

Leggere il futuro nel DNA

di Sergio Pistoì

Monica ha 30 anni, due figli e sembra il ritratto della salute. Un giorno di tre anni fa, mentre discute animatamente con i vicini di casa, scoppia il dramma. La donna si porta le mani al petto e piomba a terra fra lo sgomento degli astanti: nessuno sa come fare per strapparla al pericolo. Dopo un attimo, un violento spasmo la squassa, facendola sobbalzare da terra. I vicini la osservano atterriti, temendo il peggio. E invece, pochi secondi dopo, Monica si rialza, provata dallo shock ma ancora viva e vegeta. Per i medici dell'ospedale la diagnosi è facile: Monica ha avuto una fibrillazione ventricolare, un blocco potenzialmente letale del muscolo cardiaco, ma ora sta bene: dopo un breve controllo la rimanderanno a casa, completamente ristabilita. Non è il caso di chiamare in causa i miracoli: Monica sapeva che la tragedia era in agguato, e non si è fatta cogliere impreparata. Tempo prima, due delle sue sorelle erano morte giovanissime, fulminate da una malattia rara e subdola, la tachicardia catecolaminergica bidirezionale: senza alcun preavviso, un'emozione o uno sforzo anche minimi erano bastati a far battere il loro cuore all'impazzata, fino alla fibrillazione. Gli esami di routine, come l'elettrocardiogramma, sono spesso incapaci di evidenziare il disturbo, ma un test genetico ha lanciato l'allarme: Monica aveva ereditato l'alterazione genica

Il rischio di incorrere
in molte patologie
e la capacità di risposta
a differenti farmaci
dipendono anche dal proprio
corredo genetico

Una ricercatrice esamina i bandeggiamenti di alcune sequenze geniche. La possibilità di utilizzare con successo queste tecniche è legata tanto ai progressi nella loro automatizzazione quanto all'approfondimento delle conoscenze sulle funzioni dei geni e sulle loro possibili variazioni puntiformi.



Richard T. Nowitz/CORBIS

che già aveva ucciso le sue sorelle. «Si tratta di una mutazione nel gene *Ryr2*, che serve a regolare l'attività elettrica del cuore. Il rischio di un attacco con esito letale in questo caso è alto, almeno del 70 per cento» spiega Silvia Priori, cardiologa della Fondazione Maugeri di Pavia che, insieme con genetisti dell'Università di Padova, ha scoperto la mutazione e ha effettuato la diagnosi su Monica. «Sulla base del test abbiamo consigliato a Monica una terapia farmacologica e l'inserimento nel torace di un defibrillatore automatico.» È stato questo minuscolo apparecchio, installato solo pochi mesi prima, a sbloccare il cuore della giovane donna: l'ambulanza, e un normale defibrillatore, sarebbero probabilmente arrivati troppo tardi.

Un test genetico ha significato la differenza fra la vita e la morte per Monica, mettendola in guardia sui rischi di una patologia gravissima prima che si manifestasse il minimo sintomo. Come lei, altre persone in tutto il mondo hanno beneficiato di esami simili, che evidenziano la suscettibilità genetica a contrarre malattie serie e invalidanti, permettendo di correre ai ripari. Purtroppo queste storie a lieto fine sono per ora casi eccezionali, limitati a un pugno di rare malattie di chiara origine ereditaria.

Ma l'obiettivo dei ricercatori, e di tutte le mag-

Antigeni a rischio

Malattia	Tipo di HLA	Rischio di malattia rispetto alla media
Spondilite anchilosante	B27	96 volte
Uveite e artrite (malattia di Reiter)	B27	40-70 volte
Diabete giovanile	DR 3/4	15 volte
Artrite reumatoide	DR4	6-14 volte
Psoriasi	Cw6	13 volte
Celiachia	DRB1*0301	11 volte
Sclerosi multipla	DRB1*1501	6 volte

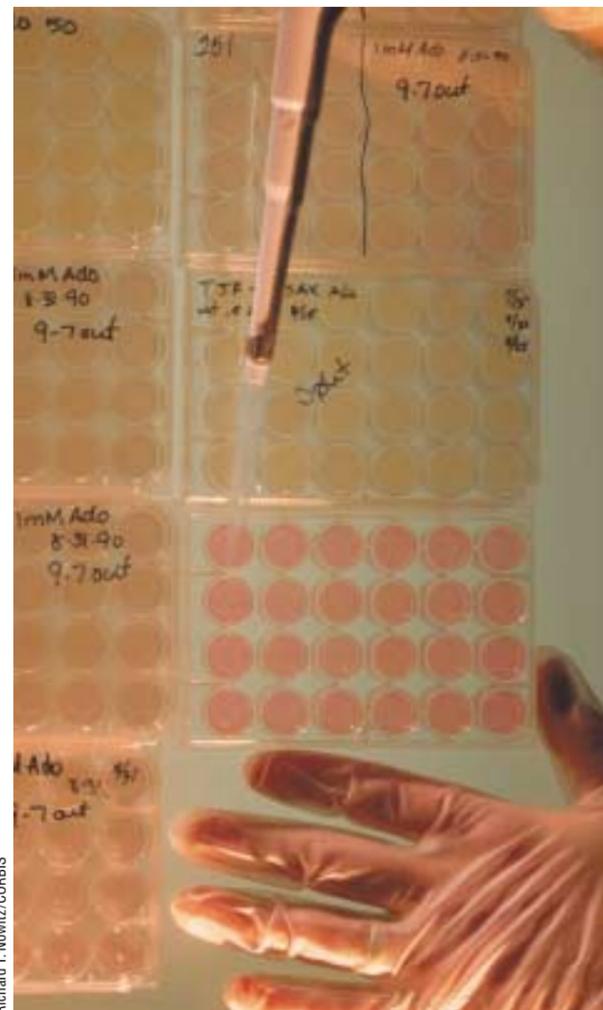
(tratto da: A. Milunsky, *Your Genetic Destiny*, Perseus Publishing, 2001)

giori industrie farmaceutiche, è ora quello di svelare le caratteristiche genetiche individuali che ci rendono più o meno suscettibili alle malattie più comuni, come l'Alzheimer, i tumori, le malattie cardiovascolari, l'ictus o il diabete. All'orizzonte c'è la possibilità di adattare lo stile di vita al rischio che leggiamo nel nostro DNA, oppure di intervenire con cure e farmaci adeguati. Se oggi misuriamo le minacce alla nostra salute in base a pochi parametri validi per tutti, come i livelli di colesterolo, la pressione, la quantità di sigarette che fumiamo, si avvicina velocemente l'epoca in cui, grazie ai progressi della genetica, il nostro profilo di rischio diventerà più preciso e, soprattutto, personalizzato.

Allo stesso tempo, aumentano le preoccupazioni per la possibilità di un uso distorto o discriminatorio di questo nuovo, formidabile strumento.

Conosci i tuoi geni, proteggi la tua salute

Jean Dausset, premio Nobel per la medicina nel 1980, fu uno dei primi a intuire il valore predittivo degli studi genetici. Fu sua la scoperta, nell'uomo, degli antigeni di istocompatibilità HLA, molecole



Richard T. Nowitz/CORBIS

indispensabili per la risposta immunitaria e responsabili del rigetto dei trapianti, che si trovano sulla superficie dei globuli bianchi. Questi antigeni esistono in una quantità tanto grande di varianti che è estremamente difficile trovare due individui istocompatibili, vale a dire con lo stesso profilo HLA.

Studiando gli HLA nella popolazione, Dausset osservò che certe varianti erano spesso associate all'insorgere di malattie infiammatorie e autoimmuni, come il diabete giovanile o l'artrite reumatoide. A volte gli HLA rappresentano un fattore di rischio importante: chi possiede una versione HLA chiamata B27, per esempio, ha una probabilità su cinque - circa 96 volte il normale - di ammalarsi di spondilite anchilosante, una patologia infiammatoria delle vertebre. Il legame fra il profilo genetico di un individuo e la sua suscettibilità ad ammalarsi apparve così forte che Dausset vide aprirsi una nuova era, quella della medicina predittiva: «Se durante la storia la medicina è stata prima solo curativa e poi preventiva, oggi l'ordine si sta invertendo: sarà anzitutto predittiva, poi preventiva, e solo come ultima risorsa curativa».

È importante distinguere fra le malattie in cui un solo gene funge da padrone assoluto - le malattie monogeniche - e quelle che invece risultano dal-

In arrivo il genoma 2.0

Il primo gennaio scorso sul sito della rivista «Nature» è stata pubblicata la sequenza completa del cromosoma 14 umano, il quarto e finora il più grande a essere completamente decifrato. Non solo la notizia è passata un po' in sordina rispetto agli scoop natalizi sui bambini clonati, veri o falsi che siano, ma per come è stata presentata ha rischiato di aggiungere confusione nelle idee di chi non è un addetto ai lavori. Nel giugno del 2000 scienziati e politici annunciarono solennemente che la sequenza del genoma umano era completa. Sicché molti si sono chiesti: dov'è allora la novità di questo nuovo annuncio?

Diciamo subito che la novità c'è, anche se non è di quelle destinate a fare esplodere i titoli di prima pagina. Per capirne l'importanza dobbiamo tornare a quello che gli scienziati hanno sempre spiegato ma su cui i recenti notiziari hanno sorvolato: i dati sul genoma umano presentati nel 2000 sono solo un *working draft*, uno schizzo, prezioso per orientarsi nei meandri del nostro DNA ma pur sempre una mappa imperfetta e piena di buchi. La sequenza - cioè la successione degli oltre 3 miliardi di «lettere» o basi nucleotidiche che compongono il nostro DNA - presentata nel 2000 copriva infatti più o meno il 90 per cento dell'intero genoma: il restante dieci per cento è rappresentato da *gap*, buchi nella successione di lettere sparsi lungo tutto il genoma, zone d'ombra che, come nelle antiche mappe del mondo, sono destinate a restare oscure finché non verranno decifrate e disposte nel giusto ordine.

Per questo, già un mese prima della storica data del giugno 2000, nei 16 centri pubblici impegnati nel Progetto Genoma era già partita la «Fase Due» dell'impresa: ottenere una mappa completa (senza «buchi») e con un'accuratezza del 99,99 per cento. La versione 2.0 del genoma - per mutare il gergo informatico ormai familiare - conterrà, in pratica, meno di un errore su 10 milioni di «lettere». Non si tratta di un eccesso di zelo: gli esperti stimano infatti che solo un tale livello di accuratezza permetterà di identificare senza ambiguità tutti i geni umani e soprattutto le mutazioni che portano al loro cattivo funzionamento. E dato che i metodi usati per «leggere» il DNA sono soggetti a errori, l'unico modo per raggiungere questo standard è quello di sequenziare ripetutamente la stessa regione.

Com'era logico aspettarsi, dei 23 cromosomi che compongono il nostro patrimonio genetico i tre più piccoli sono stati i primi ad essere già decifrati secondo lo standard più accurato: i dati completi sui cromosomi 21 e 22 erano pubblicati addirittura prima del completamento della «vecchia» mappa, seguiti l'anno dopo dal cromosoma 20. Il cromosoma 14, di medie dimensioni, ha rappresentato una sfida più complessa rispetto ai precedenti, ma i ricercatori del Genoscope, un centro pubblico a Evry, non lontano da Parigi, con la collaborazione di due laboratori statunitensi, sono riusciti a decifrare l'ordine esatto degli oltre 87 milioni di basi che lo compongono senza alcun «buco», stabilendo così il record della più lunga sequenza ininterrotta del genoma mai ottenuta (che non comprende alcune parti del cromosoma prive di geni: i

centromeri e il cosiddetto «braccio corto»). Altrettanto delicata è stata la cosiddetta fase di «annotazione» della sequenza, quella in cui, in base alla successione di basi, si cerca di stabilire la posizione dei geni lungo il cromosoma. I pezzi di DNA che contengono vere e proprie istruzioni genetiche - chiamati esoni - rappresentano solo il 3 per cento dell'intero genoma e - tanto per complicare le cose - sono interrotti continuamente da lunghi tratti di DNA «muto», chiamati introni. Utilizzando sofisticati algoritmi informatici, e confrontando i dati umani con quelli di altre specie come il topo e addirittura il pesce palla (*Tetraodon nigroviridis*, un organismo dal genoma particolarmente compatto) i ricercatori francesi hanno identificato 344 nuovi geni oltre ai 506 già in noti sul cromosoma 14. Almeno sei di questi nuovi geni sono implicati nell'origine di malattie ereditarie come la paraplegia spastica familiare. Contrariamente a quanto suggeriva qualche titolo a sensazione, il lavoro dei ricercatori francesi non porta per ora grosse novità riguardo alla malattia di Alzheimer, tranne il fatto di confermare (se ce ne fosse stato bisogno) che nel cromosoma 14



Jean-Marie Huron/AFP/Corbis

si trova il gene della presenilina-1, implicato in una rara forma familiare della malattia, mentre nella maggior parte dei casi l'origine del morbo rimane ancora sconosciuta.

Diciannove cromosomi rimangono ancora da includere nella mappa «versione 2.0» e c'è da aspettarsi che nuovi annunci si susseguano nei prossimi mesi. Il gran finale - con l'annuncio ufficiale della conclusione della Fase Due, è comunque previsto entro questo aprile, una data doppiamente significativa, visto che la data coincide con le celebrazioni per il cinquantenario della scoperta della doppia elica.

«La mappa è solo la fine dell'inizio», ha profetizzato Francis Collins, a capo del Progetto Genoma negli USA. Chi non ci crede, sappia che da qualche parte nel mondo già si lavora alla mappa 3.0, che terrà conto anche delle differenze individuali più significative. Lontano dai riflettori, il lavoro va avanti secondo copione, senza grandi sorprese. La notizia migliore è proprio questa.

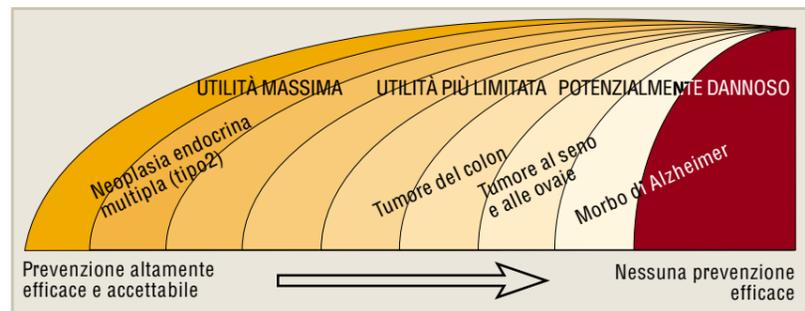
Sergio Pistoia

l'interazione complessa di più cause di tipo genetico e ambientale: le malattie multifattoriali. Migliaia di malattie genetiche, come la fibrosi cistica, le distrofie muscolari, la retinite pigmentosa, sono causate dalla mutazione di un unico gene e si ereditano con modalità prevedibili, seguendo le leggi classiche della genetica. Un test genetico per queste malattie, quando è disponibile, di solito stabilisce in modo certo quali membri di una famiglia sono o saranno malati, o eventualmente portatori sani.

Mentre le malattie monogeniche sono relativamente rare, tutte le patologie più frequenti sono multifattoriali, perché risultano da una «associazione a delinquere» fra un certo numero di geni (spesse decine) e le più svariate cause di origine ambien-

catore del CNR di Cagliari che studia la predisposizione genetica all'asma. Con un metodo chiamato *linkage* i genetisti passano al setaccio il DNA di famiglie affette da una malattia, cercando di individuare i marcatori che sono comuni nei familiari malati e non in quelli sani. Dato che le regioni di DNA che si trovano vicine tendono ad essere ereditate insieme, i ricercatori sanno che da qualche parte, vicino a questi marcatori, c'è almeno un gene comune a tutti gli individui malati. Si tratta poi di restringere il campo fino a identificare il gene e infine le variazioni coinvolte nella patologia. «La densità dei marcatori all'interno del genoma è aumentata enormemente negli ultimi anni, permettendo analisi sempre più sofisticate» spiega Pila.

L'utilità di un esame predittivo dipende dalla possibilità di prevenzione efficace. Per esempio la neoplasia endocrina multipla è dovuta alla mutazione dell'oncogene *RET*. Chi ha la mutazione è quasi certo di sviluppare un tumore alla tiroide: il test permette così di identificare le persone a rischio e di rimuovere la tiroide. Viceversa, il test per la malattia di Alzheimer (non curabile) rischia solo di causare ansia o discriminazioni.



Evans et al. BMJ 2001; 322:1052-6, modif.

tale, come l'alimentazione, il fumo, lo stile di vita o il contatto con agenti tossici o infettivi. Oggi è chiaro che praticamente tutte le principali malattie che affliggono i paesi industrializzati, come il diabete, l'asma, l'ipertensione e i tumori, appartengono a questa classe. Lo stesso vale per i più frequenti disturbi mentali, come la schizofrenia, l'autismo e la depressione. Per quest'ultima la componente genetica è impressionante: se uno di due gemelli identici è depresso, in 8 casi su 10 anche l'altro sarà afflitto dallo stesso disturbo. Nel caso delle malattie multifattoriali un test genetico può fornire solo una stima del rischio, senza dare alcuna certezza: differenze individuali nel DNA determinano infatti la maggiore o minore suscettibilità alle malattie più comuni, ma non sono necessarie né sufficienti perché queste si scatenino. Chi è geneticamente predisposto al diabete, per esempio, ha maggiori probabilità di ammalarsi rispetto alla media, ma ha anche buone chance di rimanere sano per tutta la vita a dispetto di quanto è scritto nel suo DNA. Viceversa, persone senza alcun rischio genetico evidente si ritrovano a essere diabetiche, contro ogni previsione.

La mappa del rischio

Solo negli ultimi 10 anni, grazie a tecniche più recenti e ai dati forniti dal Progetto Genoma umano, i genetisti hanno trovato mezzi e coraggio sufficienti per iniziare a dipanare l'enorme matassa di cause genetiche e ambientali che caratterizzano le malattie multifattoriali. «Un'evoluzione fondamentale è stata la scoperta di nuovi e sempre più precisi marcatori, zone del genoma estremamente variabili da un individuo all'altro che funzionano da "bandierine", permettendo ai ricercatori di orientarsi nel patrimonio genetico» racconta Giuseppe Pila, ricer-

Grazie a questi metodi gli scienziati hanno identificato centinaia di geni coinvolti nell'origine di malattie multifattoriali come l'ipertensione, l'asma, il diabete, l'autismo e molte altre. Si è scoperto per esempio che oltre il 35 per cento dei caucasici possiede una variante nel gene dell'angiotensinogeno - un importante regolatore della funzione renale e della pressione sanguigna - che conferisce un rischio di ipertensione e di infarto fino a tre volte maggiore rispetto alla media. La buona notizia è che questi individui rispondono più efficacemente degli altri a una dieta povera di sodio e agli ACE inibitori.

Quando sapere non è potere

Ma vale la pena di sapere se una malattia potrà un giorno piombarci addosso? La risposta non è univoca. Se il rischio è ben definito, e se possiamo prendere precauzioni per evitare il peggio, un test di suscettibilità può fare la differenza fra la vita e la morte. Viceversa, se non possiamo fare nulla per scansare il pericolo, o se il rischio non appare abbastanza importante e definito, l'informazione può ritorcersi contro di noi. La malattia potrebbe aggredirci comunque - oppure potrebbe non manifestarsi mai - mentre ci angosciamo e limitiamo la nostra esistenza prendendo misure inutili. Non solo: se i dati finiscono in mani sbagliate possiamo perdere il lavoro o vedere decuplicati i nostri premi di assicurazione.

Per ora sono pochi i test di suscettibilità che sfuggono a questo «effetto boomerang»: i più usati sono quelli che misurano la predisposizione per alcuni tumori ereditari. Le analisi dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, o dei geni *MLH1* e *MSH2*, per esempio, rivelano un alto rischio di sviluppare tumori del seno e delle ovaie (*BRCA*) o del colon (*MLH* e *MSH*) e vengono proposti - previo colloquio con un consulente gene-



David Grubbs/Billings Gazette/AP Photo

Gli studi sui gemelli sono il sistema più usato per misurare la componente genetica nelle malattie complesse. Tutti i gemelli - se non vengono separati - condividono lo stesso ambiente prima e dopo la nascita. Ma mentre i gemelli dizigoti hanno in comune solo parte dei geni, gli identici condividono l'intero genoma: il confronto fra identici e dizigoti permette di valutare il peso della componente ereditaria, indipendentemente dall'ambiente. Maggiore è la probabilità che due gemelli identici siano entrambi malati rispetto ai dizigoti, maggiore è la componente genetica della malattia.

Probabilità che entrambi i gemelli siano malati

	Gemelli identici	Gemelli dizigoti
ICTUS	17,70%	3,60%
IPERTENSIONE	30%	10%
ASMA	59%	24%
DIABETE GIOVANILE	53%	11%
DIABETE NON INSULINO-DIPENDENTE	41-80%	10-40%
SCLEROSI MULTIPLA	20%	5%
MORBO DI ALZHEIMER	78%	39%
SCHIZOFRENIA	46%	14%
DEPRESSIONE	80%	10%
AUTISMO	60%	0%
TUMORE DEL SENO	17%	14%

Dati: OMIM, Pubmed

tico - solo a chi ha una forte storia familiare per queste neoplasie relativamente rare. Un altro test utile è quello per la neoplasia endocrina multipla (*MEN-2*), un raro tumore della tiroide. Chi possiede particolari mutazioni del gene *RET* è praticamente certo di sviluppare il tumore, ma può prevenirlo rimuovendo la tiroide prima che si manifestino i sintomi. Via via che passiamo a malattie più frequenti e complesse, però, le cose si fanno più difficili e l'utilità dei test genetici sempre meno evidente.

Un caso emblematico riguarda il morbo di Alzheimer. Nel 1993, dopo anni di ricerche, un gruppo di ricercatori statunitensi guidati da Allen Roses scoprì che la variante numero 4 del gene per la apolipoproteina E - ApoE(4) - una proteina di trasporto dei grassi, era un chiaro fattore di predisposizione a questa malattia terribile e debilitante. Ma l'entusiasmo per questa importante scoperta si raffreddò

quando fu chiaro che, anche per chi possiede questa variante, il rischio assoluto non è mai maggiore del 30-45 per cento. In altre parole, una discreta quantità di persone che possiedono la versione «sfortunata» non sviluppa mai la malattia, mentre altri, dotati di una ApoE a prova di bomba, si ammalano comunque: l'ApoE(4) non è necessaria né sufficiente per avere l'Alzheimer. Le linee guida statunitensi ed europee concordano oggi sul fatto che l'esame dell'ApoE può servire a confermare la diagnosi in persone già affette, ma non è utile per prevedere la malattia in individui senza sintomi. Il 15 per cento dei caucasici possiede la versione ApoE(4): ben pochi di loro vorrebbero sapere di avere un rischio 10 volte maggiore di Alzheimer - e sopportarne l'ansia - finché non esisterà un modo efficace per prevenirlo.

Lo stesso vale per la sindrome di Li-Fraumeni, una grave malattia ereditaria dovuta alla mutazione del gene *p53*, che predispone alla comparsa di tumori in quasi tutti i tessuti dell'organismo. In questo caso il legame fra la mutazione e la malattia è chiaro ma «il test predittivo è comunque sconsigliato, perché non si può fare nulla per prevenire questi tumori, che compaiono negli organi più disparati» spiega Barbara Pasini, genetista del Centro di medicina predittiva e preventiva all'Istituto tumori di Milano. Questi esempi illustrano le due regole d'oro della medicina predittiva: un test è utile se il rischio di sviluppare una malattia è alto e, soprattutto, se esiste la possibilità concreta di effettuare una prevenzione. È auspicabile che in futuro un numero sempre maggiore di patologie gravi si possa prevenire con farmaci, vaccini, grazie alla terapia genica o al trapianto di cellule staminali. Quando ciò avverrà, anche i test predittivi oggi inutili o addirittura dannosi diventeranno preziosi strumenti per tutelare la nostra salute.

Tante varianti nella partita a scacchi per la salute

Fattori di rischio genetici	Interventi per ridurre il rischio
IPERTENSIONE Nei paesi occidentali interessa circa 1 persona su 4; aumenta il rischio di infarto e di ictus (fino al 40%). Si conoscono almeno 10 varianti genetiche che predispongono ad avere la pressione alta. La più studiata è nel gene dell'angiotensinogeno (AGT). Altri geni implicati sono quelli dell'adducina e dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE).	Ridurre il consumo di sodio, terapie farmacologiche, smettere di fumare.
ASMA Colpisce il 5-10% della popolazione; in aumento. Almeno 10 regioni del genoma sono associate alla malattia, ma finora nessun gene è stato identificato.	Profilassi contro gli acari (la causa scatenante più comune).
DIABETE DI TIPO 2 (non insulino-dipendente) Affligge 1 persona su 10 sopra i 65 anni; almeno la metà dei casi non è diagnosticata in tempo. Varianti in un gene di suscettibilità nel cromosoma 2 (CAPN10) identificate di recente. Altre 10 regioni del genoma sono state associate alla malattia.	Esercizio fisico, dieta, smettere di fumare.
DIABETE DI TIPO 1 (insulino-dipendente) Malattia autoimmune. Colpisce 1-3 giovani ogni 1000 sotto i 20 anni. Chi possiede le varianti DR3 e DR4 dell'antigene di istocompatibilità (HLA) ha un rischio aumentato di 15 volte. Almeno altre 15 regioni genomiche sono state associate alla malattia.	Nessuno attualmente disponibile.
ALZHEIMER Colpisce 1 persona su 5 dopo gli 80 anni, 6-10 su 100 dopo i 65 anni. Chi possiede due copie della versione E4 dell'apolipoproteina ApoE(4) ha circa il 30% (uomini) o il 45% (donne) di probabilità di ammalarsi; l'età di esordio è anticipata. Mutazioni nei geni della presenilina 1 (PS1) e della proteina amiloide (APP) causano forme familiari (rare) della malattia.	Nessuno attualmente disponibile. Un vaccino è in fase di sperimentazione.
TUMORE DEL SENO Colpisce 1 donna su 8 (Stati Uniti). Circa 1 caso su 10 è di origine familiare. Si conoscono centinaia di mutazioni predisponenti nei geni BRCA1 e BRCA2. Le donne che possiedono le mutazioni hanno fino all'85% di probabilità di avere un giorno un tumore mammario.	Tre diverse opzioni: a) sorveglianza (mammografie, esami clinici); b) chemioprevenzione (tamoxifene, ramoxifene); c) rimozione preventiva del seno e/o delle ovaie.
AUTISMO Colpisce 2-10 bambini ogni 10.000. Una regione del cromosoma 7 e forse una del cromosoma 15 sono associate alla malattia.	Nessun intervento attualmente possibile.
TUMORE DEL COLON-RETTO Il 5-10% dei casi è di origine ereditaria. Alcune mutazioni nei geni MLH1 e MSH2 comportano un rischio estremamente elevato.	Colonscopia periodica (riduce il rischio di oltre il 60%).
NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA Malattia rara. Chi possiede mutazioni nell'oncogene RET è praticamente certo di sviluppare tumore della tiroide.	Rimozione della tiroide.

Le promesse della farmacogenomica

Mia zia Wilma non prende mai un certo farmaco contro il mal di testa: non le toglie il dolore e in più - così dice - le fa venire la nausea. Forse mia zia è fissata. Ma forse, in un futuro non lontano, un test rivelerà la sua incompatibilità genetica con il farmaco e il medico le prescriverà un altro prodotto che

invece ha ottime opportunità di essere efficace e ben tollerato dal suo organismo. La farmacogenomica è la scienza che mira a individuare il rapporto fra il profilo genetico di un individuo e la sua reazione ai farmaci, e che promette l'avvento di cure personalizzate, tagliate a misura del DNA di ciascuno.

Una ricerca pubblicata sei anni fa sul «Journal of the American Medical Association» stimò che almeno 100.000 decessi ogni anno e due milioni di ricoveri, nei soli Stati Uniti, sono dovuti a una reazione

avversa ai farmaci. Studi più recenti hanno fornito cifre meno impressionanti, ma comunque preoccupanti: intorno ai 7000 casi all'anno. Molte di queste tragedie potrebbero essere evitate conoscendo meglio la predisposizione individuale ad avere una reazione avversa, perché qualsiasi farmaco è destinato a fare i conti, in misura maggiore o minore, con il background genetico dell'organismo. Le reazioni avverse costringono inoltre le industrie farmaceutiche a ritirare i prodotti dal mercato, con gravi perdite economiche. Non stupisce quindi che tutte le maggiori case farmaceutiche siano pronte a investire cifre da capogiro pur di evitare, almeno in parte, questi eventi. La farmacogenomica promette anche di ridurre i tempi e i costi, oggi altissimi, della sperimentazione clinica dei farmaci perché permetterà di includere nello studio solo i pazienti il cui profilo genetico sembra rispondere meglio alla cura, e ai quali il farmaco sarà destinato una volta messo in commercio.

I geni più studiati dai farmacologi, e storicamente più noti, sono quelli che incidono sulla capacità di metabolizzare le sostanze estranee. Qualunque sia il farmaco che assumiamo, infatti, il suo destino ultimo è quello di essere attaccato e demolito da uno degli innumerevoli enzimi detossificatori presenti nel fegato. Uno di essi, chiamato CYP2C6, contribuisce alla distruzione di almeno 30 classi diverse di farmaci di uso comune, come i betabloccanti, gli antidepressivi triciclici, i derivati della morfina, gli antiaritmici, nonché di sostanze chimiche e neurotrasmettitori.

Un altro enzima, il TPMT (tiopurina metil trasferasi), può decidere il successo o meno della chemioterapia per la leucemia linfoblastica acuta, il più comune tumore dell'infanzia. I bambini colpiti da una forma particolarmente «pigra» dell'enzima eliminano molto più lentamente le tiopurine, una classe di chemioterapici usati comunemente per curare la leucemia. Dato che il farmaco si accumula nell'organismo di questi piccoli pazienti, una dose normale di tiopurine rischia di intossicarli, con effetti potenzialmente letali. Un test genetico è oggi in grado di identificare i pazienti che hanno questa forma dell'enzima, a cui viene somministrato appena un decimo della dose di tiopurine. Questo accorgimento migliora decisamente l'efficacia della terapia e la sopravvivenza.

Questi esempi sono soltanto la punta dell'iceberg: altri geni servono a fabbricare proteine che rendono un farmaco più attivo, che lo trasportano verso il suo bersaglio o lontano da esso, oppure che costituiscono il bersaglio stesso. Ogni variante di questi geni può avere un'enorme importanza nella farmacogenomica. E proprio nelle differenze individuali, assicurano gli esperti, si nasconde il Sacro Graal della genomica.

Tutti a caccia di Snip

La sequenza completa del genoma è tutt'altro che la rappresentazione fedele della specie umana e della varietà che la caratterizza: è piuttosto uno standard di riferimento, che riproduce il patrimonio genetico di pochi, anonimi donatori di DNA. Ma già qualche anno fa un manipolo di ricercatori pubblici e privati aveva raccolto la prossima sfida della genomica: quella di scoprire e catalogare in modo sistematico le differenze che rendono unico il DNA di ciascuno di noi. Su questi studi, fino a poco tempo fa coltivati di

pochi pionieri, puntano oggi gli investimenti di molte società, da minuscole *start up* a colossi della farmaceutica e dell'informatica.

Fra due persone la differenza in basi nucleotidiche (le «lettere» che compongono il patrimonio genetico) è di circa una su 1000. Ogni differenza di base è chiamata Single Nucleotide Polymorphism (SNP): dato che il genoma umano contiene circa tre miliardi di «lettere», il numero totale di SNP è di circa 3 milioni. Le SNP aumentano enormemente la velocità degli studi genetici: «Mentre i marcatori usati finora sono solo riferimenti indiretti da cui si parte per trovare le variazioni responsabili di una malattia, le SNP per definizione rappresentano direttamente le variazioni, permettendo di bruciare le tappe. La loro densità nel genoma è poi molto maggiore rispetto ai marcatori, e quindi la sensibilità dell'analisi si moltiplica» spiega Dale R. Pfof, fondatore della Orchid Bioscience di Princeton, una delle tante società biotech che della diversità umana hanno fatto tesoro.

Un consorzio nato nel 1999, a cui partecipano, con un investimento di 45 milioni di dollari, il Wellcome Trust, laboratori pubblici e 11 grandi multinazionali farmaceutiche, ma anche giganti dell'informatica come IBM e Motorola, ha già pubblicato gratuitamente la mappa di 1,8 milioni di SNP, ricavate dall'analisi del genoma di 24 anonimi donatori di etnie diverse. Anche un progetto del NIH statunitense sta producendo mappe di SNP, rendendole di pubblico dominio. Altre banche dati sono private, come quelle della francese Genset, della Curagen e della Celera di Craig Venter. I ricercatori possono oggi analizzare rapidamente migliaia di SNP nel DNA di pazienti «fino a trovare quelle che sono statisticamente più frequenti nelle persone malate rispetto a quelle sane, oppure in quelle che rispondono in modo avverso a un farmaco» dice Pfof. Poco lontano alcuni tecnici caricano il DNA di anonimi pazienti in un enorme sistema automatico che ne identificherà e confronterà le SNP conosciute, fino al ritmo vertiginoso di un milione al giorno. Oggi un sistema del genere occupa uno stanzone ma anche qui la miniaturizzazione della genomica è alle porte. La rivoluzione è già iniziata con l'avvento dei cosiddetti microarray o chip a DNA, supporti di silicio grandi come un'unghia in grado di leggere migliaia di SNP in pochi minuti, grazie a un lettore laser e un computer. Alcune società, come la Affymetrix, hanno già messo in commercio chip a DNA per la ricerca clinica e la diagnostica di malattie genetiche e tumori. Il costo è ancora proibitivo e le conoscenze che abbiamo del nostro genoma sono ancora troppo rudimentali per potere sfruttare in pieno le potenzialità cliniche di questa nuova tecnologia. Ma la strada è segnata, e un giorno i medici guarderanno al nostro profilo genetico con la facilità con cui oggi leggono la glicemia o il tasso di colesterolo.

Per saperne di più

EVANS J. P. e altri, *The Complexities of Predictive Genetic Testing*, in «British Medical Journal», 322, pp. 1052-1056, 2001.

HIGGINS M., *Epidemiology and Prevention of Coronary Heart Disease in Families*, in «American Journal of Medicine», 1, 108 (5), pp. 387-395, 1 aprile 2000.

L'Autore

sergio pistoi è biologo molecolare e giornalista freelance. Collabora con riviste italiane e straniere tra cui «Le Scienze», «Scientific American» e «New Scientist». Per Telethon ha fondato il portale www.informagene.it, dedicato alla divulgazione della genetica.