

*Destinata ad aprire nuove strade nella lotta contro il cancro e altre malattie, la scoperta è stata fatta nei laboratori dell'università di Harvard diretti dall'italiano **Pier Paolo Pandolfi***  
**Che qui spiega cosa racconterà la nostra "materia oscura"**

# Dna

## La lingua segreta dei geni



**L'opportunità**  
 Quando sapremo parlare la nuova lingua avremo un'opportunità senza precedenti per la terapia e la prevenzione delle malattie

**Pier Paolo Pandolfi**  
 Harvard University, Boston

ARNALDO D'AMICO

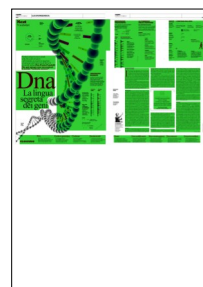
**I**l Dna ha una seconda lingua, finora rimasta segreta, per parlare alle cellule e al corpo. Comunica istruzioni per la vita molto più complesse ed è più usata di quella conosciuta. Quando sarà completamente svelata ci farà comprendere anche il linguaggio del cancro e, si spera, gli ordini giusti per riportarlo alla normalità. Ma la scoperta finalmente dipana anche molti

altri misteri in cui si sono impantanate la medicina e la biologia e contribuisce a spiegare il perché delle tante e drammatiche mancate promesse.

La decodificazione della lingua segreta dei geni è iniziata alla Harvard University, in uno dei laboratori di ricerca biomedica più grandi e dotati di risorse al mondo. È diretto dall'italiano Pier Paolo Pandolfi. Da lì è partita la rivoluzione che il *New York Times* ha definito «il Big Bang della vita» perché avrà sulla medicina lo stesso impatto che sull'astronomia ebbe la teoria sull'origine dell'universo.

### Le promesse

«Negli anni Novanta sembrava tutto chiaro», ricorda Pandolfi. «Il Dna porta le istruzioni per la vita depositate sotto forma di lunghe frasi. Le parole del suo vocabolario



sono appena 64, risultanti da tutte le possibili combinazioni ternarie di un alfabeto di sole quattro lettere: A, C, G, T. Le 64 parole si traducono in 20 aminoacidi che a loro volta si attaccano in sequenza a formare le proteine. Sono queste l'impalcatura (proteine di struttura delle cellule, dei muscoli, eccetera) e il motore (gli enzimi che gestiscono le reazioni chimiche) degli organismi viventi. Le lettere, le parole e i significati del codice genetico sono universali, valgono per tutti gli organismi. "Errori" in queste parole sono stati considerati finora l'unica causa di molte malattie, compreso il cancro». "Vado al potere. Vado al potere". Lo scambio di una sola lettera, la "t" con la "d", fa assumere non solo alla parola ma anche alla frase un significato diverso. Così basta una sola mutazione (la sostituzione di una delle quattro lettere dell'alfabeto del Dna) perché la "parola genetica" corrisponda a un altro aminoacido, che cambia la funzione della proteina. E, se la proteina mutata regola la moltiplicazione della cellula, è il cancro.

"Scoperto il gene del tumore al...". Sono questi i titoli che negli anni '90 rimbalzano sui quotidiani dalle riviste scientifiche e promettono una cura per ogni tipo di cancro. «Si mettono a punto i primi farmaci "intelligenti" che colpiscono solo la mutazione, e si ottengono alcune clamorose vittorie — ricorda Pandolfi — tuttavia le cure si rivelano efficaci per pochi pazienti, quelli col sottotipo di tumore con la mutazione. La maggioranza dei malati sembra avere un Dna codificante proteine "sano". E allora, da dove viene la malattia? Non può che arrivare dal Dna. Ma da dove parte? E in che lingua è scritto? Il codice genetico a 64 parole non ha le risposte».

**I misteri**

Le scoperte della biologia aggiungono altri misteri. Alla fine degli anni '90 si sequenzia il genoma umano e quello di numerose specie viventi e si iniziano a contare i geni. Nell'uomo si stimava che ne fossero centomila, numero compatibile con la sua complessità che lo posiziona al vertice della scala evolutiva. Tuttavia, si scopre che i geni umani che producono proteine sono appena ventimila. Inoltre questi geni occupano solo il 2% della lunghezza del Dna. Che c'è nel restante 98%?

È ancora la biologia, con le sue ricerche, a svelare un ulteriore paradosso che, contemporaneamente, indica la strada da battere. La scoperta che lo scimpanzé ha solo lo 0,2% di geni codificanti per proteine in meno dell'uomo lascia perplessi. Scendendo nella scala evolutiva aumenta lo sgomento quando si scopre che nelle cellule del lievito di birra o di un vermetto il Dna contenente i geni che fanno proteine è lungo poco meno di quello umano. La parte di Dna "muta" è invece di ben trenta volte più corta. «La specie umana quindi ha il record di dotazione di Dna "oscuro" — osserva Pandolfi — Non fa proteine, non si sa che fa, eppure è qui che devono risiedere le informazioni genetiche che fanno dell'uomo l'organismo vivente più complesso. E più vulnerabile alle malattie. In quel 98% c'è la differenza tra noi e le altre specie che popolano il pianeta».

La comprensione del ruolo di questo "genoma oscuro" arriva dalle ricerche sul cancro di Pandolfi. La chiave sta nella nuova prospettiva in cui si guarda un prodotto del Dna: non è considerato un semplice esecutore, l'Rna. Questa molecola è da tempo nota per essere il messaggero del Dna. Su di esso il gene trasferisce l'informazione necessaria a costruire la proteina. L'Rna poi raggiunge le strutture di produzione della cellula dove materialmente le protei-

ne sono assemblate a partire dagli aminoacidi quello che Pandolfi ha scoperto è che l'Rna porta altre informazioni indipendenti da quelle che "fanno le proteine".

**La scoperta**

«Una parte di Dna "oscuro" contiene gli "pseudogeni" — continua il professore — Sinora sono stati considerati "reliqui evolutivi" dei geni "veri", che fanno proteine, informazioni ereditarie obsolete dimenticate nel codice della vita. Ma come mai decine di migliaia di geni vengono risparmiati dalla dura legge di selezione naturale che elimina tutto ciò che non serve più? Perché questo 98 per cento di Dna "inutile" continua a essere trasmesso di generazione in generazione? Il fatto è che, come i geni, anche gli pseudogeni producono "messaggi", molecole di Rna. Ma questi Rna non raggiungono le catene di montaggio delle proteine e rimangono a fluttuare nella cellula. Lungi dall'essere inutile, ognuno di questi Rna reca dei messaggi precisi, basati su un nuovo linguaggio, un nuovo codice. Messaggi che significano "accendere", "spegnere", "accelerare" e "rallentare". Questi messaggi sono indirettamente destinati a tutti gli altri Rna presenti nella cellula, sia quelli prodotti dai geni che poi fanno le proteine, che quelli prodotti dagli pseudogeni. È questo l'aspetto più sconvolgente della scoperta: questa nuova lingua è parlata da ogni Rna, cioè non solo dagli Rna degli pseudogeni, ma da tutti gli Rna cellulari. Per capire la dimensione del fenomeno basti pensare che nel nostro Dna ci sono moltissime unità geniche, forse decine di migliaia, che come gli pseudogeni fanno solo Rna. Ebbene, la nuova lingua è condivisa da tutti questi nuovi protagonisti».

A fare da "portavoce" di questi messaggi sono un'altra categoria di molecole di Rna più piccole e che non fanno proteine: i microRna. Questo nuovo linguaggio basato sugli Rna espande enormemente la percentuale del Dna funzionale. Obsoleti diventano i concetti "reliquo genetico evolutivo" e "Genoma oscuro".

**La lingua**

«A rendere più complesso il sistema informativo sono poi le caratteristiche del linguaggio usato dagli Rna per comunicare — aggiunge Pandolfi — Questo linguaggio è scritto nella molecola di Rna, si può leggere informaticamente ed è sempre basato sulle quattro lettere del Dna, ma le "parole" e le frasi hanno lunghezza non fissa bensì variabile, come avviene nel linguaggio parlato. I significati possibili quindi sono molti più di 64. Sono già state individuate 500 parole diverse, ognuna delle quali viene riconosciuta da un microRna diverso. Insomma si delinea finalmente un linguaggio con una ricchezza di significati compatibile con la complessità delle informazioni necessarie a guidare lo sviluppo e la gestione della struttura del corpo umano, delle sue funzioni, anche quelle mentali. E delle malattie, prima di tutto il cancro, quando la comunicazione tra molecole di Rna viene danneggiata da mutazioni, sia dei geni che degli pseudogeni. La completa decodificazione di questo nuovo linguaggio non solo aumenterà le nostre conoscenze sull'eziologia del cancro e delle malattie in generale, ma offrirà nuove strategie per la loro cura».

Pandolfi ha descritto la nuova teoria "Rna-centrica" ad agosto su *Cell*, la rivista scientifica più prestigiosa nel campo della genetica. E sempre su *Cell*, venerdì scorso, Pandolfi ha svelato il ruolo determinante nei tumori di prostata, colon e cervello umani di 150 Rna che usano il nuovo linguaggio.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



**GLOSSARIO**

**Dna**

O genoma. Lungo filamento che contiene le istruzioni per la vita. Struttura e funzionamento sono simili in tutti gli organismi viventi

**Codice genetico**

È il linguaggio del Dna. Ha un alfabeto di solo 4 lettere e parole sempre di 3 lettere. Le parole possibili sono 64

**Codone**

Anche detto tripletta. Sono le tre lettere che definiscono l'aminoacido. Ad esempio: A, C, T = Tirosina

**Aminoacidi**

Le 64 parole corrispondono ai 20 aminoacidi che compongono le proteine e ad alcuni ordini per la loro produzione

**Gene**

È la sequenza di "parole" corrispondenti alla sequenza di aminoacidi di una proteina da cui dipende la sua funzione vitale

**Dna codificante**

Parte del Dna composta dai geni che danno origine alle proteine. Occupa appena il 2 per cento della lunghezza del Dna umano

**Rna messaggero**

È la molecola in cui il gene trasferisce l'informazione per fare la proteina e la porta al sistema di assemblaggio

**Dna oscuro**

È il 98 per cento del Dna. Gli Rna dei suoi geni non fanno proteine, fluttuano intorno al Dna apparentemente senza scopo

**Il nuovo codice**

Gli Rna della parte oscura, con una lingua diversa, regolano il Dna codificante in modo più sofisticato di quello conosciuto

# Next Vocabolari



NUCLEO CELLULARE

CITOPLASMA

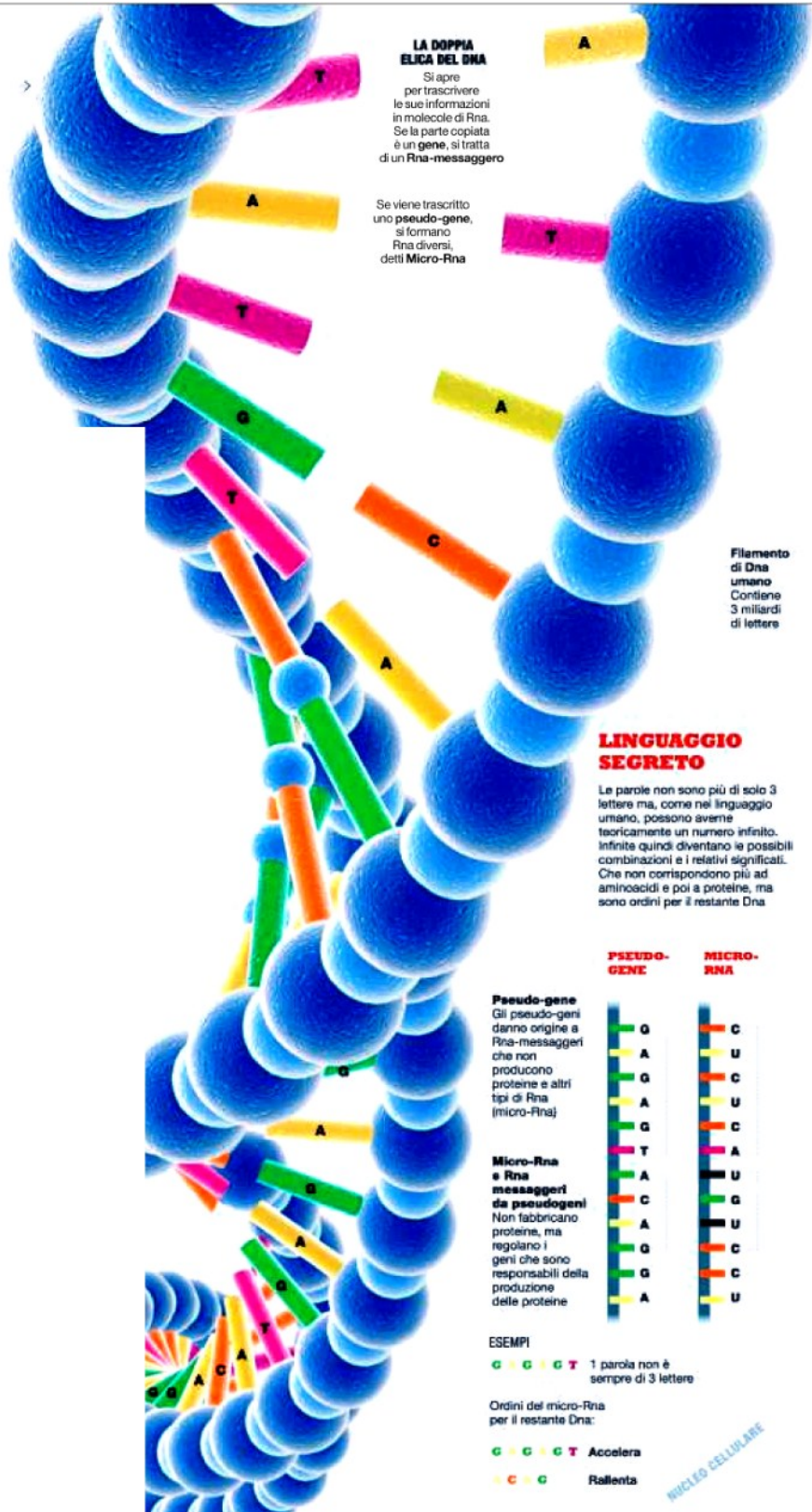
Dna

Micro-Rna

Rna-messaggero

Proteina

Singolo filamento di Dna



**LA DOPPIA ELICA DEL DNA**

Si apre per trascrivere le sue informazioni in molecole di Rna. Se la parte copiata è un gene, si tratta di un Rna-messaggero

Se viene trascritto uno pseudo-gene, si formano Rna diversi, detti Micro-Rna

Filamento di Dna umano  
Contiene 3 miliardi di lettere

## LINGUAGGIO SEGRETO

Le parole non sono più di solo 3 lettere ma, come nel linguaggio umano, possono avere teoricamente un numero infinito. Infinite quindi diventano le possibili combinazioni e i relativi significati. Che non corrispondono più ad amminoacidi e poi a proteine, ma sono ordini per il restante Dna

PSEUDO-GENE	MICRO-RNA
G	C
A	U
G	C
A	U
G	C
T	A
A	U
C	G
A	U
G	C
G	C
A	U

**Pseudo-gene**  
Gli pseudo-geni danno origine a Rna-messaggeri che non producono proteine e altri tipi di Rna (micro-Rna)

**Micro-Rna e Rna messaggeri da pseudogeni**  
Non fabbricano proteine, ma regolano i geni che sono responsabili della produzione delle proteine

**ESEMPLI**  
G G G T 1 parola non è sempre di 3 lettere

Ordini del micro-Rna per il restante Dna:  
G G G T Accelera  
C C G Rallenta

NUCLEO CELLULARE



## LINGUAGGIO CONOSCIUTO

Il Dna si esprime con parole di 3 lettere. Le combinazioni possibili danno 64 parole che corrispondono a 20 aminoacidi e a comandi

### ESEMPI

C T G

1 parola

Aminoacidi

C T Tirosina

C T G Alanina

### GENE (Dna)



### RNA-MESSAGGERO

Trascrizione del gene in Rna



**Gene**  
Parte di Dna con l'informazione per fare una proteina. In media hanno 27mila lettere, pari a 9mila parole

**Rna-messaggero**  
È la copia del gene, porta la sua informazione fuori del nucleo, nel citoplasma dove sta la "fabbrica" delle proteine

CITOPLASMA

## LA FABBRICA DELLE PROTEINE

### NEL CITOPLASMA CELLULARE

All'esterno del nucleo, il Rna-messaggero porta le istruzioni per la produzione delle proteine, l'impaletatura degli organismi viventi. Le proteine si dividono in due grandi gruppi: proteine semplici ed enzimi

### ENZIMI

Rendono possibili le reazioni chimiche che tengono in vita il corpo umano

### ESEMPI

**IDROLASI**  
Facilitano la scissione di altre molecole, come gli enzimi digestivi o quelli che distruggono i batteri

**SINTETASI**  
Sintetizzano molecole unendo due più piccole, così nascono ormoni e mediatori chimici del cervello

**POLIMERASI**  
Formano lunghe molecole assemblando piccole molecole come avviene per le proteine, il Dna e Rna

**ATPASI**  
Producono energia e distruggono tossine e rifiuti che possono danneggiare i processi cellulari

## PROTEINE SEMPLICI

**COLLAGENE**  
Costituisce il principale del derma e tessuto connettivo

**ALBUMINA**  
Presente nel sangue. È essenziale per la corretta distribuzione dei liquidi corporei

**ELASTINA**  
Costituisce il principale di pareti di arterie e vene

**MIOSINA**  
Costituisce il principale dei muscoli

**CHERATINA**  
Costituisce il principale di pelle, unghie e capelli

## I MISTERI DEL DNA

**20mila**  
numero stimato di geni umani che "fabbricano" le proteine

**2%**  
è lo spazio che occupano sul Dna umano

**98%**  
del Dna non "fabbrica" proteine (Dna "oscuro")

Parte del Dna che fa proteine

Parte "oscuro" del Dna

UOMO  
SCIMMIA  
VERME

**Dna oscuro**  
La specie umana tra i record di Dna oscuro



**C.Elegans**  
La parte di Dna che fa proteine di questo verme è lunga poco meno di quella umano. La parte oscura è invece di 30 volte più corta

**L'uomo**  
È l'organismo vivente più complesso. Si crede che nel Dna oscuro risiedano le informazioni genetiche che lo contraddistinguono dalle altre specie

FONTE: RELAZIONE DAI LA REPUBBLICA