

IL MISTERO DEI GENI

Il velo cominciò a cadere nel 1865, con i piselli del monaco Mendel. Nel 1953 veniva individuata la struttura a doppia elica del DNA (acido desossiribonucleico), la molecola che costituisce i geni

Il primo a gettar luce sui meccanismi con cui gli organismi più evoluti (piante e animali) e quelli più semplici (batteri, funghi microscopici e lieviti) trasmettono le loro caratteristiche da una generazione all'altra fu il monaco austriaco Gregor Mendel: nel 1865 dimostrò sperimentalmente che i colori dei fiori di pisello sono trasmessi da una generazione all'altra. Trentacinque anni più tardi, nel 1900, si riscoprirono gli studi di Mendel e si arrivò a dimostrare l'ereditarietà di alcuni caratteri del moscerino della frutta (la drosophila), come il colore degli occhi e la lunghezza della setola.

Ma quale il punto di partenza di questo filone di ricerca? Era noto che gli organismi sono costituiti dalle cellule, nel cui nucleo si trovano i cromosomi (nell'essere umano sono 23, uguali nei maschi e nelle femmine, e 2 sessuali X e Y).

Poiché questi sono contenuti in tutte le cellule lo stesso doveva accadere per i geni, che si trovano nei cromosomi.

Qual è la differenza tra ereditarietà e predisposizione genetica? Ereditarietà vuol dire che la probabilità di essere colpiti da una determinata malattia è pari al 50 per cento.

Predisposizione significa che la probabilità è condizionata dalla presenza di altri fattori (ambientali, comportamentali, socio-culturali).

Il codice scritto nel gene, per essere trasmesso, va interpretato.

Questo è compito dell'RNA (acido ribonucleico) messaggero, molecola che opera all'interno della cellula: legge le istruzioni del DNA, copia quelle che servono e attiva il circuito che porta alla formazione delle proteine, base del funzionamento dell'organismo. Se il gene è elemento essenziale della vita dal punto di vista dell'informazione, la proteina lo è dal punto di vista della funzione.

Sono le proteine che fanno tutto, i geni sono le ricette per fabbricarle.

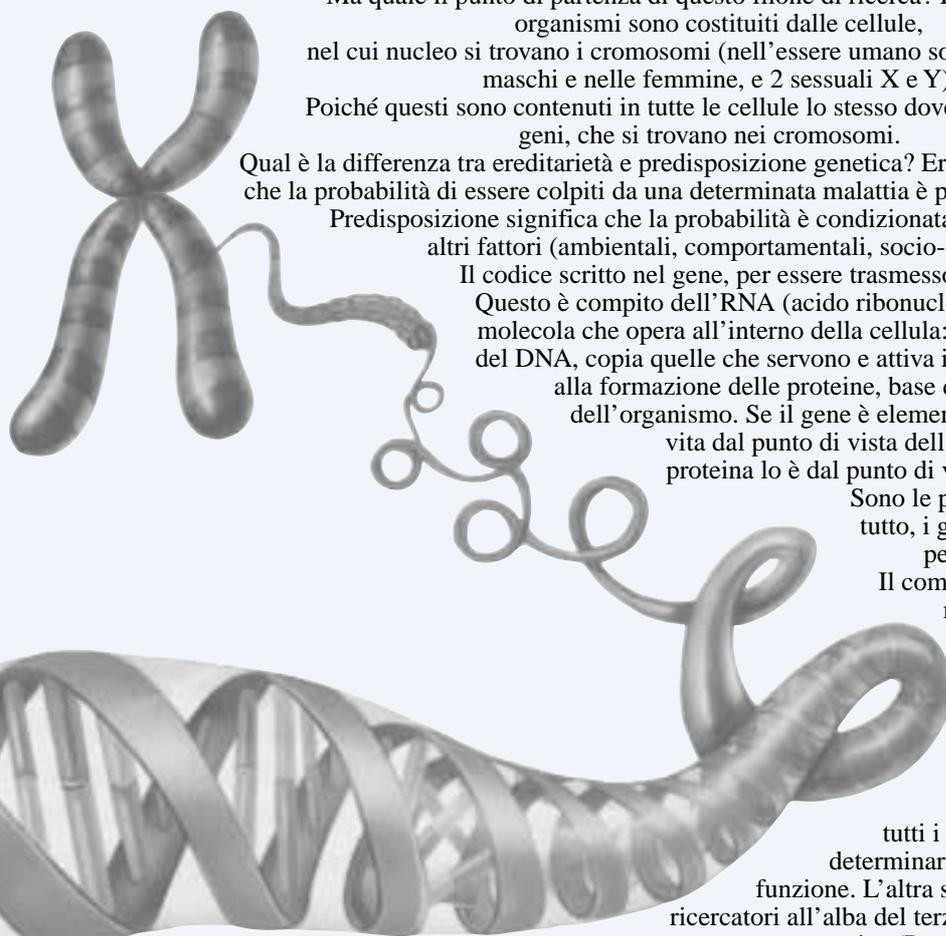
Il completamento della mappatura genetica dell'uomo (Genoma), annunciata

ufficialmente nel febbraio 2001, ha permesso

l'individuazione di tutti i geni, senza tuttavia

determinarne collocazione e

funzione. L'altra sfida lanciata dai ricercatori all'alba del terzo millennio è la mappatura proteica (Proteoma).



IL LIBRO DELLA VITA

**Completata la mappatura del genoma umano, l'insieme dei geni.
Prossima sfida è decifrare il proteoma, l'insieme delle proteine**

Il progetto Genoma fu proposto nel 1986 dal professor Renato Dulbecco sulla rivista scientifica "Science". Così il premio Nobel ricorda l'episodio nel suo libro "I geni e il nostro futuro. La scommessa del progetto Genoma": *"I molti anni passati nello studio del cancro mi avevano convinto che, per sconfiggerlo, bisognava conoscere i geni le cui alterazioni inducono le cellule a diventare maligne. A quell'epoca già si sapeva molto dei geni che danno avvio al cancro e dei geni che lo spingono verso la malignità; ma non si sapeva nulla del perché le cellule diventano maligne, salvo che ciò è dovuto a una progressiva disorganizzazione dei loro geni. Ma quali fossero non si sapeva"*. Dulbecco proponeva la mappatura di tutti i geni (genoma) dell'uomo, con l'obiettivo di arrivare a comprendere il modo in cui interagiscono tra loro e con l'ambiente in condizioni sia fisiologiche sia patologiche. Le informazioni, contenute nel DNA, vengono trasmesse con un codice basato sulla combinazione di quattro molecole, la cui successione (sequenza) definisce l'informazione stessa. Il progetto si prefiggeva di analizzare con robot e computer super sofisticati tutte le sequenze. Il Progetto Genoma prese ufficialmente avvio nel 1990. Due i gruppi di ricercatori americani che lavorano in competizione: il consorzio pubblico National Human Research Institute, guidato da Francis Collins, e l'azienda privata Celera Genomics, capitanata da Craig Venter. Il 12 febbraio 2001 Collins e Venter annunciano

contemporaneamente il completamento della lettura del genoma umano. Il primo pubblica i dati su "Nature" (15 febbraio), il secondo su "Science" (16 febbraio). In realtà, si tratta di dati non del tutto definitivi. Emerge comunque che i geni non sono 100 mila, come la comunità scientifica aveva stimato, bensì 35-40 mila, suggerendo che molte delle funzioni dell'organismo umano dipendono da come i geni interagiscono con l'ambiente esterno. Seconda sorpresa: solo il 10 per cento del lungo filamento che costituisce il DNA appare dedicato alla formazione dei geni. Il sequenziamento del genoma umano è il punto di partenza di un lungo percorso: confrontare la mappa con quella di altri organismi (in particolare il topo, di cui è noto il genoma, composto da un numero di geni analogo a quello dell'uomo: circa 30.000); analizzare la funzione dei geni a livello cellulare e tissutale; comprendere le interazioni tra i geni; definire le basi biologiche delle malattie rare; sviluppare test utili e nuove terapie da trasferire nella clinica. La sfida, che appare ancora più entusiasmante, è decifrare la mappa proteica dell'uomo (Proteoma). Molte malattie, infatti, sono dovute a un errore nel meccanismo con cui interagiscono le proteine: 300 mila sostanze diverse che attendono di essere esplorate. Identificare le proteine espresse dai geni apre la strada alla messa a punto di test ed esami diagnostici di laboratorio. Non solo: anche di farmaci mirati e personalizzati per aggredire e combattere una malattia.

I CINQUANT'ANNI DEL DNA

1953

28 febbraio.

Watson si rende conto che le quattro basi del DNA non si accoppiano A con A o G con G, ma A con T e C con G. Crick concorda. I due costruiscono il loro modello di DNA.

25 aprile

Watson e Crick pubblicano la scoperta in una lettera sulla rivista scientifica "Nature".

1960

Scoperto l'RNA messaggero e il suo legame con il DNA nella produzione delle proteine.

1962

Francis Crick, James Watson e Maurice Wilkins vincono il premio Nobel.



1967

Allan Wilson e Vincent Sarich, grazie alla biologia molecolare, stabiliscono che esseri umani e grandi scimmie si separarono, nella scala dell'evoluzione, 5 milioni di anni fa (e non 25 milioni).

1969

Isolato il primo gene, un segmento di DNA batterico coinvolto nel metabolismo dello zucchero.

1972

Paul Berg avvia le tecniche del DNA ricombinante. Bruce Ames scopre che sostanze chimiche cancerogene causano mutazioni nel DNA.

1973

Primo esperimento genetico che ha successo: Stanley Cohen e Herbert Boyer inseriscono un gene da un rospo africano predatore nel DNA di un batterio.



DALLA RICERCA ALLA CLINICA

Le attuali entusiasmanti scoperte scientifiche aprono la strada a nuove prospettive terapeutiche. Ma non sono dietro l'angolo

Sono quattro le principali applicazioni della ricerca genetica in campo medico: la medicina predittiva (prevenire le malattie attraverso programmi basati sul rischio personale), la farmacogenetica (predire l'efficacia di un farmaco e la sua tollerabilità su base individuale); la terapia genica (correggere stabilmente i difetti genetici); la terapia rigenerativa con cellule staminali (curare le malattie degenerative).

Le malattie "complesse" (cardiovascolari, ipertensione, allergie, diabete, obesità e tumori) sono dovute in parte al contributo dei geni e in parte ai fattori ambientali. Individuare e studiare i geni coinvolti nello sviluppo e nella manifestazione dei caratteri dell'organismo umano, sia di quelli normali (fisiologici) sia di quelli rari (varianti) o anormali (patologici) aprirà le porte a una nuova era della ricerca scientifica. La biologia molecolare mette a disposizione strumenti che consentono di prevedere l'insorgenza di una malattia molto tempo prima che si sviluppi. Anche la risposta ai farmaci è mediata dalle caratteristiche genetiche individuali: negli ultimi cinquant'anni sono state individuate una ventina di famiglie di geni coinvolti. Per questo motivo persone diverse reagiscono in modo differente alla stessa molecola. Predire se un farmaco è efficace e se avrà effetti indesiderati in un certo paziente, sulla base del suo profilo genetico, consentirebbe di somministrare a ogni individuo il farmaco più adatto. La terapia giusta per il paziente giusto. Scopo della ricerca è soprattutto quello di realizzare alcuni test semplici e veloci in grado di individuare per ogni paziente le

varianti dei geni implicati nel metabolismo del farmaco da somministrare e prevederne la risposta in termini sia di efficacia sia di tollerabilità.

Una prospettiva interessante, ancora in fase sperimentale, è la terapia genica: manipola o sostituisce i geni malati con copie sane introdotte nelle cellule mediante virus devitalizzati. In questo campo oggi si delinea una nuova possibilità: spegnere un gene difettoso con l'RNA messaggero (la molecola che aiuta i geni a istruire l'attività delle cellule). Il primo caso in cui è stata utilizzata con successo, nel 1990 in Italia, è quello di una bambina di quattro anni affetta da carenza di Ada (enzima necessario per il funzionamento del sistema immunitario) e perciò molto esposta alle infezioni.

Infine, recente e acceso è il dibattito sull'utilizzo delle cellule staminali, progenitrici di tutte le cellule. Offrono potenzialità terapeutiche impensabili fino a qualche anno fa: inserite in un organo o in un tessuto potrebbero differenziarsi in una cellula qualsiasi uguale a quella del ricevente. Si tratta di una branca della ricerca che pone seri problemi etici: utilizzare cellule staminali embrionali o adulte? A febbraio ricercatori americani hanno annunciato su "Nature Biotechnology" di aver creato, con manipolazione genetica, un metodo per controllare quale tipo di tessuto verrà formato partendo da una cellula staminale embrionale. Si arriverà a una cellula "universale" per tutte le malattie?

1975

Conferenza di Asilomar (California): gli scienziati stabiliscono linee guida per la manipolazione genetica.

1978

Scienziati della Genentech, prima industria biotecnologia nata nel 1976, clonano il gene dell'insulina umana.

1980

Martin Cline crea il primo topo transgenico.



1982

La FDA statunitense approva il primo farmaco ottenuto con la manipolazione genetica: un'insulina prodotta da batteri.

1983

Kary Mullis mette a punto il test PCR (Polimerase Chain Reaction) che consente di moltiplicare sequenze di DNA.

1984

Nasce la tecnica dell'impronta genetica.

1985

Robert Gallo e Luc Montaigner pubblicano la sequenza genetica dell'HIV, il virus dell'Aids.

1986

La FDA approva il primo vaccino per l'epatite B prodotto con la bioingegneria.

1988

L'Università di Harvard ottiene il primo brevetto per un animale transgenico: un topo.

1990

Prende ufficialmente avvio il Progetto internazionale del Genoma umano.

ALZHEIMER E GENETICA

Completata la decifrazione del cromosoma umano 14, su cui risiede il gene PS1, associato a una forma precoce della malattia. Sono 4 i geni finora identificati

Il 2003 si è aperto con un importante annuncio scientifico, pubblicato sulla rivista "Nature": ricercatori francesi e americani hanno completato la decifrazione del cromosoma umano numero 14, su cui risiedono geni che, se alterati, sono responsabili di circa 60 malattie. Tra questi il PS1, coinvolto in una forma precoce della malattia di Alzheimer (35-60 anni), che incide per il 3-5 per cento sul totale dei casi. Fattori ambientali, genetici e socio-culturali aumentano il rischio, ma non ne è stato ancora chiarito il "peso".

Sono stati identificati 4 geni che, se difettosi, possono aumentare il rischio di ammalarsi. Tre di questi sono alterati solo nelle forme familiari, ereditarie di malattia di Alzheimer: sono i geni presenilina 1 e 2 (PS1 e PS2) che si trovano rispettivamente nei cromosomi 14 e 1. Le mutazioni della PS1 sono la causa più frequente di malattia di Alzheimer ereditaria a esordio presenile. Le mutazioni del gene PS2 sono molto rare. Il terzo gene, le cui alterazioni possono determinare la malattia di Alzheimer familiare, è quello che codifica la sintesi della proteina APP, molto importante poiché un suo frammento, la β -amiloide, forma le placche di amiloide che si depositano nel tessuto cerebrale dei malati. Alterando la trasmissione nervosa e facendo soffrire lentamente le cellule. Anche le mutazioni dell'APP sono molto rare.

Il quarto gene, quello della proteina ApoE (apolipoproteina E) è implicato in maniera assai diversa dai precedenti nel rischio di contrarre la malattia di Alzheimer. Ci sono varie forme di questo gene, delle quali una, chiamata epsilon-4, è più frequente nei malati di Alzheimer, anche se può essere presente in soggetti assolutamente normali. Si ritiene, perciò, che le persone con questo tipo di apolipoproteina E siano più suscettibili di ammalarsi, o forse si ammalino più facilmente se in presenza di altri, ancora non conosciuti, fattori che possono causare la malattia di Alzheimer.

Il ruolo dei geni nell'aumentare il rischio di contrarre la malattia di Alzheimer è quindi assai differente: i primi tre geni, PS1, PS2 e APP, se alterati, causano direttamente la malattia e le alterazioni vengono ereditate da genitori obbligatoriamente malati. Il quarto gene è presente in varie forme in tutti noi; una di queste forme, e4, aumenta il rischio di ammalarsi, indipendentemente dalla familiarità.

Lo studio dei geni PS1, PS2 e APP può avere un importante valore nelle forme ereditarie, trasmesse di generazione in generazione, anche in termini di conferma diagnostica. Non è invece in alcun modo utilizzabile lo studio del gene ApoE nella diagnosi della malattia di Alzheimer sporadica.

L'evidenza più chiara della componente genetica della malattia di Alzheimer è fornita dall'epidemiologia. Innanzitutto, i familiari di primo grado di un paziente con Alzheimer sporadico corrono un rischio significativamente maggiore di ammalarsi rispetto al gruppo di età di riferimento. Questo può dipendere dalla trasmissione di fattori di rischio come la ApoE4 o altri fattori ignoti. Indicazioni epidemiologiche meno evidenti suggeriscono che il rischio aumenti nelle famiglie con casi di sindrome di Down e in figli di madri malate. Altro fattore di rischio è presente in soggetti appartenenti a rare famiglie in cui la malattia si trasmette come un carattere autosomico dominante: si calcola che solo l'1 per cento dei malati di Alzheimer appartenga a queste famiglie. Queste sono le famiglie in cui si possono identificare le mutazioni dei geni PS1, PS2 e APP. Invece, l'età avanzata del padre al momento del concepimento sembrerebbe proteggere dalla malattia i figli, secondo un meccanismo tuttora oscuro.

In conclusione, se le componenti genetiche della malattia di Alzheimer sono importanti ed evidenti, non si può tuttavia dire che siano ancora sufficientemente note. È comunque importante proseguire sul cammino della ricerca genetica.

1994

Entra in commercio Flavr Svr tomato, il primo pomodoro geneticamente modificato.



1995

Craig Venter codifica il genoma dell'*Haemophilus influenzae*. Viene messa a punto la tecnica dei chip al DNA. Si scopre che mutazioni nei geni Brca1 e Brca2 sono collegati a tumori ereditari di seno, ovaie e prostata.

1997

L'equipe di Ian Wilmut annuncia la clonazione della pecora Dolly (morta nel 2003).



1998

Due gruppi di scienziati americani riescono a fare crescere in coltura cellule staminali embrionali.

1999

Viene creato il golden rice, riso ingegnerizzato e arricchito con betacarotene.

2000

Craig Venter e Francia Collins annunciano il completamento del genoma umano.

2002

Nasce Cc (Copy cat), il primo gatto clonato. Viene interrotta la terapia genica dopo che due bambini si ammalano di leucemia. La setta dei raeliani annuncia la nascita di Eva, prima (presunta) bambina clonata, ma senza fornire alcuna prova in proposito.



2003

La scoperta della doppia elica del DNA compie cinquant'anni.