

Altro che SPAZZATURA!

Dai primi risultati del progetto Genoma Umano a quelli del progetto ENCODE sul cosiddetto *junk DNA*: com'è cambiata in questi anni la conoscenza sul nostro genoma e quali applicazioni e prospettive si aprono.

■ ■ ■ ■ ■
SERGIO PISTOI

Il file che ho appena preso da Internet potrebbe essere un testo, un brano musicale, o un video qualunque. Si scaricano tutti nello stesso modo: cliccando su un link e trasferendo i dati sul computer. Ma il documento che ho davanti non è qualcosa che si vede tutti i giorni. Ho appena scaricato la mappa completa del genoma umano: l'intero DNA della nostra specie trasformato in un contenuto digitale. Una quantità impressionante di dati: tre miliardi e 200 milioni di "lettere" chimiche – le basi azotate A, G, C e T – che si susseguono in una lunghissima catena. In quella sequenza di lettere ci sono le istruzioni genetiche che contribuiscono a plasmare i nostri tratti fisici,



Guarda il video
link.pearson.it/7062E1E9



le malattie che abbiamo avuto e il rischio di incappare in una di quelle che non vorremmo mai incontrare, e perfino il nostro carattere e i nostri gusti. Chiunque può andare in rete e scaricare quel file. Io per esempio, l'ho trovato sul sito **gutenberg.org**, dove è disponibile sotto forma di *ebook* (link.pearson.it/2C4882BC).

Tradotto in unità informatiche, l'intero DNA umano corrisponde a 1,5 Gigabyte, l'equivalente di due CD: e infatti è proprio sotto forma di compact disc che lo porto in giro, come esempio concreto dei progressi nella ricerca genetica.

La sequenza completa del nostro DNA

Se oggi abbiamo a disposizione questa incredibile mappa lo dobbiamo al progetto Genoma Umano, una delle sfide più ambiziose nella storia della scienza. Dal 1990, data in cui partì ufficialmente, il progetto Genoma Umano tenne impegnati più di mille ricercatori di sei paesi con l'obiettivo di sequenziare l'intero DNA della nostra specie. Un'impresa che alcuni definirono folle, al limite delle possibilità, ma che già nel 2001 era diventata realtà, con la pubblicazione della prima sequenza completa di "lettere", perfezionata qualche anno più tardi nella sua versione definitiva, quella che ho scaricato da Internet, quella che oggi tutti i ricercatori usano ed elaborano per le loro ricerche.

Che cosa abbiamo imparato riguardo al nostro DNA a dieci anni da quel risultato storico? E quali sono le applicazioni concrete di quel lavoro immenso?

Pochi geni!

La prima sorpresa che ci ha riservato la mappa completa del genoma umano è apparentemente banale, ma a modo suo rivoluzionaria: abbiamo molti meno geni di quanto ci si aspettava.

Il nostro DNA contiene circa 25 000 geni, molto meno rispetto ai 150 000 che erano stati ipotizzati per decenni. Una notizia shock per i ricercatori, anche perché c'è un nematode di poco più di un millimetro, il *Caenorhabditis elegans*, che ha lo stesso nostro numero di geni, per non parlare di piante come il riso (*Oryza sativa*) che ne possiedono quasi il doppio. Non è quindi la quantità di geni a distinguerci da una pianta o un "vermetto". Se poi confrontiamo il nostro DNA con quello di altri mammiferi, le sorprese continuano: il 99% dei nostri geni si ritrova, con le dovute variazioni, anche nei topi. Se fra un topolino e una top model la lista degli ingredienti è quasi la stessa, ci deve essere qualcos'altro che fa la differenza. Ma come può avvenire un tale salto di qualità?

Il "fattore X"

Da quando è possibile studiare la mappa del genoma nella sua interezza, è finalmente emerso il "fattore X" che più di ogni altro spiega perché siamo così diversi da un topo, e anche così diversi fra noi, nonostante le evidenti similitudini nel tipo e nel numero di geni. Si tratta di una "rete" che collega tra loro tutti i geni e i cromosomi, una specie di Internet del DNA. Il suo nome tecnico è *epigenoma* (letteralmente: "sopra il genoma") e il suo studio, l'*epigenetica*, è oggi uno dei campi più attivi e promettenti della ricerca biomedica. L'epigenoma rappresenta un sistema di regolazione superiore, che va oltre la semplice sequenza di lettere del DNA.

Uno dei segnali epigenetici più studiati è la metilazione, che consiste nell'aggiunta di un gruppo chimico (metile) alla catena del DNA.



➔ *Caenorhabditis elegans*, nematode poco più lungo di un millimetro, ha lo stesso numero di geni del DNA umano.



IL DNA INCONTRA FACEBOOK

Alla fine il kit che ho ordinato su Internet è arrivato. È una scatola di cartone elegantemente confezionata, perché anche l'occhio vuole la sua parte. Dentro ci trovo un provettone di plastica. Le istruzioni sono semplici: devo sputarci dentro finché la mia saliva non avrà superato una riga nera. Dopodiché non mi resta che spedire il campione all'indirizzo indicato, rilassarmi e attendere. Entro un paio di settimane un'email mi avvertirà che il mio profilo genetico è pronto. Sembra fantascienza ma è realtà. Con un po' di saliva e un clic su Internet posso acquistare una "pagella genetica" dove leggere il rischio futuro di malattie e le mie predisposizioni individuali. Partendo dal mio DNA potrò ripercorrere le mie origini ancestrali e volendo potrò mettere in rete i dati per conoscere nuovi "amici" e parenti sparsi per il mondo. Nel web, nei social networks come Facebook si moltiplicano le comunità di persone interessate a discutere e condividere le loro informazioni genetiche. Cosa posso scoprire dal mio DNA? Con quali rischi? E quali saranno gli effetti di questa nuova tecnologia nella società, nei rapporti interpersonali?

Ho voluto sperimentare di persona questa nuova tecnologia, raccontando la mia esperienza di "cavia genetica" nel libro *Il DNA incontra Facebook* (Marsilio editori, 2012, www.facebook.com/dnasupermarket). Quella che descrivo non è solo una storia scientifica ma anche e soprattutto un'avventura umana: quella di un uomo qualunque che si trova faccia a faccia con il proprio DNA. In un mondo dove i nostri cromosomi non sono più solo materia di studio, ma assumono un ruolo nelle nostre scelte. (Il libro è stato selezionato come uno dei cinque finalisti del premio Galileo per la divulgazione scientifica, Ndr.)

Molte zone di DNA metilato risultano inaccessibili ai complessi enzimatici che si occupano della trascrizione e quindi "spente". Come un'etichetta molecolare, la metilazione indica perciò alla cellula quali parti di DNA utilizzare e quali no.

Un altro meccanismo epigenetico è l'interferenza a RNA (iRNA), la cui scoperta è valsa il premio Nobel per la medicina (2006) agli scienziati americani Andrew Fire e Craig Mello. L'interferenza dipende dall'azione di piccoli RNA (sequenze di nucleotidi a singola elica, prodotti a partire da uno "stampo" di DNA) che non servono a produrre proteine ma inibiscono in modo specifico e mirato l'attività di uno o più geni, come delle sordine molecolari. La metilazione e l'interferenza a RNA contribuiscono a un fenomeno che gli amanti dei gatti, magari senza saperlo, conoscono bene. È noto infatti che i gatti calico (quelli a chiazze colorate bianche, nere e rosse) sono tutti di sesso femminile: questo perché le femmine di gatto (come quelle di tutti i mammiferi) possiedono due cromosomi X di cui uno solo è attivo, mentre l'altro è tenuto spento da complessi fenomeni epigenetici. La cosa avviene in tutti i mammiferi, ma nelle gatte diventa chiaramente visibile, perché in questi felini il cromosoma X contiene i geni che determinano il colore del pelo: le chiazze di colore diverso corrispondono quindi a zone dove sono attivi uno o l'altro dei due cromosomi X.

Se fra un topolino e una top model la lista degli ingredienti è quasi la stessa, ci deve essere qualcos'altro che fa la differenza

Una grande varietà di scelte

Il ruolo dell'epigenetica non si ferma al colore dei gatti: la sua importanza nello sviluppo, nel funzionamento dell'organismo e nell'origine di molte malattie umane è ormai assodata [1]. Anche perché, a differenza della sequenza di lettere del DNA che è fissa, i segnali epigenetici sono reversibili. Permettono quindi alle cellule di cambiare programma genetico durante lo sviluppo, o in risposta a stimoli ambientali. L'epigenoma aumenta enormemente le possibilità "espressive" del patrimonio genetico perché allarga la tavolozza di scelte a disposizione. Grazie all'epigenoma, anche organismi con sequenze di geni apparentemente simili possono risultare molto diversi. Persino gemelli identici hanno profili epigenetici diversi: un esame accurato della metilazione potrebbe in teoria distinguere le tracce lasciate da uno dei due gemelli sulla scena di un crimine [2].



L'epigenoma rappresenta un sistema di regolazione superiore, che va oltre la semplice sequenza di lettere del DNA

Ma da dove partono i segnali epigenetici? Dov'è il "centro di comando" del nostro DNA? La risposta è arrivata di recente ed è piuttosto sorprendente. A controllare l'Internet dei geni è una parte del DNA che fino a pochi anni fa era bistrattata dai ricercatori, tanto da meritarsi l'appellativo di *junk*, e cioè "spazzatura". Mai nome fu così sbagliato.

Rovistando nella spazzatura

Se potessimo sorvolare i nostri cromosomi con una microscopica navicella, sotto di noi si snoderebbe una specie di deserto dove rare oasi di geni sono separate da distese immense di DNA prive di un messaggio chiaro e identificabile. I geni (definiti come le zone del DNA che codificano per proteine) occupano infatti una percentuale piccolissima del nostro genoma, mentre la maggior parte è rimasta per lunghi anni un mistero: nessuno sapeva con

certezza a che cosa servisse. E siccome gli scienziati a volte tendono a denigrare quello che non capiscono, qualcuno ha battezzato questo DNA con il nome poco lusinghiero di "spazzatura".

Grazie alla mappa completa del genoma umano e di molte altre specie, si è potuto studiare a fondo questo DNA con esiti sempre più interessanti. A settembre del 2012 sono stati pubblicati i risultati del progetto ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements), un'impresa finanziata dal National Human Genome Research Institute [3].

Si tratta di una banca dati enorme e sempre crescente di informazioni sui segnali epigenetici che collegano le diverse parti del DNA. ENCODE ha riabilitato definitivamente il DNA "spazzatura" (che ormai tutti chiamano più rispettosamente "non codificante") mostrando che i nostri cromosomi non contengono affatto DNA inutile. Anzi, è proprio dal DNA non codificante che prende origine la maggior parte dei segnali epigenetici che regolano l'organizzazione del genoma.

A ciascuno la sua mappa

Torniamo ai CD dove ho trasferito l'intera sequenza di lettere del genoma umano. Oggi è possibile esplorare i cromosomi umani con la stessa facilità con cui possiamo trovare un indirizzo su Google. Quando parliamo della prima mappa del genoma, però, non ci riferiamo al *mio* DNA, e neanche a quello di un'altra persona. Per precisa scelta, infatti, il progetto Genoma decise di utilizzare un miscuglio di DNA provenienti da una dozzina di anonimi donatori.





PHOTO BY FAMILIFE

➔ **Una donna partecipa al progetto Genographic nel Queens, New York: il prelievo del materiale biologico dal quale sarà estratto il DNA. (National Geographic Genographic Project).**

Lo scopo è chiaro: la prima mappa del genoma umano doveva rappresentare un riferimento della nostra specie, uno standard attribuibile a tutti in generale e a nessuno in particolare. Negli ultimi dieci anni però è avvenuto il passaggio a una nuova mappa del genoma, una versione 2.0 che non è più un riferimento generico, ma tiene conto delle differenze individuali, e ci permette di ricavare informazioni riguardo al *nostro* DNA.

Quanto sono diversi tra loro i genomi umani? Se prendiamo due persone a caso, i loro DNA differiscono in media di una "lettera" (un nucleotide) su mille. In pratica, i DNA di tutti gli esseri umani sono identici al 99,5 per cento circa. Queste piccole differenze però sono fondamentali, perché da esse dipende la variabilità genetica che rende unico ciascuno di noi. È qui che entra in gioco la *genomica personalizzata*, una nuova scienza che mira a individuare le varianti genetiche individuali, associandole ai nostri tratti, alle nostre caratteristiche personali e alla nostra salute. A questo punto manca solo un ingrediente fondamentale: la possibilità di leggere il DNA di ciascuno di noi.

Le indicazioni farmacogenomiche, oggi rare nei bugiardini dei farmaci, saranno quasi la regola nei prossimi anni

Verso la genetica di consumo

L'avvento di tecnologie di sequenziamento sempre più efficienti ed economiche ha permesso nell'ultimo decennio di leggere e confrontare tra loro i DNA di centinaia di individui diversi. Aiutati da analisi statistiche, i ricercatori hanno identificato finora migliaia di varianti genetiche, ossia differenze individuali nella sequenza di lettere del DNA, che influiscono sui tratti più svariati, e che determinano la suscettibilità alle malattie più comuni.

Dal 2001 ad oggi il costo per decifrare un intero genoma umano è passato da circa 100 milioni di dollari a poco meno di 3000 dollari, in una parabola discendente che non accenna a fermarsi. Oggi, con un po' di saliva e meno di 300 dollari chiunque può andare su Internet e ordinare una lettura parziale del proprio DNA ad aziende specializzate, ottenendo un profilo genetico completo di previsioni sul rischio di malattie, oltre a una serie di funzioni genealogiche, e la possibilità di entrare in veri e propri *social networks* basati sul DNA. È il mondo nuovo della *genomica di consumo*, l'ultimo e più recente sviluppo delle tecnologie applicate al DNA.

PER APPROFONDIRE



— P. Aldhous, M. Reilly, *Special investigation: How my Genome was Hacked*, in "New Scientist", 25 march 2009.

— J. Shreeve, *The Genome War*, Ballantine Books, New York 2005.



SERGIO PISTOI

È biologo e giornalista scientifico. Ha lavorato nella redazione di "Scientific American" a New York ed è stato corrispondente dall'Italia per Reuters Health. Collabora con varie testate italiane e internazionali. Ha curato fino al 2010 la divulgazione scientifica di Telethon e svolge attività di comunicazione per progetti europei. Il suo blog è www.divulgazionescientifica.it.

Probabilità, non certezze

Come tutte le nuove tecnologie, anche la genomica personalizzata non è indenne da rischi e critiche. La questione più spinosa riguarda la possibilità di prevedere le malattie partendo dal DNA, un'impresa molto più complicata di quanto appaia. Infatti, molte delle nostre caratteristiche individuali, incluso il rischio di malattie comuni come l'infarto, l'ictus, il diabete e i tumori, non si spiegano seguendo le classiche leggi dell'ereditarietà scoperte da Gregor Mendel a metà dell'Ottocento, ma con meccanismi molto più complessi.

Tratti individuali come il colore dei capelli, l'altezza, la forma del naso e la suscettibilità a malattie comuni sono multifattoriali: nascono cioè dall'interazione tra più geni e fattori ambientali, come l'alimentazione e altri stili di vita.

A questo si aggiunge l'epigenoma che, come detto, influisce fortemente sul funzionamento dei geni e risponde a sua volta anche a stimoli ambientali.

I tratti multifattoriali, insomma, non si trasmettono in modo prevedibile come i caratteri dei piselli studiati da Mendel, bensì secondo i capricci di un sistema complesso, sul quale si possono fare solo previsioni probabilistiche.

Leggendo il nostro DNA possiamo scoprire di possedere varianti genetiche che ci predispongono al diabete o all'Alzheimer, ma non avremo mai la certezza che ci ammaleremo. Vale anche il contrario: milioni di persone soffrono ogni anno di infarto o di altre malattie comuni, pur non avendo un particolare rischio genetico.

Per questo, è ancora difficile oggi ricavare dal DNA informazioni utili e attendibili sul rischio futuro di patologie comuni, e in ogni caso si tratta di previsioni probabilistiche e mai di certezze.



RIFERIMENTI

- 1 D. Corona e M.C. Onorati, *Il codice sopra il codice*, in "Linx Magazine", 2010, vol. 6, pp. 22-25.
- 2 C. Levenson, *Can Science Solve France's Twin Rape Mystery?* link.pearson.it/B541D306
- 3 Il progetto ENCODE: link.pearson.it/5C227633

Farmaci su misura

Molto più concrete invece, sono le applicazioni della *farmacogenomica*, un'altra nuova scienza che partendo dall'analisi del DNA prevede la reazione individuale ai farmaci. Alcuni antitumorali di nuova generazione, come l'Herceptin e l'Erbix, vengono oggi prescritti a pazienti solo previo test del DNA, perché alcune mutazioni presenti nei tumori, o certe varianti nel normale DNA dei pazienti, sono fortemente associate a una diversa reazione al farmaco. Sono allo studio test genetici personalizzati che aiuteranno a stabilire la dose ideale di farmaci di larghissimo consumo, come gli anticoagulanti (cumarine) usati da milioni di pazienti a rischio di trombosi. Le indicazioni farmacogenomiche, oggi rare nei bugiardi dei farmaci, saranno quasi la regola nei prossimi anni anche perché, sfruttando le scoperte della genetica, le industrie farmaceutiche sperano di accelerare lo sviluppo dei nuovi farmaci, e di migliorarne l'efficacia.

Che cos'altro ci aspetta nel futuro, e cosa rimane da scoprire sul nostro DNA, oggi che possiamo leggerlo per intero? A questa domanda Francis Collins, lo scienziato americano che ha guidato per anni il progetto Genoma, ama dare sempre la stessa risposta: "la mappa", dice Collins, "è stata solo la fine dell'inizio". Molto rimane ancora da scoprire. Fenomeni come l'epigenetica, e le relazioni tra geni, ambiente e malattie sono ancora in gran parte misteriosi. Il lavoro non manca e una cosa è certa: il bello deve ancora arrivare. ➔



IN RETE!

Genographic Project Sito del progetto Genographic, patrocinato dalla National Geographic Society per realizzare una mappa completa delle migrazioni umane. <https://genographic.nationalgeographic.com>

The story of you Video animato che ripercorre la storia della genetica, da Mendel al progetto ENCODE. link.pearson.it/22930A8E