

RICERCA Si è rivelata falsa la teoria secondo cui a un solo gene corrisponde la produzione di una sola proteina

La sorpresa-Rna cambia la biologia

Il genoma umano è molto più complesso di quanto si pensasse - Rivalutata la funzione della «molecola messaggera»

La completa decodificazione del patrimonio genetico umano sembrava il punto d'arrivo delle indagini sui misteri della specie. Ma come spesso accade, ci si trovava solo a un punto di partenza, perché oggi bisogna cominciare a studiare il "trascrittoma", ovvero il complesso sistema di invisibili segnali che "portano" dall'indicazione genetica a un effettivo fenomeno biologico.

La scienza ha infatti annullato il dogma che stabiliva un legame diretto e unico tra un gene, cioè una piccola porzione del Dna, e la proteina espressa grazie alle istruzioni impartite dal gene stesso. Il motivo? L'Rna, ovvero l'acido ribonucleico che si occupa di tradurre le indicazioni presenti nel Dna e di trasformarle in una sola proteina, non è, come si pensava fino a oggi, unico per ogni gene.

A un unico gene, invece, corrisponderebbero potenzialmente diversi Rna, e addirittura potrebbero discenderne varie proteine. Non solo, molti Rna non sarebbero legati direttamente alla produzione di proteine ma piuttosto a funzioni di controllo.

Questa rivoluzione copernicana nelle conoscenze scientifiche, che rende ancora più complesse le applicazioni pratiche del Progetto Genoma, si deve a un imponente progetto di ricerca interamente finanziato dal Governo giapponese e apparso in due articoli pubblicati su «Science». L'intera indagine, equiparabile al Progetto Genoma, è stata promossa e coordinata

da Piero Carninci, ricercatore italiano dell'Istituto Riken di Yokohama e Wako, da 10 anni residente in Giappone (si veda l'intervista a fianco), che ha messo a punto le sofisticate tecniche e metodologie per la raccolta e l'analisi dei dati. Il lavoro è stato effettuato dal Consorzio «Fantom 3», dal Genome exploration research group e dal Genome science group, e ha coinvolto più di 190 scienziati residenti in 10 diversi Paesi e 51 istituti di ricerca. Al progetto hanno contribuito ricercatori italiani di otto diversi centri: l'Istituto telethon Dulbecco; l'Istituto telethon di genetica e medicina (Tigem) di Napoli; l'Istituto nazionale dei tumori e la Fondazione istituto Firc di oncologia molecolare di Milano; il Laboratorio della «Fondazione Giovanni Armenise-Harvard» della Scuola internazionale di studi avanzati (Sissa) di Trieste; l'Istituto

di tecnologie biomediche-Cnr di Bari; l'Università di Milano e il Consorzio interuniversitario per le biotecnologie di Trieste.

Per "azzerare" il dogma che collega gene, Rna e proteina, Carninci ha utilizzato una tecnica originale messa a punto da lui stesso. Grazie a una sorta di invisibile "cappio", ha infatti "catturato" le molecole di Rna prendendole dalla testa e non dalla coda, arrivando a completare una minuziosa e gigantesca analisi di tutte le molecole di Rna prodotte in una cellula.

L'esperimento è stato condotto su cellule di topo, ma il risultato dalle prime osservazioni appare sovrapponibile alle cellule umane. A fronte di un numero di geni umani stimato in circa 22mila, ci sarebbero quindi circa 180mila molecole di Rna diverse, un numero assolutamente inaspettato.

«Questo significa — spiega Carninci — che rispetto al nostro modello di cellula e di funzionamento dei geni, secondo cui solo il 2% del Dna viene tradotto in proteine, aumenta di molto il numero degli Rna cosiddetti "non codificanti", che cioè non servono a produrre una proteina ma piuttosto a coordinare il funzionamento dei geni, a diri-

gerne l'attività, la loro accensione o il loro spegnimento, o a svolgere altre funzioni ancora da scoprire».

Secondo la ricerca addirittura il 62% del Dna viene copiato in Rna e circa la metà dei 180mila Rna consiste in Rna "non codificante". I "nuovi" Rna che non diventano proteine derivano da zone di Dna finora poco considerate, che potrebbero però rivelarsi di estremo interesse pratico. In particolare questi Rna, per la loro funzione di "controllori" di altri loro simili, potrebbero rivelarsi utilissimi per comprendere alcuni misteri che ancora circondano la comparsa di gravi malattie come il cancro oppure favorire la messa a punto di farmaci "attagliati" su misura alla costituzione genetica del soggetto.

Cosa cambierà dopo questa scoperta? Con il progetto Genoma era stata definita la "cartina" completa del patrimonio genetico umano, mettendo uno dopo l'altro i geni che lo compongono. Ma lo studio coordinato da Carninci dimostra che non basta conoscere la dislocazione dei geni per collegare inequivocabilmente una specifica alterazione genetica a una determinata malattia, se non in pochi casi.

FEDERICO MERETA

Un passaggio chiave per la genetica

DNA



La sigla sta per **acido desossiribonucleico**. Costituisce il materiale genetico dell'organismo ed è contenuto all'interno del nucleo di ogni cellula. Le eliche di Dna formano a loro volta i **chromosomi**. Ogni molecola di Dna è composta da una doppia elica. Un gene è formato da un piccolo tratto di Dna e porta le informazioni necessarie per favorire la sintesi di una proteina da parte dell'organismo in base alle "Indicazioni" specifiche per ogni individuo contenute nel patrimonio genetico.

RNA



La sigla indica l'**acido ribonucleico** che è fondamentale per la trasmissione dei segnali genetici del Dna alle cellule. Quando una molecola di Dna deve entrare nel controllo di funzioni cellulari, infatti, questa si "apre" e uno dei due filamenti funziona da stampo per la sintesi di Rna messaggero, fondamentale per portare le "istruzioni" sulla successione di aminoacidi necessari per produrre una determinata proteina. Il trasporto dei ribosomi viene assicurato da un Rna specializzato chiamato t-Rna.

Che cosa si pensava prima

La successione di fenomeni classica della genetica ha sempre previsto che a ogni gene corrisponda uno specifico Rna messaggero, e quindi una determinata proteina da esso codificata. In base a questa teoria, oggi messa in discussione, i fenomeni si susseguono con estrema regolarità: le istruzioni genetiche vengono trasmesse alla cellula, che produce la proteina necessaria per la cellula stessa. Questo meccanismo si ripete ogni giorno moltissime volte e contribuisce a mantenere in salute l'unità cellulare e quindi l'intero organismo.

Che cosa si è scoperto adesso

La ricerca coordinata da Piero Carninci non modifica i passaggi biologici necessari a portare un messaggio dai geni alle cellule, ma semplicemente dimostra che non esiste un solo Rna per ogni gene, nè esiste sempre un'unica proteina da esso codificata. Questa osservazione si basa su un fatto numerico (gli Rna sarebbero molto più numerosi dei geni di partenza) e apre la strada ad affascinanti prospettive. In particolare lo studio dei "nuovi" Rna potrebbe far luce sui processi che portano la cellula a diventare cancerosa.

-TARTAROTTI-

Allo studio
hanno partecipato
190 ricercatori
di tutto il mondo
tra cui
una ventina
di italiani



INTERVISTA / PIERO CARNINCI**«Una nuova arma contro il cancro»**

«**C**redo che questo studio ci aiuterà a offrire una soluzione in tanti settori, soprattutto perché quando capiremo completamente come agiscono gli Rna "controllori" di altri Rna potremo pensare a nuovi approcci terapeutici contro i tumori, le infiammazioni e altre gravi patologie».

Piero Carninci, quarant'anni, nato e vissuto a Trieste, è consapevole degli orizzonti aperti dalla sua ricerca. Racconta volentieri come è arrivato a coordinare un gruppo di lavoro così importante.

Come mai è andato a lavorare in Giappone?

Ho studiato all'Università di Trieste. Una volta arrivato all'età di trent'anni ho capito che la situazione in Università era piuttosto stagnante, e quindi ho preferito guardare all'estero per le mie ricerche. Molti miei colleghi si sono recati negli



Piero Carninci

Usa, ma io ho incontrato durante un convegno in Germania un ricercatore giapponese che mi ha fatto da maestro. Dopo un'ora di colloquio ho deciso di trasferirmi in Giappo-

ne. Ho iniziato a lavorare al Riken, che rappresenta una sorta di centro di ricerca del Governo giapponese dove si seguono diversi filoni, dalla genomica alla neurochirurgia, e sono riuscito a portare avanti i miei studi. Sono quindi arrivato a sviluppare una serie di tecnologie, non ultima quella della valutazione dell'Rna a partire dalla "testa", fondamentali per il lavoro apparso su «Science».

Quali saranno gli effetti delle ricerche sull'Rna?

Penso che si debba lavorare molto sul "mondo" dell'Rna, soprattutto per capire meglio fenomeni che la sola conoscenza del genoma umano non ci ha permesso di chiarire, come l'effetto dei farmaci nella farmacogenomica. Abbiamo ancora informazioni solo parziali, che le ricerche sull'Rna potranno chiarire aiutando a sviluppare nuove cure contro il tumore, che avranno come

target proprio gli Rna "controllori" di altri Rna. Penso che quando capiremo bene questi meccanismi e la funzione di regolazione che alcuni Rna possono giocare, la mole di informazioni disponibile per la scienza aumenterà moltissimo. E che entro dieci anni si potrà arrivare a farmaci nuovi sviluppati grazie a queste conoscenze.

Tornerà a lavorare in Italia?

Su questo sono molto scettico. Sentendo miei colleghi rientrati dagli Usa ho scoperto che difficilmente si riescono a portare avanti le ricerche nello stesso modo: occorre ripartire e francamente non me la sento. No, penso che rimarrò in Giappone. Nel Paese del Sol Levante ho imparato ad apprezzare soprattutto l'etica del lavoro, che coinvolge davvero tutti. Soprattutto, ho potuto portare avanti i miei studi avendo a disposizione tutto il necessario.

FE.ME.