

# Ci cureremo con l'esposoma

L'ultima frontiera delle terapie personalizzate: decifrare le reazioni del Dna all'ambiente

GENETICA

FABIO DI TODARO

**A**porre le basi della medicina del futuro (e del nostro presente) fu Renato Dulbecco, nel 1989. Toccò a lui, dopo aver vinto il Premio Nobel, lanciare la nuova sfida: decifrare l'intero patrimonio genetico umano.

Ci vollero un decennio, tre miliardi di dollari e la rivalità tra il consorzio pubblico Human Genome Project e la società privata Celera Genomics, (con l'impegno di un migliaio di ricercatori) e finalmente il progetto cominciò a dare i suoi risultati: quantitativi e qualitativi. Dalla pubblicazione del lavoro preliminare, nel 2000, a oggi, la genetica ha svelato un nuovo universo, lasciando un po' alla volta il posto alla genomica: dall'analisi dei singoli geni allo studio del Dna nel suo complesso, come un vero e proprio sistema.

Strappare informazioni da un libro lungo 24 mila geni e con circa tre miliardi di paia di basi azotate (adenina, timina, guanina e citosina) è diventata la nuova sfida della medicina. Che, nel campo, si è data anche un aggettivo sempre più popolare (anche se non sempre così chiaro): «personalizzata». Sia nella diagnosi sia nel trattamento. Se in passato si partiva da una verità accertata su larga scala e riconducibile all'individuo, oggi il percorso è opposto. L'indagine prende avvio dalle più lievi differenze del singolo per scoprire e curare patologie solo sulla carta universali, ma, in realtà, non sempre manifeste,

Paolo Marchetti  
Oncologo

**RUOLO:** È DIRETTORE DELL'UNITÀ OPERATIVA DI ONCOLOGIA MEDICA DELL'OSPEDALE SANT'ANDREA DI ROMA E PRESIDENTE DELLA SOCIETÀ DI MEDICINA PERSONALIZZATA

nonostante l'analoga composizione genetica di base.

«Il fenomeno accade perché sulle malattie incide, in modo incostante, una componente ambientale non sempre nota e controllabile - spiega Elia Stupka, co-direttore del Centro di genomica traslazionale e bioinformatica dell'Ircs San Raffaele di Milano -. Ci vuole, quindi, un nuovo approccio, che garantisca diagnosi e terapie specifiche grazie anche allo sviluppo tecnologico. Dell'ambiente, poi, stiamo scoprendo nuovi aspetti: quando conosceremo l'esposoma di un individuo - i rapporti tra la persona e l'habitat - diagnosi e terapia si avvicineranno ulteriormente e diventeranno esclusive per ciascun individuo».

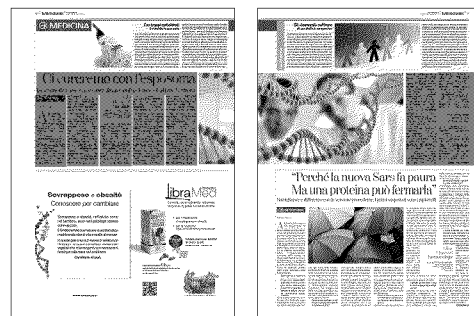
Prima di scoprire la mappa del genoma umana la comunità scientifica era concorde nel pensare che attraverso i singoli geni sarebbero state individuate le cause e i rimedi delle malattie più studiate: oltre i tumori, il diabete, le patologie croniche e quelle neurodegenerative. Il parziale crollo di questa aspettativa ha quindi spostato l'attenzione sulla variante ambientale. Il futuro è dunque rivolto alla rilevazione di tutte le sostanze - chimiche e fisiche - con cui ogni individuo risulta a contatto durante la vita, da quando si trova nel grembo materno fino alla terza età: attraverso l'aria, la dieta e i farmaci. Ecco spiegato

cos'è l'esposoma. Dall'analisi di tutte queste molecole e dal confronto con campioni di sangue e urine - è l'idea dell'Unione Europea che da pochi mesi ha deciso di avviare gli ambiziosi progetti «Exposomics» e «Helix» - si potrà perciò avere una scheda completa dei biomarcatori attraverso i quali valutare variazioni genetiche, epigenetiche e metaboliche nell'uomo, e non soltanto.

Se questo è lo scenario, per il momento ci si deve accontentare del bilancio del primo decennio di approccio personalizzato alla medicina. «Se alla genetica si chiedeva di individuare gli errori che innescano le malattie a trasmissione ereditaria, già oggi si raccolgono molte informazioni per riconoscere i rischi e le potenzialità di ogni individuo», sostiene Paolo Marchetti, direttore dell'Unità operativa complessa di oncologia medica del-

l'ospedale Sant'Andrea di Roma e presidente della Società italiana di medicina personalizzata (Simep). Non mancano i primi esempi di successo, registrati dopo aver identificato i bersagli specifici. È grazie a questo metodo che è in parte cambiata la terapia tumorale: non più unicamente affidata ai chemioterapici, ma sempre più spesso realizzata con farmaci a base di anticorpi monoclonali oppure biotecnologici. Tra le neoplasie più diffuse, oggi esistono diverse alternative per la cura del cancro al seno, al polmone, del melanoma, del sarcoma intestinale, della leucemia linfoblastica acuta e mieloide cronica.

«Lo scopo della medicina personalizzata - prosegue Marchetti - è quello di individuare i polimorfismi del Dna e associarli a una malattia, in modo da poter identificare i soggetti a rischio e avviare campagne di prevenzione mirate. Ma non soltanto: la farmacogenomica si pone l'obiettivo di individuare i geni target da colpire con le terapie del futuro». Quest'ultimo è il risvolto curativo, che nasconde però un'insidia: per le case farmaceutiche e, di ri-



flesso, per i pazienti. Se da un lato è opinione diffusa che il mercato dei «blockbuster» è ormai agli sgoccioli, d'altra parte c'è il rischio che i trattamenti di tipo mirato comportino un inevitabile aumento dei costi di produzione.

Si moltiplicano, quindi, le iniziative per mantenerli sotto controllo anche in presenza di fasce ridotte di utenti. Chiosa Stupka: «Le aziende stanno lanciando sul mercato anche

#### GLI SCENARI

### Sarà rivoluzionata anche la logica della prevenzione

farmaci via via più economici». Ecco, perciò, l'ennesima sfida: individuate le popolazioni a rischio e i campioni da trattare, i percorsi diagnostici e terapeutici diventano altamente specifici e sofisticati. Un impegno crescente per i medici e allo stesso tempo un aggravio per i sistemi sanitari. Ma sembra non esserci alternativa: già oggi un test del Dna, effettuato su un campione di saliva o di sangue, può cambiare la storia di una malattia.

**Twitter @fabioditodaro**