DOPPIOZERO

La rivoluzione della terapia genetica

Valerio Miselli

13 Giugno 2025

Il progresso in medicina è spesso una rivoluzione silenziosa e la terapia genica ne è un esempio lampante: è un'innovazione che sta trasformando malattie considerate incurabili in condizioni trattabili. Negli ultimi anni la scienza ha compiuto progressi straordinari, introducendo trattamenti innovativi per patologie ereditarie e oncologiche, come virus ingegnerizzati, cellule antitumorali e strumenti per modificare il DNA. Nonostante questi sviluppi abbiano aperto nuove strade per la cura, ridefinendo anche il rapporto tra medici, scienziati e pazienti, l'Italia deve però far fronte a una scarsa alfabetizzazione scientifica della popolazione. Come possono i cittadini comprendere appieno questa evoluzione scientifica? Con *La rivoluzione della cura* (Einaudi, 2025), Antonella Viola e Alessandro Aiuti (docenti Universitari di chiara fama e conosciuti volti televisivi fin dai tempi della Pandemia) propongono un viaggio alla scoperta della terapia genica, con l'obiettivo di far conoscere la medicina moderna. Solo un cittadino informato può passare da paziente a protagonista attivo della propria salute.

Antonella Viola prova a comunicare in modo semplice e la chiama la medicina delle 4P

1 Preventiva: la medicina del futuro deve tenere conto che tante patologie si possono controllare modificando gli stili di vita. L'età media in aumento e il crescente numero di patologie croniche rende necessario questo tipo di ricerca: i cittadini devono partecipare alle attività, per esempio, di screening per aiutare i medici ad individuare precocemente le malattie.

2. La Medicina Predittiva: grazie alle tecnologie si può studiare il DNA. Chiamiamo tutte queste scienze "oniche": tante informazioni che servono per calcolare il rischio per ciascun soggetto. Durante la recente pandemia da COVID avevamo osservato che c'erano categorie a rischio, gli anziani, gli ipertesi, i diabetici ma non riuscivamo a capire perché, a parità di rischio, una persona di settant'anni avrebbe superato il COVID come se fosse una banale influenza e un'altra invece avrebbe avuto complicanze respiratorie tali da portarlo in rianimazione o

addirittura alla morte. La ricerca ci aiuterebbe a trovare anzitempo le categorie a rischio più precisamente, nei dettagli.

3. La Medicina Personalizzata: è predittiva, ma è anche specifica per il singolo soggetto, per avere cure mirate soltanto per lui. Naturalmente, sostiene la Professoressa Viola, prima bisognerebbe eliminare le differenze che emergono dalla cosiddetta medicina di genere, altrimenti non può esistere una medicina personalizzata.

4. Medicina Partecipativa, cioè una medicina dove il paziente diventa soggetto della cura, partecipa insieme al medico, deve essere informato, ha possibilità di capire le tecnologie, soprattutto quando la cura diventa molto complessa, come si parla in questo libro, cioè fino alla terapia genica.

Ma cos'è la terapia genica? Quali sono le nuove frontiere della cura che devono essere comprese? Si tratta di portare un gene modificato in un paziente che, per una malattia genetica, non ha un gene corretto e non riesce a produrre una proteina funzionante; un gene (che è un pezzo di DNA che serve a produrre una data proteina) può avere tante funzioni: la produzione di cellule, la manutenzione della cellula, la comunicazione tra cellule. La terapia consiste nell'inviare all'interno della cellula del paziente il gene corretto. Dobbiamo però conoscere bene i nostri geni, metterli in ordine, conoscere i meccanismi della regolazione.

Grazie alla ricerca, gli sforzi fatti per conoscere il sequenziamento del genoma, oggi questo è possibile.

Un'altra sfida estremamente difficile è far sì che quel gene entri davvero nel nucleo della cellula; questo è stato impossibile per anni mentre oggi ci si riesce. Oggi riusciamo a curare malattie genetiche, soprattutto malattie pediatriche che un tempo erano incompatibili con la vita. La ricerca ha trovato che, utilizzando un virus come vettore, si può portare la terapia dentro alla cellula: questa era la difficoltà maggiore, perchè si conosceva il gene ma non si sapeva come renderlo efficace, facendolo entrare nella cellula. I virus fanno questo lavoro. I virus non sono per sé organismi viventi nel senso proprio della parola, perché devono entrare nelle nostre cellule per potersi replicare, non sono autonomi e per questo si dice che non sono “organismi viventi”. Una volta entrati, liberano il loro DNA o RNA e si possono replicare e diffondere nel nostro corpo. La genialità di questa scoperta è stata proprio di pensare ai virus come vettori per entrare nelle cellule. Naturalmente sono virus addomesticati come quello del raffreddore o addirittura quello dell’HIV: non creano patologie ma fanno da navicella, in modo da poter trasmettere i messaggi dentro alla cellula.

Per questo tipo di terapia possiamo utilizzare anche le cellule staminali, come ad esempio quelle ematopoietiche che danno origine alle cellule del sangue, globuli rossi, globuli bianchi e le piastrine; le staminali vivono nascoste nel nostro midollo osseo ed entrano in funzione solo in caso di bisogno. Queste cellule possono essere isolate dai pazienti e in laboratorio possiamo infettarle, trasformarle e reiniettarle nel paziente, in modo che si possano rigenerare cellule modificate: la cura diventa così definitiva, il gene terapeutico dura tutta la vita.

Cos'è l'Editing Genetico? Un sistema di "forbici "molecolari che riesce a tagliare il DNA per riscriverlo: è come un correttore di bozze, come si fa con i libri, ed è stata una scoperta molto importante a cui si è arrivati studiando il sistema immunitario dei batteri. A volte si trovano soluzioni quasi per caso e con colpi di scena che, nel mondo della ricerca, sono una costante.

Esiste poi la possibilità di un Editing Epigenetico (cioè tutto ciò che sta sopra la genetica). Ogni cellula, all'inizio, ha praticamente gli stessi geni che man mano si diversificano e diventano cellule capaci di produrre, per esempio, globuli rossi oppure ormoni, l'insulina e così via. Tutto questo è possibile perché c'è un controllo nell'espressione del gene, qualcosa che decide dove e quando; un qualcosa al di sopra di tutto che può essere ereditato, ma che viene anche influenzato dall'ambiente (l'ambiente può causare modifiche nella regolazione dell'espressione dei geni); la terapia epigenetica non tocca i nostri geni ma modifica ciò che regola la loro espressione e quindi è applicabile non soltanto alle malattie mono-genetiche, cioè un solo gene che causa una malattia, ma a tutte le pluri- patologie, le più diffuse, laddove i geni hanno perduto la capacità di modulare il volume espressivo di una data proteina. Per esempio si può modificare la produzione di colesterolo nelle ipercolesterolemia familiari, l'ipertensione arteriosa, la modulazione nella produzione di insulina; è quindi applicabile a patologie molto diffuse.



In questo viaggio dentro alla tecnologia più raffinata gli autori tentano sempre di usare descrizioni semplici ed esempi conosciuti e di riportare la ricerca ai modelli più famigliari.

Il capitolo dedicato ai vaccini è un esempio. Tutta la ricerca basata su RNA messaggero come componente fondamentale per costruire un vaccino (come si è visto nel caso dei vaccini anti COVID) nasce quasi per caso e intendeva svolgere il compito di fare viaggiare i geni (che sono nei cromosomi) nel sistema che produce proteine (nel citoplasma della cellula). L'esempio che Antonella Viola fa per semplificare questa complessa situazione è quello di chi, avendo in casa un’enciclopedia della cucina italiana fatta di tanti volumi, va a cercare una ricetta particolare e naturalmente non può mettere tutto il volume sul tavolo di cucina, ma ricopia la ricetta su un foglietto, ripone il volume nella libreria e con il foglietto in mano si cimenta a tradurre in pratica la ricetta, con tutti gli ingredienti necessari. Quindi l'RNA messaggero praticamente “copia la ricetta”, esce dal nucleo e la detta al citoplasma. La ricerca può agire direttamente sul gene ma anche sul suo messaggero e può essere usata nel produrre una proteina, per esempio, che, attraverso il sistema immunitario, riconosce le proteine estranee e stimola una risposta efficace per bloccare l'infezione. Quando è arrivato il COVID

questa tecnologia non era stata utilizzata per trattare le infezioni, ma era stata pensata per la terapia contro il cancro: per modificare cioè la risposta immunitaria e combattere le cellule tumorali. Già oggi le terapie con gli anticorpi monoclonali fanno la differenza in campo oncologico. Cioè, prima si asporta il tumore con la chirurgia, poi si analizzano le cellule asportate testando la proteina che meglio stimola il sistema immunitario, poi la si trasmette, attraverso il messaggero, alle cellule del paziente che possono così ribellarsi al tumore e domarlo.

Anche l'intelligenza artificiale è di grandi utilità in questo processo perché analizza la scoperta, aiuta a identificare il target e a elaborare i tanti dati a disposizione, selezionando le probabili risposte. Ci permette di utilizzare meglio il tempo e di rendere il percorso più sicuro.

La ricerca di base è il fondamento di tutto questo. Mettere insieme i dati di ricerca è la sfida più difficile. Dalla ricerca di base nascono i farmaci per la terapia contro i batteri, però deve essere chiaro che non esiste niente di immediatamente utilizzabile e la traduzione dell’esito di un protocollo di ricerca di base in qualche cosa di spendibile per la buona cura, a volte, richiede tempi lunghi. Qui l’IA aiuta ad accorciare il tempo della ricerca.

I vari capitoli del libro approfondiscono tutti questi temi anche con l’aiuto di una iconografia (a mio parere, non di semplice comprensione).

Nel capitolo finale si affronta un tema estremamente importante e attuale, e cioè il futuro della ricerca tra economia e politica

La promessa di curare malattie fino a poco tempo fa incurabili come alcune patologie genetiche rare o tumori aggressivi, rappresenta un salto in avanti rivoluzionario ma una terapia diventa davvero rivoluzionaria solo se è accessibile a tutti i pazienti e, per esserlo, deve essere sostenibile dal punto di vista economico. L'accesso ai nuovi farmaci non è affatto scontato, perché i costi di sviluppo, produzione e mantenimento delle terapie genetiche sono incredibilmente elevati, specialmente per le malattie rare.

Ci vogliono molti anni di lavoro e molti investimenti e le aziende che decidono di produrre e commercializzare il nuovo farmaco devono necessariamente fare i conti con la sostenibilità del sistema. Infatti, se il mercato è ampio, il farmaco può essere utile a molti pazienti, investimenti iniziali e i costi di produzione si potranno ammortizzare nel tempo; una malattia rara ha un mercato molto piccolo e i costi sono molto alti. Nel libro sono citati esempi importanti per spiegare la necessità delle valutazioni costi-benefici. La legge del mercato, a volte, ha il

sopravvento e le persone non riescono ad avere disponibile un farmaco essenziale. Addirittura, in Italia, il Sistema Sanitario diviso per Regioni causa differenze tra paziente e paziente con la stessa patologia, a seconda del luogo di nascita. Trovare condizioni di rimborso sostenibili non è facile e ci sono esempi: c’è una terapia per la beta-talassemia che è stata introdotta negli Stati Uniti e accettata dalla FDA (Food and Drug Administration) anche se il costo si aggira sui 2, 8 milioni di dollari, perché le persone che vivono con la talassemia sono sottoposte a cicli di trasfusione e a ricoveri per episodi acuti e possono costare al sistema sanitario circa 6. 4 milioni di dollari nell'arco della loro vita, quindi il rapporto costi-benefici è in favore della terapia. In Europa questo non è accaduto per le resistenze di alcune nazioni e perché non si è ancora trovato un accordo con l'azienda che produce il farmaco. Queste disparità di trattamento sono inaccettabili. A questo punto intervengono fondazioni e onlus come Telethon che ha deciso di farsi carico nella produzione e distribuzione di farmaci, visto che il privato cittadino non può affrontare costi di questa natura. In generale gli investimenti fatti sulle terapie genetiche rasentano i 20 miliardi di dollari, soprattutto in oncologia. Nel settore oncologico ci sono possibilità di trovare accordi economici con le aziende del farmaco, visti gli alti numeri di pazienti, al contrario di ciò che accade per le malattie rare; tutto questo solleva importanti questioni di giustizia ed equità nell'accesso alle cure.

Cosa c'è all’orizzonte?, dice l'ultimo paragrafo: questi farmaci sono così profondamente diversi da quelli tradizionali da richiedere un ripensamento di regole, procedure e prospettive; è necessaria una giusta mediazione tra il cambiamento e l'investimento tecnologico con la garanzia e la tutela dei pazienti. Da quello che traspare nella lettura del libro sembra che il modello economico attuale non sia in grado di garantire il diritto alla salute per tutti.

Gli autori ci hanno provato: quanta potenzialità in queste terapie tecnologiche, ma quante sono le questioni ancora aperte?

Se continuiamo a tenere vivo questo spazio è grazie a te. Anche un solo euro per noi significa molto.
Torna presto a leggerci e SOSTIENI DOPPIOZERO

ANTONELLA VIOLA
ALESSANDRO AIUTI

LA RIVOLUZIONE DELLA CURA

UN VIAGGIO NELLA SCIENZA CHE STA CAMBIANDO LA MEDICINA

