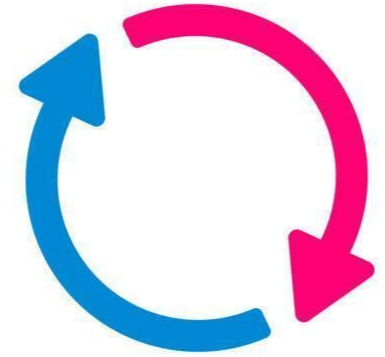


Biodiversità umana



Evoluzione è Biodiversità; Biodiversità è evoluzione

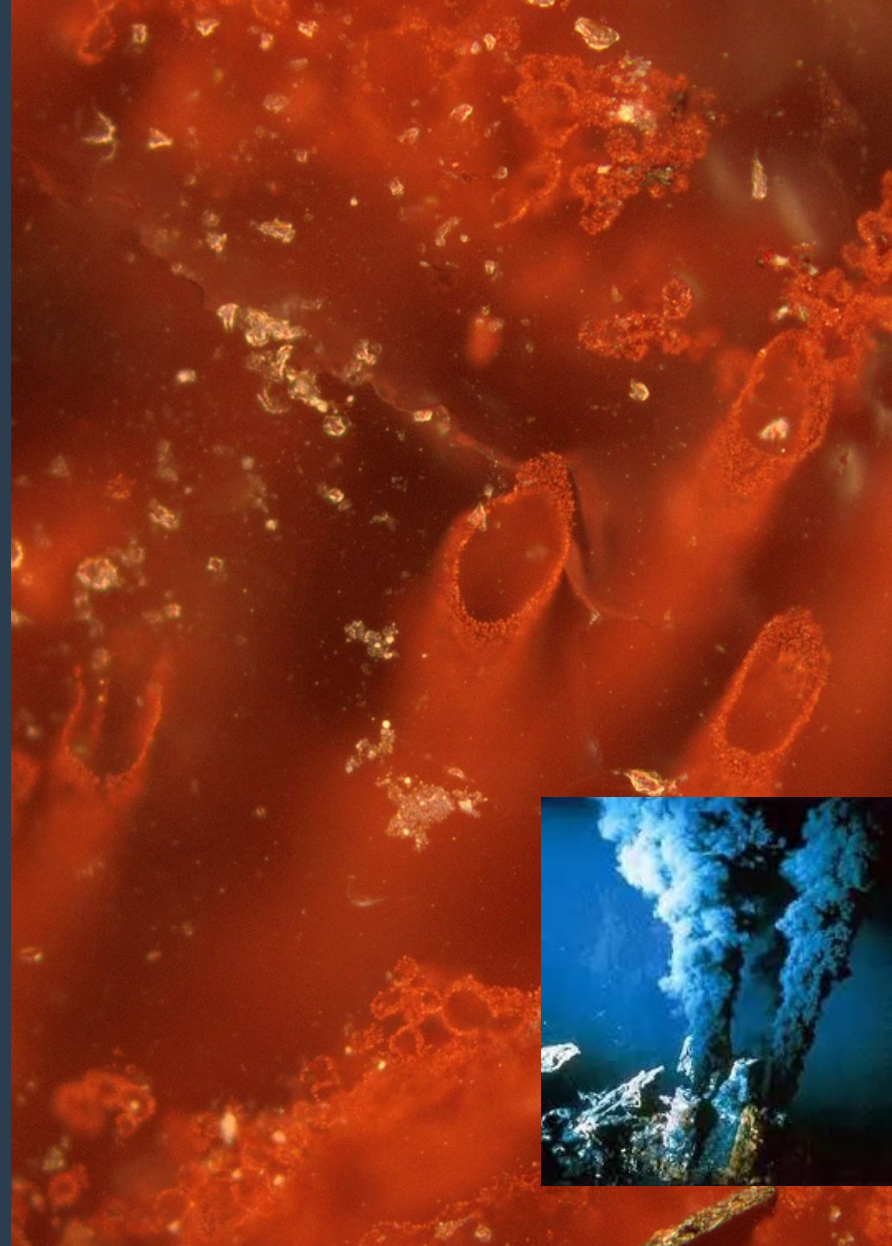
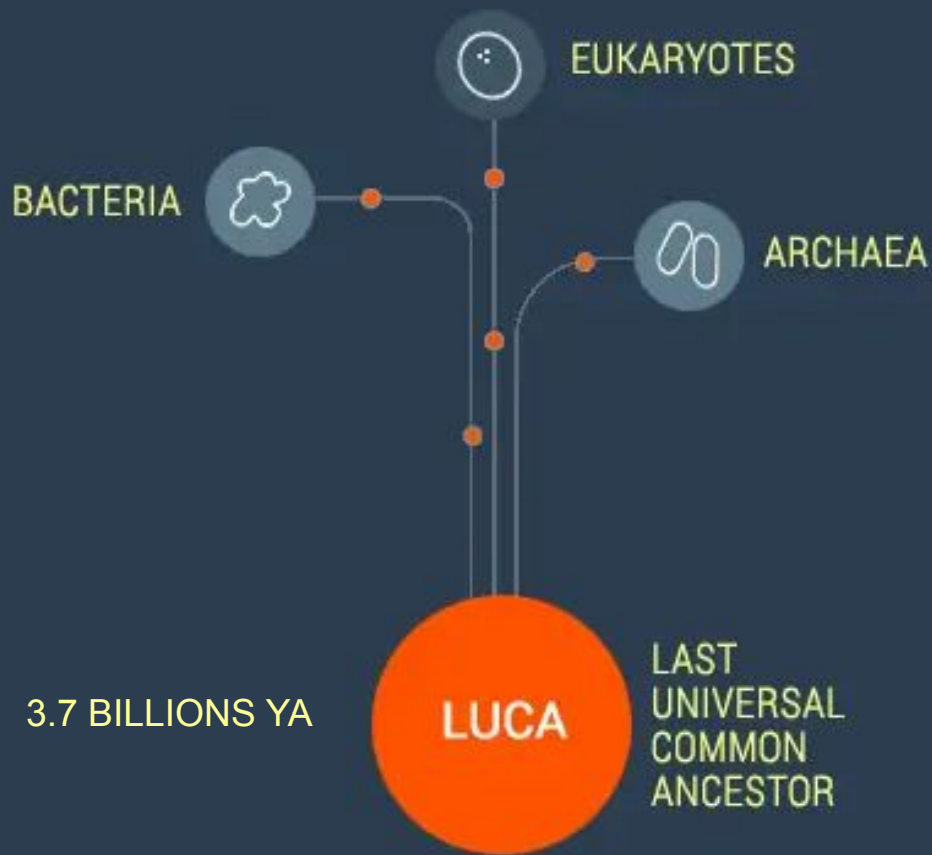
L'**evoluzione**, attraverso i processi di selezione naturale e di deriva, **è il motore** che ha generato la straordinaria diversità biologica tra le popolazioni umane.

La **biodiversità umana**, a sua volta, rappresenta **il risultato** di questo processo evolutivo: riflette le diverse caratteristiche genetiche, morfologiche e adattative che si sono sviluppate in risposta a differenti ambienti e pressioni selettive nel corso del tempo.

Ma, a sua volta, la **biodiversità** può condizionare l'evoluzione...



BIODIVERSITY
IS LIFE • IS OUR LIFE

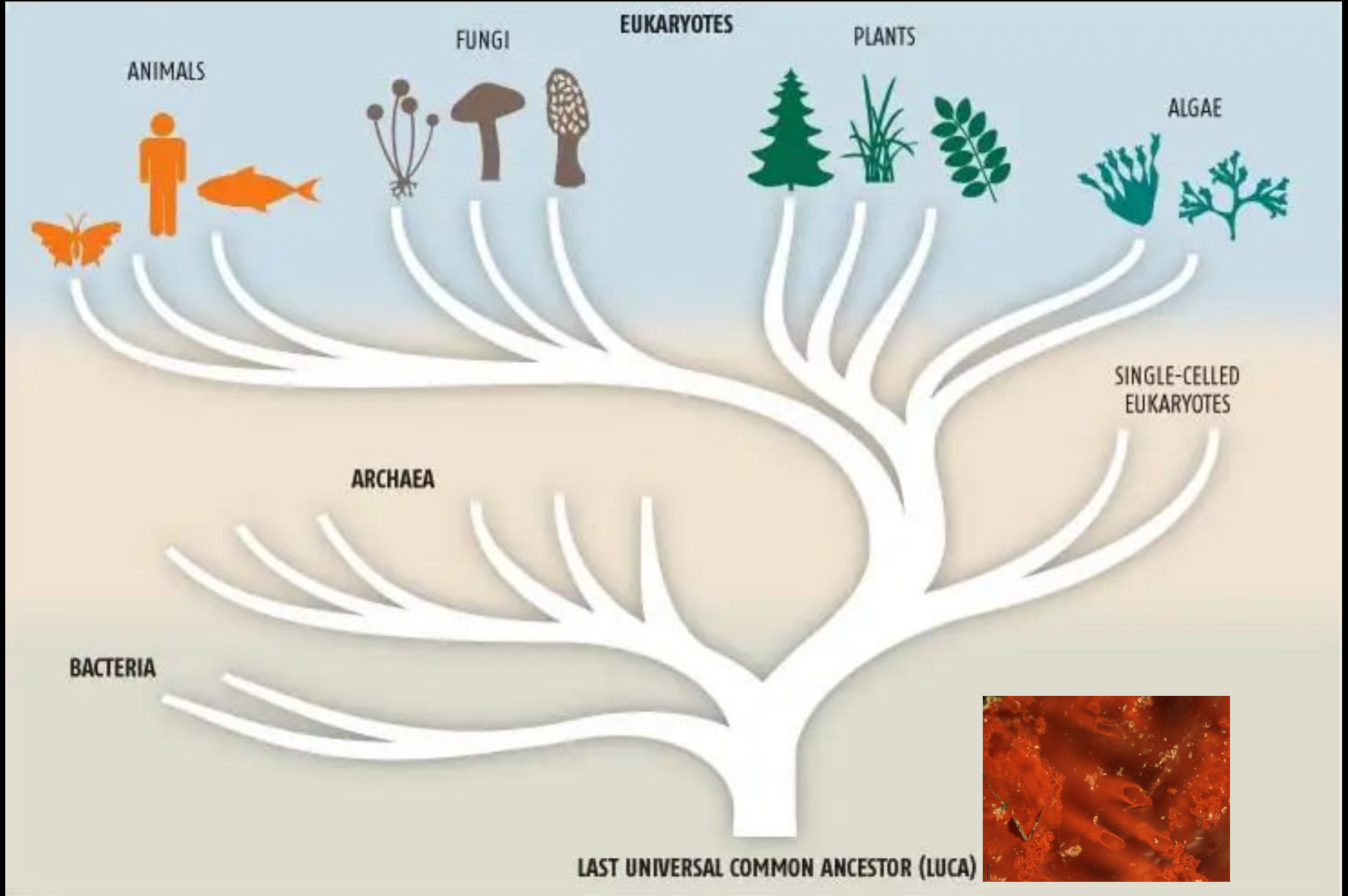


una stessa origine

mutazione
selezione
deriva
flusso genico

**le stesse forze
di cambiamento**





L'albero: una metafora "insufficiente"



siamo nodi di una stessa rete



siamo la stessa barca

even more...Homo sapiens is a holobiont

In the human body, trillions of

Cells: 15

half of all the biological matter in your body
is not human

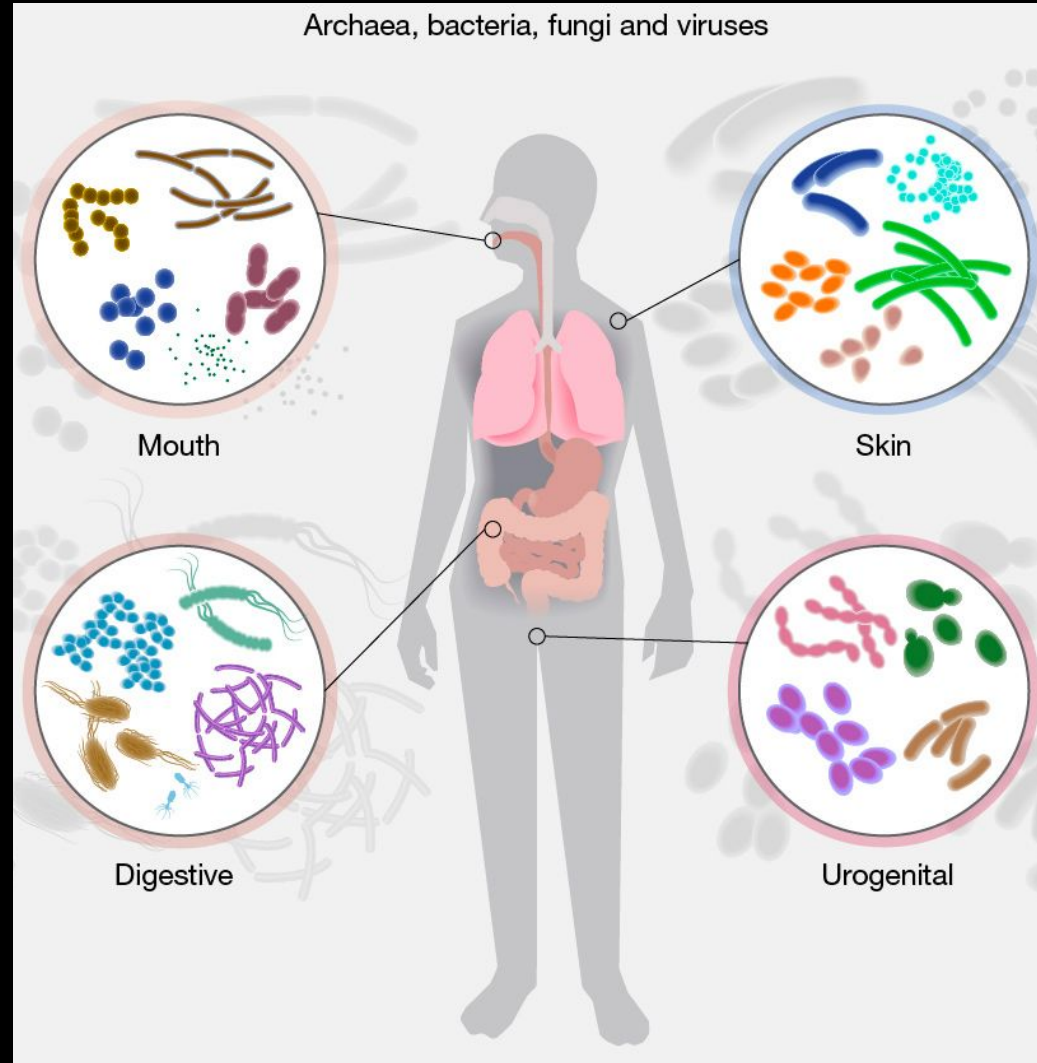
Human microbiota

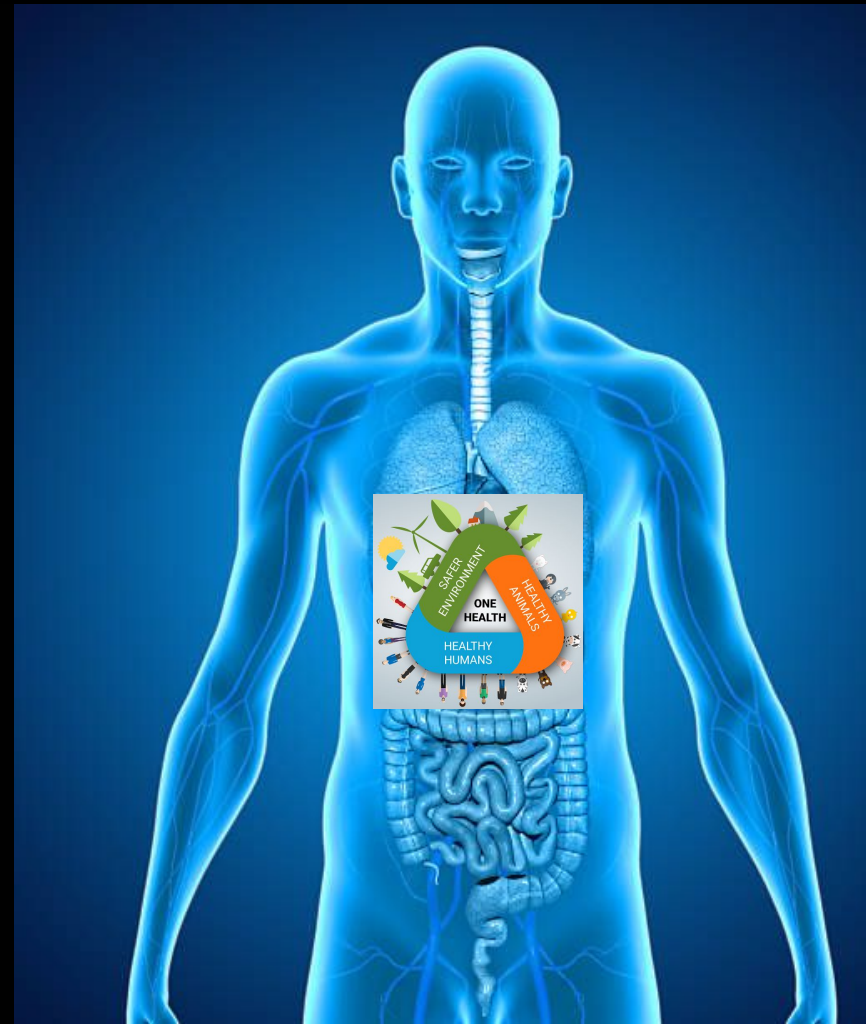
Bacteria: 40

Virus: 380

Fungi

Protists





Il corpo umano come metafora della vita sul pianeta



Il "One Health" è un approccio olistico che riconosce l'interconnessione tra la salute umana, la salute animale e la salute dell'ambiente. Si basa sul principio che la salute di questi tre elementi è intrinsecamente legata e che non può essere compresa o affrontata in modo efficace se isolata.

Ecco i concetti chiave del One Health:

- **Interconnessione:** La salute umana, animale e ambientale sono interconnesse e influenzano reciprocamente.
- **Approccio olistico:** Le sfide per la salute devono essere affrontate in modo olistico, considerando le interazioni tra questi tre elementi.
- **Prevenzione:** La prevenzione delle malattie è fondamentale per la salute umana, animale e ambientale.
- **Collaborazione:** È necessaria una collaborazione tra diverse discipline e settori per affrontare efficacemente le sfide per la salute.
- **Equità:** L'accesso alla salute deve essere equo e accessibile a tutti, indipendentemente dalla loro situazione socioeconomica o geografica.



Obiettivi

Ridurre il rischio di malattie zoonotiche: Le zoonosi sono malattie che possono essere trasmesse dagli animali all'uomo. Il One Health mira a ridurre il rischio di queste malattie attraverso la sorveglianza, la prevenzione e il controllo.

- **Migliorare la salute animale:** La salute animale è importante per la salute umana e per la produzione di alimenti. Il One Health mira a migliorare la salute animale attraverso migliori pratiche di allevamento, la prevenzione delle malattie e il controllo.
- **Proteggere l'ambiente:** Un ambiente sano è essenziale per la salute umana e animale. Il One Health mira a proteggere l'ambiente attraverso la gestione sostenibile delle risorse, la riduzione dell'inquinamento e la conservazione della biodiversità.



Applicazioni

- **Lotta contro le malattie infettive emergenti:** Il One Health è stato utilizzato per combattere malattie come l'influenza aviaria, l'Ebola e la COVID-19.
- **Controllo delle zoonosi:** Il One Health è utilizzato per controllare zoonosi come la rabbia, la brucellosi e la salmonellosi.
- **Miglioramento della sicurezza alimentare:** Il One Health è utilizzato per migliorare la sicurezza alimentare attraverso migliori pratiche di allevamento, la prevenzione delle malattie animali e il controllo.
- **Conservazione della biodiversità:** Il One Health è utilizzato per conservare la biodiversità, che è importante per la salute umana, animale e ambientale.



Applicazioni

- **Lotta contro le malattie infettive emergenti:** Il One Health è stato utilizzato per combattere malattie come l'influenza aviaria, l'Ebola e la COVID-19.
- **Controllo delle zoonosi:** Il One Health è utilizzato per controllare zoonosi come la rabbia, la brucellosi e la salmonellosi.
- **Miglioramento della sicurezza alimentare:** Il One Health è utilizzato per migliorare la sicurezza alimentare attraverso migliori pratiche di allevamento, la prevenzione delle malattie animali e il controllo.
- **Conservazione della biodiversità:** Il One Health è utilizzato per conservare la biodiversità, che è importante per la salute umana, animale e ambientale.



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Master One Health

HOME

MASTER

DOCENZA

CORSI

ORARIO

STAGE E OPPORTUNITÀ OCCUPAZIONALI

INFO E CONTATTI

NOTIZIE



IN EVIDENZA

Infostud

SERVIZI

Contatti

Bando

Ammissione

Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Ministero
dell'Università
e della Ricerca

Italiadomani
2022-2025

NATIONAL
BIODIVERSITY
FUTURE CENTER

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Il primo master per introdurre la scienza nella politica

<https://web.uniroma1.it/masteronehealth/home>

Biodiversità umana

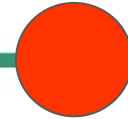
Cultura e società hanno influenzato la biodiversità, molto di più di quanto la biodiversità non influenzi cultura e la società.

- **Selezione culturale:** Le pratiche culturali, come la scelta del partner o la dieta, possono influenzare la frequenza di determinate varianti genetiche nella popolazione.
- **Migrazioni e mescolamenti:** I movimenti di popolazioni e gli incroci tra gruppi differenti contribuiscono alla diversità genetica e al flusso di geni.
- **Tecnologia e medicina:** Progressi tecnologici e medici possono influenzare la sopravvivenza e la riproduzione di individui con determinate caratteristiche genetiche.
- **Strutture sociali e politiche:** Le disuguaglianze sociali ed economiche possono influenzare l'accesso alle risorse e alle cure mediche, con un impatto sulla salute e sulla sopravvivenza di individui con determinate predisposizioni genetiche.

Biodiversità umana

La diversità del DNA dentro di noi

nature genetics



Article

<https://doi.org/10.1038/s41588-024-01754-2>

Cell-type-specific consequences of mosaic structural variants in hematopoietic stem and progenitor cells

Received: 3 July 2023

Accepted: 17 April 2024

Published online: 28 May 2024

Check for updates

Karen Grimes ^{1,13}, Hyobin Jeong ^{1,2,13}, Amanda Amoah ³, Nuo Xu ⁴, Julian Niemann ³, Benjamin Raeder ¹, Patrick Hasenfeld ¹, Catherine Stober ¹, Tobias Rausch ^{1,5,6}, Eva Benito ¹, Johann-Christoph Jann ⁷, Daniel Nowak ⁷, Ramiz Emini ⁸, Markus Hoenicka ⁸, Andreas Liebold ⁸, Anthony Ho ^{5,9}, Shimin Shuai ⁴, Hartmut Geiger ³, Ashley D. Sanders ^{10,11,12,14} & Jan O. Korbel ^{1,5,6,14}

Scopo: Studiare le conseguenze delle varianti strutturali a mosaico (mSV) nelle cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC), che danno origine a tutte le cellule del sangue.

Metodologia: Utilizzando una tecnica chiamata Strand-seq, i ricercatori hanno analizzato il genoma di oltre 1.100 cellule HSPC singole provenienti da 19 donatori umani di età crescente.

Risultati principali:

- circa una su 43 cellule HSPC analizzate presentava varianti strutturali mSV che non erano presenti nel DNA dei genitori.
- Le mSV erano maggiormente presenti nei progenitori mieloidi, che danno origine a globuli bianchi e piastrine, rispetto alle cellule staminali ematopoietiche staminali (HSC).
- Le cellule HSPC con mSV presentavano un'attività anomala in determinati percorsi cellulari, potenzialmente collegata all'invecchiamento del sistema ematopoietico.

Limitazioni:

- Lo studio si basa su un numero relativamente limitato di donatori.
- Sono necessari ulteriori studi per comprendere appieno le conseguenze funzionali delle mSV nelle cellule HSPC.

Conclusioni

Lo studio suggerisce che le mSV contribuiscono all'eterogeneità cellulare e all'invecchiamento del sistema ematopoietico. Inoltre, apre la strada a future ricerche per comprendere i collegamenti tra mSV, invecchiamento e suscettibilità alle malattie del sangue.

CATTIVI SCIENZIATI

Siamo tutti dei "mosaici genetici"

DI ENRICO BUCCI / 29 MAG 2024



Museo del Mosaico di Zeugma, in Turchia (Foto di Adsiz Gunebakan/Anadolu - Getty Images)

Mosaico... Come specie umana, siamo tutti popolati da una moltitudine di cellule il cui **DNA** è parecchio diverso, **molto di più di quanto non differisca la sequenza genetica media di due persone diverse.**

Approssimativamente **una cellula del midollo osseo umano su 40 porta importanti alterazioni cromosomiche** - come variazioni nel numero di copie e riarrangiamenti vari - **senza che queste variazioni causino malattie o anomalie apparenti.**

Considerando l'età dei 19 soggetti da cui sono state tratte le oltre singole 1000 cellule il cui DNA è stato determinato, si è trovato che con l'età la diversità a livello di genoma aumenta ancora: **i campioni delle persone oltre i 60 anni** tendevano ad avere un numero maggiore di cellule con alterazioni significative, il che potrebbe sia essere una conseguenza che una causa dell'**invecchiamento.**

Non solo: nelle persone di età più avanzata, si trovano **varianti genetiche specificamente arricchite in ampie popolazioni cellulari**, nonostante spesso le mutazioni osservate rendano le cellule poco funzionali – il che, ancora una volta, suggerisce un possibile nuovo **meccanismo in grado di influenzare la nostra salute all'avanzare dell'età.**

Se ammettiamo che il risultato ottenuto sia di validità generale ...

- La prima riguarda **l'insorgenza del cancro con l'età**: è evidente che, in una popolazione la cui eterogeneità a livello di DNA aumenta, con l'aumentare dell'età aumenta la probabilità dell'emersione di **popolazioni particolarmente favorite in termini della propria riproduzione**, innescando il processo darwiniano selettivo che porta allo sviluppo di un tumore e alla sua dinamica di tipo preda-predatore in presenza del sistema immunitario.
- La seconda considerazione riguarda **la tolleranza e la resilienza della nostra fisiologia cellulare** a profonde alterazioni e ad una sostanziale eterogeneità delle cellule che ci compongono.

Se, tutto sommato, **continuiamo a “funzionare” anche in presenza di tale estesa variabilità**, lo dobbiamo evidentemente al ben noto fenomeno della **ridondanza funzionale della biochimica** che ci sostiene – al fatto cioè che tutti i processi chimici che ci tengono in vita sono ridondanti a molteplici scale, da quella prettamente biochimica, a quella cellulare, fino a livello di tessuto. Questa **ridondanza, unitamente ad un controllo fine della nostra omeostasi nei vari distretti del nostro corpo**, è evidentemente in grado di **tollerare molti più “incidenti” genetici** di quanto si immaginava; la complessissima rete di interazioni molecolari attiva dentro di noi ha quindi una notevolissima resilienza.

Se siamo una popolazione di **molte cellule diverse**, il grado in cui queste cellule possiedono per esempio una modifica sensibile ad un trattamento farmacologico determinerà **la risposta complessiva dell'organismo**.

Allo stesso modo, il grado in cui certe varianti di importanti **geni del metabolismo** sono distribuite, determinerà il modo in cui rispondiamo ad un dato alimento.

Se il dato sarà confermato ed esteso, cioè, **la nostra fisiologia** e la nostra risposta ad un qualsiasi trattamento o fattore ambientale andrà considerata come **una media pesata per una popolazione eterogenea**, allo stesso modo in cui si fa **quando si considera un'intera popolazione umana**, invece che le cellule di cui è composto un individuo; e questo punto di vista ha il potenziale di portare alla **comprensione di buona parte di quella inspiegabile variabilità nella risposta ai trattamenti e agli effetti ambientali riscontrabili fra le persone**.

Gene editing

Significati immediati



Evoluzione
biologica



Diversità umana
e società

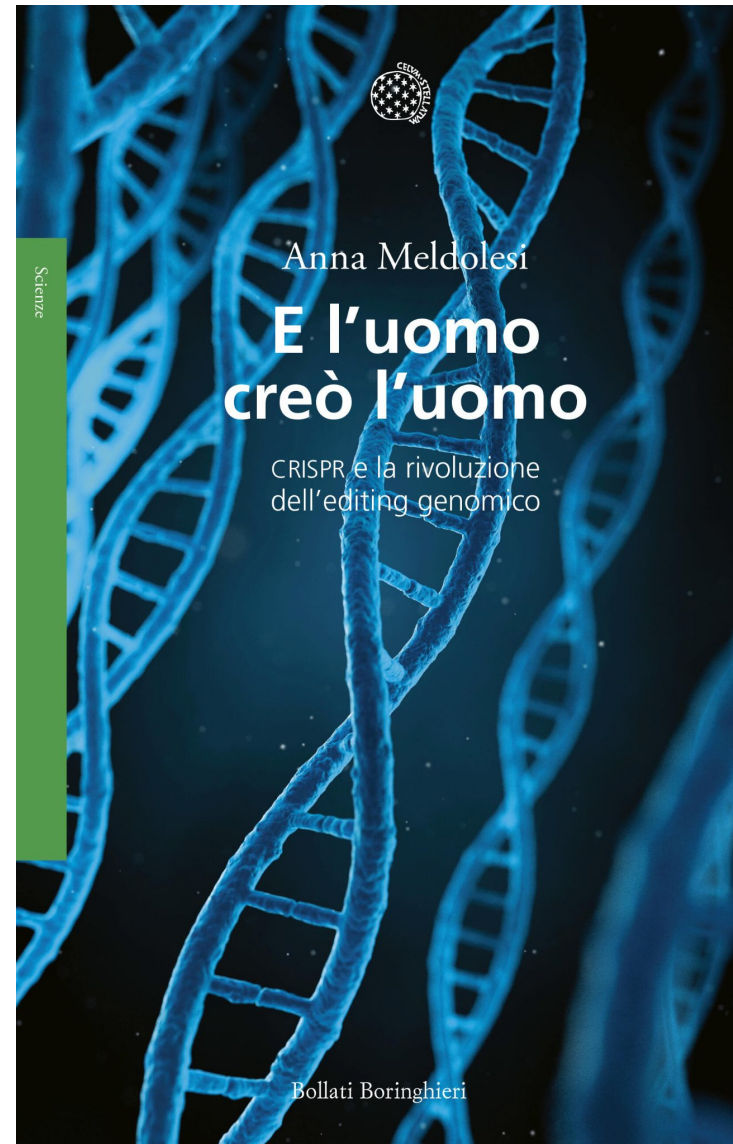
**“Nothing in
biology makes
sense except in
the light of
evolution.”**

*Theodosius
Dobzhansky*



There are several main types of genetic engineering

- Recombinant DNA technology: This involves the creation of new DNA sequences by combining DNA from different sources.
- Gene editing: This involves making specific changes to an organism's DNA using tools like CRISPR-Cas9.
- Synthetic biology: This involves designing and constructing new biological parts, devices, and systems that don't exist in nature.
- Transgenic technology: This involves transferring genetic material from one species to another to create a transgenic organism.



Innanzitutto va detto che, come per la PCR di Kary Mullis, l'idea è stata **ispirata da qualcosa** che già **esiste in natura**: un meccanismo tramite il quale i batteri si difendono dall'attacco dei virus.

Per capire, poi, come funziona questa benedetta Crispr, pensiamo per un attimo alla trama di quei film tipo **Il giustiziere della notte** (ai meno giovani verrà subito in mente l'insuperabile Charles Bronson).

Più o meno le cose vanno così: **una persona, salvatasi a stento dall'aggressione di un malintenzionato, riesce a strappargli un qualche effetto personale; proprio questo oggetto gli permetterà di risalire all'identità del criminale e di compiere alla fine la sua vendetta.**

I CRISPR (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats) sono **segmenti di DNA che trattengono al loro interno brevi sequenze dei virus (l'effetto personale) con i quali i batteri hanno avuto un incontro. In più, essi sono in un certo senso dotati di baionetta**, perché sono corredati da geni (detti CAS, CRISPR-associated), i quali codificano per enzimi di restrizione che possono tagliare il DNA virale. Quando subisce un nuovo attacco, il batterio reagisce trascrivendo le sequenze DNA CRISPRCAS9 in molecole di RNA, le quali potranno svolgere una duplice funzione: riconoscere e legarsi al genoma virale grazie alla loro complementarità con le sequenze presenti nei CRISPR, per poi neutralizzarlo tramite l'enzima baionetta CAS9.



La potenza è nulla senza controllo



MUTAZIONI, SEMPRE E COMUNQUE

Ogni neonato
40-80 nuove
mutazioni
20 geni inattivati*

tempo

4.000-40.000 mutazioni
in una singola cellula
epiteliale*

385.000
nascite al giorno



*<https://www.pnas.org/content/107/3/961>



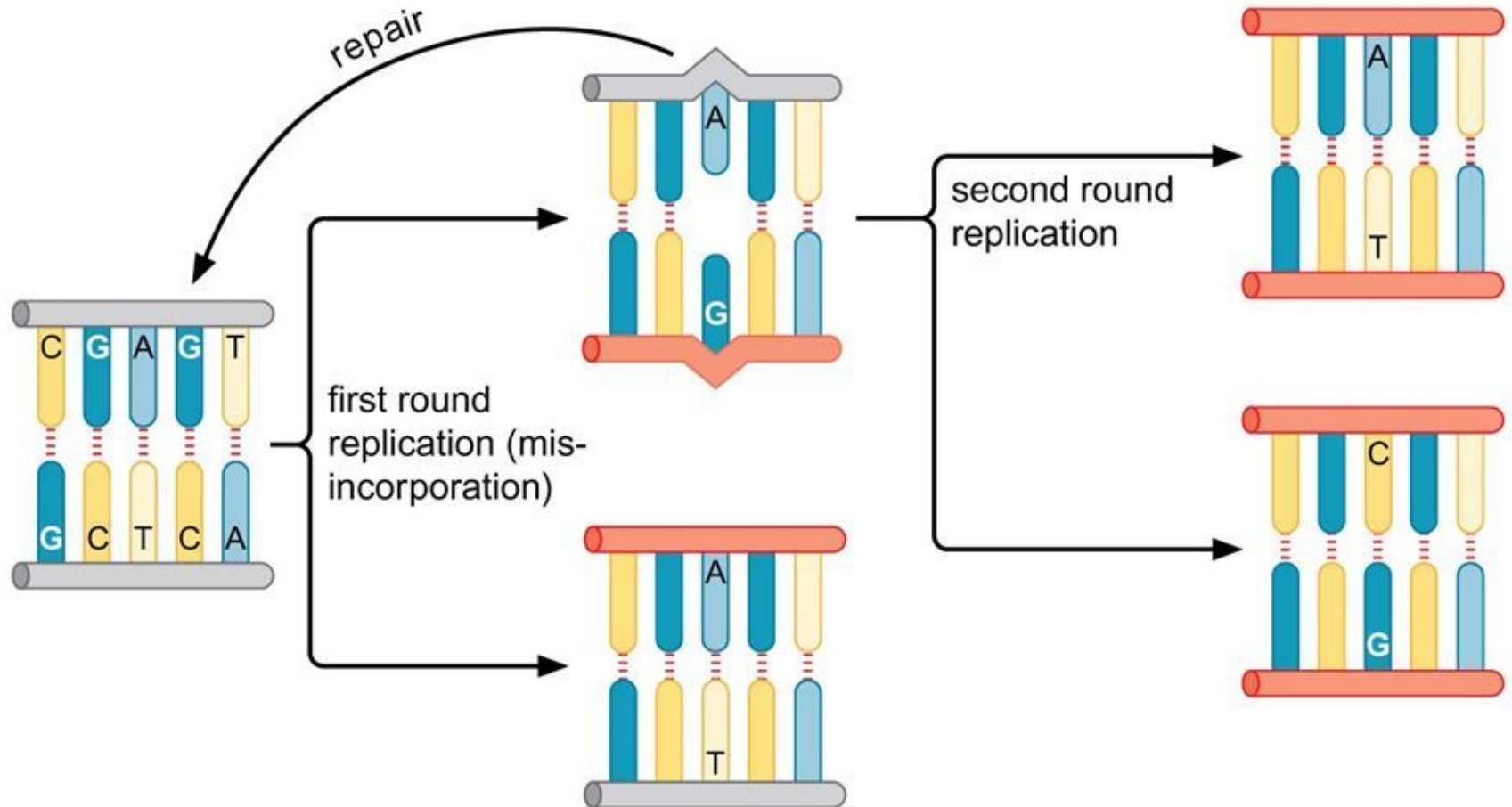
NO MUTAZIONE, NO PARTY (...EVOLUZIONE)



Cells possess a battery of enzyme systems for **DNA repair** to avoid the loss of integrity of **DNA genomes** which evolved to restore the original status of the damaged genome structure and to improve the ability of the cell to survive.. However, some of the DNA repair processes are error-prone and are therefore important sources of genetic variants. In response to DNA breaks, **recombination–repair** mechanisms may construct a genome in an order that is different from the original.



Sistemi **evoluti** per riparare gli effetti delle mutazioni spontanee

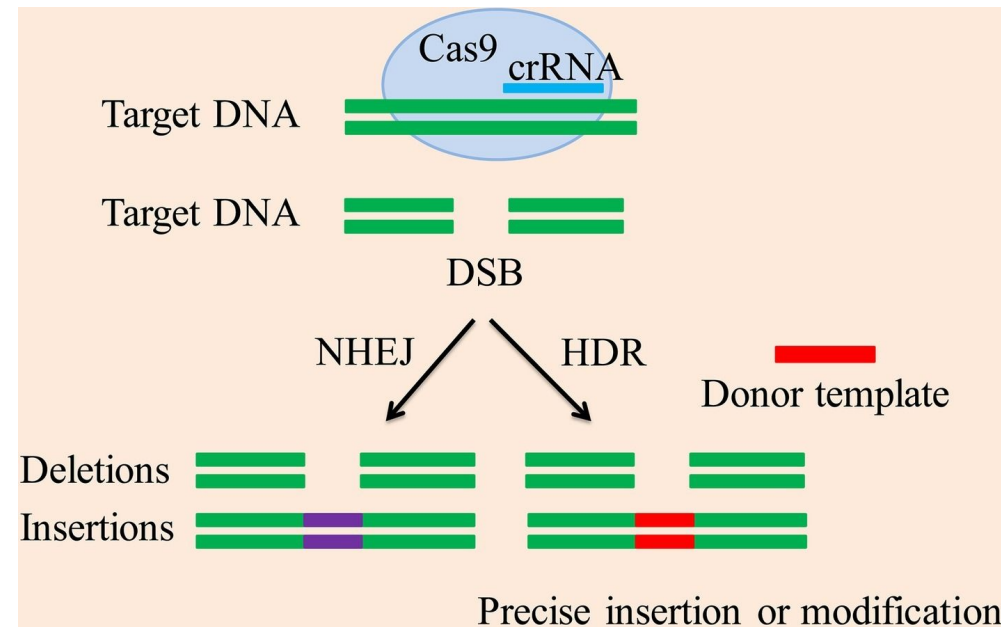




... come se la cavano con quelle indotte con il **gene editing**?

DNA double-strand breaks (DSBs)

NHEJ (nonhomologous end joining) modifies the broken DNA ends, and ligates them together with little or no homology, generating deletions or insertions.

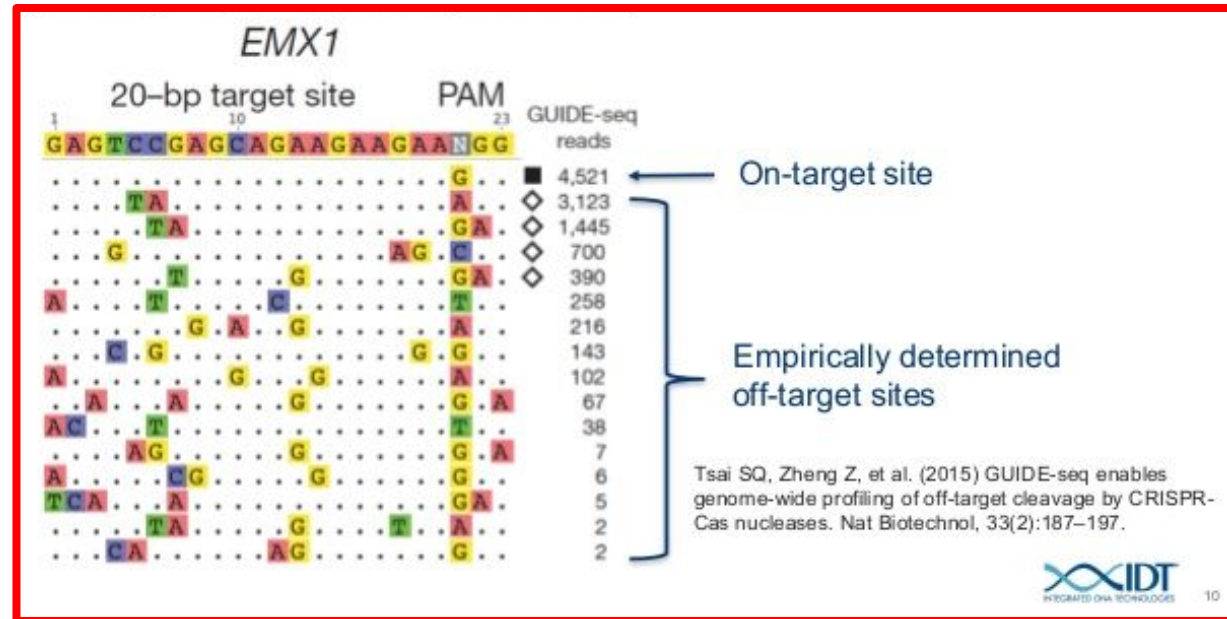


HR (homologous recombination) uses an undamaged DNA template on the sister chromatid or homologous chromosome to repair the break, leading to the reconstitution of the original sequence ³.



Cas9 is likely to produce off-target cleavage

Base editors are not just more efficient than CRISPR–Cas9; they also cause fewer errors. CRISPR–Cas9 acts as molecular scissors that cut both strands of DNA. As the cell repairs the break, random bases can be inserted or deleted (indels), altering the gene sequence. Large chromosomal segments might even be deleted or rearranged. By altering just a specific nucleotide without making double-stranded breaks, base editors cause fewer unwanted mistakes.

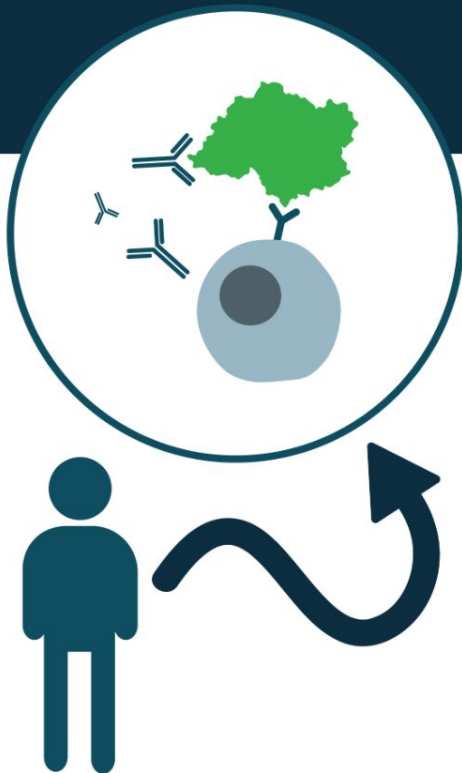


Cas9 immunity

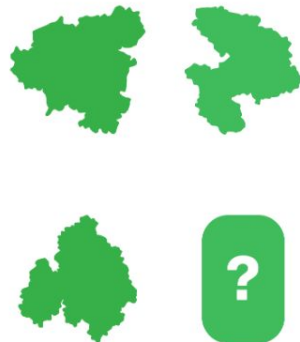


Staphylococcus Vs. Streptococcus

A comprehensive analysis



Other Cas proteins



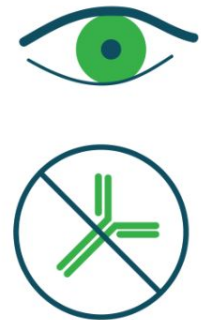
Cas proteins from other organisms may not trigger the immune system

Controlling Cas9 expression



Decreasing the time/level of Cas9 expression may avoid triggering the immune system

Avoiding the immune system



Researchers can target therapies to immune-privileged organs or repress immunity

2 di 3 | Editing genes, Editing Humanity



EDITION

GENETIC



- . kofki
- . Base edition
- . Activation / repression
 - . [de]methylation
 - . [de]acetylation

CROMOSOME



- . Chromosome deletion / mutation
- . Chromosome translocation
- . Chromatin remodelling
- . Chromatin opening
- . Chromatin looping

PROTEIN



- . Abundance alteration
- . Stability alteration
- . Degradation

RNA/DNA



- . Edition
- . Activation / repression
- . Mutation reversion
- . RNA alternative splicing
- . RNA depletion

IMAGING AND DETECTION

GENETIC



- . gene-gene interaction
- . gene regulation
- . Pathogen detection
- . Screening

CROMOSOME



- . Localization
- . Interaction
- . Immunoprecipitation

PROTEIN



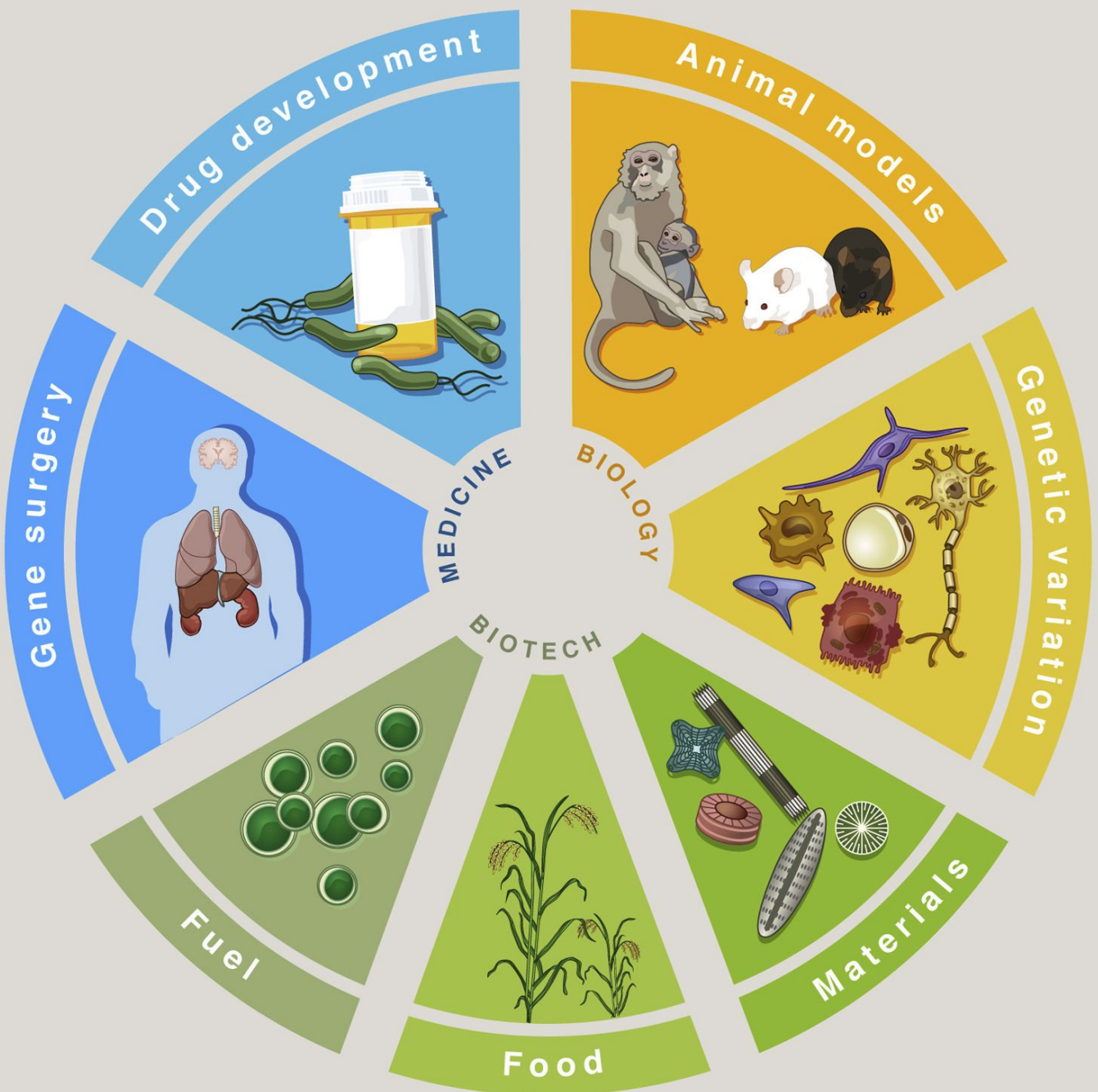
- . Tracking / Localization
- . Signalling
- . Prot-prot interaction
- . Mutant protein mapping
- . Isolation

RNA/DNA



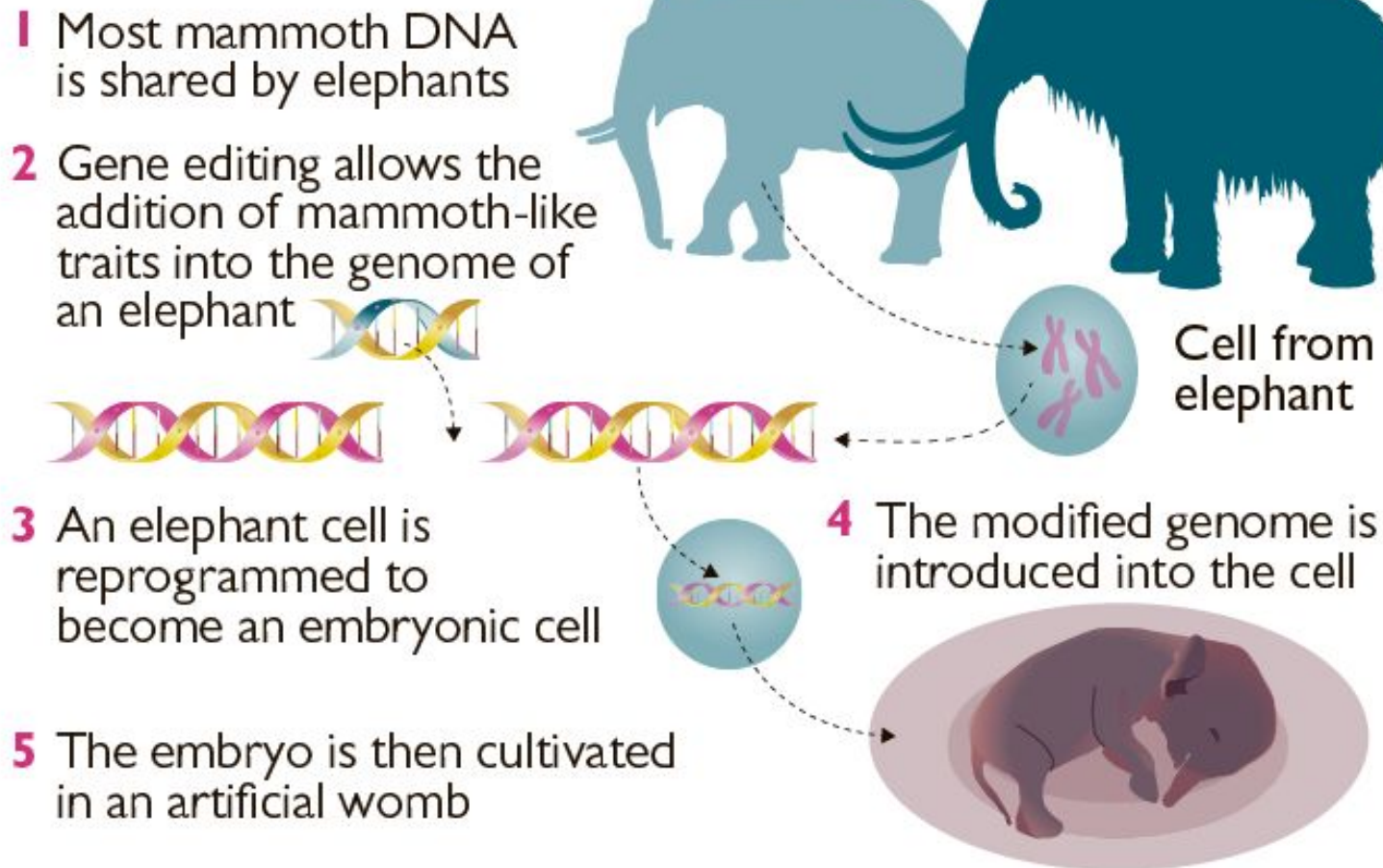
- . Mutation mapping
- . Non-coding RNA study
- . DNA FISH
- . Isolation / quantification

<https://www.abynetek.com/crispr-technology-applications/?lang=en>



De-extinction through gene editing

Creating a “mammophant”





***Arabidopsis
thaliana***



***Mus
musculus***



***Homo
sapiens***

DNA (bp)

0.12 miliardi

2.5 miliardi

3 miliardi

Geni

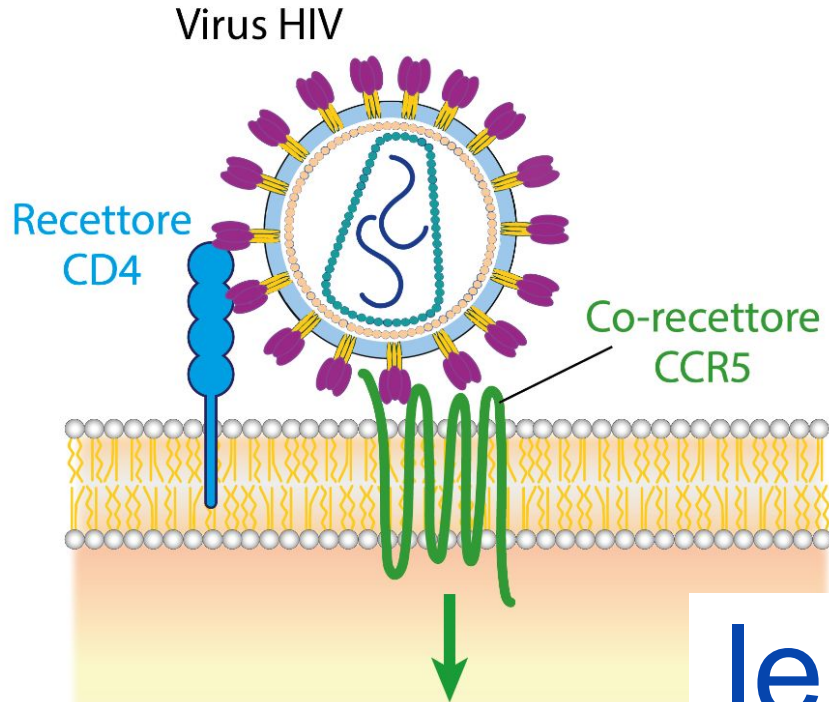
25.000

30.000

21.000

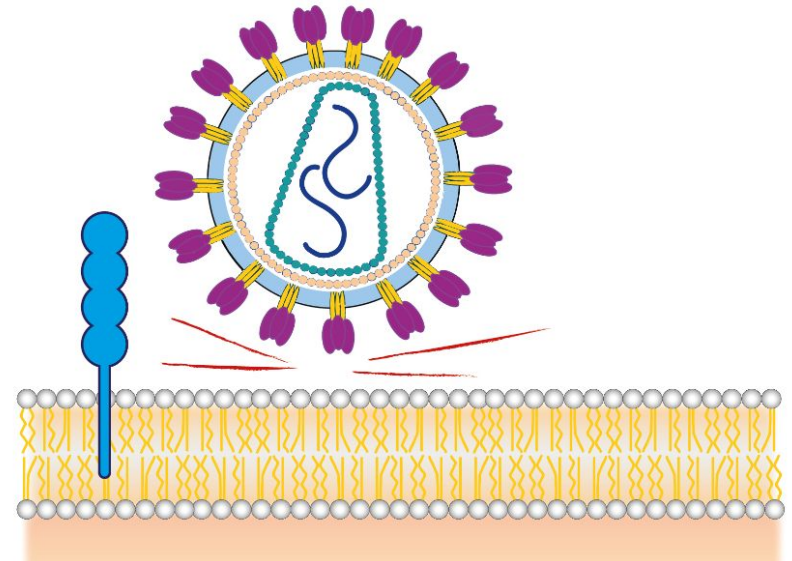
CCR5, recettore C-C per le chemochine di tipo 5 (CD195)

CCR5



Per infettare le cellule immunitarie, il virus si lega prima al recettore primario (CD4) e quindi a CCR5 (co-recettore), entrambi espressi sulla superficie cellulare

CCR5-Δ32



Alcune persone nascono con una mutazione (CCR5-Δ32): il co-recettore CCR5 non viene espresso sulla superficie cellulare, rendendo le cellule resistenti all'infezione da HIV

leucociti

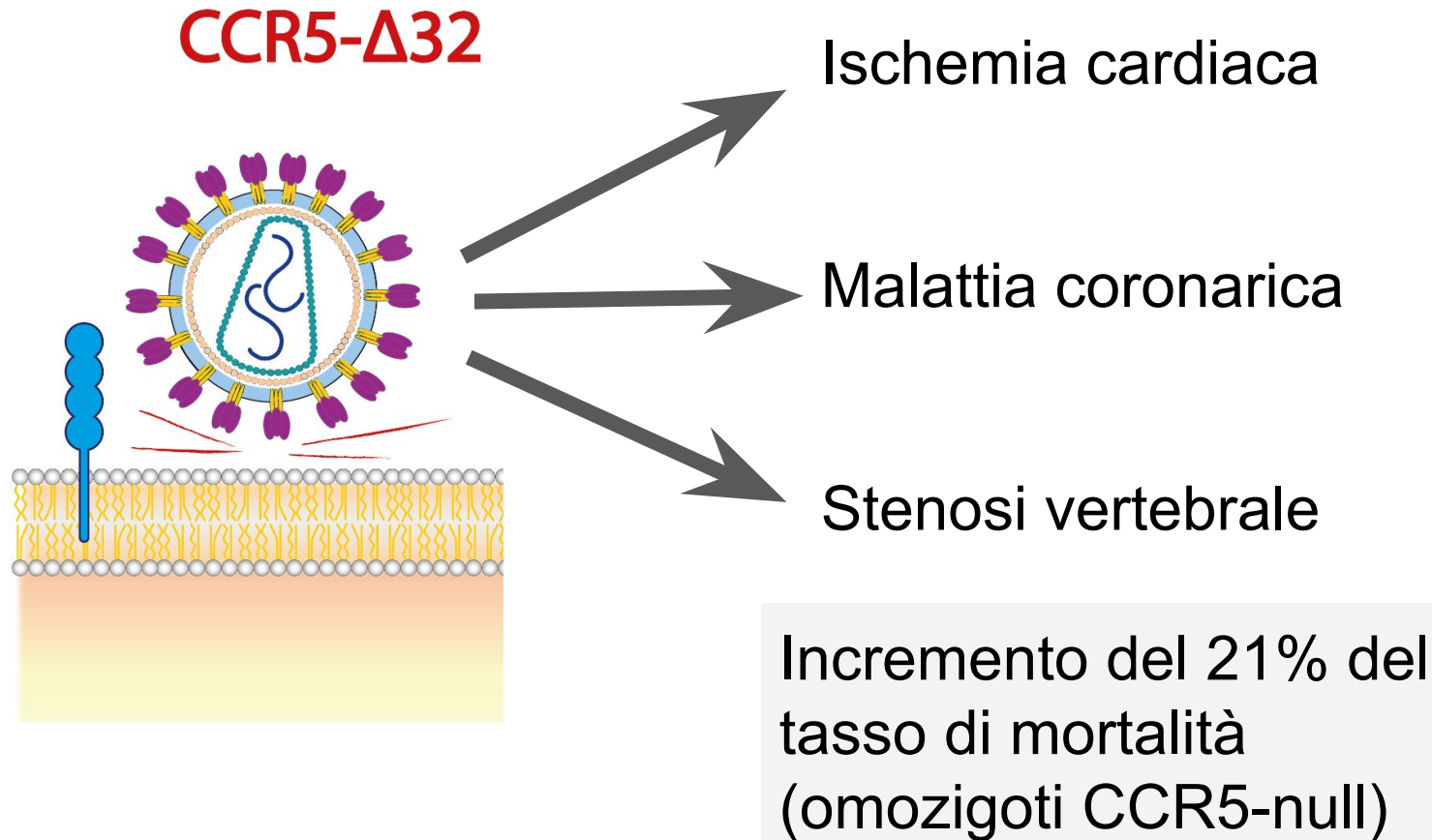
Lulu, Nana (& He)



Ottobre 2018
Nascono **Lulu e Nana**.
mediante il gene editing I loro embrioni
sono stati modificati per inattivare il
gene CCR5 nel tentativo di conferire
resistenza genetica all'**HIV**

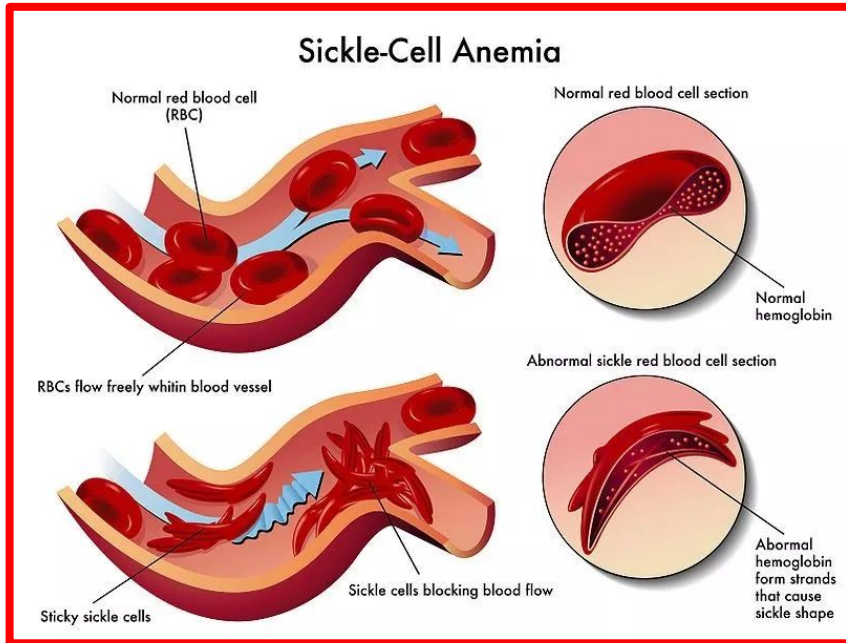


Pleiotropia



Effetti pleiotropici anche per fattori genetici associati a cancro della mammella e del polmone, patologie coronariche, diabete di tipo 2, malattia bipolare e depressione maggiore

Gene editing e **anemia falciforme** ... la paziente sta bene



- **Anemia** affaticamento, debolezza, mancanza di fiato, pallore, mal di testa, difficoltà visive.
- **Crisi dolorose**, dovute alle occlusioni causate dall'aggregazione di globuli malati. Il dolore può essere avvertito a livello del torace, dell'addome, delle articolazioni.
- **Infezioni**, la milza, organo coinvolto nelle difese immunitarie, viene danneggiata dai globuli malati.
- **Ritardo della crescita**
- **Problemi della vista**
- **Pelle fredda e gonfiore (edemi)** di mani e piedi

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031054>



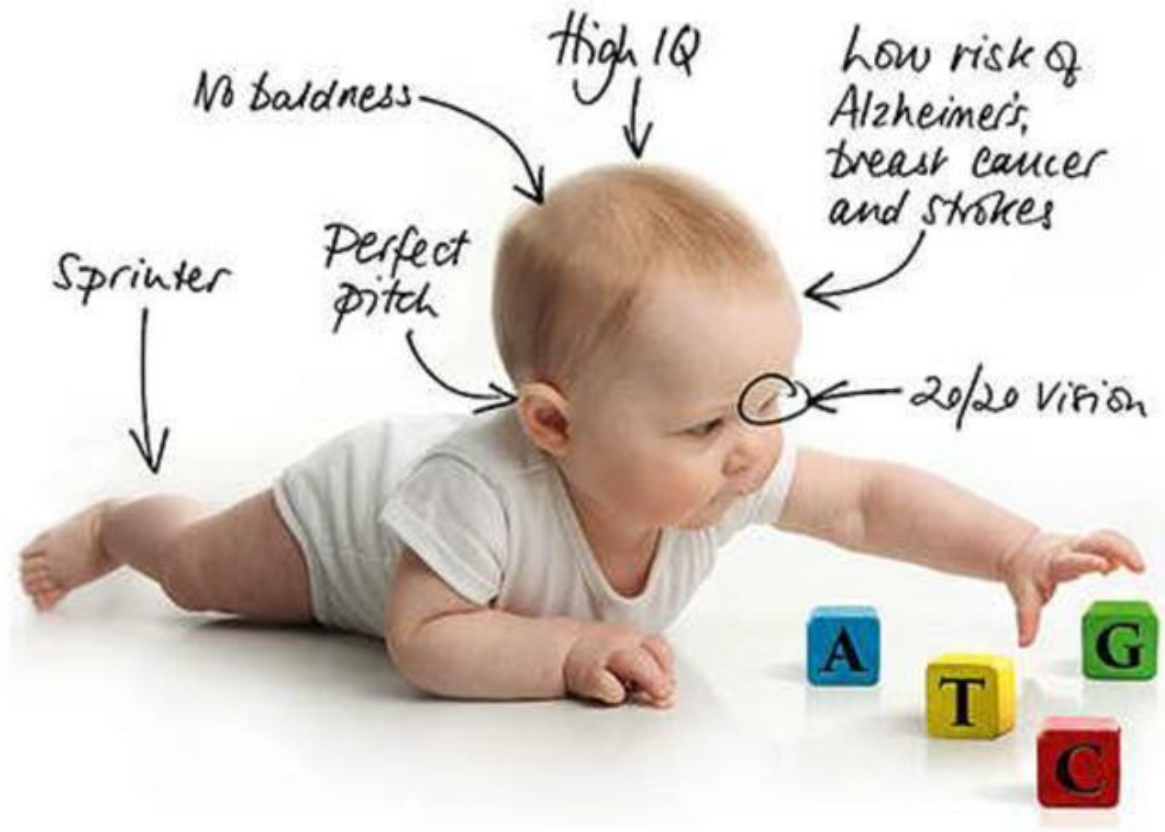
Altri esempi

...e l'uomo creò l'uomo?

Cura

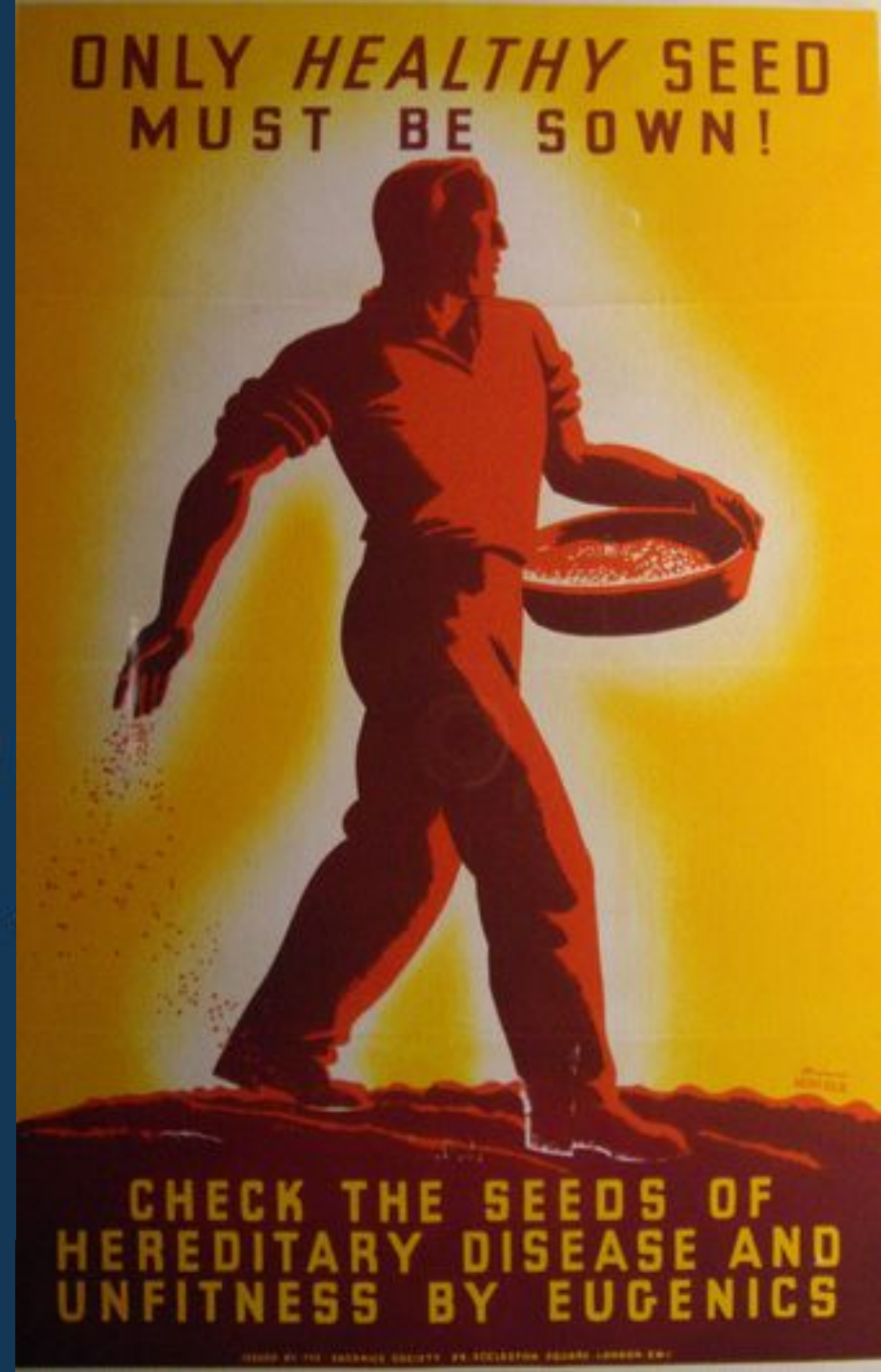
“Prevenzione”

“Miglioramento”



<https://ryangosha.medium.com/crispr-gene-editing-could-fix-racism-d100b03c7bd5>

Gene editing





Social inequality

