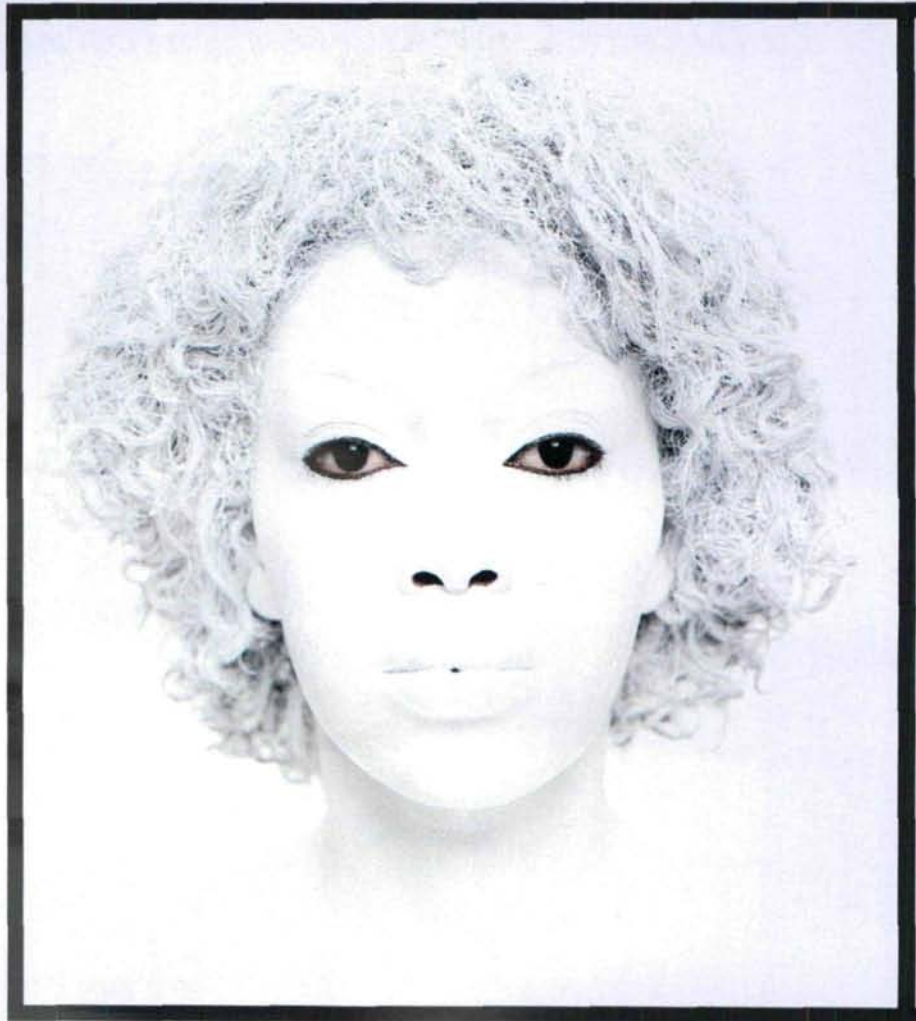


Testimone della scoperta
del Dna. Protagonista
della postgenomica...
Il grande medico racconta
un secolo formidabile

DI UMBERTO VERONESI
FOTO DI M. BRASCHLER E M. FISHER

Ho rivisto il premio Nobel James Watson, uno dei due scopritori della struttura del Dna, nel maggio scorso a Milano. Era venuto a presentare e a sostenere la quinta Conferenza Mondiale sul Futuro della Scienza, che si svolgerà a Venezia (vedi box di pag.45). Lui ne sarà il partecipante più illustre, ma senza darsi arie. Non conosco un altro genio che sia così americano e così democratico. Watson l'ho conosciuto a Cambridge nei primi anni Cinquanta, quando eravamo giovani tutti e due, lui ventiquattro anni e io ventisette. Era uno spilungone come me, già con pochi capelli che portava lunghi, la camicia fuori dai pantaloni. Portava sotto il braccio una cartella lisa, da cui uscivano fogli pieni di appunti e di formule. Mi confidò di non sopportare la cucina inglese e di avere solo due passioni: il tennis e le ragazze. Francis Crick, di dodici anni più vecchio di Watson, era invece elegante e compassato, in doppiopetto e cravatta, e sembrava un finanziere della City. Né io né altri potevamo immaginare che il 2

IO E IL

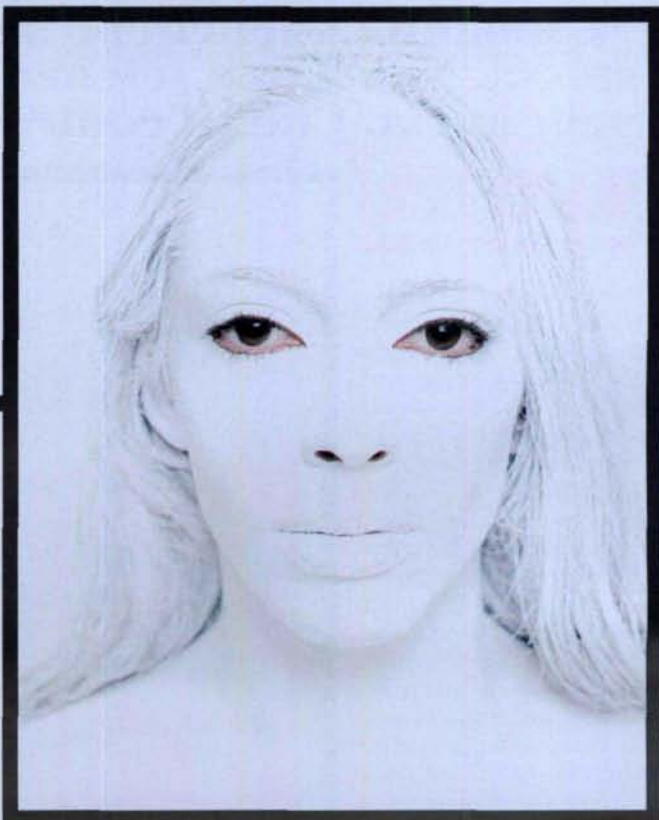
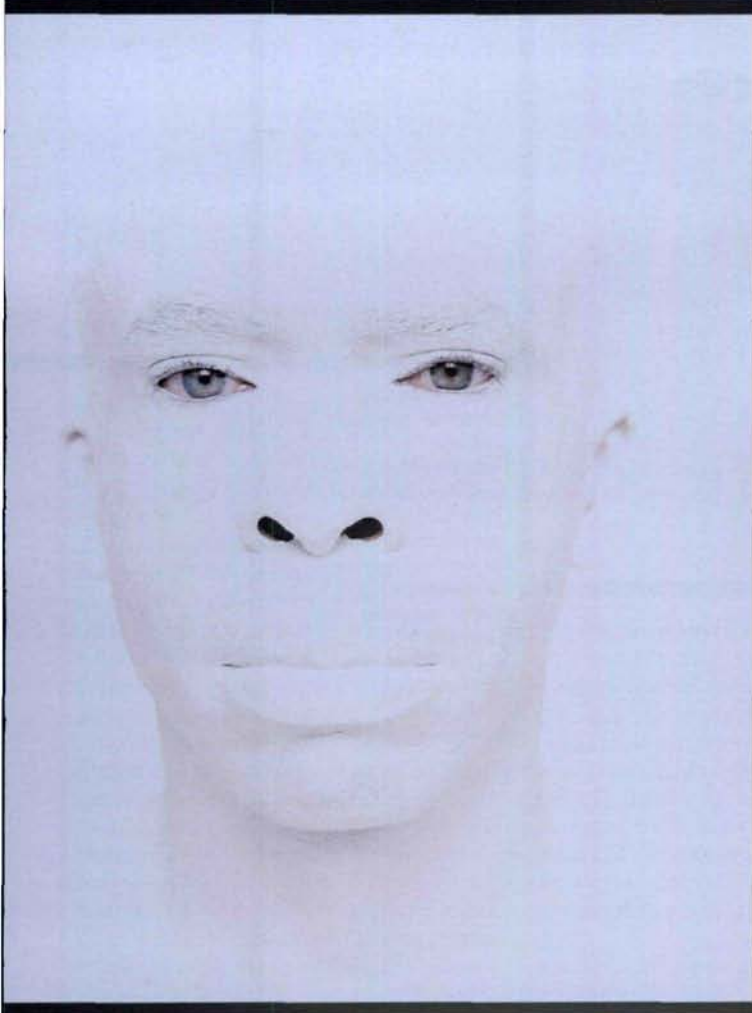


aprile 1953, pubblicato da "Nature", il loro articolo sulla "Struttura molecolare degli acidi nucleici" avrebbe cambiato radicalmente la visione scientifica della vita. Il Nobel gli venne conferito nel 1962, perché si capì subito che le ricadute della scoperta sarebbero state enormi. È quello che è successo, una rivoluzione copernicana

non soltanto per la scienza, scompaginando i fondamenti della biologia e della stessa metafisica dell'uomo.

Adesso la ricerca può, a livello molecolare, affrontare la confondente diversità della vita scoprendo al tempo stesso l'omogeneità molecolare della materia vivente, che contrasta con la grande diversità delle forme.

DNA



In queste pagine: "White portrait" di Mathias Braschler per mostrare l'origine comune di tutti gli umani. A sinistra: la doppia elica del Dna. In alto: Umberto Veronesi

Grazie alla scoperta del Dna, oggi un biologo molecolare può formulare una legge generale che si applica all'insieme o ai sottosistemi del mondo vivente. E ragionare e documentarsi, quasi senza differenze, sui dati ottenuti dagli organismi più diversi: batteri, lieviti, il moscerino dell'aceto, la torpedine, il rospo, il coniglio, il topo o l'uomo.

I risultati stanno arrivando, velocissimi: mai prima d'ora l'impatto di una scoperta fondamentale è stato così rapido. Nel momento in cui l'uomo diventa capace di conoscere i ruoli e gli effetti del Dna, dei geni e delle proteine, e di precisare qual è la responsabilità di ciascuno di questi componenti nella quasi totalità delle malattie che

hanno una causa individuabile, ciò è senza dubbio qualcosa di assolutamente inedito nella storia della medicina. Si comincia a conoscere la composizione delle proteine codificate dai geni, e a determinare le conseguenze patologiche dell'eccesso o del deficit della produzione di proteine; si può provare a bloccare le malattie agendo sulla loro causa, regolando il livello di espressione delle proteine. La sfida della terapia genica è di arrivare a correggere, all'interno delle cellule di un organismo vivente, le anomalie che alterano il suo genoma e che sono responsabili di patologie gravi, che spesso allo stato attuale sono incurabili. L'obiettivo è nuovissimo, perché non è più quello di attenuare o cancellare i sintomi, ma è quello di raggiungere e sopprimere la causa della malattia. I ricer- ▶

“L'umanità appartiene a sé stessa. Non a una scienza velleitaria. Che va controllata”

catori di oncogenetica (la genetica applicata all'oncologia) possiedono già una lista di geni le cui anomalie costituiscono la predisposizione a vari tipi di tumori, a volte molto rari, altre volte abbastanza frequenti come quello del seno e del colon. Questa conoscenza offre la possibilità d'identificare i soggetti a rischio a partire dal loro statuto genetico. Si tratta di un grande vantaggio, perché se si ha una storia familiare di tumori ricorrenti, un'indagine genetica potrà permettere di capire se si ha la predisposizione a sviluppare un tumore. La scoperta del Dna ha mutato completamente il modo di curare: dalla medicina tradizionale si è ormai passati a quella predittiva.

Ci sono alcune malattie genetiche, abbastanza rare, che possono essere predette con certezza, come la distrofia muscolare, la fibrosi cistica, la sindrome di Down, la fenilketonuria. Un tipico esempio è la Corea di Huntington, una malattia mentale che si manifesta nell'età adulta ed è mortale, associata ad una singola e ben nota mutazione in uno specifico gene: l'individuo che è portatore di quel gene alterato svilupperà la malattia, e conoscendo come e quando quella malattia si manifesta, si potrà prevedere a grandi linee anche quando l'individuo si ammalerà.

I problemi etici in questo caso sono complessi e delicati: è giusto informare il paziente ed è conveniente conoscere con grande anticipo lo sviluppo nefasto della malattia? James Watson confessandomi di essersi fatto fare la mappatura completa del proprio genoma mi ha detto: «Se avessi avuto quelle informazioni quando avevo vent'anni sarei vissuto in continua angoscia, perché molti geni miei sono un po' di-

fettosi e aumentano il rischio di tumore. E non ho voluto sapere niente del gene ApoE che indica un rischio di Alzheimer. Ho visto mia nonna morire demente».

Ha suscitato grande emozione il caso di Carol Carr, una donna americana che per anni assistette il marito affetto da Corea di Huntington. Alla sua morte scoprì che anche i tre figli ne erano affetti. Li assistette con amore ma osservando la progressione del male decise di sopprimerli e poi si uccise nel 2002.

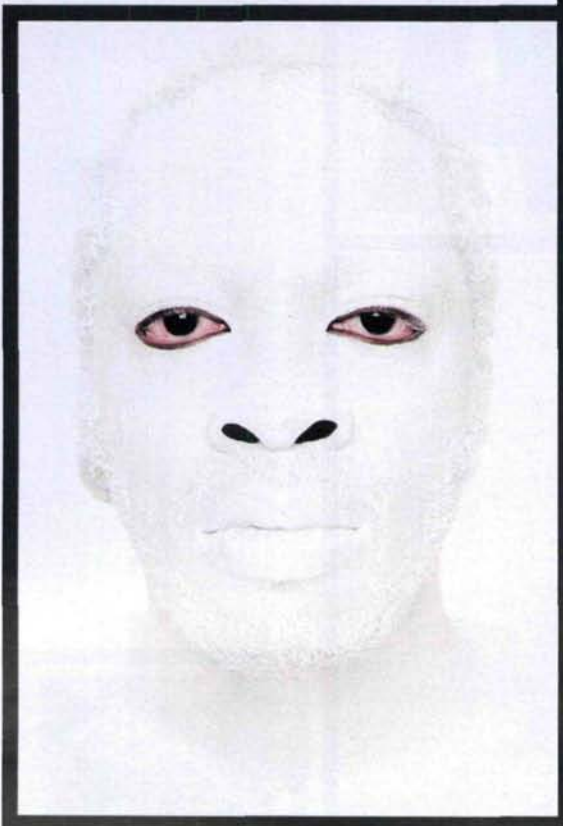
Problematica ben diversa quella dei test genetici sugli embrioni, con il trasferimento nell'utero della donna solo di quelli che non risultino portatori di malattie o di anomalie. La genetica ci ha finalmente messi in grado di portare un aiuto concreto alle coppie che rischiano di avere figli malati. Ma in Italia la legge 40 vieta i test genetici sugli embrioni, ma è etico vietare la scelta se uno dei genitori è portatore di anomalie? Le donne ormai si sposano sempre più

Sotto, da sinistra: ricerca all'università di Roma-Tor Vergata; proteine di superficie del virus Hpv; conigli per sperimentazioni; ricostruzione grafica di cromosomi X e Y; batteri attaccano una cellula; la proteina del gene ApoE collegato all'Alzheimer

tardi e una mamma di 35 anni ha una probabilità su cento di avere un bambino Down.

Sul piano concettuale, la vera sorpresa della rivoluzione del Dna è che ci ha dato certezze in un campo che era rimasto misterioso per secoli e secoli, cioè l'origine della vita e la sua evoluzione. Non ne sono più

ignorate le cause, e le conoscenze scientifiche e tecniche possono prender posto nei dibattiti filosofici e teologici. La vita degli esseri umani, così come la vita degli animali e dei vegetali, è sostenuta dalle medesime sostanze chimiche, sostanze che l'uomo sa sintetizzare in laboratorio. Sono le quattro basi del Dna: adenina, citosina, guanina e timina. Queste basi, quando si pongono in una determinata sequenza, danno le istruzioni per la sintesi delle proteine, che sono



i mattoni degli organismi viventi. Così la scoperta del Dna ha confermato la validità delle teorie evoluzionistiche di Darwin, secondo cui tutti gli organismi viventi si sarebbero evoluti a partire da antenati comuni, a loro volta evolutisi dalle cellule primordiali. Così antropologi e paleontologi attraverso l'analisi del Dna mitocondriale (con trasmissione materna) e del cromosoma Y (con trasmissione paterna) hanno concluso che l'origine dell'«homo sapiens» è occorsa nell'Africa equatoriale. Inequivocabilmente il processo evoluzionistico di tutti gli esseri viventi è il medesimo e dal punto di vista genetico tutti gli esseri umani sono sostanzialmente uguali, anche se le varianti geniche possono influenzare il carattere fisico esterno.

Si apre adesso l'era della post-genomica. Il Dna, che è il codice della vita, è rimasto inaccessibile per miliardi di anni. Ora che ne abbiamo scoperto la natura, il linguaggio e la funzione, possiamo essere noi a dominarlo. E questo impone una riflessione etica fondamentale per il nostro futuro.

Craig Venter, l'industriale-scienziato americano che ha vinto la corsa nella mappatura del genoma umano, nel 2007 ha annunciato un cromosoma sintetico in una cellula vivente, e ha lanciato l'ipotesi di creare una vita artificiale, proposizione che ha suscitato inquietudine e timore.

Questo è un passo importante che va vissuto senza eccessivi entusiasmi, perché non ne avremo vantaggi immediati, e senza paure, perché non prelude a nessuna catastrofe. Il primo motivo è che il Dna è all'origine della vita, ma da solo è impotente. Il suo compito è quello di creare degli stampi per gli aminoacidi, che a loro volta costruiscono le proteine, le quali portano a compimento le istruzioni ricevute dal Dna. Non ha dunque un funzionamento autonomo, ma è parte di un meccanismo di interazione fra strutture biologiche differenziate. Il secondo motivo è che una produ-

zione di Dna artificiale non serve. Ormai, grazie alla possibilità di trasferire geni da un organismo all'altro e di scomporre e rimettere insieme frammenti di Dna, ne abbiamo già una disponibilità enorme.

Tuttavia, dobbiamo sapere che se qualcosa è scientificamente pensabile, prima o poi qualcuno la realizzerà. È perciò importante spostare il discorso dall'ambito scientifico a quello filosofico, giuridico, etico. Non possiamo farci cogliere impreparati e non possiamo permettere che l'umanità vada allo sbando, con il rischio che qualche scienziato spregiudicato faccia un uso ancora più spregiudicato delle sue scoperte. L'obiettivo degli scienziati è di acquisire la conoscenza intima dei meccanismi che danno luogo alla vita; un giorno, alcuni di essi potrebbero voler costruire l'uomo a modo loro per creare «il migliore dei mondi». Ma l'umanità appartiene a se stessa, e non ai sogni di una scienza velleitaria. Per questo la rivoluzione del Dna, in sé può essere fonte di progresso e salute, non può non far nascere, oltre alle speranze, anche delle inquietudini.

Fin dove l'uomo oserà spingersi, senza correre rischi inaccettabili? Nell'aprile 1953, quando fu conosciuta la scoperta di Watson e Crick, il grande pittore Salvador Dalí ne parlò in termini quasi mistici: «Oggi le ultime scoperte della scienza ci provano che le leggi di Dio sono quelle dell'eredità contenute nell'acido deossiribonucleico, il Dna. E che l'Rna, cioè il messaggero incaricato di trasmettere il codice genetico, è la Scala di Giacobbe di Watson e Crick».

Meglio rimanere con i piedi per terra, e promuovere attivamente un ininterrotto confronto sulle ricadute delle scoperte scientifiche non solo ri-

spetto alla scienza, ma rispetto alla società umana. Ormai il dibattito etico è aperto, la discussione ad alto livello è improcrastinabile e i temi sono infiniti: la fecondazione assistita, gli embrioni soprannumerari, la diagnosi preimpianto, l'aborto terapeutico, la sperimentazione sull'uomo, la clonazione, il testamento biologico, lo stato vegetativo permanente, l'eutanasia. La scienza avanza e la cultura non può certo rimanere indietro.

Cominciamo quindi a combattere la mistificazione e l'ignoranza, che creano false paure e false euforie. Questo è stato il primo obiettivo delle quattro Conferenze sul Futuro della Scienza che si sono svolte a Venezia negli anni scorsi, e a maggior ragione è l'obiettivo di questo quinto appuntamento, che vuole esaminare a fondo le intenzioni di una scienza, la genomica, che si pone proprio alla base della vita. Esaminare per conoscere, perché l'ignoranza non dà nessun diritto, né a credere né a non credere. ■

Tutti i Nobel di Venezia

Le sfide della conferenza della Fondazione Veronesi

colloquio con Chiara Tonelli di Agnese Codignola

La Quinta Conferenza Mondiale sul futuro della scienza, organizzata dalla Fondazione Veronesi a Venezia dal 20 al 22 settembre, è dedicata alla Dna Revolution. Sono passati meno di dieci anni dalla prima decrittazione del Dna umano, fatta da Craig Venter. Un lasso di tempo che autorizza a delineare le principali sfide del futuro prossimo. Ne abbiamo parlato con Chiara Tonelli, docente di genetica dell'Università di Milano e segretario scientifico della Conferenza.

Come amministrare la conoscenza del Dna dell'uomo e degli altri esseri viventi?

«Da diversi punti di vista. Per esempio, la popolazione mondiale continua a crescere, ma il pianeta è vicino al collasso: se non saremo in grado di capire come usare al meglio la genetica per sfamare tutti e per ridurre lo sfruttamento folle delle risorse che stiamo mettendo in atto da decenni le conseguenze saranno drammatiche. Abbiamo i mezzi culturali per farlo: ciò che manca, purtroppo, spesso è la volontà politica. Lo stesso vale per le applicazioni per la salute umana in senso stretto. Non possiamo continuare a permettere che milioni di persone muoiano di malaria, Tbc e altre malattie curabili o semplice malnutrizione. Dobbiamo mettere le moderne tecnologie al servizio anche di quella parte di umanità che oggi non vi ha accesso, sviluppando sistemi per la produzione su larga scala e a costi accettabili di farmaci e vaccini».

La genomica permette di affrontare malattie che non interessano a Big Pharma?

«Le attuali conoscenze sono utili per spiegare e curare anche le malattie rare o orfane, di cui Big Pharma non si occupa: le società più avanzate hanno il dovere di usare tutto il denaro pubblico necessario per sviluppare la ricerca indipendente e sostenere lo sviluppo e la produzione di terapie innovative, anche qualora fossero destinate solo a poche centinaia o migliaia di malati».

