Michael R. Cummings

Terza edizione

Eredità

Principi e problematiche della genetica umana

EdiSES

Eredità

EdiSES

Eredità

Terza edizione

Principi e problematiche della genetica umana

Michael R. Cummings

Illinois Institute of Technology

EdiSES

Titolo originale:
Michael R. Cummings
HUMAN HEREDITY: Principles & Issues
Copyright © 2014, 2011, Brooks/Cole, Cengage Learning, 10th edition

EREDITÀ – Principi e problematiche della genetica umana – III edizione
Copyright © 2014, 2009, 2004, EdiSES s.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2019 2018 2017 2016 2015 2014

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.

L'Editore

L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto.

Fotocomposizione: EdiSES S.r.l. – Napoli

Stampato presso la
Tipolitografia Petruzzi Corrado & Co. S.n.c.
Zona Ind. Regnano – Città di Castello (PG)

per conto della
EdiSES – Napoli

http://www.edises.it e-mail: info@edises.it

ISBN 978 88 7959 8125

Edizione italiana a cura di

Laura Amicone
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Carla Cicchini
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Franca Citarella
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Marina Colombi
Università degli Studi di Brescia

Sergio Crovella
Università degli Studi di Trieste

Anna Marozzi
Università degli Studi di Milano

Maria Antonietta Melis
Università degli Studi di Cagliari

Paola Riva
Università degli Studi di Milano

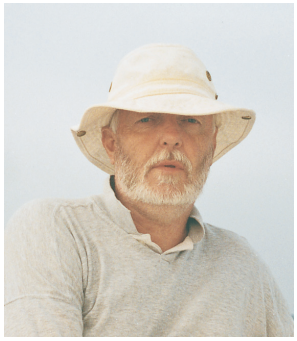
Carlo Rossi
Università degli Studi di Bologna

Berardino Porfirio
Università degli Studi di Firenze

Alberto Turco
Università degli Studi di Verona

Bruno Varriale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Notizie sull'autore



MICHAEL R. CUMMINGS ha ottenuto il Ph.D. in Scienze Biologiche presso la Northwestern University. Il suo dottorato, condotto nel laboratorio del Dr. R.C. King, riguardava lo sviluppo dell'ovaio di *Drosophila melanogaster*. Dopo un anno come docente alla Northwestern, è passato all'Università dell'Illinois di Chicago, dove ha svolto attività didattica e di ricerca.
Dal 2003 è Research Professor presso il Dipartimento di Scienze fisiche, chimiche e biologiche all'Illinois Institute of Technology.

Ha insegnato genetica generale, genetica umana e biologia generale. Circa 15 anni or sono Michael R. Cummings ha cominciato ad occuparsi prevalentemente di educazione scientifica. Ha ricevuto diversi premi e riconoscimenti per le sue qualità di insegnante.

La sua attuale attività di ricerca è rivolta all'organizzazione molecolare del braccio corto del cromosoma 21 e del suo centromero. Il suo laboratorio è fortemente impegnato nella costruzione di una mappa fisica di questa regione del cromosoma 21 per poter studiare i meccanismi molecolari delle interazioni cromosomiche.

Il Dr. Cummings è autore e co-autore di un vasto numero di testi usati nei college, tra cui *Biology: Science and Life*, *Concepts of Genetics*, *Genetics*: *A Molecular Perspective*, *Essentials of Genetics* e *Human Genetics and Society*. Ha anche scritto capitoli sulla genetica per la *McGraw Hill Encyclopedia of Science and Technology*, e ha anche pubblicato un bollettino sui progressi della genetica umana per docenti e studenti.

Indice generale

1 Genetica umana: una prospettiva 2

1.1 Esaminare le cartelle cliniche per individuare geni-malattia 2

1.2 La genetica è la chiave della biologia 4

1.3 Cosa sono i geni e come funzionano? 4

Esplorando la genetica: Le malattie genetiche nella cultura e nell'arte 5

1.4 Come sono trasmessi i geni dai genitori ai figli? 6

1.5 Quali procedure seguono gli scienziati per studiare i geni? 8

Alcuni metodi basilari in genetica 8

La genetica è usata nella ricerca di base e in quella applicata 9

1.6 Come la genetica coinvolge le politiche sociali e il diritto? 10

L'uso scorretto della genetica ha influito sulle politiche sociali 10

L'eugenetica fu usata per approvare leggi restrittive sull'immigrazione negli Stati Uniti 11

L'eugenetica fu usata per limitare i diritti riproduttivi 12

Esplorando la genetica: Genetica, eugenetica e la Germania nazista 13

Il declino dell'eugenetica negli Stati Uniti iniziò con l'avvento del movimento nazista 14

1.7 Che impatto sta avendo la genomica? 14

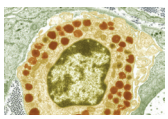
Identificazione e uso della variazione genetica nella genomica 14

Il servizio sanitario utilizza i test genetici e la scansione genomica 15

La ricerca sulle cellule staminali offre speranze per il trattamento di molte malattie 15

Biotecnologie e vita quotidiana 16

1.8 Quali scelte fare nell'era della genomica e delle biotecnologie? 16



2 Le cellule e la divisione cellulare 20

2.1 Correlazioni tra cellule e malattie genetiche 20

2.2 La chimica delle cellule 21

2.3 La struttura della cellula ne riflette la funzione 22

Ci sono due domini cellulari: la membrana plasmatica e il citoplasma 22

Gli organelli sono strutture specializzate del citoplasma 24

Il reticolo endoplasmatico ripiega, seleziona ed esporta le proteine 25

La selezione molecolare avviene nel complesso di Golgi 25

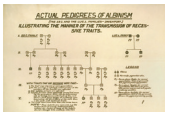
I lisosomi sono siti citoplasmatici di eliminazione 26

I mitocondri sono la sede della conversione di energia 26

Il nucleo contiene i cromosomi 27

2.4 Il ciclo cellulare descrive la vita di una cellula 28
L'interfase ha tre stadi 28
La divisione cellulare per mitosi comprende quattro stadi 29
La citochinesi divide il citoplasma 32
2.5 La mitosi è essenziale per la crescita e il ricambio cellulare 32
2.6 Divisione cellulare per meiosi: le basi della sessualità 33
La meiosi I riduce il numero di cromosomi 33
La meiosi II inizia con cellule aploidi 33
La meiosi produce nuove combinazioni di geni in due modi 35
2.7 La formazione dei gameti 38

3 La trasmissione dei geni tra le generazioni 44
3.1 Una madre, un omicidio, l'acidemia metilmalonica e l'analisi genetica dei neonati 44
3.2 Ereditarietà: come si trasmettono i caratteri? 45
3.3 Il progetto sperimentale di Mendel ha dato risposta a molte questioni irrisolte 46
3.4 L'incrocio di piante di pisello: lo studio di Mendel su singoli caratteri 47
Quali sono i risultati e le conclusioni derivanti dalla prima serie di incroci di Mendel? 48
Il principio della segregazione descrive come si eredita un carattere singolo 49
Esplorando la genetica: il rasoio di Ockham 50
3.5 Ancora incroci con piante di pisello: il principio dell'assortimento indipendente 51
Mendel effettuò incroci che coinvolgono due caratteri 51
Analisi dei risultati e conclusioni 51
Il principio dell'assortimento indipendente spiega l'ereditarietà di due caratteri 52
3.6 La meiosi spiega i risultati di Mendel: i geni si trovano sui cromosomi 54
Esplorando la genetica: Valutazione dei risultati: il test del chi quadro 56
3.7 L'ereditarietà mendeliana negli esseri umani 56
La segregazione e l'assortimento indipendente riguardano anche i caratteri umani 56
La costruzione del pedigree è un importante strumento di lavoro in genetica umana 58
3.8 Variazioni sul tema mendeliano 61
La dominanza incompleta ha un fenotipo caratteristico negli eterozigoti 61
Gli alleli codominanti sono pienamente espressi negli eterozigoti 62
Molti geni hanno più di due alleli 63
I geni possono interagire per produrre fenotipi 64



4 L'analisi del pedigree nella genetica umana 70
4.1 I pedigree e il test genetico dei presidenti deceduti 70
4.2 L'analisi del pedigree è un metodo di base nella genetica umana 71
Ci sono cinque modalità basilari di ereditarietà mendeliana 72
Analisi di un pedigree 72
4.3 Caratteri autosomici recessivi 73
La fibrosi cistica è un carattere autosomico recessivo 73
Esplorando la genetica: Noè era albino? 76

4.4 Caratteri autosomici dominanti 77
La sindrome di Marfan viene ereditata come un carattere autosomico dominante 77

4.5 La trasmissione ereditaria legata al sesso riguarda i geni sui cromosomi Xe Y 78
Caratteri dominanti legati all'X 79
Caratteri recessivi legati all'X 80
La cecità ai colori è un carattere recessivo legato all'X 80
Alcune forme di distrofia muscolare sono caratteri recessivi legati all'X 82

4.6 L'ereditarietà paterna: geni sul cromosoma Y 83

4.7 Ereditarietà non mendeliana: i geni mitocondriali materni 84
Esplorando la genetica: L'emofilia e la storia 85

4.8 È disponibile un catalogo online delle malattie genetiche umane 86

4.9 Molti fattori possono influenzare l'analisi del pedigree 86
I fenotipi sono spesso correlati all'età 87
La penetranza e l'espressività causano variazioni nel fenotipo 87
Alleli recessivi comuni possono far apparire dominante un'ereditarietà recessiva 88

5 L'ereditarietà dei caratteri complessi 94

5.1 Tutti gli uomini del re 94

5.2 Alcuni caratteri sono controllati da due o più geni 95
I fenotipi possono essere discontinui o continui 95
Che cosa sono i caratteri complessi? 97

5.3 Caratteri poligenici e variazioni del fenotipo 97
Definire la genetica alla base della variazione fenotipica continua 97
In che modo molti geni controllano un carattere poligenico? 98

5.4 Modello additivo dell'ereditarietà poligenica 99
Mediando fra i fenotipi: regressione verso la media 100

5.5 Caratteri multifattoriali: ereditarietà poligenica e influenza dell'ambiente 100
La rivoluzione genetica: Analisi delle interazioni tra geni e l'ambiente nello sviluppo della spina bifida 101
Per studiare i caratteri multifattoriali sono utilizzati diversi metodi 101

5.6 L'ereditabilità misura il contributo del genotipo alla variabilità fenotipica 103
La stima dell'ereditabilità si basa su livelli conosciuti di correlazione genetica 103

5.7 Studi sui gemelli e caratteri multifattoriali 104
La biologia dei gemelli include gemelli monozigoti e dizigoti 104
Esplorando la genetica: Gemelli, gemelli multipli e armadilli 105
Concordanza e gemelli 106
L'uso dei gemelli e delle famiglie nello studio dell'obesità 106
Quali sono le evidenze delle basi genetiche dell'obesità 108
Modelli animali di obesità 108
La scansione del genoma per individuare i geni responsabili dell'obesità 108

5.8 I geni dell'altezza 109
Aplotipi e studi di associazione dell'intero genoma 109
I geni per l'altezza umana: cosa abbiamo imparato fino ad ora? 110

5.9 Il colore della pelle e il quoziente d'intelligenza (QI) sono caratteri complessi 111
Il colore della pelle è un carattere multifattoriale 111
L'intelligenza e il quoziente di intelligenza (QI) sono correlati? 111
Il quoziente di intelligenza (QI) è un carattere ereditabile 112
La controversia su razza e QI 112
Gli scienziati sono alla ricerca dei geni che controllano l'intelligenza 114

6 Citogenetica: cariotipo e aberrazioni cromosomiche 118

6.1 Una decisione che cambia la vita 118

6.2 L'assetto cromosomico umano 119

6.3 Allestimento di un cariotipo 122

6.4 Analisi dei cariotipi 123

Cellule utilizzabili per lo studio dei cromosomi 124

L'amniocentesi permette di raccogliere le cellule fetali presenti nel liquido amniotico 125

Il prelievo dei villi coriali permette di raccogliere tessuti fetali dalla placenta 126

Esplorando la genetica: Diagnosi prenatale non invasiva 127

6.5 Variazioni nel numero di cromosomi 127

Le variazioni del numero di cromosomi sono comuni nell'uomo 128

La poliploidia cambia il numero di assetti cromosomici 128

Triploidia 129

Tetraploidia 129

L'aneuploidia cambia il numero di singoli cromosomi 129

La monosomia autosomica è una condizione letale 130

La trisomia autosomica è relativamente comune 130

Trisomia 13: sindrome di Patau (47,+13) 130

Trisomia 18: sindrome di Edwards (47,+18) 131

Trisomia 21: sindrome di Down (47,+21) 132

6.6 Quali sono i fattori di rischio per la trisomia autosomica? 132

L'età materna è il principale fattore di rischio per la trisomia 133

Perché l'età materna è un fattore di rischio? 133

6.7 Aneuploidia dei cromosomi sessuali 134

Sindrome di Turner (45,X) 134

Sindrome di Klinefelter (47,XXY) 135

Sindrome XYY (47,XYY) 135

Aneuploidia dei cromosomi sessuali: alcune conclusioni 136

6.8 Alterazioni strutturali dei cromosomi 136

Le delezioni comportano perdita di materiale cromosomico 137

Le traslocazioni sono scambi di porzioni di cromosoma 138

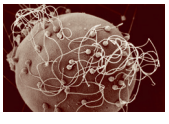
6.9 Quali sono le conseguenze dell'aneuploidia? 139

6.10 Altre forme di anomalie cromosomiche 140

Disomia uniparentale 140

Variazione del numero di copie 140

I siti fragili appaiono come interruzioni o rotture nei cromosomi 142



7 Sviluppo e determinazione del sesso 146

7.1 Il sesso: è natura o educazione? 146

7.2 L'apparato riproduttore 147

L'apparato riproduttore maschile 147

L'apparato riproduttore femminile 150

Quando avvengono la meiosi e la formazione dei gameti nei maschi e nelle femmine? 152

7.3 Lo sviluppo dell'uomo: dalla fecondazione alla nascita 153

Lo sviluppo si divide in tre trimestri 155

Durante il primo trimestre si formano gli organi 155

Il secondo trimestre è il periodo in cui avviene la maturazione degli organi 155
Nel terzo trimestre avviene una crescita rapida 156
Il parto è indotto dagli ormoni 157

7.4 I teratogeni rappresentano un rischio per lo sviluppo del feto 158
Radiazioni, agenti infettivi e composti chimici possono essere teratogeni 158
La sindrome alcolica fetale è una tragedia che si può evitare 159

7.5 Come è determinato il sesso? 159
Le interazioni ambientali possono contribuire a determinare il sesso 160
I cromosomi possono contribuire alla determinazione del sesso 160
Il rapporto sessi cambia nei diversi stadi della vita umana 160

7.6 Il sesso viene determinato in stadi: cromosomi, gonadi e ormoni 161
Esplorando la genetica: Analisi del sesso alle Olimpiadi-biologia ed una cattiva idea 162
Il differenziamento sessuale inizia nell'embrione 163
Gli ormoni contribuiscono a determinare i fenotipi maschile e femminile 163

7.7 Alcune mutazioni possono rendere il sesso fenotipico indipendente dal sesso cromosomico 165
L'insensibilità agli androgeni può influenzare il fenotipo sessuale 165
Esplorando la genetica: Giovanna d'Arco era in realtà Giovanni d'Arco? 166
Mutazioni possono causare modificazione del fenotipo sessuale alla pubertà 166

7.8 Compensazione dei cromosomi X nei maschi e nelle femmine 167
La compensazione del dosaggio rende simili i livelli di espressione genica di XX e XY 167
Topi, corpi di Barr e inattivazione del cromosoma X per illustrare la compensazione del dosaggio 167
Mosaicismo in soggetti femminili per caratteri legati al cromosoma X 168
Come e quando vengono inattivati i cromosomi X? 169

7.9 Effetti fenotipici dipendenti dal sesso 170
Caratteri influenzati dal sesso 170
Geni limitati al sesso 170

8 La struttura, la replicazione e l'organizzazione cromosomica del DNA 174

8.1 I vaccini a DNA sono una soluzione? 174

8.2 Il DNA è depositario dell'informazione genetica 175
Il DNA può trasferire caratteristiche genetiche tra ceppi batterici 176
Il DNA porta l'informazione genetica nei virus 177
Esplorando la genetica: Il DNA come prodotto commerciale 178

8.3 La struttura del DNA 179
Alcune nozioni basilari di chimica necessarie alla comprensione della struttura del DNA 179
I nucleotidi sono i "mattoni" che costituiscono gli acidi nucleici 179

8.4 La struttura del DNA: il modello di Watson e Crick 181
La rivoluzione genetica: Cosa accade quando si brevettano i geni? 184

8.5 L'RNA è un acido nucleico a singolo filamento 184

8.6 La replicazione del DNA dipende dall'appaiamento di basi complentari 185
La replicazione del DNA 186

8.7 L'organizzazione del DNA nei cromosomi 187
I cromosomi nucleari hanno una struttura complessa 187
Centromeri e telomeri sono regioni cromosomiche specializzate 188
Il nucleo ha un'architettura interna molto organizzata 189

9 L'espressione e la regolazione genica 194

9.1 Le mucche come portatrici di morte 194

9.2 La relazione tra i geni e le proteine 195
- La relazione tra i geni e gli enzimi 195
- L'informazione genetica è contenuta nel DNA 195
- La relazione tra i geni e le proteine 196

9.3 Il codice genetico: la chiave della vita 196

9.4 Il flusso dell'informazione genetica dal nucleo al citoplasma 198

9.5 La trascrizione definisce i messaggi contenuti nei geni 198
- L'mRNA viene maturato ed è soggetto al processo di "splicing" 200

9.6 La traduzione richiede l'interazione di diversi fattori 201
- Gli aminoacidi sono le subunità delle proteine 201
- RNA messaggero, RNA ribosomale ed RNA transfer interagiscono durante la traduzione 202
- La traduzione produce polipeptidi a partire dall'informazione contenuta nell'mRNA 202
- Esplorando la genetica: Gli antibiotici e la sintesi proteica 203

9.7 I polipeptidi sono processati e ripiegati a formare le proteine 203
- Quante proteine diverse possono essere sintetizzate da una cellula umana? 204
- Le proteine sono smistate e distribuite alle specifiche localizzazioni cellulari 206

9.8 La struttura e la funzione delle proteine sono correlate 206
- Il ripiegamento improprio delle proteine è alla base di alcune malattie 207

9.9 Diversi processi regolano l'espressione genica 208
- Rimodellamento della cromatina ed accesso ai promotori 209
- La metilazione del DNA può silenziare i geni 210
- L'interferenza a RNA (RNA interference) è uno dei meccanismi di regolazione post-trascrizionale 210
- Meccanismi traduzionali e post-traduzionali che regolano la produzione di proteine 210

10 Dalle proteine al fenotipo 216

10.1 Il fenotipo delle malattie genetiche è causato da alterazioni delle proteine 216

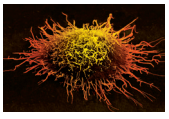
10.2 Le proteine sono l'elemento di connessione tra i geni e il fenotipo 217

10.3 Enzimi e vie metaboliche 218

10.4 Fenilchetonuria: come una mutazione influenza l'attività di un enzima 219
- Metabolismo della fenilalanina e PKU 219
- In che modo l'accumulo di fenilalanina determina ritardo mentale? 221
- Quanto è efficace il test neonatale della PKU? 221
- La PKU può essere curata con una dieta povera di fenilalanina 221
- Per quanto tempo deve essere seguita la dieta dai fenilchetonurici? 222
- Donne affette da PKU e gravidanza 222
- Esplorando la genetica: Dieta e disordini metabolici 223

10.5 Altre malattie determinate da anomalie nel metabolismo della fenilalanina 223
10.6 Geni ed enzimi del metabolismo dei carboidrati 224
La galattosemia è causata dalla carenza di un enzima 225
L'intolleranza al lattosio ha basi genetiche 226
10.7 Difetti delle proteine di trasporto: l'emoglobina 226
Emoglobinopatie 228
L'anemia falciforme è una malattia autosomica recessiva 228
La terapia dell'anemia falciforme prevede l'uso di farmaci che modulano l'espressione genica 230
10.8 Farmacogenetica e farmacogenomica 230
Esplorando la genetica: La prima malattia molecolare 231
Differenze nel gusto e nell'odorato: ciascuno di noi ha percezioni sensoriali diverse 231
La sensibilità ai farmaci è un carattere genetico 233
Sensibilità agli anestetici 234
Variazioni genetiche e terapia del tumore della mammella 234
10.9 Ecogenetica 234
Cos'è l'ecogenetica? 235
La suscettibilità ai pesticidi varia ampiamente nelle diverse popolazioni 235
La rivoluzione genetica: PKU 236

11 Alterazioni del genoma: mutazioni e cambiamenti epigenetici 242
11.1 Le sostanze ignifughe sono pericolose? 242
11.2 Le mutazioni sono variazioni ereditabili nella sequenza del DNA 243
11.3 Le mutazioni possono essere individuate in modi differenti 243
11.4 La misura della frequenza di mutazione spontanea 245
In alcuni casi è possibile determinare la frequenza di mutazione di specifici geni 246
Perché i geni hanno frequenze di mutazione differenti? 247
11.5 I fattori ambientali influenzano la frequenza di mutazione 247
Le radiazioni causano l'insorgenza di mutazioni 247
A quante radiazioni siamo esposti? 248
I composti chimici possono agire da mutageni 248
Analoghi delle basi 249
Modificazioni chimiche delle basi 250
Sostanze chimiche che si intercalano nel DNA 250
Esplorando la genetica: Mangeresti del cibo irradiato? 251
11.6 Mutazioni a livello molecolare: il DNA come bersaglio 251
Le variazioni dell'emoglobina sono spesso causate da sostituzioni nucleotidiche 252
Mutazioni causate da delezioni o inserzioni nucleotidiche 253
Le mutazioni possono coinvolgere più di un nucleotide 254
Espansione di triplette e anticipazione 255
11.7 Mutazioni e danni al DNA possono essere riparati 255
Le cellule hanno diversi sistemi di riparazione del DNA 256
Malattie genetiche e sistemi di riparazione del DNA 257
11.8 Mutazioni, genotipo e fenotipo 257
11.9 I cambiamenti epigenetici sono modifiche reversibili del genoma 259
I cambiamenti epigenetici modificano il DNA 259
Cos'e l'imprinting? 260
L'imprinting genetico è coinvolto nelle malattie genetiche 260



12 Genetica e cancro 266

12.1 Decisioni dopo un test genetico per la predisposizione al cancro 266

12.2 Il cancro è una malattia genetica delle cellule somatiche 267

12.3 Il cancro ha inizio da una singola cellula 268

12.4 Molti tumori sono sporadici, ma alcuni mostrano suscettibilità ereditaria 269

12.5 Mutazioni nelle cellule cancerose alterano la regolazione del ciclo cellulare 270

Il gene *RB1* fa parte del punto di controllo G1/S del ciclo cellulare 272

I geni *ras* sono proto-oncogeni che regolano la crescita e divisione cellulare 273

12.6 Geni mutanti che predispongono al cancro, sistemi di riparazione del DNA e stabilità del genoma 274

Mutazioni nei geni per la riparazione del DNA provocano suscettibilità al cancro al seno 274

BRCA1 e *BRCA2* sono geni per la riparazione del DNA 274

La probabilità di sviluppare il cancro della mammella dipende dal genotipo 275

12.7 Un modello genetico per il cancro al colon 275

FAP provoca instabilità cromosomica e cancro al colon 276

HNPCC è provocato da difetti nella riparazione del DNA 277

12.8 Geni ibridi e cancro 278

Alcuni riarrangiamenti cromosomici provocano la leucemia 278

12.9 Genomica, epigenetica e cancro 279

Sequenziamento del genoma delle cellule cancerose e identificazione dei geni associati al cancro 280

Epigenetica e cancro 281

Terapie mirate offrono nuove strategie per trattare il cancro 281

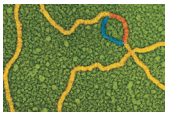
La rivoluzione genetica: Cellule staminali tumorali 283

Esplorando la genetica: Atlante del genoma del cancro 284

12.10 Cancro e ambiente 284

Alcune infezioni virali provocano il cancro 285

Quali altri fattori ambientali sono correlati al cancro? 285



13 Introduzione alla tecnologia del DNA ricombinante 290

13.1 Prendere decisioni in materia di biotecnologie 290

13.2 Cosa sono i cloni? 291

Gli animali possono essere clonati con diversi metodi 291

13.3 Il clonaggio dei geni è un processo a più passaggi 293

Il DNA può essere tagliato in siti specifici dagli enzimi di restrizione 294

I vettori servono per trasportare DNA da clonare 295

Molecole di DNA ricombinante sono trasferite in cellule ospiti per il clonaggio 295

13.4 Le genoteche di DNA 296

13.5 Alla ricerca di uno specifico clone in una genoteca 296

Esplorando la genetica: Asilomar: il coinvolgimento degli scienziati 297

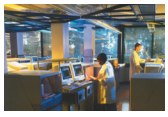
13.6 Una rivoluzione nel clonaggio: la reazione a catena della polimerasi 299

13.7 L'analisi delle sequenze clonate 300

Il Southern blot può essere usato per analizzare sequenze clonate 300

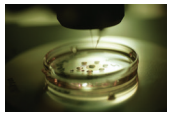
Il sequenziamento del DNA per l'analisi genomica 301
Esplorando la genetica: Il sequenziamento del DNA 304
13.8 I microarray di DNA sono impiegati per l'analisi dell'espressione genica 304

14 Biotecnologia e società 310
14.1 I profili del DNA: le origini 310
14.2 Biofarmaceutica: la produzione di proteine terapeutiche negli animali 311
Le proteine umane possono essere prodotte in animali 312
Le piante transgeniche possono sostituire gli animali per la produzione di proteine umane 313
14.3 Potenzialità terapeutiche delle cellule staminali 313
Le cellule staminali forniscono nuove informazioni sui processi biologici di base 314
Terapie basate sull'uso di cellule staminali potrebbero curare diverse patologie 315
14.4 Alimenti geneticamente modificati 316
Piante transgeniche di interesse agricolo possono essere rese resistenti agli erbicidi e alle malattie 316
Aumentare il valore nutritivo degli alimenti 316
Cibi funzionali e salute 318
Quali sono i dubbi e le preoccupazioni sugli organismi geneticamente modificati? 319
14.5 Gli animali transgenici come modelli per lo studio di malattie umane 319
Gli scienziati usano modelli animali per studiare malattie umane 320
14.6 Profili del DNA come strumento di identificazione personale 320
I profili del DNA 321
I profili del DNA sono usati in ambito forense 321
Altre applicazioni dell'analisi dei profili del DNA 322
Esplorando la genetica: Morte di uno Zar 323
14.7 Biotecnologia: aspetti sociali ed etici 324



15 Genomi e genomica 328
15.1 Genomica e medicina personalizzata 328
15.2 Il sequenziamento del genoma è un'estensione della mappatura dei geni 329
Le frequenze di ricombinazione sono usate per costruire le mappe genetiche 330
Associazione genetica e ricombinazione possono essere quantificate mediante i LOD score 332
La tecnologia del DNA ricombinante ha cambiato radicalmente l'approccio alla mappatura genica 332
15.3 La tecnologia del DNA ricombinante ha reso possibile i progetti genoma 333
15.4 I progetti genoma hanno creato nuovi campi scientifici 335
15.5 Genomica: sequenziamento, identificazione e mappatura dei geni 336
Gli scienziati possono analizzare le informazioni genomiche con la bioinformatica 337
L'annotazione viene utilizzata per identificare la posizione dei geni in un genoma 337
Dopo l'identificazione di un gene vengono caratterizzate le proteine codificate 338
15.6 Cosa abbiamo imparato fino ad ora sul genoma umano? 339
Malattie genetiche legate a nuovi tipi di mutazioni 340
La variazione nucleotidica è comune all'interno dei genomi 340
15.7 Utilizzo della genomica per studiare una malattia genetica umana 341
15.8 La proteomica è un'estensione della genomica 342

15.9 Etica e genomica 343
Esplorando la genetica: Chi è il proprietario del tuo genoma? 344



16 Tecnologie riproduttive, test genetici e terapia genica 348

16.1 Tecnologia genetica e riproduzione 348

16.2 La sterilità è un problema comune 349
La sterilità è un problema complesso 349
La sterilità femminile ha molte cause 350
La sterilità maschile implica difetti degli spermatozoi 350
Altre cause di infertilità 351

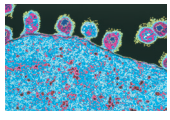
16.3 Le tecnologie della riproduzione assistita aumentano le opzioni di concepimento 351
Inseminazione intrauterina utilizzando sperma di un donatore 351
Reperimento dell'uovo o donazione è un'opzione 352
La fecondazione *in vitro* (IVS) è una forma di ART ampiamente usata 353
GIFT e ZIFT sono basati sulla IVF 353
La maternità surrogata è una forma controversa di ART 354

16.4 Aspetti etici nella tecnologia della riproduzione 355
L'uso delle ART comporta rischi per i genitori e per i figli 355

16.5 Test genetici e screening 356
Esplorando la genetica: Il "business" della riproduzione 357
Screening neonatali negli Stati Uniti 357
I test dei portatori e i test prenatali sono condotti per rilevare disordini genetici 357
L'uso della PGD solleva problemi etici 359
Il test prenatale è associato a rischi 359
La rivoluzione genetica: È utile conservare il sangue cordonale? 360

16.6 Terapie geniche promettenti per molti difetti genetici 361
Quali sono le strategie per il trasferimento genico? 361
La terapia genica ha dato risultati promettenti 361
Ci sono problemi etici associati alla terapia genica 362
Il doping genetico è una forma controversa di terapia genica 363

16.7 La consulenza genetica appura i rischi riproduttivi 364
Perché la gente ricorre alla consulenza genetica? 364
Come opera la consulenza genetica 365



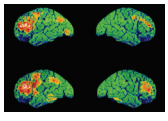
17 Genetica del sistema immunitario 370

17.1 I componenti del sistema immunitario sono controllati geneticamente 370

17.2 L'organismo ha tre livelli di difesa dalle infezioni 371
La cute non è parte del sistema immunitario ma è una barriera fisica 371
Il sistema immunitario produce due tipi di risposta contro gli agenti infettivi 372

17.3 La risposta infiammatoria è una reazione non specifica 372
Disordini genetici provocano malattie infiammatorie 372

17.4 Il sistema del complemento uccide i microrganismi direttamente 374
17.5 La risposta immunitaria adattativa rappresenta una difesa specifica contro le infezioni 375
Come opera la risposta immunitaria? 375
La risposta immunitaria anticorpo-mediata è caratterizzata da diversi stadi 376
Gli anticorpi sono armi molecolari dirette contro gli antigeni 378
Le cellule T sono gli effettori della risposta immunitaria cellulo-mediata 379
Il sistema immunitario ha una funzione di memoria 380
17.6 I gruppi sanguigni sono determinati da antigeni presenti sulla membrana cellulare 381
La tipizzazione AB0 consente trasfusioni di sangue sicure 381
I gruppi sanguigni Rh possono causare reazioni immunitarie tra la madre e il feto 382
17.7 I trapianti di organo devono essere immunologicamente compatibili 382
Il successo di un trapianto dipende dalla compatibilità degli aplotipi HLA 383
Variazione del numero di copie (CNV) e successo del trapianto 384
L'ingegneria genetica rende possibili i trapianti di organo animale-uomo 384
17.8 Disordini del sistema immunitario 385
Una reazione esagerata del sistema immunitario provoca allergie 385
Nelle reazioni autoimmuni il sistema immunitario attacca l'organismo 385
Esplorando la genetica: Stanno aumentando le allergie alle arachidi 387
Disordini genetici possono danneggiare il sistema immunitario 387
HIV attacca il sistema immunitario 388



18 Genetica del comportamento 394
18.1 Il comportamento umano è un carattere complesso 394
18.2 I modelli, metodi e fenotipi per lo studio del comportamento 395
Modelli genetici di ereditarietà e comportamento 395
I metodi per lo studio della genetica del comportamento spesso coinvolgono studi su gemelli 396
Fenotipi: come si definisce il comportamento? 396
Esplorando la genetica: La frequenza alla facoltà di medicina può essere un carattere ereditario? 397
Il sistema nervoso è al centro della genetica del comportamento 397
18.3 Modelli animali: la ricerca di geni per il comportamento 398
Gli animali transgenici sono utilizzati come modelli per le alterazioni neurodegenerative nell'uomo 398
18.4 Geni singoli influenzano il sistema nervoso e il comportamento 399
La malattia di Huntington è un modello per i disordini neurodegenerativi 399
C'è un legame genetico tra linguaggio e sviluppo cerebrale 400
18.5 Geni singoli controllano il comportamento aggressivo e il metabolismo cerebrale 401
I genetisti hanno mappato un gene per l'aggressività 402
I problemi di un modello a gene singolo per i caratteri comportamentali 403
18.6 La genetica della schizofrenia e del disordine bipolare 403
Modelli genetici per la schizofrenia e il disordine bipolare 404
Approccio genomico alla schizofrenia e al disordine bipolare 404
Epigenetica e malattie mentali 405
18.7 Genetica e comportamento sociale 406
La malattia di Alzheimer è un disordine complesso 406
L'approccio genomico in AD 407
L'alcolismo ha molte componenti 407
18.8 Ricapitolazione: le conoscenze attuali della genetica del comportamento umano 408

19 La genetica di popolazione e l'evoluzione della specie umana 412

19.1 La selezione naturale guida l'evoluzione 412

19.2 Come possiamo misurare le frequenze alleliche nelle popolazioni? 413
- La legge di Hardy-Weinberg può essere usata per calcolare le frequenze alleliche e genotipiche 413
- Le popolazione possono essere in equilibrio genetico 414

19.3 L'uso della legge di Hardy-Weinberg nella genetica umana 414
- La legge di Hardy-Weinberg può essere utilizzata per calcolare le frequenze alleliche e genotipiche 414
- Gli eterozigoti per molte malattie genetiche sono comuni nella popolazione 415
- Calcolo delle frequenze di alleli associati all'X 416

19.4 Misura della diversità genetica nelle popolazioni umane 417
- Le mutazioni generano nuovi alleli, ma hanno scarso impatto sulle frequenze alleliche 417
- La deriva genetica può cambiare le frequenze alleliche 417
- La selezione naturale agisce sulla variazione nelle popolazioni 418

19.5 La selezione naturale influenza la frequenza delle malattie genetiche 418
- La selezione può rapidamente cambiare le frequenze alleliche 419
- Esplorando la genetica: Intolleranza al lattosio e cultura 420

19.6 Variabilità genetica nelle popolazioni umane 420
- Esistono le razze umane? 421

19.7 La storia evolutiva e la diffusione della nostra specie (*Homo sapiens*) 424
- Il nostro retaggio evolutivo comincia con gli ominoidi 424
- I primi umani comparvero almeno 5 milioni di anni fa 424
- La nostra specie, l'*Homo sapiens*, si è originata in Africa 425
- Antiche migrazioni dispersero gli uomini sul globo 425

19.8 Genomica ed evoluzione umana 426
- I genomi dell'uomo e degli scimpanzè sono simili sotto diversi aspetti 426
- La rivoluzione genetica: Seguendo le tracce delle antiche migrazioni 427
- I Neanderthal non sono strettamente imparentati con noi 428
- L'uomo moderno porta geni dell'uomo di Neanderthal? 429
- Abbiamo identificato tutti i nostri parenti umani? 429

Appendice 435

Glossario 443

Indice analitico 453

Prefazione

QUESTO TESTO, COSÌ COME TUTTI I LIBRI SCIENTIFICI, deve tenere il passo con il continuo progredire delle conoscenze e delle scoperte. Nella stesura della nuova edizione, pur mantenendo le caratteristiche originarie, si è tenuto conto di tali cambiamenti e sono stati necessari spostamenti e ampliamenti, nonché l'introduzione di alcuni nuovi argomenti. Inoltre, i consigli e i suggerimenti di studenti e docenti sono stati di grande aiuto nel rifinire il lavoro.

Questo libro è stato concepito soprattutto per far apprendere, nello svolgersi di un semestre, gli sviluppi tumultuosi della genetica umana agli studenti della laurea triennale. È stato scritto per studenti che non hanno grandi conoscenze di biologia, chimica e matematica, ma devono venire in contatto con temi di base di genetica umana. Vengono introdotti, con modalità descrittiva, argomenti di chimica e le definizioni dei termini relativi. Allo stesso modo, in molte parti si fa uso della matematica elementare, senza che siano richieste particolari abilità per calcolare le probabilità elementari o le frequenze genotipiche e alleliche.

Le conoscenze che derivano dalla genetica si stanno rapidamente trasferendo ad altri campi della nostra società. La diffusione di queste conoscenze, le tecnologie da esse generate e i problemi posti rendono evidente che a molti livelli, dalla vita personale all'intera società, sono richieste decisioni difficili, ma basate su informazioni condivise. I cittadini e le autorità necessitano di conoscenze operative e concrete di genetica per proporre indirizzi ai futuri programmi di ricerca e per guidare le loro applicazioni nella società. Questo testo è stato scritto in modo da trasmettere i principi della genetica in maniera diretta e facilmente accessibile, evitando inutili gerghi scientifici, dettagli e nozionismi.

Finalità del testo

Sebbene le finalità di questo libro di testo siano rimaste le stesse, molti hanno contribuito a forgiare questa nuova edizione. Gli studenti hanno identificato gli esempi e le analogie più efficaci per rendere più chiari i concetti e, cosa ancora più importante, sono stati attivi nel fare obiezioni sugli aspetti meno efficienti del corso. L'organizzazione e il contenuto di questo testo hanno preso forma introducendo idee sperimentate direttamente nel corso e sono stati migliorati successivamente in rapporto alle risposte avute dagli studenti e ai consigli degli altri docenti che hanno usato il libro in molte altre università.

Fin dalla sua prima edizione questo libro è stato scritto in modo da raggiungere alcuni risultati ben definiti. Questa nuova edizione continua la tradizione, incorporando i seguenti obiettivi:

1. Presentare i principi della genetica umana in modo chiaro e conciso perché gli studenti possano apprendere in modo duraturo la genetica che sarà loro utile nel corso degli studi successivi. Ogni capitolo presenta un numero limitato di concetti ed esempi chiaramente esposti per facilitare l'apprendimento di un argomento complesso.
2. Perfezionare l'apprendimento iniziando ogni capitolo con la presentazione di concetti che gli studenti possono comprendere e fornendo esempi pertinenti che gli studenti possano applicare a loro stessi, alle loro famiglie e al loro ambiente sociale.
3. Suggerire le implicazioni sociali ed etiche associate all'utilizzo della tecnologia genetica.
4. Spiegare l'origine, la natura e la quantità di diversità genetica presente nella popolazione umana e come questa diversità ha preso forma in seguito alla selezione naturale.

Per raggiungere questi scopi, è stata data un'attenzione particolare alla chiarezza ed è stata curata la scelta di fotografie e disegni che, invece di illustrare semplicemente i concetti presentati, stimolino l'apprendimento. In aggiunta il libro contiene notizie aggiornate ed è organizzato in modo dinamico.

Organizzazione

Anche se privo di divisione formale, il testo è suddiviso in quattro sezioni. I Capitoli da 1 a 7 affrontano la divisione cellulare, la trasmissione dei caratteri da una generazione all'altra e lo sviluppo. I Capitoli da 8 a 12 sono focalizzati sulla genetica molecolare, le mutazioni e il cancro. I Capitoli dal 13 al 16 trattano la tecnologia del DNA ricombinante, la genomica e la biotecnologia. I contenuti di questi capitoli sono l'espressione genica, le mutazioni, la clonazione, la genomica, le applicazioni delle tecnologie genetiche, il Progetto Genoma Umano e le implicazioni sociali, legali ed etiche della genetica, così come test, screening e consulenza genetica. I Capitoli dal 17 al 19 prendono in esame argomenti più specifici, quali il sistema immunitario, gli aspetti sociali della genetica, tra cui il comportamento, la genetica di popolazione e l'evoluzione umana.

Poiché i corsi di genetica umana possono essere organizzati in molti modi diversi, il libro è strutturato in maniera tale da essere facile nell'uso indipendentemente dall'ordine con cui il docente vuole affrontare i diversi argomenti. In particolare, una volta introdotti tutti i concetti genetici fondamentali sull'ereditarietà, i capitoli possono essere affrontati in ogni ordine. All'interno di ogni capitolo la successione degli argomenti permette agli studenti di identificare facilmente i temi fondamentali.

Novità di questa edizione

Ogni capitolo è stato aggiornato per evidenziare i più recenti progressi nel campo della genetica. Di seguito sono elencate le variazioni più significative di questa edizione.

Capitolo 1 Genetica umana: una prospettiva

- Aggiornato e ampliato.
- Nuovo caso di studio trattato nella sezione Genetica nella pratica.

Capitolo 2 Le cellule e la divisione cellulare

- Paragrafo 2.1 "Correlazioni tra cellule e malattie genetiche" ampliato e aggiornato.
- Paragrafo 2.3 "La struttura della cellula ne riflette la funzione" ampliato.
- Nuovo caso di studio trattato nella sezione Genetica nella pratica.

Capitolo 3 Trasmissione dei geni tra le generazioni

- Nuovo Paragrafo 3.1 "Una madre, un omicidio, l'acidemia metilmalonica e l'analisi genetica dei neonati".
- Nuovo caso di studio trattato nella sezione Genetica nella pratica.

Capitolo 4 Analisi del pedigree nella genetica umana

- Nuovo caso di studio trattato nella sezione Genetica nella pratica.

Capitolo 5 L'ereditarietà di caratteri complessi

- Trattazione ampliata e aggiornata dei caratteri multifattoriali.
- Figura 5.12 aggiornata.
- Nuova Figura 5.14.

Capitolo 6 Citogenetica: cariotipo e aberrazioni cromosomiche

- Nuovo Paragrafo 6.1 " Una decisione che cambia la vita".
- Nuova Sezione Esplorando la genetica "Diagnosi prenatale non invasiva".

Capitolo 7 Sviluppo e determinazione del sesso

- Nuovo Paragrafo 7.1 "Il sesso: è natura o educazione?".
- Nuovo caso di studio trattato nella sezione Genetica nella pratica.

Capitolo 8 La struttura, la replicazione e l'organizzazione cromosomica del DNA

- Nuovo Paragrafo 8.1 "I vaccini a DNA sono una soluzione?".
- Nuova Sezione La rivoluzione genetica "Cosa accade quando si brevettano i geni?".
- Nuovo caso di studio trattato nella sezione Genetica nella pratica.

Capitolo 9 L'espressione e la regolazione genica

- Nuovo Paragrafo 9.1 "Le mucche come portatrici di morte".

Capitolo 10 Dalle proteine al fenotipo

- Nuovo Paragrafo 10.1 "Il fenotipo delle malattie genetiche è causato da alterazioni delle proteine".
- Nuovo Paragrafo 10.8 "Farmacogenetica e farmacogenomica".

Capitolo 11 Alterazioni del genoma: mutazioni e cambiamenti epigenetici

- Nuovo Paragrafo 11.1 " Le sostanze ignifughe sono pericolose?".
- Nuova Sezione Esplorando la genetica "Mangeresti del cibo irradiato?".
- Paragrafo 11.9 "I cambiamenti epigenetici sono modifiche reversibili del genoma" aggiornato e ampliato.
- Nuove figure.
- Nuovo caso di studio trattato nella sezione Genetica nella pratica.

Capitolo 12 Genetica e cancro

- Nuovo Paragrafo 12.1 "Decisioni dopo un test genetico per la predisposizione al cancro".
- Nuovo Paragrafo 12.8 "Geni ibridi e cancro".
- Nuovo Paragrafo 12.9 "Genomica, epigenetica e cancro".
- Nuovo Paragrafo 12.10 "Cancro e ambiente".
- Nuova Sezione La Rivoluzione genetica "Cellule staminali tumorali".
- Nuova Sezione Esplorando la genetica "Atlante del genoma del cancro".

Capitolo 13 Introduzione alla tecnologia del DNA ricombinante

- Nuovo Paragrafo 13.1 " Prendere decisioni in materia di biotecnologie".
- Nuovo Paragrafo 13.8 "I microarray di DNA sono impiegati per l'analisi dell'espressione genica".
- Nuovo caso di studio trattato nella sezione Genetica nella pratica.

Capitolo 14 Biotecnologia e società

- Nuovo Paragrafo 14.1 " I profili del DNA: le origini".
- Paragrafo 14.2 "Biofarmaceutica: la produzione di proteine terapeutiche negli animali" aggiornato.
- Nuovo Paragrafo 14.3 "Potenzialità terapeutiche delle cellule staminali".
- Nuovo caso di studio trattato nella sezione Genetica nella pratica.

Capitolo 15 Genomi e genomica

- Nuovo Paragrafo 15.1 "Genomica e medicina personalizzata".
- Tabella 15.4 "Confronto tra genomi selezionati" aggiornata.

Capitolo 16 Tecnologie riproduttive, test genetici e terapia genica

- Nuovo Paragrafo 16.1 "Tecnologia genetica e riproduzione".
- Nuove figure.

Capitolo 17 Genetica del sistema immunitario

- Nuovo Paragrafo 17.1 "I componenti del sistema immunitario sono controllati geneticamente".
- Sezione Esplorando la genetica "Stanno aumentando le allergie alle arachidi" ampliata.
- Nuova Tabella 17.6 "Casi di HIV e AIDS nel mondo".

Capitolo 18 Genetica del comportamento

- Nuovo Paragrafo 18.1 "Il comportamento umano è un carattere complesso".

Capitolo 19 La genetica di popolazione e l'evoluzione della specie umana

- Nuovo Paragrafo 19.1 "La selezione naturale guida l'evoluzione"
- Nuovo Paragrafo 19.7 "La storia evolutiva e la diffusione della nostra specie (*Homo sapiens*)".
- Nuovo Paragrafo 19.8 "Genomica ed evoluzione umana".
- Nuove figure.
- Nuova Sezione La rivoluzione genetica "Seguendo le tracce delle antiche migrazioni".

Caratteristiche del testo

Schema del capitolo

All'inizio di ogni capitolo, uno schema introduce lo studente agli argomenti che saranno trattati nello stesso. Per aiutare gli studenti a comprendere i concetti principali, molti titoli di paragrafi e sottoparagrafi sono scritti come descrizioni o sintesi degli argomenti trattati in essi. Queste descrizioni servono anche agli studenti come comodo punto di partenza per rivedere il contenuto di ogni capitolo. La numerazione dei paragrafi è riportata anche nel sommario e nelle domande e problemi alla fine di ogni capitolo in modo che lo studente possa con facilità correlare esempi ed esercizi ai vari argomenti trattati.

Prologo di apertura

Ogni capitolo inizia con un breve paragrafo riguardante gli argomenti principali del capitolo e riferito spesso dalla vita reale. Sono trattati, ad esempio, temi quali l'impiego del DNA fingerprinting nei casi giudiziari, la clonazione delle mucche da latte, l'uso del sequenziamento del genoma per la diagnosi di malattie genetiche, lo sviluppo della fecondazione *in vitro* (IVF) e la nascita della prima bambina, Louise Brown, con l'impiego di tale tecnica. Tali introduzioni hanno lo scopo di attirare l'interesse dello studente sugli argomenti del capitolo e dimostrare che la ricerca in laboratorio spesso ha un impatto diretto sulla vita di ogni giorno. In questa edizione molti di questi casi sono collegati ai casi di studio riportati nella Sezione "La genetica nella pratica" presente al termine di ogni capitolo e a molti altri casi di cui si può leggere su internet.

La rivoluzione genetica

La rivoluzione genetica sono riquadri che pongono l'attenzione sull'impatto della tecnologia genetica sulla nostra vita quotidiana, trattando argomenti quali i test genetici prenatali e il futuro della terapia contro il cancro.

Esplorando la genetica

Esplorando la genetica sono riquadri che introducono ipotesi e applicazioni relative ai concetti principali del capitolo. Alcuni di questi esaminano controversie e discussioni che emergono non appena le cognizioni genetiche sono applicate alle tecnologie e allo sviluppo dei servizi.

Glossario a margine

Un glossario scritto ai margini della pagina dà agli studenti un accesso immediato a definizioni di termini introdotti nel testo. Questo strumento serve anche a identificare facilmente quelle definizioni utili agli studenti che si apprestano a preparare gli esami. Le definizioni sono state anche raccolte, in ordine alfabetico, in un glossario presente alla fine del libro. Dal momento che la comprensione dei concetti fondamentali della genetica dipende dalla comprensione dei termini relativi, più di 350 di questi sono inclusi nel glossario.

Caratteristiche della parte terminale dei capitoli

La genetica nella pratica: casi di studio rilevanti

Casi di studio sono inclusi nella parte finale di tutti i capitoli e illustrano l'impatto della genetica sulla società. Questi casi contengono panoramiche ed esempi di problemi genetici riguardanti salute, riproduzione, decisioni personali, salute pubblica ed etica. Possono anche essere l'origine di discussioni guidate fra gli studenti del corso.

Sommario

Ogni capitolo termina con un sommario numerato che riafferma i concetti più importanti presentati nel capitolo. I capitoli incominciano con uno schema e terminano con un sommario per dare maggiore vigore ai concetti principali e alle loro applicazioni. Quest'ordine, oltre a rendere più comprensibili le correlazioni che formano la tessitura concettuale del capitolo e a porle in rapporto agli argomenti e agli esempi presentati, dovrebbe minimizzare, si spera, il pericolo che gli studenti siano tentati dalla scorciatoia di imparare a memoria.

Domande e problemi

Le ***Domande e problemi*** presenti alla fine di ogni capitolo sono programmati per permettere agli studenti un'autovalutazione dei concetti appresi e delle loro capacità di trarre conclusioni ragionate a partire dai dati. Le domande e i problemi sono ordinati secondo l'indice iniziale del capitolo per indirizzare lo studente dai concetti introdotti ai problemi relativi. Risposte a problemi selezionati sono presenti nell'Appendice.

Caratteristiche pedagogiche

Database genetici come risorse

Le malattie genetiche menzionate nel libro sono corredate dei numeri di indice assegnati ad esse nel catalogo onnicomprensivo costruito da Victor McKusick e colleghi. Questo catalogo, disponibile su internet come *Online Mendelian Inheritance in Man* (*OMIM*), è aggiornato quotidianamente e contiene testi, fotografie e video assieme alla bibliografia scientifica e i collegamenti ad altri archivi, inclusi quelli relativi al Progetto Genoma Umano.

Gli studenti che vogliono apprendere nel dettaglio una particolare patologia genetica possono usare OMIM per ricevere informazioni dettagliate sul gene, sul modo in cui viene ereditato, sul suo fenotipo, sui suoi sintomi clinici, sulla sua collocazione cromosomica, sulle proprietà biochimiche, sulle sue caratteristiche molecolari, oltre alla bibliografia dei lavori scientifici più importanti.

MATERIALE DI SUPPORTO PER I DOCENTI

I docenti che utilizzano il testo a scopo didattico possono scaricare dal sito www.edises.it, previa registrazione all'area docenti, le immagini del libro in formato PowerPoint.

Prefazione all'edizione italiana

Questo libro di testo non è impostato al criterio della quantità e dell'esaustività dell'informazione, ma si basa su obiettivi e metodologie didattiche. L'autore ha scelto di trattare soltanto i principi fondanti della genetica alla luce delle conoscenze odierne scaturite dalle recenti ricerche dei progetti genoma. Inoltre, è partito dalla cultura biologica di un lettore medio e ha iniziato la trattazione di ogni argomento stimolando la sua curiosità con il racconto di fatti e situazioni colti dall'attualità, dalla storia recente e da storie personali e identificando i problemi generati da queste situazioni e risolvibili tramite la genetica. La scelta fatta dall'autore è stata quella di spiegare la genetica utilizzando in larga parte esperimenti e risultati scientifici che scaturiscono dalla genetica umana, come ereditarietà genetica di persone non affette e di famiglie colpite da patologie. Egli ha puntato all'essenziale di argomentazioni che rientrassero nell'esperienza alla portata del lettore medio, che non conosce ancora la biologia approfondita di piante e animali usati per gli esperimenti.

Le conoscenze acquisite dal lettore sono monitorate costantemente nel libro, riproponendo come strumenti di autovalutazione problemi da risolvere, quiz a scelta multipla e discussioni cui partecipare, stimolandolo a cercare una soluzione e ad argomentare le scelte fatte.

Il testo tratta dei principi della genetica classica, a partire dalle deduzioni fondamentali di Mendel, ma arricchiti e reinterpretati sulla base della recentissima esplosione delle ricerche sul genoma umano. Quindi al lettore viene fornita l'informazione scientifica più aggiornata su questo argomento. Secondariamente il lettore viene introdotto nei laboratori dove gli esperimenti sono stati fatti, nella logica sperimentale che ha permesso di ottenere i risultati scientifici. Una volta acquisiti i principi di base della genetica, al lettore vengono proposti gli approfondimenti della genetica moderna.

Eredità

1 Genetica umana: una prospettiva

SCHEMA DEL CAPITOLO

1.1 Esaminare le cartelle cliniche per individuare geni-malattia

1.2 La genetica è la chiave della biologia

1.3 Cosa sono i geni e come funzionano?

Esplorando la genetica Le malattie genetiche nella cultura e nell'arte

1.4 Come sono trasmessi i geni dai genitori ai figli?

1.5 Quali procedure seguono gli scienziati per studiare i geni?

1.6 Come la genetica coinvolge le politiche sociali e il diritto?

Esplorando la genetica Genetica, eugenetica e la Germania nazista

1.7 Che impatto sta avendo la genomica?

1.8 Quali scelte fare nell'era della genomica e delle biotecnologie?

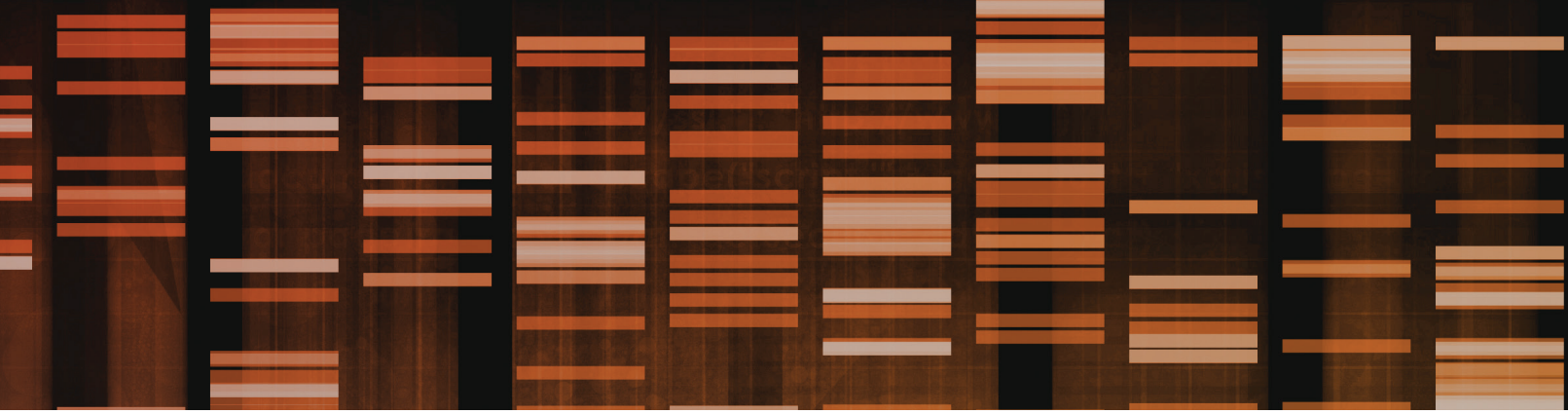
1.1 Esaminare le cartelle cliniche per individuare geni-malattia

Circa 15 anni fa l'Islanda approvò una legge che permetteva a un'azienda biotecnologica, la deCODE, di sviluppare e gestire un database chiamato HSD (Health Sector Database) contenente le cartelle cliniche di tutti i residenti. Questo passo non usuale di permettere a una società pubblica di esaminare documenti sanitari confidenziali faceva parte di un progetto della deCODE per identificare i geni predisponenti a malattie complesse, come il diabete e le malattie cardiovascolari. La deCODE compilò la genealogia di circa 800.000 islandesi che erano sempre vissuti nell'isola a partire dalla colonizzazione nel nono e decimo secolo e creò un database di campioni di sangue e di tessuti (per estrarne il DNA) forniti dai pazienti. Queste risorse rappresentano potenti strumenti per scoprire i geni responsabili di malattie. La legge garantiva alla società il diritto di vendere queste informazioni (e i campioni di DNA) a terzi – compresi i laboratori di ricerca di aziende farmaceutiche – nella prospettiva che, una volta identificati questi geni responsabili di malattie, potessero essere rapidamente implementati test genetici diagnostici e terapie adeguate.

Ma perché scegliere l'Islanda? Tra le nazioni nel mondo, l'Islanda possiede una popolazione tra le più piccole e maggiormente isolate dal punto di vista genetico, così come una minima variazione genetica tra i membri della popolazione. Piccole popolazioni fondatrici arrivarono in Islanda nel nono e decimo secolo e, fino a circa 50 anni fa, l'Islanda rimase quasi completamente esclusa dal flusso migratorio. La peste (nel 1400) e le eruzioni vulcaniche (nel 1700) decimarono la popolazione, riducendo così ulteriormente l'ampiez-

© Bartek Wrzesniowski/Alamy

Un gruppo di persone in Islanda che riflette il suo stretto range di diversità genetica.



za della variabilità genetica. La popolazione attuale di 290.000 abitanti possiede un assetto genico straordinariamente simile, rendendo semplice per i ricercatori l'identificazione di geni-malattia.

Quali sono i motivi dell'opposizione a questo progetto? Gli oppositori sostengono che le misure di legge per garantire la privacy sono inadeguate e possono violare il principio etico secondo cui la documentazione sanitaria deve rimanere confidenziale. L'uso improprio di dati clinici può compromettere le scelte per le assunzioni lavorative, la stipula di contratti di assicurazione e i matrimoni. Inoltre, i critici si chiedono se è legittimo che una singola società abbia i diritti esclusivi sulle informazioni mediche e se la popolazione islandese possa avere dei benefici sanitari derivanti da questo accordo.

La deCODE ha finora analizzato la documentazione sanitaria di oltre 100.000 individui (oltre la metà della popolazione adulta) e ha individuato fattori di rischio genetici per dozzine di malattie complesse, quali malattie cardiovascolari, asma, ictus, osteoporosi e cancro. La società ha sviluppato e immesso sul mercato test basati sul DNA e sistemi di scansione del genoma per il diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari, il glaucoma e diverse forme di tumore. Nonostante il successo nell'identificazione di mutazioni causali responsabili di malattie complesse, la deCODE è fallita nel novembre 2009. Il problema è che molte di queste malattie sono troppo complesse; ognuna è causata da mutazioni in un vasto numero di geni diversi, ciascuno dei quali possiede solo un piccolissimo effetto. Poiché ciascuna mutazione è rara, non è necessario sviluppare test diagnostici o farmaci per trattare un così limitato numero di casi. Nel gennaio 2010 la deCODE è stata venduta alla Saga Investments, che intende reindirizzare il programma di ricerca della società e di abbandonare l'impresa per sviluppare farmaci in base alle scoperte fatte.

Nonostante i problemi della deCODE, progetti simili sono nati in Inghilterra, Estonia, Lituania, Singapore e nel Regno di Tonga. Negli Stati Uniti si stanno mettendo a punto, in diversi centri di ricerca, dei programmi per utilizzare documenti medici e sanitari, nonché campioni di DNA, di migliaia di persone.

Alla base di questi programmi esistono serie questioni bioetiche che coinvolgono la privacy, il consenso informato, la commercializzazione e il profitto aziendale societario – cioè derivato dalle informazioni ottenute dalla documentazione medica e dal DNA degli individui analizzati. Queste importanti tematiche sono al centro di discussioni e disaccordi riguardanti l'applicazione della tecnologia genetica. Scienziati, medici, politici e l'opinione pubblica stanno discutendo sul controllo e sull'utilizzo delle informazioni genetiche così come sul ruolo della politica, delle leggi e della società per quanto riguarda le decisioni relative all'uso della tecnologia genetica.

Mentre proliferano i programmi di ricerca per l'identificazione di geni associati allo sviluppo di malattie complesse, via via a sempre più individui viene richiesto di partecipare a questi programmi mediante la donazione di un campione di DNA e l'accesso alla loro documentazione sanitaria. Se per caso ti capitasse di essere contattato da una grossa società medica per far parte di un tale tipo di studi, saresti preoccupato per la tua privacy, per il modo in cui le tue informazioni mediche sarebbero utilizzate e per chi avrebbe accesso a tali informazioni? Cosa sai sulle leggi americane riguardanti la prevenzione della discriminazione genetica (GINA)? Pensi che esista un adeguato livello di protezione disponibile, in grado di impedire che i tuoi dati genetici siano usati per negarti un impiego o un'assicurazione? Saresti d'accordo a partecipare ad un tale programma di ricerca?

Nella sezione Genetica nella pratica, presente alla fine del capitolo, viene riportato un caso che illustra alcune delle conseguenze inaspettate derivanti dall'identificazione dei geni-malattia.

1.2 La genetica è la chiave della biologia

Genetica Lo studio scientifico dell'ereditarietà.

Carattere Ogni proprietà osservabile di un organismo.

Dato che i programmi di ricerca che coinvolgono l'identificazione dei geni, come quello della deCODE, sono ormai comuni e, prima di iniziare la lettura di questo libro, possiamo fermarci un istante e ricordare che la genetica è qualcosa di più di una "scienza da laboratorio"; a differenza di alcune altre aree della scienza, la genetica e le biotecnologie hanno un impatto diretto sulla società.

Forse come primo passo nello studio della genetica umana dovremmo chiederci: Cosa è la genetica? Possiamo affermare che la **genetica** è lo studio scientifico dell'ereditarietà. Come tutte le definizioni, questa lascia molto di non detto. Per essere più specifici, ciò che fanno i genetisti è studiare come i **caratteri** (quali il colore degli occhi o dei capelli) e le malattie (come la fibrosi cistica o la falcemia) siano trasmessi di generazione in generazione. Essi inoltre studiano le molecole che costituiscono i geni e i prodotti genici, così come il modo in cui i geni sono accesi o spenti. Alcuni genetisti studiano le ragioni per cui varianti di alcuni geni siano più frequenti in alcune popolazioni che in altre. Altri genetisti lavorano nell'industria per sviluppare prodotti usati da aziende agricole e farmaceutiche. Questa ricerca applicata, detta biotecnologia, rappresenta oggi una componente multimiliardaria dell'economia americana.

In un certo senso, la genetica è la chiave di tutta la biologia; i geni controllano l'aspetto e le funzioni delle cellule, lo sviluppo dei bambini e la riproduzione. La conoscenza di cosa sono i geni, di come essi sono trasmessi di generazione in generazione e di come essi funzionano risulta essenziale per comprendere come si svolge la vita, compresa quella della nostra specie, *Homo sapiens,* sulla Terra.

Nei successivi capitoli, ci porremo molte domande sulla genetica e cercheremo di dare ad esse una risposta: Come vengono trasmessi i geni dai genitori ai figli? Di che cosa sono fatti i geni? Dove sono localizzati? Come fanno i geni a codificare prodotti chiamati proteine e come fanno le proteine a creare le differenze tra individui che noi possiamo osservare e studiare? Poiché questo libro tratta la genetica umana, utilizzeremo malattie genetiche dell'uomo come esempi di caratteri ereditari (vedi Esplorando la genetica: Le malattie genetiche nella cultura e nell'arte). Esamineremo, inoltre, come gli aspetti scientifici della genetica si integrano con quelli sociali, politici e legali e con le implicazioni etiche della genetica e delle sue tecnologie.

Quasi ogni giorno i media ci propongono storie di genetica umana. Queste storie possono riguardare la scoperta di un gene responsabile di una data malattia genetica, una controversia sui test genetici o un dibattito sulla modificazione genetica dei nostri figli. In molti casi, come vedremo, la tecnologia è molto più avanzata delle leggi e delle scelte politiche. Per poter prendere decisioni appropriate sulla genetica e sulle biotecnologie nella nostra vita quotidiana e professionale, è necessario conoscere la genetica. Nella parte rimanente di questo capitolo anticiperemo alcuni dei concetti di genetica umana che saranno trattati in maggior dettaglio più avanti nel libro e introdurremo alcune delle tematiche sociali e controversie generate dalla ricerca genetica. Molti di questi concetti e argomenti saranno esaminati in modo più dettagliato nei successivi capitoli.

1.3 Cosa sono i geni e come funzionano?

Gene L'unità fondamentale dell'ereditarietà e l'unità basilare strutturale e funzionale della genetica.

DNA Una molecola elicoidale formata da due filamenti di nucleotidi che rappresenta la principale depositaria dell'informazione genetica.

In termini semplici un **gene** è l'unità basilare strutturale e funzionale della genetica. In termini molecolari, un gene è una successione lineare di subunità chimiche (i nucleotidi) in una molecola di **DNA** (Figura 1.1). (DNA è l'abbreviazione di acido deossiribonucleico). Ci sono quattro diversi nucleotidi nel DNA, ciascuno composto da uno zucchero, una base e un gruppo fosfato. I nomi dei nucleotidi sono abbreviati con singole lettere:

- A per adenina
- T per timina

ESPLORANDO LA GENETICA

Le malattie genetiche nella cultura e nell'arte

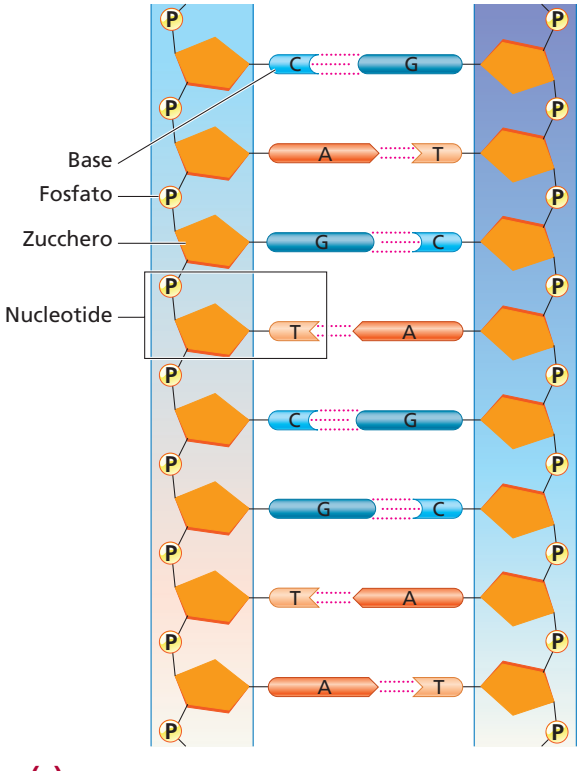
È difficile risalire storicamente alla data in cui venne riconosciuta per la prima volta l'ereditarietà di specifici caratteri nell'uomo. Descrizioni di persone affette da malattie ereditarie appaiono nei miti e nelle leggende di molte culture. In alcune di queste culture i ruoli sociali designati – come quelli di profeti, sacerdoti, re e regine – erano ereditari. La credenza che certi caratteri fossero ereditabili ha contribuito a determinare lo sviluppo di molti costumi sociali.

Steve Cole/Getty Images

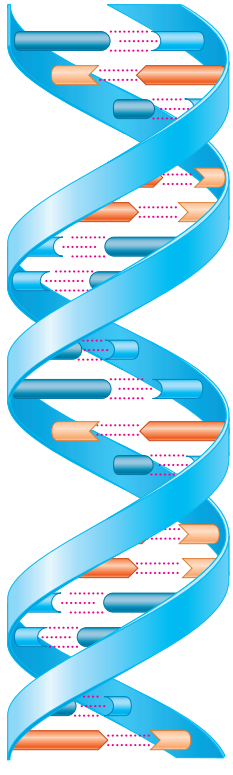
In alcune società la nascita di un bambino deforme era considerata come un presagio di una guerra imminente o di una carestia. Tavole di argilla riportate alla luce da rovine babilonesi elencavano più di 60 tipi di malformazioni congenite, assieme alle spaventose conseguenze che si pensava accompagnassero tali nascite. In società più recenti, da quelle romane a quelle dell'Europa del XVIII secolo, gli individui malformati (come i nani) erano considerati più come delle curiosità che come figure che presagivano un destino tragico; essi erano molto apprezzati dalle autorità reali come cortigiani e intrattenitori.

Nel corso dei millenni, gli artisti hanno riprodotto individui affetti da malattie genetiche, famosi e anonimi, in dipinti, sculture e altre forme di arti visive. Questi ritratti sono dettagliati e accuratissimi e le malformazioni sono facilmente riconoscibili ai nostri giorni. Infatti, le persone affette rappresentate in questi ritratti di differenti epoche, culture e forme artistiche spesso si assomigliano tra loro di più che con i loro fratelli, i loro coetanei o i loro parenti. In alcuni casi le rappresentazioni artistiche permettono di diagnosticare una data malattia a distanza di migliaia di anni.

In tutto il libro sono presenti rappresentazioni artistiche di individui affetti da malattie genetiche. Questi ritratti rappresentano un legame duraturo tra la scienza e l'arte in molte culture. Essi non sono intesi come una galleria di stranezze o mostri, ma come un monito a tenere sempre in considerazione il vasto spettro di condizioni degli esseriu umani. Una discussione più approfondita sulle malattie genetiche nell'arte è presente in *Genetics and Malformations in Art*, a cura di J. Kunze e I. Nippert, pubblicato dalla Grosse Verlag, Berlino, 1986.



(a) I geni sono sequenze di nucleotidi nel DNA



(b) Molecola di DNA che mostra la disposizione dei filamenti polinucleotidici

FIGURA 1.1 (a) I geni sono composti da una sequenza di nucleotidi in una molecola di DNA. (b) La struttura a doppia elica del DNA.

LEGENDA

A Adenina
T Timina
G Guanina
C Citosina
Scheletro zucchero-fosfato

© Cengage Learning

Michael R. Cummings

Eredità

Principi e problematiche della genetica umana

EdiSES
www.edises.it

€ 49,00

ISBN 978–88–7959–812–5
9 788879 598125