

RUOLO DELLA GENOMICA NELLA RICERCA MODERNA: UN PRESENTE GIÀ PASSATO?



Dr. Rafael Boscolo-Berto

Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche
Clinica Urologica
Università degli Studi
Padova
✉ e-mail: boscolorafael@tiscali.it

La moderna concezione sperimentale della scienza medica si è valsa dello studio della biologia molecolare per "sezionare" i sistemi viventi al fine di isolare ed identificare le singole molecole, studiandone quindi le proprietà nel dettaglio e cercando di dedurre dalla loro funzione e caratteristiche il ruolo rivestito all'interno delle cellule. Questo fondamentale approccio, definito riduzionista, è ancora molto in uso nella ricerca contemporanea.

Il sequenziamento del genoma, attività afferente alla disciplina nota come genomica, è l'ultimo gesto importante di questa tradizione riduzionista, e rispecchia ciò che fino a pochi anni fa era il paradigma dominante, ovvero la rappresentazione del funzionamento di un sistema biologico secondo una visione gerarchica ove il livello superiore era rappresentato dal genoma e a scendere si riconoscevano livelli inferiori rappresentati nel dettaglio dagli aspetti fisiologici e funzionali. Tuttavia questo approccio nel tempo è stato affiancato a quello di più recente sviluppo ed introduzione, ossia la biologia dei sistemi. Essa analizza nella globalità il comportamento di un sistema vivente in relazione alla trascrizione genica, alla sintesi di proteine, all'attività ossido-riduttiva ed alla produzione di metaboliti. In questa maniera arriva a definire la funzione dei singoli componenti, ponendo in essere un approccio di integrazione dei semplici elementi costitutivi per comprenderne l'interazione funzionale e quindi delineare il quadro complessivo.

Di qui l'implicito quesito: si può quindi ritenere già esaurita l'esperienza genomica in favore di queste nuove discipline emergenti? Un recente articolo di Hauser et al. (1), sembra dimostrare come questa branca della medicina possa ancora aggiungere qualcosa alla comprensione e all'approccio alla patologia nefrologica su vivente. In questo lavoro è stato studiato l'intero genoma ottenuto da tessuto renale proveniente dal modello murino della nefrite passiva di Heymann (NPH), ossia il modello animale sperimentale di nefropatia membranosa anticorpo-mediata e complemento-dipendente meglio caratterizzato. In tale condizione morbosa si osservano a livello glomerulare l'accumulo di depositi immunitari subepiteliali, la fusione dei pedicelli delle cellule epiteliali viscerali, e la comparsa di proteinuria massiva sin da quattro giorni dopo l'induzione del modello patologico.

Attraverso la metodica analitica basata sullo studio estensivo dei *microarrays* identificante i trascritti genomici espressi nel contesto del ciclo cellulare, sono stati identificate le modificazioni nell'espressione genica del tessuto renale durante la comparsa della proteinuria. Questo ha consentito di ampliare notevolmente le conoscenze derivate dagli studi precedenti che avevano identificato unicamente alcuni dei geni coinvolti nel processo patologico (2-4).

Lo studio ha dimostrato durante la comparsa della proteinuria massiva la presenza di una sovraespressione, rispetto ai controlli, dei geni deputati alla risposta immunitaria (deregolazione di citochine e fattori di crescita), alla difesa cellulare (riparazione del DNA), al ciclo cellulare ed ai processi di sviluppo, alla struttura cellulare (riarrangiamenti del citoscheletro) ed alla motilità (cambiamenti della matrice extracellulare).

Questo studio ha dimostrato in definitiva la complessità della risposta adattativa del tessuto renale all'induzione della nefrite di Heymann nel topo, governata dalla sovraespressione di numerosi geni coinvolti nella fisiopatologia della nefropatia stessa. Ciò dimostra il ruolo importante che può ancora rivestire lo studio genomico nella comprensione degli specifici processi patologici implicati nella patogenesi dello stato di malattia, superando il più riduttivo approccio sperimentale focalizzato su singoli geni, tipicamente caratterizzante gli studi di genetica classica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Hauser PV, Perco P, Mühlberger I, et al. Microarray and bioinformatics analysis of gene expression in experimental membranous nephropathy. *Nephron Exp Nephrol* 2009; 112: e43-58. Epub 2009 Apr 18.
2. Clement LC, Liu G, Perez-Torres I, Kanwar YS, Avila-Casado C, Chugh SS. Early changes in gene expression that influence the course of primary glomerular disease. *Kidney Int* 2007; 72: 337-47. Epub 2007 Apr 25.
3. Eddy AA. Expression of genes that promote renal interstitial fibrosis in rats with proteinuria. *Kidney Int Suppl* 1996; 54: S49-54.
4. Raats CJ, van den Born J, Bakker MA, et al. Expression of agrin, dystroglycan, and utrophin in normal renal tissue and in experimental glomerulopathies. *Am J Pathol* 2000; 156: 1749-65.