

# Oltre il Dna viaggeremo nel microRna

## Per ciascuno un profilo di rischio "Basterà un prelievo di sangue"

### LA FRONTIERA

E' l'epigenetica che studia «memorie» e metamorfosi all'interno del Genoma

NICLA PANCIERA

Immaginiamo delle navicelle che circolano nel sangue, trasportate in vescicole che le proteggono dagli enzimi. Muovendosi, accendono e spengono i geni. Sono i microRNA, minuscole porzioni di RNA non codificante, cioè non traducibile in proteine, che presiedono a funzioni complesse, di regolazione dell'espressione genica e comunicazione tra cellule. Sono le stelle nascenti della ricerca.

«Fino ad alcuni anni fa, parlavamo di "junk DNA" (DNA spazzatura) per riferirci alle sequenze non codificanti del Genoma, perché le pensavamo inutili. Oggi ci concentriamo proprio su queste sequenze di RNA, perché abbiamo scoperto il loro ruolo nella nascita e proliferazione del tumore». A parlare è Gabriella Sozzi, responsabile dell'Unità operativa di Citogenetica molecolare all'Istituto dei tumori di Milano, una vita dedicata alla ricerca, con riconoscimenti internazionali e pubblicazioni su riviste prestigiose. E' stata parte del gruppo che nel '96 scoprì Fh1T, il gene responsabile del cancro al polmone. Oltre che al suo studio, oggi si occupa di marcatori molecolari per la diagnosi precoce. La sua più recente scoperta riguarda i microRNA come biomarcatori

nella diagnosi precoce del cancro al polmone, prima causa di morte per tumore al mondo, con tasso di sopravvivenza a 5 anni del 10% e 34 mila nuovi casi all'anno in Italia.

«Il nostro studio si basa su uno screening durato cinque anni. Nei malati i valori di alcuni microRNA sono risultati alterati: analizzando il profilo di espressione di 24 microRNA, abbiamo ottenuto la "firma" del tumore, ovvero un test che lo rileva con due anni di anticipo rispetto alla TAC spirale e che identifica i sottogruppi con la prognosi peggiore. Oltre a garantire la diagnosi precoce, l'analisi evita gli interventi inutili in chi è malato, stilando un profilo individuale di rischio in soggetti non ancora malati e curandoli preventivamente. Tutto con un prelievo di sangue». Il potenziale terapeutico di queste molecole, ancora in fase di sperimentazione, è enorme. «Somministrare per via sistemica microRNA, modificando il profilo di espressione genica, costituisce una terapia non invasiva - spiega Sozzi - sui modelli abbiamo visto che, intervenendo sulla quantità di microRNA, spegniamo il tumore».

Quello messo in atto dai microRNA è un meccanismo di regolazione epigenetico. Con l'epigenetica, da molti considerata la nuova frontiera della ricerca, si è aperta l'era della post-genomica. Gli scienziati hanno capito che non esiste solo l'informazione genetica e che nel determinare il compor-

tamento di un tumore, oltre alle modificazioni della sequenza del DNA, contano quelle della sua struttura tridimensionale, dovute a un'alterazione dell'attività enzimatica sulla cromatina, un complesso di DNA e proteine ripiegato in vari modi.

«L'epigenetica riguarda i cambiamenti dell'espressione genica non associati ad alterazioni del DNA. Fatto straordinario è la loro ereditarietà: una "memoria" che si trasmette tra cellule e che non riguarda solo l'informazione genetica», spiega Clara Nervi, professoressa di istologia alla Sapienza di Roma, dove si occupa di differenziamento cellulare e di meccanismi dell'espressione genica.

«Sono numerosi i meccanismi interni ed esterni che agiscono sulla struttura della cromatina, modificandola e influenzando sulla trascrizione o meno di alcuni geni. Su queste modificazioni, temporanee e quindi correggibili, dobbiamo intervenire: si intrecciano con le modificazioni genetiche, provocando la comparsa del cancro e la sua progressione», spiega Nervi. Quando i geni sono espressi correttamente, le cellule seguono una divisione ordinata: non così, se alcuni geni sono silenziati o espressi in modo incorretto. Il ripristino della situazione avviene con i farmaci epigenetici, alcuni dei quali sono in una fase avanzata di studio. «Molte sono le forze dispiegate nel sintetizzarne di nuovi: lo sforzo è collettivo».

