



SOGLIE DI COMPETENZA

Franco Voltaggio

Ogni individuo organico è il risultato del suo patrimonio genetico e delle modificazioni successive intervenute in forza di fattori diversi. In linea di principio - e all'attuale livello dell'evoluzione - è perciò l'esito di un percorso, che non è prefigurato, definito *epigenesi*. Può essere utile, a questo punto, riassumere il processo.

L'unità elementare del corredo originario è il *gene*, la cui struttura molecolare è costituita dai nucleotidi di un acido, il Dna, contenenti le informazioni che vengono raccolte da un altro acido, lo Rna, ai fini della comparsa o, meglio, *espressione* dei caratteri individuali. Non sempre i geni sono portatori di caratteri positivi o al più indifferenti. Talora si tratta di entità suscettibili di esprimersi in forma di malattia per cui, volendo esemplificare, il patrimonio genetico, in questo caso, è come il gruzzolo di un risparmiatore sprovveduto o sfortunato che possiede, oltre a solide azioni e obbligazioni, «titoli tossici».

In medicina, in cui è ormai dominante il paradigma genetico, in moltissimi casi, se non addirittura in tutti, le cause remote di diversi tipi di cancro vengono ricondotte a geni che, al pari dei massoni, spesso, e magari per tutta la vita del soggetto, stanno *in sonno* perché, disponibili in linea di principio a far danno, non possono tuttavia farlo in assenza di un'occasione favorevole per la loro attivazione, quale può essere un disordine esogeno o endogeno che - volendo usare una metafora sociopolitica - è equivalente a quello che in una comunità umana è un malessere sociale.

Ora è possibile in linea di principio «azzittire» la patogenesi infausta di un qualsiasi organismo vivente, intervenendo a monte sui meccanismi di espressione dei geni? A quel che pare si stando a quanto abbiamo appreso in una conversazione che si è tenuta a Roma il 15 novembre scorso con uno dei maggiori esperti di patologie delle piante, il botanico Sir David Baulcombe, Capo del Dipartimento di Scienze Botaniche dell'Università di Cambridge, all'indomani della cerimonia con la quale gli è stato conferito il Premio Balzan 2012 per la Epigenetica. Ecco la trascrizione dell'incontro:

Professore, che cosa significa silenziare i geni?
Comincio con il dire che l'espressione «silenziare i geni» - che pure io stesso un tempo impiegavo - non è corretta, anche se, comunque, è vero che ne blocca l'espressione. Ad essere silenziato infatti non è il gene in sé, ma il suo meccanismo di espressione, vale a dire lo Rna. Questo silenziamento infatti disattiva il gene mediante processi che operano al livello dello Rna piuttosto che del Dna. Ho preso a lavorare a questo silenziamento quando ebbi la fortuna di collaborare con Mike Bevan, uno dei pionieri delle piante transgeniche.

A quel tempo il mio interesse era concentrato sui virus dei vegetali e naturalmente non potevo non interessarmi a piante transgeniche che manifestassero la presenza di geni virali. Fu così che progettammo esperimenti intesi a dar vita a piante transgeniche resistenti ai virus adottando una sorta di immunizzazione genetica. Nostro obiettivo era quello di individuare il meccanismo di replicazione virale e produrre colture geneticamente modificate che sarebbero state protette dalle malattie da virus.

Al pari di quanti lavoravano con piante transgeniche constatammo che talune linee transgeniche esprimevano l'alterazione indotta, ma altre no. Ci aspettavamo un risultato

Quando un gene viene ammutolito

PROFLO

Una carriera di botanico

Nato nel 1952 a Solihull, una piccola località delle West Midlands, David Baulcombe ha conseguito la laurea in scienze naturali a Leeds nel 1973 e il dottorato in botanica all'università di Edimburgo nel 1977. Successivamente lo scienziato ha trascorso tre anni in America settentrionale, prima alla McGill University di Montreal, in Canada, e poi alla University of Georgia a Athens. Di ritorno nel Regno Unito, Baulcombe ha cominciato a lavorare presso il Plant Breeding Institute di Cambridge, che ha poi lasciato per il

Sainsbury Laboratory di Norwich. Risale al 1998 l'inizio del suo insegnamento alla University of East Anglia e al 2007 la sua nomina a professore di botanica all'università di Cambridge. Baulcombe fa inoltre parte di diversi comitati scientifici, è membro della European Molecular Biology Organisation della International Society of Plant Molecular Biology, di cui è stato presidente nel 2003-2004.

Un dialogo con lo scienziato britannico David Baulcombe, che di recente ha ricevuto il premio Balzan per l'epigenetica. Lo studioso indaga i meccanismi che consentiranno forse di «silenziare» la patogenesi infausta di un qualsiasi organismo vivente, intervenendo a monte sui meccanismi di espressione dei geni

ci tali da avere effetti di lunga durata in talune malattie come il cancro? In quale misura una variazione fenotipica ereditabile è determinata da fattori genetici ed epigenetici? Chiederci tutto questo può essere il modo giusto per affrontare il problema.

Le risposte complessive fornite da Baulcombe possono lasciare perplessi in quanto gli interrogativi espressi dallo scienziato inglese paiono semplicemente riformulare le nostre domande. In realtà non è così. Quello che Baulcombe intende dirci è un'altra cosa. Da un lato, vuol ricordarci che non esistono certezze assolute nella scienza, dall'altro chiarire una verità triviale: la risposta a una domanda è insita nella sua corretta formulazione.

Il modo (corretto) scelto da Baulcombe è l'implicito invito a seguire con attenta riflessione quello che è emerso dall'indagine sperimentale condotta da lui e dai gruppi di ricerca con cui ha collaborato. L'*experimentum crucis* è il silenziamento dello Rna, il quale di fatto blocca l'espressività negativa dei geni e, sotto questo aspetto, suggerisce quale può essere il modo da seguire nella terapia nelle malattie ad eziologia tipicamente genetica come il cancro. Ma, almeno sotto il profilo speculativo, c'è ancora qualche cosa da dire.

La storia dell'epigenetica è, sotto certi aspetti, plurisecolare. Secondo il biologo americano Max Delbrück (1906-1981) il primo a intuire che un individuo è il risultato di un'epigenesi sarebbe stato Aristotele per il quale il processo che conduce alla nascita e allo sviluppo deriva dall'armonico intrecciarsi di due fattori, elementi congeniti e la pressione esercitata dall'ambiente. Delbrück arrivò addirittura a osservare in modo provocatorio che Aristotele aveva scoperto il Dna.

Più tardi un altro biologo, lo scozzese Conrad H. Waddington (1905-1975), a seguito di studi ed esperienze condotte su un moscerino, *Drosophila melanogaster*, elaborò uno schema, il cosiddetto «paesaggio epigenetico», in cui era ipotizzato (scegliendo ad esempio un bambino) il processo di sviluppo dall'embrione al feto, descritto alla stregua del percorso di tappe necessitate (*creadi*) che tuttavia non potevano escludere altre tappe, meno probabili ma sempre possibili in cui la formazione definitiva del feto avrebbe lasciato apprezzare anomalie o addirittura mostruosità. Nel paesaggio epigenetico il «luogo» o momento in cui l'organismo «sceglie» tra vie alternative fu chiamato da Waddington «soglia di competenza».

Chiediamo osservando che le posizioni teoriche di Delbrück, Waddington, come le ricerche di Baulcombe, dimostrano l'indole di scienza storica, per l'appunto di storia naturale, della biologia.

del genere. Il fatto curioso era però un altro: le linee resistenti al virus erano quelle in cui il fattore transgenico non si presentava. Avanzammo allora l'ipotesi che la resistenza al virus potesse essere dovuta al medesimo processo che aveva silenziato il fattore transgenico.

Il silenziamento dello Rna è certo un prodotto di esperienze di laboratorio ma non può essere osservato in natura senza intervento della sperimentazione?

Mi sta forse chiedendo se il silenziamento dello Rna è presente in natura ed è perciò un prodotto dell'evoluzione? Se è questa la sua domanda, le risponderò dicendo che vi sono molti tipi di eucariote («Eucariote» è un organismo le cui cellule hanno il nucleo provvisto di una membrana che lo delimita rispetto al citoplasma: *n. d. r.*), tra cui animali, piante, funghi e protozoi, i quali presentano forme di silenziamento dello Rna. È perciò probabile che un organismo di questo tipo si sia evoluto in una fase evolutiva dominata dallo Rna prima che il Dna acquisisse un ruolo primario nel codice genetico e nell'ereditarietà.



Le sue esperienze riguardano soltanto l'epigenesi degli organismi vegetali o forniscono anche informazioni suscettibili di essere utilizzate per il regno animale, ivi compreso l'uomo?

Sono un docente di botanica e molto di quanto ho sin qui osservato si riferisce soprattutto ai vegetali. Talune delle scoperte fatte sono tuttavia rilevanti ai fini della conoscenza di quel che avviene negli animali ivi compreso l'uomo. Sono stati evidenziati negli esseri umani effetti, ereditabili, di indole epigenetica indotti da fattori ambientali.

L'indagine condotta su una popolazione della Svezia settentrionale ha rivelato come elementi importanti quali l'indice della massa corporea e il tasso di mortalità di taluni individui siano correlati con il fumo o il regime alimentare dei loro nonni. Non mi aspetto certo che sia possibile riscontrare un esatto parallelismo epigenetico.

Possiamo però tentare di rispondere ai seguenti interrogativi: in quale misura l'ambiente provoca il mutamento dell'epigenesi attesa nel corso dello sviluppo? Fattori di stress o sostanze chimiche possono indurre cambiamenti epigenetici



MARK MANDERS, «COMPOSITION WITH YELLOW VERTICAL», 2010