

## I PREMI NOBEL PER LA SCIENZA 2006



### FISIOLOGIA E MEDICINA: iRNA NEL SILENZIAMENTO DEI GENI



Andrew Z. Fire (1959- ), biologo, *Professor of Pathology and Genetics, Stanford University School of Medicine, CA (USA)*.

Il premio Nobel per la fisiologia e la medicina è stato congiuntamente attribuito a Andrew Z. Fire e a Craig C. Mello, per la scoperta del meccanismo di interferenza a RNA nel silenziamento dei geni. Questa scoperta si pone nel vasto ambito della regolazione dell'espressione genica che presiede, modulandola, alla sintesi proteica. Da essa dipende, in base alle necessità della cellula e in relazione a parametri spaziali e temporali, la trascrizione del DNA in RNA e la sua traduzione nella formazione di proteine specifiche per i caratteri morfologici e funzionali dell'organismo.

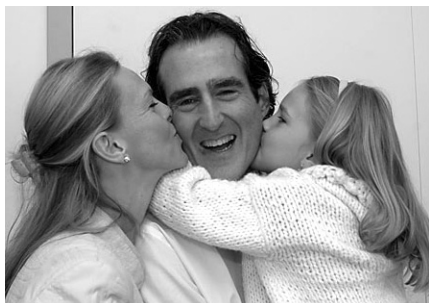
I due ricercatori hanno descritto un meccanismo di regolazione basato su piccoli RNA detti interferenti (iRNA) capaci di controllare il flusso dell'informazione genetica operando una degradazione degli RNA messaggeri (mRNA) di specifici geni, silenziandone così l'espressione. Questo meccanismo è attivato quando nella cellula si trovano molecole di RNA sotto forma di coppie a doppio filamento che attivano un apparato biochimico che degrada le molecole di mRNA caratterizzate da un codice genetico identico a quello dell'RNA interferente. Una volta che le molecole di mRNA sono distrutte, il gene corrispondente è silenziato non potendo più esprimere il suo prodotto.

Questo fenomeno, che avviene sia nelle piante, sia negli animali, uomo compreso, è di grande importanza per l'espressione corretta dei geni, contribuisce alla difesa contro gli agenti virali e tiene sotto controllo i trasposoni. La scoperta ha aperto scenari estremamente promettenti per la produzione di nuove strategie terapeutiche in grado di silenziare, per esempio, specifici geni tumorali. Gli iRNA rappresentano inoltre uno strumento di straordinaria potenza nella comprensione del significato funzionale dei diversi geni ampiamente utilizzato nei laboratori di tutto il mondo.

Dal mio punto di vista di zoologo il problema della regolazione dell'espressione dei geni apre affascinanti possibilità per la comprensione delle storie vitali di tutti quegli innumerevoli organismi che in diversi periodi del loro ciclo biologico si presentano con forme differenti oppure mettono in atto *pattern* metabolici in limitate finestre temporali che possono aprirsi solo in certe fasi della vita dell'individuo o ripresentarsi periodicamente seguendo il ciclo annuale in relazione a particolari congiunture di situazioni ambientali.

Il fenomeno delle cosiddette morfè alternative, che possono caratterizzare fasi diverse della vita di uno stesso individuo, è estremamente diffuso se si pensa alle differenze che spesso si

Craig C. Mello (1960- ), biologo, *Professor of Molecular Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, (USA)*.  
Con la moglie Edit e la figlia Victoria di 6 anni.



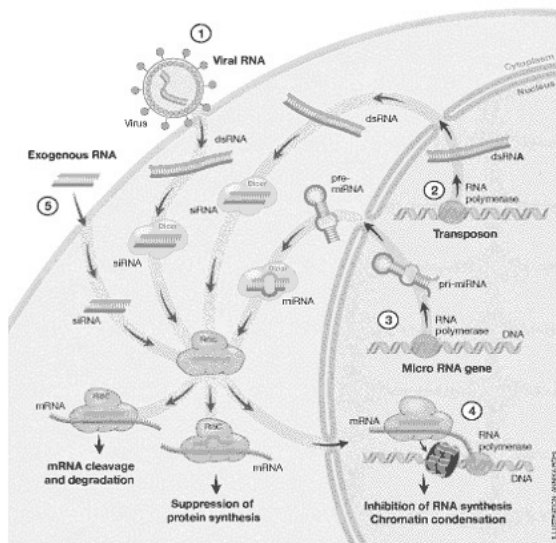
riscontrano tra le fasi larvali di numerose specie e il corrispondente adulto. In molti casi le larve sono così diverse dalla forme adulte da occupare nicchie ecologiche completamente separate attingendo a fonti di cibo del tutto alternative. È il caso di un'infinita miriade di insetti quali ad esempio le farfalle le cui larve vermiformi si nutrono di foglie che tagliano con le potenti mascelle mentre gli adulti alati, suggono il nettare dei fiori tramite le parti boccali enormemente allungate a formare la famosa spiritromba. Anche se potrebbe essere ovvio, bisogna ricordare che larva e immagine sono due fasi di un continuo processo di sviluppo di un unico organismo caratterizzato quindi da un medesimo genoma che si esprime in modo diverso in diversi momenti.

Ancora più impressionante è il ciclo vitale degli organismi appartenenti a uno dei miei gruppi preferiti, gli idrozoi. Questi piccoli animali acquatici, sconosciuti ai più, conducono una vita interessantissima sotto due forme alternative. Il polipo, riproducendosi asessualmente, costituisce colonie di centinaia di elementi che, rimanendo attaccati al fondo come piante, filtrano l'acqua traendone cibo. Da queste colonie, sempre per riproduzione asessuale, si staccano meduse che nuotano attivamente mediate pulsazioni dell'ombrello e, percependo le variazioni di luminosità tramite organi di senso, si spostano in tutto lo spessore del mezzo liquido. Mi affascina molto l'ipotesi che gruppi di geni che codificano per caratteristiche morfologiche tipiche di ciascuna forma vengano alternativamente silenziati, magari via iRNA, per ottenere l'espressione di uno o l'altro dei differenti fenotipi.

Tra l'altro bisogna far notare che gruppi di geni, per lungo tempo inespresi, possono mutare casualmente senza che nulla sia manifestato a livello fenotipico e quindi rimanendo immuni dall'inesorabile azione della selezione naturale. Allorquando i geni silenziati possono nuovamente esprimersi il loro effetto sul fenotipo potrebbe manifestare importanti novità dovute all'accumularsi di mutazione durante il periodo di silenziamento. In questo caso la selezione si troverebbe ad agire non più sulle singole mutazioni ma sul loro risultato cumulativo con imprevedibili effetti per quel che riguarda l'evoluzione della specie.

Resta un problema chiave quali possano essere i fattori ambientali in grado di attivare il silenziamento dei geni. Penso che la direzione tracciata dalle ricerche di Fire e Mello ci porterà sempre più a vedere lo sviluppo dell'individuo così come l'evoluzione delle specie come un processo integrato nel quale il sistema di regolazione rappresenta il fondamentale punto di dialogo tra l'informazione trasmissibile contenuta nel DNA e gli stimoli provenienti da un ambiente soggetto a continue variazioni.

*Giorgio Bavestrello\**



Processi cellulari dipendenti dal meccanismo di interferenza a RNA.

Distruzione di RNA virale. (1), eliminazione dei trascritti da trasposoni e DNA ripetitivo (2), blocco della sintesi proteica di piccoli RNA generati nella cellula (3), soppressione della trascrizione mediata da RNAi (4). Il meccanismo si attiva anche quando siRNA è introdotto sperimentalmente nella cellula per inibire l'attività di specifici geni (5).

\*Dipartimento di Scienze del Mare, Università Politecnica delle Marche, Ancona.