

The logo consists of a teal hexagon with the text "PROGETTO LS-OSA" inside. The background of the slide features a gradient of orange, yellow, and teal with abstract curved shapes.

PROGETTO
LS-OSA

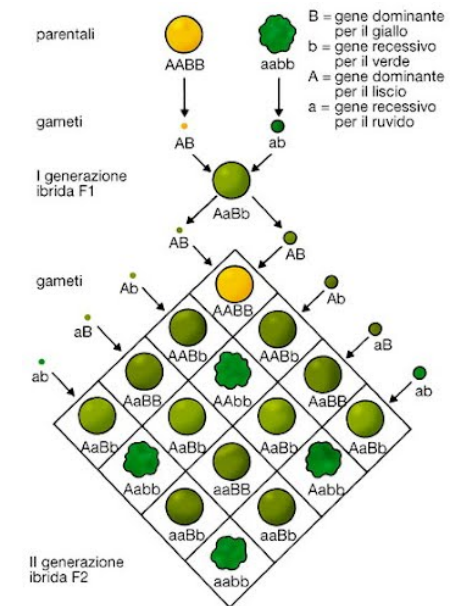
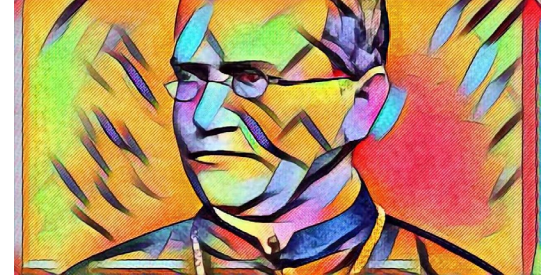
Marco Seri (Bologna)

marco.seri@unibo.it

La rivoluzione dell'era genomica

L'insegnamento della fisica e delle scienze in una prospettiva sistematica, storica e critica. Settimo convegno nazionale LS-OSA

La Genetica Medica 200 anni dopo Mendel



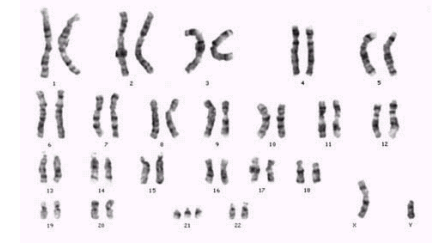
Gregor Johann *Mendel* (Hynčice, 20 luglio 1822 – Brno, 6 gennaio 1884)

A very brief history of medical genetics

1956 description of the correct chromosome number in humans



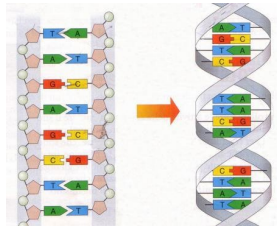
1959 discovery of a chromosome change associated with a clinical disorder (Down s.)



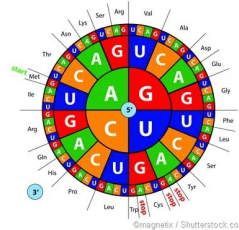
1902 concept of inborn errors of metabolism (alkaptonuria)



1953 structure of DNA



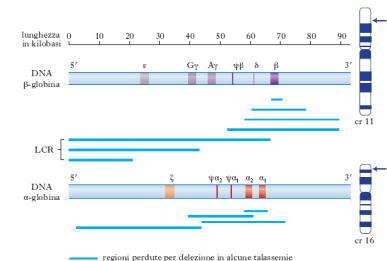
1957 single amino acid difference identified in the “sickle” hemoglobin protein



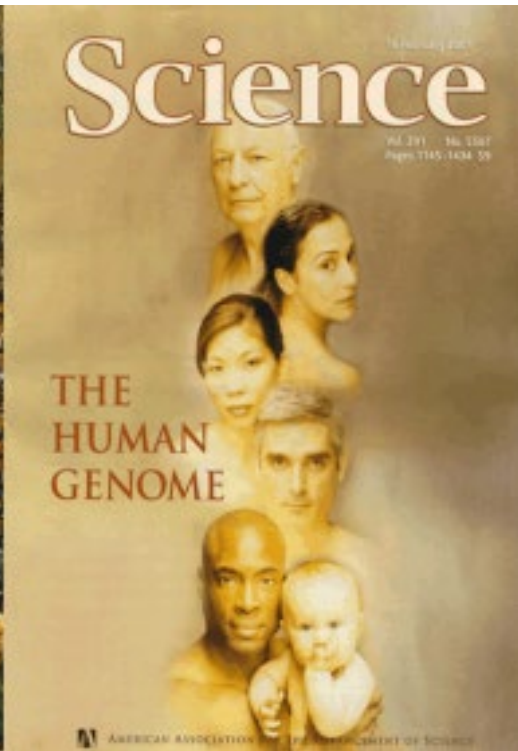
1966 “cracking” of the genetic code

1977 first human genes to be cloned: chorionic somatomammotropin, α - and β -globin

	Thr	Pro	Glu	Glu	beta ^A chain
	... A C T	C C T	G A G	G A G ...	beta ^A gene
Codon #	4	5	6	7	
	... A C T	C C T	G T G	G A G ...	beta ^S gene
	Thr	Pro	Val	Glu	beta ^S chain



La rivoluzione del Progetto Genoma Umano

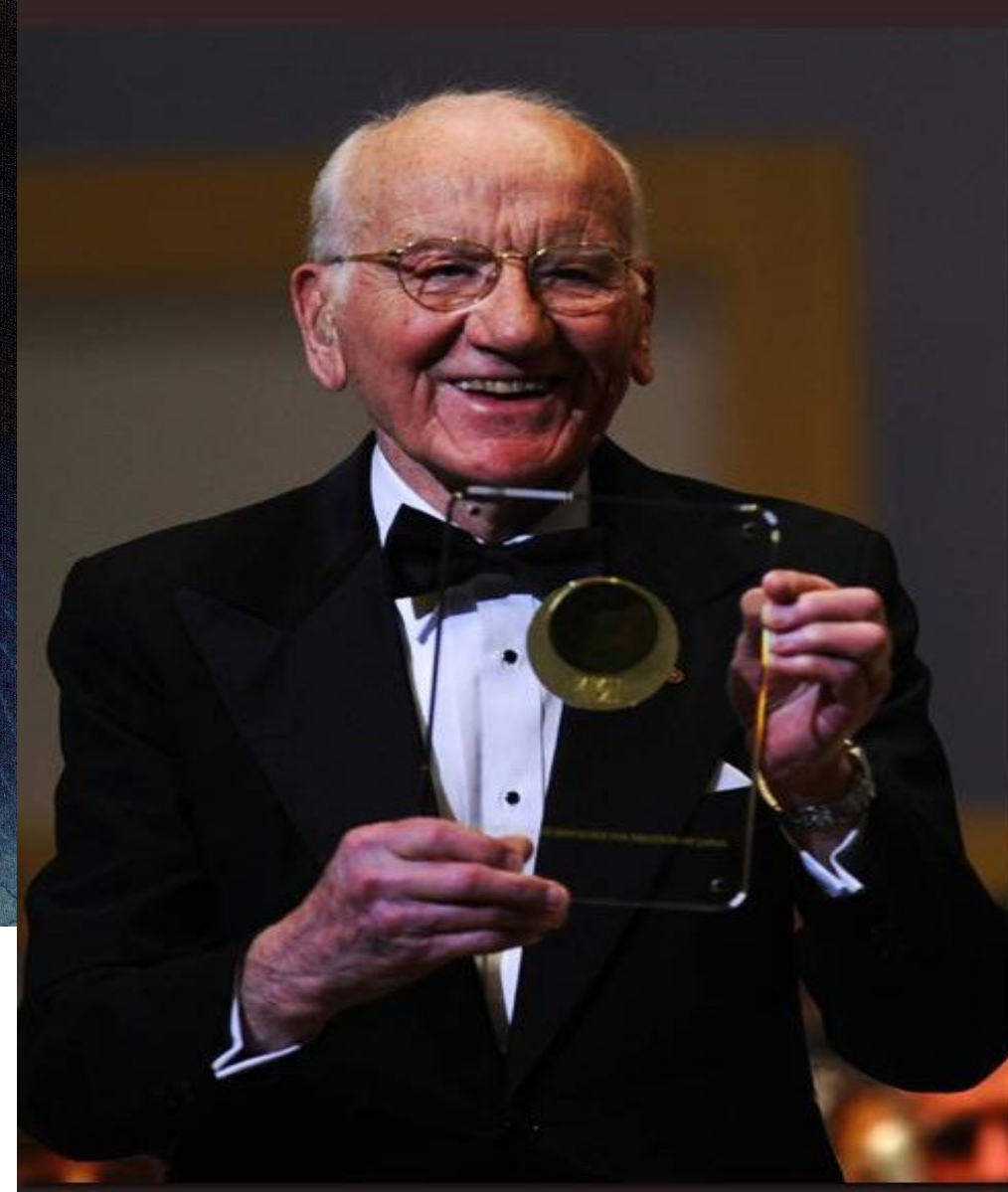


- 1985 – Proposto
- 1986 - 89 - Discusso, dibattuto e pianificato
- Oct. 1, 1990 – Data ufficiale di inizio progetto
- Sept. 30, 2005 – Data presunta di completamento del progetto
- ma.....



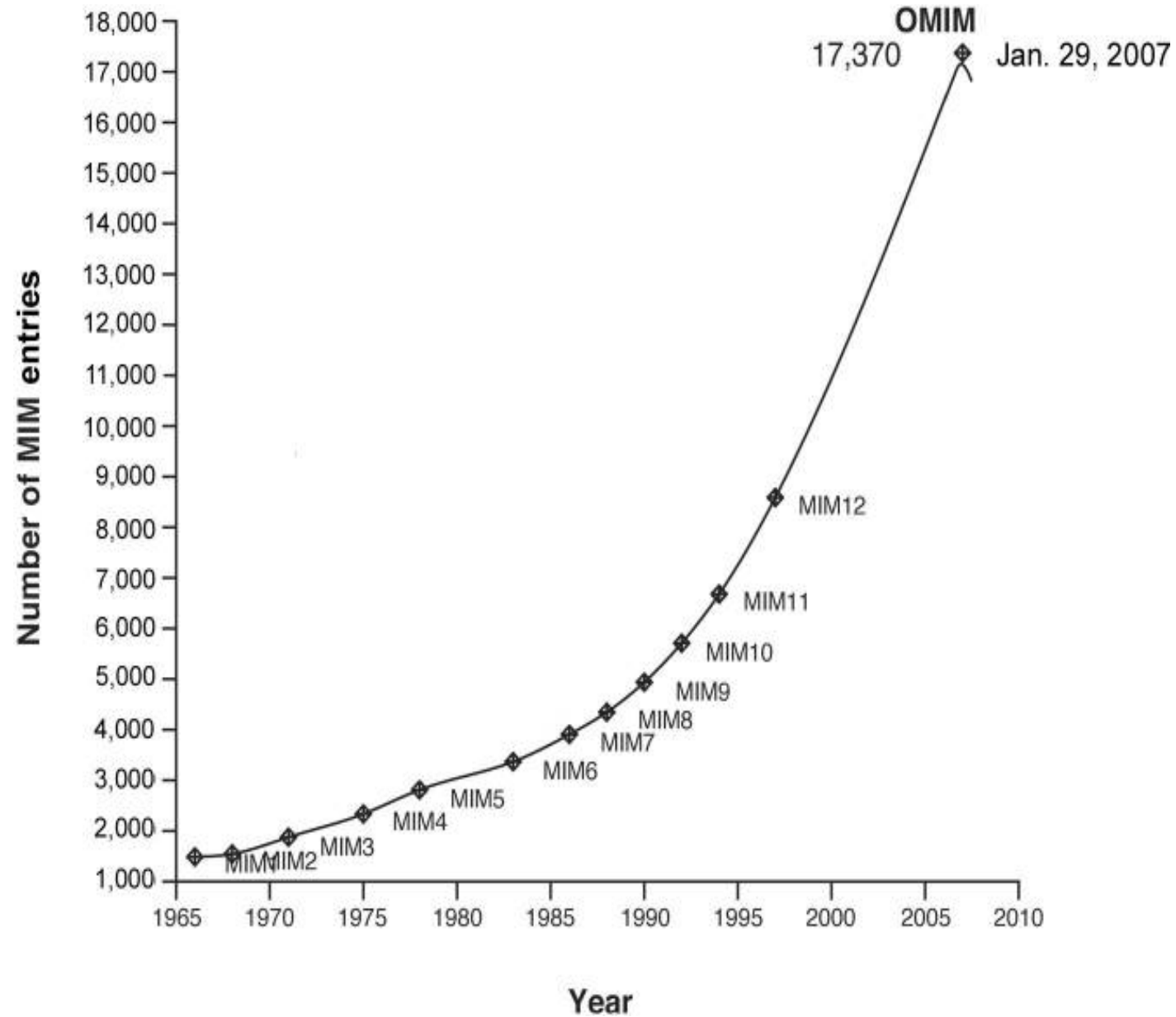


Victor A. McKusick (1921-2008)
initiator and orchestrator of the transition between
Medical Genetics and Genetic Medicine



Japan Prize 2008

Un incremento esponenziale di informazioni



MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (MIM)



1^a edizione 1966: 1500 voci – oggi: >26.000



Dal 1998 solo in formato elettronico: On-lineMIM

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>



OMIM

OMIM is a comprehensive, authoritative compendium of human genes and genetic phenotypes that is freely available and updated daily. OMIM is authored and edited at the McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, under the direction of Dr. Ada Hamosh. Its official home is omim.org.

OMIM Entry Statistics

Number of Entries in OMIM (Updated January 25th, 2022) :

MIM Number Prefix	Autosomal	X Linked	Y Linked	Mitochondrial	Totals
Gene description *	15,823	748	51	37	16,659
Gene and phenotype, combined +	27	0	0	0	27
Phenotype description, molecular basis known #	5,890	358	5	34	6,287
Phenotype description or locus, molecular basis unknown %	1,405	112	4	0	1,521
Other, mainly phenotypes with suspected mendelian basis	1,653	102	3	0	1,758
Totals	24,798	1,320	63	71	26,252

OMIM Gene Map Statistics

OMIM Morbid Map Scorecard (Updated January 25th, 2022) :

Total number of phenotypes* for which the molecular basis is known	7,081
Total number of genes with phenotype-causing mutation	4,577
* Phenotypes include (1) single-gene mendelian disorders and traits; (2) susceptibilities to cancer and complex disease (e.g., BRCA1 and familial breast-ovarian cancer susceptibility, 113705.0001 , and CFH and macular degeneration, 134370.0008); (3) variations that lead to abnormal but benign laboratory test values ("nondiseases") and blood groups (e.g., lactate dehydrogenase B deficiency, 150100.0001 and ABO blood group system, 110300.0001); and (4) select somatic cell genetic disease (e.g., GNAS and McCune-Albright syndrome, 139320.0008 and IDH1 and glioblastoma multiforme, 147700.0001 .)	

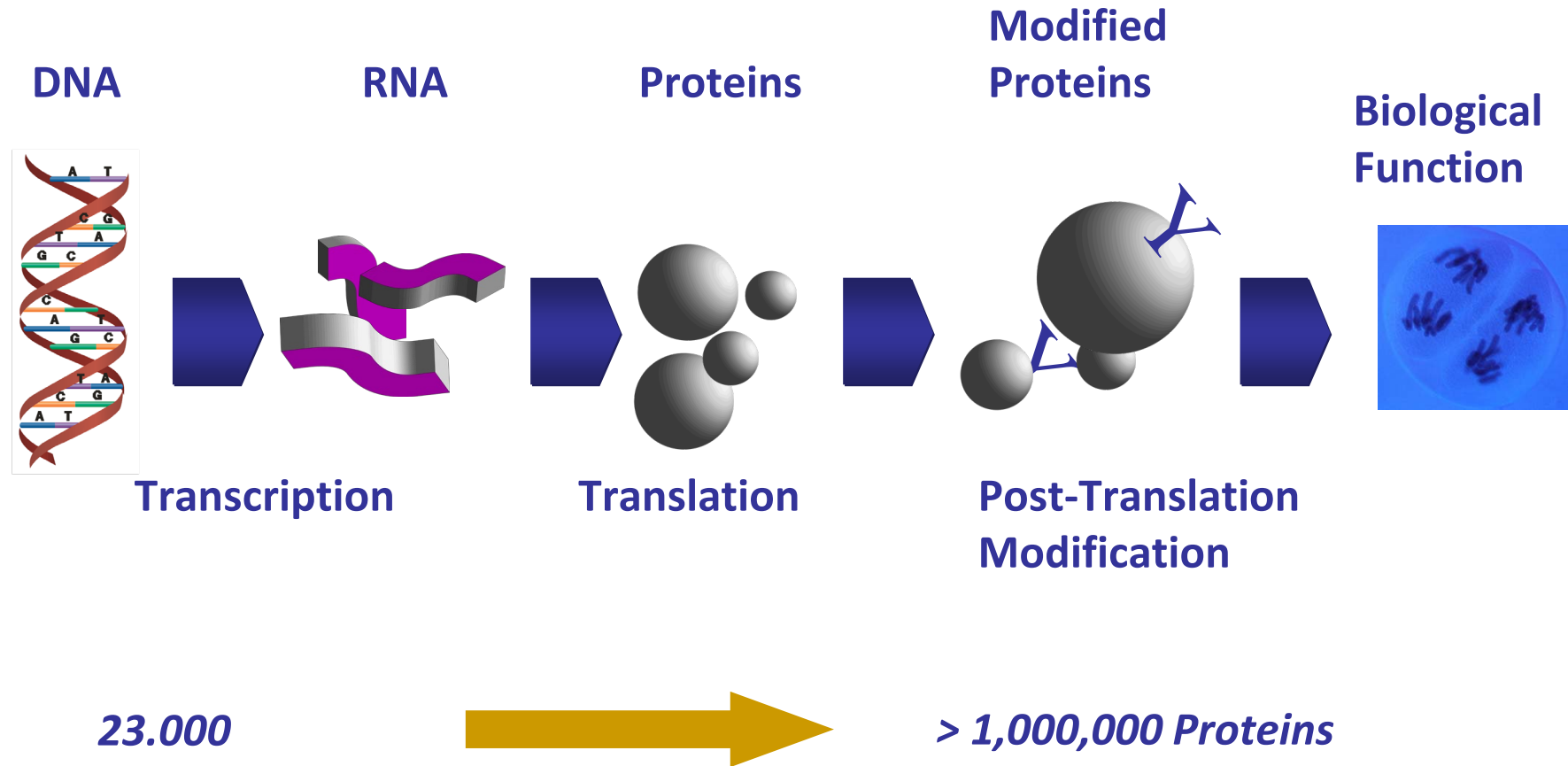
Distribution of Phenotypes across Genes (Updated January 25th, 2022) :

Number of genes with 1 phenotype	3,194
Number of genes with 2 phenotypes	833
Number of genes with 3 phenotypes	306
Number of genes with 4+ phenotypes	244

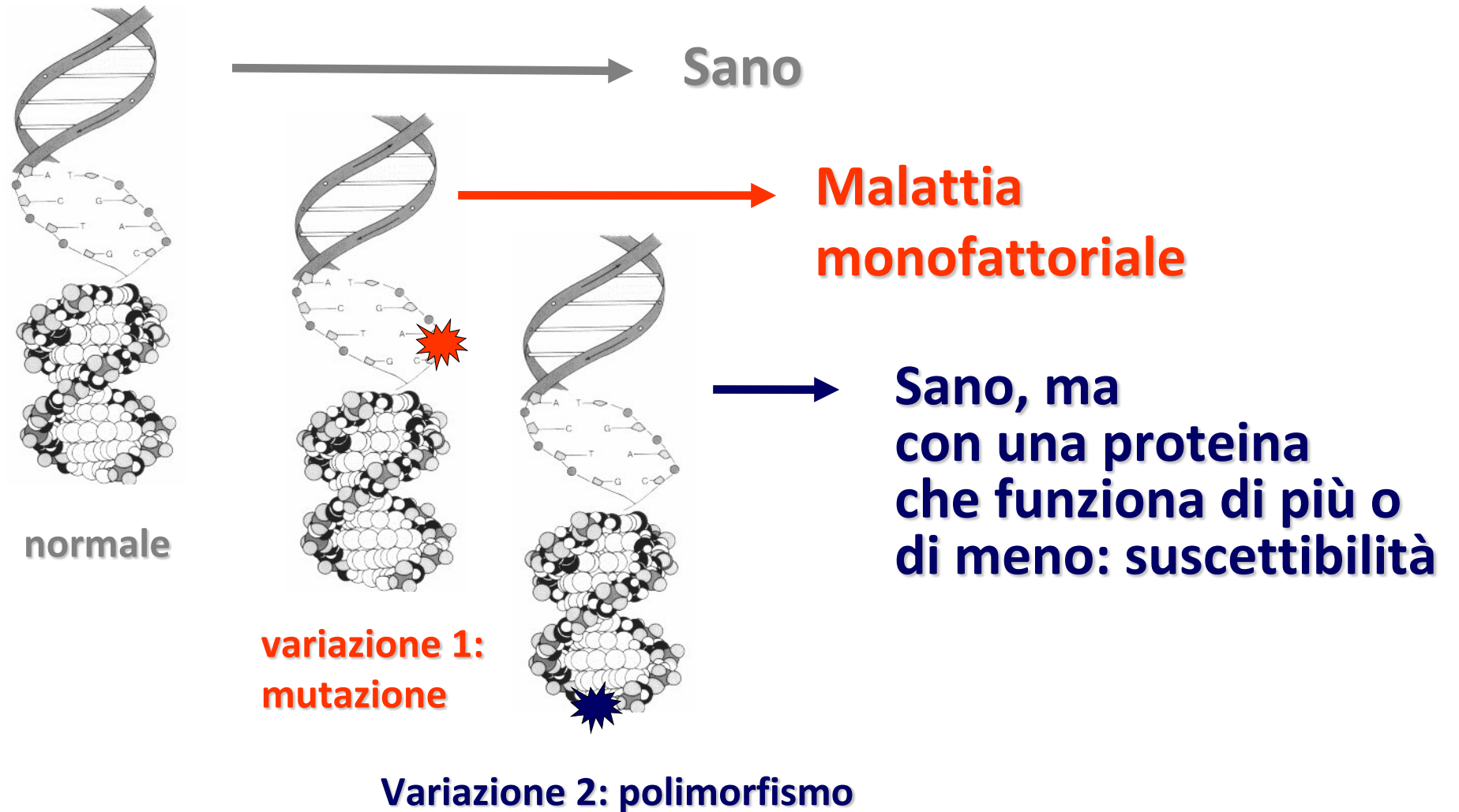
Dissected OMIM Morbid Map Scorecard (Updated January 25th, 2022) :

Class of phenotype	Phenotype	Gene *
Single gene disorders and traits	6,013	4,205
Susceptibility to complex disease or infection	693	503
"Nondiseases"	152	119
Somatic cell genetic disease	231	130
*Some genes may be counted more than once because mutations in a gene may cause more than one phenotype and the phenotypes may be of different classes (e.g., activating somatic BRAF mutation underlying cancer, 164757.0001 . and germline BRAF mutation in Noonan syndrome, 164757.0022 .)		

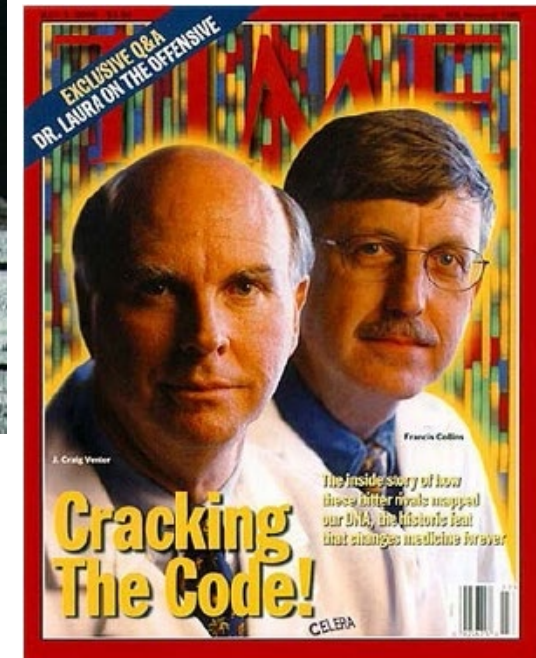
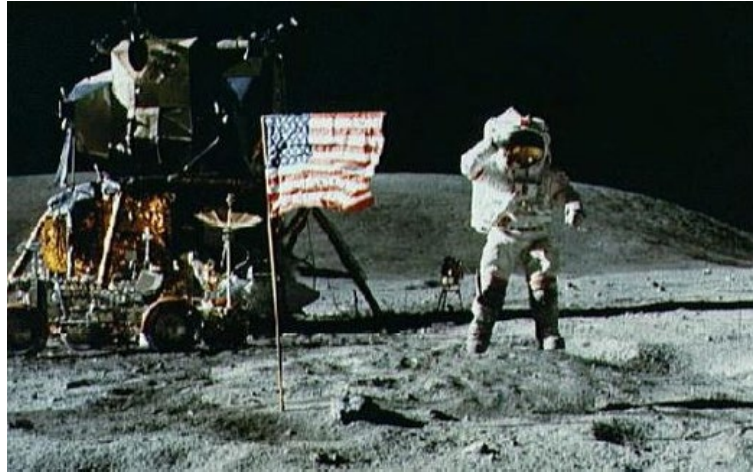
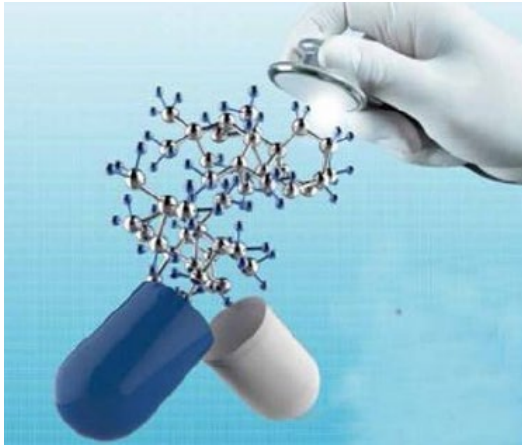
Genetic Medicine Paradigm



Geni e malattie: una nuova dimensione



Un'impresa titanica



***“La mappa è solo la fine dell’inizio”
(Francis Collins)***



Sequenziamento personalizzato

nature

Vol 452 | 17 April 2008 | doi:10.1038/nature06884

LETTERS

The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing

HUMAN GENETICS

Dr Watson's base pairs

Maynard V. Olson

The application of new technology to sequence the genome of an individual yields few biological insights. Nonetheless, the feat heralds an era of 'personal genomics' based on cheap sequencing.

This issue of *Nature* contains a paper that is, in a curious way, a sequel to one published 55 years ago — the description by James Watson and Francis Crick¹ of the double-helical structure of DNA. At the information-carrying core of this beautiful structure, with its far-reaching implications for biology and medicine, are the base pairs that Watson discovered by fitting together cardboard cut-outs of the bases adenine, thymine, guanine and cytosine. Now, on page 872, Wheeler et al² describe the use of massively parallel DNA sequencing to determine the order of the base pairs in Watson's own genome. This achievement is a technical *tour de force* that points towards routine use of whole-genome sequencing as a research tool in human genetics. Given the choice of James Watson as an identified research subject, the paper is also a conspicuous effort to publicize the arrival of the era of personal genomics and the willingness of a famous geneticist to put his genome sequence in the public domain.

Technically, the paper's interest stems from its reliance on a DNA-sequencing platform that differs greatly from the one used during the first great era of genome sequencing, which culminated in the Human Genome Project (HGP). In the HGP platform, each kilobase-pair fragment of genomic DNA was captured

[illegible]

efficiency of the new methods lies in massive parallelization of the biochemical and measurement steps. The instruments used by Wheeler *et al.* are marketed by 454 Life Sciences, a component of Roche Diagnostics, which joined forces with the Human Genome Sequencing Center at Baylor College of Medicine in Houston, Texas, to sequence Watson's genome.

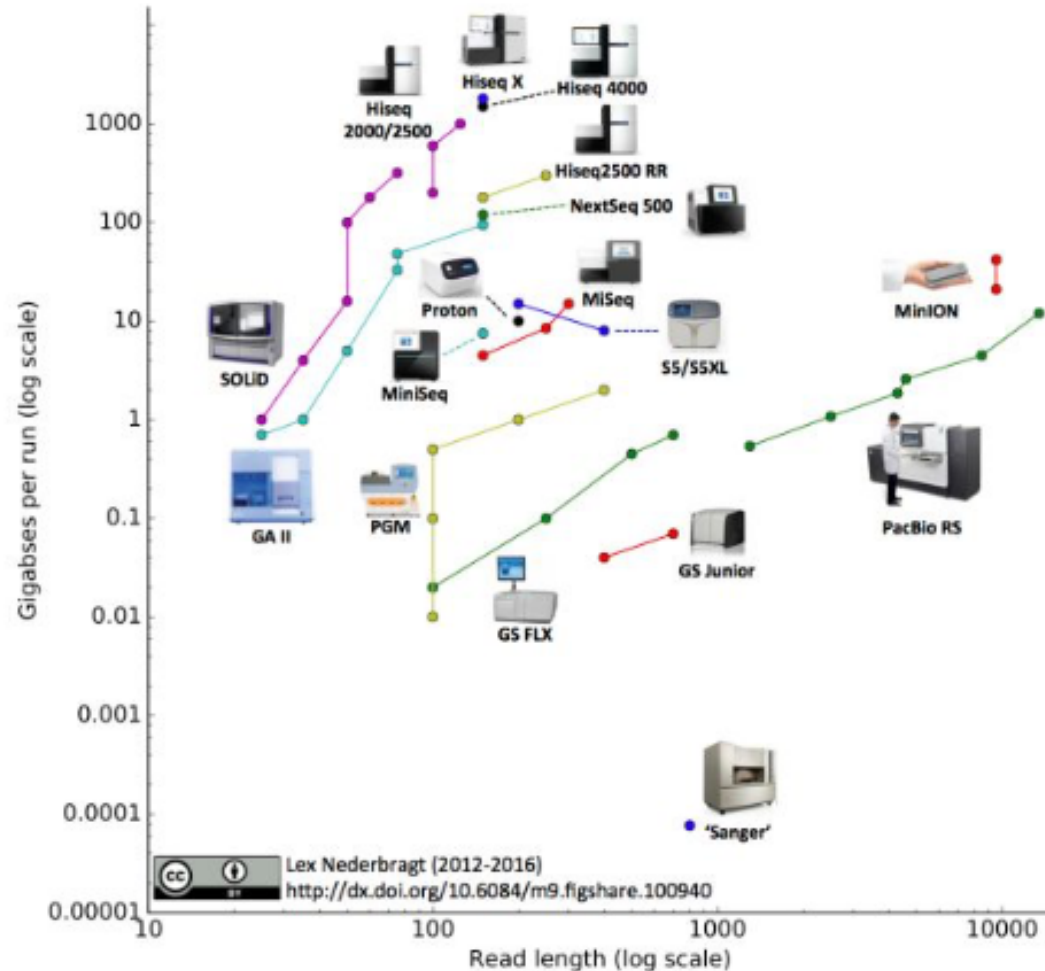
The 454 instruments achieve massive parallelization in two different ways⁵. In an initial step, single DNA molecules are attached to synthetic beads and then amplified enzymatically. During amplification, the beads are trapped in tiny water droplets within a water-oil emulsion; hence, more than 100,000 samples can be processed in parallel in a single test tube. In a later step, during which optical measurements are used to collect the actual sequencing data, each bead is confined to a picolitre-scale well etched into the end of a glass fibre within a fibre-optic bundle. Although costs have not yet dropped to the much-ballyhooed target of US\$1,000 per genome⁶, they are now low enough to make the era of personal genomics a reality rather than a distant dream.

What can we expect to learn from the sequences of individual genomes? The main lesson from the analyses by Wheeler *et al.* is that it will be extremely difficult to extract medically, or even

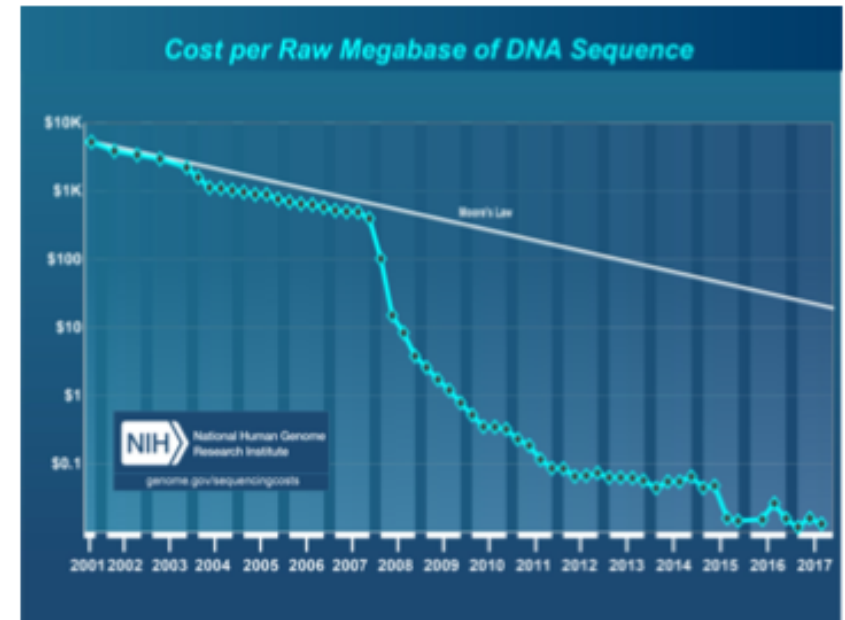
HOW TO GET THE MOST OUT OF THIS

James Watson decoded

The explosion of DNA sequencing capacity



10M-fold increase in the sequencing capacity (Gigabases per run) from Sanger to today DNA sequencers

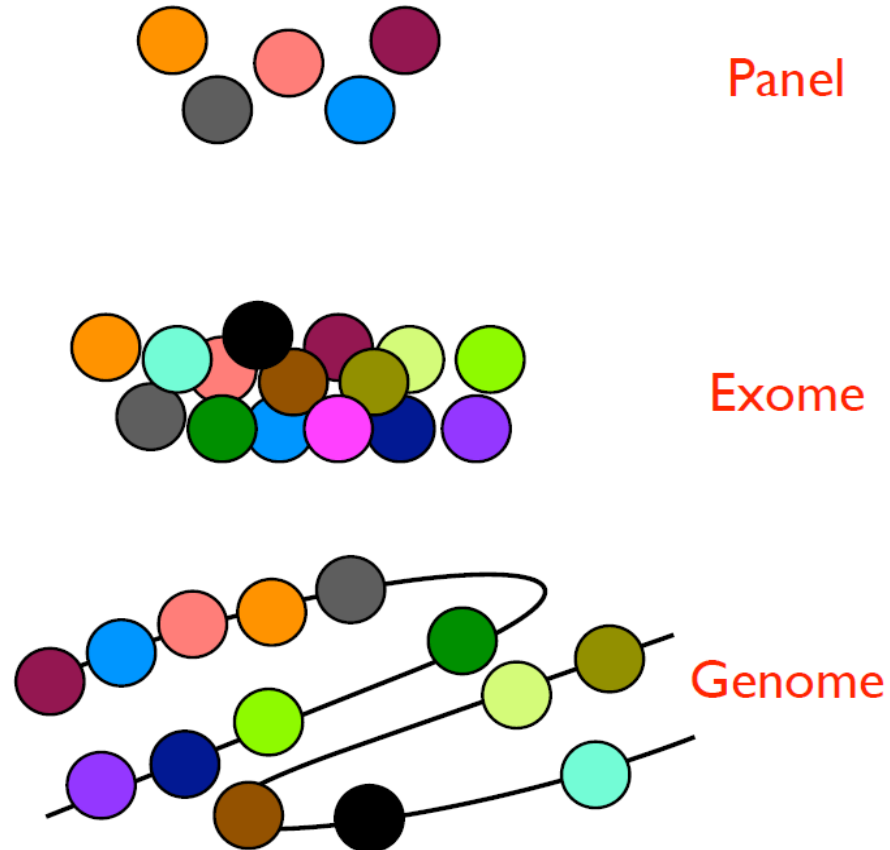


Le prospettive cliniche del Progetto Genoma Umano

Sanger



NGS

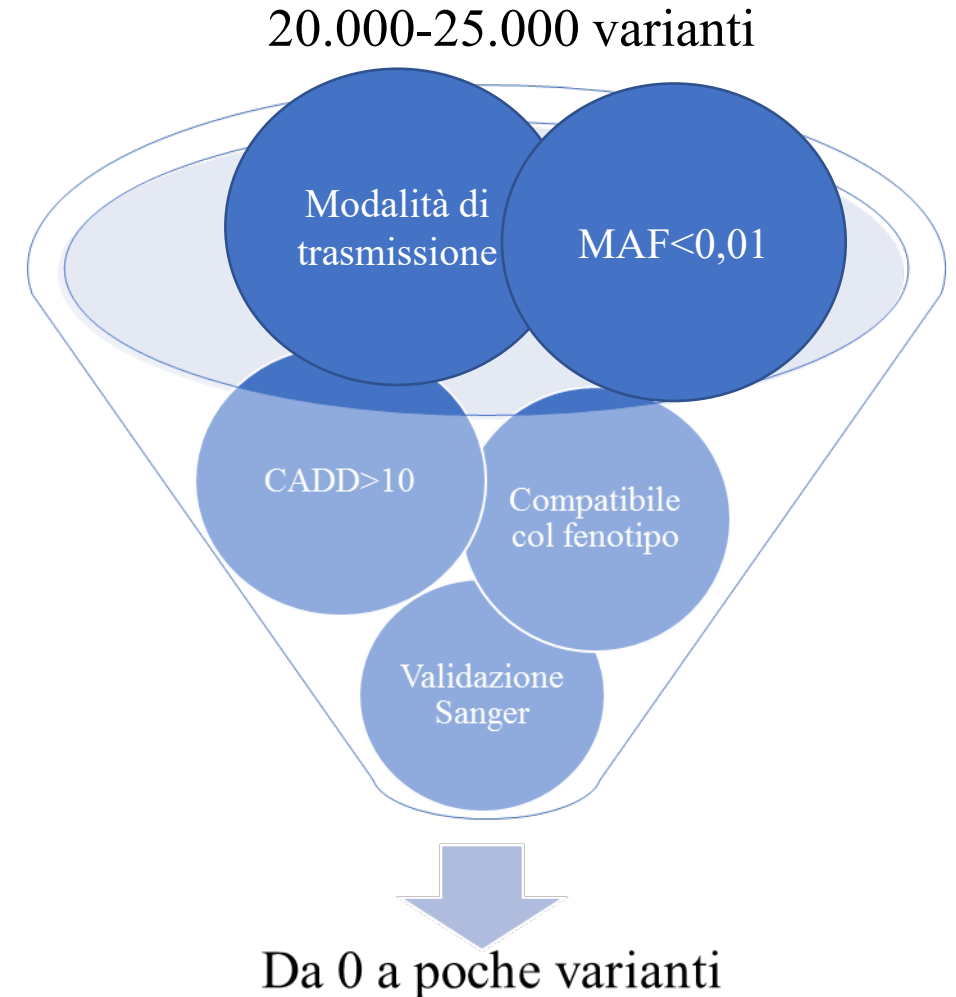
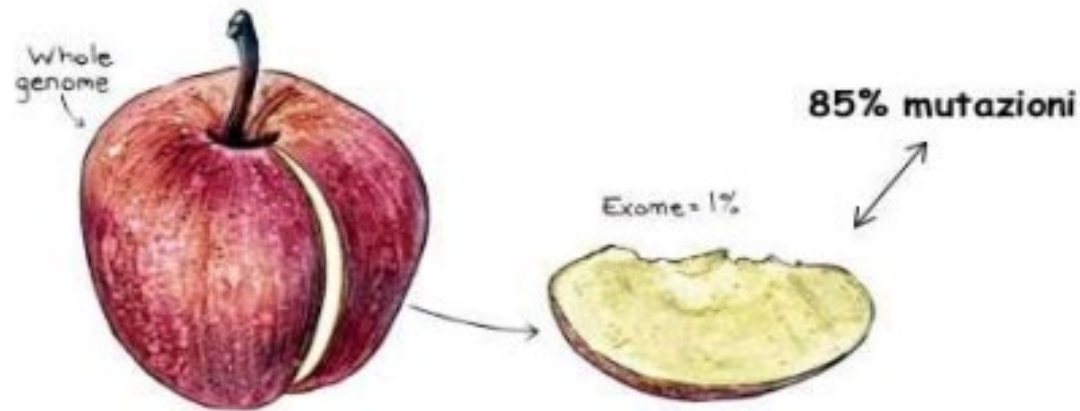
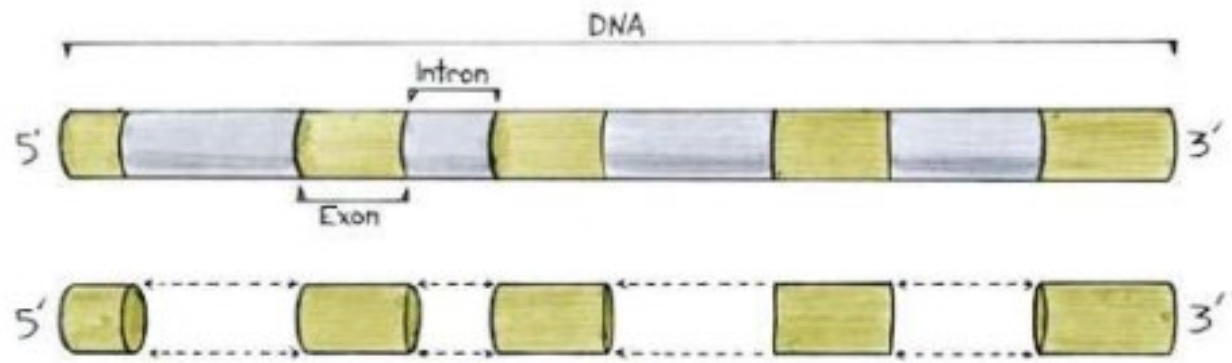


Le malattie rare

- Frequenza < 1:2.000
 - Più di 7.000 descritte
 - Nel loro complesso colpiscono il 6-8% della popolazione
 - In Italia ne sono affette 2 milioni di persone, con 19.000 nuovi casi l'anno
 - La maggior parte ha origine genetica
-
- ULTRARARE < 1:2.000.000
 - Potrebbero esserne affette pochissime o una persona al mondo
 - Conoscenze estremamente limitate
 - Necessità di condivisione dei dati per la loro descrizione e definizione molecolare
 - L'NGS ha rivoluzionato l'approccio diagnostico alle malattie rare

Whole Exome Sequencing (WES)

Tecnica NGS in grado di analizzare virtualmente tutte le porzioni codificanti (esoni) di un genoma umano

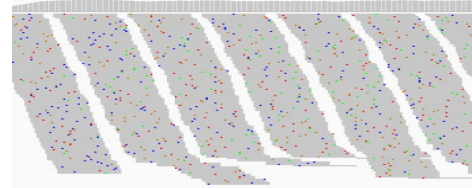


SEQUENCING



100 bp PE reads

ALIGNMENT



PROCESSING

Local
realignment

Duplicate
marking

Base quality
recalibration

Analysis-ready
reads

FILTERING

- dbSNP135
- 1KG project
- ESP project
- 500 ctrl chrs
- non-coding
- synonymous
- $RS < 0$
- spurious positions or genes

CALLING

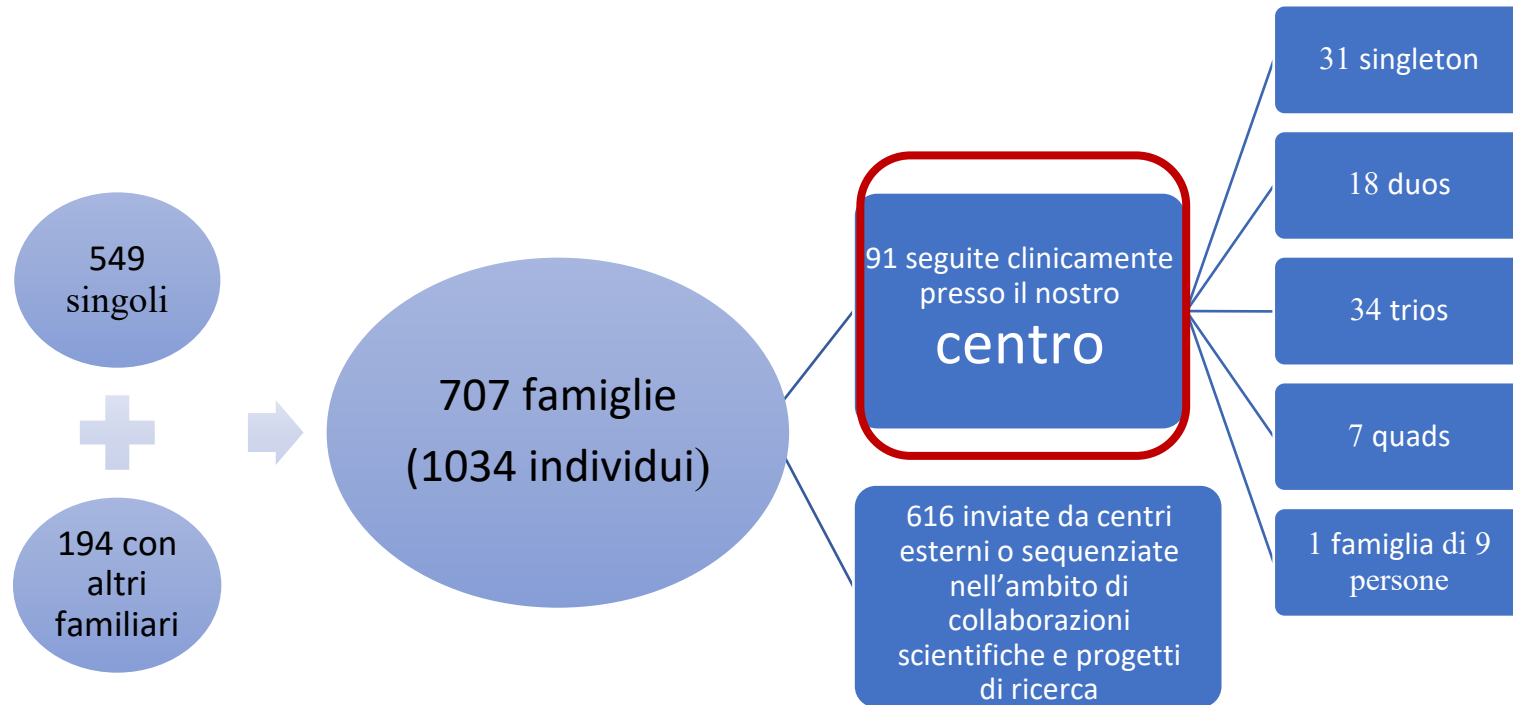


PRIORITIZATION



CANDIDATE VARIANTS

Casistica



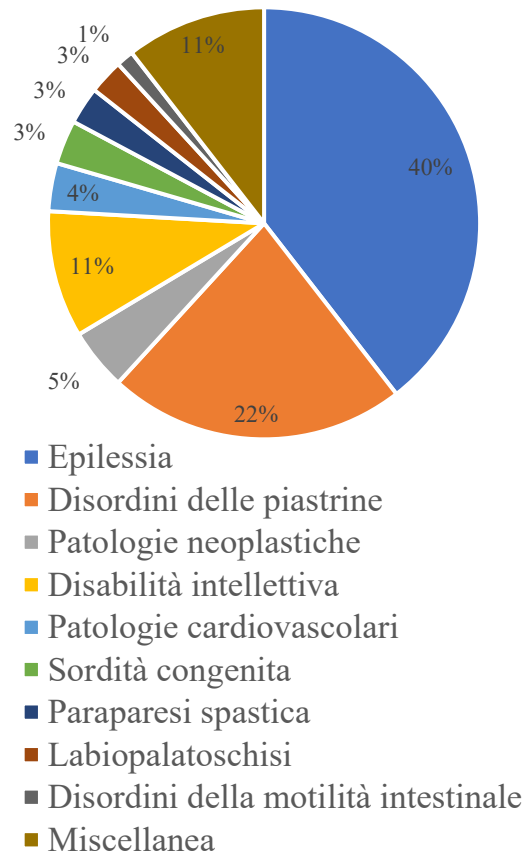
**Analisi ultimata per
470 famiglie**

Il fenotipo di tutti gli individui è stato definito secondo la terminologia
HPO

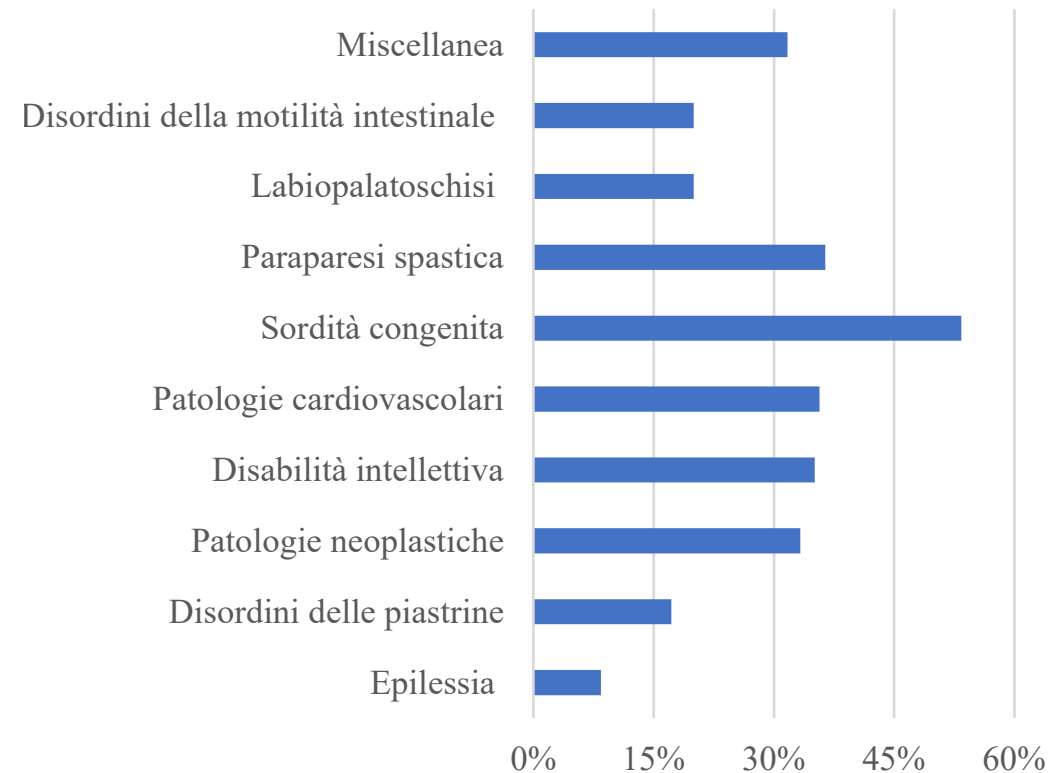
Resa diagnostica

- Resa complessiva del 21,1%
- In caso di analisi di più familiari 29,9%
- Se si escludono le coorti più numerose reclutate per progetti di ricerca 35,4%

Patologie analizzate

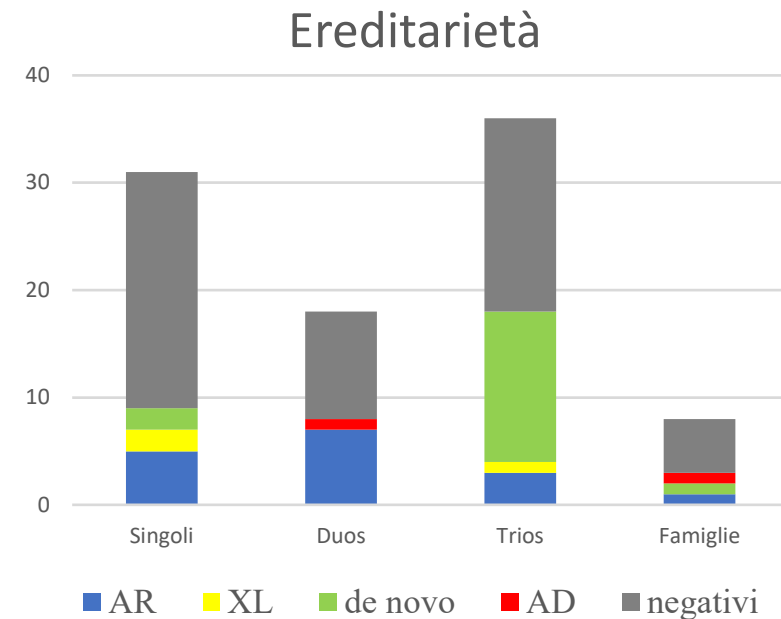
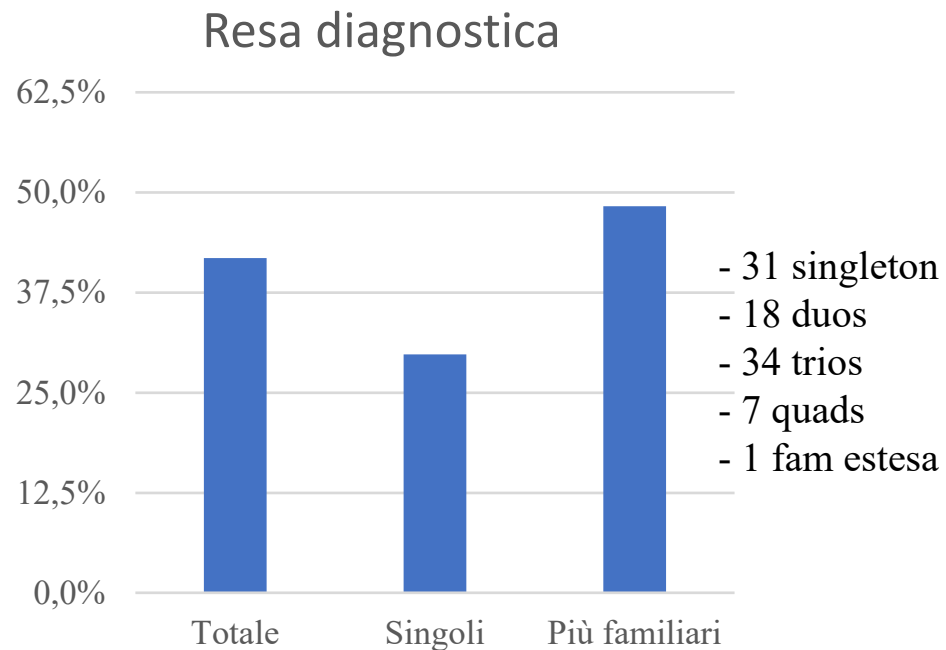


Resa diagnostica per patologia



Pazienti seguiti clinicamente presso il nostro centro

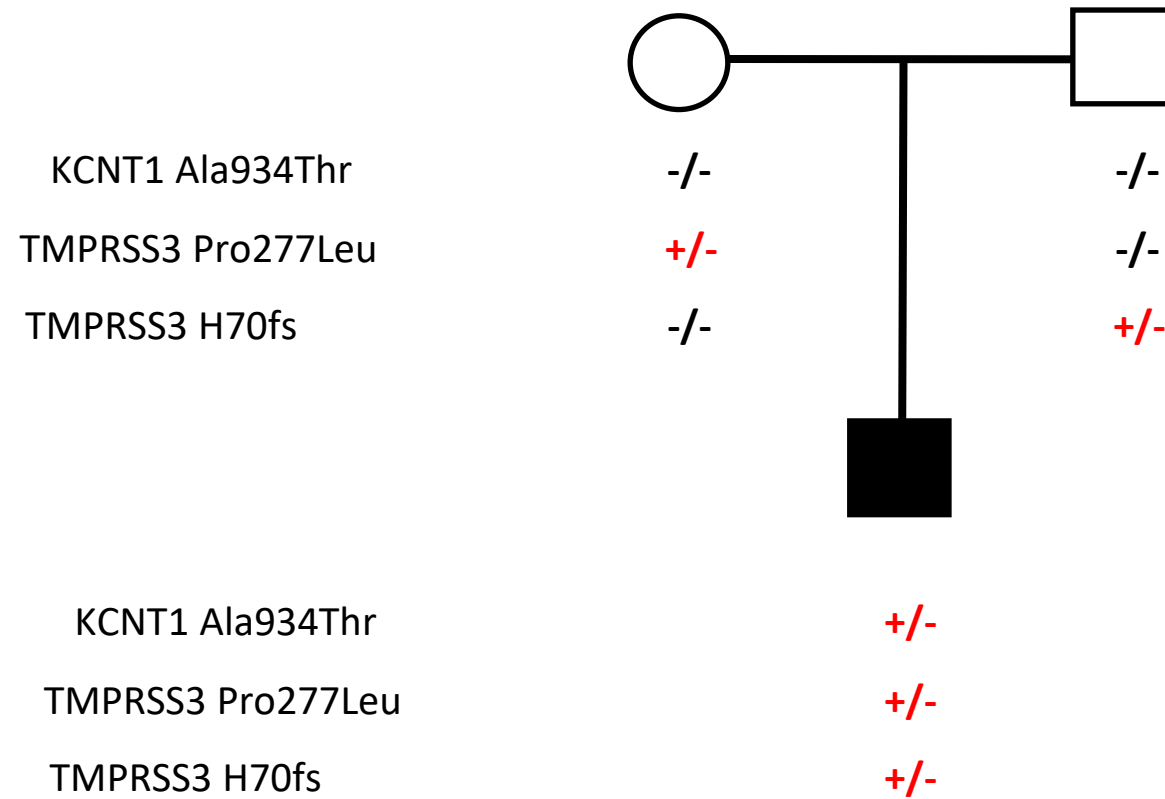
- 91 probandi per un totale di 206 individui
- Tutti avevano eseguito almeno un'altra indagine molecolare 'di primo livello' (prevalentemente CGH-array, sequenziamento Sanger, pannelli NGS...)
- Resa diagnostica 41,8% (38/91 casi), in caso di analisi di più familiari la resa raggiunge il 48,3% (29/60 famiglie)



Genotype-Phenotype Complexity

In 3/38 pazienti con diagnosi (7,9%) sono state identificate due patologie genetiche

Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy and Congenital Deafness



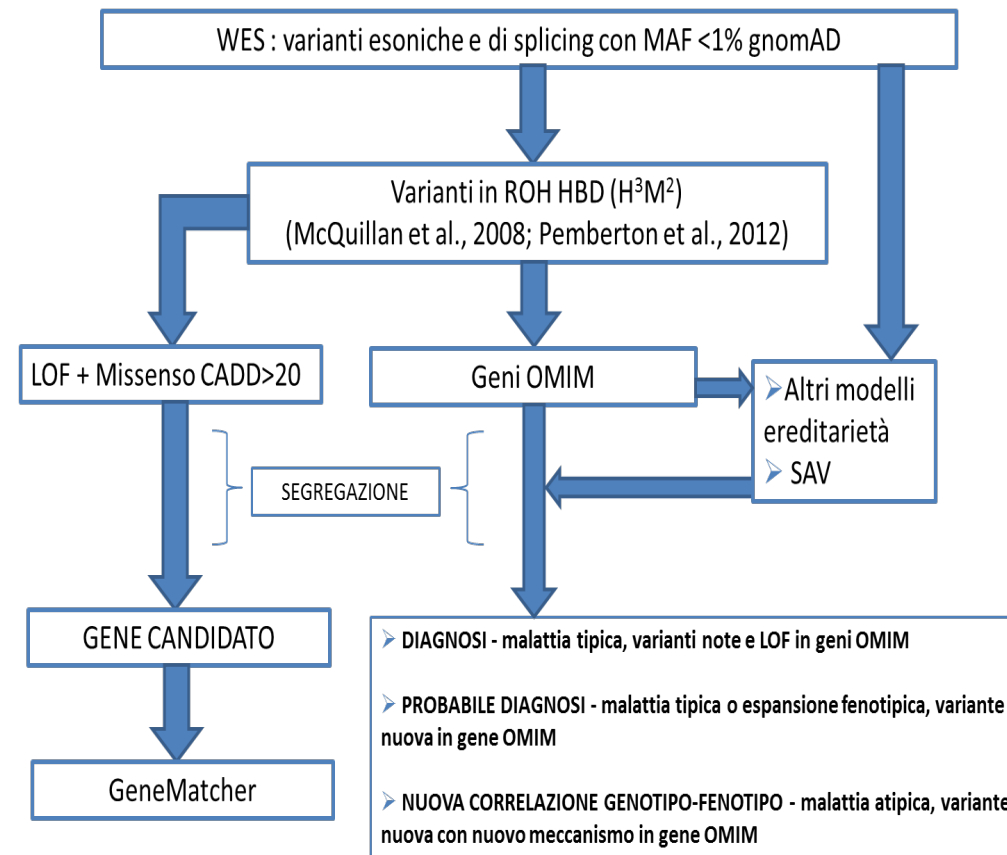
KCNT1 (MIM 608167)

TMPRSS3 (MIM 605511)

Famiglie consanguinee

48 probandi provengono da famiglie consanguinee (40 con genitori cugini di 1° grado)

- Resa diagnostica del 43,6%
- La maggior parte delle famiglie sono state analizzate come singleton



Identificazione di CNV da WES

WES negativi per SNV/indel sono stati analizzati per CNV (EXCAVATOR2):

- duplicazione *de novo* di circa 1 Mb comprendente *ELN* in paziente (22 aa.) operato per aneurisma aorta toracica
 - *TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2* e *ACTA2*: negativi
 - WES: VUS in *COL5A1*, presente anche nel padre e nello zio, con diametri aortici nella norma (nonno paterno deceduto a 72 anni per dissecazione aortica tipo A).
- delezioni (da 900 Kb a 2.7 Mb) comprendente *RUNX1* in 3 famiglie con trombocitopenia con/senza associazione con mielodisplasia
 - pannello geni trombocitopenie ereditarie: negativo
 - WES: nessuna variante puntiforme o indel indicativa
- delezione di 300 Kb comprendente 2 esoni di *CNTNAP2* in una famiglia (padre e figlia) che presentano epilessia focale
 - geni candidati epilessie focali: negativi
 - WES: nessuna variante puntiforme o indel indicativa

Novel disease-gene correlations

Gene	Disease	Journal
STARD7	Adult Myoclonic Epilepsy	Nature Communications
SSBP1	Complex Optic Atrophy disorder	The Journal of Clinical Investigation
PTPRJ	Inherited Thrombocytopenia	Blood
SMPD4	Developmental disorder, Microcephaly and Congenital Arthrogryposis	American Journal of Human Genetics
NKAP	Marfanoid Habitus and Cognitive Impairment	American Journal of Human Genetics
SOX4	Neurodevelopmental disease Associated with Mild Dysmorphism	American Journal of Human Genetics
TRAPPC2L	Neurodevelopmental disease	Journal of Medical Genetics
KIAA1109	Severe Disorder of Brain Development and Arthrogryposis	American Journal of Human Genetics
ATAD3A	Distinct neurological syndromes	American Journal of Human Genetics
NPRL2, NPRL3	Focal Epilepsy	Annals of Neurology
PRIMA1	Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy	Annals of Clinical and Translational Neurology
NOTCH3	Recessive early-onset Arteriopathy and cavitating Leukoencephalopathy	Embo Molecular Medicine
RAD21	Chronic intestinal Pseudo-obstruction	Gastroenterology
PAK3	Chromosome X-linked syndromic intellectual disability	Human Molecular Genetics

New genotype-phenotype correlations **3**

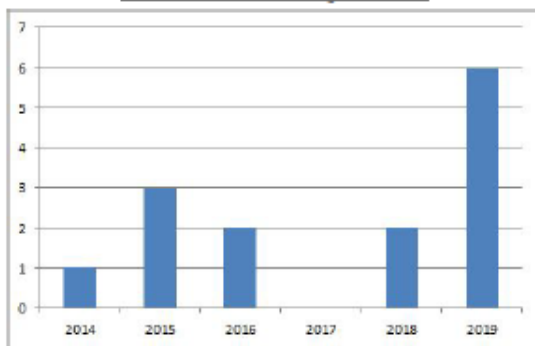
New disease-genes **12**

Average Impact Factor

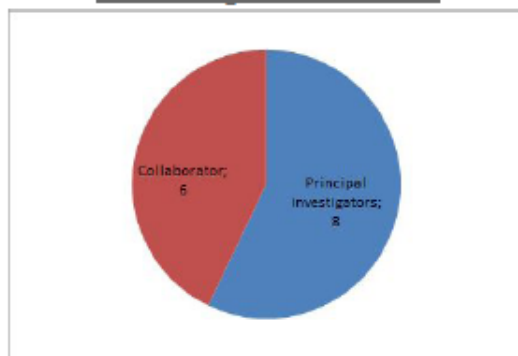
10,14

Approach

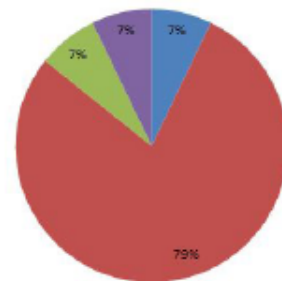
Published by Year



Role in publications

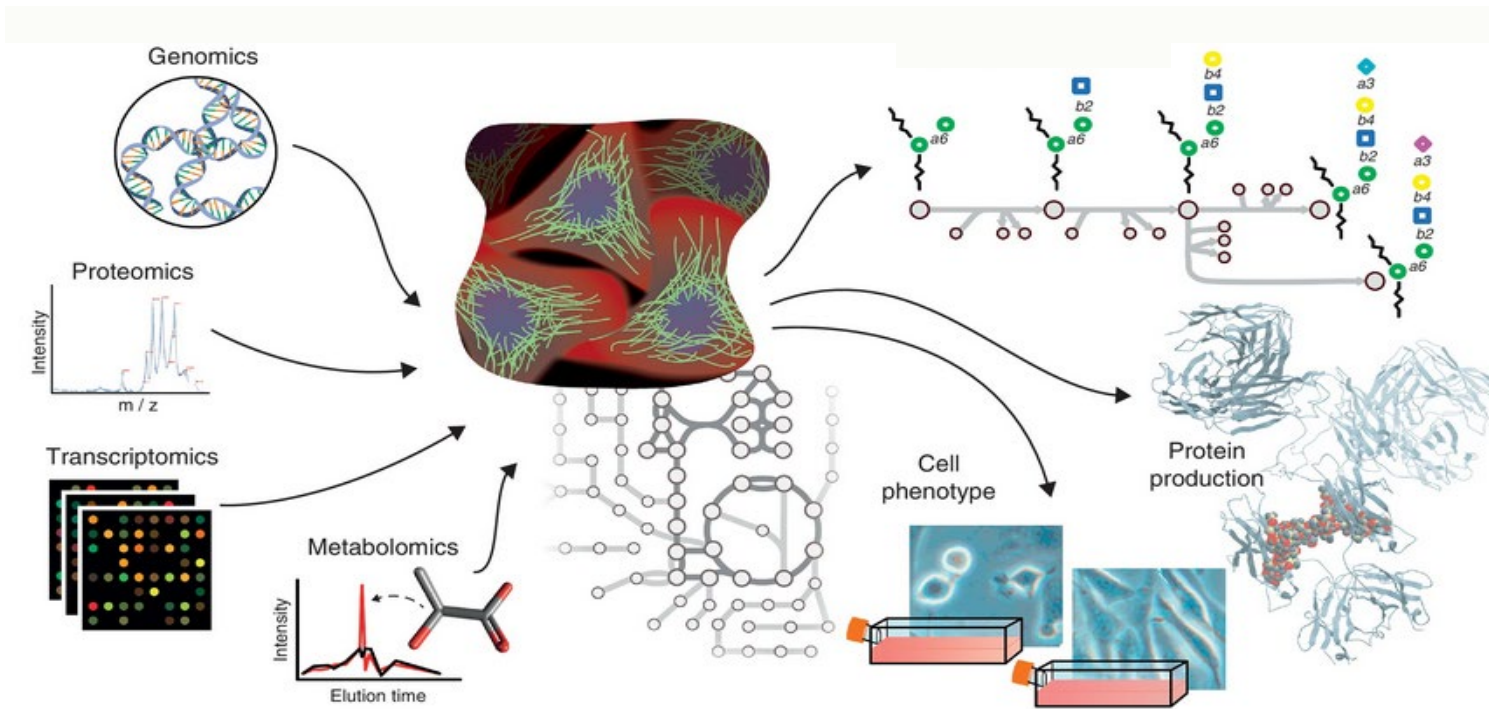


■ Whole Genome Sequencing/Long Read Sequencing
■ Whole Exome Sequencing
■ Whole Exome Sequencing/Transcriptome Sequencing
■ Whole X-chromosome sequencing



Studi funzionali sono necessari per interpretare le mutazioni identificate

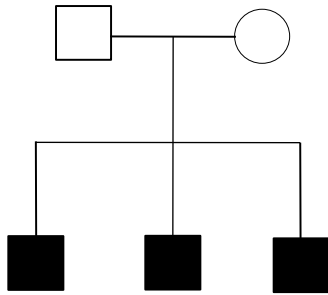
Mutazione identificata >>> come provoca la malattia (il fenotipo)?



ABBIAMO BISOGNO DI STUDI FUNZIONALI IN MODELLI CELLULARI O IN MODELLI ANIMALI

Nuovi geni malattia

LIG3



CIPO, problemi autonomici, leucoencefalopatia.

TYMP, *ACTG2* neg.

WES: due varianti in eterozigosi composta in tutti i fratelli

PROVE DI PATOGENICITA'

- *LIG3* codifica per la ligasi III, attiva sia nel nucleo sia nel mitocondrio, dove rappresenta l'unica ligasi coinvolta nel riparo del mtDNA, in associazione con la polimerasi γ .
- Zebrafish *knockout* mostrano alterazione dell'encefalo e della peristalsi intestinale.
- Il fenotipo viene corretto dall'inserimento di *LIG3* wt umano.
- La transfezione con *LIG3* contenente le nostre mutazioni non era in grado di ricostituire il fenotipo normale: mutazioni LOF.
- Studi *in vitro* hanno dimostrato anomalie della catena respiratoria e un aumento delle specie reattive dell'ossigeno.



Utilizzo di Glutamina per la sua azione antiossidante

Sommario I

- Il WES permette una resa diagnostica superiore rispetto ai test utilizzati in precedenza
- Resa diagnostica maggiore in caso di analisi di più familiari
- Permette di identificare ROH per la ricerca di mutazioni in omozigosi
- Permette di identificare più malattie genetiche in un paziente, di diagnosticare fenotipi atipici o incompleti
- Permette di individuare piccole CNV
- Permette di identificare nuovi geni malattia

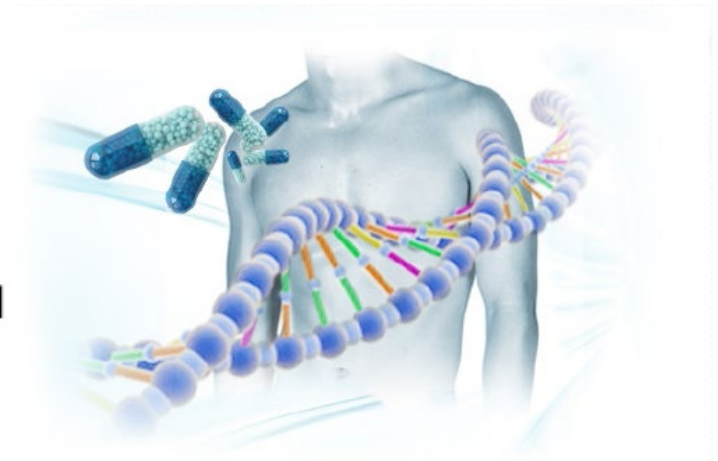
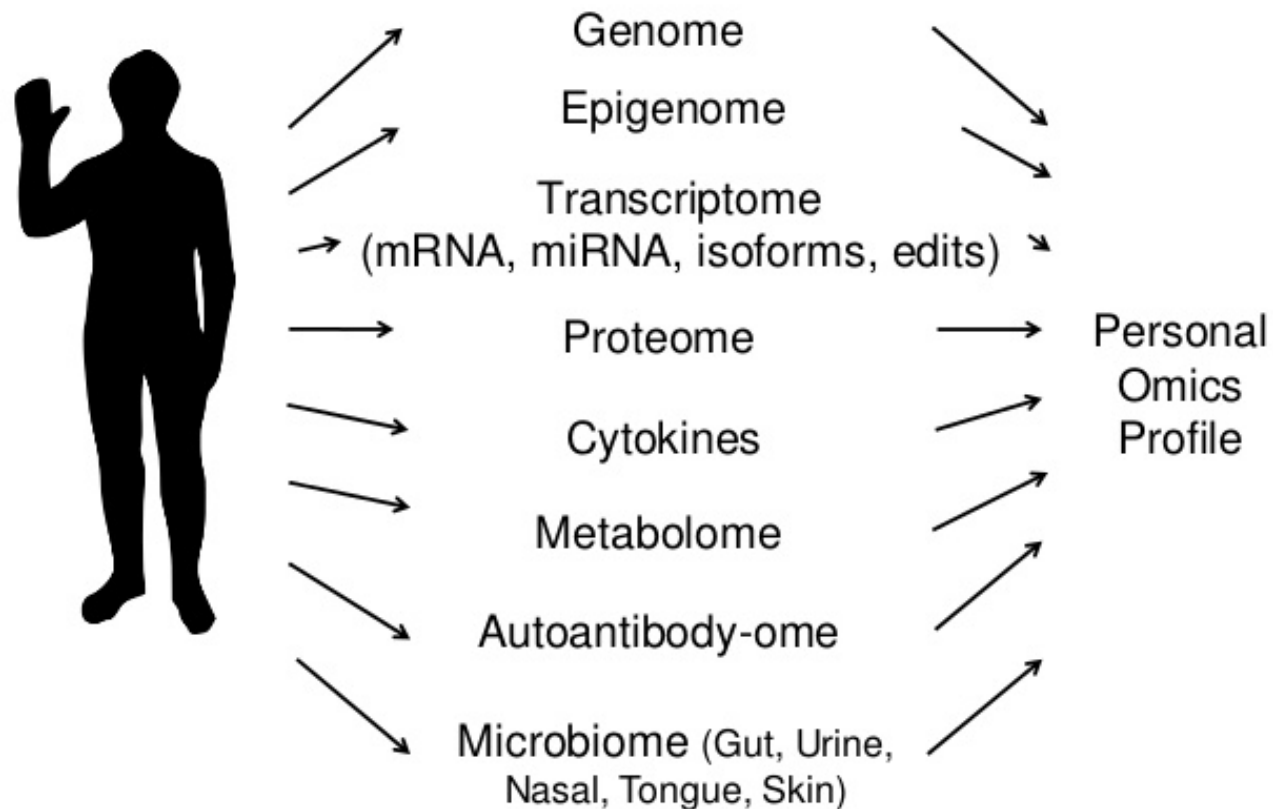
Sommario II

- Una buona caratterizzazione fenotipica favorisce la selezione dei pazienti e migliora la resa diagnostica del WES
- La stretta collaborazione tra genetista clinico e bioinformatico è importante per la prioritizzazione delle varianti identificate al WES
- La condivisione dei dati clinici e molecolari a livello internazionale (GeneMatcher) è indispensabile per la definizione di nuovi geni malattia e in generale per migliorare le conoscenze sulle malattie rare e ultrarare

E dall'esoma in poi...

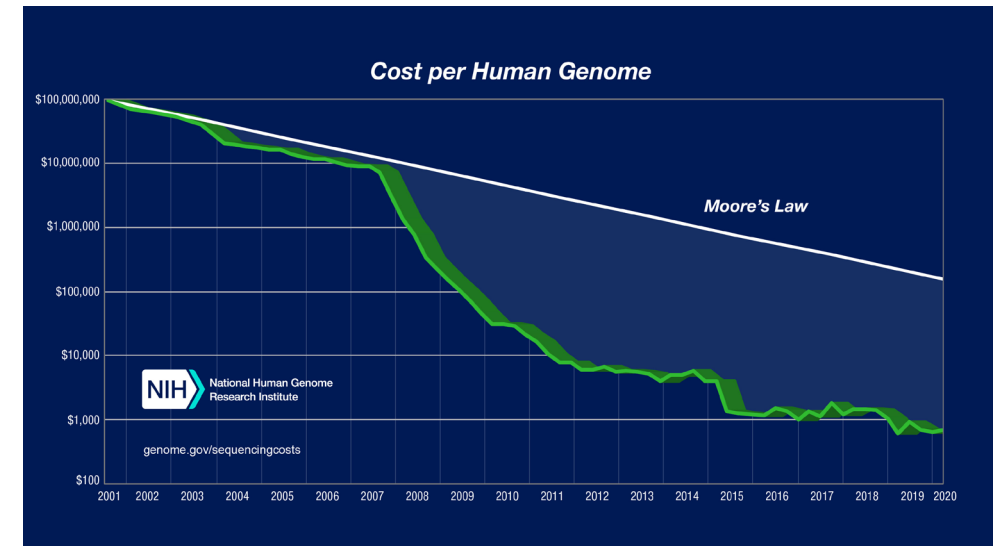
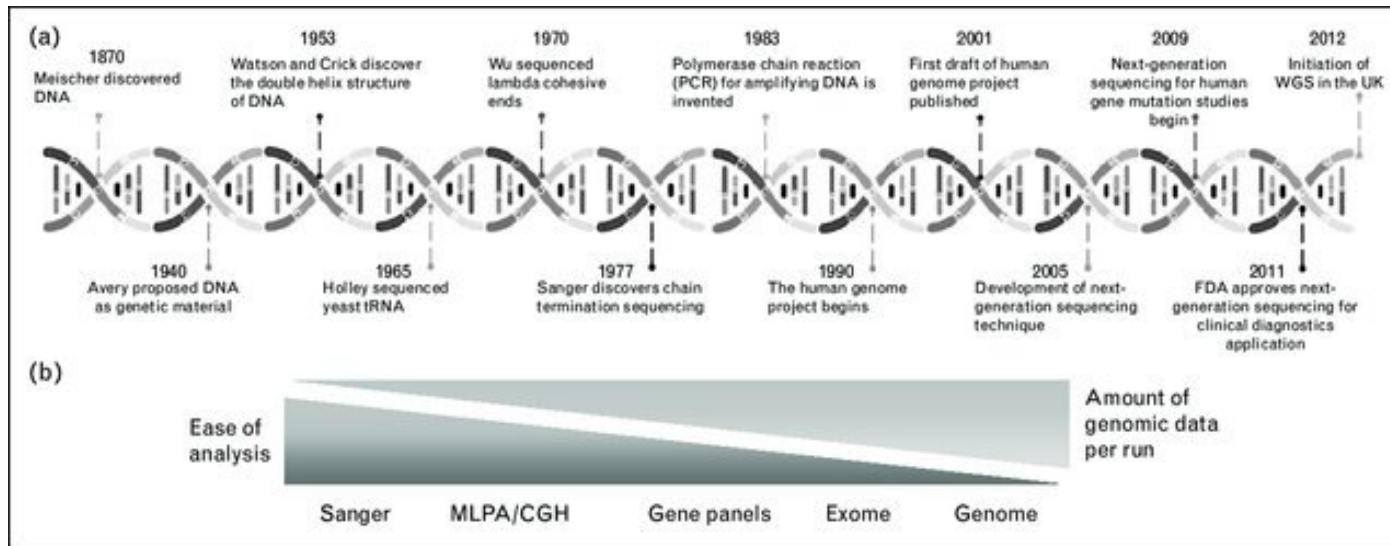
- Pazienti negativi all'analisi dell'esoma>>>> **analisi del genoma** (costi/analisi dei dati ancora complessa)

Personal “Omics” Profiling (POP)



WHOLE GENOME SEQUENCING

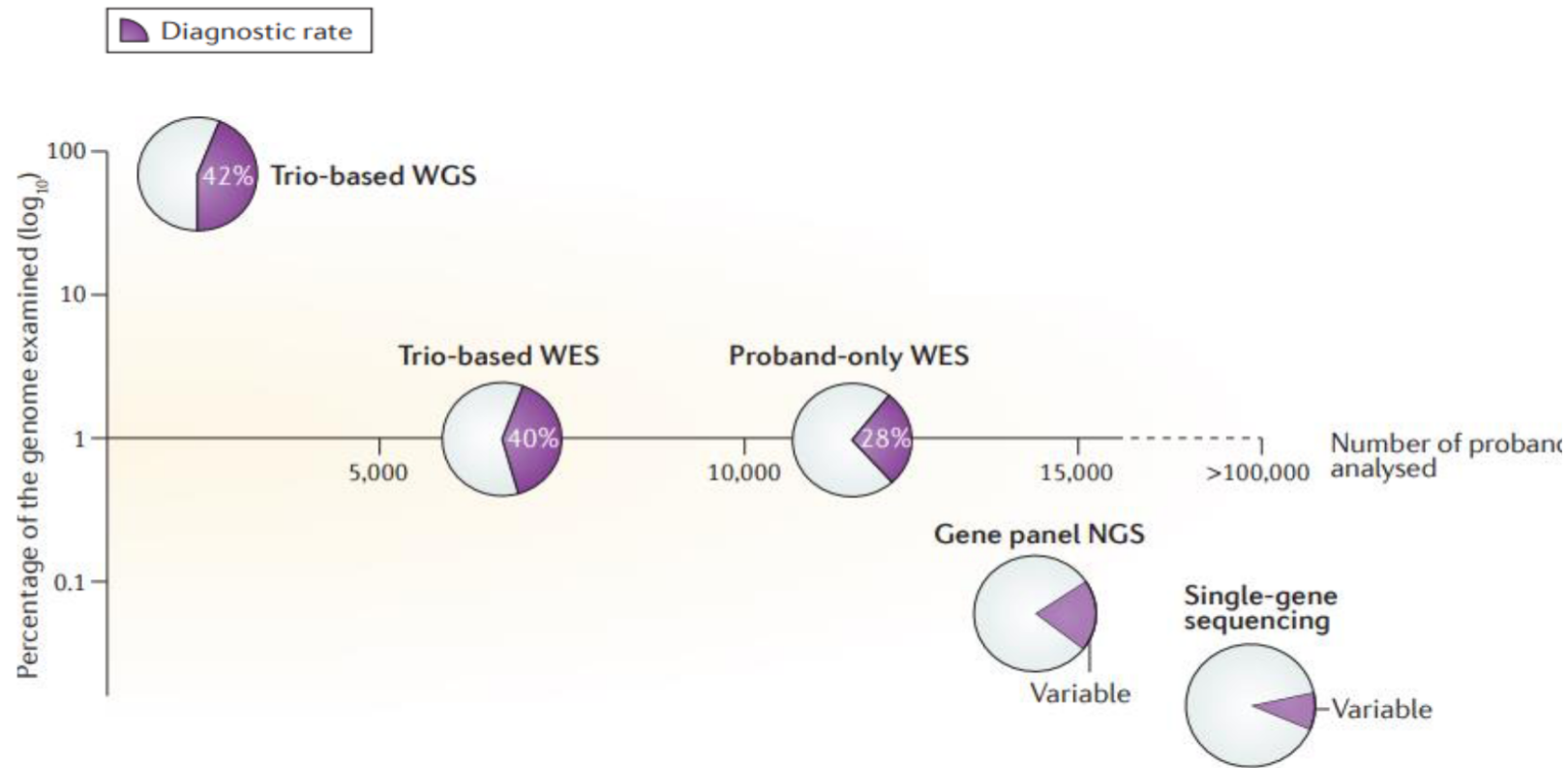
- Metodica di sequenziamento in grado di determinare il 98% del genoma umano
→ regioni codificanti e non codificanti (introni e regioni regolatorie intergeniche).



L'avvento e la diffusione delle piattaforme commerciali di NGS ne hanno permesso una resa sempre più efficiente: in parallelo, si è assistito ad un progressivo abbattimento dei costi.

WHOLE GENOME SEQUENCING

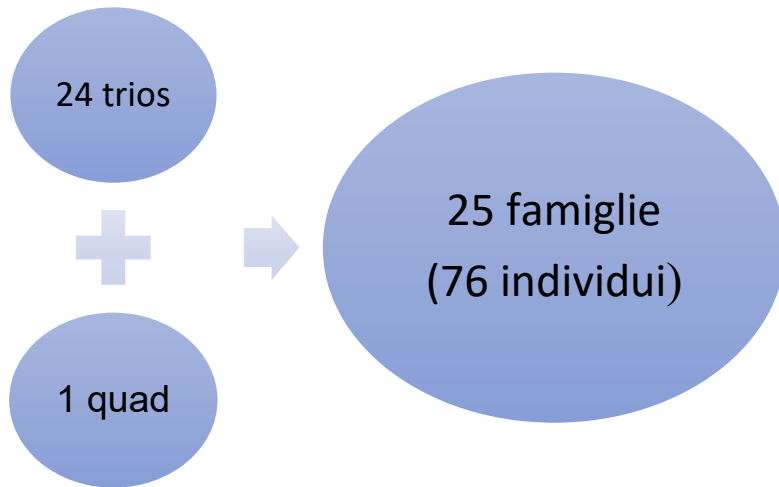
Diagnostic rate reported in literature for different NGS strategies



Wright et al., *Nat Rev Genet*, 2018

Pazienti WES negativi sottoposti a WGS

Analisi ultimata per 8 trios + 1 quad (25 individui)



3 casi risolti:

- paziente 1: c.C5602T (p.Arg1868Trp) in *CREBBP*: diagnosi di sindrome di Menke-Hennekam
- paziente 2: c.3988C>T (p.Arg1330Trp) de novo in eterozigosi in *HECW2*, diagnosi di una condizione definita “neurodevelopmental disorder with hypotonia, seizures and absent language”.
- paziente 3: c.C772T (p.Arg258Trp) in *AFF4* , diagnosi di sindrome CHOPS.

1 caso parzialmente risolto:

- paziente 4 (analisi del quartetto – probando, genitori e sorella): m.8535A>G (p.Lys57*) nel gene mitocondriale MT-ATP8 con 87% di eteroplasmia su sangue periferico (in altro Centro, analizzati muscolo e urine con riscontro di eteroplasmia rispettivamente al 96% e 87%. La mutazione è risultata assente nei campioni di sangue e urine della madre e della sorella. Diagnosi di “deficit del complesso V mitocondriale (ATP sintasi) tipo 2”: spiega la maggior parte delle caratteristiche cliniche del probando.

1 caso verosimilmente risolto (sono necessari ulteriori studi funzionali):

- Paziente 5: variante intronica c.5210+1235A>G in eterozigosi de novo nel gene *CHD7*

Sospetto clinico di Sindrome di **CHARGE**

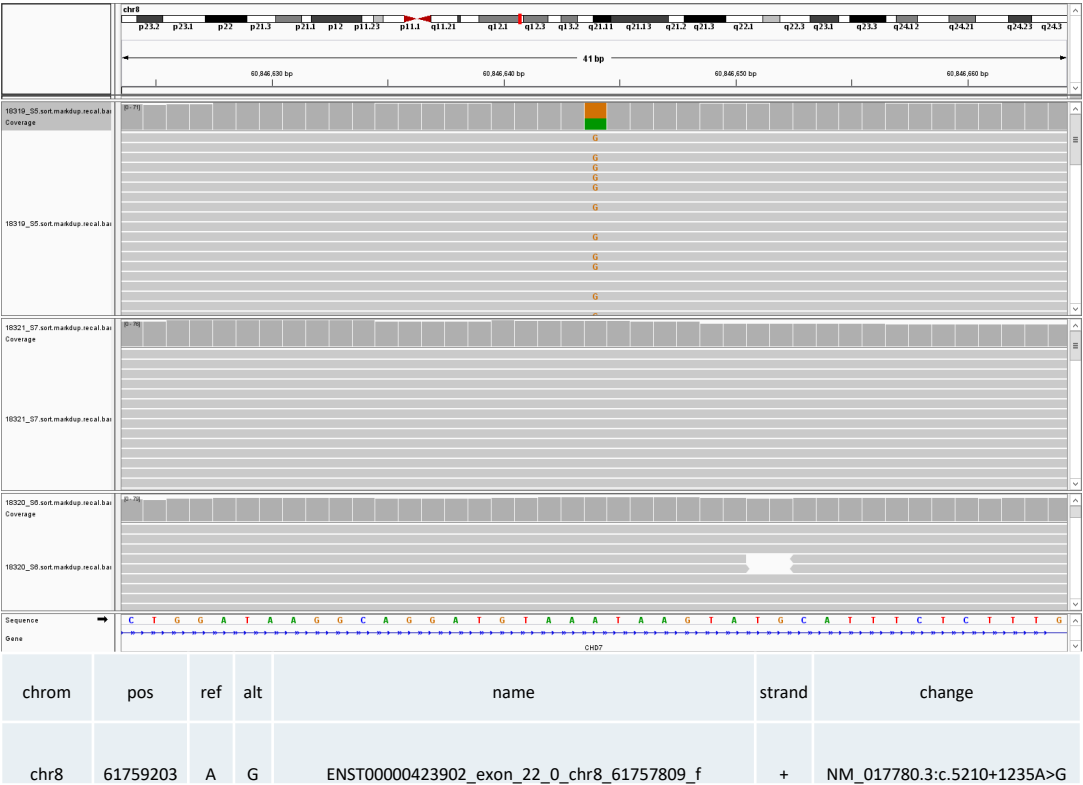
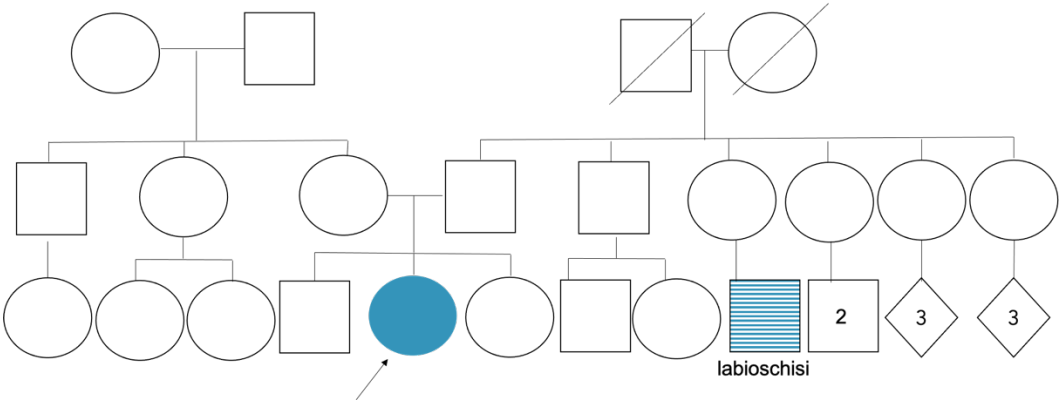
Coloboma dell'iride, della retina e/o del disco ottico
difetti cardiaci (**H**ear), **A**tresia delle coane,
Ritardo di crescita e dello sviluppo,
ipoplasia dei **G**enitali,
anomalie dell'orecchio interno ed esterno
(e ipoacusia) (**E**ar)

LE INDAGINI GENETICHE CONDOTTE
NEL PERCORSO DIAGNOSTICO

- cariotipo su sangue periferico
- array-CGH (risoluzione media 120kb)
- analisi del gene *CHD7*
- Whole Exome Sequencing in modalità trio.

c.5210+1235A>G de novo *CHD7*

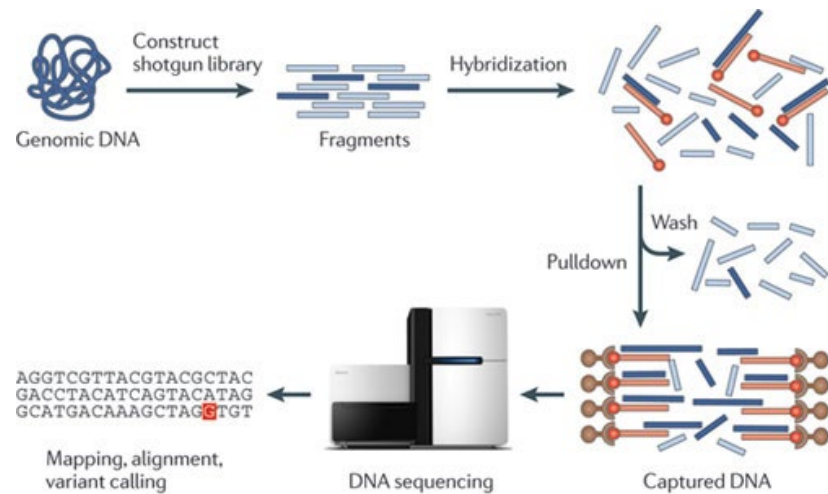
D. 29 anni



RegSNPs-intron:

DISEASE	PROB	TRUE POSITIVE RATE	FALSE POSITIVE RATE	SPLICING SITE
D	0.75	0.13	0	off

Nuove prospettive diagnostiche e terapeutiche



Nature Reviews | Genetics

GENOMES ON PRESCRIPTION

The first clinical uses of whole-genome sequencing show just how challenging it can be.

BY BRENDAN MAHER

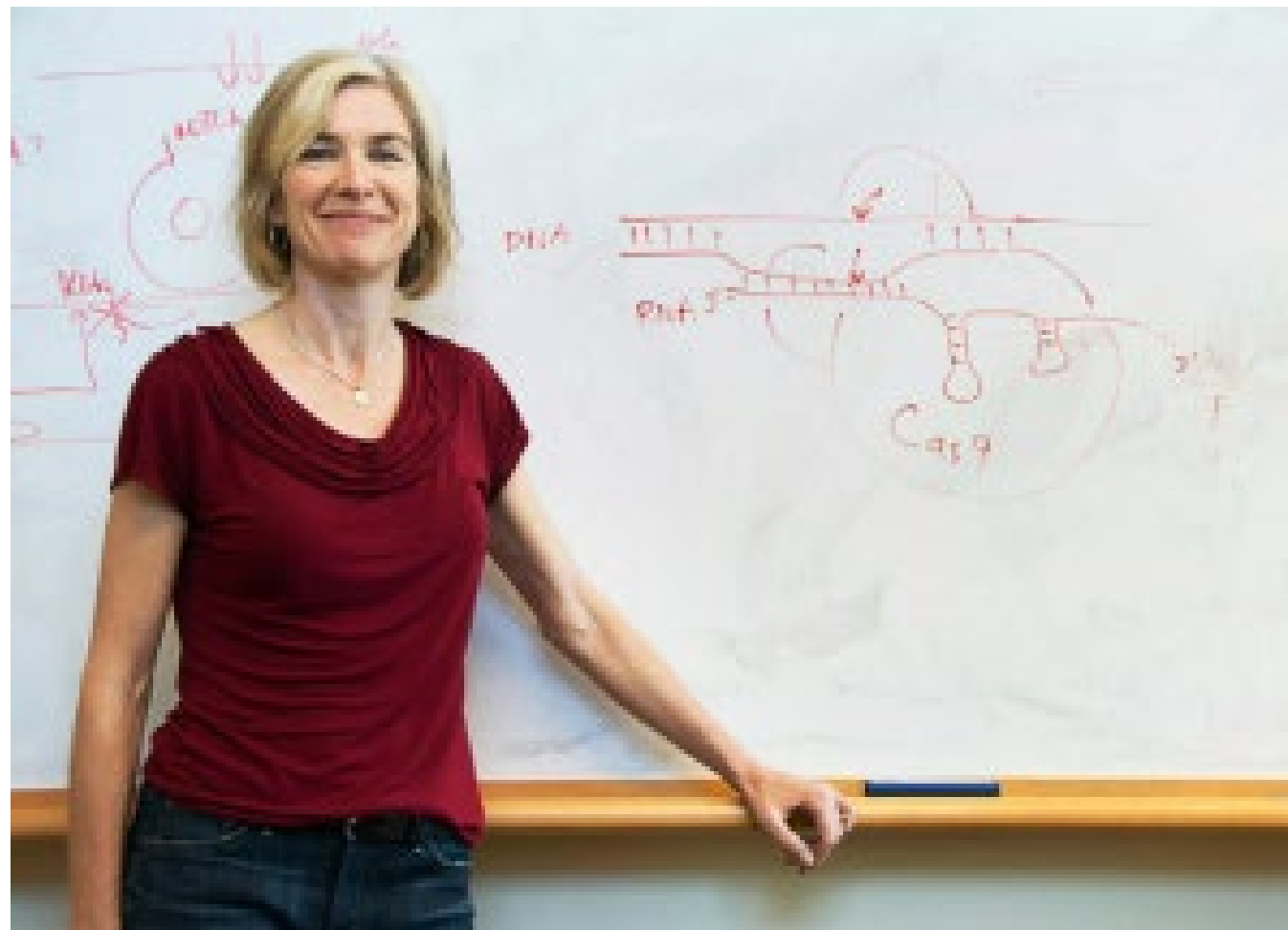
The first thing Debbie Jorde noticed about her newborn daughter was that her arms were bent at unnatural angles. She had other problems, too: a cleft palate, eight fingers, eight toes and no lower eyelids. She would eventually be diagnosed with Miller syndrome, a disease so rare that doctors have long assumed that each case arises through spontaneous mutation, rather than being passed down through families. Doctors told Jorde that her chances of having a second child with the syndrome were less than one in a million.

They were wrong. Jorde's son, born three years after his sister, had the same features. Lynn Jorde, Debbie's current husband and a geneticist at the University of Utah in Salt Lake City, still cringes when Debbie recounts what the doctors had told her. "The right answer for that situation is that there have been so few cases that we really can't predict the risk," he says.

Thanks to next-generation genome sequencing, Debbie and her children now know the family's genetic risks. Lynn and his collaborators had been talking about sequencing the genomes of an entire 'nuclear' family affected by a genetic disease, both to identify the mutation responsible and to investigate how genes are inherited in unprecedented detail. Debbie, her former husband and her now-adult children, Heather and Logan Madson, were happy to be taken part, and in 2009 became the first family in the world to have their genomes fully sequenced.

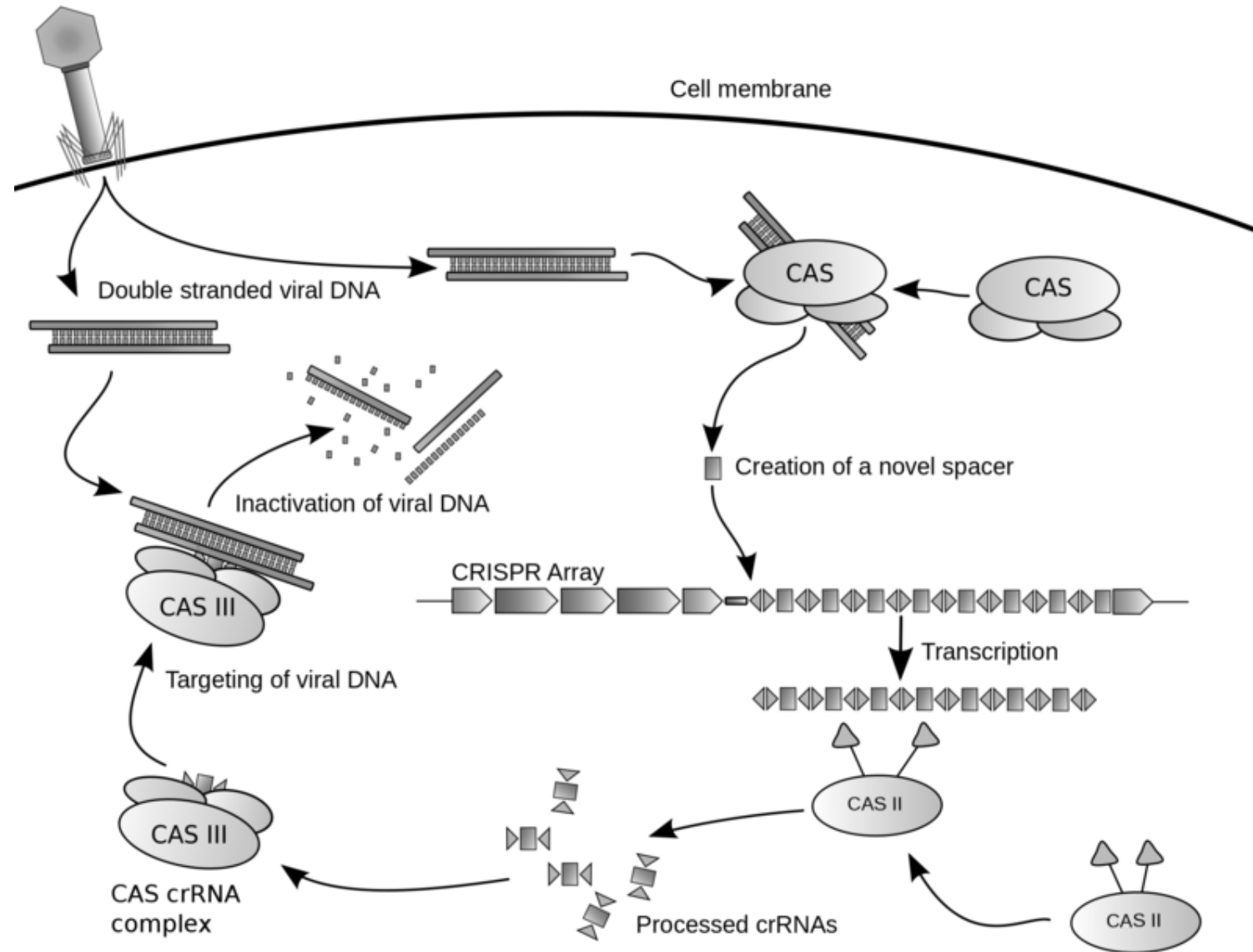
Over the course of six months, the research team cross-compared the whopping amount of DNA data from the four genomes. With the help of a parallel sequencing effort that included others





Jennifer Doudna premio Nobel per la Chimica 2020

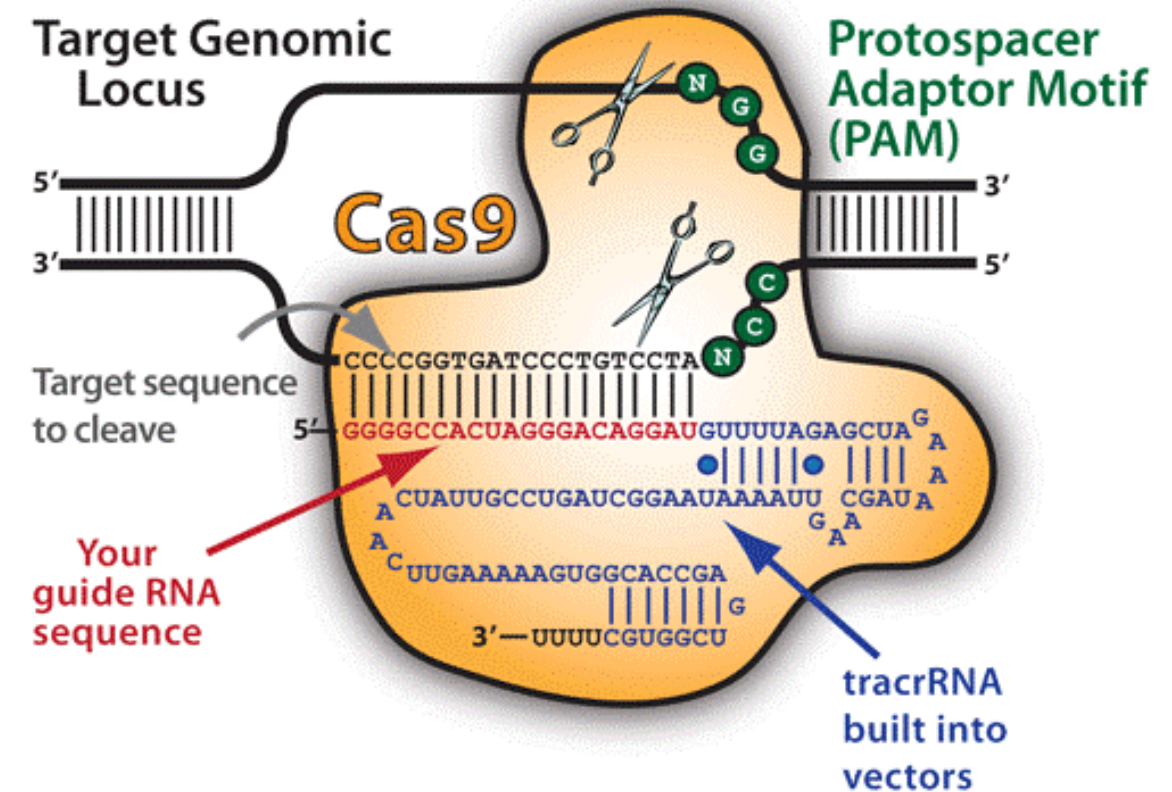
CRISPR/CAS: Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats



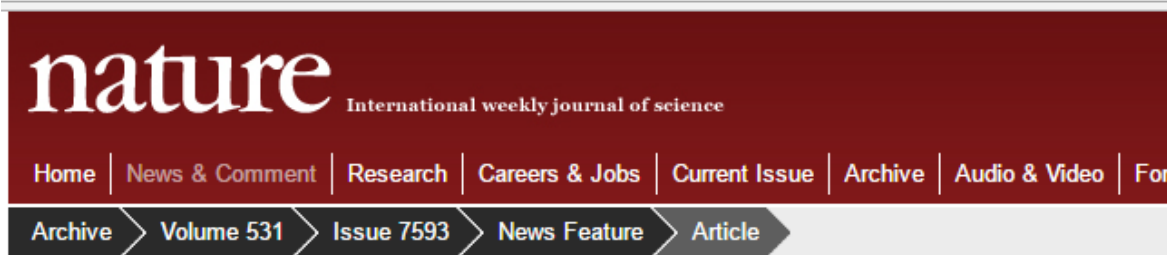
CRISPR/CAS: Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats

Hsu PD, Lander ES, **Zhang F** (June 2014).
["Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering"](#). *Cell*. **157** (6):
1262–78.

The CRISPR-Cas9 Nuclease Heterocomplex



Addgene has sent 60,000 CRISPR-related molecular tools — about 17% of its total shipments — to researchers in 83 countries, and the company's CRISPR-related pages were viewed more than one million times in 2015.



NATURE | NEWS FEATURE

عربي

CRISPR: gene editing is just the beginning

The real power of the biological tool lies in exploring how genomes work.

Heidi Ledford

07 March 2016

Heidi Ledford

07 March 2016



PDF



Rights & Permissions



Illustration by Ryan Snook

Molecular biologists are riding a wave of new technologies made possible by CRISPR.

BRIEF REPORT

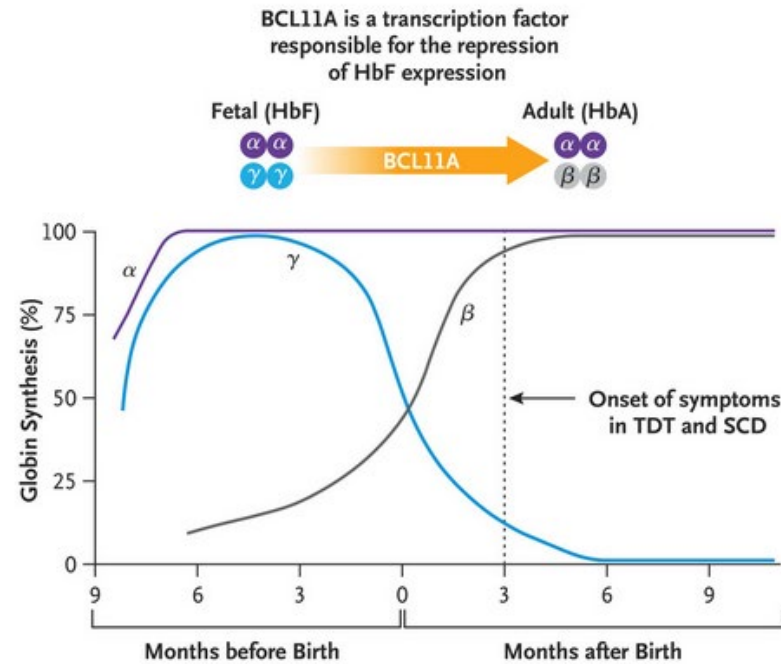
CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia

H. Frangoul, D. Altshuler, M.D. Cappellini, Y.-S. Chen, J. Domm, B.K. Eustace, J. Foell, J. de la Fuente, S. Grupp, R. Handgretinger, T.W. Ho, A. Kattamis, A. Kernysky, J. Lekstrom-Himes, A.M. Li, F. Locatelli, M.Y. Mapara, M. de Montalembert, D. Rondelli, A. Sharma, S. Sheth, S. Soni, M.H. Steinberg, D. Wall, A. Yen, and S. Corbacioglu

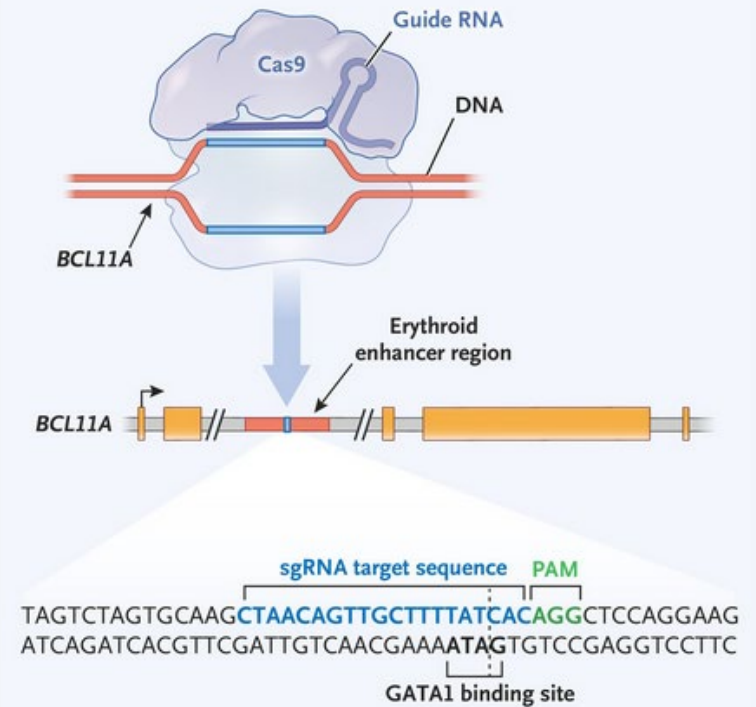
SUMMARY

Transfusion-dependent β -thalassemia (TDT) and sickle cell disease (SCD) are severe monogenic diseases with severe and potentially life-threatening manifestations. *BCL11A* is a transcription factor that represses γ -globin expression and fetal hemoglobin in erythroid cells. We performed electroporation of CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells obtained from healthy donors, with CRISPR-Cas9 targeting the *BCL11A* erythroid-specific enhancer. Approximately 80% of the alleles at this locus were modified, with no evidence of off-target editing. After undergoing myeloablation, two patients — one with TDT and the other with SCD — received autologous CD34+ cells edited with CRISPR-Cas9 targeting the same *BCL11A* enhancer. More than a year later, both patients had high levels of allelic editing in bone marrow and blood, increases in fetal hemoglobin that were distributed pan-cellularly, transfusion independence, and (in the patient with SCD) elimination of vaso-occlusive episodes. (Funded by CRISPR Therapeutics and Vertex Pharmaceuticals; ClinicalTrials.gov numbers, NCT03655678 for CLIMB THAL-111 and NCT03745287 for CLIMB SCD-121.)

A Transition from Fetal to Adult Hemoglobin



B Targeting of Editing Site



La tecnica CRISPR/Cas9 e l'eugenetica

Da mesi fra i biologi è in corso un aspro dibattito sul cosiddetto "editing" della linea germinale, le modificazioni genetiche ereditabili.

Pubblicati su 28 maggio 2015 da Sylvie Coyaud in APPROFONDIMENTO // 7 Commenti



Parla lo scienziato che ha modificato il DNA di due embrioni da cui sono nate due gemelle utilizzando il sistema CRISPR/cas9: “Spiacente ma lo rifarei”.



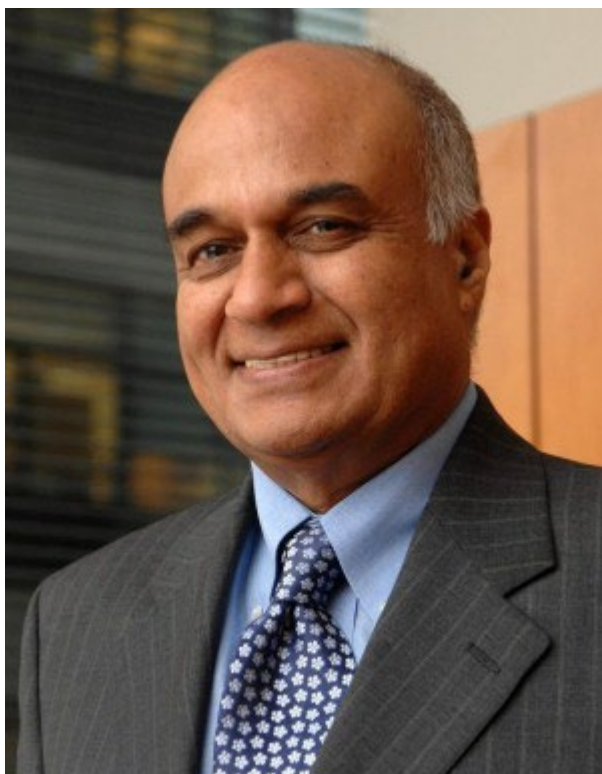
Lo scienziato cinese He Jiankui, ha modificato il genoma di embrioni nati da coppie di genitori sieropositivi.

Il gene CCR5 è la porta di accesso molecolare nelle cellule di HIV.

Gli embrioni sono stati modificati e reimpiantati. In un solo caso sono nate due gemelle.

Durante lo Human Genome Editing symposium, lo scienziato dapprima difende l'impostazione sperimentale, e in particolare la scelta di indurre la resistenza al virus HIV inattivando il gene CCR5. Quindi illustra gli esperimenti preliminari su topi e scimmie.

Nella migliore delle ipotesi solo una delle due gemelle sarebbe resistente all'HIV, perché nell'altra l'editing sarebbe avvenuto in modo parziale. Senza contare il fatto che per difendersi dal virus dell'AIDS esistono approcci ben più semplici e convenzionali, partendo dagli stili di vita.



RICERCA

 Consiglia

L'ora delle medicine su misura grazie alla rivoluzione del Dna

Intervista a Raju Kucherlapati, commissario di Barack Obama sulla Bioetica e genetista ad Harvard. Dall'atlante dei tumori alla valutazione dei rischi, ecco come il sequenziamento del genoma sta rivoluzionando la ricerca

Che tipo di scenario potrebbe configurarsi?

"Nel prossimo futuro sarà possibile fare, con un semplice prelievo del sangue, l'analisi del Dna di tutti i neonati, per poi conservare le informazioni genetiche come parte del loro profilo medico elettronico (Electronic Medical Record). Questo scenario consentirà non solo di conoscere fin dal principio la presenza di eventuali problemi, ma anche di sapere se si è più o meno predisposti a sviluppare determinate malattie, così da poterle prevenire anche attraverso lo stile di vita. Ad esempio, se una persona sa di essere più a rischio di sviluppare un tumore, potrebbe monitorarsi con maggiore frequenza; se un'altra è soggetta all'obesità, potrebbe adottare uno stile di vita e una dieta più consoni. Il fatto che l'informazione sia conservata nei Medical Records la rende accessibile in qualsiasi circostanza, soprattutto nelle situazioni d'emergenza".

Quali sono, secondo lei, gli ostacoli principali all'avvento della medicina personalizzata?

"I problemi bioetici sono diversi: me ne sto occupando personalmente su incarico del presidente Barack Obama. Qui negli Stati Uniti, una delle questioni più discusse era l'eventualità che le compagnie assicurative potessero utilizzare queste informazioni per decidere se concedere o meno la polizza assicurativa. Per risolvere questo problema nel 2008 è stato varato il Genetic Non Discrimination Act, una legge che vieta sia alle compagnie assicurative che ai datori di lavoro di discriminare le persone in base alle informazioni genetiche. Il secondo aspetto riguarda la privacy, e dunque la necessità di lasciare a ogni singolo individuo la scelta di se e quali informazioni rendere accessibili dal proprio profilo elettronico. Altri problemi hanno a che fare con i rischi e le predisposizioni: molte persone non vogliono affatto sapere se sono o meno soggette a determinate malattie, poiché temono che il fatto di saperlo possa condizionare tutta la loro vita. Ad esempio, quando il Nobel James Watson (lo scienziato che, assieme a Francis Crick, rivelò la struttura del Dna, ndr) decise di partecipare allo Human Genome Project, chiese espressamente di "cancellare" dal profilo di tutti i suoi geni la parte relativa alla suscettibilità all'Alzheimer. Semplicemente, era qualcosa che non voleva sapere. Tutto il resto, tranne quel pezzetto di informazione, è stato reso pubblico".

Sfide da superare...

Poche conoscenze della genetica da parte del paziente

Come acquisire il consenso informato?

Nonostante l'interpretazione corretta del genoma del paziente

Come trasferire con successo l'informazione dei risultati?

Un genoma è interpretato secondo le conoscenze attuali

Come ricontattare il paziente per i cambiamenti che possono sopravvenire?

Se sono predette per ogni persona circa 100 mutazioni recanti un ipotetico rischio;

***Chi fa tutto ciò?
Chi paga per tutto ciò?***

Se impieghiamo 3 min per disordine occorrono circa 5 ore di consulenza diretta con il paziente.



**Grazie per
l'attenzione!**

