

Terapie. Il Nobel Ciechanover riassume le tappe fondamentali del progresso dei trattamenti. E annuncia la nuova e imminente fase, con i grandi benefici che porterà. Ma anche i rischi economici e sociali per l'umanità

La terza rivoluzione per ogni malato farmaci "su misura"

LA SCOPERTA di Aaron Ciechanover premiata nel 2004 col Nobel per la Chimica è la soluzione di uno dei grandi misteri della vita, che si può riassumere in queste poche domande: perché la gran quantità di proteine prodotte dalla cellula ogni giorno per funzionare non si accumula sino a soffocarla? Come le distrugge? E come distingue quelle da conservare da quelle da rottamare? Ciechanover ha dato le risposte svelando il sistema sofisticato e complesso che fa tutto ciò, basato su particolari proteine (ubiquitine) che legandosi e quelle da eliminare ne avviano la rottamazione.

AARON CIECHANOVER*

RIMARREMO giovani per sempre? Troveremo cure per tutte le malattie? A queste domande cercherà di rispondere la terza rivoluzione della medicina.

Le prime due rivoluzioni si identificano con la scoperta di farmaci: la prima (1930-1960) accidentalmente (la penicillina), la seconda (1970-2000) attraverso la sperimentazione di migliaia di composti (le statine). La terza è affidata alla medicina delle 4 P (personalizzata, preventiva, predittiva e partecipativa) e si basa "farmaco giusto per la giusta persona". Questo obiettivo si raggiunge grazie alla conoscenze del Dna che velocizza il processo di scoperta di nuovi farmaci, mediante l'identificazione di nuovi bersagli biologici ("il bersaglio più appropriato per ciascuna malattia") e migliorare efficacia e tollerabilità del farmaco attraverso la personalizzazione del trattamento preventivo o terapeutico sulla base delle caratteristiche genetiche del paziente ("il farmaco più appropriato per ciascun paziente").

Con il termine di Medicina Personalizzata o Medicina di Precisione (MP) s'intende la possibilità di identificare la suscettibilità di una persona alle malattie, misurarne il livello di rischio, personalizzare la cura in base alla sua costituzione genetica e offrire nuove opzioni terapeutiche basate sulla interazione dei farmaci con nuovi **bersagli molecolari** per assicurare il miglior esito possibile. Ogni persona può e deve essere trattata come un individuo unico e non come una media statistica: nel giro di 10 anni il **genomasequenziato** sarà parte della cartella clinica di ogni individuo per prescrivere farmaci e terapie individuali.

Lo sviluppo della Medicina Personalizzata dipende dalla disponibilità di test genetici predittivi, sia di malattia che di risposta alla terapia. Come tutti i test, entreranno nella pratica medica dopo aver dimostrato valore e

La prima svolta, 1930-1960:

la scoperta accidentale dei farmaci, come la penicillina

utilità clinica. La velocità con cui procederà questa rivoluzione dipenderà da quella con cui la ricerca svelerà: quanti e quali passaggi nel complesso flusso di informazioni genetiche e nell'espressione dei geni influenzano il risultato finale? Quali implicazioni hanno i processi chimici e biochimici della cellula che modificano le proteine prodotte dai geni (modificazioni multiple post-translazionali).

Le implicazioni etiche, legali e sociali della Medicina Personalizzata non sono qualitativamente diverse da quelle della ricerca genetica in generale. E le analisi bioetiche e le nor-

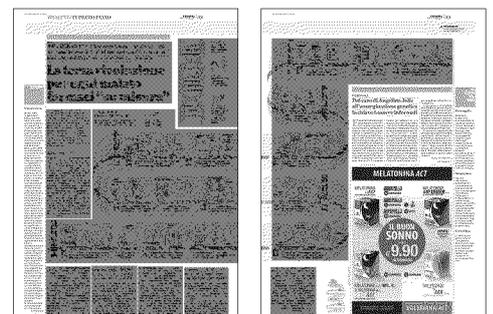
me elaborate per quest'ultima possono di principio valere ancora, seppur con alcune specificità. Tali implicazioni, riguardano essenzialmente la gestione delle informazioni genetiche e gli aspetti relativi al consenso informato, alla privacy e alla confidenzialità; l'individuazione di tratti genetici comuni (stratificazione) o diversi tra i pazienti; l'equità nell'accesso alle cure mediche.

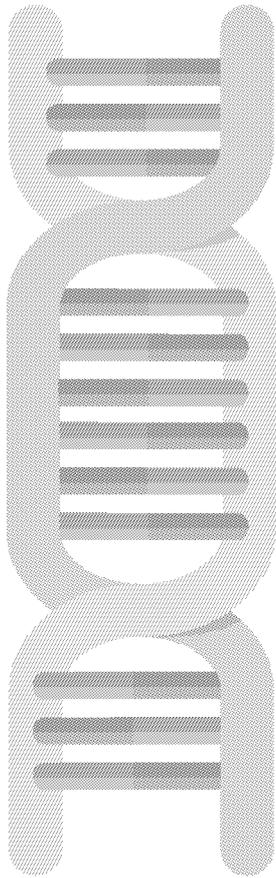
Essenziale è il controllo del flusso delle informazioni. Per identificare la relazione tra variabilità **genotipica**, predisposizione alla malattia e risposta ai farmaci, la ricerca deve raccogliere, conservare e analizzare campioni di Dna in grado di generare una quantità enorme di informazioni correlate ad altre caratteristiche della persona. Si tratta di una esigenza comune a tutta la ricerca genetica, oggetto di ampio dibattito in relazione alla co-

La seconda svolta, 1970-2000:
avviene attraverso i test su migliaia di composti (statine)

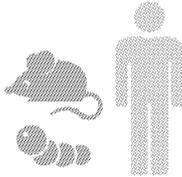
stituzione di banche dati genetiche. Si devono creare le condizioni per perseguire i benefici evitando i possibili rischi in termini di giustizia ed equità nell'accesso alle cure. Importanti saranno anche le politiche di investimento nella ricerca da parte delle società farmaceutiche.

La base etica per l'arruolamento negli studi clinici dei soli soggetti rispondenti e per l'esclusione dei non rispondenti è già presente nelle regole delle sperimentazioni sull'uomo per evitare rischi inutili o eccessivi e comunque non compensati da alcun beneficio.

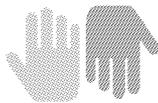




90mila sono la quantità stimata dei geni che compongono il genoma umano



20mila geni attivi nell'uomo, cifra simile nei topi e il doppio che in alcuni tipi di vermi



99,99% è la similitudine genetica tra uomini di diverse etnie. Le differenze razziali non hanno base genetica ma culturale

Una delle criticità sollevate dalla ricerca genetica riguarda le popolazioni omogenee su base etnica (ebrei, neri, cinesi, ecc) o sociale (gli abitanti di una regione o chi fa un certo lavoro, ecc). Ad esempio, una persona, anche se non ha partecipato a una ricerca, potrebbe essere stigmatizzato o discriminato proprio dai risultati di quella ricerca. Ad esempio, escluso da una cura perché il suo gruppo etnico è risultato insensibile. Ma la variabilità genetica all'interno di un gruppo può essere persino superiore a quella tra gruppi diversi. Il problema non è scientifico, ma di percezione pubblica. Indispensabile quindi una profonda opera di formazione e informazione della popolazione.

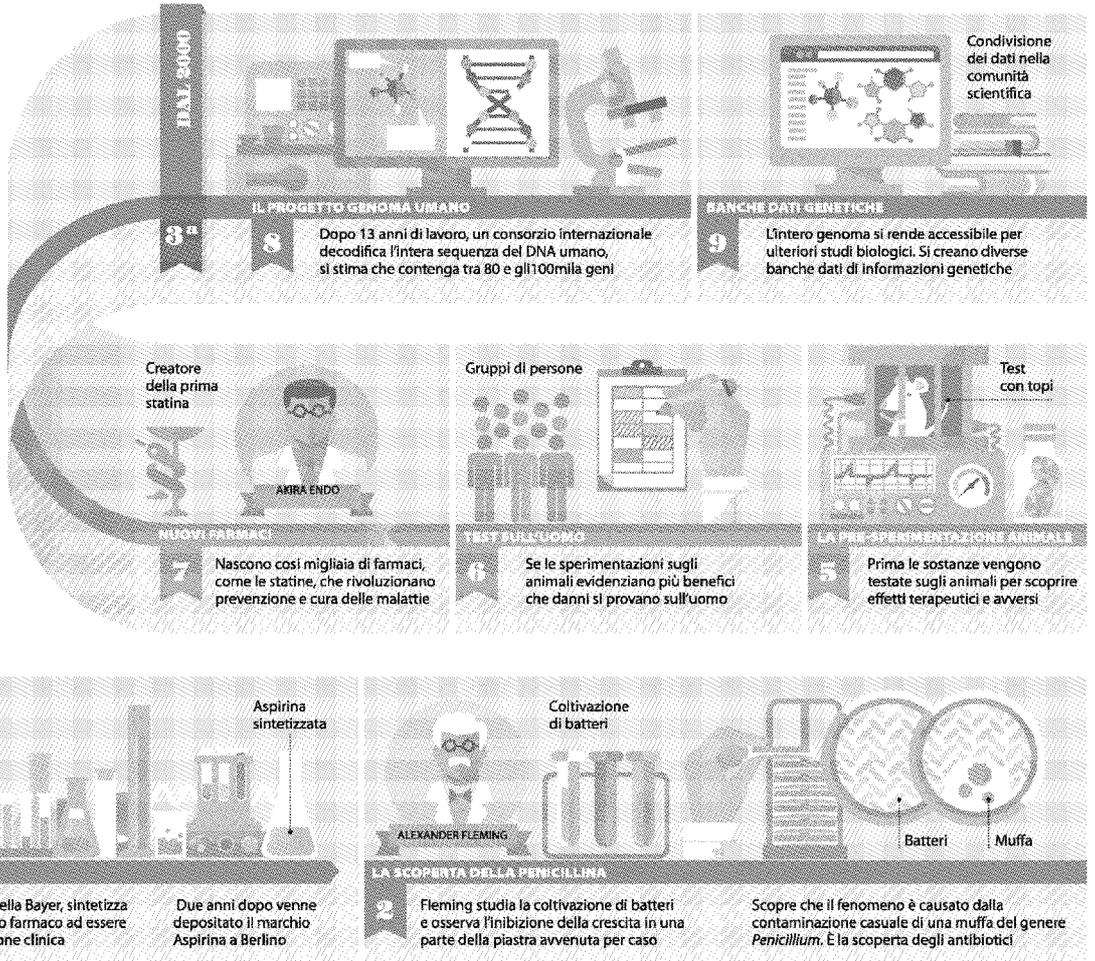
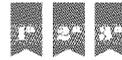
** premio Nobel per la Chimica 2004, presidente del comitato scientifico Università Tor Vergata*

© RIPRODUZIONE RISERVATA

L'EVOLUZIONE DELLE CURE MEDICHE

Un percorso dalle scoperte casuali dei farmaci alle conoscenze genomiche che stanno cambiando radicalmente il modo di attuare della medicina

LE TRE RIVOLUZIONI DELLA MEDICINA



2025
LA MEDICINA DELLE 4 P
12 La Medicina personalizzata cambierà la medicina pratica: sarà personalizzata, preventiva, predittiva e partecipativa

2013
LA CARATTERIZZAZIONE DEL DNA
13 Ogni cittadino avrà il suo genoma sequenziato inserito nella propria cartella clinica

2014
LA TERAPIA PERSONALIZZATA
14 Ogni terapia verrà personalizzata in base alla costituzione genetica del paziente: "il farmaco giusto per la persona giusta"

IL PRESENTE
FARMACI INTELLIGENTI
11 Agiscono su un bersaglio, riducendo gli effetti avversi dei farmaci chimici

NUOVE TECNOLOGIE DI SEQUENZIAMENTO
10 Si rendono disponibili tecnologie di sequenziamento esteso del genoma, sempre più veloci ed economiche

Test di laboratorio
UNA ENORME LIBRERIA DI SOSTANZE
9 La chimica sforna ogni anno migliaia di sostanze diverse, di cui non si conoscono gli effetti biologici

Isolamento della muffa
Zona di inibizione
Penicillina
L'INIZIO DELLA SCIENZA MODERNA
8 Il merito di Fleming è osservare e interpretare il fenomeno casuale in cui devono essere incappati altri ricercatori prima di lui, senza accorgersene