

Il progetto genoma a 20 anni dal suo completamento: ricadute cliniche

A 20 anni dal completamento del Progetto genoma, è tempo di bilanci. Dall'ambito oncologico alla pediatria, sono state diverse le sue ricadute cliniche, sia in campo diagnostico che terapeutico, consentendo progressi straordinari che sono tuttora in corso

Livia Tonti

Nell'aprile 2003, cioè esattamente vent'anni fa, veniva ufficialmente dichiarato completato il Progetto genoma, che ha consentito di mappare il 92% del Dna umano. Il progetto era stato avviato nel 1990 sotto il coordinamento del National Human Genome Research Institute USA, aveva coinvolto scienziati di 20 istituzioni di sei Paesi diversi (Stati Uniti, Francia, Germania, Regno Unito, Giappone e Cina) e ha rappresentato una svolta epocale per la biologia e la medicina, aprendo la strada a terapie sempre più personalizzate. L'opera è stata completata nel 2022 grazie al consorzio Telomere-to-Telomere (T2T), che ha portato alla luce il contenuto dell'8% che non era stato ancora decifrato.

Questo argomento è stato al centro di una seduta scientifica dal titolo "Le ricadute cliniche del progetto genoma a vent'anni dal suo completamento", tenutasi il 6 giugno 2023 all'Accademia di Medicina di Torino (<https://www.accademiadimedicina.unito.it>), che ha visto come relatori il prof. Enzo Medico, Professore di Istologia all'Università di Torino e Direttore del Laboratorio di Oncogenomica presso l'Istituto oncologico di Candiolo (TO) e il prof. Giovanni Battista Ferrero, Professore di Pediatria presso l'Università degli Studi di Torino e Direttore del Centro

Microcitemie dell'AOU S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO).

Spiega **Enzo Medico**: "Una prima bozza era stata rilasciata già nel 2001 e di fatto da allora conosciamo la sequenza del genoma dell'uomo, cioè il Dna, i 3,3 miliardi di lettere che lo compongono. Questa conoscenza da un lato ha cambiato la modalità di fare ricerca in molti ambiti biomedici, dall'altro ha permesso lo sviluppo di tecnologie che si sono evolute rapidissimamente e che si continuano a evolvere, per cui oggi ripetere ciò che è stato fatto allora, cioè sequenziare un genoma umano, si può fare tranquillamente in uno o due giorni e ha un costo inferiore ai 1.000 €. Chiaramente questo implica il fatto che sia pensabile applicare il sequenziamento del Dna e altri sequenziamenti come quello degli Rna in ambito clinico".

► Progressi in oncologia

Quali sono le ricadute di questa enorme evoluzione tecnologica? Continua il prof. Medico. "Innanzitutto la conoscenza delle basi genetiche delle differenze fra gli individui, quella che si chiama la variabilità genetica, il **background genetico**. Oggi come oggi sono milioni i genomi umani sequenziati, abbiamo una visione molto più chiara di che cosa possono indicare alcune varianti an-

che non patologiche ma fisiologiche nella popolazione. La ricaduta di questo è che adesso si comincia a capire molto meglio come il background genetico possa influenzare la **predispozione a malattie complesse e multifattoriali**, come anche a **malattie genetiche**, monogeniche, cioè che inevitabilmente danno origine a una patologia malformativa o a una patologia neoplastica, e anche come le combinazioni di queste alterazioni possano portare a malattie, come per esempio al **cancro**".

Negli ultimi anni sono stati compiuti importanti progressi sulla individuazione di alcuni geni chiave che coordinano i programmi di malignità neoplastica, consentendo lo sviluppo di una serie di terapie mirate ora a disposizione. Aggiunge il dott. Medico: "La conoscenza del background genetico e dei rapporti che questo ha con la biologia dell'organismo ci ha anche consentito di identificare particolari varianti che sono associate a una maggiore o minore responsività ai farmaci o a loro effetti collaterali, per cui oggi come oggi spesso si riesce a capire perché alcune terapie danno effetti tossici ad alcuni pazienti e non ad altri o viceversa sono totalmente inefficaci in alcuni e non in altri. E questo perché è il particolare assetto genetico dell'individuo che determina questo tipo di di risposta".



► In futuro

Dal punto di vista dei futuri sviluppi sta prendendo piede sempre più la cosiddetta **biopsia liquida**, cioè la ricerca del DNA mutato derivato dal tumore nel sangue o nei fluidi biologici. “È possibile oggi -aggiunge Medico- in un mare di DNA normale che circola nel nostro sangue, evidenziare qualche mutazione, e questo ha due importantissime implicazioni: la prima è la **diagnosi precoce**, quindi identificare il DNA mutato nel sangue aiuta a capire se c'è in atto un possibile tumore. La seconda è capire se, quando abbiamo operato un paziente di un tumore, siamo riusciti ad asportare tutto. Quindi, anziché fare indagini come quelle radiologiche che richiedono comunque una dimensione delle masse tumorali di qualche millimetro, la biopsia liquida si è dimostrata in grado di rilevare la presenza di cellule neoplastiche nell'organismo, anche con masse tumorali molto piccole”. Quindi può essere una risorsa preziosa per capire precocemente se il paziente è libero da malattia, e se sta rispondendo alla terapia, non vedendo comunque nessun segno di malattia, ed essere quindi, nel caso, più pronti a cambiare regime terapeutico. “E questo - secondo Medico- in particolare è utilissimo farlo quando i

tumori sono molto piccoli, perché si riduce la variabilità genetica del tumore, ed è minore la probabilità che qualche cellula abbia accumulato qualche mutazione che la rende resistente anche agli altri trattamenti”.

► Le ricadute in ambito pediatrico

L'applicazione clinica in campo pediatrico delle tecniche che si sono progressivamente sviluppate per l'analisi del genoma umano ha chiaramente rivoluzionato e sta rivoluzionando la possibilità di diagnosticare un numero elevatissimo di patologie rare che esordiscono in età pediatrica. Spiega il prof. **Giovanni Battista Ferrero**: “Le malattie rare rappresentano attualmente una delle grandi sfide della medicina clinica in generale e della pediatria in particolare. Parliamo di circa 6- 7000 condizioni patologiche che fino a qualche tempo fa erano molto difficili da diagnosticare e che invece attualmente, grazie all'utilizzo dell'analisi del genoma, ci è consentito diagnosticare”.

Si tratta di una risorsa preziosa perché permette di ridurre quella che è definita in letteratura, l'“Odissea diagnostica” a cui possono andare incontro questi bambini e le loro famiglie, con innumerevoli analisi, anche invasive, e ricoveri, che grazie all'applicazione di queste tecniche, in un'alta percentuale di casi permettono di porre diagnosi molto rapidamente. “Così rapidamente -aggiunge Ferrero- che queste tecnologie, è stato ipotizzato possano essere utilizzate addirittura in urgenza nei neonati affetti da condizioni critiche, andando anche a rivoluzionare un approccio di utilizzo delle analisi genetiche che fino a qualche tempo fa erano viste come l'ultima risorsa diagnostica al letto dei bambini malati. Oggi queste tecnologie così avanzate possono invece essere proposte in taluni

contesti clinici come uno dei primi esami in questi bambini critici, soprattutto nelle **condizioni rare**, nelle condizioni complesse e caratterizzate da **malformazioni congenite** più o meno gravi o più o meno nel contesto di quadri sindromici e nei **disturbi di sviluppo del sistema nervoso centrale**, quindi, in tutte le patologie caratterizzate da rilevanti sintomi neurologici: l'**epilessia**, la **disabilità intellettiva** e anche alcuni gruppi di **patologie psichiatriche**”.

Di particolare interesse, e molto rilevante dal punto di vista clinico, è anche l'identificazione di mutazioni genetiche che possono essere corrette o modificate grazie a **farmaci molecolari**, che sono in grado di modulare l'effetto delle proteine patologiche che derivano dalle mutazioni geniche. Conclude Ferrero: “Quindi, indubbiamente in pediatria si sta aprendo un nuovo capitolo di utilizzo delle analisi del genoma per la diagnosi, per la diagnosi in urgenza -anche se questo è ancora sperimentale, ma lo possiamo intravedere probabilmente nel giro di qualche lustro- e l'identificazione di anomalie genetiche, quindi, di meccanismi patogenetici che potranno essere affrontati con l'utilizzo della **medicina di precisione**, come già accade in alcuni contesti: posso pensare ai nuovi farmaci per la fibrosi cistica, ai nuovi farmaci per alcune forme di epilessia e anche alla possibilità di utilizzare la terapia genica, quindi di andare a correggere il contenuto genico di alcuni tessuti ed eliminare i difetti, come per esempio stiamo osservando nelle emoglobinopatie di origine genetica e nella talassemia”.



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile ascoltare con tablet/smartphone i commenti di Enzo Medico e Giovanni Battista Ferrero