



Progetto ORIGIN: dalla ricerca genetica alla divulgazione scientifica

Ricorderemo la pandemia di COVID-19, la malattia, dovuta a SARS-CoV-2, il virus che la causa, come uno spartiacque nelle vite di molti. Per alcuni, purtroppo, a causa della perdita di persone care; per tutti, inoltre, per lo stravolgimento che ha comportato per le nostre vite, tra misure di sicurezza, *lockdown*, distanziamento sociale e partecipazione in remoto ad attività di lavoro e studio. Per certi versi, però, la pandemia ha anche fornito un'occasione unica per condurre importanti indagini scientifiche volte a conoscere meglio la nostra biologia e a trovare nuovi e migliori strumenti per tutelare la nostra salute. È il caso del **Progetto ORIGIN, condotto dai ricercatori dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS**, che ha coinvolto parte della popolazione della provincia di Bergamo alla ricerca di caratteristiche genetiche in grado di predisporci a forme gravi di COVID-19, quelle che possono portare all'ospedalizzazione, alla terapia intensiva e anche alla morte.

Vi raccontiamo oggi, interpellando i diretti interessati, di questo importante sforzo di ricerca. Impresa che verrà anche raccontata nel contesto della Summer School "**Progetto ORIGIN: dalla ricerca genetica alla divulgazione scientifica**" organizzata da Fondazione Golinelli dal 24 al 28 giugno in collaborazione con i ricercatori dell'Istituto Mario Negri. Per l'Istituto Negri rispondono alle nostre domande **Marina Noris**, responsabile del Centro di Genetica Umana, e i suoi collaboratori **Caterina Mele** e **Matteo Breno**. Per Fondazione Golinelli interviene, invece, la Vicedirettrice **Eugenia Ferrara**.

Prima di tutto un po' di contesto: cosa sono i geni e perché è importante studiarli per



Marina Noris



Caterina Mele



Matteo Breno



Eugenia Ferrara

combattere l'infezione da SARS-CoV-2?

Caterina Mele – Il nostro corpo è fatto di milioni di cellule, ciascuna delle quali contiene un corredo completo di geni. I geni agiscono come istruzioni, controllando la crescita e il funzionamento del nostro corpo. Semplificando un po', ogni gene contiene le informazioni per produrre una proteina, e le proteine determinano o condizionano le caratteristiche che ci contraddistinguono, come il colore degli occhi, il gruppo sanguigno o l'altezza. I geni sono la parte più importante del nostro genoma, fatto di DNA, sebbene ne rappresentino solo circa il 2 per cento. Inoltre, il genoma di due individui presi a caso è identico per circa il 99,9 per cento, per cui le differenze che esistono tra le persone sono da cercare nel restante 0,1 per cento.



Ora, fin dall'inizio della pandemia è stato evidente che la risposta all'infezione variava da persona a persona: la maggior parte di chi veniva infettato da SARS-CoV-2 presentava sintomi lievi, mentre alcune persone sviluppavano forme severe della malattia. Abbiamo pensato che la causa di questa variabilità fosse, almeno in parte, dovuta a particolari varianti genetiche che possono proteggere o predisporre chi le possiede a sviluppare o meno la malattia.

In questo contesto si inserisce il progetto ORIGIN: può spiegarci a grandi linee la cronistoria e i principali obiettivi?

Caterina Mele – Dopo aver coinvolto quasi 10.000 persone in tutta la provincia di Bergamo, volontari che hanno aderito liberamente al progetto con la compilazione di un questionario online o cartaceo, abbiamo selezionato 1200 partecipanti e li abbiamo divisi in 3 gruppi da 400 persone l'uno, omogenei per caratteristiche e fattori di rischio. Un gruppo era composto da persone che hanno avuto una forma grave della malattia, uno conteneva solo persone che hanno contratto il virus in forma lieve e il rimanente era composto da individui che non l'avevano mai contratto.

I 1200 partecipanti si sono recati al Centro Clinico per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò" di Ranica (BG) per un colloquio con i medici e la raccolta dei campioni di sangue da cui è stato estratto il DNA. I campioni di DNA sono stati poi analizzati mediante un DNA microarray, una tecnologia in grado di leggere in un singolo esperimento centinaia di migliaia di variazioni (polimorfismi) su tutto il genoma. L'obiettivo dello studio era capire se la variabilità genetica è associata a una diversa predisposizione ad ammalarsi e se influenza anche la severità della malattia.

Quali sono state le principali sfide di un lavoro di questa portata? E quali i risultati finora ottenuti?

Matteo Breno – La sfida più grande è stata il reclutamento dei partecipanti. È stato indispensabile il contributo di tutta la comunità bergamasca – ci siamo rivolti ai Comuni, alle scuole, a varie associazioni e fondazioni, ai medici di base e alle farmacie, persino alle diocesi, alle aziende e direttamente ai volontari dal territorio – e di tutti i cittadini che si sono impegnati nella promozione del progetto ORIGIN. Il territorio orobico si è trasformato in un laboratorio a cielo aperto. Al progetto hanno aderito 9.733 persone, che hanno compilato un questionario sulla loro storia clinica e familiare riferita a COVID-19.

I risultati dello studio, pubblicati sulla rivista *iScience*, hanno confermato, nella nostra coorte, che una regione del cromosoma 3 è statisticamente associata alle forme gravi di malattia. Questa regione comprende geni che contribuiscono alla sintesi di proteine che intervengono nella risposta immunitaria, e geni che contribuiscono al funzionamento di certe cellule degli alveoli polmonari.

È stato indispensabile il contributo di tutta la comunità bergamasca. Il territorio orobico si è trasformato in un laboratorio a cielo aperto.

Una curiosità: cosa c'entrano i geni dei Neanderthal e il COVID-19?

Matteo Breno – L'associazione tra cromosoma 3 e severità della malattia è dovuta ad un aplotipo, ossia una combinazione di varianti genetiche fisicamente collegate tra loro, tipicamente perché ereditate dallo stesso genitore. Primi studi di genetica pubblicati nel 2020 avevano già identificato questo aplotipo. Successivamente, gli studiosi Zeberg e Pääbo hanno evidenziato che è di origine Neandertaliana ed è arrivato fino ai nostri giorni dopo essere passato attraverso duemila generazioni almeno.



Com'è possibile? Tra 70 mila e 50 mila anni fa l'*Homo sapiens* ha lasciato l'Africa, arrivando in Europa, e lì si è incrociato con i Neanderthal che abitavano quelle aree, e altre dell'Asia già da molto tempo. Proprio grazie a quell'incontro, una piccola parte del loro genoma è arrivata ai loro discendenti, cioè fino a noi. Ciascuno di noi ha nel suo DNA dall'1 al 4 per cento dei geni di Neanderthal.

Tutto questo lavoro richiede un notevole impiego di biotecnologie allo stato dell'arte. Ci può dare un'idea dell'importanza dell'evoluzione tecnica in un'impresa di questo tipo?

Marina Noris – La scoperta della struttura del DNA risale a poco più di 70 anni fa con la celebre pubblicazione su Nature di Watson e Crick, che poi proprio per questo vinsero il premio Nobel. La genomica, la branca della biologia molecolare che si occupa dello studio del genoma, nacque più o meno negli anni '80, quando iniziarono a prendere piede le prime iniziative per il sequenziamento di interi genomi. Ma è nell'ultimo ventennio che le tecnologie genomiche e l'automazione su larga scala degli esperimenti biologici hanno subito un'incredibile evoluzione, permettendoci oggi di decodificare le informazioni genetiche degli organismi viventi con una precisione e una velocità senza precedenti.

La **PCR** (polymerase chain reaction), il sequenziamento automatico del DNA e i DNA microarray si sono rivelati cruciali per produrre grandi quantità di dati abbattendo i tempi e i costi delle analisi. Senza questa evoluzione il progetto ORIGIN non si sarebbe potuto svolgere.

Innovazione non significa solo tecnologia, ma anche capitale umano capace di impiegarla e di condurre la ricerca scientifica. Come valuta il ruolo della formazione e perché a studenti e studentesse conviene imboccare la strada di un percorso bioscientifico?

Marina Noris – L'evoluzione tecnologica sta rivoluzionando il mondo della ricerca e creando nuove figure professionali. Nel campo della genomica, per esempio, tra le nuove professionalità più ricercate spiccano gli esperti in analisi dei dati e i bioinformatici. Ma non si tratta solo di nuovi lavori, quanto della necessità che ogni professione, anche quelle più consolidate, riescano a stare al passo con i cambiamenti. Per farlo, serve che tutti acquisiscano costantemente nuove conoscenze, competenze e abilità per rimanere sempre all'avanguardia. Fondamentale è quindi la formazione e l'auto-formazione continua.

Nonostante lo sviluppo tecnologico stia spingendo sempre più verso l'automazione degli esperimenti in laboratorio, le risorse umane restano fondamentali perché la creatività nel generare nuove idee e nell'approcciare le ipotesi di lavoro ricercando soluzioni originali ed efficaci sono aspetti imprescindibili. A chi è curioso di sapere come funzionano le cose e ha passione per la scienza consiglio di perseguire con determinazione i propri sogni, perché quello del ricercatore scientifico... è il lavoro più bello del mondo!

E ora passiamo a Fondazione Golinelli: da cosa nasce la collaborazione che avete con l'Istituto Mario Negri?

Eugenia Ferrara – Fondazione Golinelli è un ecosistema aperto: per noi creare partnership con realtà che vanno dal livello locale per arrivare a quello globale è un prezioso elemento di crescita, di sperimentazione e dialogo. Attraverso la collaborazione con l'Istituto Mario Negri e la condivisione dei nostri rispettivi know how, vogliamo fornire esperienze formative interdisciplinari e

multidisciplinari rivolte ai più giovani, ma anche avvicinarli alle più alte punte delle esperienze scientifiche nazionali.

Ne è un chiaro esempio il progetto ORIGIN, che ha riscosso un'eco internazionale grazie anche alla pubblicazione a settembre 2023 sulla rivista iScience, e che sarà al centro della prima summer school nata da questa collaborazione, intitolata "Progetto ORIGIN: dalla ricerca genetica alla divulgazione scientifica". Nei laboratori di Opificio Golinelli puntiamo a favorire l'incremento delle abilità in campo scientifico, tecnologico, digitale, senza dimenticare lo sviluppo del pensiero creativo e il problem-solving in un'ottica innovativa e trasversale, elementi tipici del nostro approccio STEAM. Solo così gli studenti di oggi potranno diventare i ricercatori e gli scienziati di domani.

Qual è per voi l'obiettivo di un percorso di formazione come quello della Summer School con l'Istituto Mario Negri?

Eugenia Ferrara – L'ipotesi generale alla base Progetto ORIGIN è che la diversità genetica tra gli individui possa spiegare le diverse risposte a un'infezione virale che si osservano nella popolazione. I geni, quindi, potrebbero determinare la gravità della malattia COVID-19 in ogni persona che viene infettata.

Il lavoro degli studenti durante la Summer School si focalizzerà su un protocollo di biologia molecolare e, in particolar modo, in laboratorio analizzeranno il DNA umano per trovare gli aplogruppi mitocondriali. Il concetto di aplogruppo genetico è il tema che lega il Progetto ORIGIN all'analisi del DNA, che gli studenti sperimenteranno durante la scuola estiva.

Con l'aiuto di personale esperto, dialogheranno seguendo il metodo didattico della comunità di ricerca per svolgere insieme un'indagine sul tema di interesse etico della manipolazione del DNA. La settimana sarà quindi l'occasione per lavorare in un vero laboratorio di ricerca e incontrare ricercatori e staff impegnati in questo studio che ha coinvolto quasi 10mila persone di Bergamo e provincia.

L'obiettivo non è solo educativo ma anche orientativo. Le attività in laboratorio, l'uso di un caso reale così importante come il Progetto ORIGIN, il metodo di ricerca utilizzato: sono tutti elementi che li avvicinano alle esperienze scientifiche più accreditate a cui è possibile avere accesso oggi, qualcosa che si porteranno ben oltre la fine del percorso e che potrà aiutarli concretamente nella scelta dei propri **percorsi scolastici, accademici e lavorativi futuri**.