

---

dove ci porti, Dolly?

sconfiggere le malattie ereditarie. fermare il cancro o l' Alzheimer. conoscere che cosa provoca la depressione. una prospettiva esaltante e un grande affare. che si scontra pero' con le ignote conseguenze dell' intervento sul DNA

scienze e tecnologie biogenetica 1 . la societa' e il mercato si interrogano sul futuro

<<Quello che si sta chiudendo e' stato il secolo della fisica e della chimica. Il prossimo sara' quello della biologia": cosi' proclama il premio Nobel 1996 per la chimica Robert Curl, della Rice University. Il 22 febbraio, questo secolo si e' repentinamente affacciato, molti anni prima di quanto ci si aspettasse. Non ha assunto le sembianze di un leone ma quelle di una pecora. Un embriologo scozzese finora sconosciuto, Ian Wilmut, ha stupito il mondo annunciando che lui e la sua equipe del Roslin Institute nei pressi di Edimburgo avevano creato una replica esatta, un clone, di una pecora del Dorset. Lo storico animale, creato dal Dna estratto dalla ghiandola mammaria di una pecora, e' stato battezzato Dolly. Il trucco di Wilmut e' consistito nel sostituire i geni presenti in un normale ovocito di pecora col Dna di una ghiandola mammaria di un esemplare adulto. Poi, l'equipe ha stimolato la crescita dell'ovocito prima di inserirlo nell'utero di un'altra pecora. Lo scorso mese di luglio, Dolly e' nata, esatta replica genetica dell'adulto la cui ghiandola mammaria era stata oggetto di prelievo di Dna. Wilmut e altri scienziati dicono che, in teoria, la medesima tecnica dovrebbe funzionare per qualsiasi altro mammifero, esseri umani inclusi. Jon Gordon, ricercatore in ostetrica del Mount Sinai Medical centre di New York, obietta invece che la clonazione di un essere umano potrebbe non essere cosi' semplice, perche' non tutti i mammiferi sono uguali: certi esperimenti genetici che funzionano sui topolini non funzionano nei ratti e viceversa. Per essere sicuri che i risultati ottenuti sono corretti occorrera' ripetere l'esperimento. Se il lavoro di Wilmut trovera' conferma, diventera' di colpo possibile immaginare alcune conseguenze finora impensabili. Miglioramenti

nell'allevamento delle pecore e del bestiame sarebbero solo il primo passo. Se la clonazione degli esseri umani diventasse possibile, i genitori di un ragazzo morente potrebbero decidere di clonarlo. Individui alla ricerca dell'immortalità potrebbero tentare di clonare se stessi. "Si tratta di un'evoluzione incredibile", dice Arthur Caplan, direttore del Centro di bioetica all'Università di Pennsylvania. "Purtroppo, non disponiamo ancora delle basi legali ed etiche per affrontarla". Due giorni dopo l'annuncio della clonazione, il presidente Clinton ha chiesto a una commissione nazionale di esaminarne le "inquietanti" implicazioni. Eppure, i titoli dei quotidiani dedicati alla pecora costituiscono soltanto una piccola parte delle novità che la biologia genererà nel secolo prossimo. La scienza è giunta alle soglie di un'esplosione senza precedenti nella sua capacità di capire e manipolare la vita. Fino a poco tempo fa, i ricercatori erano costretti a trovare i geni uno dopo l'altro. Ad esempio, lo sforzo per isolare il gene della fibrosi cistica è durato dieci anni e il costo delle ricerche ha superato i 250 miliardi di lire. Isolare il gene dell'obesità richiederà almeno un decennio. Ora, però, le indagini genetiche procedono in un'altra direzione, tramite la decifrazione dell'intero codice genetico, conosciuto sotto il nome di genoma, di un'ampia varietà di organismi, dagli esseri umani ai microbi. Quando questi genomi vengono decodificati, o "sequenziati", i ricercatori separano i singoli geni e scoprono quello che ciascuno fa. A tutt'oggi sono già stati resi noti i genomi completamente tradotti in sequenze di sei microrganismi e il costo di un singolo gene è ora inferiore a mezzo milione di lire. Un'altra cinquantina, che comprende quelli del devastante parassita malarico e di altri organismi responsabili di malattie, saranno ultimati alla fine del decennio. E grazie all'ambizioso Progetto del genoma umano e a sforzi simili per le piante e gli animali, gli scienziati conosceranno nel primo decennio del 21° secolo il patrimonio genetico completo di qualsiasi essere vivente, dai nematodi alle piante di senape, dai topolini agli uomini. Eric Lander, del Whitehead Institute di Cambridge, nel Massachusetts, paragona questi genomi completi alla tavola periodica degli elementi, base della ricerca chimica nel ventesimo secolo. E il genetista della Stanford University Richard Myers dice che conoscere i genomi "significa espandere l'immaginazione delle persone, ponendo

domande e trovando risposte che non si sarebbero mai sognati prima". Nessuno mette in dubbio che i risultati saranno immensi. L'enorme quantitativo di informazioni contiene la promessa di una marea di nuove medicine e cure, così come di una comprensione più approfondita del comportamento umano, della salute e della malattia. Per di più, le ricadute potrebbero diffondersi oltre la biologia vera e propria. Motorola possiede un team di ricercatori che esplorano le potenzialità del montaggio genetico e dell'ingegneria del genoma per il computer. L'idea è quella di utilizzare le molecole del Dna come materia base per computer che sarebbero di gran lunga più potenti, in determinate operazioni di calcolo, delle macchine digitali. In un ambito ancora più lontano da quello originario, l'informazione del genoma illuminerà recessi finora oscuri della storia tramite analisi delle variazioni genetiche in determinate popolazioni umane. Scoprire non significa curare. Chiaramente, niente di tutto ciò sarà facile. La scoperta di un gene o la spiegazione di una procedura biologica complessa potrebbe essere soltanto un piccolo passo verso una cura o una medicina utile. Il gene dell'anemia mediterranea è stato ad esempio identificato vent'anni fa, ma le cure non esistono ancora. Adesso, con migliaia di nuovi geni da scoprire ogni anno, le società farmaceutiche e biotecnologiche sono subissate da target potenziali per i medicinali. Il secolo della biologia porterà con sé anche una miriade di enigmi morali e legali. Ad esempio, i medici dovranno far eseguire test sulle predisposizioni genetiche di malattie sapendo che non sarebbero in grado di far nulla? I datori di lavoro e le compagnie di assicurazione avranno accesso ai risultati di quei test? Saranno in grado di utilizzarli per rifiutare un posto di lavoro o una polizza? Questi ostacoli e dilemmi rimangono comunque lontani dalla mente dei molti scienziati. Ciò che vedono, invece, è l'occasione per trasformare non solamente la scienza ma l'intero mondo del prossimo secolo. La storia comincia con una delle forme di vita più semplici: il batterio. Nel luglio del 1995, l'equipe di Craig Venter, presidente dell'Istituto per la ricerca genomica Tigr, ha completato la prima sequenza genetica integrale di un organismo vivente che non fosse un virus. Il batterio era *Hemophilus influenzae*, responsabile di meningiti e di infezioni alle orecchie nei bambini. Il batterio è essenzialmente preprogrammato per evolversi

costantemente. Come tutte le cellule, il suo gene contiene l'informazione necessaria per produrre proteine. Tuttavia, alcune sequenze speciali insite nel suo genoma fanno sì che il processo episodicamente non funzioni, creando nuove forme di proteine - chiave. Questo consente a *Hemofilus influenzae* di modificarsi di ora in ora, sfuggendo al sistema immunitario umano e ai vaccini. Occorre istruire il genoma in modo da fargli produrre delle proteine che il batterio non può modificare rapidamente. Questa è una strategia che molti ricercatori usano per sviluppare i vaccini. Un pizzico di lievito. I laboratori farmaceutici si interessano alla ricerca del genoma anche al fine di individuare al suo interno punti da attaccare con nuovi tipi di antibiotici. Per avere un'idea del prezzo di questo tipo di informazione genetica, basta sapere che la Genome therapeutics di Waltham, nel Massachusetts, ha recentemente venduto la sequenza dell'*Helicobacter pylori*, il batterio che causa l'ulcera e forse il cancro allo stomaco, al colosso farmaceutico svedese Astra per oltre 30 miliardi di lire. Più in alto nella scala dell'evoluzione, la realizzazione di sequenze dei genomi di sostanze come il lievito, i nematodi e la mosca della frutta sta portando ad alcuni progressi. Quando la natura scopre un sentiero biologico che funziona, tende a usarlo moltissime volte. Come risultato, "la maggior parte dei geni di malattia umana che sono stati scoperti hanno la loro controparte nel lievito" e in altri organismi semplici, spiega Michael Jazwinski, professore di biochimica e biologia molecolare alla Louisiana State University di New Orleans. Fatto importante, gli animali possono essere usati per capire questi geni e i sentieri biologici, cosa che non può essere fatta con gli esseri umani. Il genetista Michael Wigier del Cold spring harbor laboratory di New York utilizza il lievito per determinare la biologia di un gene che quando subisce mutazioni può provocare cancro umano. Gli scienziati di NemaPharm, nel Massachusetts, impiegano il nematode *C. elegans* in un modo simile. Il bersaglio è la malattia di Alzheimer. I ricercatori hanno scoperto un gene umano, chiamato presenilin, legato a questa malattia. Il gene è anche presente nel verme. Così i ricercatori di Nema stanno disattivando il gene del verme per determinare il suo comportamento e l'interazione con altri geni. La Human genome sciences, Hgs, di Rockville, lavora al prelievo di tutti i geni che si trovano in una cellula. Molti tra loro

sono sconosciuti. Determinando la loro funzione, i ricercatori potrebbero imbattersi in nuovi potenziali target per i farmaci. Hgs, ad esempio, sta per avviare procedure cliniche con proteine finora sconosciute che aiutano la cicatrizzazione o combattono l'artrosi. E il partner di Hgs, la SmithKline Beecham, ha usato questo metodo per scoprire nuove medicine contro l'osteoporosi e altre malattie. Un aiuto contro il cancro. Nel frattempo, altre società impiegano la tecnologia per creare quello che è conosciuto sotto il nome di chip Dna. L'idea di base è applicare migliaia di pezzetti diversi di Dna su un chip di silicio, ciascuno in un posto diverso. I chip sono concepiti in modo da poter trovare la differenza tra una cellula cancerosa e il suo precursore non canceroso. Usando questo metodo, i ricercatori della Darwin Molecular hanno trovato 500 geni che vengono alterati quando le cellule della prostata diventano cancerose. Questi geni potrebbero detenere la chiave per test diagnostici migliori o per processi in grado di fermare il cancro. A un livello meno tecnologico, le conoscenze genetiche stanno venendo in aiuto a ricerche più tradizionali sui geni delle malattie umane. Scienziati dell'Università di Washington stanno braccando un gene che causa la sordità nelle famiglie costaricane. **Alla Sequana si studiano persone dell'isola *Tristan* da Cunha per trovare geni responsabili dell'asma.** Un gruppo di tedeschi che vivono in Russia possiedono un unico gene della malattia di Alzheimer. Queste mappe familiari potrebbero presto aiutare gli scienziati a trovare non solo i geni responsabili di malattie originate da difetti, ma anche quelli legati a malattie ben più complesse come la depressione. Mentre tutti questi geni che causano malattie sono rari, riuscire a chiarire i loro meccanismi può rivelarsi utile per patologie di massa. Nel caso del gene del tumore al seno detto Brca - 1, soltanto una piccola parte delle vittime di tumore al seno eredita effettivamente mutazioni. Tuttavia la proteina codificata dal gene può svolgere un ruolo decisivo nelle forme non ereditarie di cancro al seno e alle ovaie. Oltre a nuove medicine, queste informazioni forniscono una nuova prospettiva sulla storia umana. "Mentre l'umanità si spostava nel mondo, i suoi geni viaggiavano insieme a essa", spiega Marie Claire King, ricercatrice all'università di Washington. I genetisti hanno mostrato, ad esempio, che una mutazione legata al cancro al seno anticipa la datazione della distruzione del secondo tempio

d'Israele. Un'altra mutazione e' passata dal Baltico all'America ad Israele grazie alle migrazioni ebraiche. Tuttavia l'esplosione delle conoscenze genetiche avra' ripercussioni che andranno ben oltre i farmaci e la storia. "Il secolo della biologia arrivera' su tre fronti, medicina, recupero ambientale e agricoltura", prevede Venter della Tigr. Plastica dalle piante. Esaminiamo il caso del recupero ambientale. Quattro anni fa, Chris Somerville, responsabile della biologia vegetale alla Carnegie Institution di Washington, ha inserito un gene per la produzione della plastica nella Arabidopsis, un tipo di pianta della senape. Il gene ha trasformato la pianta in una fabbrica vegetale di plastica. Ora, gli scienziati della Monsanto stanno trasformando il concetto in una realta' commerciale. "Ci aspettiamo di vederla coltivata su migliaia di ettari entro il 2003", dice Somerville. Dolly e i suoi fratelli. Ovviamente con Dolly il mondo ha intravisto lo sconvolgente futuro possibile nell'agricoltura. Secondo i dogmi della biologia, l'impresa appariva inverosimile. L'equipe di Wilmut e' riuscita a modificare la complessa impalcatura delle proteine intorno al Dna delle cellule e ha costretto le cellule specializzate a credere d'essere ritornate allo stadio in cui tutto e' possibile. Da li' in poi si e' trattato di una semplice questione di uso dei metodi standard di alta tecnologia. Il processo ha ancora vari problemi. Per creare Dolly ci sono voluti almeno 277 tentativi. "Hanno ucciso molti embrioni e creato molte pecore malformate", dice Caplan dell'Universita' di Pennsylvania. Ma l'impresa contribuisce a preparare la strada a stalle piene di nuovi tipi di bestiame. La Alexion di New Haven e la Ppl Therapeutics hanno gia' alterato i geni dei maiali per rendere il cuore, i reni e altri organi trapiantabili sull'uomo e hanno elaborato geneticamente mucche che producono farmaci nel loro latte. Il mondo e' ben avviato verso il secolo della biotecnologia. E nemmeno gli scienziati che stanno battendo le nuove strade sanno esattamente dove potrebbero portare. Venter della Tigr si chiede se abbiamo la capacita' intellettuale per capire come gli 80 mila geni dell'umanita' possano lavorare insieme in complessa armonia per produrre un essere che e' capace di contemplare le sue origini e il suo destino. Ma e' chiaro che mentre entriamo nel nuovo millennio, la biotecnologia e' prossima a tessere la grande tela della storia umana. "SI TRATTA DI UN'EVOLEZIONE INCREDIBILE. PURTROPPO NON

ABBIAMO LE BASI LEGALI ED ETICHE PER AFFRONTARLA" LA  
RICERCA PARTE DALLE MALATTIE EREDITARIE. MA SI  
POSSONO INDAGARE ANCHE PATOLOGIE COMPLESSE