


DOSSIER
Dagli ospedali alla società: i temi in discussione alla conferenza «The Future of Science»

Giulio Cossu, Joseph Costello e Giovannella Baggio sono tra i protagonisti della conferenza «The Future of Science»: in queste pagine raccontano, da tre diverse prospettive, come la medicina di precisione stia diventando uno scenario concreto, dopo anni di ricerche e di progetti. Le cure personalizzate - ritagliate sulla conoscenza sempre più profonda del Dna e dei suoi meccanismi - sono destinate a cambiare per sempre le idee di malattia e terapia. Non solo ci sarà un ripensamento globale dell'approccio degli specialisti, a partire dalla prevenzione e dalle diagnosi, ma si



dovrà rivedere l'edificio dei sistemi sanitari e, quindi, l'organizzazione degli ospedali. Stiamo entrando nell'era della «Big data biology», la biologia basata su grandi masse di dati, come spiega Edward Dove nella pagina precedente, e di conseguenza la ricerca si pone nuovi obiettivi e allo stesso tempo solleva problemi inediti: la sfida è conciliare la gestione di informazioni sensibili, i diritti degli individui e la necessità di effettuare studi epidemiologici altrimenti impossibili. Non c'è dubbio che la medicina di precisione cambierà anche molti aspetti delle nostre società.


L'EVENTO/1

MARCO PIVATO

«**S** spesso le malattie progrediscono più velocemente della ricerca». È un monito la citazione di Giulio Cossu, esperto di medicina rigenerativa all'Università di Milano e Manchester, che sabato discuterà le prospettive della medicina di precisione in occasione di «The Future of Science». «La medicina rigenerativa oggi: successi, speranze e clamore mediatico»: è questo il titolo del suo intervento per fare il punto su ciò che conosciamo delle capacità dell'organismo di riparare gli organi, tra verità e falsi miti.

Se il corpo avesse possibilità illimitate di autoriparare le lesioni ai propri tessuti, sia indotte accidentalmente - come per un trauma o anche un infarto - sia indotte da motivi ancora in parte sconosciuti - come accade con l'Alzheimer, il Parkinson o la Sla - allora l'uomo potrebbe, forse, vivere per sempre. Ovviamente sappiamo che non è così, ma sappiamo anche che l'organismo possiede cellule molto speciali, le «staminali», in grado di sostituirsi alle cellule vecchie o danneggiate per ripristinare la funzione di un tessuto ormai inservibile.

Da quanto sono abili le staminali di ciascun organo di-

Il corpo sa autoripararsi ma a volte i rischi superano i vantaggi

Dalle staminali una strada contro tumori e Alzheimer

«perenni». I vantaggi degli uni sono gli svantaggi degli altri: «Quando un tessuto è particolarmente abile a ripararsi, come la pelle - dice il professore - significa che le sue cellule sanno replicarsi facilmente e guarire lesioni, ma ciò aumenta la probabilità di errori a carico del Dna e quindi le probabilità di incorrere in malattie». Come per esempio i tumori, che spesso sono generati proprio da danni al Dna, più frequenti in cellule che si dividono continuamente: un piccolo errore, che chiamiamo «mutazione», viene mantenuto anche nelle copie successive - come un refuso che non viene corretto a

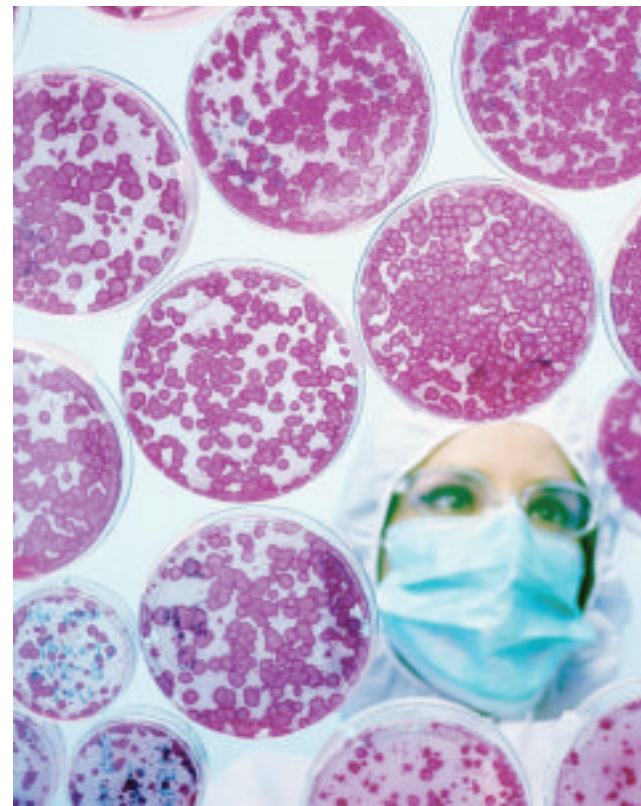
una nuova edizione del testo -, si somma poi ad altri errori e con il tempo può trasformare la cellula da sana a cancerosa.

Bocca, apparato respiratorio ma anche intestino sono rivestiti da tessuto epiteliale: tutti organi dove, in effetti, i tumori non sono affatto rari. Diversa la situazione del fegato, pure composto da epitelio, le cui cellule normalmente non si dividono ma possono farlo in seguito a un danno. Diversamente, tessuti pressoché «inerti» rispetto alla rigenerazione, come quelli di cuore, muscoli o cervello, sono scarsamente capaci di ripristinare i danni acquisiti nel corso della

vita. «Non è un caso - continua Cossu - che raramente rileviamo tumori a livello di cuore, muscoli o cervello. Piuttosto i tumori del cervello - precisa - provengono dalle cellule di supporto, come le gliali, e quasi mai dai neuroni».

Ecco, quindi, la lezione del professore: gli organi abili a ripararsi si rigenerano e durano nel tempo, ma correndo il rischio che, a ogni sostituzione delle proprie cellule danneggiate, qualcosa vada storto. Al contrario gli organi «perenni», proprio perché possiedono staminali «dilettanti» - come le chiama il professore - corrono meno il rischio di tumori,

Tessuti e proprietà di «autoriparazione» variano molto da organo a organo



ma sono poco capaci di sostituire le cellule anziane o danneggiate. Così, invecchiando, il cervello perde in memoria e brillantezza e il cuore, negli anni, si stanca, in mancanza di

staminali in panchina che dia il cambio ai cardiociti prossimi alla «pensione».

Questa è la legge di natura. Sta ora ai ricercatori studiare come intervenire sui meccani-

Giulio Cossu Embriologo

RUOLO: È PROFESSORE DI ISTOLOGIA ALL'UNIVERSITÀ DI MILANO E DI MEDICINA RIGENERATIVA ALLA UNIVERSITY OF MANCHESTER

pendono però sia benefici sia svantaggi. Il seminario medico-divulgativo di Venezia, che nei suoi appuntamenti annuali mantiene sempre uno sguardo sulle opportunità del futuro, darà dunque spazio anche all'analisi dei meccanismi genetici che regolano la «staminalità» delle cellule, concentrandosi sulla linea di confine che separa rischi e opportunità. Ne sa qualcosa proprio Cossu, tra i maggiori esperti di medicina rigenerativa, perché tocca con mano, ogni giorno, i limiti della capacità rigenerativa delle cellule, pur diversi da tessuto a tessuto, per ogni individuo. Ma proprio da questa consapevolezza - spiega - si può partire per progettare i nuovi obiettivi della ricerca e della cura personalizzata in molte malattie.

Cossu sottolinea la partizione dei tessuti in due categorie: quelli che sanno rigenerarsi continuamente molto bene, e che un famoso studioso italiano del XIX secolo, Giulio Bizzozzero, definì «labili», e quelli che possiedono meno o quasi per niente questa caratteristica, definiti

“I farmaci del futuro saranno studiati anche per le donne”

Oggi sono spesso mirati sui maschi


L'EVENTO/3

VALENTINA ARCOVIO

«**È** aumentato l'interesse per la medicina di genere, ma siamo lontani dal recuperare gli oltre 40 anni di studi concentrati su un solo sesso». A fare il punto su questa dimensione ancora giovane della medicina è Giovannella Baggio, docente della prima cattedra italiana di Medicina di Genere all'Università di Padova, in un intervento che si terrà dopodomani a «The Future of Science».

Cosa si intende per medicina di genere?

«È una «nuova» dimensione che concentra l'attenzione sull'influenza del sesso e del genere e su terapia, diagnostica e prevenzione delle malattie in tutti i campi. Nel mio lavoro di internista mi devo ogni giorno chiedere di fronte ad un signore ammalato con una particolare malattia se debba cercare gli stessi sintomi, richiedere gli stessi

esami, dare le stesse medicine della signora della porta accanto con la stessa malattia».

Qual è il campo in cui sono stati fatti più progressi?

«È probabilmente la cardiologia: gli specialisti hanno capito ad esempio che i sintomi con cui si manifesta un infarto sono diversi fra uomini e donne. I primi presentano il caratteristico dolore al braccio sinistro e al petto. Mentre nelle donne ci sono sintomi atipici: stanchezza, mancanza di respiro, dolore al collo o all'addome. Così capita che le donne con le coronarie alterate non ricevano i trattamenti adeguati perché non si arriva tempestivamente alla diagnosi corretta».

Giovannella Baggio Endocrinologa

RUOLO: È PROFESSORSA DI MEDICINA DI GENERE ALL'UNIVERSITÀ DI PADOVA

Queste differenze si ripercuotono anche sulle terapie?

«Purtroppo sì. Uomini e donne metabolizzano i farmaci in modo diverso. Ad esempio Ace-inibitori e calcio-antagonisti prescritti contro l'ipertensione hanno più effetti collaterali per le donne. Per questo, quando si prescrive un farmaco, bisognerebbe tenere conto del sesso del paziente».

A cosa si deve l'ignoranza?
«Le ricerche sono state con-

Un approccio più umano e rispettoso: come cambierà il rapporto medico-paziente

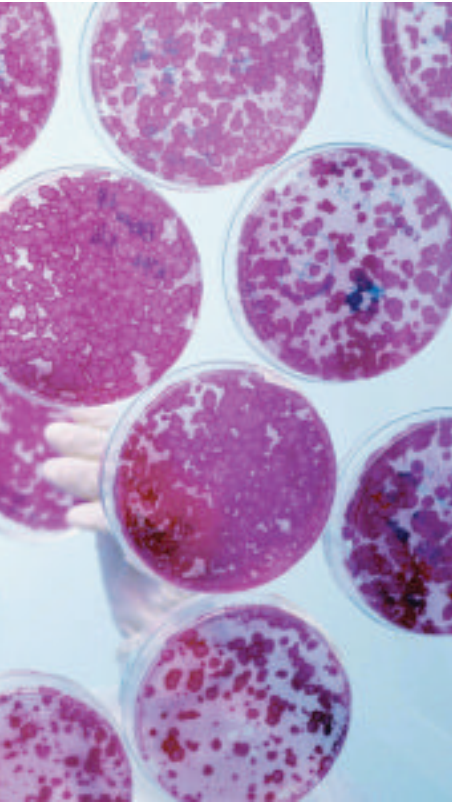
UMBERTO VERONESI
SEGUE DA PAGINA 27

La riduzione drastica dei costi e dei tempi per ottenere un profilo genico ha aperto le porte alla genomica nella cura e nella prevenzione. Si tratta ora di archiviare elettronicamente la mole immensa di dati raccolti per condividerli e renderli consultabili, sia clinicamente per la ricerca della terapia giusta, sia scientificamente per lo studio di nuovi farmaci. Va sottolineato che la rivoluzione che ne nascerà non sarà solo digitale: culturalmente dobbiamo accettare che la genomica sarà sempre più

invasiva nella medicina e diventerà raro curare una malattia senza conoscere i dati del malato. E non solo il suo Dna, ma anche le abitudini di vita (se fuma o no, se beve molto alcol, quale regime alimentare segue, se fa vita sedentaria o pratica attività fisica). Si pone dunque un problema etico e giuridico, prima di tutto, che rende fondamentale che la medicina di precisione si sviluppi in accordo con la società e non come processo autonomo. Si pone inoltre un problema di riorganizzazione dei sistemi sanitari e in particolare degli ospedali, dove oggi si cura ancora consultando i già citati



protocolli. Questo, però, non deve spaventare: personalizzare non significa che non esisteranno più regole e vigerà il solo arbitrio del singolo ospedale o del singolo medico. Ciò che sparirà è l'omogeneizzazione delle terapie. Sono convinto che questa evoluzione faciliterà anche la costruzione di una medicina più umana. La nuova applicazione delle tecnologie ottimizza i tempi e il contenuto tecnico del lavoro medico, lasciando più tempo e spazio alla medicina della persona, che è sorella della medicina di precisione. Il medico, con meno ossessione del «fare», avrà più tempo per dialogare con il paziente e conoscerlo profondamente, con le sue aspettative e il suo progetto di vita che nessun superarchivio potrà mai raccontare.



FRANCESCO TOMASINELLI/CORBIS

smi della «bilancia» tra rigenerazione e conservazione, così importante per capire l'incidenza delle malattie più frequenti e gravi: tumori e patologie neurodegenerative.

dotte prevalentemente sul sesso maschile e i risultati sono stati traslati sulla donna, senza tenere conto delle differenze biologiche».

Per rimediare bisognerebbe ricominciare tutto da capo?
«Non del tutto. Bisognerebbe riprendere in mano i dati degli studi e analizzarli nuovamente, tenendo conto delle differenze di genere. Questo, però, probabilmente non conviene alle case farmaceutiche, più preoccupate di scoprire che i loro farmaci possono non essere indicati per più di metà della popolazione mondiale».

Qual è il settore che trascura di più le differenze di genere?

«L'oncologia. Basta pensare che le donne sono poco presenti negli studi clinici sulle terapie antitumorali dei tumori che non riguardano l'apparato riproduttivo. Anche gli animali da test sono prevalentemente maschi. Di conseguenza alcuni farmaci efficaci sull'uomo lo sono in modo differente sulle donne. La disparità è evidente anche nelle diagnosi. Si pensa erroneamente che il tumore del colon retto sia più diffuso negli uomini. In realtà non è così. Solo che il tumore del colon retto nelle donne si sviluppa in media cinque anni più tardi rispetto agli uomini e si localizza in tratti differenti».

Sono solo le donne a pagare il prezzo di questo «deficit»?

«No. Ci sono patologie erroneamente considerate femminili, che colpiscono anche gli uomini, come l'osteoporosi. Sono pochi gli studi sui maschi e quindi quelli che fratturano il femore hanno una mortalità più elevata. Anche la depressione, poi, per loro, è una patologia trascurata. È perciò tempo che tutte le specialità vengano declinate per genere».

L'EVENTO/2

NICLA PANCIERA

Non tutto è già scritto nelle quattro basi del Dna, come qualcuno pensava agli inizi del Progetto Genoma. Ce lo insegna l'epigenetica, che studia le modificazioni nell'espressione dei geni - vale a dire nel fenotipo - che non sono dovute a cambiamenti nella sequenza dei nucleotidi, ma ad alterazioni della sua accessibilità e del suo utilizzo e che sono trasmissibili alle cellule figlie. I principali meccanismi epigenetici sono le modificazioni degli istoni, le proteine attorno cui il Dna è avvolto, e la metilazione, il processo che consiste nell'aggiunta di un gruppo metile ad un gene che viene così «spento».

«L'epigenetica è l'interfaccia tra genoma e ambiente: cambiamenti epigenetici possono essere dovuti a vari fattori comportamentali, alimentari, ormonali e chimici, come alimentazione, attività fisica, fumo e alcol. Fino ad una decina d'anni fa esistevano due tipi di laboratori: di genetica e di epigenetica. Procedevano in parallelo. Oggi sappiamo che è necessario fondere i due approcci, perché la doppia prospettiva - genetica ed epigenetica - è intimamente connessa e possiamo capire l'una attraverso

Joseph Costello Neurologo

RUOLO: È PROFESSORE DI CHIRURGIA NEUROLOGICA E NEURO-ONCOLOGIA MOLECOLARE ALLA UNIVERSITY OF CALIFORNIA - SAN FRANCISCO

l'altra e l'uomo attraverso entrambe», spiega Joseph Costello del dipartimento di chirurgia neurologica alla University of California at San Francisco e che domani terrà la «Airc Lecture» a «The Future of Science».

È quindi chiaro che è sbagliato puntare il dito solo contro le mutazioni del Dna, perché nel dare origine alla patologia tumorale intervengono anche le alterazioni nella regolazione della sua trascrizione. E la «terra» in parte inesplorata del legame tra genetica ed epigenetica è quella in cui bisogna avventurarsi oggi, secondo lo scienziato, per bloccare il processo tumorale stesso. «Una mutazione genetica può dare il via alla patologia, ma nella sua evoluzione quale ruolo hanno i difetti epigenetici che ne conseguono? Al momento della diagnosi, quando il tumore ha alterato l'ambiente e i tessuti, un intervento genetico servirà a bloccare le cellule tumorali o mi dovrò concentrare sulla programmazione epigenetica? E a queste domande che cerchiamo di rispondere».

Il Dna non basta: le malattie dipendono da come si attiva È l'epigenetica l'ultima frontiera per le diagnosi e le cure



centinaia di milioni di cellule di cui indagare profilo epigenetico e mutazioni genetiche. Una volta che avremo le mappe degli epigenomi di riferimento, la riprogrammazione epigenetica sarà uno strumento potentissimo di cura».

Le prime ricadute cliniche sono già evidenti. Se in caso di diagnosi di glioma le analisi molecolari come la ricerca della metilazione del gene Mgmt, uno dei «marker» di prognosi più consolidati, sono di routine, «quest'estate c'è stato un cambiamento radicale in termini di diagnosi dei gliomi diffusi di basso grado grazie a due studi sul «New England Journal of Medicine», uno dei quali condotto da noi», dice Costello.

Si tratta del superamento dell'esame istopatologico per

la caratterizzazione dei tumori in favore di un'analisi molecolare genetica e, appunto, epigenetica. «Mutazione di Idh, codelezione 1p/19q e mutazioni di Tert: queste tre alterazioni sono sufficienti per definire dei sottotipi di neoplasie gliali - aggiunge -. Potremmo quindi dire al paziente la gravità del tumore, il trattamento e la prognosi». Questi biomarcatori sono e saranno target di farmaci, da valutare in trial clinici «i cui risultati preliminari spero di commentare nel prossimo futuro», perché - ammette Costello - «lavoriamo sodo per creare in laboratorio modelli di cancro. Ma sarà la sperimentazione clinica a dirci se le nostre soluzioni funzionano». È una svolta decisiva e non interesserà solo la cura del cancro.