

## Contengono informazioni importanti per i nostri geni



***La scoperta, pubblicata sulle importanti riviste scientifiche Human Molecular Genetics e Trends Genetics è frutto del lavoro dei ricercatori dell'IRCCS "E. Medea" di Bosisio Parini.***

**G**li introni, che costituiscono il 25% del nostro genoma e che fino ad ora erano considerati DNA spazzatura, contengono informazioni importanti per il funzionamento dei nostri geni. Questo è il motivo per cui una così grande porzione di genoma non è finita nel cestino evolutivo e, anzi, ha un ruolo nello sviluppo embrionale e nei processi cellulari fondamentali.

La scoperta è frutto del lavoro dei ricercatori del laboratorio di bioinformatica dell'IRCCS "E. Medea", che

hanno operato utilizzando metodiche di genomica comparativa e computazionale.

Il completamento del progetto genoma ha indicato che i geni umani sono molti meno di quanto ci si aspettasse; infatti, invece dei 100-150.000 attesi, sono poco più di 30.000: solo 300 più del topo e meno del doppio di un verme. Inoltre, i geni degli organismi superiori (eucarioti) sono spezzettati, in quanto le porzioni che contengono le informazioni per costruire le protei-

# GLI INTRONI NON SO



ne (esoni) sono interrotte da sequenze (introni) non utilizzate per questo scopo.

Gli esoni costituiscono meno del 2% del nostro genoma, mentre gli introni ne rappresentano circa il 25%. Fin dal momento della loro scoperta (1978) gli introni sono stati considerati DNA spazzatura (insieme alla restante parte di DNA che non contiene geni), alimentando un dibattito sul motivo per cui una così grande porzione del genoma non sia finita direttamente nel cestino evolutivo.

Recentemente il completamento delle sequenze genomiche di altri organismi (ad es. cane, scimpanzé, topo, pesce palla, etc.) ha consentito di confrontarle con quella umana (genomica comparativa). Le sequenze che hanno una funzione vengono conservate, ovvero si modificano poco tra i diversi organismi durante il processo evolutivo. Le sequenze degli esoni, che servono a codificare proteine, sono risultate infatti molto simili nelle diverse specie.

Il dato sorprendente è che esistono altre sequenze estremamente conservate la cui funzione è però ignota.

I ricercatori del laboratorio di bioinformatica dell'IRCCS "E. Medea", utilizzando metodiche di genomica comparativa e computazionale, hanno dimostrato che:

- la lunghezza degli introni nel genoma umano è stata determinata dall'accumularsi - durante l'evoluzione - di sequenze che, in quanto funzionali, oggi troviamo conservate
- la localizzazione lungo gli introni di tali sequenze conservate indica che molte di esse hanno un ruolo nella corretta formazione degli RNA messaggeri, cioè delle molecole che funzionano da stampo per la sintesi delle proteine
- alcuni geni contengono un grande numero di sequenze conservate negli introni. Si tratta di geni che hanno un ruolo nello sviluppo embrionale e in processi cellulari fondamentali
- i geni che sono attivi nel cervello hanno più sequenze introniche conservate di tutti gli altri.

Ma qual è l'importanza di questi risultati? "Direi che è duplice" precisa Uberto Pozzoli (bioingegnere) tra gli

autori dello studio - *da una parte fanno luce sul paradosso della presenza nel nostro genoma di lunghi introni (non codificanti), dall'altra indicano che tali sequenze non rappresentano spazzatura ma contengono informazioni importanti per il funzionamento dei nostri 30.000 geni. Non è tanto il numero di geni quanto il modo in cui il loro funzionamento è regolato a rendere l'uomo uomo, il topo topo e il verme verme. Questo concetto era già chiaro, ma che gli introni contribuissero a renderci umani, non era affatto scontato*".

*"Sì, inoltre studi recenti hanno dimostrato che malattie genetiche (o predisposizione a malattie complesse) possono essere causate anche da variazioni in sequenze introniche conservate - continua Manuela Sironi, biologa - risulta quindi evidente che lo studio di queste ultime rappresenta una delle sfide della genetica moderna; basti pensare che meno dell'1% della differenza del DNA di due persone risiede nelle regioni codificanti"*.



# NO DNA SPAZZATURA

Chi mangia meno vive più a lungo

# STRINGERE LA CINGHIA MIGLIORA LA VITA

***Publicato su Science  
un lavoro che ha coinvolto  
diversi gruppi di ricerca,  
tra cui l'Università  
degli Studi di Milano  
e l'IRCCS "Eugenio Medea"  
di Bosisio Parini.***

L'ossido nitrico, un gas che regola i segnali intracellulari in diversi organi, gioca un ruolo importante nel favorire la salute e la longevità. A questa conclusione sono giunti i ricercatori dell'Università degli Studi di Milano, dell'IRCCS "Eugenio Medea", dell'Istituto Auxologico Italiano, dell'Università di Urbino, del San Raffaele e dello

University College di Londra.

La rivista *Science* ha pubblicato il loro lavoro.

È risaputo da anni che una riduzione dell'apporto calorico attraverso una dieta bilanciata prolunga la vita media, qualche volta addirittura raddoppiandola in varie specie animali, dai moscerini alle scimmie. La restrizione calorica raggiunge questo traguardo riducendo in modo significativo l'incidenza di malattie molto più frequenti nell'obeso come il cancro, l'aterosclerosi con tutte le sue conseguenze cardiovascolari, il diabete e le patologie neurodegenerative. Non c'era sinora consenso tra gli esperti sui meccanismi tramite i quali la restrizione calorica migliorasse lo stato di salute. Un'ipotesi diffusa suggeriva che la riduzione dell'apporto calorico, rallentando il metabolismo, riducesse il lavoro dei mitocondri (gli organelli deputati alla respirazione delle cellule) e la conseguente produzione di radicali liberi responsabili di danni cellulari. Recente-

mente studi in organismi molto semplici come i lieviti hanno messo in discussione questa ipotesi. Lo studio dei ricercatori milanesi, condotto non più su microorganismi ma su animali superiori, dimostra che il lavoro dei mitocondri è determinante per la salute e la longevità.

I ricercatori hanno messo a dieta un gruppo di topi, consentendone l'alimentazione a giorni alterni (uno schema alimentare che, protratto nel tempo, riduce l'apporto calorico del 30-40%). Gli studiosi hanno osservato che il regime di restrizione calorica induce l'espressione dell'enzima eNOS, necessario alla produzione di ossido nitrico. L'aumentata produzione dell'ossido nitrico favorisce la nascita di nuovi mitocondri, che si traduce in un incremento della respirazione cellulare, con consumo di ossigeno e produzione di energia sotto forma di ATP. Che l'ossido nitrico svolgesse una funzione favorente la mitocondriogenesi era già stato dimostrato dallo stesso gruppo di



ricerca su *Science* nel 2003.

Il nuovo studio è stato condotto sottoponendo a restrizione calorica un gruppo di topi geneticamente modificati, che non essendo in grado di produrre l'enzima eNOS, hanno un difetto nella sintesi di ossido nitrico. Gli effetti benefici della restrizione calorica sono risultati fortemente attenuati in questi animali. Anche la sintesi della sirtuina 1 (una proteina che in molte specie di mammiferi è implicata nell'allungamento della vita) risulta ridotta in questo ceppo di topi. Ne consegue la dimostrazione che l'ossido nitrico prodotto tramite l'enzima eNOS, inducendo la biogenesi mitocondriale e modulando l'espressione della sirtuina 1, sembra essere un elemento cruciale nell'efficacia che la restrizione calorica esercita nel contrastare le patologie legate all'invecchiamento.

Chiare le ricadute in termini di terapia: i risultati suggeriscono tra l'altro che farmaci in grado di attivare il sistema dell'ossido nitrico e, dunque, di favorire la funzionalità mitocondriale e la produzione di sirtuina 1, potrebbero rivelarsi capaci di prevenire e/o limitare lo sviluppo di molte malattie.

La morale dello studio che vale per tutta la popolazione è: chi mangia meno vive più a lungo, riduce le malattie e migliora la qualità della propria vita. ■

# IL CASCHETTO CHE LEGGE I PENSIERI

***È in corso  
di sperimentazione  
all'IRCCS "E. Medea"  
di Bosisio Parini  
l'utilizzo di un caschetto  
capace di rilevare  
le onde cerebrali,  
convertirle in impulsi  
elettrici ed utilizzarle  
per azionare il computer.***

**I**l progetto, sviluppato dal Politecnico di Milano, consiste in una architettura hardware miniaturizzata e montata su un casco: il dispositivo è in grado di rilevare e registrare le onde cerebrali attraverso un gruppo di elettrodi indossati esternamente e di trasferire l'informazione raccolta a uno speciale software adattato a codificare i segnali elettroencefalografici in movimenti del cursore di comando sullo schermo del PC.

Un opportuno addestramento dei pazienti consentirà al sistema di adattarsi ottimamente alle caratteristiche biofisiologiche singole di ogni soggetto e di abituarlo a controllare (feedback) la sua attività mentale (per es. a pensare a particolari movimenti) fino ad ottenere una interfaccia diretta cervello-computer. Ad esempio, associando questi segnali EEG a set di codici pre-stabiliti, è possibile scegliere delle lettere per comporre delle parole, muovere un cursore, attivare i principali comandi per navigare in internet...

Nel sistema in sperimentazione due sono i paradigmi implementati: i potenziali evocati visivi steady state,



che realizzano una cosiddetta PC-driven Brain Computer Interface - BCI (realizzata con stimoli esterni forniti al soggetto) e la motor imagery, che implementa invece una User-driven BCI (che utilizza direttamente segnali endogeni del cervello senza stimoli esterni).

I vantaggi nell'ambito della riabilitazione sono evidenti: rendere possibile la comunicazione e aumentare l'autonomia in pazienti con gravi disabilità. Questa tecnologia potrà migliorare la qualità della vita in termini di un maggior uso di strumenti per apprendere, comunicare e interagire con l'ambiente esterno.

Ma quali sono gli sviluppi della

Brain Computer Interface, ossia della comunicazione diretta tra cervello e computer? *“Sono decisamente promettenti - spiega **Giuseppe Andreoni**, del Dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano - il nostro caschetto potrà servire non solo a scrivere sul PC o navigare in internet, ma anche ad azionare servomeccanismi, consentendo alle persone con grave disabilità di accendere la tv, abbassare le tapparelle... il tutto con la forza del pensiero”.*

*“La sperimentazione in corso coinvolge ragazzi e adulti affetti da malattie neuromuscolari - continua **Anna Turconi**, Primario del Raggruppamento di Riabilitazione Funzionale*

*dell'IRCCS “E. Medea” - grazie a questo strumento potremo quindi intraprendere percorsi riabilitativi volti al recupero delle funzioni cognitive e di apprendimento di questi pazienti. Un ulteriore aspetto positivo è quello di permettere alla persona disabile un inserimento più attivo nell'ambiente che lo circonda, favorendo processi di inclusione sociale”.*

La sperimentazione rientra nel progetto Health Innovation Network Technology (HINT@lecco), un laboratorio virtuale che coinvolge CNR, IRCCS “E. Medea”, Politecnico e Ospedale Valduce per studiare le possibilità offerte dalla tecnologia in campo riabilitativo. ■