

Progressi della genetica medica tra realtà, aspettative e false promesse

La genetica consente ormai di realizzare diagnosi, soprattutto di malattie rare, che prima richiedevano pellegrinaggi che talvolta duravano anni, ma anche di conoscere alcune caratteristiche relative allo stile di vita, di orientare terapie, o di curare patologie ritenute senza speranza fino a qualche tempo fa. Ma occhio a non indugiare in esami le cui conclusioni sono inutili e incomplete

Livia Tonti

La genetica medica è da sempre, da quando è nata, considerata materia affascinante e misteriosa, con la sua potenzialità di andare a indagare quello che alcuni indicano come il codice della vita. E negli ultimi anni ha goduto di straordinari progressi, che l'hanno collocata fra le discipline centrali in ambito diagnostico e anche terapeutico. Nel frattempo, con il procedere delle conoscenze e delle opportunità, sono aumentati proporzionalmente anche i rischi di eccessi, e la necessità di fare considerazioni sia mediche che etiche. Ne abbiamo parlato con **Paolo Gasparini**, Professore di Genetica Medica presso l'Università di Trieste e Responsabile del Servizio di Genetica Medica dell'Ospedale Burlo Garofolo di Trieste, nonché Presidente della Società italiana di genetica umana (Sigu) e membro del Chmp dell'Em.



Professor Gasparini, negli ultimi decenni la genetica medica ha fatto straordinari progressi. Quale ruolo gioca oggi nella pratica clinica?

“ Il ruolo che oggi ha assunto la genetica medica è fondamentale. Per esempio, le tecnologie di analisi dell'esoma, la parte più funzionalmente attiva del genoma, e quella del genoma stesso, sono diventate diagnostica di routine, non solo nel settore delle malattie genetiche, ma anche in ambiti diversi, come la cardiologia e la neurologia. La diagnostica genetica è ora alla base anche delle scelte terapeutiche. Mi riferisco all'oncologia, ma anche a tutta una serie di farmaci che, conoscendo le caratteristiche genetiche del soggetto, possono essere indirizzati specificamente a coloro che hanno la possibilità di rispondere



Il Prof. Paolo Gasparini ha conseguito la laurea in Medicina presso l'Università di Torino nel 1985, e la specializzazione in Ematologia (1988) e Genetica Medica (1992) presso l'Università di Verona.

È professore di Genetica Medica e Direttore Vicario del Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute presso l'Università di Trieste, dove anche è Coordinatore del Dottorato in Medicina Personalizzata e Terapie Innovative, e Direttore della Scuola di Specializzazione in Genetica Medica. Presso l'IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo di Trieste dirige la SC di Genetica Medica, la SC di Diagnostica Avanzata Traslazionale, e il Dipartimento di Servizi e Diagnostica Avanzata. Nella sua carriera ha contribuito alla mappatura, alla clonazione e all'identificazione di geni responsabili per diverse malattie ereditarie. La sua attività di ricerca si incentra sull'identificazione di geni legati a malattie ereditarie e malattie metaboliche mitocondriali, sulla comprensione delle basi genetiche della funzione e della perdita dell'udito, sull'invecchiamento, sulla genetica dei sensi, sulle preferenze alimentari e le loro implicazioni sulla salute.

È coinvolto in diverse collaborazioni scientifiche e copre prestigiosi incarichi a livello nazionale e internazionale, fra i quali: Presidente della Società Italiana di Genetica Umana, Rappresentante dei Clinici al Committee for Advanced Therapies dell'Em, rappresentante italiano al Comitato dei Prodotti Medicinale per Uso Umano dell'Em e membro del Comitato Scientifico della testata giornalistica OMaR, Osservatorio Malattie Rare.

Ha ricevuto prestigiosi riconoscimenti, sia in Italia che all'estero, per la sua attività professionale e di ricerca, e nel 2021 gli è stato consegnato il Premio Medicina Italia, per il suo contributo all'acquisizione di conoscenze nel campo della genetica umana e medica.

in maniera efficace. E non solo: per alcune malattie genetiche oggi esiste una vera e propria cura, attraverso la terapia genica o le terapie cellulari. In altri casi esiste la possibilità di offrire trattamenti più efficaci anche per malattie ereditarie attraverso la procedura che viene chiamata *riposizionamento di farmaci*, in cui cioè molecole che sono già disponibili sul mercato con una indicazione possono, se dimostrate efficaci, anche essere utili in altre malattie ”.

I test genetici stanno avendo un ruolo sempre maggiore in molti ambiti: quali sono, a suo giudizio, quelli in cui sono maggiormente indicati e quelli in cui possono rivelarsi totalmente inutili?

“ I test genetici sono fondamentali per moltissimi aspetti, non solo della medicina, ma anche riguardanti lo stile di vita: dipendenza da fumo, dipendenza da alcol, preferenze alimentari. Per esempio, ognuno di noi ha una diversa percezione dei sapori e questo è geneticamente determinato. Saperlo in anticipo permette di gestire meglio cambiamenti rilevanti dell'alimentazione, come per esempio lo svezzamento.

Accanto a questo mondo di test utili, ce n'è anche uno in cui non è tanto il test in sé ad essere inutile, ma le conclusioni che ne possono essere tratte. Tra le offerte delle analisi da parte di laboratori privati spesso viene proposta una serie di test per elaborare score di rischio di malattie multifattoriali come diabete, obesità, sovrappeso, malattie neuropsichiatriche. Questi sono molto fallaci, al momento, perché la ricerca va a identificare soprattutto i cosiddetti *bad genes* cioè i geni cattivi tralasciando l'identificazione di *good genes*, che proteggono dalla malattia. Inoltre non si conoscono ancora molto bene le relazioni dei geni tra loro e di questi con l'ambiente ”.



Perché oggi fare un test genetico?

“ Perché nella stragrande maggioranza dei casi i test genetici portano a diagnosi molto chiare, o alla conclusione di percorsi che spesso sono dei veri e propri pellegrinaggi da un centro all'altro alla ricerca di diagnosi per malattie rare o ultra rare. Possono essere utili anche per definire fattori di rischio per esempio per patologie cardiovascolari. Se correttamente filtrati dallo specialista in genetica medica, i test genetici e genomici sono oggi una risorsa fondamentale per una corretta pratica clinica e medicina personalizzata ”.



Per quanto riguarda i test per le malattie genetiche, che impatto hanno sulla diagnosi e soprattutto sulle possibilità di cura?

“ Sulle malattie genetiche i test sono fondamentali perché portano alla possibilità di fare una diagnosi che fino a poco tempo fa era impensabile. Oggi l'analisi dell'esoma o del genoma permette di raggiungere risultati positivi in moltissimi casi in cui prima era impossibile. E anche per la cura, come dicevo prima: spesso oggi è necessario un test genetico per indirizzare in maniera corretta la terapia di malattie ereditarie o genetiche, ma anche per ridurre gli effetti collaterali di farmaci per malattie non necessariamente ereditarie ”.



Facendo un test genetico, nel momento in cui si intraprende un certo tipo di cura, si potrebbe prevedere se quella persona ha già una certa predisposizione ad alcuni eventi avversi e quindi orientare la terapia...

“ Certo che sì. La farmacogenetica e la farmacogenomica si occupano di questo e in alcuni casi le

IL GUSTO È UNA QUESTIONE DI GENETICA

La percezione dei gusti è geneticamente determinata, come rilevato anche da diversi studi del professor Gasparini, che spiega: “Particolarmente nota è per esempio la percezione del gusto amaro. Ci sono mutazioni di un recettore dell'amaro in cui la tipica classificazione AA, AB e BB degli alleli (in cui gli AA non sentono l'amaro, gli AB lo sentono moderato, i BB lo sentono in maniera molto intensa) fa sì che le scelte alimentari dei tre gruppi siano completamente diverse. In particolare modo sono molto diverse quelle degli AA verso i BB: questi ultimi non sono in grado di accettare né cibi né bevande amare, come

l'acqua tonica, il pompelmo, il cioccolato fondente, il caffè, le cicorie, i broccoli, i cavolfiori, ecc. Durante lo svezzamento, che è il passaggio da una dieta dolce a una non più dolce, i bambini che ci mettono più tempo a svezzarsi, sono spesso quelli che sono molto sensibili all'amaro e hanno difficoltà ad adattarsi a una dieta che non è dolce. Si tratta di un classico esempio di genetica applicata allo stile di vita, ma con delle ricadute anche mediche, perché se lo si sapesse in anticipo, basterebbe dare indicazioni alla mamma, per esempio di aggiungere alla zuppa un'alimento dolce come la zucca, per risolvere il problema”.

linee guida internazionali invitano esplicitamente a eseguire il test genetico prima di iniziare un certo tipo di terapia ”.



Quali sono le implicazioni etiche legate ai test genetici e quali i doveri deontologici dei professionisti della salute?

“ C’è sicuramente una forte attenzione a tutti gli aspetti etici, perché si pensa a una possibile discriminazione, ma nel momento in cui si realizza che non esiste il soggetto “geneticamente sano”, anche il problema della discriminazione cade. Se per esempio facessi il mio genoma o il suo, troverei molto probabilmente dei fattori di rischio, infatti siamo tutti portatori sani per un certo numero di malattie recessive ed anche di una qualche pre-disposizione genetica a malattie complesse. Non esistendo il sano, di fatto non ha motivo di esistere neanche la discriminazione ”.



Oltre a questa possibilità, c’è anche il fatto magari di proporre test genetici per malattie che non si possono curare.

“ Questo è un altro aspetto, e riguarda l’opportunità della comunicazione di una predisposizione. Per esempio ci sono patologie a esordio tardivo, di cui si potrebbe sapere alla nascita la presenza di una predisposizione. Dove venga riscontrata - ricordo che avere una predisposizione non significa essere sicuri di contrarre la malattia - penso per esempio al sovrappeso, all’obesità, o a certi tumori, verso cui posso mettere in essere tutta una serie di comportamenti di prevenzione - perché non comunicare? Diverso è dove vi sia la certezza, cioè sapere al primo giorno di vita che a 50 anni si avrà una demenza. In questi casi la situazione è molto più complicata, ma in genere in questi casi c’è anche una storia familiare, c’è già un genitore o un parente con lo stesso problema. A quel punto si potrà dire alla persona: “sì, sarai come tuo nonno, o no, non lo sarai”. Va sempre detto che, certamente, è pesante avere questo tipo di informazioni, però saperle, nella prospettiva che in 40 o 50 anni la medicina produce una quantità

di conoscenze aggiuntive e di terapie, significa essere pronti a riceverle ”.



Come si immagina l’evoluzione di questo settore nei prossimi dieci anni?

“ Ci sono due campi nei quali probabilmente avverranno i maggiori progressi. Il primo riguarda il fatto che, siccome i costi per la produzione di dati di un intero genoma sono ormai scesi a livelli molto bassi- parliamo di poche centinaia di euro- sarà possibile, anziché fare tutta una serie di test genetici nel corso della propria vita, fare il genoma alla nascita. Questo potrà diventare la nostra carta d’identità, che poi potrà essere utilizzata nel corso degli anni per andare a recuperare le informazioni che via via potranno servire. Il secondo aspetto è che si amplieranno le terapie, cellulari, genomiche e geniche, in particolare modo con l’utilizzo del cosiddetto *genome editing*, come anche la possibilità di realizzare sempre più sofisticati clinical trial di *drug repurposing*, cioè di riposizionamento di farmaci ”.

Da circa un anno è entrato a far parte del Comitato per i medicinali ad uso umano dell’Ema (Chmp).

La farmacologia sta diventando sempre più mirata, con bersagli specifici, molecole ad alto impatto tecnologico e con costi elevatissimi.



Come si orienta un decisore quando deve esprimere una valutazione sull’approvazione o meno di una terapia innovativa?

“ Il settore delle terapie è estremamente ampio ed eterogeneo, ed è per questo che ogni nazione presso il Chmp ha un proprio delegato, che è supportato da un team di esperti delle agenzie nazionali in grado di valutare aspetti quali qualità, non clinica, clinica e di produzione. In tutto questo, il criterio che determina le scelte è il rapporto rischi-benefici: se i benefici superano largamente i rischi, indipendentemente che si tratti di una terapia tradizionale o innovativa, il farmaco ha delle ottime probabilità di venire approvato ”.