

EPIGENETICA

Mappa dei geni e nuovi farmaci

di Giuseppe Macino

Era la fine del XX secolo quando il mondo leggeva la notizia che il genoma umano era stato completamente sequenziato e che sarebbe stato possibile comprendere meglio molti segreti della vita e delle sue alterazioni patologiche. Meravigliosa fine di un secolo che aveva visto la scoperta della struttura del Dna la comprensione del codice genetico e l'avvento della biologia molecolare.

Quelle speranze furono disattese dalla scoperta che nel genoma umano erano codificati solamente 20.000 geni per proteine: più o meno quanti quelli di un insetto o di un verme. Allora da dove veniva l'enorme differenza tra quegli organismi semplici e noi? Come era possibile che le nostre cellule fossero così numerose e così diverse le une dalle altre, basti pensare a muscoli, cervello, fegato, sangue, con un numero tanto piccolo di geni per le proteine? Cominciò a farsi strada l'idea che la complessità derivava da altri fattori, ad esempio la struttura dei nostri cromosomi e la loro interazione con proteine particolari chiamate istoni, proteine intorno alle quali il Dna è avvolto con vari ordini di complessità.

Le proteine istoniche sono costantemente e variamente modificate chimicamente: ogni tipo di modificazione ha funzioni differenti e contribuisce a determinare se la regione di Dna che si avvolge su quell'istone sarà utilizzata o no in ogni tipo cellulare. In questo modo, anche se tutte le cellule dello stesso organismo contengono gli stessi geni, questi geni (che sono regioni di Dna) vengono utilizzati (il termine tecnico è "espressi") in modo diverso in ogni cellula, determinandone la funzione. Questa idea ha aperto nuovi campi di ricerche che oggi chiamiamo genericamente studi di epigenetica.

Il termine "epigenetica", coniato da Con-

rad Waddington nel 1942 per spiegare caratteristiche ereditarie non direttamente scritte nei geni, viene oggi usato in senso molto più ampio per descrivere meccanismi che hanno effetto sulla espressione (utilizzo) dei geni senza modificarne la sequenza di Dna. Determinare lo stato epigenetico di una cellula significa costruire una mappa del genoma in cui, per ogni regione del Dna contenuto in quella particolare cellula, sono state individuate le modificazioni epigenetiche che ne regolano l'espressione. Queste modifiche sono a carico, come abbiamo detto, delle proteine istoniche, ma anche del Dna stesso. Gli studi di epigenetica, impensabili fino a pochi anni fa, sono ora possibili per l'eccezionale sviluppo della tecnologia di sequenziamento del Dna: oggi, una sola macchina può produrre la sequenza di un genoma umano in poche ore, contro i vari anni che furono necessari per decifrarlo la prima volta con l'uso contemporaneo di centinaia di macchine.

Ed l'Italia cosa sta facendo in questo campo? Attraverso il «Progetto Bandiera Epigenetica» del Cnr si è realizzata una rete nazionale di settanta laboratori che collaborano tra di loro per lo sviluppo e la diffusione di studi epigenetici in molti campi di applicazione. Per sviluppare conoscenze e progetti di altissimo livello, Epigen ha creato le più moderne piattaforme centralizzate in Italia per il sequenziamento di Dna ed Rna, per l'analisi bioinformatica dei dati prodotti dal sequenziamento che richiedono enormi quantità di memoria e potenza di calcolo, e per l'acquisizione di sofisticate immagini cellulari computerizzate. Molte università italiane non possiedono le tecnologie per questo tipo di studi ed Epigen ha messo a disposizione dei propri partner le tecnologie più moderne. Molta importanza è data ai giovani ricercatori che, attraverso corsi teorici e pratici, ricevono una

formazione aggiornata e continua nel campo della bioinformatica e delle nuove tecnologie di sequenziamento.

La centralizzazione delle piattaforme e la formazione di giovani di alto profilo al servizio dei laboratori Epigen si sono rivelate scelte vincenti per un rapido sviluppo degli studi epigenetici in Italia. Questi studi sono volti sia alla comprensione dei meccanismi che controllano l'integrità del genoma in condizioni normali e patologiche, sia sul ruolo delle regioni di Dna che non codificano per proteine ma vengono trascritte in Rna, che sembravano senza funzione.

Ora si sta capendo che queste molecole hanno importanti funzioni nella regolazione epigenetica dei geni per le proteine e diversi laboratori Epigen stanno identificando e studiando il ruolo di queste molecole di Rna nelle patologie. Altri laboratori realizzano studi sul controllo dell'identità cellulare in patologie come il cancro e sui meccanismi epigenetici che portano le cellule staminali alla maturazione e alla conversione in altri tipi cellulari per possibili applicazioni nelle terapie rigenerative. Si stanno già studiando ed usando nuovi farmaci, chiamati epigenetici, che agiscono nell'articolata rete di processi cellulari che, sregolata, porta spesso a patologie complesse come il cancro e le distrofie muscolari.

Dopo quasi tre anni di attività il progetto Epigen è pronto per comunicare gli importanti risultati ottenuti durante l'incontro internazionale che si terrà a Milano dal 1 al 3 Dicembre presso l'Leo dal titolo «EPIGENomics and Health Care Policy: Challenges and Opportunities» dove scienziati, clinici, organizzazioni dei pazienti, rappresentanti della società civile discuteranno dell'impatto degli studi di epigenetica in biomedicina e delle implicazioni etiche, legali e sociali delle sue applicazioni.