

Innovazione e ricerca in biologia molecolare

A cura di:

Dott. Bruno Casali *Responsabile Laboratorio di Biologia Molecolare*

Quando nel 2001 furono presentati all'opinione pubblica mondiale le conclusioni del progetto genoma, il Dr. Collins del NIH e responsabile per il governo USA dello sviluppo del genoma, per spiegare i risultati di tale progetto sulla rivista *Nature*, sceglieva la metafora di un albero di mele. Come chi raccoglie le mele da un albero alto e rigoglioso stando per terra può raggiungere solo quelle pochissime situate vicino al tronco, mentre la quasi totalità rimangono lontane e irraggiungibili, così nella valutazione delle malattie umane fino ad ora si è potuto comprendere e quindi mettere in atto misure diagnostiche e terapeutiche solo di pochi e facilmente accessibili processi patologici. La conoscenza del codice della vita, che è scritto in ogni gene, può fornire le molte informazioni che ancora ci mancano per meglio diagnosticare e curare le malattie. Si è così capito che i geni, che sono qualche decina di migliaia, contengono tutte le informazioni per produrre i milioni di proteine presenti nel nostro corpo. Le proteine determinano come è il colore dei nostri occhi, come siamo alti, ma anche come rispondiamo alle infezioni, metabolizziamo i farmaci e a quali malattie andiamo più facilmente incontro. Ma nonostante si siano fatti molti progressi per identificare, catalogare, e trovare le centinaia di migliaia di modificazioni dei geni e delle proteine, la diagnosi e la cura delle malattie non hanno fatto quel salto di qualità che forse ci si attendeva. Con il passare del tempo e con l'avanzamento dei lavori ci si accorge sempre di più che tutto è molto, molto complesso. Questa complessità pone la medicina di fronte a nuovi scenari, che per potere essere affrontati e decifrati necessitano di ridefinire anche alcuni modelli interpretativi che stanno alla base delle conoscenze delle malattie. Adesso, concetti come gene non sono come era in passato solo sinonimo di ereditarietà. Le famose e fondamentali leggi di Mendel sono da sole insufficienti per spiegare il complesso e sofisticato ruolo dei geni nell'interagire con le cause ambientali per determinare l'insorgenza e la progressione delle malattie più comuni, come il cancro, le malattie cardiovascolari e le malattie degenerative. In futuro misurare un singolo biomarker (proteina o gene) non sarà più sufficiente per fare una diagnosi precoce o monitorare una terapia. Se è vero che dal progetto genoma sono emerse più domande che risposte, alcune cose però sono certe. Una di queste certezze è che il valore predittivo in termini di fattore di rischio e di Odd Ratio di un singolo biomarker è molto modesto. In futuro ci dovremo abituare a valutare i nuovi biomarkers non come singole entità ma come cassette, o cluster di decine o addirittura centinaia di molecole messe assieme. Termini come proteoma, relisoma, metaboloma e segnaloma, che stanno ad indicare l'insieme di tutte le molecole appartenenti ai fondamentali processi fisiopatologici che sono alla base delle malattie, diventeranno termini sempre più familiari. Per affrontare e rendere attuabili nella medicina clinica queste nuove prospettive c'è bisogno anche di utilizzare nuove strategie tecnologiche, come ad esempio sistemi che permettano di determinare simultaneamente l'espressione di centinaia o di migliaia di molecole. La possibile collaborazione con la Washington University costituisce per il Laboratorio di Biologia Molecolare un ponte per potere accedere

a queste nuove possibilità tecnologiche che rappresentano il futuro della medicina di laboratorio. La Washington University è una delle sette sedi pubbliche degli USA dove si è svolto il progetto genoma. In particolare la branca del progetto genoma che si occupa delle ricadute e degli sviluppi tecnologici ha sede proprio in quella università. Nel recente incontro con la delegazione della Washington University abbiamo proposto di mettere assieme in un progetto comune alcune competenze maturate presso l'ASMN.

Oltre cinque anni di intenso lavoro collaborativo con alcuni reparti quali Reumatologia, Neurologia e Nefrologia, ma anche le Medicine interne e la Pneumologia, hanno permesso di allestire casistiche cliniche di oltre mille pazienti, raccogliendo per ogni paziente decine di parametri ed allestendo un'ampia genoteca di pazienti e di controlli. Nel nostro ospedale esistono casistiche come quelle di Reumatologia sulle vasculite, che come è testimoniato dalle pubblicazioni scientifiche, sono fra le più ampie e meglio catalogate d'Italia e forse d'Europa.

Un altro progetto proposto alla Washington University riguarda il ruolo dei polimorfismi genici nella insorgenza della resistenza alla radioterapia nei tumori. La collaborazione fra le Unità Operative di Radioterapia, di Medicina Nucleare e del Laboratorio di Biologia Molecolare con la Washington University prevede l'utilizzo della PET per determinare il ruolo prognostico dei geni che regolano l'angiogenesi tumorale nella comparsa della resistenza alla terapia radiante.