

Discussioni I vantaggi (e i problemi) che comporta la conoscenza dei nostri rischi genetici

Personal genoma

Tutti potranno, entro pochi anni, «mappare» il proprio Dna. Sarà utile per la salute?

di Franca Porciani Servizio a pagina 57

Medicina predittiva A breve sarà accessibile a tutti la mappatura del Dna

La speranza e la paura di leggere il proprio genoma

Un uomo ha accettato l'esperimento. Ecco i risultati

Anni? Quaranta. Nazionalità? Americana. Salute? Ottima. Problemi? Nessuno, se non una brutta storia di infarti e di morti improvvise in famiglia. Il futuro? In qualche modo condizionato da una serie di «scoperte» emerse dalla mappa del suo genoma, scandagliato da un'équipe dell'università di Stanford: Mister Smith (chiamiamolo così per riservatezza) è predisposto al diabete e all'artrite, può essere più suscettibile di altri agli attacchi di cuore, e ahimè, ha una tripletta di geni «cattivi» che, per quanto si sa, lo espongono al rischio di morte improvvisa.

Si tratta della prima esperienza del genere pubblicata dalla rivista *Lancet* che apre la porta ad una medicina «personalizzata» che tiene conto della suscettibilità alle malattie scritte nel genoma di un individuo e le mette in relazione con il suo stato di salute attuale e futuro. Prassi resa possibile da un incredibile abbattimento dei costi dovuto al progresso tumultuoso delle apparecchiature e delle metodiche.

Alla fine quella che sembrò un'impresa ardimentosa solo dieci anni fa tanto da ali-

mentare una corsa contro il tempo fra due consorzi di scienziati, uno pubblico, l'altro privato, rischia di diventare nel giro di poco tempo una «robetta» semplice, alla portata di tutti e di tutte le tasche.

L'impresa fu la mappa dei frammenti di Dna (geni) che compongono il patrimonio ereditario dell'uomo, presentata alla Casa Bianca il 26 giugno del 2000 e pubblicata (ma eravamo in realtà solo a metà dell'opera) nel febbraio dell'anno successivo in contemporanea su due riviste scientifiche. *Science* ospitò i risultati dell'azienda privata *Celera*, creata da un ricercatore dinamico e subito famoso, Craig Venter, *Nature* pubblicò il lavoro di oltre 2.800 ricercatori finanziati con soldi pubblici, sotto la guida di Francis Collins.

Quell'impresa, completata poi nel 2003, costò una cifra proibitiva, 2 miliardi e cinquecento milioni di euro, e tredici anni di lavoro. Ora con i progressi straordinari che stanno facendo le tecnologie del Dna, siamo scesi a 50.000, e si ipotizza che fra qualche anno il prezzo di un'operazione del genere ca-

lerà a 1000 euro. Una bazzecola. Inevitabile che fioriscano le mappe del genoma individuali. Finora quelle «ufficiali» sono cinque, comprese quelle dello stesso Venter, pubblicata nel 2007, e di James Watson, il padre del Dna, lo scopritore della sua doppia elica, che comparve su *Nature* l'anno successivo; le mappe «riservate», i cui dati non sono a disposizione in database pubblici, sfiorano la cinquantina.

A queste si aggiunge quella appena pubblicata dalla rivista *Lancet*; una novità perché Mister Smith è una persona qualsiasi consenziente a che i medici mettano in relazione i suoi dati clinici con i propri geni. Come reagirà alla scoperta della suscettibilità a tanti guai?

Sarebbe facile ipotizzare una reazione spavalda come quella di Craig Venter, che dichiarò di voler sapere tutto, proprio tutto, dei suoi geni «maldestri» (in effetti, si scoprirono due dozzine di varianti associate al rischio di alcolismo, di abuso di sostanze, di malattie di cuore e di Alzheimer) per poterli contrastare; ma se una persona non ha le stesse competenze, le

cose si fanno complesse. Perché di rischi potenziali si tratta, non di certezze. Come sottolinea Giovanni Romeo, professore di genetica medica dell'università di Bologna e presidente della fondazione europea per la genetica: «Per informare correttamente Mister Smith delle sue varianti genetiche negative e di cosa ciò può significare nella sua vita, ci vorrebbero più di cinque ore. D'altro canto, come ricorda l'editoriale del *Lancet*, attualmente i genetisti clinici negli Stati Uniti sono 1.100, un numero irrisorio per affrontare un lavoro di tale portata». In Italia ce n'è ancora meno; è difficile che queste mappe si diffondano nella pratica clinica.

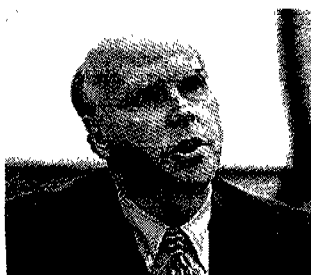
Ma come è già successo con i test genetici, l'offerta diretta dalla ditta al consumatore potrebbe scavalcare i medici. «Tutto è possibile, ma non credo — commenta lo specialista bolognese — ; si tratta di dati difficili da interpretare. Che se ne fa la perso-



na della sua mappa con due fogli di resoconto? Niente; il meccanismo non è attraente».

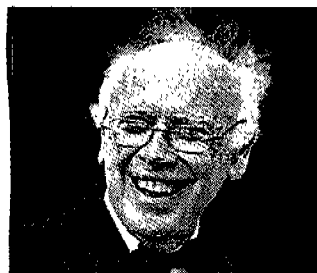
E poi tutto questa «conoscenza» spaventa: è emblematico il caso di James Watson, che aveva 79 anni quando fu pubblicata la mappa del suo genoma. Accettò di buon grado di sapere che aveva una predisposizione ai tumori (per l'appunto, ne aveva già avuto uno alla pelle) ma chiese deliberatamente di non sapere se il suo Dna ospitava un gene o due associati all'Alzheimer. Come lui, faranno tanti altri.

Franca Porciani
fporciani@corriere.it



Craig Venter

Il proprietario della Celera ha messo nel 2007 la mappa dei suoi geni nel database della GenBank. Il costo è stato di 90 milioni di euro perché le tecnologie erano ancora lente



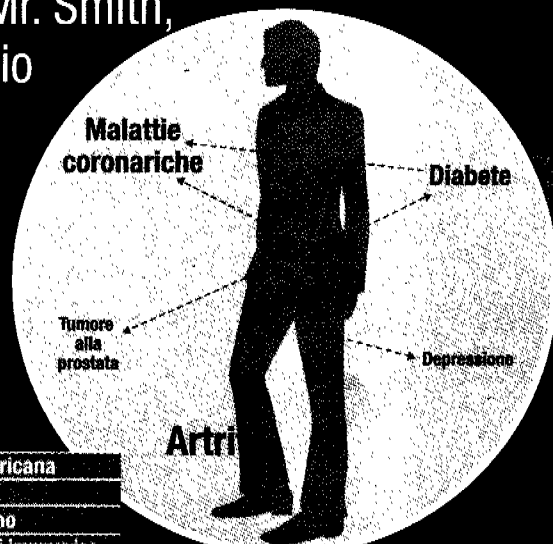
James Watson

Lo scopritore dell'elica del Dna insieme a Francis Crick ha accettato che fosse pubblicata nel 2008 su *Nature* la mappa del suo genoma, costata solo un milione e mezzo di euro

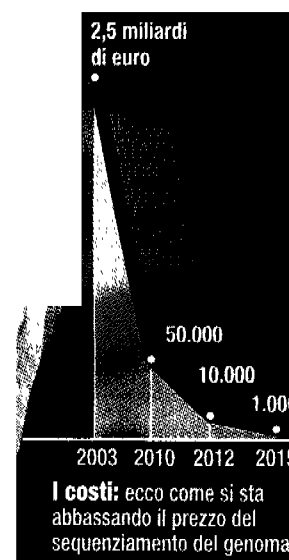
I rischi di Mr. Smith, per esempio

Qui accanto vedete la prima mappa del genoma pubblicata di una persona di cui si conoscono i dati anagrafici e clinici. Dall'analisi dei suoi geni è emerso un rischio di ammalarsi di alcune malattie (più o meno in evidenza a seconda dell'entità del rischio)

Nazionalità	americana
Anni	40
Stato di salute	buono
Storia familiare	morti improvvise infarti



Fonte: Lancet



EMANUELE LAMEDICA

Aritmie Pubblicati in Usa i buoni risultati dei test sul paziente di un dispositivo ideato in Italia

Defibrillatore a fior di pelle

Invece che nel cuore l'elettrodo è appoggiato vicino allo sterno

Efficace quanto quello tradizionale nel rimettere in regola il cuore che batte all'impazzata, ma più sicuro e preciso, il defibrillatore ideato in Italia, che si inserisce senza infilare cavetti nei vasi né elettrodi nel cuore, sta facendo il giro del mondo.

Negli ultimi anni è stato utilizzato in via sperimentale in Inghilterra, Olanda, Russia, Germania e Nuova Zelanda, oltre che al Policlinico San Donato di Milano, dove Riccardo Cappato, direttore del centro di aritmologia, lo ha concepito. I risultati dei primi test, appena pubblicati sul *New England Journal of Medicine*, sono tali da far pensare che presto il nuovo dispositivo potrà sostituire quello oggi in uso in buona parte dei pazienti a rischio di fibrillazione ventricolare, un'accelerazione del battito cardiaco tanto grave da mettere in pericolo la vita. A dieci mesi dal suo impianto, in una sessantina di malati, lo strumento ha riconosciuto e corretto con successo il 100 per cento delle anomalie potenzialmente letali.

«Anche i defibrillatori impiantabili tradizionali sono efficaci — puntualizza Riccardo Cappato — ma hanno non pochi punti deboli che fanno sì che solo una piccola parte dei 170.000 italiani che avrebbero bisogno di un defibrillatore riceva effettivamente il dispositivo». Per esempio, i cavetti e l'elettrodo impiantato nel ventricolo si usurano per l'effetto meccanico del flusso del sangue e del battito del cuore e, in media, vanno sostituiti dopo 7-8 anni. «La loro rimozione però è complessa, tanto che molti medici preferiscono lasciarli in sede e inserirne di nuovi, facendo però aumentare il rischio di trombosi e di occlusione dei vasi» dice il cardiologo.

«In corrispondenza degli elettrodi e dei cavi possono svilupparsi infezioni e l'estrazione, allora, diventa necessaria. Ma la mortalità in questo tipo di interventi raggiunge il 5 per cento» aggiunge Filippo

Crea, direttore del Dipartimento di medicina cardiovascolare del Policlinico Gemelli di Roma. Nel nuovo defibrillatore, invece, l'elettrodo è a contatto dello sterno, ma non entra nel cuore, e i cavi corrono sotto la cute: l'usura è perciò inferiore, e un'eventuale sostituzione risulta molto più semplice.

Più semplice è anche l'intervento con cui il dispositivo viene inserito: dura 40-45 minuti, contro i 60-70 di quello tradizionale, ma l'esperienza potrebbe ridurre i tempi a meno di mezz'ora. «La possibilità di operare esternamente al sistema cardiocircolatorio riduce del 90 per cento infezioni e altre complicazioni — riprende Cappato — e azzerare i rischi di rotture dei vasi e perforazioni cardiache, sempre possibili durante l'inserimento del defibrillatore in uso oggi». Quest'ultimo poi ha un altro difetto di non poco conto: l'elettrodo nel ventricolo, infatti è sensibile all'attività elettrica del cuore nel suo complesso, e a volte anche anomalie che non richiederebbero nessun trattamento sono identificate come potenzialmente pericolose e corrette con la scossa elettrica. «Si stima che, pur con variazioni da paziente a paziente, il 40-45 per cento delle scariche erogate sia inappropriato — dice Cappato — Queste scosse, che procurano un forte disagio ai malati, non sono invece state osservate durante la sperimentazione del nostro dispositivo».

«Sebbene il defibrillatore sottocutaneo permetta di correggere problemi sostanziali, i vantaggi vanno verificati su tempi più lunghi rispetto ai 10 mesi considerati nello studio» commenta Paolo Della Bella, responsabile dell'Unità operativa di aritmologia dell'Ospedale San Raffaele di Milano.

Peraltro alcuni limiti sono già chiari. «Il metodo classico permette di intervenire anche su anomalie quali i rallentamenti del battito cardiaco o le tachicardie che hanno una fre-

quenza inferiore ai 170 battiti al minuto, su cui invece il nuovo modello non agisce» riprende Filippo Crea. «Questo esclude dalla possibilità di ricevere il nuovo dispositivo circa il 40 per cento dei pazienti per i quali oggi è indicato l'impianto di un defibrillatore» ammette Cappato.

Per questo, aggiunge Della Bella: «Il defibrillatore sottocutaneo potrà affiancare e integrare quello attuale, ma non sostituirlo in toto. E quando ulteriori studi ne avranno confermato l'efficacia, si potrà pensare di utilizzarlo anche su bambini e ragazzi che hanno un rischio di arresto cardiaco». In Italia ogni anno un centinaio di minori avrebbe bisogno di un defibrillatore, che non viene impiantato perché con la crescita si renderebbero necessari diversi interventi per la sostituzione di cavetti ed elettrodi. «L'impiego nei giovani però va valutato attentamente — conclude Crea —; studi psicologici hanno infatti mostrato che sapere di correre un rischio di morte improvvisa e di avere impiantato un dispositivo salvavita può avere su di loro un impatto devastante».

Margherita Fronte

© RIPRODUZIONE RISERVATA



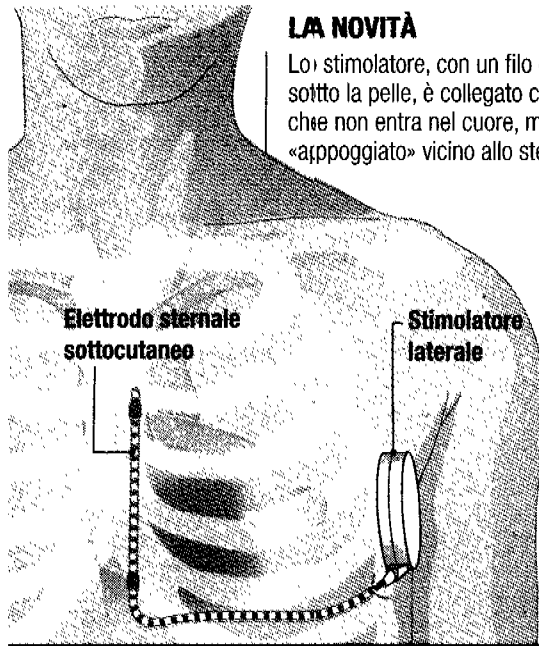
Riccardo Cappato, 52 anni, Policlinico San Donato di Milano, è l'inventore del nuovo dispositivo



Stimoli a confronto

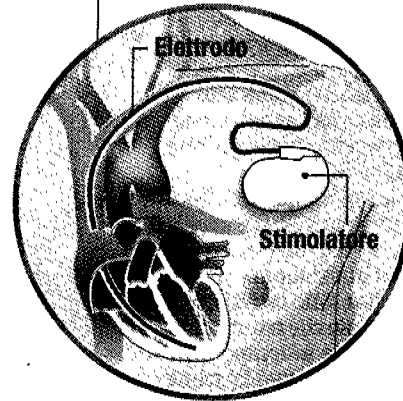
LA NOVITÀ

Lo stimolatore, con un filo che corre sotto la pelle, è collegato con l'elettrodo che non entra nel cuore, ma viene «appoggiato» vicino allo sterno



QUELLO STANDARD

Lo stimolatore, impiantato nel torace, è collegato, attraverso un filo che passa nei vasi sanguigni, a un elettrodo inserito nel ventricolo sinistro



EMANUELE LAMEDICA

Imprese **che impresa**di **Giovanni Costa**

Ricerca sui farmaci, si compete sul tempo

Si è aperto uno spiraglio nella vicenda del Centro ricerche Glaxo di Verona con la firma di un accordo preliminare tra Gsk e Aptuit che dovrà essere concretizzato nelle prossime settimane. Sarebbe sbagliato cercare di commentare un processo in corso in assenza di informazioni che per ora appartengono alle parti che stanno trattando. Penso sia però utile una riflessione generale su come sta cambiando l'organizzazione della ricerca applicata. L'apparizione sulla scena di Aptuit conferma che esistono aziende specializzate nel fornire a terzi servizi volti ad accelerare il processo di trasformazione della scoperta scientifica di base in prodotto. Ed è un business in crescita.

Può sembrare assurdo che aziende **farmaceutiche**, grandi e meno grandi, affidino all'esterno in *outsourcing* pezzi rilevanti della loro funzione di «Ricerca & Sviluppo», funzione considerata da sempre il cuore del vantaggio competitivo. Ci sono due ragioni che spingono a farlo. La prima è che ci troviamo in un settore dove, più che in altri, si compete sul tempo (*time to market*) e chi arriva per primo sul mercato acquisisce vantaggi difficilmente rimontabili dai competitori. Anche perché il ciclo di vita di questi prodotti si è molto abbreviato dato l'incalzare delle innovazioni. La seconda riguarda l'esigenza di disporre delle competenze più avanzate su un determinato filone, competenze la cui formazione (o trasformazione) ha assunto un ritmo ugualmente frenetico e sussultorio. Ormai è più probabile incontrarle nel variegato mondo delle start up e degli spin off di ricerca che ruotano attorno alle università piuttosto che nei servizi interni alle imprese, organizzati con logiche fordiste. In questo caso, un'azienda **farmaceutica** che disponga di una propria strategia d'investimento in un determinato filone terapeutico e che sappia dove vuole arrivare, è in grado di smontare un processo di ricerca in segmenti da affidare in parallelo (*simultaneous engineering*) alle competenze migliori esistenti sul mercato. Essendo in possesso della chiave che connette questi diversi segmenti, riduce al minimo il pericolo che le informazioni che così facendo inevitabilmente cede al mercato possano attivare una vera concorrenza. Ma esiste un meccanismo di protezione ancora più efficace rappresentato dalla disponibilità di quelle che gli studiosi di strategia chiamano le risorse complementari: la reputazione, la capacità di fare la regia della sperimentazione e della registrazione del prodotto e la disponibilità della rete commerciale per distribuirlo. Questo scenario spiegherebbe l'interesse di un *provider* di ricerca e sviluppo come Aptuit ad acquisire il Centro di Verona.

Sindacalisti e politici fanno bene a impegnarsi a salvare il salvabile. Sarebbe bene che dedicassero altrettanto impegno a capire un nuovo modello dove «piani industriali» e «garanzie» non possono riprodurre il passato.

g.costa.cdv@virgilio.it



Tumore del seno, di corsa per batterlo Oggi «Race for the cure» colora Roma

ROMA. Correre fa bene, se si corre contro il cancro fa meglio. Roma ospita oggi, per l'undicesimo anno, «Race for the cure», mini-maratona di 5 chilometri e passeggiata di 2 chilometri. L'anno scorso parteciparono più di 43mila persone e, assicurano gli organizzatori della «Susan G. Komen Italia», i numeri di questa edizione non saranno inferiori. Del resto, serve un grande esercito di volenterosi per sconfiggere un nemico così temibile: il cancro della mammella è infatti la neoplasia maligna più frequente fra le donne e la principale causa di morte nella popolazione femminile sopra i 35 anni. In Italia si registrano ogni anno 37mila nuovi casi e, sebbene la percentuale di guarigione sia ormai per fortuna superiore al 70%, si verificano ancora più di 11mila decessi. Da qui la massiccia mobilitazione che sfocia in «Race for the cure», che gode dell'alto patronato della

Presidenza della Repubblica e di numerosi patrocini, tra cui quelli del ministero della Salute, del Comune e della Provincia di Roma, della Regione Lazio, del Coni e del Policlinico «Gemelli» dell'Università cattolica del Sacro Cuore, che con l'Unità di chirurgia senologica diretta dal professor Riccardo Masetti rappresenta una punta d'eccellenza in questo settore. La «Race» (nata nel 1982 negli Stati Uniti, dove si svolge in più di cento città) è sbarcata da noi nel 2000. Si parte stamattina, alle 10, dalle antiche Terme di Caracalla. E chi non ci sarà potrà rifarsi domenica prossima a Bari, il 26 settembre a Bologna e il 10 ottobre a Napoli. Finora la manifestazione ha consentito di raccogliere oltre un milione e 200mila euro per prevenzione e cura dei tumori del seno, servizi di recupero psico-fisico delle donne operate, acquisto di apparecchiature diagnostiche. **(D.Pao.)**



In breve

Tumore al colon

Assolto il caffè

Un alto consumo di caffè e bevande gassate dolcificate non è associato a un maggiore rischio di cancro al colon. Lo dice, sul *Journal of the National Cancer Institute*, un'analisi che ha preso in rassegna 13 studi, condotti su 700 mila persone in Nord America e Europa.

