

Conversazione con la Dottoressa Caterina Congregati

A- Dottoressa, che cos'è una mutazione genetica?

C- Con il termine mutazione genetica ci riferiamo a un errore a carico della sequenza del DNA. In realtà, il termine mutazione indica l'evento che determina questo tipo di errore, cioè la mutazione è un cambiamento nella sequenza del DNA, che può determinare un danno sull'informazione che ne deriva. Se noi immaginiamo un gene come se fosse un capitolo di un grande libro, che può essere considerato il nostro manuale di istruzioni, se cambia una lettera, o un gruppo di lettere o il numero delle pagine, cambia anche l'informazione che la cellula poi di conseguenza legge. Non sempre il cambiamento che è determinato da una mutazione però comporta un danno nell'informazione. Quindi in generale parliamo di mutazione quando si verifica un cambiamento nella normale sequenza di questo ipotetico capitolo del nostro DNA. In passato, quando dicevamo mutazione in realtà ci riferivamo a quelle che poi oggi chiamiamo varianti patogenetiche, quindi un'alterazione nella sequenza del DNA che determina però un danno nell'informazione che la cellula legge da questo ipotetico capitolo del nostro libro. Parlando dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, normalmente questi geni hanno la funzione di dare alla cellula l'informazione per produrre una proteina che deve controllare la replicazione cellulare, per rilevare le cellule che commettono errori. Se io ho un danno nell'informazione, la mia cellula produce una proteina che è danneggiata, spesso manca di un pezzo, quindi compie meno bene il proprio dovere e mi difende meno da questo meccanismo di errore che normalmente può capitare durante la replicazione cellulare.

A- È una cosa seria?

C- È una cosa seria nel senso che... in che termini? Cioè seria nel senso rara e grave?

A- Esatto.

C- No, allora, le mutazioni non sono rare. Noi siamo pieni di mutazioni a livello del nostro DNA, o meglio siamo pieni di varianti. Ed è per questo che il termine mutazione non è più utilizzato come sinonimo di variante patogenetica. Cosa vuol dire? Per mutazione ci riferiamo più propriamente all'evento che determina il cambiamento nella sequenza del DNA. In passato noi non avevamo tutte le possibilità di laboratorio che abbiamo adesso. Oggi possiamo studiare tanti capitoli del nostro DNA e esistono alcuni esami che permettono di fare uno screening su quasi tutti quelli che conosciamo. Sappiamo che siamo pieni di varianti. Alcune di queste varianti sono quelle alla base della nostra differenza, della variabilità che esiste tra le persone e determinano l'evoluzione del genere umano. Tornando alla domanda, se con "cosa seria" intendo una "cosa grave", i geni *BRCA1* e *BRCA2* determinano condizioni gravi e con presentazione infantile solo se presenti varianti patogenetiche in entrambe le copie che ognuno di noi possiede (omozigosi). Viceversa, la presenza di una variante patogenetica su una sola copia del gene (eterozigosi) non si associa ad un imminente e precoce pericolo per la vita, ma predispone all'insorgenza di neoplasie in età adulta. In base a studi fatti, si ritiene che la maggioranza delle varianti patogenetiche dei geni *BRCA1* e *BRCA2* si siano originate addirittura al tempo degli etruschi o dei romani. In passato quando la vita media non superava i 50 anni d'età spesso non ci accorgevamo neppure di questo tipo di predisposizioni, perché non c'era il tempo di averne le principali manifestazioni.

Quindi possedere una sola variante patogenetica in una delle due copie dei geni *BRCA1* e *BRCA2* (eterozigosi) può diventare pericoloso se non ne conosco la presenza e non metto in atto misure

adeguate per ridurre le possibili conseguenze. Diciamo che se conosco i rischi che ho, posso in qualche modo difendermi.

A- Sapere di essere portatrice o portatore di mutazione *BRCA1* secondo lei è una condanna o un'opportunità?

C- Un'opportunità! Assolutamente! Perché mentre alcune nozioni che avevamo, fino a non più di dieci anni fa, avevano rilevanza prevalentemente in ambito di ricerca, ora sono diventate utili nella pratica clinica e questo permette, soprattutto in alcuni setting particolari, di avere anche delle opportunità terapeutiche indiscusse. Per esempio, nel tumore ovarico dove si riscontra un'alterazione in uno dei geni *BRCA1* o *BRCA2*, possiamo usare dei farmaci che sfruttano questo difetto.

A- Le mutazioni si verificano spontaneamente, derivano da errori di replicazione o da danni al DNA causati da agenti esterni o interni?

C- Per non far confusione, è necessario fare una precisazione. Il tumore è una malattia genetica delle cellule che si ammalano in un determinato organo/tessuto e spesso si verificano come conseguenza dell'accumulo di tanti errori, tanti danni, a carico del DNA.

In questo caso posso usare il termine "mutazioni" o varianti somatiche, cioè proprie del tessuto che si ammala, e che si verificano per eventi mutazionali non ereditati. Una variante patogenetica "germinale", invece, è presente in tutte le cellule di un dato organismo. Per eventi successivi, che possono capitare nel corso della nostra esistenza, alcune cellule in organi specifici, come l'ovaio o la mammella, possono acquisire altre mutazioni, oltre ad una germinale già presente, e, accumulandosi, possono determinare l'insorgenza di una neoplasia. Per questo, gli "agenti esterni o ambientali" che possono influenzare l'insorgenza di una neoplasia, hanno in realtà un ruolo determinante più importante nei tumori "sporadici" rispetto a quelli associati a predisposizione genetica.

A- I traumi possono modificare il DNA? Possono essere tramandati da una generazione all'altra?

C- Quello che sappiamo oggi è che i traumi, immagino tu ti riferisca a traumi psicologici, non modificano il DNA. Ci sono stati dei lavori in cui si ipotizzava che il fattore stress potesse determinare l'insorgenza di alcuni tipi di tumore. Quello che credo possa essere reale è che lo stress può abbassare le difese immunitarie, che in parte lavorano anche nell'evitare che si accumulino cellule con tanti difetti genetici che possono portare all'insorgenza di un tumore. Quindi, se mi chiedi se lo stress determina il tumore, ti dico di no, perché non è considerata una causa diretta determinante. Se mi dici che in una persona "stressata" potrei apprezzare prima una neoplasia, forse può darsi, ma ad oggi non ci sono evidenze.

A-Trovo affascinante che la scienza e le scoperte genetiche ci permettono di individuare una mutazione genetica. Esiste un limite oltre il quale non possiamo spingerci per salvarci la vita?

C- È entusiasmante e affascinante: devo dire ancora più bello di quando mi sono laureata e specializzata! Io credo che il limite, come nel resto della medicina, sia dettato dal buon senso di non utilizzare alcune informazioni se non sono utili alla salute nelle persone. Mi spiego meglio: se cerco delle varianti patogenetiche in geni specifici che possono spiegarmi una determinata malattia o condizione, ma questo ad oggi non fornisce degli strumenti efficaci di difesa, per esempio da un'eventuale predisposizione a una malattia, può diventare una sorta di condanna. Posso dire a una persona che si potrebbe ammalare di questo, questo, questo e quest'altro, ma se non posso anche offrire uno strumento di difesa, diventa un'informazione fine a se stessa e dobbiamo fermarci o, quantomeno, avere l'onestà di essere chiari con il paziente che abbiamo in carico sulle finalità dell'informazione che andiamo ad indagare.

È fondamentale, quindi, sempre distinguere qual è l'utilità clinica per una persona da quella che è la ricerca scientifica. La ricerca è affascinante e deve andare avanti con le sue regole e i suoi tempi, mantenendo sempre la distinzione rispetto all'utilità clinica per il paziente.

Per esempio, i geni *BRCA1* e *BRCA2* sono stati scoperti a fine anni 90. Per un periodo l'analisi di tali geni in famiglie con elevata ricorrenza di tumori della mammella/ovaio aveva risvolti prevalentemente di ricerca. Poi abbiamo cominciato ad imparare quali erano le vere manifestazioni associate nelle differenti famiglie analizzate e a capire quali potevano essere gli atteggiamenti migliori di sorveglianza e le strategie di riduzione del rischio da poter adottare. Adesso, l'indicazione ad eseguire una mastectomia o annessiectomia profilattica è oramai diventata pratica clinica nelle donne portatrici di varianti patogenetiche dei geni *BRCA1* e *BRCA2*. Questo significa che esistono evidenze indubbie che questi interventi possano modificare non solo l'aspettativa di vita, ma anche la qualità della vita se eseguite in tempi adeguati.

Inoltre, conosciamo meglio anche i rischi specifici di sviluppare nel corso della vita una specifica neoplasia nei portatori di varianti patogenetiche dei geni *BRCA1* e *BRCA2*. Tuttavia, ancora tante cose rimangono sconosciute. Per esempio perché non tutti gli individui si ammalano e in alcune famiglie alcune neoplasie sono più frequenti che in altre.

La sola influenza dell'ambiente non può spiegare queste differenze e si ipotizza che l'interazione con gli altri geni, almeno 20.000, che ognuno di noi possiede, possa invece giocare un ruolo fondamentale nella manifestazione clinica. Nel futuro sarà forse possibile avere anche dati di questo tipo utili alla pratica clinica.

A-La genetica è la scienza dell'infinitamente piccolo. Condiziona il nostro essere e disegna il nostro limite. Disegna l'origine e la fine. Cambiare sguardo sui tumori, sulla nostra natura di organismi pluricellulari, potrebbe portare a nuove risorse e terapie?

C-Sicuramente sì! È un aspetto intrigante e un ruolo fondamentale lo svolgerà l'intelligenza artificiale, aprendo scenari inaspettati. Per esempio, quando ho iniziato a fare genetica, se trovavamo una variante non riportata in letteratura medica in un determinato gene in una famiglia, per capire se potesse avere un significato clinico era necessario stimarne la frequenza ricercandola in almeno altre 100 persone sane, che utilizzavamo come controlli. Passavano così non solo mesi, ma anni. Oggi, invece, se troviamo una variante, possiamo interrogare i nostri database di riferimento che, usando l'intelligenza artificiale, possono non solo fornirci la frequenza della variante, ma anche con quale probabilità crea un danno, il tipo di danno e quale manifestazione clinica potrei avere. Quindi, in un tempo più breve, abbiamo un dato più preciso che permette di capire sempre meglio quell'infinitamente piccolo che può guidarci non solo nella sorveglianza mirata e/o nella riduzione chirurgica di un rischio oncologico personalizzato, ma anche in possibili scelte terapeutiche efficaci, com'è adesso la realtà dei PARP inibitori, farmaci efficaci in particolare nel tumore ovarico con varianti patogenetiche dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, non solo germinali ma anche esclusivamente somatiche.

A- Non veniamo al mondo come fogli bianchi, portiamo già una storia nei geni?

C- Direi come fogli completamente bianchi no. Se vuoi far riferimento al fatto che l'ambiente possa in qualche modo modificare l'espressione dell'informazione genetica che ognuno di noi eredita dai propri genitori, una parte di verità c'è ed è un ambito che viene studiato con una disciplina che prende il nome di epigenetica. Ritorniamo al paragone del "manuale di istruzioni": ci sono alcuni capitoli (geni) che possono non essere sempre letti o meglio la loro informazione viene letta e utilizzata dalla cellula a seconda di un bisogno specifico e, quindi, dell'interazione con l'ambiente.

Per esempio, sappiamo che il fumo di sigaretta in gravidanza può determinare nel nascituro alterazioni epigenetiche che modulano l'espressione di geni specifici. In questo caso l'ambiente non modifica il DNA ma la modalità con cui deve essere letto o non letto un tratto di DNA, ovvero un gene. Tutti gli esseri umani alla fine hanno una sequenza del DNA abbastanza simile e, se continuiamo ad usare il paragone del libro, possiamo dire che tutti siamo "scritti" in maniera simile. Quando leggo un libro però posso creare nella mia mente immagini diverse di ciò che è descritto rispetto ad un'altra persona che lo ha letto in precedenza o che lo leggerà in futuro.