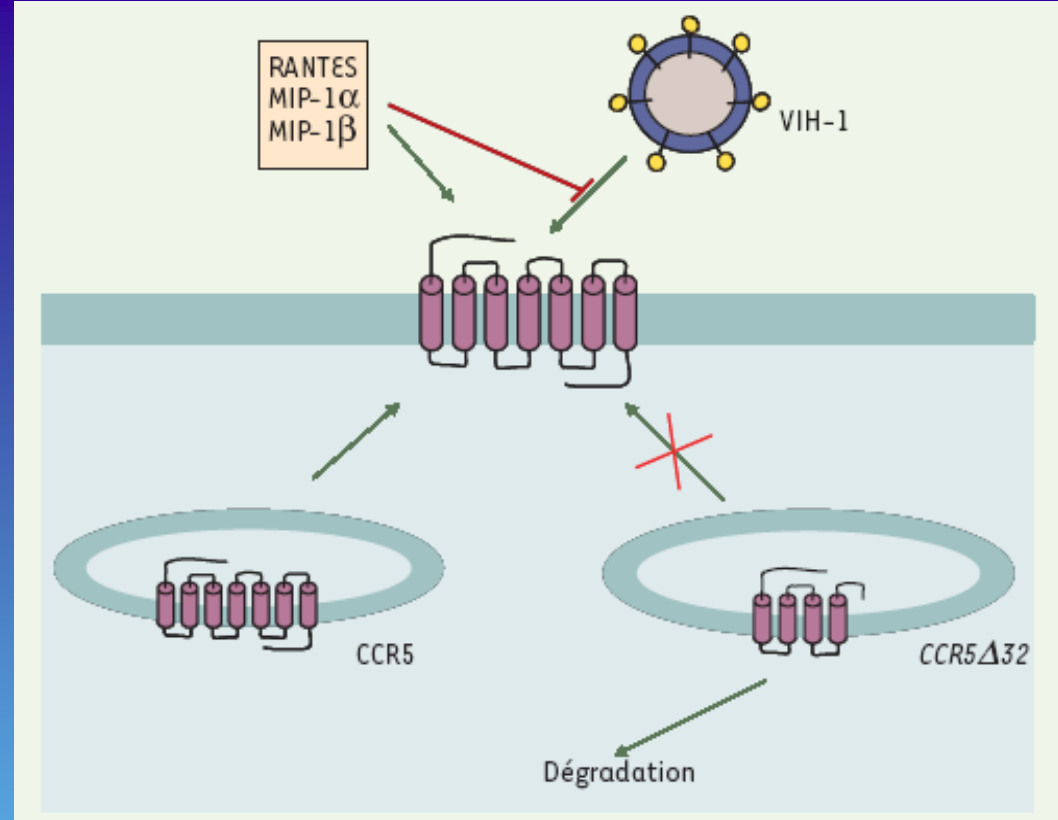
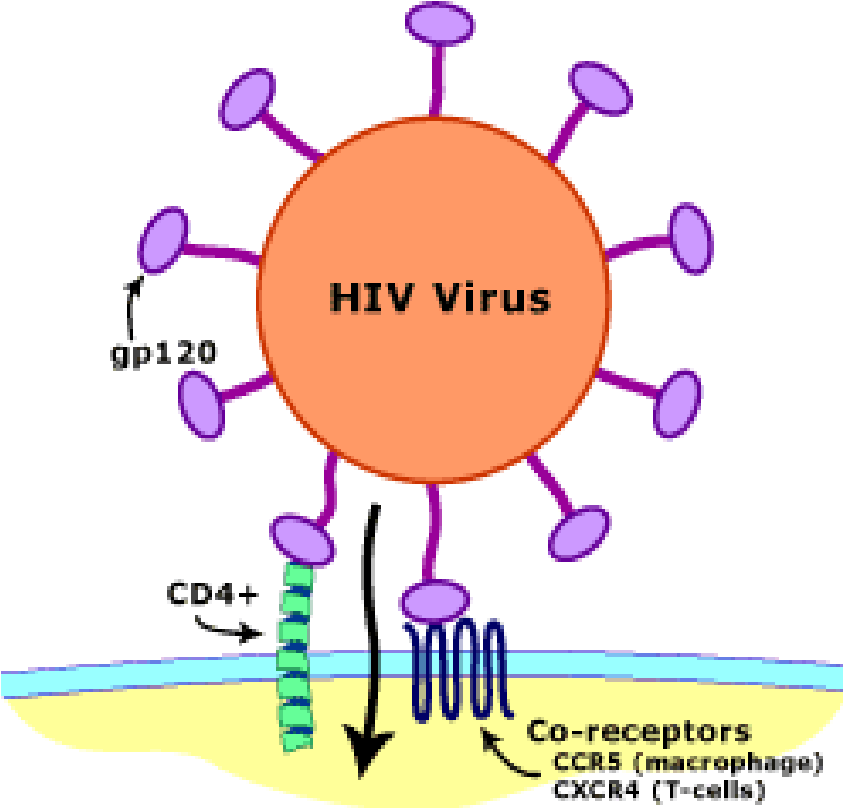
perché alcuni di noi hanno dei geni resistenti contro questo o quell'agente patogeno.

III.1 – Resistenza genetica contro l'infezione da VIH

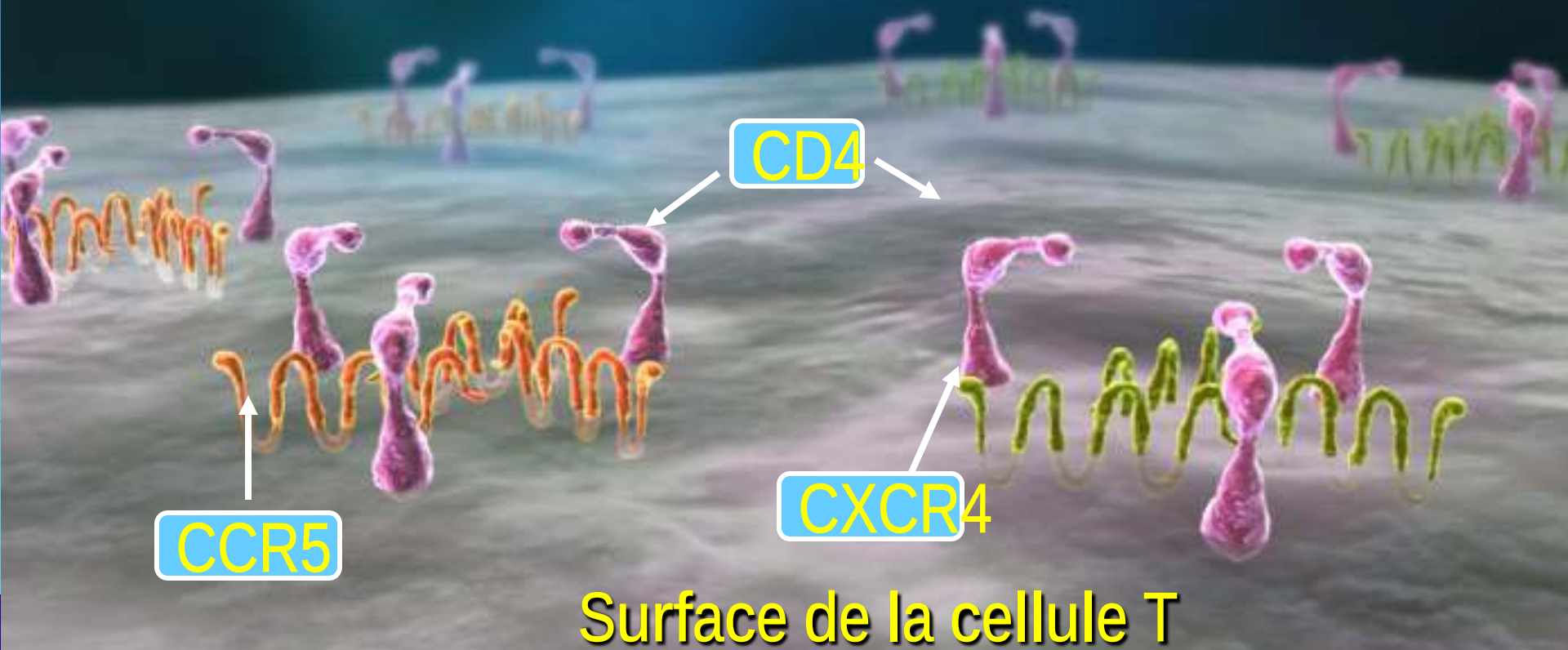
Quando il virus dell'HIV attacca una cellula-bersaglio, vi si lega grazie alla sua glicoproteina di superficie gp120, tramite una porta d'ingresso composta dalla molecola CD4 e dai co-ricettori appartenenti alla famiglia dei ricettori di chimiochine, i principali dei quali sono il CCR5 e il CXCR4.

I geni che codificano queste proteine potrebbero avere la mutazione CCR5D32, che impedirebbe l'entrata del virus nelle cellule T4 .





CCR5 et CXCR4 nécessaires à la liaison et à l'entrée du VIH





VIH-1

gp41

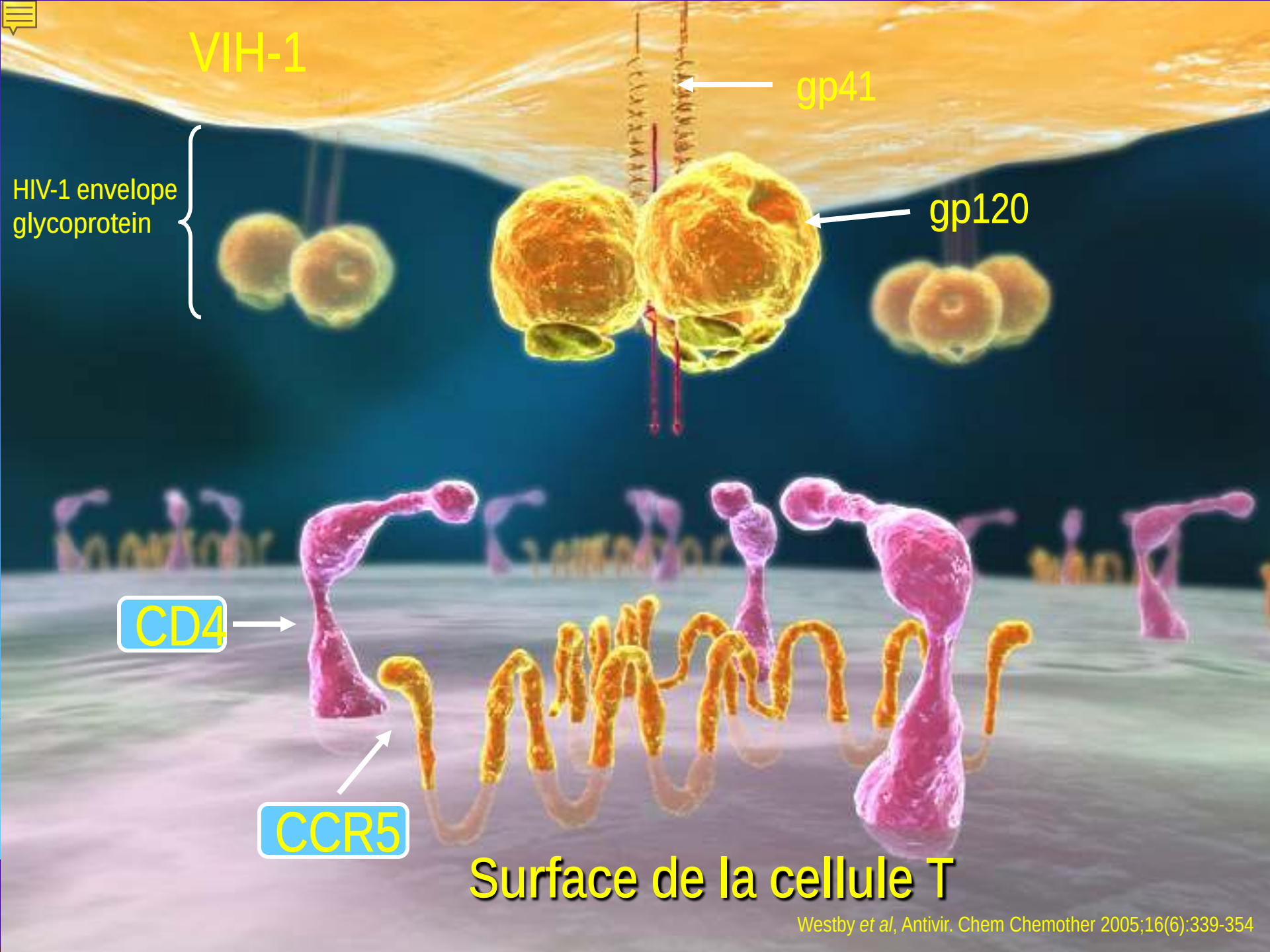
gp120

HIV-1 envelope glycoprotein

CD4

CCR5

Surface de la cellule T



VIH-1

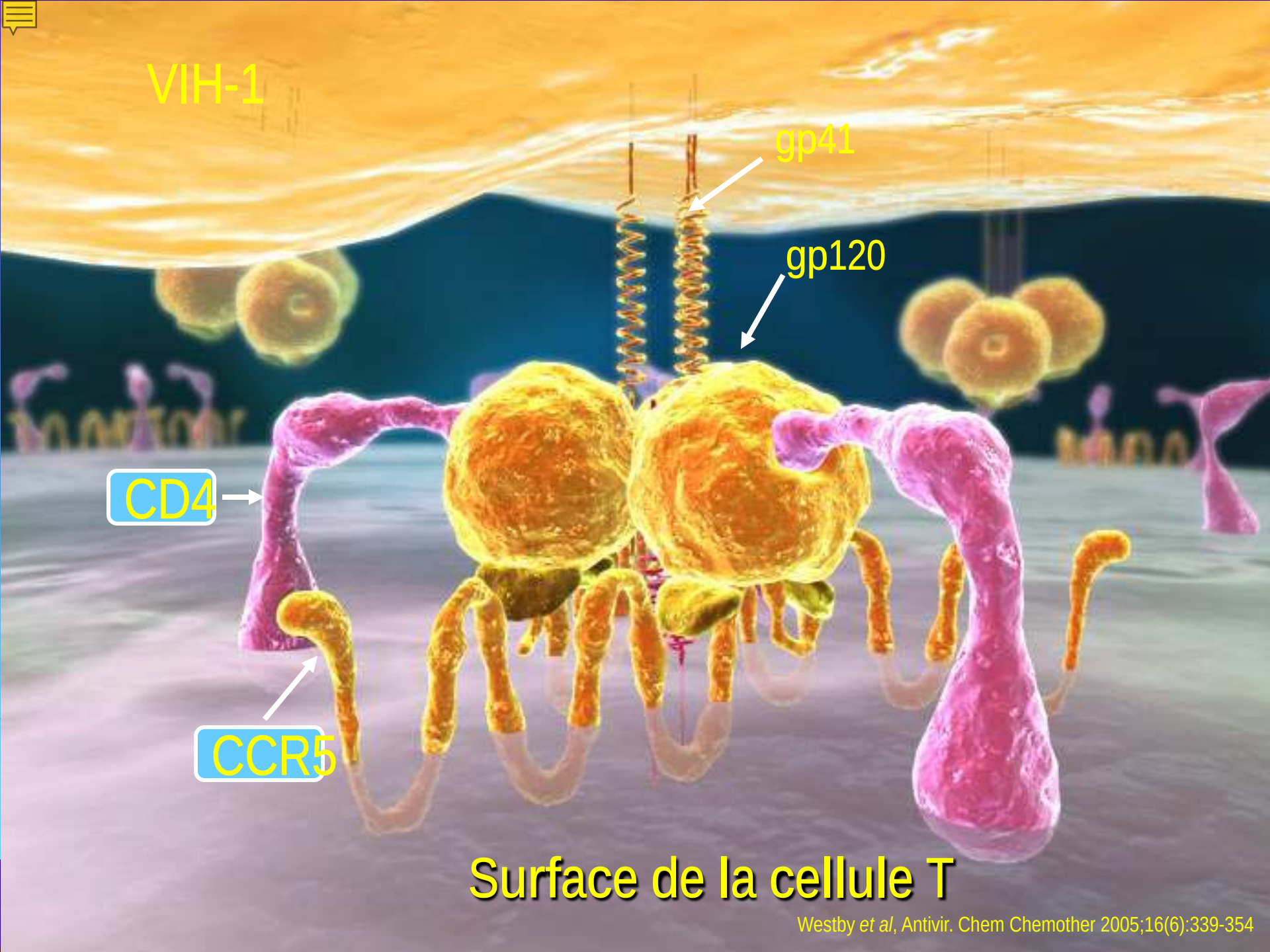
gp41

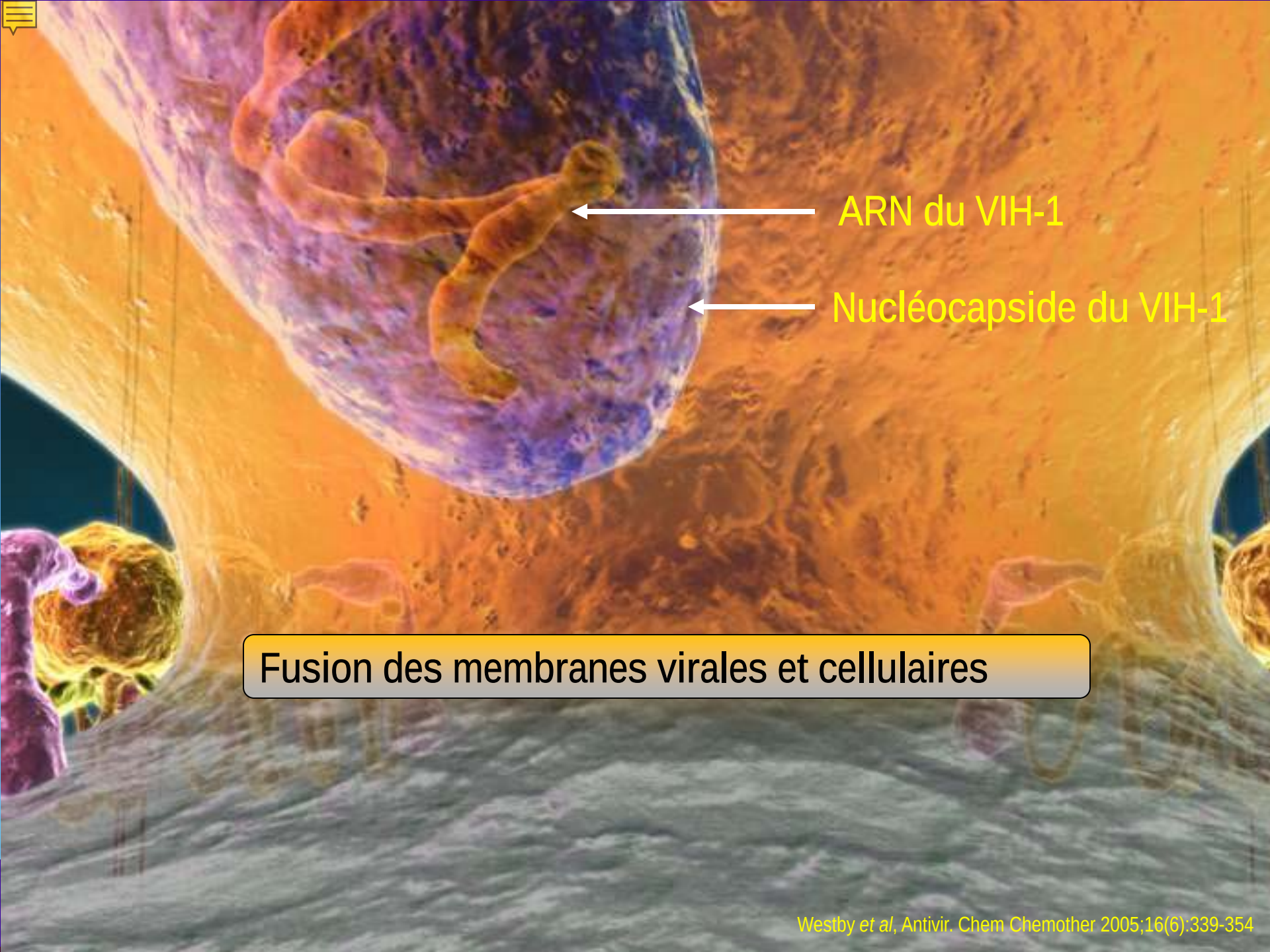
gp120

CD4

CCR5

Surface de la cellule T





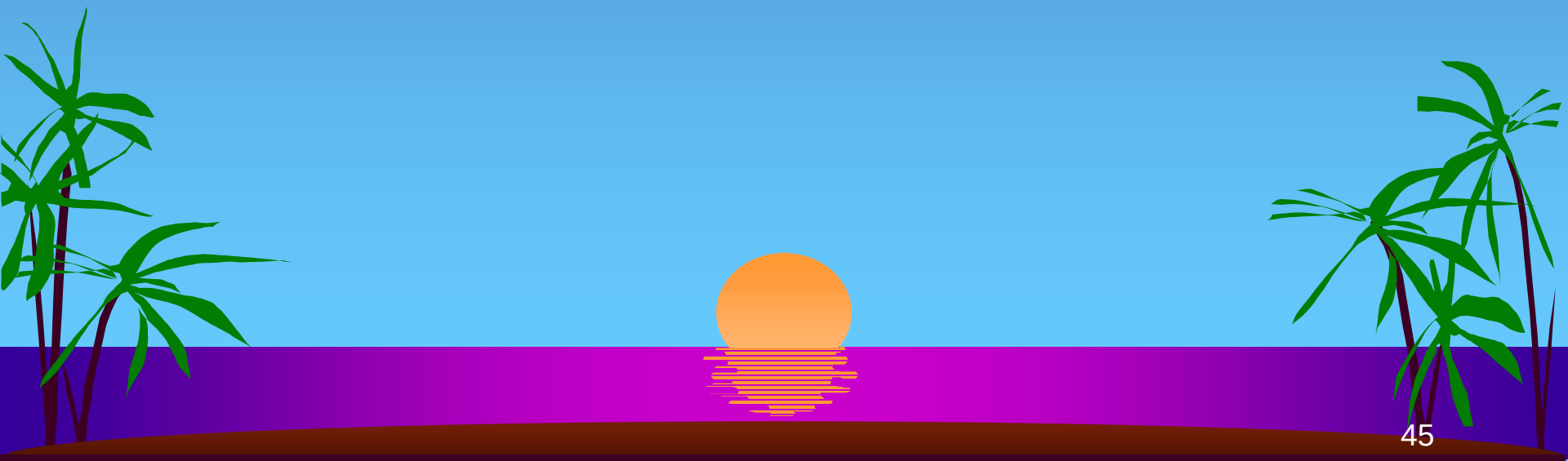
ARN du VIH-1

Nucléocapside du VIH-1

Fusion des membranes virales et cellulaires

Questa mutazione conferisce un vantaggio selettivo non da poco in quanto, allo stato di omozigote, protegge quasi completamente dall'infezione dal virus HIV-1.

Impedendo l'espressione di CCR5 alla superficie delle cellule, la mutazione delta 32 bloccherebbe, infatti, l'entrata dell'HIV-1 nelle cellule del sistema immunitario.



III.2 – Predisposizione genetica alle infezioni da *Mycobacterium tuberculosis*

✓ Gli studi d'epidemiologia genetica concludono che, nella resistenza umana al *Mycobacterium tuberculosis*, potrebbero entrare in gioco i polimorfismi di certi antigeni.

✓ HLA di classe II,

✓ il gene *NRAMP1*

✓ i geni dell'interferon gamma: *IFNgR1*, *IFNgR2*, *IL12b*, *IL12b2*, *IL12Rb1*, *STAT1*

*III.3 – Predisposizioni genetiche alle infezioni da *Mycobacterium leprae**

Dei geni che predispongono alla lebbra sono stati identificati nel 2003.

Sul cromosoma 6, sono stati identificati due geni, uno conosciuto come **PARK2** e il suo immediato vicino, **PACRG**, che predispongono alla lebbra.

Entrambi, possono aumentare il rischio di essere colpiti da questa malattia.



III.4 – Resistenza genetica contro l'infezione da Plasmodium falciparum

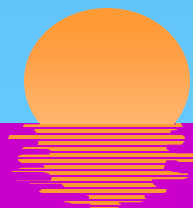
Molti autori hanno dimostrato che i soggetti portatori di:

- ✓ un deficit di G-6-PD;
- ✓ d'emoglobina AS, AC, CC ...

resistono meglio alla malaria grave



Conclusioni e prospettive



Oggi, non si può negare la complessità biomolecolare dell'uomo per paura d'essere tacciati di «*somatizzazione*» o «*molecularizzazione*».

Abbiamo visto che esisterebbero delle predisposizioni:

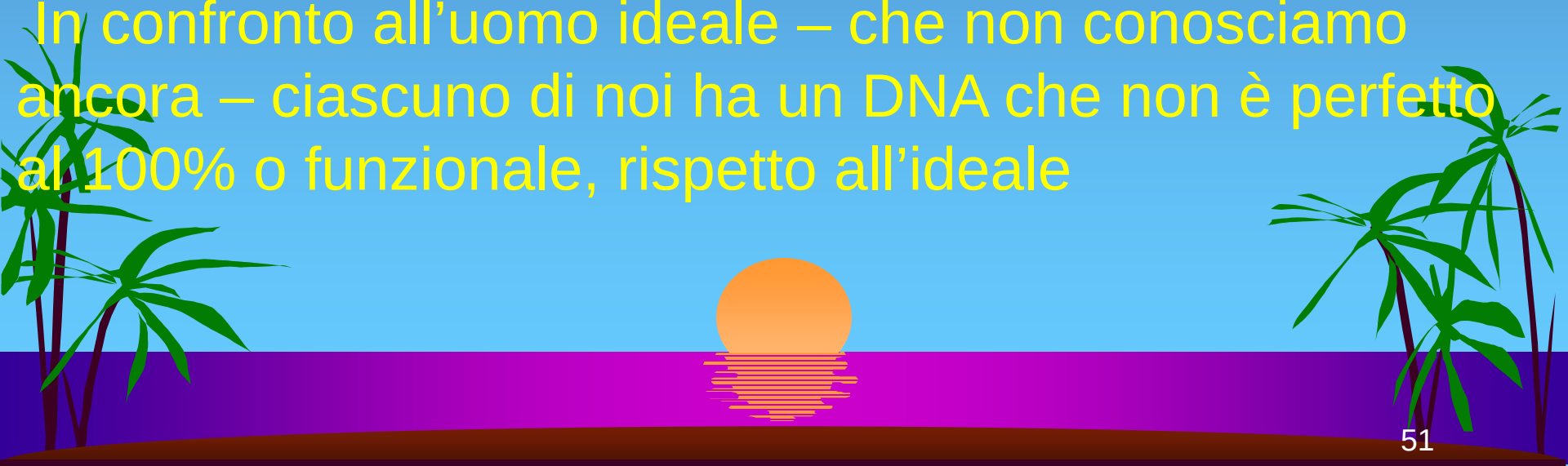
- ✓ *a certe malattie genetiche,*
- ✓ *ai cancro,*
- ✓ *agli agenti infettivi,*
- ✓ *alla cleptomania, alcolismo, omosessualità.*

L'uomo standard non esiste. Chi può considerarsi normale?

Normale in rapporto a chi e a cosa?

Ogni uomo ha un “*pacchetto genomico*” che gli è proprio, con i suoi polimorfismi genetici.

In confronto all'uomo ideale – che non conosciamo ancora – ciascuno di noi ha un DNA che non è perfetto al 100% o funzionale, rispetto all'ideale



Se nell'uomo esistono delle predisposizioni e dei determinismi, quale sarebbe dunque la responsabilità individuale e collettiva nell'agire?

Certo, nell'uomo esistono dei determinismi, perché ha un'inclinazione e una tendenza al bene.

L'essere umano – si dice – è un essere di desiderio. La sua volontà – appetito razionale – è naturalmente volta verso ciò che la ragione percepisce come bene.

Così, Tommaso d'Aquino parla di «*voluntas ut natura*».



La ragione, nella misura in cui è coinvolta nel dinamismo volitivo della persona, *diventa* ragione pratica:

la volontà vuole il bene, e a questo fine *sollecita* la ragione, chiede a lei il bene che essa vuole e che solo la ragione le può dare.

In questo senso, l'uomo vuole il bene, ossia, quello che la ragione percepisce come bene e vuole evitare il male, ossia quello che la ragione percepisce come male.

Certo, sapere che nell'uomo esistono predisposizioni genetiche non ci lascia la coscienza tranquilla.

È in quest'ottica che si pone la domanda:

se si scoprissero, con la diagnosi preimpianto (DPI) le basi genetiche che predispongono un embrione a diventare poi un politico losco, corrotto, guerrafondaio, sanguinario e genocida, che attitudine adotteremmo?

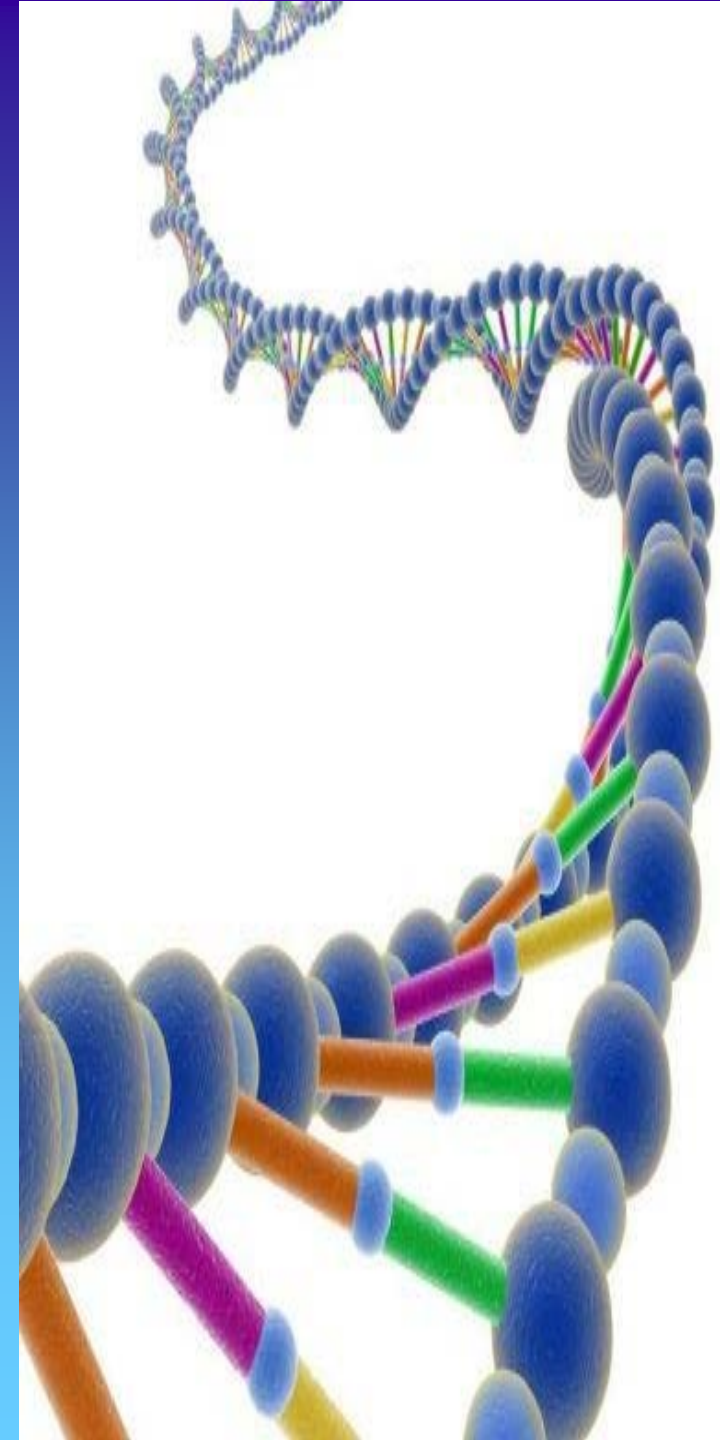


Lo schiaccieremmo nell'uovo o lasceremmo che si sviluppi?

Certo, c'è la programmazione del codice genetico; ma ci sono anche l'epigenetica e l'ambiente che ci modellano.

Il genoma di ogni uomo è una potenzialità, ma il modo in cui si esprime è fortemente influenzato dall'epigenetica e dall'ambiente.

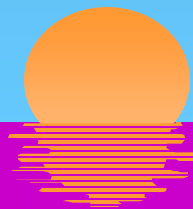
Quindi, la società deve sforzarsi di offrire ad ogni essere umano un buon ambiente e una buona educazione.



Finora, sappiamo che la cultura post-moderna veicolata dai mass media, in particolare:

- ✓ la televisione,
- ✓ internet,
- ✓ la radio,
- ✓ i giornali

influenza le mentalità dei nostri giovani e contribuisce a forgiare una nuova cultura mondiale che le persone più anziane non necessariamente vorrebbero vedere e possono comprendere.



Altri fattori che potrebbero influenzare i meccanismi delle predisposizioni genetiche e quindi avere impatti sull'esistenza umana, sarebbe i miRNA che sono costituiti da sequenze di RNA da 20 a 22 nucleotidi.

Infatti, un ricercatore cinese ha scoperto nel 2012 che i miRNA del riso resistono alla cottura e che – mangiati – passano nel sangue e raggiungono i nuclei centrali delle nostre cellule per fissarsi su dei punti specifici del nostro DNA e regolare l'espressione dei nostri geni.

Si è scoperto anche che il mais, il frumento, la frutta, i legumi, gli animali, gli insetti ecc. hanno anch'essi dei miRNA che possono entrare nel nostro genoma e regolare il nostro patrimonio genetico

Un tempo, gli Europei mangiavano o bevevano pochissimi prodotti tropicali (cioccolato e cacao, sesamo, arachide, caffè...).

Gli Asiatici e gli Americani non mangiavano necessariamente prodotti africani o australiani.

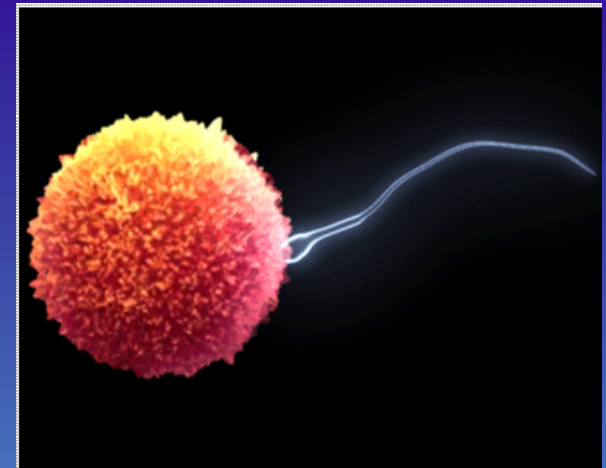
Ma oggi, con la globalizzazione, Africani e Europei – oltre ai loro consumi tradizionali – mangiano anche, gli uni prodotti delle regioni temperate (pane e farine, barbabietole, mele..) e gli altri frutta e legumi tropicali (manghi, guayave, banane, ananas, arachidi...), che contengono dei miRNA che li regolano geneticamente

Questi miRNA hanno una doppia azione: possono migliorare la salute umana, ma possono anche indurre nell'uomo delle patologie e dei comportamenti sorprendenti e inediti.

Prima di terminare questa comunicazione, ci poniamo due legittime domande:

- ✓ a lungo termine, quale sarà l'impatto di questi miRNA sulla nostra ontologia, in particolare sul nostro cervello e di conseguenza sulla nostra cultura?
- ✓ i miRNA potranno predisporci ad altre malattie ed ad altri modi di comportamento?

Certamente, dopo la fecondazione, gli RNA messaggeri materni presenti nell'uovo iniziano a dirigere la sintesi di diverse proteine.



Poi, 7 geni fondamentali si attivano: *SRY (TDF)*, *ZFY*, *XIST*, *HPRT*, *APRT*, *DK*, e α -globina

Man mano che si sviluppa l'organogenesi, i geni programmatori agiscono a cascata per determinare la forma e il destino dell'embrione.

L'intero processo sembra un mistero, perché non tutto dipenderebbe delle Leggi dell'eredità mendeliana e non tutto sarebbe legato al determinismo dei geni.

Ora, siamo convinti che ogni artista si proietterebbe nella sua opera.

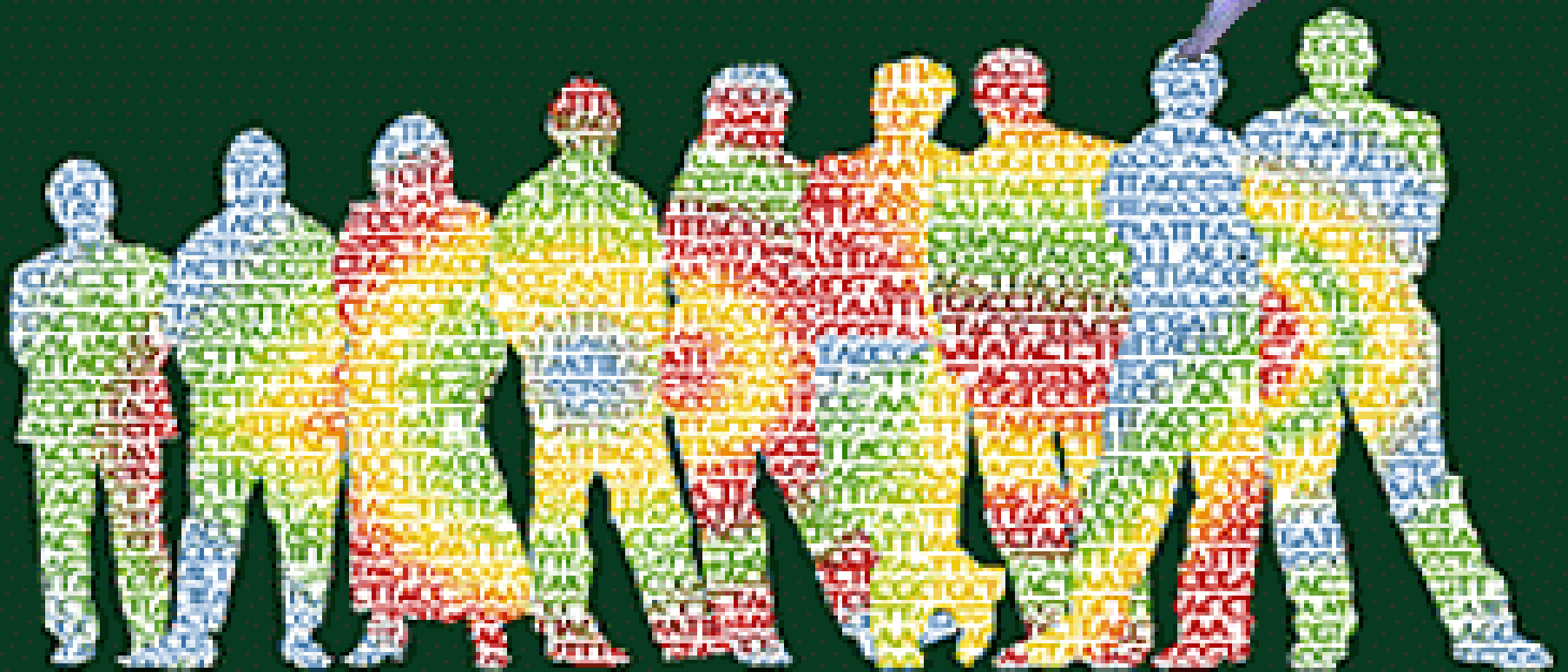
E quindi, siamo tentati di dire che ad ogni fase dell'embriogenesi;

il Creatore, attraverso il fenomeno dell'epigenetica, ci marcherebbe con il suo sigillo e con la sua firma in modo da mascherare, ingarbugliare e velare il suo piano genetico,

come se questa opera sfuggente, non fosse altro che il riflesso della sua immagine.



Grazie



«La gloria di Dio è l'uomo vivente, e la vita dell'uomo è la manifestazione di Dio» Sant'Ireneo