

# Genoma, la rivoluzione entra in casa

*La nuova era, quella della terapia personalizzata, del farmaco intelligente che colpisce solo il bersaglio voluto, dell'applicazione della genetica alle malattie di massa è già cominciata*

CRISTIANA PULCINELLI

Caterina ha 40 anni e le è stato diagnosticato un tumore al seno. Potrebbe cavarsela con l'intervento chirurgico e la radioterapia locale, oppure potrebbe aver bisogno di una chemioterapia e di una cura ormonale. Per decidere quale strategia adottare, il medico si basa su alcuni parametri: la grandezza del tumore, l'età della paziente, lo stato dei suoi linfonodi... L'analisi di questi dati però dà una risposta imperfetta. Il che vuol dire che Caterina potrebbe aver bisogno di una chemioterapia che non le viene praticata o, al contrario, potrebbe prendere farmaci che provocano gravi effetti collaterali senza una valida ragione. Da oggi però le cose possono cambiare. Attraverso un'analisi dell'attivazione dei geni in un frammento del tessuto tumorale, il medico potrebbe sapere che tipo di tumore ha colpito Caterina e quale sarà la sua prognosi con una notevole precisione. Sulla base di queste informazioni, potrebbe quindi prescrivere una cura disegnata sul profilo della sua paziente. Non stiamo parlando di fantascienza, ma di uno studio pubblicato sull'ultimo numero della prestigiosa rivista medica «New England Journal of Medicine». È uno studio che contiene una novità: i ricercatori non hanno analizzato i geni del tumore al seno di 295 pazienti, ma sono andati a guardare l'espressione di quei geni, ossia quali geni di quel tumore erano «accesi» e quali «spenti». Così facendo hanno visto che l'attività di una settantina di geni era strettamente correlata alla prognosi della malattia. A seconda di come quei geni lavorano, in sostanza, le donne hanno una buona o una cattiva probabilità di guarigione. Si può capire da questo esempio qual è la rivoluzione culturale, il cambiamento di prospettiva radicale che si è prodotto nel campo della genetica durante l'ultimo anno? La nuova era, quella della terapia personalizzata, del farmaco intelligente che colpisce solo il bersaglio voluto, dell'applicazione della genetica alle malattie di massa è già cominciata, prima ancora che ce ne accorgessimo. Ma, accanto a questo fenomeno, nel corso degli ultimi mesi un'inaspettata accelerazione della ricerca ha fatto balzare il patrimonio genetico al centro della scena scientifica. È per questo che, nonostante l'annuncio della decifrazione dell'intero Dna di un essere umano risalga a febbraio 2001, il 2002 ci sembra si

possa definire l'anno del genoma. Dalla bozza al testo definitivo. In primo luogo c'è da dire che l'annuncio del 2001 riguardava una prima bozza del sequenziamento del patrimonio genetico umano. Da quel momento scienziati in tutto il mondo hanno cominciato a lavorare all'assemblaggio finale. Si è calcolato che l'intera sequenza del Dna dovrebbe essere completata nella primavera del 2003. A settembre 2002, tuttavia, oltre il 90% aveva già assunto la forma definitiva, ovvero i vari pezzi erano stati messi insieme nello stesso ordine nel quale sono presenti nelle nostre cellule, senza salti e con un'accuratezza che supera il 99,9%. Abbiamo dunque per le mani una versione pressoché definitiva del «manuale di istruzioni per la vita», in esso troviamo tutto ciò che serve per la «costruzione» di un essere umano. Oggi sappiamo che questo «manuale», presente in ogni singola cellula, contiene da 30 a 35 mila geni (un numero più piccolo di quello che ci si aspettava). E che è composto da una serie di tre miliardi di lettere: a metterle tutte di seguito riempiremmo 6000 volumi dell'Enciclopedia Britannica. Topi, zanzare e riso. La ricerca genetica ha subito nel corso di quest'anno un'accelerazione notevole, spinta probabilmente dai buoni risultati del progetto genoma umano. Nel corso del 2002 si è giunti ad alcuni risultati così significativi da essere stati inseriti nella lista delle dieci scoperte più importanti dell'anno stilata dalla prestigiosa rivista scientifica «Science». Il primo risultato è il sequenziamento del Dna del parassita che causa la malaria e della zanzara che lo trasmette. Le due ricerche, pubblicate su «Science» e «Nature», hanno un indiscutibile valore teorico, ma anche un possibile e auspicabile valore pratico: la malaria è al secondo posto nella lista delle malattie infettive che uccidono di più e le armi che nel ventesimo secolo erano state trovate per combatterla si sono spuntate nel corso del tempo. Or-

Un'inaspettata accelerazione della ricerca ha fatto balzare la questione al centro della scena scientifica

mai le zanzare sono resistenti a quasi tutti gli insetticidi e il plasmodio ha sviluppato delle resistenze al farmaco principale contro la malaria, la cloroquina, che quindi non ha quasi più effetto sugli ammalati. Lo studio del genoma di zanzara e parassita ha mostrato però che le resistenze sono dovute alla modificazione di alcuni geni. Si potrebbe quindi sperare in una terapia genica per affilare di nuovo le armi contro questa malattia che uccide un milione di persone ogni anno.

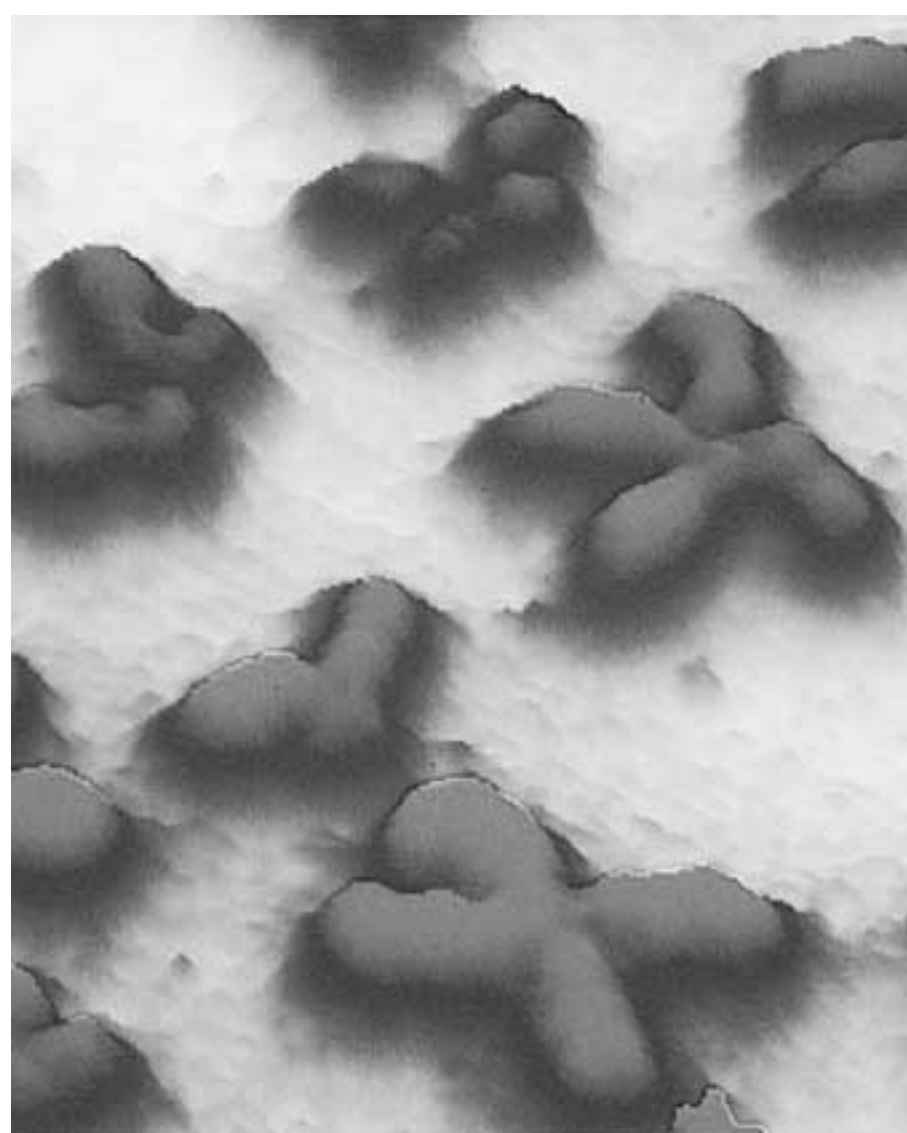
L'altro grande risultato del 2002 è la mappatura del genoma del topo. Grazie alla grande somiglianza genetica tra topi ed esseri umani, questo risultato è una chiave essenziale per decifrare i segreti del nostro patrimonio genetico. Del resto, ogni giorno circa 25 milioni di topolini nei laboratori di ricerca di tutto il mondo aiutano i ricercatori a comprendere il funzionamento del Dna e quindi a trovare vie per contrastare pericolose malattie. Ora che gli scienziati dispongono sia della map-

pa del genoma dell'uomo che di quella del topo possono metterle a confronto e, usando i topi in sperimentazioni impensabili sugli esseri umani, possono studiare i geni in azione in modo da comprendere come funzionano. E ancora: è di pochi giorni fa la notizia che un gruppo di ricercatori di una decina di Paesi, coordinati dal Giappone, hanno decodificato il genoma del riso. Anche qui la scoperta potrebbe avere conseguenze importanti, aprendo la porta a

interventi per produrre varietà di riso più resistenti a malattie e insetti, contribuendo così alla lotta contro la fame nel mondo, dove almeno una metà della popolazione trova nel riso l'alimento base e dove circa 800 milioni di persone soffrono di malnutrizione. Dalle malattie rare a quelle diffuse. Ma il fatto più importante che la ricerca sul genoma ha prodotto è quella che abbiamo chiamato una rivoluzione culturale, un cambiamento di prospettiva che si è andato precisando proprio nel corso degli ultimi mesi. Per alcuni decenni le conoscenze nel campo della genetica hanno avuto un ruolo importante nella cura di malattie genetiche rare, ma un ruolo quasi inesistente nella cura delle malattie che affliggono la mag-

gioranza degli individui. Oggi siamo entrati in un periodo di transizione nel quale specifiche conoscenze genetiche diventano critiche per l'assistenza della salute di ogni cittadino. Qui dunque si misura la differenza tra genetica e genomica. Laddove la prima è lo studio dei singoli geni e dei loro effetti, la seconda è invece lo studio delle funzioni e delle interazioni di tutti i geni presenti nel genoma. Gli obiettivi della genomica sono ambiziosi: intervenire non solo in quelle malattie determinate dalla modificazione di un singolo gene (ad esempio, l'anemia mediterranea), ma anche in quelle dovute all'interazione tra molti geni diversi e fattori ambientali: i cosiddetti disordini multifattoriali. Si tratta delle malattie più diffuse, come il cancro, il diabete, l'asma, l'Aids, il Parkinson, l'Alzheimer, la tubercolosi.

Le promesse della postgenomica. Nell'arco di quest'ultimo anno, dunque, si è aperta una nuova era: l'era della postgenomica, ovvero quella in cui si cerca di tradurre il linguaggio del genoma in informazioni che siano utilizzabili per applicazioni cliniche, dalla diagnosi alle terapie. E le sue promesse sono allettanti. Si possono identificare le varianti genetiche che determinano la risposta di un paziente a un farmaco, aprendo la strada alle terapie personalizzate. Si possono vedere le differenze genetiche tra due malattie che oggi vengono trattate nello stesso modo. Si possono avere indicazioni precise sul bersaglio da abbattere per far regredire la malattia, eliminando i farmaci che colpiscono indiscriminatamente tutte le cellule dell'organismo. Alcuni risultati si sono già raggiunti: la ricerca sul cancro al seno che abbiamo ricordato all'inizio è un esempio di questa nuova strada. E basta pensare che questa malattia colpisce il 10% delle donne nei paesi occidentali, per capire il grande impatto che questo nuovo approccio può avere rispetto alla medicina genetica che conoscevamo. Se, come scrive Christopher Mathew sul British Medical Journal, «le promesse del genoma vengono mantenute anche solo parzialmente, i prossimi 10 anni vedranno la genetica uscire rapidamente fuori dai confini dei centri specialistici per entrare nella assistenza medica di routine». La rivoluzione entra nelle nostre case.



L'immagine al microscopio di un cromosoma umano

## la poesia

### GOVERNARE STANCA

Enzo Costa

*Il ministro Tremonti pur schiantando lo share disse "Ottimi conti!" lo avallò la Venier ma non piacque a Gasparri quell'uscita catodica: "Lui lavori e non sgarri!" disse a Buona Domenica "di un ministro è dovere" spiegò poi da Biscardi "di non troppo apparire vado a Quark, è già tardi!". Il ministro Maroni alla Fiat chiese un piano che suonò a cavalcioni da buon bluesman padano. Baldassarri via etere convocò tute blu: "Urge apporre il catetere a mia zia Marilù!". "Svenderem la cultura? Balle!" dichiarò Urbani la smentita era a cura di Guzzetti Divani. Al ministro Pisanu (spesso un niente consola) venne un plauso dall'Onu: "Ha scalzato Scajola!". Il ministro Lunardi fustigò i mafiosi: "Guai alla legge esser sordi: abbaglianti accesi!". Il ministro Castelli (questa derla o non derla?) come Guardasegelli riluceva da perla tanto che si convinse: "Per le leggi s'impone il collegio forense del mio Premier Padrone!". Il ministro Frattini con baldanza moderna fuor dai patrii confini prese a fare le corna. Bossi fu tollerante: senza un minimo screzio dialogò amabilmente col fucoso Borghesio. Finì per una volta disse cose eleganti (per fortuna sua molta a microfoni spenti). Non ci fu pornotax decisione assai accorta che salvò "Max e Tux" Soccì e "Porta a Porta" mentre scelta epocale che fruttò bei denari fu il condono tombale per i non evasori. Bravo, bello, erudito lo Statista del secolo dai tiggì riverito propalava il miracolo (mi correggo contrito: sbagliai a scrivere "secolo" mai fu un Capo sì ardito fin da Romolo e Remolo).*

# 2003, qualche fiammella di speranza

PAOLO SYLOS LABINI

Segue dalla prima

Hanno dato altri colpi di piccone alla giustizia - in poco più di un mese l'ultravergognosa Cirami - la legge «salva-Previti» - ha bloccato ben 17 processi di efferati delinquenti. Fra le partite passive vanno inseriti gli ulteriori duri colpi inferti alla dignità dei parlamentari della «Casa» mirando a trasformarli in una schiera di servi pronti a tutto. Dobbiamo includere anche lo sforzo volto a dimostrare alle nuove generazioni che gli ideali sono una burla e che il delitto paga. Se scartiamo l'ipotesi di un raptus di devastazione, l'ipotesi che resta è semplice e in uno dei pochi momenti di sincerità Berlusconi la confessò a Biagi: il suo programma non è né di destra né di sinistra, ha voluto il potere e vuole mantenerlo per evitare la galera e salvare la «roba»; per raggiungere tale obiettivo è pronto a fare qualunque cosa ed a far pagare al paese qualsiasi prezzo. Ma è possibile che molti non lo vogliono capire? Questo è un paese dove abbondano i geni, come diceva Mussolini, o almeno le persone intelligenti, ovvero gli imbecilli e i finti imbecilli, che vogliono vivere senza grane? Eppure qualche fiammella di speranza c'è ed è sbagliato minimizzarla. Certo, le fiammelle principali si sono accese nell'economia e ciò provoca una riflessione cinica: gli Italiani ragionano col portafoglio - la sensibilità morale non c'entra. Non è esattamente così. Le persone che godono di una certa autonomia, come i Rettori delle Università e i Presidenti delle Giunte regionali si stanno ribellando apertamente -

tutti i Rettori e, per ora, 16 Presidenti su 20; eppure la metà, circa, degli uni e degli altri era di berlusconiani. Si sono ribellati per i tagli finanziari, che riguardano, non loro personalmente, ma la loro funzione - Università, ricerca e sanità - ed esprimono la forte protesta di tutti coloro che lavorano in quelle istituzioni e degli utenti. Non è cosa da poco. È stata un'operazione intelligente, da parte di Berlusconi, irridere alla famiglia Agnelli ed ai suoi manager e ai Cassintegrati della Fiat, esortandoli ad arrotondare le loro entrate con lavori in nero? Ed è stato in qualche modo vantaggioso, per chi vuole «dialogare» con l'opposizione, aggredire il giornalista dell'Unità? Credo proprio di no. E allora perché si è lasciato andare? Forse perché Deus amentat... non dobbiamo escluderlo. La maxisanatoria fiscale, vergogna delle vergogne: chi ha pagato le tasse si sente truffato, giustamente. Già Berlusconi aveva ammesso, dopo averlo negato, che le sue società all'estero esistevano: servivano a non pagare le tasse. Aveva poi sostenuto Tremonti per la legge sul rientro dei capitali esportati illecitamente, che

I risultati finali dipendono da noi. La condizione è quella del procuratore Borrelli: «resistere, resistere, resistere»

non solo ha favorito il rientro dei capitali sporchi, anche di sangue, ma ha anche consentito una estesa sanatoria fiscale, data la facilità con cui oggi si possono esportare capitali, facendoli poi rientrare a poco prezzo. Anche persone di modesta cultura sanno che una delle cause del disastro argentino risiede nella sempre più ampia evasione fiscale, che ha dissestato i conti pubblici. Di recente è stata costituita a Milano un'Associazione relativamente simile alla nostra - Opposizione civile; è stata chiamata Libertà e Giustizia e, com'è stato detto efficacemente, in politica persegue scopi di «decenza», soprattutto attraverso iniziative culturali. Ci auguriamo di potere collaborare con questa Associazione, che appare legata soprattutto a industriali civilmente impegnati e che fra i garanti annovera persone come Biagi, Galante Garrone, Sartori, Grande Stevens, Guido Rossi. Lo scoraggiamento e il pessimismo a sinistra e nel centrosinistra sono così diffusi che non sono stati messi in risalto - salvo che dall'Unità - due fatti di grande rilievo. Per la prima volta, da anni, i sondaggi di un istituto non legato a Berlusconi, come Abacus (Datamedia, come tutti sanno, lo è), indicano che l'Ulivo ha sorpassato la cosiddetta destra - ho troppo rispetto per la destra vera e propria per equiparare la «Casa» a questa parte politica. L'Ulivo, ecco il secondo fatto, ha finalmente stabilito per la sua Assemblée delle regole che sembrano ragionevoli e capaci di funzionare. Certo, la lunga ed intensa litigiosità che ha per tanto tempo funestato l'Ulivo deve indurre alla cautela.

Ma un pizzico di ottimismo non solo è lecito, ma, dopo tante pene, è doveroso. E probabilmente è anche lecito pensare che, se la nuova situazione persiste, la litigiosità lasci il passo alle normali polemiche, senza più tentativi di colpi bassi; alla fine, dalle normali polemiche può emergere il più adatto e non il più furbo. Un altro segnale in questa direzione è dato dai referendum sulle leggi-vergogna rogatorie, falso in bilancio, Cirami. Oltre un anno fa noi di Opposizione civile - allude, oltre che a me, a Enzo Marzo e ad Elvio Veltri -, insieme con altri movimenti, tentammo di organizzare dei referendum contro alcune leggi-vergogna e cercammo di persuadere i rappresentanti dei partiti di «fare un passo indietro», perché i referendum sono un'arma tipica della società civile. Oltre un anno fa non riuscimmo a persuadere i partiti, oggi, a quanto pare, ci siamo riusciti: hanno accettato di unirsi a noi e ad altri movimenti senza timore di «agire da portatori di acqua». Anche in questo caso, naturalmente, dati i precedenti, è doveroso essere cauti. Ma cautela non vuol dire inerzia. Sui partiti dell'Ulivo e sui movimenti l'azione per referendum può avere effetti politici unificanti andando oltre la questione, pur fondamentale, delle leggi-vergogna. Inoltre, le proposte di una Costituente dell'Ulivo per riscrivere il programma e le regole e scegliere i leader della coalizione, con la partecipazione dei movimenti, trova sempre nuove adesioni: dai comitati di base dell'Ulivo a Opposizione civile, da Occhetto, dalla Magistrelli e da altri relatori a Cofferati.

Una martellante propaganda mira ad avvalorare la tesi che le gravi difficoltà dell'economia, che inevitabilmente riguardano anche i conti pubblici, provengono dalla recessione americana, che nel luglio del 2001 nessuno poteva prevedere. No, la recessione era allora già in atto, io ed altri l'avevamo individuata: è grave colpa del superministro dell'economia aver preparato una finanziaria che ignorava la recessio-

ne. Particolare pietoso: erano state già varate le leggi per la detassazione delle eredità dei ricchi, la legge sul falso in bilancio e quella sul rientro dei capitali sporchi, tutte misure che in modi diretti o indiretti danneggiano il pubblico erario. Le risse interne al governo dunque continueranno, anzi tutto fa credere che s'intensificheranno. Si aggireranno però anche le difficoltà dell'economia: quelle riguardanti la