

# IL GENOMA ITALIANO **AL MICROSCOPIO**

Sergio Abrignani è Direttore scientifico dell'Istituto Nazionale di Genomica Molecolare di Milano (INGM), la Fondazione privata senza scopo di lucro che è il riferimento nazionale specifico sulla genetica molecolare e su altre metodiche di rilevazione e diagnosi.

di Stefano Regondi

# **Stefano Regondi:** L'Istituto Nazionale di Genetica Molecolare (INGM) di che cosa si occupa?

Sergio Abrignani: Lavoriamo su genetica ed epigenetica, con particolare riguardo verso le malattie immunologiche e le neoplasie. Con l'invecchiamento della popolazione ciascuno di noi avrà a che fare con alcune cronicità, anche perché gli organi che ci costituiscono sono fatti per disfarsi nel tempo, ad una certa età, sebbene per alcune persone tale disfacimento prenda avvio prima del dovuto. Il disfacimento ha tre cause: 1. l'ambiente (inquinamento, virus); 2. la genetica della persona; 3. gli stili di vita (responsabili dell'80% delle patologie più rilevanti). INGM si occupa del secondo punto e più nello specifico sia di quanto la persona eredita geneticamente dai genitori, sia di come il genoma della persona venga modificato dall'ambiente, dai virus, dalla casualità.

#### **SR:** L'INGM come si finanzia?

**SA:** L'Istituto è vigilato dal Ministero della Salute, ed è un esempio di come si possa fare ricerca di buon livello fa-

finanziamento dal Ministero della Salute Le nuove terapie che hanno cambiae si tratta dell'unico finanziamento pubblico che riceviamo, abbiamo inoltre ricevuto 1 milione di euro dalla Fondazione privata Invernizzi (i nostri filantropi). Con tale liquidità e con la nostra capacità di calamitare finanziamenti privati abbiamo creato una leva di 4 volte rispetto al finanziamento ricevuto.

**SR:** I risultati scientifici che avete ottenuto con la comprensione dei meccanismi di regolazione dell'espressione genica hanno portato ad importanti sviluppi applicativi?

**SA:** Certamente. Abbiamo pubblicato e stiamo pubblicando importantissime evidenze per le terapie oncologiche. I nostri ricercatori provengono da ogni angolo del mondo e ci permettono di essere realmente competitivi, basta guardare il loro H-index, o il loro numero di pubblicazioni con impact factor o la qualità dei brevetti registrati.

### SR: Può fornirci uno degli esempi più significativi delle ricerche in INGM?

**SA:** Il sistema immunitario di ognuno di noi è molto controllato e presenta alcune cellule regolatorie, i tumori cendo leva su un esiguo finanziamento sono molto abili a reclutare tali cellule

abbiamo ricevuto 1 milione di euro di risposta immunitaria dell'organismo. to veramente in questi anni i modi di curare i tumori riguardano due anticorpi: Iplumav e Niviumav. Il problema di questi due anticorpi è che vanno a inibire tutte le cellule regolatorie dell'organismo. L'INGM ha isolato i tumori e le cellule regolatorie. Successivamente abbiamo studiato ogni cellula singolarmente per comprendere quali fossero le molecole che andavano ad esprimersi. L'obiettivo di tale ricerca è comprendere la modalità per bersagliare soltanto le cellule che insistono sui tumori e non tutte le altre, tali evidenze potrebbero rappresentare la base per lo sviluppo di nuove terapie. O in senso negativo o in senso positivo.

### SR: Nell'ambito della genetica stanno crescendo le società sulla diagnostica. Che cosa ne pensa?

SA: Le società hanno come tali un fine di lucro, in questo caso il fine è, tendenzialmente, di commercializzare la diagnostica molecolare. Il loro prodotto sono le analisi predittive, tuttavia il cittadino deve sapere che la diagnostica è già fatta in convenzione all'interno pubblico. Guardando ai dati: nel 2015 in modo che esse possano spegnere la delle strutture ospedaliere. Tali società

vendono a un mondo di ansiosi rassicurazioni o certezze di che cosa si ammaleranno o di che cosa moriranno. Tuttavia, la medicina di precisione ha senso solo se è seguita dalla prevenzione. Scoprire il proprio profilo genetico e i rischi verso questa o quella patologia può avere senso solo se viene seguito da un percorso di controllo costante con un medico rispetto al rischio evidenziato. Noti sono gli esempi dei geni BRCA1 e BRCA2 che sono responsabili del tumore alla mammella; una celebre attrice statunitense dopo l'esito del profilo genetico che evidenziava l'alto rischio di tumore al seno ha optato per la mastectomia. A fronte di tutto ciò, tuttavia, io credo che andando avanti di questo passo costruiremo un mondo, per dirla con gli inglesi, di unpatient (ansiosi, impazienti) e non di pazienti.

#### **SR:** Le strutture ospedaliere del Sistema Sanitario Nazionale sono aggiornate nei termini della diagnostica molecolare?

**SA:** I grandi ospedali si stanno attrezzando. Poi dobbiamo tenere a mente che tale diagnostica deve sempre essere funzionale al farmaco o all'operazione, o ad entrambi. Da quando comincia la malattia tutto deve avere un monitoraggio molecolare, che tende ad aiutarti a predire che cosa fare con i secondi farmaci e con altre terapie.

# SR: Può farci capire meglio?

**SA:** Data la complessità e il costo di tali indagini, serviranno poche strutture di diagnostica ben efficienti. Certamente il nostro Istituto diventerà ancor più significativo. Prendiamo un esempio già in atto: il paziente riceve la diagnosi di tumore del colon retto, il paziente prosegue nel suo iter e avviene la rimozione chirurgica del tumore, dopodiché occorre scegliere la chemioterapia o la terapia biologica, pertanto si sottopone il tessuto del paziente ad un'indagine molecolare (già coperta nei DRG della Regione, con un costo di 300-500-800

euro) così si può intraprendere la cor- software e successivamente lavora alla retta terapia. Esistono già una trentina di indicazioni delle indagini molecolari per la terapia nel tumore alla mam- di letterine, è molto costoso perché sono mella, nel tumore al colon, nel tumore necessarie settimane di lavoro di un bioal polmone, ecc. Fondamentalmente sono indagini che cercano alcune mutazioni in alcuni enzimi. Per ogni paziente si procederà con due/tre indagini per farmaco. I costi di queste indagini spaziano dai 600 euro a 1000 euro, sono cifre importanti ma non sconvolgenti.

# SR: La medicina di precisione, invece, è più complessa?

SA: La medicina di precisione è qualcosa di più, si tratta di interpretare l'intera sequenza del genoma che consiste in circa quattro miliardi di letterine [A-T-C-G; Adenina Timina Citosina Guanina, ndr.]. Qui entriamo nel mondo delle big-data analysis e della bioinformatica; noi utilizziamo alcuni algoritmi che consentono di individuare la parte codificante o la parte non codificante, poi chi lavora con le parti non codificanti usa inizialmente un

sequenza, la sgrana in diverse fasi. Dare senso al genoma, a quei quattro miliardi informatico. Attualmente nel mercato italiano vedo gruppi privati che vendono screening dedicati, per cui non fanno la ricerca complessiva di cui parlavo prima, ma indagano un centinaio di polimorfismi in un centinaio di geni. Solo gli studi complessivi del genoma sono i più importanti per attribuire un rischio.

> Direttore del centro studi Extra Moenia, che pubblica l'omonimo periodico con Bruno Mondadori.