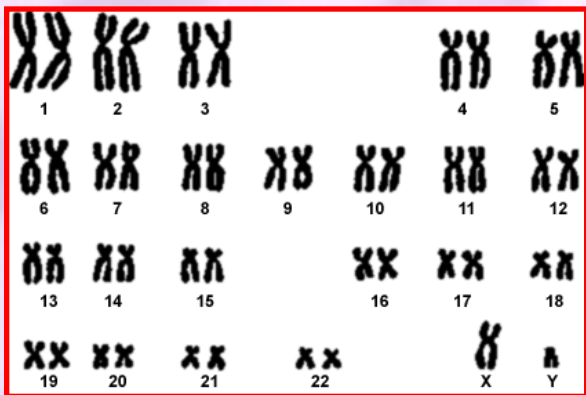




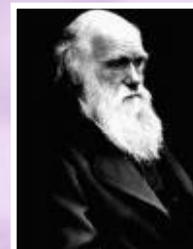
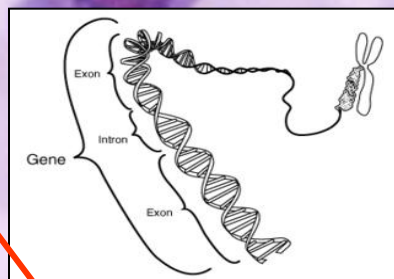
ADATTAMENTI GENETICI

(a lungo termine)

Risposte attuate dalla popolazione

Cambiamenti della struttura del genoma

La risposta adattativa consiste nel cambiamento del **tipo** di geni disponibili, accumulatisi per selezione



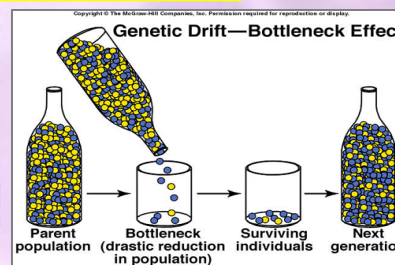
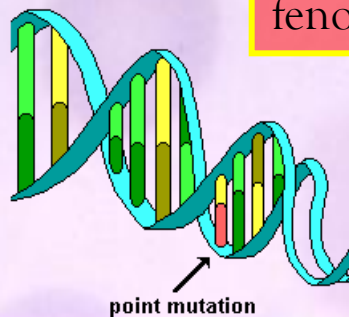
Mutazione

Selezione naturale

Flusso genico

Deriva genetica

Utilizzano
fenomeni di



GLI ELEMENTI CARATTERIZZANTI IL FENOMENO ADATTATIVO NEL CASO DELL'ADATTAMENTO GENETICO ALLA MALARIA

IN GENERALE	NEL CASO DELL'ADATTAMENTO GENETICO ALLA MALARIA
IL SOGGETTO che si adatta è costituito da...	... singoli individui ... POPOLAZIONI
IL FATTORE AMBIENTALE AVVERSO è un fattore ...	... BIOLOGICO (il plasmodio della malaria) ... ESTREMAMENTE INTENSO che ha agito PER MOLTE GENERAZIONI
LE RISPOSTE ADATTATIVE sono risposte ...	... culturali { a breve termine (es. farmaci) a lungo termine (es. bonifiche) } ... BIOLOGICHE { a breve termine (risposte immunitarie) a LUNGO TERMINE cioè risposte genetico-evolutive ... deliberate (o mirate), cioè culturali ... NON DELIBERATE (biologiche) ... ottimali ... NON OTTIMALI ... reversibili ... QUASI IRREVERSIBILI

CRITERI DI GIUDIZIO	VALUTAZIONI
COSTO Prezzo della protezione (in termini di "carico genetico" segregazionale)	ELEVATO (la frequenza degli omozigoti letali può addirittura superare l'1%)
BENEFICI Grado di protezione di cui godono <u>solo</u> gli eterozigoti FRAZIONE PROTETTA della popolazione: gli eterozigoti	Non assoluto Modesta (mai più del 25-30%)

Se frequenza omozigoti letali =1% sia ha $q=0,1$ e $p=0,9$ e quindi $2pq=0,18$ cioè 18%

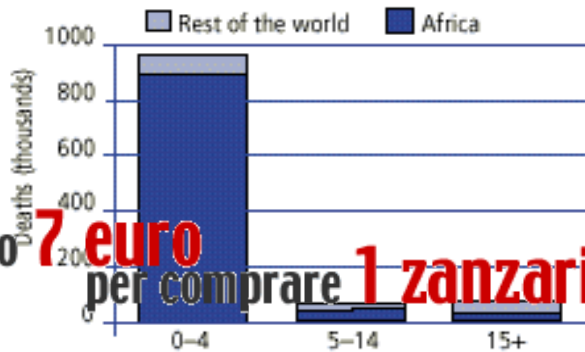
Se frequenza eterozigoti > 20% frequenza degli omozigoti letali >1% cioè

TROPPO ELEVATA!

Roll Back Malaria (RBM) è un'associazione internazionale, che conta più di 90 partners, lanciata dalla WHO nel 1998. La malaria uccide più di un milione di persone all'anno, specie bambini. "raggiungere l'azzeramento delle morti entro il 2015" fino ad arrivare alla graduale eliminazione della malaria. **"World malaria Day: 25 april"**

- 500 milioni di casi acuti di malaria all'anno
- più di 2 milioni di morti in un anno, specie bambini sotto i 5 anni
- 90% di morti in Africa, specialmente bambini

Most of the malaria burden is from deaths in young children



Bastano **7 euro** per comprare **1 zanzariera**

Malaria kills children in

Malaria Endemic Areas



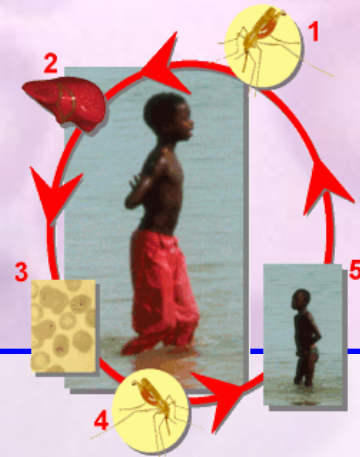
E' molto diffusa tra i 23,5° di latitudine Nord e i 23,5° Sud (aree intertropicali) ma casi sporadici (spesso stagionali) si riscontrano anche al di fuori di queste latitudini

- Chloroquine Sensitive Malaria
- Chloroquine Resistant Malaria
- Multi-Resistant Malaria

vivax e falciparum

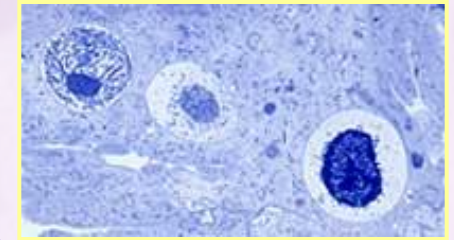
Figure 1.3

SCHEMA DELLE INTERAZIONI UOMO-PLASMODIO-ANOFELE E RAPPORTI CON L'AMBIENTE



PLASMODIO

P. vivax
P. ovalis
P. malariae
P. falciparum



UOMO

AMBIENTE

ANOFELE

A. maculipennis
A. gambiae
A. funestus



Roman agriculture tradition was restored by Benedictines; and again a conspicuous fall of malarial endemicity took place;

e) Hungarians and Normans invasions (924 and 1017, respectively) resulting into a new phase of abandonment of the Roman countryside and a new dramatic rise of malarial diffusion that lasted for about three centuries with virtually no effective measures at all;

f) new progressive lands colonization by Cluniacs first and Cistercians later (the Monks of valleys and marshes) leading again to a quite remarkable decrease of malaricity;

g) however, from the 16th century on, owing to the poor safety of people living in the countryside (due in turn to the political worsening of those times), once again its intensive depopulation—cause and effect of the agriculture decay and new rise of malaricity—occurred. Such high malarial morbidity was then going to persist all through the modern age, even though some improvement took place from the second half of the 18th century on.

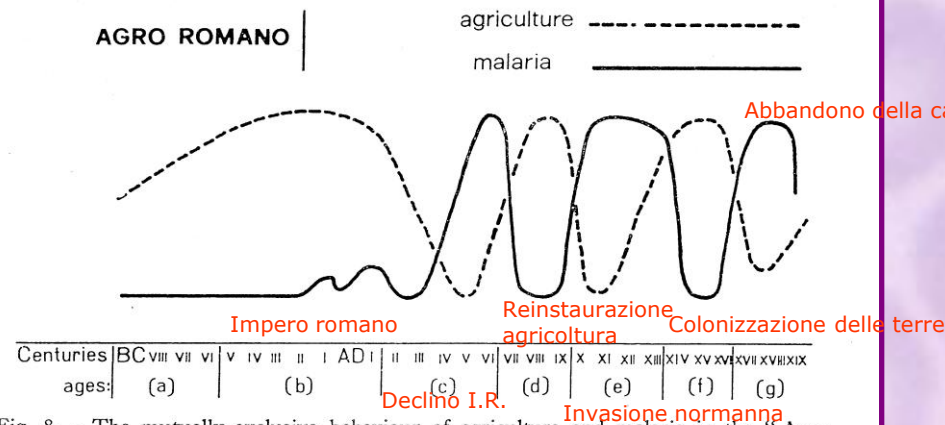


Fig. 8. — The mutually exclusive behaviour of agriculture and malaria in the "Agro Romano" for the last three thousand years [15].

Even if one were willing to put aside all that is known at present about the biology of malaria, still we may well say that such an impressive and consistent series of *post-hoc* would warrant the conclusion: *ergo propter hoc*. It is in fact very difficult indeed to find in the epidemiological and historical fields a demonstration more stringent and convincing than this of the relationships between type of civilization and diffusion of a disease.

This pattern, well documented for the Roman country-side, cannot as such be extrapolated to the whole Italian peninsula since the events of its various parts went on progressively diversifying from one another since the end of the Roman age. Only after the reunification of Italy much of the large heteroge-

**"Mutuo" comportamento
agricoltura-malaria**

Fattori che influenzano la trasmissione della malaria come parte di un sistema ecologico naturale

<u>Parassita</u>	Specie - ceppo- esigenze di temperatura per il ciclo estrinseco (nei vettori)
<u>Vettore</u>	Esigenze per la riproduzione – esigenze di temperatura e umidità – contatto con l'uomo – suscettibilità all'infezione – comportamento nella puntura e nel riposo – capacità di volo – distribuzione stagionale – diapausa – longevità – capacità di sviluppare certe reazioni
<u>Uomo</u>	Organizzazione sociale (urbana/rurale) – qualità delle abitazioni – del drenaggio – del rifornimento idrico ecc. – occupazione – tipo di agricoltura (irrigazione ecc.) – movimenti di popolazione (migrazione, nomadismo) – immunità – misure di intervento (sui parassiti, sui vettori o sull'ambiente)
<u>Ambiente fisico</u>	Temperatura – umidità – precipitazioni – vento – altitudine –topografia – falda idrica – suolo – uso di insetticidi
<u>Altri fattori biologici</u>	Predatori e parassiti dei vettori – agenti patogeni – genetica

LE DIFESE DEI GLOBULI ROSSI DI FRONTE ALLA MALARIA

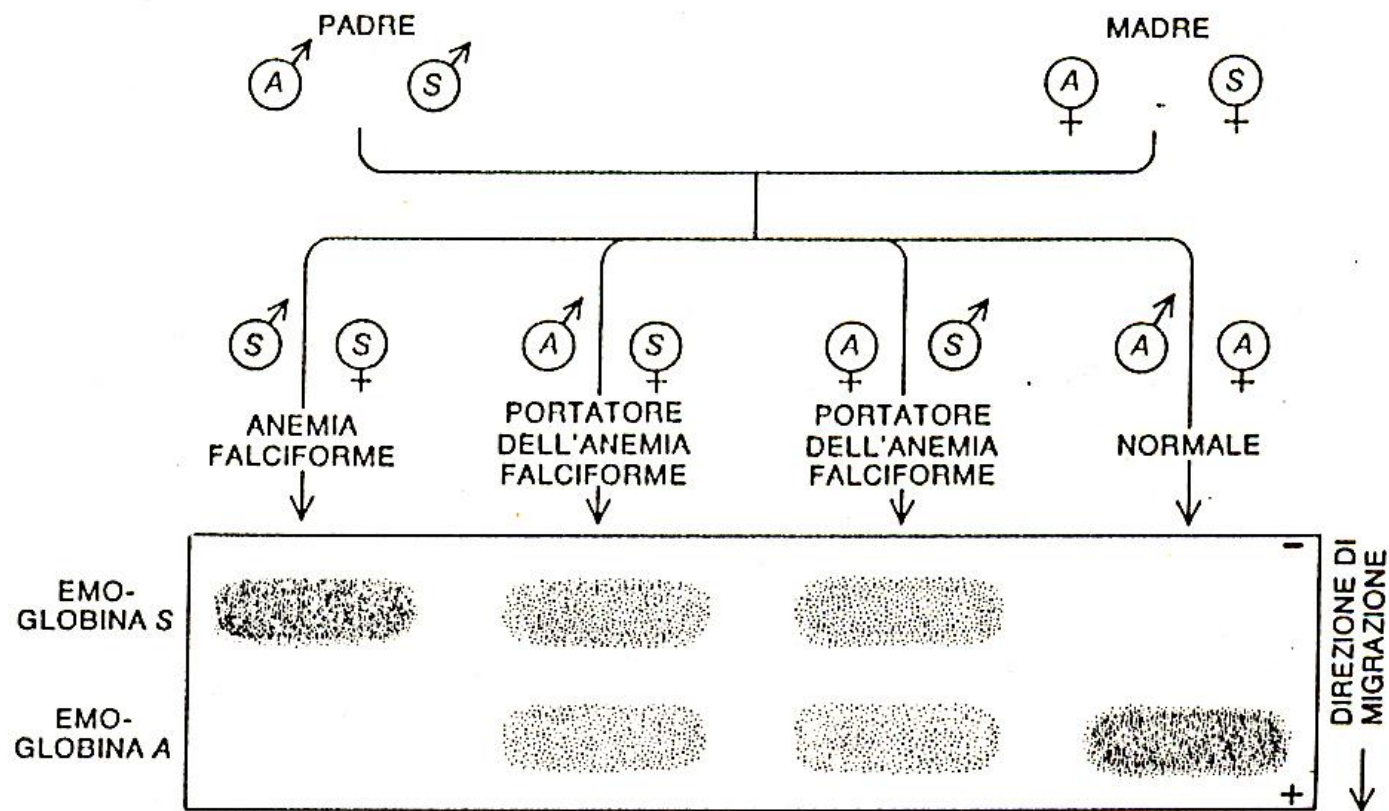
COMPONENTE CELLULARE	"MUTAZIONE"	DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA
Membrane	Antigene Duffy null (<i>fy</i>, <i>FY^a</i>, <i>FY^b</i>)	Africa
	Ellittocitosi	Melanesia
Emoglobina	Emoglobina S (<i>HBβ^S</i>)	Africa, Medio Oriente, India
	Emoglobina C (<i>HBβ^C</i>)	Africa
	Emoglobina E (<i>HBβ^E</i>)	Sud est asiatico
	β-talassemia β tal (<i>thth</i>)	Africa, Mediterraneo, India, Sud est asiatico, Melanesia
	α-talassemia α tal (<i>thth</i>)	Africa, India, Sud est asiatico
Enzimi eritrocitari	Enzimopenia per la G-6-PD (<i>Gd⁻</i>)	Africa, Mediterraneo, India, Sud est asiatico

E.

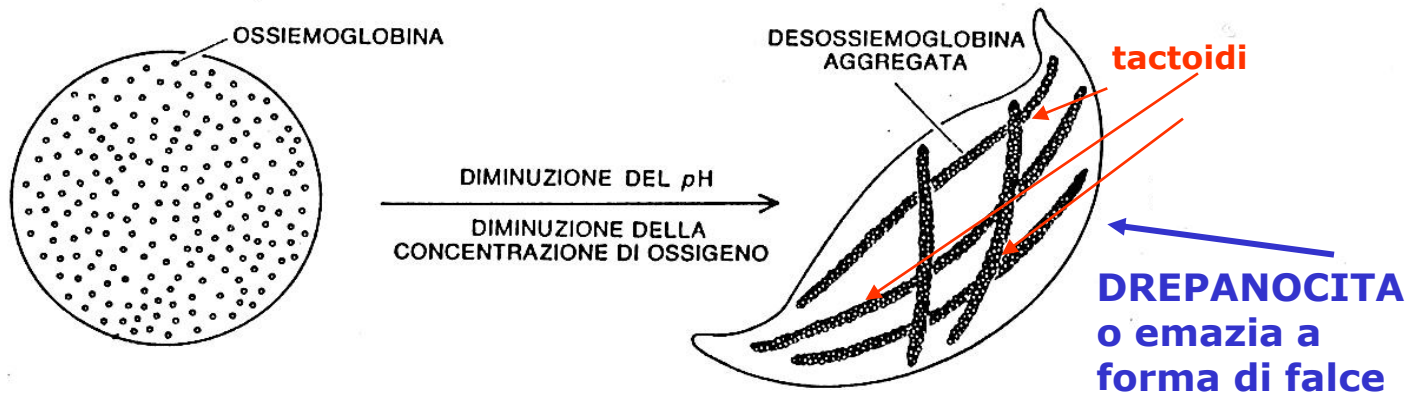
Sickle cell Hb has a mutation:
Glu 6 → Val (β-chain)

Glu*
Ala**

GLU	VAL	LYS
GAA	GTA	AAA
GAG	GTG	AAG
	17° base	16° base



Questo diagramma rappresenta la trasmissione dei geni per l'emoglobina anormale S da parte di genitori entrambi eterozigoti per il gene anormale. Statisticamente, uno dei figli sarà omozigote per il gene anormale (SS), cioè eredita due geni per l'emoglobina S ed è affetto da anemia falciforme. Due figli ereditano un gene per l'emoglobina S e un gene per l'emoglobina normale A; essi sono eterozigoti (AS) come i loro genitori e sono «portatori» del carattere per l'anemia falciforme. Un figlio sarà normale (AA). Le emoglobine vengono identificate per mezzo dell'elettroforesi (*in basso*). I campioni su un supporto di acetato di cellulosa sono sottoposti a una corrente elettrica. L'emoglobina S differisce dalla A per un solo amminoacido, che manca di una carica negativa, e così l'emoglobina S migra verso il polo positivo meno rapidamente della A.

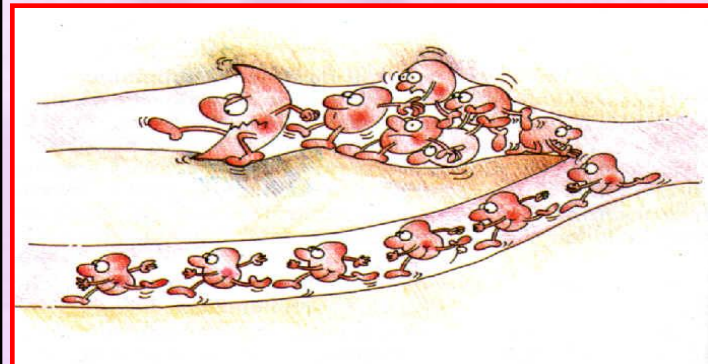


TACTOIDI: filamenti che rappresentano la fase di polimerizzazione dell'HBS



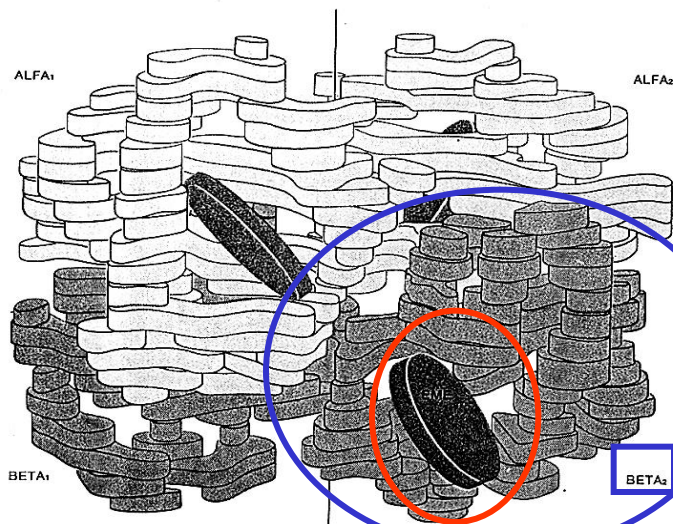
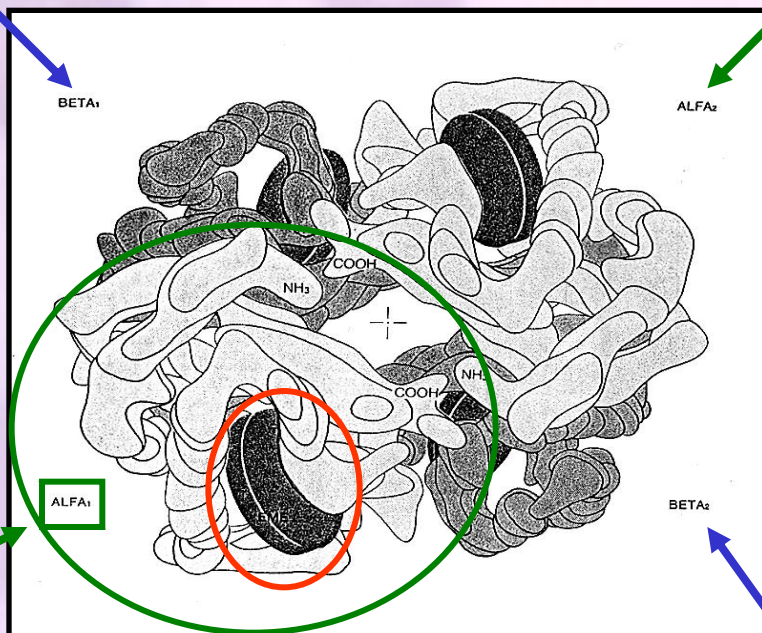
La resistenza alla malaria probabilmente è dovuta, fra gli altri fattori, a:

- Risposta immunologica
- Deformazione del globulo rosso
- Danni metabolici per il parassita
- Uccisione meccanica del parassita
- Formazione di radicali liberi



POLIMORFISMI MALARICI

HALDANE	1949	TALASSEMIA	ALLELI <i>th</i>
ALLISON	1954	FALCEMIA (o ANEMIA FALCIFORME)	ALLELE β^s
LUZZATTO	1969	ENZIMOPENIA PER LA G-6-PD	ALLELE <i>Gd</i> ⁻



La molecola completa dell'emoglobina consta di quattro subunità, ognuna delle quali consiste di una catena polipeptidica e di un eme. Esistono due tipi di subunità, designate come alfa (*in grigio chiaro*) e beta (*in grigio scuro*), ed esse hanno differenti sequenze di residui amminoacidici, ma strutture tridimensionali simili. La catena beta ha anche una breve elica in più. Le quattro subunità, viste qui in due modi diversi, sono disposte ai vertici di un tetraedro attorno a un asse di simmetria binaria. Ogni eme (*in colore*) è situato in una sacca separata sulla superficie della molecola.

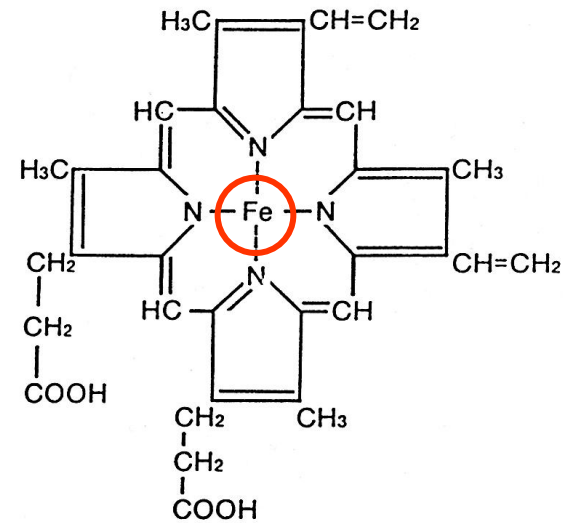


Fig. 9. The structure of the heme group

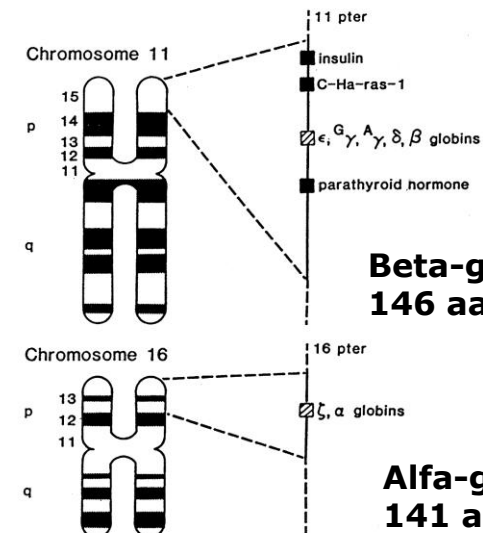


Fig. 22. The locations of the β-globin-gene group on chromosome 11, and the α-globin genes on chromosome 16

E.

Sickle cell Hb has a mutation:
Glu 6 → Val (β-chain)

Glu*
Ala**

GLU	VAL	LYS
GAA	GTA	AAA
GAG	GTG	AAG
	17° base	16° base

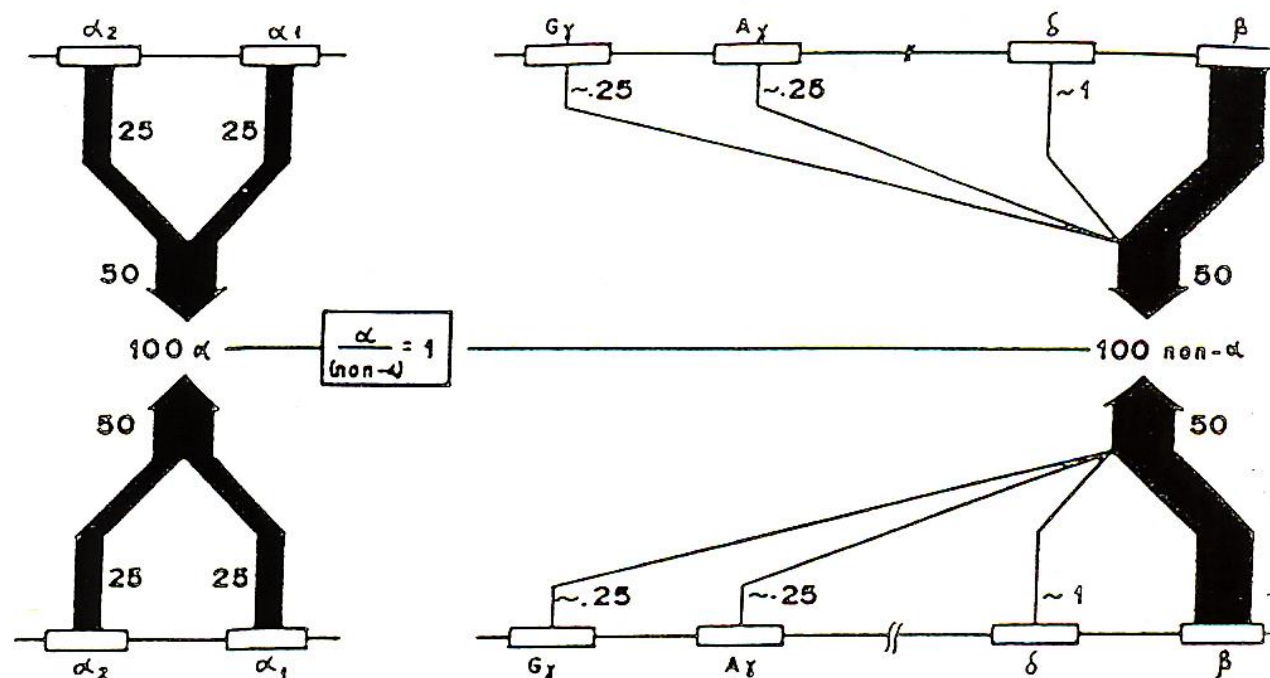


Fig. 27 - I contributi relativi dei vari geni globinici ai pool di catene α e non- α durante la vita extrauterina ed in condizioni normali. I geni e le distanze intergeniche non sono in scala.

Normalmente $\frac{\alpha}{\text{non-}\alpha} = 1$; $\frac{\alpha}{\text{non-}\alpha} = \frac{\alpha}{\beta}$ perché non- $\alpha \approx \beta$ dato che le γ e le δ sono molto poche

(complessivamente solo il 2-3% circa delle non- α).

In termini assoluti 100 = 600 milioni perché un globulo rosso normale contiene circa 300 milioni di tetrameri emoglobinici $\alpha_2\beta_2$.

(da Silvestroni, Bianco e Modiano: Trattato Italiano di Medicina Interna, 2ª edizione, pag. 2664).

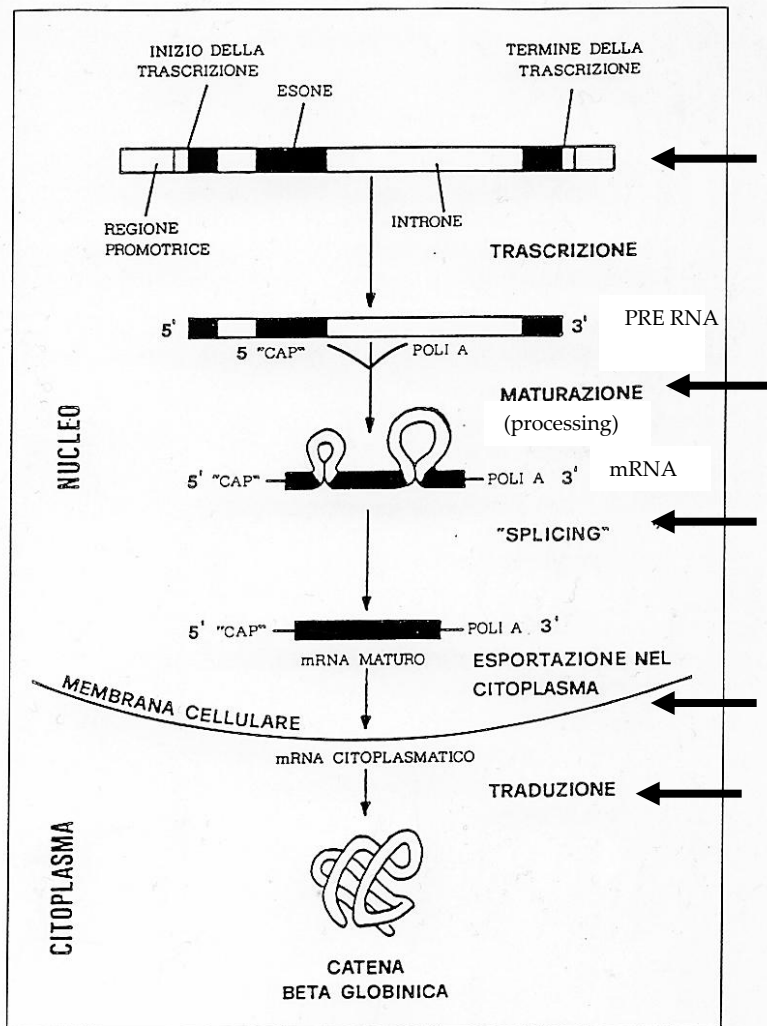


Fig. 8

Espressione del gene globinico β . Rappresentazione schematica degli eventi molecolari-attraverso i quali si giunge dal gene alla catena globinica (da Kazazian H.H. Jr., Minuti Menarini, 1980,¹⁰⁰ modificata. Per gentile concessione dell'Editore, Firenze).

Genetica delle β -talassemie.

- Alterazione della sintesi della catena β :
 - completamente assente (β^0 talassemia)
 - ridotta (β^+ talassemia)
- Le alterazioni geniche possono verificarsi a qualsiasi livello della sintesi delle catene:
 - Fase di trascrizione
 - Maturazione e splicing dell'mRNA
 - Traslocazione dell'mRNA maturo
 - Integrità post-traslazionale della catena polipeptidica
- La maggior parte delle forme di β -talassemia è dovuta a mutazioni puntiformi di una o più basi della sequenza genica presente sul cromosoma 11 (5 o 6 mutazioni giustificano da sole più del 90% dei casi di β -talassemia)

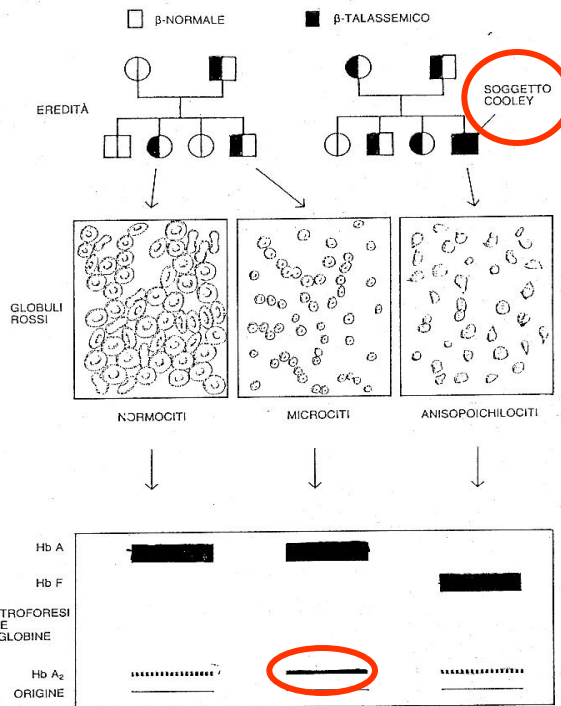
0 8 7	N. ANALISI	VALORI NORMALI
0 8,6	LEUCOCITI migliaia/mm ³	M 7.8 ± 3 F 7.8 ± 3
5,3 1	ERITROCITI milioni/mm ³	M 5.4 ± 0.8 F 4.8 ± 0.6
1 6,2	EMOGLOBINA gm/100 ml	M 16 ± 2 F 14 ± 2
4 8,0	EMATOCRITO %	M 47 ± 5 F 42 ± 5
0 9 1	VOLUME GLOB. MEDIO μ ³	M 87 ± 5 F 87 ± 5
3 0,5	CONT. MEDIO di Hb μg	M 29 ± 2 F 29 ± 2
3 3,7	CONCENTR. MEDIA di Hb	M 34 ± 2 F 34 ± 2
2 9 0	PIASTRINE migliaia/mm ³	270 ± 80

0 5 7	N. ANALISI	VALORI NORMALI
0 5,3	LEUCOCITI migliaia/mm ³	M 7.8 ± 3 F 7.8 ± 3
6,2 0	ERITROCITI milioni/mm ³	M 5.4 ± 0.8 F 4.8 ± 0.6
1 2,9	EMOGLOBINA gm/100 ml	M 16 ± 2 F 14 ± 2
3 9,6	EMATOCRITO %	M 47 ± 5 F 42 ± 5
0 6 4	VOLUME GLOB. MEDIO μ ³	M 87 ± 5 F 87 ± 5
2 0,8	CONT. MEDIO di Hb μg	M 29 ± 2 F 29 ± 2
3 2,5	CONCENTR. MEDIA di Hb	M 34 ± 2 F 34 ± 2
2 6 0	PIASTRINE migliaia/mm ³	270 ± 80

Esame emocromocitometrico di soggetti sani e portatori sani di microcitemia

0 3 4	N. ANALISI	VALORI NORMALI
0 7,6	LEUCOCITI migliaia/mm ³	M 7.8 ± 3 F 7.8 ± 3
4,8 9	ERITROCITI milioni/mm ³	M 5.4 ± 0.8 F 4.8 ± 0.6
1 4,9	EMOGLOBINA gm/100 ml	M 16 ± 2 F 14 ± 2
4 3,9	EMATOCRITO %	M 47 ± 5 F 42 ± 5
0 9 0	VOLUME GLOB. MEDIO μ ³	M 87 ± 5 F 87 ± 5
3 0,4	CONT. MEDIO di Hb μg	M 29 ± 2 F 29 ± 2
3 3,9	CONCENTR. MEDIA di Hb	M 34 ± 2 F 34 ± 2
2 2 0	PIASTRINE migliaia/mm ³	270 ± 80

0 4 1	N. ANALISI	VALORI NORMALI
0 7,3	LEUCOCITI migliaia/mm ³	M 7.8 ± 3 F 7.8 ± 3
5,7 1	ERITROCITI milioni/mm ³	M 5.4 ± 0.8 F 4.8 ± 0.6
1 1,0	EMOGLOBINA gm/100 ml	M 16 ± 2 F 14 ± 2
3 5,4	EMATOCRITO %	M 47 ± 5 F 42 ± 5
0 6 2	VOLUME GLOB. MEDIO μ ³	M 87 ± 5 F 87 ± 5
1 9,2	CONT. MEDIO di Hb μg	M 29 ± 2 F 29 ± 2
3 1,0	CONCENTR. MEDIA di Hb	M 34 ± 2 F 34 ± 2
2 7 0	PIASTRINE migliaia/mm ³	270 ± 80



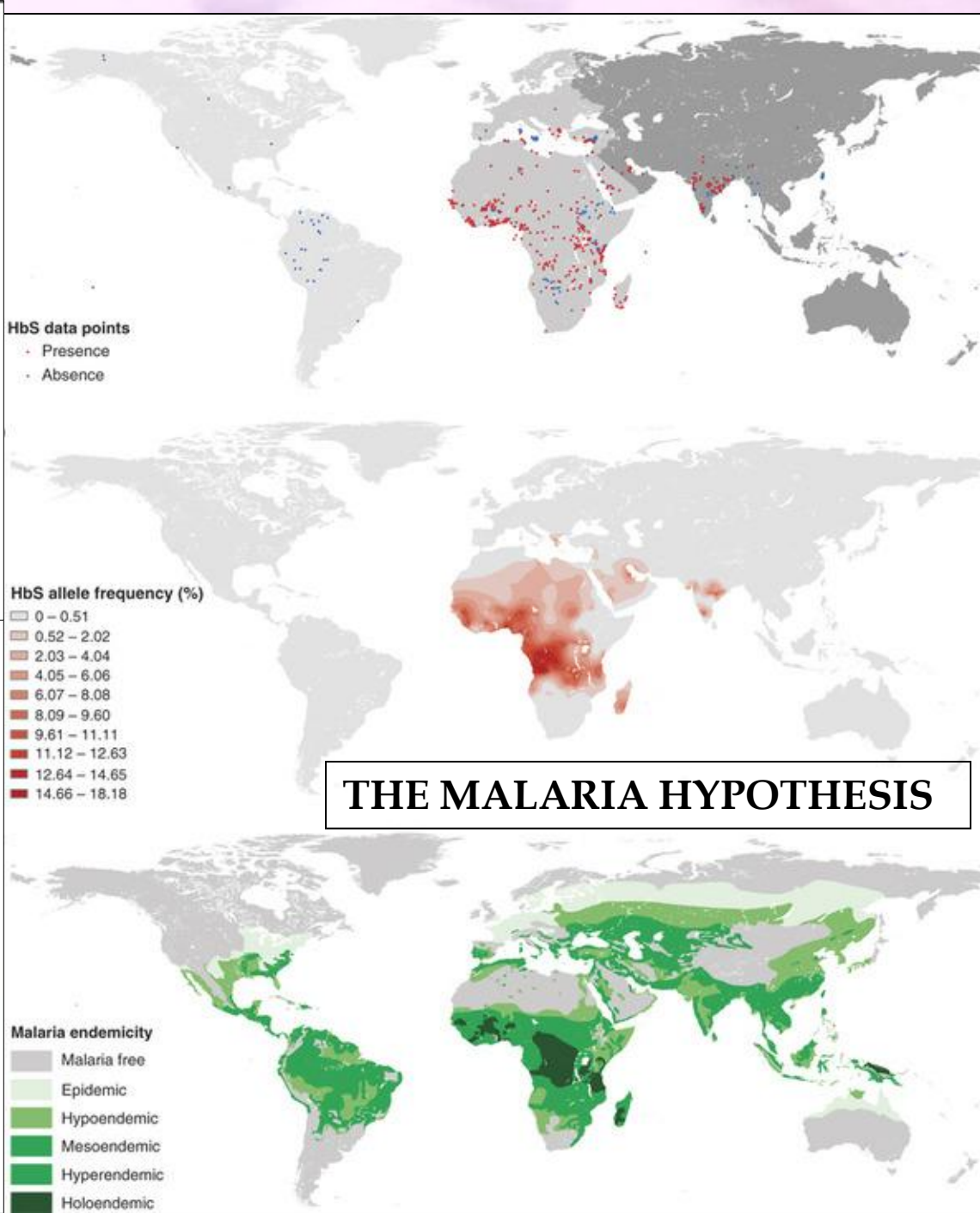
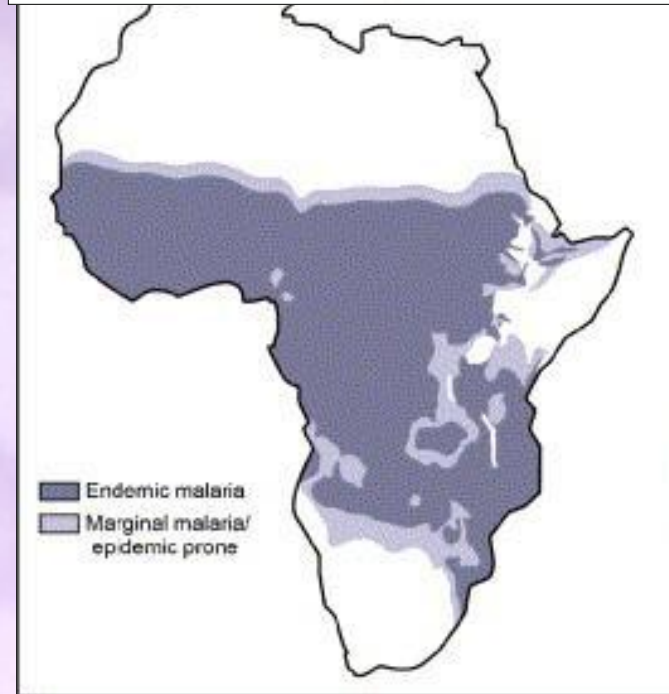
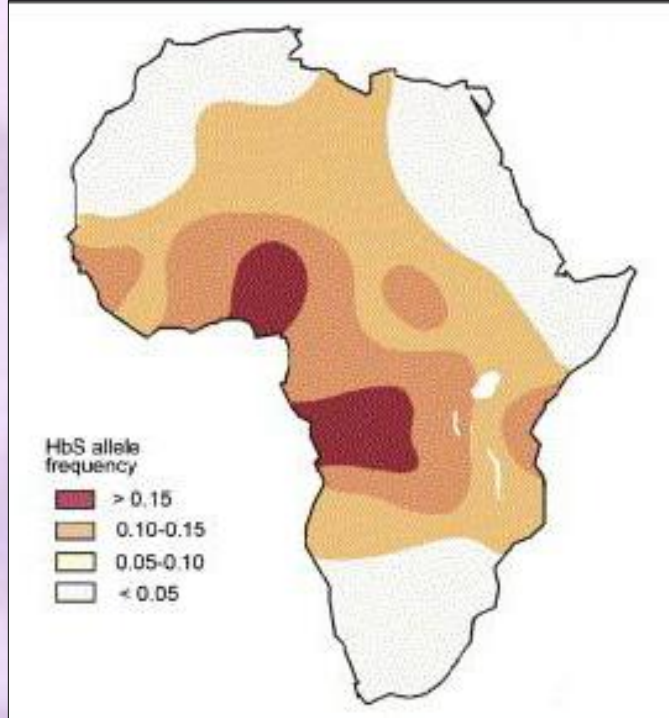
TALASSEMIA
MAJOR o MORBO
di COOLEY o
ANEMIA
MEDITERRANEA
(omozigosi per la
beta-talassemia)

TALASSEMIA
MINIMA o
MICROCITEMIA
(eterozigosi per la
beta-talassemia)

In Italia, le ricerche di *Silvestroni e Bianco* hanno dimostrato fin dagli anni '40 che il portatore eterozigote di un difetto **microcitemico** è sempre un soggetto sano, che può svolgere qualsiasi lavoro, anche se spesso, specialmente nell'età infantile, è un po' pallido e a volte astenico.

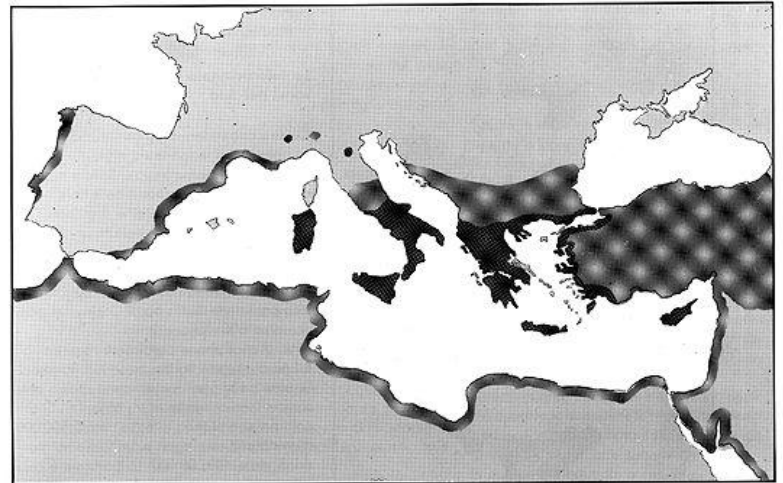
Globuli rossi con alterazioni della morfologia eritrocitaria:

- aspetto ipocromico,
- marcata anisocitosi (dimensione variabile),
- poichilocitosi (variazione della forma del contorno)
- presenza di schistociti (emazie di piccolissime dimensioni)





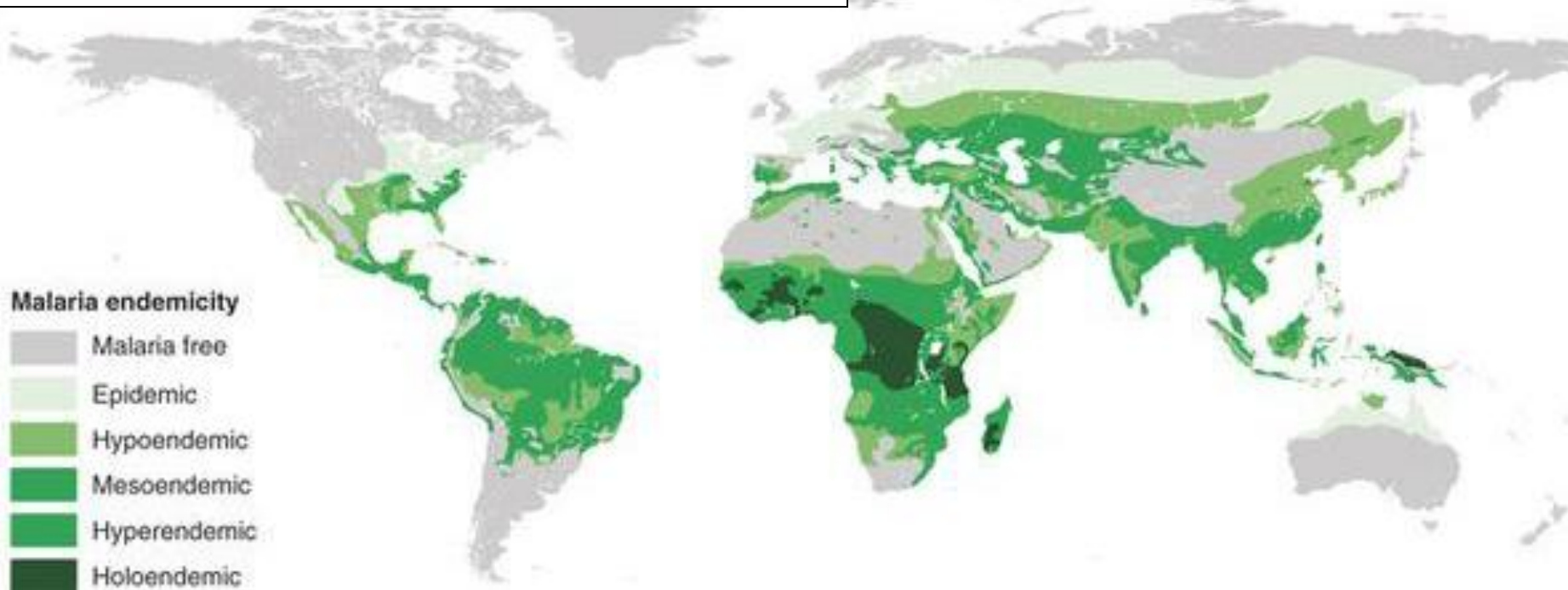
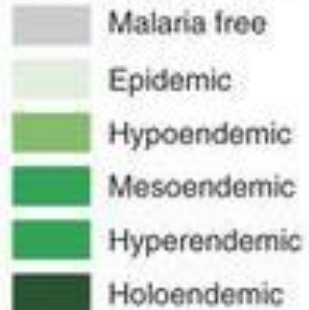
Old World Thalassemia Distribution

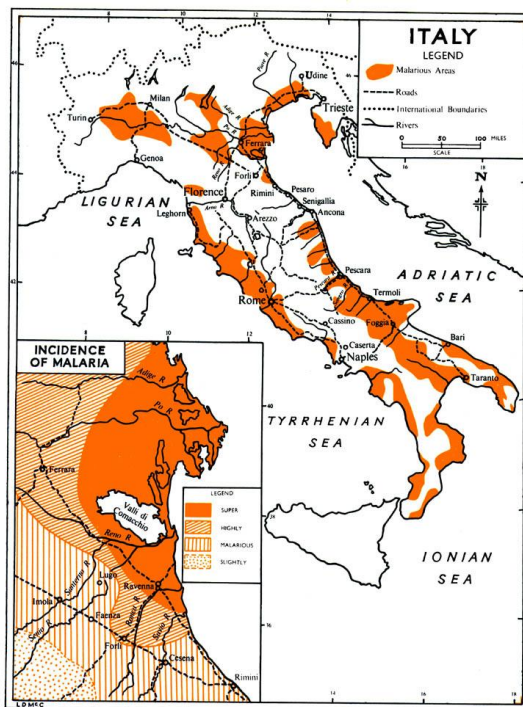


Le microcitomia nei
Paesi del Mediterraneo

THE MALARIA HYPOTHESIS

Malaria endemicity





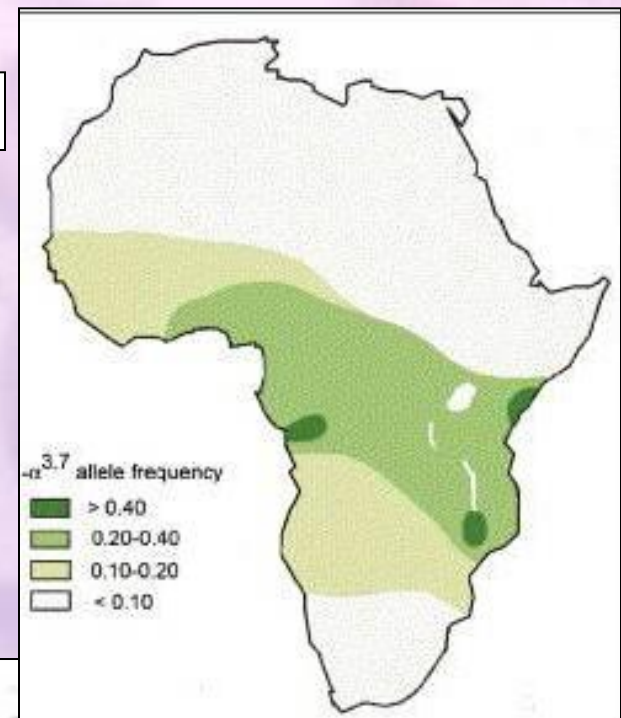
Alfa- e beta- TALASSEMIA

0-2% Aree a bassa incidenza (centro nord)

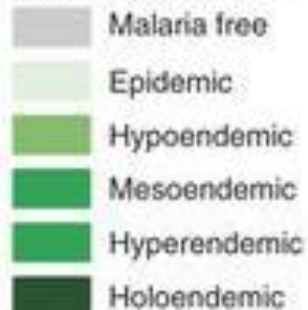
2-5% Aree a media incidenza (Lazio e Nord – immigrazione)

5-8% Aree a alta incidenza (Calabria, Sicilia sett., Puglia)

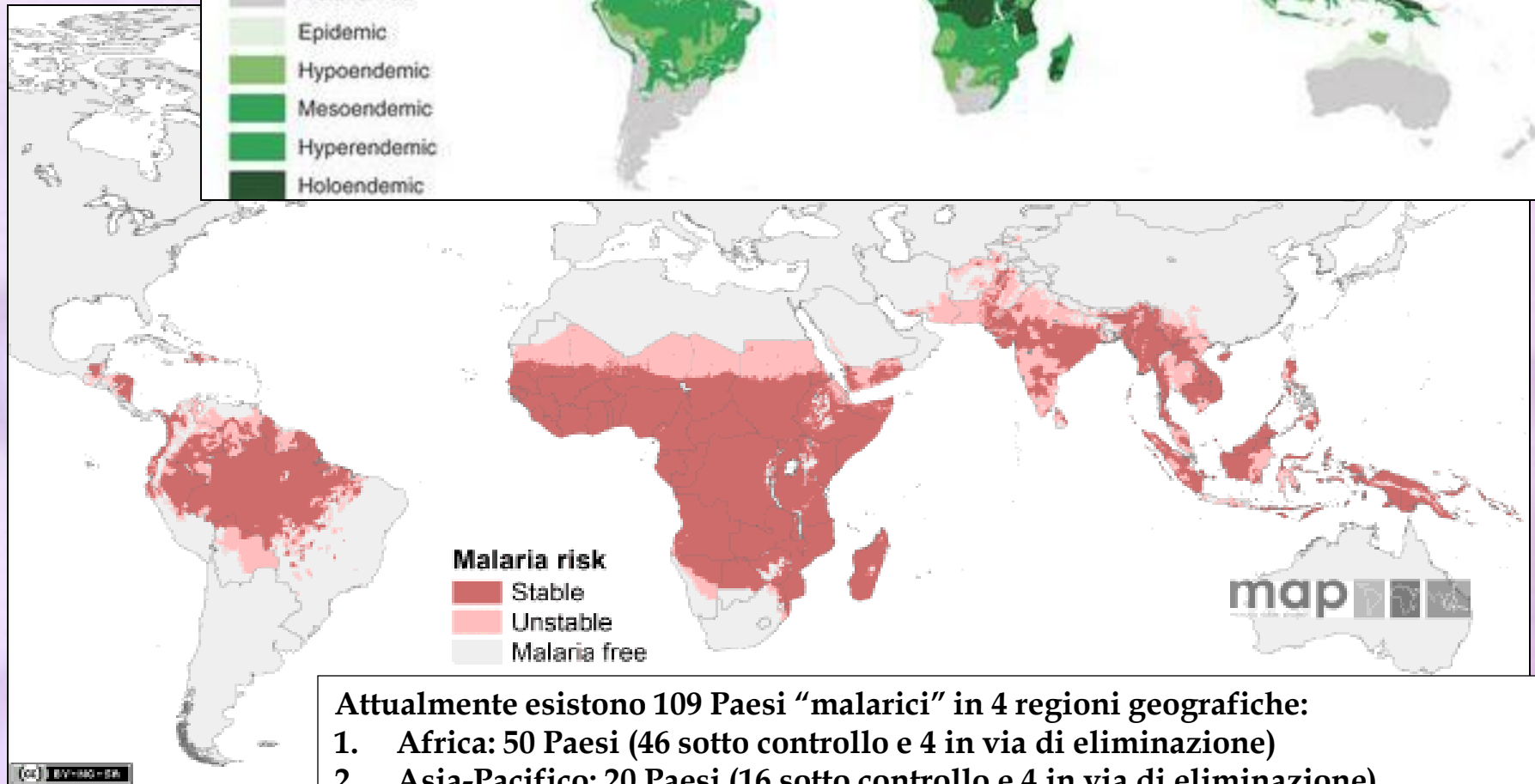
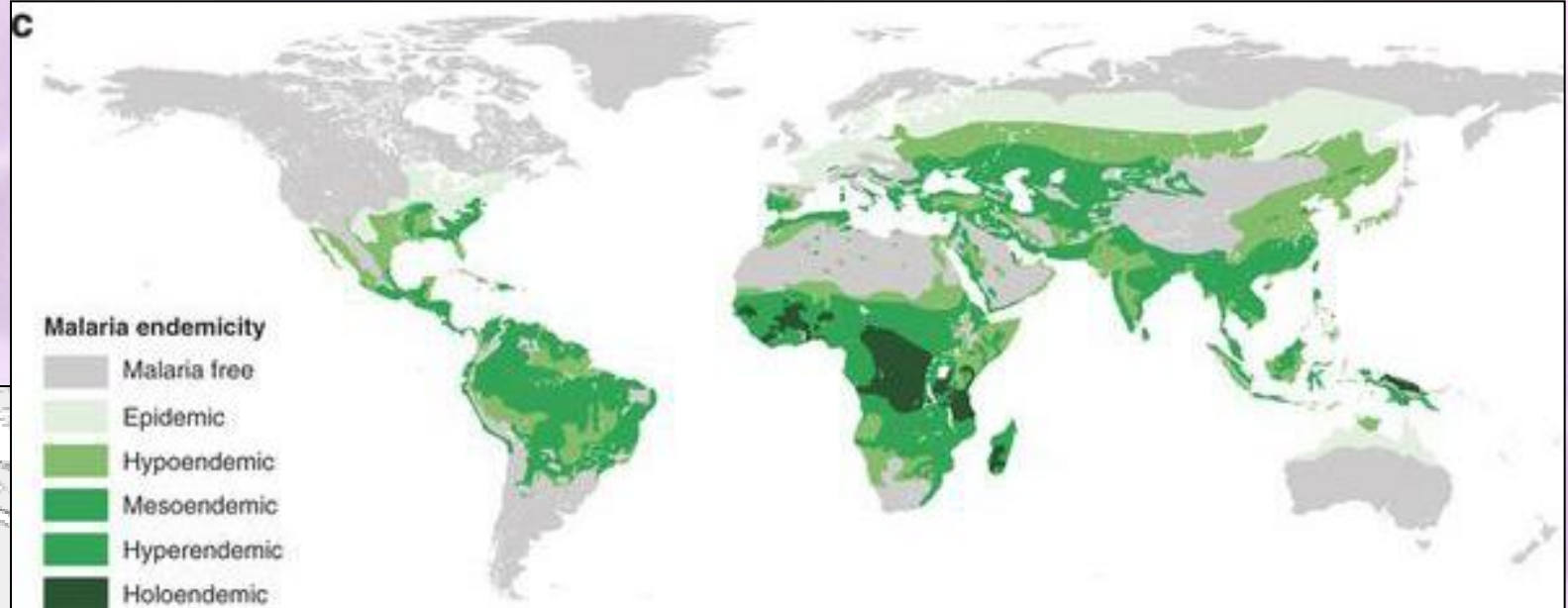
8-20% Aree ad altissima incidenza (Sardegna, Delta del Po, Sicilia meridionale, in generale coste dell'Italia meridionale)



Malaria endemicity



THE MALARIA HYPOTHESIS



Attualmente esistono 109 Paesi “malarici” in 4 regioni geografiche:

- 1. Africa: 50 Paesi (46 sotto controllo e 4 in via di eliminazione)**
- 2. Asia-Pacifico: 20 Paesi (16 sotto controllo e 4 in via di eliminazione)**
- 3. America: 22 Paesi (17 sotto controllo e 5 in via di eliminazione)**
- 4. Medio Oriente e Eurasia: 17 Paesi (3 sotto controllo e 14 in via di eliminazione)**

POLIMORFISMI MALARICI

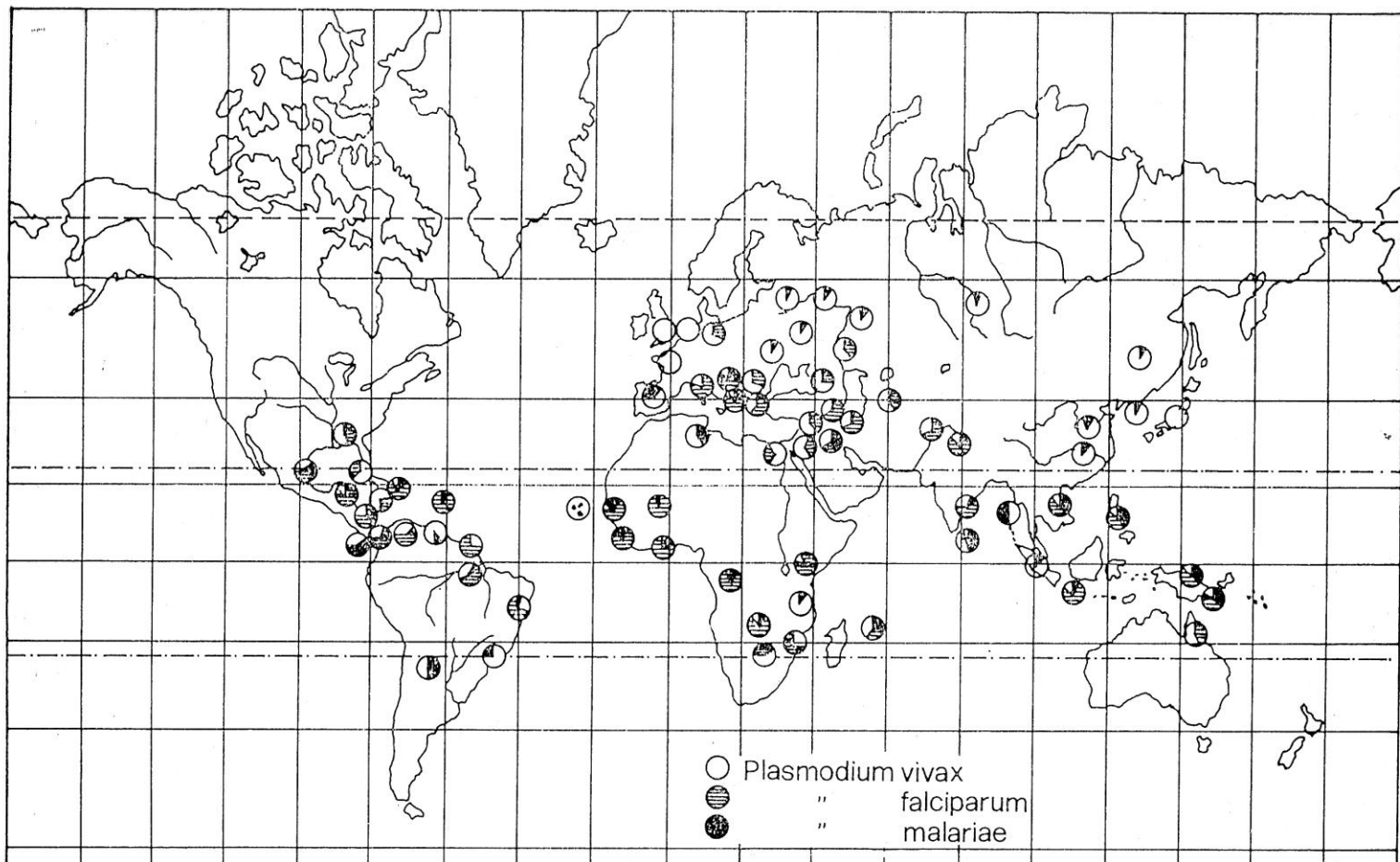
HALDANE	1949	TALASSEMIA	ALLELI <i>th</i>
ALLISON	1954	FALCEMIA (o ANEMIA FALCIFORME)	ALLELE <i>β^s</i>
LUZZATTO	1969	ENZIMOPENIA PER LA G-6-PD	ALLELE <i>Gd⁻</i>

TEORIA DI HALDANE

I DATI DI FATTO ECCEZIONALI	Loro spiegazione ORTODOSSA	Loro spiegazione secondo HALDANE
ALTISSIMA FREQUENZA DI UN ALLELE LETALE (dell'ordine di 10^{-1} invece di 10^{-3})	1 ^a IPOTESI Altissima frequenza di mutazione μ (dell'ordine di 10^{-2} invece di 10^{-5} - 10^{-6})	1 ^a IPOTESI Gli eterozigoti per l'allele letale recessivo <i>th</i> (e poi β^s) sono avvantaggiati anche rispetto agli omozigoti per l'allele normale (a prima vista assurdo)
ESTREMO GRADO DI ETEROGENEITA' ANCHE TRA POPOLAZIONI MOLTO SIMILI	2 ^a IPOTESI La μ è altissima solo nelle popolazioni con alta frequenza di <i>th</i>	2 ^a IPOTESI Il vantaggio selettivo ipotizzato sopra si realizzerebbe solo nelle popolazioni con alta frequenza di <i>th</i> , forse perché la eterozigosi per <i>th</i> conferirebbe resistenza verso un agente selettivo molto stringente operante solo su quelle popolazioni

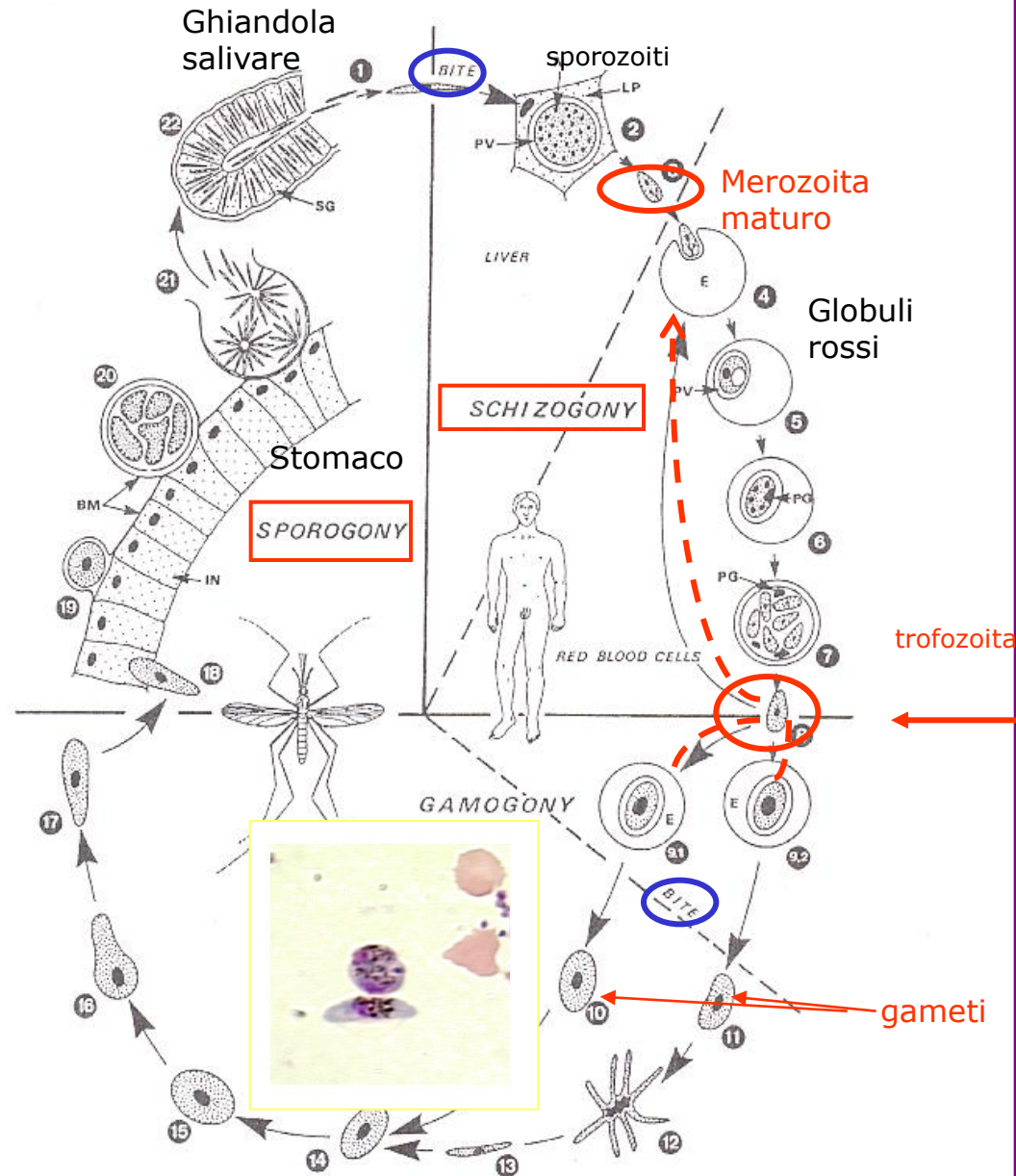
LA 3^a IPOTESI DI HALDANE

L'AGENTE SELETTIVO PROPOSTO DALLA 2 ^a IPOTESI	<i>Plasmodium falciparum</i> in quanto soddisfa perfettamente l'identikit immaginabile sulla base delle 2 ^a IPOTESI
--	--



<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovalis</i>	<i>P. vivax</i>
• Aree tropicali e sub-tropicali dell'America Centrale e meridionale; • Africa; • Asia sud orientale	• Aree tropicali e sub-tropicali dell'America Centrale e meridionale; • Africa; • Asia sud orientale	• Specialmente nell'Africa sud-sahariana	• America Centrale e meridionale; • India; • Asia sud-orientale

Figura 5 - Il ciclo dei parassiti della malaria umana.



Ross (1898) in India
Grassi, Bignami e Bastianelli (1898) in Italia



Parossismo malarico
(febbre terzana o quartana)

Gamete femminile Gamete maschile

SINTOMATOLOGIA

I sintomi comuni a tutte le forme di malaria sono: brividi, febbre; cefalea violenta, dolori muscolari, splenomegalia (ipertrofia della milza), anemia.

1. febbre ciclica che può arrivare fino a 41°C.
2. Brividi.

ATTACCO MALARICO:

1. "stadio freddo " (20-60 min.), con brividi violenti,
2. "stadio caldo" con febbre fino ai 42°C che dura 3 / 8 ore
3. "stadio di sudorazione" con interruzione improvvisa della febbre.

Questo ciclo si ripete e dura da due a quattro giorni a seconda del tipo di plasmodio:

il *Plasmodium vivax* provoca la febbre terzana benigna,
il *Plasmodium falciparum* provoca la febbre terzana maligna,
il *Plasmodium malariae* provoca la febbre quartana.

(La denominazione "terzana" o "quartana" si riferisce al numero dei giorni nei quali ricorre la febbre).

La **terzana benigna**, che ha un periodo di incubazione di 10-12 giorni, mostra accessi febbrili ogni 48 ore. Ha spontaneamente una durata di un paio di anni, e tende a recidivare con facilità.

La **terzana maligna**, che ha un periodo di incubazione di 8-12 giorni, presenta accessi febbrili ogni 48 ore, ma la febbre è spesso irregolare e può anche ricomparire ogni giorno. Comporta un'anemia piuttosto intensa, con grave deperimento organico, e se non ben trattata ha esito letale.

La **quartana**, che ha un periodo di incubazione di 20-30 giorni, mostra accessi febbrili ogni 72 ore (1 accesso febbrile + 2 di non febbre); tende a persistere molto a lungo e a recidivare.

La "**malaria cerebrale**" o "**perniciosa**" è la più devastante ed è trasmessa solo dal *P. falciparum*. I globuli rossi del sangue infettati dal parassita sono appiccicosi ("knobs") e possono agglutinare i capillari del cervello. Questo comporta l'insorgenza di stati di confusione e di delirio. La vittima può entrare in coma e, se i sintomi vengono trascurati, può andare incontro alla morte, e se ne esce possono esserci danni al cervello.

La morte può colpire entro 24 ore dai primi sintomi.

CARATTERISTICHE E STRATEGIE ADATTATIVE DEI TRE TIPI DI PLASMODI PATOGENI PER L'UOMO

Tipo di Plasmodio	Com-parsa	Opportunità di trasmissione	Strategie adattative	Tempo
<i>P. malariae</i> (quartana) <i>P. vivax/ovalis</i> (terzana benigna)	O M I N A Z I O N E	Piccoli gruppi di <u>cacciatori/raccoglitori</u> quindi rischio di ESTINZIONE per il Plasmodio	Forte cronicità (decine di anni) con bassa patogenicità. Organizzazione temporale dell'ipnozoita: a) recidiva b) incubazione prolungata	Molto tempo
<i>P. falciparum</i> (terzana maligna)	N E O L I T I C O	Grossi gruppi di popolazione "sedentarizzata" (con economia agricola) in fase di forte espansione demografica e stanziati in zone calde	Alta virulenza – Rapido sviluppo	Molto poco tempo

POSSIBILI ADATTAMENTI NELLA TRIADE UOMO-PLASMODIO-ANOFELE

