

Una spazzatura davvero preziosa

Rappresenta il 98 per cento dell'intero genoma umano e potrebbe svolgere funzioni importantissime per il corretto funzionamento dell'organismo. Eppure qualcuno ancora si ostina a chiamarlo DNA spazzatura



a cura di

CRISTINA FERRARIO

Parlare di DNA spazzatura oggi non è più di moda e soprattutto ha davvero poco senso". Ne è convinto Fabrizio d'Adda di Fagagna, direttore del programma "Telomeri e senescenza" all'IFOM di Milano, che da anni con il suo gruppo studia a fondo il DNA con particolare attenzione alla sua risposta ai danni e ai processi che lo fanno invecchiare.

"Nell'accezione più tradi-

zionale, con l'espressione DNA spazzatura – in inglese *junk DNA* – si descrivono tutte quelle regioni di DNA, spesso ripetitive, che non codificano per una proteina" precisa d'Adda di Fagagna. E dal momento che non davano origine ad alcuna proteina, questi tratti

Dalla pattumiera agli onori dei banconi di laboratorio

di DNA erano considerati inutili, ma oggi lo scenario è cambiato e sono tanti gli scienziati che con le loro scoperte, molte delle quali importanti per l'oncologia, hanno ridato al DNA spazzatura la dignità che merita.

UNA STORIA CHE PARTE DA LONTANO

Grazie alle nuove scoperte relative a struttura e funzione del DNA, si preannuncia all'orizzonte una vera e propria rivoluzione per il mondo della biologia molecolare. Sta emergendo infatti l'idea che quello che un tempo veniva indicato come spazzatura priva di utilità possa rappresentare la chiave per comprendere a fondo il funzionamento del genoma e dell'espressione dei geni.

Fino a poche decine di anni fa chi lavorava con il DNA era certo del fatto che solo i geni venivano trascritti per dare origine all'RNA messaggero (mRNA),

e infine alla proteina, e nessuno riusciva a spiegare l'esistenza di tanto materiale inutile all'interno del filamento del DNA: forse una scomoda eredità dell'evoluzione, poco interessante e decisamente molto ingombrante. "Oggi sappiamo che quasi tutto il DNA viene in realtà trascritto in RNA e che le molecole che così si formano, pur non dando origine a proteine, sono fondamentali per la cellula" spiega d'Adda di Fagagna. Come precisa il ricercatore friulano che lavora a Milano, siamo di fronte a quella che gli esperti chiamano *pervasive transcription*, una trascrizione che interessa praticamente l'intero genoma, anche se il livello di trascrizione di queste parti è in genere più basso rispetto a quello dei geni veri e propri.

L'ARTICOLO IN BREVE...

Lo chiamavano DNA spazzatura perché non sapevano a cosa potesse servire, visto che non dava origine a proteine. Oggi si sa, invece, che il 98 per cento del nostro DNA viene comunque trascritto e che i suoi prodotti hanno il compito fondamentale di regolare il funzionamento dei geni. Molte malattie, tra cui anche il cancro, possono avere origine da difetti di regolazione. Per questo il *junk DNA* è diventato oggetto di attenti studi nei laboratori di tutto il mondo.

In questo articolo:

- DNA spazzatura
- geni
- regolazione cellulare



UN'INTRICATA FORESTA DI RELAZIONI

“Una delle funzioni principali delle molecole derivanti dal DNA che non fornisce direttamente proteine è la regolazione dell'espressione dei geni ‘tradizionali’, ma i meccanismi coinvolti non sono ancora del tutto noti” spiega d'Adda di Fagagna. Tra i prodotti di RNA più conosciuti e più studiati ci sono i microRNA, frammenti di ma-

teriale genetico lunghi poche decine di basi (i mattoncini che compongono il filamento di DNA) che vanno a regolare la trascrizione di altri geni. In particolare queste piccole molecole hanno un ruolo fondamentale in diversi tipi di tumore come

dimostra il fatto che spesso uno o più microRNA sono presenti in quantità anormale in caso di malattia. E più passa il tempo, più viene alla luce un'immensa e complessa rete di molecole che si regolano a vicenda per garantire il buon funzionamento della cellula. Per esempio, sulla prestigiosa rivista *Cell* è stato recentemente pubblicato un articolo italiano che descrive l'esistenza di piccole molecole di RNA (i *ceRNA*, dall'inglese *competing endogenous RNA*) che vanno a influenzare l'azione svolta dai microRNA e ne regolano la distribuzione sul loro gene bersaglio. In pratica, ogni volta che si pensa di aver individuato la più piccola molecola “figlia” del DNA e capace di regolare il funzionamento dei geni, si scopre che ne esistono di più piccole ancora e che si tratta di un sistema di una complessità inaudita.

“Siamo ancora all'inizio del cammino che ci porterà a comprendere in dettaglio il ruolo del cosiddetto DNA spazzatura e delle molecole che da queste regioni derivano” conclude d'Adda di Fagagna, “ma i risultati finora ot-

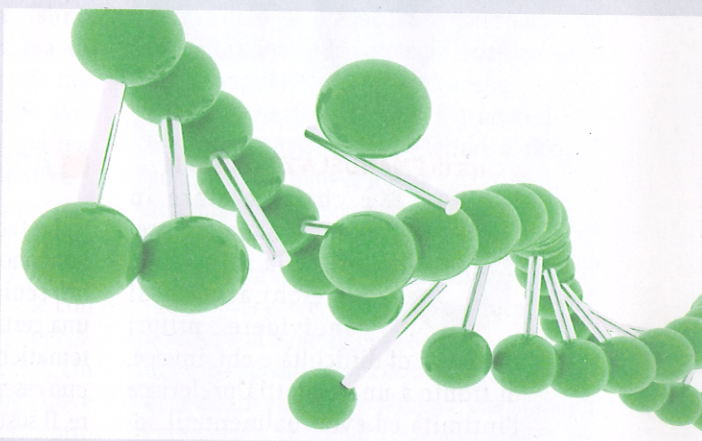
tentati sono decisamente promettenti e la conoscenza approfondita di questa parte di DNA farà compiere enormi passi avanti alla ricerca, specie a quella oncologica, dato che il cancro è, in fondo, una perdita della regolazione della cellula”.

**Sistemi
di regolazione
preziosi quanto
ciò che regolano**

SOLO IL 2 PER CENTO DEL DNA CODIFICA PER PROTEINE

COME È ORGANIZZATO IL DNA

Il DNA è un lunghissimo filamento formato da quattro diversi elementi (basi) che si susseguono uno dopo l'altro e proprio l'ordine nel quale si dispongono determina la struttura dei geni che si trovano letteralmente “dispersi” nel DNA. Sì, perché i geni, cioè quelle regioni del DNA che poi vengono trascritte e tradotte in proteine, sono solo una minima percentuale di tutto il materiale genetico contenuto nella cellula – il due per cento circa. Esiste infatti una gran quantità di DNA che non dà origine ad alcuna proteina e che si trova nello spazio tra un gene e l'altro oppure all'interno dei geni in sequenze che non vengono utilizzate per la scelta degli aminoacidi che andranno a formare la proteina (i cosiddetti introni). Fino a poco tempo fa tutta questa enorme mole di materiale genetico che non poteva essere considerata gene a tutti gli effetti veniva classificata come DNA spazzatura.



LA GRANDE BANCA DATI RACCOGLIE LE PARTI FUNZIONALI DEL GENOMA UMANO

L'ENCICLOPEDIA DI ENCODE

Nel 2003, su iniziativa del National Human Genome Research Institute (NHGRI – Istituto di ricerca nazionale sul genoma umano) statunitense, ha preso il via il progetto ENCODE, una sfida ambiziosa con l'obiettivo finale di identificare tutte le parti funzionali del genoma umano, dai geni che codificano per una proteina fino ai piccoli elementi di regolazione che accendono e spengono i geni. Inizialmente l'attenzione dei ricercatori che prendevano parte al progetto – oggi una trentina di gruppi da tutto il mondo – era focalizzata solo sul due per cento del genoma, ma a partire dal 2007 l'analisi si è estesa anche al restante 98 per cento ed è nato anche un progetto dedicato a organismi diversi dall'uomo – il moscerino della frutta e un verme molto utilizzato nei laboratori. “ENCODE può aiutare i ricercatori a capire come funziona il genoma e a comprendere meglio molte malattie che hanno le loro basi genetiche in porzioni di DNA che non codificano per proteine” spiega Elise Feingold, direttrice dei programmi ENCODE.