

## DALLA SCOPERTA DEL DNA AD OGGI: LA MEDICINA DENTRO AL GENOMA<sup>1</sup>

Nota del s.c. ELENA CATTANEO (\*) e del m.e. ORSETTA ZUFFARDI (\*\*)

(Adunanza del 23 giugno 2016)

In passato, l'approccio al paziente si basava sulla storia clinica e sulla risposta ai trattamenti farmacologici. Oggi invece la definizione delle basi molecolari della malattia è preliminare all'identificazione di nuove strategie terapeutiche basate sulla specifica alterazione di quel gene o sul ruolo del gene in quel certo tessuto o organo. Se la genetica è stata in passato il fanalino di coda della medicina, paradossalmente oggi è la medicina a dipendere dalla genetica, appunto la medicina dentro al genoma.

Di fatto con le nuove modalità di sequenziamento del DNA che permettono di sequenziare interi genomi a bassi costi è diventato usuale cercare l'alterazione del genoma causativa della malattia, almeno per disordini a base strettamente genetica o per disordini cosiddetti multifattoriali dove la genetica svolge comunque un ruolo primario. Nonostante la disponibilità di laboratori dedicati al sequenziamento del DNA, l'interpretazione delle varianti rimane non banale. Infatti ciascun individuo sano contiene nel suo DNA centinaia di varianti il cui ruolo nella salute o nella malattia non è tuttora chiaro. Per superare questa difficoltà, il DNA del soggetto indice (cioè quello malato) viene sequenziato con quello dei genitori o di altri fratelli sia sani che malati. Le varianti identificate nel soggetto malato ma non nei genitori sani o le

---

(\*) Università degli Studi di Milano, Italia. E-mail: elena.cattaneo@unimi.it

(\*\*) Università degli Studi di Pavia, Italia. E-mail: orsetta.zuffardi@unipv.it

<sup>1</sup> Sintesi dell'intervento.

varianti che sono presenti su ambedue gli alleli nel soggetto malato e su un singolo allele nei genitori sani diventano varianti candidate ad essere causative della malattia. L'ipotesi di gene "candidato" viene avvalorata attraverso la consultazione di database dedicati che indicano la frequenza della variante nella popolazione sana (tanto più è rara, tanto più è probabilmente causativa), le conseguenze sulla proteina codificata dal gene con la variante, e altri dati utili a definire se la variante abbia o meno un ruolo nella malattia in esame. Le varianti che interessano regioni genomiche che non codificano per proteine sono comunque di più difficile interpretazione.

Allo stato attuale, la conoscenza dell'alterazione genomica causativa sta aprendo le porte ai trattamenti per una serie di malattie, fra le quali le malattie tumorali. Una copia non alterata del gene può essere introdotta in una persona, di solito per mezzo di un vettore virale o il gene alterato può essere silenziato prevenendone la trascrizione. Addirittura, esperimenti su animali fanno sperare che i disturbi genetici potranno essere riparati nell'utero, in modo che il neonato nasca libero da malattia.

Inoltre, la terapia genica potrà permettere di trattare anche alcune infezioni virali, utilizzando il DNA virale per indurre l'organismo a creare gli anticorpi monoclonali per combattere l'agente patogeno.

La terapia genica rimane comunque un percorso medico costoso che richiederà nuovi modelli etici affinché questa procedura non sia aggio di poche classi sociali o di pochi paesi con sistemi sanitari equi.