

# IL NOSTRO DESTINO È SEGNATO? MALATTIE E TRASMISSIONE GENETICA

Intervista con Luigi Boccuto  
di Noemi Paolucci

*Non si può parlare completamente di eredità se non si fa riferimento alla biologia umana, al corredo genetico che ognuno di noi si ritrova alla nascita. Quanto questo corredo genetico determinerà il nostro futuro? Quanto inevitabilmente segnerà il nostro stato di salute psicofisica? In quale direzione sta andando la ricerca nel campo dell'ereditarietà genetica?*

*Abbiamo chiesto a Luigi Boccuto, professore presso la School of Nursing, College of Behavioral, Social and Health Sciences della Clemson University negli USA, di illustrare l'importanza del fattore ereditario nella comparsa di malattie genetiche rare, dell'autismo e del cancro. Con tutte le innovazioni tecnologiche e mediche delle quali disponiamo oggi possiamo e dobbiamo provare a garantire, almeno, una vita migliore a chi viene colpito da queste problematiche. Secondo un rapporto USA, pubblicato sulla rivista «Pediatrics», negli ultimi vent'anni i casi di autismo sono aumentati di 5 volte, su 4.661 bambini il 32.3% mostra sintomi di questa condizione. Una ricerca più approfondita sul tema e sulla sua trasmissibilità diventa indispensabile.*

**Grazie di aver accettato questa intervista. La prima domanda che voglio farLe è molto generica, proprio per aiutare noi "esterni" a comprendere la Sua materia. Ognuno di noi, quando nasce, ha già un corredo genetico che lo segnerà inevitabilmente sotto il profilo sanitario?**

È corretto! Anche se la parte relativa all'*inevitabilmente* oggi assume dei contorni un po' più sfumati. Diciamo che, con l'approfondimento delle nostre conoscenze genetiche, si è passati da una sorta di determinismo, che era quello che cavalcava l'onda dell'entusiasmo nel momento in cui si stava

completando il *Progetto Genoma Umano* per arrivare a decodificare il codice della vita e capire bene di cosa siamo fatti, a un ambito di probabilismo. Cioè, l'ambito del profilo sanitario, nel quale ci sono sicuramente, delle influenze genetiche importanti. Mentre una volta il riscontro di una mutazione, che oggi viene definita *variante genetica*, assumeva un po' i contorni della sentenza ineluttabile, ora sappiamo che questo è valido per una piccola minoranza dei casi (malattie rare o sindromi genetiche). Nella stragrande maggioranza dei casi c'è un contributo genetico a sviluppare una forma di predisposizione quindi, appunto, a incidere a livello probabilistico sul rischio di sviluppare oppure no una condizione o di avere o

*Intervista con Luigi Boccutto di Noemi Paolucci*

meno determinate caratteristiche di salute. Questo è importante anche perché comporta una serie di conseguenze.

Una delle prime iniziative che hanno seguito la prima pubblicazione dei dati del *Progetto Genoma Umano* del 2008 è chiamata GINA (Genetic Information Nondiscrimination Act). Si tratta di un atto per proteggere da discriminazioni basate sulle informazioni genetiche. Questo perché si è riconosciuto da subito l'importante ruolo predisponente delle varianti genetiche e si è voluto evitare che, nel momento in cui una persona ricevesse una diagnosi o comunque un referto genetico, il trattamento sanitario non fosse garantito anche dal punto di vista dell'assicurazione sanitaria che, pur essendo un ambito prevalentemente americano, sappiamo bene riguardare anche noi e la nostra privatizzazione delle attività sanitarie. Il titolo 1 del GINA riguarda, infatti, le assicurazioni sanitarie. Il titolo 2 riguarda le relazioni di lavoro, al fine di evitare discriminazioni per impieghi lavorativi. Questo ci dà l'idea di come sia necessario sviluppare non solo conoscenze a livello tecnologico, ma anche la consapevolezza, a livello culturale, della genetica e di quello che le informazioni genetiche possono portare. Per tornare alla domanda, non tutto dipende dai geni. Se noi guardiamo soltanto la frequenza del nostro genoma, siamo per il 98,8% identici agli scimpanzé Bonobo. Eppure, tra esseri umani e scimpanzé ci sono notevoli differenze. Ci sono meno geni di quello che ci si aspettava prima del *Progetto Genoma Umano*, ma c'è più genetica perché si lavora di più sull'interazione e sull'interfaccia tra genetica e ambiente.

**Leggendo i vari progetti dei quali Lei si è occupato e sapendo che una delle malattie più pericolose e più diffuse al mondo è il**

**cancro, Le chiedo quanto influisca l'ereditarietà in questo campo. A che punto è la ricerca?**

Questa è una domanda molto importante, mi permette di analizzare le proiezioni della genetica sulla vita di tutti i giorni. Ci sono delle condizioni, chiamate Sindromi da Predisposizione al Cancro, nelle quali la presenza di alterazioni genetiche dà una probabilità vicina al 100% di sviluppare una tipologia di cancro. Ci sono dei protocolli che consentono di adottare delle strategie di sorveglianza e prevenzione. Ci sono, all'altra estremità di questo spettro, delle varianti che incidono in maniera minima sul rischio di cancro. Tutto ciò, però, va sempre a interagire con l'ambiente. Quando parlo di proiezioni, intendo anche dal punto di vista temporale, perché le Sindromi da Predisposizione al Cancro sono generalmente associate alla presenza di mutazioni genetiche fin dalla nascita. Quindi, si tratta di condizioni congenite nelle quali il rischio è presente perché la mutazione è presente in ogni cellula del nostro corpo. Il cancro è una malattia genetica, quindi è causato da una alterazione dei nostri geni. Esso, però, non è una malattia ereditaria, non si può nascere con un cancro ereditato dai genitori. Ciò che si eredita è la predisposizione e questo vuol dire che esiste sempre un margine, in alcuni casi più ridotto e in altri più ampio, relativo alla componente ambientale. Si può agire su quel margine lavorando sulla componente ambientale, limitando così il rischio di sviluppare la patologia oncologica. Questo perché, ed è bene diffondere tale concezione, il cancro è una malattia intrinseca al fatto di essere organismi pluricellulari. L'essere umano, avendo più cellule che si dividono e che sono soggette a errori nella copiatura del DNA, può svilupparlo. Ci sono dei meccanismi per correggere

questi errori, però è impossibile evitarli, proprio perché intrinseci alla nostra natura di organismi multicellulari. Si può intervenire con delle informazioni che ci fornisce la genetica su determinati tipi di cancro. Non è solo il discorso della diagnosi, di individuare soggetti a rischio, fare *screening* e promuovere protocolli di prevenzione, è anche importante dare strumenti di terapia tramite la genetica. Sappiamo che la classificazione di alcune tipologie di cancro si basa, soprattutto poi per l'approccio chemioterapeutico o radioterapeutico, sulla presenza o sull'assenza di alcuni geni o di alcune mutazioni che possono rimuovere questi geni. Ad esempio, il gene *TP53* che codifica la proteina p53, in molti tipi di cancro è un *biomarker* che consente di determinare la terapia migliore, quella che ha più possibilità di successo. La genetica è anche quella che ci consente di individuare dei *target* molecolari, degli obiettivi da colpire per forme più avanzate di terapia, come l'oncologia di precisione, la medicina di precisione, l'immunoterapia e tutti i protocolli di chemioterapia personalizzati in base al corredo genetico.

**Restando in questo ambito, sappiamo che alcuni agenti esterni, come i fumi tossici, possono aumentare la possibilità di comparsa di forme tumorali. Questo tipo di cancro, quando colpisce, incrementa il rischio genetico degli eredi e/o la loro predisposizione al contrarre questa malattia?**

C'è una doppia risposta a questa domanda. Come abbiamo detto, molte forme di cancro sono associate a una predisposizione ereditaria, mentre la stragrande maggioranza è associata a varianti spontanee, che sorgono in modo *random* in una

cellula del nostro corpo e danno inizio al processo di carcinogenesi. Se parliamo di fattori ambientali, nella maggior parte dei casi ci stiamo riferendo al secondo di questi gruppi. Quindi, i fattori ambientali agiscono a livello somatico di una o più cellule del nostro corpo che sono, appunto, esposte all'agente cancerogeno e iniziano a sviluppare delle mutazioni. Pertanto, anche se questi fattori intervengono sul DNA di alcune cellule, non coinvolgono le cellule associate alla riproduzione (spermatozoi e ovociti) e di conseguenza la mutazione del DNA non è trasmissibile alla generazione futura. Però, siccome la natura non è mai così semplice, ci sono delle eccezioni che riguardano i cambiamenti epigenetici. Tali cambiamenti non incidono sulla sequenza del DNA, ma incidono su alcuni gruppi chimici, che sono rimovibili, quindi possono essere aggiunti o tolti, che regolano l'espressione di alcuni geni. I cambiamenti epigenetici, in alcuni rari casi, sono trasmissibili da una generazione all'altra.

**Viviamo in un mondo molto stressante: lo stress modifica l'espressione dei geni? Se sì, in che maniera? Ed è sempre una cosa positiva?**

Lo stress è uno di quei fattori ambientali che, attraverso mediazioni ormonali e del sistema immunitario, regola in maniera importante l'espressione dei geni. Lo stress interagisce, appunto, tramite l'espressione epigenetica. Proprio il termine *epigenetico* deriva dal greco e significa *sopra la genetica*. Per stabilire se questa sia una cosa positiva o negativa dobbiamo entrare in un ambito un po' filosofico, più che genetico. Nel senso che una delle chiavi dell'evoluzione è la capacità di adattarsi, per cui avere un *pool* genetico più vario consente

*Intervista con Luigi Boccuto di Noemi Paolucci*

potenzialmente, come popolazione e non tanto come individuo, di essere più preparati a eventuali modifiche delle condizioni ambientali. La possibilità di essere esposti a stress aiuta, in alcuni casi, a sviluppare delle risposte di adattamento. Quindi, alcune delle modifiche apportate dallo stress, che sul breve termine possono sembrare deleterie o nocive, potrebbero portare a un adattamento a lungo termine più positivo.

**Questo è inaspettato per chi non è del settore.**

**Altro tema da Lei molto trattato è quello dei disturbi dello spettro autistico e, più in generale, delle malattie mentali nella loro totalità. Mi chiedevo, ciò che abbiamo detto fin qui vale anche per le malattie mentali? Che ruolo svolge il fattore genetico/ereditario in quei casi?**

Anche qui siamo di fronte a un cambiamento del modo di pensare generale. Stiamo passando da una condizione monogenica a una condizione poligenica, alcuni *database* riportano circa 800 geni candidati per l'autismo. Capiamo bene che, quando i geni sono troppi, è difficile trovare il filo della matassa. L'autismo, come altre condizioni associate a disturbi mentali, è una condizione complessa. Ci sono tante teorie che provano a capire quali sono le componenti genetiche e quali sono i meccanismi pato-genetici che collegano variazioni del DNA alla manifestazione clinica. In generale, la sensazione condivisa è che ci sia una alterazione di base, dovuta a queste componenti molecolari che, in molti casi, sono associate a una predisposizione ereditaria nella famiglia. Ma, per raggiungere e per poi superare la soglia, quindi la manifestazione clinica, spesso c'è anche bisogno di componenti ambientali. Si tratta di

un discorso molto delicato: le componenti ambientali possono agire come fattori *trigger*, come fattori scatenanti. Questo, in alcuni casi, è stato associato, ad esempio, all'utilizzo dei vaccini. Il riportare tassi di bambini che, dopo le vaccinazioni, hanno manifestato i sintomi dell'autismo è un dato di fatto, ma questo non vuol dire che i vaccini causano l'autismo. Questo vuol dire che quei bambini erano predisposti a sviluppare l'autismo e che, se non fosse stato il vaccino, ci sarebbe comunque stato un altro fattore scatenante che avrebbe portato a superare quella soglia tra predisposizione alla malattia ed effettiva sua insorgenza.

**Questo fattore *trigger* arriva inevitabilmente? Può non manifestarsi mai?**

È un po' come il cancro, c'è una predisposizione che è data da un fattore poligenico. Infatti, ad oggi, per molte malattie si cerca di calcolare il *Polygenic risk score*, ovvero il modo in cui più varianti, in più geni, possono contribuire alla manifestazione della malattia. Non c'è la certezza. Però, considerando l'esposizione a numerosi fattori ambientali, considerando che ormai ci sono dei criteri diagnostici tanto approfonditi da cogliere anche dei segni molto precoci, possiamo dire che, se non fosse la vaccinazione, restando sempre nell'ambito della stimolazione del sistema immunitario, sarebbe una febbre, una reazione allergica o altri fattori che andrebbero a intervenire a livello di sviluppo neurologico. La cosa molto interessante è che, più investighiamo su queste famiglie, più ci rendiamo conto che, in una famiglia che arriva all'attenzione medica per la presenza di un bambino o di una bambina con autismo, esistono delle diagnosi di altri disturbi mentali come la

depressione, l'ansia generalizzata e la schizofrenia. Dobbiamo riflettere molto su questo. Si tratta di tutte diagnosi che hanno subito un incremento epidemiologico negli ultimi anni; se andiamo a vedere il tasso di soggetti diagnosticati con depressione oggi, rispetto a quelli diagnosticati cinquant'anni fa, notiamo una discrepanza incredibile (motivo per il quale è difficile, andando indietro nelle generazioni, convalidare questo dato). Però, più andiamo avanti, più aumentano gli strumenti diagnostici e più ci rendiamo conto che non è raro trovare delle comorbidità neuropsichiatriche in soggetti con autismo e, viceversa, in soggetti con altre malattie. Il messaggio è che c'è una alterazione di base, legata a varianti genetiche, che poi prenderà una direzione clinica e una manifestazione variabili. Un soggetto può sviluppare l'autismo e un altro la schizofrenia, restando nella stessa famiglia. Ciò può variare in seguito alla combinazione di fattori genetici e di fattori ambientali. Più approfondiamo le nostre conoscenze in merito e più ci rendiamo conto che si tratta di una manifestazione variegata che, però, affonda le radici nella stessa anomalia genetica di base, nello stesso profilo genetico predisponente di base.

**Nelle malattie per le quali l'origine genetica è accertata, conoscerne il rischio può servire a prevenirle o a renderle meno gravi nella loro insorgenza e nel loro decorso? Quanto influisce la conoscenza sul modo in cui una malattia può essere, e viene poi, trattata?**

Tantissimo! Anche qui stiamo vivendo un momento di *switch* culturale perché, fino a un paio di decenni fa, una diagnosi di malattia genetica era una sentenza a vita, perché non c'era modo di modificare

l'impatto della variante genetica. Oggi sappiamo che questi sono solo i casi rari, malattie e sindromi. Invece, la maggior parte dei casi corrisponde a una condizione complessa, nella quale ci sono una componente genetica e una componente ambientale. La componente genetica può essere più o meno forte. Viviamo in questo continuo spettro di condizioni in cui può essere più o meno alta la parte genetica e più o meno alta la parte ambientale ma, conoscendo la parte genetica, in alcuni casi si interviene con la terapia genica e in altri sulla componente ambientale. Ad esempio, per il cancro, se sappiamo che è presente una predisposizione per il tumore al polmone, si suggerisce alla persona di non fumare. Ovviamente, si suggerisce in generale ma, se c'è una predisposizione, si prendono delle precauzioni maggiori. Altro esempio, se si hanno dei livelli di colesterolo molto alti, si suggerisce alla persona di limitare l'assunzione di grassi con una dieta. Si può controbilanciare una predisposizione, oggi ci sono le conoscenze necessarie per aiutarci a intervenire sul rischio complessivo. Questo suggerisce, ancora una volta, l'importanza di una diagnosi e di uno *screening* genetico veloce.

**La possibilità di eseguire tutte queste operazioni, che deriva dal fatto che c'è una ricerca attiva che fa progressi, può portare a evidenziare oggi delle macro-categorie di malattie genetiche? Si possono suddividere queste malattie anche per poterle studiare e conoscere meglio?**

Sì. Come dicevamo prima, già possiamo distinguere le malattie rare, quelle che hanno unicamente o prevalentemente componente genetica, dalle malattie complesse, nelle quali c'è un equilibrio dinamico tra fattori genetici e fattori ambientali.

Un'altra categorizzazione è quella tra malattie congenite, quindi presenti alla nascita, e malattie a insorgenza tardiva. Ad esempio, nelle sindromi predisponenti al cancro, c'è una insorgenza tardiva. Ovviamente, ci sono anche dei casi sfortunati di tumore in età pediatrica ma, generalmente, non alla nascita. L'approccio medico e terapeutico cambia a seconda della categoria di riferimento. Conoscere un fattore genetico presente già alla nascita per una malattia con insorgenza tardiva, come le malattie neurodegenerative o quelle predisponenti a disturbi epatici, è importante perché fornisce un raggio d'azione più ampio per, eventualmente, prevenire la patologia.

### **Quali sono oggi gli obiettivi specifici della ricerca sul medio e lungo termine?**

A me piace pensare al discorso per cui siamo passati dall'aspettarci tanti geni ad avere meno geni, ma più genetica. La stima attuale dei geni, che codificano le proteine, è intorno ai 20mila. Quindi molto poco, circa l'1.5% del nostro genoma come sequenza. La risposta, per cui, non è nel numero dei geni, non abbiamo bottoni da premere che immediatamente ci forniscono risposte in quanto non è sempre possibile ricondurre un singolo tratto clinico a un unico genere. È un po' come cucinare, noi possiamo prendere la stessa ricetta, darla a due persone diverse e avere un risultato diverso. Allo stesso modo, nella ricerca per la terapia genica, stiamo vedendo che la chiave non è solo nell'identificare le varianti dei geni, ma nel capire come questi geni funzionano, come interagiscono tra di loro, quali sono i fattori epigenetici che ne determinano l'attività e l'espressione. L'espressione può essere tempo-specifica, cioè in alcuni fasi dello sviluppo, oppure tessuto-specifica, ovvero presente in alcuni organi e in altri no.

Quindi, tutte queste componenti funzionali e non strutturali ci aiutano a capire meglio come e dove intervenire.

### **Che futuro possiamo aspettarci nel campo delle terapie genetiche? Sarà possibile arrivare a terapie alternative personalizzate?**

Anche qui la risposta è doppia. Per quanto riguarda la categoria delle malattie rare, quindi quelle genetiche associate a singole variazioni del nostro DNA, dove è possibile e dove la variazione è minima e interviene su un solo gene alterandone la sequenza, ci sono oggi delle tecnologie, prime tra tutte quelle del CRISPR/Cas9, che aiutano a correggere l'errore di sequenza. Si tratta di terapie mirate che aiutano a ritornare o a eliminare l'errore nella sequenza genetica. Sono, ovviamente, degli approcci che vanno a interessare malattie rare e che hanno, però, delle probabilità di successo ancora basse. In alcune condizioni sono state adoperate con successo, ad esempio per forme di immunodeficienza primitiva. Ci sono ancora dei margini di miglioramento.

Anche per le malattie complesse la terapia genica aiuta, non solo a correggere l'anomalia del genere, ma a controbilanciare la componente di rischio ambientale. Quindi, conoscere il rischio genetico ci dà la misura di quanto dobbiamo intervenire sul rischio ambientale. Questa possibilità contribuisce, se non a curare, almeno a gestire, prevenire o limitare la malattia.

### **La correzione è possibile per tutte le anomalie?**

È possibile laddove il danno o la mutazione sono limitati. Ci sono delle alterazioni genetiche

causate dalla presenza di un intero cromosoma in più o in meno, come la Sindrome di Down che è caratterizzata da una copia supplementare del cromosoma 21. È chiaro che riuscire ad agire su tutte le cellule del corpo e rimuovere un intero cromosoma, ad oggi, non è possibile, magari in futuro lo sarà. Tuttavia, se pensiamo, ad esempio, a delle patologie nelle quali c'è una carenza di un enzima che serve a tramutare una sostanza A in una sostanza B e nelle quali questo enzima abbia una particolare area di azione legata al fegato, è più probabile che, se c'è una mutazione nel gene che codifica questo enzima, si possa correggere quel piccolo errore, sostituendo la lettera errata come fosse una svista di battitura. Anche se si agisce sul 50% delle cellule epatiche e si va a ripristinare un 20% dell'attività dell'enzima, piuttosto che lo 0%, quella minima percentuale guadagnata può essere utile per garantire la sopravvivenza e, in alcuni casi, anche una qualità di vita migliore.

### **La genetica spiega il funzionamento. Le terapie un domani saranno accessibili per tutti?**

Come diceva Ford, «non c'è progresso se la scienza non è accessibile a tutti». Quindi, l'idea è questa. Abbiamo vissuto un'epoca nella quale la conoscenza genetica si è impennata in maniera vertiginosa. Pensiamo che appena settant'anni fa veniva rivelata la struttura della doppia elica del DNA e che i veri protocolli di terapia genica sono in giro da meno di quarant'anni. C'è un abbattimento dei costi dal punto di vista tecnologico, oggi è possibile ottenere l'intera sequenza del proprio genoma per costi molto accessibili e contenuti. La cosa importante e sulla quale ancora dobbiamo lavorare è l'aumento delle conoscenze. È importante

capire che viviamo nell'ambito probabilistico, è importante capire che il test genetico spesso non dà una risposta definitiva perché ancora non siamo in grado di calcolare il rischio poligenico sulla base dell'intero genoma. Abbiamo dei *target* su 3 o 4 geni e possiamo calcolare le interazioni in base alle varianti di questi geni. Quindi, sarà possibile portare la terapia genica a tutti?

L'idea è quantomeno portare la conoscenza genetica a tutti coloro che ne possono usufruire e capire in quali soggetti la terapia genica può funzionare e in quali la diagnosi o lo *screening* genetico possono essere efficaci per interagire sui fattori ambientali. Quindi, in senso esteso, queste terapie saranno accessibili a tutti ma, in senso tecnico, ci sono dei limiti legati alle conoscenze tecnologiche attuali e ad alcune condizioni genetiche che ancora non possono essere trattate.

### **Ritiene che la battaglia contro il super batterio e contro il virus X passi dai laboratori di genetica?**

Sì, deve passare dai laboratori di genetica! Non dico questo perché sono di parte, ma mi baso proprio sui fatti, sull'importanza dei rimedi attuati per la pandemia da Covid-19, ad esempio. Il recentissimo Premio Nobel è stato conferito agli scopritori dei vaccini mRNA. La genetica ci fornisce delle armi in questa battaglia. Se non conosciamo il genoma di questi microbi conduciamo una battaglia bendati, senza avere degli obiettivi chiari.

Sì, la genetica è importante e sufficiente, ma è molto importante aggiungere che non basta. Ci vuole un'opera di informazione più profonda, più capillarizzata, più obiettiva. Non possiamo aspettarci che la genetica, e proprio anche la scienza in generale, passi per essere depositaria di ogni conoscenza e che le

*Intervista con Luigi Boccutto di Noemi Paolucci*

altre persone accettino in ogni caso qualunque informazione. Certo, l'informazione scientifica è solida e fondata ma deve essere anche spiegata. Le persone non devono accettare in maniera acritica ma devono capire. Bisogna individuare le persone sulle quali c'è maggiore probabilità di avere successo e bisogna avere un dialogo costruttivo e orientato con esse per poter rispondere a tutte le domande proprio perché, dal punto di vista personale, ci possono essere profili differenti.

La forza della genetica e della scienza in generale è nei numeri, quando si fanno le battaglie contro questi nuovi microbi, come abbiamo visto per

il Covid-19, si lavora sui grandi numeri. Questo, però, non vuol dire lasciare indietro le eccezioni e i casi rari. È importante capire che, in molti casi, bisogna affrontare con onestà intellettuale ogni domanda e accettare che, tra le possibili risposte, ci sia un "non lo so". Nell'ambito probabilistico ci sono, appunto, delle condizioni in cui i dati a disposizione non supportano una risposta certa. Quindi, in quel caso, con onestà intellettuale bisogna dire di non poter dare una risposta con i dati odierni. È meglio un onesto "non lo so" che un "vediamo, abbiamo fiducia". Sì, la fiducia è importante ma servono i dati prima di poter prendere una qualsiasi posizione.

agenzia  
di ricerche  
e legislazione

AREL

fondata da  
nino andreatta

AREL, Agenzia di Ricerche e Legislazione, è costituita da parlamentari, studiosi, dirigenti e imprenditori. La sua attività è finalizzata all'esame, mediante ricerche, documenti e dibattiti, dei principali temi economici e istituzionali, sia come presupposto di un lavoro legislativo, sia per approfondire alcune questioni decisive per lo sviluppo della società italiana e per la sua collocazione europea e internazionale.