

DNA: La porta dell'universo

Inviato da Franco Bagnoli
lunedì 02 febbraio 2009

Il DNA è un prodotto dell'evoluzione, che fino ad oggi è stato difficilmente leggibile, e solo in casi particolari. Questo ci porta a pensare alle malattie, anche quelle genetiche, in termini probabilistici e come prodotti della nostra azione (libero arbitrio), mentre a volte la ricerca genetica scopre un profondo determinismo. Lo stesso in termini di tracciabilità: ci indignamo per la presenza di telecamere, ma le tracce genetiche che lasciamo in giro sono molto più facilmente analizzabili delle immagini. Se il sequenziamento genetico fosse alla portata di tutti, quali conseguenze ci aspetterebbero?

Nel film GATTACA, l'informazione genetica degli individui assurge a unica (o quasi) qualità sensibile dell'essere umano. La possibilità di conoscere in tempi brevi l'informazione genetica del DNA, insieme al concetto di estremo determinismo genetico, porta alla discriminazione di coloro che non portano i "buoni" geni: quelli nati per concepimento naturale e quindi non selezionati.

Nel film, la caratterizzazione del patrimonio genetico viene anche usata per identificare gli individui: quindi non solo come strumento - anche se distorto - di screening contro malattie e "difunzioni", ma anche in maniera analoga all'uso forense del dna. Pur essendo un film che si basa su delle assunzioni discutibili, che discuteremo tra poco, prefigura alcuni usi dell'informazione genetica che stanno entrando nella nostra vita.

E' importante riflettere sempre che niente in biologia ha senso senza considerare le sue radici evolutive.

Mi sembra quindi importante dedicare qualche paragrafo a ricordare alcuni aspetti dell'evoluzione, spero i più importanti.

L'evoluzione degli organismi viventi si basa su due pilastri: la produzione ereditabile di variabilità e la selezione, ovvero la capacità di generare discendenza. Diversamente dalla fisica, in biologia si trovano sempre delle eccezioni, ma si può dire che la stragrande maggioranza degli organismi viventi segue lo stesso motivo: il DNA contiene delle informazioni che servono a costruire l'organismo. Per semplificare, possiamo pensare al DNA come a un insieme di "geni", ognuno dei quali determina una proteina. Ad essere rigorosi, si dovrebbe parlare di "alleli": variazioni di forme geniche che danno origine a varianti di proteine. Però, per non appesantire il discorso, userò la parola "geni" nel senso comune.

Le proteine concorrono a determinare l'aspetto fisico sia direttamente che attraverso la regolazione di altri geni. Però, e questo è un punto fondamentale, non c'è in genere una corrispondenza diretta tra geni e caratteristiche fisiche, se non in negativo: un gene difettoso può causare una malattia (ma solo in pochissimi casi un solo gene è coinvolto in una malattia genica), mentre non esistono geni indiscriminatamente positivi. La maggior parte degli effetti di un gene assume caratteristiche differenti in diverse fasi della vita: una maggior produzione di testosterone può rendere un maschio più aggressivo, e magari incrementare il suo potenziale riproduttivo, ma può anche indurre un cancro in giovane età. I geni "vincenti", quelli che sono presenti nelle popolazioni attuali, sono quelli che nel bilancio delle generazioni riescono a favorire i loro "portatori", nel senso di generare più discendenti. I geni sono abbastanza indifferenti

al destino di un individuo: negli insetti sociali la sterilità delle operaie favorisce la diffusione dei loro geni, attraverso la riproduzione della regina.

La riproduzione sessuata è stata e per alcuni aspetti continua ad essere un vero enigma. Nella riproduzione sessuata solo metà del patrimonio genetico viene passato ai figli, e solo la metà di loro (le femmine) generano. Non si capisce quindi perché tale "costume" si sia evoluto. Una possibile risposta sta nel fatto che nelle popolazioni che si riproducono sessualmente mantengono una grossa variabilità genica senza dover aumentare il tasso di mutazioni, che è invece la sola sorgente di variabilità per gli organismi asessuati. Questa variabilità permette agli organismi sessuati, di sfuggire alla "predazione" da parte di parassiti e patogeni, che evolvono molto più rapidamente a causa del tempo ridotto tra generazioni (i batteri arrivano a riprodursi ogni 30 minuti).

Questa premessa serve per inquadrare alcuni aspetti del problema del sequenziamento: non esiste un pool genetico "migliore" di un altro. Nella selezione artificiale, per esempio di una razza canina, il problema principale non è quello di "fissare" certi caratteri, ovvero evitare che nella discendenza appaiano dei caratteri diversi da quelli tipici della razza, quanto farlo mantenendo una certa variabilità genetica. Se si facessero incrociare tra loro solo dei fratelli, si arriverebbe rapidamente all'uniformità genetica, ma questo metterebbe la razza a rischio di estinzione, in quanto un qualsiasi parassita che induca la morte di un individuo farebbe lo stesso con tutta la popolazione.

In una popolazione "normale" esiste quindi una certa variabilità, e l'identificazione genetica (il "fingerprinting") si basa proprio su questa variabilità. Ovviamente la variabilità è minore per quelle parti del genoma che sono più importanti: una mutazione in una proteina essenziale causa quasi sempre la malformazione e la morte del portatore, e quindi grandi parti del nostro genoma sono assolutamente uguali in tutta la popolazione umana. Molte delle malattie genetiche corrispondono alle mutazioni meno deleterie di proteine importanti. Esistono però grandi parti del nostro genoma che non sono così critiche, in genere alcune delle parti che non vengono tradotte in proteine. Questa variabilità, che viene comunque ereditata dai genitori, è la base dell'identificazione personale, del test di paternità, ecc.

Infine, due parole sull'ingegneria genetica. L'idea di base è quella di manipolare un genoma, per esempio per rendere una pianta resistente ad un determinato erbicida, o per fargli secernere una tossina velenosa per qualche parassita, o per cambiare alcune caratteristiche del prodotto (tipo la resistenza al gelo), o per aumentare la produzione. Il primo problema è che i geni agiscono di concerto, in una rete intricata, per cui è estremamente difficile prevedere l'effetto di una modificazione. Per questo, l'ingegneria genetica è estremamente povera di risultati pratici (rispetto alla quantità di risorse impegnate): solo in pochi casi un gene "esterno" è stato reso capace di esprimere la sua proteina (resistenza a erbicidi o produzione di tossine contro parassiti) senza disturbare gravemente l'equilibrio delle cellule. Per ora si è dimostrato praticamente impossibile aumentare il rendimento per via "ingegneristica". E' molto

più efficace la "vecchia" via praticata da sempre dai coltivatori e allevatori: approfittare della variabilità ambientale (magari aumentata per mezzo di mutageni come le radiazioni), e selezionare varietà più redditizie.

La seconda difficoltà sta nel fatto che il genoma è copiato in tutte le cellule, e quindi un qualsiasi cambiamento va ripetuto miliardi di volte. Questo fatto sta alla base della difficoltà di implementare delle efficaci terapie genetiche: è difficile alterare un gran numero di genomi. Per l'ingegneria genetica tradizionale, la soluzione è quella di partire da un singolo uovo, o al momento della fecondazione o per mezzo della clonazione. In questa maniera basta cambiare un solo genoma, anche se ovviamente bisogna poi aspettare per vedere se gli effetti sono quelli desiderati.

Il sequenziamento "rapido" di genomi è invece una vera rivoluzione per quanto riguarda la classificazione degli organismi e la scoperta della loro storia evolutiva: per la prima volta è possibile dare un senso quasi assoluto al concetto di distanza tra le specie, e dire quali organismi sono più imparentati tra loro. In realtà, se si va a vedere molto finemente, l'evoluzione è una storia di geni, in cui gli individui sono solo dei vettori. Non è raro scoprire che un gene ha fatto un salto "non riproduttivo" (ovvero: sfuggendo alla selezione come organismo) passando da una specie all'altra per esempio per mezzo di un virus, ma in genere solo i geni che "funzionano bene" insieme a tutti gli altri presenti un determinato organismo (o specie) riescono riprodursi. Allineando genomi e usando modelli adeguati (e tanta potenza di calcolo) è possibile ricostruire la storia "più probabile" dell'evoluzione, o, per rimanere nel nostro piccolo, della storia umana.

Un'altra rivoluzione è stata la scoperta dell'estrema variabilità della microfauna: fino ad oggi si riuscivano a studiare solo quelle specie microbiiche che crescono sui terreni di coltura. Ma oggi è possibile prendere semplicemente un litro di acqua di mare o una palettata di terra (ma anche un campione di saliva) e sequenziare tutto quello che vi si trova. Il risultato è che esistono moltissime più specie di quello che si conoscevano: il micromondo è estremamente vario, e le varie specie formano una comunità difficilmente districabile. Anche i nostri corpi assomigliano piuttosto a un condominio: il numero di cellule "straniere" sorpassa quello delle cellule umane, in un tipico corpo umano! Alcuni ipotizzano che la malattia non sia altro che una alterazione di questo equilibrio multiculturale.

Anche per quanto riguarda le ricadute sulla diagnostica e sulla privacy, le capacità moderne del sequenziamento promettono di costituire una vera rivoluzione. Gran parte delle malattie ha una base genetica, non solo quelle direttamente causate dal malfunzionamento di uno o più geni, ma anche quelle "normali" presentano una variabilità individuale che alla fine dipende dal patrimonio genetico di ogni individuo: come ho detto sopra, uno degli scopi principali della riproduzione sessuata è quello di evitare che tutti gli individui di una specie subiscano gli stessi effetti da parte di una malattia o da parte di un parassita. La medicina "personalizzata", quindi, diventerà sempre più comune: un farmaco verrà calibrato sia sul patrimonio genetico dell'invasore che su quello del paziente. D'altra parte,

alcune malattie hanno un carattere genetico quasi deterministico: chi ha una certa combinazione di geni svilupperà con una buona probabilità una data malattia. In assenza di una efficace terapia genica, questo determinismo altera completamente la nostra percezione della malattia: non più probabilità ma certezza, e senza poterci fare nulla.

Il sequenziamento di un intero genoma umano costa oggi una cifra tendenzialmente vicina ai 5000 dollari, un domani sarà alla portata di chiunque. Ma nel genoma umano ci sono parecchie informazioni abbastanza riservate, non esattamente quanto uno vivrà, ma certo quanto è esposto a un certo numero di malattie, di chi è figlio, la razza e molte altre cose. E si può estrarre il DNA da minuscole porzioni di materiale biologico: un capello, un mozzicone di sigaretta, una gomma da masticare (senza considerare materiali biologici più "particolari"). Ovviamente, dal punto di vista delle indagini di polizia, basterebbe schedare tutti gli esseri umani e sequenziare tutto il DNA presente sulla scena del delitto (un'altra scena di GATTACA). Con buona probabilità si potrebbe sapere subito chi era presente e chi no. Lo stesso ovviamente è possibile a fini criminali: ricatti, indagini private, curiosità...

Il futuro si sta rapidamente avvicinando. Non so quanto siamo pronti.