

# GENETICA LEZIONE N°12 02/05/2023

## Anatomia Del Genoma Umano. Struttura e Funzione dei Geni

Tutto parte dal progetto genoma umano di cui abbiamo parlato in precedenza.

Ogni anno fino al 2022 vi è sempre stato un aggiornamento in quanto vi sono state diverse scoperte nel tempo.

### Aprile 2022

È stato sequenziato l'intero genoma, e sono stati riempiti quei vuoti che le tecnologie degli anni precedenti non riuscivano a riempire. Quei vuoti erano rappresentati dal sequenziamento delle zone telomeriche. Oggi con le tecnologie più evolute siamo in grado di leggere anche quelle.

### COM'È ORGANIZZATO IL GENOMA?

Oggi lo sappiamo. La successione dei nucleotidi non è casuale; alcune parti sono codificanti per trascritti e proteine, altre parti codificano per un trascritto ma non per proteine, mentre alcune parti invece non sono codificanti. Il genoma lo possiamo immaginare come una libreria composta da diversi libri, composta da circa 3 miliardi di paia di basi. Ogni libro è un cromosoma (la grandezza di ogni cromosoma è 130 milioni di basi) che può essere letto in maniera differente, questo è il caso delle varianti epigenetiche [le modifiche epigenetiche avvengono grazie a una serie di molecole che, tramite specifiche reazioni, si attaccano o si staccano da specifiche porzioni del DNA, rendendole più o meno accessibili. Tali modifiche variano per tipo di gene, di cellula e inoltre nel tempo]. Una cellula con lo stesso genoma può differenziarsi in diversi tipi di cellule a seconda di dove si trova.

### UN GENE

È una sequenza di DNA che codifica per una proteina ma non solo; infatti, sappiamo che vi sono tratti di DNA che codificano anche per non coding RNA. I geni si distinguono in 3 classi a seconda dell'RNA polimerasi che li trascrive:

- GENI DI PRIMA CLASSE: codificano per RNA ribosomiale che è la tipologia di RNA più abbondante nelle cellule; negli eucarioti esistono 4 tipologie di RNA ribosomiali (28S, 5S, 8S e 18S) [esiste anche un precursore ovvero il 45S];
- GENI DI SECONDA CLASSE: codificano per RNA messaggero, quello che definisce il trascritto che formerà la proteina; codificano poi per snRNA, microRNA, lncRNA
- GENI DI TERZA CLASSE: codificano per RNA di trasporto; codificano poi per snoRNA [small nuclear RNA]; scRNA [small conditional RNA].

Ogni classe ha delle caratteristiche specifiche.

### GENOMA UMANO

Siamo costituiti da circa 80 000 geni, di cui 30 000 codificano per proteine. Abbiamo 3 miliardi di paia di basi, di cui circa il 40% dei geni codifica per geni e sequenze correlate a geni, mentre il 60% è intergenico [Tratti di DNA, generalmente lunghi, compresi tra diverse unità trascrizionali].

Questo significa che non codifica per proteine.

- Del 40% dei geni che codifica per geni e sequenze correlate a geni, il 2% circa è rappresentato da esoni di geni che codificano per proteine, mentre il 38% circa è rappresentato da geni di RNA funzionali non codificanti e da sequenze correlate a geni (pseudogeni, frammenti di geni, UTR untranslated region)
- Del 60% rappresentato da DNA intergenico (si credeva fosse 'DNA spazzatura'), il 18% è rappresentato da sequenze uniche (non ripetute) o in basso numero di copie, il 42% da DNA da moderatamente ad altamente ripetitivo. Di questo 42%, il 10% è composto da sequenze ripetute in tandem (satelliti,

microsatelliti, STR Short Tandem Repeat) ed il 32% circa da elementi sparsi (11% SINE sequenze corte, 21% LINE sequenze lunghe).

Le sequenze una volta denaturate si riassociano; a seconda della velocità di denaturazione sono state divise in moderatamente o altamente ripetute. Le sequenze satellite sono quelle altamente ripetute e moderatamente ripetute più lunghe.

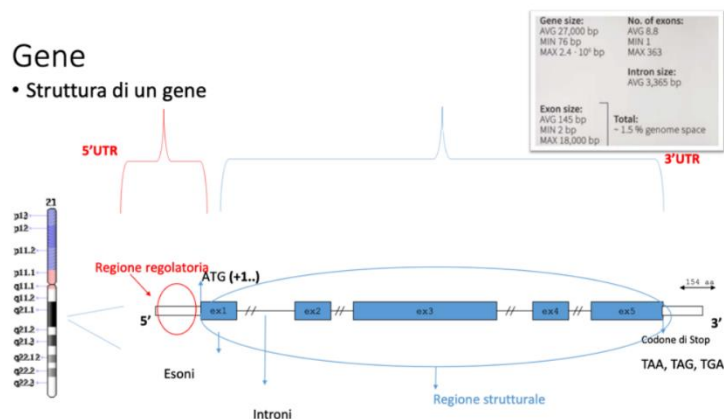
## PARTE CODIFICANTE DEL GENE

Un gene fondamentalmente è composto da una parte strutturale, composta da esoni e da introni. Gli esoni sono le parti codificanti mentre gli introni sono le parti non codificanti.

Gli esoni generalmente (a meno che non vi siano delle eccezioni) iniziano con la metionina (ATG nella fase di traduzione o sintesi proteica) e sono numerati con un + 1. L'esone inizia con l'ATG e finisce con il codone di stop (TAA, TAG, TGA).

Inoltre, vi sono nel gene una **regione regolatoria 5' UTR** che sta per 5' untranslated region, che si trova a monte del gene, (questa parte non è intronica ma non codifica nemmeno per proteine, sono parti in cui interagiscono i fattori di trascrizione);

una parte trascritta e non tradotta che è la parte **3'UTR** che sta per 3' untranslated region.



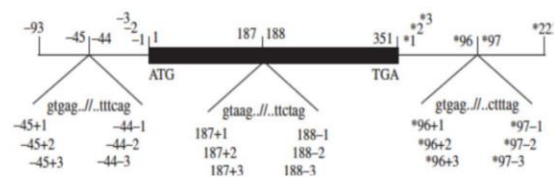
Nel disegno gli esoni sono in blu e gli introni sono trattini di collegamento.

La // indica l'enhancer. (verrà descritto in seguito)

## NUMERAZIONE DEI NUCLEOTIDI

Il nucleotide + 1 è la A dell'ATG codone di inizio della traduzione.

Il nucleotide che precede al 5' l'ATG – codone di inizio della traduzione è denominato – 1; non esiste una base 0.



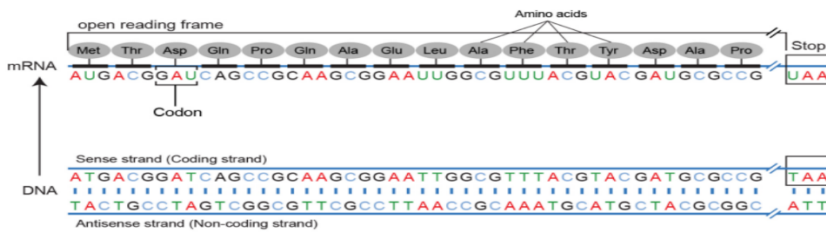
Il nucleotide che segue al 3' il codone di terminazione è denominato \*1.

Questo indica il primo codone a valle dello stop.

In genere è molto importante definire per ogni gene l'ORF.

## CHE COS'E' L' ORF – OPEN READING FRAME?

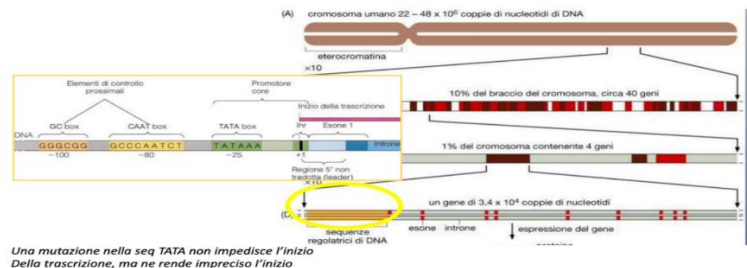
## ORF - OPEN READING FRAME



I geni che codificano per proteine contengono schemi di lettura aperti costituiti da una serie di triplette dette codoni. Le ORF indicano lo schema di lettura dei codoni presenti in un prodotto proteico. Questi geni sono codificati lungo un cromosoma.

Nell'immagine a fianco sono evidenziati in diverse tonalità di rosso gli esoni e gli introni.

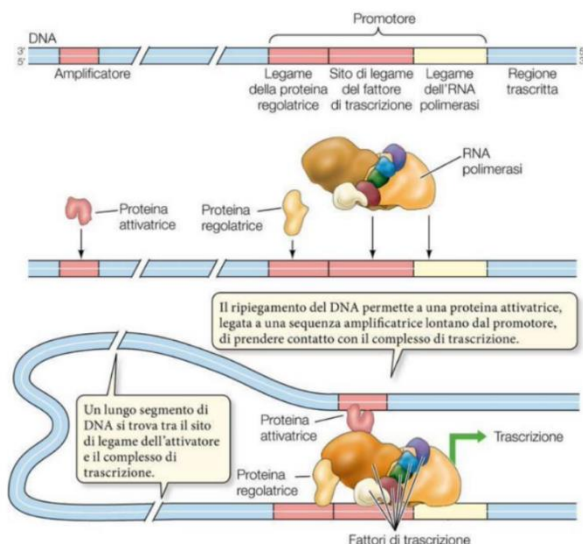
Se si fa uno zoom ancora più preciso sul cromosoma si vede come ogni gene è formato da esoni (in rosso) ed introni non colorati.



A monte degli esoni vi sono le sequenze regolatrici, ossia il promotore. Si tratta di sequenze, che in particolare nei geni house – keeping [quei geni che vengono attivamente trascritti e tradotti a un livello relativamente elevato], ossia portanti, sono sequenze a distanze fisse dal gene e sono indicate per lo più con il termine di TATA BOX (- 25 paia di basi dal gene). Qui si legano i fattori di trascrizione.

Inoltre, possono essere presenti anche altri elementi di controllo quali CAAT BOX (- 80 paia di basi), CG BOX (- 100 paia di basi).

A questo livello i fattori di trascrizione recluteranno l'RNA Polimerasi II per iniziare il processo di trascrizione. Se c'è una mutazione in queste sequenze, probabilmente si avrà comunque la trascrizione, ma sarà meno efficiente. Non è detto che un'alterazione possa inibire il processo di trascrizione; quindi, la presenza di questi elementi all'interno dell'UTR è fondamentale per la regolazione della trascrizione.



Importante è anche la posizione dell'Enhancer che facilita l'innescio della trascrizione. Non si trova ad una distanza fissa, ma variabile. Può essere molto a monte del gene ma anche all'interno del gene stesso.

[ENHANCER = sono sequenze di DNA che svolgono il loro ruolo pro-trascrizione attraverso l'associazione con diverse proteine, tra cui diversi fattori coinvolti nell'avvio della trascrizione stessa]

Oltre ai fattori a monte del gene, esistono anche i siti di splicing dove avviene il taglio della sequenza, durante la formazione dell'RNA maturo privo degli introni. Altro elemento fondamentale è il branch site che vede la presenza dell'adenina (- 40 paia di basi rispetto all'AG del sito donatore di splicing). Un'alterazione di un'adenina a questo livello può determinare la mancanza del taglio di splicing dell'introne.

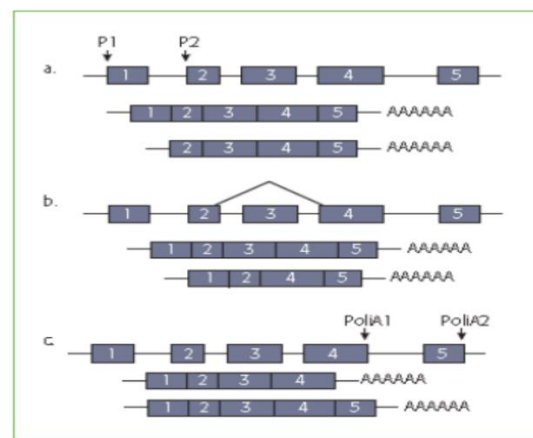
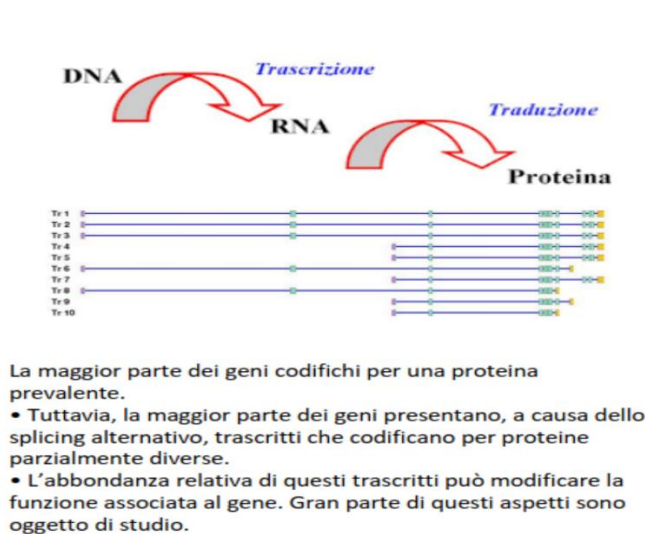
## MATURAZIONE m-RNA

Vi sono degli eventi come lo splicing che permettono la maturazione dell'RNA. Con il compito di proteggere la molecola di mRNA dalla degradazione da parte delle ribonucleasi, avviene un **capping in 5'** e viene aggiunta una **coda di poli - adenina all'estremità 3'** con lo scopo di facilitare lo splicing dell'RNA, facilitare il trasporto dell'mRNA dal nucleo al citoplasma e di favorire l'attacco dell'mRNA al sito di legame della subunità ribosomiale minore.

Nella maturazione di un trascritto molti geni umani sono in grado di specificare più prodotti proteici. Ad esempio, posso ottenere 10 trascritti di lunghezza diversa.

I meccanismi principali sono dovuti al fatto che i geni contengono più di un promotore oppure possono avere più siti di poli - adenilazione.

Ad esempio, il gene della distrofina presenta ben 8 promotori diversi e vi possono essere anche splicing alternativi, cioè splicing che non tagliano solo gli introni, ma possono saltare anche esoni.



**FIG. 1.9** Trascritti alternativi riconducibili a un unico gene. L'utilizzo di promotori diversi (a) e l'inclusione o esclusione di alcuni esoni (b) consentono la produzione di distinte isoforme, cioè proteine solo in parte simili tra loro. Anche l'impiego di due o più siti di poliadenilazione (c) consente la produzione di isoforme diverse che spesso presentano specificità di tessuto.

È possibile analizzare queste sequenze tramite diverse risorse presenti sul web che forniscono informazioni non soltanto sulla sequenza nucleotidica del DNA ma anche sul trascritto e sulle proteine coinvolte. Esempi di applicazioni **Genome Browser** [mappa e confronta i DNA] o **Ensembl** [è una banca dati bioinformatica, allestita con lo scopo di fornire informazioni aggiornate sui principali genomi eucariotici].

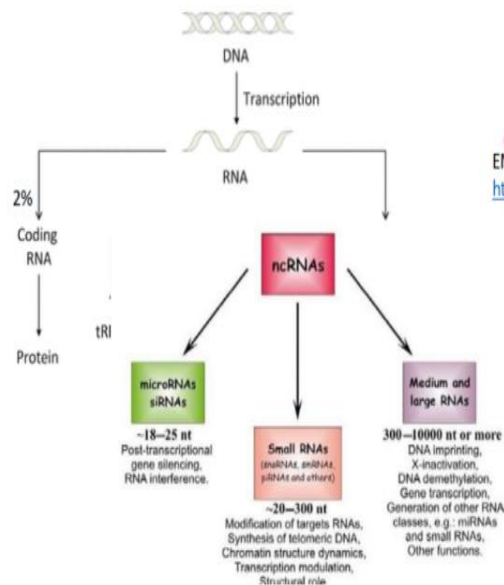
Dal progetto genoma umano quindi cos'è stato ricavato?

Ancora oggi, il numero esatto di geni nel genoma umano non è del tutto chiarito e questo è dovuto al fatto che alcune regioni non sono codificanti.

Invece, il numero di geni codificanti proteine è meglio noto (varia dai 20.376 in Ensembl ai 20.345 in RefSeq). Questa variabilità nei numeri non deve sorprendere, in quanto molti di questi geni sono solo previsti tramite algoritmi informatici e presentano open reading frame brevi che possono o meno codificare per proteine funzionali.



## Trascritti non codificanti e antisenso



Il 2% dell' RNA codifica per RNA messaggero che darà poi proteine, il 98% è non coding.

Queste informazioni le possiamo trovare ad esempio su Encode.

| Classi di ncRNA        | Principali famiglie di ncRNA          | Funzioni   |
|------------------------|---------------------------------------|--|
| RNA ribosomiale (rRNA) | rRNA 28S, 18S, 5.8S, 5S               | Traduzione   |
| RNA transfer (tRNA)    | 48 tRNA con diversi anticodoni        | Traduzione   |
| Altri ncRNA            |                                       |  |
| Corti ncRNA            | snRNA (small nuclear RNA)             | Splicing   |
|                        | snoRNA (small nucleolar RNA)          | Maturazione degli rRNA   |
|                        | scaRNA (small Cajal body RNA)         | Maturazione dei snRNA  |
|                        | miRNA (microRNA)                      | Regolazione della espressione genica (regolazione post-traduzionale sequenza-specifica)  |
|                        | piRNA (Piwi protein-interacting RNA)  | Limitano la possibilità di mobilitazione dei trasposoni nelle linee germinali  |
| Lunghi ncRNA           | siRNA (small interfering RNA)         | Limitano la possibilità di mobilitazione dei trasposoni nelle linee germinali  |
|                        | lncRNA (long non-coding RNA) nucleari | Regolazione della espressione genica (regolazione pre-trascrizionale, in particolare controllo della conformazione della cromatina; regolazione trascrizionale)                              |
|                        | lncRNA citoplasmatici                 | Regolazione dell'espressione genica (regolazione traduzionale, produzione della proteina; regolazione post-traduzionale, controllo della localizzazione della proteina o della sua attività) |

Hombach S. et al. Adv Exp Med Biol. 2016; 937: 3-17. doi: 10.1007/978-3-319-42059-2\_1. Non-coding RNAs: Classification, Biology and Functioning.

essere trascritti anche in direzione 3' – 5'.

Noi l'RNA lo distinguiamo in microRNA, SmallRNA, Medium and Large RNA a seconda della grandezza: microRNA sono formati da 18-25 nucleotidi, smallRNA da 20 a 300 nucleotidi, medium e large RNA da 300 a 1000 o più nucleotidi. La loro funzione è tutta di regolazione.

La cosa interessante è che, essendo trascritti da DNA polimerasi II che inizia la trascrizione non necessariamente dalla porzione iniziale, possono

## DNA MODERATAMENTE RIPETITIVO

Il Dna moderatamente ripetitivo è costituito da elementi genici mobili, trasponibili e a seconda della grandezza li distinguiamo in lunghi interspersi elementi nucleari o brevi elementi interspersi nucleari. Sono elementi che saltano da un punto all'altro del genoma, e **avendo la possibilità di autotrascriversi** possono andare ad inserirsi all'interno di un esone, quindi di un gene.

I lunghi vanno da 6k a 8k paia di basi; gli short da 100 a 300 paia di basi; quelli short (SINE) non sono autonomi in quanto non hanno delle ORF, non sono dotati di una trascrittasi; quindi, non possono essere trascritti e traslocare in altre zone ; anche i retrovirus sono autonomi come anche i trasposoni. Questi ultimi sono elementi più brevi che comprendono 2000/3000 paia di basi. Essi sono dotati anche di trascrittasi inversa e sono capaci di replicarsi anche in altre porzioni del genoma. Sono, dunque, degli elementi "pericolosi" nel nostro genoma, perché capaci di replicarsi e trasporarsi in altre porzioni del genoma.

## SEQUENZE ALU

Una sequenza Alu è una **breve sequenza interspersa di DNA** (es. queste sequenze ALU rappresentano un esempio delle SINE: short interspersed elements) originariamente caratterizzata come sito di taglio riconosciuto dall' endonucleasi Alu, un enzima di restrizione.

Ci sono circa 1.5 milioni di 300bp di sequenze Alu intersperse nel nostro genoma umano, e si stima che circa il 13% del genoma umano consiste di sequenze Alu.

Si sa anche che negli esseri umani le sequenze Alu hanno un milione di copie nel nostro genoma e ne rappresentano il 10%.

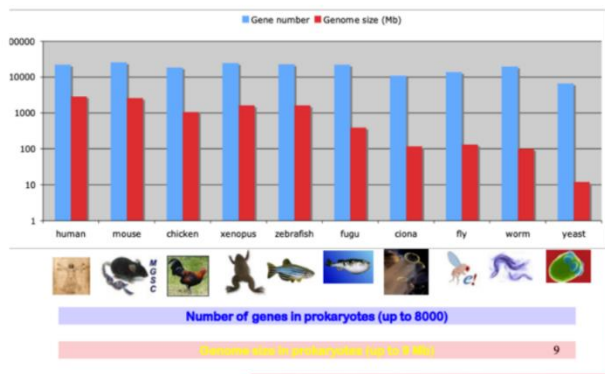
Si trovano solo nei primati (sono utilizzate per vedere la filogenesi dei primati), ma alcune inserzioni, almeno 2000 sono uniche negli esseri umani. **Non si sa ancora la loro funzione, ma alcune inserzioni di sequenze Alu è implicata in diverse malattie ereditarie umane e in varie forme di cancro.**

Rappresentano la più comune forma di DNA mobile e sono in grado di essere trasposte o “saltare” in diverse posizioni della sequenza genomica. Quando giungono in regioni contenenti già geni codificanti, questi elementi possono diventare a loro volta nuovi esoni, pezzi di RNA messaggero che trasportano l'informazione genetica fuori dal nucleo.

Un genoma complesso è un genoma di grandi dimensioni?

**No.** La complessità del genoma non dipende dal numero di cromosomi o dal numero di geni e nemmeno dalla lunghezza.

**PARADOSSO DEL VALORE N:** il numero dei geni non ci dice nulla sulla complessità del genoma;



Nell'immagine:

In blu numero dei geni

In rosso grandezza del genoma

Nell'uomo il numero di geni è addirittura minore di quello del topo.

La dimensione è leggermente superiore di quella del topo.

**PARADOSSO DEL VALORE C:** la complessità di un organismo non è correlata alla grandezza del suo genoma. Questo paradosso spiega come manchi la correlazione tra la complessità genetica/morfologica di un organismo e le dimensioni del suo genoma. Non esiste una stretta correlazione tra il numero di basi e l'informazione genetica in esse contenuta.

**PARADOSSO DEL VALORE K:** la complessità del genoma di un organismo non è correlata al numero dei suoi cromosomi.

E allora la complessità del genoma a che cosa è dovuta?

La complessità del genoma dipende dalla **DENSITA' GENICA** ossia dal numero medio di geni per Mb. I genomi degli eucarioti hanno una densità genica molto ridotta, ed i geni codificanti occupano solo il 2 – 4% dell'intero genoma. La scarsa compattezza del genoma nucleare è dovuta alla struttura discontinua dei geni.

[La sfida di oggi è cercare di comprendere che ruolo hanno le regioni non codificanti del genoma visto che sono la maggioranza].

L'aumento della quantità delle sequenze intergeniche fa sì che vi sia una diminuzione della densità genica. La grandezza media di un gene umano è di 27 Kb, mentre la sequenza codificante è di solo 1,3 Kb. Solo il 5% del DNA di un gene, quindi, è rappresentativo della parte codificante la proteina, il restante 95% è fatto di introni. Questo fa comprendere come mai abbiamo il genoma per il 98% uguale a quello di una scimmia: quello che ci rende umani non è il genoma umano, ma il modo in cui il genoma funziona. All'interno di una stessa specie

siamo simili ma unici. Il 99,5% della sequenza del nostro genoma nucleare è identico a quello di un altro individuo. Lo 0,5% restante è responsabile della varietà genetica e determina tutte le nostre caratteristiche. Ad intervenire sono i polimorfismi, ossia varianti che possono essere innocue.

## MUTAZIONI ED EFFETTO DELLE MUTAZIONI

### Origini delle mutazioni (fattori endogeni ed esogeni)

Le mutazioni possono essere spontanee o indotte. Sono spontanee quando avvengono durante la replicazione del DNA, mentre quelle indotte sono dovute a cause ambientali note, e ad agenti mutageni, come ad esempio radiazioni e sostanze chimiche.

### AGENTI MUTAGENI

1. *Mutageni chimici*: questi composti sono innumerevoli nell'ambiente e comprendono, ad esempio, composti organici, amianto, insetticidi, erbicidi, metalli pesanti, ecc.
2. *Mutageni fisici*: includono radiazioni particellari come raggi X, particelle alfa, onde UV a 2800 Å lunghezza d'onda, radiazione solare, agitazione termica e meccanica degli acidi nucleici.
3. *Mutageni biologici*: includono microrganismi viventi come alcuni virus (citomegalovirus, virus della rosolia e virus dell'herpes) e il toxoplasma gondii [*è una specie di protista parassitario che vive nei gatti e in altri animali a sangue caldo e può causare la toxoplasmosi nell'uomo*].

### Alcune sequenze nucleotidiche sono particolarmente suscettibili di mutazione: hot spots

L'esempio più noto è dato dalla sequenza di basi CG (punti più importanti dove possono avvenire mutazioni); una citosina metilata, quando subisce una deaminazione spontanea, forma una base che perde un amino gruppo convertendolo in una timina.

Nei mammiferi l'80% del dinucleotide CG è metilato.

Normalmente una citosina seguita da una guanina (un CpG) è rara nel DNA dei vertebrati, in quanto la citosina in un sito di questo tipo tende a subire una metilazione [**si ricorda che:** Il processo consiste nel legame di un gruppo metile ad una base azotata. Differenti basi azotate possono subire questo tipo di modificazione per diverse funzioni e questa è quella che viene definita come mutazione epigenetica].

### DANNI EFFICIENTEMENTE RIPARATI E NON

La deaminazione spontanea della Citosina o 5-metil - citosina produce una transizione e forma Uracile o Timina che si appaiono con Adenina.

Sebbene nell'uomo esiste un enzima, la timina-DNA glicosilasi, che rimpiazza specificatamente le T in un misaccoppiamento T/G, la sua attività non è sufficientemente elevata da prevenire la relativamente rapida mutazione dei dinucleotidi (per il fatto che questo processo avviene ad una velocità di migliaia di basi al secondo).

Un esempio di danno non efficientemente riparato è quello dei dimeri pirimidinici. Una conseguenza inevitabile dell'esposizione ai raggi UV è la formazione di dimeri pirimidinici potenzialmente pericolosi nel DNA delle cellule della pelle. Si formano dei legami tra due timine adiacenti che se non vengono prontamente divise creano un danno.

Fortunatamente, però esiste un sistema di riparazione dell'escissione del nucleotide (NER) altamente efficiente che è in grado di rimuovere questi dimeri nelle persone normali.

### SISTEMI DI RIPARAZIONE DEL DNA

La replicazione del DNA è sorprendentemente accurata grazie ad un sistema di riparazione del DNA, costituito da enzimi che riconoscono una base alterata, l'asportano tagliando il filamento di DNA e lo sostituiscono con la base corretta.

Questi meccanismi sono in grado di correggere almeno il 99,9 % degli errori iniziali.

Il Base Excision Repair (BER) è responsabile principalmente della rimozione e riparazione di piccole lesioni di basi che non distorcono l'elica di DNA; lesioni più ampie che distorcono l'elica del DNA (es. formazione dimeri Timina) sono invece riparate dal sistema nucleotide excision repair (NER).

L'importanza di questi sistemi è verificata dalla presenza di diversi tipi di disturbi dovuti a difetti nei geni di riparazione del DNA: *[ad esempio nello Xeroderma Pigmentoso, tumore della pelle, è dovuto all'alterazione del sistema NER che agisce nella formazione dei dimeri pirimidinici. I pazienti sviluppano pelle secca e squamosa e altre sintomatologie, tra le quali spiccano lentiggini estese e pigmentazione cutanea anormale. I tumori della pelle in genere compaiono entro i primi 10 anni di età].*

### **MUTAZIONI GERMINALI E SOMATICHE**

Le mutazioni possono verificarsi a carico di qualunque cellula dell'organismo. La maggior parte delle mutazioni somatiche non ha alcun effetto anche se comporta morte cellulare; le mutazioni germinali invece sono più rilevanti e fanno sì che le mutazioni vengano trasmesse nella linea generazionale.

### **VARIABILITA' GENETICA**

La mutazione è un cambio del genotipo che produce variabilità modificando il fenotipo e la sua frequenza nella popolazione è inferiore allo 0,1% (fenotipo malattia).

Il polimorfismo, invece, è una variazione del DNA che può avere un effetto fenotipico minimo o nullo e la sua frequenza nella popolazione è maggiore dell'1% (fenotipo normale).

Distinguiamo dunque mutazione e polimorfismo anche se strutturalmente possono essere la stessa cosa. La sostituzione di un nucleotide può essere una mutazione se è un evento raro che si verifica con una bassa frequenza e determina una malattia, ma potrebbe essere invece un polimorfismo se si presenta spesso all'interno della popolazione. Sarebbe dunque più corretto parlare di variazione nucleotidica.

### **ACMG CRITERIA:**

definiscono quando è opportuno parlare di mutazione e quando si deve invece parlare di polimorfismo.

### **CLASSIFICAZIONE DELLE VARIANTI**

Tramite il MAF noi distinguiamo dunque varianti benigne che sono polimorfismi, patogene che ritroviamo in una percentuale più bassa nella popolazione e vi sono poi le VUS che sono le varianti per cui non abbiamo una frequenza. Vi sono poi varianti private che sono specifiche per ogni famiglia. Esse potrebbero essere patologiche.

### **CALCOLO MAF (minor allele frequency)**

Possiamo calcolare la frequenza con cui si verifica una particolare variante nella popolazione, spesso espressa come "frequenza dell'allele minore" o MAF. Dove la MAF è almeno dell'1%, una variante può essere chiamata "polimorfismo", sebbene questo sia abbastanza arbitrario. Quando, invece, è minore dell'1% allora parliamo di mutazione.

### **Come si calcola la MAF?**

Per esempio, abbiamo che in un tratto di gene c'è una sostituzione di un'adenina con una timina. Ciò significa A>T.



- ✓ SOSTITUZIONE NUCLEOTIDICA A>T.
- ✓ Dopo genotipizzazione di 1.000 individui si rivelano 6.000 omozigoti, 2.000 eterozigoti per l'allele A.

Qual è il MAF?

| AA                 | AT                            | TT | variante A<br>variante T | ATG <b>A</b> GT (allele)<br>ATG <b>T</b> GT (allele) |
|--------------------|-------------------------------|----|--------------------------|--|
| A :                | (2 x 6.000) + 2.000 = 14. 000 |    | Σ =20 k                  |  |
| T:                 | (2 x 2.000) + 2.000 = 6.000   |    |                          |  |
| 6.000/20.000 = 0.3 |                               |    |                          |  |
| MAF = 30%          |                               |    |                          |  |

Facciamo un test genetico su 10mila individui ed emerge che 6000 sono omozigoti e 2000 eterozigoti per l'allele A.

La frequenza dell'allele A è  $6000 \times 2 + 2000 = 14000$ .

La frequenza dell'allele T è  $2000 \times 2 + 2000 = 6000$ .

La sommatoria corrisponde a 20k.

La frequenza dell'allele T sarà  $6000/20000 = 0.3$  (MAF = 30%).

## POLIMORFISMO

Non vi sono solo polimorfismi del singolo nucleotide ma anche degli Indel che sono inserzioni o delezioni.

### Il concetto di suscettibilità nelle malattie

- La presenza di un polimorfismo si riferisce a una condizione che aumenta la probabilità di sviluppare una malattia  
**MA non solo.....**
- La presenza di un polimorfismo non è una condizione né necessaria né sufficiente per determinare l'insorgenza di una malattia....
  - Individui che possiedono la variante di rischio ma non si ammalano
  - Individui che non possiedono la variante di rischio ma si ammalano

La presenza del polimorfismo combinati con specifiche componenti ambientali, possono aumentare il rischio di sviluppare malattie



**POLIMORFISMI NON SONO CAUSA DI MALATTIE MA POSSONO AUMENTARE LA PROPENSIONE INDIVIDUALE A CONTRARLE**

L'impatto clinico del polimorfismo è ancora oggetto di ricerca. Sappiamo che sono importanti in quanto predispongono alle patologie. Indicano dunque suscettibilità per una determinata malattia.

Conoscere in anticipo la risposta di un paziente ad un farmaco ci permetterà di avere una terapia migliore.

Grazie allo studio dei polimorfismi oggi sappiamo che:

- Circa il 2% delle persone ha due copie dell'allele APOE4 (apolipoproteina E) ed è molto probabile che sviluppi la malattia di Alzheimer
- Circa l'1% di noi ha due copie di una piccola delezione in CCR5 (recettore delle chemochine C-C di tipo 5) e sono ampiamente immuni all'infezione da virus HIV
- Circa il 7% non produce alcun enzima funzionale CYP2D6 (Citocromo P450 2D6) e quindi la codeina non fornisce sollievo dal dolore.