

# E ORA CHE I TEST GENETICI SONO ALLA PORTATA DI TUTTI?

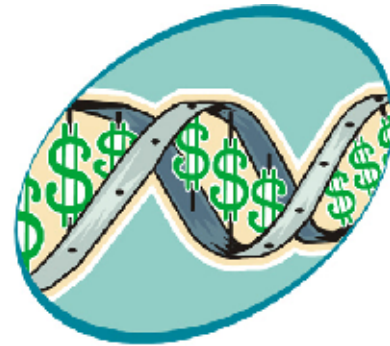
---

## Indice

1	Google e il nostro genoma	3
2	Quali informazioni otteniamo?	3
3	Perché c'è rumore di fondo nel genoma?	4
4	Il futuro?	5

## Introduzione

*Con meno di mille euro è possibile comprare un test genetico su internet: si manda un piccolo campione di cellule e poi si aspetta la risposta. Ma... a che cosa serve la risposta?*



Che cosa spinge centinaia di migliaia di persone ad avvalersi dei test genetici? In genere è la ricerca della predisposizione genetica a malattie che si sono manifestate in altri membri della famiglia, in modo da prevenirne l'insorgenza quando questo è possibile. Un tipico esempio sono i tumori ereditari, che se diagnosticati in tempo possono essere eradicati. Un discorso a parte riguarda le malattie complesse, in cui la genetica è uno solo dei fattori che concorre all'insorgenza della malattia. Per esempio, le malattie cardiache. Geneticamente si potrebbe avere un piccolo difetto che non consente alle cellule cardiache di lavorare per lungo tempo sotto sforzo. In casi come questi, se le persone non si sottopongono ad attività sportiva intensa non si accorgeranno mai del difetto. A meno che non facciano un test genetico. Un test genetico positivo indicherà loro che non è il caso di dedicarsi a sport agonistici, di limitarsi ad attività sportive leggere. Il problema è che il nostro genoma è costellato di imperfezioni, le piccole variazioni che ci rendono diversi gli uni dagli altri e che nel corso dei millenni si sono rimescolate permettendo l'evoluzione della specie. Questo è il

motivo per cui, quando si fanno i test genetici, normalmente ci si limita ad esaminare i fattori per cui si prevede un rischio elevato, per fattori ambientali (elevata esposizione a sostanze che su determinati genomi favorisce l'insorgenza di malattie) o ereditari (manifestazione in famiglia di malattie genetiche prevenibili).

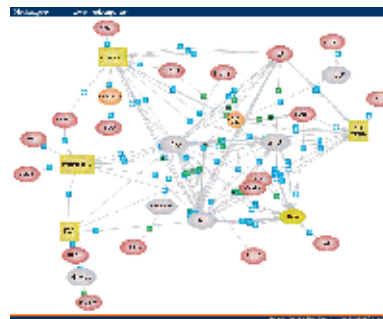
## 1 Google e il nostro genoma



Nel 2007 sono fiorite piccole aziende che offrono servizi di analisi genetica online. Una di queste è 23andME (il nome indica le 23 paia di *chromosomi* che compongono il *genoma* umano) e risiede nella Silicon Valley. Dietro pagamento di circa 1000 dollari offre un doppio servizio: l'analisi dell'albero genealogico della famiglia, tracciando la trasmissione di tratti ereditari (sia positivi che negativi) e una di carta d'identità basata sul genoma, evidenziando quali malattie e predisposizioni sono associate al nostro corredo genetico. 23andMe è un'azienda nata da un'idea di Linda Avey, all'epoca dirigente di un'importante azienda di sequenziamento. La Avey racconta che l'idea le è venuta leggendo il libro "La storia di Google" di David Vise e Mark Malseed: perché non inventare un sistema che permetta, analogamente a Google, di cercare informazioni rilevanti nel DNA? E, infatti, è proprio a Google si rivolse ottenendo i finanziamenti e il potere computazionale per fondare, insieme a Anne Wojcicki (biotecnologa e moglie di Sergey Brin, co-fondatore di Google), l'azienda nel 2006. Il costo dell'impresa? Quasi quattro milioni di dollari. I trenta impiegati che lavorano in 23andMe sono in grado di fornire entro 24 ore dal ricevimento della provetta contenente la saliva i risultati, consultabili online. L'utente può quindi decidere se navigare tra i dati grezzi del proprio genoma, controllare come si "posiziona" il nostro genoma per il rischio di sviluppare un certo numero di malattie secondo i dati raccolti in letteratura, verificare la proprie origini genetiche con quelle dei diversi pro-

fili etnici oppure confrontare il proprio genoma con quello di parenti per scoprire i tratti in comune (sempre che sia realmente desiderato...). Un'altra azienda, la Navigenetics, invece, fornisce una tabella con la percentuale di rischio di sviluppare determinate malattie sulla base di dati raccolti nella letteratura scientifica.

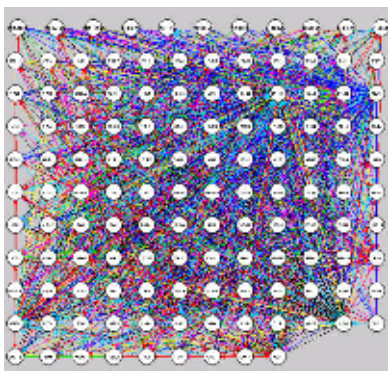
## 2 Quali informazioni otteniamo?



In realtà, quello che offrono i siti di analisi online come quello di Google, è l'analisi di un certo numero di punti caldi del nostro genoma: l'analisi integrale dei 3 miliardi di componenti del nostro genoma (i nucleotidi) è ancora troppo costosa. Ma non per molto, i costi stanno scendendo rapidamente. Quando anche la barriera economica sarà abbattuta, ecco che tutti potranno avere il loro piccolo ritratto genetico costellato di percentuali: gene a128f77825: rischio 20% di infarto gene dd39889789: rischio 5% di Parkinson gene df88989986: rischio 35% di tumore al colon gene d989899887: rischio 25% di predisposizione all'alcolismo gene af89348397: rischio 50% di obesità gene gg43958485: rischio 15% di disturbi dell'umore gene oo98435459: rischio 40% di sviluppo di calcoli renali gene ou89877789: rischio 60% di sviluppo Lupus Eritromatoso Sistemico gene oi93209480: rischio 80% di sviluppo allergia al pelo di cavallo gene pp98438958: rischio 20% di sviluppare un epatome dopo aver contratto il virus dell'epatite B E cos' via per centinaia, forse migliaia, di righe. Ma accade che il numero di patologie per le quali compare una qualche forma di rischio è notevolmente superiore a quello che normalmente si osserva nelle famiglie (centinaia di volte superiori). Quindi,

questo vuol dire che abbiamo un sacco di informazioni che, nella pratica, non ci dicono nulla. Infatti, la stessa Wojcicki ci tiene a precisare che non si tratta di risultati diagnostici, ma “semplici informazioni su di noi” - anche perché, negli Stati Uniti come in Italia, solo i medici possono effettuare diagnosi. In pratica, con il miglioramento e l’abbattimento dei costi per l’analisi genetica non abbiamo più il problema di conoscere le informazioni sul nostro genoma, ma ne abbiamo un altro: capire quali di queste informazioni ha senso conoscere. E anche quali vogliamo conoscere.

### 3 Perché c’è rumore di fondo nel genoma?



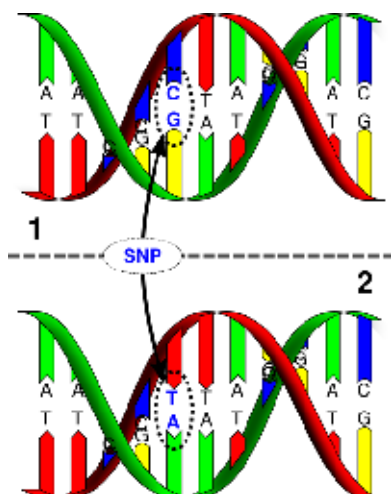
Il nostro genoma non è stabile, è in **continua rimodellazione**, anche durante la vita di ciascun individuo. Si modifica nelle singole cellule, per azione di agenti esterni o per errori durante la riproduzione cellulare che avviene per sostituire le cellule morte, come quelle della pelle o del sangue. Pertanto, primo punto: il DNA prelevato in una parte del nostro corpo può non corrispondere totalmente a quello presente in un altro punto. Per questo motivo, quando c’è un sospetto di un tumore, si fa una biopsia nella parte interessata e non ci si limita ad un prelievo di saliva. Nel caso dei tumori, infatti, solo le cellule tumorali presentano tutte le modificazioni genetiche che conducono alla malattia.

Il nostro genoma è molto diverso da quello di qualsiasi altra persona, a meno che non abbiamo un gemello. Questo perché durante la riproduzione i genomi paterni e materni si

rimescolano formando una nuova combinazione, che al suo interno può portare ulteriori elementi di novità. Quindi, secondo punto: il nostro genoma può essere diverso da quello dei nostri genitori, anche se in piccola parte. Questo vuol dire che possiamo non avere predisposizioni genetiche che loro hanno, ma possiamo averne di altre. Alla facilità di rimodellamento che caratterizza il genoma si contrappone la selezione naturale, che favorisce la sopravvivenza delle cellule solo in caso di vantaggio evolutivo. Uno dei meccanismi che si osserva nei genomi durante l’evoluzione è la **uplicazione** di tratti genetici: più copie ci sono di uno stesso tratto, meno la cellula rischia di perdere la funzione ad esso associata. Se si perde una copia, entra in funzione quella di riserva. Con il passare dei secoli, attraverso le generazioni e l’evoluzione delle specie, alcune parti ridondanti si sono modificate al punto tale da **specializzarsi** in funzioni più specifiche, senza perdere, in molti casi, la funzione più generale. Quello che succede nel nostro genoma oggi, per effetto dell’evoluzione, è che troviamo molta ridondanza: la maggior parte dei geni ha una funzione specifica, ma più geni possono concorrere alla stessa funzione. Quindi, se manca un gene di un tipo, spesso non ce ne accorgiamo perché c’è il supplente. Infatti, i genetisti parlano sempre di complessi genetici, una specie di equippe di geni che svolge una determinata funzione: ciascuno di essi ha un ruolo, ma in situazioni critiche alcuni di essi sono in grado di fare un lavoro extra e supplire al lavoro del gene mancante o non correttamente funzionante. A volte il supplente non è proprio bravo come il gene principale, ma non ce ne accorgiamo a meno di non spingerlo in **condizioni estreme**. Per esempio, sottoponendoci a stress o stimoli ambientali particolari (antigeni, fumo, alcol) oppure in presenza di altre piccole anomalie genetiche che nel complesso comportano il manifestarsi della malattia. Queste piccole anomalie possono essere presenti dalla nascita oppure formarsi in seguito per effetto di sostanze mutagene (per esempio, esposizione a radiattivo o ultravioletti) In poche parole, il rumore di fondo, è dovuto proprio al fatto che la ridondanza ci consente di portare con noi migliaia di anomalie genetiche senza che si manifesti-

no. Quindi, può non essere significativo sapere che abbiamo il gene sd487879899 in una forma particolare associata all'infarto, perché magari tutti gli altri geni che possono supplire alla sua funzione sono perfettamente funzionanti e, magari, la condizione "estrema" necessaria affinché si manifesti la malattia è altamente improbabile per noi. Questo non vale per tutti i geni: per alcuni esiste una correlazione molto stretta con l'insorgenza di malattie. E' il caso delle patologie **monofattoriali**, in cui un solo gene alterato può causare la malattia: ne sono esempi la fibrosi cistica, l'anemia mediterranea, la distrofia di Duchenne. Ma si tratta, secondo le statistiche attuali di un numero molto basso rispetto a tutte le modifiche genetiche individuati. Infatti, delle circa 1400 condizioni di cui disponiamo un test, solo il 5% è relativo a malattie monofattoriali.

#### 4 Il futuro?



Il 2013 è l'anno in cui dovremmo avere a disposizione dei dispositivi che permetteranno di sequenziare l'intero genoma di una persona per meno di 10000 euro. Almeno questa è la speranza della X Prize Foundation, che ha messo in palio un premio per chi porterà a termine quest'impresa. Considerando che per sequenziare la prima volta un solo genoma ci sono voluti oltre tre miliardi di dollari solo nel consorzio pubblico e centinaia di laboratori coinvolti, sarebbe un traguardo notevole. Per ora sappiamo che il sequenziamento del genoma di *James Watson*, è costato 500 mila dollari, e

quello di Craig Venter, 300 mila dollari. In questi anni, intanto, i laboratori di ricerca stanno indagando la funzione delle singole parti del genoma, grazie alla combinazione di *bioinformatica* ed esperimenti di laboratorio. In realtà, è molto più difficile interpretare il genoma che leggerlo, per cui, nonostante i progressi quotidiani, quello che resta da scoprire è di gran lunga superiore a quanto già conosciamo. Per quanto riguarda la correlazione tra malattie multifattoriali e genetica, è noto esserci almeno tre tipi di combinazioni possibili: - anomalie in più geni coinvolti in uno stesso processo; - presenza di particolari SNP (piccole sequenze che variano da individuo a individuo) o collezioni di SNP che è noto essere associate con una predisposizione genetica; - anomalia in uno o più geni o presenza di determinanti SNP che si manifestano con malattia solo in presenza di determinate condizioni ambientali. Lo studio degli SNP procede molto velocemente, perché dal 2006 si è abbattuto il costo dei dispositivi usati per analizzarli, i microarray (infatti, 23andMe analizza gli SNP: i loro dispositivi ne rilevano circa 600 mila). Quando avremo un quadro più completo, con una solida statistica alle spalle di analisi nella popolazione, probabilmente sarà più facile capire nel rumore di fondo quali sono i segnali interessanti. Per ora dobbiamo ancora accontentarci di singoli test del DNA per specifiche malattie di cui la genetica è molto chiara, come le malattie monofattoriali e una buona parte dei tumori. Nel frattempo, è bene preparare una solida base etica per affrontare il momento in cui tutti i nostri dati genetici saranno disponibili, con un sicuro vantaggio per la nostra salute ma con molte domande aperte: come proteggere la privacy genetica? consentire o meno l'uso ai fini di ricerca dei dati genetici mediante la conservazioni in banche dati condivise? se sì, a quali condizioni? una volta a disposizione l'analisi genetica, vorremmo conoscere tutti i dettagli? guarderemo i dati utili ai fini della prevenzione o non resisteremo dal controllare lo stato generale? qualcuno penserà di usarli ai fini di trovare il giusto partner? come difendersi dal furto di DNA e di identità genetica?