

# Le «frontiere dell'uomo»

**Ecco i disastri provocati da quel migliaio di geni**

Oggi dedichiamo questa rubrica a delle «brevi» all'ultima frontiera della genetica: gli obiettivi del progetto italiano nelle grandi imprese della mappatura del genoma umano. Si tratta di brevi schede che intendono dare un'informazione più dettagliata sui cromosomi e le malattie che nei prossimi anni saranno oggetto di studio da parte del gruppo di ricercatori del nostro paese, coordinati dal professor Renato Dulbecco.

**L'oncogene e la nascita delle leucemie**

**Cromosoma 22** È uno dei più piccoli cromosomi del uomo. A volte, però, può capitare che si spazzi via da ad accoppiarsi con un pezzo di cromosoma 9. In questo caso nasce una sorta di nuovo cromosoma chiamato «Filadelfia» perché venne studiato in un laboratorio di quella città. Nel punto in cui si spezza il cromosoma 22 allinea un oncogene (cioè un gene che può dar luogo ad un cancro) che, disturbato, si esprime di più e provoca leucemie. Del cromosoma 22 composto da circa un migliaio di geni, sono noti solo sette geni. Si tratta comunque di un cromosoma particolarmente «cattivo» in grado cioè di dar luogo ad alcune devastanti forme di tumore.

**Cancro al rene, colpisce i bambini (uno su 10mila)**



**Neoplasie infantili** Sono molte le forme di tumori che si verificano nei primi anni di vita. Alcune sono probabilmente o certamente di origine genetica, cioè ereditarie. Tra queste il tumore di Wilms, un cancro al rene che colpisce un individuo ogni 10.000 nati vivi. Nel 10% dei casi il tumore colpisce ambedue i reni. Un'altra neoplasia di sicura origine genetica è il retinoblastoma. Si tratta di un tumore maligno della retina dell'occhio. Colpisce in genere bambini al di sotto dei due anni. Il cromosoma «colpevole» dell'attivazione di questo tumore è il numero 13. Se però da oltre 20 anni è nota l'origine genetica del retinoblastoma non è stato finora possibile capire quale sia il gene responsabile. Si sa comunque che è un carattere dominante. Vale a dire che è sufficiente per ereditarlo che uno dei due genitori abbia questa malformazione nel suo patrimonio genetico.

**I responsabili delle malattie del sangue**



**Emoglobina** È una proteina che presente nei globuli rossi del sangue ha il compito di trasportare l'ossigeno nel corpo e di cederlo alle cellule. Le emoglobine sono in realtà due gruppi diversi di globine, alfa e beta. Le alfa sono codificate da una «famiglia» di geni che si trovano sul cromosoma 16 e sono a volte responsabili di alcune forme di talassemia. Le beta sono codificate da geni «ospiti» nel cromosoma 11. Questi geni sono responsabili di malattie come la talassemia nella sua forma più diffusa. In Italia sono ben un milione e mezzo gli individui talassemici concentrati soprattutto nella provincia di Ferrara e in Sardegna. Esistono nel nostro paese due centri di studio particolarmente importanti a livello internazionale: a Milano (diretto dal professor Ottolenghi) e a Cagliari (diretto dal professor Cao). I geni responsabili delle proteine alfa si estendono su un pezzo di Dna che comprende 25.000 basi. Quelli responsabili delle proteine beta su un pezzo di Dna molto più lungo: 60.000 basi.

**Sarcoma di Ewing, tumore delle ossa lunghe**

**Sarcoma di Ewing** È una forma primaria di tumore maligno delle ossa. Di solito si manifesta come tumore primario delle ossa lunghe. Si pensa che la sua origine genetica sia nel cromosoma 22, proprio quello che il programma italiano si appresta a studiare.

Romeo Bassoli

Human Frontiers, le frontiere dell'uomo, questo il titolo di un grande progetto scientifico giapponese che Nakasone, con tutta probabilità presenterà a Venezia al vertice dei sette paesi più industrializzati. Human Frontiers è un progetto di biologia con il quale il Giappone spera di entrare nel circuito internazionale di base. Quali sono i possibili retroscena di questa proposta?

GIANCARLO ANGELONI

Il Giappone lancia, al prossimo vertice di Venezia la proposta di un grande progetto scientifico di organizzazione. È un po' quello che fece nel 1984 ad Hiko ne dove in un meeting di scienze e di tecnologia dei sette paesi più industrializzati il Giappone sollecitò da essi una risposta sulla strada da intraprendere. È il parere fu di puntare sulla ricerca di base in biologia. Il Giappone presentò sul serio quei suggerimenti da promuovere in seguito una riforma del sistema

Ma come verrà accolta la proposta giapponese? È questo il punto. Per ora si sa che gli altri sei paesi stanno reagendo con molta cautela perché si teme che il Giappone voglia usare il progetto come «cavallo di Troia» per penetrare nei segreti dei grandi laboratori occidentali di ricerca. Perché e anche qui soprattutto nei serbatoi del pensiero scientifico americano che molte cose si agitano. Si agita tra i politici che guardano al prossimo cambiamento di inquilino alla Casa Bianca. E la ragione sta nel fatto che se e «dover» di ogni campagna elettorale americana scovare una bandiera di progresso da agitare e ben difficile questa volta far affidamento sui richiami della ricerca spaziale per il cittadino. Lo spazio non riscalda più le fantasie e in fase dei «mass media» viene posta oggi sull'uomo. Così si pensa al ricambio.

Lo stesso primo ministro Nakasone spinge in avanti il progetto. Sembra che il uomo politico giapponese dovrà abbandonare nel prossimo ottobre la sua carica e che in tenda con questa mossa la sciare un segno della propria persona. D'altra parte il Giappone che non ha mai fatto ricerca di base e che per tradizione ha sempre usato quella altrui al fine di trarne vantaggio nei settori applicativi e di primeggiare sui mercati ha tutto l'interesse in politica estera di migliorare l'immagine che si è costruita in questo campo.

Due fatti possono spiegare i ripensamenti giapponesi: il primo forse in un'interpretazione un po' maligna è che i giapponesi hanno capito che in alcuni settori della biologia i tempi morti tra ricerca di base e sviluppi applicativi possono essere molto brevi. L'altro fatto rende conto invidiamente non solo dell'acume che ha questo paese nel co-

**Il Giappone presenterà a Venezia il suo mega progetto scientifico che punta sulla ricerca di base**

scloastico che vede al primo posto le scienze di base rispetto a quelle applicate.

Per «Human frontiers» si può fare un'ultima considerazione. È innegabile che il progetto ha tra gli altri scopi quello di avvicinare una potenza industriale, geograficamente isolata al movimento di circolazione delle idee scientifiche.

nal Research Council ha istituito una commissione presieduta da un docente dell'Università di California Bruce Alberts che sembra voglia raccomandare di intraprendere una prima fase di ricerche sul patrimonio ereditario di

una serie di organismi fino all'uomo. Lo schema organizzativo ricapitolerebbe quello di centri per il cancro, promuovendo la nascita di venti istituti presso le maggiori università americane per lo studio dei geni.

e calcolato nell'ordine dei duecento milioni di dollari l'anno che si distingue da quello giapponese perché è esclusivamente orientato a ricerche di genetica. Nella comunità scientifica americana è internazionale e con

senso generale sull'opportunità di studiare la struttura genetica di una serie di organismi scelti tra quelli più importanti in biologia e che hanno maggiori prospettive di sviluppo alcuni batteri alcuni lieviti un particolare nematode (cioè un verme) il topo e l'uomo. Un analogo può facilitare il discorso. La situazione delle nostre conoscenze attuali è quella di un automobilista che corre su un'autostrada che ha scarse stazioni molto separate le une dalle altre da usare come punti di riferimento. È ciò che accade per la struttura interna dei cromosomi. Su di essi oggi i ricercatori non possiedono sufficienti informazioni perché sono pochi i «marcatori» cioè le stazioni che segnalano riferimenti di stanze. L'obiettivo del progetto genoma americano è allora quello di costruire particolarmente per l'uomo una mappa genetica dettagliata che individui tratti di Dna attraverso marcatori più ravvicinati.

Compiuto questo lavoro e utilizzando le tecniche correnti della genetica umana dovrebbe essere possibile localizzare tra due precisi marcatori un dato gene la cui alterazione è responsabile di una determinata malattia. Si prevede che questa prima fase che per il genoma umano è tutta da traziare in modo organico debba durare da tre ai cinque anni, mentre invece in Inghilterra a Cambridge la localizzazione ravvicinata dei marcatori sul genoma del nematode e per il 90 per cento ormai compiuta.

In una seconda fase del progetto di cui allo stato attuale non si può stimare la durata si potrà procedere a mettere in sequenza i frammenti ordinati ottenuti nella prima fase partendo da quelli più importanti per ragioni conoscitive di base per la medicina o per l'industria. Nel suo complesso questo lavoro darà l'opportunità di mettere a confronto gli organismi studiati una volta che siano più conosciuti da un punto di vista genetico. Ma non solo.

C'è per quanto riguarda il genoma dell'uomo un enorme interesse medico perché sarà possibile identificare vari geni responsabili di malattie ereditarie. È un altrettanto interesse di ordine industriale per le grandi innovazioni tecnologiche che come è stato per lo spazio si possono prevedere. È evidente che se un paese o un continente deciderà di rinunciare a questa strategia di ricerca dovrà poi accettare le conseguenze. L'unico modo per non essere esclusi e quello di entrare in alcune parti delle ricerche che e poi la condizione per usufruire della circolazione delle informazioni. Come andrà a finire? È prematuro dirlo e bisognerà sapere di più delle decisioni americane anche se qualcuno negli ambienti scientifici internazionali pensa che la vittoria di due progetti quello giapponese e quello Usa può creare in qualche modo una situazione di disturbo e di competizione con i Sdi di Reagan.



Disegno di Natalia Lombardo

**Che cosa si studia**

**Ecco voce per voce il vocabolario della genetica**

**Codice genetico** È il codice della vita, quello che contiene tutte le «formule» per costruire le proteine, le formule con servate (codificate) nei nucleotidi, i «piani» e la «spina dorsale» della scala a chiocciola del Dna. Le proteine sono una fila di amminoacidi. Per ogni posizione nella fila viene scelto uno dei venti amminoacidi esistenti.

**Cromosoma** È una molecola molto lunga a doppio filamento unita ad alcune proteine. Con queste assume quella caratteristica forma a saliscia che si osserva facilmente al microscopio quando una cellula si divide. I cromosomi non sono nient'altro che il Dna che si riparte per facilitare l'organizzazione del materiale genetico. Nell'uomo esistono 46 cromosomi in ogni cellula.

**Dna** È l'acido desossiribonucleico. Si tratta di una molecola a doppia elica formata da una spirale dorsale costituita da una sequenza di zuccheri e

fosfato e da una sequenza di coppia di basi, cioè le unità di codificazione del codice genetico.

**Gene** È un segmento di Dna che contiene la «ricetta» per la costruzione di una proteina (cioè della componente fondamentale di ogni cellula) e di una funzione specifica (la crescita, una malattia ecc.).

**Genoma** È il totale dei geni contenuti in una cellula o in un individuo. Conoscendo la mappa di questo grande territorio è possibile sapere quale «programma di vita» ha un individuo e quali malattie può incontrare.

**Molecola** Un raggruppamento di atomi che compone una sostanza stabile.

**Rna** È l'acido ribonucleico e formato da un solo filamento composto da zuccheri, fosfato e una sequenza di basi. Può far da «stampo» alle cellule per costruire proteine o trasportare il materiale per costruire la proteina nel punto giusto della cellula.

All'Italia il compito di svelare i segreti di quel pezzo di Dna che provoca tumori e leucemie

## Alla scoperta del terribile cromosoma 22

L'Italia parteciperà alla sequenza del genoma umano il grande progetto internazionale per penetrare i segreti del Dna, indagando con tutta probabilità sul cromosoma 22 o Philadelphia «Titolare» dell'impresa sarà il Cnr il cui presidente si incontra tra poche settimane con il futuro direttore della parte italiana del progetto, il nobel Renato Dulbecco che farà la spola tra Roma e gli Usa, dove lavora

FLAVIO MICHELINI

Il riferimento è allo sbarco dell'uomo sulla luna ma con due significative differenze: un costo minore e l'avvio di una collaborazione internazionale senza precedenti. L'obiettivo è la conoscenza una mappa completa e una sequenza dettagliata di tutto il Dna o acido desossiribonucleico presente nei 10mila miliardi di cellule di un individuo. Questa lunga molecola filiforme che si avvolge su se stessa come una doppia elica racchiude 3 miliardi di basi. 23 coppie di cromosomi un numero imprecisato di geni

(da 20mila a 100mila) che «ordinano» la sintesi delle proteine cioè noi stessi con tutte le nostre caratteristiche psicologiche, la predisposizione e la resistenza a determinate malattie. L'itinerario che parte dalla nascita fino alla conclusione del ciclo biologico.

L'idea è di suddividere fra diversi paesi le nostre 23 coppie di cromosomi. I primi passi sono stati mossi da Giappone e Stati Uniti. Dopo il congresso organizzato a Washington nel luglio 1986 dal Howard Hughes Medical Insti-

te il dipartimento americano dell'energia ha avviato la fase 1 che prevede la sequenza dei tre cromosomi il 16 il 19 e il 21. Particolarmente importanti il 21 quarto e composto da tre parti invece di due il totale dei cromosomi risulta 47 anziché 46. È la sindrome di Down o mongolismo provocata da un gene anomalo che sembrerebbe responsabile anche della malattia di Alzheimer una grave forma di demenza senile (ma può colpire anche a 50 anni) in aumento vertiginoso in tutto il mondo.

All'Italia spetterebbe invece il cromosoma 22 o Philadelphia dal nome della città in cui è stato isolato 20 anni fa. Solo nel 1982 gli scienziati hanno scoperto che in questo tratto del Dna (vedi scheda) la traslocazione di un oncogene dal cromosoma 9 al Philadelphia provoca la leucemia mieloide cronica. Nel cromosoma 22 e inoltre presente il gene dell'emoglobina e un se-

condo gene anomalo con volto in una traslocazione specifica per una neoplasia dell'infanzia il tumore giu diato dal pa ologo statunitense James Ewing (New York 1886 1943) che peraltro non riuscì a scoprirne la causa allora l'ingegneria genetica e ora ancora una «conoscenza».

«Questo l'arduo di geni delieten che l'umanità porta con se spiega il prof Giovanni Romeo direttore del laboratorio di genetica molecolare dell'Istituto G. Annina Gashini di Genova viene definito «cancro genetico». Esso non è altro che l'aspetto visibile da un punto di vista medico della variabilità presente in ogni specie che può manifestarsi anche sotto forma di malattia. Riuscirà l'«arduo» dei geni a modularla o a vararla quando è «ra in falotologia? In altre parole Philadelphia il nostro paese potrebbe scegliere il cromosoma sessuale Y comprendente geni essenziali nel sesso maschile

per lo sviluppo embrionario e presumibilmente anche per quello successivo. Se la presidenza del Cnr approverà il «documento di fattibilità» entro la fine del mese in corso (prevede un primo stanziamento di un miliardo ma il progetto vero e proprio richiederà somme ben più ingenti) il nodo verrà presumibilmente sciolto a Roma il 4 giugno dal Cnr dal suo presidente Luigi Rossi Bernardi e da Renato Dulbecco il Nobel oltre a dirigere il progetto italiano manterrà i collegamenti anche con quello americano e fra quindi il pendolare spostandosi periodicamente dagli Stati Uniti all'Italia.

Il problema dei costi dovrebbe sdraiarsi su Re. centemente il prof Leroy Hood di Pasadena ha messo a punto un sistema automatico per sequenziare il Dna a pace di fare in un giorno quello che oggi richiede un anno di lavoro. Successivamente i giapponesi hanno progettato

un impianto in grado di determinare la sequenza di un milione di basi al giorno.

Dobbiamo la maggior parte delle informazioni riferite sinora al prof Alberto Albertini direttore dell'Istituto di chimica dell'Università di Brescia e responsabile dei progetti strategici del Cnr. «All'interno del programma italiano - aggiunge Albertini - lavoreranno di versi sottogruppi. Una unità operativa e all'Istituto di citomorfologia di Bologna dove lavora il prof Maraldi esperto internazionale di cromosomi sortite una tecnica che consente di isolare e purificare agevolmente i cromosomi. L'analisi vera e propria del Dna sarà affidata alle quattro principali aree di ricerca del Cnr con laboratori a Roma Napoli Pavia e Milano. Bisogna poi gestire e organizzare i dati raccolti secondo un ordine preciso a questo fine sono sufficienti dei laboratori di concentrazione dei dati che affluiscono da Heidelberg