IL GENOMA È FLESSIBILE

Giovedì, 22 agosto 2002, ore 19.00

Relatori:
Evan Eichler, Assistant Professor Case Western Reserve University, Cleveland; Mariano Rocchi, DAPEG Sezione di Genetica; Giovanni Romeo, Professore Ordinario di Genetica Medica all'Università degli Studi di Bologna.

Moderatore:
Luca Sangiorgi, Ricercatore presso lo IOR di Bologna

Moderatore: Innanzitutto vorrei ringraziare tutti voi per la nutrita e partecipata presenza a questo incontro il cui titolo è "il genoma è flessibile". Questo incontro nasce fondamentalmente da un articolo che qualche tempo fa, nel novembre dello scorso anno, Evan e Mariano hanno presentato su Niche , in cui si evidenziava una interessantissima famiglia di geni che si sviluppavano nella corteccia cerebrale dell'uomo ma non sto qui a parlare perché loro sanno fare molto meglio di me questa cosa. La cosa però veramente appassionante e interessante è anche un articolo che Evan ha recentemente pubblicato su Saiens su una modalità di confrontare i due genomi, quello umano e quello dei primati e sul tipo di avanzamento che si può notare in questo tipo di situazioni. Innanzitutto vorrei ringraziare Evan Eichler che ha deciso di partecipare a questo incontro, nonostante i pressanti impegni sia negli Stati Uniti che in Giappone (quindi forse fra una settimana non saprà più chi è per via dei fusi orari che attraverserà così velocemente); e Mariano Rocchi per l'interessante dibattito che c'è stato fra di noi nel momento in cui abbiamo preparato questo incontro; nonché la persona grazie alla quale questo incontro è stato reso possibile e che è il prof. Romeo a cui io cedo immediatamente la parola perché un po' vi introdurrà al tema di quest'incontro e un po' vi racconterà questo connubio che è nato fra il Meeting e la Scuola europea di genetica che ogni anno si tiene a Bertinoro, qui vicino, e da cui abbiamo strappato questi due illustri relatori che stasera vengono a fare una presentazione per noi. Grazie.

Giovanni Romeo: Sarebbe proprio opportuno dare un po' di background su com'è nato quest'incontro, l'occasione: la storia spiega molto di quello che era l'idea di base che ci ha condotto a proporre questo titolo, ma soprattutto le circostanze che hanno portato a far venire qui Evan Eichler e Mariano Rocchi. Io sono tornato a Bologna da un anno, ho girato un po' dappertutto, sebbene Bologna sia la mia *alma mater*, forse come per molti di voi qui presenti; e la genetica a Bologna ha avuto alterne vicende. Ci siamo incontrati circa un anno fa con Luca all'epoca della mia chiamata alla facoltà di medicina e cercavamo di capire che cosa si poteva fare nel campo della comprensione della genetica. La genetica, diciamocelo subito, ha un'immagine in genere pessima, nei media, in quel che è il messaggio, di che cosa fanno i genetisti in

laboratorio grazie al sensazionalismo che spesso accompagna le notizie che circondano le scoperte, il clonaggio dei geni e così via. Allora, c'è un'attività che noi da anni conduciamo, noi diciamo non è un *pluralis maiestatis*, è semplicemente il mio gruppo ed io. A Genova lavoravamo al Gasdini con Mariano, tra l'altro. Mariano Rocchi era anche lui al Gasdini quindici anni fa come me e trovammo una cosa importante da fare oltre al nostro lavoro in laboratorio. Trovammo importante dedicarci alla costruzione di una scuola europea, quella scuola europea di genetica che oggi si chiama Suola Europea di Medicina Genetica, che al momento del mio ritorno verso Bologna un anno fa si è trasferita: oggi abbiamo a Bertinoro, un centro di cultura vecchio di mille anni, la Scuola Europea di Medicina Genetica che richiama in questo periodo, negli ultimi dieci giorni, in contemporanea al vostro Meeting, circa un centocinquanta, duecento studenti da tutte le parti d'Europa, almeno il 60% sono non italiani, oltre a professori, docenti che sono circa un'altra cinquantina in totale. Sono tre corsi uno appresso all'altro. Bene, perché vi racconto questo? Perché una parte importante sicuramente del nostro lavoro è il training dei giovani e sicuramente questa scuola ha dato impulso a molto interesse nei giovani che sono a Bologna e non soltanto all'università di Bologna. Tutte le università dell'Emilia Romagna e naturalmente anche altre università italiane vengono molto facilmente a questa scuola. Ma c'è anche un altro aspetto che è intimamente collegato al training che noi facciamo nei confronti dei giovani ed è quello che in inglese si chiama il *Public undstenning of genetic* : è una brutta parola messa in italiano se la traduciamo, perché si dovrebbe tradurre come "divulgazione" che ha qualcosa di enfatico e poi un po' diciamo è un po' passivo per il pubblico. Quindi, un po' più liberamente, il *Public undstenning of genetic* è la comprensione da parte del pubblico della genetica; secondo il mio modo di vedere ha un processo più attivo che è quello che stiamo cercando poi di fare stasera con voi, cioè di stimolare delle domande. Allora ritorno alla mia prima frase, la mia affermazione, la genetica gode di una pessima pubblicità, di una pessima stampa perché le notizie che vengono date sono in genere collegate a fatti sensazionali, al clonaggio dei geni e agli aspetti commerciali che sicuramente esistono nello sfruttamento delle scoperte della genetica, non lo possiamo nascondere. Ma quello che è il principale risultato a mio modo di vedere del progetto "Genoma Umano" per cui comincerà a parlare subito Evan, è che si è aperta una fortissima possibilità di fare ricerca non su motivazioni di applicazioni, di possibilità di fare business, di profitto da parte di chi investe, giustificatissimo senz'altro ma è un aspetto diciamo molto applicativo della scienza. Ma c'è una nuova possibilità oggi, nello studio del genoma umano, di capire chi siamo. Chi siamo è stato una domanda ricorrente per noi uomini, se vogliamo, per la nostra specie ma anche per noi genetisti, perché già all'inizio del '900 con la riscoperta di Mendel vennero fuori un sacco di teorie sull'evoluzione umana, su quello che noi siamo divenuti nel corso della storia umana. E' quello causò già un sacco di problemi. Non dimentichiamoci che la genetica negli anni '20 e '30 fece un connubio che fu naturalmente esiziale per le sorti della genetica. Un primo passo falso grosso epocale della genetica fu il connubio con l'eugenetica. L'eugenetica era qualcosa che riposava sull'affermazione "noi possiamo migliorare la nostra specie attraverso delle

cose che non avevano senso scientifico". Ci furono a quell'epoca e non solo. Il nazismo non fu solo il prodotto, non fu il solo ad appropriarsi dell'eugenetica. L'eugenetica era molto più diffusa di quanto possiamo sapere, possiamo immaginare oggi. Era diffusa in tutti paesi dell'Occidente. Ma ci furono dei ricercatori, dei genetisti già a quell'epoca che cominciarono già a valutare criticamente le prove esilissime che esistevano per poter dire "esistono delle differenze profonde fra le razze per cui una razza si può chiamare superiore rispetto all'altra". Ed vorrei leggervi una testimonianza di questo tipo da un libro che è stato recentemente pubblicato per la prima volta in italiano, ma questo libro in inglese data dal 1935 e uno degli autori era Julian Huxley, fratello di Aldous: era un biologo che si interessava a problemi di genetica e che assieme a suoi colleghi inglesi cominciò a discutere quali erano veramente le basi per l'eugenetica e poteva affermarsi come pseudodisciplina scientifica. Quali erano insomma le differenze? Dicevano che noi uomini siamo distinguibili in razze con caratteristiche più o meno marcate dal punto di vista genetico. Quello che scrive in questo libro (che è interessantissimo, e che è stato pubblicato nel 2002 dalle edizioni di Comunità): "La conclusione o il risultato di tutto quel discutere -dice Huxley- di molte letture fu il libro, -questo libro appunto di cui vi parlo, che intitolò- *Noi europei* dove con l'aiuto dei miei colleghi dimostrai in modo definitivo come non vi fosse in nessuna parte al mondo una razza pura e come non si dessero caratteri razziali immutabili. Semmai qualità e realizzazioni di ogni cosiddetta razza o gruppo etnico erano principalmente determinati dall'ambiente e dalla storia della cultura e solo in misura minore dall'eredità". Bene, questo leggerlo oggi veramente fa un po' sensazione. Nel 1935 sulla base di quello che era l'evidenza scientifica del tempo, cioè i gruppi sanguigni, oggi sulla base degli studi del DNA si sa molto di più. Tutto il lavoro che un grande genetista italiano Luca Cavalli Sforza ha fatto su questo tema "chi siamo" non fa altro che confermare quelle anticipazioni, usando semplicemente il ragionamento, una mentalità critica, un grosso senso scientifico. Questi inglesi arrivavano a concludere le stesse cose a cui arriviamo oggi sulla base di dati molto più solidi.
Che cosa c'entra tutto questo con quello che diranno Evan e Mariano. Oggi abbiamo finito il progetto Genoma Umano. Abbiamo molto di più in termini di dati. Possiamo guardare non soltanto alla specie umana. Possiamo dirci, chiederci "chi siamo" anche rispetto ai primati, all'evoluzione dei primati (che vi diranno loro): è avvenuta in maniera sorprendentemente rapida grazie a dei piccoli trucchetti che la natura inventato per far evolvere rapidamente poi la specie umana e quello che è successo. Il messaggio è molto interessante. Semplicemente quello che voglio dire è che per fare tutto questo innanzitutto noi ricercatori dobbiamo fare della buona ricerca. Questo è il nostro scopo e la nostra ragione di essere all'interno del mondo universitario, all'interno del mondo della ricerca. Di nuovo dobbiamo ricordarci sempre di comunicare con la società questi nostri risultati, queste nostre teorie, queste nostre ipotesi e a questo scopo, cioè fare ricerca innanzitutto, ma anche promuovere i *Public undstenning of genetics*. A Bologna, da quando più o meno sono rientrato abbiamo cercato di costituire -assieme all'aiuto di giovani come Luca- una nuova fondazione che, guarda caso, si chiama come tutte le cose che riguardano l'Università di

Bologna: Alma GEM Alma Genetica Medica. E' stata una impresa piuttosto ambiziosa che comincia a funzionare e che ha promosso soprattutto la raccolta di fondi che viene fatta ad un certo livello già da questa fondazione e ha promosso diverse cose per il *Public undstenning of genetics* non ultima una cosa bellissima (e con questo e chiudo) che tutti voi potete trovare; se volete questo materiale credo sia all'ufficio stampa, sia la brochure della fondazione sia, se vi interessa, una cosa che potrete trovare su internet: un'idea che ci è venuta di coniugare, di realizzare un connubio della genetica con la musica in occasione di una festa che abbiamo fatto a Imola in Romagna di nuovo il 21 giugno ultimo scorso. Il 21 giugno nella rocca sforzesca di Imola si è svolta la festa della musica della genetica improntata esattamente a quello che stavamo dicendo prima "chi siamo"? Siamo il prodotto dell'eredità biologica soltanto? Quanto influisce la nostra eredità culturale sull'eredità biologica? Tutto questo è stato detto in maniera magistrale e lo potrete naturalmente vedere se andate sul sito web che appunto viene riportato in questi depliants. E' stato detto da uno scrittore regista che si chiama Francesco Cavalli Sforza. E' il figlio di Luca Cavalli Sforza e in sintesi il messaggio è che non possiamo immaginare quanto la nostra eredità culturale possa plasmare l'eredità biologica. Questo è il messaggio diciamo che possiamo dare oggi su base scientifica al pubblico e possiamo dire che non esiste un determinismo genetico ineluttabile né per le malattie genetiche come oggi le sappiamo studiare. Malattie genetiche si pensi per esempio alla predisposizione all'infarto, all'ipertensione o qualcuno dice anche alla schizofrenia. Non esiste un tale determinismo genetico ma certamente esistono fattori ambientali che possono plasmare la nostra costituzione genetica e questo è probabilmente il messaggio, la cultura. In quel caso della festa e della musica della cultura della genetica, la cultura era rappresentata appunto dalla musica, che può esercitare questo ruolo di plasmare quella che è più o meno la nostra grande predisposizione verso malattie oppure verso certi tipi di atteggiamenti o comportamenti che noi oggi sempre di più sentiamo dire sono geneticamente determinanti. Con questo io penso di aver introdotto la parte che riguarda l'evoluzione umana, l'evoluzione dei primati, l'evoluzione dell'uomo rispetto nella grande famiglia dei primati, di quello che vi parleranno Evan e Mariano.

Moderatore: Io ringrazio il Professor Romeo per la interessantissima introduzione che ci ha fatto, per darci questo diciamo così file rouge per quella che sarà la conferenza di oggi; e fa anche piacere che le affermazioni che ha appena fatto il professor Romeo sono già da due anni tema di dibattito al Meeting. In un certo senso siamo un po' anticipatori della divulgazione scientifica, ma questo nasce un pochettino da anche quello che è il titolo del Meeting "Il sentimento delle cose, la contemplazione della bellezza". E un po' per noi questo sentimento delle cose, quest'attenzione della realtà è sempre stata uno degli aspetti che ha caratterizzato la nostra esperienza. A questo punto chiederò a Evan e a Mariano di aiutarci a capire meglio come il genoma è flessibile, cosa vuol dire che il genoma è flessibile, quali implicazioni ha avuto questa flessibilità del genoma. Cedo la parola a Evan. Grazie.

Evan Eichler: Quello che oggi vorrei fare è una presentazione a nome di tutta la comunità del genoma umano. Forse penserete che sono un rappresentante abbastanza giovane del progetto genoma, ma in realtà l'età media di tutti i ricercatori del progetto genoma umano va da 35 a 40 anni d'età. E' una scienza abbastanza giovane e credo che le implicazioni siano enormi e praticamente ci sono dei potenziali di una vera e propria rivoluzione che ancora non abbiamo compreso appieno. Quello che vorrei fare oggi è dare un'idea di come è stato raggiunto il progetto genoma in tempi così brevi. Vorrei parlare con voi delle implicazioni biologiche di tutti questi dati e vorrei darvi anche alcune idee dove andremo nel futuro per comprendere la nostra evoluzione come specie.
(diapositiva,): L'obiettivo del Progetto Genoma era abbastanza semplice. L'idea era proprio quella di capire l'eredità dell'uomo non soltanto comprendendo il nostro codice genetico ma i geni che ci costituiscono come individui capendo appunto come sono e si verificano le differenze fra le specie. Questo è un disegno schematico molto breve per illustrare come è stato svolto il Progetto Genoma. Cominciamo con un DNA che esiste praticamente in tutte le cellule. Abbiamo 6 trilioni di cellule e queste hanno una replicazione del loro contenuto. Il Progetto Genoma è stato condotto prendendo questa sequenza, dividendola in piccoli frammenti e poi mettendo in ordine tutte queste informazioni. Per ritornare appunto a come era la struttura originariamente, ottenendo poi dei frammenti, ottenendo delle sequenze e ricostruendo poi tutta la sequenza genomica. Quindi il lavoro è praticamente simile a quello di un puzzle. E' come gettare un puzzle sul pavimento e poi rimetterlo insieme molto lentamente. Quindi praticamente questa è stata la strategia dello sforzo di cui ho fatto parte negli ultimi dieci anni. Per darvi un'idea dell'entità dello sforzo compiuto, la decisione di sequenziare il genoma umano si prese dieci anni fa circa. Il 90 % della sequenza che adesso prendiamo come rappresentativa del genoma si è ottenuta in quindici mesi. Cosa significa questo? Significa che abbiamo generato mille coppie basi al secondo. E questo è stato possibile grazie alla collaborazione di dieci diversi centri di tutto il mondo in sette paesi diversi. Circa tremila individui sono stati coinvolti in questo lavoro e effettivamente sono qui a rappresentare un grosso sforzo per comprendere il genoma.
Qui vediamo una pagina del libro della vita. E questa è la sequenza che guardiamo ogni giorno. Una serie di A di G di D e di C. Il libro della vita così come lo chiamiamo nella comunità genomica rappresentato da milioni di queste pagine. Diciamo che una pagina sarebbe equivalente a tremila caratteri. Un capitolo sarebbe di quindici pagine. Ci potrebbero essere duemila capitoli necessari per formare questo libro della vita. Quindi praticamente non è soltanto importante la sequenza ma è importante l'ordine della sequenza, l'interpretazione della sequenza per vedere dove sono i loci, i geni e vedere il punto dove collocare tutte queste informazioni nella nostra storia di specie. Il motivo per cui tutto questo è stato reso possibile in due anni, è grazie alle innovazioni tecnologiche. Per esempio questo è un esempio di un centro di sequenziazione. Vedete che non ci sono, non sono tante le persone che ci lavorano. La maggior parte del lavoro è fatto dalla robotica e da miglioramenti nei sistemi di calcolo e delle stesse metodologie di sequenziazione. Questo è un esempio di un

semplice gruppo di computer. Ne sono state costruite centinaia. Cinque anni fa sarebbero stati considerati supercomputer però rappresentano una componente essenziale per interpretare tutta questa quantità di dati: tre milioni di bit che dobbiamo decifrare e interpretare. Quindi i risultati sono stati annunciati, pubblicati nel febbraio 2001. Sono sicuro che avete sentito parlare appunto della bozza, della generazione della bozza del Progetto Genoma Umano. Che cosa significa tutto questo dal punto di vista biologico. Perché è stato così importante, perché abbiamo investito così tanti milioni di dollari in questo progetto. Probabilmente il motivo migliore da menzionare è che abbiamo scoperto tante cose, che prima avevamo sottovalutato, di noi stessi come specie o addirittura non sapevamo. Una delle caratteristiche sorprendenti del genoma è che contiene veramente pochi geni, relativamente parlando. In realtà questo è un esempio di un frammento di DNA, praticamente trenta mila copie base e praticamente le parti che codificano il gene sono rappresentate da queste parti in verde. I blocchi qui in blu rappresentano invece le sequenze ripetitive. Praticamente ce ne sono migliaia di copie nella nostra sequenza genomica. La maggior parte pensa che queste non abbiano funzione. In passato la maggior parte dei genetisti si sono concentrati su questi frammenti che codificano il gene ignorando queste sequenze di base. Il 9% delle sequenze generate dal Progetto Genoma, se si fosse stati genetisti di dieci anni, fa sarebbero state considerate informazioni inutili. Adesso invece cominciamo a capire che queste sequenze ripetitive, questi bit sono molto importanti per capire la nostra biologia, per capire la patologia e l'evoluzione della nostra specie.
(diapositiva)
Questo è un fatto sorprendente. Prima della sequenziazione del genoma umano sono stati sequenziali altri due organismi: una mosca e un verme. La maggior parte delle persone tra cui anche i genetisti sono stati delusi dal sapere che come specie avevamo praticamente soltanto il doppio dei geni rispetto a questi altri due organismi. La maggior parte dei genetisti umani pensavano che avremmo avuto centoventimila geni, invece all'analisi del genoma s'è visto che avevamo relativamente pochi geni, non molti più di una mosca o di un verme.
(diapositiva)
L'altro fatto sorprendente per alcuni è il fatto che la maggior parte dei geni che possediamo in effetti sono condivisi e sono comuni ad altri organismi. E' stato stimato che il 99% dei nostri geni in effetti sono comuni ad altre specie animali. Quindi praticamente la parte che è unica per la nostra specie è indicata qui in blu. Un risultato importante del nostro genoma è che i nostri geni sono strutturalmente diversi dagli altri. I nostri geni sono infatti più grandi, quindi in questo caso le dimensioni hanno in effetti importanza. In questo esempio particolare abbiamo dei geni con diversi componenti rappresentati da diverse barre colorate. Qui abbiamo diverse copie umane. E vedete che per esempio la mosca e il verme rispetto al gene umano mostrano che quello umano è più complicato, ha diverse parti in più. Quindi può essere vero che noi non abbiamo più geni però è anche vero che i nostri geni fanno delle cose più complesse.
(diapositiva)

Un altro risultato molto interessante del Progetto Genoma è stato che considerando la divergenza genetica e le differenze tra il nostro genoma e altri primati abbiamo scoperto che il nostro genoma ha una morfologia e ha dati evolutivi che appunto ripetono quello che già era stato scoperto prima del genoma umano. Qui vediamo l'uomo e i primati più vicini all'uomo. Vediamo appunto che c'è un rapporto di questo tipo. Se confrontiamo la sequenza genomica tra queste specie vediamo che la nostra sequenza è molto più vicina a quella dello scimpanzé seguita dal gorilla, seguita poi dall'orangutan, seguita ancora dalle scimmie del vecchio mondo e del nuovo mondo. E questa proposta relativamente all'evoluzione dell'origine dell'uomo, e questo albero particolare è stato costruito senza avere a disposizione tutte queste informazioni. Il Progetto Genoma e la sequenziazione ha semplicemente confermato che c'è un ordine, una struttura nell'evoluzione del nostro genoma.
(diapositiva)
Qui vediamo una rappresentazione del nostro genoma. E' molto schematica. Ogni linea rappresenta un cromosoma. E' molto difficile mostrarvi tre miliardi di coppie basi o di sequenze. Comunque il messaggio importante è che uno dei risultati inattesi del Progetto Genoma è che oltre ad esserci delle sequenze ripetitive abbiamo anche anti-blocchi di sequenze che vengono rappresentati da due fino a quattro volte. E' difficile vederle però in rosso vedete appunto rappresentate queste sequenze. Questo può non impressionarvi però se facciamo un confronto con la mosca e il verme lo diventa. Quindi questo partner di duplicazione è una caratteristica abbastanza unica del nostro genoma e noi siamo diversi dalla mosca e dal verme perché abbiamo più blocchi di sequenze che vengono distribuiti come repit nel nostro genoma. Quindi se consideriamo il genoma della mosca e anche del verme, non vediamo più questi blocchi con la stessa frequenza dell'uomo. Quindi perché è importante tutto questo?
(diapositiva)
Negli ultimi sei anni è diventato importante in rapporto al comprendere le patologie genetiche. I blocchi di sequenza duplicata che qui vediamo in verde possono causare dei problemi quando appunto durante la gametogenesi si producono sia sperma che uovo e possono in effetti avviare un macchinario della ricombinazione che è il processo per cui si produce appunto sia sperma che uova e si può avere un cattivo allineamento. Questo blocco si deve allineare con quest'altro, ma siccome sono molto simili questi blocchi possono avere un cattivo allineamento. E se l'evento della ricombinazione (e ricombinazione è un termine scientifico per lo scambio di materiale cromosomico) si verifica si può avere la produzione di spermatozoi, di uova e di gameti dove può andar persa una copia di questa duplicazione. E' molto importante che se ci sono dei geni, questi A B e C che appunto inseguono un determinato processo durante la duplicazione possono andare o persi o duplicarsi. E praticamente se questo spermatozoo o uovo poi vanno a formare un feto il risultato può essere una malattia genetica. Sono adesso una ventina le patologie che appunto possono interessare neonati in seguito a questo mancato o cattiva configurazione dei blocchi. E questo è un nuovo risultato in un certo qual modo perché la maggior parte dei genetisti ritengono che per esempio certe variazioni in una determinata parte della molecola possono portare a delle mutazioni che si possono trasmettere da una

generazione all'altra. Però questi dati ci dicono che ogni volta che produciamo dei gameti, ogni volta che produciamo spermatozoi o uova si verificano questi eventi non perché c'è una predisposizione nel nostro albero genealogico ma proprio perché c'è una determinata struttura organizzativa nel genoma. Quindi che cosa abbiamo fatto? Secondo noi tutto questo ci permetterà di comprendere meglio le patologie. Abbiamo generato una mappa dove praticamente si trovano tutte queste regioni duplicate del genoma. Questi sono i cromosomi e qui vediamo i blocchi delle sequenze duplicate in blu. Le barre in oro (qui sotto) sono i punti dove c'è la possibilità di riconfigurazione e di arrangiamento. E quando vedete una lettera questo corrisponde alla possibilità di una patologia genetica usato dalla struttura del genoma. Ci sono diversi siti, più di cento che possono essere studiati, per esempio nei bambini con ritardi mentali oppure in soggetti con autismo, schizofrenia, sclerosi multipla. L'identità della causa genetica in queste patologie è stata difficile da individuare. Questo porterà a dei grossi vantaggi per l'uomo di avere a disposizione il genoma con tutta la struttura repit, consentirà di vedere i meccanismi della patologia e anche le variazioni subcliniche in tutta la popolazione. Quindi potrebbe sorgere un problema: se la struttura può predisporre alla malattia questi riarrangiamenti. Ci sono degli organismi come la mosca o il verme che non hanno questa struttura. Questo sembrerebbe essere un disegno evolutivo non molto positivo, quindi vediamo adesso qual è l'aspetto positivo. Qui vediamo una rappresentazione di una serie di specie: l'uomo, lo scimpanzé, gorilla e orangutan. Qui vediamo i loro cromosomi (a destra) e qui vediamo appunto i nuclei che sono importanti. Quando serviamo la struttura di duplicazione in queste altre specie, la cosa importante è che ci sono delle differenze radicali. Quindi mentre è vero che il genoma umano per il 99% è identico a quello dello scimpanzé, in queste regioni specifiche cambia molto rapidamente. Siamo riusciti a esaminare alla base la sequenza di queste duplicazioni specifiche. Siamo riusciti a scoprire dei geni che si trovano all'interno di queste duplicazioni, che cambiano radicalmente tra il gorilla e lo scimpanzé e l'uomo, e abbiamo scoperto che queste regioni, che questi geni a livello nucleotidico hanno pure dei cambiamenti molto molto rapidi. Dal 50 – 100 volte più rapidi sono questi geni a modificarsi rispetto ad altri geni normali. Qui vediamo un allineamento delle sequenze proteiche di una famiglia di geni che si trova all'interno di questa duplicazione. Questo è emerso dieci milioni di anni fa circa. Qui vediamo soltanto le differenze tra l'uomo e lo scimpanzé e una serie di primati. In tempi brevi questi geni non sono più riconoscibili come vicini tra loro, anche le specie sono vicine. Se ricordate il nostro genoma è dal 90 al 99 per cento identico a quello di altri primati. Però in queste regioni specifiche è inferiore l'identicità anche del 55%. Questo ci ha portato a capire la funzione di questi geni. Sappiamo che questa famiglia di geni per esempio trova altra espressione nel cervelletto. Dovrei anche dire che questa famiglia di geni non è stata trovata in nessun altro organismo modello: né il topo né la mosca né il verme. Questa è una nuova invenzione del genoma umano creato attraverso le duplicazioni. Non saremmo stati in grado di verificarla a meno che non ci fosse stata una sequenza genomica completa nelle nostre mani. Vorrei a questo punto concludere con alcune implicazioni importanti del Progetto Genoma. Prima di tutto abbiamo un nuovo punto

di partenza per la biologia. Adesso possiamo chiederci che cos'è diverso. E' una domanda negativa questa perché in passato ci chiedevamo soltanto che cosa si poteva considerare tra una specie e l'altra. Adesso che abbiamo un genoma umano, un genoma murino, un genoma della mosca e del verme, ci possiamo considerare su cose che sono cambiate rapidamente e che in passato non saremmo mai stati in grado di individuare. La seconda implicazione importante del Progetto Genoma a mio avviso è che c'è una chiara gerarchia per quanto riguarda la struttura della vita, che crediamo meno nell'evoluzionismo, l'aspetto chiave. C'è uno schema di organizzazione che si conserva e man mano che ci allontaniamo dalla radice comune dei nostri antenati vediamo emergere sempre più differenze e credo che ci sia un potenziale (per cominciare a capire qual è la base genetica, almeno parte della base genetica potenzialmente importante) per capire che cosa rende unico l'uomo nel mondo animale. Sulla scia di quanto diceva prima il dott. Romeo, è chiaro dalla sequenziazione di parecchi individui che le divisioni razziali, le differenziazioni etniche tra la gente non hanno base genetica, praticamente. Nella popolazione c'è più varietà, per esempio tra la popolazione italiana stessa, che tra un gruppo etnico e l'altro. Questo è difficile da capire per molte persone, però la maggior parte delle variazioni di una popolazione praticamente si trova in tutta l'umanità. Come specie siamo quindi ancora molto giovane, e la maggior parte delle nostre variazioni si sono verificate prima che ci separassimo in diversi gruppi etnici. Infine penso, quantomeno spero di avervi dato alcune idee relativamente al perché è importante pensare sia all'evoluzione che alla medicina contemporaneamente. Possiamo capire più, di noi, in termini di malattia e possiamo capire anche più, di noi come specie soltanto se facciamo un rapporto tra la nostra specie e gli altri organismi. Questa è la grande promessa del Progetto Genoma Umano. È una cosa che richiederà parecchi anni per essere compresa appieno, però il potenziale per ottenere questi contributi da parte del progetto si è avuto solamente negli ultimi 2 anni. Quindi per i giovani scienziati qui presenti questo è il momento migliore per partecipare alla rivoluzione genomica, perché potete contribuirvi non soltanto in termini di medicina, che è molto importante, ma anche per capire noi come specie, e per vedere dove ci inseriamo in questo grande progetto di vita. Grazie.

Moderatore: Ringrazio moltissimo Eichler perché ha fatto un bellissimo excursus e ha già chiarito molte cose, però vorrei chiamare Mariano per entrare più nel dettaglio di questi aspetti che Evan accennava adesso, sulle differenze tra famiglie di geni e sui vantaggi della ripetitività della famiglia dei geni. Cerchiamo di capire se, come dicevano i latini, "repetita iuvant".

Mariano Rocchi: Prima di iniziare io volevo fare due considerazioni. Una prima, che il genoma può essere visto da punti di vista completamente diversi. L'aspetto più sottolineato dalla stampa è l'aspetto applicativo, ma io vorrei rivendicare qui, come uomo, la conoscenza, cioè capire. Quella è la cosa più importante, poi se ne vengono fuori applicazioni tanto meglio, ma lo stimolo, soprattutto di ricercatori, è quello di capire. Un'altra premessa è quella di metterci in un'ottica particolare, e l'idea

migliore per capire questa ottica è che noi siamo abituati nei nostri termini di una vita di cento anni, a vedere le cose in termini molto brevi. Per darvi un'idea, è come se noi potessimo vedere solo un fotogramma di un film, l'ultimo. Di tutto quello che c'è prima, ne sappiamo ben poco. Capire qualche cosa, andare a vedere indietro, è estremamente interessante, anche per capire come siamo venuti fuori, e quello che ha detto Evan è già abbastanza. Io lo farò da un punto di vista particolare, che mi aiuta molto, dal punto di vista della citogenetica. Cos'è la citogenetica? Sono i cromosomi. Quando vedete i cromosomi avete un'idea globale, è come se ci fossimo allontanati tantissimo dalla sequenza, se avessimo fatto uno zoom all'indietro, come in ogni cosa, come in un quadro di impressionisti, se voi vi avvicinate troppo perdete le cose, perdete il senso della globalità. La citogenetica talvolta ci dà un'idea della globalità e forse spero, sarà più semplice seguire alcune cose. E gli esempi che vi farò sono semplici, ma danno un'idea precisa di cosa vuol dire guardare il genoma non solo dal punto di vista di quello che siamo adesso, ma paragonandoci, perché, non essendo possibile studiare specie che non esistono più, noi abbiamo accesso solo a quello che esiste adesso. Paragonandoli riusciamo a capire quello che c'era prima, e molti degli esempi che io farò sono come il conoscere quello che c'era prima, ci dà la chiave di lettura di come siamo ora.
La prima diapositiva: questi sono i cromosomi visti da un citogenetista. Qualcuno sa molto bene cosa vogliono dire i cromosomi e cosa vuol dire un cromosoma in più, vuol dire trisomia 21. Beh, sulla propria pelle qualcuno sa benissimo cosa significa. Questo non vi dà la sequenza. Ognuno dei cromosomi dà una sequenza di DNA, quella che ha fatto vedere Evan, però così alcune cose sono utili comunque.
La successiva: questa è un'idea, approssimata ma interessante per vedere il genoma umano. Questo è stato costruito in questa maniera: questi sono tutti i vari cromosomi, vedete sotto, invece che esserci i numeri arabi ci sono i numeri romani, perché è la nomenclatura che noi chiamiamo filogenetica. Se noi prendiamo da sinistra a destra: per ogni cromosoma, ogni cromosoma sulla sinistra è quello umano, il successivo è quello di scimpanzé, il terzo è di gorilla, il quarto è di orangutango. Come vedete alcuni cromosomi sono indistinguibili, altri hanno semplicemente una differenza della posizione del centromero, che è il punto dove i due cromatidi si uniscono. I nostri parenti, più o meno stretti, hanno invece che 46 cromosomi, 48. I due cromosomi che qui appositamente sono stati messi in questa maniera sono fusi nel nostro progenitore. Quindi noi invece che 2 cromosomi, qui ne abbiamo uno solo, il cromosoma 2, e questo è tipico dell'uomo. Quindi non è importante tanto il numero quanto la complessità del genoma, la quantità di genoma è identica. In effetti nella popolazione umana voi potete trovare delle variazioni, dei cromosomi chiusi insieme. l'importante è la quantità del materiale genetico. Cambia invece se c'è qualcosa in più o in meno. Talvolta il mio lavoro può rassomigliare a quello di un archeologo, che va a cercare nel passato com'erano le cose. Ognuno di questi cromosomi ha un centromero. Questo è diventato un cromosoma unico, il centromero non c'è più. Ebbene, un centromero c'è ancora, è funzionante, l'altro non ha più funzionato da 4-5 milioni di anni.

- Diapositiva: questa è la zona centromerica tipica umana, e qui vedete che con difficoltà si vede che qualcosa di queste sequenze centromeriche è rimasto. Questa è una zona archeologica di un centromero che era attivo, si è disattivato ed è andato in degenerazione. Molte di queste cose possono non aver conseguenze, altre ne hanno. Ma il genoma umano ha in sé un sacco di zone archeologiche interessanti, e il nostro lavoro è quello di scoprire pian piano cosa sono queste regioni, che a prima vista non hanno nessun significato, ma sono il resto di milioni di anni di evoluzione.
- Diapositiva: questo è un lavoro pubblicato sul Sel, una rivista tra le più importanti. C'è una malattia psichiatrica, individui presi dal panico, che è dovuta -la successiva- a una regione del cromosoma 15 che questi autori trovano plastica, nel senso che trovano variazioni, ma variazioni grossolane. Immaginate. se una cosa la vedete a livello citogenetico vuol dire che sotto ci sono variazioni di milioni di paia di basi, perché se dividete il genoma in vari cromosomi, ognuno ha in media 100milioni di paia di basi. Quindi, se vedete qualcosa a livello di citogenetica, cioè col microscopio semplice, non elettronico, vuol dire che la variazione è grossolana, e gli autori non ne sanno dare una spiegazione. I dati che mostro non sono ancora stati pubblicati,.
- Diapositiva: cromosoma 15 umano. Sta per homo sapiens, e questo è il 14: sono due cromosomi separati nell'uomo. Noi siamo andati a vedere come questi cromosomi sono presenti nella macaca, in tutte le scimmie del vecchio mondo, e sono fatti in questa maniera. Questi due fusi insieme sono della posizione numero 7, quindi noi li chiamiamo 7, ma sono fatti in questa maniera: sono praticamente come se i due cromosomi si fossero appiccicati testa-piedi. In realtà come facciamo a sapere se questo cromosoma si è diviso in due o se 2 cromosomi si sono fusi? E noi andiamo all'indietro, per cercare come era la situazione in epoche ancora più antiche. La cosa buffa è che mentre il topo è estremamente complicato rispetto all'uomo, cioè i cromosomi di topo hanno pezzetti, come un mosaico, un puzzle complicatissimo. Invece il gatto è semplicissimo, assomiglia tantissimo all'uomo. Il gatto ha cromosomi identici a questi, quindi vuol dire che questa è la situazione ancestrale, altrimenti non sappiamo se sia stata una divisione in due o una fusione. Sappiamo che è una divisione e, con tutti questi marcatori noi siamo andati a vedere come è avvenuta questa fusione. Troppo semplice rispetto a quello che ci aspettavamo. C'è stata una rottura a questo punto, si sono generati 2 cromosomi, 2 centromeri nuovi si sono formati, questo centromero si è inattivato. Esattamente la regione che era stata descritta prima. Dovete considerare che i centromeri sono regioni molto complesse, pieni di zone ripetute. Quelle zone blu, che erano le duplicazioni, erano presenti in alto numero vicino ai centromeri. Quindi i centromeri sono zone molto complesse. E non c'è ricombinazione nei centromeri, così vanno tranquille, nella formazione dei gameti. Si è rotto il cromosoma. A questo punto questo centromero si è inattivato, ma questa enorme variabilità che hanno i centromeri è entrata a far parte di una regione che non è più centromerica, ma è una regione normale. Praticamente è come un vulcano spento in cui una residua attività è ancora presente, non solo, ma ci sono alcuni neocentromeri, che si formano a caso nella patologia umana in quel punto, quindi è vero che è inattivato ma ogni tanto si sveglia.

- Diapositiva: un'altra cosa che abbiamo studiato in un altro campo. Noi lavoriamo su campi che sembrerebbero a prima vista estremamente distanti, in collaborazione con il dipartimento di ematologia, e questa è la rappresentazione della leucemia mieloide cronica, in cui ci sono due cromosomi, il 9 e il 22. c'è una rottura e uno scambio, con termine citogenetica la chiamiamo traslocazione, e sono relativamente frequenti nella popolazione umana, ma qui è particolare, perché ci sono due geni che si rompono, si scambiano, e quindi si rifondono, con un genere di fusione che è formata un pezzo da uno e un pezzo dall'altro. Ed ecco la motivazione di questo gene, che non esiste in natura, si crea ex novo, e che dà un sacco di problemi.
- Diapositiva: noi studiando uno di questi casi abbiamo visto che con una sonda che stava vicino a uno di questi geni, ci dava un segnale forte dove deve stare, ma un segnale più debole vicino all'altro gene. Quindi c'è una duplicazione che è vicina ai due geni. Noi non possiamo giurare che questa sia la causa, ma sicuramente la presenza di questa omologia, in realtà la storia è stata più complessa, ci sono state altre indicazioni che indicano che in realtà questi dupliconi hanno preso parte nella causa, ma la cosa interessante è che abbiamo visto la loro evoluzione. Questo duplicone, questa è la regione nord, che contiene il duplicone. In effetti qui sul cromosoma 22 vedete un segnale più piccolino: noi l'abbiamo fatto in varie specie, e in queste specie più distanti dall'uomo non esiste, la duplicazione compare qua. Dopo la divergenza dell'orangutan dalle altre scimmie antropomorfe (gorilla, scimpanzé) e uomo è avvenuta questa trasposizione e probabilmente la verifica sarebbe quella di andare a vedere se queste scimmie non soffrono di leucemia mieloide cronica e queste altre invece sì.
Io ho cercato di darvi un'idea di quello che può essere una conoscenza del genoma. Lasciate stare l'applicazione perché quelle le lascio ad altri, ma per capire. È questa la cosa fondamentale. Andando all'indietro nella nostra storia vedete che -e siamo all'inizio, perché la sequenza leggendo man mano è venuta adesso- la citogenetica gioca un ruolo ma non abbiamo la sequenza di tutti questi primati, e chissà quando l'avremo, ci sono dei progetti, ma già queste semplici indicazioni ci dicono che sicuramente questo è un argomento estremamente interessante. Riusciamo a capire un sacco di cose conoscendo la nostra storia.
Credo che sia sufficiente, perché avevo qualche altro esempio, ma è l'esempio analogo, nel senso che la nostra vecchia storia ci spiega alcune cose che sono veramente strane ma che diventano semplicissime.

Moderatore: Abbiamo veramente poco tempo, però vorrei porre una domanda: a questo punto, quali possono essere in termini applicativi i risultati di questi dupliconi, o di queste duplicazioni di sequenze? È molto interessante quello che diceva Mariano, quando diceva che questo ci permette di capire, andando all'indietro, chi siamo noi oggi. Ma quali sono le conseguenze per noi oggi di queste duplicazioni?

Evan Eichler: Una delle possibili conseguenze sarà sicuramente per i bambini che hanno patologie genetiche, malattie genetiche. Per molte patologie genetiche non ci sono ancora marker o segnali che possano chiaramente indicare quali sono le origini

genetiche di queste patologie, e sarà molto interessante andare a valutare se le duplicazioni di sequenze di cui ha parlato Mariano possano essere coinvolte in questo genere di patologie.
Per molte patologie, come ad esempio può essere il ritardo mentale, ma ci possono essere molti altri esempi, la causa non può essere detta genetica, non può essere ereditaria, ma può essere gnomica, quindi da un errore della replicazione come veniva spiegato nelle diapositive precedenti. E questo può dare un segnale e un aiuto a comprendere molte patologie che tuttora non sono assolutamente comprese o di cui non si capisce quali possano essere le basi molecolari.

Moderatore: Io vorrei solamente ricordarvi quel magnifico quadro di Friedrich che è sui cataloghi del Meeting di quest'anno, in cui si vedono due persone, una che guarda l'orizzonte, e una che guarda una piantina piccola, proprio di fronte a lui. La ricerca è così, bisogna andare a guardare anche il più piccolo particolare che si ha di fronte, però bisogna avere allo stesso tempo anche un'attenzione all'orizzonte. Quindi bisogna avere un orizzonte più grande che non può e non deve essere assolutamente solamente quella piantina o quel piccolo particolare su cui ognuno di noi sta lavorando.
Quindi, in un certo senso, il sentimento delle cose e la contemplazione della bellezza è veramente un richiamo per ognuno di noi, per chi fa ricerca, ad avere un atteggiamento diverso nei confronti della realtà.
Vi ringrazio.