

Il Dna non basta: le malattie dipendono da come si attiva

È l'epigenetica l'ultima frontiera per le diagnosi e le cure

L'EVENTO/2

NICLA PANCIERA

Non tutto è già scritto nelle quattro basi del Dna, come qualcuno pensava agli inizi del Progetto Genoma. Ce lo insegna l'epigenetica, che studia le modificazioni nell'espressione dei geni - vale a dire nel fenotipo - che non sono dovute a cambiamenti nella sequenza dei nucleotidi, ma ad alterazioni della sua accessibilità e del suo utilizzo e che sono trasmissibili alle cellule figlie. I principali meccanismi epigenetici sono le modificazioni degli istoni, le proteine attorno cui il Dna è avvolto, e la metilazione, il processo che consiste nell'aggiunta di un gruppo metile ad un gene che viene così «spento».

«L'epigenetica è l'interfaccia tra genoma e ambiente: cambiamenti epigenetici possono essere dovuti a vari fattori comportamentali, alimentari, ormonali e chimici, come alimentazione, attività fisica, fumo e alcol. Fino ad una decina d'anni fa esistevano due tipi di laboratori: di genetica e di epigenetica.

Procedevano in parallelo. Oggi sappiamo che è necessario fondere i due approcci, perché la doppia prospettiva - genetica ed epigenetica - è intimamente connessa e possiamo capire l'una attraverso

l'altra e l'uomo attraverso entrambe», spiega Joseph Costello del dipartimento di chirurgia neurologica alla University of California at San Francisco e che domani terrà la «Airc Lecture» a «The Future of Science».

È quindi chiaro che è sbagliato puntare il dito solo contro le mutazioni del Dna, perché nel dare origine alla patologia tumorale intervengono anche le alterazioni nella regolazione della sua trascrizione. E la «terra» in parte inesplorata del legame tra genetica ed epigenetica è quella in cui bisogna avventurarsi oggi, secondo lo scienziato, per bloccare il processo tumorale stesso. «Una mutazione genetica può dare il via alla patologia, ma nella sua evoluzione quale ruolo hanno i difetti epigenetici che ne conseguono? Al momento della diagnosi, quando il tumore ha alterato l'ambiente e i tessuti, un intervento genetico servirà a bloccare le cellule tumorali o

mi dovrò concentrare sulla programmazione epigenetica? È a queste domande che cerchiamo di rispondere».

È probabilmente l'epigenetica che spiega perché, a parità di mutazioni geniche, il tumore assume forme e gradi diversi in ciascun malato. E così per caratterizzare la patologia c'è bisogno di tutte le informazioni genetiche ed epigenetiche: un'esplosione di complessità, ma anche di potenza degli strumenti dei ricercatori.

Direttore del «Nih Roadmap Epigenome Mapping Center», uno dei quattro centri Usa al lavoro nella creazione di un «catalogo» degli epigenomi umani in condizioni di salute e malattia, Costello studia i tumori cerebrali, integrando clinica e ricerca con approccio traslazionale. I gliomi - spiega - sono invasivi e la completa resezione chirurgica non è possibile: «In queste neoplasie ci sono decine di

centinaia di milioni di cellule di cui indagare profilo epigenetico e mutazioni genetiche. Una volta che avremo le mappe degli epigenomi di riferimento, la riprogrammazione epigenetica sarà uno strumento potentissimo di cura».

Le prime ricadute cliniche

sono già evidenti. Se in caso di diagnosi di glioma le analisi molecolari come la ricerca della metilazione del gene Mgmt, uno dei «marker» di prognosi più consolidati, sono di routine, «quest'estate c'è stato un cambiamento radicale in termini di diagnosi dei gliomi diffusi di basso grado grazie a due studi sul «New England Journal of Medicine», uno dei quali condotto da noi», dice Costello.

Si tratta del superamento dell'esame istopatologico per la caratterizzazione dei tumori in favore di un'analisi molecolare genetica e, appunto, epigenetica. «Mutazione di Idh, codelezione 1p/19q e mutazioni di Tert: queste tre alterazioni sono sufficienti per definire dei sottotipi di neoplasie gliali - aggiunge -. Potremmo quindi dire al paziente la gravità del tumore, il trattamento e la prognosi». Questi biomarcatori sono e saranno target di farmaci, da valutare in trial clinici «i cui risultati preliminari spero di commentare nel prossimo futuro», perché - ammette Costello - «lavoriamo sodo per creare in laboratorio modelli di cancro. Ma sarà la sperimentazione clinica a dirci se le nostre soluzioni funzionano». È una svolta decisiva e non interesserà solo la cura del cancro.

Joseph Costello
Neurologo

RUOLO: È PROFESSORE DI CHIRURGIA NEUROLOGICA E NEURO-ONCOLOGIA MOLECOLARE ALLA UNIVERSITY OF CALIFORNIA - SAN FRANCISCO

