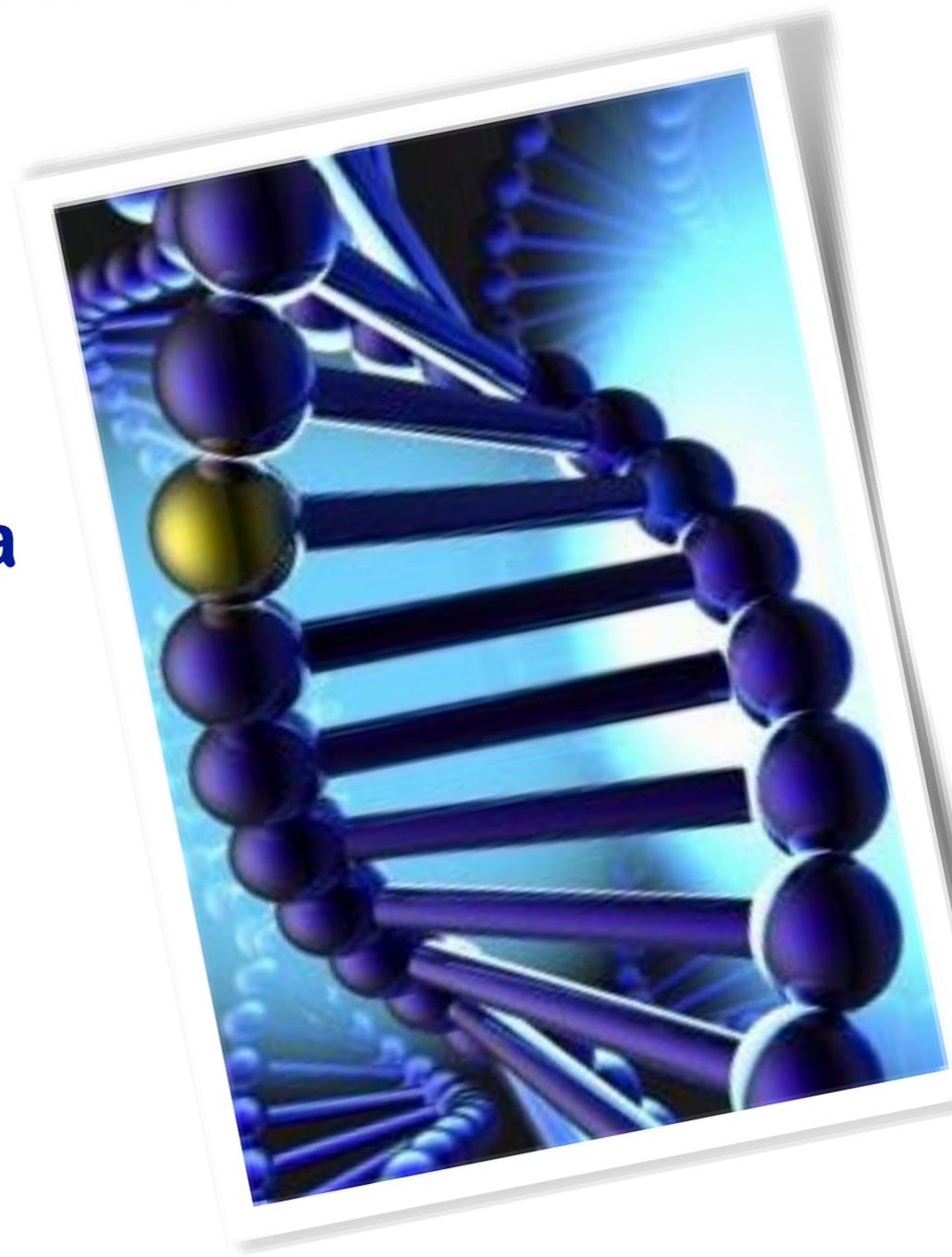


# LE MUTAZIONI

Per mutazione genetica si intende ogni modifica stabile ed ereditabile nella sequenza nucleotidica del DNA

Possiamo classificare **le mutazioni** secondo:

- il tipo di cellule colpite
- la dimensione della regione colpita
- gli effetti sulla capacità riproduttiva
- l'origine (spontanea o indotta)

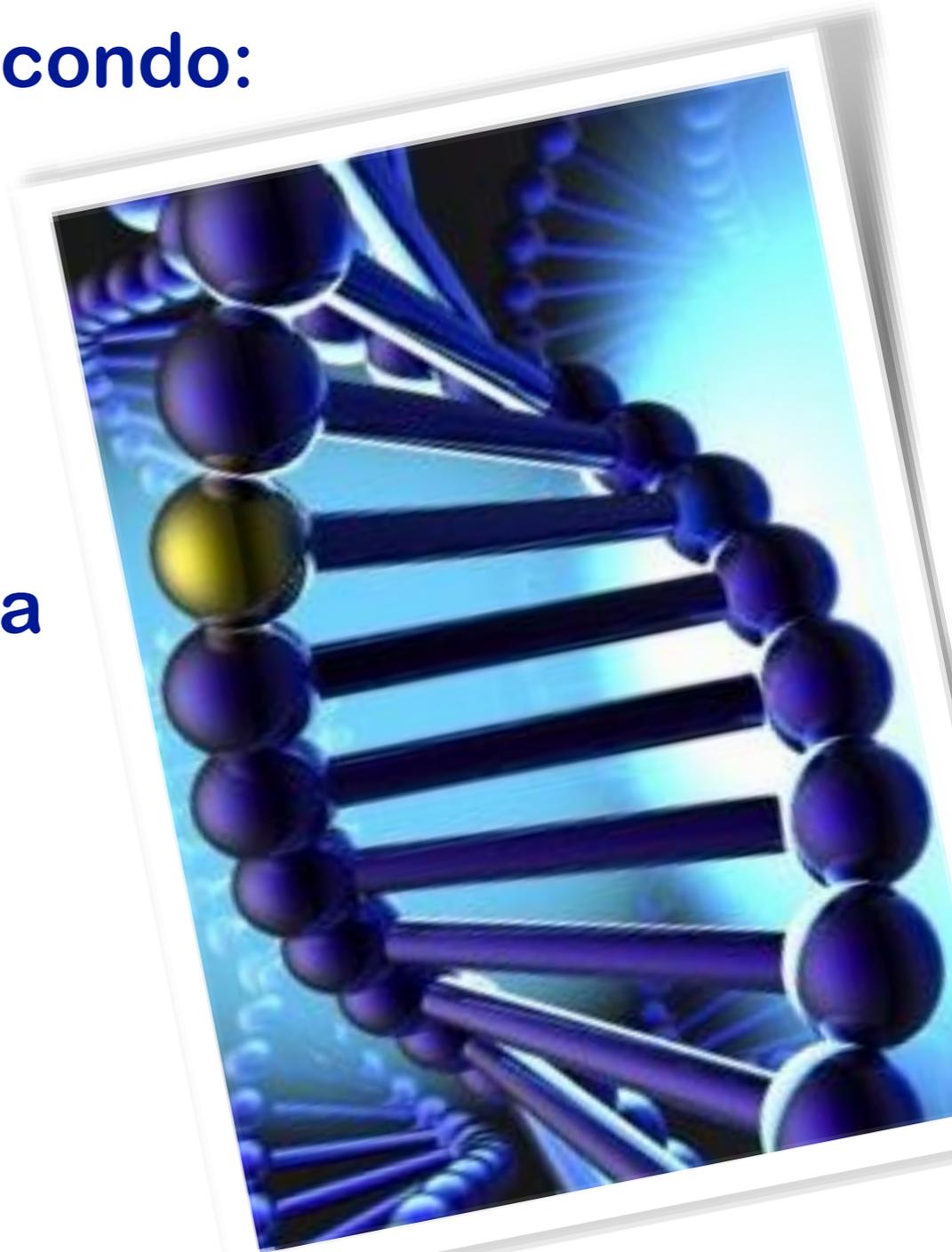


# LE MUTAZIONI

Per mutazione genetica si intende ogni modifica stabile ed ereditabile nella sequenza nucleotidica del DNA

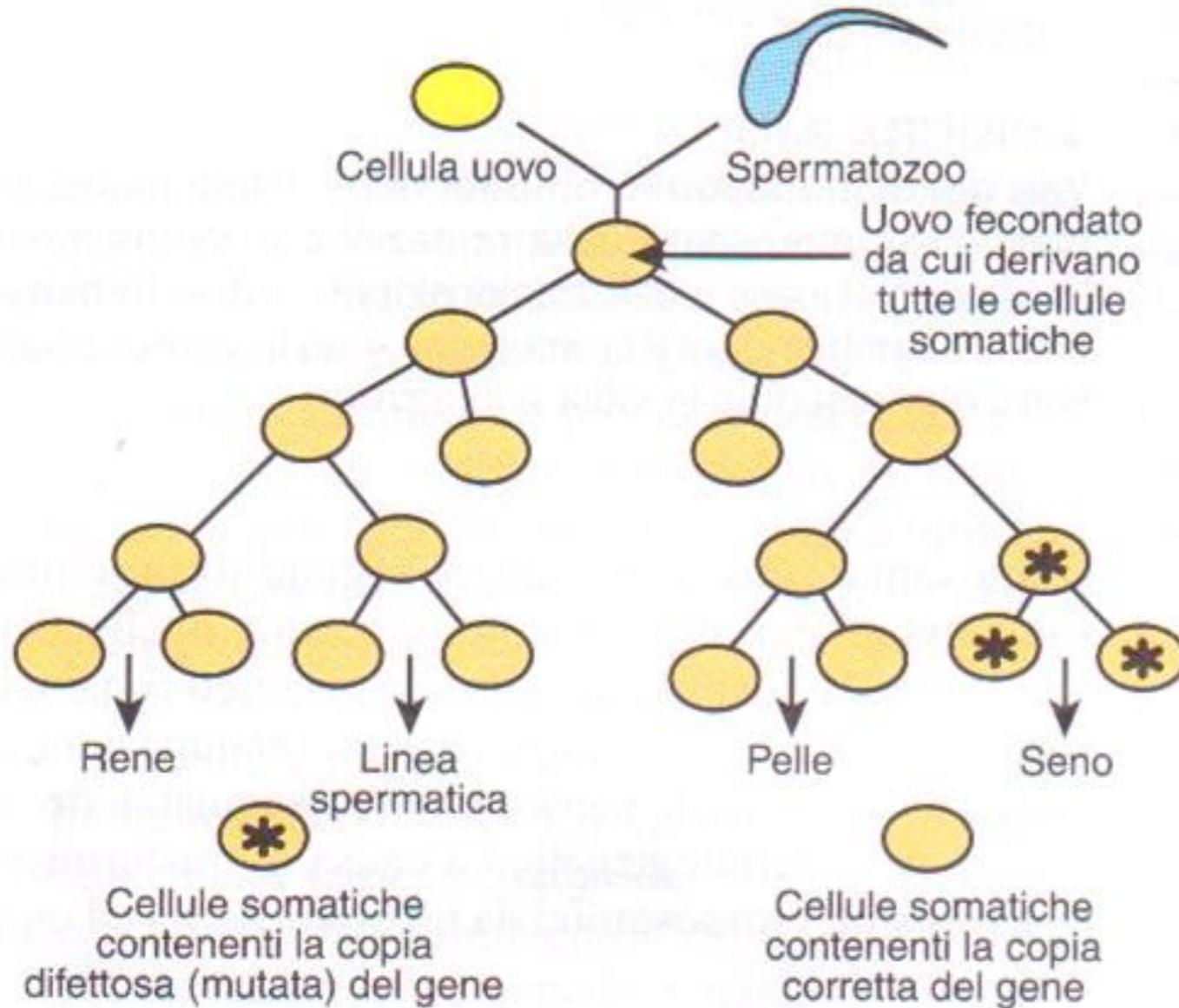
Possiamo classificare **le mutazioni** secondo:

- **il tipo di cellule colpite**
- la dimensione della regione colpita
- gli effetti sulla capacità riproduttiva
- l'origine (spontanea o indotta)

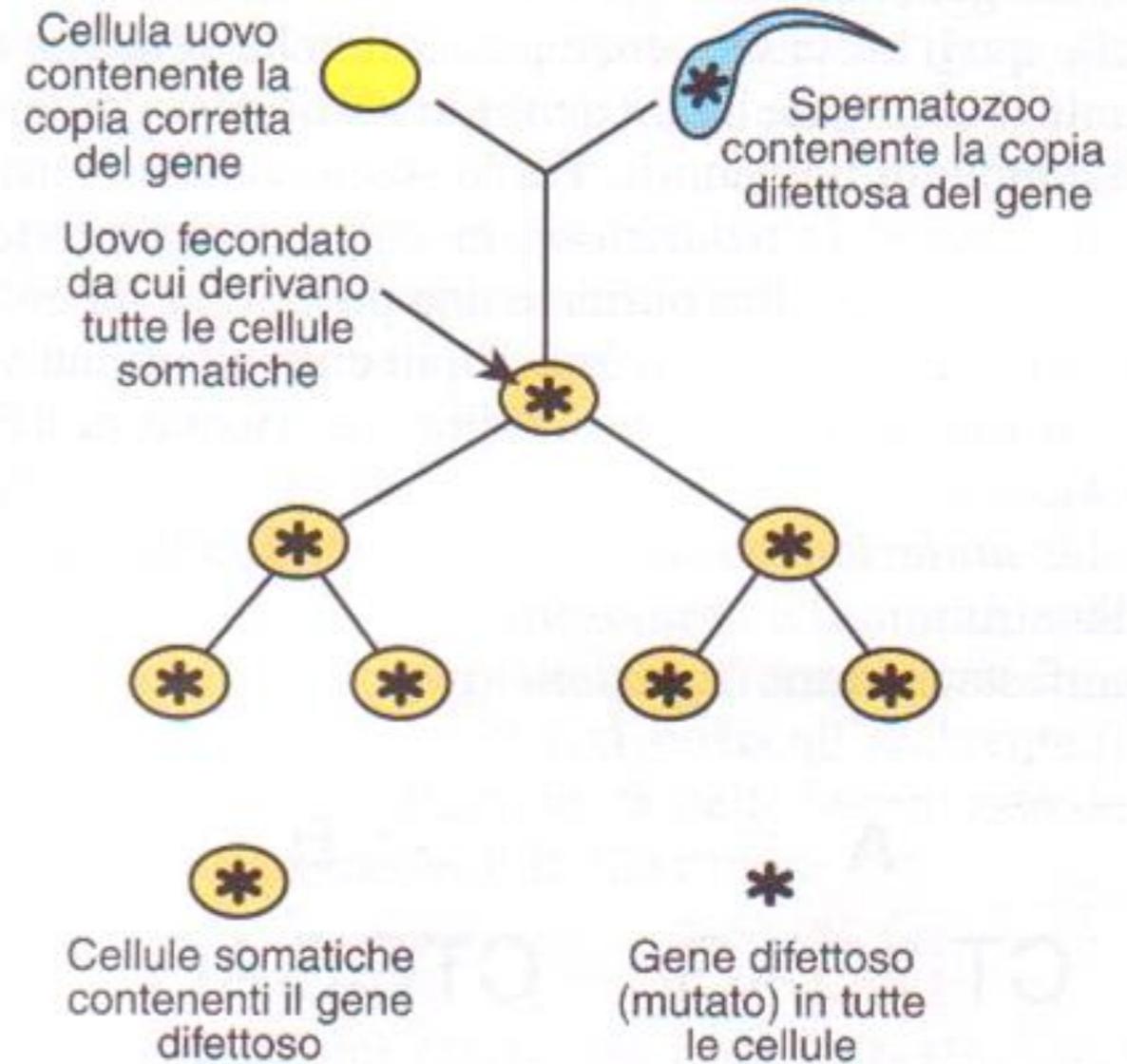


# TIPO DI CELLULE COLPITE DALLE MUTAZIONI

**A** CAMBIAMENTI GENETICI NELLE CELLULE SOMATICHE (MUTAZIONI SOMATICHE)

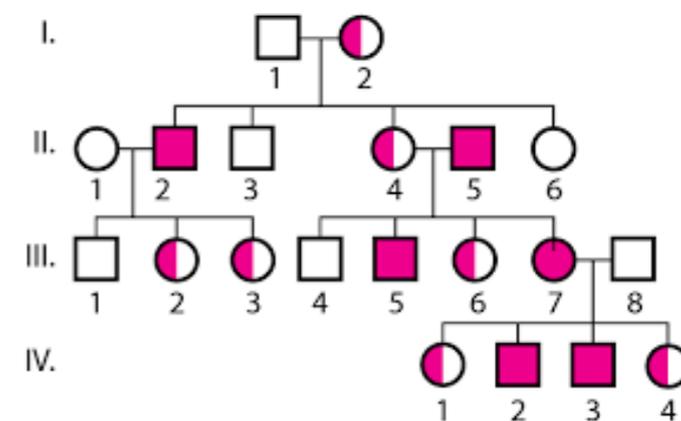
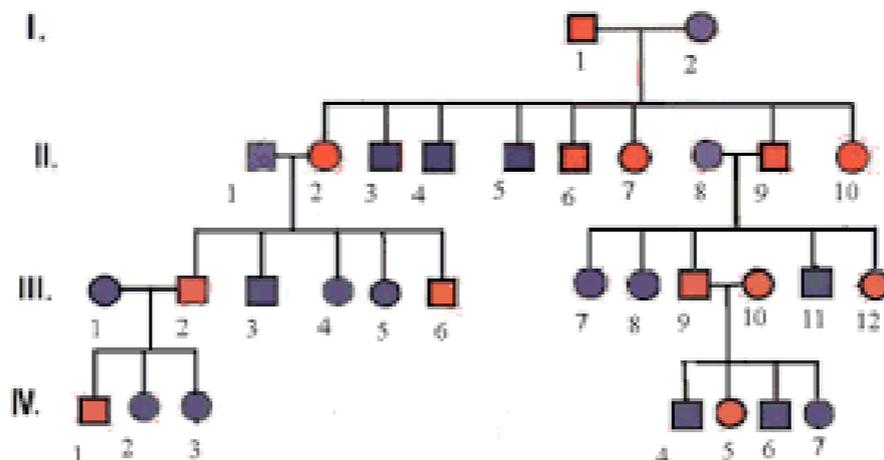
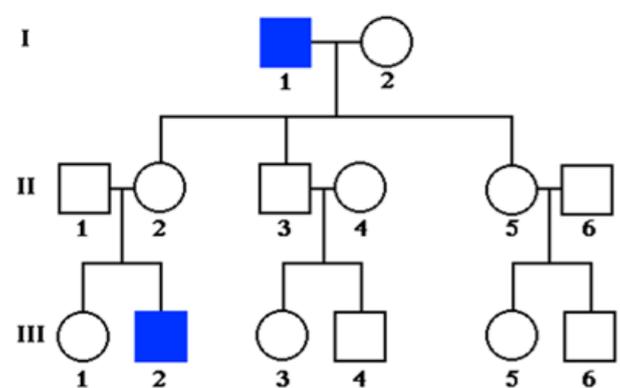
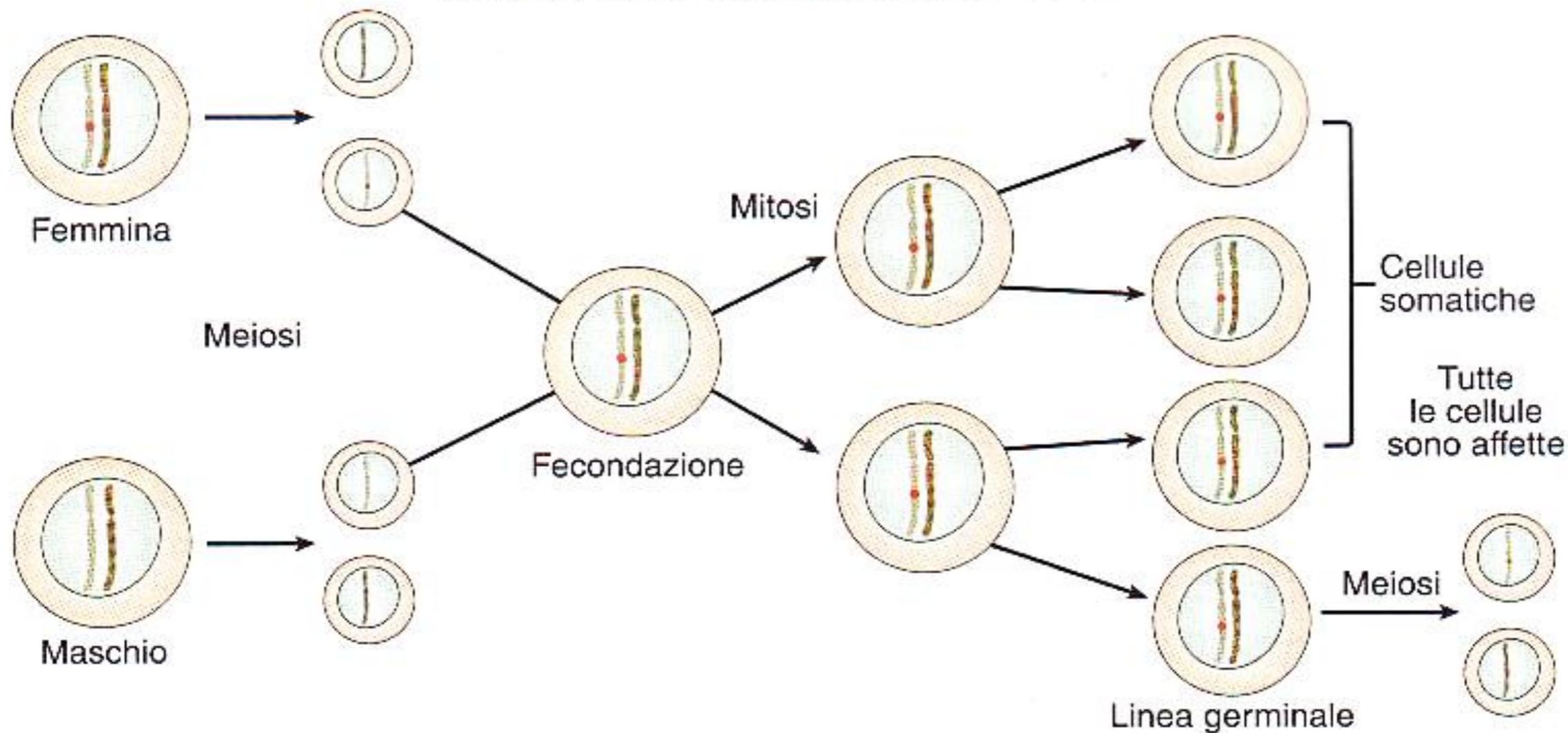


**B** EREDITÀ DI UNA MUTAZIONE DI UNA CELLULA GERMINALE (CELLULA UOVO o SPERMATOZOO)



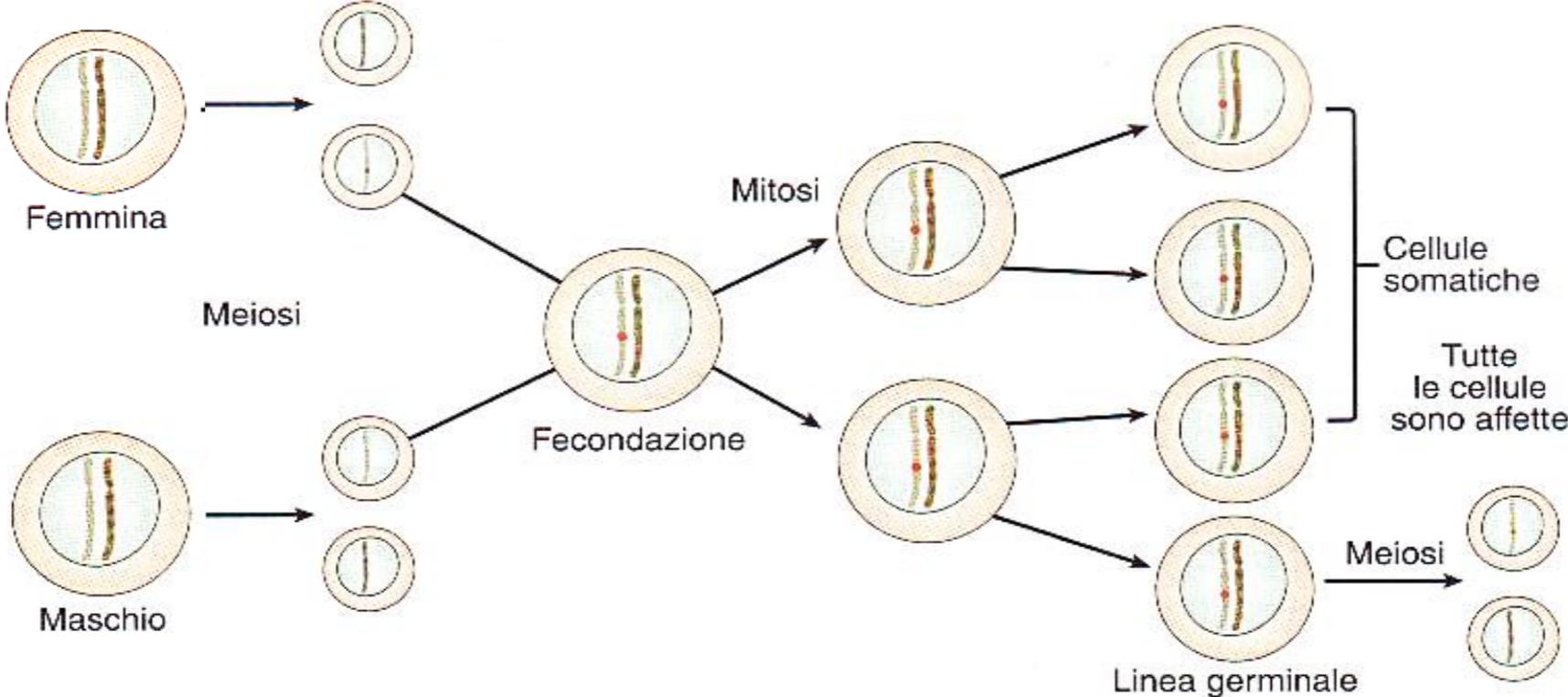
# MUTAZIONI «DE NOVO» O DEL FONDATORE

## TRASMISSIONE MENDELIANA CLASSICA

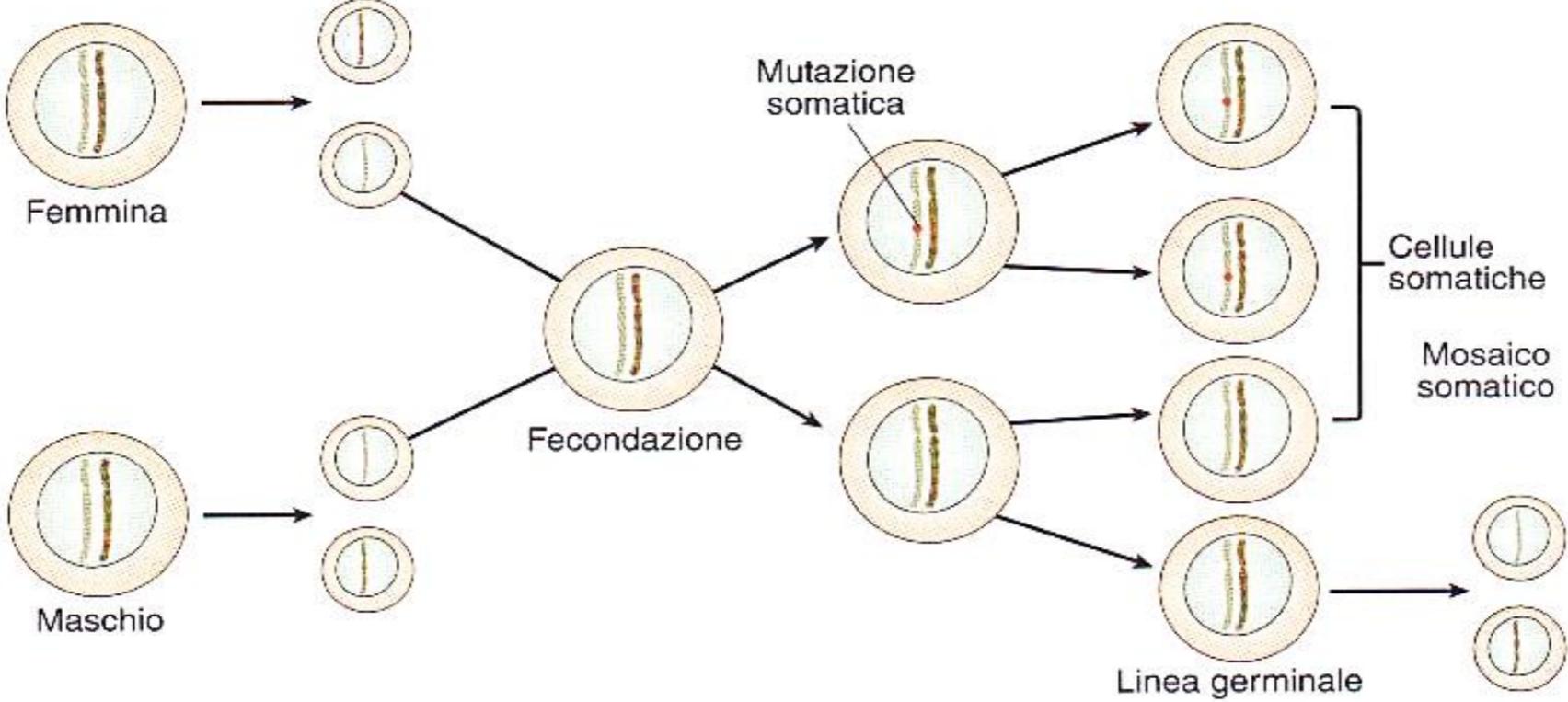


# MUTAZIONI «DE NOVO» GERMINALE O POST-ZIGOTICA

## MOSAICISMO GERMINALE



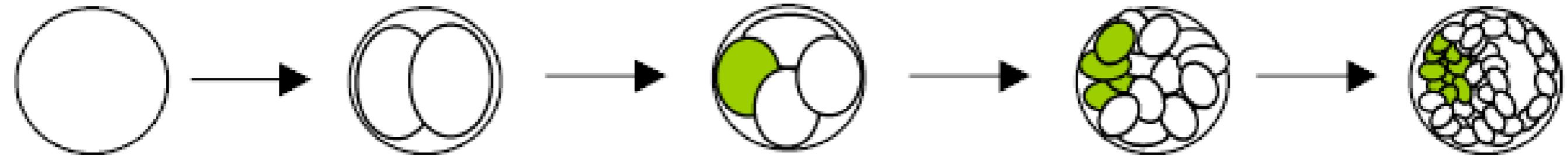
## MOSAICISMO POST-ZIGOTICO



# MOSAICISMO GENETICO

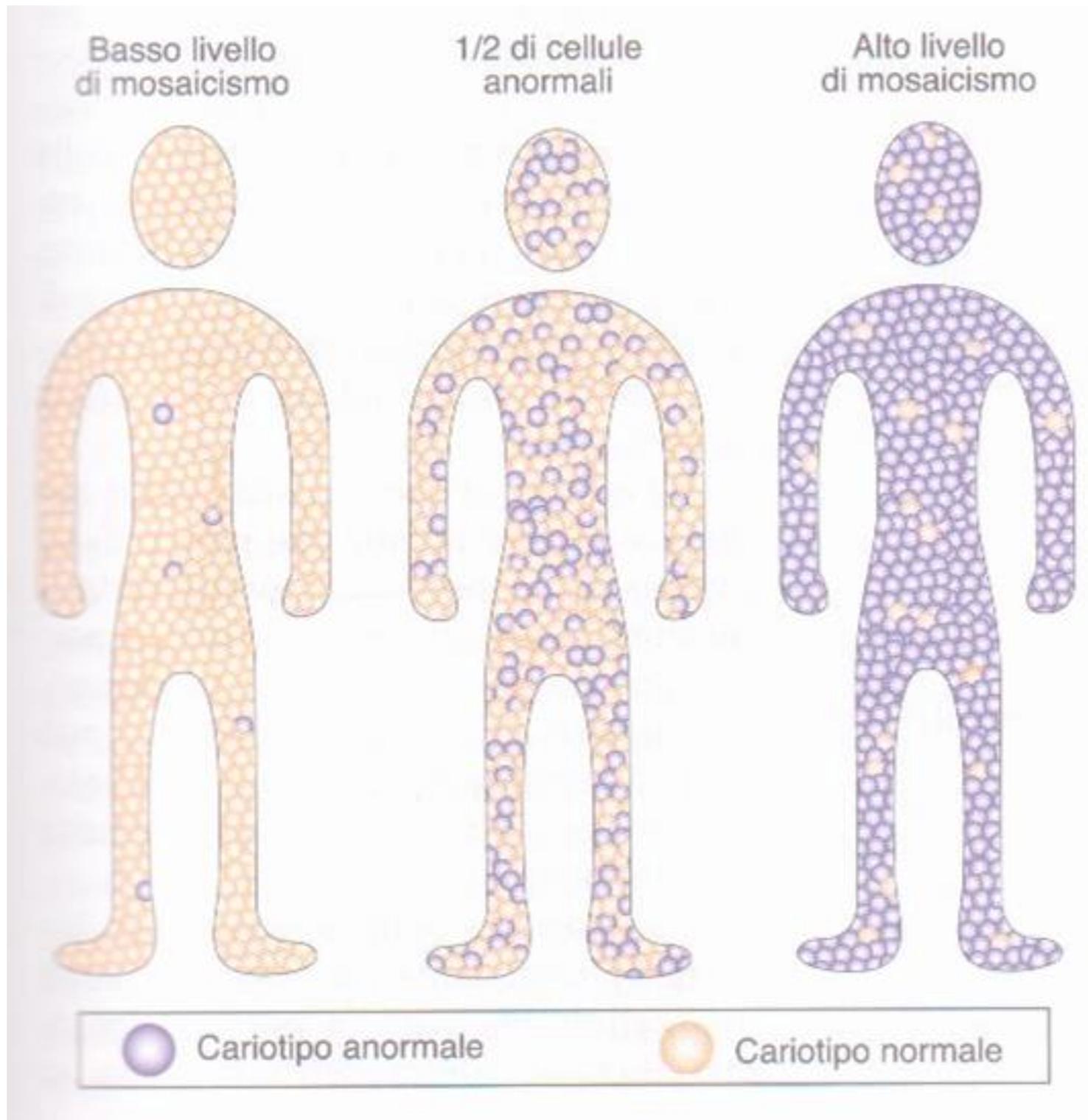
## Mosaicismo

**Coesistenza di 2 o + linee cellulari geneticamente distinte nello stesso individuo**



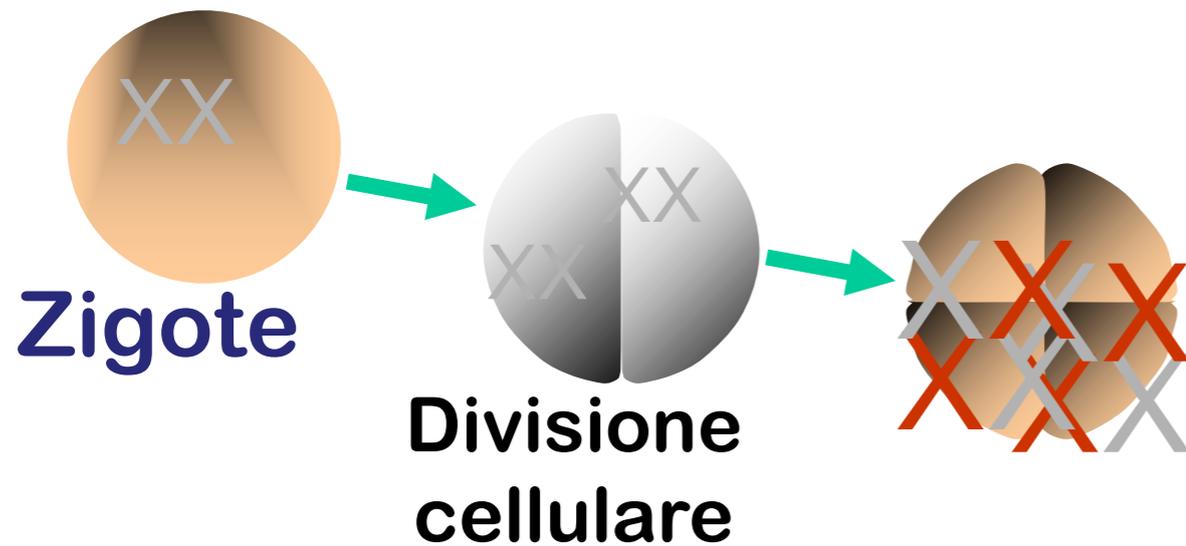
**La distinzione tra mosaicismo pre-zigotico e post-zigotico è importante perché può influenzare la distribuzione delle cellule geneticamente diverse nel corpo dell'individuo. Il mosaicismo può manifestarsi in varie forme, a seconda del tipo di cellule coinvolte e delle specifiche mutazioni genetiche o cromosomiche presenti.**

# DIVERSI GRADI DI MOSAICISMO GENETICO



Questo fenomeno può avere varie implicazioni a livello clinico e può essere associato a condizioni mediche specifiche a seconda della portata e della localizzazione delle cellule geneticamente diverse nel corpo

# Mosaicismo del cromosoma X per le femmine



Durante lo sviluppo, nell'embrione, circa il 75% dei geni su un cromosoma X viene **inattivato** mentre l'altro cromosoma X rimane **attivo**.

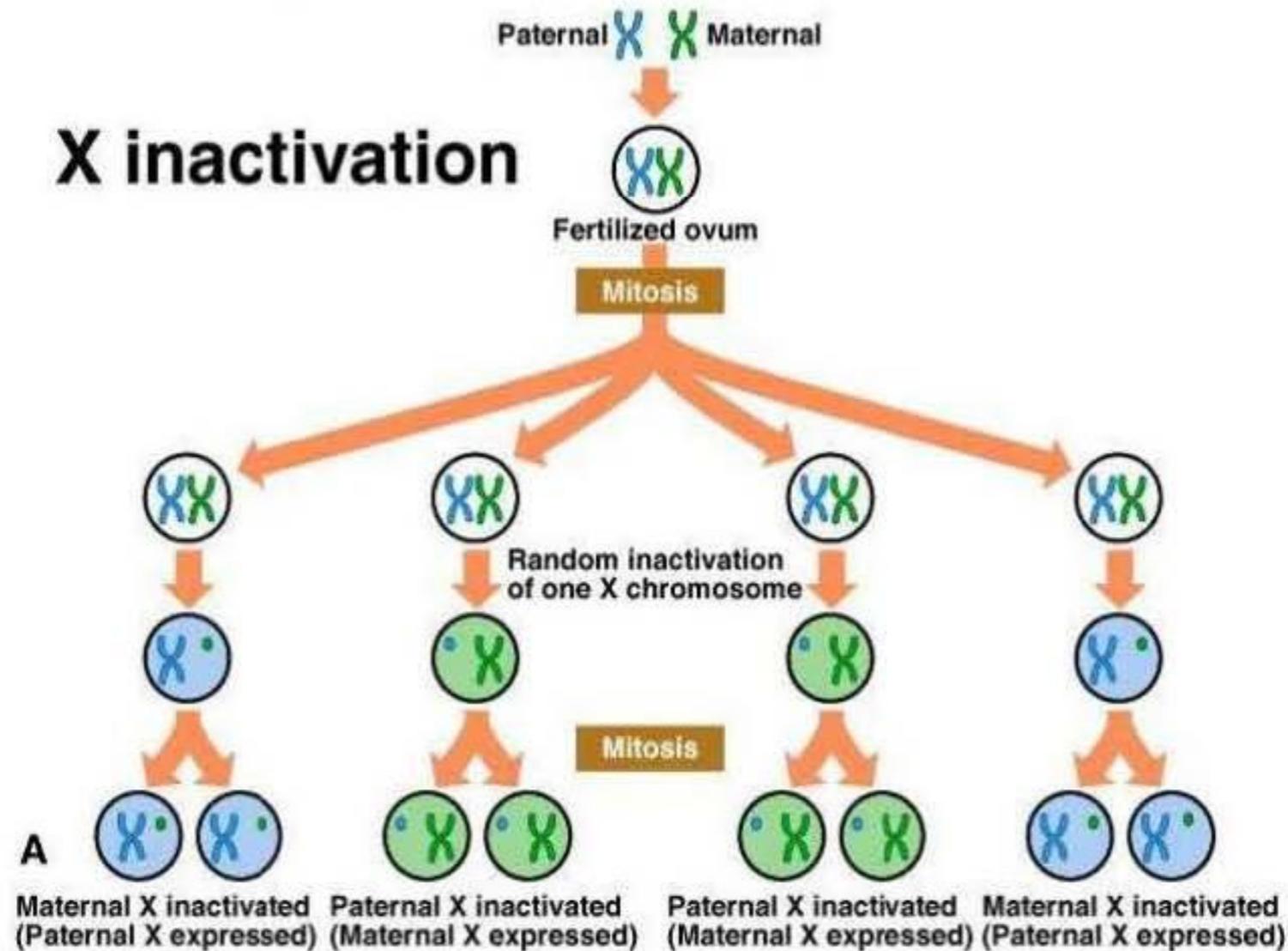
A causa dell'inattivazione **casuale** dell'X le femmine sono un **mosaico di cellule** che esprimono per ciascun gruppo di cellule (zone di tessuto) lo stesso cromosoma X attivo poiché le cellule figlie prodotte per mitosi ereditano dalla cellula madre la stessa attivazione del cromosoma X



Invece, nelle cellule della via germinale destinate a diventare **ovociti** l'inattivazione della X viene **eliminata** quindi non viene ereditato il pattern di attivazione della X da madre a figlia

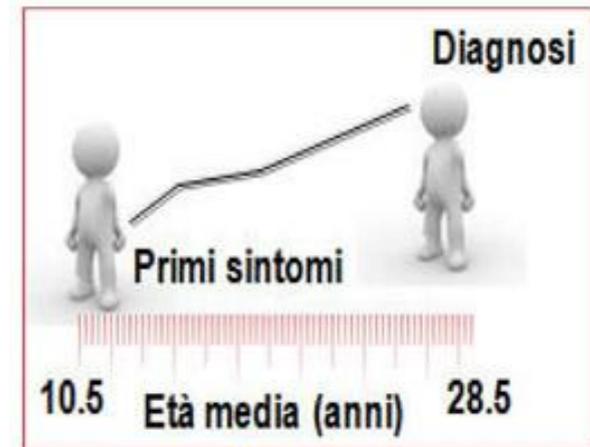
# Effetti sulle femmine dell'inattivazione della X sul fenotipo

Nelle femmine, l'inattivazione casuale della X porta all'espressione di un allele o dell'altro. Così ad esempio in una malattia X-linked alcuni organi o tessuti possono essere colpiti e altri no. Una donna portatrice di un carattere recessivo legato alla X potrebbe esprimere il fenotipo perché presenta attivazione maggiore sulla X che porta la mutazione (**eterozigote manifesta**).



# Effetti sulle femmine dell'inattivazione della X sul fenotipo

A volte, quando un gene su un cromosoma X è difettoso, le cellule vicine possono usare l'altro gene per compensare l'effetto mancante o negativo nel tessuto, altre volte no.



Nella **sindrome di Hunter** o mucopolisaccaridosi II (MIM 309900) le cellule che producono l'enzima (quindi con la X non mutata) possono farlo arrivare alle cellule vicine (quelle che hanno la X mutata) quindi le femmine raramente manifestano la malattia. Nei maschi si presenta sordità, ritardo mentale, caratteristiche facciali anomale, danni cardiaci, ingrossamento della milza e del fegato.

Nella **malattia di Fabry** (MIM 301500) la mutazione causativa sulla X porta alla carenza di alfa-galattosidasi. In questo caso l'enzima non è facilmente rilasciato dalle cellule per cui una femmina eterozigote può avere delle parti del corpo colpite dalla malattia. Naturalmente il quadro clinico dei maschi è sempre più grave (lesioni della pelle, dolori addominali, insufficienza renale)

# Le mutazioni «de novo» e gli hot spot

Il **tasso di mutazione spontanea** dei geni autosomici può essere stimato utilizzando la formula:

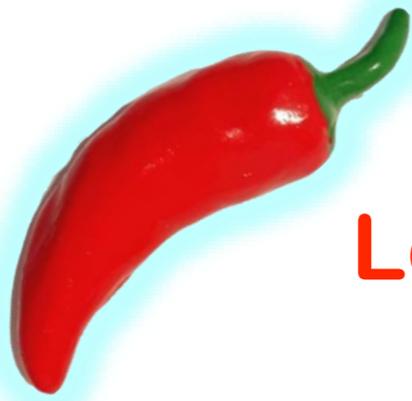
**numero dei casi *de novo* / 2X**

dove X è il numero degli individui esaminati e il fattore 2 tiene conto del cromosoma omologo non mutato

In alcuni geni vi sono regioni, dette **hot spot**, dove è più probabile che avvengano mutazioni e quindi mostrano una particolare propensione a cambiare.

Ad esempio più di un terzo delle molte mutazioni che causano l'alcaptonuria si verificano, o in prossimità di, una o più ripetizioni CCC, anche se queste ripetizioni rappresentano solo il 9% del gene.

Oppure le mutazioni nel gene per il fattore IX della coagulazione, che provoca l'emofilia B, si verificano da 10 a 100 volte più spesso in uno qualsiasi degli 11 siti nel gene che presenta estese ripetizioni di CG.



## Le mutazioni hot spot

In genere nelle zone hot spot troviamo sequenze ripetute per un singolo nucleotide, dinucleotide o trinucleotide. Es:

AAAAAAAAAAAA

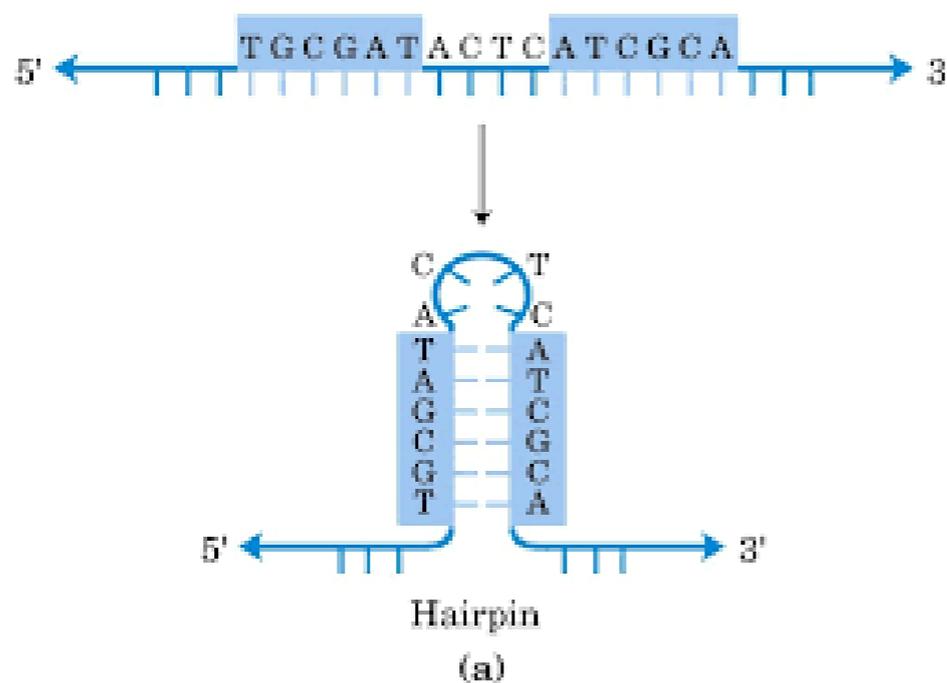
GCGCGCGCGC

TACTACTACTAC

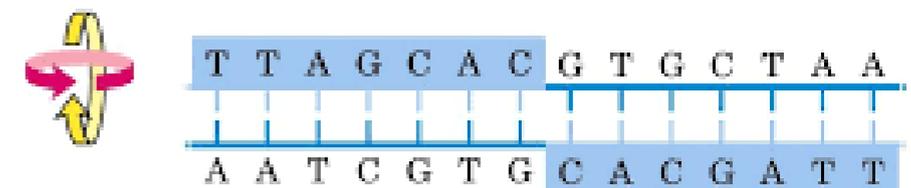
Oppure sequenze ripetute palindrome

GAATTC

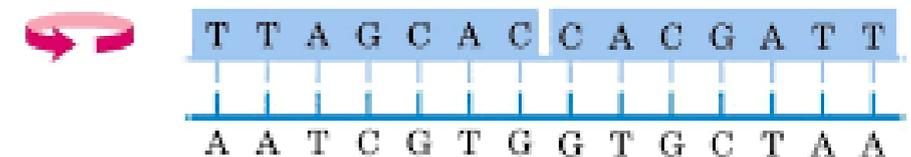
CTTAAG



Palindrome



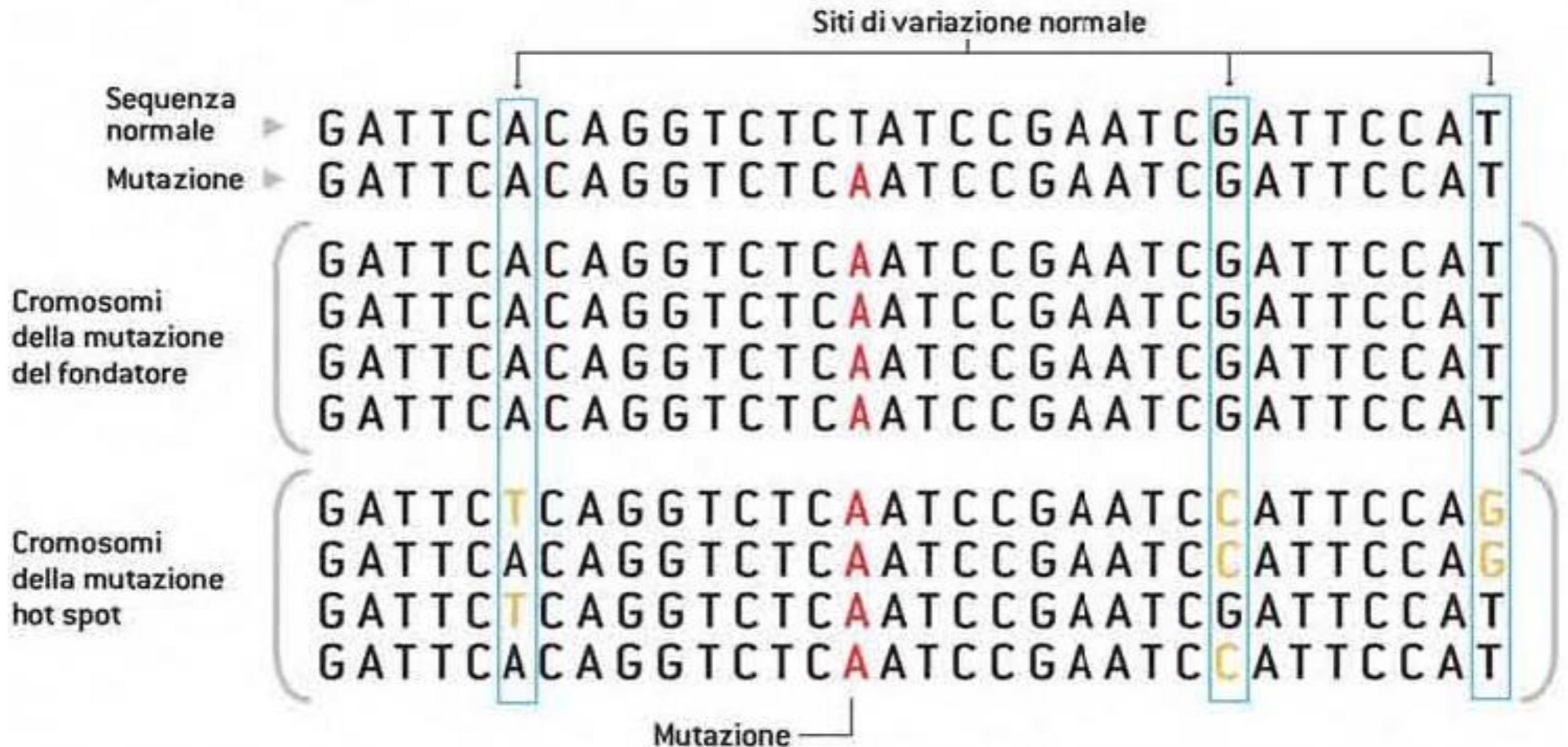
Mirror repeat



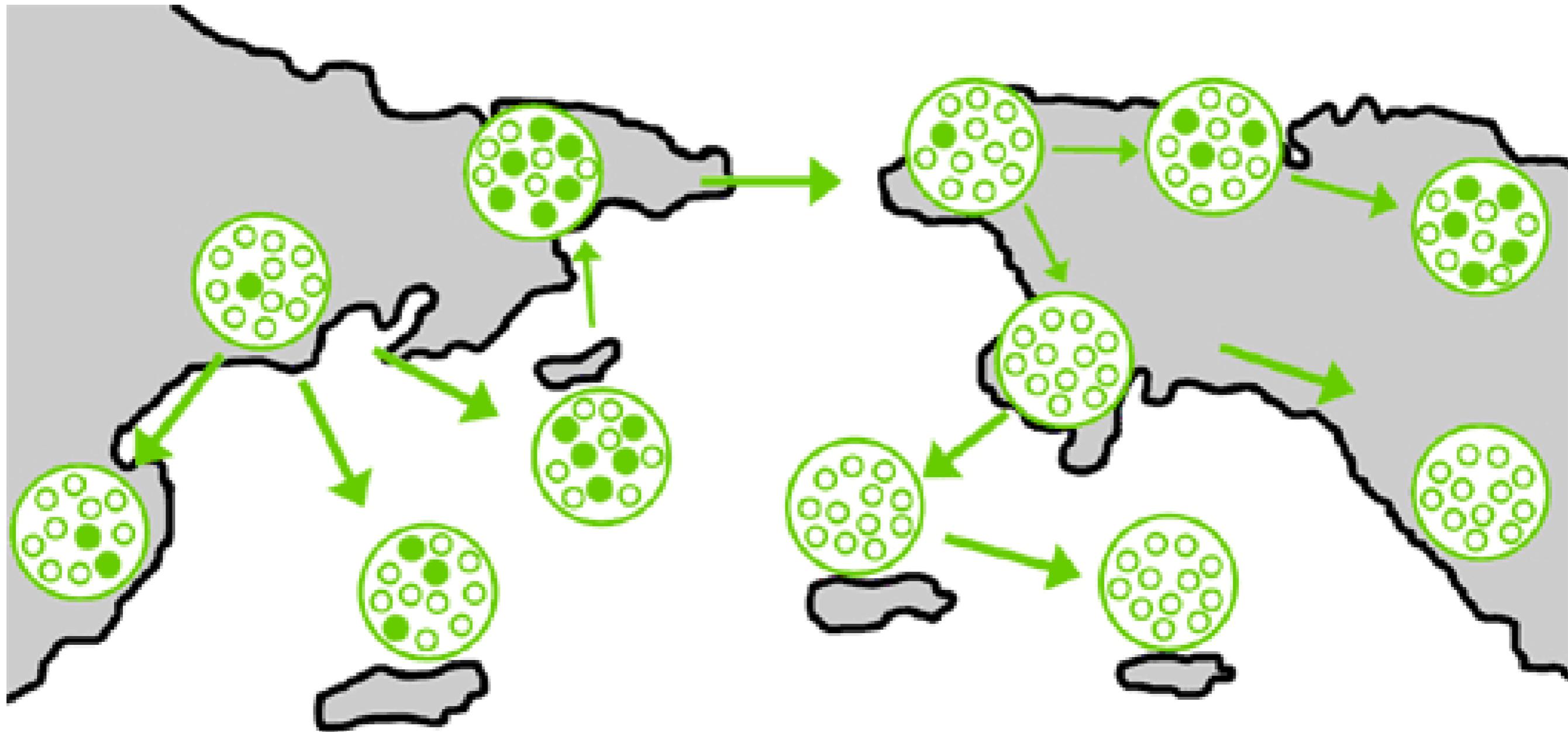
**Tabella 12.3 Tassi di mutazione di alcuni geni che causano malattie ereditarie**

<b>Disturbo</b>	<b>MIM</b>	<b>Mutazioni per milione di gameti</b>	<b>Segni e sintomi (fenotipo)</b>
<b>X-linked</b>			
Distrofia muscolare di Duchenne	310200	40-105	Distrofia muscolare
Emofilia A	306700	30-60	Grave compromissione della coagulazione del sangue
Emofilia B	306900	0,5-10	Lieve alterazione della coagulazione del sangue
<b>Autosomico dominante</b>			
Acondroplasia	100800	10	Statura molto bassa
Aniridia	106200	2,6	Assenza dell'iride
Malattia di Huntington	143100	<1	Movimenti involontari, cambiamenti di personalità
Sindrome di Marfan	154700	4-6	Arti lunghi, pareti dei vasi sanguigni indebolite
Neurofibromatosi di tipo 1	162200	40-100	Macchie cutanee marroni, tumori benigni sotto la pelle
Osteogenesi imperfetta	166200	10	Fragilità ossea
Malattia del rene policistico	600666	60-120	Tumori benigni nei reni
Retinoblastoma	180200	5-12	Tumori maligni della retina

# Le mutazioni hot spot, del fondatore e gli aplotipi



## La mutazione del fondatore e gli aplotipi



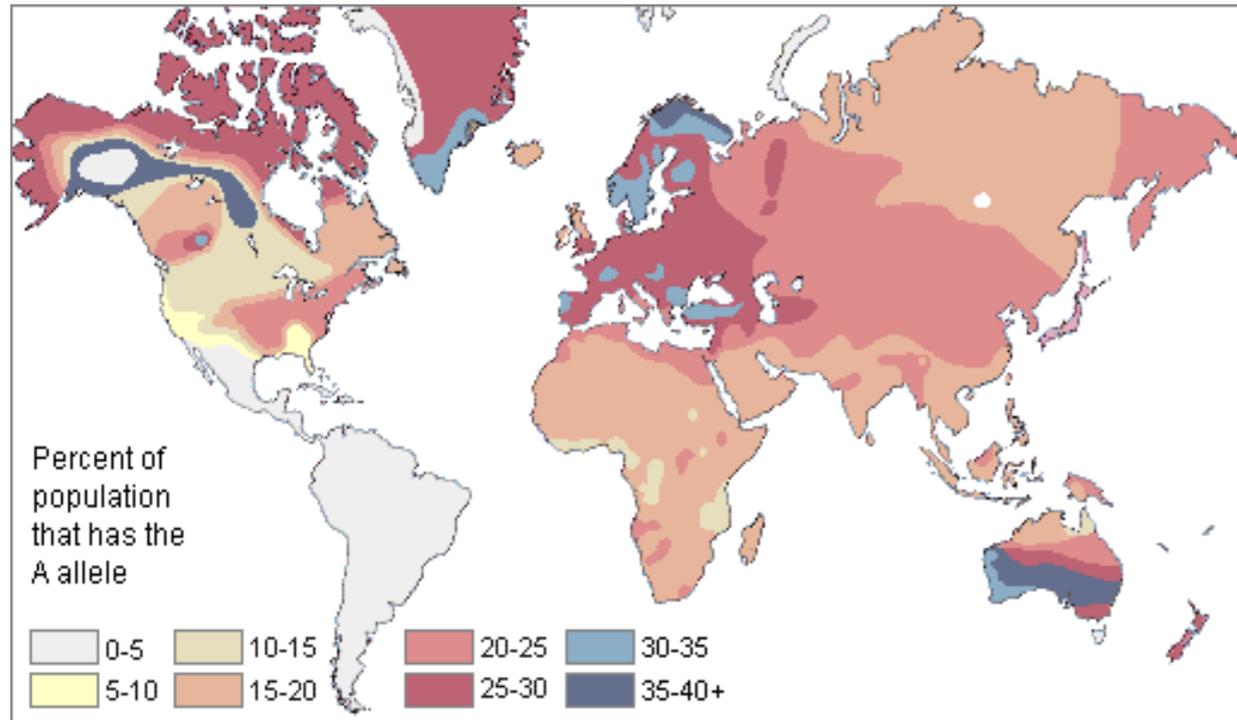
# IL FONDATORE NELLA MALATTIA DI HUNTINGTON



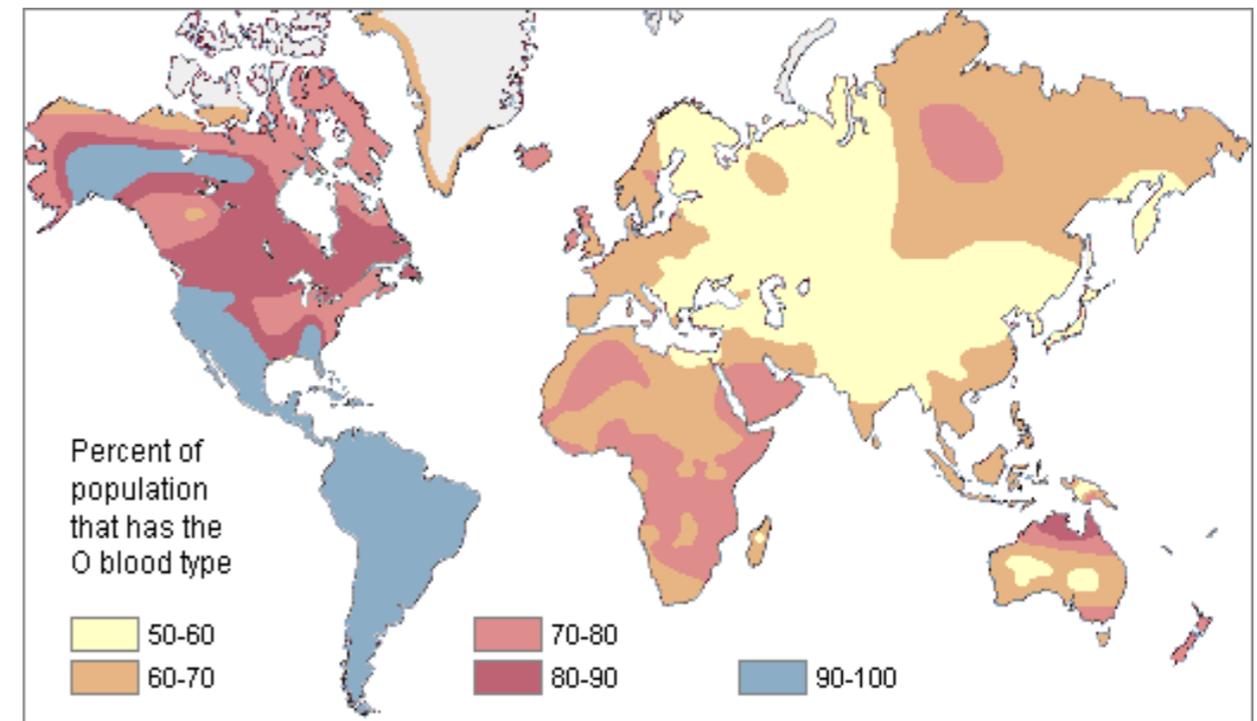
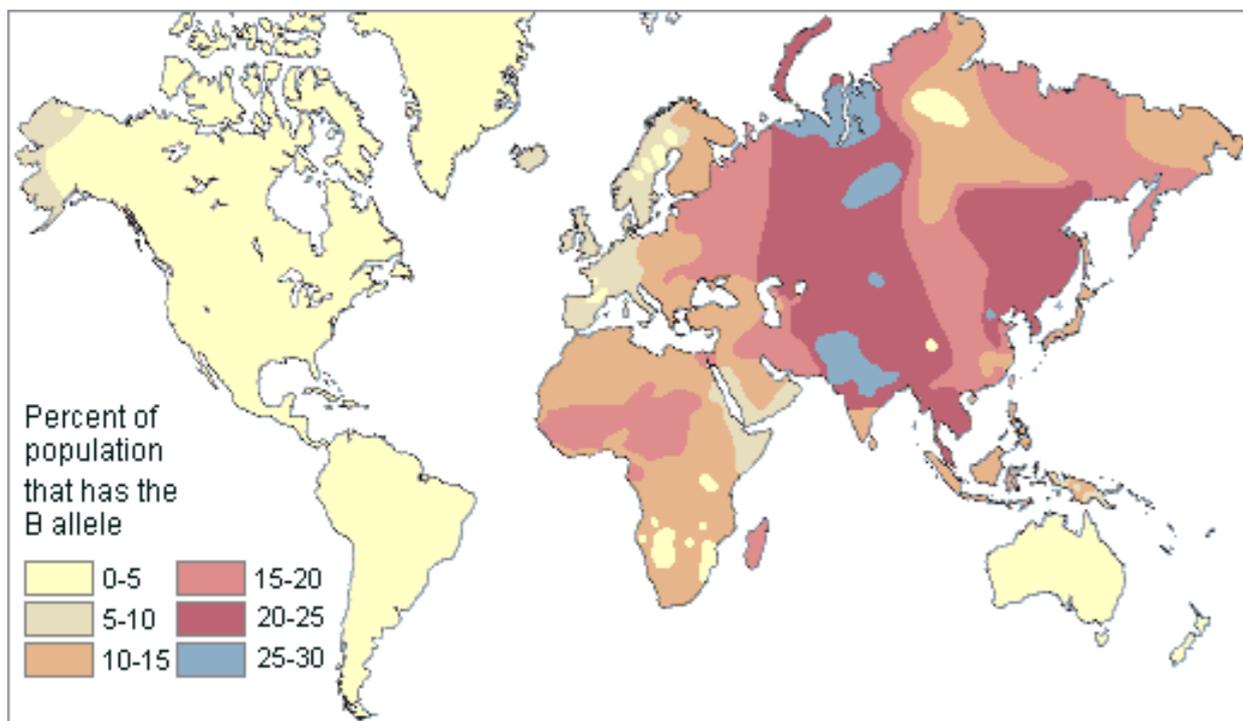
La malattia di Huntington (MIM 143100), probabilmente nata in Scandinavia, sembra sia stata diffusa in tutto il mondo con l'emigrazione di un unico individuo, un navigatore, che avrebbe portato il gene mutato tra le popolazioni del Sud America in particolare attorno al Lago Maracaibo, dove l'incidenza raggiunge oggi i 7 casi ogni 1.000 individui (5-10:100.000 nel mondo).

.

# Frequenza dei gruppi sanguigni e l'allele 0



**Gli alleli che determinano i gruppi sanguigni presentano prevalenze differenti in regioni del mondo differenti.**

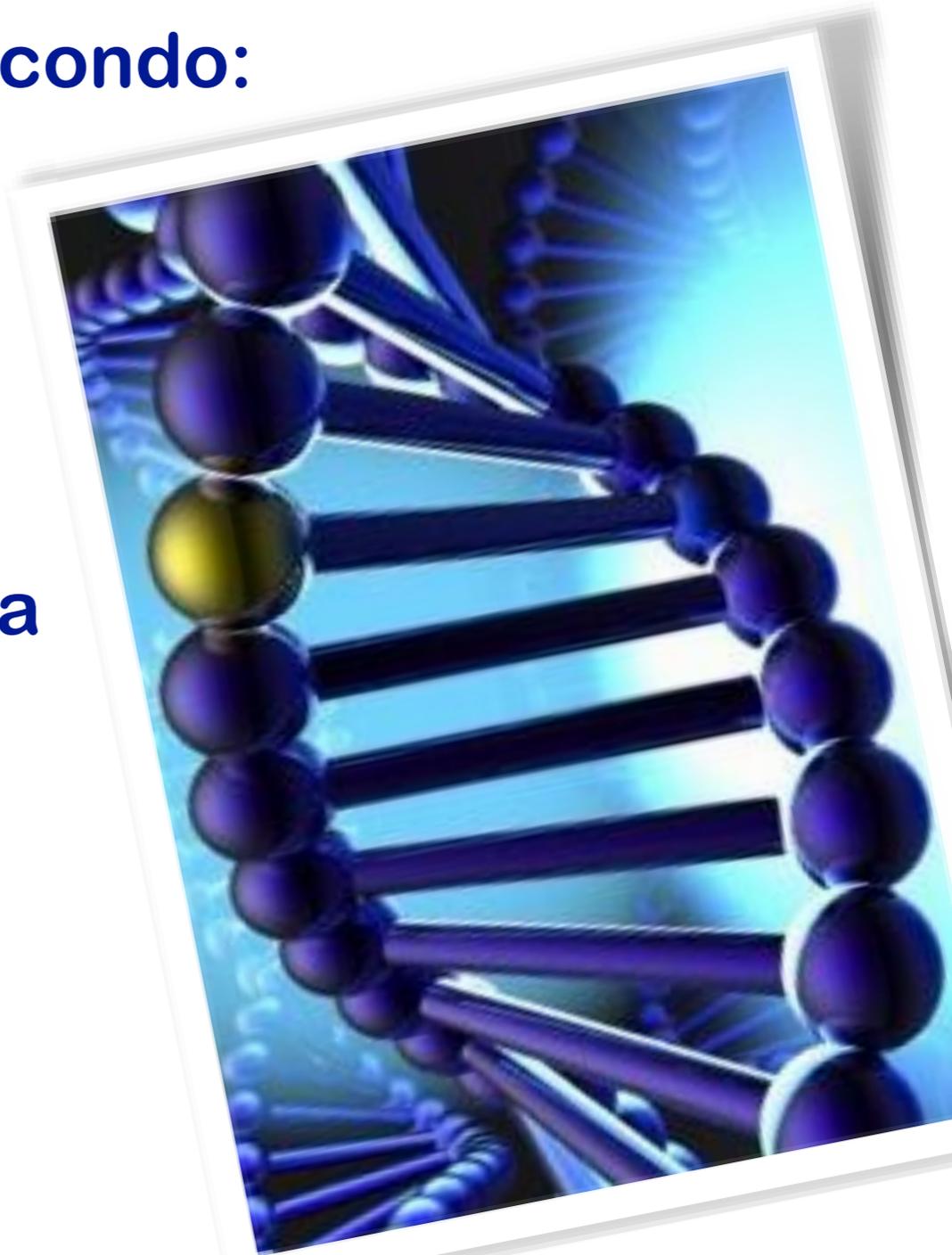


# LE MUTAZIONI

Per mutazione genetica si intende ogni modifica stabile ed ereditabile nella sequenza nucleotidica del DNA

Possiamo classificare **le mutazioni** secondo:

- il tipo di cellule colpite
- **la dimensione della regione colpita**
- gli effetti sulla capacità riproduttiva
- l'origine (spontanea o indotta)



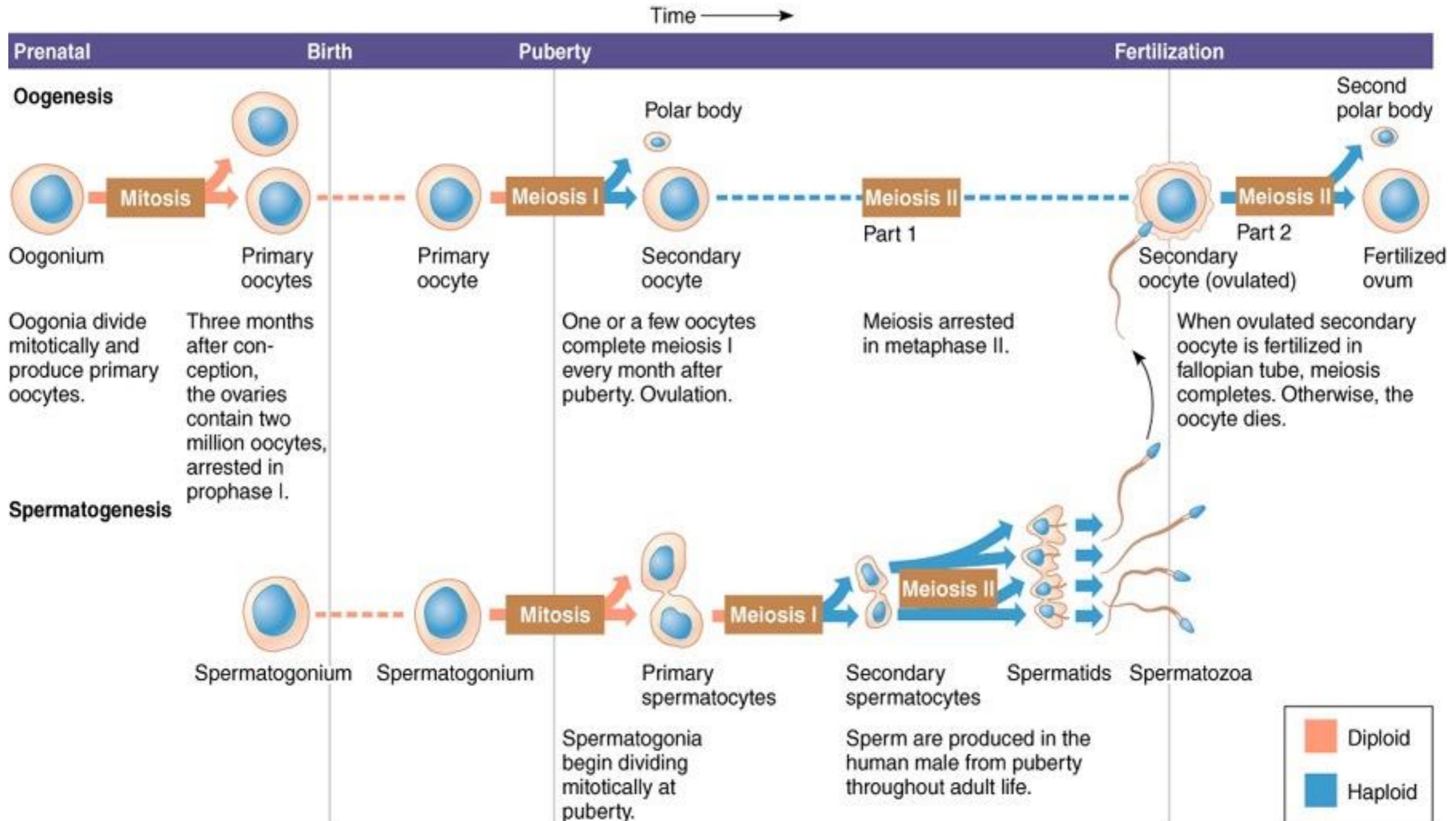
# ESTENSIONE DELLA MUTAZIONE

**MUTAZIONE GENICA** è quella che colpisce la struttura di un solo gene (mutazione puntiforme o da amplificazione). La replicazione del DNA durante la mitosi comporta un maggiore rischio di mutazione.

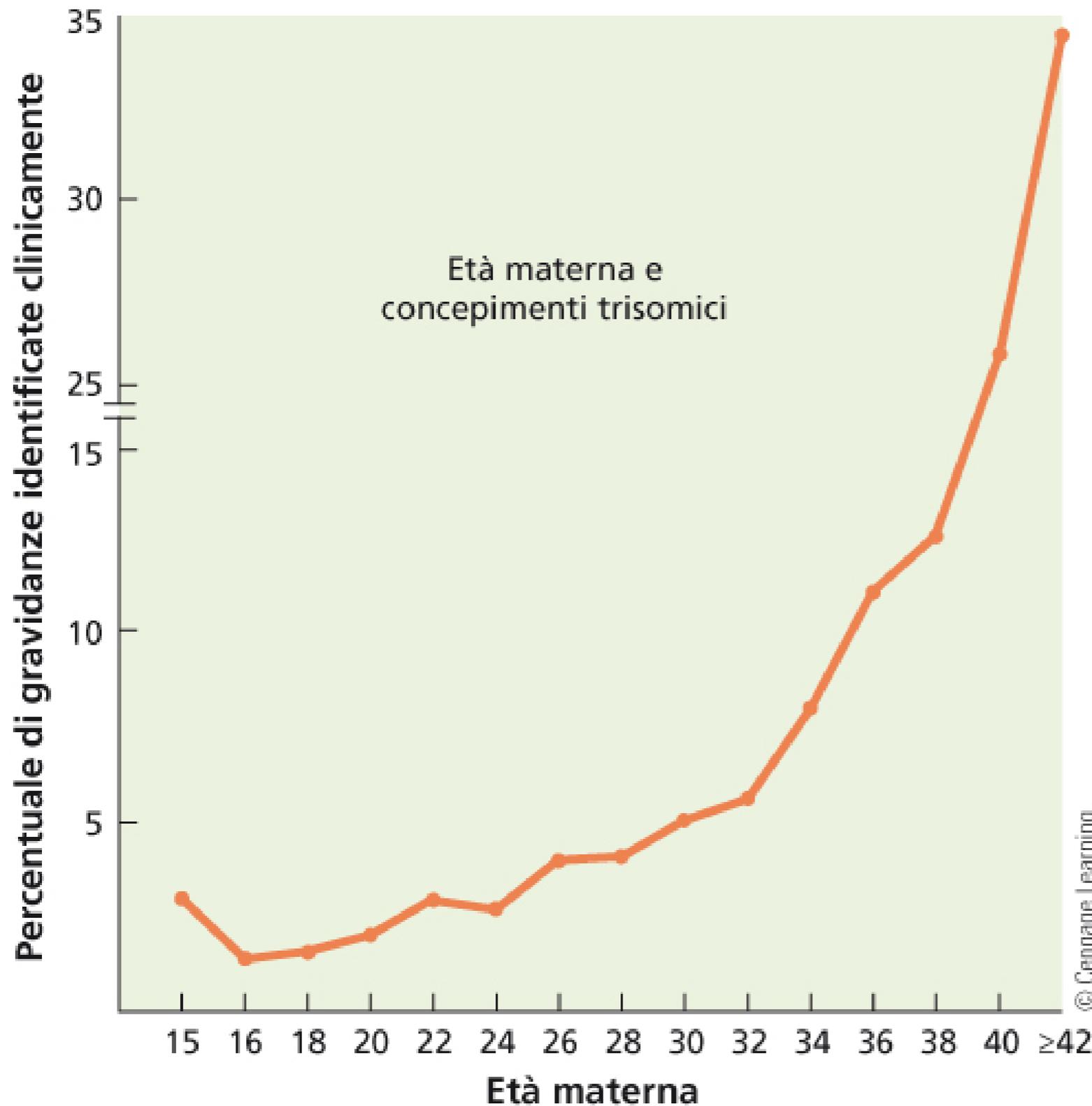
**MUTAZIONE CROMOSOMICA** è quella che colpisce la struttura di un cromosoma e determina una variazione strutturale (delezioni, duplicazioni, inversioni, traslocazioni). Si possono verificare casualmente nell'arco della vita maggiormente a causa di esposizione ad agenti mutageni fisici.

**MUTAZIONE GENOMICA** è quella che colpisce l'intero genoma, nel senso che c'è una alterazione nel numero dei cromosomi, ad es. uno in più o uno in meno (trisomia o monosomia). Errori durante la meiosi sono causa di mutazioni genomiche

# Comparison of Oogenesis and Spermatogenesis



# Età materna e trisomie



Probabilità di concepire un figlio affetto da trisomia 21 in base all'età materna

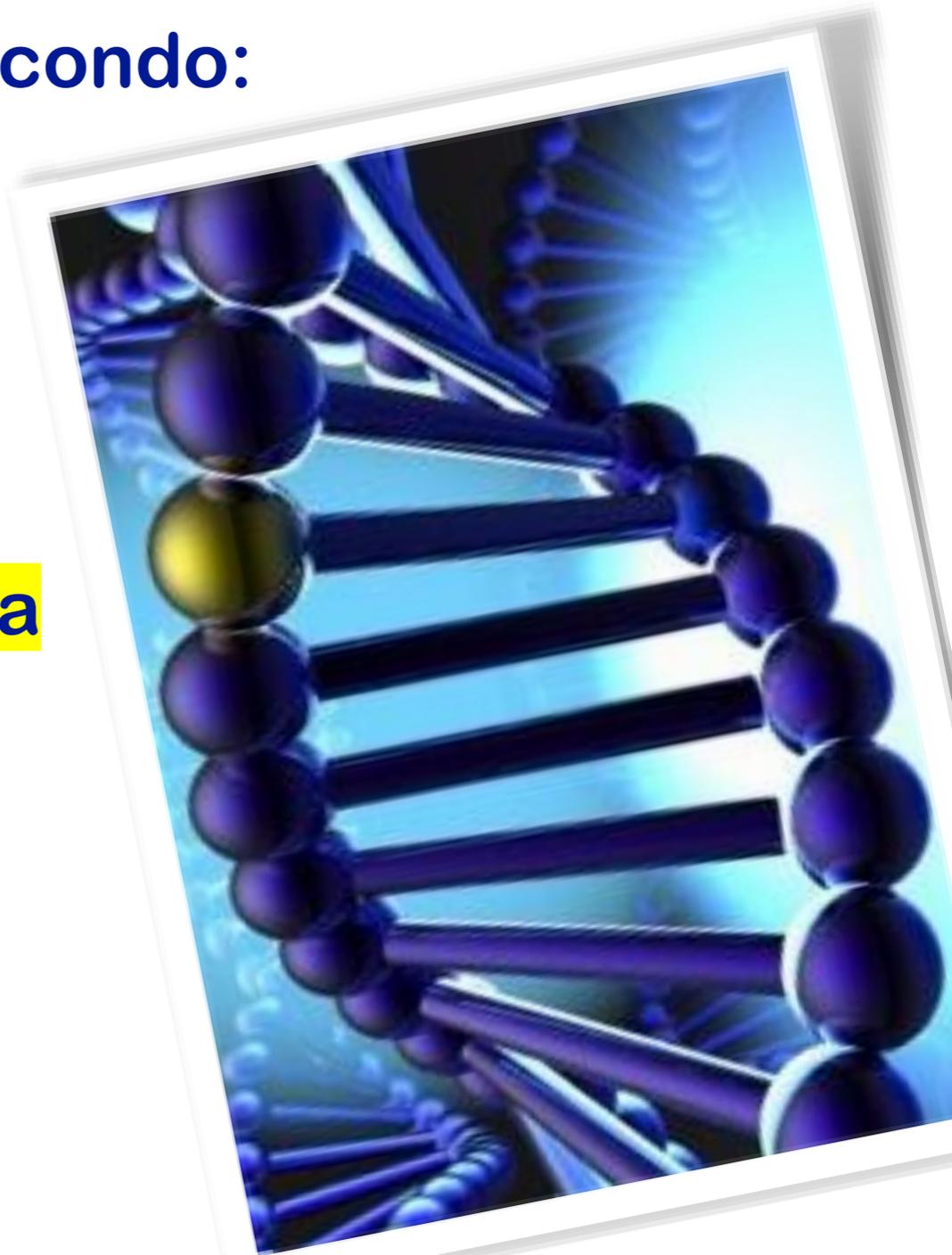
18	1/1667
20	1/1538
22	1/1429
24	1/1316
26	1/1190
28	1/1031
30	1/840
32	1/637
34	1/440
36	1/281
38	1/166
40	1/94
42	1/52
44	1/30
45	1/28

# LE MUTAZIONI

Per mutazione genetica si intende ogni modifica stabile ed ereditabile nella sequenza nucleotidica del DNA

Possiamo classificare **le mutazioni** secondo:

- il tipo di cellule colpite
- la dimensione della regione colpita
- **gli effetti sulla capacità riproduttiva**
- l'origine (spontanea o indotta)



# GLI EFFETTI SULLA CAPACITA' RIPRODUTTIVA

Dal punto di vista selettivo una mutazione può risultare:

**Vantaggiosa** l'organismo che la presenta ha una "fitness" riproduttiva maggiore.

**Svantaggiosa** l'organismo che la presenta ha una fitness riproduttiva minore o nulla:

**Letale:** se l'aspettativa di vita è inferiore a quella dell'età riproduttiva oppure se la mutazione porta a sterilità oppure se è causa di aborti spontanei

**Subletale:** la malattia limita la capacità riproduttiva dell'individuo pertanto avrà un numero di figli statisticamente inferiore rispetto ai soggetti non affetti dalla mutazione

**Neutra** non influenza la fitness riproduttiva di chi la presenta poiché non vi è alcun effetto rilevabile sulla sua fisiologia, in particolare non si ha alcuna ripercussione sulla capacità riproduttiva.

# Gli abitanti di Limone sul Garda e la mutazione vantaggiosa



La Apo A-1 Milano è una forma mutata di apolipoproteina umana chiamata Apo A-1. La principale differenza fra Apo A-1 ed Apo A-1 Milano si ritiene essere dovuta alla sostituzione dell'amminoacido arginina con l'amminoacido cisteina in posizione 173 della catena polipeptidica dell'apolipoproteina; tale sostituzione permette all'Apo A-1 Milano di mobilitare rapidamente il colesterolo, sottraendolo dai tessuti periferici e trasportandolo ai tessuti responsabili del suo smaltimento, e riducendo così la placca arteriosclerotica

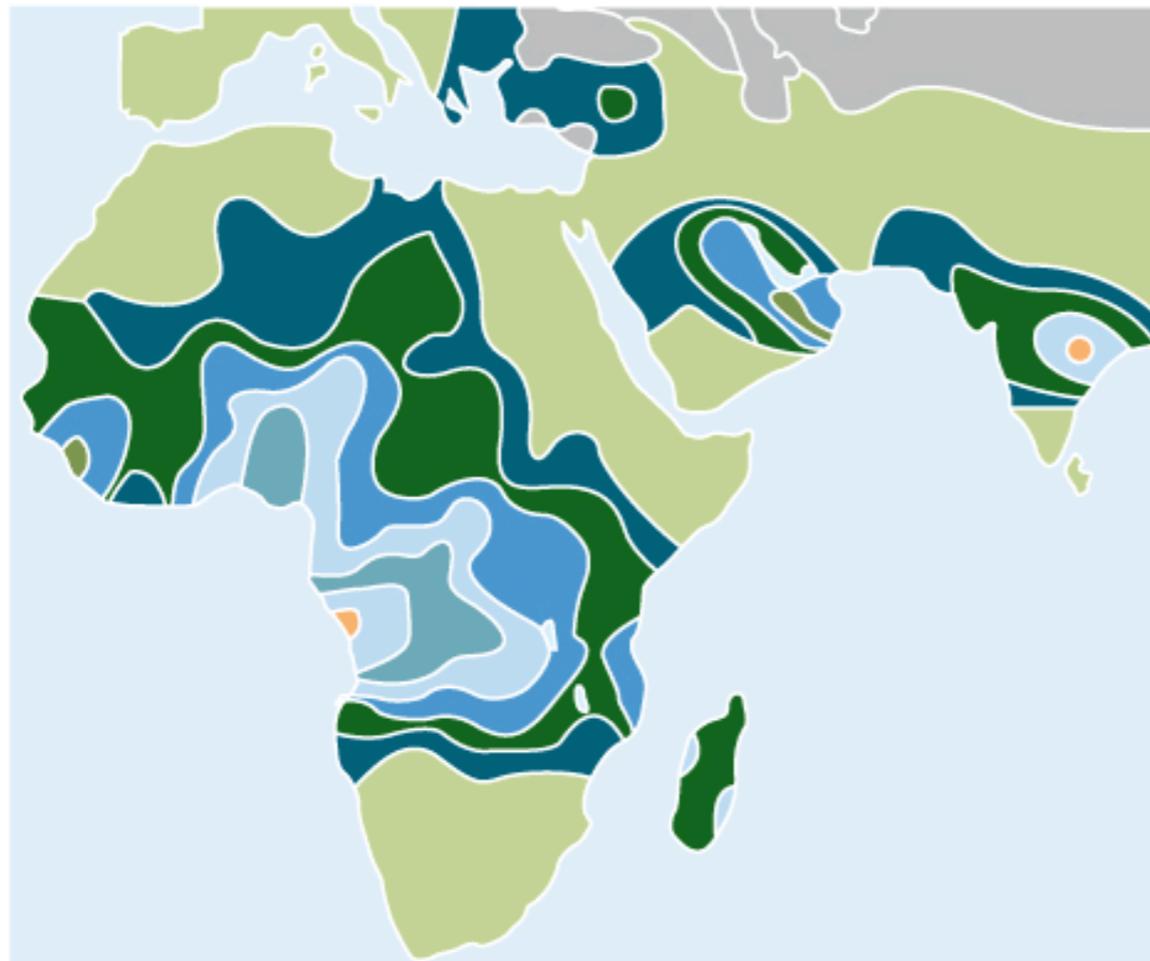
# FITNESS RIPRODUTTIVA E AMBIENTE

L'effetto delle mutazioni va sempre correlato all'ambiente in cui l'organismo si trova: una data mutazione può rivelarsi svantaggiosa (o neutra) in un dato ambiente, vantaggiosa in un altro.

## Esempio:

- Il vantaggio dell'eterozigote per l'anemia falciforme in una zona malarica.
- Il melanismo industriale della *Biston betularia*

# Il vantaggio dell'eterozigote e l'anemia falciforme

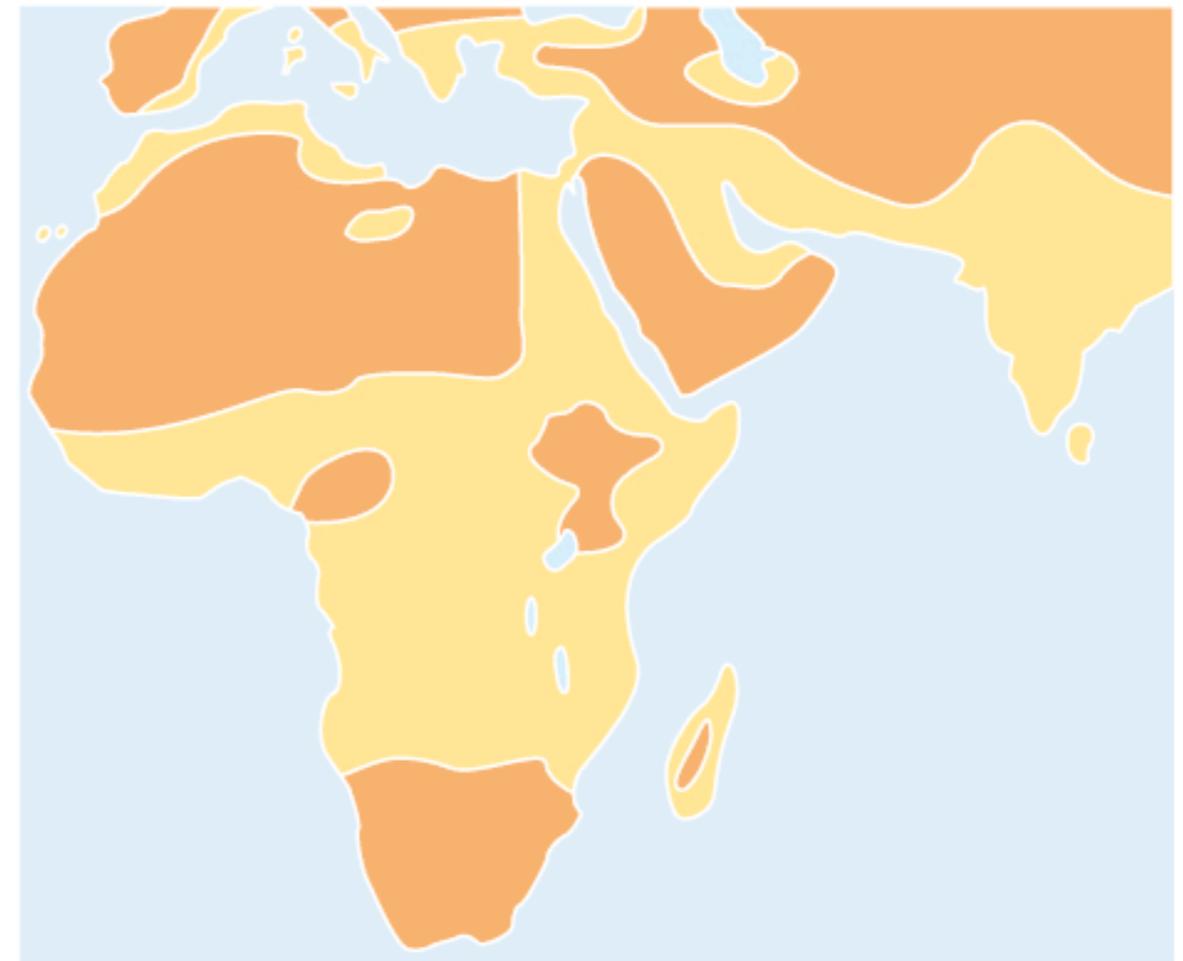


Frequenze alleliche dell'allele dell'*HbS*

## LEGENDA

■ Maggiore di 0,140	■ Da 0,060 a 0,080
■ Da 0,120 a 0,140	■ Da 0,040 a 0,060
■ Da 0,100 a 0,120	■ Da 0,020 a 0,040
■ Da 0,080 a 0,100	■ Da 0,000 a 0,020

(a)



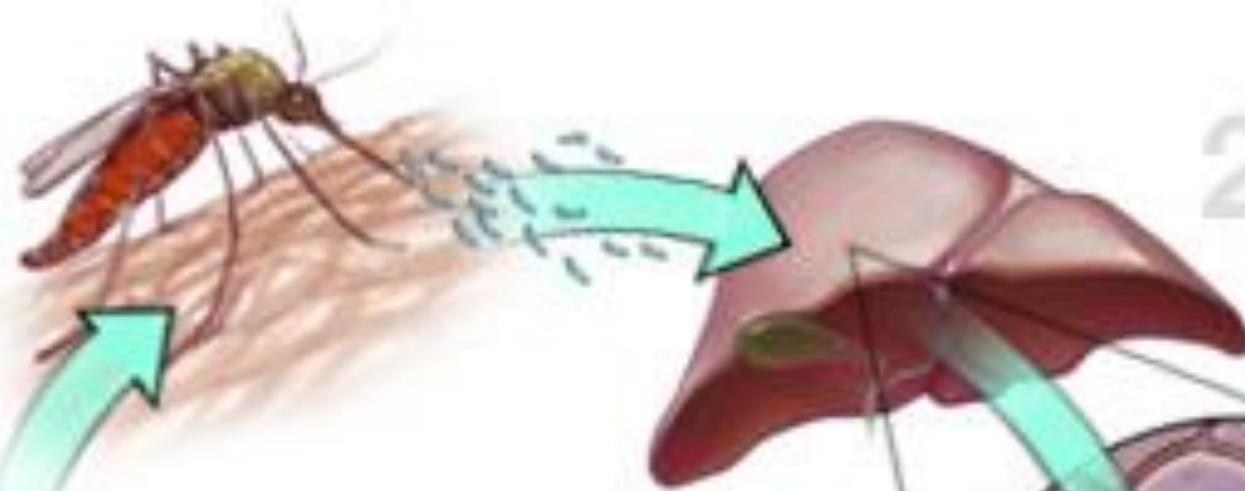
## LEGENDA

■ Regioni con la malaria
--------------------------

(b)

**FIGURA 19.5** (a) Distribuzione dell'anemia falciforme nel vecchio mondo; (b) la distribuzione della malaria si sovrappone alla distribuzione dell'anemia falciforme.

1 A bite from an infected mosquito transmits malaria.

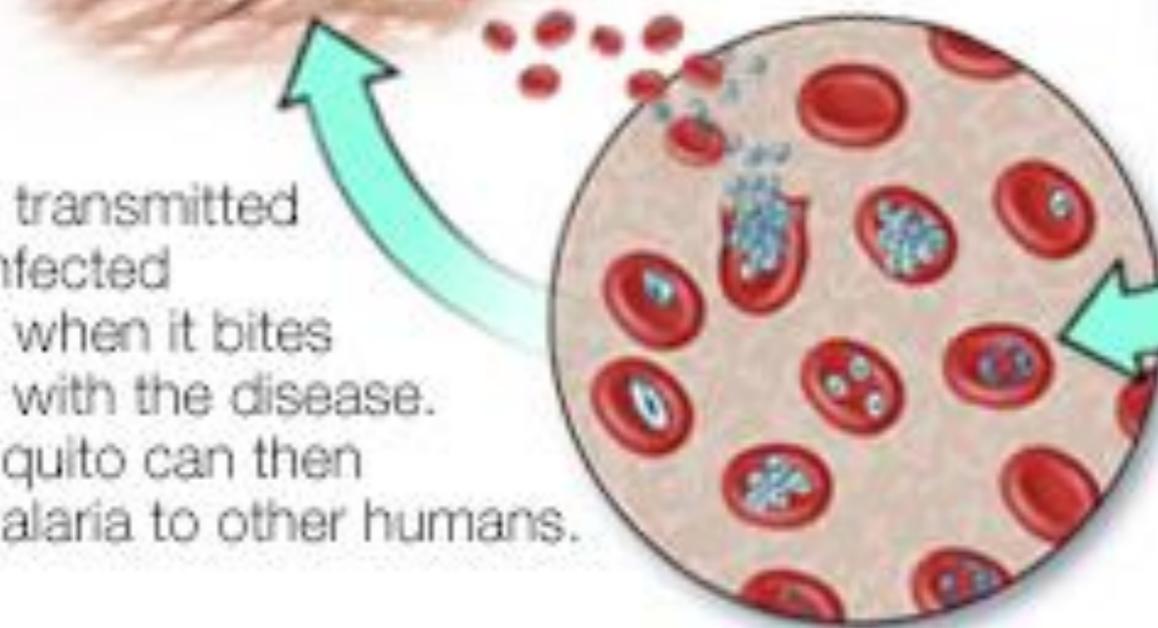


2 The parasites travel to your liver where they lie dormant, usually about ten days to four weeks.

## MALARIA



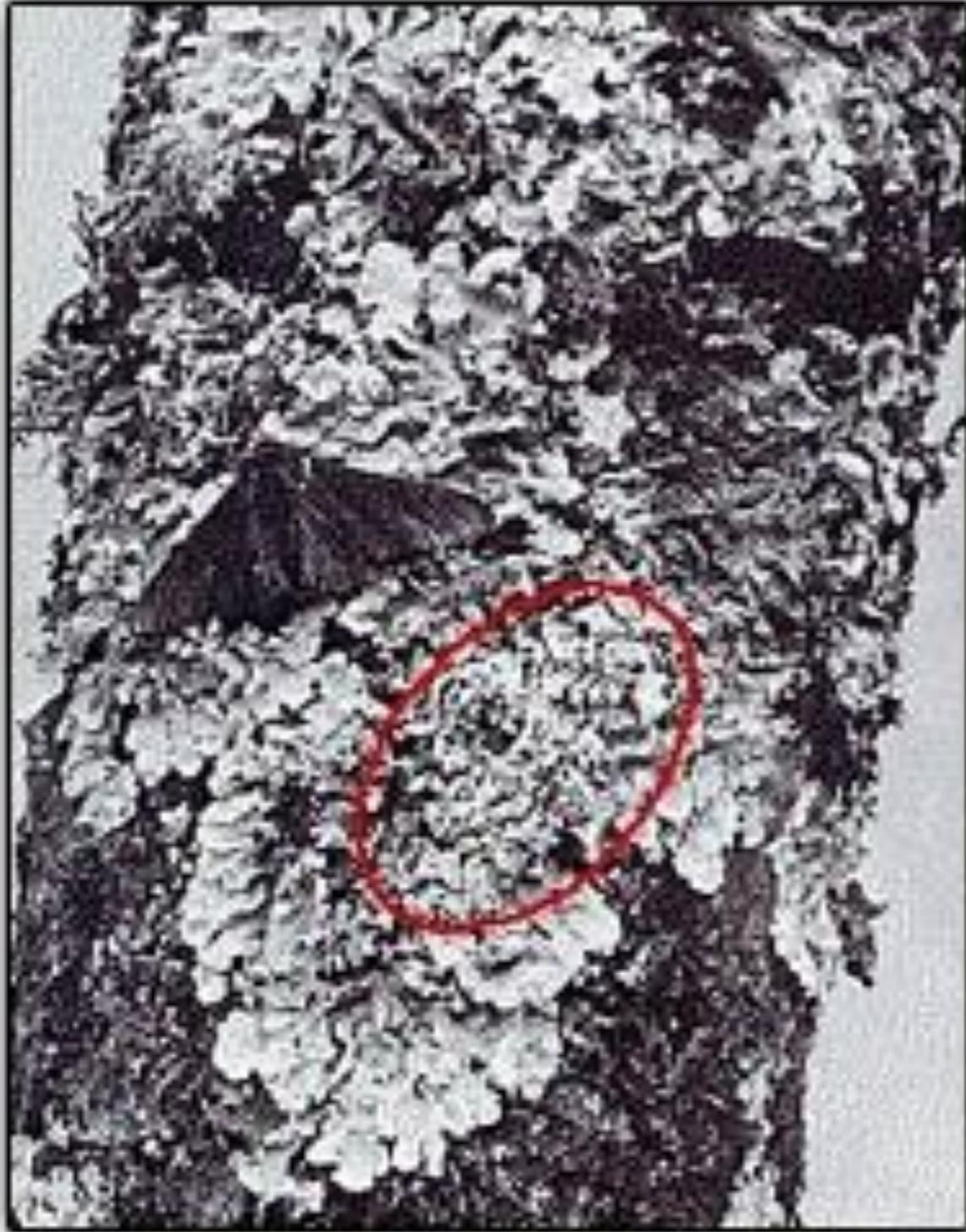
4 Malaria is transmitted to an uninfected mosquito when it bites someone with the disease. That mosquito can then spread malaria to other humans.



3 Parasites leave the liver and infect red blood cells. This is when malaria signs and symptoms typically develop.

# EVOLUZIONE IN AZIONE:

## Melanismo industriale e selezione naturale

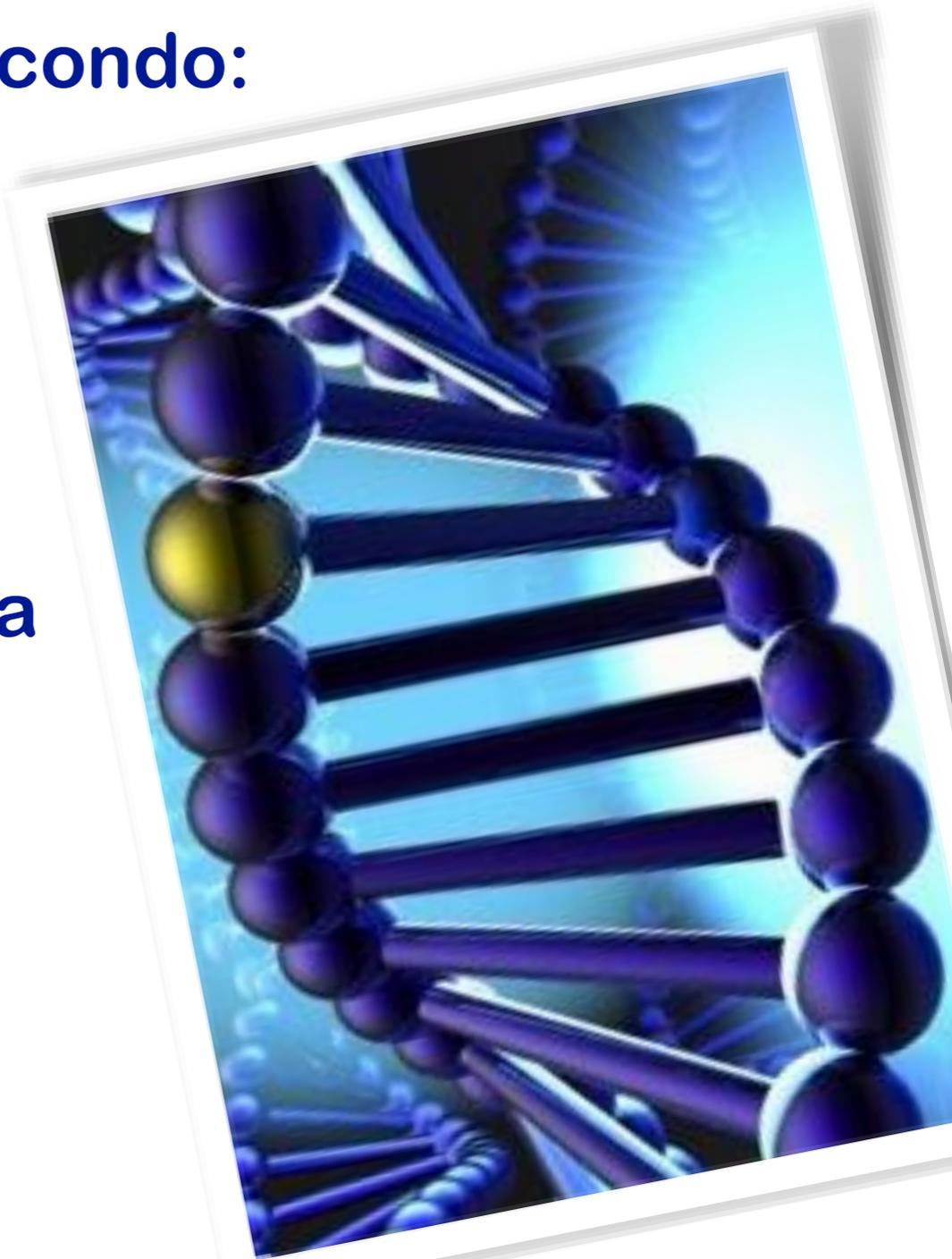


# LE MUTAZIONI

Per mutazione genetica si intende ogni modifica stabile ed ereditabile nella sequenza nucleotidica del DNA

Possiamo classificare **le mutazioni** secondo:

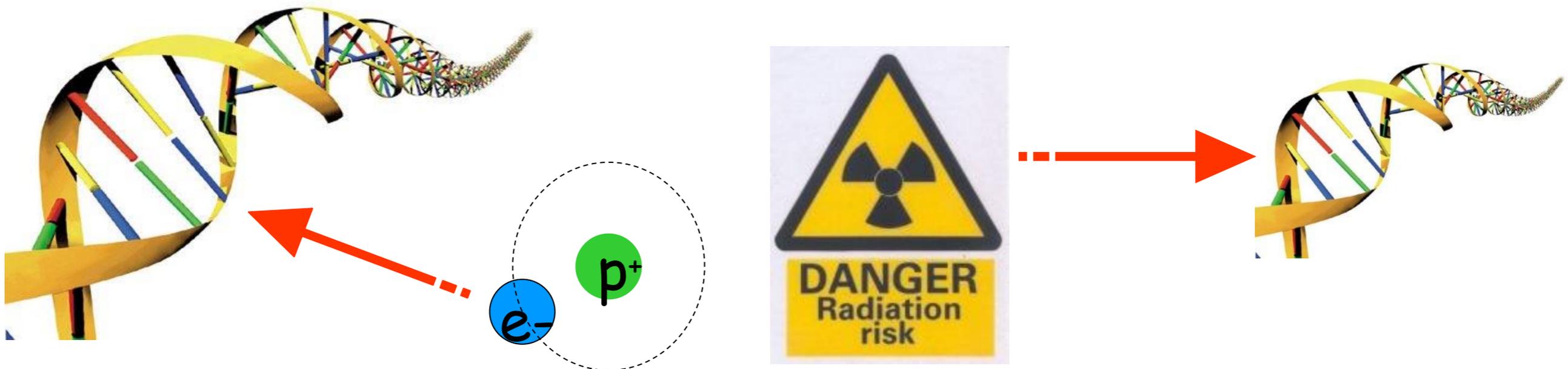
- il tipo di cellule colpite
- la dimensione della regione colpita
- gli effetti sulla capacità riproduttiva
- **l'origine (spontanea o indotta)**



# ORIGINE DELLE MUTAZIONI

**MUTAZIONE SPONTANEA:** non sappiamo rintracciare una causa specifica, ma osserviamo che in natura si è prodotto un errore nella struttura del materiale genetico. Nell'uomo il tasso di mutazione spontanea per un singolo gene è  $10^{-5}$ – $10^{-6}$  /gene/generazione

**MUTAZIONE INDOTTA:** riusciamo a identificare la possibile causa che ha originato la mutazione. Infatti, l'esposizione a determinati agenti cosiddetti mutageni aumenta la frequenza naturale delle mutazioni.



TASSO DI MUTAZIONE:  
1 divisione cellulare su 7



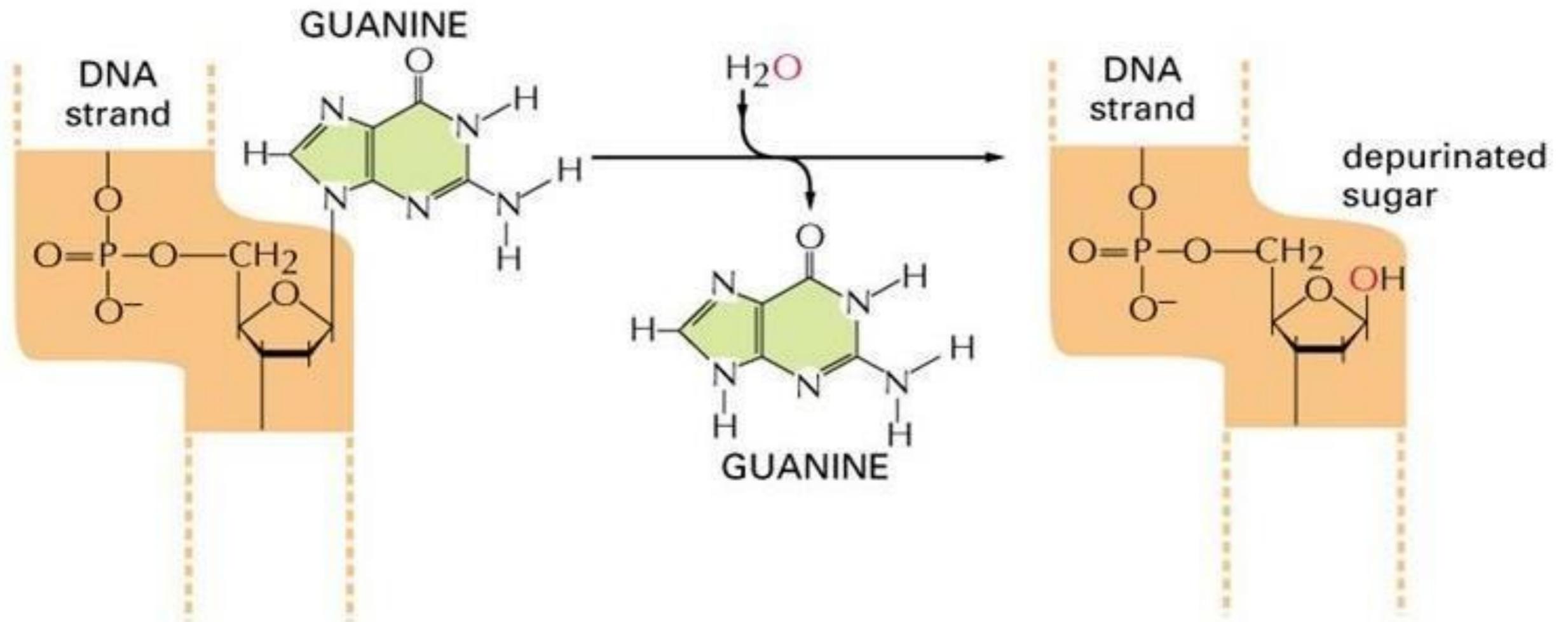
**Il tasso di mutazione viene espresso come il numero di eventi mutazionali di un gene per unità di tempo (per esempio per una generazione cellulare). Il tasso di mutazione in una cellula germinale e' definito convenzionalmente dal rapporto:  $m = \frac{\text{numero di gameti in cui sia avvenuta la mutazione}}{\text{numero totale di gameti che danno origine alla generazione successiva}}$ .**

## Da cosa sono influenzati i tassi di mutazione?

- **Frequenza degli errori durante la replicazione del DNA**
- **Attività degli enzimi di riparo del DNA. Se le mutazioni avvengono nei geni che codificano per le proteine del riparo del DNA allora aumenta il tasso globale di mutazione.**
- **Attività degli enzimi e proteine che riconoscono il DNA danneggiato e attivano i programmi di blocco del ciclo cellulare e/o apoptosi (molti oncosoppressori).**
- **Esposizione ad agenti esterni chimici, biologici, fisici che possono aumentare il tasso di mutazione**

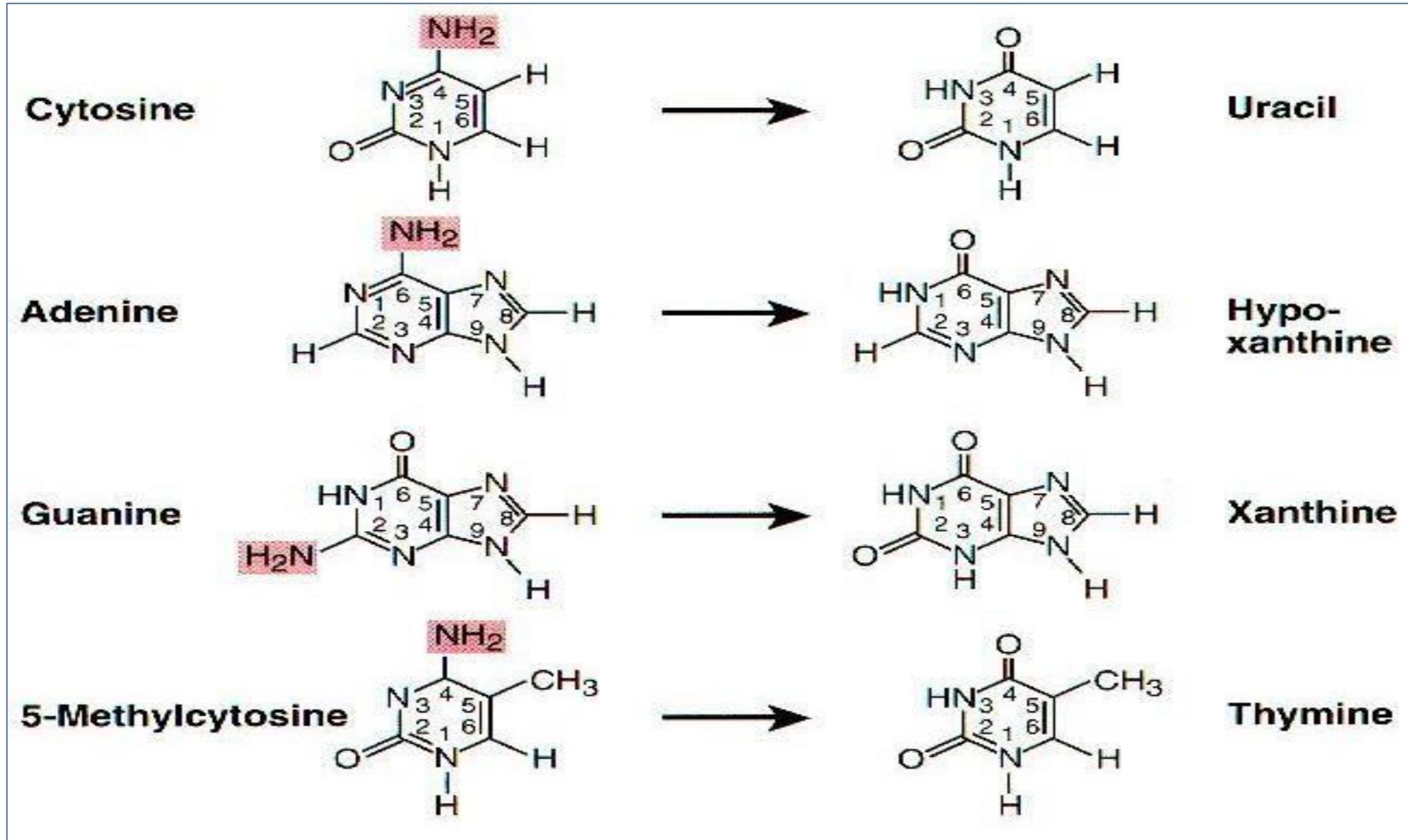
# MODIFICAZIONI CHIMICHE SPONTANEE

## DEPURINAZIONE:

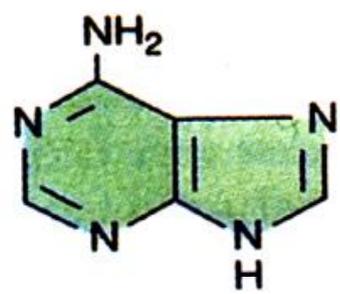


# MODIFICAZIONI CHIMICHE SPONTANEE

## DEAMMINAZIONE:



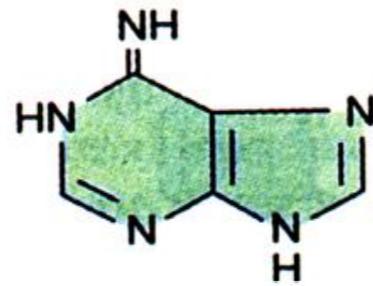
# Tautomeria



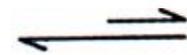
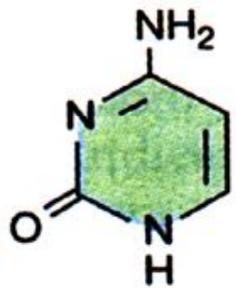
Forma aminica



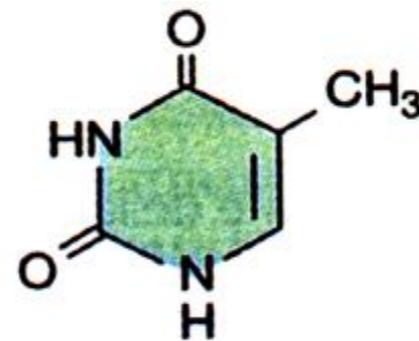
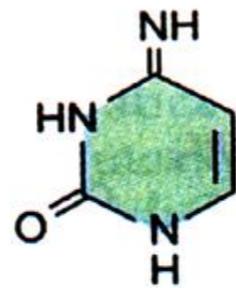
Adenina



Forma iminica



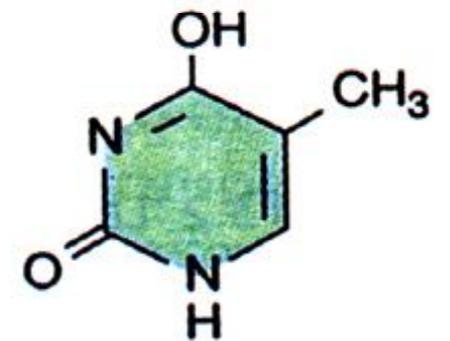
Citosina



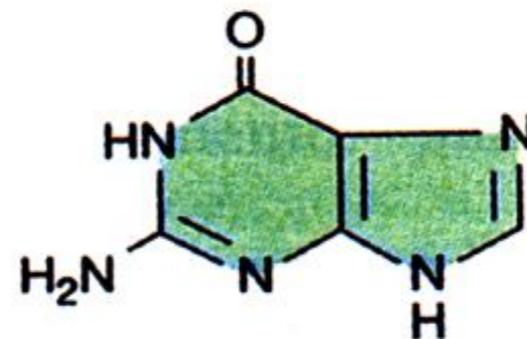
Forma chetonica



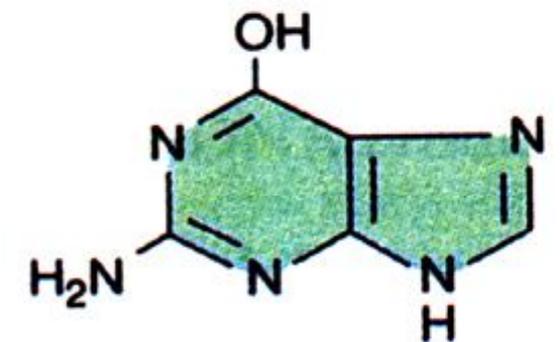
Timina



Forma enolica



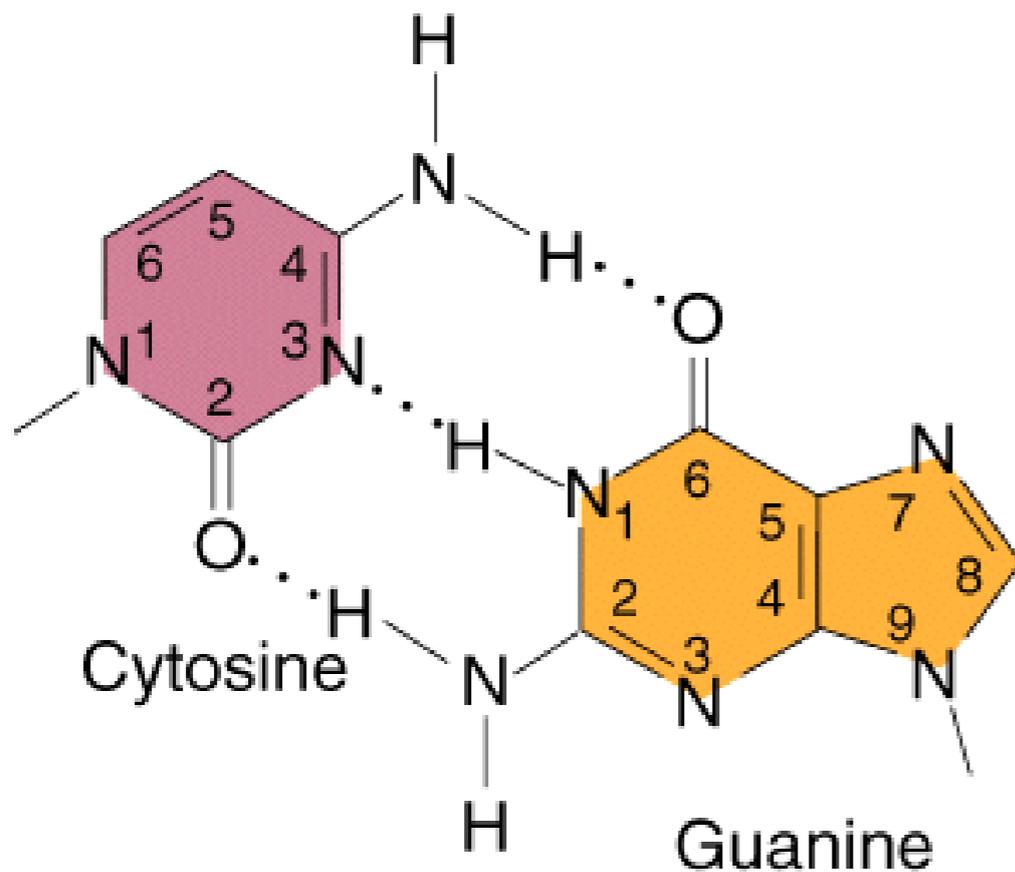
Guanina



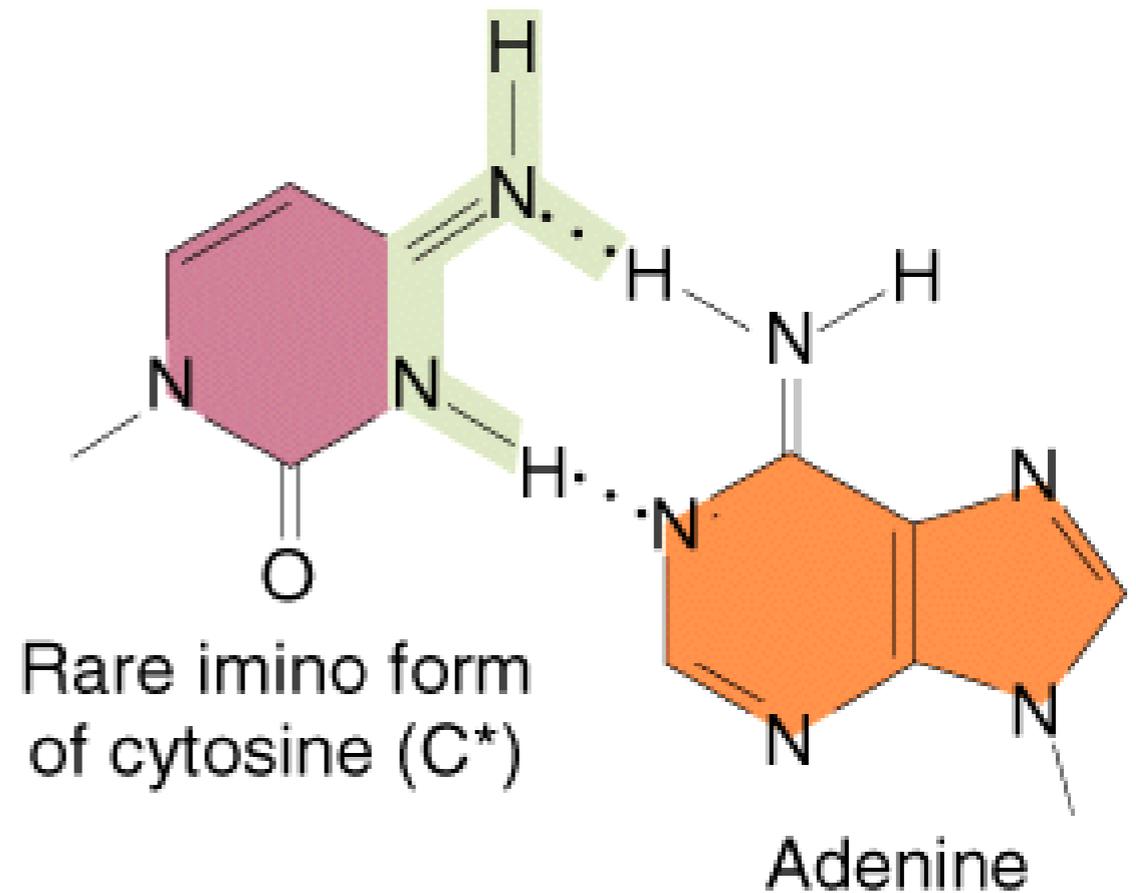
# Mismatching base pairs

Alcuni mutageni ambientali, come determinate sostanze chimiche o radiazioni, possono influenzare il processo di tautomeria o aumentare la probabilità che una base assuma una forma tautomera piuttosto che un'altra. Questo può portare a cambiamenti nella struttura del DNA e favorire l'insorgenza di mutazioni.

Tra le basi del DNA la **citocina** è quella più suscettibile all'azione di composti chimici quindi geni ricchi in coppie di basi C/G presentano una maggiore frequenza di mutazione rispetto a quelli ricchi in A/T.



Tautomero aminico C-G



Tautomero iminico C-A

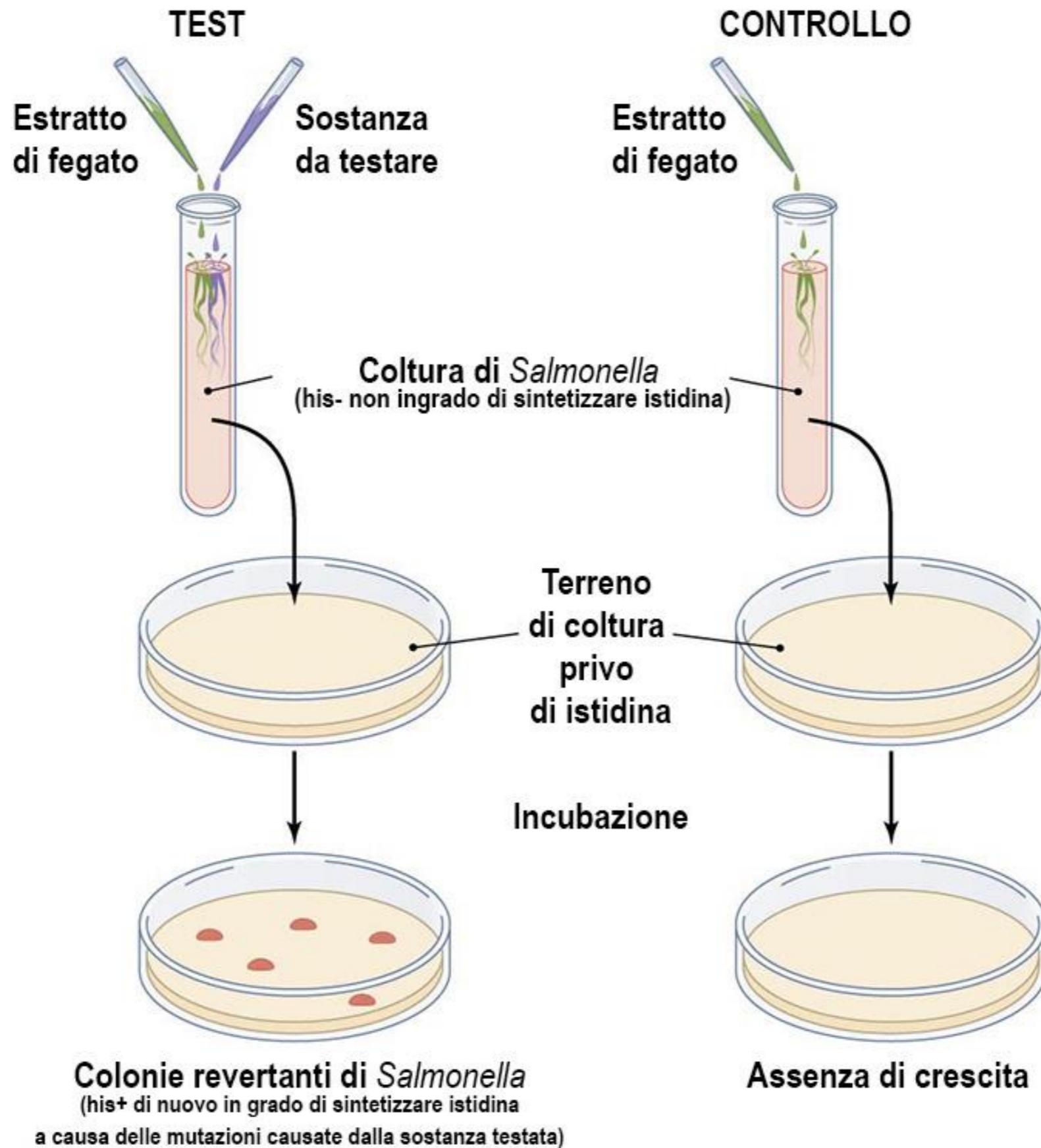
# Gli agenti mutageni

Gli agenti in grado di causare una mutazione nella sequenza del DNA sono **agenti mutageni**.

Gli agenti mutageni fanno parte degli agenti cancerogeni, ma non tutti i cancerogeni sono mutageni: un agente mutageno (**cancerogeno genotossico**) danneggia il DNA in termini di induzione di mutazioni o danneggiamento cromosomico mentre i **cancerogeni non genotossici** favoriscono la proliferazione della cellula con il DNA mutato che accumulerà poi altre mutazioni, acquisendo infine le caratteristiche di una cellula tumorale.

Il processo di cancerogenesi può richiedere molti anni, perciò non è facile stabilire quali agenti siano cancerogeni. Ciò è reso ancora più complicato dal fatto che siamo esposti nel corso della vita a moltissimi agenti contemporaneamente.

# Il test di Ames



# Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro

Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (International Agency for Cancer Research, IARC). La **IARC** valuta tutte le prove disponibili, studi scientifici e rapporti ufficiali, sul rischio cancerogeno associato ad agenti chimici, fisici e biologici, a miscele di composti (es. scarichi dei motori diesel), agli stili di vita (es. consumo di carni rosse) e a processi specifici (es. la distillazione del catrame). In base alla solidità delle prove, la IARC classifica gli agenti in gruppi:

**Gruppo 1** – sicuramente cancerogeno per l'uomo;

**Gruppo 2A** – probabilmente cancerogeno per l'uomo; gruppo

**Gruppo 2B** – forse cancerogeno per l'uomo;

**Gruppo 3** – non classificabile (le prove sono inadeguate);

**Gruppo 4** – non cancerogeno.

Una sostanza del gruppo 1 non è necessariamente più potente di una del gruppo 2, ma le evidenze a sostegno della cancerogenicità di un agente del gruppo 1 non lasciano spazio a dubbi, mentre nel caso di un agente del gruppo 2 sono più limitate.

# MUTAGENI AMBIENTALI

## MUTAGENI FISICI

Sono agenti fisici con attività mutagena alcuni tipi di radiazioni ionizzanti (raggi X, radiazioni alfa, beta e gamma) e i raggi ultravioletti (UV).



## MUTAGENI CHIMICI

I mutageni chimici presentano affinità per le basi azotate del DNA, vi si legano, e ne possono determinare l'appaiamento errato. Queste sostanze appartengono a diverse categorie: solventi (es. benzene), coloranti (es. ammine aromatiche), composti di metalli pesanti (es. composti del cromo esavalente), sostanze di origine naturale (es. aflatossina B1), sostanze prodotte nelle combustioni (es. idrocarburi policiclici aromatici), sostanze contenute nel fumo di sigaretta ecc.

## MUTAGENI BIOLOGICI

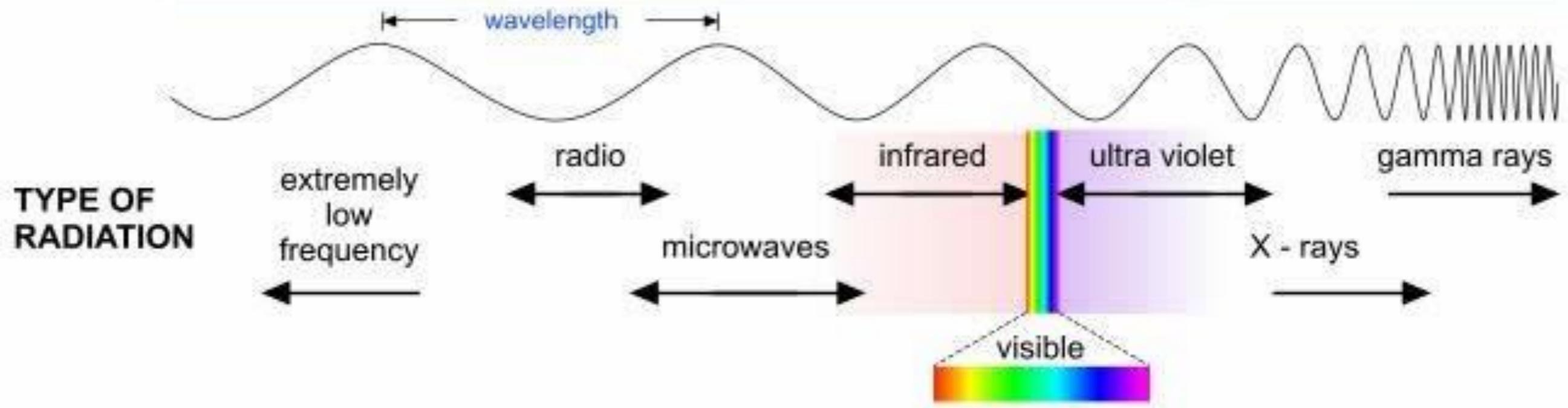
Alcuni virus possono causare tumori nell'essere umano. Questi *virus oncogeni* sono virus a DNA (virus dell'epatite B [HBV] e C [HCV], papillomavirus umano [HPV], virus di Epstein-Barr [EBV], virus del sarcoma di Kaposi etc, I virus oncogeni possono causare tumori perché i loro geni, talvolta integrati nel genoma della cellula, stimolano la proliferazione cellulare, aumentando il rischio di mutazioni secondarie e talvolta interagiscono con gli oncosoppressori. Un altro meccanismo della cancerogenesi virale, ma anche di quella provocata da altri microrganismi oncogeni quali ad esempio il batterio *Helicobacter pylori*, è la stimolazione cronica dell'infiammazione.

# MUTAGENI FISICI

## THE ELECTROMAGNETIC SPECTRUM

← increasing wavelength      increasing energy →

non-ionizing      ionizing



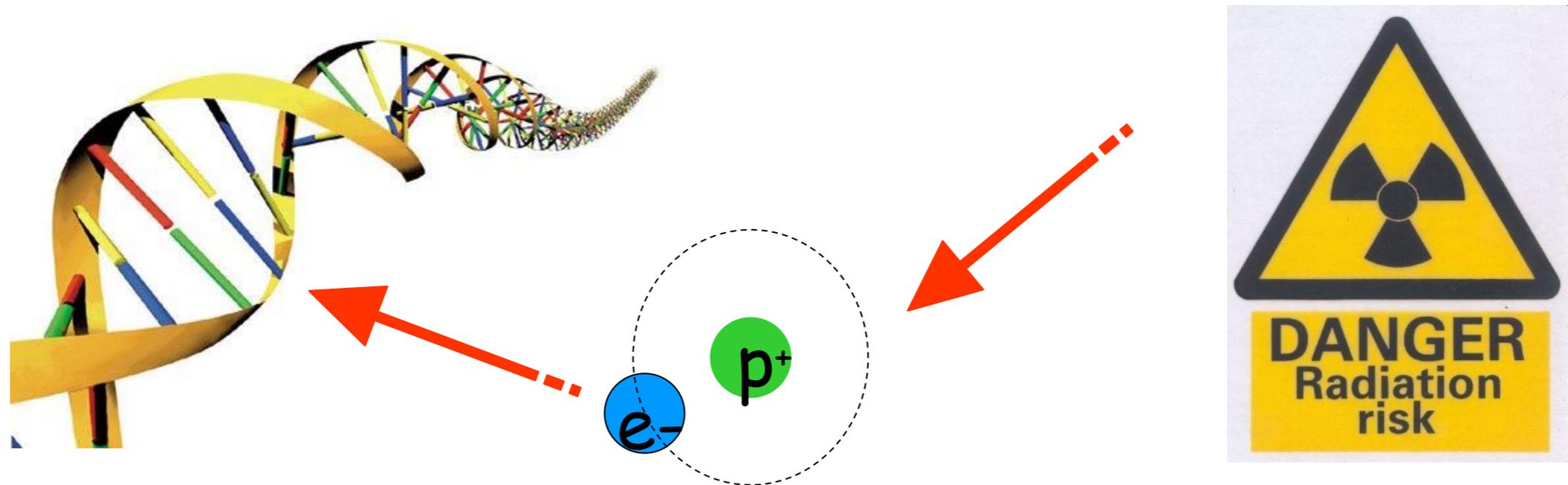
TYPE OF RADIATION

SOURCES

power lines	AM radio	FM radio TV	microwave oven	radiant heat	arc welding	medical X-rays	radioactive sources
							

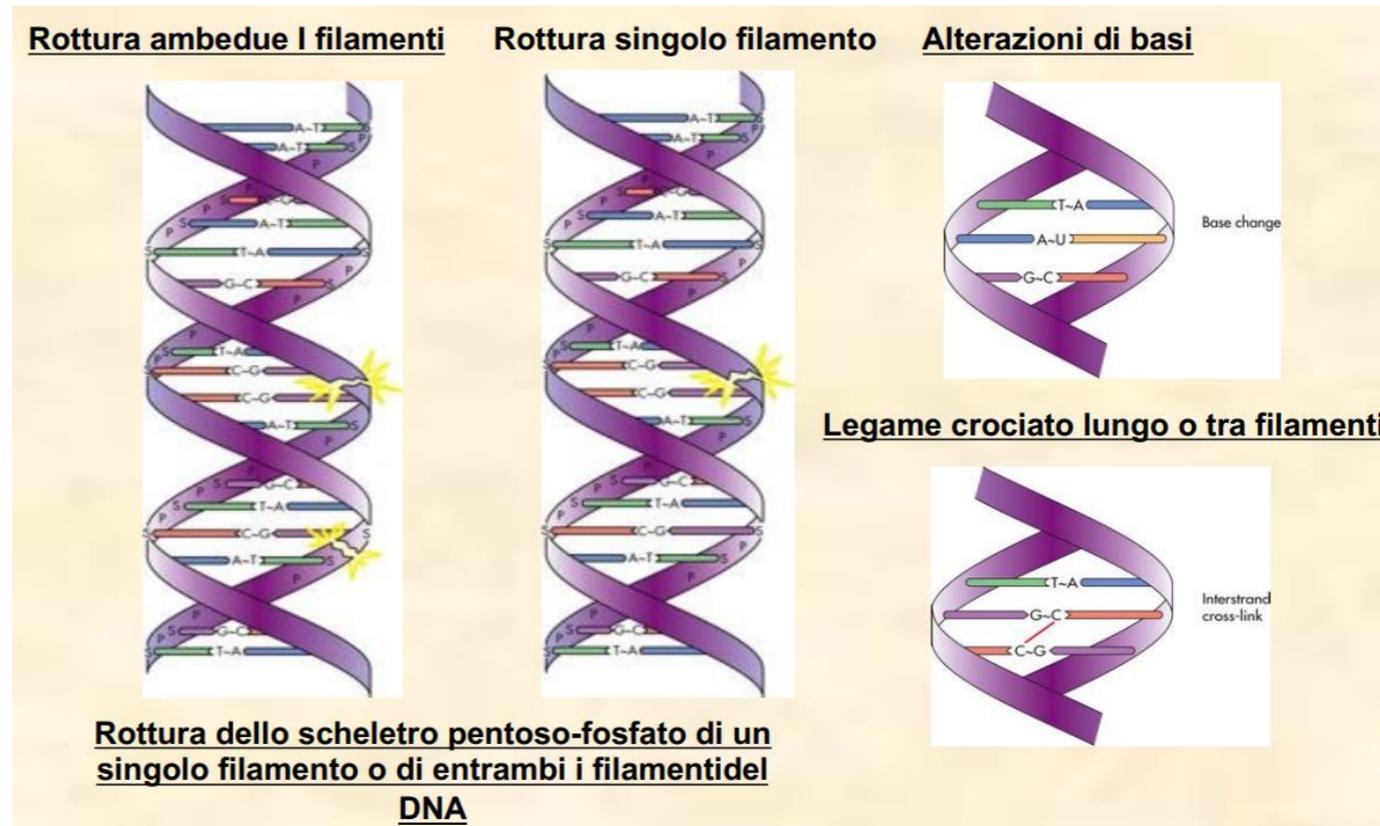
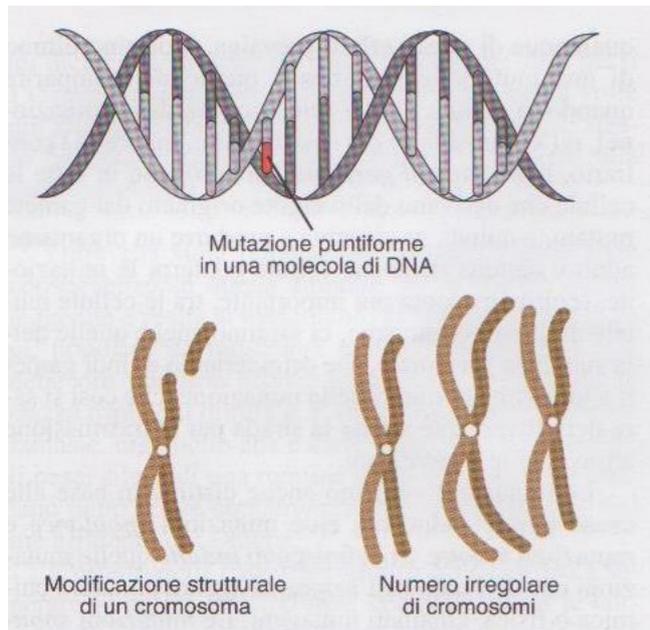
## Azione diretta e/o indiretta dei mutageni fisici

Quando le radiazioni agiscono direttamente sul materiale genetico (DNA) vengono definite ad **azione diretta**; quando invece le radiazioni agiscono su un altro tipo di molecole la quale, a loro volta, emettendo elettroni secondari interferiscono con il DNA, l'azione viene definita **indiretta**.



# Azione diretta

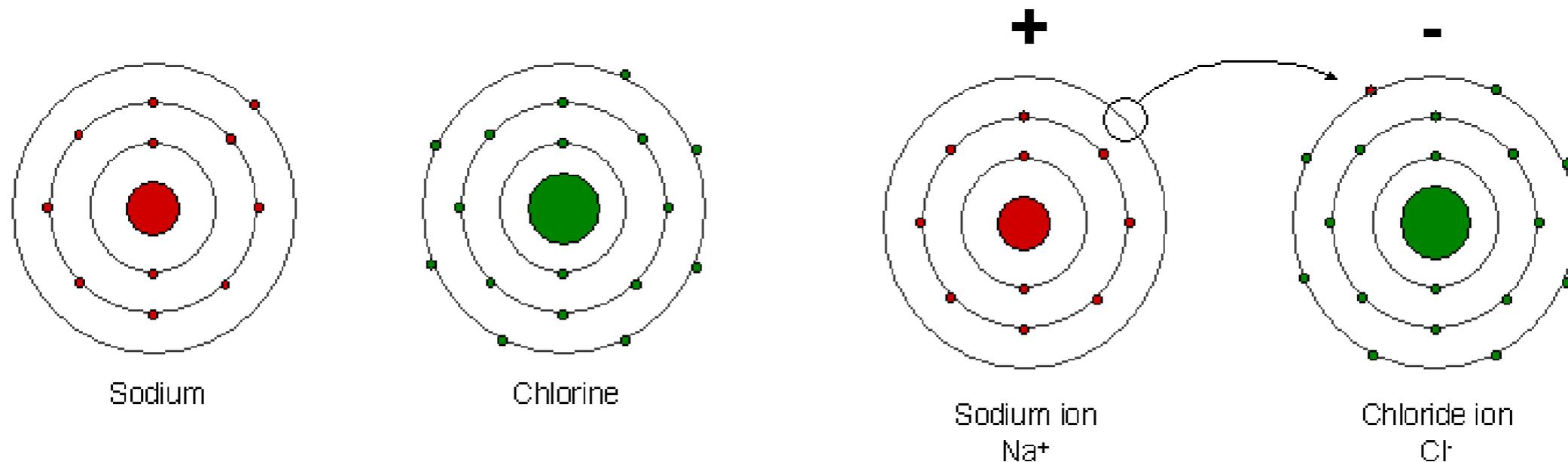
Le radiazioni ionizzanti (raggi x) e le radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti (UV), sono classificate come **agenti clastogeni**, ovvero capaci di indurre alterazioni nella struttura dei cromosomi.



# Azione indiretta

Le radiazioni ionizzanti interagiscono con la materia trasferendo l'energia che possiedono.

Quando l'energia trasmessa è molto elevata, allora si parla di **ionizzazione** della materia



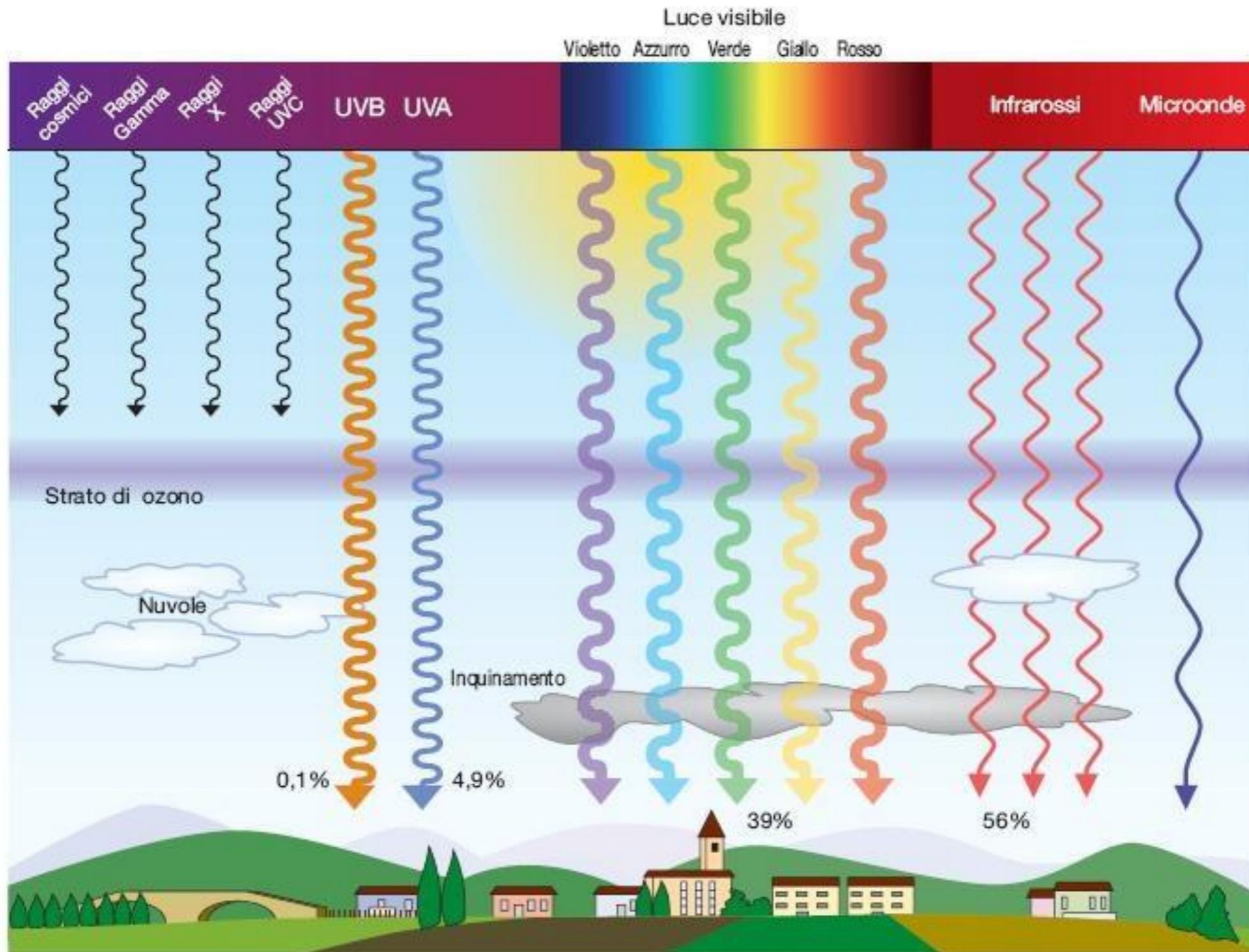
# Gli incidenti nucleari



Ghost from the past: encased in crumbling concrete, the deadly contents of Chernobyl's reactor number 4 still exert a far-reaching effect on the area.

La pericolosità di un composto radioattivo dipende da diversi fattori, tra cui il tipo di radiazione emessa, la quantità di materiale radioattivo coinvolto, la durata dell'esposizione e la via di esposizione (inalazione, ingestione, o esposizione esterna). Alcuni dei materiali radioattivi più pericolosi includono: Plutonio-239 Uranio-235, Iodio-131, Cesio-137, Stronzio-90, Radon-222.

# Le radiazioni ultraviolette



Rappresentazione delle radiazioni che raggiungono la superficie terrestre

Radiazioni ultraviolette: sono collocate tra la luce violetta fino alle frequenze di raggi X. Gli effetti biologici sono quasi completamente attribuibili alle reazioni fotochimiche.

# Effetti sul DNA delle radiazioni UV

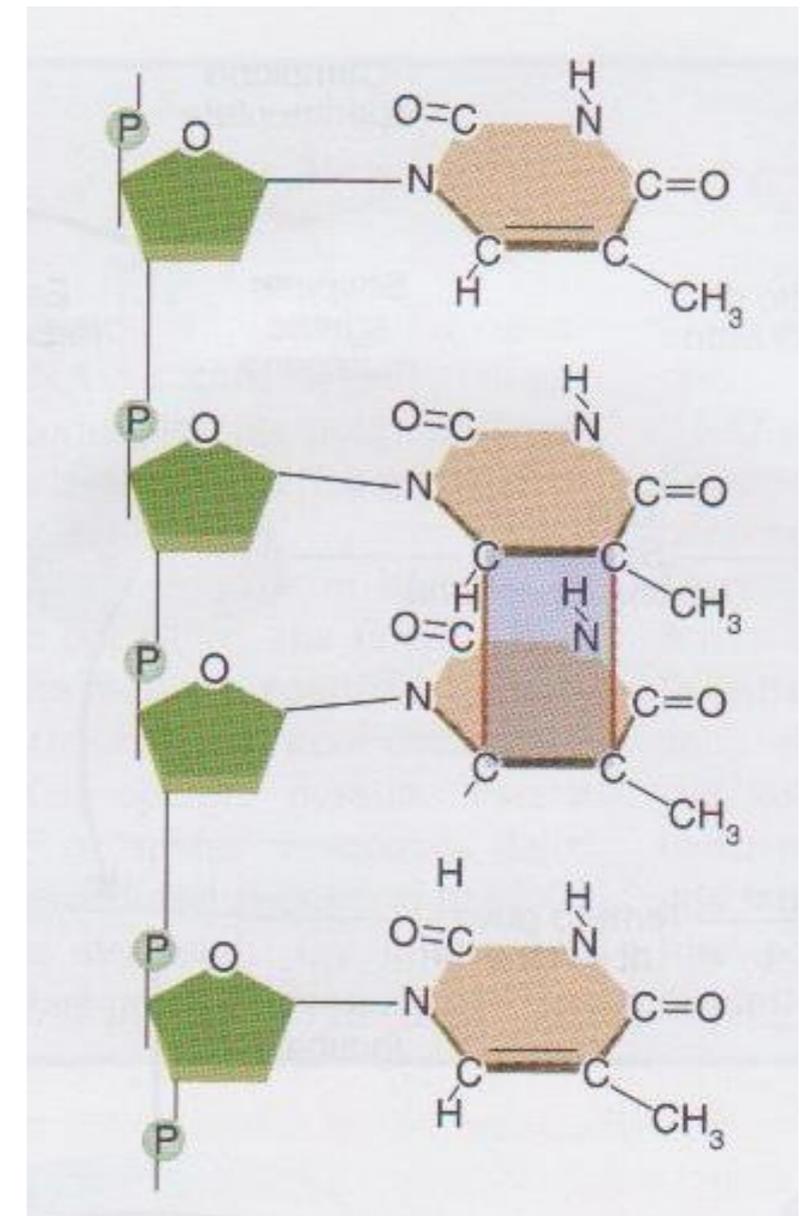
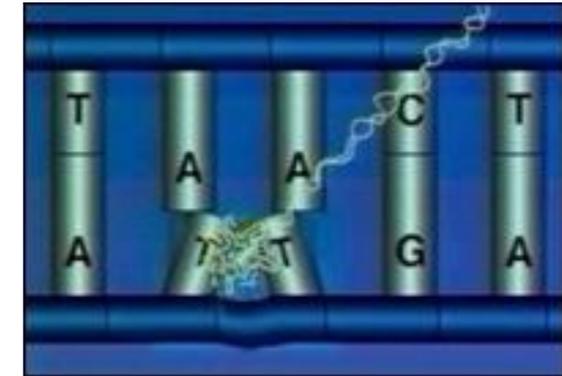
Gli acidi nucleici hanno un picco di assorbimento compreso tra 260 e 265 nm. A queste lunghezze d'onda si possono formare i seguenti complessi molecolari:

-Dimeri di timina

- Dimeri di citosina o dimeri timina-citosina

-Idrati di pirimidina e glicoli di timina: le pirimidine idrate (+ una molecola d'H<sub>2</sub>O) possono facilmente subire una transizione (timina in uracile o citosina)

-Metilazione del DNA (la met di sequenze CG nel gene p53 aumenta la probabilità di formazione dei dimeri di citosina negli "hot spots" mutazionali)



# Difetti di riparazione del DNA

## **Xeroderma pigmentosum:**

malattia genetica autosomica recessiva

**Causa:** incapacità di riparare i danni al DNA provocati dai raggi UV per l'inabilità ad operare il taglio che porta alla eliminazione del dimero di timina o altri danni da UV ed alla sua riparazione. Difetto nel sistema nucleotide excision repair (NER). Gene: ERCC4 o ERCC2.

**Estrema sensibilità della pelle ai raggi UV ed elevata incidenza di carcinomi della pelle e melanomi.**



# I MUTAGENI CHIMICI

I **mutageni chimici** sono sostanze in grado di indurre un'alta frequenza di mutazioni sul DNA a dosi anche molto basse. Le sostanze mutagene agiscono soprattutto a livello delle basi azotate provocando alterazioni piccole (ossidazioni, metilazioni, ecc) o grandi (addotti, rotture, sostituzioni.. ). Molte delle sostanze mutagene sono collegate con la cancerogenicità visto che il bersaglio più sensibile a queste sostanze è il DNA. I **cancerogeni diretti** sono attivi così come sono, mentre i **cancerogeni indiretti** danno origine al cancerogeno vero e proprio quando vengono metabolizzati.



# I MUTAGENI CHIMICI

The first report of mutagenic action of a chemical was in 1942.

There are many hundreds of known chemical mutagens.

Chemical mutagens are categorized into four general groups, based on the mechanism by which they interact with DNA.

- Base analogs

- Base altering chemicals

- Intercalating agents

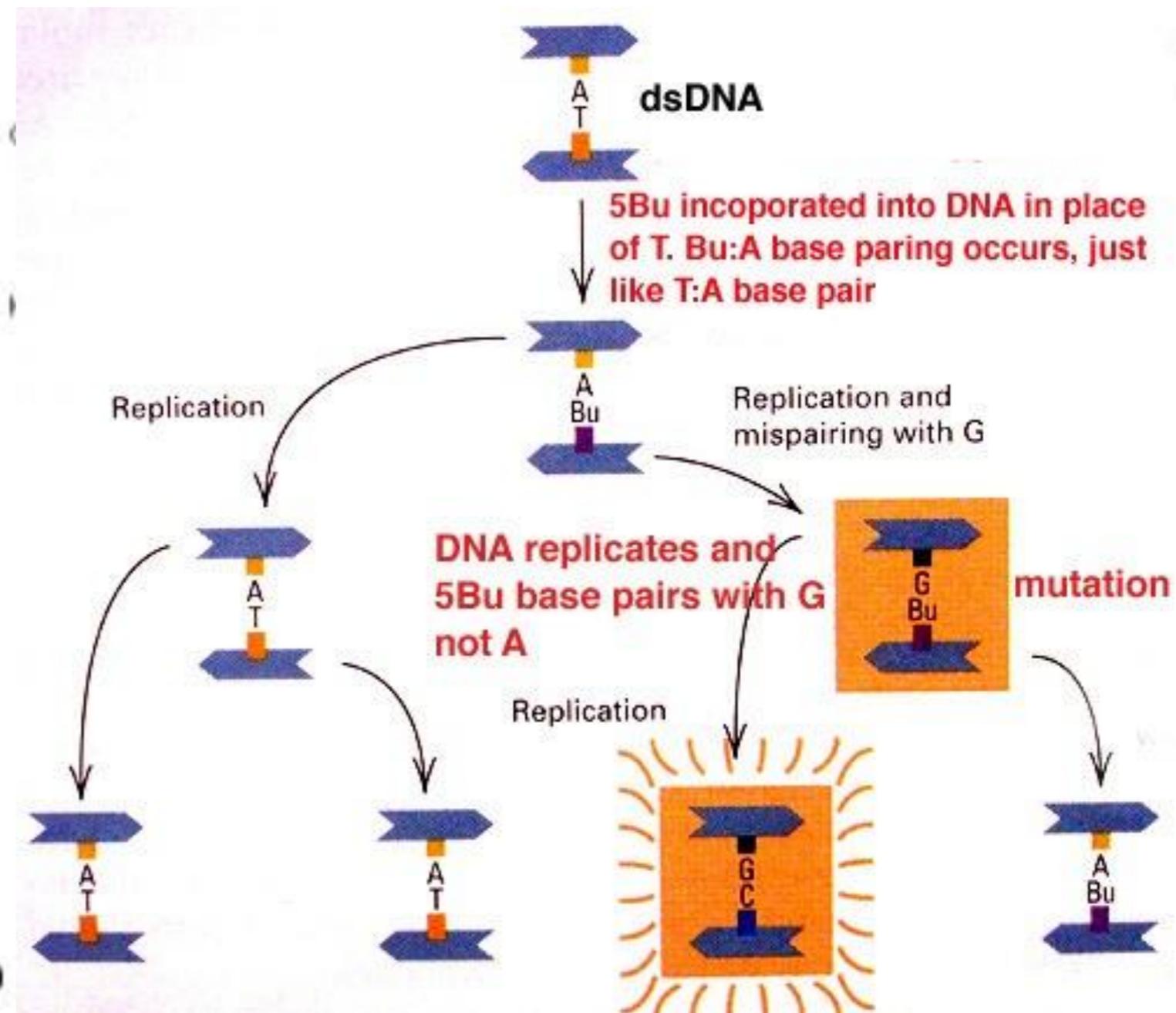
- Agents altering DNA structures

# Agenti chimici analoghi delle basi

These chemicals structurally resemble purines and pyrimidines and may be incorporated into DNA in place of the normal bases during DNA replication:

**bromouracil (BU)**--artificially created compound extensively used in research.

Resembles thymine (has Br atom instead of methyl group) and will be incorporated into DNA and pair with A like thymine. It has a higher likelihood for tautomerization to the enol form (BU\*)



# Agenti chimici intercalanti

acridine orange, proflavin, ethidium bromide

All are flat, multiple ring molecules which interact with bases of DNA and insert between them.

This insertion causes a "stretching" of the DNA duplex and the DNA polymerase is "fooled" into inserting an extra base opposite an intercalated molecule.

The result is that intercalating agents cause frameshifts.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Type of mutagen	Chemical action of mutagen
-----------------	----------------------------

(c) Insert between bases:  
Intercalating agents



Proflavin



Intercalated proflavin molecules

Proflavin intercalates into the double helix. This disrupts DNA metabolism, eventually resulting in deletion or addition of a base pair.

# Agenti che alterano la struttura del DNA

This is a "catch-all" category which includes a variety of different kinds of agents. These may be:

--large molecules which bind to bases in DNA and cause them to be noncoding--referred as "bulky" lesions.

--agents causing intra- and inter-strand crosslinks (eg. **psoralens**--found in some vegetables and used in treatments of some skin conditions)

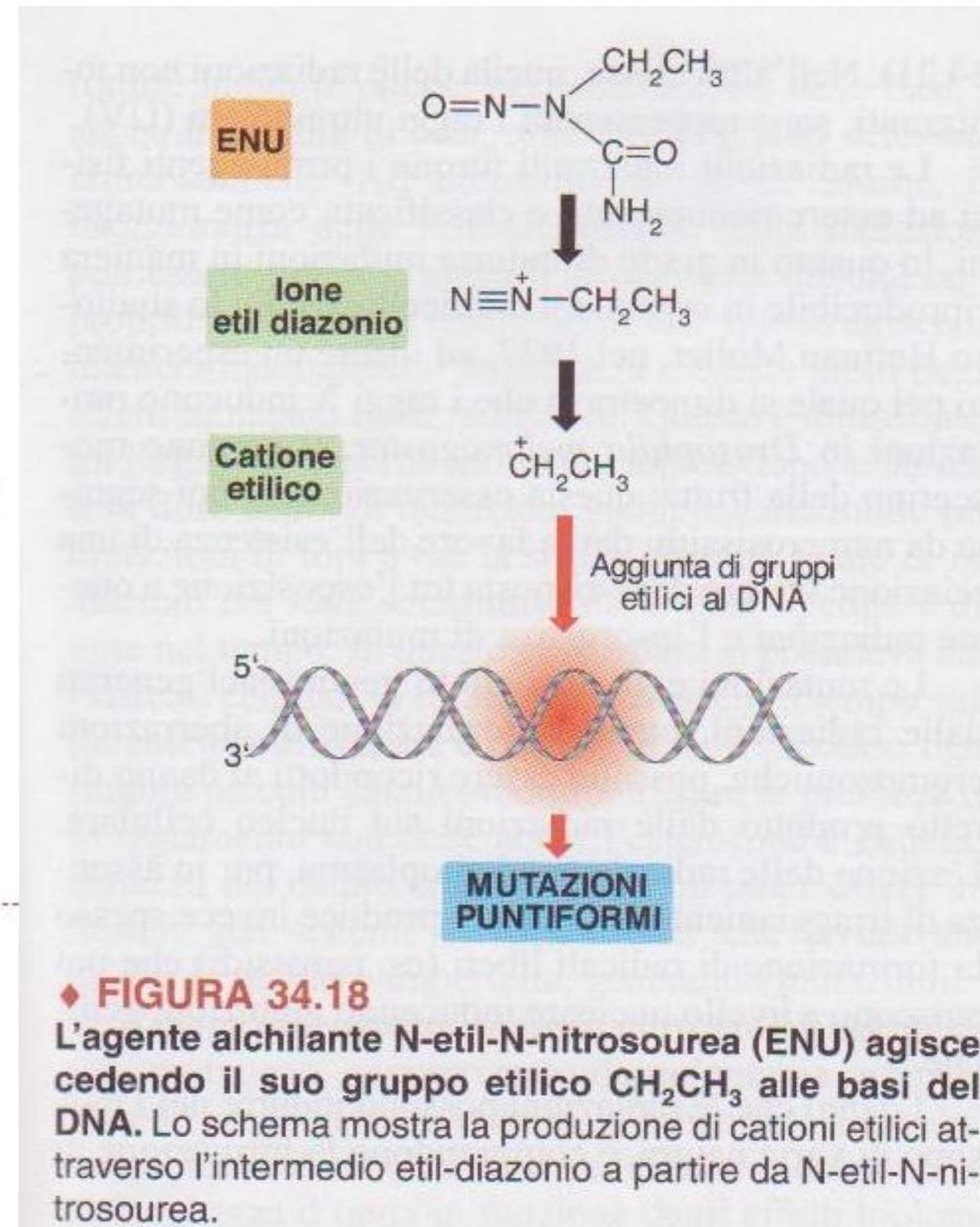
--chemicals causing DNA strand breaks (eg. **peroxides**)

# Agenti chimici che alterano le basi del DNA

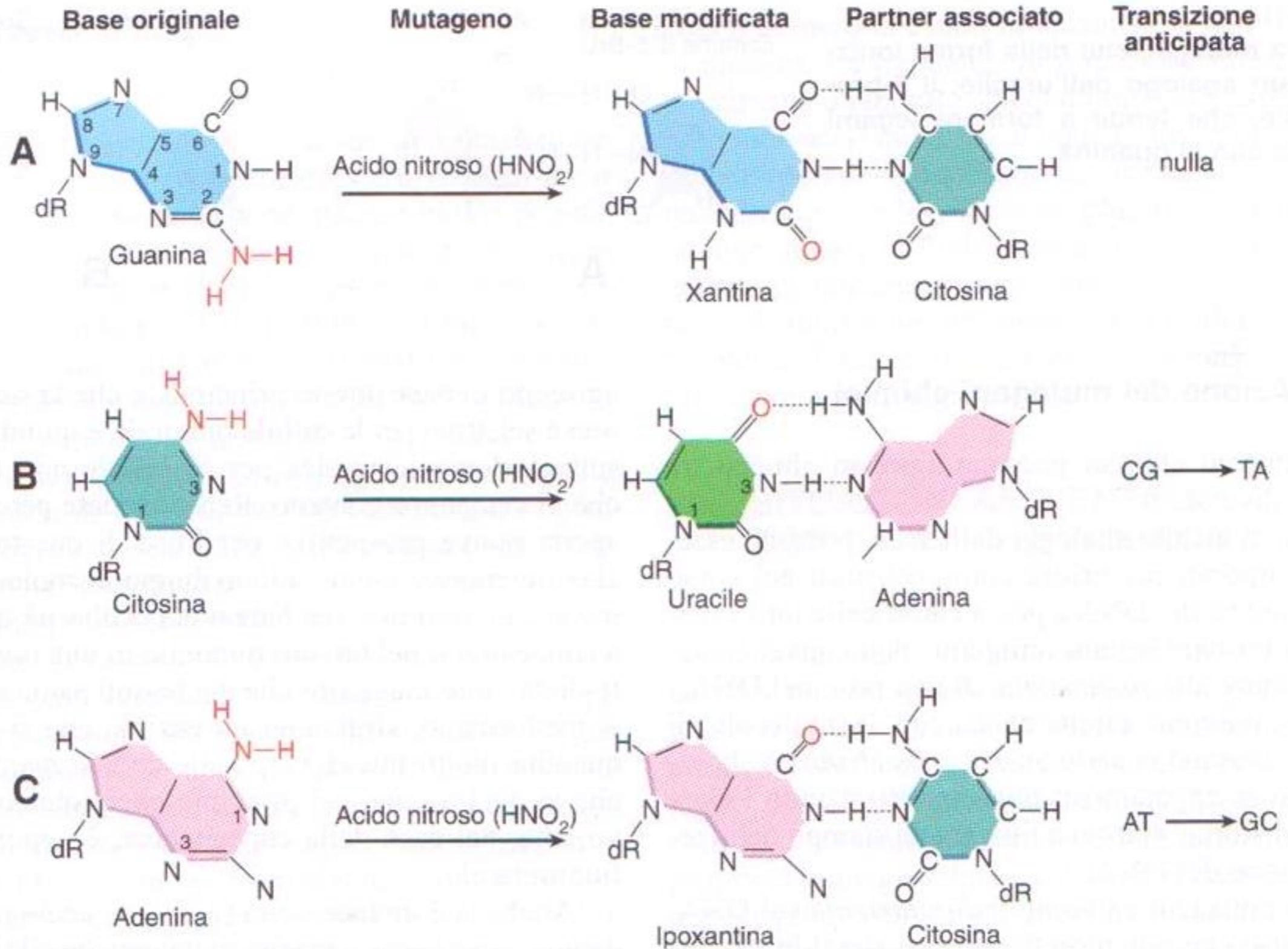
## 2. Chemicals which alter structure and pairing properties of bases:

It includes:

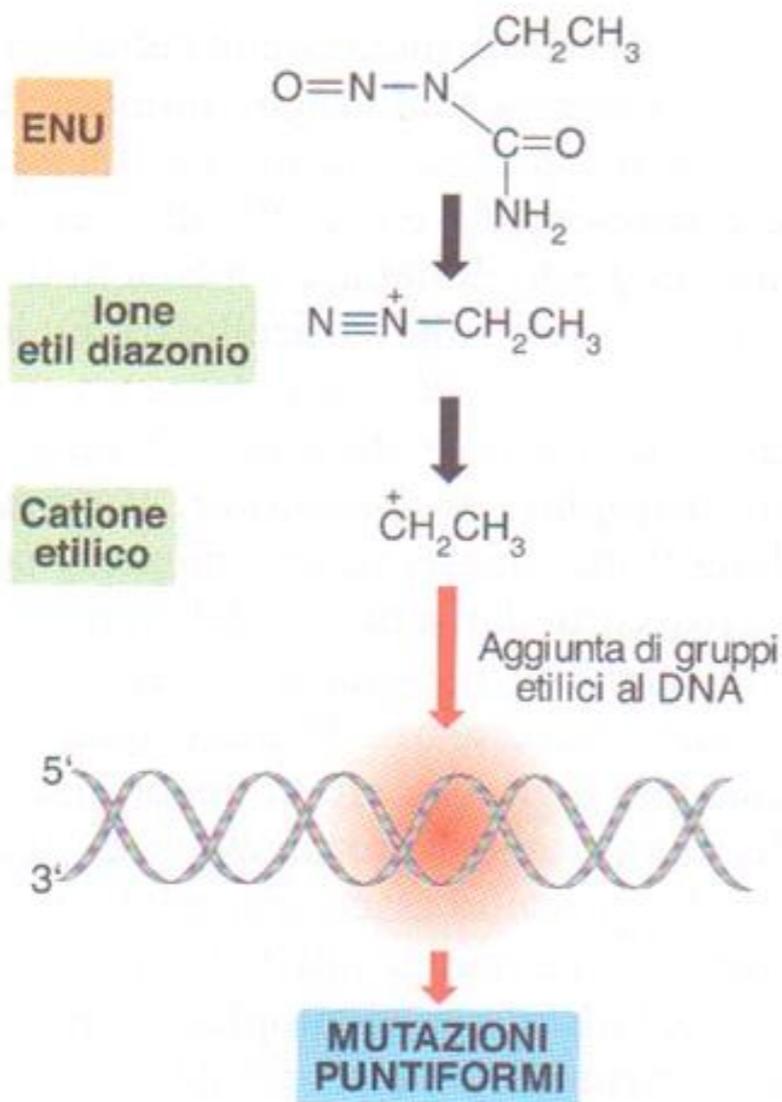
- hydroxylating agent (add OH-group to C)
- alkylating agent such as EMS (ethylmethane sulfonate); chemical mutagens that react with bases and add methyl or ethyl groups
- deaminating agent such as nitrous acid; -formed by digestion of nitrites (preservatives) in foods. It causes C to U, C to T, and A to hypoxanthine deaminations. Deamination by nitrous acid, causes transitions.



# Agenti deaminanti



# Agenti alchilanti



◆ FIGURA 24.18

L'agente alchilante N-etil-N-nitrosourea (ENU) agisce cedendo il suo gruppo etilico  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  alle basi del DNA. Lo schema mostra la produzione di cationi etilici attraverso l'intermedio etil-diazonio a partire da N-etil-N-nitrosourea.

Gli agenti alchilanti sono composti chimici che contengono gruppi alchilanti. Gli agenti alchilanti aggiungono gruppi  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ , ecc alchilando le basi (prevalentemente purine), e indebolendo i legami n-glicosidici. Siti G-G sono punti caldi

Questi composti sono spesso utilizzati in vari settori industriali, come la produzione di prodotti chimici, farmaci, pesticidi, e plastiche. Gli agenti alchilanti possono anche essere presenti in alcuni solventi e carburanti.

## Farmaci contenenti gruppi alchilanti

**Gli agenti alchilanti presenti nei farmaci** sono comunemente utilizzati in chemioterapia per trattare il cancro. Questi composti agiscono interferendo con il normale processo di divisione cellulare, mirando a bloccare la crescita delle cellule tumorali.



Gli agenti alchilanti nei farmaci chemioterapici possono causare effetti collaterali significativi a causa della loro azione non selettiva sulla divisione cellulare. Questi effetti possono includere danni alle cellule normali in rapida crescita, come quelle nel midollo osseo e nei follicoli piliferi, causando anemia, leucopenia e alopecia.

# Pesticidi contenenti gruppi alchilanti

I **pesticidi alchilanti** sono composti che contengono gruppi alchilanti e vengono utilizzati per controllare i parassiti nelle coltivazioni. Alcuni pesticidi alchilanti possono includere composti come il metam-sodio, il metam-potassio e il cloropicrina. Il metam-sodio e il metam-potassio, sono utilizzati come nematicidi e fungicidi

È importante notare che l'uso di pesticidi alchilanti deve essere attentamente gestito per minimizzare gli impatti ambientali e per garantire la sicurezza nella produzione alimentare. Gli organismi di regolamentazione e le pratiche agricole sicure spesso definiscono le linee guida per l'uso responsabile dei pesticidi alchilanti e di altri prodotti chimici agricoli.



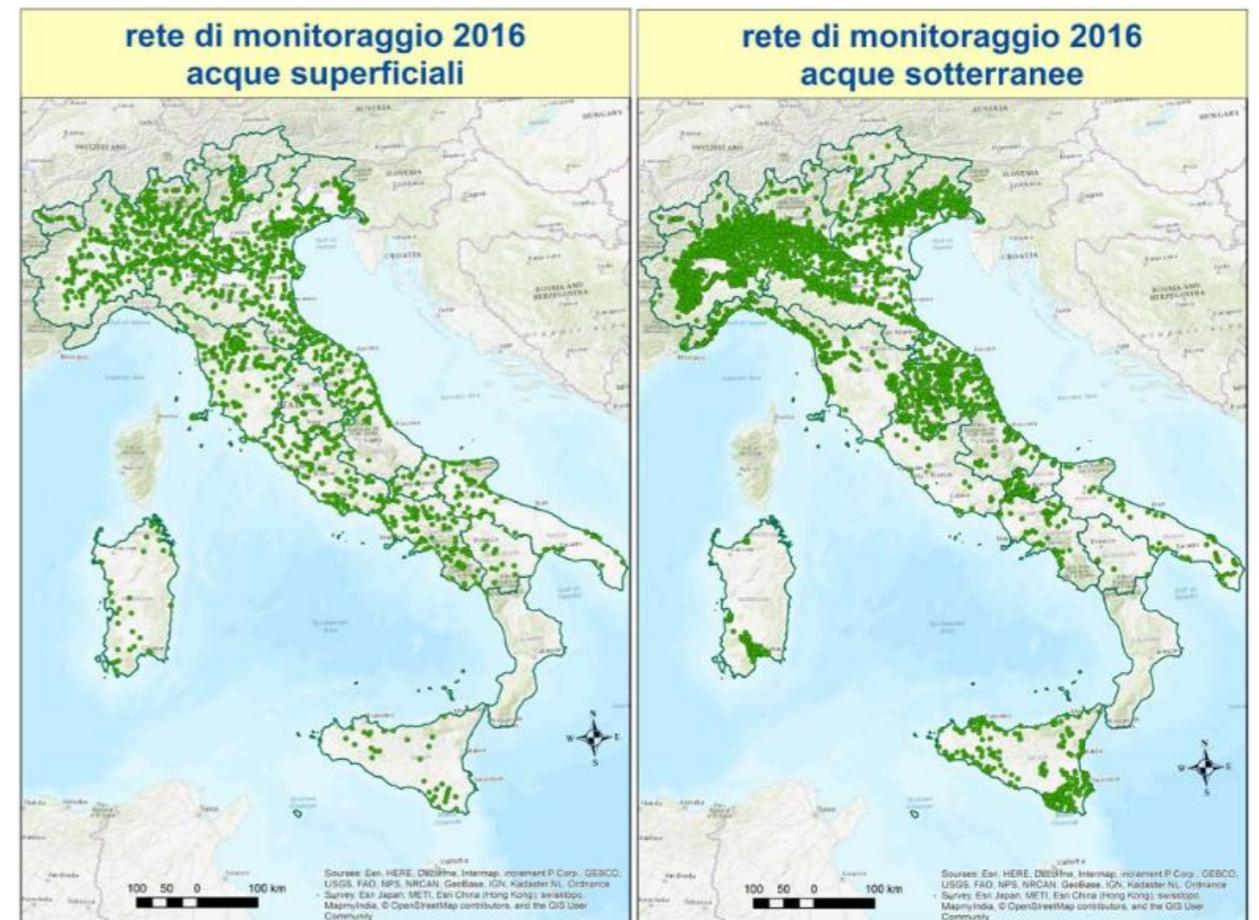
# I pesticidi



**L'esposizione a pesticidi** comporta non solo gravi ed irreversibili alterazioni a carico dell'ambiente, dei suoli, degli ecosistemi e di svariate forme di vita, ma si correla anche a gravi conseguenze sulla salute umana.

Questi effetti, dapprima evidenziatisi per esposizioni professionali, riguardano oggi tutta la popolazione umana, stante l'utilizzo sempre più massiccio e diffuso di questi prodotti in ogni parte del pianeta e la loro presenza costante in **aria, acqua, suolo, cibo e nello stesso latte materno**.

In oltre **1/3 degli alimenti** che portiamo in tavola sono presenti pesticidi sotto forma di multi-residuo (contemporanea presenza di più pesticidi nello stesso campione).

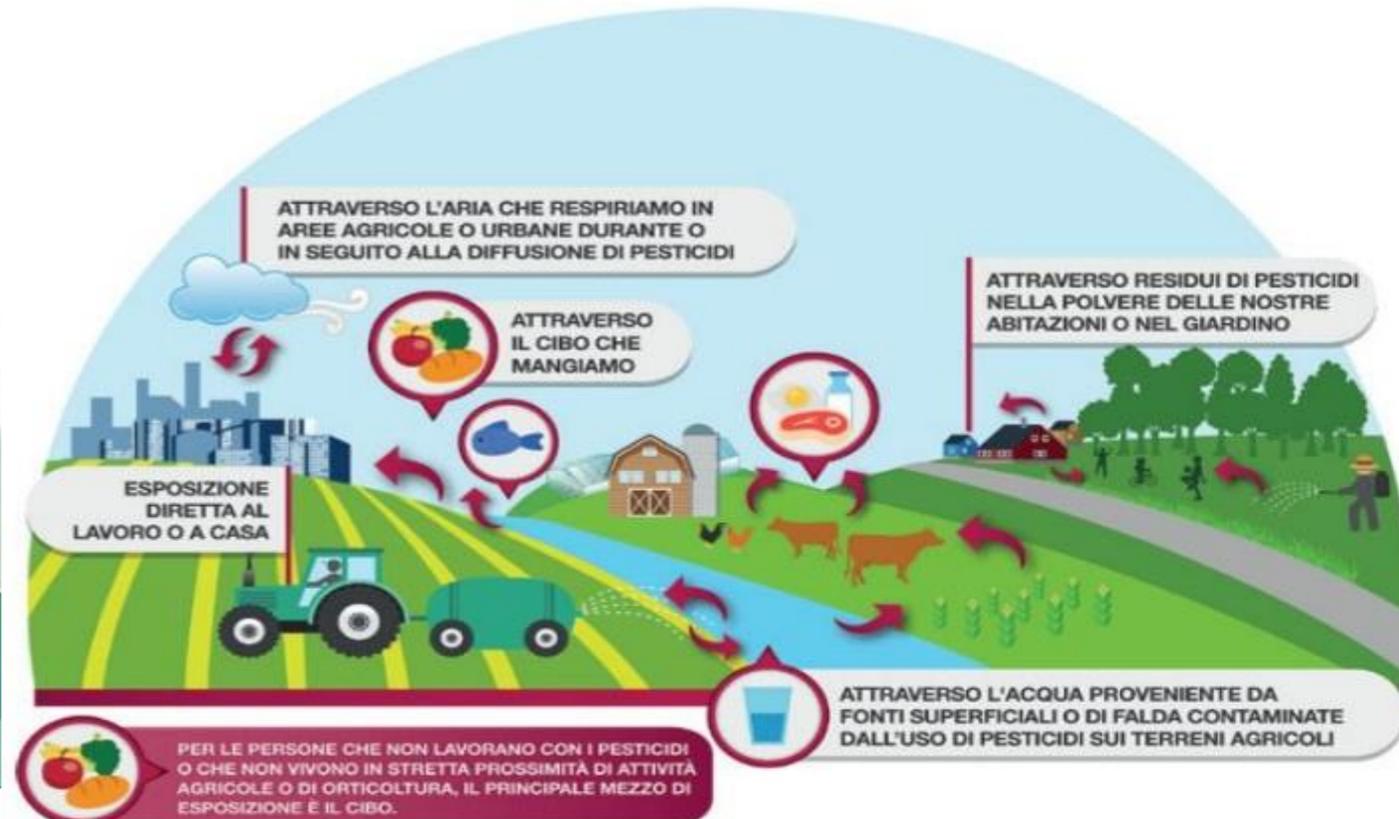
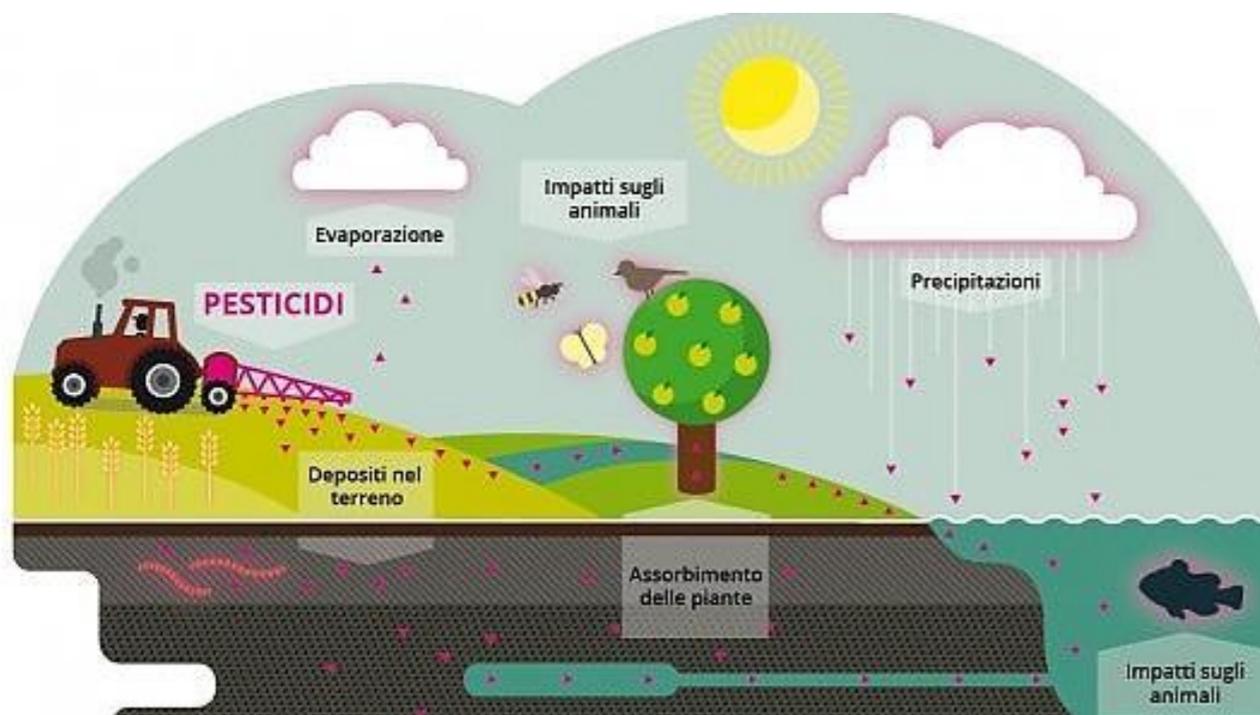


**Rapporto nazionale pesticidi nelle acque, svolto negli anni 2015-2016. Trovati 259 pesticidi nelle acque italiane.**

# L'esposizione ai pesticidi

**L'esposizione cronica** a pesticidi può comportare alterazioni del sistema nervoso, endocrino, immunitario, riproduttivo, renale, cardiovascolare e respiratorio.

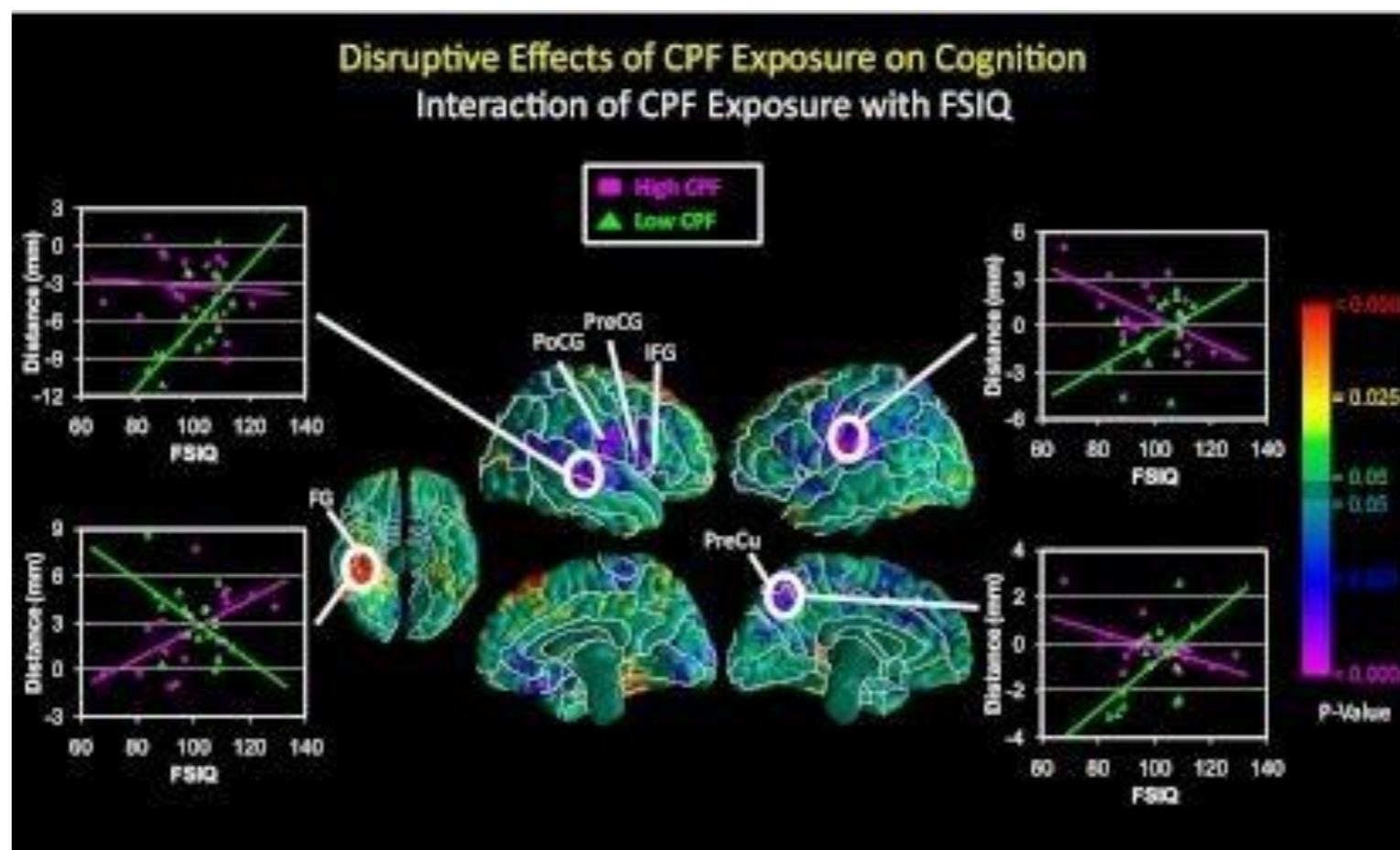
Vi è ormai evidenza di forte correlazione fra **esposizione a pesticidi** e **patologie** in costante aumento quali: cancro, malattie respiratorie, patologie metaboliche, neurodegenerative, polmonari, cardiovascolari, renali, disordini riproduttivi, patologie autoimmuni, diabete, disfunzioni tiroidee e deficit della sfera cognitiva, comportamentale, sensoriale e motoria.



# Esposizione e rischio di deficit cognitivo

Si è dimostrato che i bambini con **livelli più alti** di tracce di metaboliti di **insetticidi** quali i derivati degli organofosforici presentano un **rischio quasi doppio** di sviluppare **deficit di attenzione** ed **iperattività** rispetto a quelli con livelli di “normale” contaminazione (Bouchard et al., 2010).

Un ampio studio di coorte condotto su **329 bambini** sottoposti all'età di 7 anni a valutazione del **Quoziente Intellettivo** (QI) ed in cui erano stati dosati metaboliti degli **organofosfati** sia sulle urine materne in gravidanza che successivamente nella prima infanzia, ha dimostrato per i bambini maggiormente esposti in utero una diminuzione fino a 7 punti del QI (Bouchard MF et al, 2011).



Anomalie cerebrali alla RMN in due gruppi di bambini con livelli più o meno elevati di Chlorpyrifos (Rauh et al., 2012)

# Plastiche contenenti alchilanti

Le plastiche che contengono alchilanti sono generalmente polimeri derivati da monomeri che contengono gruppi alchilanti. Uno dei polimeri più comuni che può contenere gruppi alchilanti è il **polietilene**. Il polietilene può essere ottenuto attraverso la polimerizzazione di monomeri come l'etilene, che ha una struttura alchilante. Le plastiche a base di polietilene sono comunemente utilizzate in vari settori, inclusi imballaggi, contenitori, sacchetti, bottiglie e altro ancora.

Il **polipropilene** è un altro polimero che può contenere gruppi alchilanti. Anche il polipropilene viene utilizzato in una vasta gamma di applicazioni, come imballaggi, tessuti, contenitori, oggetti di uso quotidiano e componenti automobilistici.

È importante notare che mentre le plastiche possono contenere gruppi alchilanti nei loro monomeri di base, in molti casi, il processo di polimerizzazione può alterare la struttura chimica in modo che il polimero finale non contenga più gruppi alchilanti liberi.



# Il bisfenolo A (BPA)

Il bisfenolo A (BPA) è una sostanza chimica di sintesi prodotta dalla reazione tra due fenoli e una molecola di acetone. Il BPA è componente di base per la produzione del policarbonato, una plastica ampiamente utilizzata nella fabbricazione dei comuni beni di consumo. Il bisfenolo A (BPA) è usato in associazione con altre sostanze chimiche (ftalati, ritardanti di fiamma etc...) per fabbricare plastiche e resine.

Il BPA è stato identificato come **interferente endocrino**, e disturba le funzioni del nostro sistema endocrino comportandosi per alcuni aspetti in modo simile a un estrogeno naturale, il 17- $\beta$ -estradiolo. Il BPA è la causa di un aumento delle problematiche legate alla riproduzione, tra cui l'alterazione del ciclo ormonale.

In una ricerca del 2013 si è dimostrato che l'esposizione in utero di questi interferenti endocrini aumenta la predisposizione al cancro al seno. Altri studi hanno dimostrato come il BPA promuova la proliferazione di cellule cancerogene alla prostata, alle ovaie e al colon. In molti studi si è dimostrato che il trattamento delle cellule con BPA sopprime la capacità di riparare il DNA



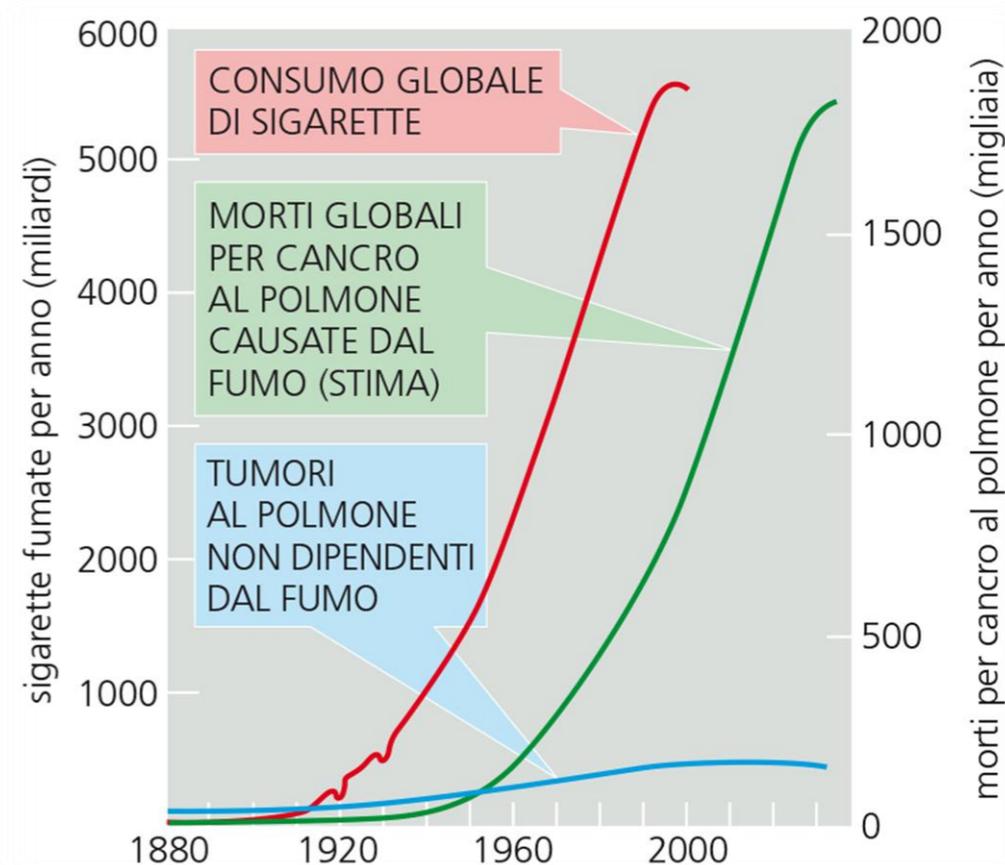
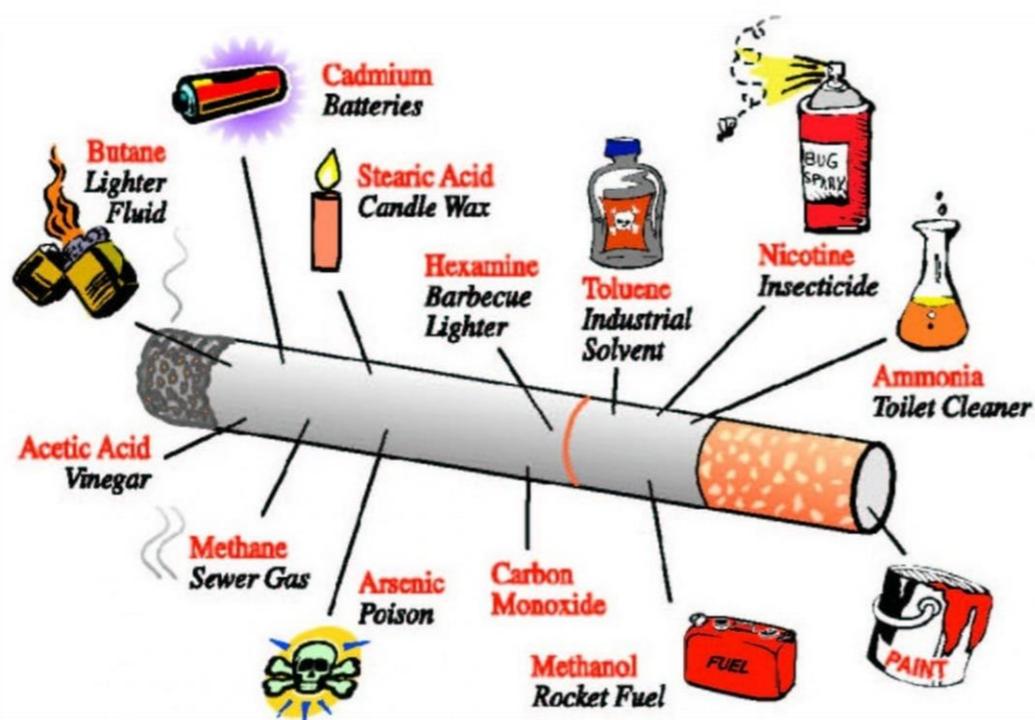
No.	Mutagen	Characteristics	Note
1.	Nitric Acid (HNO <sub>2</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deamination of adenine and guanine so that it disturbs the process of replication and transcription</li> <li>• Mutagen against bacteria, fungi, and virus</li> </ul>	Mostly used as food preservative, e.g. meat, fish, and cheese
2.	Bróm-Uracil (Bu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mimic of timin, so when attaching to DNA strand will couple to adenine</li> <li>• Disturb the process of replication and transcription</li> </ul>	During transcription, Bu will print guanine instead of adenine
3.	Hidroxilamine (NH <sub>2</sub> OH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causing mutation and aberration on the cell culture of human, mouse, bacteria, and fungi</li> <li>• Disturb the process of replication and transcription because of the ability to couple with timine and guanine</li> </ul>	Mostly used in industry of textile, paper, photo, glue, and paint
4.	Peroxide (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causing mutation on <i>oncom</i> bacteria and fungi and aberration on mouse</li> </ul>	Mostly used in industry of wood, rubber, plastic, flour, and cosmetics
5.	Acridine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Able to insert between nitrogen base pair and make the DNA strand stiff</li> <li>• Causing addition and deletion in replication</li> </ul>	

# Mutageni coi quali si può entrare in contatto comunemente

Mutageno	Sorgente
Aflatossina B	Funghi che crescono sulle arachidi e altri alimenti
2-amino-5-nitrofenolo	Componenti di tinture per capelli
2,4-diaminoanisole	"
2,5-diaminoanisole	"
2,4-diaminotoluene	"
p-fenilendiammina	"
Furilfuramide	Additivo alimentare
Nitrosammine	Pesticidi, erbicidi, fumo di sigaretta
Proflavine	Antisettico in medicina veterinaria
Nitrito di sodio	Carni affumicate
Tris (2,3-fosfato dibromopropile)	Ritardante alla fiamma in pigiameria per bambini

# AGENTI MUTAGENI PRESENTI NEL FUMO DI SIGARETTA

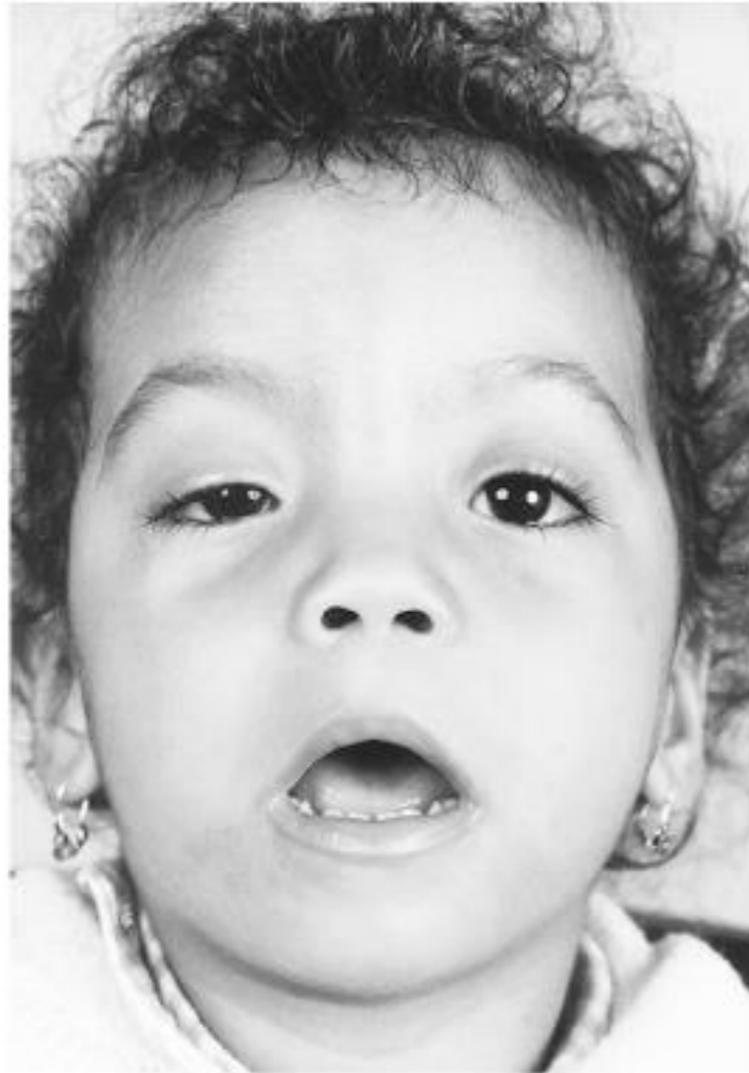
- 1. Benzopirene:** Questa sostanza chimica è presente nel fumo di sigaretta ed è nota per essere un potente mutageno. Si forma durante la combustione del tabacco e può legarsi al DNA, causando danni.
- 2. Nitrosammine:** Queste sostanze chimiche cancerogene si formano durante la combustione del tabacco. Le nitrosammine sono conosciute per causare danni al DNA e aumentare il rischio di cancro.
- 3. Aromatici policiclici:** Questi composti sono formati durante la combustione incompleta del tabacco e sono noti per essere cancerogeni e mutageni.
- 4. Metalli pesanti:** Il fumo di sigaretta può contenere vari metalli pesanti come il cadmio, il nichel e il cromo, che possono avere effetti tossici sulle cellule e contribuire al danno al DNA.
- 5. Idrocarburi aromatici:** Alcuni composti aromatici come il benzene, il toluene e l'acenaftilene sono presenti nel fumo di sigaretta e possono essere mutageni.
- 6. Radicali liberi:** Il fumo di sigaretta produce radicali liberi, che sono specie altamente reattive che possono danneggiare il DNA e contribuire al processo di invecchiamento cellulare.



# L'amianto, l'agente cancerogeno del terzo millennio



# La Sindrome alcolica fetale



Per gent. conc. di Dr. Marilyn Miller, University of Illinois at Chicago

**FIGURA 7.9** Una bambina affetta da sindrome alcolica fetale che mostra le anomalie facciali caratteristiche di questa patologia: naso piatto e occhi malformati.

L'esposizione del feto all'alcol è uno dei problemi teratogenici più diffusi ed è la causa principale ed evitabile dei difetti del nascituro. Il consumo di alcool durante la gravidanza può determinare aborto spontaneo, ritardo della crescita, deformità facciali, ritardo mentale e difficoltà di apprendimento. Negli USA gli individui affetti da ritardo mentale dovuto alla Sindrome alcolica fetale rappresentano l'11% dei ritardati mentali sottoposti a cure in strutture specializzate.