

Medicina di precisione la nuova frontiera che ci allunga la vita

La ricerca mostra che i farmaci lavorano in modo selettivo e solo con mix e cure personalizzate affronteremo meglio le malattie: perché ognuno di noi è un **unicum** irripetibile

di **Eliana Liotta**

Ogni giorno, milioni di persone assumono pillole che non le aiuteranno. «I dieci farmaci più venduti negli Stati Uniti funzionano nel migliore dei casi in un paziente su quattro, nel peggiore in uno su 25», commenta su *Nature* Nicholas J. Schork, responsabile del reparto di Biologia umana all'Istituto californiano Craig Venter.

Groucho Marx ironizzava con qualche ragione: «L'ultima volta che sono andato dal dottore mi ha dato tante medicine che, una volta guarito, sono stato male per un mese intero».

Non si punti il solito dito contro Big Phar-

ma o la sanità incompetente. Il problema è che una molecola testata su qualcuno poi non va bene per un altro. «Gli ultimi 15 anni di ricerca sui genomi hanno rivelato che la stessa patologia in ogni individuo è diversa», spiega Carlo Alberto Redi, esperto di genomica funzionale e docente all'Università di Pavia. Siamo unici anche nell'ammalarci.

Fin qui ci siamo curati al meglio delle nostre possibilità, con rimedi progettati per il paziente medio. Ebbene, quest'epoca sembra destinata a chiudersi. Il futuro sarà delle terapie personalizzate e dei farmaci intelligenti. E medicina di precisione è il nuovo termine coniato per definire questo

Proiettati oltre

Corridori impegnati in una staffetta ai raggi X: il passaggio delle conoscenze è uno dei cardini nel progresso della scienza.

orizzonte di variabilità individuale, questa mutevolezza dei mezzi per aggredire una stessa patologia.

Barack Obama è il primo leader ad abbracciare la rivoluzione. A gennaio scorso ha

E i test genetici ci diranno se fare la scelta di Angelina Jolie

La rivoluzione dei farmaci intelligenti e delle cure "su misura" passa per l'archiviazione di dati delicatissimi, genetici e personali. «La cautela è d'obbligo», dice il biologo Carlo Alberto Redi, tra i relatori del simposio veneziano "The future of science", a settembre, e membro del comitato etico della Fondazione Veronesi, che sta elaborando un documento sulle cure del futuro, la medicina di precisione. «I test genetici saranno uno strumento molto potente per la diagnosi e la cura, a patto che siano affidati al lavoro degli spe-



cialisti. Guai alle analisi fai da te offerte direttamente ai consumatori da molte aziende». Che si fa, per esempio, quando alla valutazione di una predisposizione di una malattia non corrisponde una cura efficace? In teoria già oggi esistono test in alcuni centri specializzati per stabilire se si hanno mutazioni genetiche tipiche di demenze ereditarie. Conoscere un destino segnato può trascinare nella depressione, se non si dispone di strumenti per modificarlo. Per questo l'etica impone che prevenzione, diagnosi e cura viaggino affiancate.

Ma anche in questo caso si dovrebbe prevedere un supporto psicologico. Nell'ultimo anno, per esempio, lo I.e.o. ha introdotto un team che aiuta le donne dopo un test genetico: quest'anno un centinaio di pazienti sono risultate positive alla stessa analisi genetica che ha spinto Angelina Jolie a farsi togliere utero e tube di Falloppio, dopo la doppia mastectomia del 2013. «Ho una mutazione nel gene Brca1», aveva raccontato l'attrice sul *New York Times* a marzo scorso. «L'analisi ha stimato una probabilità dell'87 per cento per quanto riguarda un cancro al seno e un rischio del 50 per un cancro

ovarico. Ho perso mia madre, la nonna e la zia a causa del tumore». Svuotare il corpo per salvare il corpo? «La maggior parte delle pazienti da noi ha optato per l'intervento preventivo», racconta Ketti Mazzocco, psicologa allo I.e.o. «Non è detto che sia la soluzione migliore, diamo una consulenza decisionale, affianchiamo le donne in questa scelta difficile. Bisogna capire che a un certo punto un pezzo di corpo viene percepito come una sorta di bomba a orologeria: toglierlo significa eliminare la paura». Come ricorda Umberto Veronesi, «di fronte al rischio genetico di amma-



SPLU CONTRASTO

annunciato che nel 2016 stanzierà 215 milioni di dollari per cominciare a finanziare la "Precision Medicine Initiative": «Voglio che gli Stati Uniti diventino pionieri di una nuova era nel campo della salute. Il pro-

larsi, ogni persona deve soppesare i pro e i contro di un intervento, deve valutare l'impatto psicologico e fisico delle varie alternative e soprattutto deve essere informata di tutto ciò che si può fare in chiave preventiva».

Un domani, i prodigi della scienza forse eviteranno interventi drastici. Magari basterà prendere una pillolina intelligente, con pezzetti di materiale genetico capaci di zittire per tutta la vita il tratto di Dna difettoso. I temi etici resteranno cruciali. Ci vorrà un regolamento sovranazionale che garantisca la privacy. Soprattutto, ci vorrà la certezza che a vagliare le informazioni complesse su Dna ed epigenoma siano medici competenti.

E. L.

Creare una piattaforma virtuale con milioni di dati permetterà di confrontare gli esami, creando percorsi di terapia sempre più specifici ed efficaci

getto sulla medicina di precisione avrà lo scopo di trovare le migliori cure possibili per malattie importanti come il cancro o il diabete».

Database mondiale della salute. Che cosa accadrà? Chi si ammala farà una batteria di analisi, inclusi i test genetici. I risultati saranno inseriti in un database mondiale gigantesco e comparati alle storie cliniche raccolte, in modo da scegliere il trattamento più efficace per quel determinato paziente, in base al sesso, al gruppo etnico, alle peculiarità genetiche. «La grande scommessa è la digitalizzazione», spiega Umberto Veronesi, che con la sua fondazione (e le fondazioni Cini e Tronchetti Provera) dedicherà proprio alla me-

dicina di precisione l'undicesima edizione di "The future of science", in programma dal 17 al 19 settembre all'isola di San Giorgio a Venezia. «La medicina è già digitalizzata di fatto: pensiamo alle radiografie e ai vari esami. Se noi archiviamo referti e analisi di tutti i pazienti, creiamo una banca dati enorme, con miliardi e miliardi di informazioni che potranno essere consultate per indagare sulle patologie come per testare i farmaci. Prima era immaginabile, ma questo enorme archivio elettronico farà parte del nostro futuro».

Non a caso il progetto di Obama prevede che un milione di volontari donino alla scienza il proprio genoma da sequenziare. Sarà il primo mattone di una piattaforma virtuale che vedrà al lavoro bioinformatici, genetisti, esperti di statistica. In Gran Bretagna si fa qualcosa di simile: il 100,000 Genomes Project, finanziato con soldi pubblici, ha l'obiettivo di raccogliere i dati genetici di 100 mila inglesi entro il 2017.

Si colpisce la singola cellula malata. I costi sono diminuiti di oltre un milione di volte rispetto all'inizio del Millennio,



quando il genoma umano fu sequenziato per la prima volta. L'aver decifrato il "manuale di istruzioni" di un essere umano è stato un evento, scientifico e culturale, di impatto epocale. Certo, c'è molto da interpretare, ma aver compreso come alcuni geni identificati agiscono e interagiscono rende impossibile proseguire sulla scia delle vecchie pratiche.

«Noi riusciamo già a esplorare il contenuto di Dna addirittura della singola cellula malata», ricorda Veronesi. È routine in campo oncologico. «Grazie alla biologia molecolare e al processo chiamato tipizzazione, si identificano le specifiche alterazioni genetiche del tumore al seno, in modo da aggredirlo con la terapia più efficace», continua Redi. Per esempio, una paziente con alti livelli di Her2 (all'incirca un caso su quattro) avrà maggiori probabilità di guarigione assumendo anticorpi monoclonali che riconoscono proprio quella proteina più che con le chemioterapie standard».

Un altro caso eclatante su tutti. «I malati di leucemia mieloide cronica avevano fino a poco tempo fa una probabilità di sopravvivenza a cinque anni del 18 per cento: meno di uno su cinque», scrive il genetista Edoardo Boncinelli nel suo libro *Homo faber* (Baldini&Castoldi). «Oggi, un farmaco capace di riconoscere solo le cellule tumorali, inibendo la produzione della proteina anomala all'origine di questo tipo di leucemia, l'ha in un solo colpo portata a oltre l'80 per cento: quattro su cinque!».

Quando si individua un bersaglio è più semplice trovare i proiettili per centrarlo. Sempre più ci cureremo con farmaci basati su proteine o su frammenti di Dna e

Rna, ossia su sostanze in grado di penetrare nel nucleo cellulare e modificare l'espressione, ossia l'attività, di uno o più geni. Il domani è delle biotecnologie, che daranno soluzioni su come intervenire sul Dna, ed è dell'ingegneria molecolare, l'arte di "progettare" nuovi geni, che vadano a sostituire quelli difettosi.

Prevenzione con farmaci biotech. Il fatto è che non basta decifrare il Dna per una medicina della persona. «Ciò che siamo e ciò di cui ci ammaliamo non è tutto determinato dai geni», spiega Redi. «Il modo in cui funzionano è influenzato da un insieme di modificazioni chimiche che prendono il nome di epigenetica». Per intendersi: il filamento di ben due metri di Dna si snoda identico all'interno del nucleo di ogni cellula, ma non si esprime allo stesso modo nel naso e nel cervello, altrimenti avremmo cellule olfattive mischiate a neuroni. Lo stesso avviene per la predisposizione a una patologia ereditata di genitori: può concludersi o restarsene silente per tutta la vita.

Una patologia ereditaria può manifestarsi o restare silente tutta la vita anche a seconda dello stile di vita, dello sport, dell'alimentazione

I geni si accendono e spengono come lampadine e lo fanno in seguito a reazioni chimiche. «La cosa interessante è che in molti casi queste reazioni sono una risposta diretta a stimoli ambientali, come l'alimentazione, l'attività fisica, il fumo e l'alcol», continua Redi. È stato provato, per esempio, che un eccesso di grassi alimentari addormenta i geni che codificano i recettori della melanocortina, un ormone che agisce sul cervello spegnendo il senso di fame. Un deficit della sua attività aumenta l'appetito e porta al sovrappeso. Come scrisse il biologo Jean Rostand, «siamo doppiamente unici, a causa della nostra collezione cromosomica e a causa della nostra avventura personale». Per

Su misura

I farmaci biotech saranno sempre più tarati sulla singola persona: di questo si discuterà alla undicesima edizione di "The future of science", dal 17 al 19 settembre all'isola di San Giorgio, Venezia (www.thefutureofscience.org).

quel che abbiamo ereditato e per come abbiamo vissuto. Se il Dna è la schiavitù, l'epigenoma è la libertà. Sono concetti che toccano la nostra essenza, e anche gli scienziati devono tenerne conto. Non per nulla l'iniziativa lanciata da Obama incrocerà i dati genetici di un milione di americani con le informazioni dettagliate sul

loro stile di vita e la loro salute: sarà una ricerca unica per scandagliare i legami tra Dna, ambiente e malattie. E ne verranno nuove indicazioni sul fronte della prevenzione.

Si saprà come nutrirsi in base al proprio profilo genetico, forse che sport praticare. I farmaci biotech faranno il resto, frenando a monte l'espressione di quei geni che predispongono al colesterolo alto piuttosto che al diabete.

Non soccomberemo più ad alcun morbo? «I galoppanti progressi della diagnostica e dei presidi terapeutici fanno ritenere che entro questo secolo non esisteranno più malattie incurabili», scrive Boncinelli.

Si vivrà, e si vivrà. I nichilisti forse contempleranno il suicidio, come lo scienziato delle *Particelle elementari* di Michel Houellebecq dinanzi allo scenario di un'umanità nuova, manipolata geneticamente. Ma il nichilismo è un orizzonte filosofico. Difficile dividerlo con una madre che si vede strappare il figlio da un destino segnato, difficile raccontarlo al quarantenne divorato da un tumore. L'istinto di sopravvivenza è più coriaceo delle teorie, nella storia di questo mondo. E la scienza lo incarna, avanti per la sua strada, irta di interrogativi ma in cammino.

4- continua

© RIPRODUZIONE RISERVATA