

Accademia Gioenia di Catania
Venerdì 1 dicembre 2023 ore 17, Palazzotto Biscari

III Adunanza pubblica

Davide Barbagallo: "Le molteplici sfide della materia oscura del genoma umano"

ABSTRACT

La scoperta della struttura del DNA, descritta in una serie di articoli pubblicati tra l'Aprile 1953 e l'Aprile 1954, ha costituito una pietra miliare nella storia della biologia. Da allora, un susseguirsi di innovazioni tecnologiche, strettamente connesse alla curiosità ed all'interesse scientifico di conoscere la sequenza nucleotidica del DNA umano e di definirne la funzione, è sfociato nelle cosiddette scienze *omiche*.

Capostipite di queste ultime è stata, per definizione, la genomica che ha visto la sua nascita grazie al Progetto Genoma Umano (PGU). Lanciato ufficialmente nell'Ottobre 1990, con un finanziamento pubblico ed una durata prevista in 3 miliardi di dollari americani e 15 anni, rispettivamente, avvalendosi di un consorzio internazionale (*International Human Genome Sequencing Consortium*, IHGSC), il PGU ha prodotto la prima bozza della sequenza del genoma umano nel 2001, con un anticipo di ben 4 anni rispetto alla data prevista per la sua conclusione. Il PGU, oltre a costituire di per sé un titanico sforzo scientifico e tecnologico, ha contribuito in modo determinante ad innescare a cascata una serie di progetti aventi come obiettivo principale la caratterizzazione funzionale dei circa 3 miliardi di nucleotidi del genoma umano. Si è dunque passati all'era della genomica funzionale, con la conseguente esplosione di scienze *omiche* quali la trascrittomica, la proteomica e l'epigenomica. Grazie a tali studi si è compreso ad esempio che la sequenza del DNA umano presenta molte varianti interindividuali, che i geni agiscono in modo probabilistico e non deterministico nel definire un fenotipo e che solamente l'1,2% circa del genoma umano contiene sequenze codificanti per proteine: per più del 98%, dunque, il genoma umano è costituito da elementi regolatori, sequenze a significato strutturale e sequenze trascritte in molecole di RNA non codificanti proteine, il cosiddetto *non-coding RNA* (ncRNA).

Per lungo tempo, il DNA non direttamente coinvolto nella codifica di aminoacidi è stato considerato *junk*, spazzatura. Solo grazie ai dati prodotti da un altro progetto di dimensioni titaniche, il progetto ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements), avviatosi nel Settembre 2003, a valle della pubblicazione della prima sequenza completa della porzione eucromatica del genoma umano, si è osservato che, in realtà, gran parte del DNA considerato originariamente spazzatura viene trascritto in diversi tipi di ncRNA. La maggior parte di questi ultimi deve ancora essere caratterizzata funzionalmente. I ncRNAs contribuiscono, dunque, a definire come "materia oscura del genoma" tutta la percentuale di DNA ad oggi avente una funzione ignota. La caratterizzazione funzionale dei ncRNAs ed in particolare dei cosiddetti ncRNAs a funzione regolatoria, oggetto principale di questa relazione, rappresenta una delle sfide più intriganti nell'era post-genomica.