

PROF. EDOARDO BONCINELLI

L'ORIGINE DELLA FORMA VIVENTE

Ogni organismo pluricellulare si sviluppa a partire da una singola cellula, la cellula-uovo fecondata, detta anche zigote. Da questa ne nascono due, poi quattro, poi otto, poi sedici, e così via fino a raggiungere cifre dell'ordine delle migliaia di miliardi, perché tante sono le cellule delle quali è composto il corpo di un adulto. Mentre all'inizio di questo processo le diverse cellule sono tutte equivalenti e da ciascuna di queste potrebbe trarre origine un intero individuo, con il passare del tempo dalla fecondazione, cioè con il succedersi delle generazioni cellulari, gruppi diversi di cellule tendono a differenziarsi fra di loro.

Lo studio di questo processo, cioè di tutto quello che avviene dalla fecondazione alla maturazione di un individuo adulto, è l'oggetto della biologia dello sviluppo, una disciplina nata relativamente di recente. Perché un organismo si sviluppi correttamente occorre che ogni sua cellula sappia: 1. a che tipo di tessuto le sue discendenti dovranno appartenere; 2. in quale parte del corpo le sue discendenti dovranno andare a finire. Il primo tipo di informazione viene definito istologico o differenziativo, il secondo posizionale. Tutto questo è controllato da varie famiglie di geni, ma il loro meccanismo d'azione non era noto fino agli inizi degli anni 80, quando si sono avute un certo numero di scoperte fondamentali.

Sono stati individuati geni che controllano la disposizione delle varie parti del corpo lungo il suo asse principale. Questi geni, detti collettivamente geni HOX, controllano che la testa stia al suo posto, il collo stia al suo posto fra la testa e il torace, che il torace stia fra il collo e l'addome e così via. Si tratta di geni cosiddetti regolatori, il cui ruolo cioè è quello di controllare l'attività di altri geni che fungono da "esecutori". A suo tempo li definii "geni-architetto" perché tracciano il progetto generale della casa e decidono dove va la cucina, dove il bagno, dove la camera da letto. Da soli non possono realizzare il progetto, che commissionano invece ad altri geni che fungono, per mantenere la metafora, da muratori, manovali, arredatori, tappezzieri, elettricisti e così via. Tali geni sono stati individuati prima nel moscerino

della frutta, la famosa drosofila e poi in tutti gli organismi superiori, compreso il rospo, il topo e l'uomo. Il mio ruolo specifico è stato quello di studiare questi geni nell'uomo e di cercare di comprenderne in dettaglio la funzione, nella salute e nella malattia.

Successivamente i miei interessi si sono allontanati dai geni di questa famiglia e si sono focalizzati su altri geni regolatori che controllano la formazione della testa e delle varie regioni del cervello. Siamo così giunti all'individuazione dei geni delle famiglie EMX e OTX, che controllano lo sviluppo del cervello vero e proprio in tutti gli organismi superiori compreso l'uomo. Molto interessante è il modo con cui questi geni sono attivi nel cervello embrionale. I domini spaziali della loro attività sono rappresentati da quattro regioni contenute l'una dentro l'altra. La più ampia di queste comprende l'intero cervello embrionale costituito di telencefalo, diencefalo e mesencefalo e termina posteriormente esattamente dove il cervello vero e proprio confina con il cervelletto. In questa ampia regione è attivo il gene OTX2, che è anche il primo ad accendersi in ordine di tempo durante lo sviluppo embrionale. La regione dove è attivo OTX1 è interna al dominio di attività di OTX2 e quella dove è attivo EMX2 è interna a sua volta a quella di OTX1. EMX1 infine è attivo nella regione più ristretta che comprende la parte che darà luogo alla futura corteccia. EMX1 è anche l'ultimo dei quattro geni ad accendersi durante lo sviluppo embrionale.

Siamo davanti quindi ad uno schema abbastanza interessante di domini d'azione contenuti l'uno dentro l'altro come un gioco di scatole cinesi o di bamboline russe. I vari geni si accendono anche nello stesso ordine OTX2 -> OTX1 -> EMX2 -> EMX1. Possiamo pensare allora che la loro azione di suddivisione del futuro cervello proceda per approssimazioni successive. Il primo gene, OTX2, determina la regione del cervello vero e proprio, distinto dal cervelletto e dal midollo spinale. Il secondo gene, OTX1, che agisce quando OTX2 ha già fatto parte del suo lavoro, suddivide ulteriormente il futuro cervello. Altrettanto fa EMX2, fino a che non interviene

EMX1 che completa l'opera e determina la corteccia cerebrale, la parte più nobile del cervello e l'ultima acquisizione dei mammiferi in termini evolutivi.

I vari geni sembrano avere funzioni diverse. OTX2, per esempio, è un gene che si attiva molto precocemente durante lo sviluppo embrionale e controlla la formazione della testa e del cervello vero e proprio. Embrioni di topo privi di questo gene non hanno testa e il loro sviluppo si arresta a metà gestazione. Embrioni di ranocchio nei quali questo gene è al contrario attivo in una regione più ampia di quella che gli dovrebbe competere mostrano un'espansione della testa e una concomitante drastica riduzione del tronco. Sembra insomma che OTX2 giochi un ruolo essenziale per lo sviluppo della testa in tutti i vertebrati. Ma questo è vero pure per gli insetti. Ci siamo chiesti allora quando era iniziata, nel corso dell'evoluzione biologica, l'opera di questo gene e siamo andati a dare un'occhiata ad animali molto primitivi come le Planarie, semplici vermetti che si ritiene stiano all'inizio della comparsa della simmetria bilaterale, cioè il possesso di una testa e di una coda. Orbene, in questi vermetti il gene OTX2 esiste e controlla lo sviluppo della testa! Questo significa che nell'evoluzione, non appena si è distinto una testa da un tronco, c'è stato un gene della famiglia di OTX2 che è entrato in azione.

Questa rappresenta una nozione veramente nuova. Nei libri di testo si legge che la testa è stata un'invenzione evolutiva realizzatasi diverse volte indipendente in vari tipi di animali. I nostri dati, insieme a quelli di Walter Gehring a proposito dell'evoluzione dell'occhio, dicono che queste grandi invenzioni ripetute durante l'evoluzione non ci sono state e che certe strutture sono state inventate una volta sola, e non molte volte in maniera indipendente. Questi dati dicono anche che, contrariamente alla nostra intuizione, la testa viene prima del tronco.

Ritornando ai mammiferi, siamo stati anche in grado di dimostrare che il gene OTX2 oltre che necessario per la formazione del cervello è anche sufficiente per

centrare questo obiettivo. Abbiamo infatti trasformato parte del cervelletto di un topo in cervello vero e proprio semplicemente costringendo il gene OTX2 ad agire nella regione del futuro cervelletto dove normalmente non è attivo. L'intervento di OTX2 ha alterato l'identità di questa regione facendola passare da quella di cervelletto a quella di cervello.

I geni della famiglia EMX sembrano giocare invece un ruolo determinante nella formazione della corteccia cerebrale, quel sottile strato di cellule cerebrali che tappezza esternamente gli emisferi cerebrali. E' la regione con la quale pensiamo, vediamo, ascoltiamo, ricordiamo e creiamo. E' costituita nell'uomo da non meno di cento miliardi di cellule nervose, ciascuna delle quali è in comunicazione con tutte le altre mediante diecimila contatti detti sinapsi. Mentre del ruolo di EMX1 si sa ancora molto poco, diverse cose interessanti sono state trovate per EMX2. La sua azione è effettivamente richiesta per il corretto sviluppo della corteccia cerebrale ed è addirittura critica per lo sviluppo dell'ippocampo. I topi privi di questo gene hanno infatti una corteccia di dimensioni ridotte, sia per quanto riguarda l'estensione che lo spessore, e una regione ippocampale molto mal definita. Tutto questo vale anche per gli esseri umani. Analizzando infatti il patrimonio genetico di un certo numero di individui portatori di un difetto congenito della corteccia chiamato schizoencefalia abbiamo scoperto che la maggioranza di questi portavano una mutazione nel gene EMX2.

Successivamente abbiamo scoperto che questo gene gioca un ruolo importante anche nella determinazione di quanta parte della corteccia diventerà anteriore, cioè frontale, e quanta posteriore, ad esempio occipitale. Topi privi del prodotto di EMX2 hanno una corteccia frontale espansa, a danno di quella posteriore. Non può sfuggire il fatto che geni come questo possono essere stati alla base dell'evoluzione dei primati e poi dell'uomo, nei quali si osserva una progressiva espansione della corteccia frontale.

